



**INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
QUÍMICA**

**Uso da metodologia de cicloadição entre azida-alcino
catalisada por cobre na síntese de bis-triazóis
simétricos. Investigação de suas propriedades físicas,
biológica e como ligantes**

Tese de Doutorado

Ravir Rodrigues Farias

Orientador: Prof. Dr. Maurício Moraes Victor

Salvador

2019

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM QUÍMICA**

Uso da metodologia de cicloadição entre azida-alcino catalisada por cobre na síntese de bis-triazóis simétricos. Investigação de suas propriedades físicas, biológica e como ligantes

Ravir Rodrigues Farias

Tese avaliada pelo Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para à obtenção do grau de Doutor em Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Maurício Moraes Victor

Salvador

2019

Rodrigues Farias, Ravir

Uso da metodologia de cicloadição entre azida-alcino catalisada por cobre na síntese de bis-triazóis simétricos. Investigação de suas propriedades físicas, biológica e como ligantes / Ravir Rodrigues Farias. -- Salvador, 2019.

179 f. : il

Orientador: Maurício Moraes Victor.

Tese (Doutorado - Doutorado - Pós-graduação em Química) -- Universidade Federal da Bahia, Universidade Federal da Bahia, 2019.

1. Bis-triazóis simétricos. 2. Atividade biológica. 3. Ligante metálico. I. Moraes Victor, Maurício. II. Título.

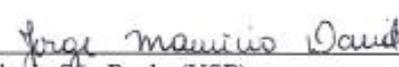
TERMO DE APROVAÇÃO
RAVIR RODRIGUES FARIAS

“USO DA METODOLOGIA DE CICLOADIAÇÃO ENTRE AZIDA-ALCINO CATALISADA POR COBRE NA SÍNTESE DE BIS-TRIAZÓIS SIMÉTRICOS. INVESTIGAÇÃO DE SUAS PROPRIEDADES FÍSICAS, BIOLÓGICA E COMO LIGANTES.”

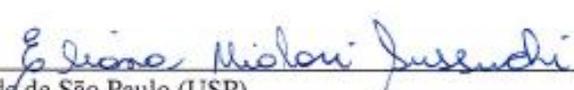
Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

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. Dr. Jorge Mauricio David 
Doutorado em Química, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Rossimiriam Pereira de Freitas 
Doutorado em Química, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Eliana Midori Sussuchi 
Doutorado em Química, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal de Sergipe

Salvador, 04 de outubro de 2019.

“Porque dele e por ele, e para ele, são todas as coisas”.

Essa tese é dedicada ao Senhor Jesus Cristo. Meu Deus, meu
Salvador!

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Maurício Victor, uma pessoa "extremamente" dedicada à pesquisa científica. Uma pessoa que contribuiu muito para minha formação científica. Pode ter certeza, professor, hoje tenho uma nova forma de ver e pensar ciência. Obrigado pelo incentivo, apoio, confiança e pelos conselhos.

À mulher da minha vida, Tamires Farias, por todo companheirismo e dedicação durante todos esses anos. Essa vitória é nossa. Te amo muito!!! Ao meu príncipe, meu filho amado, Ravir Filho, o qual alegra a minha dura rotina. Eu amo muito você.

Aos meus pais, Jurandir e Maria, exemplos de vida e dedicação. Tudo que sou agradeço a vocês, meu porto seguro aqui na Terra. Mesmo distante, carrego comigo princípios os quais aprendi desde infância. Amo muito vocês. Às minhas irmãs, Fabia e Milena, às minhas sobrinhas Stefany, Samile, Maria Cecília, Melissa e meu sobrinho Bernardo, e demais familiares, obrigado pela torcida e apoio. Ao meu primo, Hugo Farias, pelo incentivo e apoio em momentos críticos da minha vida, obrigado por acreditar em mim.

Aos meus amigos Galber e Elivana, por todo o socorro prestado nas horas difíceis. Essa tese tem muito de vocês. Nosso grupo continua firme e forte.

Todos os colegas do Laboratório CIENAM 10 pela convivência, incentivo e aprendizados compartilhados: minha irmã Maria Kuliakita (obrigado pelos conselhos), Jaqueline Reis, Juliana, Cíntia, Viviane, Gabriel, Ananda (parceira dos trabalhos), Daniel, Jaqueline Rosa, Jaqueline França, Fernando, Uchôa, Maria Vitória e Ana Clara. Agradeço a Elisângela e Jane pelos momentos de "resenha".

A minha cunhada e parceira de laboratório, Jade. Você vai longe.

Aos professores Jorge, Silvio Cunha, André e Valéria pelos ensinamentos passados. Ao grupo de pesquisa GPSQ.

Aos professores Tiago, Claudio, Artur, Rennan Geovanny, Cláudio Viegas, Marcos José, Maria Aparecida, Rossimiriam e Eliana Midori pelas colaborações. Jonatas da Universidade Federal de Sergipe pelo apoio e colaboração.

Ao professor Dr. Kleber e seus alunos: Aloísio e Nicholas (UFSCar); professor Dr. Cláudio Viegas (Alfenas). Todos estes pelas análises de RMN. Sem eles o trabalho se tornaria impossível. O professor Dr. Marcos Eberlin e o Dr. Fábio

pelas inúmeras análises de HRMS (ESI).

Aos meus amigos Elisson, Wilson, Rhuan, Neto, Jero e todos aqueles que, sem recordar nomes, acreditaram na realização desse sonho.

A todos do curso de pós-graduação em Química, Lu, Cris, Vitor e Michel, pela competência e dedicação no atendimento aos alunos.

Às agências de fomento CNPq, CAPES e FAPESB pelo apoio financeiro.

Minha eterna gratidão a todos.

FARIAS, Ravir Rodrigues. Uso da metodologia de cicloadição entre azida-alcino catalisada por cobre na síntese de bis-triazóis simétricos. Investigação de suas propriedades físicas, biológica e como ligantes. 2019. Tese (Doutorado) – Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2019.

RESUMO

A reação de cicloadição entre azida-alcino catalisada por cobre (I), conhecida por reação CuAAC, foi investigada no âmbito da síntese dos bis-triazóis simétricos a partir de diazidas e alcinos terminais. As condições para obtenção dos produtos desejados foram otimizadas: fontes do catalisador de cobre e a relação estequiométrica entre as diazidas/alcinos terminais foram investigados na metodologia CuAAC. Essa investigação teve como objetivo sintetizar os bis-triazóis simétricos e a investigação das suas propriedades físicas, biológicas e como ligantes. A manipulação permitiu a formação de bis-triazóis alquil-fenil 4-substituídos com rendimentos de moderados a excelentes. No entanto, a metodologia otimizada aplicada aos alcinos oxigenados não funcionou ou levou a produtos em baixos rendimentos. Esses bis-triazóis simétricos tiveram suas atividades antifúngicas, leishmanicida e citotoxicidade avaliadas. O melhor resultado para a atividade antifúngica foi obtido pelo bis-triazol **170** que apresentou a mesma MIC do fluconazol® ($32 \mu\text{g.mL}^{-1}$) contra *Candida krusei* ATCC 6258, um agente patogênico fúngico emergente e potencialmente multirresistente. Em virtude de sua versatilidade de atividade biológica, cinco bis-triazóis com hidroxila mostraram atividade leishmanicida entre 15,0 e 20,0%, nas concentrações de 20 e $40,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Dentre estes compostos, o derivado **172** apresentou o melhor valor de IC_{50} ($63,34 \mu\text{g.mL}^{-1}$, $182,86 \mu\text{M}$). Em relação à citotoxicidade, todos os compostos foram inativos. Também foi observado, por meio dos espectros no infravermelho, o efeito da presença e ausência de ligação de H nas bandas características do anel triazólico. Além disso, a fim de verificar a estabilidade das diazidas, foi realizado o estudo térmico utilizando a técnica de DSC, sendo que a diazida **154** apresentou um evento exotérmico na temperatura de 115°C , aproximadamente. O composto 1,3-bis(4-butil-1*H*-1,3,3-triazol-1-il)propan-2-ol **158** foi aplicado com sucesso como ligante para determinação de íons de Cu(II) através de eletrodo modificado em cultivado com tratamento de calda bordalesa, sendo o limite de detecção do método (LOD) e o limite de quantificação (LOQ) de $1,67 \times 10^{-9} \text{ mol.L}^{-1}$ e $5,05 \times 10^{-9} \text{ mol.L}^{-1}$, respectivamente, e a quantidade de íons de cobre encontrados em amostra real de foi de $8,05 \mu\text{g.kg}^{-1}$, valor dentro dos padrões estipulados pela ANVISA.

Palavras-chave: Bis-triazóis simétricos, atividade biológica, ligante metálico.

FARIAS, Ravir Rodrigues. Use of the copper catalyzed azide-alkyne cycloaddition methodology in the synthesis of symmetric bis-triazoles. Investigation of its physical, biological characteristics and as a binder. 2019. Tese (Doutorado) – Chemistry Institute, Federal University of Bahia, Salvador, 2019.

ABSTRACT

Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction, known as CuAAC reaction, has been investigated in the synthesis of symmetric bis-triazoles from terminal diazides and alkynes. The conditions for obtaining the desired products have been optimized: Copper catalyst sources and the stoichiometric relationship between terminal diazides/alkynes were investigated in the CuAAC methodology. This research aimed to symmetric bis-triazoles and the investigation of their physical, biological and ligand properties. The manipulation allowed the formation of the 4-substituted alkyl-phenyl bis-triazoles in moderate to excellent yields. However, the optimized methodology applied to oxygenated alkynes did not work or led to low yield products. The best result for antifungal activity was obtained by bis-triazole **170** which presented the same fluconazole[®] MIC (32 µg.mL⁻¹) against *Candida Krusei* ATCC 6258, an emerging and potentially multiresistant fungal pathogen. Due to its versatility of biological activity, five hydroxyl bis-triazoles showed no inhibition of leishmanicidal activity between 15.0 and 20.0 %, at concentrations of 20 and 40.0 µg.mL⁻¹. Among these compounds, derivative **172** presented the best value of IC₅₀ (63,34 µg.mL⁻¹, 182,86 µM). Regarding cytotoxicity, all compounds were inactive. It was also observed through infrared spectra, the effect of presence and absence of H binding on the triazole ring characteristic bands. In addition, in order to verify the stability of diazides, the thermal study was performed using the DSC technique, diazide **154** presented no exothermic event at a temperature of approximately 115.0 °C. 1,3-Bis(4-butyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl) propan-2-ol **158** was successfully applied as a binder for the determination of Cu(II) ions by electrode modified in cultivated with bordeaux treatment. The detection limit of the method (LOD) and the limit of quantification (LOQ) were 1,67x10⁻⁹ mol.L⁻¹ and 5,05x10⁻⁹ mol.L⁻¹, respectively, and the amount of ions of copper found in a real sample of was 8,05 µg.kg⁻¹, a value within the standards stipulated by ANVISA.

Key words: Symmetric bis-triazoles, biological activity, metal binder.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Reatividade e obtenção da fenilazida (1).....	20
Figura 2: Fórmula estrutural do fármaco AZT.....	21
Figura 3: Estruturas de ressonância do grupo azida.....	21
Figura 4: Os ataques nucleofílico e eletrofílico no grupo azida.....	22
Figura 5: Exemplos de reações <i>click</i> encontrados na literatura.	27
Figura 6: Representação das estruturas 1,2,3-1 <i>H</i> -triazol e 1,2,4-1 <i>H</i> -triazol.....	28
Figura 7: Primeira proposta de mecanismo para reação CuAAC.	35
Figura 8: Modelo do mecanismo proposto para a reação CuAAC com dois átomos de cobre..	37
Figura 9: Ciclo catalítico proposto para a reação CuAAC utilizando estudo de espectrometria de massas.....	40
Figura 10: Potenciais fármacos à base de 1,2,3-triazóis	41
Figura 11: Estrutura do fármaco fluconazol®.....	43
Figura 12: bi- e bis-triazóis de acordo com Xu e colaboradores.....	44
Figura 13: A estrutura do α -GalCer	47
Figura 14: A estrutura do monômero triazol do α -GalCer.....	48
Figura 15: Bis-triazóis híbridos sintetizados que exibiram atividade antimicrobiana ...	50
Figura 16: Bis-triazóis sintetizados que podem ser promissores protótipos de agentes antitumorais..	50
Figura 17: Estrutura do composto 1,3-diazida propan-2-ol (131).....	55
Figura 18: Sítios reativos da epiclorigrina (132).....	56
Figura 19: Espectro no infravermelho da 1,3-diazida propano-2-ol (131) (Filme).	58
Figura 20: Possível ligação de hidrogênio na estrutura da diazida.	59
Figura 21: Espectro de RMN de ^1H de 131 (CDCl_3 , 500MHz).	60
Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C do 131 (CDCl_3 , 125MHz).....	60
Figura 23: Estrutura do composto (146) 1,3-diazida propano.	61
Figura 24: Estrutura do composto 1,3-diazida propan-2-ona (154).	63
Figura 25: Espectro no infravermelho do composto 1,3-diazida propan-2-ona (154) (Filme).	64
Figura 26: Espectro de RMN de ^1H do 154 (CDCl_3 , 400MHz).	65
Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C do 154 (CDCl_3 , 100MHz).....	65

Figura 28: Curvas DSC para as diazidas com a razão de aquecimento de 10°C.min ⁻¹ e vazão de ar 50 mL.min ⁻¹ sob atmosfera de nitrogênio.	67
Figura 29: Espectro de RMN de ¹ H do composto 158 (CDCl ₃ , 500MHz).	76
Figura 30: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 158 (CDCl ₃ , 125MHz).	78
Figura 31: Espectro de RMN de ¹ H do composto 180 (CDCl ₃ , 400MHz).	82
Figura 32: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 180 (CDCl ₃ , 100MHz)	83
Figura 33: Espectro de RMN de ¹ H do composto 187 (DMSO-d ₆ , 400MHz).....	88
Figura 34: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 187 (DMSO-d ₆ , 100MHz).....	89
Figura 35: Espectro no infravermelho do composto 160 (KBr).	90
Figura 36: Espectro no infravermelho do composto 180 (KBr).	90
Figura 37: Espectro no infravermelho do composto 187 (KBr)	91
Figura 38: Diferença entre as estruturas dos bis-triazóis em relação aos espectros no IV.	95
Figura 39: Estrutura mais estável da molécula 160 obtida usando cálculo de otimização de geometria no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p).	95
Figura 40: O bis-triazol (160) utilizado como eletrodo seletivo para determinação de cobre (II).....	97
Figura 41: Voltamogramas de pulso diferencial de CPE na ausência de Cu ²⁺ (linha preta), CPE/BT na ausência de Cu ²⁺ (linha vermelha), CPE (linha azul) e CPE/BT (linha verde) na presença de Cu ²⁺ 1,0x10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ em condições otimizadas.....	98
Figura 42: Porcentagem de inibição do crescimento de <i>L. amazonensis</i> causada por compostos derivados de bis-triazóis.....	99
Figura 43: Comparação entre as estruturas com e sem hidroxila.....	100
Figura 44: Estruturas dos bis-triazóis 170,182 e atividades antifúngicas..	103

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Cicloadição-[3+2] com ligações insaturadas.....	20
Esquema 2: Algumas formas de obter azidas orgânicas	23
Esquema 3: Síntese de arilazida utilizando organometálicos aromáticos.....	24
Esquema 4: Conversão de aminas aromáticas em arilazida.....	24
Esquema 5: Reação S _N 2 para obtenção de azidas orgânicas utilizando micro-ondas....	25
Esquema 6: Reações típicas de <i>click</i> para produzir a) 1,2,3-triazol (36) e b) tiol-eno (42)	28
Esquema 7: Reação de Huisgen clássica entre uma azida e um alcino terminal para formar dois regioisômeros	29
Esquema 8: A reação <i>click</i> catalisada por Cu(I) para formar exclusivamente o regioisômero-1,4.....	29
Esquema 9: A reação <i>click</i> catalisada por rutênio para formar exclusivamente o regioisômero 1,2,3-triazol-1,5-dissubstituído.....	30
Esquema 10: A reação <i>click</i> catalisada por complexo de rutênio (49).....	30
Esquema 11: Síntese do 1,2,3-triazol-1,5-dissubstituídos catalisada por níquel (NiAAC).	31
Esquema 12: Cicloadição catalisada por cobre e um agente redutor.	31
Esquema 13: Uso de ultrassom na reação <i>click</i>	32
Esquema 14: Primeira reação de cicloadição 1,3-dipolar.	33
Esquema 15: Representação de um processo concertado em uma reação de cicloadição 1,3-dipolar....	33
Esquema 16: Formação do acetileto de cobre.....	36
Esquema 17: Demonstração da formação das ligações C-N na reação do acetileto de cobre e azida orgânica.	37
Esquema 18: Estudo isotópico realizado por Fokin e colaboradores.....	38
Esquema 19: Síntese de compostos bis-triazólicos baseada em compostos biarílicos..	46
Esquema 20: Procedimento para síntese do agente citotóxico.....	47
Esquema 21: Síntese de dímeros bis-triazólicos ativadores das células <i>i</i> NKT.....	48
Esquema 22: Bis-triazol (110) sintetizado a partir de aminoglicosídeos. O composto (111) é o antibiótico canamicina..	49
Esquema 23: Três tipos diferentes de compostos bis-triazólicos.....	51

Esquema 24: Síntese de bis-triazol do tipo de ligação N-C	52
Esquema 25: Esquema geral da síntese dos bis-triazóis.	54
Esquema 26: Síntese do composto 1,3-diazida propan-2-ol (131).....	55
Esquema 27: Ataque nucleofílico pela água em condições ácidas no carbono metilênico do epóxido na epícloridrina.	57
Esquema 28: Ataque nucleofílico do íon hidroxila em condição alcalina em fase aquosa no epóxido da epícloridrina	57
Esquema 29: Proposta do mecanismo para a síntese de 131	58
Esquema 30: Síntese da 1,3-diazida propano (146).	61
Esquema 31: Proposta do mecanismo da tosilção do diol (147) e formação do bis-tosilado (148).....	62
Esquema 32: Proposta do mecanismo de formação da diazida (146).....	62
Esquema 33: Síntese da 1,3-diazida propan-2-ona (154).....	63
Esquema 34: Possível modelo de decomposição da diazida (154).	68
Esquema 35: Síntese do bis-triazóis via metodologia CuAAC.....	69
Esquema 36: A reação teste para otimizar a reação.	69
Esquema 37: Síntese do bis-triazol 174 utilizando a metodologia adaptada de Lipshutz.	75
Esquema 37: Síntese de novos bis-triazóis partindo do composto 1,3-diazida propano (146)..	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Triagem de fonte de cobre a ser usada na reação CuAAC	70
Tabela 2: Triagem de fonte de cobre para reação CuAAC com alcinos oxigenados	70
Tabela 3: Triagem da estequiometria do hex-1-ino (159)	72
Tabela 4: Variando o solvente	73
Tabela 5: Síntese dos bis-1,2,3-triazóis	73
Tabela 6: Comparação das metodologias de Sharpless e Lipshutz para síntese do bis-triazol simétrico oxigenado 174	76
Tabela 7: Sinais de RMN de ^1H dos compostos 169-174	78
Tabela 8: Sinais de RMN de ^{13}C dos compostos 169-174	79
Tabela 9: Rendimento dos bis-triazóis sintetizados	80
Tabela 10: Sinais de RMN de ^1H dos compostos da série 180-184	83
Tabela 11: Sinais de RMN de ^{13}C dos compostos da série 180-184	84
Tabela 12: Triagem variando a fonte de cobre	85
Tabela 13: Triagem variando a concentração do hex-1-ino (159)	86
Tabela 14: Síntese dos bis-triazóis carbonilados	86
Tabela 15: Comparação entre as bandas referentes aos anéis 1,2,3-triazólicos dos compostos	92
Tabela 16: Resultados do teste de extração	96
Tabela 17: Concentrações inibitórias mínimas (MIC; $\mu\text{g.mL}^{-1}$) dos bistriazóis simétricos com hidroxila contra fungos patogênicos para humanos	101
Tabela 18: Concentrações inibitórias mínimas (MIC; $\mu\text{g.mL}^{-1}$) dos bistriazóis simétricos sem hidroxila contra fungos patogênicos para humanos	102

Sumário

1. Introdução.....	19
1.1 - Azidas orgânicas.....	19
1.1.1 - Propriedades físico-químicas das azidas orgânicas	21
1.1.2 - Síntese das azidas orgânicas	23
1.2 – <i>Click chemistry</i>	25
1.3 - Uso de <i>click chemistry</i> na síntese de 1,2,3-triazóis	28
1.3.1 - Mecanismo da reação CuAAC.....	33
1.3.2 - Aplicação de 1,2,3-triazóis em atividade biológica	40
1.4 - Bis-triazóis.....	42
1.4.1 - Aplicações de bis-triazóis	44
1.4.2 - Bis-triazóis com atividades biológicas.....	45
1.4.3 - Metodologia para a síntese dos bis-triazóis	50
2 - Objetivos gerais.....	53
2.1 - Objetivos específicos.....	53
3 - Resultados e Discussão	54
3.1 - Síntese das diazidas	54
3.1.1 - Síntese da 1,3-diazida propan-2-ol	55
3.1.2 - Síntese da 1,3-diazida propano	61
3.1.3 - Síntese da 1,3-diazida propan-2-ona.....	62
3.1.4 - Análise térmica das diazidas.....	66
3.2 - Síntese dos bis-triazóis	68
3.2.1 - Síntese dos bis-triazóis partindo da diazida contendo hidroxila.....	68
3.2.2 - Síntese dos bis-triazóis partindo da 1,3-diazida propano.....	80
3.2.3 - Síntese dos bis-triazóis partindo da 1,3-diazida propan-2-ona	84
3.3 - Análise na região do infravermelho dos bis-triazóis sintetizados	89
3.4 - Teste de extração do cobre	92
3.5 - Uso do bis-triazol como ligante na detecção de cobre	94
3.6 - Aplicabilidade biológica dos bis-triazóis	98
3.6.1 - Atividade <i>in vitro</i> contra promastigotas de <i>Leishmania amazonensis</i>	99
3.6.2 - Atividade antifúngica.....	101
3.2.3 - Citotoxicidade	103
4.0 – Conclusão	104

5.0 - Parte Experimental	108
--------------------------------	-----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

R-N₃ - Azida orgânica

AZT - Azidonucleosídeo

AIDS - Síndrome da imunodeficiência adquirida

ArN₃ - Azida orgânica aromática

TsN₃ - Toluenossulfonazida

S_N2 - Reação de substituição nucleofílica de segunda ordem

CuAAC - Cicloadição entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre (I)

DNA - Ácido desoxirribonucleico

RuAAC - Cicloadição entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por rutênio.

NiAAC - Cicloadição entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por níquel

Cu(I) - Cobre (I)

Cu(II) - Cobre (II)

)))) - ultrassom

ESI-EM - Espectrometria de massas com ionização por “electrospray”.

DIPEA – Diisopropiletilamina

EDTA - ácido etilenodiamino tetra-acético

DMF - Dimetilformamida

HRMS (EI) Espectrometria de massas de alta resolução (impacto eletrônico)

IV - Infravermelho

J - Constante de acoplamento em Hz

Lit - Literatura

Cat - Catalisador

Rend - Rendimento

DSC - Calorimetria exploratória diferencial

M⁺ - Íon molecular

Me – Metila

MO – Micro-ondas

PF - Ponto de fusão

Ph - Fenil

MeCN - Acetonitrila

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

TMV - Vírus do mosaico do tabaco

ppm - Partes por milhão

DMSO-d₆ - dimetilsulfóxido deuterado

R_f – Fator de retenção

RMN de ¹H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ¹³C - Ressonância magnética nuclear de carbono 13

THF - Tetrahidrofurano

TMS – Tetrametil-silano

TsCl - Cloreto de *p*-toluenossulfonila

δ - Deslocamento químico

ΔH - Variação de entalpia

Hz - Hertz

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

IC₅₀ - Concentração inibitória de 50%

1. Introdução

1.1 - Azidas Orgânicas

Diversos relatos sobre azidas são encontrados na literatura. Em 1864, Peter Griess sintetizou a fenilazida (**1**), iniciando-se, assim, a química das azidas orgânicas (R-N₃) (**11**).¹ Anos mais tarde, surgiu o rearranjo de Curtius, definido pela primeira vez por Theodor Curtius, e que relata o rearranjo de compostos acil azidas para os correspondentes isocianatos e o uso do grupo HN₃ na síntese de moléculas, em 1890.² A partir deste momento, diversas reações orgânicas foram desenvolvidas e aplicadas utilizando acil, aril e alquil azidas, principalmente nas décadas 1950 e 1960.

Azidas (R-N₃) (**11**) são compostos sintéticos, sem ocorrência natural. Ainda assim, várias azidas orgânicas têm sido amplamente aplicadas em diversas áreas científicas. Graças à sua reatividade química (ricas em elétrons), e aos tipos de reações que este grupo de compostos realizam, tais como cicloadição de Huisgen, reação de Staudinger/*aza*-Wittig, rearranjo de Schmidt, redução de Sundberg, reação de Ugi, Boyer e Hassner, além de outras classes de compostos que podem ser obtidos com excelentes rendimentos, as azidas despertaram o interesse dos químicos orgânicos sintéticos.^{3,4}

Por exemplo, a fenilazida (**1**) tem mostrado grande versatilidade em síntese orgânica, tanto na transformação para outros grupos funcionais (aminas, etc.), como na obtenção de heterociclos contendo nitrogênio (derivados de azóis, triazinas, aminas, nitrenos entre outros) (**Figura 1**).^{4,5} Embora haja o caráter explosivo de algumas azidas (são térmica e fotoquimicamente instáveis, além de serem consideradas altamente energéticas),^{6,7} a fenilazida (**1**) apresentou boa estabilidade, sendo possível sua preparação, bem como sua vasta utilização em química. Dentre as aplicações da fenilazida (**1**), destaca-se seu uso como bloco de construção na síntese de triazóis (**7**) (**Figura 1**).

¹ Griess, P. On a New Class of compounds in which Nitrogen is substituted for Hydrogen. *Proc. R. Soc. London*, **1864**, *13*, 375-384.

² Curtius, T. Ueber Stickstoffwasserstoffsäure (Azoimid) N₃H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, *23*, 3023-3033.

³ Boyer, J. H.; Canter, F. C. Alkyl and Aryl Azides. *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 1-57.

⁴ Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. Organic Azides: Na Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *51*, 5188-5240.

⁵ Chiba, S. Application of Organic Azides for the Synthesis of Nitrogen-Containing Molecules. *Synlett*, **2012**, *23*, 21-44.

⁶ Hassner, A.; Stern, M.; Gottlieb, H. E. Utility of a Polymeric Azide Reagent in the Formation of Di- and Triazidomethane. Their NMR Spectra and the X-ray Structure of Derived Triazoles. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2304-2306.

⁷ Lapointe, G.; Kapat, A.; Weidner, K.; Renaud, P. Radical azidation reactions and their application in the synthesis of alkaloids. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1633-1641.

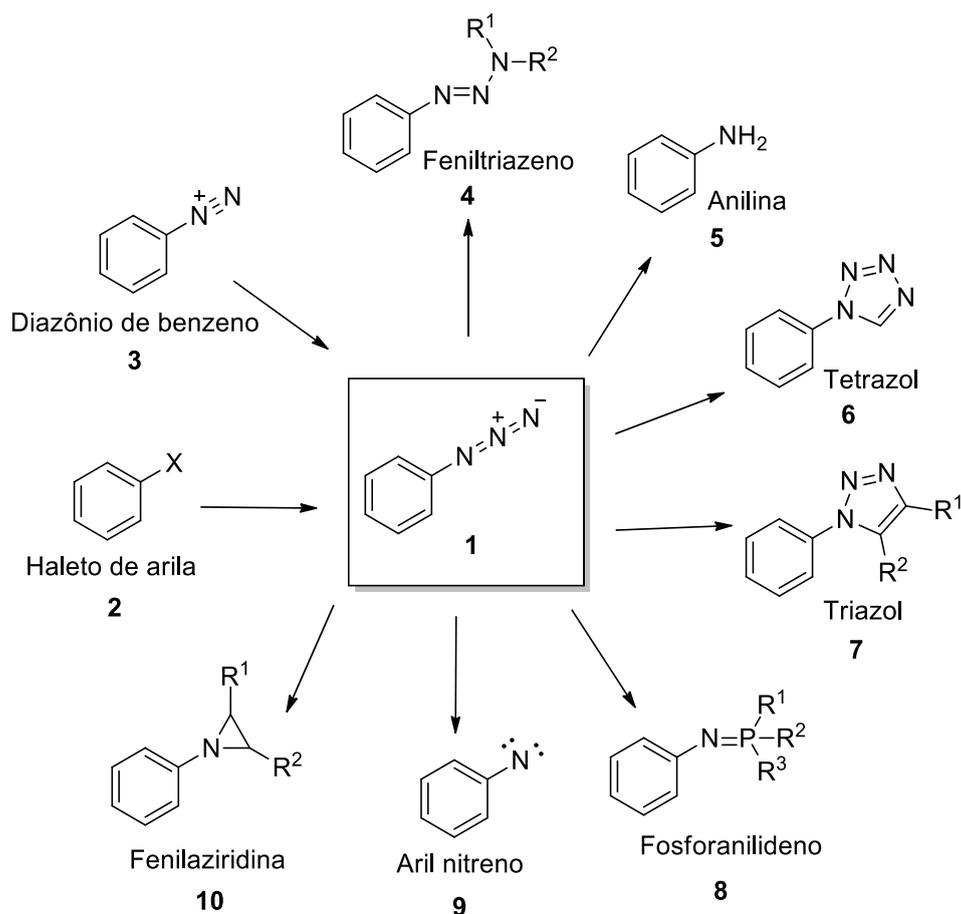
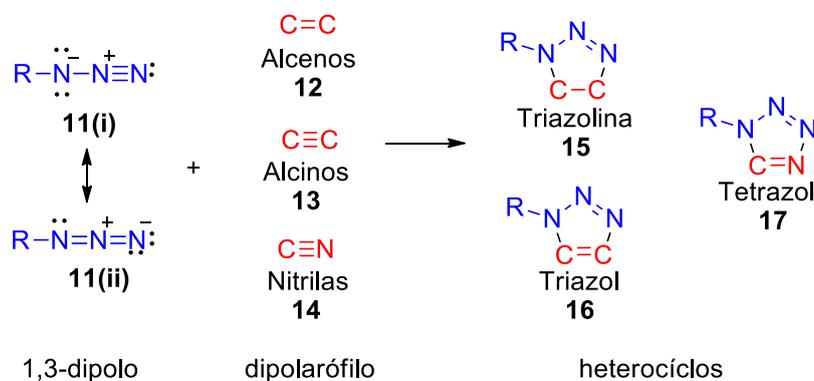


Figura 1: Reatividade e obtenção da fenilazida (1).

Por causa do seu caráter 1,3-dipolar e de sua reatividade química, as azidas orgânicas (**11(i)** e **11(ii)**) sofrem cicloadição-[3+2] com ligações insaturadas, tais como alcenos (**12**), alcinos (**13**) e nitrilas (**14**) para formar triazolinas (**15**), triazóis (**16**) e tetrazóis (**17**) (**Esquema 1**), respectivamente.⁵



Esquema 1: Cicloadição-[3+2] com ligações insaturadas.

Esta classe de moléculas tem despertado interesses da indústria depois do surgimento da síntese dos heterociclos, como triazóis (**16**) e tetrazóis (**17**), e por causa das suas propriedades farmacêuticas e sua capacidade como agentes explosivos.⁴ Um exemplo bem conhecido é o fármaco azidonucleosídeo, também chamado de AZT (**18**), “azidotimidina”, utilizado internacionalmente para o tratamento de pacientes portadores de AIDS. Tal composto é comercializado com o nome de retrovir[®] (**Figura 2**).⁴

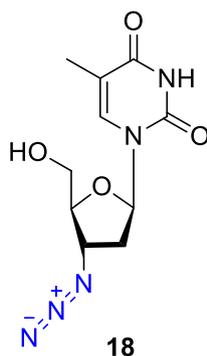


Figura 2: Fórmula estrutural do fármaco AZT.

1.1.1 - Propriedades físico-químicas das azidas orgânicas

Algumas propriedades físico-químicas, de acordo com as estruturas canônicas do grupo azida ($R-N_3$) (**11**) (**Figura 3**), podem ser esclarecidas com base na estrutura mesomérica polar. As estruturas de ressonância (**ii** e **i**), propostas por Pauling,⁸ esclarecem a facilidade na decomposição para o correspondente nitreno e nitrogênio, bem como a reatividade em reações de cicloadição 1,3-dipolar.⁵

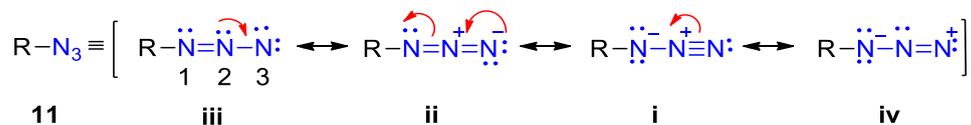


Figura 3: Estruturas de ressonância do grupo azida.

A regioselectividade dessas reações com nucleófilos e eletrófilos é elucidada com base na estrutura mesomérica (**iv**), o ataque nucleofílico ocorre no N^3 e o eletrófilo é atacado pelo N^1 (**Figura 4**).

⁸ Pauling, L.; Brockway, L. O. The Adjacent Charge Rule and the Structure of Methyl Azide, Methyl Nitrate, and Fluorine Nitrate. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 13-20.

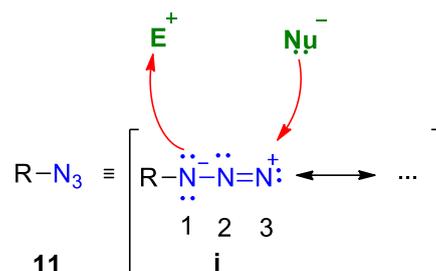


Figura 4: Os ataques nucleofílico e eletrofílico no grupo azida.

Um problema relacionado às azidas é seu caráter potencialmente explosivo, principalmente na preparação das azidas de pequena massa molecular.⁶ A azida de hidrogênio, HN_3 , também chamada de ácido hidrazóico, é altamente explosiva à temperatura e pressão ambientes, bem como a maioria das azidas, que também são instáveis e explosivas, se decompondo e liberando gás nitrogênio, necessitando de pouquíssima energia para tal (pressão, impacto ou calor).^{4,5} Os sais de azida contendo metais pesados são muitos empregados na tecnologia de explosivos com a função de detonadores. A azida de sódio (NaN_3) é sensível a colisão, sendo assim, muito aplicada em *airbags* dos veículos automotivos, e se decompõe em sódio e gás nitrogênio, ao detonar.

Apesar da instabilidade de tais compostos, as azidas orgânicas aromáticas (ArN_3) são bastantes estáveis em relação às azidas alquílicas e, por isso, auxiliam em diferentes áreas científicas tais como síntese orgânica, biológica e industrial. Sendo assim, elas são aplicadas em marcadores de fotoafinidade, polímeros condutores, dendrímeros, nanomateriais e ativação de superfícies poliméricas por luz, por exemplo.⁹

Como já foi mencionado, o grupo azida é tradicionalmente considerado explosivo. O calor de formação é 205-208 kcal/mol, logo uma grande quantidade de energia pode ser liberada na decomposição destes compostos. Contudo, quando a cadeia carbônica é suficientemente grande, as azidas perdem suas características explosivas. Acredita-se que a razão $(\text{C}+\text{O})/\text{N}=3/1$ seja o limite de estabilidade para trabalhar com tais compostos, ou seja, deve-se levar em consideração que o número de átomos de nitrogênio não exceda o número de átomos de carbonos mais oxigênio.¹⁰

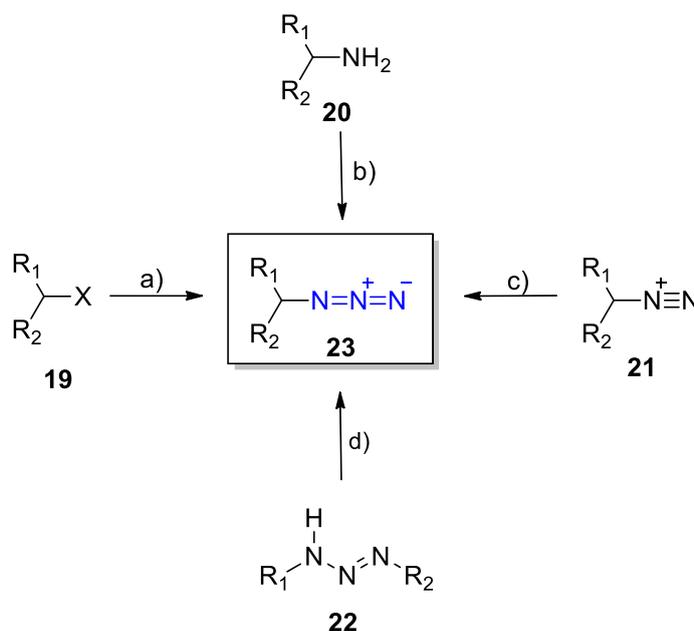
⁹ Hino, K. N.; Omori, A. T. Método de Síntese de Azidas Aromáticas Usando Vinagre. *Quim. Nova.* **2015**, *1*, 156-158.

¹⁰ Smith, P. A. The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds. *New York Amsterdam*, **1966**, 211-261.

1.1.2 - Síntese das azidas orgânicas

As azidas orgânicas podem ser obtidas a partir de várias metodologias distintas, sendo alguns exemplos de preparações (**Esquema 2**):⁵

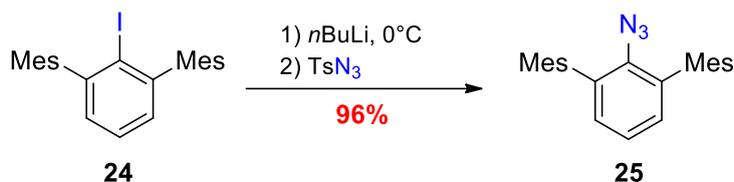
- Introdução do grupo N₃ (substituição);
- Introdução do grupo N₂ (transferência de diazo);
- Introdução de um átomo de nitrogênio (diazotação);
- Clivagem de triazinas e compostos análogos.



Esquema 2: Algumas formas de obter azidas orgânicas.

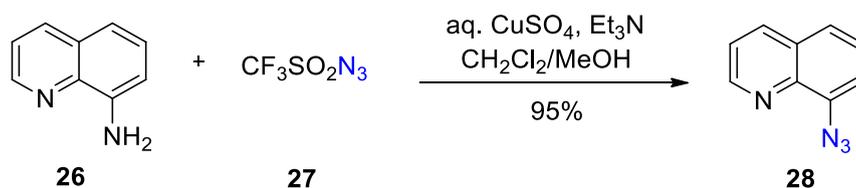
Existem duas classes de compostos de azida mais importantes: as aril- e alquilazidas. Na literatura não são encontrados muitos métodos para obtenção de arilazidas. Uns dos exemplos adotados para essa síntese são reações de organometálicos aromáticos utilizando TsN₃, que reage com reagentes de Grignard ou lítio (**Esquema 3**).¹¹ Nas últimas décadas, várias metodologias de preparação de arilazidas utilizando organometálicos foram desenvolvidas.

¹¹ Gavenonis, J.; Tilley, T. D. Tantalum Alkyl and Silyl Complexes of the Bulky (Terphenyl)imido Ligand [2,6-(2,4,6-Me₃C₆H₂)₂C₆H₃Nd]²⁻ ([Ar**NH*)Ta(H)(OSO₂CF₃)], Which Reversibly Transfers Hydride to na Aromatic Ringo f The Arylamide Ligand. *Organometallics*, **2002**, *21*, 5549-5563.



Esquema 3: Síntese de arilazida utilizando organometálicos aromáticos.

Arilazidas também podem ser preparadas a partir de aminas aromáticas (anilinas), com triflil azida (**27**). A reação ocorre em condições brandas e com altos rendimentos, e por isso, é um método muito utilizado para preparação de azidas aromáticas. Como exemplo, foi utilizado o reagente triflil azida (**27**) para reagir com 8-aminoquinolina (**26**), mais uma mistura de diclorometano e metanol na presença de trietilamina e sulfato de cobre, para produzir a 8-azidoquinolina (**28**) (**Esquema 4**).¹²



Esquema 4: Conversão de aminas aromáticas em arilazida.

Outra forma de obtenção de azidas orgânicas é por meio da segunda classe de compostos azida mais importante: alquilazidas. Tais compostos são obtidos com facilidade por meio de reação de substituição nucleofílica (S_N2) empregando íons azoteto, altamente nucleofílicos, e haletos de alquila que possuem halogênio que é um bom grupo abandonador. Dentre os íons azoteto, a azida de sódio (NaN_3) é a fonte mais utilizada, seguida por azoteto de tetraalquilamônio e polímeros de azidas. Todavia, esses métodos requerem longos tempos de reação, são baixos rendimentos e fazem uso de solventes halogenados.^{5,13}

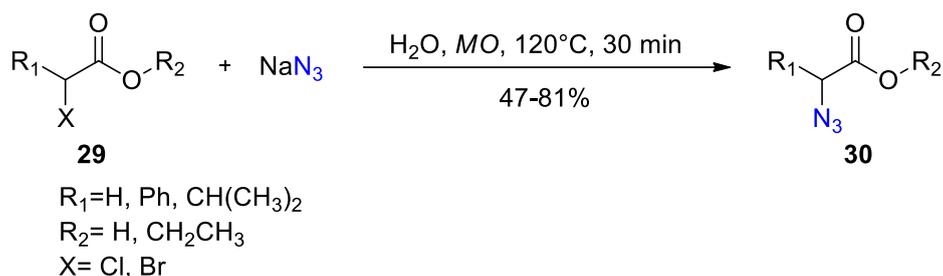
Um exemplo de otimização para síntese de várias azidas orgânicas de forma prática, rápida e eficiente, foi desenvolvida em 2006 por Varma e colaboradores,¹⁴ (**Esquema 5**) no qual foram obtidas α -azido ésteres (**30**) a partir de haletos orgânicos (**29**) e NaN_3 , em água como solvente, na ausência de catalisador e empregando como fonte de

¹² Liu, Q.; Tor, Y. Simple Conversion of Aromatic Amines into Azides. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2571-2572.

¹³ Schroen, M.; Bräse, S. Polymer-bound diazonium salts for the synthesis of diazoacetic esters. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 12186-12192.

¹⁴ Ju, Y.; Kumar, D.; Varma, R. S. Revisiting Nucleophilic Substitution Reactions: Microwave-Assisted Synthesis of Azides, Thiocyanates, and Sulfones in an Aqueous. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6697-6700.

energia irradiação por micro-ondas.



Esquema 5: Reação S_N2 para obter azidas orgânicas utilizando micro-ondas.

Além destes métodos, outras metodologias são utilizadas na síntese de azidas orgânicas de forma acessíveis (reagentes baratos e facilmente disponíveis) e seguros (menor risco de explosão).

1.2 - Click chemistry

O termo *click chemistry* foi desenvolvido por K. Barry Sharpless¹⁵, do Instituto de Pesquisa Scripps, com o objetivo de propor uma filosofia eficaz para obtenção de novas moléculas de forma rápida, simples e muito eficiente. Além disso, são reações consideradas termodinamicamente favoráveis para alcançar um produto específico. Tal procedimento deve atender a um conjunto de critérios rigorosos.

Em conformidade com Sharpless, para uma reação ser classificada como *click chemistry* são necessários alguns fatores, como: deve ser modular; estereoespecífica; ser realizada facilmente; com altos rendimentos; gerar subprodutos inofensivos podendo ser removidos sem o uso de cromatografia; métodos sintéticos projetados para maximizar a incorporação de toda a massa dos reagentes no produto (economia atômica); não usar solventes ou usar solventes atóxicos e de fácil remoção, de preferência água; o processo dever ser insensível a oxigênio e água, ou seja, não demandar cuidados especiais.^{15,16} Esses e outros fatores contribuem para uma maior procura por reações do tipo *click*, tornando-as mais atraentes.

Esta estratégia é muito útil na obtenção de compostos para diversas áreas do

¹⁵ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

¹⁶ Kappe, C. O.; Eycken, E. V. der. Click chemistry under non-classical reaction conditions. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1280-1290.

conhecimento, tais como: química medicinal,^{17,18,19} bioconjugação,^{20,21} química dos materiais^{22,23} e química supramolecular.^{24,25,26}

Com isso, a *click chemistry* passou a ser conhecida como um novo protocolo para transformação de biomoléculas, tornando-se portanto, uma forma para modificação do DNA, de proteínas, preparação de conjugados e marcadores fluorescentes de peptídeos, proteínas e anticorpos, por exemplo, para o uso de proteínas modificadas por alcinos ou azidas para a preparação de conjugados com DNA, imobilização de biomoléculas em praticamente qualquer fase sólida, ou seja, modificações em superfícies sólidas, dentre outras.^{27,28,29}

De todas as reações que se enquadram nesta filosofia *click* proposto por Sharpless, a cicloadição entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre (I), conhecida como reação CuAAC (**36**) é, sem dúvida, o principal exemplo de uma reação *click*. Outros exemplos são encontrados na literatura, com ênfase nas reações de abertura nucleofílica de epóxidos (**32**), cicloadição de Diels-Alder (**38**), adições a ligações múltiplas carbono-carbono, dentre outras (**Figura 5**).²¹

¹⁷ Marshall, A. J.; Lin, J. M.; Grey, A.; Reid, I. R.; Cornish, J. Denny, W. A. Long-chain triazolyl acids as inhibitors of osteoclastogenesis. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4112 - 4119.

¹⁸ Lauria, A.; Delisi, R.; Mingoia, F.; Terenzi, A.; Martorana, A.; Barone, G.; Almerico, A. M. 1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed with Biological Activity through 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3289 - 3306.

¹⁹ Gonzaga, D. T. G.; Rocha, D. R.; Silva, F. C.; Ferreira, V. F. Recent Advances on the Synthesis of New Antimycobacterial Agents Based on the 1H-1,2,3-Triazoles. *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, *13*, 2850 - 2865.

²⁰ Mamidyala, S. K.; Finn, M. G. In situ click chemistry: probing the binding landscapes of biological molecules. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1252 - 1261.

²¹ Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. The growing applications of click chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249-1262.

²² Whittaker, M. R.; Urbani, C. N.; Monteiro, M. J. Synthesis of 3-Miktoarm Stars and 1st Generation Mikto Dendritic Copolymers by "Living" Radical Polymerization and "Click" Chemistry. *Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11360 - 11361.

²³ Wu, P.; Malkoch, M.; Hunt, J. N.; Vestberg, R.; Kaltgrad, E.; Finn, E. K. M.G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Hawker, C. J. Multivalent, bifunctional dendrimers prepared by click chemistry. *Chem. Commun.* **2005**, 5775 - 5777.

²⁴ Hua, Y.; Flood, A. H. Click Chemistry generates privileged CH hydrogen-bonding triazoles: the latest addition to anion supramolecular chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1262 - 1271.

²⁵ Bew, S. P.; Brimage, R. A.; L'Hermite, N.; Sharma, S. V. Upper Rim Appended Hybrid Calixarenes via Click Chemistry. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3713 - 3716.

²⁶ Ni, X. L.; Wang, S.; Zeng, X.; Tao, Z.; Yamato, T. Pyrene-Linked Triazole-Modified Homooxalix[3]arene: A Unique C₃ Symmetry Ratiometric Fluorescent Chemosensor for Pb²⁺. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 552 - 555.

²⁷ Ustinov, A. V.; Stepanova, I. A.; Zatsepin, T. S.; Nozhevnikova, E. V.; Korshun, V. A. Modification of nucleic acids using [3+2]-dipolar cycloaddition of azides and alkynes. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2010**, *26*, 401-445.

²⁸ El-Sagheer, A. H.; Brown, T. Click Chemistry with DNA. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1388-1405.

²⁹ Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F. Cu(I)-catalyzed Huisgen azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition reaction in nucleoside, nucleotide, and oligonucleotide chemistry. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207-4220.

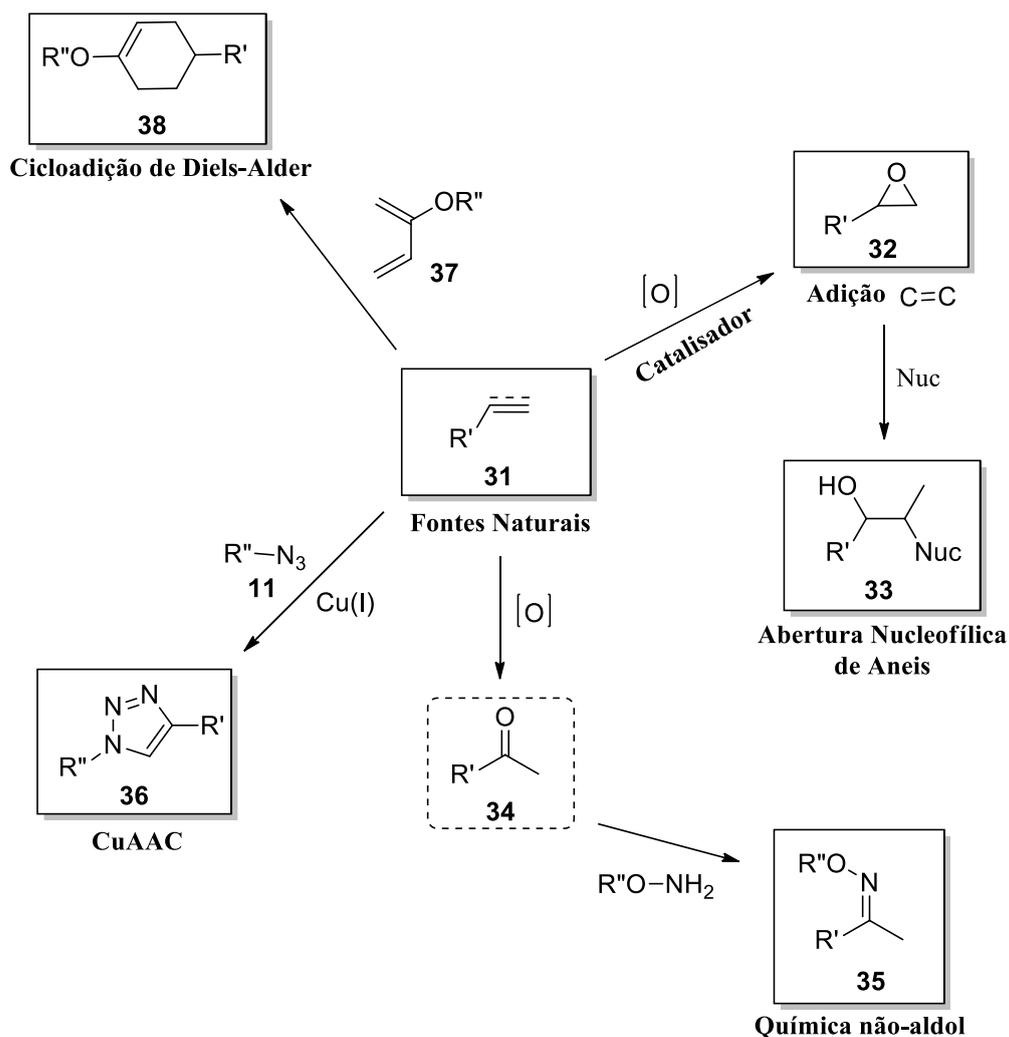


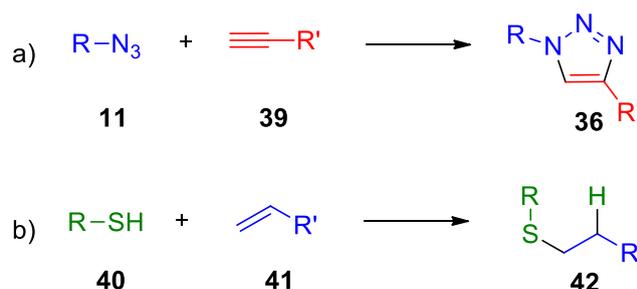
Figura 5: Exemplos de reações *click* encontradas na literatura.

Desde sua introdução, o conceito *click chemistry* tem sido amplamente aplicado, com sucesso, em diversos campos, atravessando tradicionais fronteiras disciplinares. Todavia, a maioria destes desenvolvimentos aconteceram utilizando a reação CuAAC. De fato, na última década, duas reações *click* impetraram maiores atenções, a) a reação CuAAC na produção de 1,2,3-triazóis (36) e a reação de b) tiol-eno (42) (Esquema 6).^{30,31,32}

³⁰ Chassaing, S.; Beneteaub, V.; Paleb, P. When CuAAC 'Click Chemistry' goes heterogeneous. *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, *6*, 923-957.

³¹ Hoyle, C. E.; Lowe, A. B.; Bowman, C. N. Thiol-click chemistry: a multifaceted toolbox for small molecule and polymer synthesis. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1355-1387.

³² Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. Thiol-Ene Click Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1540-1573.



Esquema 6: Reações típicas de *click* para produzir a) 1,2,3-triazol (**36**) e b) tioleno (**42**).

1.3- Uso de *click chemistry* na síntese de 1,2,3-triazóis

O triazol é uma molécula integrante da classe de compostos nitrogenados heterocíclicos de origem sintética, *i.e.*, não são encontrados na natureza.³³ Além disso, é formado por um anel de cinco membros, genericamente conhecido como do tipo azol, contendo três átomos de nitrogênio em sua composição.³⁴ Os átomos de nitrogênio no anel triazólico podem alterar de posições, sendo conhecidas duas formas isoméricas, a 1,2,3-1*H* (**43**) e a 1,2,4-1*H* (**44**) (**Figura 6**).³⁵

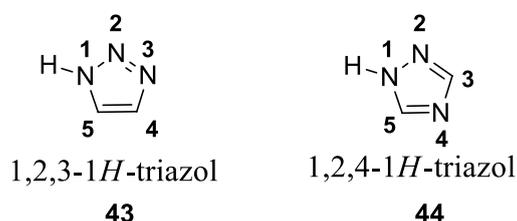


Figura 6: Representação das estruturas 1,2,3-1*H*-triazol e 1,2,4-1*H*-triazol.

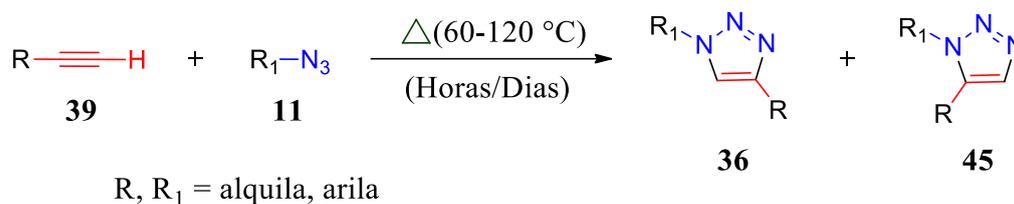
Esses compostos têm sido amplamente estudados por apresentarem um vasto campo de aplicação, como explosivos, agroquímicos e fármacos.³³ Até o presente, o 1,2,3-triazol do tipo (**43**) é o mais investigado. Tal substância pode ser sintetizada via metodologia clássica, também conhecida como cicloadição de Huisgen. A reação ocorre entre uma azida e um alcino terminal sem a utilização de catalisador, sob condições térmicas, em solventes aquosos e orgânicos, para formar uma mistura dos regioisômeros

³³ Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: Histórico, Métodos de Preparação, Aplicações e Atividades Farmacológicas. *Quim. Nova*, **2006**, *29*, 569 - 579.

³⁴ Gallardo, H.; Conte, G.; Bryk, F.; Lourenço, M. C. S.; Costa, M. S.; Ferreira, V. F. Synthesis and Evaluation of 1-Alkyl-4-phenyl-[1,2,3]-triazole Derivatives as Antimycobacterial Agent. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1285 - 1291.

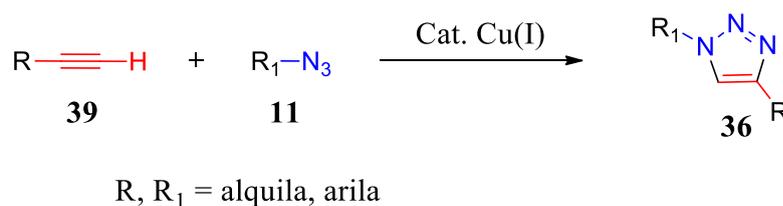
³⁵ Nath, P. S.; Ashish, P.; Rupesh, M. Triazole: a Potential Bioactive agente (Synthesis and Biological Activity). *Int. J. Res. Ay. Pharm.* **2011**, *2*, 1490 - 1494.

1,4- (**36**) e 1,5-dissubstituído (**45**) (**Esquema 7**).



Esquema 7: Reação de Huisgen clássica entre uma azida e um alcino terminal para formar dois regioisômeros.

Em 2002, dois grupos relataram de forma independente a utilização de sais de cobre (I), capaz de acelerar a reação para produzir exclusivamente o regioisômero 1,4-dissubstituído (**36**). Esta reação de cicloadição exposta acima, que forma ligação carbono-heteroátomo, foi uma das poucas reações que satisfazem as condições no que diz respeito às características da reação *click chemistry* (**Esquema 8**).^{36,37}



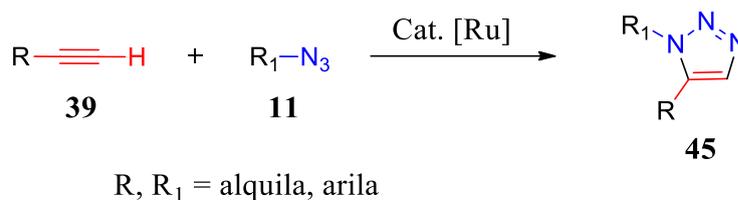
Esquema 8: A reação *click* catalisada por Cu(I) para formar exclusivamente o regioisômero-1,4.

No entanto, um método para formar exclusivamente o isômero 1,5-dissubstituído foi também desenvolvido. Em 2005, Fokin e colaboradores³⁸ mostraram ser possível trocar a fonte de cobre por rutênio na reação de cicloadição de azidas-alcinos para obter o triazol 1,5-dissubstituído (**45**) (**Esquema 9**),³⁸ um processo catalítico experimentalmente conveniente na síntese regioseletiva para obter uma gama de produtos sob atmosfera inerte e com bons rendimentos.

³⁶ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K.B. A stepwise huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

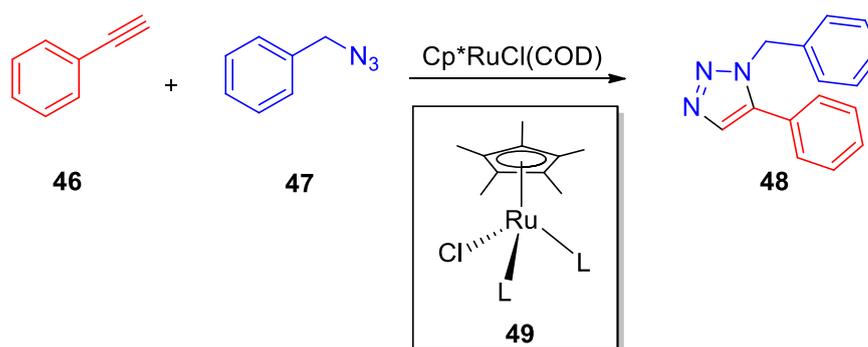
³⁷ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064

³⁸ Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.



Esquema 9: A reação *click* catalisada por rutênio para formar exclusivamente o regioisômero 1,2,3-triazol-1,5-dissubstituído.

Todavia, ao se utilizar um complexo [Cp*RuCl] (**49**) na cicloadição entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por rutênio, conhecida como RuAAC (**Esquema 10**), relatada por Vokin e Oakdale em 2012,³⁹ observou-se que o mesmo era sensível à água e ao ar, além de necessitar altas temperaturas.^{39,40,41} Com isso, o desenvolvimento de métodos compatíveis com as condições aquosas e ambientais continua sendo um desafio.



Esquema 10: A reação *click* catalisada por complexo de rutênio (**49**).

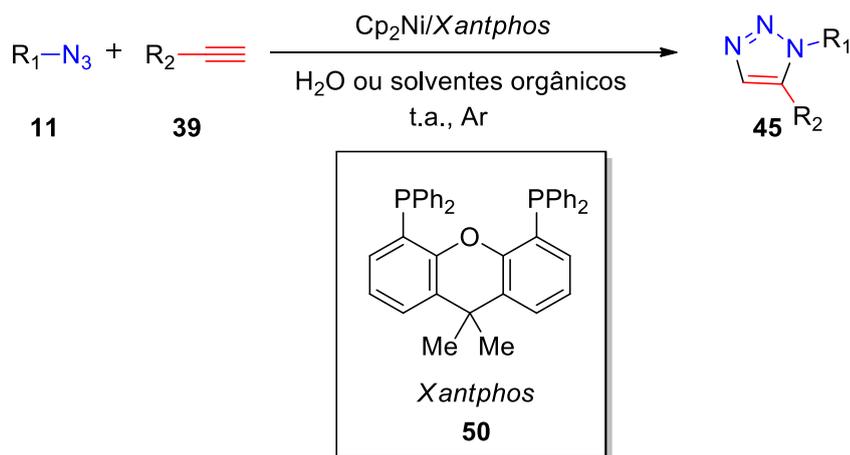
Kim e colaboradores,⁴² em 2017, relataram uma estratégia para obter 1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos empregando níquel como catalisador, ou seja, entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por níquel, NiAAC (**Esquema 11**), em sistema brando, *i.e.*, água como solvente e temperatura ambiente. Essa metodologia tem sido utilizada para funcionalização de carboidratos e aminoácidos.

³⁹ Oakdale, J. S.; Fokin, V. V.; Umezaki, S. Preparation of 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles via Ruthenium catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *Org Synth.* **2013**, *90*, 96-104.

⁴⁰ Kann, N.; Johansson, J. R.; Beke-Somfai, T. Conformational properties of 1,4- and 1,5-substituted 1,2,3-triazole amino acids-building units for peptidic foldamers. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2776-2785.

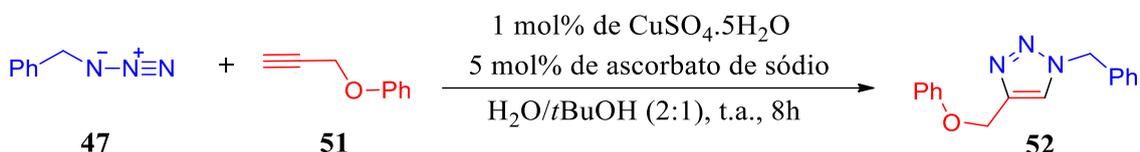
⁴¹ Johansson, J. R.; Lincoln, P.; Nord, B.; Kann, N. Sequential One-Pot Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition from Primary Alkyl Halides and Sodium Azide. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2355-2359.

⁴² Kim, W. G.; Kang, M. E.; Lee, J. B.; Jeon, M. H.; Lee, S.; Lee, J.; Choi, B.; Cal, P. M. S. D.; Kee, J.-M.; Bernardes, G. J. L.; Rohde, J.-U.; Choe, W.; Hong, S. Y. Nickel-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition To Access 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles in Air and Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12121-12124.



Esquema 11: Síntese do 1,2,3-triazol 1,5-dissubstituído catalisada por níquel (NiAAC).

O processo experimental na síntese de 1,2,3-triazóis via CuAAC é bastante robusto. Sharpless e colaboradores demonstraram que diferentes fontes de cobre e solventes podem ser utilizados, sendo que as melhores condições de reação foram a geração de Cu(I) *in situ* por meio do uso de um sal de Cu(II) e um agente redutor, como ascorbato de sódio, realizada à temperatura ambiente e com a combinação de água e *tert*-butanol como solventes (**Esquema 12**).³⁶



Esquema 12: Cicloadição catalisada por cobre e um agente redutor.

Além disso, os compostos triazólicos podem ser obtidos empregando várias técnicas não convencionais. Por exemplo, a utilização de micro-ondas^{43,44,45,46,47,48} tem despertado muito interesse para sintetizar os compostos triazólicos por diminuir o tempo

⁴³ Lou\u00e9rat, F.; Bougrin, K.; Loupy, A.; Retana, A. M. O.; Pagalday, J.; Palacios, F. Cycloaddition Reactions of Azidomethyl Phosphonate with Acetylenes and Enamines. Synthesis of Triazoles. *Heterocycles* **1998**, *48*, 161-170.

⁴⁴ Katritzky, A. R.; Singh, S. K. Synthesis of *C*-Carbamoyl-1,2,3-triazoles by Microwave-Induced 1,3-Dipolar Cycloaddition of Organic Azides to Acetylenic Amides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9077-9079.

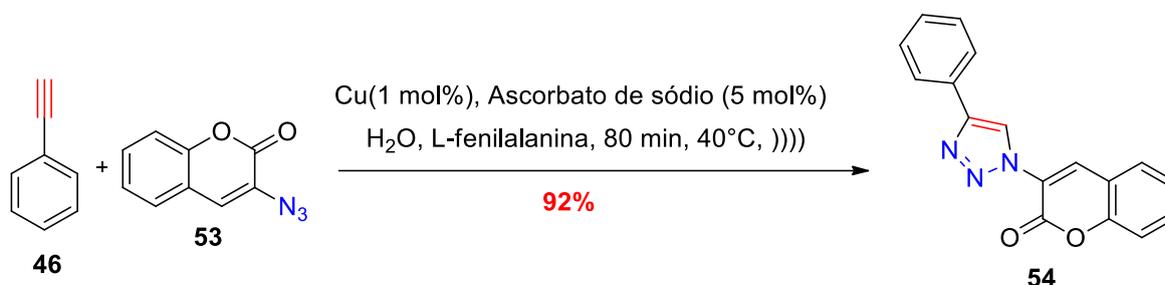
⁴⁵ Katritzky, A. R.; Zhang, Y.; Singh, S. K.; Steel, P. J. 1,3-Dipolar cycloadditions of organic azides to ester or benzotriazolylcarbonyl activated acetylenic amides. *ARKIVOC*. **2003**, xv, 47-64.

⁴⁶ Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. A Microwave-Assisted Click Chemistry Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles via a Copper(I)-Catalyzed, Three-Component Reaction. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223-4225.

⁴⁷ Savin, K. A.; Robertson, M.; Gernert, D.; Green, S.; Hembre, E. J.; Bishop, J. A study of the synthesis of triazoles using microwave irradiation. *Mol. Divers.* **2003**, *7*, 171-174.

⁴⁸ Gao, Y.; Lam, Y. [3+2] Cycloaddition Reactions in the Synthesis of Triazolo[4,5-b]pyridin-5-ones and Pyrrolo[3,4-b]pyridin-2-ones. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 327-332

de reação de forma substancial. Recentemente, Gupta e colaboradores⁴⁹ utilizaram o método de sonoquímica (a partir de ultrassom) verde na síntese regioselectiva de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos fluorogênicos via reação *click*. Como ligante promotor solúvel em água os autores utilizaram a *L*-fenilalanina (**Esquema 13**). O uso de ultrassom na reação de cicloadição 1,3-dipolar é menos conhecido que o de microondas.



Esquema 13: Uso de ultrassom na reação *click*.

A utilização de micro-ondas e ultrassom são alternativas às reações realizadas com aquecimento de forma convencional, ou seja, uso exclusivo de calor como fonte de energia, e tem-se mostrado uma opção muito econômica em termos de tempos reacionais e gastos implícitos à reação, pois em muitos casos possibilita reações sem uso de solvente ou sistemas com solventes ambientalmente limpos.

Além dessas metodologias, Kappe e colaboradores⁵⁰ sintetizaram compostos triazólicos via reação multicomponente de Ugi sequencial azida/alcino, catalisada por cobre, para geração em fluxo contínuo de peptídeos cíclicos. Bandu e colaboradores⁵¹ desenvolveram uma nova classe de sistemas de poliéter e macrociclos contendo as unidades 1,2,3-triazóis, e tais compostos foram investigados via reação de azidação direta seguida pela reação *click* a partir de álcoois alílicos e benzílicos, em sistema reacional *one pot*.

Os 1,2,3-triazóis podem também ser sintetizados por outras metodologias sintéticas clássicas ou mais recentes, tais como: via osazona;^{52,53} via ciclização

⁴⁹ Jain, Y.; Kumari, M.; Gupta, R. Sonochemical synthesis of fluorescent 1,4-disubstituted triazoles using *L*-phenylalanine as an accelerator ligand in aqueous media. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1215-1220.

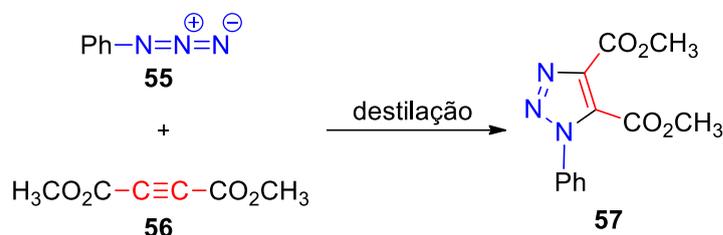
⁵⁰ Salvador, C. E. M.; Pieber, B.; Neu, P. M.; Torvisco, A.; Andrade, C. K. Z.; Kappe, C. O. A Sequential Ugi Multicomponent/Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Approach for the Continuous Flow Generation of Cyclic Peptides. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4590-4602.

⁵¹ Naveen; Babu, S. A.; Aslam, N. A.; Sandhu, A.; Singh, D. K.; Rana, A. Direct azidation of allylic/benzylic alcohols and ethers followed by the click reaction: one-pot synthesis of 1,2,3-triazoles and 1,2,3-triazole moiety embedded macrocycles. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 7026-7045.

⁵² Riebsomer, J. L.; Sumrell, G. 2-Phenyl-2,1,3-triazole-4-carboxaldehyde and derivatives. *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 807-814.

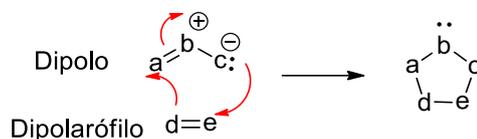
⁵³ El Khadem, H. S. The mechanism of saccharide osotriazole formation. *Carbohydr. Res.* **1998**, *313*, 255-257.

[2N+1N],^{54,55} por meio de ciclização de triazinas⁵⁶ e usando cicloadição 1,3-dipolar.^{57,58} As reações de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e compostos que contêm ligações duplas ou triplas são estudadas desde 1893, sendo a primeira reação desenvolvida por Arthur Michael (**Esquema 14**).⁵⁹



Esquema 14: Primeira reação de cicloadição 1,3-dipolar.

Os compostos classificados como 1,3-dipolos (**dipolo**) e um sistema π (**dipolarófilo**) reagem entre si em um mecanismo concertado, envolvendo um estado de transição de seis elétrons, formando um ciclo-aduto (**Esquema 15**). As cicloadições entre azidas e acetilenos ocorrem de forma rápida, constituindo um dos métodos mais valiosos para preparação de 1,2,3-triazóis.



Esquema 15: Representação de um processo concertado em uma reação de cicloadição 1,3-dipolar.

1.3.1- Mecanismo da reação CuAAC

Para o químico orgânico, o estudo do mecanismo de uma reação é extremamente importante na compreensão da reatividade, além de ajudar na otimização dos parâmetros

⁵⁴ Cunha, A. C.; Figueiredo, J. M.; Tributino, J. L. M.; Miranda, A. L. P.; Castro, H. C.; Zingali, R. B.; Fraga, C. A. M.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Barreiro, E. J. Antiplaquet properties of novel N-substituted-phenyl-1,2,3-triazole-4-acylhydrazones derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2051-2059.

⁵⁵ Melo, J. O. F.; Augusti, R.; Donnici, C. L.; Ratton, P. M. Preparation of Novel 1,2,3-Triazoles and a Comparative Study Involving Two Recent Methods for 1,2,3-Triazole Synthesis. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 369-376.

⁵⁶ Baines, K. M.; Rourke, T. W.; Vaughan, K. Hooper, D. L. 5-(Arylamino)-1,2,3-triazoles and 5-amino-1-aryl-1,2,3-triazoles from 3-(cyanomethyl)triazenes. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 856-859.

⁵⁷ Talekar, R. R.; Wightman, R. H. Synthesis of some Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine and 1,2,3-Triazole Isonucleosides. *Tetrahedron.* **1997**, *53*, 3831-3842.

⁵⁸ Degl'Innocenti, A.; Scafato, P.; Capperucci, A.; Bartoletti, L.; Mordini, A.; Reginato, G. Azide cyclizations with acetylenic silyl ketone: a general access to functionalized-1,2,3-triazolylacylsilanes and aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9031-9034.

⁵⁹ Michael, A. Ueber die Einwirkung von Diazobenzolimid anf Acet y lencicarbonsauremethylester. *J. Prakt. Chem.* **1893**, *46*, 94-95.

da reação. No caso da reação CuAAC, é sabido que a presença de cobre (I) muda de forma drástica a velocidade da reação de formação de 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído, pois essa reação com fonte de Cu(I) é termodinamicamente estável.⁶⁰

O metal cobre apresenta baixo potencial de redução (0,159 V de $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ e 0,520 V de Cu^+/Cu^0) e, devido a isso, o estudo do mecanismo que envolve esse metal é particularmente difícil.⁶¹ Vários estudos para elucidar o mecanismo da reação CuAAC foram relatados, sendo Finn e colaboradores⁶² os primeiros a obterem resultados experimentais de investigação do mecanismo fundamental catalisada por Cu(I) *in situ*, a partir de sais de Cu(II) e um agente redutor, nesse caso o ascorbato de sódio. Três são os componentes indispensáveis na reação CuAAC: azida, alcino terminal e um catalisador de cobre (I). As interações entre essas três espécies formam facilmente o heterociclo do tipo 1,2,3-triazol.

A primeira proposta de mecanismo desenvolvida por Fokin e colaboradores em 2005 pressupõe o envolvimento de intermediários mononucleares de cobre(I) (**Figura 7**). Mais tarde, em 2013, o próprio Fokin e colaboradores utilizaram um estudo de enriquecimento isotópico para propor um novo mecanismo da reação CuAAC. Este estudo mais atualizado envolve a participação de dois núcleos de cobre para ativar o complexo da cicloadição.⁶¹

⁶⁰ Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P.; Santos, L. J. A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Quim. Nova*, **2011**, *34*, 1791-1804.

⁶¹ Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science*, **2013**, *340*, 457-460.

⁶² Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M.G. Mechanism of the Ligand-Free CuI-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210-2215.

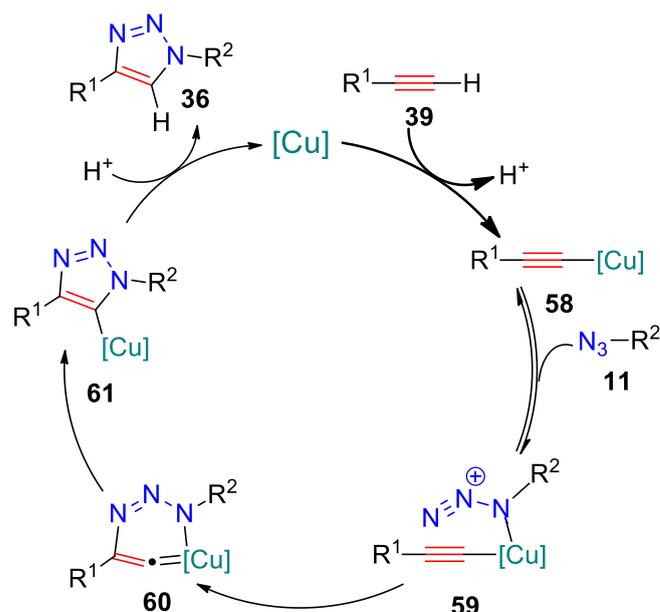


Figura 7: Primeira proposta de mecanismo para reação CuAAC.

A primeira proposta do mecanismo da reação CuAAC sugerido foi muito simplificada (**Figura 7**). Além de estudos experimentais do tipo enriquecimento isotópico e estudos catalíticos,^{62,63,64} estudos computacionais^{65,66,67} têm sido usados para elucidar o mecanismo da reação. Por exemplo, Himo e colaboradores⁶⁸ realizaram alguns cálculos teóricos mostrando uma redução de pK_a , relacionado ao hidrogênio resultante da complexação π entre o Cu(I) e o alcino terminal, em torno de 10 unidades (por exemplo: pK_a do hidrogênio do etino: 25,0; do fenilacetileno: 28,8). Com isso, ocorre a desprotonação do hidrogênio ligado ao carbono sp terminal sem a necessidade de adicionar uma base forte, promovendo assim a fácil formação do complexo acetileto de cobre (**64**), uma etapa importante (**Esquema 16**) no processo.

⁶³ Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Diaz, D. D.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. Ligand-Accelerated Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: A Mechanistic Report. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12705-12712.

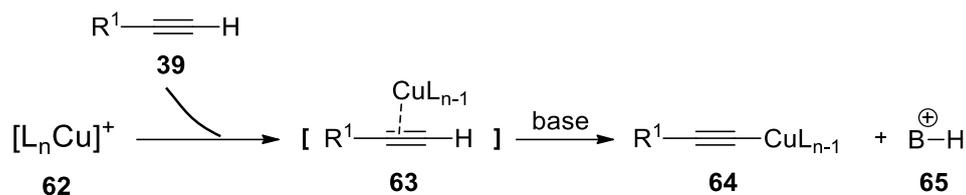
⁶⁴ Kuang, G. C.; Guha, P. M.; Brotherton, W. S.; Simmons, J. T.; Stanke, L. A.; Nguyen, B. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. Experimental Investigation on the Mechanism of Chelation-Assisted Copper(II) Acetate-Accelerated Azide-Alkyne Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13984-14001.

⁶⁵ Ahlquist, M.; Fokin, V. V. Enhanced Reactivity of Dinuclear Copper(I) Acetylides in Dipolar Cycloadditions. *Organometallics*, **2007**, *26*, 4389-4391.

⁶⁶ Özkiliç, Y.; Tüzün, N. Ş. A DFT Study on the Binuclear CuAAC Reaction: Mechanism in Light of New Experiments. *Organometallics*, **2016**, *35*, 2589-2599.

⁶⁷ Straud, B. F. μ -Acetylido and m -alkenylidene ligands in "click" triazole syntheses. *Chem. Commun.* **2007**, 3868-3870.

⁶⁸ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.

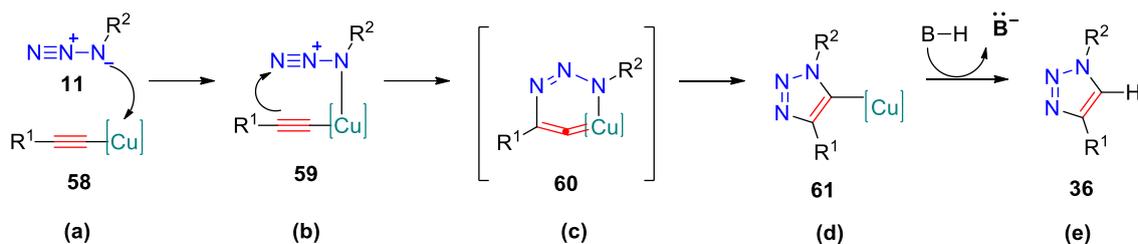


Esquema 16: Formação do acetileto de cobre.

Os autores observaram que o aumento da velocidade da reação, catalisada por cobre para produzir o 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído está de acordo com as barreiras de ativação calculadas, que são da ordem de 11 kcal/mol, valor menor que o observado na reação térmica de Huisgen, aproximadamente 25 kcal/mol, que foi calculado para a reação entre o propino e azida de metila.⁶⁰ Para a reação de Huisgen, os mecanismos que ocorrem entre o dipolo-HOMO e dipolo-LUMO acontecem de forma simultânea, ou seja, e ocorrem de forma concertada, favorecendo a formação da mistura regioisomérica de triazóis.

Todavia, na presença de cobre, o mecanismo sucede em uma sequência rápida, com a formação de intermediários polares, o que contribui para a regioespecificidade da reação. A seguir são representadas, de forma simplificada, as etapas da reação ao utilizar uma fonte de cobre (**Esquema 17**):

- primeiro ocorre a formação do acetileto do metal (**58**);
- o acetileto de metal complexa ao nitrogênio nucleofílico da azida;
- o ataque do carbono do tipo β -vinilidênico do acetileto de cobre(I) ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida orgânica é favorecido. Com isso, tem-se a formação da primeira ligação C-N e, em seguida, a formação de um metalociclo instável (**60**) que, apesar de ser pouco comum, foi considerado em vários estudos;
- Posteriormente há uma contração do anel levando à formação do triazolila de cobre (**61**);
- a triazolila de cobre (**61**) sofre protonólise para formar o produto 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído (**36**) no meio reacional.



Esquema 17: Demonstração da formação das ligações C-N na reação do acetileto de cobre e azida orgânica.

Como foi mencionado anteriormente, o mecanismo da reação CuAAC é mais complexo, e envolve ciclos com dois núcleos de cobre. Fokin e colaboradores observaram que a ligação σ do acetileto de cobre **63**, combinados com espécie de cobre da ligação π , coordenada de forma reversível com uma azida orgânica, forma um complexo **64**. Depois deste passo, o ataque nucleofílico do N-3 da azida ao β -carbono do acetileto forma a primeira ligação covalente C-N, para produzir o complexo bimetalúco **65**. Em seguida, ocorre uma segunda ligação covalente C-N para o fechamento do anel, fornecendo a triazolila **61** (**Figura 8**).

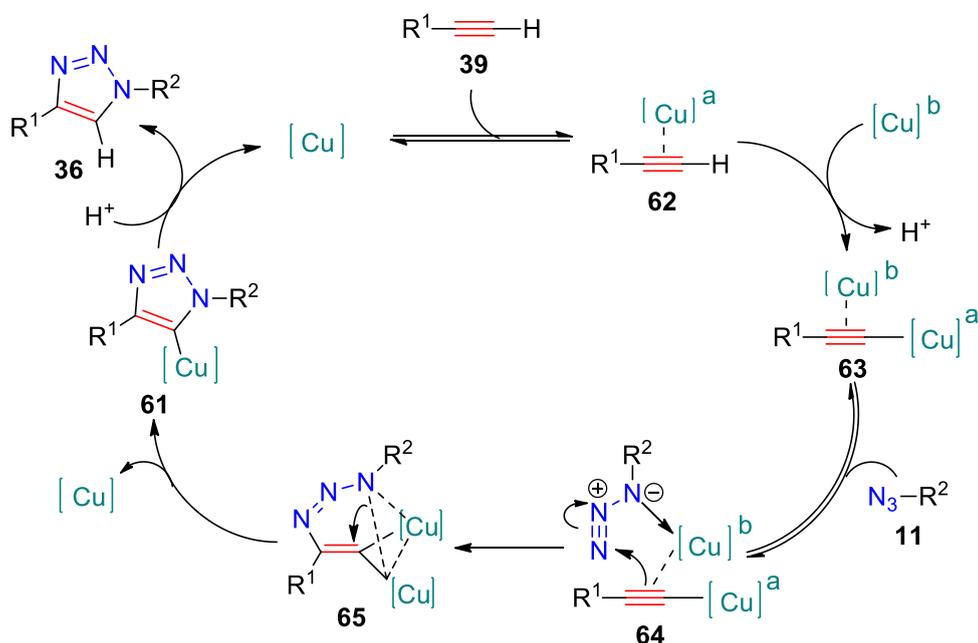
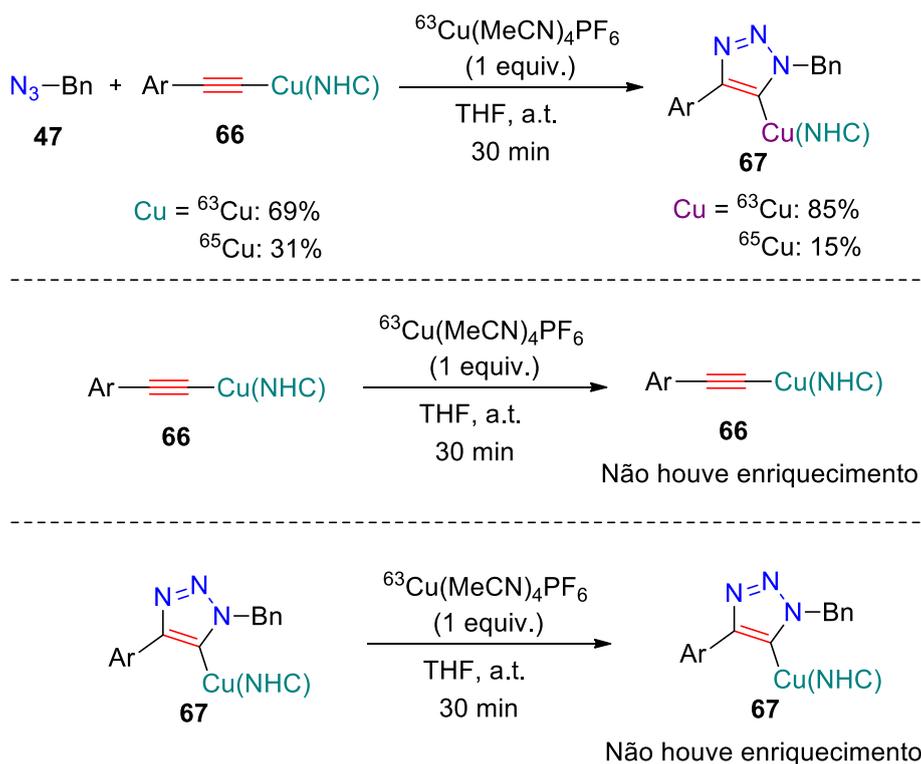


Figura 8: Modelo do mecanismo proposto para a reação CuAAC com dois átomos de cobre.

De acordo com os estudos de Fokin, o acetileto mononuclear de cobre (I) foi tratado com a respectiva quantidade estequiométrica da azida orgânica com e sem catalisador de

cobre (I). Logo, o cobre (I) atuou como reagente e como catalisador via fontes diferentes. O resultado do enriquecimento isotópico (**Esquema 18**) confirma a hipótese anterior da necessidade de duas fontes de cobre (I), sendo que o produto resultante da catálise formou o metalociclo pouco comum, já o produto da reação não catalítica não mostrou conversão. Além disso, foi testado também a diminuição da concentração do catalisador ao estudar a velocidade da reação, fundamentando assim a dependência catalítica.



Esquema 18: Estudo isotópico realizado por Fokin e colaboradores.

Este mecanismo proposto por Fokin e colaboradores, mostrando a formação do composto 1,2,3-triazol-1,4-substituído pela reação CuAAC, com a participação de dois átomos de cobre equivalentes, corrobora os estudos experimentais prévios, e está fundamentado em estudos de marcação isotópica dos átomos de cobre do acetileno e da fonte de cobre ligada através do sistema π .

Além desses estudos, o mecanismo da reação CuAAC foi investigado por espectrometria de massas com ionização por "electrospray" (ESI-EM). Tais estudos

foram propostos por Angelis e colaboradores,⁶⁹ com objetivo de interceptar espécies reativas e intermediárias, empregando reagentes neutros e íons. Como fonte de cobre(I) foi utilizado o complexo CuOTf solúvel em diclorometano, e PPh₃, para aumentar a estabilidade do catalisador contra possíveis fenômenos de oxidação.

A análise inicial de ESI-EM consistiu na caracterização das espécies “pré-catalisadoras”, neste caso, de uma solução de diclorometano contendo CuOTf e PPh₃. Sob estas condições, foram exibidos uma distribuição isotópica típica de espécies com dois cobre. Os dois adutos detectados foram [Cu¹₂(PPh₃)₄(OTf)₂]⁺ (*m/z* 1323) (**68**) e [Cu¹₂(PPh₃)₃(OTf)₂]⁺ (*m/z* 1061) (**69**). A ausência de uma fosfina em (**69**), em relação à (**68**), resulta de um local de coordenação livre que permite a entrada do substrato da reação. Na verdade, quando adicionou-se CH₂Cl₂ e uma solução equimolar de fenilacetileno (**46**) e benzilazida (**47**) a uma mistura de CuOTf e PPh₃, uma série de espécies com dois cobre foram detectadas, e todas as estruturas estavam relacionadas com o “pré-catalisador”. Os autores observaram que os únicos adutos que contêm os compostos (**46**) ou (**47**), ou ambos, resultam de (**69**).

De acordo ao mecanismo de reação dinuclear de cobre, o local de coordenação livre do composto (**69**) é inicialmente ocupado pela molécula de fenilacetileno (**46**) para formar o intermediário (**70**) que foi detectado como [70-OTf]⁺ em *m/z* 1163. No intermediário (**70**), a interação entre a ligação π e o cobre aumentaria a acidez do alcino, levando ao desenvolvimento de uma interação adicional σ C-Cu (intermediário **71**). O espectro MS/MS do [71-OTf]⁺ em *m/z* 1013, explica essa interação na fragmentação *m/z* 751 → *m/z* 587 correspondente à perda da fração fenilacetilido de cobre. O acetileno de cobre (**71**) pode ser considerado um intermediário chave na reação de CuAAC, graças a cooperação única das interações σ- e π- entre os dois centros de Cu(I) e fenilacetileno. A formação de (**71**) consentiu o início de uma nova coordenação local no aduto dicobre, permitindo assim, a coordenação de (**47**) para formar o intermediário (**72**). Este intermediário seria o responsável pela ativação simultânea tanto da fenilacetilido como do nitrogênio eletrofílico terminal da azida para o passo da cicloadição. Sob essas condições, não foi possível detectar a fração [72-OTf]⁺, porque provavelmente a ligação azida-cobre é uma ligação fraca, não covalente para ser estável.

O passo seguinte da cicloadição foi comprovado pela detecção do íon [73-OTf]⁺

⁶⁹ Iacobucci, C.; Reale, S.; Gal, J-F.; Angelis, F. D. Dinuclear Copper Intermediates in Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Directly Observed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3065-3068.

em m/z 1146. O composto (**73**) sofreu protodemetalção para formar (**74**), detectado como $[74\text{-OTf}]^+$ em m/z 1296. Em seguida, é formado o produto triazol (**75**), cujo íon está presente no espectro MS como espécie protonada em m/z 236, fechando o ciclo catalítico e restaurando o catalisador de cobre (**69**) (**Figura 9**). Logo, o ciclo catalítico da reação CuAAC foi confirmado por ESI(+)-MS.

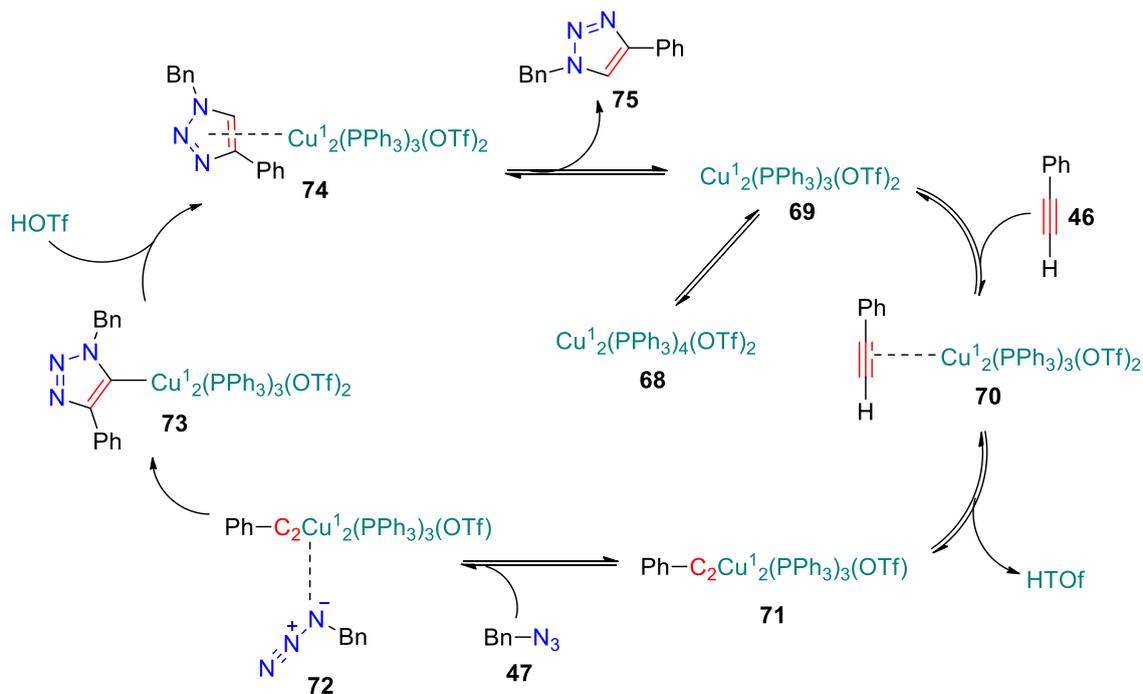


Figura 9: Ciclo catalítico proposto para a reação CuAAC utilizando o estudo por espectrometria de massas.

1.3.2- Aplicação de 1,2,3-triazol em atividade biológica

Os compostos heterocíclicos de cinco membros podem ser considerados promissores como produtos terapêuticos para tratar várias doenças: sua importância é incontestável. Entre eles, os compostos N-heterocíclicos, especialmente os com anel triazólicos, fazem parte de uma classe de moléculas únicas que exibem atividades biológicas.⁷⁰ Muitos desses compostos apresentam importantes atividades biológicas, prestando-se a aplicações como anti-HIV, inibição da *beta*-lactamase, antituberculose, inibição da *alfa*-glicosidade, anti-HSV, antiepilético, antiagregantes plaquetares, ligante de receptor D2 de dopamina, anti-inflamatório, antimicrobiano, antifúngico, dentre

⁷⁰ Haider, S.; Alam, M.S.; Hamid, H. 1, 2, 3-Triazoles, scaffold with medicinal significance. *Inflamm. Cell. Signal.*, **2014**, *1*: e95. doi: 10.14800/ics.95.

outros.^{71,72,73}

É importante ressaltar que, além dessas propriedades, os 1*H*-1,2,3-triazóis são encontrados em vários compostos sintéticos, e alguns deles podem tornar-se novos fármacos em breve. Os mais promissores são os antibióticos *beta*-lactâmicos, conhecidos como tazobactama (**76**),^{74,75} que associado à piperacilina possui largo espectro de atuação contra infecções bacterianas; a cefatrizina (**77**);⁷⁶ o carboxiamidotriazol-CAI (anticâncer) (**78**);⁷⁷ e o inibidor não-nucleotídeo da transcriptase reversa, *tert*-butil-dimetil-sililpiroamino-oxatiolóxido de sódio (**79**) (conhecido como TSAO)^{78,79} (Figura 10).

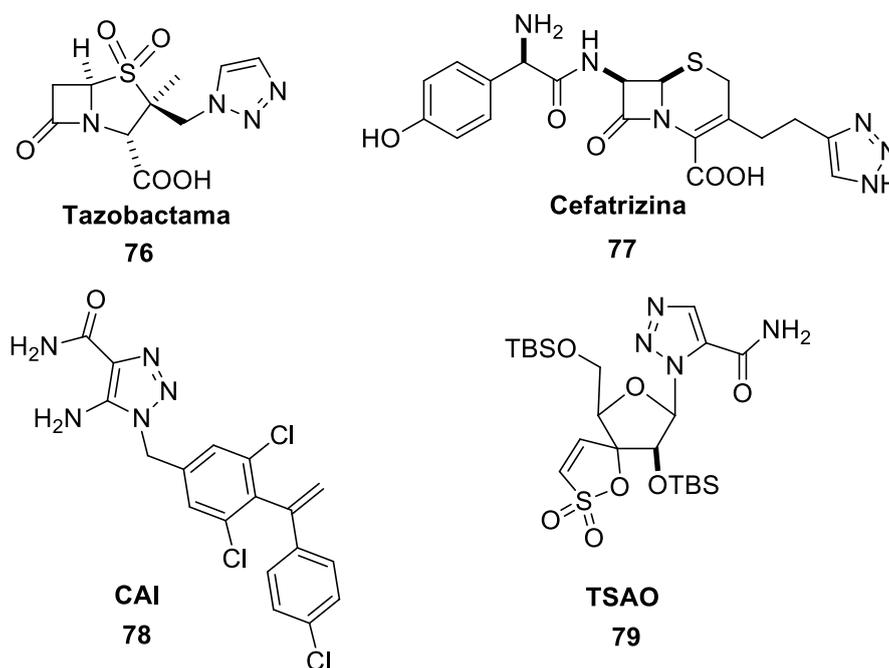


Figura 10: Potenciais fármacos à base de 1,2,3-triazóis.

⁷¹ Ferreira, V.F.; Rocha, D.R.; Silva, F.C.; Ferreira, P.G.; Boechat, N.A.; Magalhães, J.L. Novel 1*H*-1,2,3-, 2*H*-1,2,3-, 1*H*-1,2,4- and 4*H*-1,2,4-triazole derivatives, a patent review (2008-2011). *Expert Opin. Ther. Patents*, **2013**, *23*, 319-331.

⁷² Lauria, A.; Delisi, R.; Mingoia, F.; Terenzi, A.; Martorana, A.; Barone, G.; Almerico, A. M. 1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed with Biological Activity, through 1,3-dipolar Cycloadditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3289-3306.

⁷³ Gonzaga, D. T. G.; Rocha, D. R.; Silva, F. C.; Ferreira, V. F. Recent Advances in the Synthesis of New Antimycobacterial Agents on the 1*H*-1,2,3-Triazoles. *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, *13*, 2850-2865.

⁷⁴ Therin, C.; Levesque, R.C. Molecular basis of antibiotic resistance and beta-lactamase inhibition by mechanism-based inactivators. Perspectives and future directions. *FEMS Microbiol. Rev.*, **2000**, *24*, 251-262.

⁷⁵ Khan, F.Y.; Elhiday, A.; Khudair, I.F.; Youssef, H.; Omran, A.H.; Alsamman, S.H.; Elhamid, M. Evaluation of the use of piperacillin/ tazobactam (Tazocin®) at Hamad General Hospital, Qatar. Are there unjustified prescriptions? *Infect. Drug Resist.*, **2012**, *5*, 17-21.

⁷⁶ Blackwell, C.C.; Freimer, E.H.; Tuke, G.C. In vitro evaluation of the new oral cephalosporin cefatrizine, comparison with other cephalosporins. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1976**, *10*, 288-292.

⁷⁷ Corrado, C.; Flugy, A.M.; Taverna, S.; Raimondo, S.; Guggino, G.; Karmali, R.; Leo, G.D.; Alessandro, R. Carboxyamidotriazoleorotate inhibits the growth of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia cells and modulates exosomes stimulated angiogenesis. *PLoS ONE*, **2012**, *7*, e42310.

⁷⁸ Agalave, S.G.; Maujan, S.R.; Pore, V.S. Click chemistry, 1,2,3-Triazoles as pharmacophores. *Chem. Asian J.*, **2011**, *6*, 2696-2718.

⁷⁹ Das, K.; Bauman, J.D.; Rim, A.S.; Dharia, C.; Clark Jr., A.D.; Camarasa, M.J.; Balzarini, J.; Arnold, E. Crystal structure of tertbutyldimethylsilylpiroaminoxathioledioxide-thymine (TSAO-T) in complex with HIV-1 reverse transcriptase (RT) redefines the elastic limits of the non-nucleoside inhibitor-binding pocket. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 2727-2737.

Consequentemente, uma abordagem e desenvolvimento de um processo simples e eficiente para a construção de 1,2,3-triazol é exigido. Vários outros exemplos de síntese de substâncias com atividade biológica empregando a metodologia CuAAC podem ser encontrados na literatura como, por exemplo, compostos com atividades citotóxica,⁸⁰ antimalárica,⁸¹ além de diversos inibidores enzimáticos, como da enzima glucocerebrosidase, relacionada com a doença de Gaucher,⁸² dentre outras aplicações como substâncias bioativas.^{83,84}

A síntese do 1,2,3-triazol apresenta acentuada importância na química medicinal por exibir um grupo farmacofórico.⁸⁵ Além disso, o núcleo triazólico pode também ser utilizado como conexão entre duas ou mais espécies de interesse, *i.e.*, no desenvolvimento de moléculas híbridas. A reação *click chemistry* tem despertado interesse entre os químicos sintéticos, por ser uma ferramenta importante na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos, bem como possibilitar alterações significativas nas substâncias já conhecidas, com o objetivo de melhorar as propriedades farmacológicas e farmacocinéticas.⁶⁰

1.4- Bis-triazóis

Bis-triazóis são compostos que apresentam em sua estrutura molecular, basicamente, dois heterociclos triazólicos. O grande representante dessa classe é o fármaco Fluconazol[®] (**80**)⁸⁶, um antifúngico com amplo espectro de ação e seletividade para o citocromo P₄₅₀ da célula fúngica, possuindo dois anéis 1,2,4-triazólicos (**Figura 11**). Devido ao fato dos dois anéis triazólicos estarem no mesmo composto, há muitos estudos mostrando o efeito promissor desta classe de compostos no combate a muitos agentes infecciosos.⁸⁷

⁸⁰ Cardoso, M. F. C.; Silva, I. M. C. B.; Júnior, H. M. S.; Rocha, D. R.; Araújo, A. J.; Pessoa, C.; Moraes, M. O.; Lotufo, L. V. C.; Silva, F. C.; Santos, W. C.; Ferreira, V. F. A New Approach for the Synthesis of 3-Substituted Cytotoxic Nor-β-Lapachones. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2013**, *24*, 12-16.

⁸¹ Guantai, E. M.; Ncokazi, K.; Egan, T. J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Smith, P. J.; Chibale, K. Design synthesis and in vitro antimalarial evaluation of triazole-linked chalcone and dienone hybrid compounds. *Bioor. & Med. Chem.*, **2010**, *18*, 8243-8256.

⁸² Díaz, L.; Bujons, J.; Casas, J.; Llebaria, A.; Delgado, A. Click Chemistry Approach to New N-Substituted Aminocyclitols as Potential Pharmacological Chaperones for Gaucher Disease. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 5248-5255.

⁸³ Pagliai, F.; Pirali, T.; Grosso, E. D.; Brisco, R. D.; Tron, G. C.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. Rapid Synthesis of Triazole-Modified Resveratrol Analogues via Click Chemistry. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 467-470.

⁸⁴ Appendino, G.; Bacchiega, S.; Minassi, A.; Cascio, M. G.; De Petrocellis, L. Di Marzo, V. The 1,2,3-triazole Ring as a Peptidomimetic Element: Discovery of Click Vanilloids and Cannabinoids. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 9312-9315.

⁸⁵ Gil, M. V.; Arévalo, M. J.; López, O. Click chemistry-what's in a name? Triazole synthesis and beyond. *Synthesis*, **2007**, *11*, 1589-1620.

⁸⁶ Coelho, H.; Matinatti, A. N. F.; Araújo, M. B.; Bergold, A. M.; Bueno, F. Análise químico-farmacêutica do fluconazol e especialidade farmacêutica cápsula. *RBCF*, **2004**, *40*, 235-246.

⁸⁷ Xia, Y.; Li, W.; Qu, F.; Fan, Z.; Liu, X.; Berro, C.; Rauzy, E.; Peng, L. Synthesis of bitriazolyl nucleosides and unexpectedly different reactivity of azidotriazole nucleoside isomers in the Huisgen reaction. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1695-1701.



Figura 11: Estrutura do fármaco Fluconazol[®].

Os bis-triazóis são compostos sintéticos, sem ocorrência natural, com várias aplicações industriais. Em particular, na indústria farmacêutica, para o desenvolvimento de fármacos para tratamento antifúngico. Há também exemplos na preparação de substâncias empregadas contra o vírus do mosaico do tabaco (TMV).⁸⁷ Vale ressaltar que, ao se adicionar mais um anel triazólico, a estrutura torna-se mais polar e, com isso, aumenta a solubilidade em fluídos orgânicos como, por exemplo, o sangue.

Os compostos com dois heterociclos triazólicos são conhecidos como bi- e bis-triazóis, que são aqueles ligados diretamente^{88,89,90} ou por espaçadores,^{91,92,93} respectivamente. Recentemente, Xu e colaboradores⁹⁴ demonstraram três grupos diferentes de derivados, sendo eles (**Figura 12**):

- 1) os 4,4'-bi-triazóis (**81**), sintetizados a partir de uma reação dupla CuAAC utilizando alcino e azida;
- 2) os 5,5'-bi-triazóis (**82**), obtidos pelo acoplamento oxidativo de espécie cobre triazol, ou de reações com restrições conformacionais;
- 3) bis-triazóis formados através de espaçadores, derivados de dialcinos (4,4'-bistriazol) (**83**) ou diazidas (1,1'-bistriazol) (**84**).

⁸⁸ Monkowius, U.; Ritter, S.; König, B.; Zabel, M.; Yersin, H. Synthesis, Characterisation and Ligand Properties of Novel Bi-1,2,3-triazole Ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4597-4606.

⁸⁹ Fiandanese, V.; Bottalico, D.; Marchese, G.; Punzi, A.; Capuzzolo. Na easy access to unsymmetrically 4,4'-bi-1,2,3-triazoles. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 10573-10580.

⁹⁰ Doak, B. C.; Scanlon, M. J.; Simpson, J. S. Synthesis of Unsymmetrical 1,1'-Disubstituted (Bis(1,2,3-triazole)s Using Monosilylbutadiynes. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 537-539.

⁹¹ Aucagne, V.; Leigh, D. A. Chemoselective Formation of Successive Triazole Linkages in One Pot: "Click-Click" Chemistry. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4505-4507.

⁹² Wang, Z.-X.; Zhao, Z.-G. Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles via a ThreeComponent Reaction in Water in the Presence of CuX (X=Cl,I). *Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 89-92.

⁹³ Brotherton, W. S.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Dalal, N. S.; Zhu, L. Apparent Copper(II)-Accelerated Azide-Alkyne Cycloaddition. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4954-4957.

⁹⁴ 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*, 2557-2576.

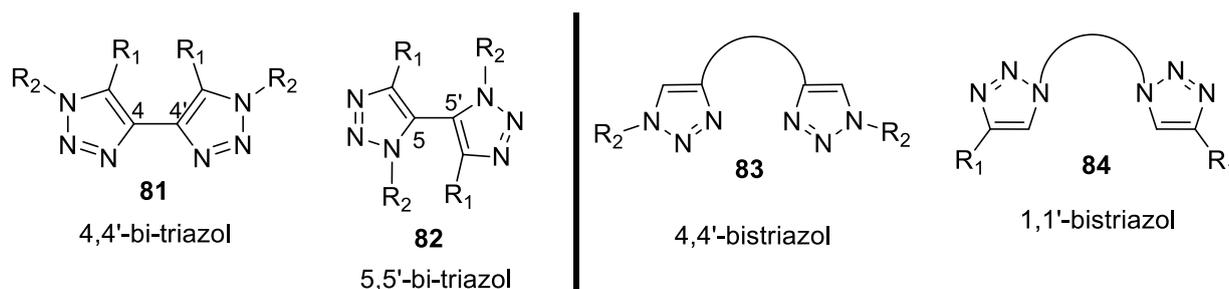


Figura 12: bi- e bis-triazóis de acordo a Xu e colaboradores.

1.4.1- Aplicações de bis-triazóis

Apesar de inúmeras sínteses e aplicações para compostos 1,2,3-triazólicos, relativamente pouco foi relatado sobre os compostos que apresentam dois anéis triazólicos, os bis-triazóis. Contudo, em conformidade com as suas características, tais substâncias podem apresentar um vasto campo de aplicações, assim como os compostos que apresentam um anel triazólico. Recentemente, Kumar e colaboradores sintetizaram um bistriazol para testar sua afinidade para vários íons metálicos, e o ligante bis-triazólico mostrou seletividade como sensor de cobre.⁹⁵

Tais substâncias ganharam bis-triazólicas atenção significativa por apresentarem também potencial aplicação como produtos farmacêuticos, em química supramolecular, biológica e organometálica. Elas são estudados, por exemplo, como compostos de complexação,^{96,97,98} receptores,⁹⁹ como receptores para fulerenos,¹⁰⁰ em polímeros,¹⁰¹ como ânions¹⁰² e para reconhecimento molecular,¹⁰³ como sensores

⁹⁵ Kumar, R. Bawa, R.; Gahlyan, P.; Dalela, M.; Jindal K.; Jha, P. K.; Tomar, M.; Gupta, V. Pyrene appended bis-triazolyated 1,4-dihydropyridine as a selective fluorogenic sensor for Cu²⁺. *Dyes and Pigments*. **2019**, *161*, 162–171.

⁹⁶ Li, Y.; Huffman, J.C.; Flood, A. H. Can terdentate 2,6-bis(1,2,3-triazol-4-yl)pyridines form stable coordination compounds? *Chem. Commun.*, **2007**, 2692-2694.

⁹⁷ Scott, S. Ø.; Gavey, E. L.; Lind, S. J.; Gordon, K. C.; Crowley, J. D. Self-assembled palladium(II) “click” cages, synthesis, structural modification and stability. *Dalton Trans.*, **2011**, *45*, 12117-12124.

⁹⁸ 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*, 1979-1983.

⁹⁹ Romero, T.; Orenes, R.A.; Tárraga, A.; Molina, P. Preparation, Structural Characterization, Electrochemistry, and Sensing Properties toward Anions and Cations of Ferrocene-Triazole Derivatives. *Organometallics.*, **2013**, *32*, 5740–5753.

¹⁰⁰ Mulla, K.; Shaik, H.; Thompson, D.W.; Zhao, Y. TTFV-Based Molecular Tweezers and Macrocycles as Receptors for Fullerenes. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4532–4535.

¹⁰¹ Isaacman, M.J.; Corigliano, E.M.; Theogarajan, L.S. Stealth Polymeric Vesicles via Metal-Free Click Coupling. *Biomacromolecules.*, **2013**, *14*, 2996–3000.

¹⁰² White, N.G.; Beer, P.D. A rotaxane host system containing integrated triazole C–H hydrogen bond donors for anion recognition. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 1326–1333.

¹⁰³ Karuturi, R.; Al-Horani, R.A.; Mehta, S.C.; Gailani, D.; Desai, U.R. Discovery of Allosteric Modulators of Factor XIa by Targeting Hydrophobic Domains Adjacent to Its Heparin-Binding Site. *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 2415–2428.

químicos,^{104,105,106,107,108,109,110,111,112} com atividades biológicas,^{113,114,115} como hemolítica, antituberculose,¹¹⁶ antioxidante e antifúngica,¹¹⁷ citotóxica,¹¹⁸ ligação DNA,¹¹⁹ dentre outras aplicações.

1.4.2- Bis-triazóis com atividade biológica

Como foi relatado anteriormente, o número de exemplos de bis-1,2,3-triazóis para aplicação em atividade biológica é reduzido, pois tais substâncias foram mais avaliadas na área de ciência dos materiais, principalmente os simétricos. Quanto à atividade antifúngica, somente os bis-1,2,4-triazóis já foram amplamente testados. Pensando assim, Gaur e colaboradores¹²⁰ desenvolveram uma síntese de bis-1,2,3-triazóis baseada em compostos biarílicos (**85,87 e 89**) (**Esquema 19**), com o objetivo de testar a atividade antifúngica das substâncias. As amostras foram testadas utilizando as seguintes cepas: *Sclerotium rolfsii* (ITCC 5266), *Rhizoctonia bataticola* (ITCC 0842) e *Fusarium oxysporum* (ITCC 2042). Os compostos apresentaram atividade antifúngica de moderada a boa, sendo mais efetivos contra o fungo *Rhizoctonia bataticola*.

¹⁰⁴ Ruan, Y. B.; Yu, Y.; Li, C.; Bogliotti, N.; Tang, J.; Xie, J. Triazolyl benzothiadiazole fluorescent chemosensors, a systematic investigation of 1,4- or 1,5-disubstituted mono- and bis-triazole derivatives. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 4603–4608.

¹⁰⁵ Midya, G. C.; Paladhi, S.; Brownik, S.; Saha, S.; Dash, J. Design and synthesis of an on-off “click” fluorophore that executes a logic operation and detects heavy and transition metal ions in water and living cells. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 3057–3063.

¹⁰⁶ Hemamalini, A.; Das, T. M. Design and synthesis of sugar-triazole low molecular weight as Mercury ion sensor. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 2419–2425.

¹⁰⁷ Huang, Z.; Xie, Y.M.; Yu, X.Q. Dianthracene–cyclen conjugate, the first equal-equivalent responding fluorescent chemosensor for Pb²⁺ in aqueous solution. *Analyst.*, **2013**, *138*, 2329–2334.

¹⁰⁸ Fischer, C.; Weber, E. Bis-calix[4]arene-based podants using the bridge position as a constructive mode of subunit connection. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2014**, *79*, 151–160.

¹⁰⁹ Bryant, J.J.; Lindner, B.D.; Bunz, U.H.F. Water-Soluble Bistriazolyl Benzochalcogendiazole Cycloadducts as Tunable Metal Ion Sensors. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 1038–1044.

¹¹⁰ Hung, H.C.; Cheng, C.W.; Ho, I.T.; Chung, W.S. Dual-mode recognition of transition metal ions by bis-triazoles chained pyrenes. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 302–305.

¹¹¹ Hung, H.C.; Cheng, C.W.; Wang, Y.Y.; Chen, Y.J.; Chung, W.S. Highly Selective Fluorescent Sensors for Hg²⁺ and Ag⁺ Based on Bis-triazole-Coupled Polyoxyethylenes in MeOH Solution. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, *36*, 6360–6366.

¹¹² Huang, H.J.; Fang, H.Y.; Chir, J.L.; Wu, A. Effect of bis-triazoles on a ribose-based fluorescent sensor. *Luminescence.*, **2011**, *26*, 518–522.

¹¹³ Krim, J.; Taourirte, M.; Engels, J.W. Synthesis of 1,4-Disubstituted Mono and Bis-triazolocarbo-acyclonucleoside Analogues of 9-(4-Hydroxybutyl)guanine by Cu(I)-Catalyzed Click Azide-Alkyne Cycloaddition. *Molecules.*, **2012**, *17*, 179–190.

¹¹⁴ Jervis, P.J.; Moulis, M.; Jukes, J.P.; Ghadbane, H.; Cox, L.R.; Cerundolo, V.; Besra, G.S. Towards multivalent CD1d ligands, synthesis and biological activity of homodimeric α -galactosyl ceramide analogues. *Carbohydr. Res.*, **2012**, *356*, 152–162.

¹¹⁵ Westermann, B.; Dörner, S.; Brauch, S.; Schaks, A.; Heinke, R.; Stark, S.; van Delft, F.L.; van Berkel, S.S. CuAAC-mediated diversification of aminoglycoside–arginine conjugate mimics by nonreducing di- and trisaccharides. *Carbohydr. Res.*, **2013**, *371*, 61–67.

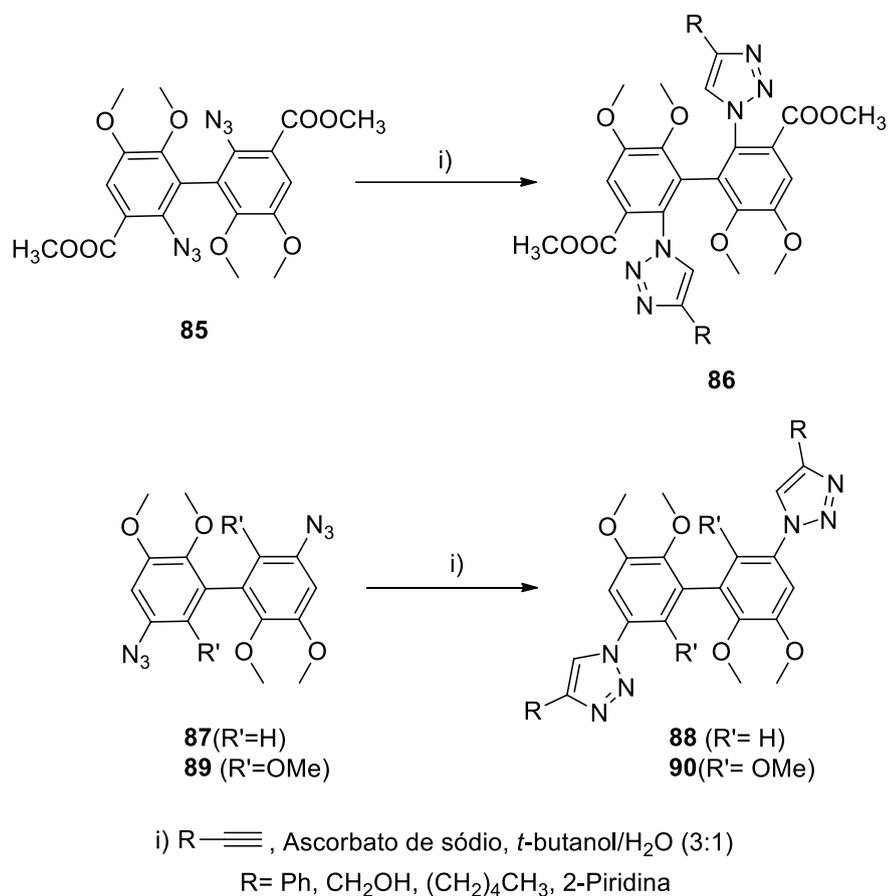
¹¹⁶ Kumar, K.; Carrère-Kremer, S.; Kremer, L.; Guérardel, Y.; Biot, C.; Kumar, V. Azide–alkyne cycloaddition en route towards 1*H*-1,2,3-triazole-tethered β -lactam–ferrocene and β -lactam–ferrocenyl chalcone conjugates, synthesis and in vitro anti-tubercular evaluation. *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 1492–1500.

¹¹⁷ Anthony, P.; Bashir, N.; Parveen, R. Regioselective synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-bistriazoles and their anti-fungal and antioxidante evaluation. *Asian J. Biomed. Pharm. Sci.*, **2014**, *4*, 9–13.

¹¹⁸ Jurášek, M.; Džubák, P.; Sedlák, D.; Dvořáková, H.; Hajdúch, M.; Bartůněk, P.; Drašar, P. Preparation, preliminary screening of new types of steroid conjugates and their activities on steroid receptors. *Steroids.*, **2013**, *78*, 356–361.

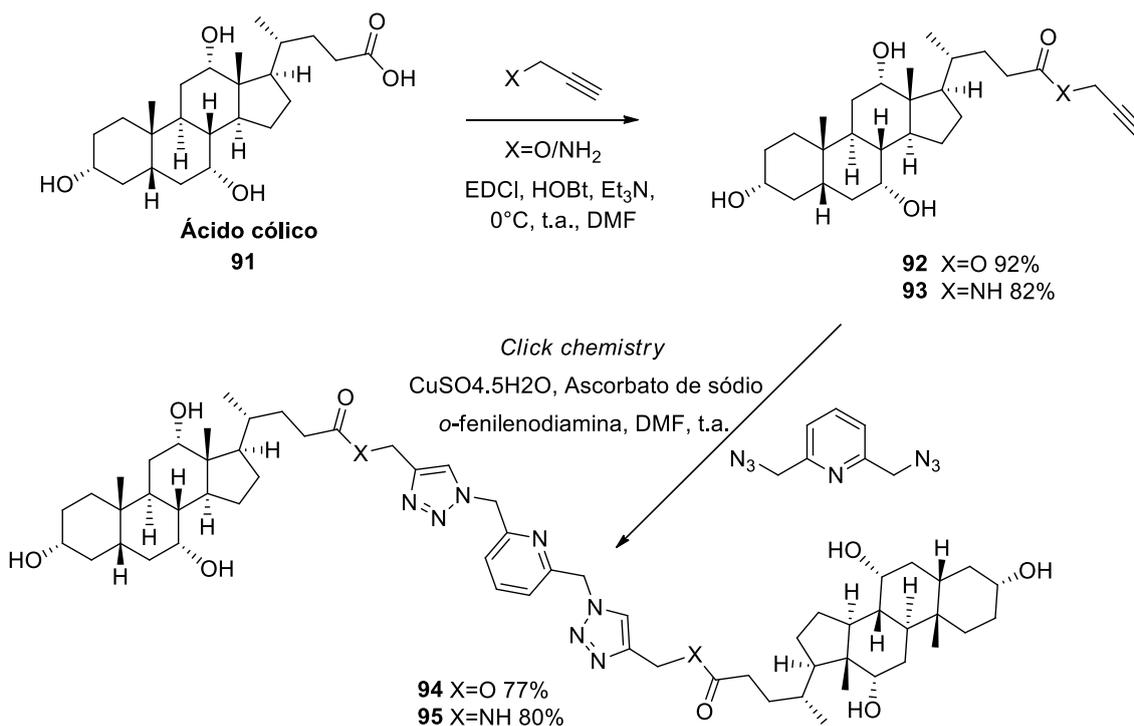
¹¹⁹ Kamal, A.; Shankaraiah, N.; Reddy, C.R.; Prabhakar, S.; Markandeya, N.; Srivastava, H.K.; Sastry, G.N. Synthesis of bis-1,2,3-triazolo-bridged unsymmetrical pyrrolbenzodiazepine trimers via ‘click’ chemistry and their DNA-binding studies. *Tetrahedron.*, **2010**, *66*, 5498–5506

¹²⁰ Gaur, M.; Goel, M.; Sridhar, L.; Ashok, T. D. S.; Prabhakar, A. S.; Dureja, P.; Raghunathan, P.; Eswaran, S. V. Synthesis, characterization, and antifungal activity of biaryl-based bis(1,2,3-triazoles) using click chemistry. *Monatsh Chem*, **2012**, *143*, 283–288.



Esquema 19: Síntese de compostos bis-triazólicos baseada em compostos biarílicos.

Dentro dessa classe de compostos, é conhecido na literatura um relato de bis-triazol simétrico utilizado como agente citotóxico desenvolvido por Drašar e colaboradores.¹¹⁸ Os autores sintetizaram o composto (**94**) (**Esquema 20**) que possui expressiva atividade citotóxica em linhagens celulares de leucemia linfoblástica aguda (CCRF-CEM) e leucemia mieloide crônica (K562).



Esquema 20: Procedimento para síntese do agente citotóxico.

Bersa e colaboradores¹¹⁴ sintetizaram uma biblioteca de ligantes dímeros CD1, contendo duas unidades de *alfa*-galactosil ceramida (*α*-GalCer) (**96**) (**Figura 13**). Os dímeros *α*-GalCer foram testados quanto à capacidade de estimular as células *i*NKT.

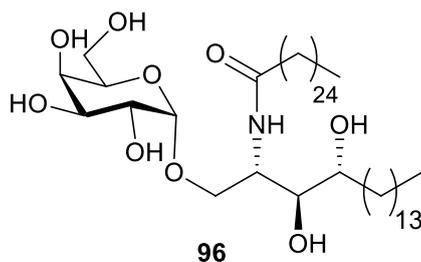
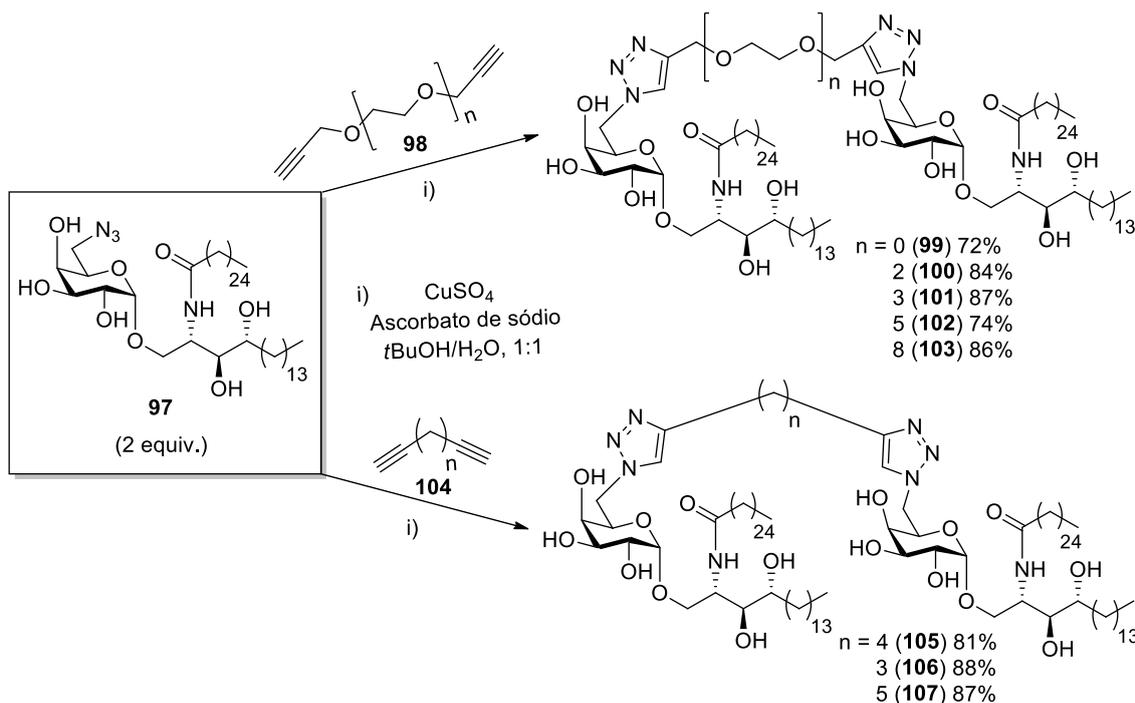


Figura 13: A estrutura do *α*-GalCer.

Os experimentos *in vitro* mostraram que os dímeros baseados em poli(etilenoglicol) ligantes (**99** a **103**) estimularam as células *i*NKT de forma similar à *α*-GalCer para comprimentos mais longo (**101** a **103**), enquanto aqueles com comprimentos mais curtos (**99** e **100**) se mostraram menos eficazes (**Esquema 21**).



Esquema 21: Síntese de dímeros bis-triazólicos ativadores das células *i*NKT.

Foram realizados experimentos *in vivo* e, de acordo com os resultados obtidos, houve um aumento na atividade com o aumento do comprimento. O octa(etilenoglicol), ou seja, o dímero (**102**), foi o mais potente ativador de células *i*NKT, tendo atividade semelhante ao α -GalCer. Além dos dímeros, os autores sintetizaram uma série de mono-triazóis que mostraram uma tendência semelhante aos dos bis-1,2,3-triazóis correspondentes. O monômero triazólico (**108**) (**Figura 14**) mostrou-se ser mais ativo em relação ao dímero correspondente (**103**).

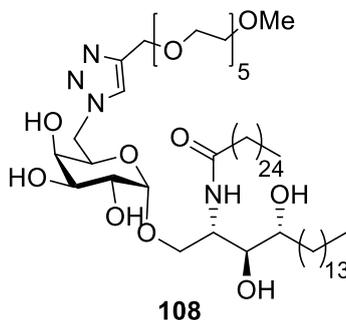
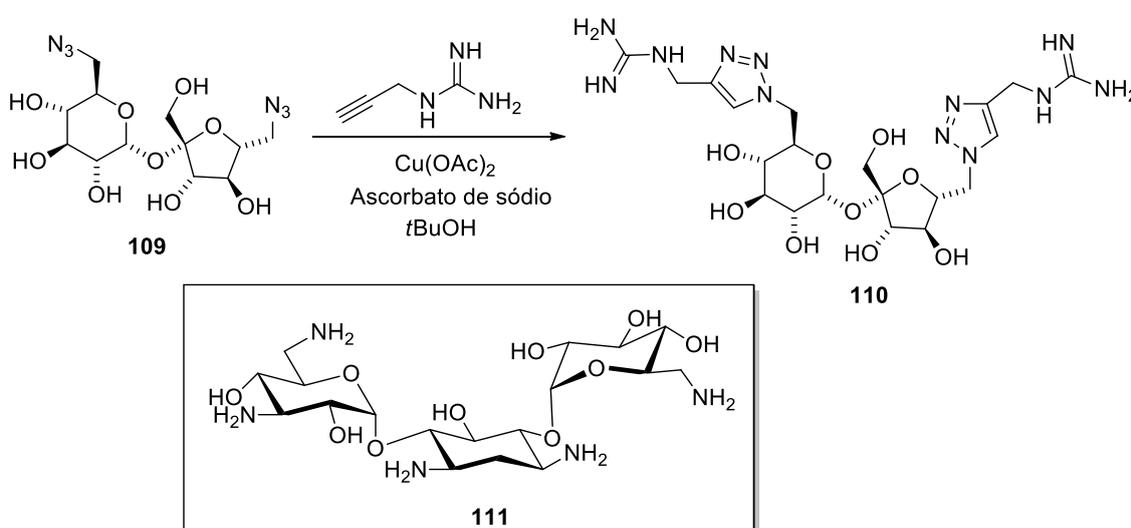


Figura 14: A estrutura do monômero triazol do α -GalCer.

Westermann e colaboradores¹¹⁵ realizaram a di-triguanidinilação da trealose, da sacarose e da melezitose. Os derivados seriam utilizados como mimetizadores conjugados

de aminoglicosídeo-arginina. Os compostos sintetizados foram avaliados preliminarmente contra bactérias gram-positivas (por exemplo, *Bacillus Subtilis*) e gram-negativas. Os grupos hidroxilas primários dos carboidratos foram transformados em di- e triazidas e, em seguida em triazóis, por meio da reação CuAAC.

Os autores observaram nos testes biológicos o comportamento do composto bis-triazólico (**110**) (**Esquema 22**), em concentração de $1\mu\text{M}$. O mesmo mostrou atividade antibacteriana ligeiramente aumentada em comparação com o antibiótico da família dos aminoglicosídeos, isolado de *Streptomyces kanamyceticus*, conhecida como canamicina (**111**).



Esquema 22: Bis-triazol (**110**) sintetizado a partir de aminoglicosídeos. O composto (**111**) é o antibiótico canamicina.

Em 2018, Fatih e colaboradores¹²¹ sintetizaram uma nova série de moléculas híbridas derivadas de 1,2,3-triazóis com 1,2,4-triazóis (**Figura 15**). As substâncias foram obtidas via metodologia de reação *click*. Tais compostos exibiram atividades antimicrobianas contra as bactérias e fungos dos tipos *c.albicans*, *y. enterocolitica*, *E. coli*, *Candida albicans*, *Yersinia enterocolitica*.

¹²¹ Çelik, F.; Unver, Y.; Barut, B.; Özed, A.; Sancak, K. Synthesis, Characterization and Biological Activities of New Symmetric Bis-1,2,3-Triazoles with Click Chemistry. *Med. Chem.* **2018**, *14*, 230-241.

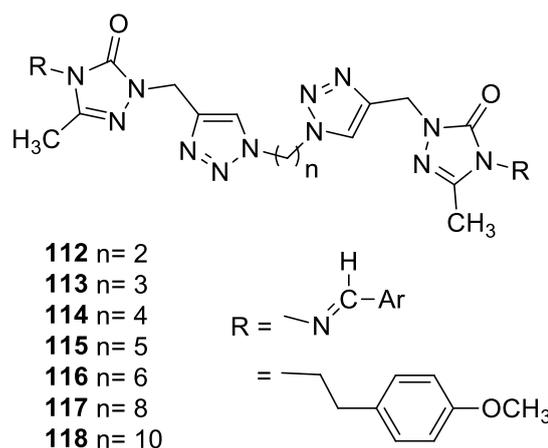


Figura 15: Bis-triazóis híbridos sintetizados que exibiram atividade antimicrobiana.

Recentemente, Freitas e colaboradores¹²² sintetizaram bis-triazóis simétricos utilizando CuAAC. Os compostos foram preparados a partir de bisazidas alifáticas e derivados de tetraetileno glicol. Testes *in vitro* foram utilizados para avaliar a atividade citotóxica contra duas linhagens de células tumorais humanas, do tipo: adenocarcinoma de mama humana (MDA-MB-231) e adenocarcinoma ovariano (TOV-21G). Dentre 18 amostras analisadas, dois compostos (**119**) e (**120**) podem ser promissores protótipos de agentes antitumorais (**Figura 16**). O composto (**120**) por exemplo, apresentou $IC_{50} = 5,07 \mu\text{M}$ e índice seletivo igual a 4,74, sendo o índice de referência 0,23 para o doxorrubicina.

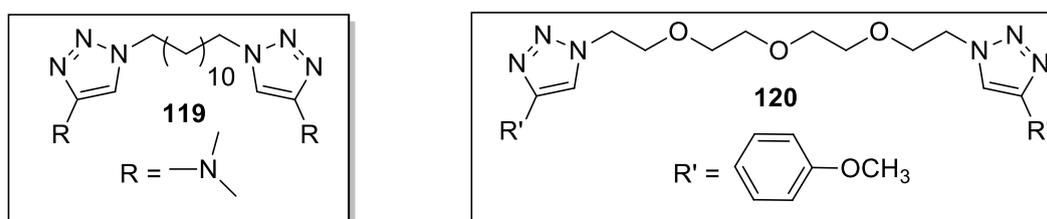


Figura 16: Bis-triazóis sintetizados que podem ser promissores protótipos de agentes antitumorais.

1.4.3- Metodologia para a síntese dos bis-triazóis

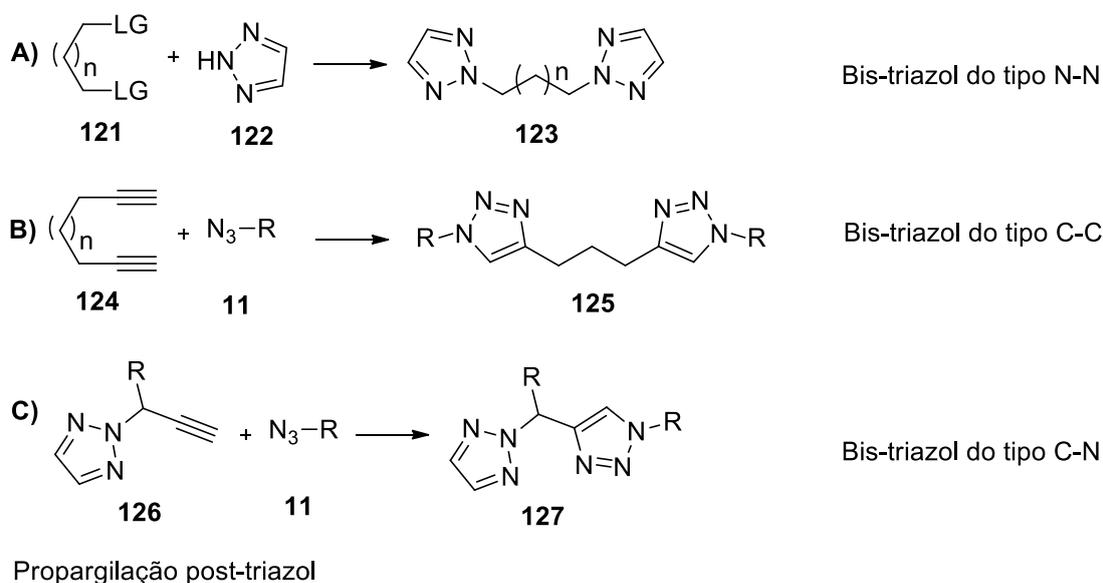
Os bis-triazóis simétricos e assimétricos podem ser sintetizados diretamente a partir de bis-alcinos ou bis-azidas via metodologia CuAAC. Além da forma direta, os

¹²² Reis, W. J.; Moreira, P. O. L.; Alves, R. B.; Oliveira, H. H. M.; Silva, L. M.; Varotti, F. P.; Freitas R. P. Novel Symmetrical 1,4-Disubstituted-bis-1,2,3-Triazoles: Synthesis by Double CuAAC and Cytotoxicity Evaluation. *Curr. In Med. Chem.* **2018**, *18*, 1475-1482.

compostos podem ser produzidos em etapas. Assim, primeiro obtém-se o mono-triazol em uma primeira etapa e, a partir deste, uma nova reação de CuAAC é realizada levando à formação do segundo anel triazólico, ou seja, o bis-triazol.^{123,124}

Além disso, é sabido que a síntese dos bis-triazóis pode ocorrer pela união de átomos de carbono e nitrogênio de três formas diferentes (**Esquema 23**), são elas:^{125,126,127}

- ligação do tipo N-N;
- ligação do tipo C-C;
- ligação do tipo C-N.



Esquema 23: Três tipos diferentes de compostos bis-triazol.

Por exemplo, Yan e colaboradores¹²⁸ sintetizaram bis-triazóis não simétricos em duas etapas (**Esquema 24**). A primeira etapa envolveu uma ligação de um acetileno terminal ao átomo 2 de nitrogênio presente na molécula 1,2,3-2*H*-triazol e, na segunda etapa, foi realizada a reação CuAAC, formando o bis-triazol (**130**).

¹²³ Fiandanese, V.; Bottalico, D.; Marchese, G.; Punzi, A.; Capuzzolo, F. An easy access to unsymmetrically 4,4'-bi-1,2,3-triazoles. *Tetrah.* **2009**, *65*, 10573-10580.

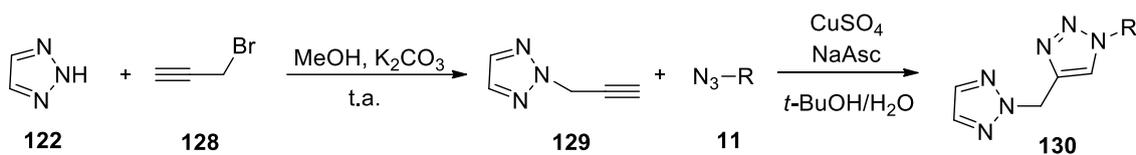
¹²⁴ Aizpurua, J. M.; Azcune, I.; Fratila, R. M.; Balentova, E.; Sagartzazu-Aizpurua, M.; Miranda, J. I. "Click" Synthesis of Nonsymmetrical Bis(1,2,3-triazoles). *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1584-1587.

¹²⁵ Hu, M.-C.; Wang, Y.; Zhai, Q.-G.; Li, S.-N.; Jiang, Y.-C.; Zhang, Y. Synthesis, Crystal Structures, and Photoluminescent Properties of the Cu(I)/X/ α,ω -Bis(benzotriazole)alkane Hybrid Family (X=Cl, Br, I, and CN). *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 1449-1468.

¹²⁶ Aucagne, V.; Leigh, D. A. Chemoselective Formation of Successive Triazole Linkages in One Pot: "Click-Click" Chemistry. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4505-4507.

¹²⁷ Fletcher, J. T.; Bumgarner, B. J.; Engels, N. D.; Skoglund, D. A. Multidentate 1,2,3-Triazole-Containing Chelators from Tandem Deprotection/Click Reactions of (Trimethylsilyl)alkynes and Comparison of Their Ruthenium(II) Complexes. *Organometallics*, **2008**, *27*, 5430-5433.

¹²⁸ Yan, W.; Wang, Q.; Chen, Y.; Petersen, J. L.; Shi, X. Iron-Catalyzed C-O Bond Activation for the Synthesis of Propargyl-1,2,3-triazoles and 1,1-Bis-triazoles. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3308-3311.



Esquema 24: Síntese de bis-triazol do tipo de ligação N-C.

Portanto, tendo em vista a versatilidade dos compostos triazólicos, principalmente, sua utilização em atividade biológica, especialmente antifúngica e/ou leishimanicida, bem como a sua habilidade de coordenação metálica, se faz necessária a pesquisa em síntese de bis-triazóis via metodologia cicloadição entre azida/alcino terminal catalisada por cobre (I) (CuAAC).

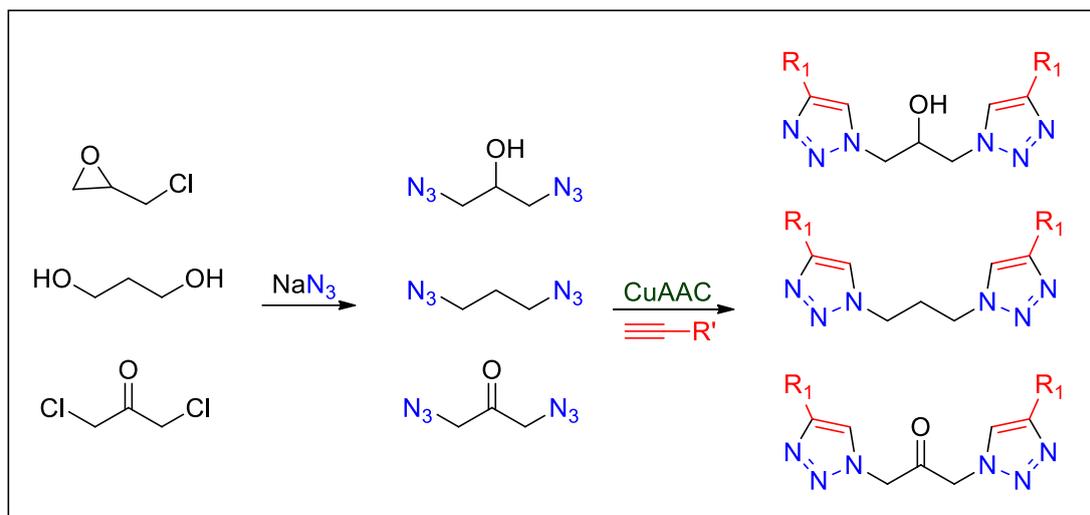
2 - Objetivos gerais

O objetivo deste trabalho enfocou no estudo da síntese e comportamento de diazidas derivadas da epícloridrina, propan-1,3-diol e 1,3-dicloroacetono quanto à sua estabilidade química, bem como no desenvolvimento de rotas sintéticas e funcionalização de bis-triazóis simétricos, via reprodução da metodologia de cicloadição entre alcinoazida catalisada por fontes de cobre (I), conhecida como reação CuAAC. O trabalho visou também a determinação das propriedades biológicas e identificação espectroscópica das moléculas sintetizadas.

2.1 - Objetivos específicos

1. Contribuir para o conhecimento químico e propor um estudo sintético de bis-triazóis simétricos;
2. Sintetizar e caracterizar compostos bis-triazóis simétricos;
3. Estudar a estabilidade térmica das diazidas sintetizadas empregando a análise de DSC (calorimetria exploratória diferencial);
4. Investigar as metodologias CuAAC disponíveis para obtenção dos bis-triazóis;
5. Aplicar a melhor metodologia na produção dos bis-triazóis;
6. Realizar estudo teórico-computacional para o comportamento dos espectros no infravermelho das classes de bis-triazóis sintetizados;
7. Verificar a aplicabilidade das moléculas sintetizadas em testes biológicos;
8. Testar a aplicabilidade dos bis-triazóis em compostos de coordenação.

3 - Resultado e Discussão



Esquema 25: Esquema geral da síntese dos bis-triazóis.

Esquema geral da síntese dos bis-triazóis partindo de reagentes comerciais para obtenção das diazidas e, em seguida a reação click via metodologia cicloadição entre azida-alcino catalisada por cobre (I) (CuAAC).

3.1 - Síntese das diazidas

Em uma primeira abordagem para a obtenção das diazidas via substituição nucleofílica, as reações foram realizadas em condições brandas, à temperatura ambiente ou sob aquecimento *overnight*, e no processo de extração o solvente utilizado foi o diclorometano. O uso deste solvente ocorreu no início da pesquisa, mas no decorrer do projeto encontramos na literatura¹²⁹ um trabalho relatando o perigo ao utilizar solventes clorados, nesse caso em específico, o diclorometano. Os autores observaram uma explosão que causou danos extensivos em um equipamento rotaevaporador com capacidade de 20 L. Por causa deste fator, na etapa da extração diclorometano, metodologia fundamentada no trabalho da síntese do composto 1,3-propan-2-ol (**131**)¹³⁰, o solvente orgânico foi substituído pelo acetato de etila. Quando necessário, os compostos eram isolados empregando-se a técnica de coluna cromatográfica, sendo o eluente uma mistura entre acetato de etila e hexano, na proporção 1:1. A epícloridrina,

¹²⁹ Conrow, R. E.; Dean, W. D. Diazidomethane Explosion. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 1285–1286.

¹³⁰ 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. Sci.* **2012**, *126*, 2024-2034.

o 1,3-propanodiol e a 1,3-dicloroacetona foram os reagentes de partida para alcançar as diazidas que foram obtidas com rendimentos moderados a bons (62-100%).

3.1.1 - Síntese da 1,3-diazida propan-2-ol

Para sintetizar o composto 1,3-diazida propan-2-ol (**131**) e posterior análise da sua estrutura, escolhemos a metodologia descrita na literatura.¹³⁰

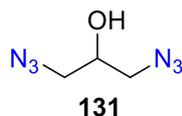
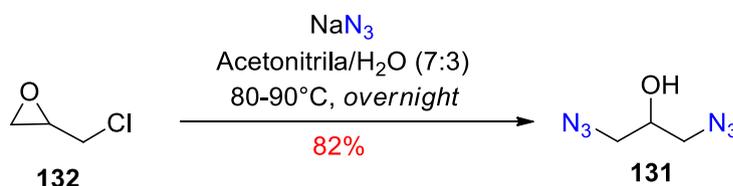


Figura 17: Estrutura do composto 1,3-diazida propan-2-ol (**131**).

A partir da epícloridrina (**2**) e da azida de sódio, NaN_3 , obteve-se o produto desejado (**131**) com rendimento de 82%. A reação utilizada na síntese foi do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ ou seja, reação de substituição nucleofílica bimolecular de segunda ordem, tendo o ânion azida, N_3^- , como um bom nucleófilo para formar a ligação carbono-nitrogênio. Uma mistura de acetonitrila e água foi empregado como solvente, sob refluxo, *overnight*. Tais condições são mostradas no **Esquema 26**.



Esquema 26: Síntese do composto 1,3-diazida propan-2-ol (**131**).

A epícloridrina (**132**), composto de amplo uso pela indústria química, contém um ciclo epóxido bastante reativo.¹³¹ Além disso, compreende uma classe de compostos orgânicos com alto potencial sintético, por causa da presença de três diferentes átomos de carbono eletrofílicos e da nucleofilicidade do átomo de oxigênio como mostrado na **Figura 18**.¹³²

¹³¹ Kasai, N.; Suzuki, T.; Furukawa, Y. Chiral C3 epoxides and halohydrins: Their preparation and synthetic application. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **1998**, *4*, 237-252.

¹³² Singh, G. S.; Mollet, K.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. Epihalohydrins in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1441-1498.

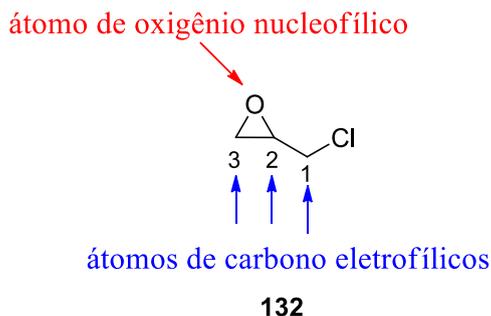


Figura 18: Sítios reativos da epicloridrina (132).

Os epóxidos são éteres cíclicos cujo o ângulo interno máximo é igual à 60° . Eles são altamente reativos por causa da facilidade da abertura do anel. Sendo assim, os epóxidos possuem uma fonte de carbono eletrofílico, além de ter uma tensão associada com o sistema de anel de três membros no valor de 117 kJ/mol. A epicloridrina está suscetível à reação de substituição nucleofílica ou reação de abertura do anel.¹³²

A reatividade da epicloridrina foi examinada por alguns pesquisadores. Por exemplo, McClure e colaboradores¹³³ reagiram a epicloridrina com fenóis sob uma variedade de condições. Os autores observaram que o ataque nucleofílico ocorria predominantemente no átomo de carbono metilênico do anel quando a epicloridrina reagia com fenóis em acetona ou diclorometano. Entretanto, quando a reação foi realizada com fenóxidos de potássio pré-formados em dimetilformamida ou tetrahydrofurano, os fenóxidos reagiram de forma igual tanto com o carbono metilênico do anel quanto com o átomo de carbono metilênico exocíclico. Uma observação semelhante foi descrita por Ohishi e Nalanishi¹³⁴, mas o ataque nucleofílico no átomo de carbono metilênico do anel era ligeiramente favorecido.

Estudos computacionais foram realizados para analisar a reatividade da epicloridrina sob condições básicas^{135,136} e ácidas¹³⁷, em fase gasosa e em solução aquosa. Os cálculos de orbitais moleculares *ab initio* sugeriram que o ataque nucleofílico pela água sob condições ácidas ocorre preferencialmente no átomo de carbono metilênico do epóxido não substituído **C3**, tanto na fase gasosa como em solução aquosa

¹³³ McClure, D. E.; Arison, B. H.; Baldwin, J. J. Mode of nucleophilic addition to epichlorohydrin and related species: chiral aryloxymethyloxiranes. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3666-3668.

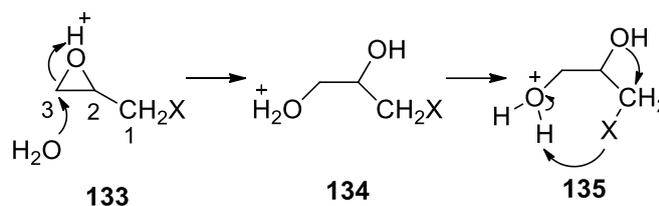
¹³⁴ Ohishi, Y.; Nalanishi, T. Reaction of Epichlorohydrin with Hydroxybenzo[b]furan. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3418-3423.

¹³⁵ Merrill, G. N. A computational study into the reactivity of epichlorohydrin and epibromohydrin under basic conditions in the gas phase and solution. *J. Phys. Org. Chem.* **2007**, *20*, 19-29.

¹³⁶ Merrill, G. N. The gas-phase reactivity of epichlorohydrin with hydroxide. *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 241-248.

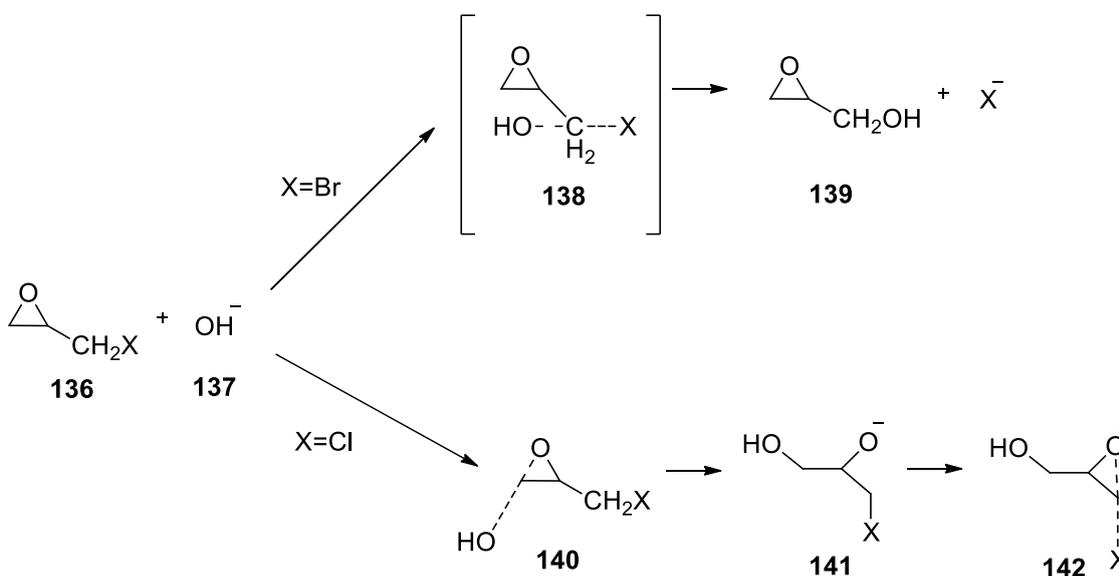
¹³⁷ Shields, E. S.; Merrill, G. N. A computational study into the reactivity of epichlorohydrin and epibromohydrin under acidic conditions in the gas phase and aqueous solution. *J. Phys. Org. Chem.* **2007**, *20*, 1058-1071.

(Esquema 27).



Esquema 27: Ataque nucleofílico pela água em condições ácidas no carbono metilênico do epóxido na epiclorigrina.

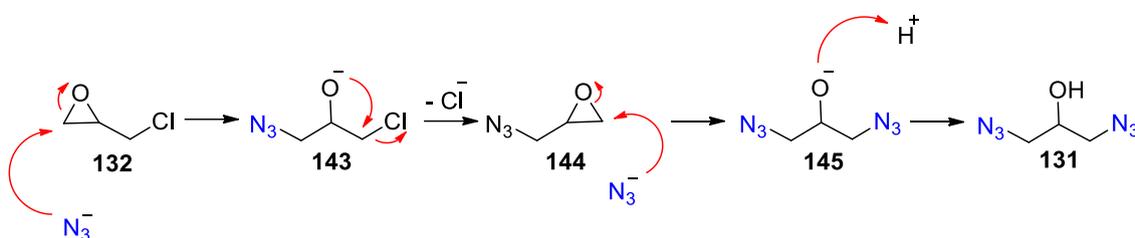
Em condições básica, na fase gasosa, foi observado um mecanismo de deslocamento direto quando a reação era realizada para a epibromidrina, enquanto uma via indireta foi seguida pela epiclorigrina, ou seja, ataque nucleofílico para abertura do anel e subsequente deslocamento intramolecular (**Esquema 28**). Além disso, em uma solução contendo acetona, no entanto, apenas o mecanismo de deslocamento indireto foi observado.^{135,136,137} Tais estudos teóricos e computacionais são importantes para preencher uma lacuna na literatura experimental.



Esquema 28: Ataque nucleofílico do íon hidroxila em condição alcalina em fase aquosa no epóxido da epiclorigrina.

Com base nas observações encontradas na literatura, abaixo é mostrada uma proposta de mecanismo para a reação entre a epiclorigrina e azida de sódio (**Esquema 29**). Inicialmente, nota-se um ataque nucleofílico ao átomo de carbono do epóxido (**132**)

(metileno) para formar um íon alcóxido (**143**) como intermediário. Em seguida, ocorre a ciclização pelo deslocamento do cloreto para formar um novo anel oxirano (**144**), que sofre um novo ataque nucleofílico para formar o intermediário seguinte (**145**) e, por fim o produto desejado (**131**), após protonação.



Esquema 29: Proposta do mecanismo para a síntese de **131**.

A análise do espectro no infravermelho confirmou a presença do grupo azida no composto (**131**), por meio de uma banda intensa de absorção em 2102 cm^{-1} , característica da deformação axial das ligações entre os nitrogênios ($\text{N}=\text{N}=\text{N}$). Além dessa banda, foi observada uma banda muito intensa em 3352 cm^{-1} , região característica de estiramento axial devido à presença do grupo hidroxila (O-H) (**Figura 19**). Ambas as bandas de absorções observadas no espectro no infravermelho confirmam a obtenção do produto desejado (**131**).

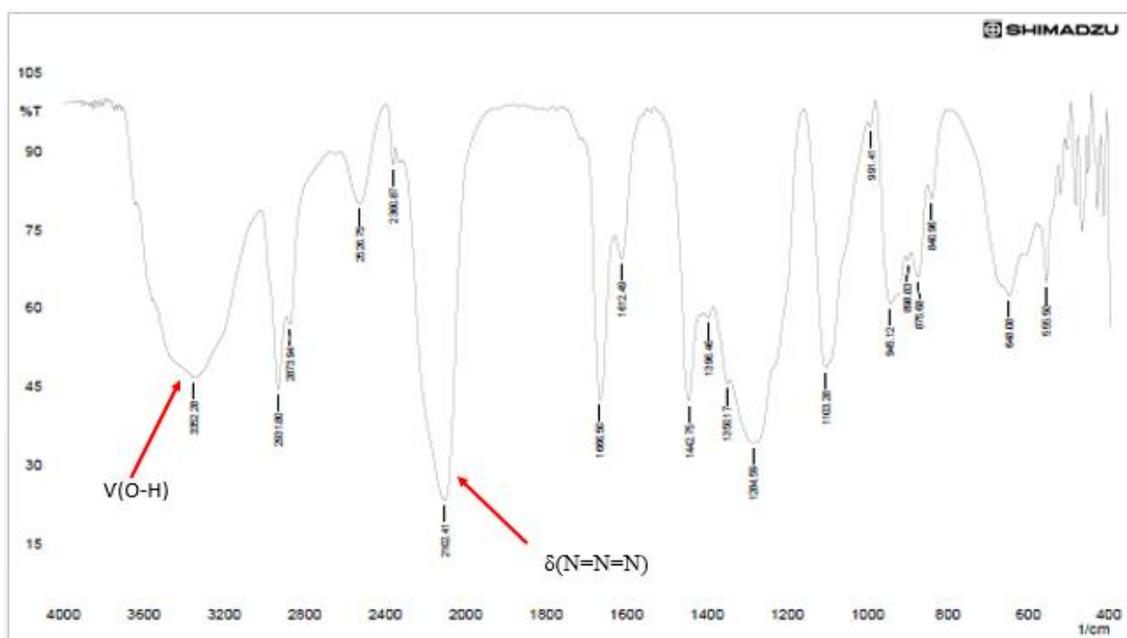


Figura 19: Espectro no infravermelho da 1,3-diazida propano-2-ol (**131**) (Filme).

O espectro de RMN de ^1H da diazida (**131**) sugere uma ligação de hidrogênio entre o nitrogênio, N_1 , de um dos grupos da azida com o grupo hidroxila, como mostrado na **Figura 20**. Com a formação da ligação de hidrogênio, a molécula diazida deixa de ter um plano de simetria e, com isso, os hidrogênios passam a ser diastereotópicos e não apresentam o mesmo ambiente químico, o que explica as multiplicidades apresentadas no espectro de hidrogênio. Além disso, como a formação da ligação de hidrogênio confere uma rigidez de um lado da molécula, há a perda de simetria pela mesma (a molécula adquire caráter pseudo assimétrico) e, por causa disso, os hidrogênios H_1 , H_1' e H_3 , H_3' vão ter deslocamentos químicos diferentes.

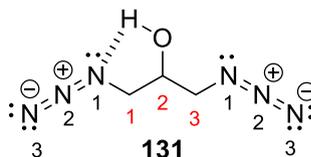


Figura 20: Possível ligação de hidrogênio na estrutura da diazida.

Na análise do espectro RMN de ^1H (500 MHz) em CDCl_3 foi possível observar o sinal de tripleto triplo (tt) em 3,93 ppm, integrado relativamente para 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio H_2 (sinal ampliado em (A)), com constantes de acoplamentos de $J = 4,7$ e $6,2$ Hz. Outros sinais podem ser observados em 3,41 ppm, referentes a dois dd, integrado relativamente para 4 hidrogênios (H_1/H_3) (ampliação em (B)), com constantes de acoplamentos em $J = 4,7$ e $6,2$ Hz, ABq, $\Delta\text{AB} = 65,0$ Hz, $J = 12,5$ Hz, com características de sinais de segunda ordem (**Figura 21**). Este mesmo composto pôde ser caracterizado por meio de 2 sinais, um em 69,3 ppm referente ao carbono C_2 , e outro em 53,6 ppm referente aos carbonos C_1 e C_3 no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) (**Figura 22**).

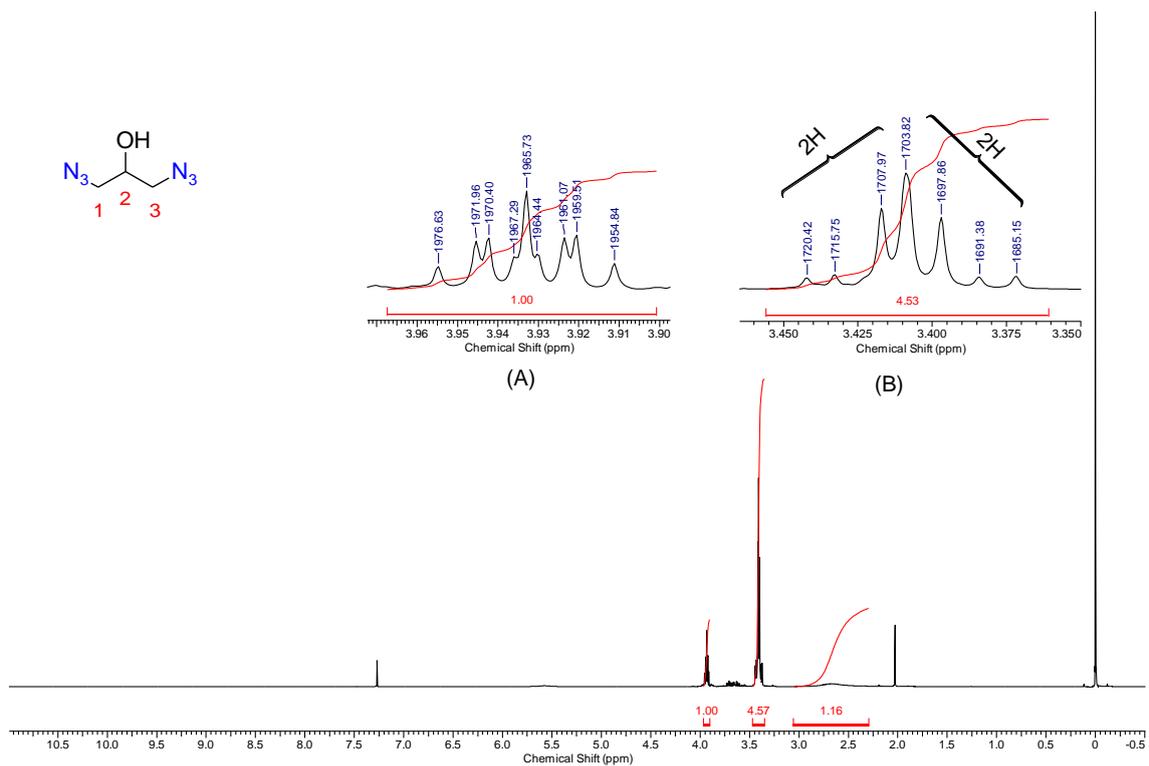


Figura 21: Espectro de RMN de ^1H de **131** (CDCl_3 , 500MHz).

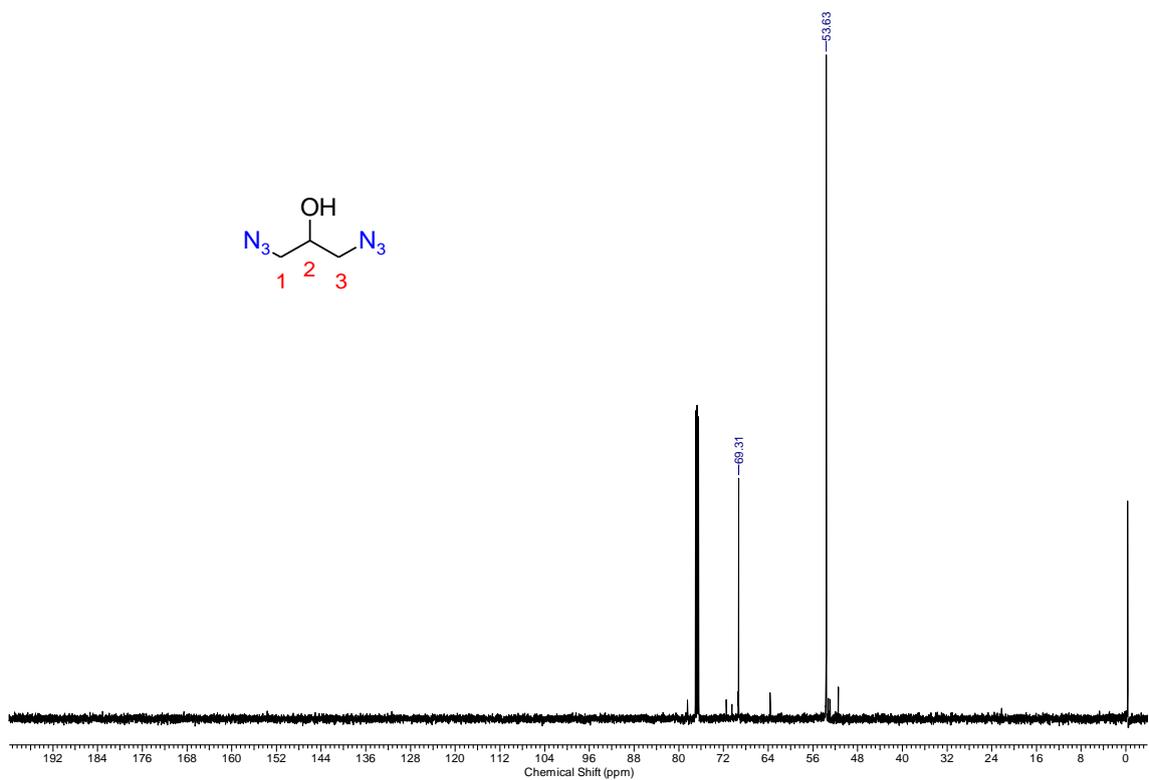


Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C do **131** (CDCl_3 , 125MHz).

3.1.2 - Síntese da 1,3-diazida propano

A síntese da 1,3-diazida propano (**146**) (**Figura 23**) ocorre em duas etapas: primeiro foi realizada a reação de dupla tosilização do propan-1,3-diol comercial, em seguida a síntese da diazida desejada. A metodologia para síntese da 1,3-diazida propano está descrita na literatura.¹³⁰

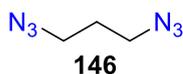
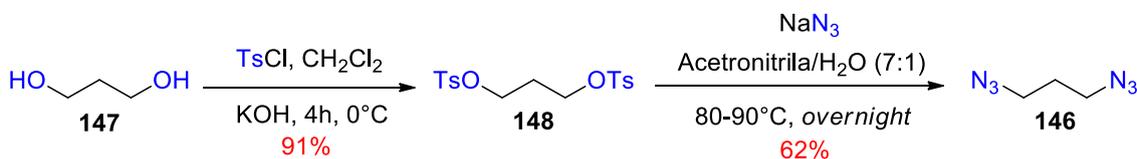


Figura 23: Estrutura do composto (**146**) 1,3-diazida propano.

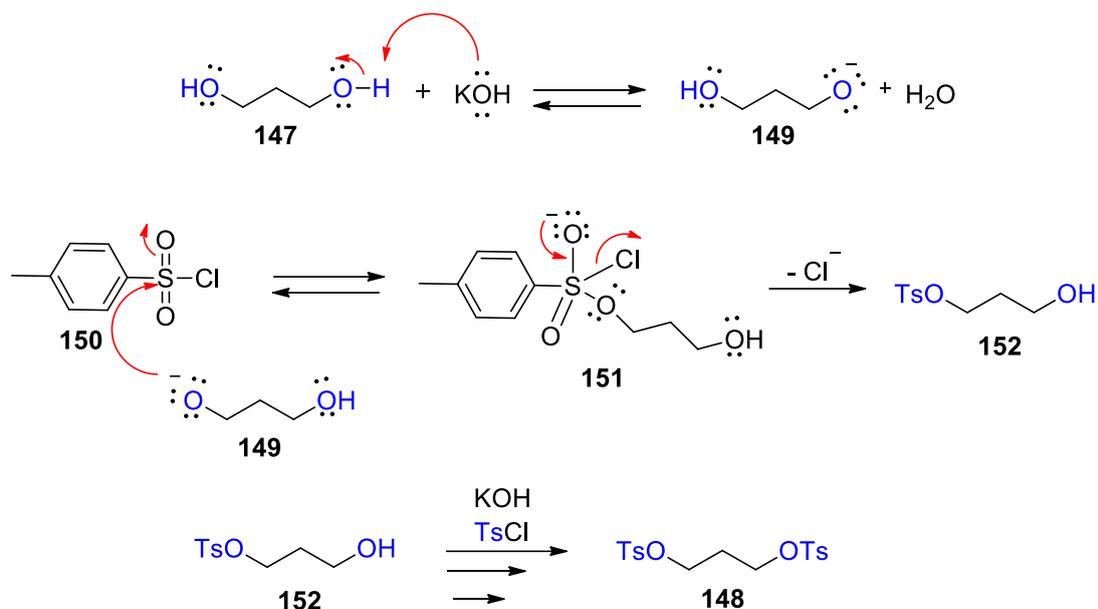
A primeira etapa foi desenvolvida a partir do diol (propan-1,3-diol) (**147**) e do cloreto de 4-toluenossulfonila (cloreto de tosil), em uma reação de tosilização, para formar o propano-1,3-di-bis(4-metilbenzenossulfonato), sólido branco, com 94% de rendimento (**148**).¹³⁸ Na segunda etapa, utilizou-se o intermediário bis-tosilado (**148**) para reagir com azida de sódio, NaN_3 , para assim obtermos o produto desejado (**146**) com bom rendimento de 62%.¹³⁰ As condições utilizadas nas sínteses são mostradas no **Esquema 30**.



Esquema 30: Síntese da 1,3-diazida propano (**146**).

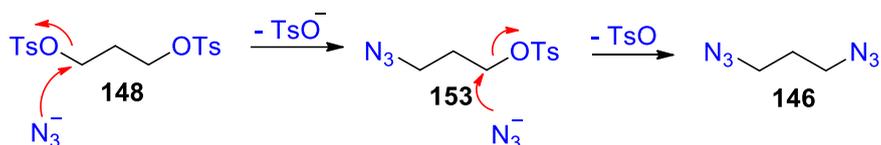
O composto (**148**) foi sintetizado partindo do propano-1,3-diol (**147**), que contém em sua estrutura duas hidroxilas primárias. Os hidrogênios do diol são fracamente ácidos (pK_a em torno de 15,5), por isso, utilizou-se o hidróxido de potássio, uma base forte, fornecendo ao meio hidroxila (OH^-) para abstrair o hidrogênio ácido e formar o alcóxido (**149**). Posteriormente, o alcóxido (**149**) realiza uma reação de substituição no enxofre, com isso, leva à formação da ligação O-S e o rompimento da ligação S-Cl para formar o intermediário (**152**). O processo se repete, partindo de (**152**), para obter o bis-tosilado (**148**). Pode-se analisar esse processo por meio do mecanismo no **Esquema 31**.

¹³⁸ Chen, Y-Y.; Wang, X.; Zhang, J-M.; Deuther-Conrad, W.; Zhang, X-J.; Huang, Y.; Lia, Y.; Ye, J-J.; Cui, M-C.; Steinbach, J.; Brust, P.; Liu, B-L.; Jia, H-M. Synthesis and evaluation of a ^{18}F -labeled spirocyclic piperidine derivative as promising σ_1 receptor imaging agente. *Bioorg. & Med. Chem.* **2014**, *22*, 5270-5278



Esquema 31: Proposta do mecanismo da tosilção do diol (**147**) e formação do bis-tosilado (**148**).

Na segunda etapa, o produto da reação de tosilção foi submetido a uma nova reação com azida de sódio em um típico mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$. O mecanismo desta etapa está representado no **Esquema 32**.



Esquema 32: Proposta do mecanismo de formação da diazida (**146**).

3.1.3 - Síntese da 1,3-diazida propan-2-ona

Para preparar a 1,3-diazida propano-2-ona (**154**) (**Figura 24**), utilizou-se a reação de substituição nucleofílica bimolecular de segunda ordem ($\text{S}_{\text{N}}2$), entre a azida de sódio como nucleófilo, e o reagente comercial 1,3-dicloro acetona, conforme está descrito na literatura.¹³⁹

¹³⁹ Zhang, S.; Zhao, Y. Facile Synthesis of Multivalent Water-Soluble Organic Nanoparticles via "Surface Clicking" of Alkynylated Surfactant Micelles. *Macrom.* **2010**, *43*, 4020-4022.

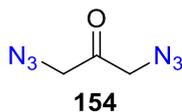
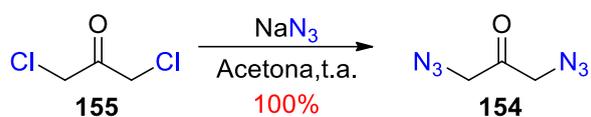


Figura 24: Estrutura do composto 1,3-diazida propan-2-ona (**154**).

O composto (**154**) foi obtido com excelente rendimento e foi de fácil identificação e purificação, sendo a diazida pouco estável em condições ambientais, degradando-se facilmente (o produto escureceu). A reação ocorreu em temperatura ambiente, *overnight*, tendo acetona como solvente, como mostrado no **Esquema 33**.



Esquema 33: Síntese da 1,3-diazida propan-2-ona (**154**).

Por meio da análise de espectro no infravermelho, foram possíveis observar bandas intensas de absorção em 2100 cm^{-1} , referente à deformação axial das ligações entre os nitrogênios ($\text{N}=\text{N}=\text{N}$), e em 1700 cm^{-1} referente ao grupo carbonila ($\text{C}=\text{O}$) (**Figura 25**).

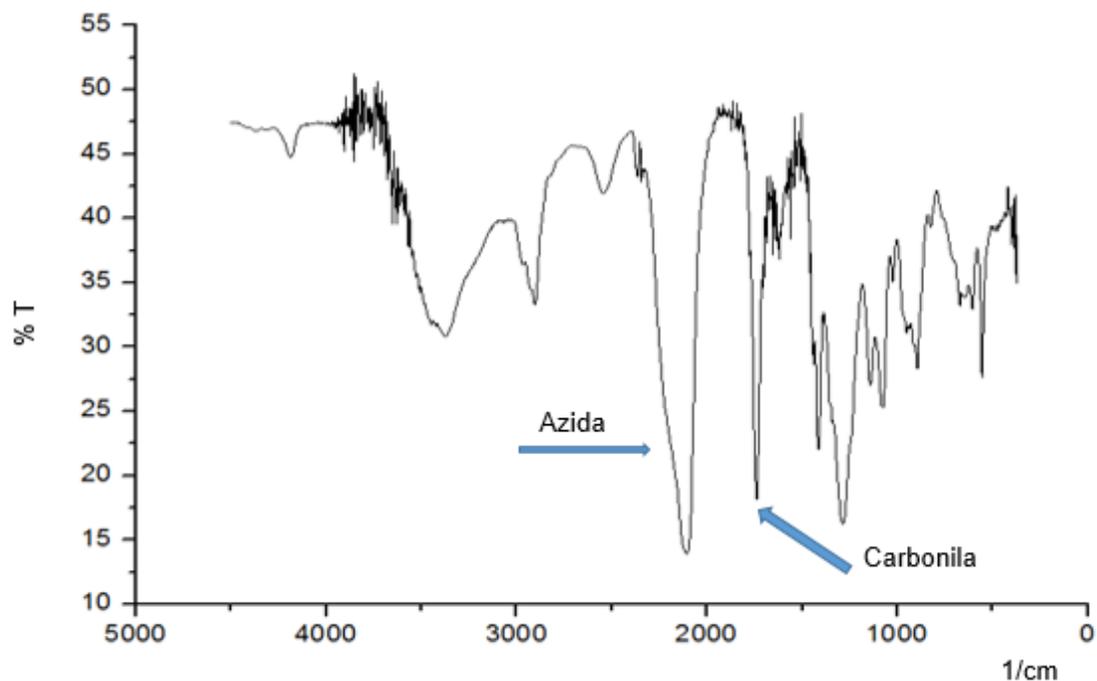


Figura 25: Espectro no infravermelho do composto 1,3-diazida propan-2-ona (**154**) (Filme).

Na **Figura 26** está representado o espectro de RMN de ^1H do composto (**154**). Pode-se observar a presença de um único sinal, um singlete, com deslocamento químico em 4,10 ppm. Isso é possível porque todos os 4 hidrogênios têm as mesmas propriedades magnéticas, ou seja, são quimicamente equivalentes. Já na **Figura 27** é mostrado o espectro de RMN de ^{13}C . Pode-se observar, além do sinal referente ao CH_2 em 56,0 ppm, um sinal com valor de deslocamento químico alto, em 199,2 ppm, referente ao carbono da carbonila. Os resultados de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e o espectro de infravermelho confirmam a formação do composto (**154**).

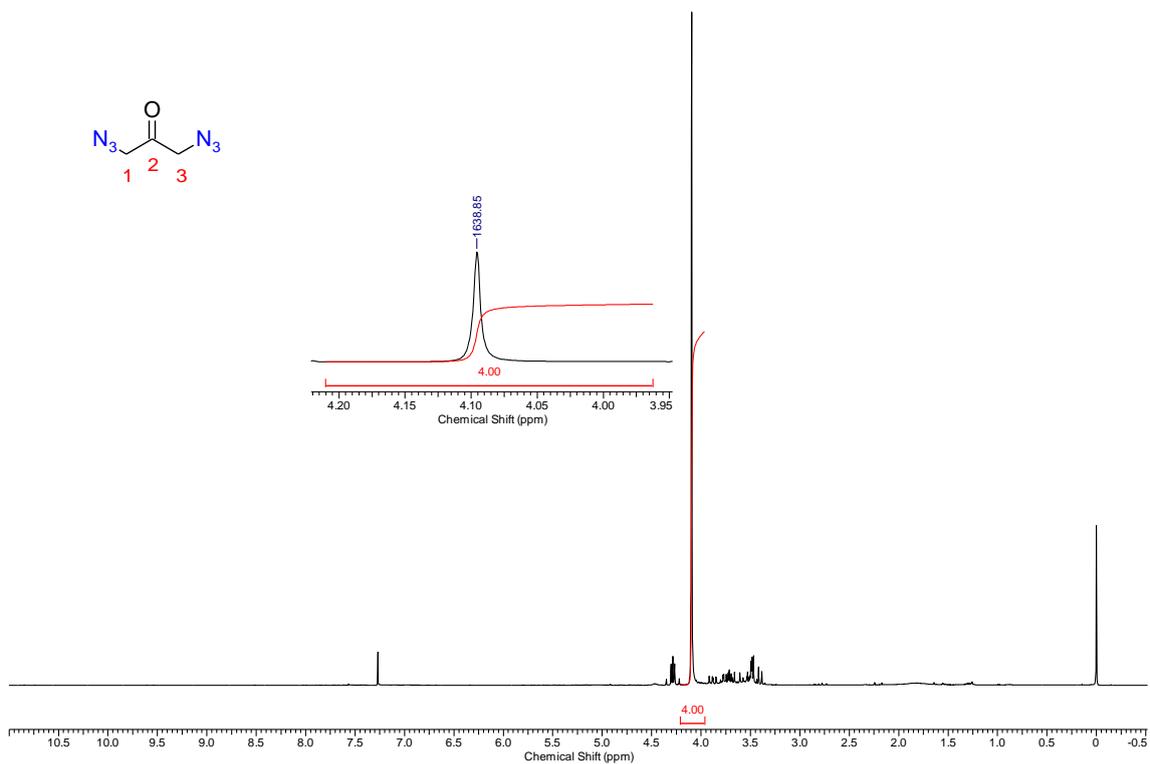


Figura 26: Espectro de RMN de ^1H do **154** (CDCl_3 , 400MHz)

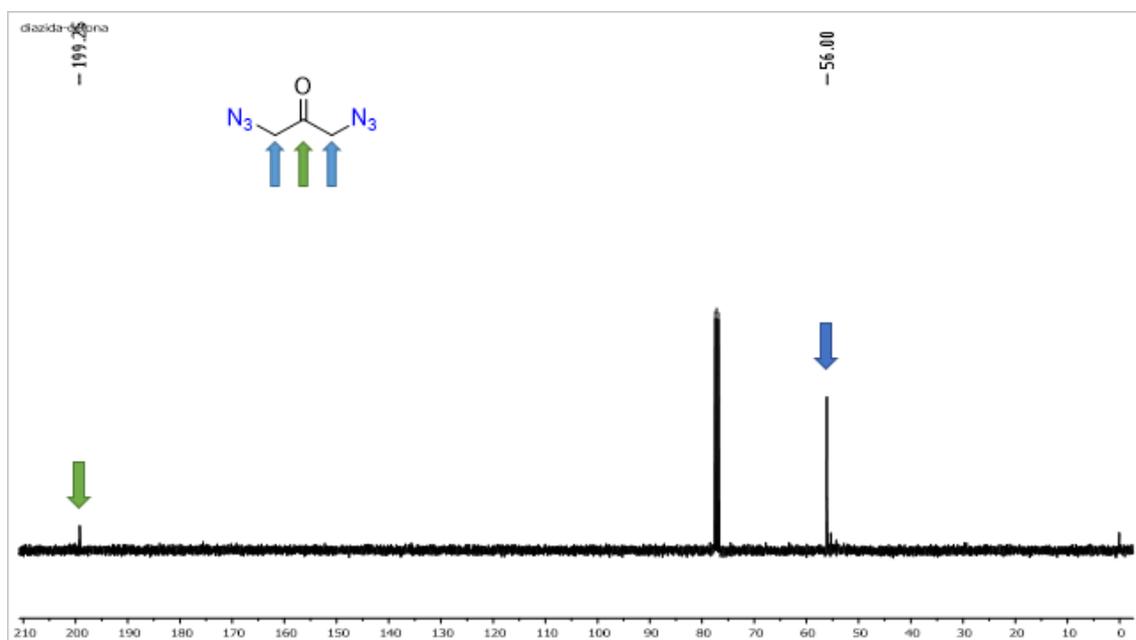


Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C do **154** (CDCl_3 , 100MHz).

3.1.4 - Análise térmica das diazidas

A química das azidas orgânicas proporciona uma entrada hábil na síntese de uma variedade de compostos contendo nitrogênio com uma ampla variedade de grupos.¹⁴⁰ Contudo, ao utilizar azidas em uma reação tanto como reagente quanto intermediário, é necessário observar alguns aspectos de segurança, como compatibilidade de materiais, exposição e explosividade que devem ser estudados e abordados antes da execução em larga escala.¹⁴¹ Especificamente, deve-se avaliar a incompatibilidade da azida com alguns metais¹⁴² e solventes clorados, bem como a instabilidade térmica dos intermediários que contém azida.^{129,143}

Um outro fator importante observado nos estudos térmicos das diazidas foi a razão entre o número de átomos de carbono mais oxigênio em função do número de átomos de nitrogênio, que segundo os dados encontrados na literatura^{10,144} não pode ultrapassar o limite de 3 para 1 (**seção 1.1.1**), *i.e.*, (C+O)/N=3/1. No sistema reacional aqui estudado, o número de átomos de nitrogênio é superior ao número de carbonos. Por exemplo, no composto 1,3-diazida propano (**146**) a quantidade de carbono é metade da quantidade de nitrogênio.

E foi pensando nisso que realizamos o estudo térmico das diazidas, na tentativa de observar a estabilidade das mesmas. Para isso, foi realizado um trabalho em colaboração com o professor Dr. Artur José Santos Mascarenhas da Universidade Federal da Bahia, UFBA, Departamento de Química Inorgânica, com as análises de calorímetro exploratório diferencial, DSC, das diazidas sintetizadas. As condições de análises foram as seguintes: razão de aquecimento de 10°C/min de 0° até 300°C sob vazão de nitrogênio de 50 mL.min⁻¹, e a quantidade da amostra analisada foi de 5,0 mg. As curvas de DSC das diazidas obtidas sob estas condições estão representadas na **Figura 28**.

¹⁴⁰ Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. Azides: their preparation and synthetic uses. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297–368.

¹⁴¹ Lez-Bobes, F. G.; Kopp, N.; Li, L.; Deerberg, J.; Sharma, P.; Leung, S.; Davies, M.; Bush, J.; Hamm, J.; Hrytsak, M. Scale-up of Azide Chemistry: A Case Study. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 2051–2057

¹⁴² Eggharti, B. C. Explosion temperatures of lead azide crystals in molten salt environments. *Inorg. Chem.* **1968**, *76*, 1224–1226.

¹⁴³ Churchill, D. G. Chemical Structure and Accidental Explosion Risk in the Research Laboratory. *J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 1798–1803.

¹⁴⁴ Fishbein, P. L.; Moore, H. W. 7-Chloro-7-cyanobicyclo[4.2.0]octan-8-one. *Synt. Comm.* **1989**, *19*, 3283–3287.

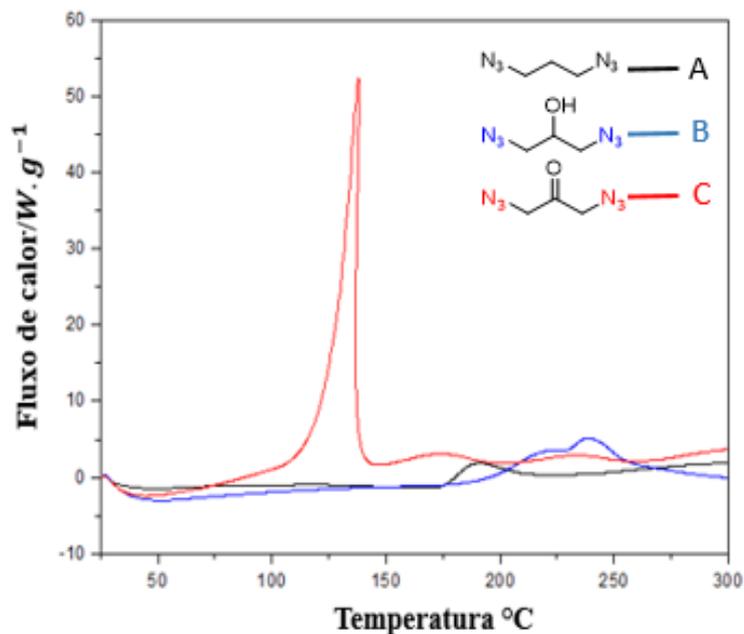


Figura 28: Curvas DSC para as diazidas com a razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ e vazão de ar $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ sob atmosfera de nitrogênio.

Pode-se observar, das curvas de DSC das diazidas da **Figura 12**, eventos bem definidos. Nas curvas **A** e **B** não foram observados picos acentuados endotérmicos e exotérmicos, sendo tais curvas referentes às diazidas 1,3-diazida propano (**146**) e 1,3-diazida propan-2-ol (**131**), respectivamente. Já na curva **C**, referente a 1,3-diazida propan-2-ona (**154**) observa-se um pico exotérmico com as seguintes informações: T_{onset} : $112,5^{\circ}\text{C}$ (aprox.); T_{pico} : $135,0^{\circ}\text{C}$ (aprox.); ΔH : $-760\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$. O valor da variação de entalpia medido pela integração da área do pico exotérmico se refere à quantidade de energia de decomposição da diazida. Além disso, esse valor de entalpia encontrado está alto comparado com os resultados obtidos por Weiss e colaboradores.¹⁴⁵

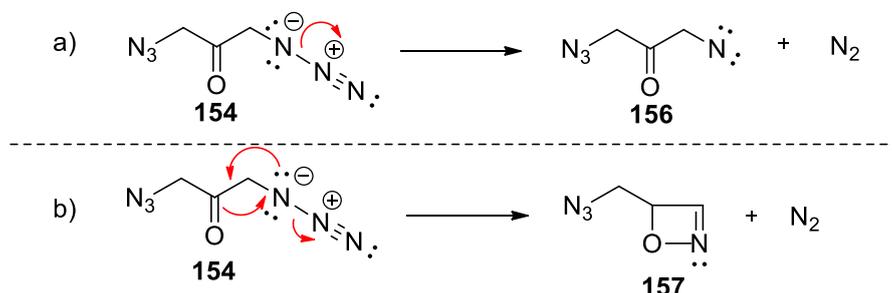
As investigações sobre a segurança da síntese das diazidas mostram que a etapa de preparação das diazidas 1,3-diazida propano (**146**) e 1,3-diazida propan-2-ol (**131**) não representa risco significativo. Por exemplo: foi sintetizado o produto 1,3-diazida propan-2-ol (**131**) em escala maiores, em torno de 5 gramas, na temperatura de 90°C , aproximadamente, em refluxo, *overnight*. Durante a síntese não foi observado nenhum evento explosivo. Com isso, a síntese dessas diazidas, 1,3-diazida propano (**146**) e 1,3-diazida propan-2-ol (**131**), podem ser realizadas nestas condições sem riscos

¹⁴⁵ Richardson, M. B.; Brown, D. B.; Vasquez, C. A.; Ziller, J. W.; Johnston, K. M.; Weiss, G. A. Synthesis and Explosion Hazards of 4-Azido-L-phenylalanine. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4525-4536.

significativos.

O mesmo não foi observado para o composto 1,3-diazida propan-2-ona (**154**). As observações experimentais da síntese mostraram que o produto é instável, ou seja, se decompõe facilmente na condição normal do laboratório. Esse resultado está de acordo com as análises térmicas, pois foi a única diazida que apresentou um evento exotérmico, explosivo. Além disso, ao utilizar o produto (**154**) com alcinos terminais, na temperatura de 40°C, reações *overnight*, não observamos formação dos bis-triazóis, sendo só possível a obtenção dos bis-triazóis simétricos quando reduzimos a temperatura.

Não realizamos estudos sobre a decomposição das diazidas estudadas, mas encontramos na literatura algumas propostas de modelos.^{146,147} Com isso, vamos propor um possível modelo de decomposição da diazida (**154**), de acordo aos dados da literatura. Na maioria das vezes, a perda de nitrogênio das azidas orgânicas pode resultar em intermediários contendo nitrogênio monovalente sem carga, como o nitreno (**156**), *in situ* (**Esquema 34a**), ou formando um ciclo oxazede (**157**) (**Esquema 34b**) com a perda de gás nitrogênio.



Esquema 34: Possível modelo de decomposição da diazida (**154**).

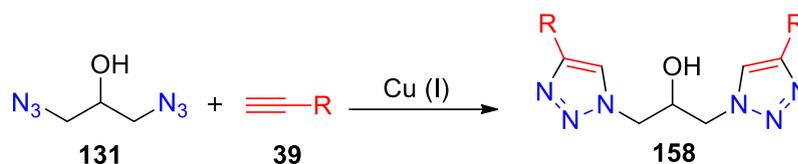
3.2 - Síntese dos bis-triazóis

3.2.1- Síntese dos bis-triazóis partindo da diazida contendo hidroxila

Após a confirmação da preparação das diazidas, sintetizaram-se os bis-triazóis utilizando-se a metodologia CuAAC: reação de cicloadição entre uma azida (**131**) e um alcino terminal (**39**) catalisada por cobre (I) (**Esquema 35**).

¹⁴⁶ L'Abbé, G. Decomposition and addition reactions of organic azides. *Chem. Rev.* **1969**, 3, 345-363.

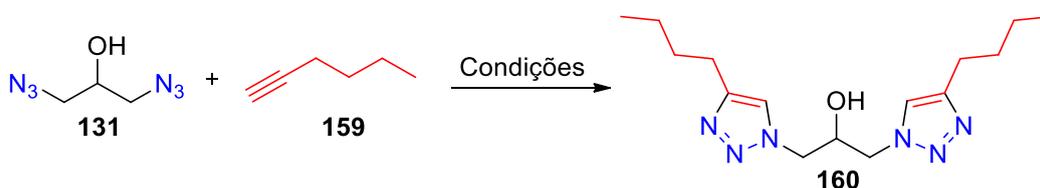
¹⁴⁷ Häring, A. P.; Kirsch, S. F. Synthesis and Chemistry of Organic Geminal Di- and Triazides. *Mol.* **2015**, 20, 20042-20062.



Esquema 35: Síntese do bis-triazóis via metodologia CuAAC.

Como citado anteriormente, os estudos realizados com a reação CuAAC já mostraram ser bastante eficazes. Com isso, foi realizada uma bateria de testes envolvendo diferentes catalisadores (fonte de cobre), solventes e variação da estequiometria do alcino terminal. Todas estas alterações foram feitas a fim de otimizar e padronizar as condições reacionais para obtenção dos produtos com maior eficiência.

O primeiro passo realizado foi a variação da fonte de cobre. Com base nisso, alguns testes foram realizados buscando a melhor condição reacional na formação do bis-triazol (**160**). Os substratos de partida utilizados nessa etapa foram os compostos 1,3-diazidopropan-2-ol (**131**) e o hex-1-ino (**159**), dentre os alcinos disponíveis no laboratório (**Esquema 36**).



Esquema 36: A reação teste para otimizar a reação.

A escolha do hex-1-ino (**159**) foi realizada devido alguns critérios, tais como: o alcino que apresentava menor cadeia carbônica alifática, logo é o mais em conta economicamente, e em maior quantidade disponível em laboratório. O resultado desta avaliação está expresso na **Tabela 1**.

Tabela 1: Triagem de fonte de cobre a ser usada na reação CuAAC.

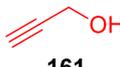
Entrada	Condições	Catalisadores	Hex-1-ino	Rend.*
a	A	CuSO ₄ .5H ₂ O (0,8 mol %)	2 eq.	58 %
b	B	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O (6,0 mol %)	2 eq.	71 %
c	C	CuI (2,0 mol %)	2 eq.	7 %

Condições: A) ascorbato de sódio (8,0 mol %), *t*-BuOH:H₂O (1:1), *overnight*, 40°C;¹⁴⁸ B) ascorbato de sódio (11,0 mol %), *t*-BuOH:H₂O (1:1), *overnight*, temperatura ambiente;¹⁴⁹ C) DIPEA (33,0 mol %), DMF, 12 h, 40°C.¹⁵⁰ * Rendimento.

Os resultados não foram animadores ao utilizar o iodeto de cobre, CuI (**Entrada c**), uma fonte de cobre (I). Assim, em relação às fontes de cobre, o sulfato de cobre, CuSO₄.5H₂O (**Entrada a**), e acetato de cobre, Cu(OAc)₂.H₂O (**Entrada b**), apresentaram os melhores resultados. Em face dos resultados obtidos, foi possível evidenciar que o acetato de cobre apresentou o maior rendimento frente ao sulfato de cobre. Com isso, à princípio, foi descartada somente a possibilidade de utilizar o iodeto de cobre na preparação dos bis-triazóis.

Além dos alcinos alquil/aryl disponíveis, foram realizados também testes com alcinos de cadeia aberta oxigenados, sendo eles: álcool propargílico (**161**) e o 2-metilbut-3-in-2-ol (**162**). Para este teste, foram empregados os catalisadores acetato de cobre (Cu(OAc)₂.H₂O) e sulfato de cobre (CuSO₄.5H₂O), as fontes de cobre com melhores resultados na etapa anterior. Os resultados realizados com o 1,3-diazidopropan-2-ol (**131**) (1 equivalente) e os alcinos, álcool propargílico (**161**) e 2-metilbut-3-in-2-ol (**162**) (2 equivalentes), encontram-se na **Tabela 2**.

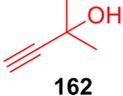
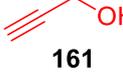
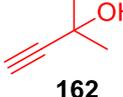
Tabela 2: Triagem de fonte de cobre para reação CuAAC com alcinos oxigenados.

Entrada	Condição	Catalisador	Alcino	Rend.
a	A	CuSO ₄ .5H ₂ O (0,8 mol %)	 161	15%

¹⁴⁸ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective Ligation of Azides and Terminal Alkynes. *Angew Chem Int Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

¹⁴⁹ 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*, 1979-1983.

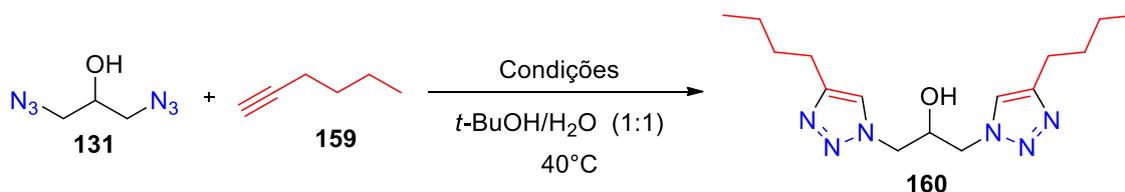
¹⁵⁰ Kwon, M.; Jang, Y.; Yoon, S.; Yang, D.; Jeon, H. B. Unusual Cu(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of acetylenic amides: formation of bistriazoles. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1606-1609.

b	B	CuSO ₄ ·5H ₂ O (0,8 mol %)		-
c	A	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O (6,0 mol %)		-
d	B	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O (6,0 mol %)		-

Condições: A) ascorbato de sódio (8,0 mol %), *t*-BuOH:H₂O (1:1), *overnight*, 40°C,¹⁴⁸
 B), ascorbato de sódio (11,0 mol %), *t*-BuOH:H₂O (1:1), *overnight*, temperatura ambiente.¹⁴⁹

Os resultados não foram satisfatórios para os alcinos oxigenados, tanto nas condições A como na B. A formação do produto desejado só ocorreu quando foi utilizado sulfato de cobre (CuSO₄·5H₂O) como catalisador e o álcool propargílico como alcino terminal (**entrada a**), com rendimento de apenas 15%. Com este resultado, retornou-se para a reação do **Esquema 35**, entre os reagentes 1,3-diazida propan-2-ol (**131**) e o hex-1-ino (**159**), para iniciar os estudos alterando a estequiometria dos compostos (**159**), com o objetivo de promover as reações de maneira mais eficaz (**Tabela 3**).

De acordo com os resultados obtidos, nota-se que, variando a estequiometria do hex-1-ino (**159**), não se alterava o rendimento da reação ao se utilizar como fonte de cobre o acetato de cobre (Cu(OAc)₂·H₂O) (**entradas de f a i**). O mesmo comportamento não foi observado ao utilizar o sulfato de cobre (CuSO₄·5H₂O) (**entradas a e b**) pois, quando se aumentava a concentração do hex-1-ino (**159**), o rendimento da reação também aumentava. Os resultados desses testes estão expressos na **Tabela 3**.

Tabela 3: Triagem da estequiometria do hex-1-ino (**159**).

Entrada	Condições	Hex-1-ino (equiv.)	Rendimento
a	A	2,0	58 %
b	A	2,5	71 %
c	A	3,0	85 %
d	A	3,5	86 %
e	A	4,0	83 %
f	B	2,0	85 %
g	B	2,5	82 %
h	B	3,0	81 %
i	B	3,5	85 %

Condições: A) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,8 mol %), ascorbato de sódio (8,0 mol %), $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1), *overnight*, 40°C ; B), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6,0 mol %) ascorbato de sódio (11 mol %), $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1), *overnight*, temperatura ambiente.¹⁴⁹

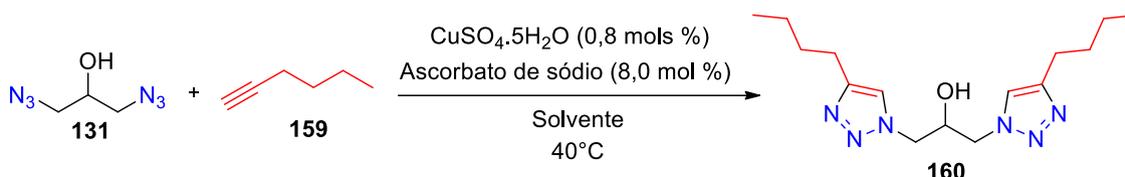
Com base nos valores obtidos, pode-se observar que a melhor condição a ser utilizada para obter o produto bis-triazol foi a reação que utilizou 3 equivalentes de hex-1-ino (**159**) (**entrada c**), visto que não há diferenças consistentes entre os resultados 3,5 e 4,0 equivalentes do hex-1-ino (**159**), não compensando assim o aumento da concentração do alcino acima de 3,0 equivalentes. Também a diminuição não foi efetiva, já que a diferença entre 2,0 e 3,0 equivalentes do alcino foi maior.

Em função destes resultados, foi escolhida a condição reacional para obter os produtos bis-triazóis de forma mais hábil, tendo como catalisador o sulfato de cobre pentahidratado, o ascorbato de sódio como agente redutor, 1,0 equivalente de diazida (**131**) e 3,0 equivalentes dos alcinos. A escolha do sulfato de cobre foi de acordo a todos os critérios observados nos testes, inclusive por ser economicamente mais viável. Além disso, como foi mencionado acima, mesmo alterando a concentração do hex-1-ino (**159**) utilizando o acetato de cobre ($\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), não houve alteração no rendimento da reação, por exemplo: quando foi utilizado 3,0 equivalentes de hex-1-

ino (**159**) o rendimento foi de 81%, contribuindo assim, para a escolha do sulfato de cobre.

Após esse procedimento, foi realizado uma avaliação alterando o solvente do meio reacional, com o objetivo de analisar qual forneceria um melhor rendimento na formação do bis-triazol. O resultado obtido está expresso na **Tabela 4**.

Tabela 4: Variando o solvente.

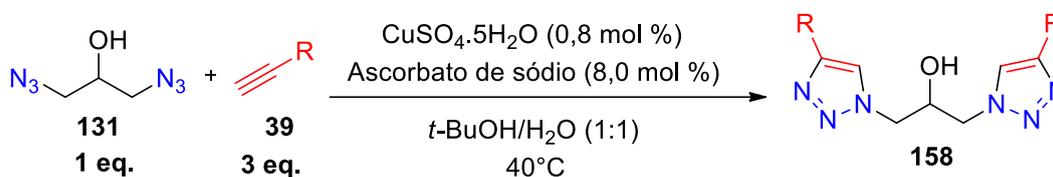


Entrada	Solvente	Rendimento
a	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (1:1)	85 %
b	THF/H ₂ O (1:3)	51 %

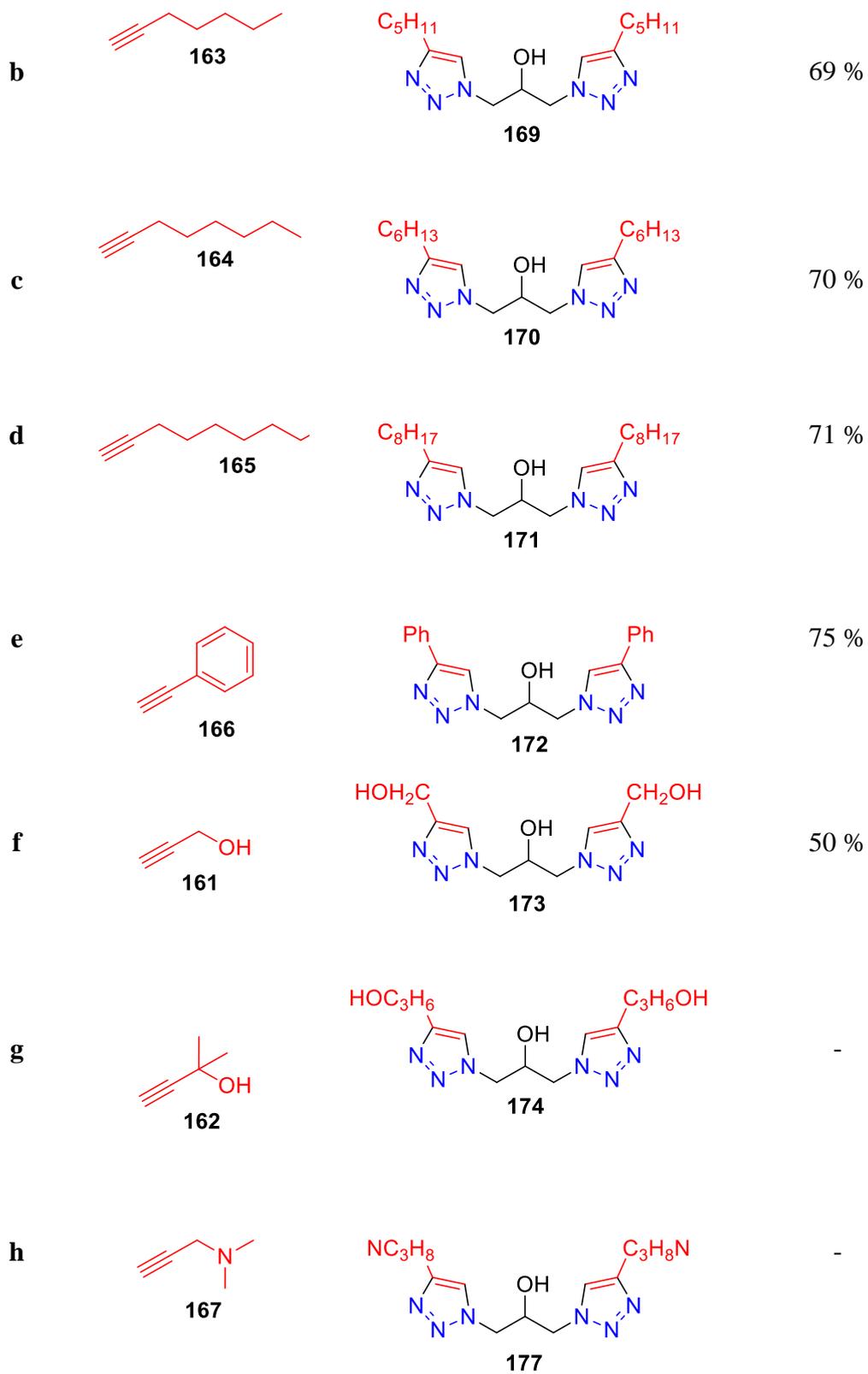
Depois da comparação entre as duas misturas binárias dos solventes, notou-se que a melhor mistura de solvente a ser utilizada seria *tert*-butanol e água (**entrada a**). Esse fato pode estar relacionado ao coeficiente de solubilização dos reagentes utilizados no meio reacional, favorecendo assim um melhor rendimento para reação.

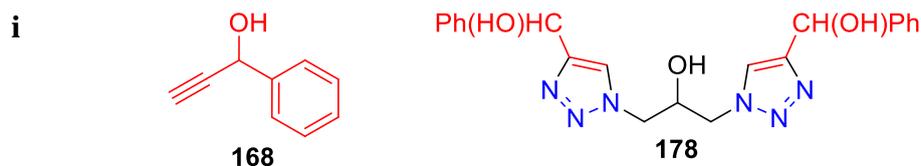
Com todos os parâmetros definidos, iniciou-se a síntese dos compostos bis-triazólicos. Os produtos foram obtidos a partir dos alcinos terminais e da diazida 1,3-diazidopropan-2-ol (**131**), e os resultados estão expressos na **Tabela 5**.

Tabela 5: Síntese dos bis-1,2,3-triazóis.



Entrada	Alcino terminal	Produto	Rendimento
a	159	160	85 %



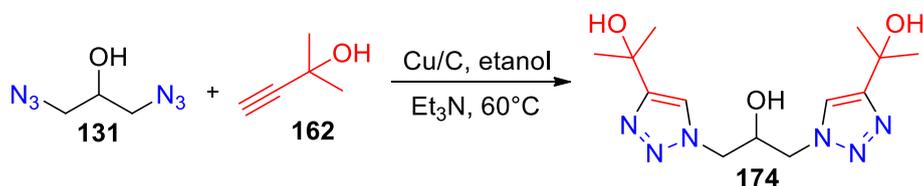


Como é possível constatar pelos resultados da **Tabela 5**, os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de nulos a excelentes e, pode-se observar que os grupos laterais ligados aos ciclos triazólicos, sejam alquil ou aril, exerceram influência na promoção da reação.

Por exemplo, os resultados mostraram que as reações das entradas **g**, **h** e **i** da **Tabela 5** não forneceram os produtos. É importante ressaltar que as reações entre a diazida (**131**) e os alcinos oxigenados livres foram a grande limitação do presente trabalho para preparação dos bis-triazóis simétricos. Já no caso da entrada **f** (com álcool propargílico) o bis-triazol foi obtido com rendimento moderado (50,0 %).

A fim de resolver a síntese dos bis-triazóis simétricos oxigenados, uma aluna do grupo de pesquisa, Ananda Ribeiro, está estudando e aprimorando uma metodologia utilizada por Lipshutz e colaboradores.¹⁵¹ O método está baseado no uso do carvão ativado como sólido-suporte, sobre o qual o metal cobre é suportado nesta matriz sólida. Esta metodologia está focada nos estudos da catálise heterogênea.

Em seu trabalho de conclusão de curso, TCC, com o tema “Preparação de catalisadores de cobre e sua utilização na síntese de bis-triazóis oxigenados”, Ananda Ribeiro sintetizou o bis-triazol simétrico (**174**), **entrada g**, utilizando a metodologia de Lipshutz adaptada conforme o **Esquema 37**.*



Esquema 37: Síntese do bis-triazol **174** utilizando a metodologia adaptada de Lipshutz.

¹⁵¹ Lipshutz, B. H.; Nihan, D. M.; Vinogradova, E.; Talf, B. R.; Bošković. Copper+Nickel-in-Charcoal (Cu-Ni/C): A Bimetallic, Heterogeneous Catalyst for Cross-Couplings. *Org. Letters*. **2008**, *10*, 4279-4282.

* Trabalho de Conclusão de Curso de Ananda Ribeiro Costa Vasconcelos Luz com o tema Preparação de catalisadores de cobre e a sua utilização na síntese de bistriazóis oxigenados, Universidade Federal da Bahia, **2018**.

Na **Tabela 6** são discutidos os resultados utilizando tanto a metodologia clássica de Sharpless¹⁴⁸ quanto via catálise heterogênea de Lipshutz^{151,6} realizada por Ananda Ribeiro. Com os dados obtidos, podemos concluir que a metodologia de Lipshutz é uma alternativa viável e eficiente para obtenção dos bis-triazóis simétricos oxigenados.

Tabela 6: Comparação das metodologias de Sharpless e Lipshutz para síntese do bis-triazol simétrico oxigenado **174**.

Método	Rendimento
Sharpless	0
Via catálise heterogênea (Lipshutz)	83 %

Na **Figura 29** está representado o espectro de RMN de ¹H do composto 1,3-bis(4-butil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol (**158**), que será utilizado como exemplo para a confirmação das estruturas desejadas através da análise espectral. É possível verificar a presença de um singlete, integrado relativamente para dois hidrogênios, com deslocamento químico em 7,46 ppm (H₅), referente aos hidrogênios ligados ao carbono do anel triazólico.

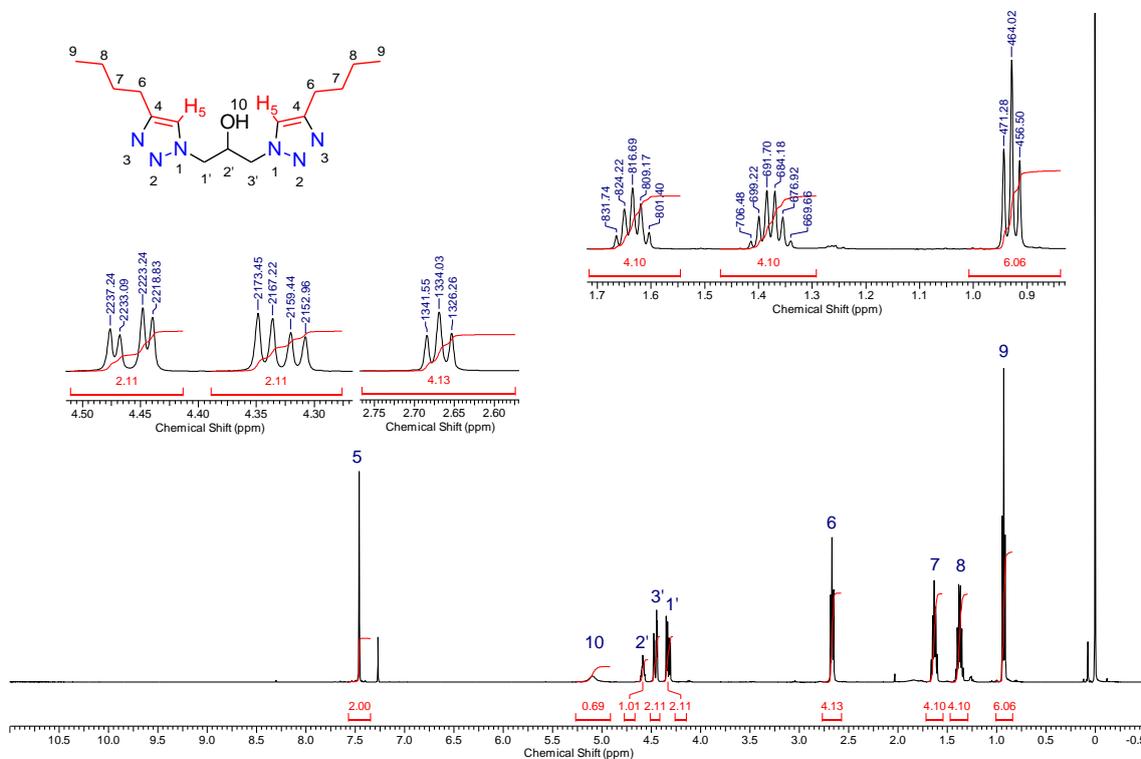


Figura 29: Espectro de RMN de ¹H do composto **158** (CDCl₃, 500MHz).

No espectro de RMN de ^1H pode-se observar um triplo em 0,93 ppm integrado para 6H referentes aos hidrogênios metilênico, (H_9). Em região de 1,37 e 1,63 ppm, observam-se um sexteto e um quinteto, respectivamente, integrados para quatro hidrogênios, referentes aos sinais de H_8 e H_7 , respectivamente. Na região de 2,67 ppm observamos um triplo integrado para quatro hidrogênios (H_6), e dois duplo duplos são observados em 4,33 e 4,46 ppm, integrados para dois hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios dos metilenos da cadeia central ($\text{H}_{1'}/\text{H}_{3'}$). Esses sinais, em uma primeira análise, deveriam apresentar o mesmo deslocamento químico, pois a molécula é simétrica. Entretanto, como discutido anteriormente, existe uma ligação de hidrogênio entre um dos nitrogênios dos anéis triazólicos com o hidrogênio da hidroxila e, devido a este fato, há uma restrição conformacional, provocando uma quebra de simetria na molécula. Além desses sinais, notam-se um multiplo entre 4,54 a 4,62 ppm, integrado para um hidrogênio (H_2'), e um sigleto referente ao hidrogênio da hidroxila em 5,10 ppm.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 30**) é possível observar sinais característicos dos carbonos do anel triazólico em 148,3 e 122,6 ppm, atribuídos aos carbonos C_4 e C_5 , respectivamente. Também temos, na região compreendida entre 68,7 e 52,9 ppm, dois sinais, referentes aos carbonos $\text{C}_{2'}$ e $\text{C}_{1'}/\text{C}_{3'}$, característica de carbonos ligados a hidroxila e os carbonos metilenos nitrogenados, respectivamente. Os demais sinais dos carbonos da cadeia alquílica encontram-se em: 31,3; 25,2; 22,2 e 13,71 ppm.

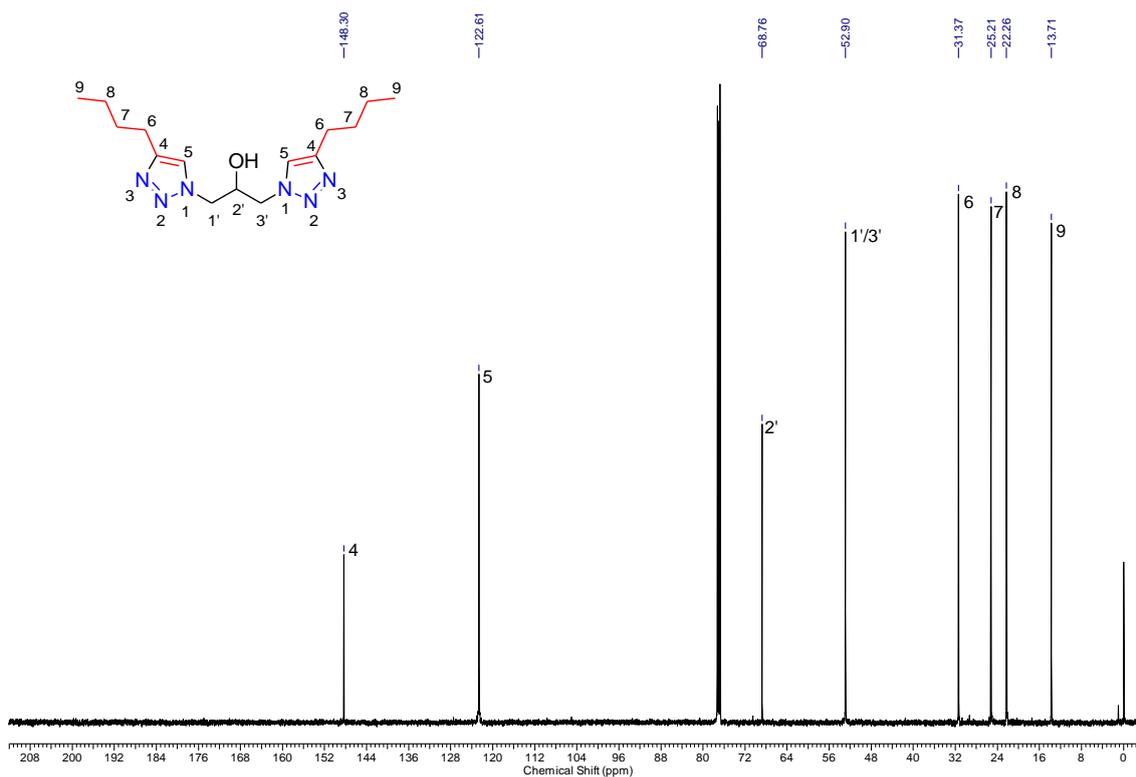


Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **158** (CDCl_3 , 125MHz).

A **Tabela 7**, lista os sinais nos espectros de RMN de ^1H , obtidos para os bis-triazóis simétricos, compostos **169-173**. Já na **Tabela 8**, são mostrados os sinais referentes aos espectros de RMN de ^{13}C .

Tabela 7: Sinais de RMN de ^1H dos compostos **169-174**.

Composto	Sinais de RMN de ^1H
169	(500 MHz, CDCl_3) δ : 0,89 (<i>t</i> , 6H, $J = 6,6$ Hz); 1,27-1,38 (<i>m</i> , 8H); 1,60-1,70 (<i>m</i> , 4H); 2,70-2,60 (<i>m</i> , 4H); 4,32 (<i>dd</i> , 2H, $J = 5,3$ e 13,1 Hz); 4,47 (<i>d</i> , 2H, $J = 13,1$ Hz); 4,60 (<i>s</i> , 1H); 5,18-5,40 (<i>m</i> , 1H); 7,51 (<i>s</i> , 2H).
170	(500 MHz, CDCl_3) δ : 0,82-0,92 (<i>m</i> , 6H); 1,24-1,41 (<i>m</i> , 12H); 1,65 (<i>quint</i> , 4H, $J = 7,4$ Hz); 2,67 (<i>t</i> , 4H, $J = 7,4$ Hz); 4,33 (<i>dd</i> , 2H, $J = 5,0$ e 14,0 Hz); 4,46 (<i>dd</i> , 2H, $J = 5,0$ e 14,0 Hz); 4,53-4,63 (<i>m</i> , 1H); 4,95 (<i>s</i> , 1H); 7,45 (<i>s</i> , 2H).

171 (500 MHz, CDCl₃) δ : 0,89 (*t*, 6H, *J* = 7,2 Hz); 1,21-1,42 (*m*, 22H); 1,67 (*quint*, 5H, *J* = 7,2 Hz); 2,69 (*t*, 4H, *J* = 7,2 Hz); 4,33 (*dd*, 2H, *J* = 6,1 e 14,1 Hz); 4,46 (*dd*, 2H, *J* = 4,0 e 14,1 Hz); 4,55-4,66 (*m*, 2H); 7,44 (*s*, 2H).

172 (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 3,32-3,48 (*m*, 3H); 3,51-3,68 (*m*, 2H); 4,81 (*s*, 1H); 6,30 (*t*, 2H, *J* = 7,4 Hz); 6,41 (*t*, 4H, *J* = 7,4 Hz); 6,83 (*d*, 4H, *J* = 7,5 Hz); 7,50 (*s*, 2H).

173 (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 3,28-3,41 (*m*, 3H); 3,48-3,58 (*m*, 6H); 4,27 (*t*, 2H, *J* = 5,1 Hz); 4,71 (*d*, 1H, *J* = 5,1 Hz); 6,97 (*s*, 2H).

174 (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ : 1,60 (*s*, 6H); 4,39-4,34 (*s*, 1H); 4,59;4,38 (*dd*, 5H); 7,89 (*s*, 2H).

Tabela 8: Sinais de RMN de ¹³C dos compostos **169-174**.

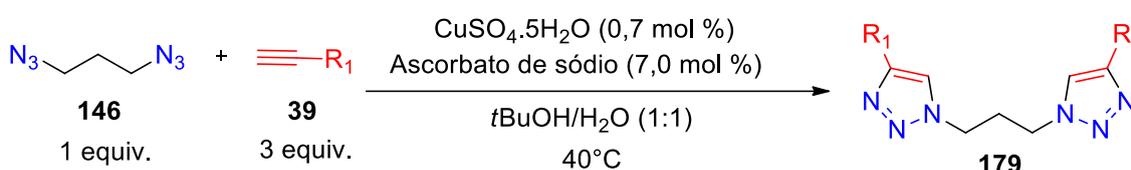
Compostos	Sinais de RMN de ¹³ C
169	(125 MHz, CDCl ₃) δ : 14,0; 22,4; 25,5; 28,9; 31,4; 53,0; 68,6; 122,9; 148,6.
170	(125 MHz, CDCl ₃) δ : 13,9; 22,5; 25,5; 28,9; 29,2; 31,5; 52,9; 68,8; 122,6; 148,4.
171	(125 MHz, CDCl ₃) δ : 14,0; 22,6; 25,6; 29,1; 29,2; 29,3 (x2); 31,8; 52,8; 68,9; 122,5; 148,5.
172	(75 MHz, DMSO-d ₆) δ : 53,4; 68,4; 122,6; 125,3; 128,0; 129,1; 130,9; 146,3.
173	(75 MHz, DMSO-d ₆) δ : 53,3; 55,5; 68,9; 124,2; 148,2.
174	(100 MHz, CD ₃ OD-d ₄) δ : 30,6; 54,4; 69,1; 70,1; 123,2; 156,9.

Além dos resultados de RMN de ¹H e ¹³C, foram realizados análises de

infravermelho, espectrometria de massas de alta resolução e o ponto de fusão dos compostos sintetizados. Na seção 3.5 iremos discutir melhor os espectros no infravermelho dos compostos bis-triazólicos sintetizados.

3.2.2 - Síntese dos bis-triazóis partindo de 1,3-diazida propano

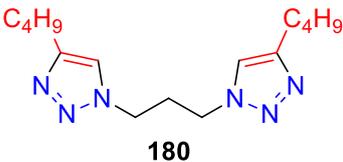
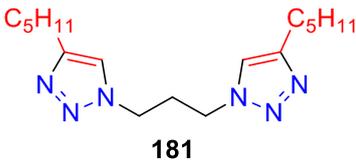
Buscando uma maior diversidade de bis-triazóis, uma nova série foi sintetizada partindo do 1,3-diazida propano (**146**) e dos alcinos terminais (**Tabela 5**), e os compostos foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes. Utilizou-se a mesma metodologia otimizada, descrita na seção 3.2.1, nas sínteses dos bis-triazóis, conforme o **Esquema 38**.

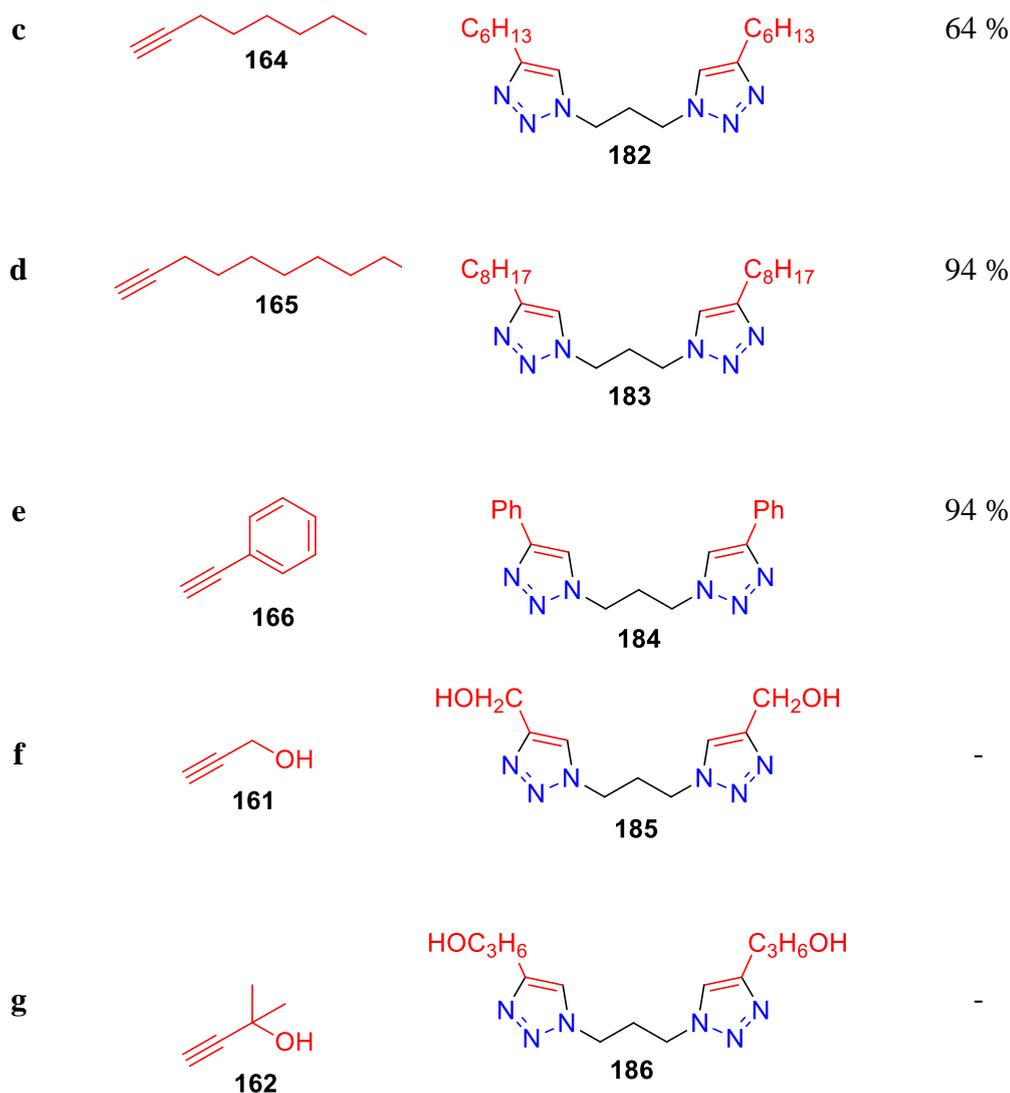


Esquema 38: Síntese de novos bis-triazóis partindo do composto 1,3-diazida propano (**146**).

Os bis-triazóis simétricos foram obtidos com rendimentos que variaram de 64 a 94%. Os resultados encontram-se na **Tabela 9**.

Tabela 9: Rendimento dos bis-triazóis sintetizados.

Entrada	Alcino terminal	Produto	Rendimento
a	 159	 180	80 %
b	 163	 181	92 %



O mesmo comportamento da seção 3.2 foi observado nesta série de bis-triazóis, pois, ao se utilizar alcinos oxigenados, não foram obtidos os produtos, confirmando assim a lacuna do método Sharpless para o sistema em estudo. Já com os alcinos com substituintes aquila e/ou arila, o método mostrou ser eficaz.

O composto **180** foi submetido à análise espectroscópica de RMN. Por meio da análise do espectro de RMN de ^1H (**Figura 31**), foi possível observar, em 7,36 ppm, o singlete integrado para dois hidrogênios, característicos e referentes aos hidrogênios dos anéis triazólicos. Os demais sinais que caracterizam o composto **180** são o tripleto em 0,94 ppm (t, 6H, $J=7,1$ Hz), referente aos hidrogênios ligados ao C₉; um sexteto em 1,39 ppm (*sex*, 4H, $J=7,1$ Hz), referente aos hidrogênios ligados ao C₈, um quinteto em 1,65 ppm (*quint*, 4H, $J=7,1$ Hz), referente aos hidrogênios H₇ e um sinal em 2,51 ppm (*quint*, 2H, $J=6,3$ Hz), referente ao hidrogênio H₂ da cadeia central. Além desses sinais, tem-se

um tripleto em 2,72 ppm (t , 4H, $J=7,1$ Hz), referente aos hidrogênios H₆; e outro tripleto em 4,32 ppm (t , 4H, $J=6,3$ Hz), referente aos H_{1'} e H_{3'} da cadeia central. Todos os sinais apresentados corroboram com a estrutura do composto.

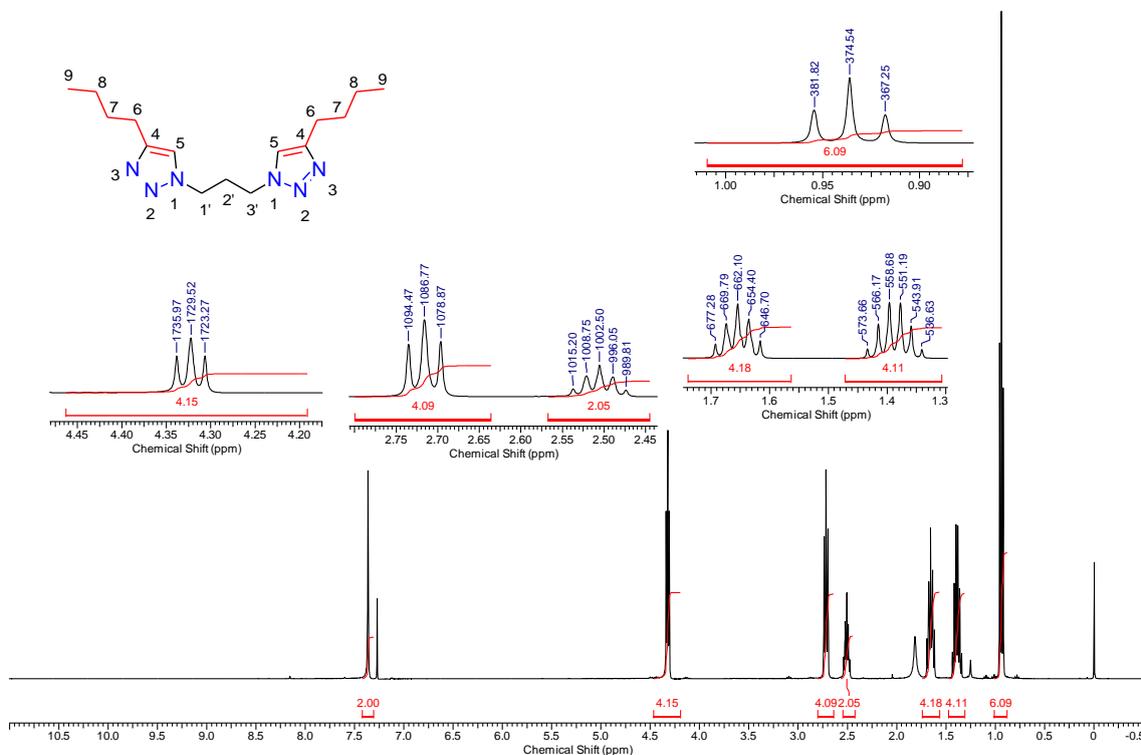


Figura 31: Espectro de RMN de ^1H do composto **180** (CDCl_3 , 400MHz).

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 32**) do composto **180** está em concordância com a estrutura proposta. Entre os sinais observados, destacam-se os sinais em 148,7 e 121,4 ppm, referentes aos carbonos dos anéis triazólicos. Há também em 13,8 ppm o sinal referente aos carbonos (C_9) das metilas; em 22,3 e 25,3 ppm é possível assinalar os sinais referentes aos carbonos C_8 e C_2 ; bem como os sinais em 30,7 e 31,5 ppm dos carbonos C_7 e C_6 . Por fim, destaca-se o sinal em 46,5 ppm referente aos carbonos do metileno $\text{C}_{1'}$ e $\text{C}_{3'}$.

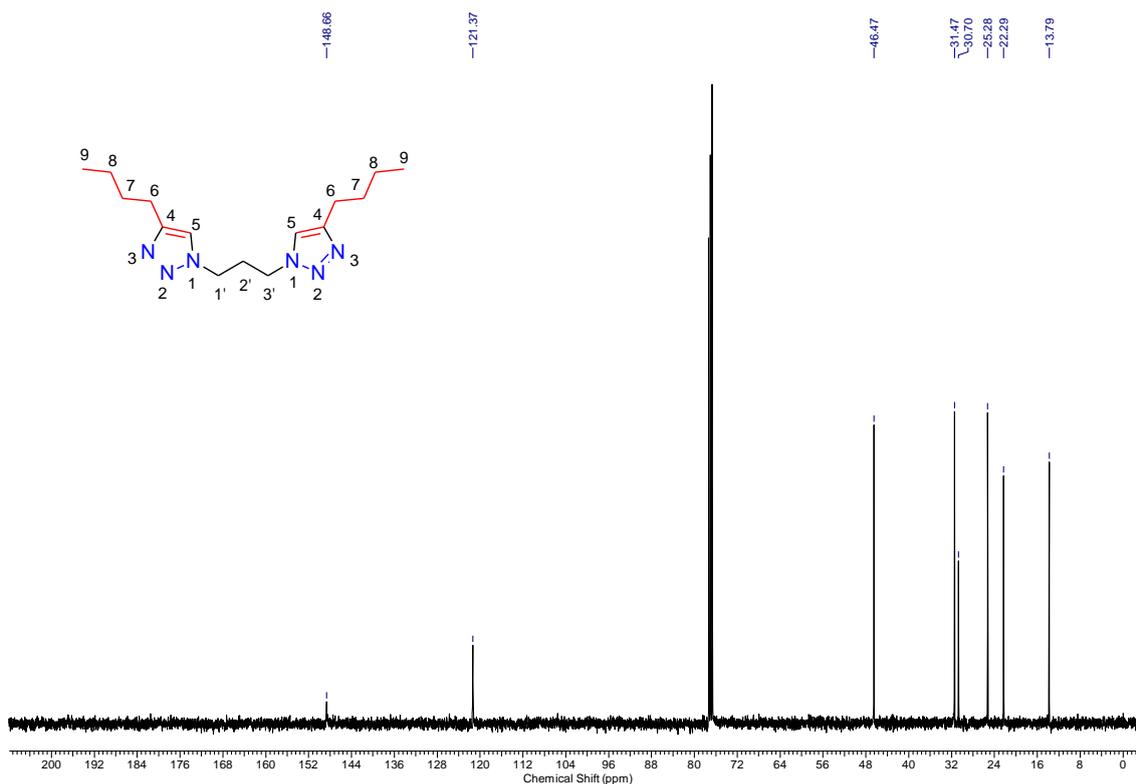


Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **180** (CDCl_3 , 100 MHz).

A seguir, nas **Tabelas 10 e 11**, descrevem-se os sinais dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , respectivamente, obtidos para os bis-triazóis simétricos **180-184**. Além disso, foram realizadas análises na região do infravermelho, espectrometria de massas e o ponto de fusão dos compostos sintetizados.

Tabela 10: Sinais de RMN de ^1H dos compostos da série **180-184**.

Composto	Sinais de RMN de ^1H
181	(400 MHz, CDCl_3) δ : 0,89 (<i>t</i> , 6H, $J = 7,4$ Hz); 1,31-1,37 (<i>m</i> , 8H); 1,66 (<i>quint</i> , 4H, $J=7,4$ Hz); 2,50 (<i>quint</i> , 2H, $J = 6,4$ Hz); 2,70 (<i>t</i> , 4H, $J = 7,4$ Hz); 4,32 (<i>t</i> , 4H, $J = 6,4$ Hz); 7,36 (<i>s</i> , 2H).
182	(400 MHz, CDCl_3) δ : 0,88 (<i>t</i> , 6H, $J = 7,4$ Hz); 1,24-1,43 (<i>m</i> , 12H); 1,67 (<i>quint</i> , 4H, $J = 7,4$ Hz); 2,51 (<i>quint</i> , 2H, $J = 6,3$ Hz); 2,71 (<i>t</i> , 4H, $J = 7,4$ Hz); 4,32 (<i>t</i> , 4H, $J = 6,3$ Hz); 7,36 (<i>s</i> , 2H)
183	(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,88 (<i>t</i> , 6H, $J = 7,3$ Hz); 1,27-1,36 (<i>m</i> , 20H); 1,67 (<i>quint</i> , 4H, $J = 7,3$ Hz); 2,51 (<i>quint</i> , 4H, $J = 6,3$ Hz); 2,71 (<i>t</i> , 4H, J

= 7,3 Hz); 4,33 (*t*, 4H, *J* = 6,3 Hz); 7,34 (*s*, 2H).

184 (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,53 (*quint*, 2H, *J* = 6.9 Hz); 4,50 (*t*, 4H, *J* = 6.9 Hz); 7,33 (*t*, 2H, *J* = 7.5 Hz); 7,44 (*t*, 4H, *J* = 7.5 Hz); 7,83 (*d*, 4H, *J* = 7.5 Hz); 8,61 (*s*, 2H).

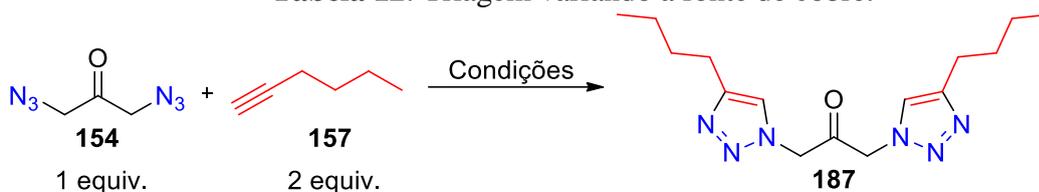
Tabela 11: Sinais de RMN de ¹³C dos compostos da série **180-183**.

Composto	Sinais de RMN de ¹³ C
181	(100 MHz, CDCl ₃) δ: 14,0; 22,4; 25,6; 29,1; 30,7; 31,5; 46,5; 121,4; 148,7.
182	(100 MHz, CDCl ₃) δ: 14,1; 22,6; 25,7; 29,0; 29,4; 30,7; 31,6; 46,5; 121,4; 148,7.
183	(100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 14,1; 22,7; 25,7; 29,2; 29,3; 29,4 (x2); 30,7; 31,9; 46,5; 121,5; 148,6.
184	(100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 30,3; 47,1; 121,8; 125,4; 128,1; 129,1; 131,0; 146,6.

3.2.3 - Síntese dos bis-triazóis partindo da 1,3-diazida propan-2-ona

Dando continuidade à síntese de novos derivados bis-triazólicos, buscamos a preparação da série que continha uma carbonila na cadeia central do espaçador. A síntese dos bis-triazóis dessa série ocorreu em condições diferentes das outras. Ao realizar a reação usando a metodologia otimizada, descrita na seção 3.2.1, usando sulfato de cobre, não houve formação de produto, tanto à 40°C quanto à temperatura ambiente. Com isso, foi necessário realizar alguns testes utilizando outras fontes de cobre, a fim de encontrar a melhor forma de obter o produto desejado.

Na **Tabela 12** têm-se os dados dos testes realizados buscando a melhor condição da síntese dos compostos bis-triazólicos esta série. De acordo aos experimentos, a melhor fonte de cobre foi o acetato de cobre. O alcino utilizado nessa etapa foi o hex-1-ino (**157**).

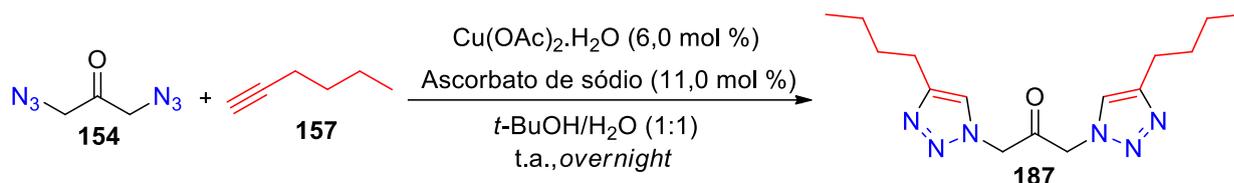
Tabela 12: Triagem variando a fonte de cobre.

Entrada	Condições*	Tempo	Rendimento
a	A	Overnight	85 %
b	B	Overnight	12,5 %
c	C	Overnight	-
d	D	Overnight	-
e	E	Overnight	-
f	F	12	16 %

*Condições: **A:** Cu(OAc)₂.H₂O (6,0 mol %), ascorbato de sódio (11,0 mol %), *t*-BuOH:H₂O (1:1), ta.¹⁴⁹ **B:** Cu(OAc)₂.H₂O (6,0 mol %), ascorbato de sódio (11,0 mol %), *t*-BuOH:H₂O (1:1), 40°C.¹⁴⁹ **C:** CuSO₄.5H₂O (1,35 mol %), ascorbato de sódio (13,5 mol %), *t*-BuOH:H₂O (1:1), 40°C.¹⁴⁸ **D:** CuSO₄.5H₂O (1,35 mol %), ascorbato de sódio (13,5 mol %), *t*-BuOH:H₂O (1:1), ta.¹⁴⁸ **E:** CuCl₂ (1,30 mol %), ascorbato de sódio (11,0 mol %), *t*-BuOH:H₂O (1:1), ta (metodologia adaptada).¹⁴⁹ **F:** CuI (2,0 mol %), DIPEA (33,0 mol %), DMF, 40°C.¹⁵⁰

Pode-se observar que ao utilizar uma fonte de cobre (I), nesse caso o iodeto de cobre, obteve-se um rendimento baixo. Das fontes de cobre (II), os melhores resultados foram obtidos com o acetato de cobre (**entrada a**). Também foi observado que ao aquecer o meio reacional, não foi formado o produto desejado. Acredita-se que esse fato deve-se à diazida (**154**) não ser estável, com a mesma entrando em decomposição à temperatura ambiente. Essa hipótese foi analisada nos estudos térmicos realizados (Seção 3.1.4).

Após a triagem da fonte de cobre, na escolha da condição **A**, mais um teste foi realizado variando a concentração do hex-1-ino (**157**). Os resultados encontram-se na **Tabela 13**.

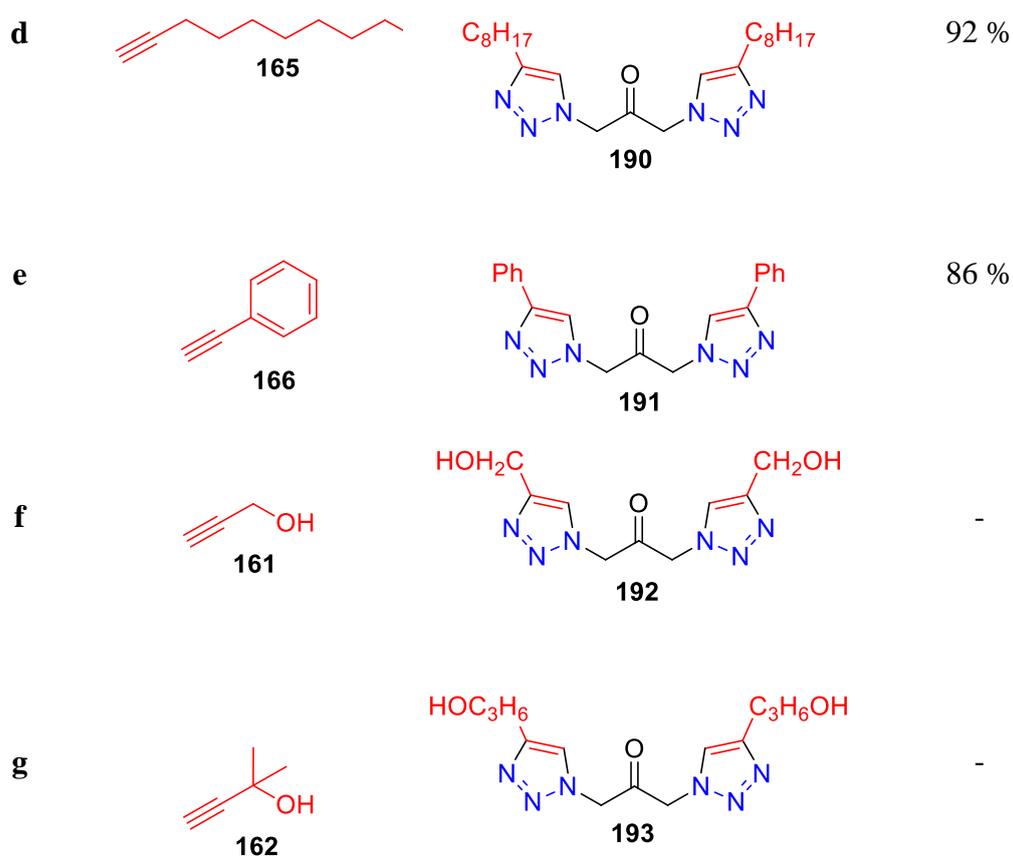
Tabela 13: Triagem variando a concentração do hex-1-ino (**159**).

Entrada	Hex-1-ino (equivalente)	Rendimento
a	2,0	85 %
b	2,5	82 %
c	3,0	81 %
d	3,5	85 %

Com base nos resultados obtidos, foi possível observar que a modificação da concentração do hex-1-ino (**157**) não alterava o rendimento da reação. Com isso, utilizaram-se 2,0 equivalentes de hex-1-ino (**157**) como melhor condição para síntese dos bis-triazóis simétricos. Com o método otimizado, partiu-se para síntese da série dos bis-triazóis carbonilados 189-195 (**Tabela 14**).

Tabela 14: Síntese dos bis-triazóis carbonilados.

Entrada	Alcino terminal	Produto	Rendimento
a	 159	 187	85 %
b	 163	 188	84 %
c	 164	 189	79 %



Como pode ser observado na **Tabela 15**, nas reações que utilizaram os alcinos oxigenados não houve formação de produto, sendo esta uma grande limitação dos métodos empregados nas sínteses dos bis-triazóis simétricos neste trabalho. Além disso, os produtos sintetizados não foram solúveis em nenhum dos solventes testados (clorofórmio, metanol, benzeno, DMSO, acetonitrila, acetona, acetato de etila e piridina), com isso não foi possível realizar as análises de RMN. Dentre os compostos sintetizados, o **187** foi o único possível de obter os espectros de RMN em DMSO- d_6 . Na **Figura 33** é mostrado o espectro de RMN de ^1H do composto **187**.

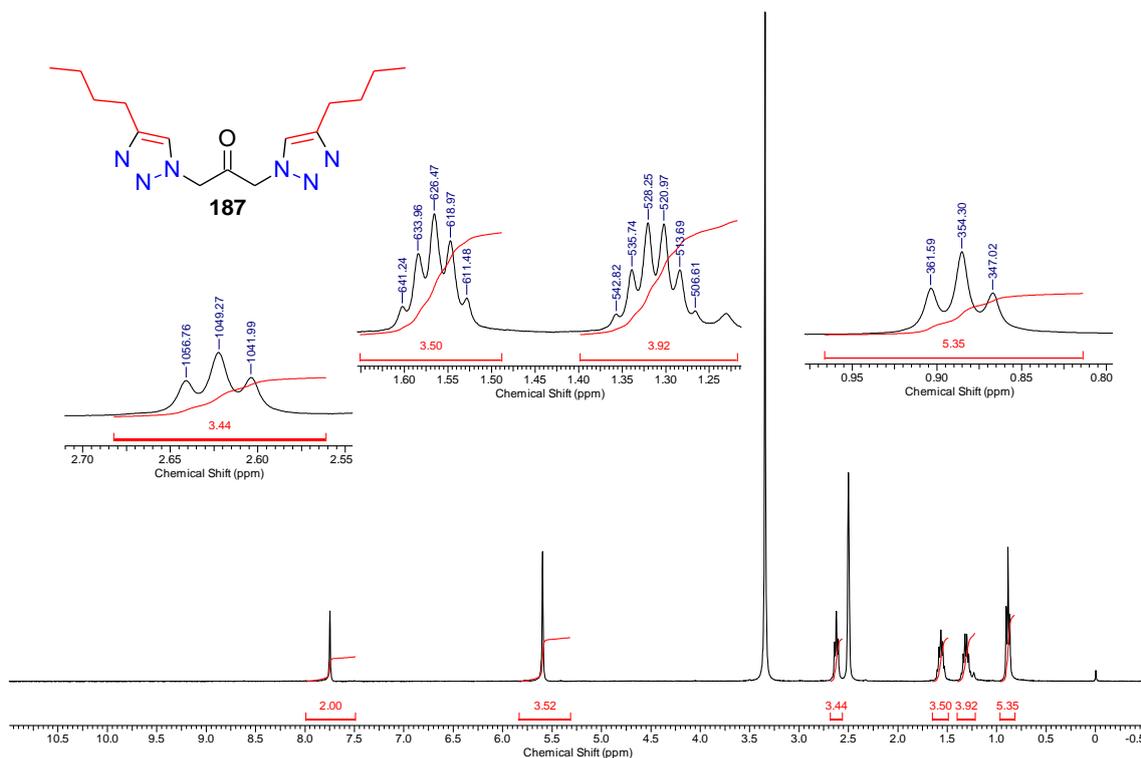


Figura 33: Espectro de RMN de ^1H do composto **187** (DMSO- d_6 , 400MHz).

Pode-se observar, no espectro acima, o sinal característico do hidrogênio do anel triazólico, na forma de um singlete em 7,75 ppm integrado para 2 hidrogênios. Observa-se também outro singlete em 5,60 ppm, referente aos hidrogênios dos metilenos ($\text{H}_{1'}$ e $\text{H}_{3'}$), integrado para 4 hidrogênios. Um tripleto integrado para 4 hidrogênios foi observado em 2,62 ppm, referente aos hidrogênios H_6 (t , $J = 7.4$ Hz), bem como um quinteto em 1,57 ppm integrado para 4 hidrogênios H_7 ($quint$, $J = 7.4$ Hz). Por fim, os sinais em 1,31 ppm, um sexteto, e 0,89 ppm, um tripleto, integrados para 4 ($J = 7.2$ Hz) e 6 hidrogênios ($J = 7.2$ Hz), H_8 e H_9 , respectivamente, representam a cadeia alquílica lateral. Todos os sinais observados no espectro estão de acordo com a estrutura proposta para o composto obtido.

Na **Figura 34** tem-se o espectro de RMN de ^{13}C do composto **187**. O espectro de RMN de ^{13}C do composto **187** mostrou um sinal em 196,3 ppm, referente ao carbono da carbonila; dois sinais importantes aparecem em 146,7 e 123,1 ppm, referentes aos carbonos do anel triazólico, C_5 e C_4 , respectivamente. Em 55,5 ppm tem um sinal referente aos carbonos α carbonílicos, $\text{C}_{1'}$ e $\text{C}_{3'}$. Os outros sinais da cadeia lateral são: 13,5 (C_6); 21,4 (C_7), 24,3 (C_8); 30,9 ppm (C_9).

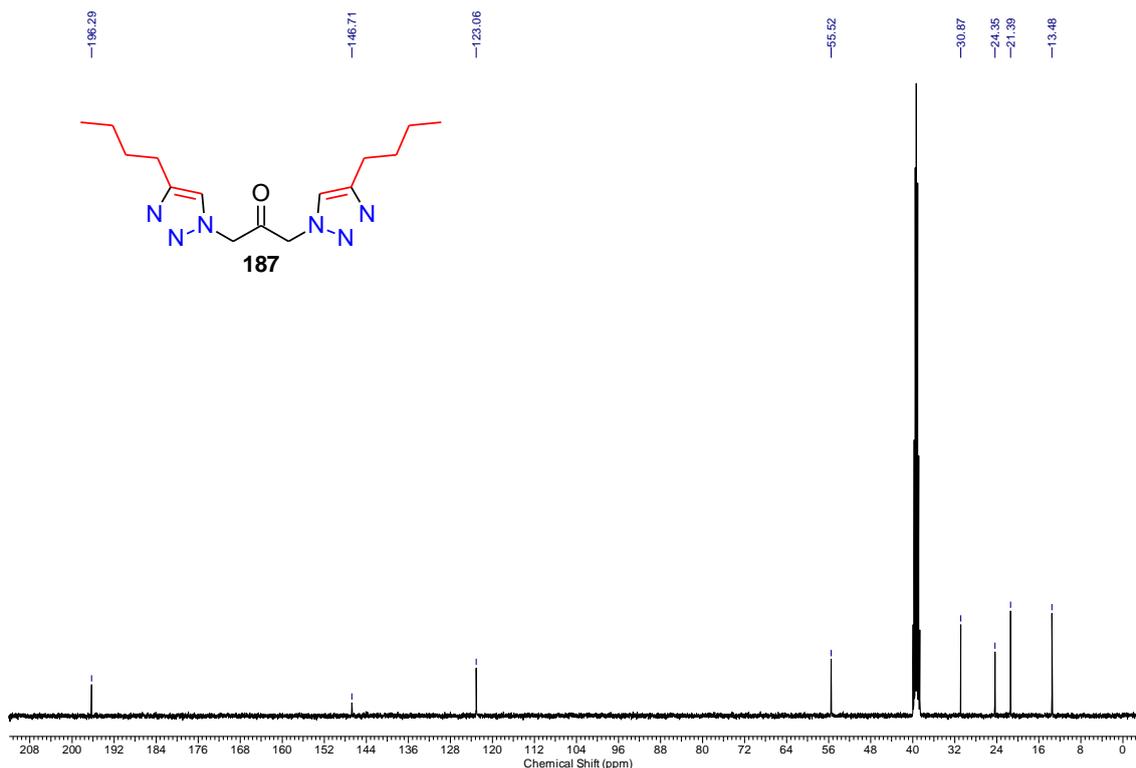


Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **187** (DMSO- d_6 , 100MHz).

3.3 - Análise na região do infravermelho dos bis-triazóis sintetizados

Como foi observado um comportamento diferente nas análises dos espectros no infravermelho dos bis-triazóis, utilizou-se esse comportamento para compreender sua relação com as estruturas dos bis-triazóis. Por meio do espectro no infravermelho obtido para a estrutura **160** (**Figura 35**), foi possível constatar a ausência de banda em 2100 cm^{-1} , referente à deformação axial das ligações entre os nitrogênios do grupo azida, são característica para esse tipo de composto. Foi possível observar uma banda de absorção em 3284 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H, notando-se uma banda estreita, sinalizando a presença de ligação de hidrogênio intramolecular. Também se visualizam bandas de absorção em 3140, 3113, 3068 e 3001 cm^{-1} , correspondentes aos estiramentos das ligações $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$ dos anéis aromáticos, e uma absorção em 1543 cm^{-1} ; referente ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$. Os demais derivados bis-triazólicos obtidos apresentaram dados de espectroscopia bastante semelhante aos que foram mostrados para o composto **160**.

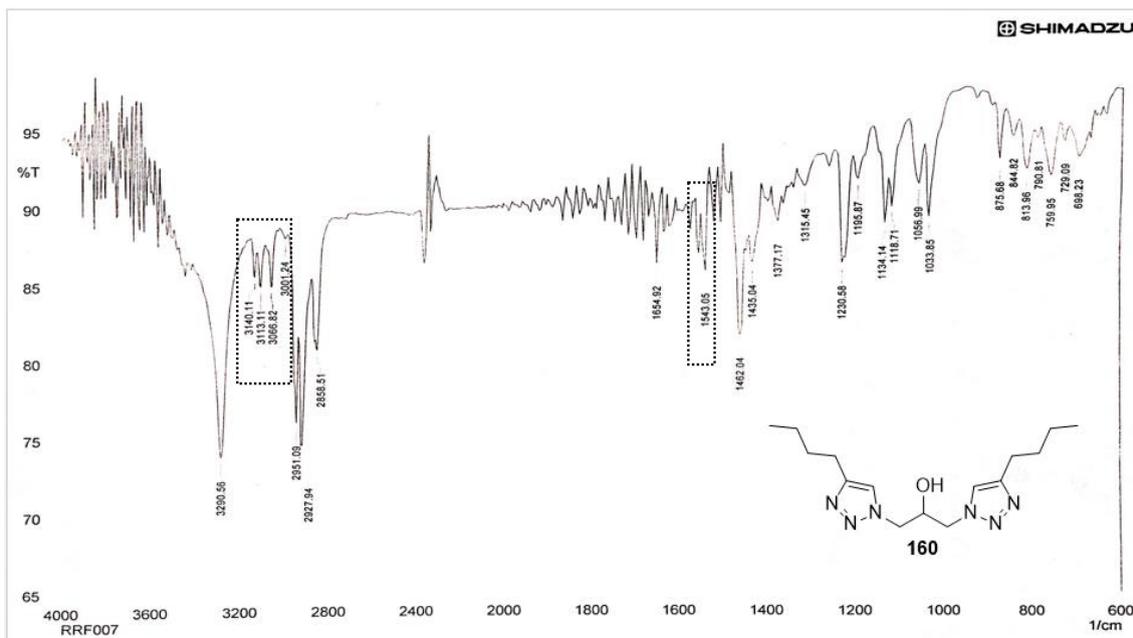


Figura 35: Espectro no infravermelho do composto **160** (KBr).

Já para o composto **180**, cuja diferença em relação à **160** é a ausência da hidroxila central, não foram observadas as quatro bandas na região de 3100 a 3000 cm^{-1} . Neste caso, notaram-se duas bandas referentes ao estiramento $C_{sp^2}\text{-H}$ do anel triazólico em 3130 e 3078 cm^{-1} , e uma absorção característica de estiramento da ligação $C=C$ em 1554 cm^{-1} (**Figura 36**). Os demais compostos dessa série apresentaram comportamento semelhante quando comparados aos seus análogos hidroxilados.

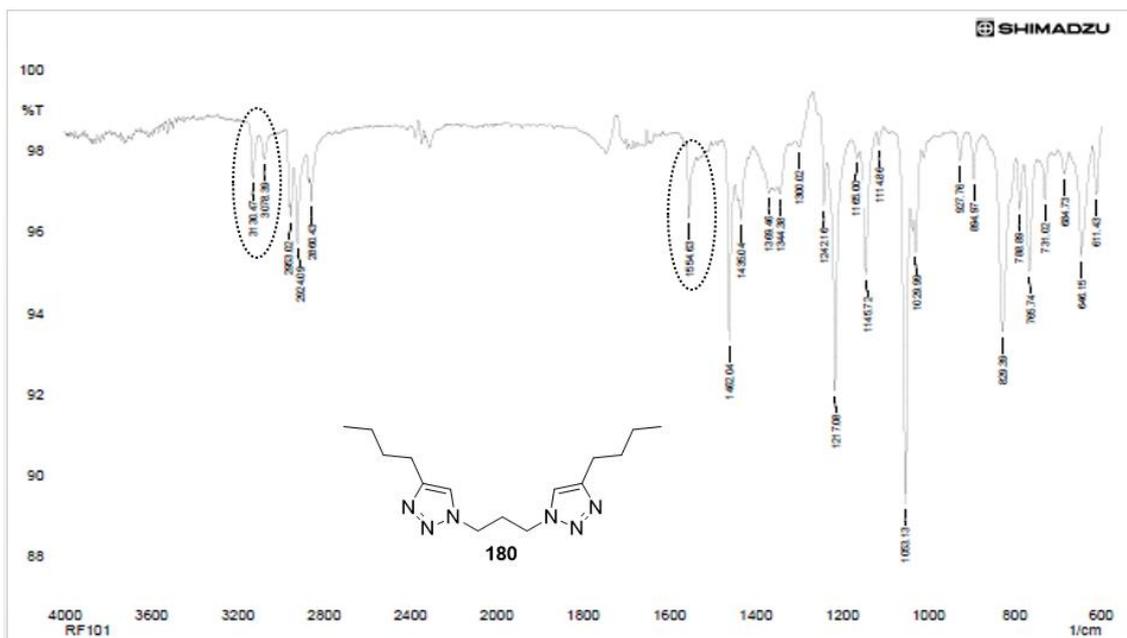


Figura 36: Espectro no infravermelho do composto **180** (KBr).

Para os compostos da série dos carbonilados, foram observadas duas bandas de estiramentos, mostrando o mesmo comportamento dos compostos da série da seção 3.2.2, ou seja, sem hidroxila na posição 2 da cadeia central. O bis-triazol utilizado para análise do espectro no infravermelho foi o composto **187**, derivado do hex-1-ino **159** e da diazida carbonila da **154**, o único bis-triazol da série dos carbonilados completamente caracterizado. Baseado no espectro no infravermelho, foi possível observar as bandas vibracionais em 3124 e 3070 cm^{-1} (estiramento $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ triazólico), uma banda em 1751 cm^{-1} , relacionada ao estiramento vibracional da carbonila ($\text{C}=\text{O}$), mais uma banda importante em 1558 cm^{-1} referente à frequência da ligação $\text{C}=\text{C}$ do anel triazólico. Tais sinais são visualizados no espectro do bis-triazol **187** (**Figura 37**).

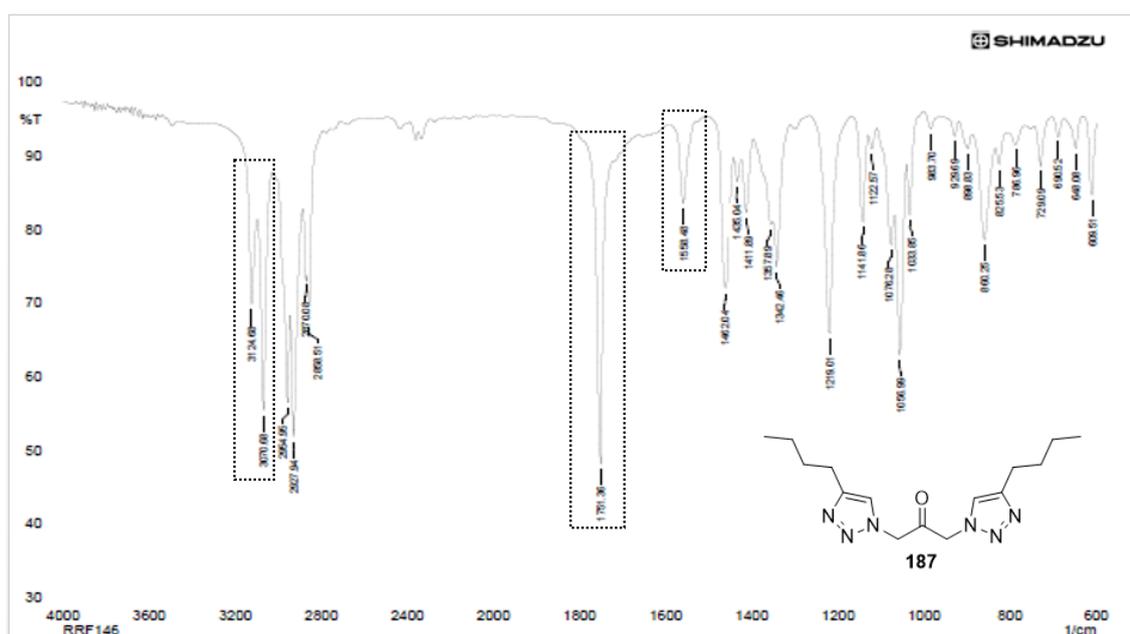
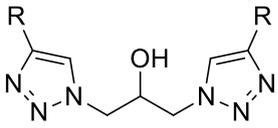
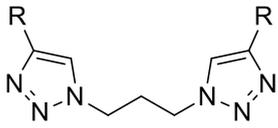
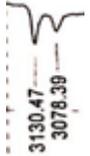


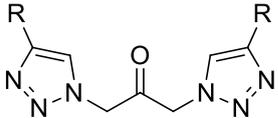
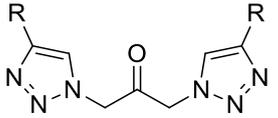
Figura 37: Espectro no infravermelho do composto **187** (KBr).

Com essa observação, foi possível verificar que a presença da hidroxila na série do composto **160**, levou ao desdobramento dos sinais referentes aos estiramentos vibracionais da ligação $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ dos anéis triazólicos. Tal comportamento não foi observado nas séries dos compostos **180** e **187**, onde puderam ser visualizados apenas duas bandas. Além desse fato, a ligação O-H absorveu na faixa de frequência em 3284 cm^{-1} , uma banda estreita e com redução nos valores de frequência de estiramento, uma vez que, a ligação O-H é enfraquecida pela formação da ligação de hidrogênio, provocando o deslocamento da banda O-H . Isso é mais um indicativo para confirmar as observações experimentais. Na **Tabela 15** é mostrada uma comparação das bandas nessa

região entre os compostos das séries, evidenciando a influência da ligação de hidrogênio intramolecular nas bandas relativas ao ciclo 1,2,3-triazólico no espectro de IV.

Tabela 15: Comparação entre as bandas referentes aos anéis 1,2,3-triazólicos dos compostos.

	Frequência (cm^{-1})		Frequência (cm^{-1})
R = C ₄ H ₉ (160)	 - 3140; 3113; 3066 e 3001 cm^{-1} .	R = C ₄ H ₉ (180)	 - 3130 e 3078 cm^{-1}
R = C ₅ H ₁₁ (169)	 -3140; 3113; 3066 e 3001 cm^{-1}	R = C ₅ H ₁₁ (181)	 - 3132 e 3078 cm^{-1}
R = C ₆ H ₁₃ (170)	 - 3138; 3078	R = C ₆ H ₁₃ (182)	 - 3128 e 3076 cm^{-1}

	e 3010 cm^{-1}		
<p>R = C₈H₁₇ (171)</p>	 <p>- 3140; 3082 e 3008 cm^{-1}</p>	<p>R = C₈H₁₇ (183)</p>	 <p>-3128 e 3078 cm^{-1}</p>
<p>R = Ph (172)</p>	 <p>- 3124; 3093; 3066 e 3035 cm^{-1}</p>	<p>R = Ph (184)</p>	 <p>- 3128 e 3086 cm^{-1}</p>
<p>R = CH₂OH (174)</p>	 <p>- 3140 e 3001 cm^{-1}</p>	<p>R = CH₂OH (185)</p>	-
 <p>Frequência (cm^{-1})</p>	 <p>Frequência (cm^{-1})</p>		

<p>R = C₄H₉ (187)</p>	 <p>- 3124 e 3070 cm⁻¹</p>	<p>R = C₅H₁₁ (188)</p>	 <p>- 3124 e 3070 cm⁻¹</p>
<p>R = C₈H₁₇ (190)</p>	 <p>- 3120 e 3066 cm⁻¹</p>	<p>-</p>	<p>-</p>

Com esses dados dos espectros de IV, foi possível concluir que os compostos da série referente ao **160** em relação aos das séries **180** e **187**, apresentaram comportamentos diferentes das bandas na região que compreende de 3150 à 3000 cm⁻¹, relacionados aos estiramentos da ligação C_{sp2}-H do anel 1,2,3-triazólico. Notaram-se os desdobramentos das bandas nessa região para os compostos que apresenta uma hidroxila central, ou seja, quatro bandas, sendo duas a mais em relação aos compostos que não tem o grupo hidroxila no espaçador central (**Figura 38**). Além disso, a banda de estiramento harmônica referente ao grupo hidroxila apareceu estreita, sendo mais um indicativo da presença da ligação de hidrogênio entre o hidrogênio da hidroxila com o nitrogênio do anel 1,2,3-triazólico. Por meio de cálculos preliminares de otimização de geometria no nível de

teoria B3LYP/6-31+G(d,p), foi possível encontrar a estrutura mais estável da molécula **160** (Figura 39). Estudos espectroscópicos utilizando a técnica Raman e Computacionais estão sendo realizados em parceria com os professores doutores Claudio Hanashiro e Tiago Alves, do departamento de Físico-Química, com o objetivo de aprofundar nas análises observadas do infravermelho e estudar mais o comportamento deste tipo de sistema.

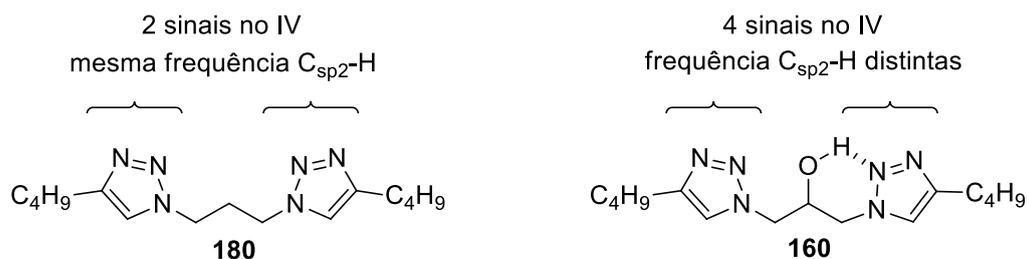


Figura 38: Diferença entre as estruturas dos bis-triazóis em relação aos espectros de IV.

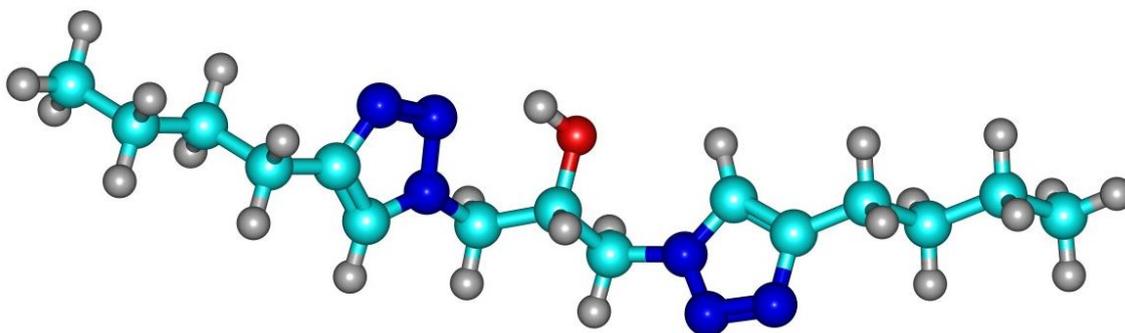


Figura 39: Estrutura mais estável da molécula **160** obtido através de um cálculo de otimização de geometria no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p).

3.4 - Teste de extração do cobre

Dentre os metais-traço em humanos, o cobre é o terceiro mais abundante após o ferro e o zinco. E, devido aos seus dois possíveis estados de oxidação Cu^{+1} e Cu^{+2} , é um elemento biológico essencial. Por exemplo: as proteínas e enzimas que contêm cobre são responsáveis por funções primordiais em organismos vivos, como no transporte de elétrons.¹⁵² Entretanto, apesar do cobre ser essencial à vida, em altas concentrações o

¹⁵² Lontie, R. Copper Proteins and Copper Enzymes, *CRC Press*, **1984**, vol. 1-3.

mesmo é altamente tóxico.¹⁵³

Com isso, foram feitos estudos para determinar possível lixiviação do cobre nos produtos bis-triazólicos, obtidos usando a metodologia homogênea empregando o $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Para realização deste teste, foi estudada a reação entre a diazida (**131**) com o hept-1-ino (**163**). Ao término da reação, o sólido obtido foi lavado com água gelada e, posteriormente, seco. O sólido bruto obtido foi submetido a três métodos de purificação: i) recristalização; ii) lavado com uma solução de EDTA supersaturada e; iii) coluna em sílica, SiO_2 . Os resultados estão expressos na **tabela 16**.

Tabela 16: Resultados do teste de extração.

Entrada	Técnica	Concentração (µg/g)
a	Bruto (lavado com água gelada)	4845 ± 344
b	Recristalização	3369 ± 195
c	Colunado (SiO_2)	195 ± 6
d	Lavado c/ solução de EDTA	381 ± 31

De acordo aos resultados obtidos, pode-se observar que as concentrações de cobre presentes nos compostos bis-triazólicos foram altas. O valor do teor de cobre presente na amostra bruta foi bastante elevado (**Entrada a**). Partindo do bruto e utilizando a cromatografia em coluna contendo sílica (**Entrada c**), foi observada uma diminuição de 96,0 % no teor de cobre, reduzindo 25 vezes a quantidade de cobre em relação ao bruto. Já lavagem com solução de EDTA supersaturada levou à uma redução de 92,0% de teor de cobre, sendo também uma boa técnica de purificação utilizada para reduzir a lixiviação do cobre para os produtos bis-triazólicos. A recristalização (**Entrada b**) não mostrou ser uma técnica eficaz de extração de cobre lixiviado nos bis-triazólicos. Com esses resultados, conclui-se que a melhor forma de purificar os bis-triazóis é utilizando a técnica de cromatografia em coluna, SiO_2 .

¹⁵³ Holm, R. H.; Kennepohl, P.; Solomon, E. I. Structural and Functional Aspects of Metal Sites in Biology. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2239–2314.

3.5 - Uso do bis-triazol como ligante na detecção de cobre

A fim de testar a versatilidade dos compostos bis-triazólicos, os produtos sintetizados da série contendo hidroxila no espaçador entre os dois núcleos triazólicos foram enviados para o grupo de pesquisa do laboratório de corrosão e nanotecnologia, com a colaboração da Professora Dr^a Eliana M. Sussuchi, do Departamento de Química, que utilizou os compostos bis-triazólicos na obtenção de eletrodos modificados para a determinação de cobre (II). Dentre os compostos testados, o eletrodo modificado com o ligante 1,3-bis(4-butil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol (**160**) (**Figura 40**) apresentou resultados satisfatórios.

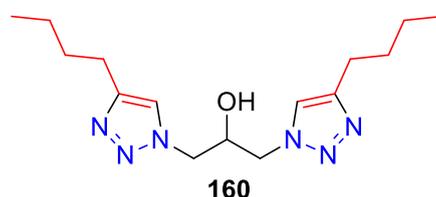


Figura 40: O bis-triazol (**160**) utilizado como eletrodo seletivo para determinação de cobre (II).

Os melhores resultados, otimizados, apresentaram sinais analíticos em solução tampão pH 5,0, com potencial de -0,4 V por 900 s para pré-concentração, sendo a taxa de varredura de 10 mVs⁻¹ e a quantidade de modificador de 5%. Utilizando o método eletroanalítico, foi possível obter um comportamento linear na faixa de 1,00x10⁻⁸ a 1,30x10⁻⁷ mol.L⁻¹, com um coeficiente de correlação de 0,994. O limite de detecção (LOD) e o limite de quantificação (LOQ) para determinação de cobre foram de 1,67x10⁻⁹ e 5,05x10⁻⁹ mol.L⁻¹, respectivamente.

O comportamento eletroquímico dos eletrodos EPC (ausência de modificação) e o CPE/BT (modificado com ligante), na presença de uma quantidade fixa de cobre (II), foram realizados para determinar a variação nos valores da corrente e a sensibilidade do método (**Figura 41**). A presença dos anéis triazólicos e do grupo -OH do ligante contribuíram para a sua capacidade de formar complexos com íons cobre (II), causando um aumento na intensidade da corrente e uma mudança para menor valor de potencial.

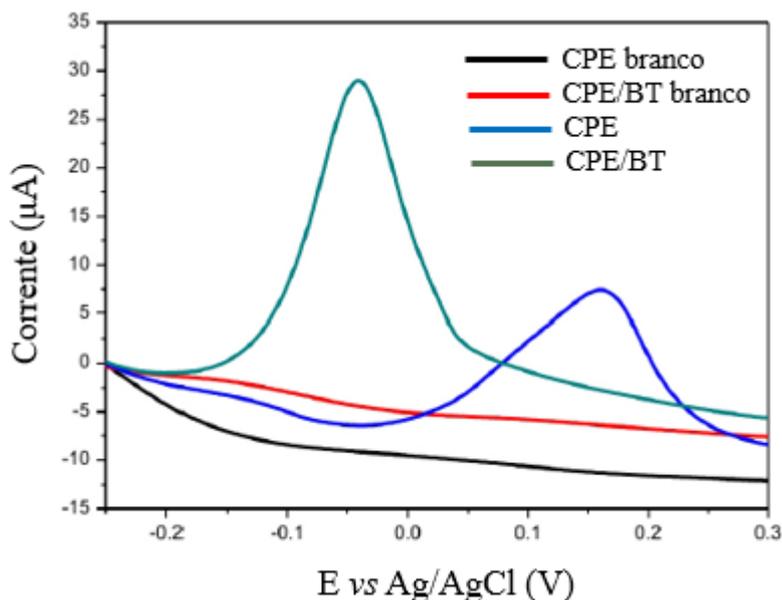


Figura 41: Voltamogramas de pulso diferencial de CPE na ausência de Cu^{2+} (linha preta), CPE/BT na ausência de Cu^{2+} (linha vermelha), CPE (linha azul) e CPE/BT (linha verde) na presença de Cu^{2+} $1,0 \times 10^{-5}$ mol.L⁻¹ em condições otimizadas.

O novo eletrodo de pasta de carbono modificado com o ligante (**160**) foi aplicado com sucesso para determinações de Cu^{2+} em amostras (couve) cultivado com o uso da calda bordalesa, sendo a quantidade de cobre encontrada igual a $8,05 \mu\text{g.kg}^{-1}$, dentro dos padrões estipulados pela ANVISA, ou seja, a amostra real está dentro dos padrões para consumo humano. Os resultados foram eficientes,¹⁵⁴ e deram uma nova perspectiva de uso dos bis-triazóis como ligantes orgânicos.

3.6 - Aplicabilidade biológica dos bis-triazóis

Como já foi mencionado anteriormente, os compostos triazólicos apresentam um vasto campo de aplicação, principalmente devido à sua importância na química medicinal, referente à atividade farmacológica (seção 1.2.3). Entretanto, em relação aos bis-triazóis, um número reduzido de exemplos é encontrado na literatura (seção 1.4.2). Sendo assim, o estudo de tais compostos vem sendo explorado no que tange ao seu uso devido à atividade biológica. Com isso, foi focado parte dos estudos para sua aplicação biológica. Nesse caso, os compostos sintetizados foram testados frente a fungos e protozoários para

¹⁵⁴ Silva, J. O. S.; Lima, J. B. S.; Carvalho, S. W. M. M.; Sant'Anna, M. V. S.; Júnior, J. C. S.; Farias, R. R. Victor, M. M.; Sussuchi, E. M. Electrode modified with 1,3-bis(4-butyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propan-2-ol for electrochemical determination of Cu(II) ions in cabbage cultivated with Bordeaux syrup. *Br. J. Anal. Chem.*, **2019**.

verificar se as substâncias possuem atividade para serem avaliadas e utilizadas no futuro.

3.6.1 - Atividade *in vitro* contra promastigotas de *Leishmania amazonensis*

Foi realizado um trabalho em colaboração com o professor Dr. Marcos José Marques da Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL, Minas Gerais, com o teste contra *Leishmania amazonensis*. Nos ensaios *in vitro* contra promastigotas de *Leishmania amazonensis* foram avaliados os compostos derivados dos bis-triazóis, exceto os bis-triazóis com a carbonila na cadeia central. Na **Figura 42** são mostrados os resultados da atividade leishmanicida usando triagem em concentração de 40 e 10 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ dos compostos bis-triazóis. Os resultados indicaram baixa inibição nas concentrações testadas.

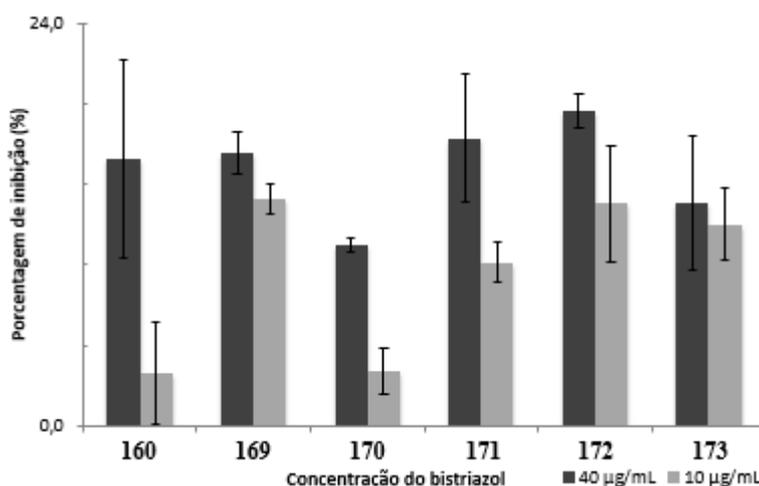


Figura 42: Porcentagem de inibição do crescimento de *L. amazonensis* causada por compostos de bis-triazóis.

De acordo com a **Figura 42**, cinco dos compostos derivados de bis-triazóis mostraram atividade leishmanicida entre 15,0 e 20% nas concentrações de 10 e 40,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Entre estes compostos analisados, o mais ativo foi o derivado **172**, cujo valor de IC_{50} foi de 63,34 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (182,86 μM).¹⁵⁵

Os tripanosomatídeos, como a *Leishmania* spp. têm uma exigência por ergosterol, o qual não está presente nas membranas de células de mamíferos. Inibir a síntese desta

¹⁵⁵ Victor, M. M.; Farias, R. R.; DA Silva, D. L.; DO Carmo, P. H. F.; Resende-Stoianoff, M. A.; Viegas Jr. 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.* **2019**, *15*, 400-408.

molécula representa um alvo importante no desenvolvimento de novos compostos com atividade leishmanicida. Especificamente os azóis podem agir sobre a enzima 14-metil-lanosterol-demetilase, diminuindo a síntese do ergosterol.¹⁵⁶ Lazard e colaboradores¹⁵⁷ desenvolveram um derivado bis-triazólico, o qual apresentou atividade tripanocida. A análise do mecanismo de ação deste derivado apontou para o bloqueio da biossíntese de ergosterol, entre outras evidências.

É importante notar que os derivados bis-triazólicos sem o grupo hidroxila no espaçador entre os triazóis não mostraram atividade leishmanicida e, portanto, este grupo hidroxila entre os sistemas triazólicos está exercendo um papel farmacofórico, sendo essencial à atividade, uma vez que todos os derivados sem esta funcionalidade foram inativos (**Figura 43**). Bakunov e colaboradores¹⁵⁸ observaram que a ligação de grupos hidroxilas nos anéis aromáticos podem influenciar nos compostos triazólicos contra protozoários.

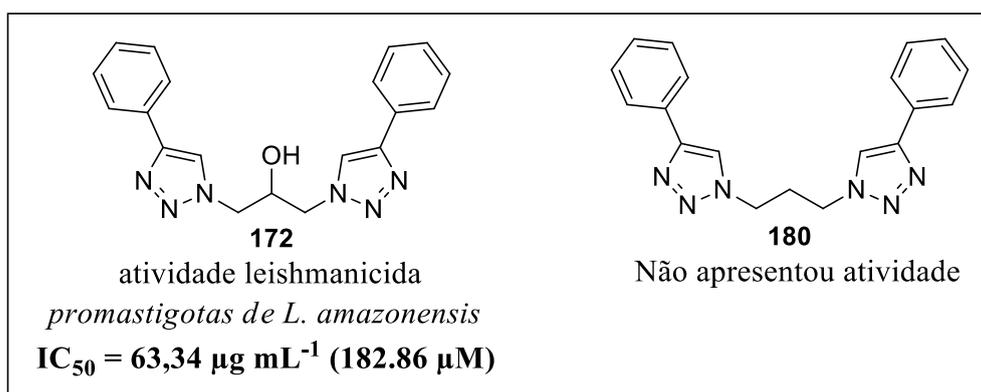


Figura 43: Comparação entre as estruturas com e sem hidroxila.

Além disso, há indícios de uma influência não direta do tamanho da cadeia lateral com a atividade, uma vez que o composto mais ativo da série foi o **172**, substituído por cadeias laterais fenílicas, em comparação aos derivados hidróxi-substituídos com cadeias laterais alifáticas, independentemente do tamanho. Ferreira e colaboradores¹⁵⁹ sintetizaram e avaliaram azóis como agentes leishmanicida e observaram que compostos

¹⁵⁶ De Macedo-Silva, S. T.; Urbina, J. A.; de Souza, W.; Rodrigues, J. C. In Vitro Activity of the Antifungal Azoles Itraconazole and Posaconazole against *Leishmania amazonensis*. *PLoS One*. **2013**, *8*, e83247.

¹⁵⁷ Lazard, K.; Urbina, J. A.; de Souza, W. Ultrastructural alterations induced by ICI 195,739, a bis-triazole derivative with Strong antiproliferative action against *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*. *Antimicrob Agents Chem*. **1991**, *35*, 736-740.

¹⁵⁸ Bakunov, S. A.; Bakunova, S. M.; Wenzler, T.; Ghebru, M.; Werbovetz, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R. Synthesis and Antiprotozoal Activity of Cationic 1,4-Diphenyl-1H-1,2,3-triazoles. *J. Med. Chem*. **2010**, *53*, 254-272.

¹⁵⁹ Ferreira, S. B.; Costa, M. S.; Boechat, N.; Bezerra, R. J. S.; Genestra, M. S.; Canto-Cavalheiro, M. M.; Kover, W. B.; Ferreira, V. F. Synthesis and evaluation of new difluoromethyl azoles as antileishmanial agents. *Eur. J. Med. Chem*. **2007**, *42*, 1388-1395.

N-substituídos-fenil-1,2,3-triazol quando associados ao difluorometil apresentaram baixos valores de IC₅₀ para as formas promastigotas de *L. amazonensis*.

3.6.2 - Atividade antifúngica

Os testes antifúngicos foram realizados em colaboração com a professora Dr^a Maria A. de Resende-Stoianoff da Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Minas Gerais, contra *Candida albicans* ATCC 18804, *Candida krusei* ATCC 6258, *Candida tropicalis* ATCC 750, *Sporothrix schenckii* JA01 CI, *Cryptococcus neoformans* ATCC 28957, *Cryptococcus gattii* ATCC 32608, *Aspergillus fumigatus* ATCC16913, *Trichophyton rubrum* ATCC 40051, *T. interdigitale* ATCC 9533, *Microsporium gypseum* EI. Os resultados são mostrados nas **tabelas 17 e 18**.

Tabela 17: Concentrações inibitórias mínimas (MIC; µg.mL⁻¹) dos bistriazóis simétricos com hidroxila contra fungos patogênicos para humanos.

Entrada) Micro-organismo	160	169	170	171	172	173	FLC
1) <i>Candida albicans</i> ATCC 18804	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	0,25
2) <i>Candida krusei</i> ATCC 6258	> 64	> 64	32	> 64	> 64	> 64	32
3) <i>Candida tropicalis</i> ATCC 750	> 64	> 64	64	> 64	> 64	> 64	0,25
4) <i>Sporothrix schenckii</i> JA01 CI	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	16
5) <i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC 28957	> 64	> 64	64	> 64	> 64	> 64	1
6) <i>Cryptococcus gattii</i> ATCC 32608	> 64	> 64	64	> 64	> 64	> 64	4
7) <i>Aspergillus fumigatus</i> ATCC16913	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
8) <i>Trichophyton rubrum</i> ATCC 40051	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	16
9) <i>Trichophyton interdigitale</i> ATCC 9533	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	32
10) <i>Microsporium gypseum</i> EI	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	64

FLC, padrão para fluconazol® (controle positivo) .CI, isolado clínico. EI, isolado ambiental.

Tabela 18: Concentrações inibitórias mínimas (MIC; $\mu\text{g.mL}^{-1}$) dos bistriazóis simétricos sem hidroxila contra fungos patogênicos para humanos.

Entrada) Micro-organismos	180	181	182	183	184	FLC
1) <i>Candida albicans</i> ATCC 18804	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	0,25
2) <i>Candida krusei</i> ATCC 6258	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	32
3) <i>Candida tropicalis</i> ATCC 750	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	0,25
4) <i>Sporothrix schenckii</i> JA01 CI	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	16
5) <i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC 28957	> 64	> 64	64	> 64	> 64	1
6) <i>Cryptococcus gattii</i> ATCC 32608	> 64	> 64	64	> 64	> 64	4
7) <i>Aspergillus fumigatus</i> ATCC16913	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
8) <i>Trichophyton rubrum</i> ATCC 40051	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	16
9) <i>Trichophyton interdigitale</i> ATCC 9533	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	32
10) <i>Microsporum gypseum</i> EI	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	64

FLC, padrão para fluconazol® (controle positivo) .CI, isolado clínico. EI, isolado ambiental.

Nas últimas décadas a incidência de infecções fúngicas aumentou em um ritmo alarmante. Isso está relacionado tanto à crescente população de pacientes imunocomprometidos como ao aparecimento de cepas resistentes aos antifúngicos disponíveis.^{160,161,162} Portanto, há um grande desafio para a pesquisa de novos agentes antifúngicos em potencial. Com isso, o potencial de atividade antifúngica dos bistriazóis simétricos foi investigado.

Na maioria dos casos, a concentração inibitória mínima (MIC) foi maior que a concentração mais alta testada ($\text{MIC} > 64 \mu\text{g.mL}^{-1}$). Dos compostos testados da série que contem hidroxila no meio, a melhor atividade antifúngica foi do composto **170 (Figura 44)**, ativo contra *Cryptococcus gattii* ATCC 32608, *Cryptococcus neoformans* ATCC 28957 e *Candida tropicalis* ATCC 750 a $64 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Além disso, este composto mostrou o mesmo MIC do fármaco de referência fluconazol® ($32 \mu\text{g.mL}^{-1}$) contra *Candida krusei*

¹⁶⁰ Low, C-H.; Rotstein, C. Emerging fungal infections in immunocompromised patients. *F1000 Med. Rep.* **2011**, 3:14.

¹⁶¹ Denning, D. W.; Hope, W. W. Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. *Trends Microbiol.* **2010**, 18, 195-204.

¹⁶² Roemer, T.; Krysan, D. J. Antifungal Drug Development: Challenges, Unmet Clinical Needs, and new Approaches. *Cold Spring Harb Perspect Med.* **2014**, 4, a019703

ATCC 6258 (**Tabela 1**). Comparando as estruturas dos compostos com e sem hidroxila, novamente o composto com hidroxila mostrou melhor atividade em relação ao sem hidroxila (**Figura 44**). Esse resultado merece destaque pois *C. krusei* é um patógeno fúngico emergente e potencialmente multirresistente, sendo intrinsecamente resistente ao fluconazol® e apresentando, em alguns casos, menor susceptibilidade tanto à flucitosina quanto à anfotericina B.^{163,164,165}

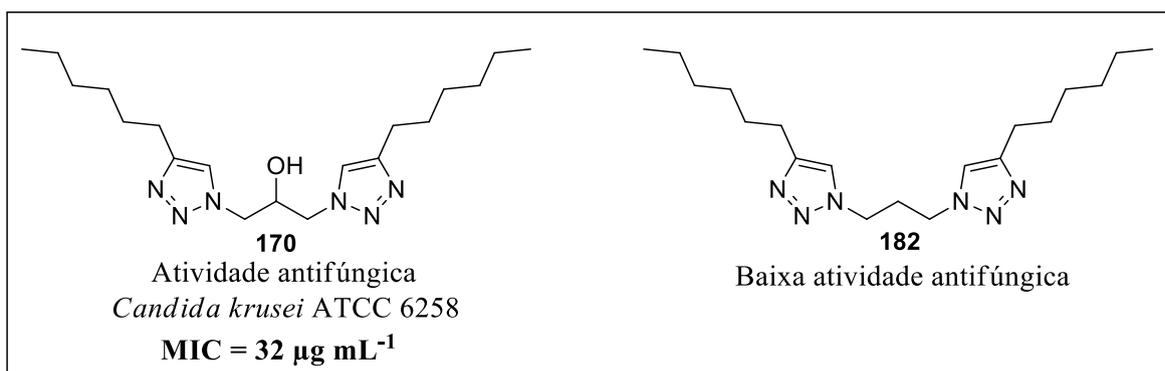


Figura 44: Estruturas dos bis-triazóis **170**, **182** e atividades antifúngicas.

Os compostos da série sem hidroxila no espaçador entre os grupos triazólicos, a melhor atividade antifúngica foi mostrado pelo composto **182**, ativo contra *Cryptococcus gattii* ATCC 32608 a 64 µg.mL⁻¹ (**Tabela 19, entrada 6**).

3.6.3 - Citotoxicidade

Os testes de citotoxicidade foram realizados em colaboração com a professora Dr^a Letícia Veras Costa-Lofuto, da Universidade de São Paulo, USP, sobre células cancerosas HCT-116 (câncer de cólon). As substâncias foram adicionadas em concentrações de 5µM e 50 µM, os resultados não demonstraram atividade citotóxica em ambas as concentrações. Os compostos foram analisados de acordo a literatura.¹⁶⁶

¹⁶³ Whaley, S. G.; Berkow, E. L.; Rybak, J. M.; Nishimoto, A. T.; Barker, K. S.; Rogers, P. D. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-albicans *Candida* species. *Front. Microbiol.* **2016**, *7*,2173.

¹⁶⁴ Pfaller, M. A.; Diekema, D. J.; Gibbs, D. L.; Newell, V. A.; Nagy, E.; Dobiasova, S.; Rinaldi, M.; Barton, R.; Veselov, A. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol.* **2008**, *46*,515-521.

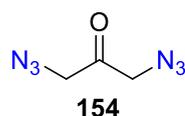
¹⁶⁵ Lass-Flörl, C.; Mayr, A.; Perkhofner, S.; Hinterberger, G.; Hausdorfer, J.; Speth, C.; Fille, M. Activities of antifungal agents against yeasts and filamentous fungi: assessment according to the methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Antimicrob Agents Chemother.* **2008**, *52*, 3637-3641.

¹⁶⁶ Mosmann, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *J. Immunol. Methods*, **1983**, *65*, 55-63.

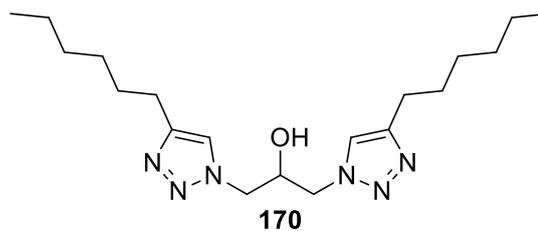
4.0– Conclusão

O presente trabalho demonstrou que:

- 1) a relação entre o número de carbonos e oxigênios em função do número de nitrogênios, que demonstraria instabilidade de azidas, não é totalmente obedecida pela equação encontrada na literatura, $(C+O)/N=3/1$;
- 2) dentre as diazidas sintetizadas, a que apresentou menor estabilidade térmica foi a que tem uma carbonila no centro da molécula (**154**) que mostrou um evento explosivo na temperatura de 115°C com valor de -760 J.g^{-1} ;



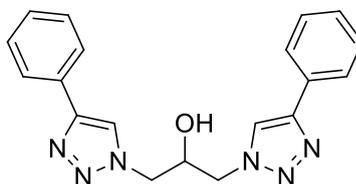
- 3) a síntese dos compostos bis-triazólicos simétricos via reação CuAAC é possível pela metodologia proposta por Sharpless utilizando os conceitos da *Click Chemistry*;
- 4) foi possível obter as estruturas bis-triazólicas em moderados e bons rendimentos. Destas, 12 moléculas não são descritas na literatura, e portanto são inéditas;
- 5) a aplicação da metodologia descrita para sintetizar os bis-triazólicos simétricos a partir dos alcinos oxigenados, através da reação CuAAC via catálise homogênea, ou não possibilitou a formação dos produtos desejados ou os forneceu em rendimentos baixos. Como perspectivas, o uso do cobre suportado em carvão ativado como sólido-suporte é uma alternativa para obtenção dos bis-triazóis partindo dos alcinos oxigenados. Tal metodologia está focada nos estudos da catálise heterogênea baseada nos estudos de Lipshutz;
- 6) foram realizados ensaios biológicos preliminares dos compostos sintetizados contra promastigotas de *Leishmania amazonensis*, contra *Candidiasis* e testes de citotoxicidade. Dentre os compostos analisados, o composto **170** derivado do oct-1-ino mostrou o mesmo MIC do fármaco conhecido fluconazol® ($32 \mu\text{g.mL}^{-1}$) contra *Candida krusei* ATCC 6258;

**170**

Atividade antifúngica
Candida krusei ATCC 6258

MIC = 32 $\mu\text{g mL}^{-1}$

- 7) Já para a atividade leishmanicida, o composto **172** derivado aromático apresentou melhor resultado *promastigotes* de *L. amazonensis*. Os compostos não apresentaram atividade citotóxica. Conclui-se que a presença da hidroxila no centro da molécula bis-triazólico parece ser fundamental para atividade, pois os compostos desta série tiveram atividade leishmanicida e os que não apresentavam a hidroxila no centro não exibiram atividade. Entre os compostos com hidroxila, a questão da lipofilicidade pode ser importante, pois o composto **172** foi um pouco mais ativo. Tal composto tem uma estrutura aromática ligada a estrutura básica do bis-triazol;

**172**

Inibição da atividade leishmanicida
promastigotes of L. amazonensis

IC₅₀ = 63,34 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (182.86 μM)

- 8) É viável o uso do bis-triazol como ligante para aplicação em eletrodo modificado na determinação de cobre (II) em amostra de repolho cultivado com o uso em calda bordalesa. Esse resultado demonstrou o espectro de aplicabilidade dos compostos, corroborando o uso e a importância dos derivados bis-triazólicos.

Por fim, com o desenvolvimento desse trabalho, foi possível publicar em 2019 os artigos *Synthesis and evaluation of antifungal and antitrypanosomastid activities of symmetrical 1,4-disubstituted 1,2,3-bis-triazoles obtained by optimized CuAAC conditions* na revista *Medicinal Chemistry* (2019, 15, 400-408), e *Electrode modified with 1,3-bis (4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propan-2-ol for electrochemical determination of Cu(II) ions in cabbage cultivated with Bordeaux syrup*, no *Brazilian Journal of Analytical*

Chemistry (2019, DOI: 10.30744/brjac.2179-3425.AR.134-2018). Além disso, o trabalho sobre a estabilidade das diazidas está em fase da escrita, e os trabalhos sobre teste de lixiviação do cobre e estudos teóricos e espectroscópicos estão passando por últimos testes para futuras publicações. Com isso, concluímos que o trabalho foi efetuado com sucesso, e abriram caminhos para futuros trabalhos promissores no grupo de pesquisa.

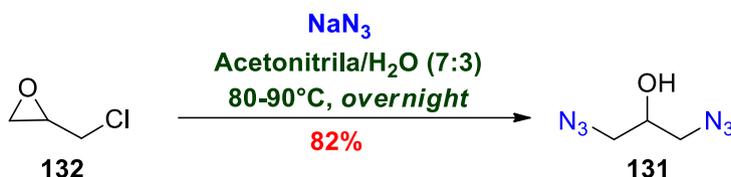
PARTE EXPERIMENTAL

5.0 - Parte Experimental

Os reagentes foram adquiridos da Sigma-Aldrich e Acros Química, e foram utilizados sem purificação/destilação. O diclorometano foi refluxado com CaH_2 (hidreto de cálcio) e destilado antes de ser usado; a acetona foi destilada sob K_2CO_3 (carbonato de potássio); a acetonitrila foi usada no grau HPLC. Quando necessário as reações foram realizadas em atmosfera de argônio. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H (500, 400, 300 MHz) e ^{13}C (125, 100, 75 MHz) foram adquiridos em equipamentos *Varian INOVA 500*, *Bruker Avance III* e *Bruker Avance DRX*, respectivamente, e os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm. Tetrametilsilano (TMS) ou os sinais de CHCl_3 e DMSO residuais foram usados como referências internas. As análises foram realizadas em DMSO deuterado (DMSO-d_6) e clorofórmio deuterado (CDCl_3). Espectros de massa de alta resolução no modo positivo com *eletrospray* (HR-MS) foram obtidos com o instrumento *Agilent 6550 Q-TOF MS*. 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^{-1}). As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando o R_f como parâmetro de comparação, e reveladas em solução de KMnO_4 ou iodo elementar, 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. As análises térmicas das diazidas foram realizadas em um equipamento da SHIMADZU, DSC-50, Differential Scanning Calorimeter, utilizando atmosfera de nitrogênio (50 mL/min), com uma rampa de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ até 600°C , e a quantidade de amostra usada na análise de 5 mg. Os testes de atividades biológicas foram realizados em Minas Gerais, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (antifúngico), Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL) (leishaminiocida), e em São Paulo, Universidade de São Paulo (USP) (citotoxicidade). Os eletrodos modificados na determinação de cobre (II) em amostra de repolho cultivado com o uso em calda bordalesa foram produzidos na Universidade Federal de Sergipe (UFS). Além disso, foi realizado o teste para determinar a quantidade de cobre presente nos compostos bis-triazólicos. Para este teste foi empregado um espectrômetro de absorção atômica com chama (modelo AA240FS, Varian, Mulgrave, Austrália), sendo utilizado uma estequiometria da chama

de ar e acetileno com vazão de $13,5 \text{ L min}^{-1}$ e $2,0 \text{ L min}^{-1}$. Foi utilizado um comprimento de onda de $324,8 \text{ nm}$ para medida da absorvância de cobre e uma curva de calibração no meio de metanol para determinação de cobre.

1,3-Diazida propan-2-ol (**131**) - $(\text{C}_3\text{H}_6\text{ON}_6)^{130}$



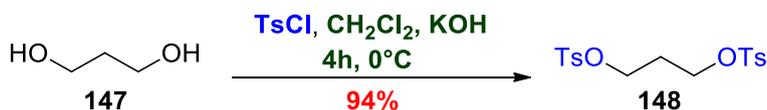
Misturaram-se acetonitrila e água (70:30 - 14,00/6,00 mL) com epicloridrina (2,00 mL, 25,50 mmols, 1 equiv.). Em seguida, azida de sódio (4,0036 g, 61,58 mmols, 2,4 equiv.) foi adicionada lentamente à temperatura ambiente. A mistura reacional foi submetida a refluxo entre 80-90°C e deixada *overnight*. Ao término da reação, o solvente acetonitrila foi removido sob pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. A fase orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio anidro. O composto puro **131** (2,9715 g) foi obtido após remoção do solvente sob pressão reduzida, como um líquido viscoso transparente. O produto apresenta mancha única em 30% acetato de etila em hexano, por cromatografia em camada fina, com R_f de 0,6.

IV (filme) 3352, 2102, 1284 cm^{-1} .

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 3,93 (1H, tt, $J = 4,7$ e $6,2$ Hz); 3,41 (4H, dd, $J = 4,7$ e $6,2$ Hz, ABq, $\Delta\text{AB} = 20,0$ Hz, $J = 12,5$ Hz).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 69,3; 56,3.

bis(4-metil benzeno sulfonato) de propano-1,3-diil (**148**) - $(\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}_2)^{138}$

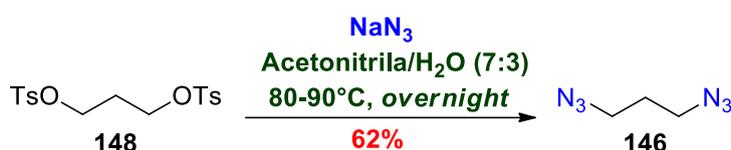


A uma solução de propano-1,3-diol (1,75 mL, 24,4 mmol) e cloreto de tosila (11,4809 g, 60 mmol) em 20 mL de CH_2Cl_2 a -5°C foi adicionado hidróxido de potássio (0,51 mol, 28,6095 g) em várias porções, mantendo a temperatura interna entre -5 à 0°C . Depois de 4 horas de agitação à 0°C , foram acrescentados 100 mL de água com gelo. A mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 100 mL) e as fases orgânicas combinadas

foram secas com sulfato de sódio anidro, e o solvente diclorometano foi removido sob pressão reduzida para obter o produto **148** (8,6995 g, 23,00 mmol), como um sólido branco em 94% de rendimento.

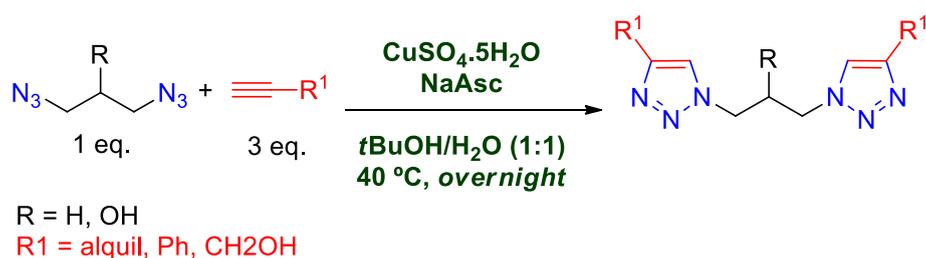
Ponto de fusão 88,6-91,6°C

1,3-diazida propano (**146**) ($C_3H_6N_6$)¹³⁰



O composto **148** (1,5406 g, 4,01 mmols) foi dissolvido em 3,80 mL de uma mistura de acetonitrila e água (70:30). Em seguida, a azida de sódio (0,7362 g, 11,32 mmols) foi adicionada lentamente à temperatura ambiente. A mistura reacional foi submetida a refluxo entre 80-90°C e deixada *overnight*. Ao término da reação, o solvente acetonitrila foi removido sob pressão reduzida e a camada aquosa foi extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro. O composto puro **146** (0,3156 g, 2,50 mmols) foi obtido após remoção do solvente sob pressão reduzida, sendo um líquido transparente. O produto apresenta mancha única em 30% acetato de etila em hexano, em cromatografia em camada fina com R_f de 0,6.

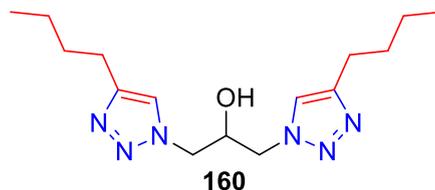
Procedimento geral para a síntese dos bis-triazóis¹⁴⁸



1,3-Diazidopropan-2-ol ou 1,3-diazida propano (0,5 mmol, 1 eq.) e alcino (1,5 mmol, 3 eq.) foram suspensos numa mistura 1:1 de água e álcool *terc*-butílico (2 mL). O ascorbato de sódio (0,2 mmol, 200µL de solução 1M recentemente preparada) foi adicionado, seguido pelo sulfato de cobre (II) penta-hidratado (0,02 mmol em 67µL de água). A mistura heterogênea foi agitada vigorosamente durante à noite à 40°C, até o consumo do material de partida acompanhado por CCD. A mistura reacional foi diluída com água fria

(8 mL), arrefecida em gelo e o precipitado branco foi recolhido por filtração, lavado com água fria (2x4 mL). O sólido branco foi seco sob vácuo e recristalizado com EtOAc:hexano.

1,3-bis(4-butyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol (160) ($C_{15}H_{26}N_6O$)



O produto foi obtido como sólido branco e com rendimento de 85% (Lit. rendimento: 82%).¹⁶⁷

Ponto de fusão 153,0-154,5°C

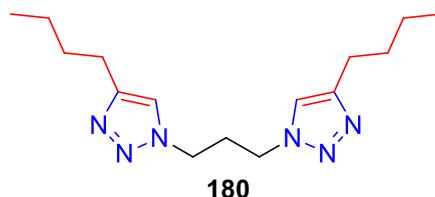
IV (KBr) 3284, 3140, 3115, 3064, 1550 cm^{-1} .

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,94 (*t*, 6H, $J = 7,4$ Hz); 1,39 (*sex*, 4H, $J = 7,4$ Hz); 1,65 (*quint*, 4H, $J = 7,4$ Hz); 2,68 (*t*, 4H, $J = 7,4$ Hz); 4,34 (*dd*, 2H, $J = 5,4$ e 14,1 Hz); 4,47 (*dd*, 2H, $J = 5,4$ e 14,1 Hz); 4,54-4,62 (*m*, 1H); 5,11 (*s*, 1H); 7,47 (*s*, 2H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 13,8; 22,3; 25,3; 31,4; 53,0; 68,8; 122,7; 148,4.

HR-MS *m/z* calculado para $[C_{15}H_{26}N_6ONa]^+$: 329,20658; encontrado 329,20663.

1,3-bis(4-butyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propano (180) ($C_{15}H_{26}N_6$)



O produto foi obtido como sólido branco e com rendimento de 80% (Lit. rendimento: 65%).¹⁶⁸

Ponto de fusão 146,7-147,6°C (Lit. 147-148°C)¹⁶⁸

IV (KBr) 3140, 3078, 1554 cm^{-1} .

¹⁶⁷ Patil, A.; Salunkhe, R. Hydrotrope promoted in situ azidation followed by copper catalyzed regioselective synthesis of β -hydroxytriazoles. *Res Chem Intermed.* **2017**,*43*, 4175-4187.

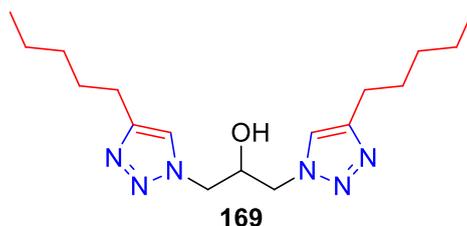
¹⁶⁸ Nguyen TVQ, Yoo W-J, Kobayashi S. Effective Formylation of Amines with Carbon Dioxide and Diphenylsilane Catalyzed by Chelating bis(*tz*NHC) Rhodium Complexes. *Angew Chem Int Ed* **2015**, *54*, 9209-9212.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,94 (*t*, 6H, $J=7,3$ Hz); 1,39 (*sex*, 4H, $J=7,3$ Hz); 1,65 (*quint*, 4H, $J=7,3$ Hz); 2,51 (*quint*, 2H, $J=6,3$ Hz); 2,72 (*t*, 4H, $J=7,3$ Hz); 4,32 (*t*, 4H, $J=6,3$ Hz); 7,36 (*s*, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 13,8; 22,3; 25,3; 30,7; 31,5; 46,5; 121,4; 148,7

HR-MS *m/z* calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{H}]^+$: 291,22972; encontrado 291,22901.

1,3-bis(4-pentil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol (169) ($\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$)



O produto foi obtido como sólido branco e com rendimento de 69%.

Ponto de fusão 132,5-134,4°C.

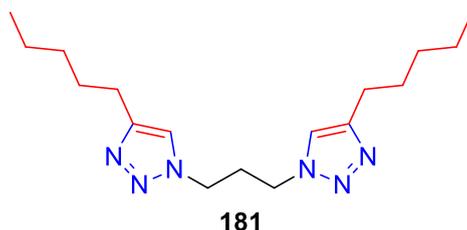
IV (KBr) 3298, 3143, 3116, 3962, 3005, 1550 cm^{-1} .

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,89 (*t*, 6H, $J = 6,6$ Hz); 1,27-1,38 (*m*, 8H); 1,60-1,70 (*m*, 4H); 2,70-2,60 (*m*, 4H); 4,32 (*dd*, 2H, $J = 5,3$ e 13,1 Hz); 4,47 (*d*, 2H, $J = 13,1$ Hz); 4,60 (*s*, 1H); 5,18-5,40 (*m*, 1H); 7,51 (*s*, 2H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 14,0; 22,4; 25,5; 28,9; 31,4; 53,0; 68,6; 122,9; 148,6.

HR-MS *m/z* calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{ONa}]^+$: 357,23788; encontrado 357,23731.

1,3-bis(4-pentil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propano (181) ($\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_6$)



O produto foi obtido como sólido branco e com rendimento de 92%.

Ponto de fusão 131,0-136,0°C.

IV (KBr) 3140, 3078, 1554 cm^{-1} .

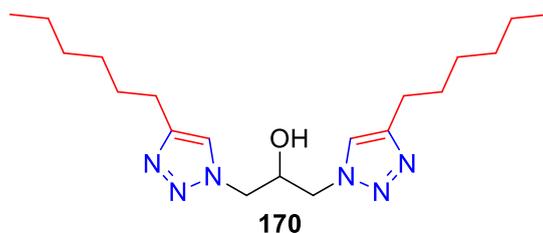
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,89 (*t*, 6H, $J = 7,0$ Hz); 1,31-1,37 (*m*, 8H); 1,66 (*quint*,

4H, $J=7,0$ Hz); 2,50 (*quint*, 2H, $J = 7,0$ Hz); 2,70 (*t*, 4H, $J = 7,0$ Hz); 4,32 (*t*, 4H, $J = 7,0$ Hz); 7,36 (*s*, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14,0; 22,4; 25,6; 29,1; 30,7; 31,5; 46,5; 121,4; 148,7.

HR-MS m/z calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{Na}]^+$: 341,24296; encontrado 341,24257.

1,3-bis(4-hexil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol (170) ($\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}$)



O produto foi obtido como sólido branco e com rendimento de 70%.

Ponto de fusão 149,0-150,8°C.

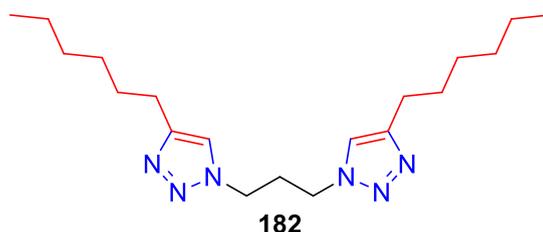
IV (KBr) 3282, 3140, 3116, 3066, 1550 cm^{-1} .

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,82-0,92 (*m*, 6H); 1,24-1,41 (*m*, 12H); 1,65 (*quint*, 4H, $J = 7,4$ Hz); 2,67 (*t*, 4H, $J = 7,4$ Hz); 4,33 (*dd*, 2H, $J = 5,0$ e 14,1 Hz); 4,46 (*dd*, 2H, $J = 5,0$ e 14,1 Hz); 4,53-4,63 (*m*, 1H); 4,95 (*s*, 1H); 7,45 (*s*, 2H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 13,9; 22,5; 25,5; 28,9; 29,2; 31,5; 52,9; 68,8; 122,6; 148,4.

HR-MS m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{ONa}]^+$: 385,26918; encontrado 385,26943.

1,3-bis(4-hexil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propano (182) ($\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_6$)



O produto foi obtido como sólido branco e com rendimento de 64%.

Ponto de fusão 133,0-134,8°C.

IV (KBr) 3128, 3076, 1556 cm^{-1} .

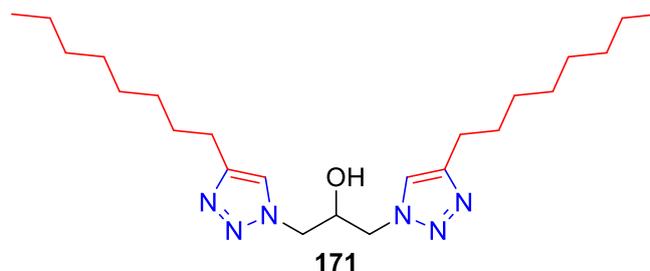
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (*t*, 6H, $J = 7,2$ Hz); 1,24-1,43 (*m*, 12H); 1,67 (*quint*, 4H, $J = 7,2$ Hz); 2,51 (*quint*, 2H, $J = 6,6$ Hz); 2,71 (*t*, 4H, $J = 7,2$ Hz); 4,32 (*t*, 4H,

$J = 6,6$ Hz); 7,36 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14,1; 22,6; 25,7; 29,0; 29,4; 30,7; 31,6; 46,5; 121,4; 148,7.

HR-MS m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{H}]^+$: 347,29232; encontrado 347,29160.

1,3-bis(4-octil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol (171) ($\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}$)



O produto foi obtido como sólido branco e com rendimento de 71%.

Ponto de fusão 129,8-131,1°C.

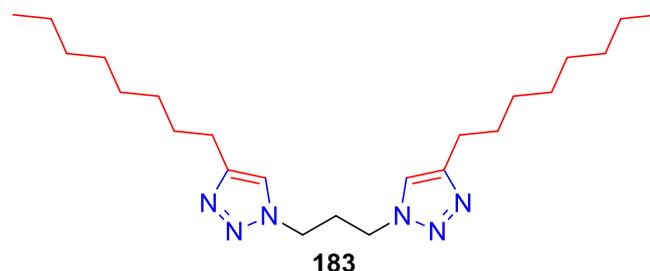
IV (KBr) 3282, 3140, 3082, 3008, 1550 cm^{-1} .

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, 6H, $J = 7,2$ Hz); 1,21-1,42 (m, 20H); 1,67 (quint, 4H, $J = 7,2$ Hz); 2,69 (t, 4H, $J = 7,2$ Hz); 4,33 (dd, 2H, $J = 6,1$ e 14,1 Hz); 4,46 (dd, 2H, $J = 4,0$ e 14,1 Hz); 4,55-4,66 (m, 2H); 7,44 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 14,0; 22,6; 25,6; 29,1; 29,2; 29,3 (x2); 31,8; 52,8; 68,9; 122,5; 148,5.

HR-MS m/z calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{ONa}]^+$: 441,33178; encontrado 441,33102.

1,3-bis(4-octil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propano (183) ($\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{N}_6$)



O produto foi obtido como sólido branco e com rendimento de 94%.

Ponto de fusão 136,8-138,5°C.

IV (KBr) 3128, 3078, 1462 cm^{-1} .

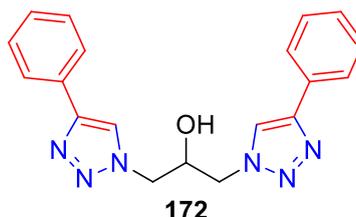
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz); 1,27-1,36 (m, 20H); 1,67

(*quint*, 4H, $J = 7,3$ Hz); 2,51 (*quint*, 2H, $J = 6,3$ Hz); 2,71 (*t*, 4H, $J = 7,3$ Hz); 4,33 (*t*, 4H, $J = 6,3$ Hz); 7,34 (*s*, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 14,1; 22,7; 25,7; 29,2; 29,3; 29,4 (x2); 30,7; 31,9; 46,5; 121,5; 148,6.

HR-MS m/z calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{H}]^+$: 403,35492; encontrado 403,35380.

1,3-bis(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol (172) ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$)



O produto foi obtido como sólido branco e com rendimento de 75%. (Lit. rendimento: 82%).¹⁶⁷

Ponto de fusão 242.0-244.4°C (Lit. 231-233°C).

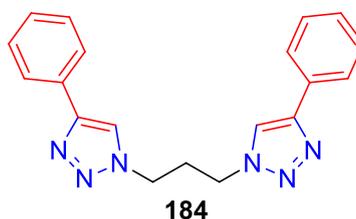
IV (KBr) 3371, 3124, 3093, 3066, 3035, 1465 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,32-3,48 (*m*, 3H); 3,51-3,68 (*m*, 2H); 4,81 (*s*, 1H); 6,30 (*t*, 2H, $J = 7,3$ Hz); 6,41 (*t*, 4H, $J = 7,5$ Hz); 6,83 (*d*, 4H, $J = 7,5$ Hz); 7,50 (*s*, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 53,4; 68,4; 122,6; 125,3; 128,0; 129,1; 130,9; 146,3.

HR-MS m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{ONa}]^+$: 369,14398; encontrado 369,14353.

1,3-bis(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propano (184) ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6$)



O produto foi obtido como sólido branco e com rendimento de 94%.

Ponto de fusão 208.3-210.4°C.

IV (KBr) 3128, 3086, 3032, 1465 cm^{-1} .

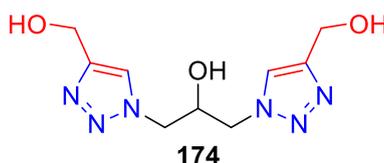
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,53 (*quint*, 2H, $J = 6,9$ Hz); 4,50 (*t*, 4H, $J = 6,9$ Hz); 7,33 (*t*, 2H, $J = 7,4$ Hz); 7,44 (*t*, 4H, $J = 7,6$ Hz); 7,83 (*d*, 4H, $J = 7,6$ Hz); 8,61 (*s*,

2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 30,3; 47,1; 121,8; 125,4; 128,1; 129,1; 131,0; 146,6.

HR-MS m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{H}]^+$: 331,16754; encontrado 331,16712.

(1,1'-1,2-hidroxipropano-1,3-diil)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil)dimetanol (16)

($\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3$)



O produto foi obtido como sólido branco e com rendimento 50%.

Ponto de fusão 202.2-204.1°C.

IV (KBr) 3236, 3140, 3001, 1546 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,28-3,41 (*m*, 3H); 3,48-3,58 (*m*, 6H); 4,27 (*t*, 2H, $J = 5.5$ Hz); 4,71 (*d*, 1H, $J = 4.6$ Hz); 6,97 (*s*, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 53,3; 55,5; 68,9; 124,2; 148,2.

HR-MS m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{Na}]^+$: 277,10251; encontrado 277,10269.

1,3-diazidopropan-2-ona (154) ($\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_6\text{O}$)¹³⁹



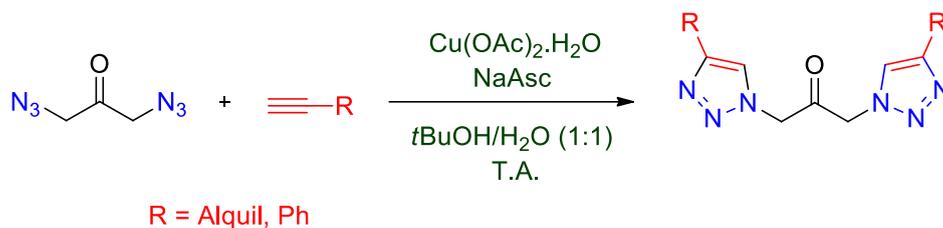
Foi adicionada azida de sódio (20,55 mmol) a uma solução contendo 1,3-dicloroacetona **155** (4,05 mmol) em acetona (15 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente overnight. O sólido foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado em vácuo para obter um óleo amarelo (0,5672 g) **154**. Foi usado de imediatamente após preparação.

IV (filme) 2100, 1700 cm^{-1} .

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 4,10 (4H, s).

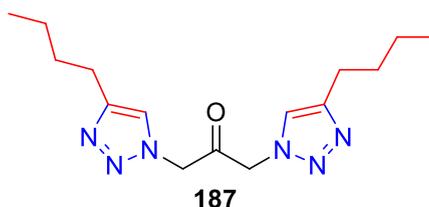
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 199,2; 56,0.

Procedimento geral para a síntese dos bis-triazóis com carbonila



A diazida (**154**) (2,0 mmol), o composto acetilênico (4,0 mmol), acetato de cobre (II) monohidratado (0,40 mmol) e ascorbato de sódio (0,80 mmol) foram misturados em 20 mL de uma mistura água/*terc*-butanol (1:1), que foi agitada à temperatura ambiente e deixada *overnight*. A mistura reacional foi diluída com água fria, arrefecida em gelo e o precipitado foi recolhido por filtração, lavado com água fria. O sólido foi seco sob vácuo e recristalizado com EtOAc:hexano.

1,3-bis(4-butil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona (**187**) ($C_{15}H_{24}N_6O$)



O produto foi obtido como sólido amarelado e com rendimento 85%.

Ponto de fusão 238,2 - 240,0°C

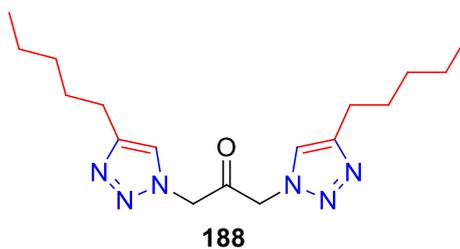
IV (KBr) 3124; 3066; 1751; 1458 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz); 1,31 (sex, 4H, $J = 7.3$ Hz); 1,57 (quint, 4H, $J = 7.3$ Hz); 2,62 (t, 4H, $J = 7.3$ Hz); 5,60 (s, 4H); 7,75 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 13,5; 21,4; 24,3; 30,9; 55,5; 123,1; 146,7; 196,3.

HR-MS m/z calculado para $[C_{15}H_{24}N_6OH]^+$: 305,20898; encontrado 305,21241.

1,3-bis(4-pentil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona (188) ($C_{17}H_{28}N_6O$)



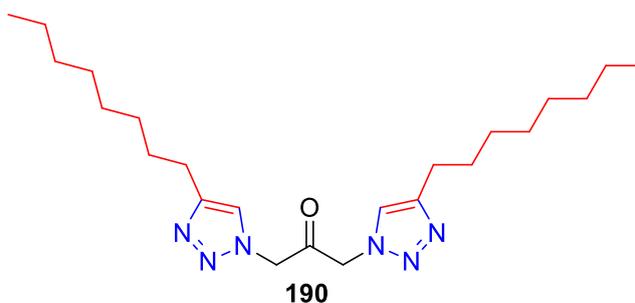
O produto foi obtido como sólido amarelado e com rendimento 84%.

Ponto de fusão 227,9 - 231,0°C

IV (KBr) 3124; 3070; 1751; 1458 cm^{-1} .

HR-MS m/z calculado para $[C_{17}H_{28}N_6OH]^+$: 333,24028; encontrado 333,24487.

1,3-bis(4-octil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona (190) ($C_{23}H_{40}N_6O$)

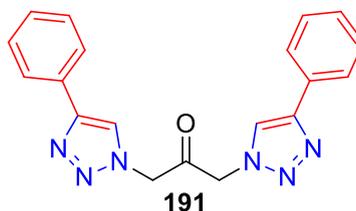


O produto foi obtido como sólido amarelado e com rendimento 92%.

IV (KBr) 3120; 3066; 1751; 1469 cm^{-1} .

HR-MS m/z calculado para $[C_{23}H_{40}N_6OH]^+$: 417,61124; encontrado 417,33913.

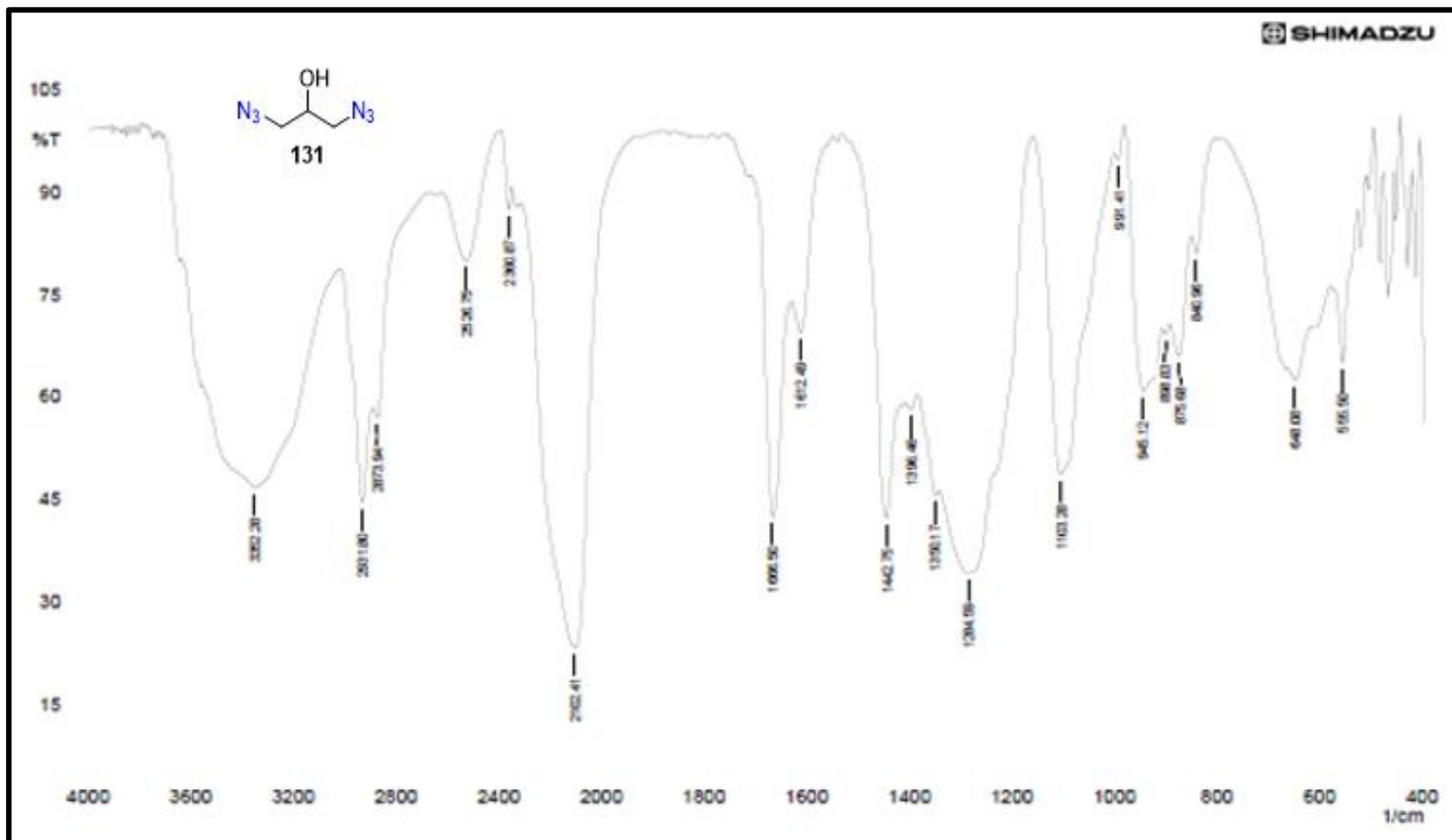
1,3-bis(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona (191) ($C_{19}H_{16}N_6O$)

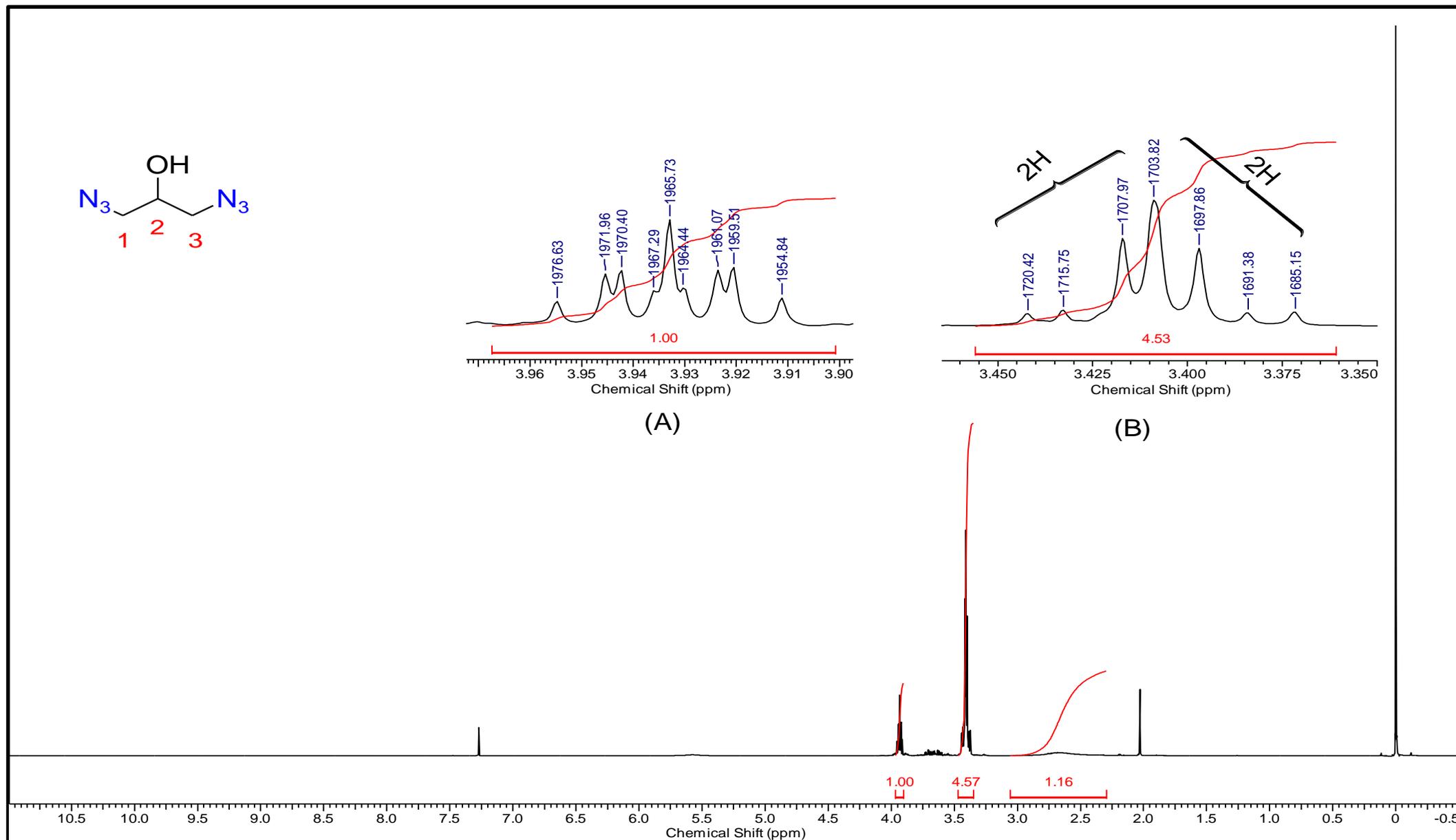


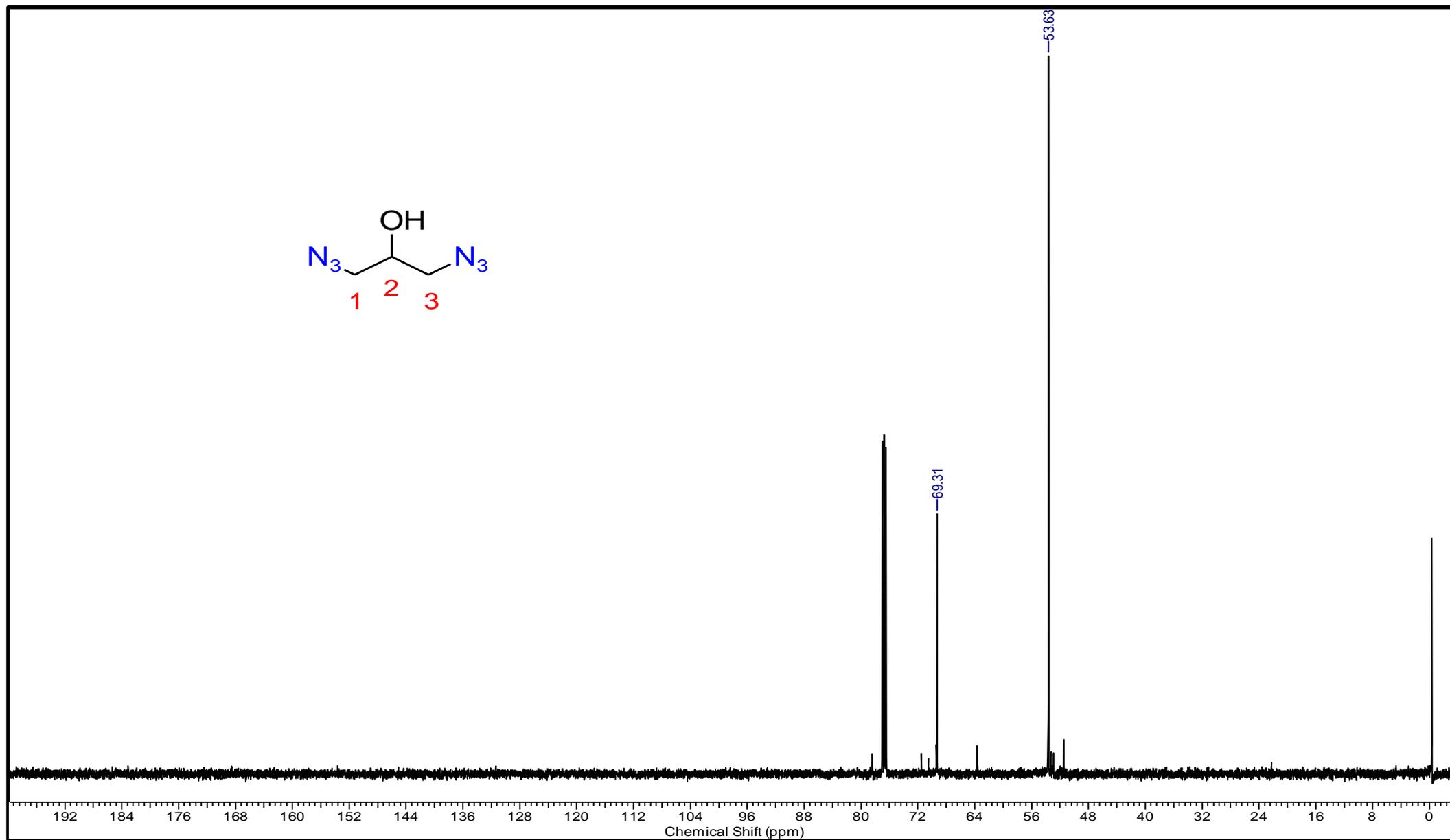
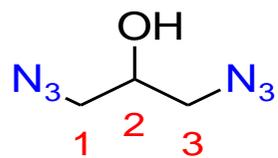
O produto foi obtido como sólido amarelado e com rendimento 86%.

HR-MS m/z calculado para $[C_{19}H_{16}N_6OH]^+$: 345,14638; encontrado 345,15062.

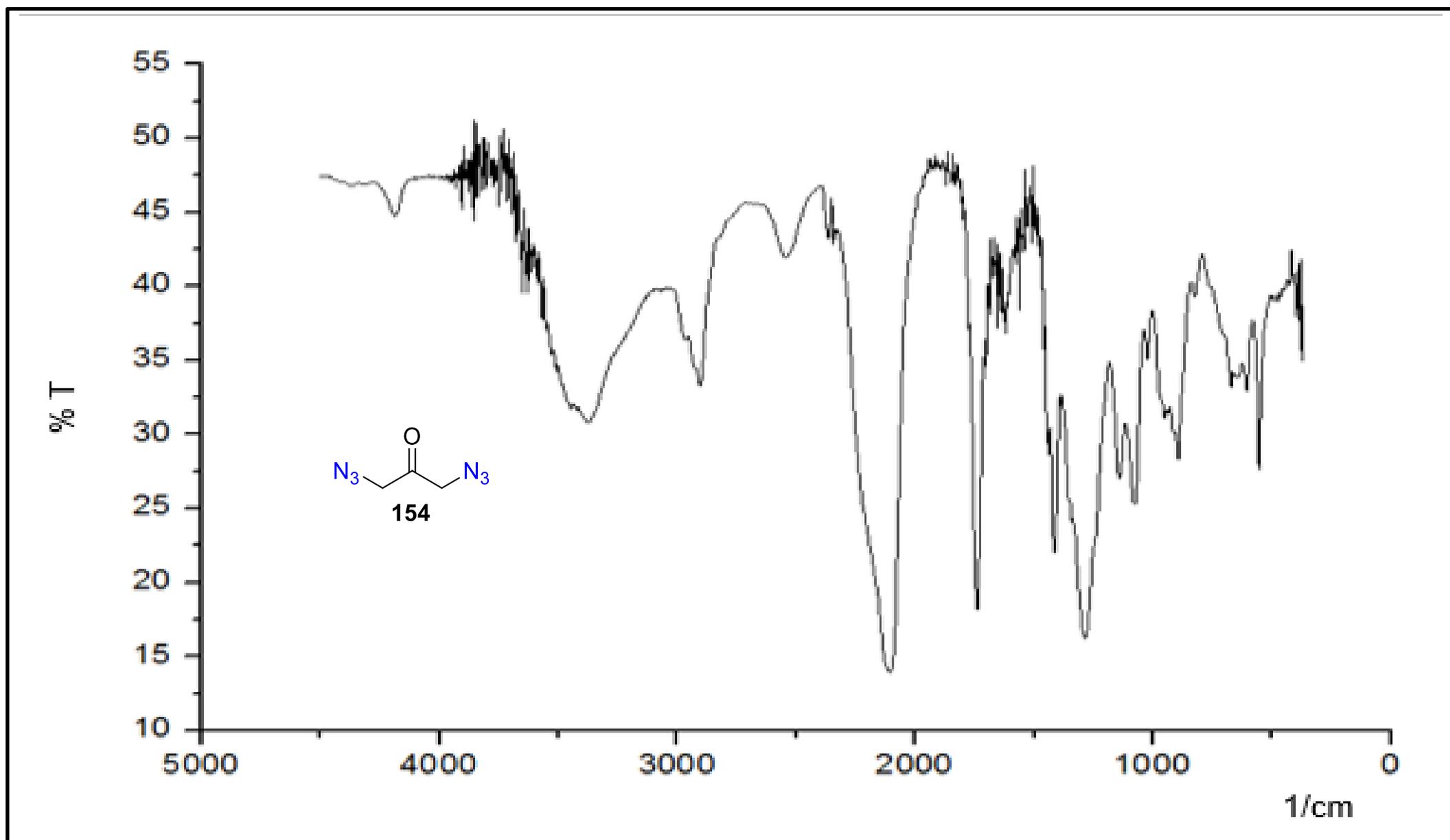
ESPECTROS

Espectro no IV do 1,3-propan-2-eiol **131** (Filme).

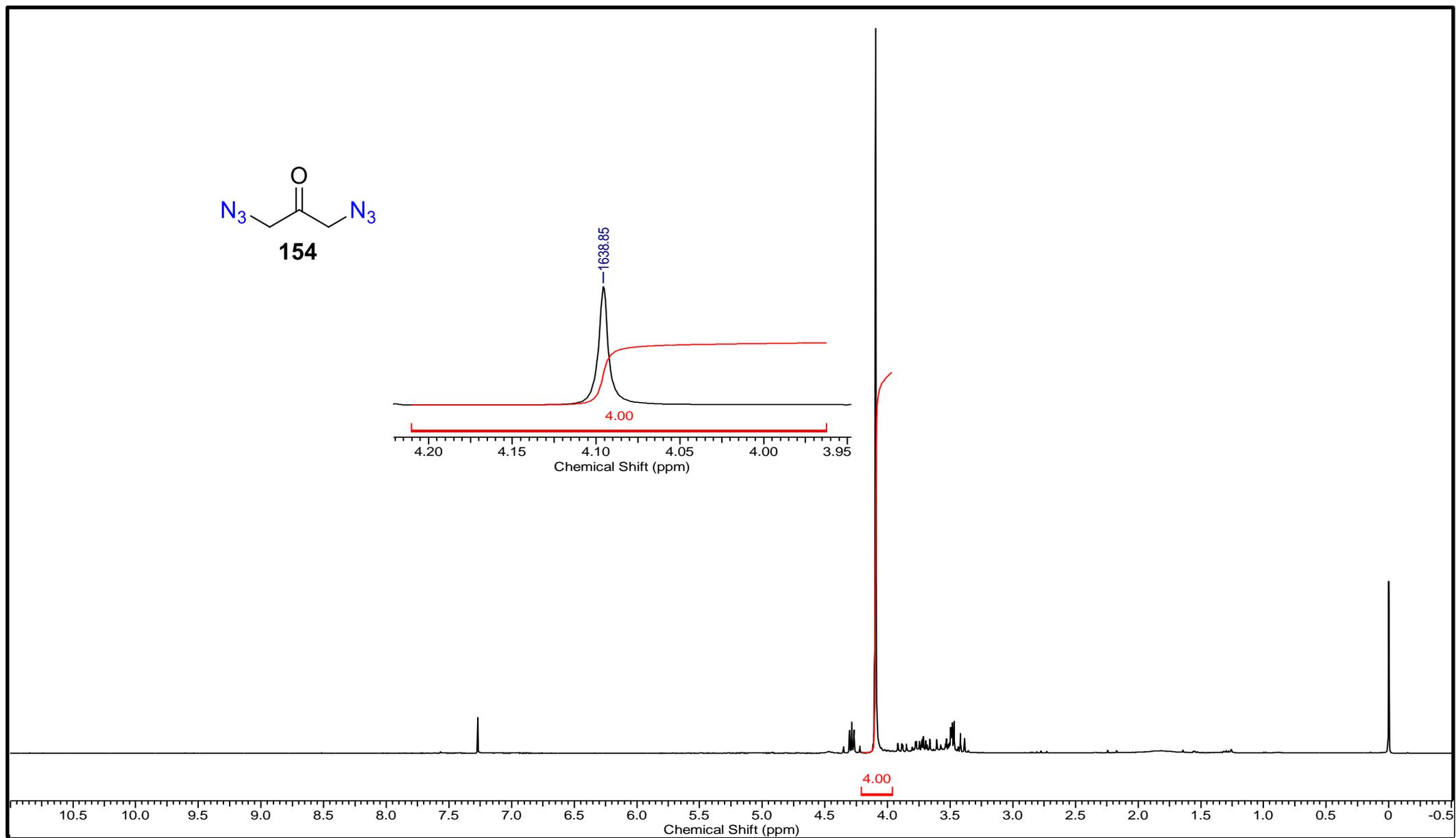
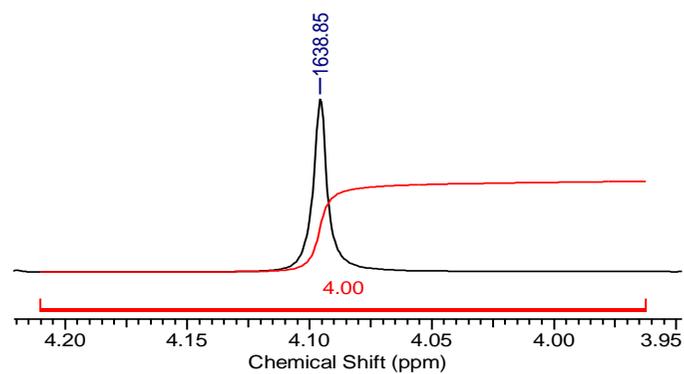
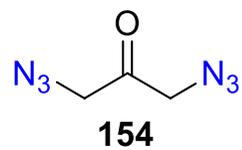
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **131**.



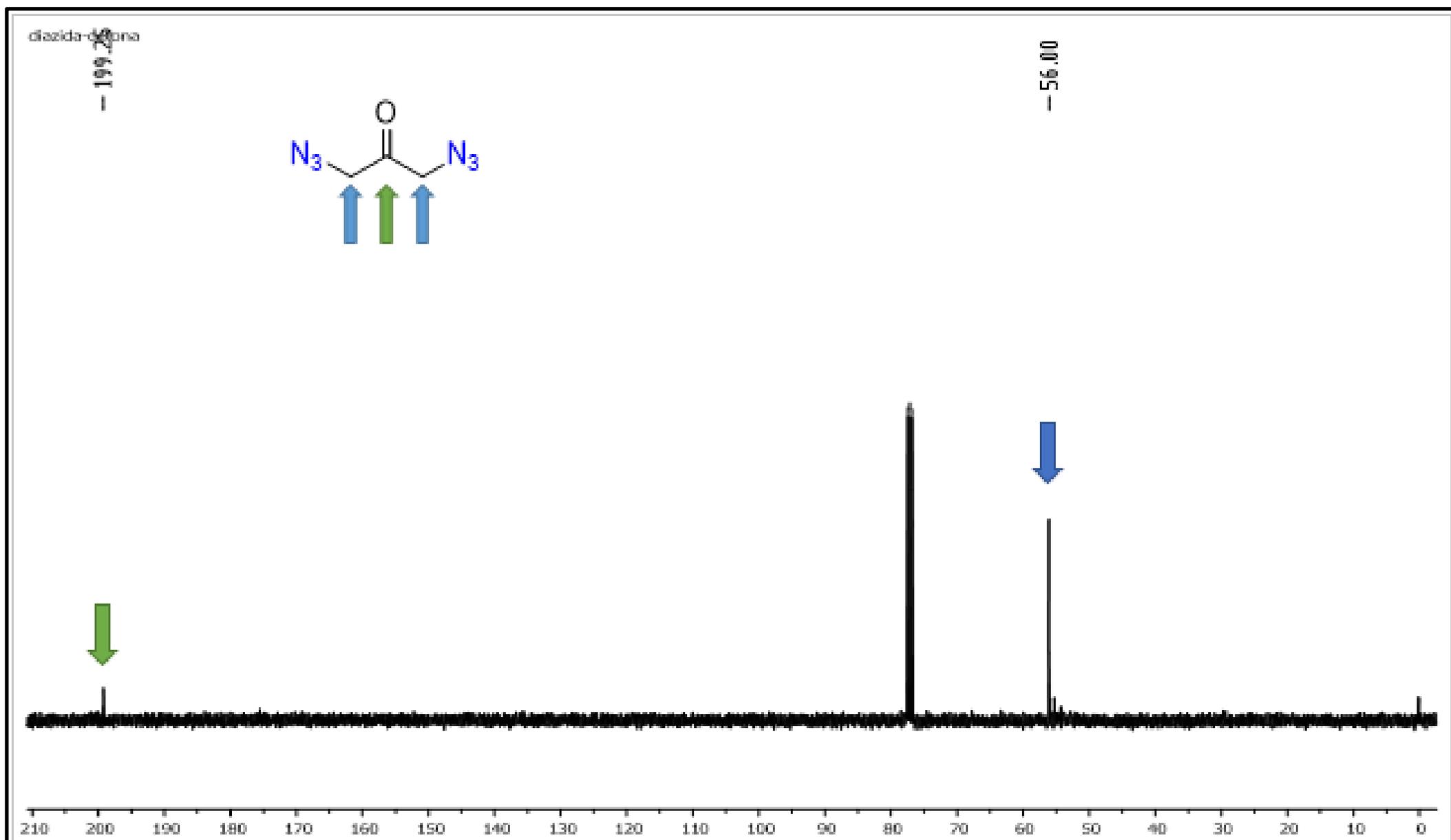
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 125MHz) de **132**.



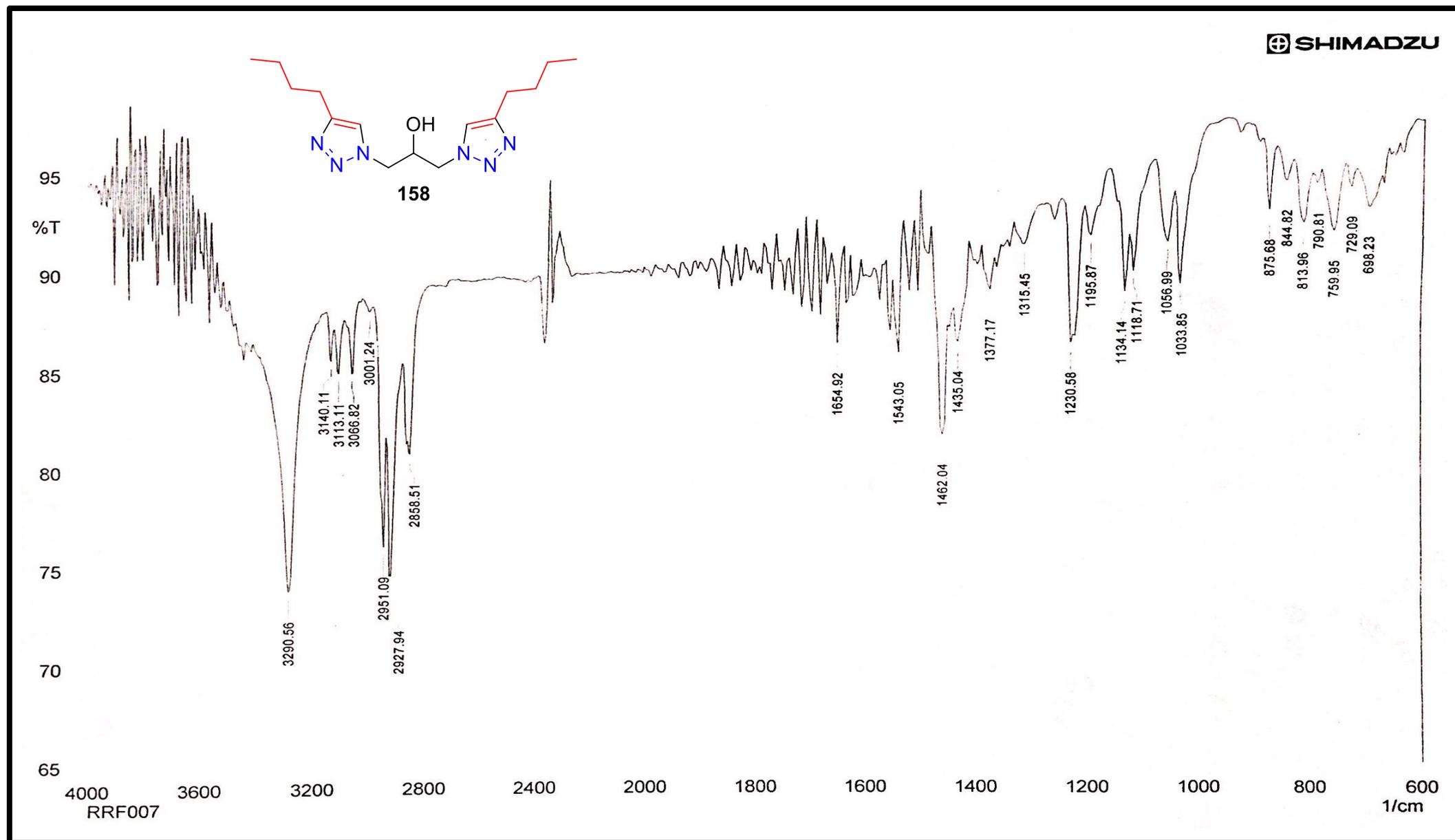
Espectro no IV do 1,3-propan-2-ona **154** (Filme).

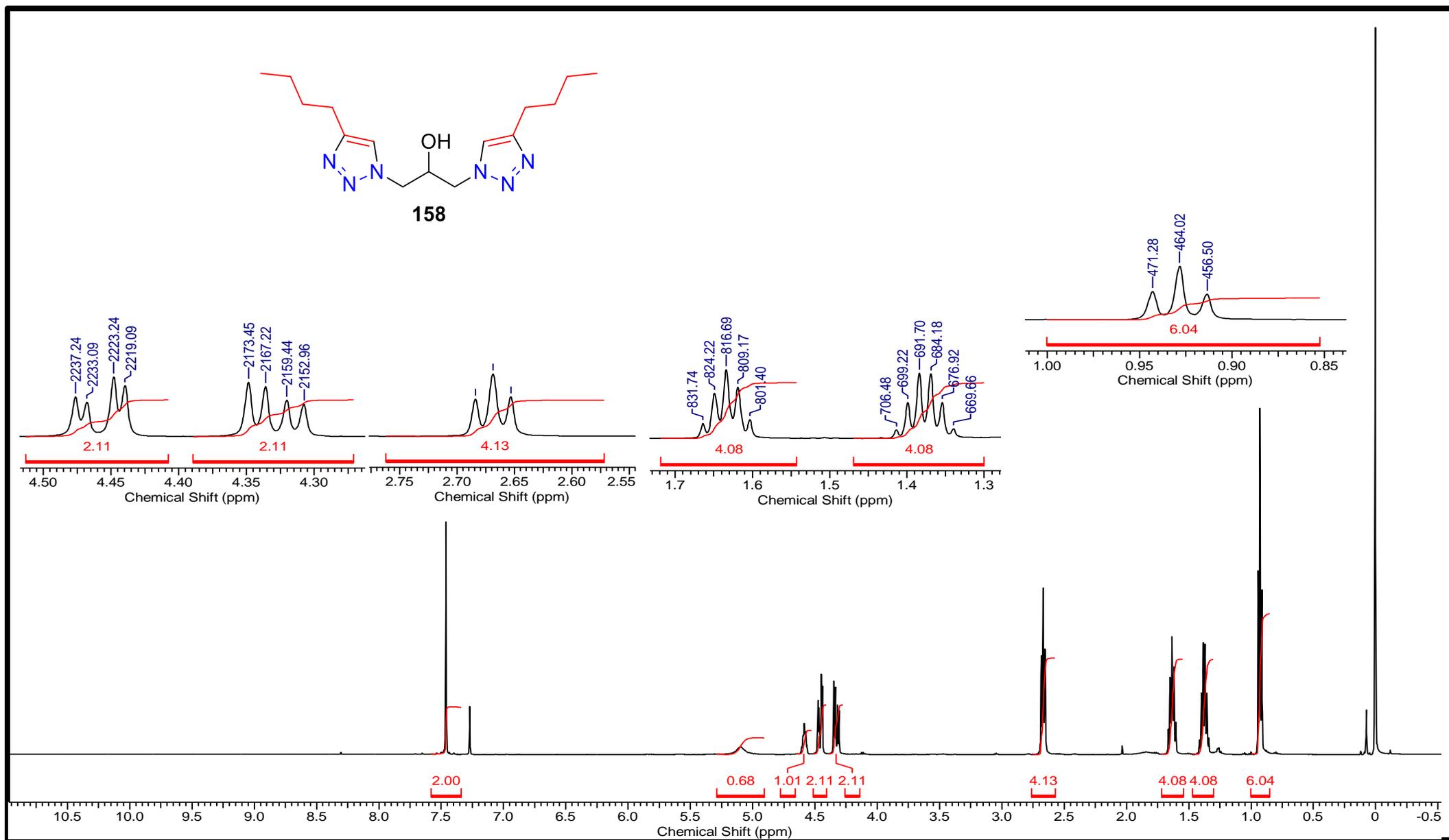


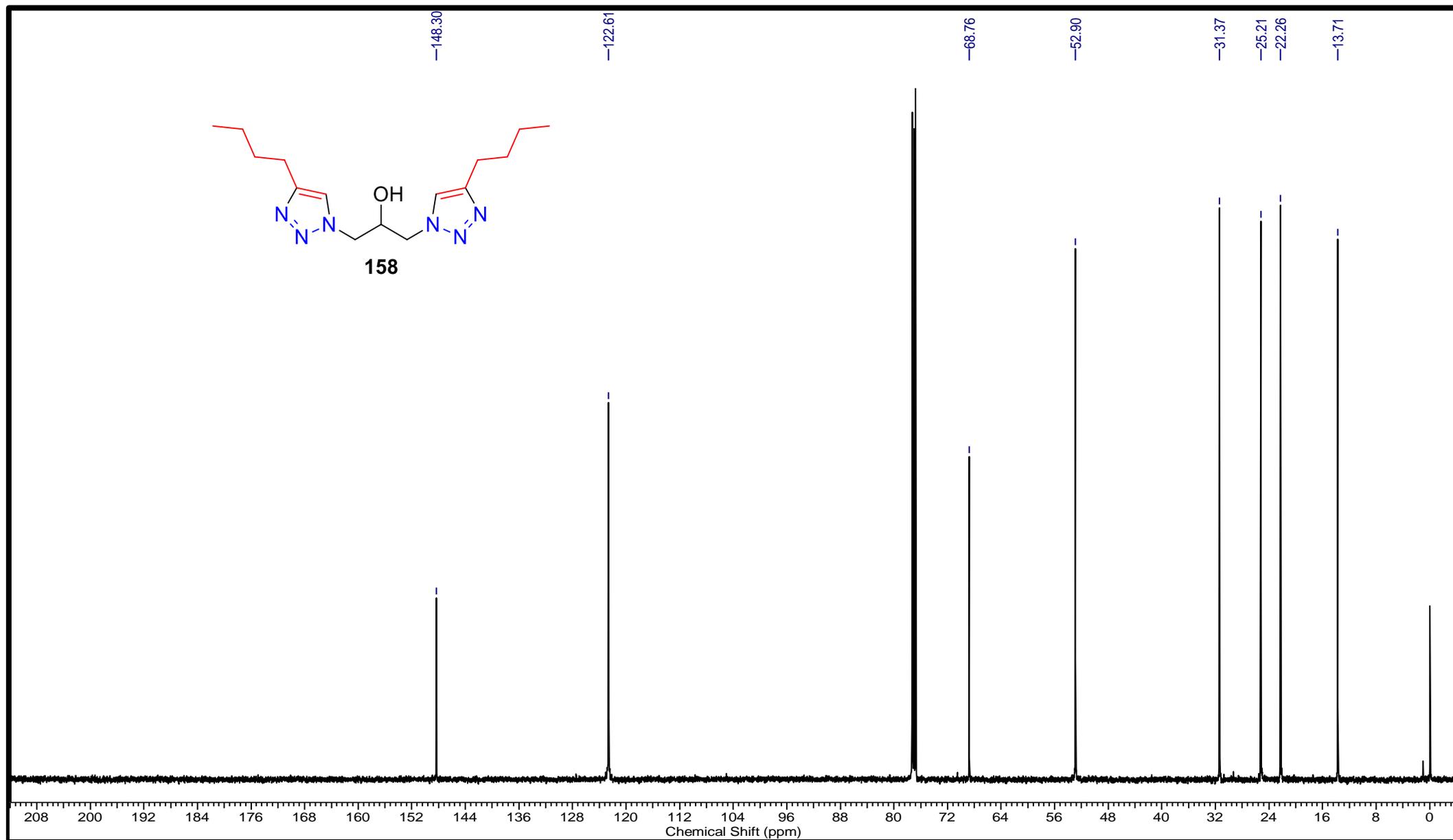
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **154**.



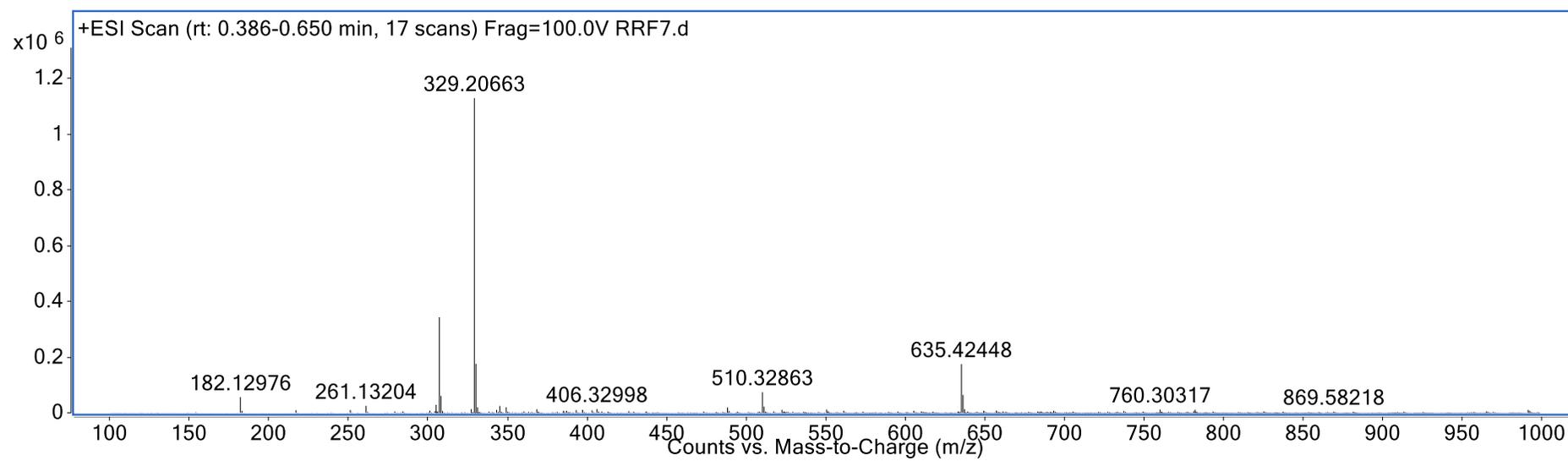
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **154**.

Espectro no IV do **158** (KBr).

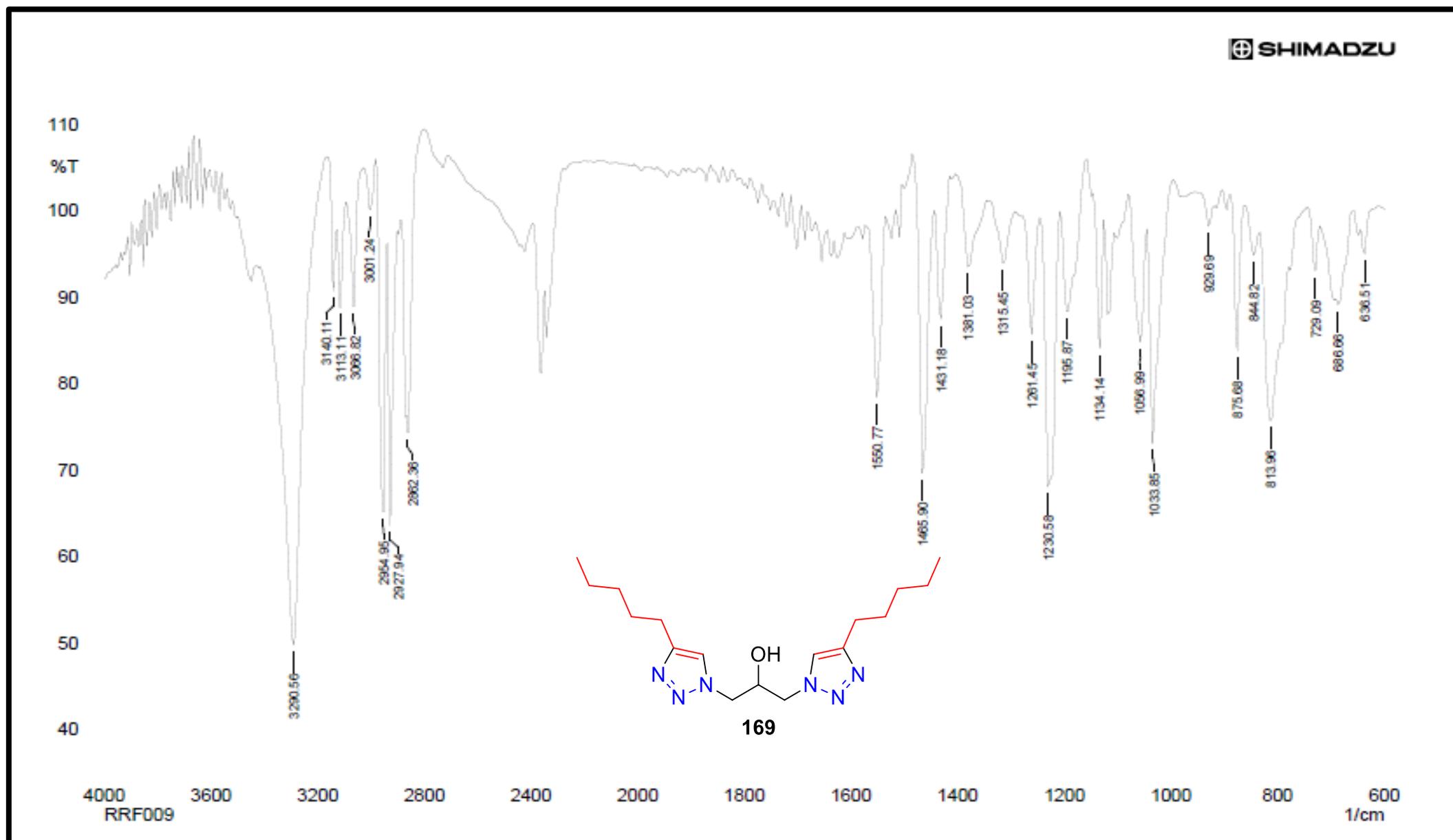
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **158**.

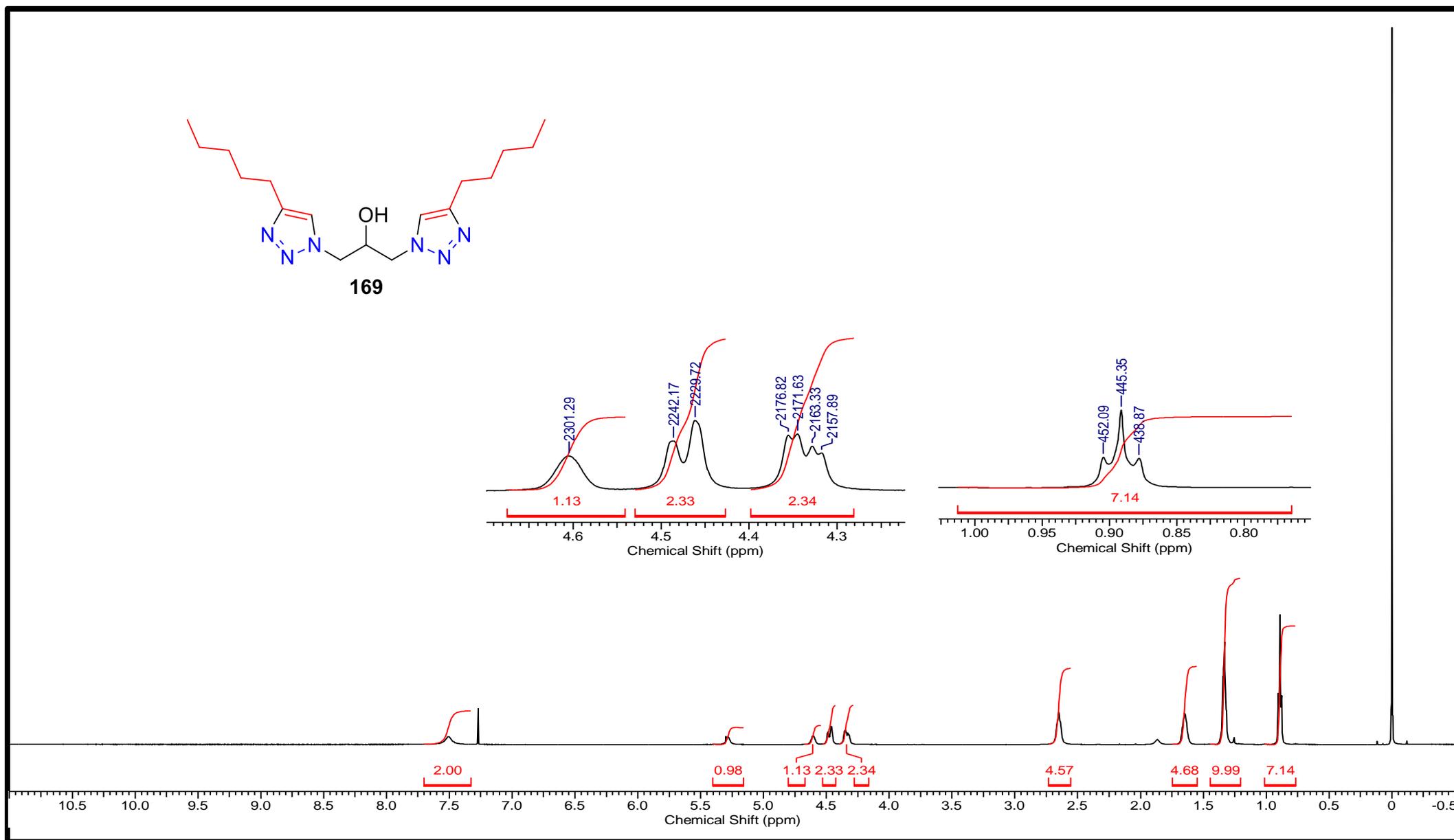


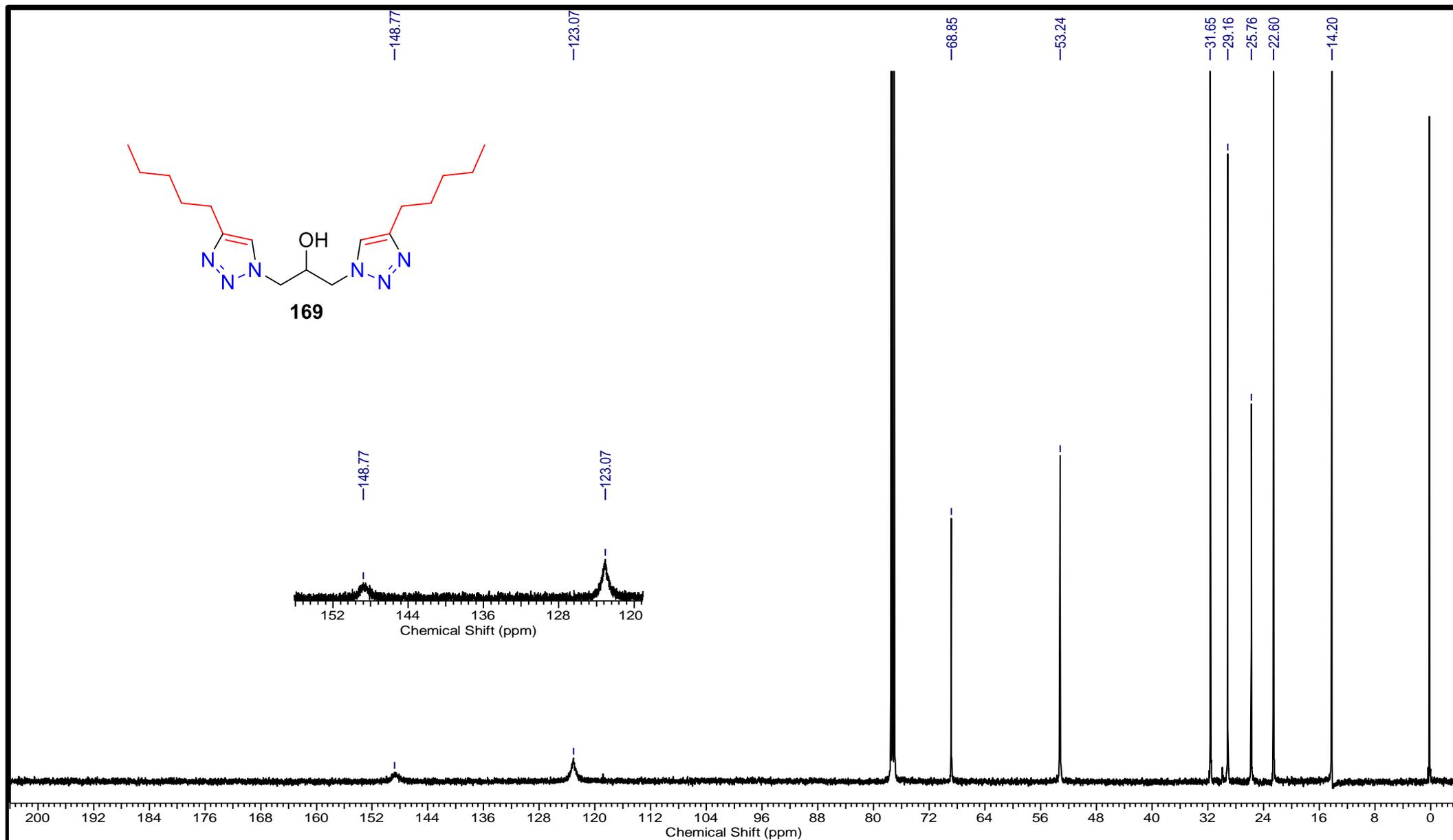
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) de **158**.



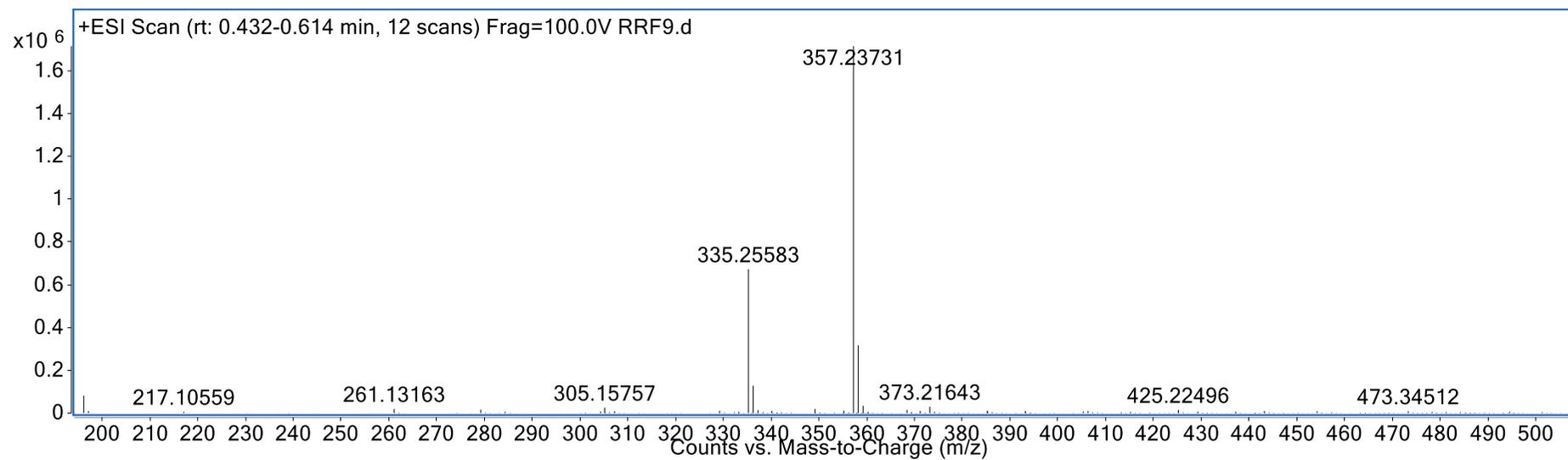
Espectro de ESI-EM de **158**.

Espectro no IV do **169** (KBr).

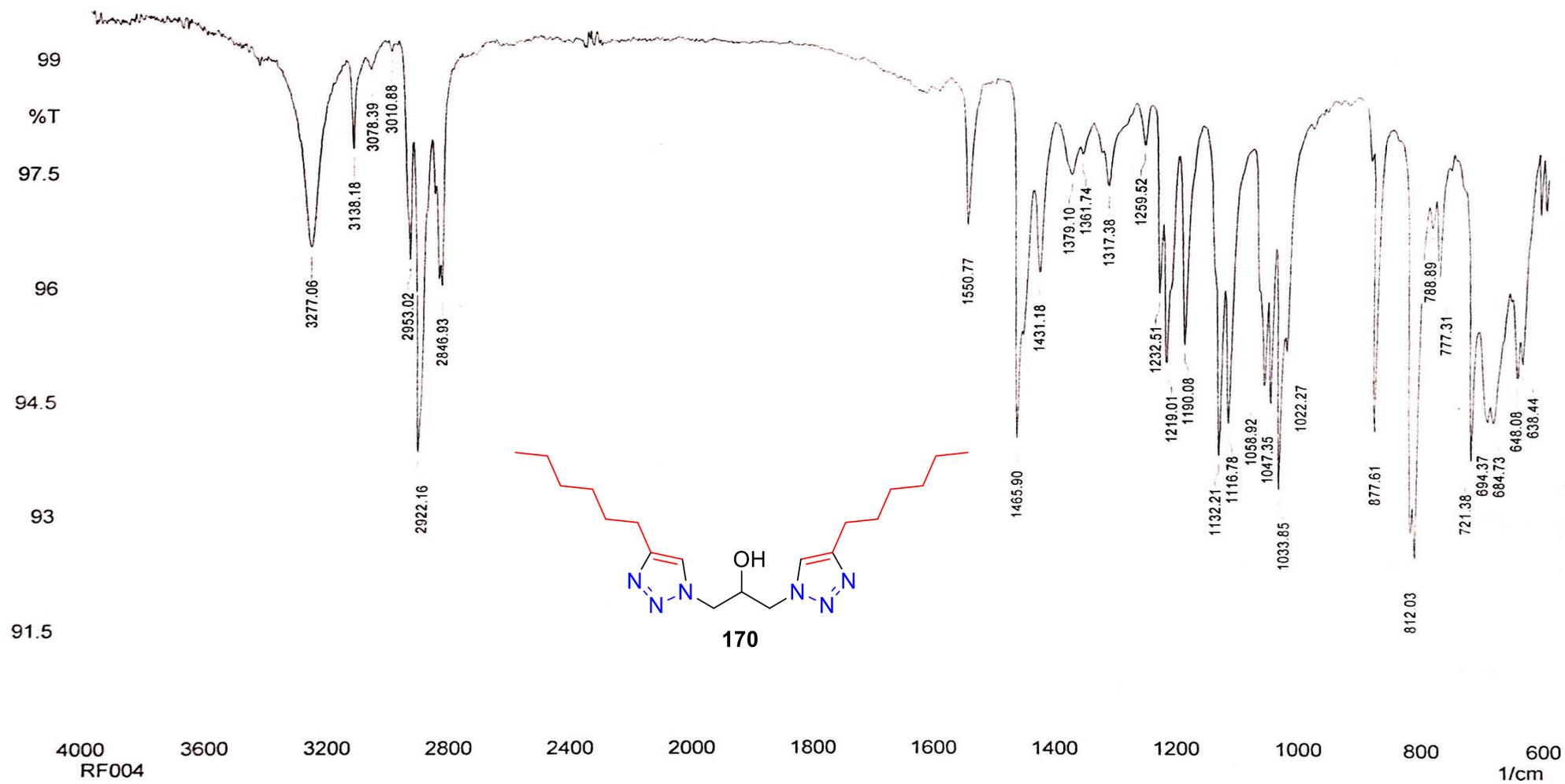
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **169**.



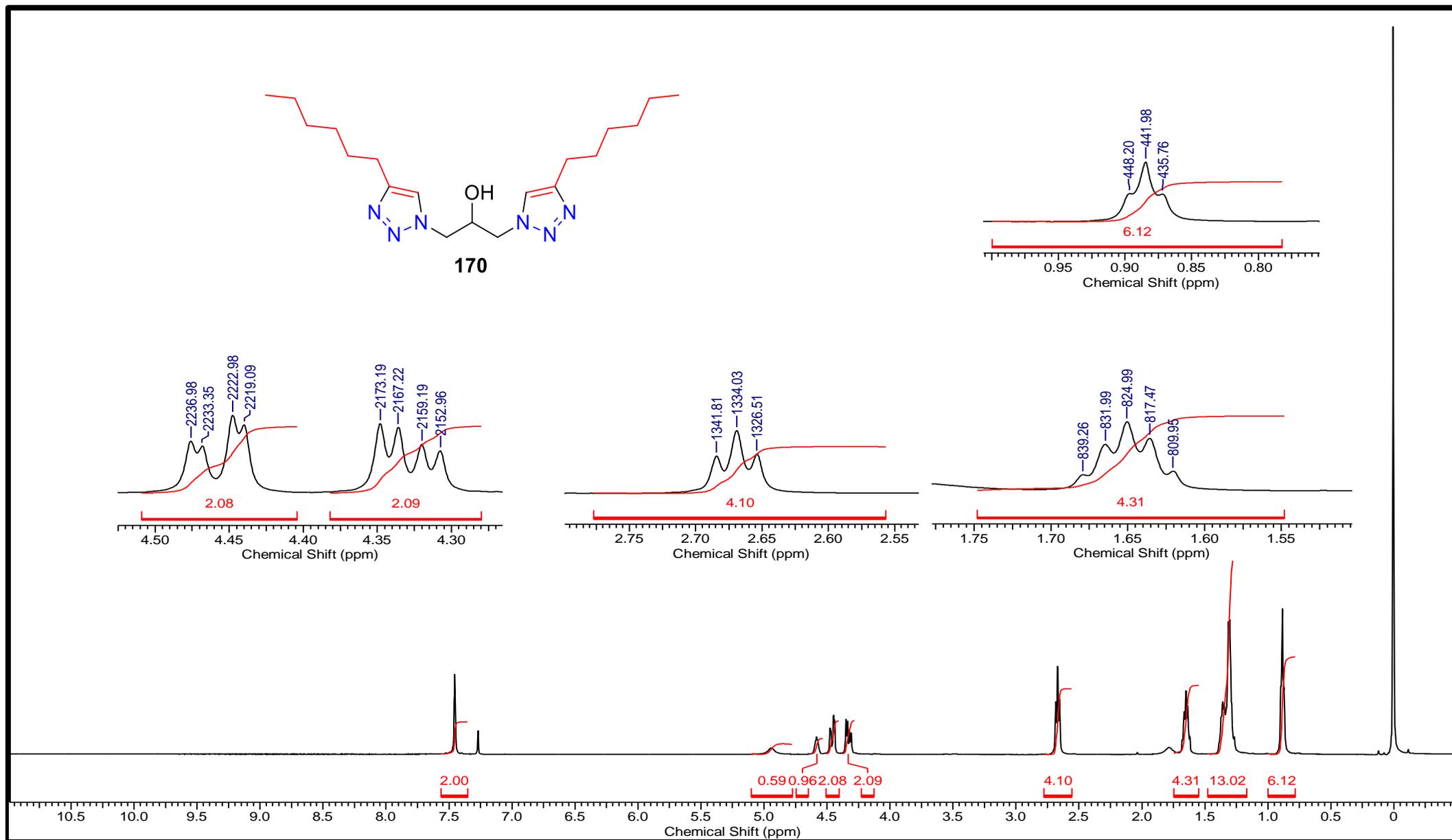
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) de **169**.

Espectro de ESI-EM de **169**.

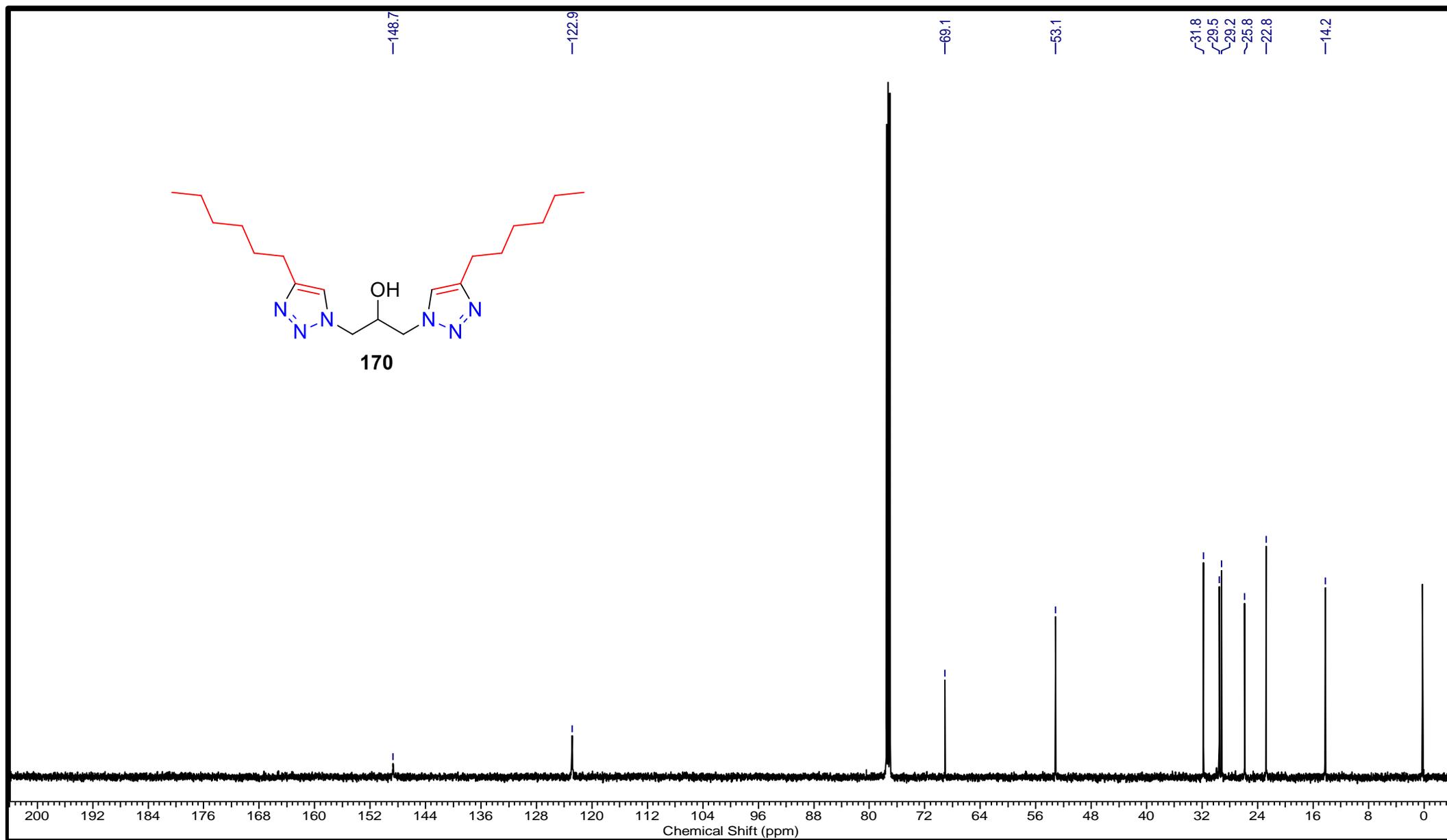
SHIMADZU



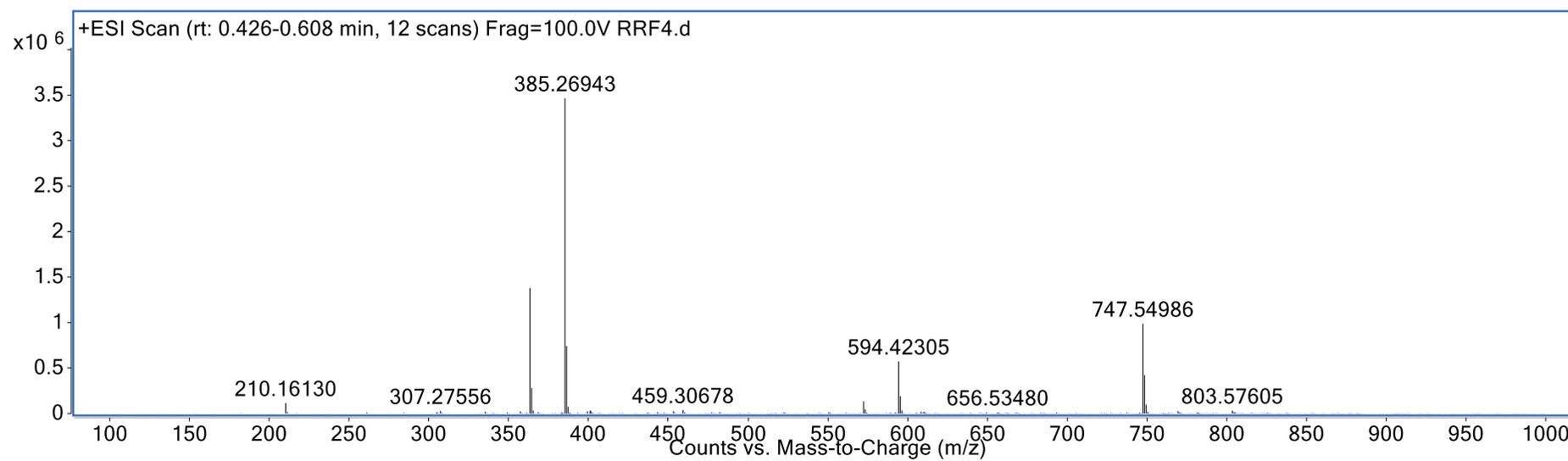
Espectro no IV do 170 (KBr).



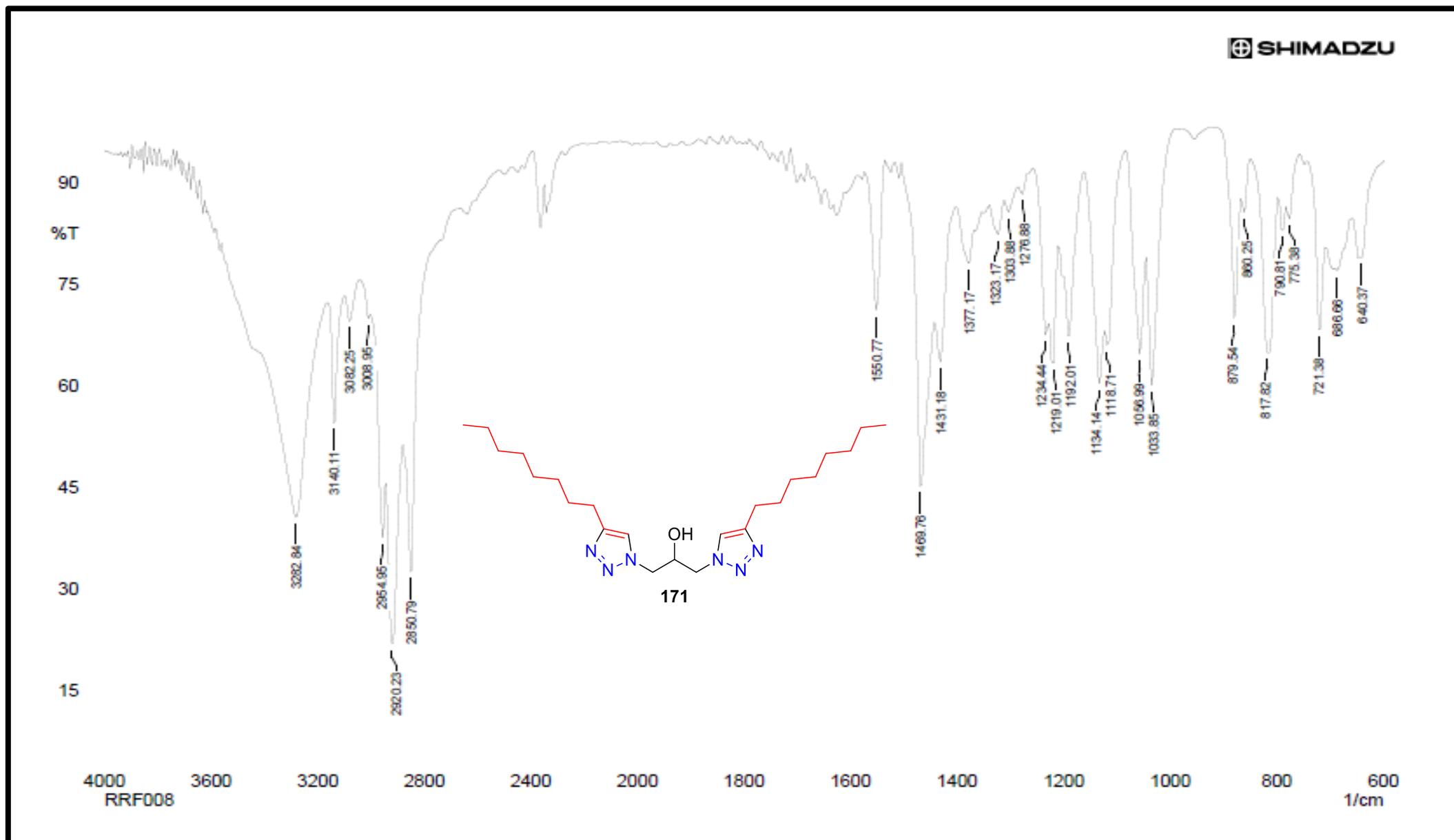
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **170**.



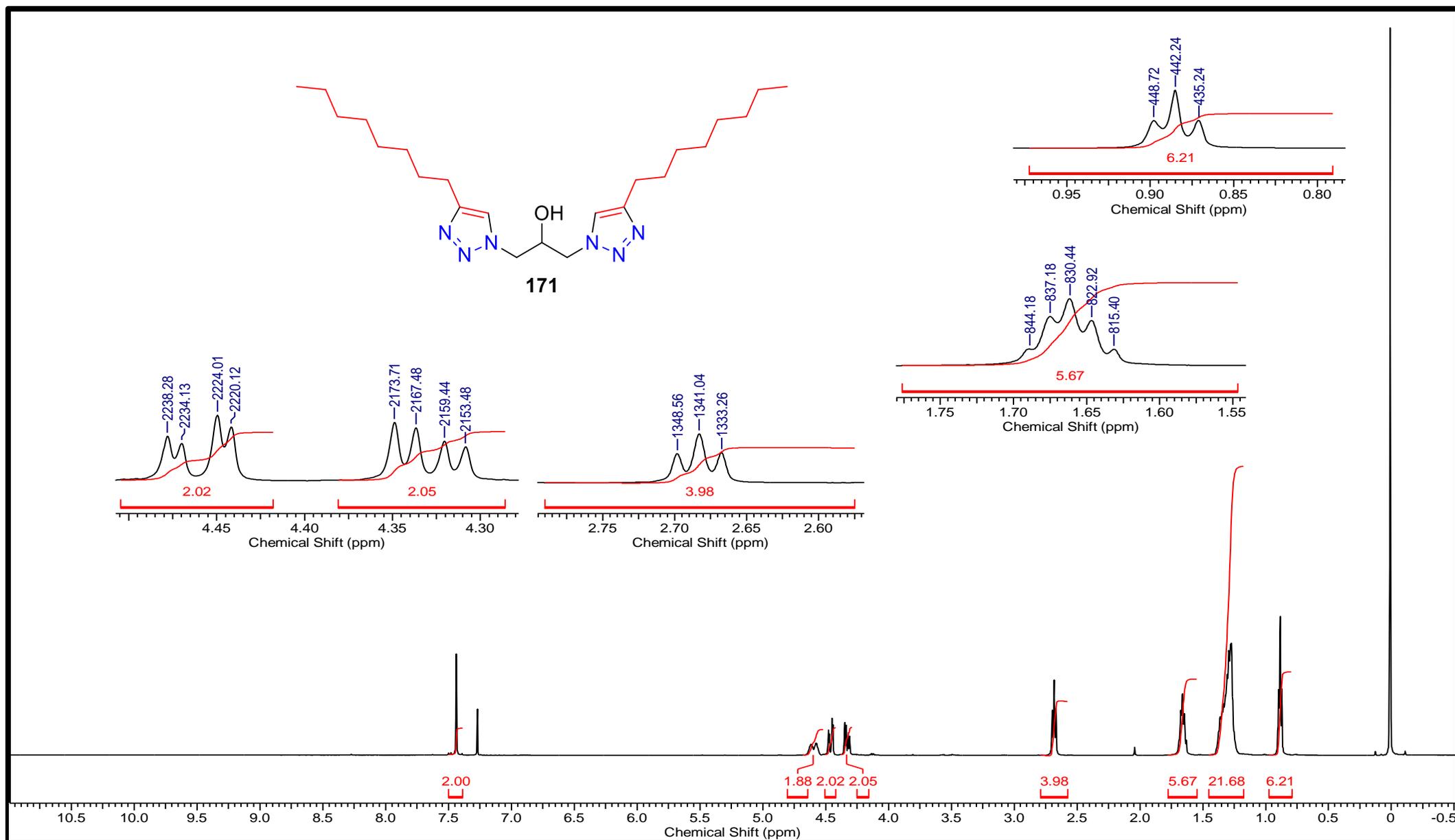
Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 125MHz) de **170**.



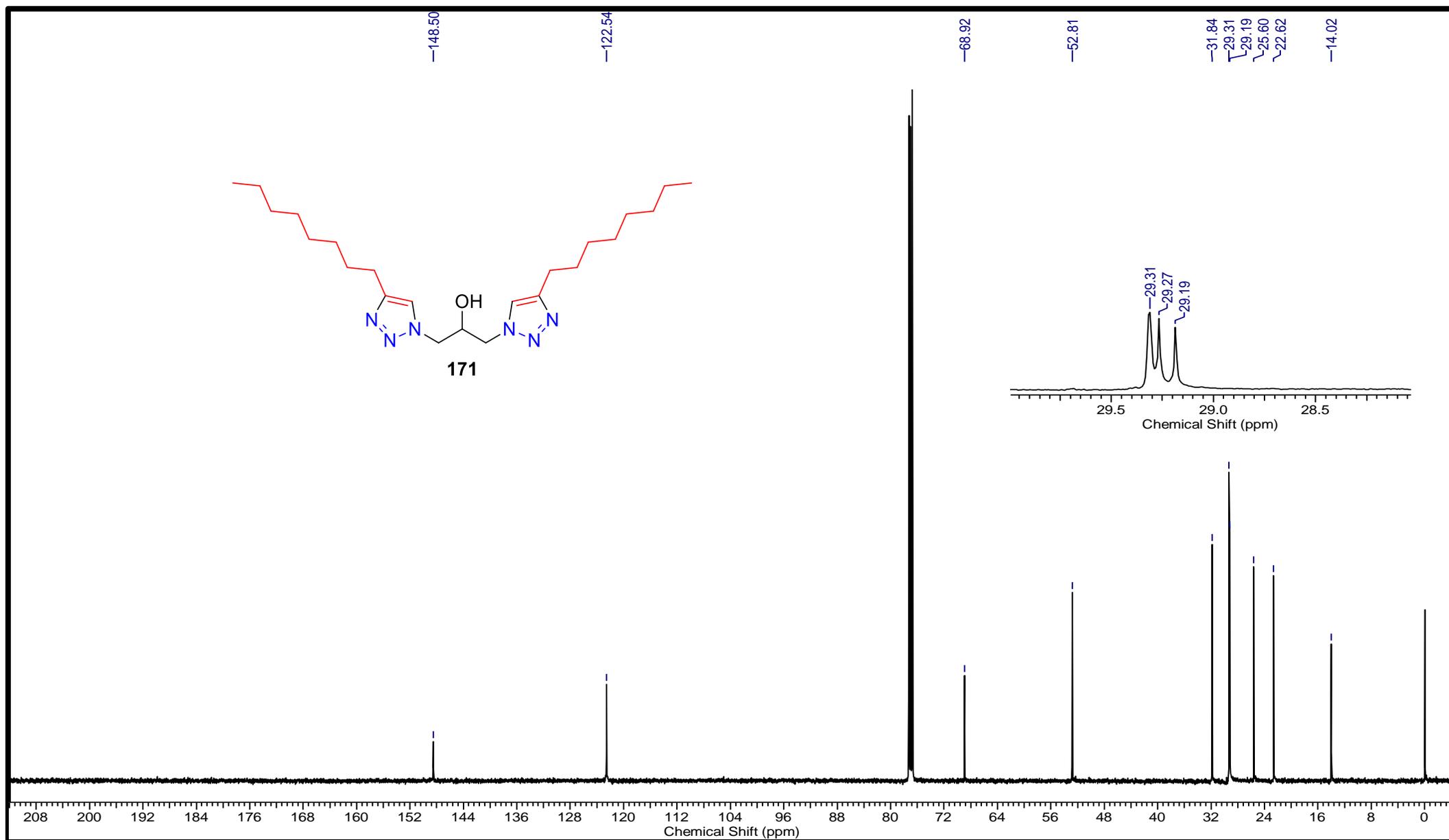
Espectro de ESI-EM de **170**.

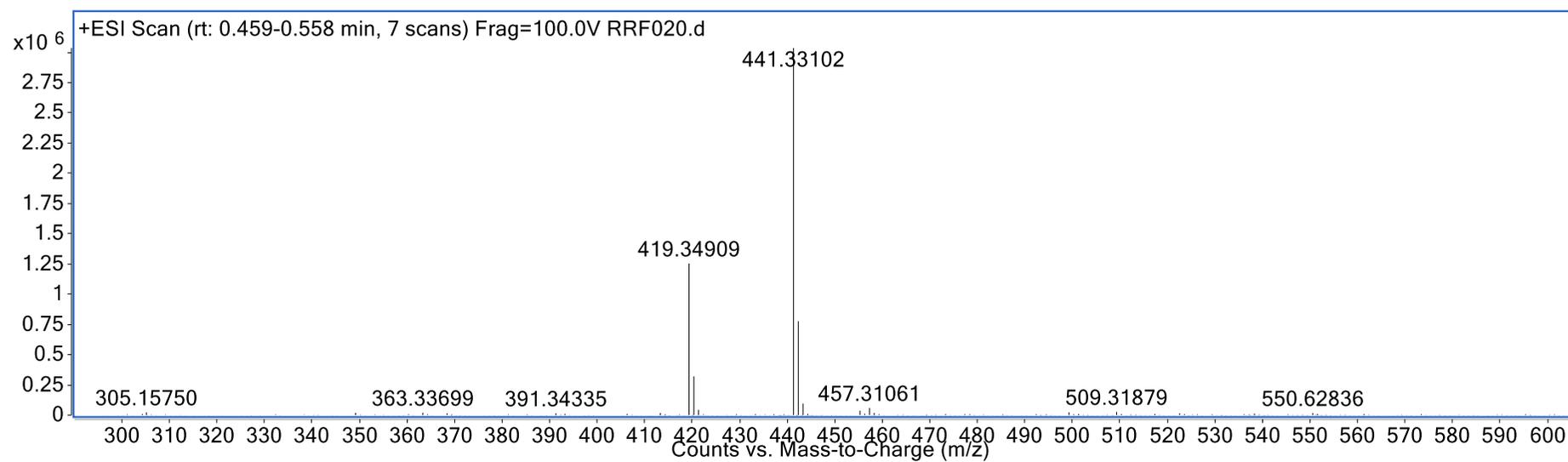


Espectro no IV do 171 (KBr).

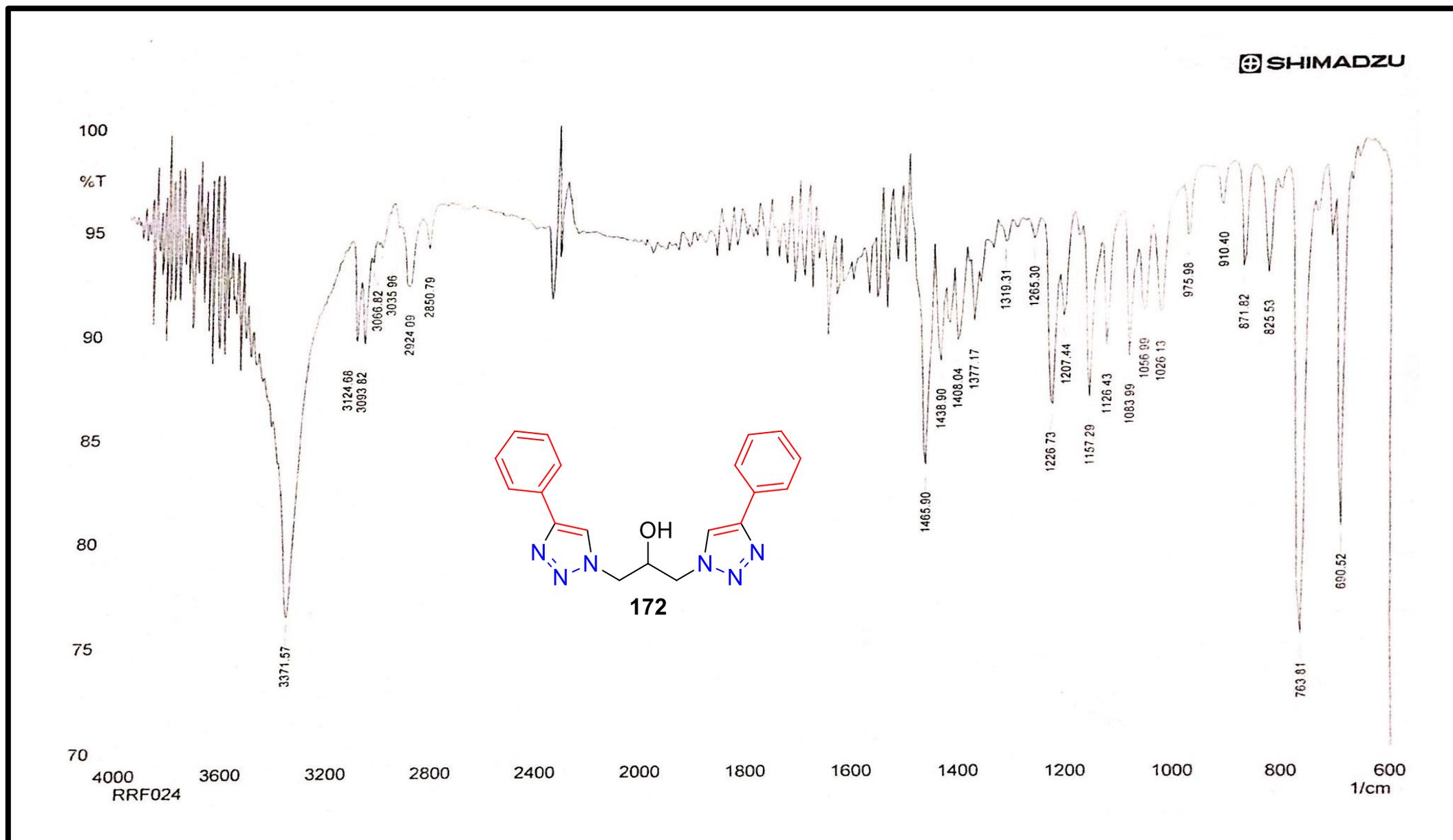


Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de **171**.

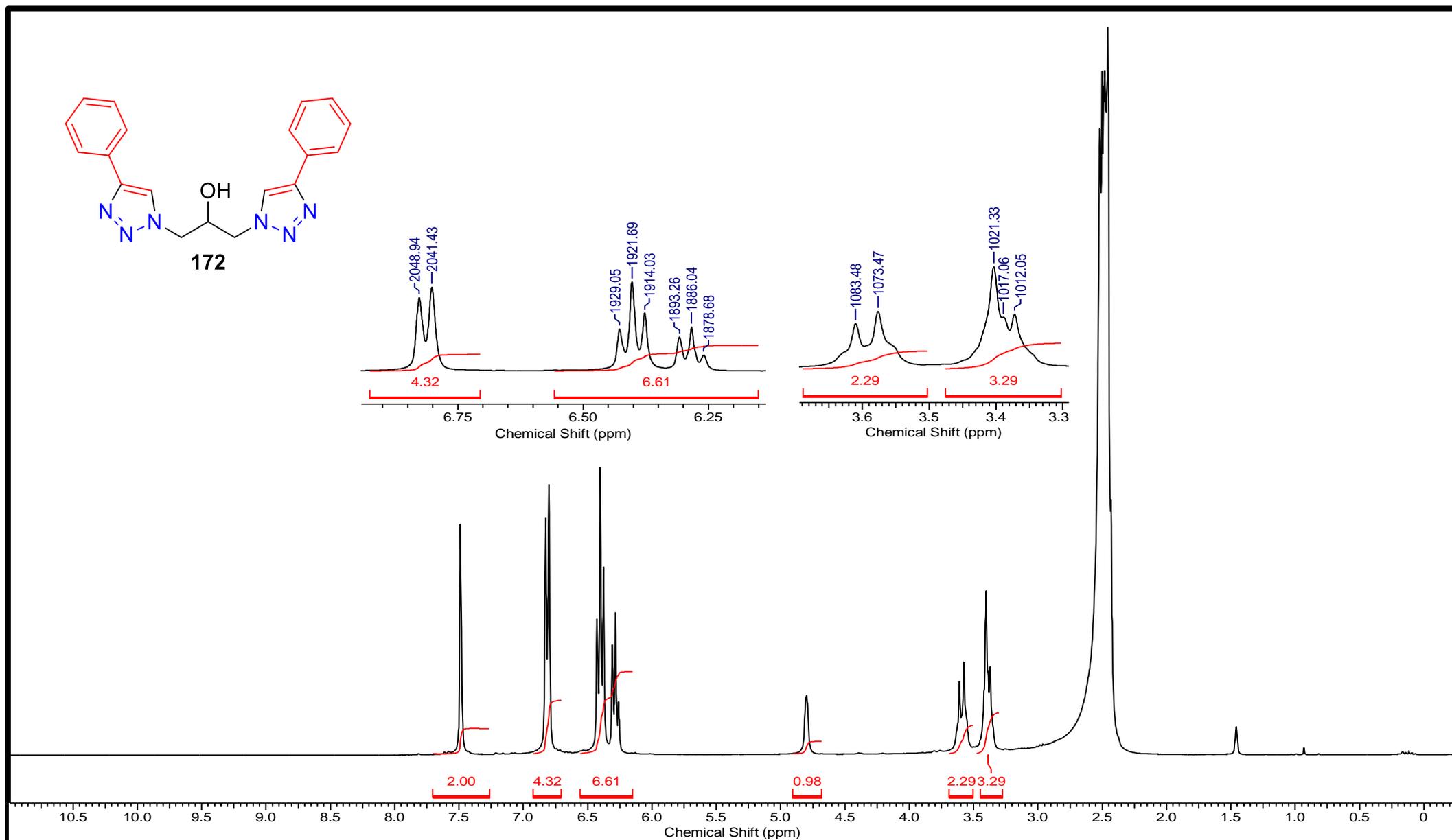
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) de **171**.

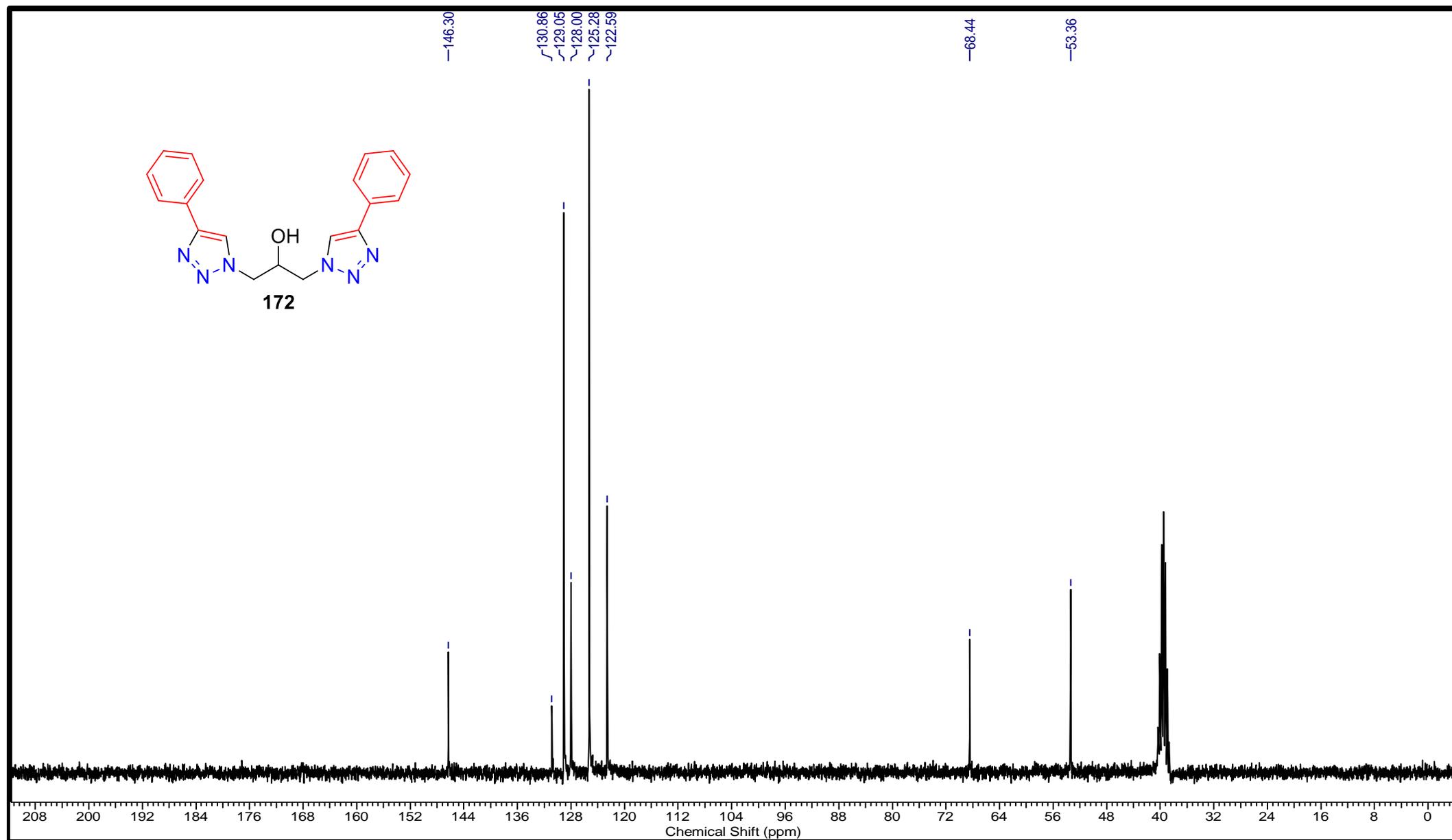


Espectro de ESI-EM de **171**.

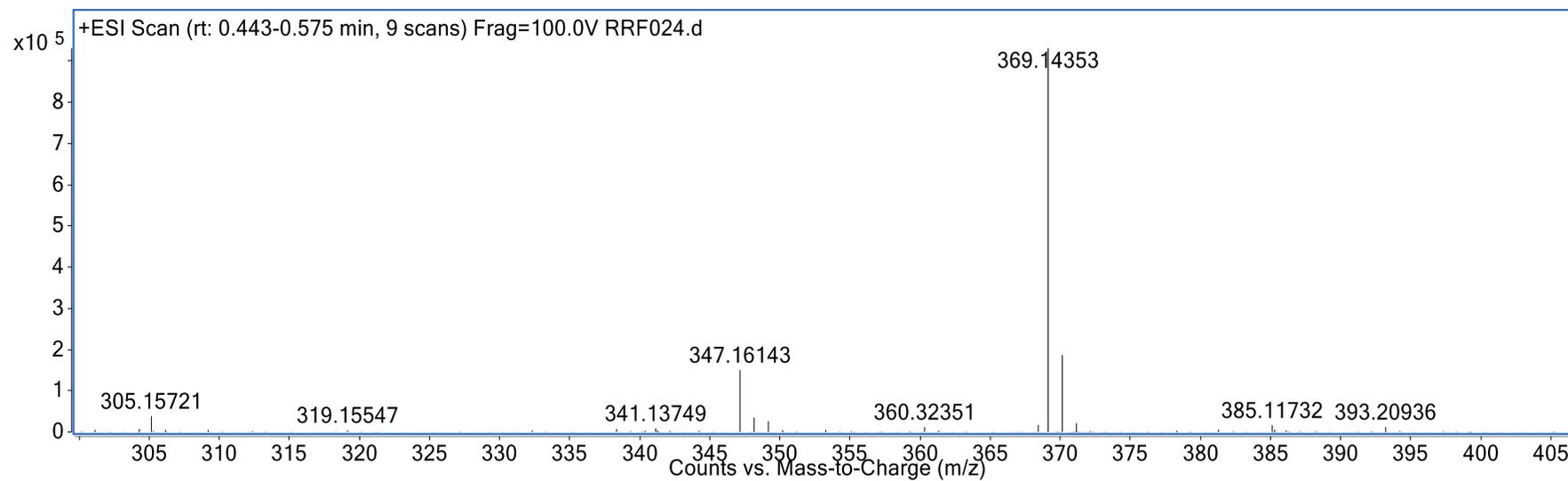


Espectro no IV do 172 (KBr).

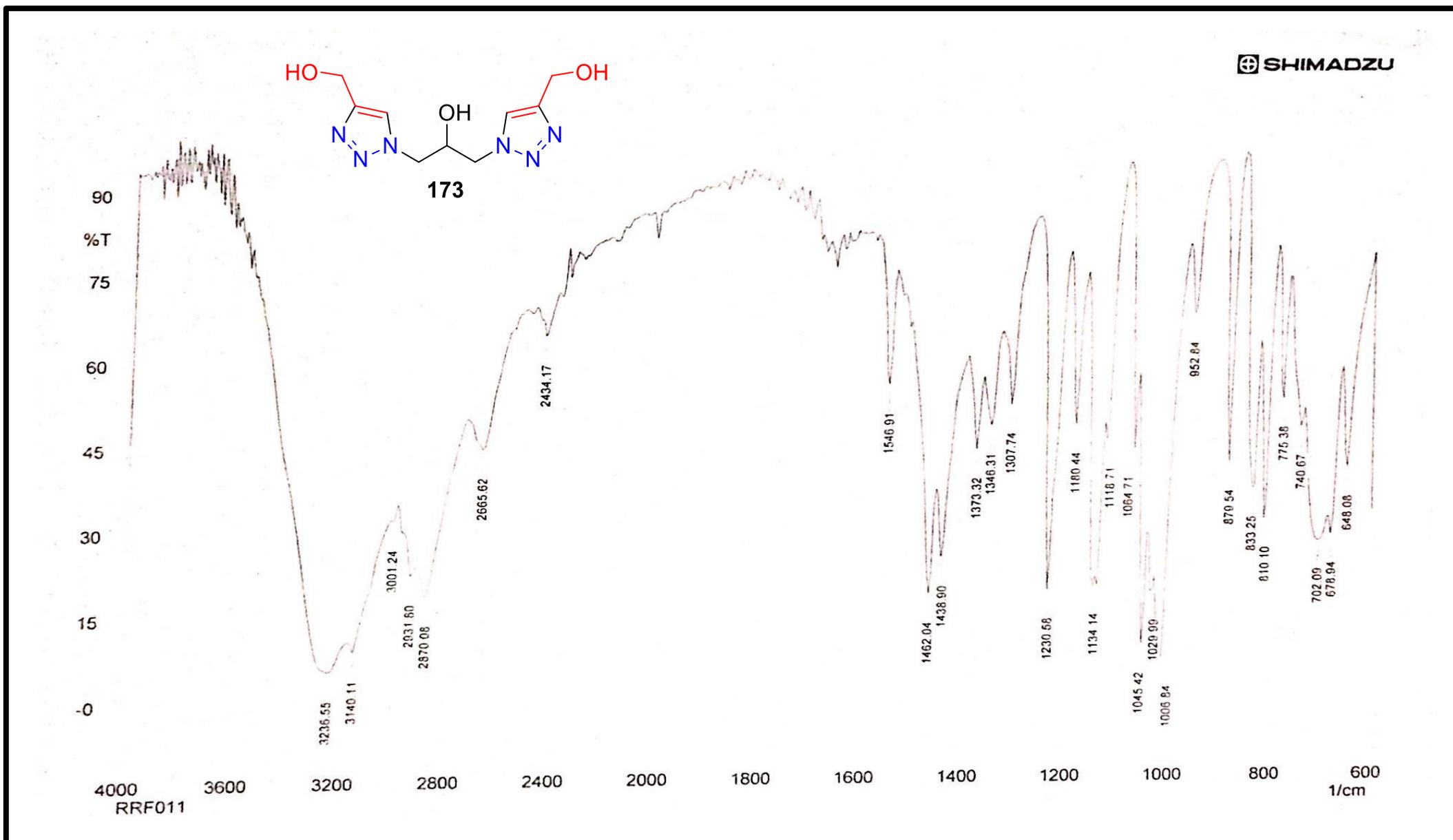
Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) de **172**.

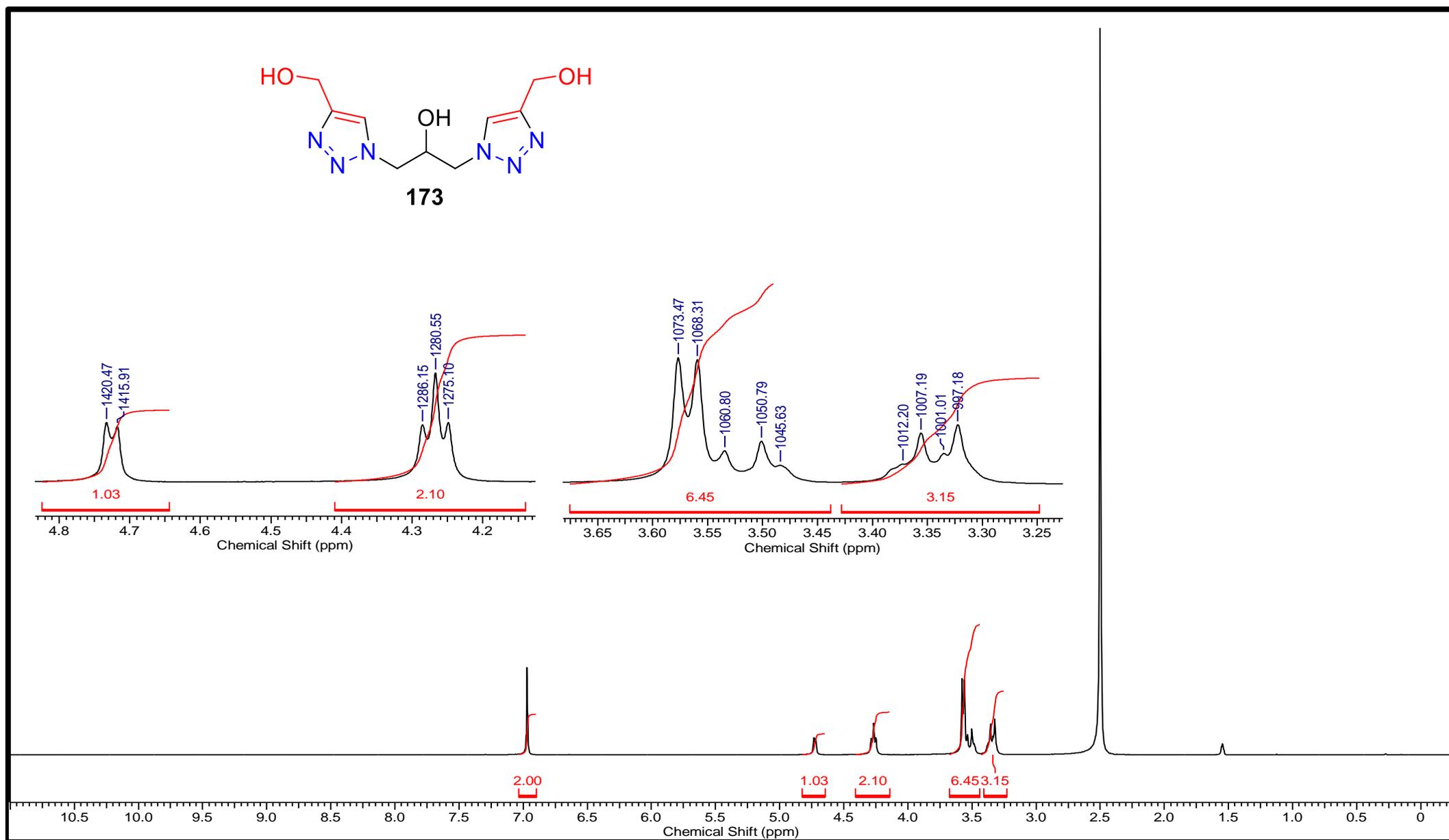


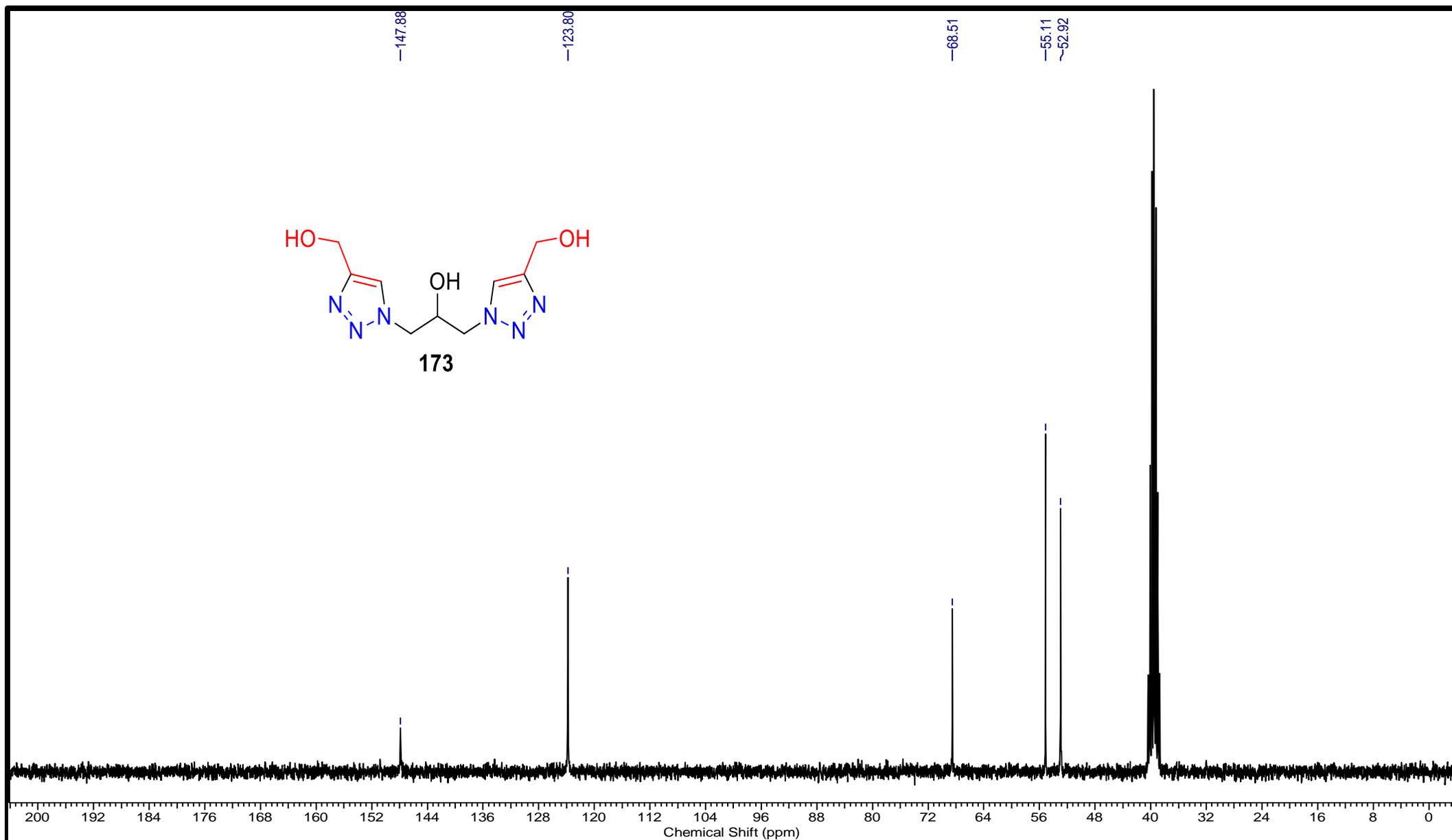
Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) de **172**.

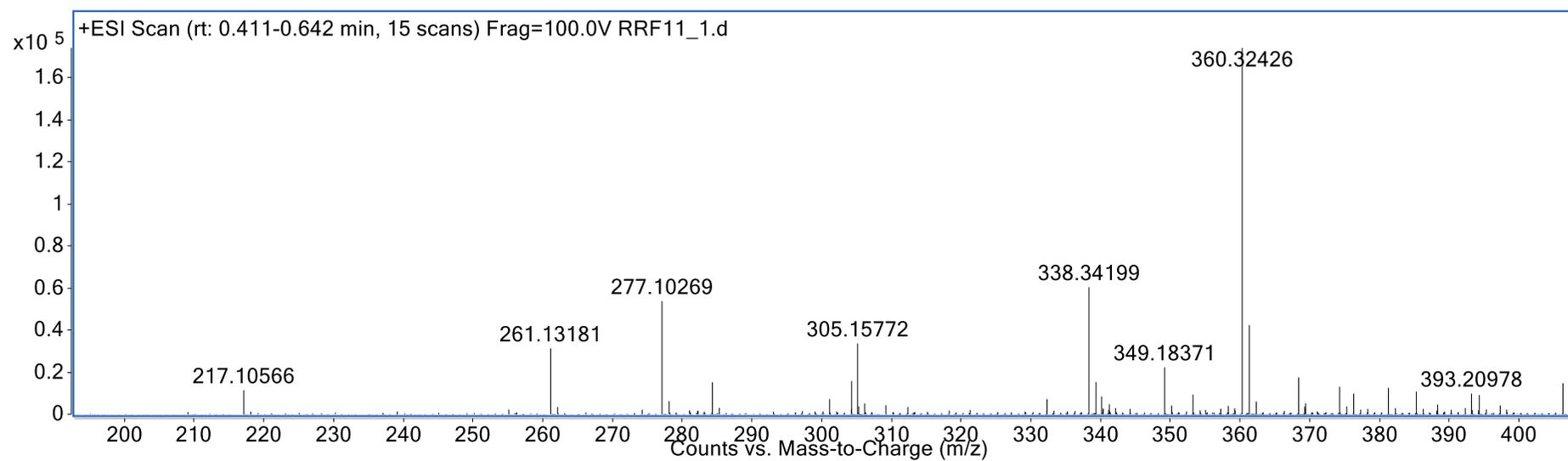


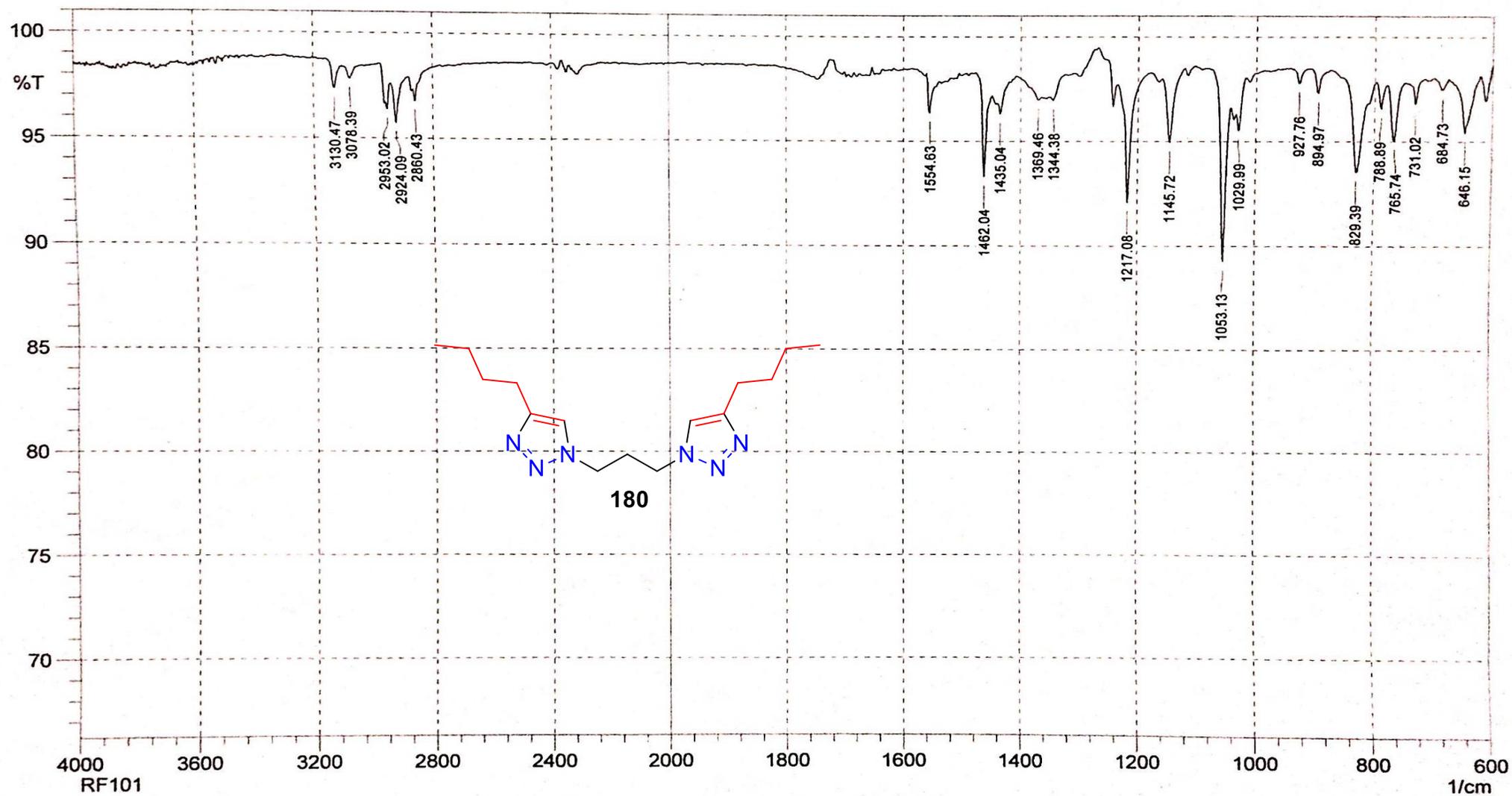
Espectro de ESI-EM de **172**.

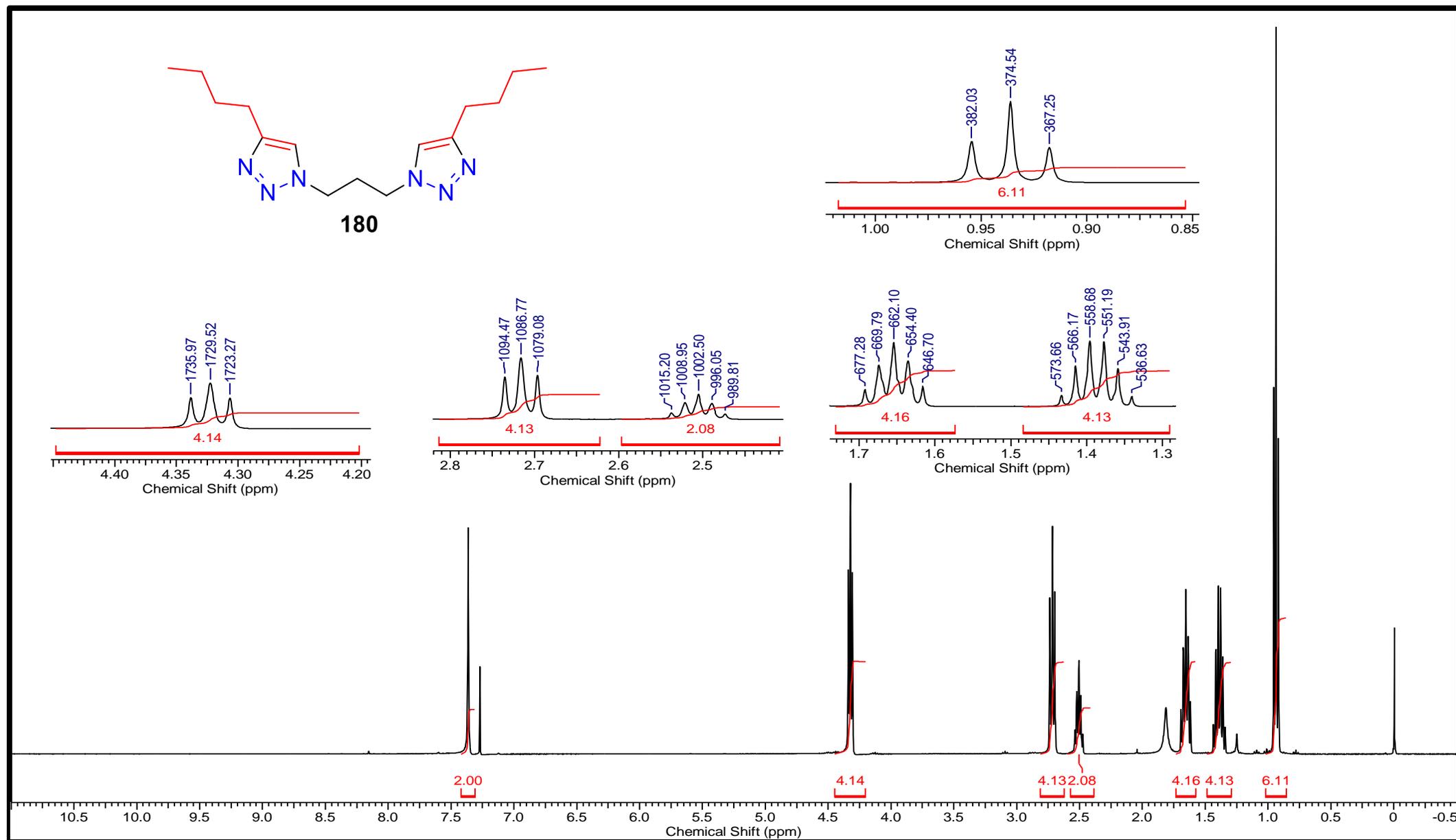
Espectro no IV do **173** (KBr).

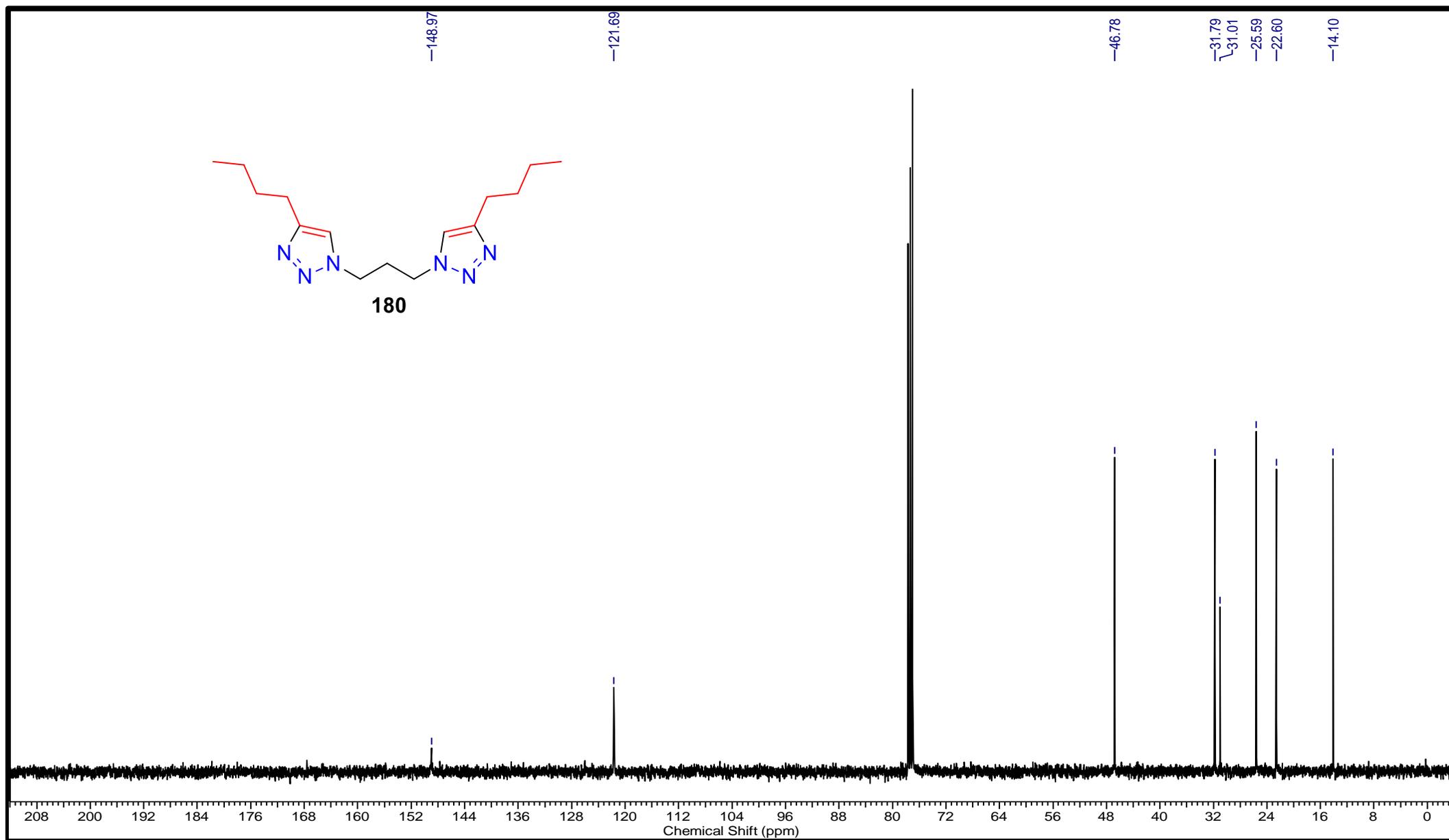
Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) de **173**.

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) de **173**.

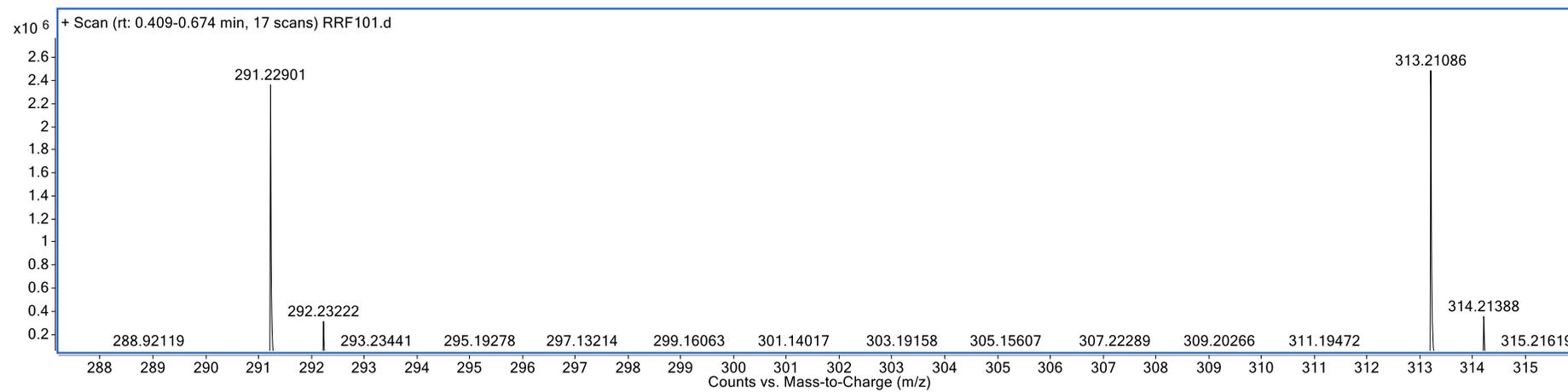
Espectro de ESI-EM de **173**.

Espectro de IV do **180** (KBr).

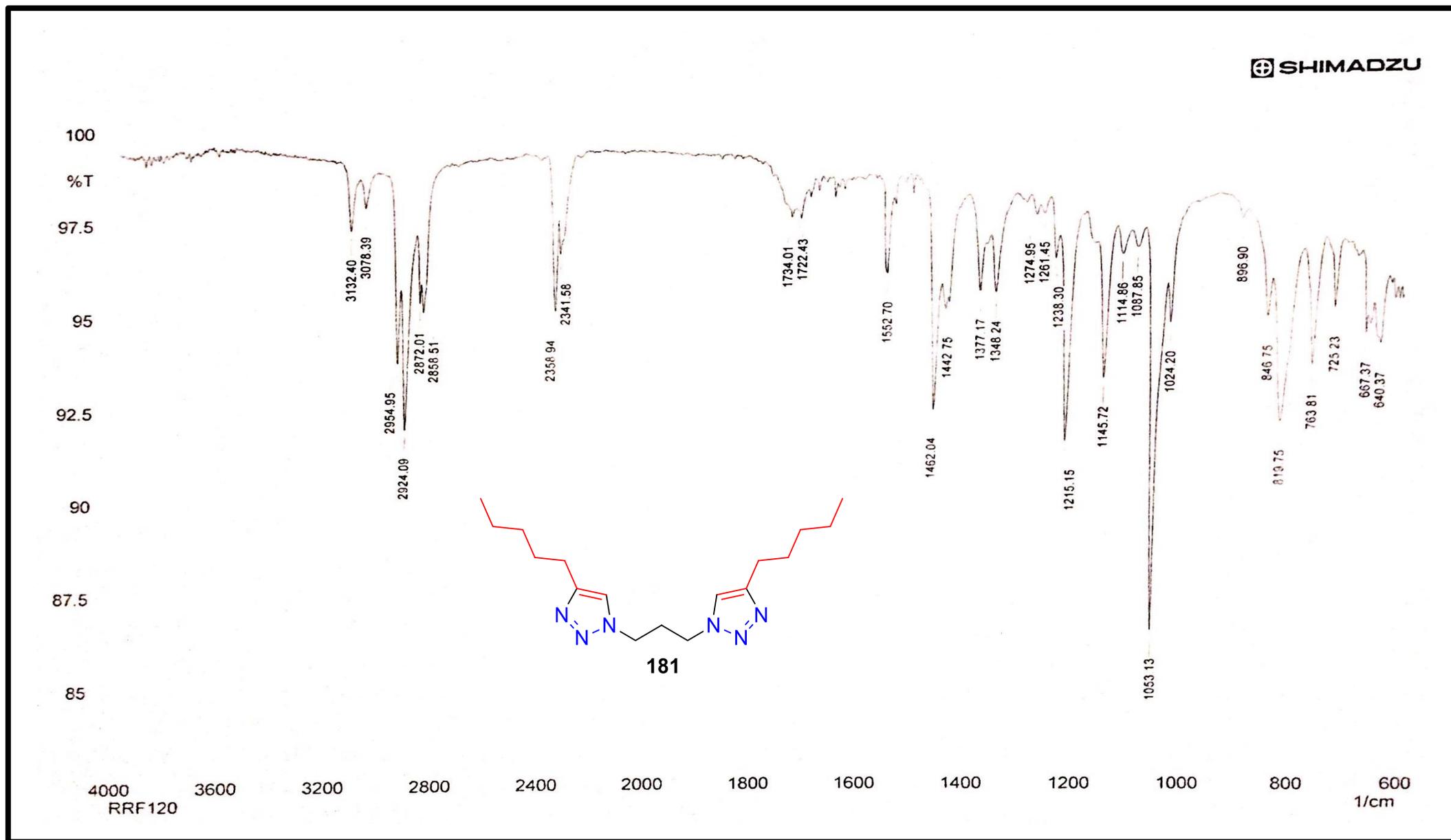
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **180**.

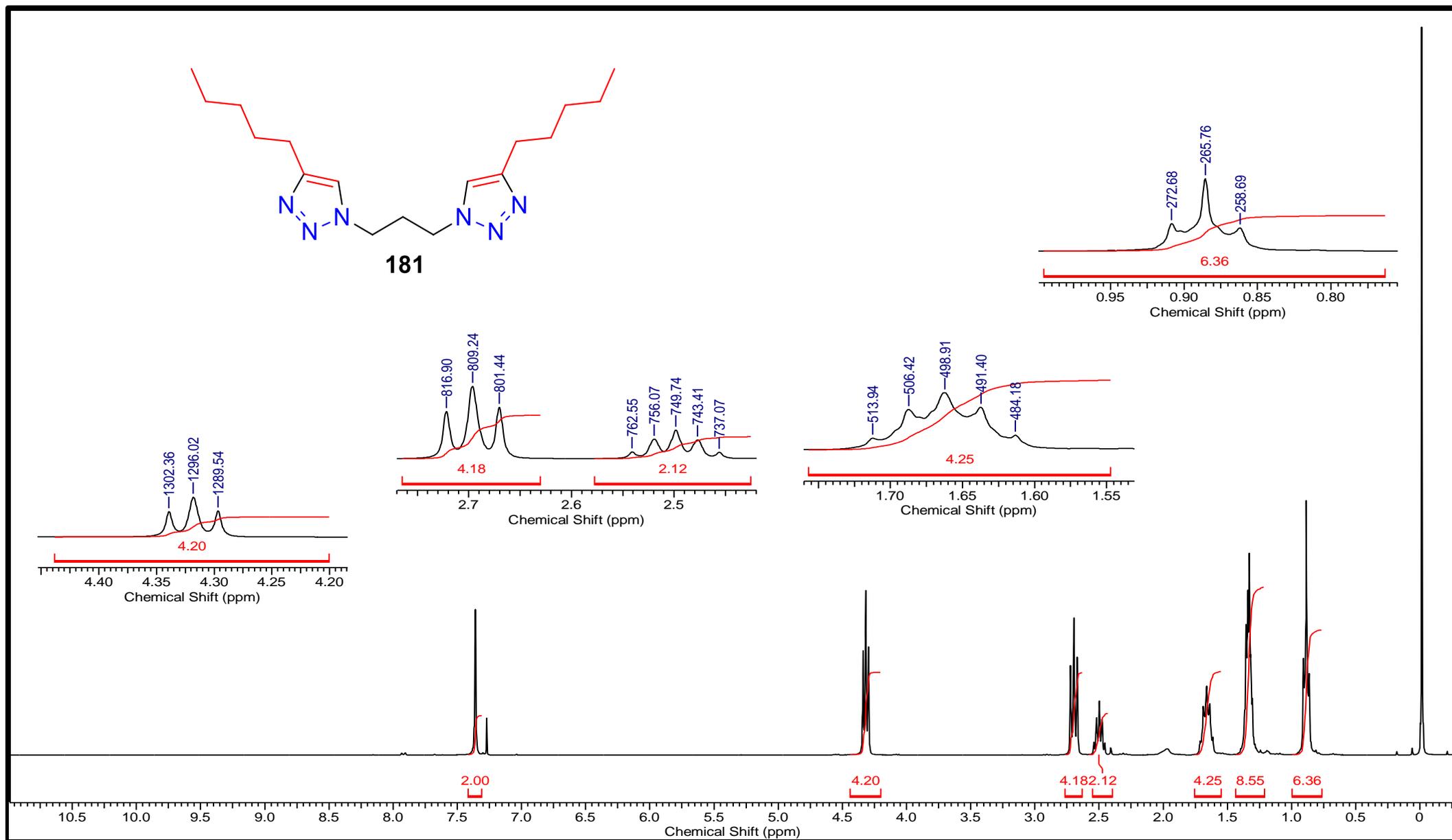


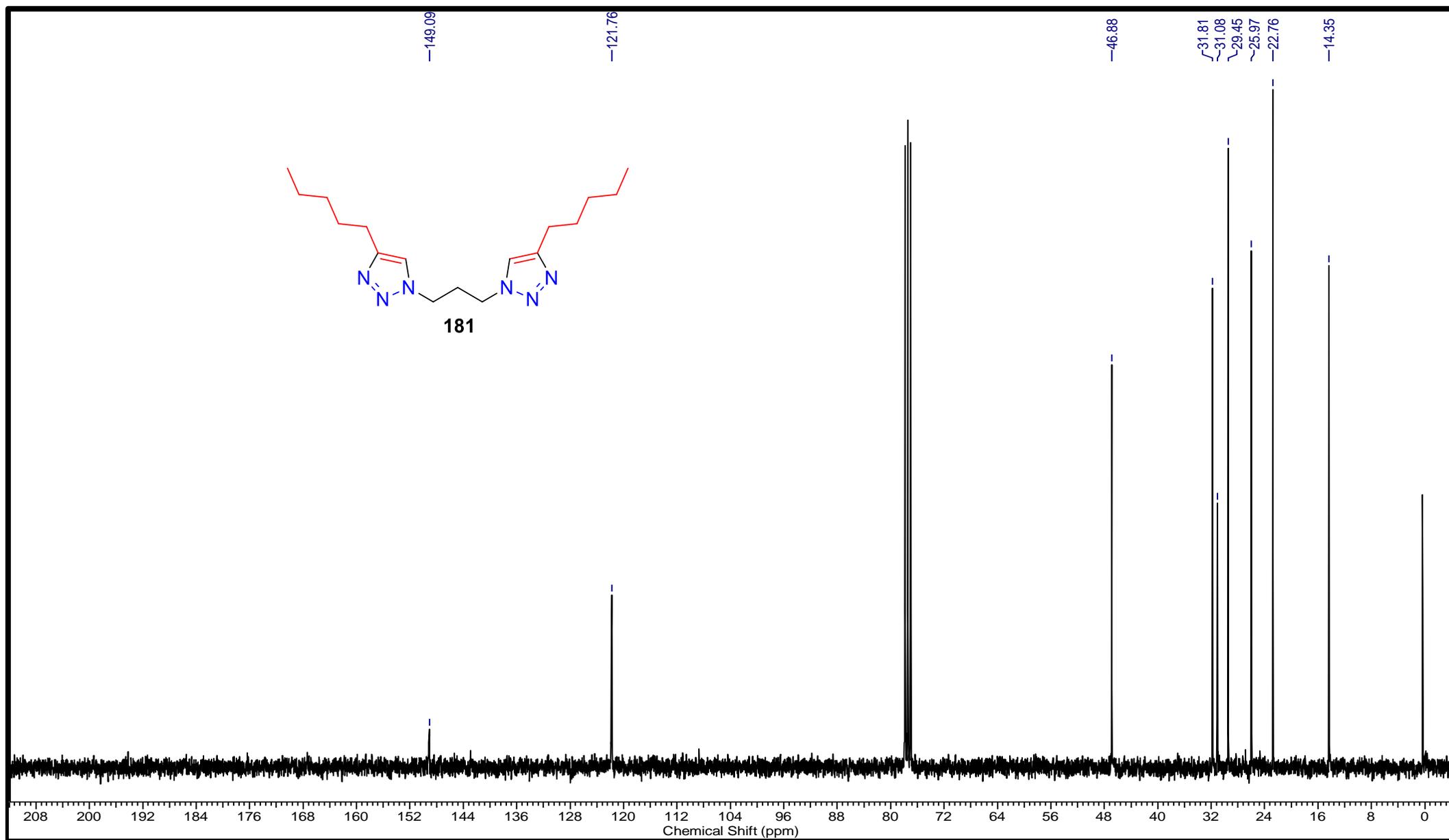
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) de **180**.



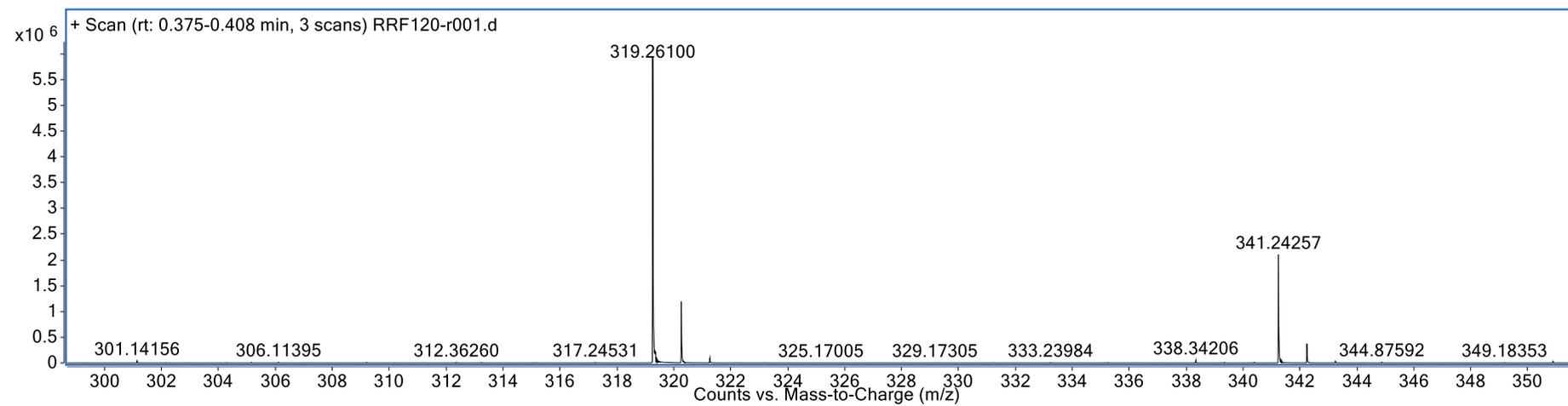
Espectro de ESI-EM de **180**.

Espectro no IV do **181** (KBr).

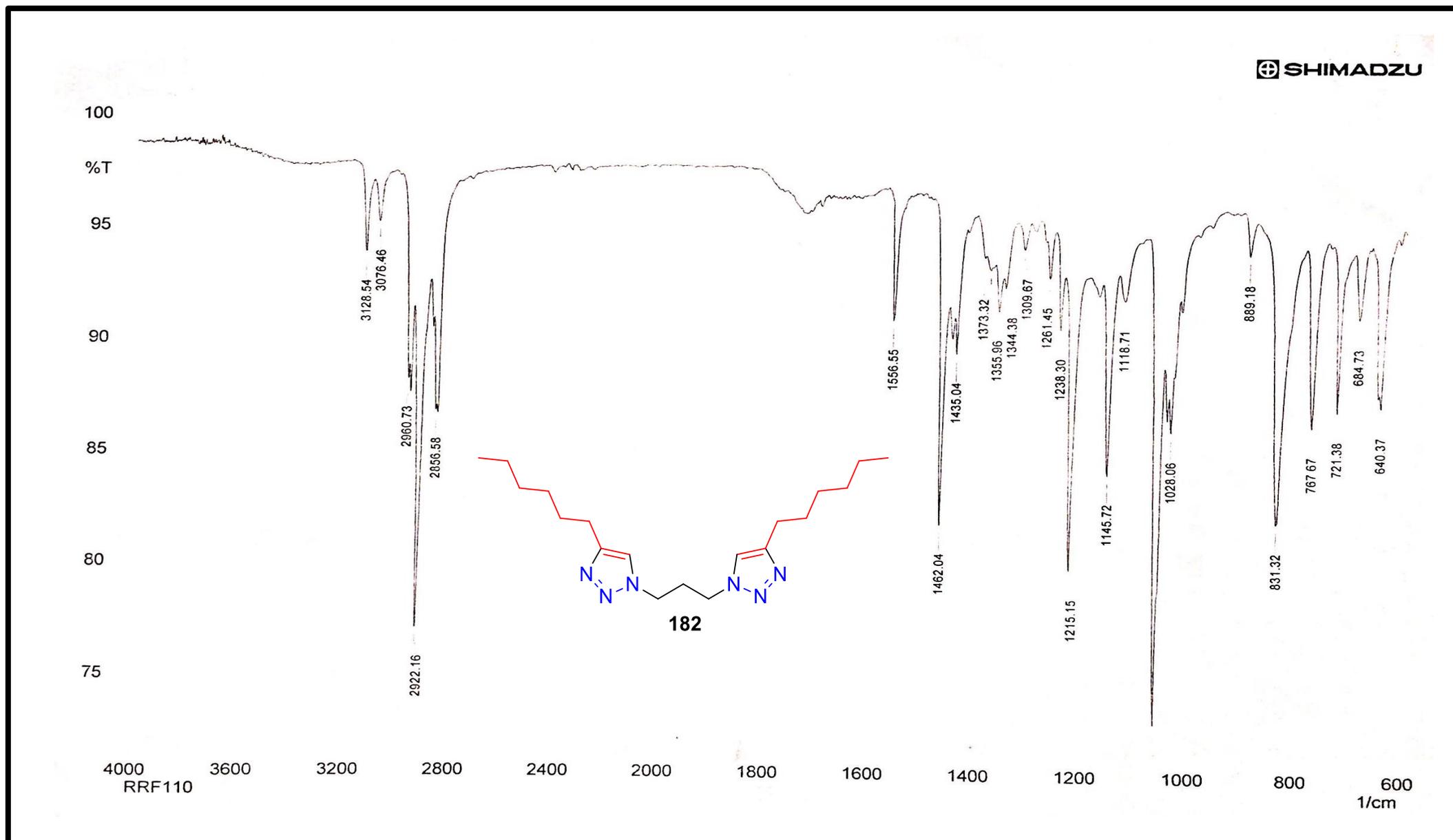
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **181**.

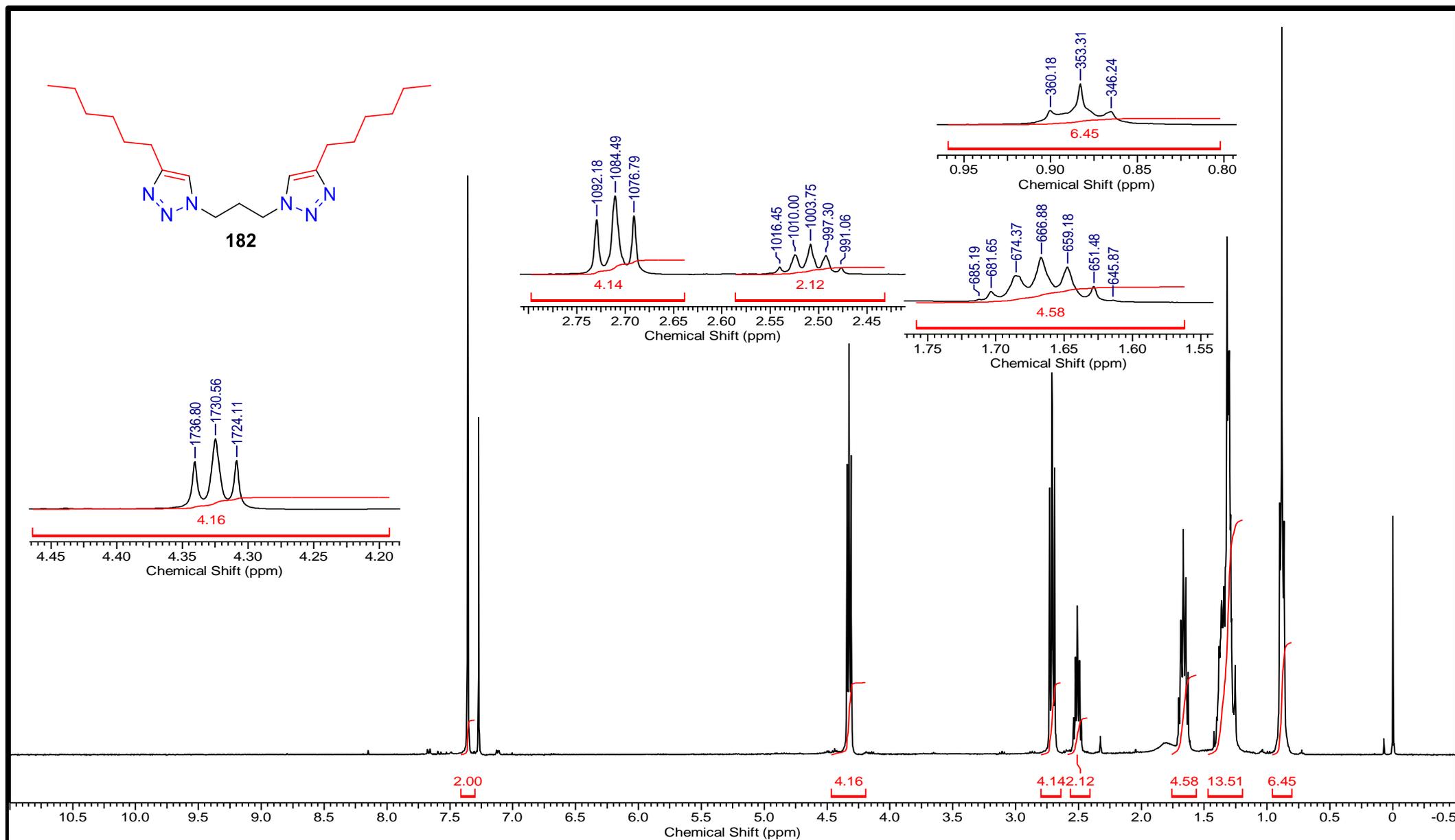


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **181**.

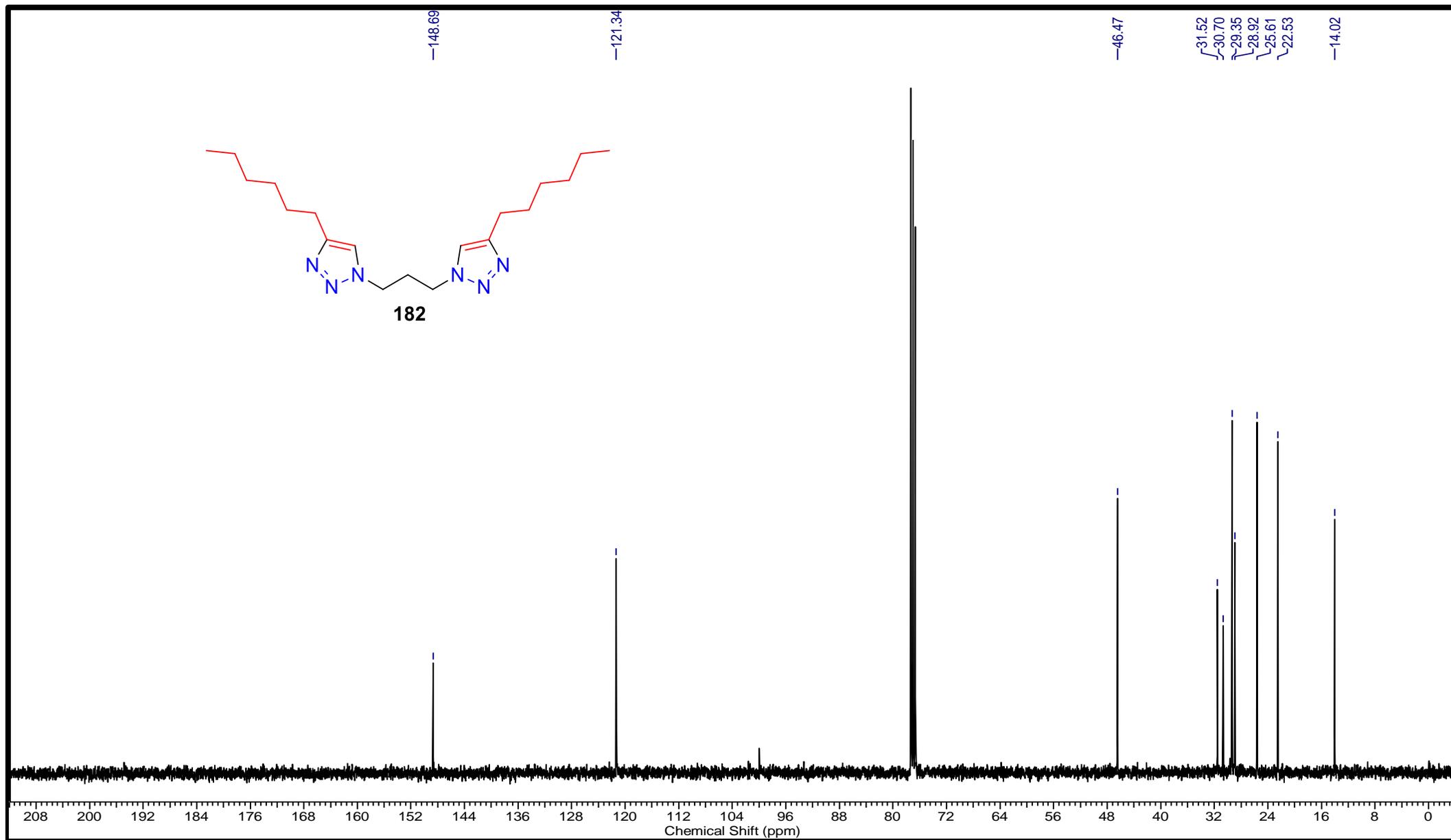


Espectro de ESI-EM de **181**.

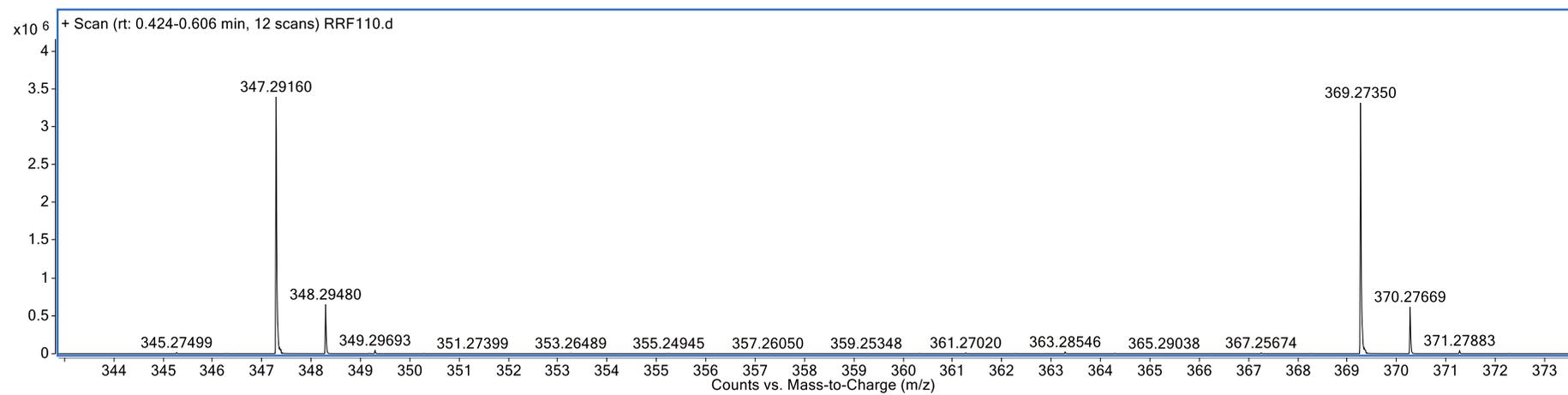
Espectro no IV do **182** (KBr).



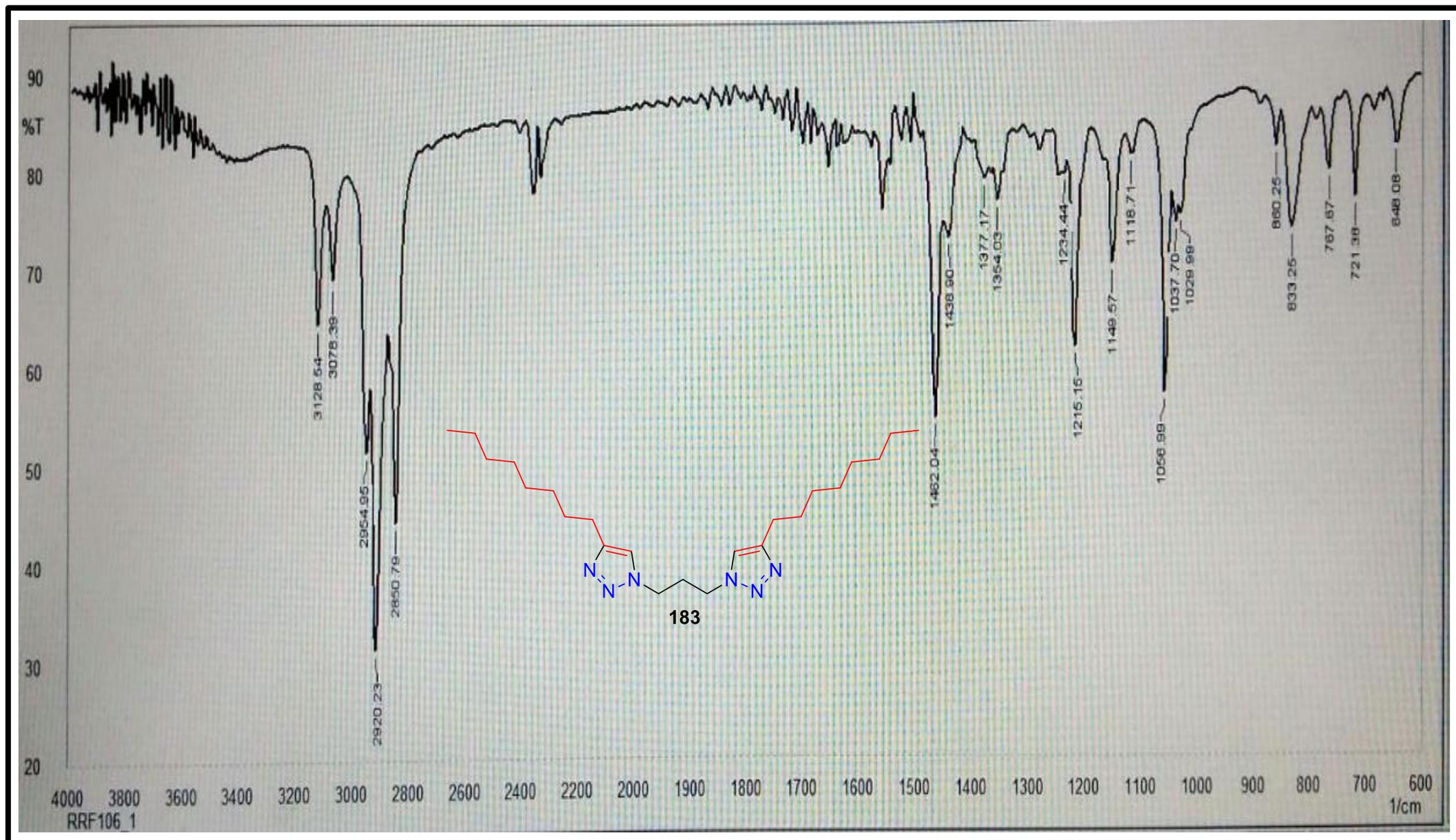
Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) de **182**.

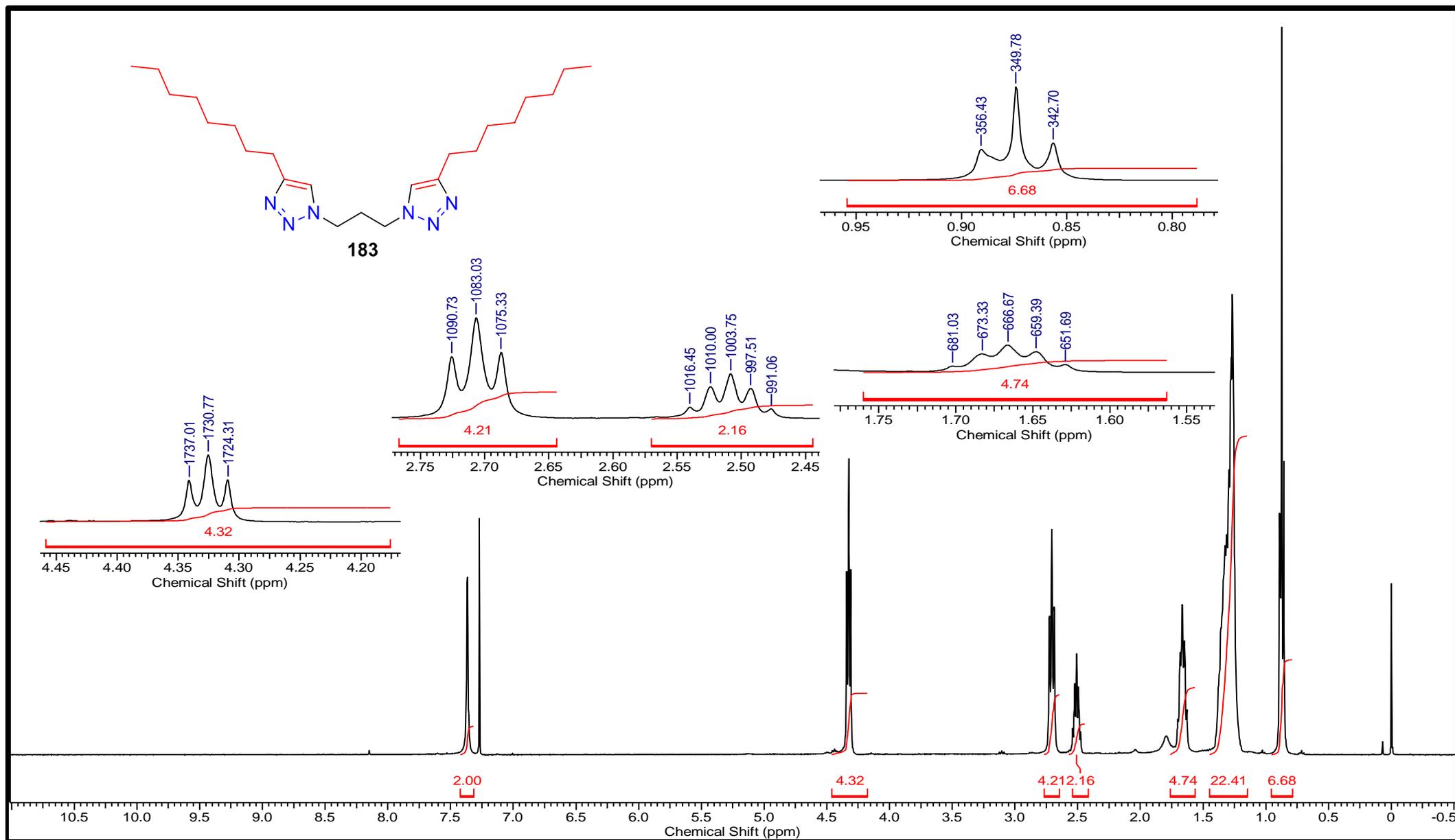


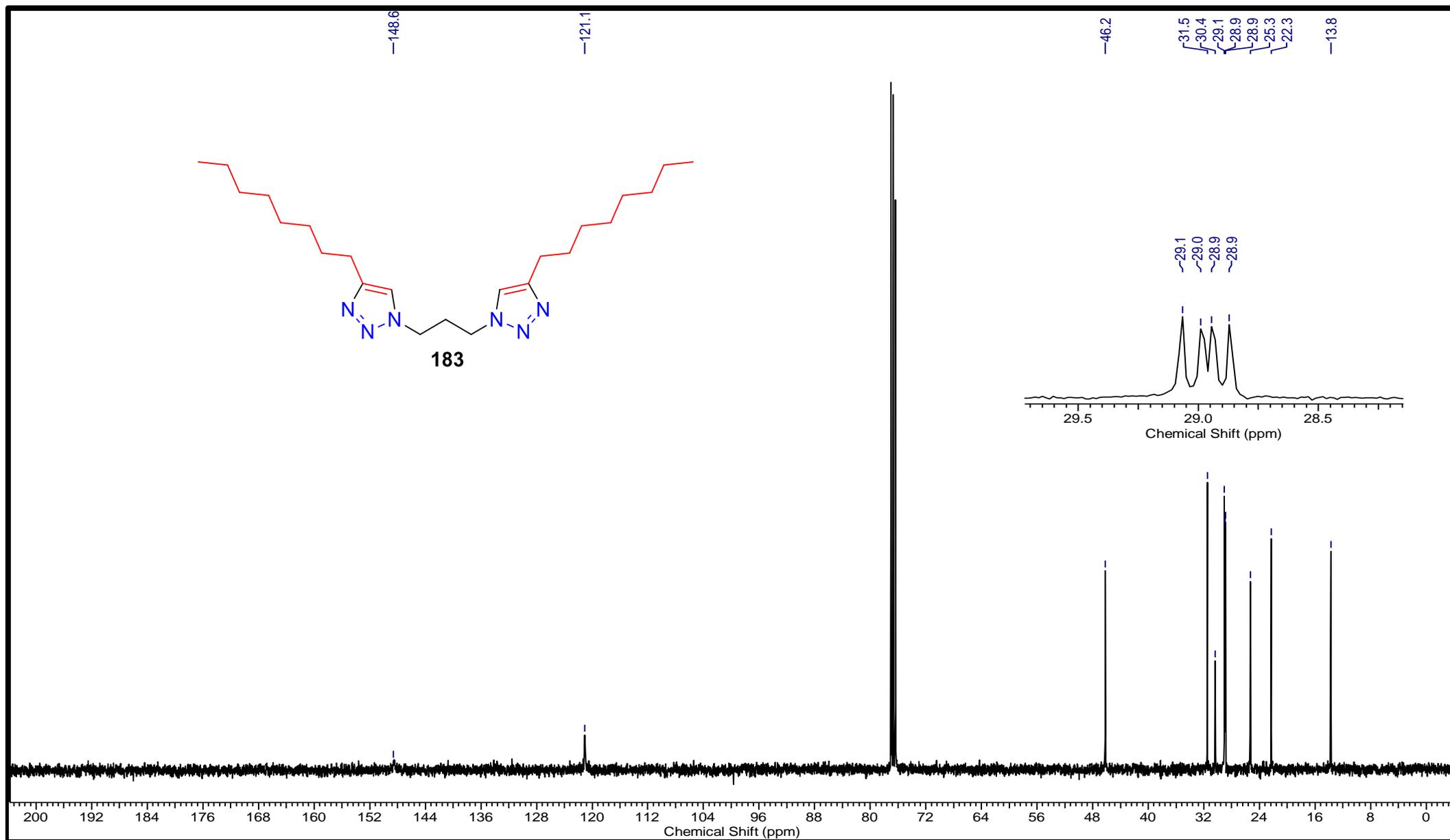
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **182**.



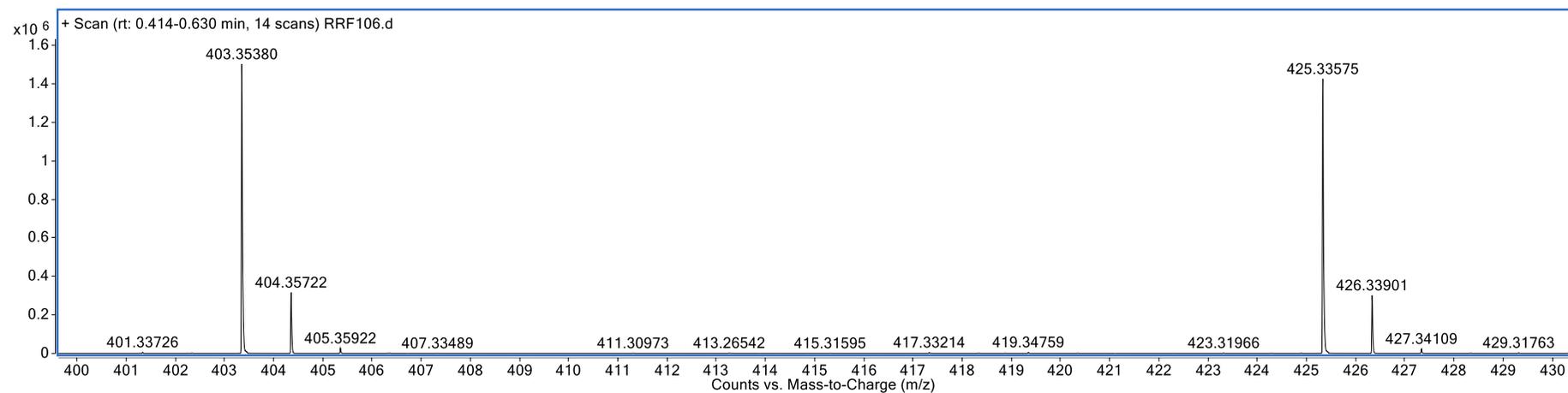
Espectro de ESI-EM de **182**.

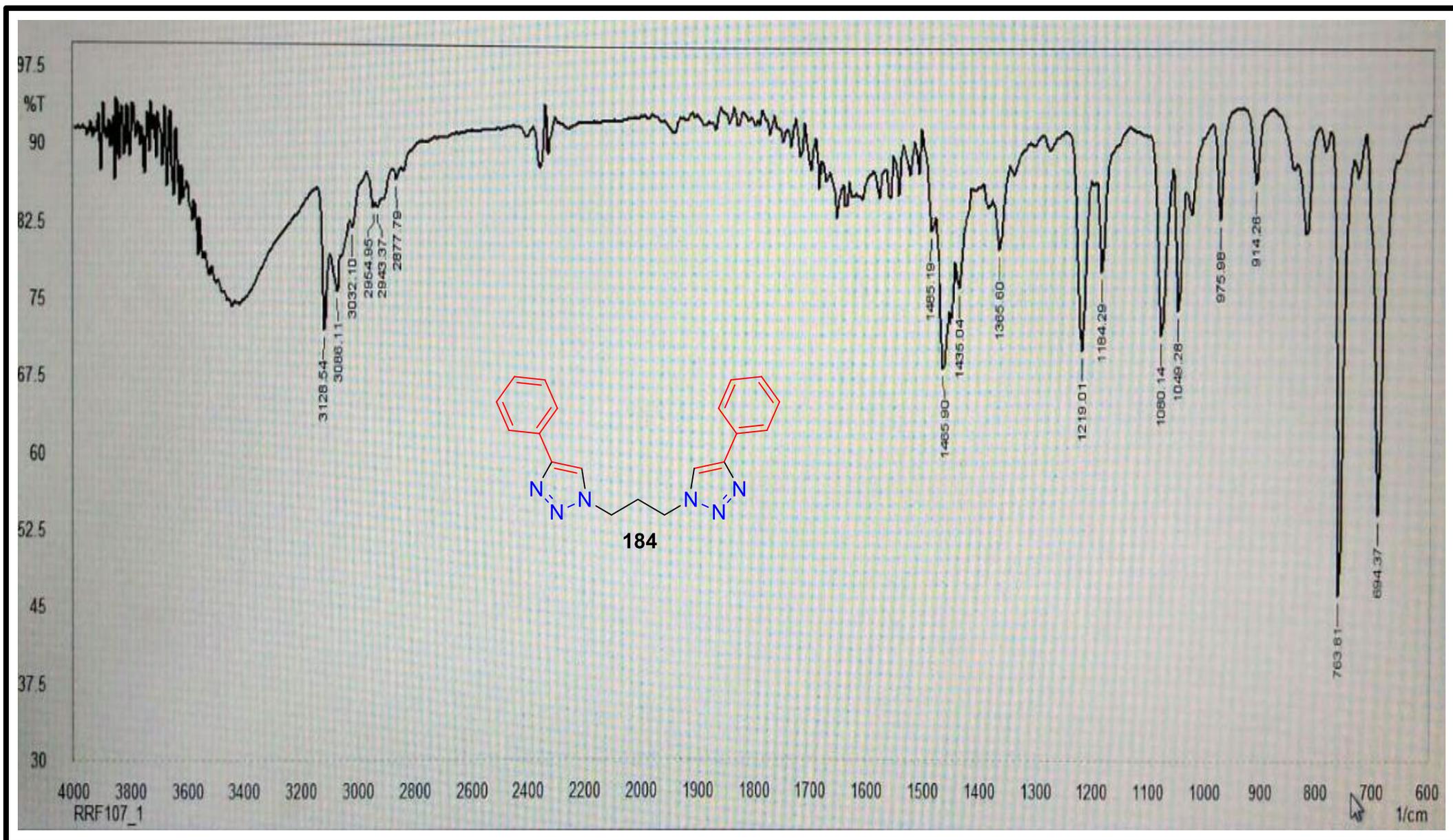
Espectro no IV do **183** (KBr).

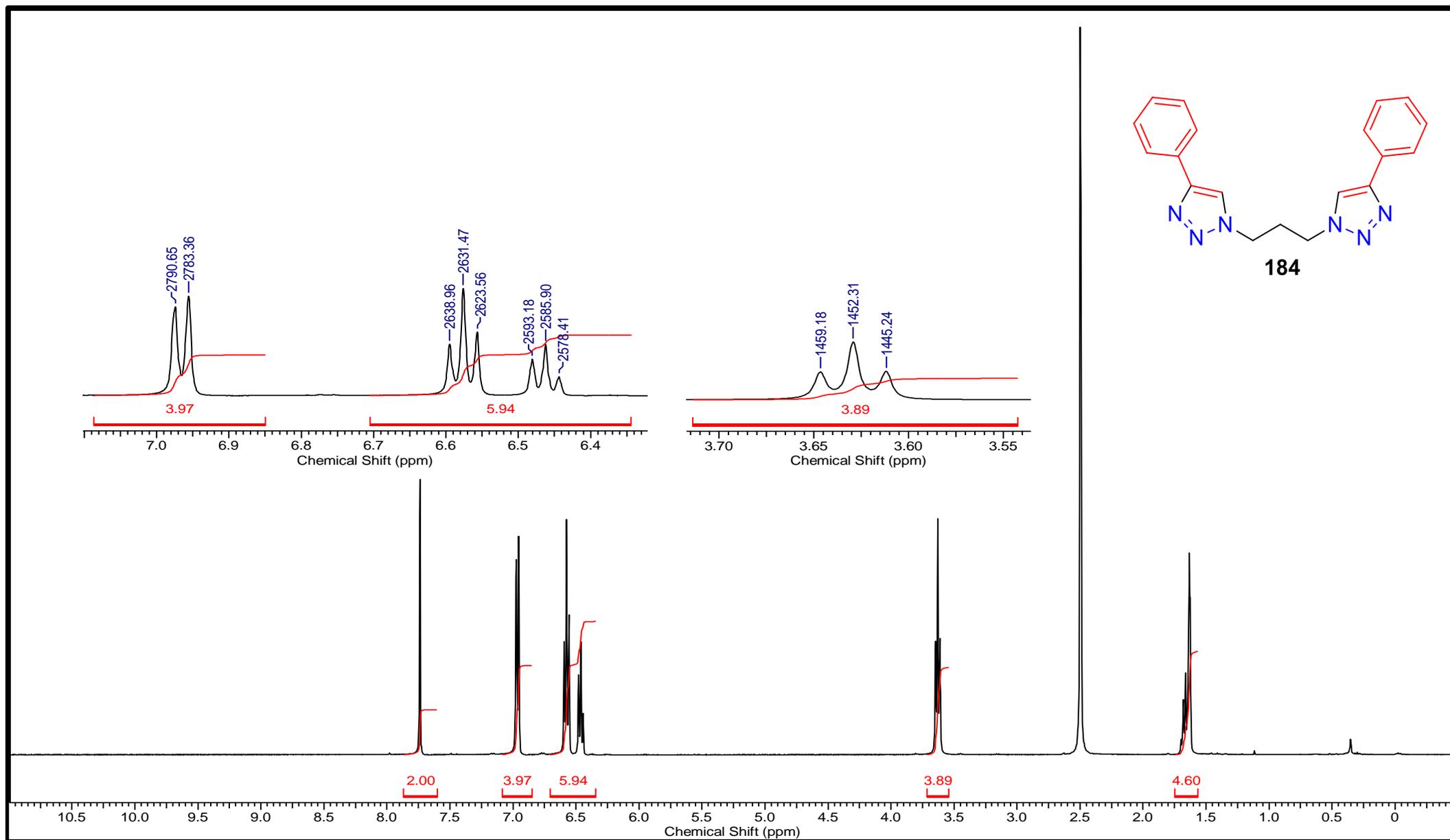
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **183**.

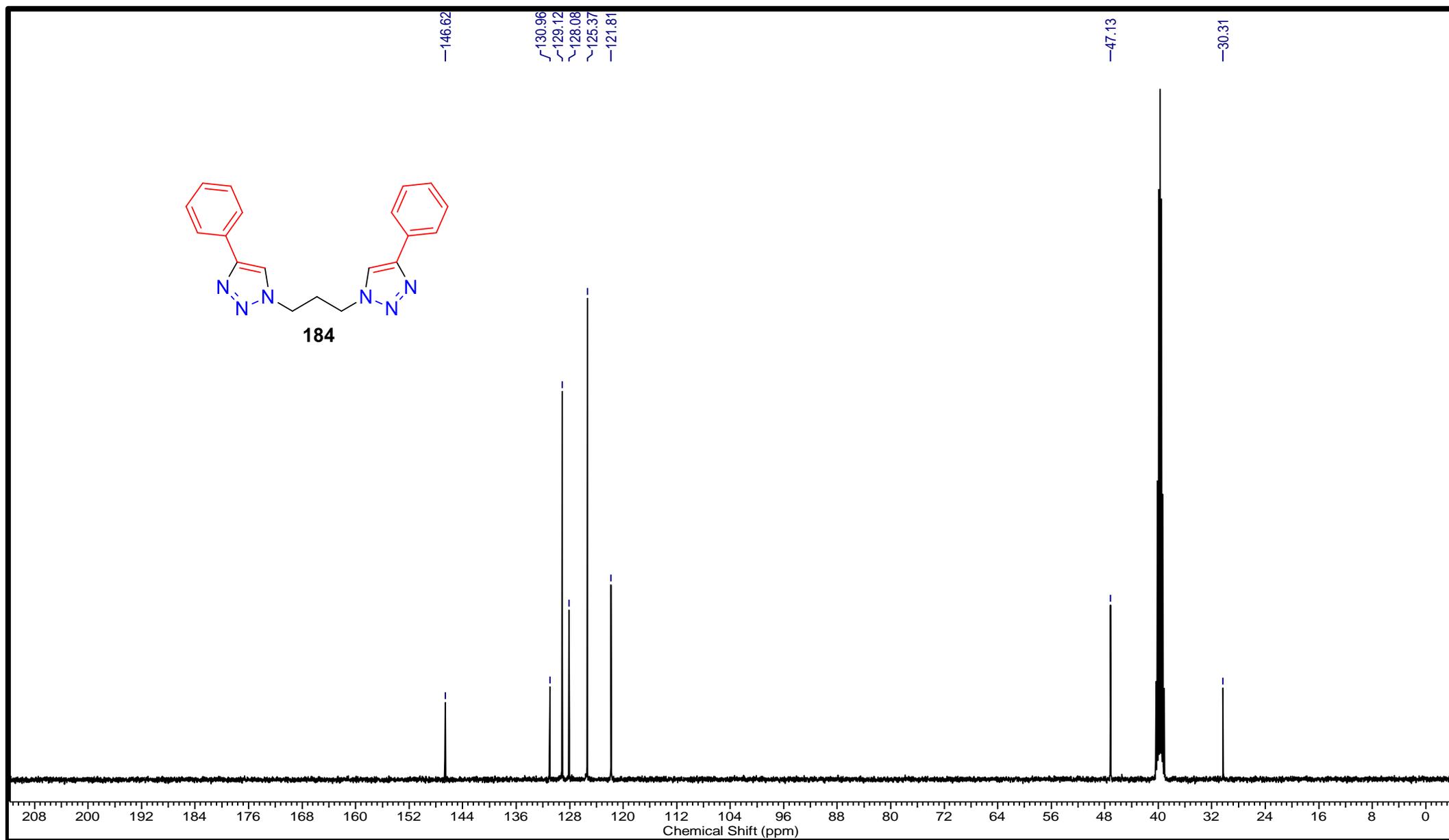


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **183**.

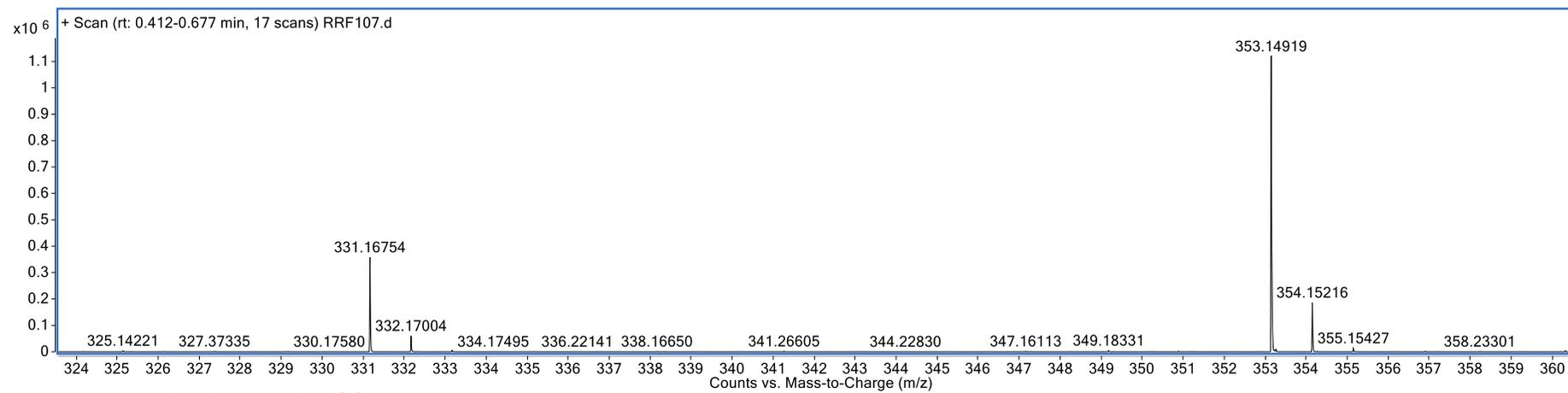
Espectro de ESI-EM de **183**.

Espectro no IV do **184** (KBr).

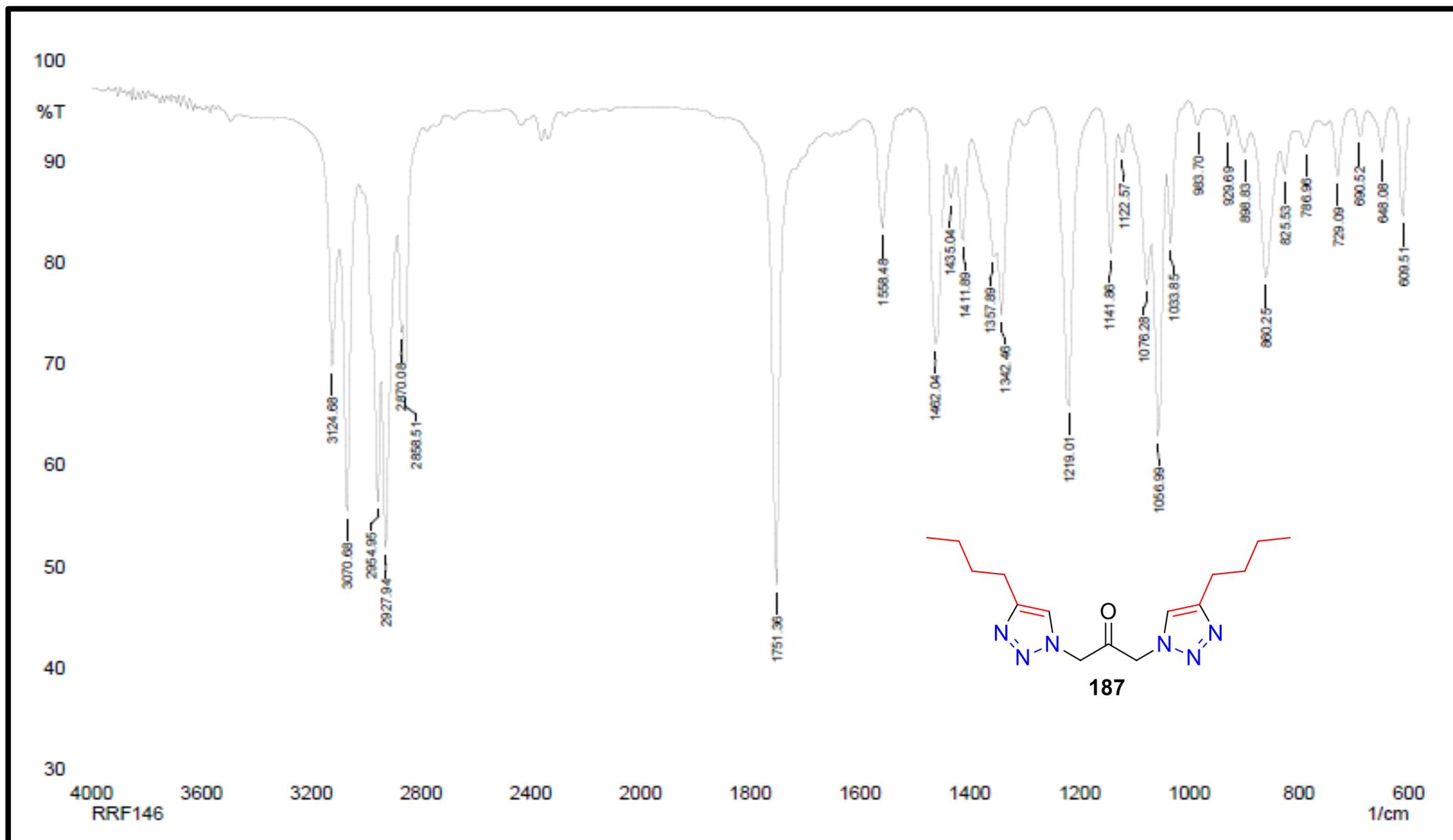
Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) de **184**.

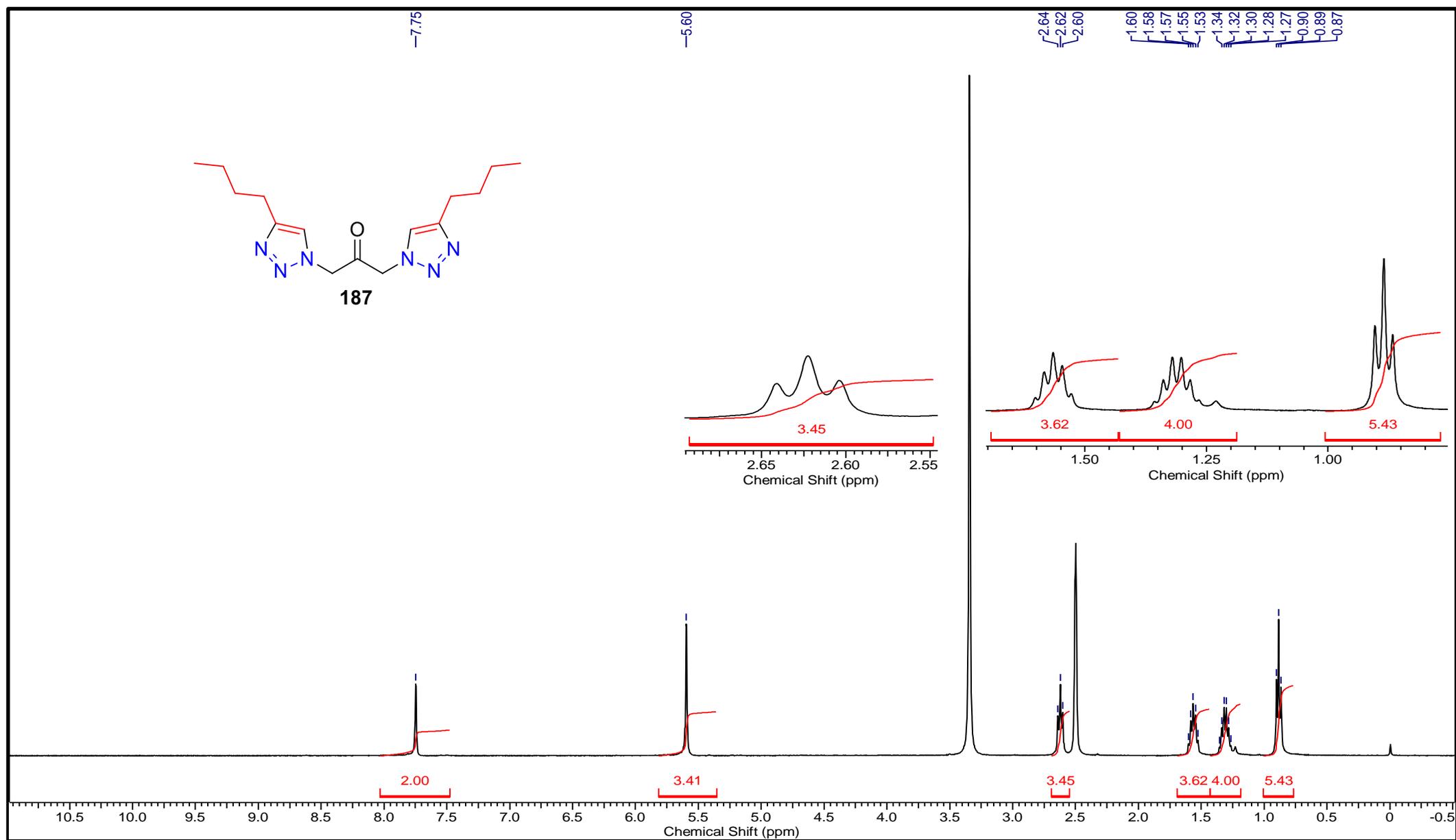


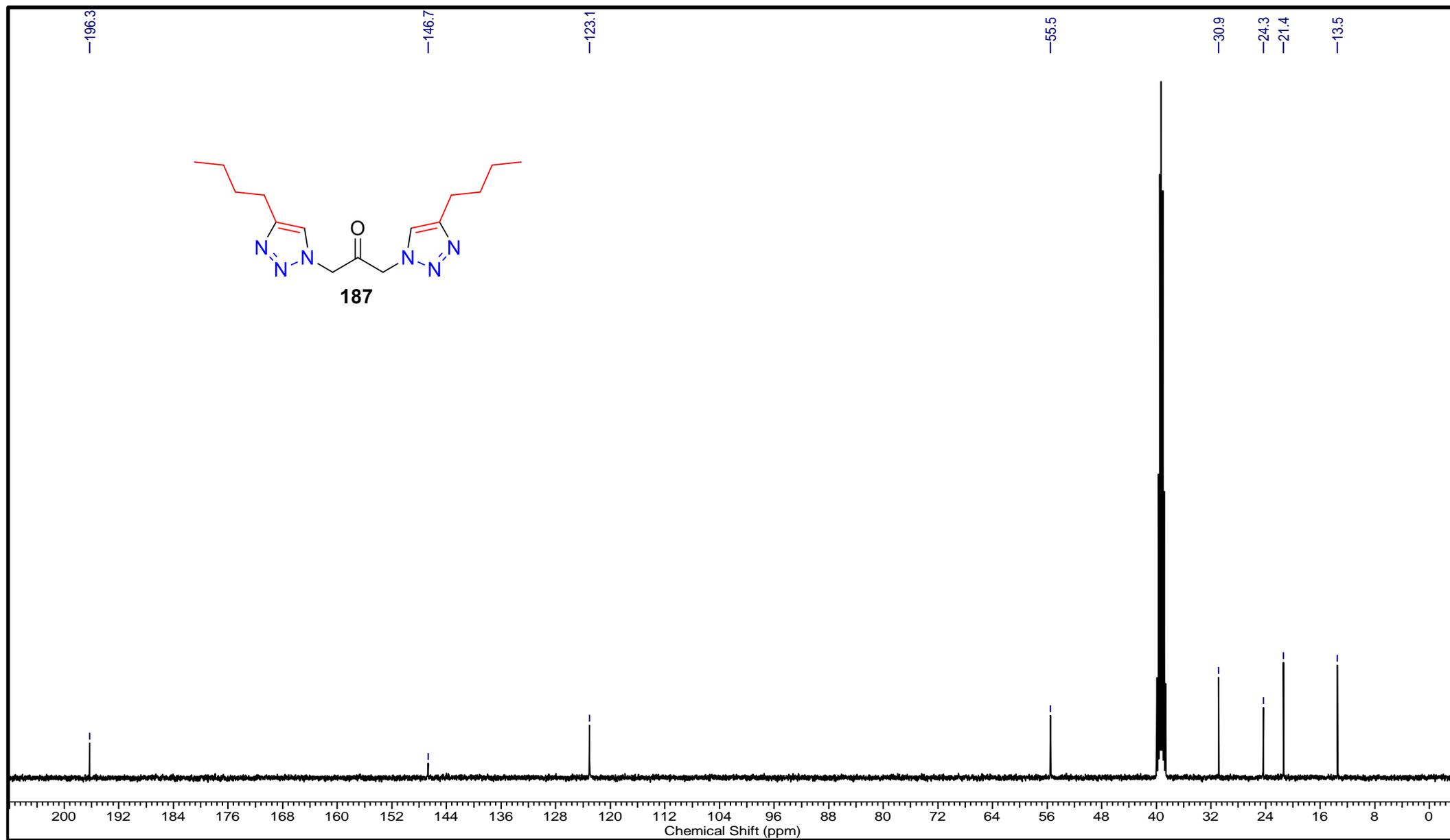
Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 100 MHz) de **184**.



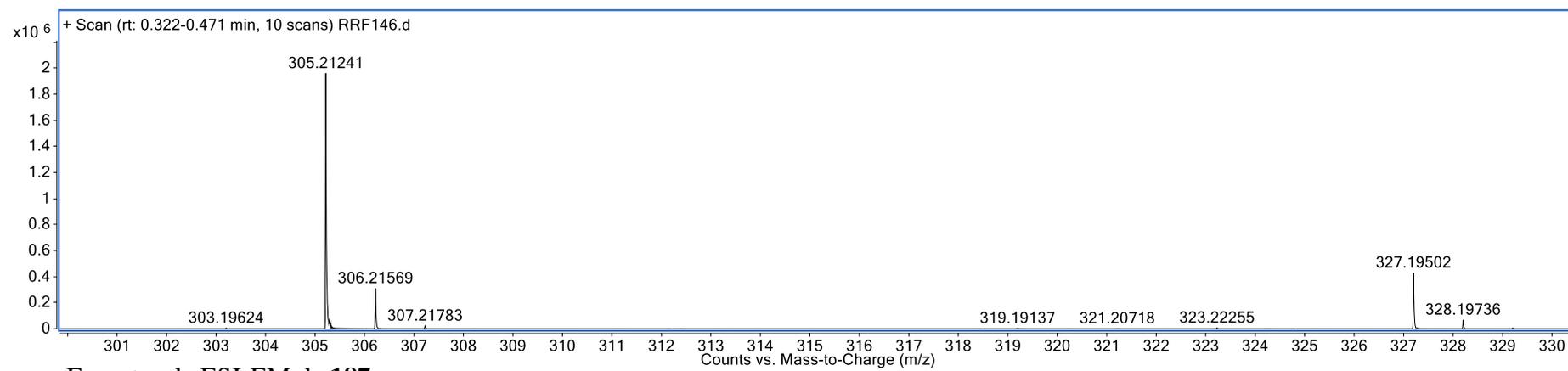
Espectro de ESI-EM de **184**.

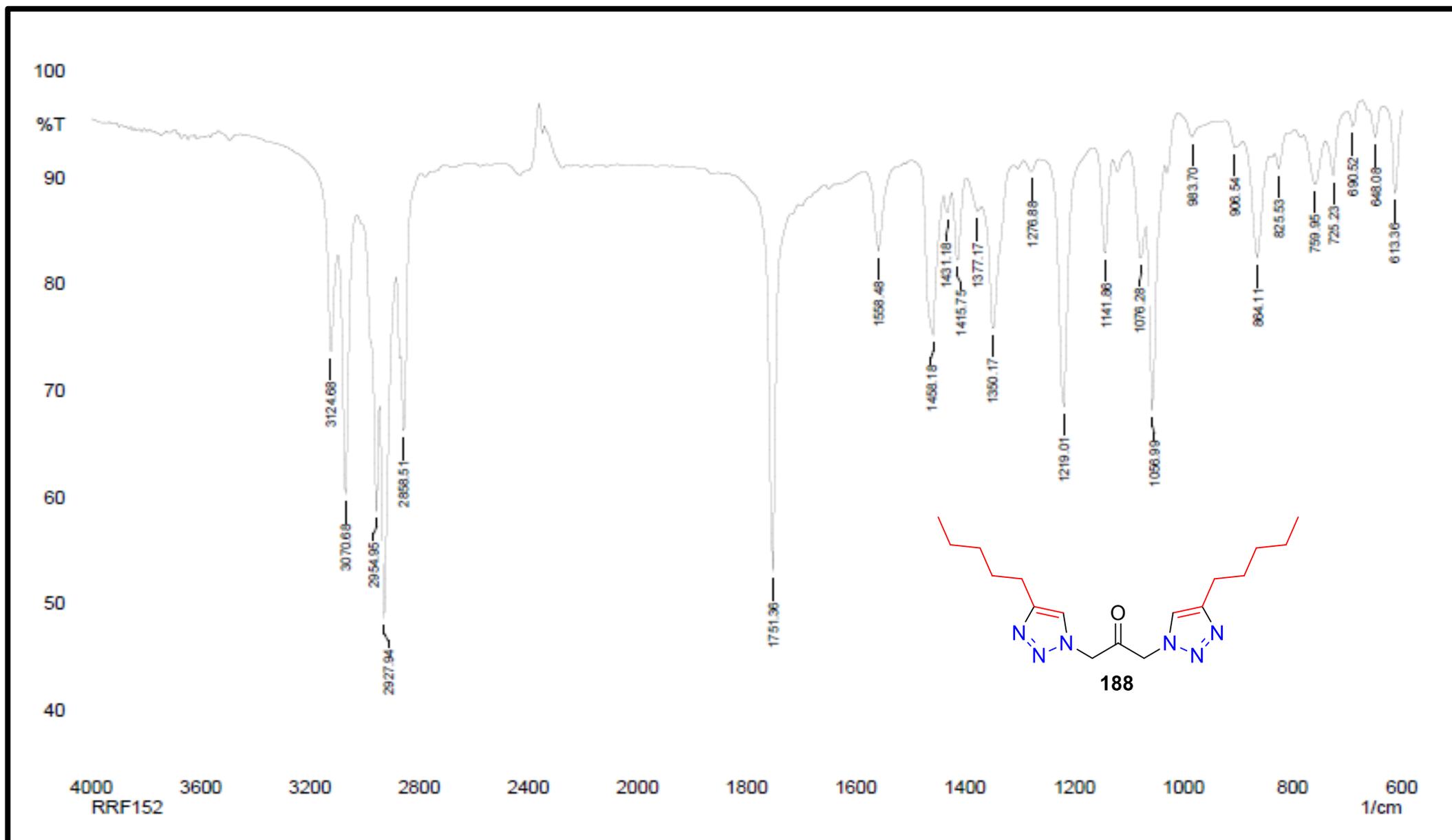
Espectro no IV do **187** (KBr).

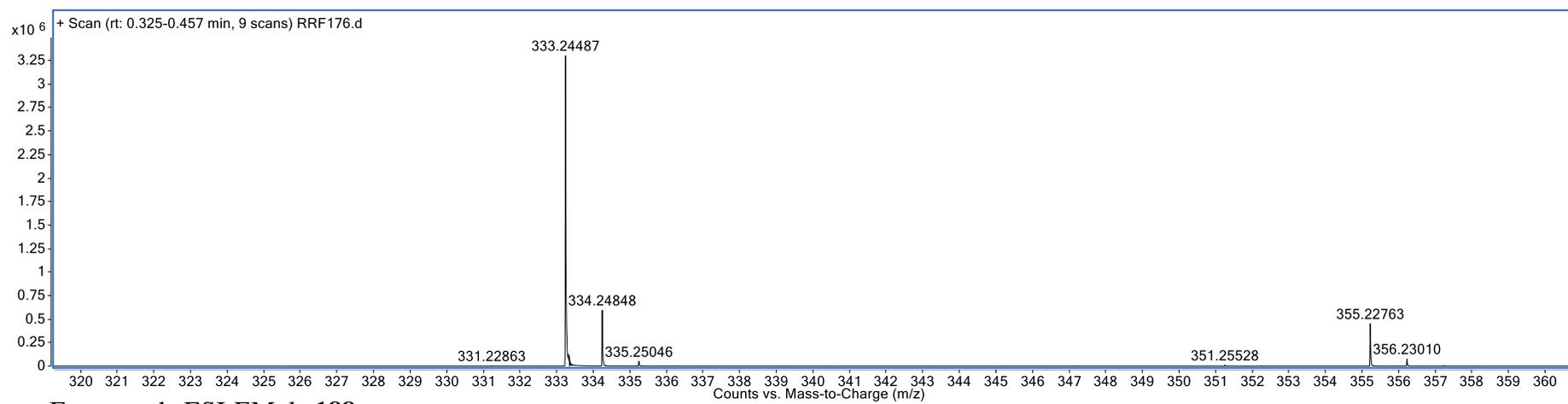
Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) de **187**.



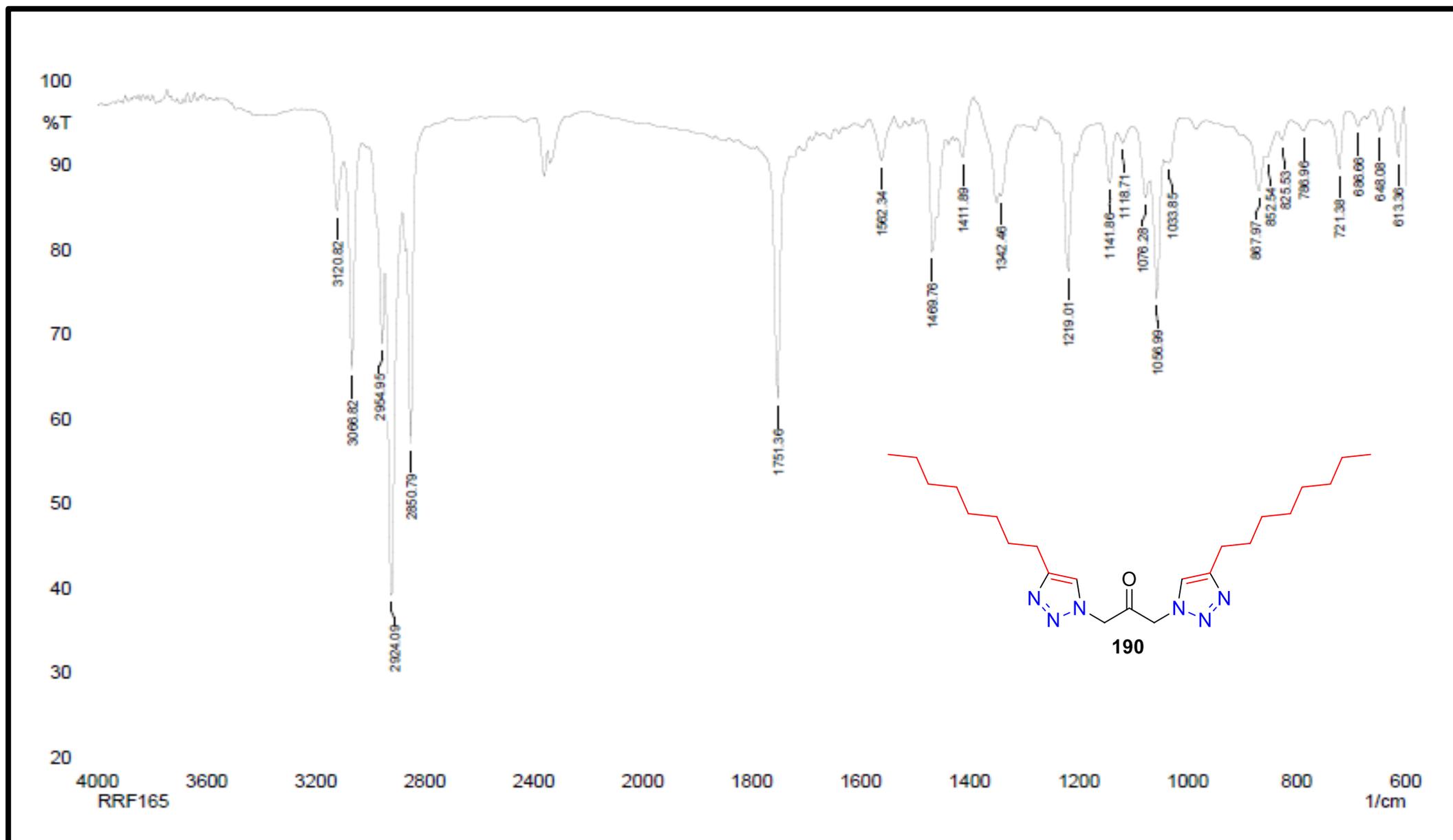
Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 100 MHz) de **187**.

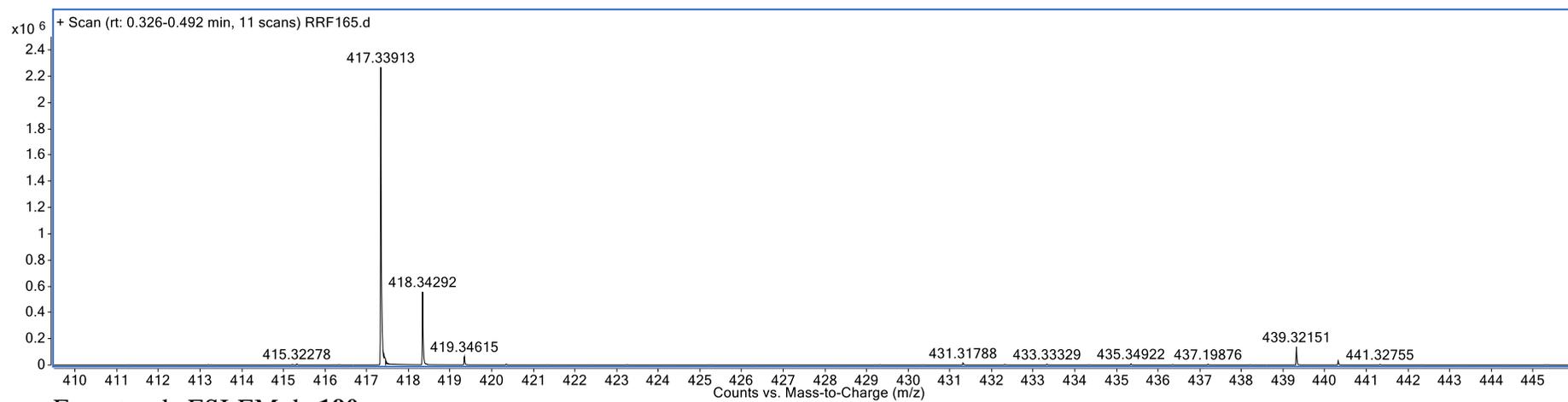
Espectro de ESI-EM de **187**.

Espectro no IV do **188** (KBr).

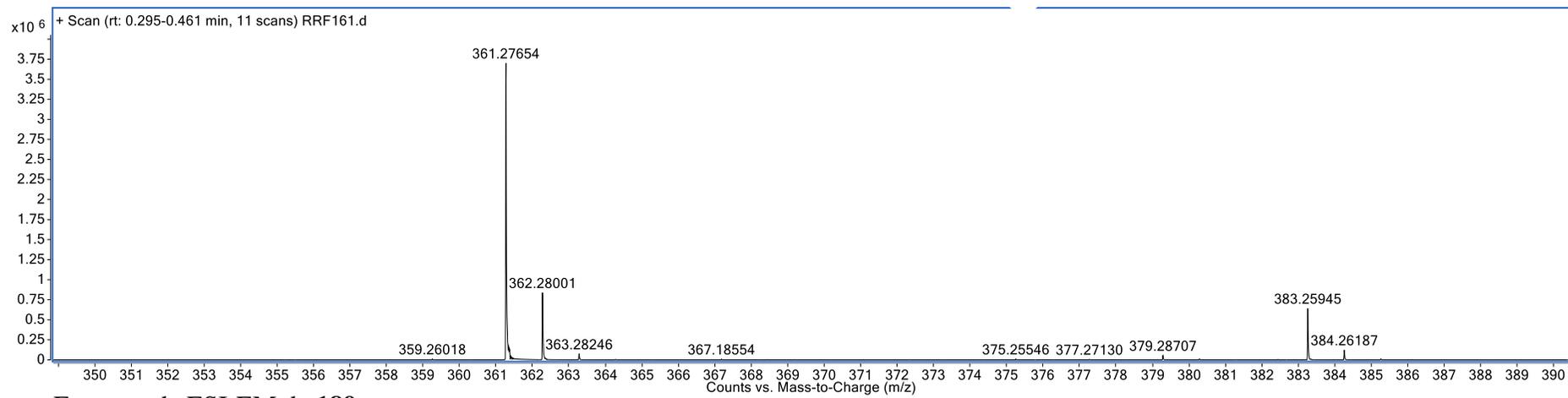
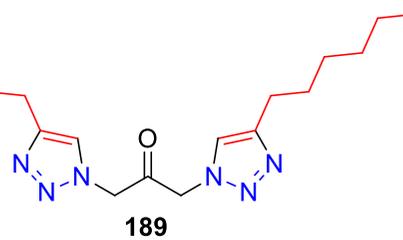


Espectro de ESI-EM de **188**.

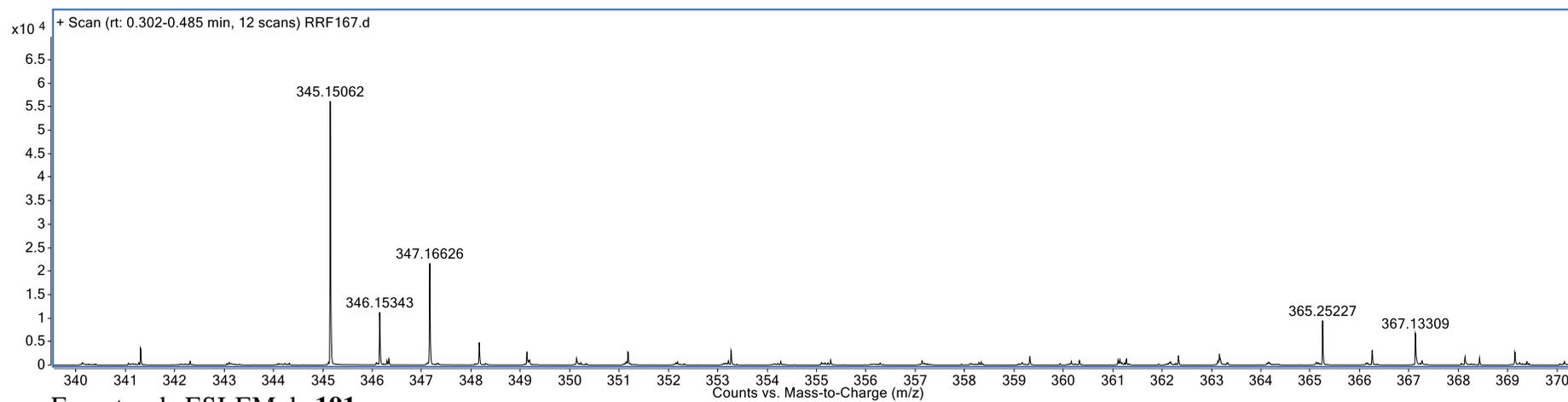
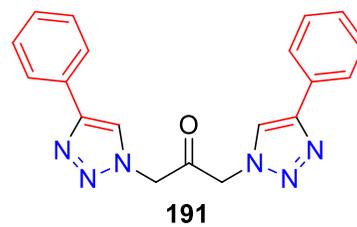
Espectro no IV do **190** (KBr).



Espectro de ESI-EM de **190**.



Espectro de ESI-EM de **189**.



Espectro de ESI-EM de **191**.