

CINTIA MARIA CARNEIRO FRANCO LIMA

**SÍNTESE DE TRIAZÓIS COM POTENCIAL ATIVIDADE
BIOLÓGICA ATRAVÉS DE REAÇÕES *CLICK***

Salvador

2017

CINTIA MARIA CARNEIRO FRANCO LIMA

**SÍNTESE DE TRIAZÓIS COM POTENCIAL ATIVIDADE
BIOLÓGICA ATRAVÉS DE REAÇÕES *CLICK***

Dissertação apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Maurício Moraes Victor

Salvador

2017

CINTIA MARIA CARNEIRO FRANCO LIMA

**SÍNTESE DE TRIAZÓIS COM POTENCIAL ATIVIDADE
BIOLÓGICA ATRAVÉS DE REAÇÕES *CLICK***

Dissertação apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação em Química como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em 20 de abril de 2017

Banca Examinadora

Maurício Moraes Victor– Orientador

Doutor em Química, Universidade Estadual de Campinas, Brasil

Universidade Federal da Bahia

Jorge Maurício David

Doutor em Química, Universidade de São Paulo

Universidade Federal da Bahia

Saulo Luís Capim

Doutor em Química, Universidade Federal da Paraíba

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Baiano

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente ao suporte da minha família (Maria Aparecida, Osvaldo e Priscila) por ter sempre me incentivado a concluir o mestrado, mesmo com todos os contratempos pessoais e profissionais que ocorreram durante esse período.

Ao meu orientador prof.Dr.Maurício Moraes Victor por ser sempre presente, solícito e me auxiliar em todas as vezes que precisei da ajuda dele desde a graduação até a pós-graduação. Muito obrigada! Sou muito grata por tudo.

Ao Grupo de Pesquisa em Síntese Química e Bioatividade Molecular, em especial à Maria, ao Marcelo, às Jaques, ao Gauber e ao Uchoa pelos momentos de colaboração, entretenimento e trabalho em equipe.

Aos membros da Banca prof. Dr,Jorge David e prof. Dr.Saulo Capim por aceitarem o convite em participar da banca de defesa dessa dissertação.

À Pós-Graduação em Química da UFBA por todo apoio.

À Capes pela bolsa de mestrado.

Ao Grupo Boticário, em especial à Narjara Aguiar e à Lara Alvarenga por terem entendido a minha escolha por retornar a seguir carreira acadêmica.

Ao prof. Dr. André L.M Porto por conceder às azidas quirais.

Ao Laboratório de Produtos Naturais da Universidade Federal de Lavras – MG por realizar o teste fungicida nos triazóis.

A todas as pessoas que mesmo que indiretamente contribuíram para a consolidação dessa dissertação.

“Aos outros, dou o direito de ser o que não...
A mim, dou o dever de ser a cada dia, melhor (Chico Xavier).”

RESUMO

Esta dissertação de mestrado do curso de Pós-Graduação em Química aborda a síntese de substâncias com potencial atividade biológica, empregando como etapa chave a reação de CuAAC - cicloadição azida-alcino com o uso do cobre como catalisador da reação - que segue os preceitos da *Click Chemistry*, introduzidos por K. Barry Sharpless em 2001. O trabalho foi dividido em duas vertentes principais: a primeira consistiu na síntese de substâncias com potencial atividade antileishmania similares as que foram apresentadas no trabalho de Silva e colaboradores em 2010, empregando reações de CuAAC, mas apresentando como inovação a inserção da unidade triazol. Essa rota sintética teve como precursor o 3-oxo-glutarato de dimetila nas rotas sintéticas A e B. Foram desenvolvidas também as rotas sintéticas (C e D), além da reação de transcetalização e reações complementares, que culminaram com a síntese de 22 substâncias. A segunda vertente, por sua vez, foi sintetizar uma família de triazóis quirais a partir de azidas quirais por resolução cinética e alcinos terminais, empregando também a reação de CuAAC, sendo possível a obtenção de uma variedade de triazóis quirais (7 no total) com potencial atividade fungicida. Grande parte dos triazóis sintetizados nessa dissertação foi submetida a testes biológicos na Universidade Federal de Lavras (UFLA) em Minas Gerais. Entretanto, somente o triazol **78** foi ativo para ambas as raças 65 e 89 do fungo agrícola *Colletotrichum lindemuthianum* e no teste posterior para verificação da atividade fungicida, o valor encontrado no MIC foi igual a 250 µg/mL. Os resultados, as discussões acerca desses experimentos, além de toda caracterização dos produtos obtidos a partir de técnicas analíticas como RMN ¹H e ¹³C, FTIR, ponto de fusão e testes biológicos serão apresentadas no decorrer deste trabalho.

Palavras-chave: *Click Chemistry*; triazóis; CuAAC; atividade biológica; síntese orgânica.

ABSTRACT

This dissertation's Graduate Chemistry course is an approach of the synthesis of substances with potential biological activity, using as key step the reaction of CuAAC - azide-alkyne cycloaddition employing copper as a catalyst for reaction - following the precepts of *Click Chemistry*, introduced by K. Barry Sharpless in 2001. The work was divided into two main parts: the first was the synthesis of substances with similar potential antileishmania activity that were presented in the work of Silva and coworkers in 2010, employing CuAAC reactions, but presenting innovation as the insertion of the triazole unit. This synthetic route was the precursor of dimethyl 3-oxo-glutarate in synthetic routes A and B. Synthetic routes (C and D) were also developed, in addition to the reaction of transketalization and complementary reactions, culminating in the synthesis of 22 substances. The second part, in turn, was to synthesize a family of chiral triazoles from chiral azides by kinetic resolution and terminal alkynes, also using the CuAAC reaction, being possible to obtain a variety of chiral triazoles (7 in total) with potential fungicidal activity. Most of the triazoles synthesized in this dissertation were submitted to biological tests at the Federal University of Lavras (UFLA) in Minas Gerais. However, only triazole **78** was active for both breeds 65 and 89 of the *Colletotrichum lindemuthianum* agricultural fungus and in the subsequent test to verify fungicidal activity, the value found in the MIC was 250 µg / mL. The results, discussions about these experiments, beyond any characterization of the products obtained from analytical techniques such as ¹H and ¹³C NMR, FTIR, melting point and biological tests will be presented in this paper.

Keywords: *Click Chemistry*; triazoles; CuAAC; biological activity; organic synthesis.

Lista de símbolos e abreviaturas

2,2-DMP - 2,2 – dimetóxi-propano
AcOEt - acetato de etila
APTS - ácido *p*-tolueno sulfônico
BH₃.Me₂S – complexo borana dimetilsulfeto
BnBr - brometo de benzila
CCD - cromatografia em camada delgada
CD₃OD - metanol deuterado
CSA - ácido canforsulfônico
CsF – fluoreto de césio
CuAAC - cicloadição 1,3-dipolar azida-alcino catalisada pelo cobre (I)
CuOTf – trifluorometanosulfonato de cobre (I)
CuSO₄.5H₂O – sulfato de cobre (II) pentaidratado
d - dubleto
dd - duplo dubleto
ddt – duplo duplo tripleto
DCM - diclorometano
DMF - dimetilformamida
DHP - diidropirano
DMAP - N,N - dimetilaminopiridina
DMSO-D₆ - dimetil sulfóxido deuterado
ESI-MS – espectrometria de massas por ionização por *electrospray*
Et₃N - trietilamina
Et₂O - éter dietílico
GDP - difosfato de guanosina
IC₅₀ - metade da concentração mínima inibitória
IV - infravermelho
J - constante de acoplamento em Hz
K₂CO₃ – carbonato de potássio
LiAlH₄ – hidreto de lítio alumínio
m – multipletto
MeOH – Metanol
MgSO₄ – sulfato de magnésio
MIC – Minimal Inhibitory Concentration
MsCl - cloreto de metanossulfonila
nm - nanômetro

nM – nanomolar
NaBH₄ – boroidreto de sódio
NaCl sat. – solução saturada de cloreto de sódio
NaHCO₃ sat - solução saturada de bicarbonato de sódio
NH₄Cl Sat – solução saturada de cloreto de amônio
NaH – hidreto de sódio
NaN₃ – azida de sódio
OTHP – éter tetraidropirano
pH - potencial hidrogeniônico
PPh₃ - trifenilfosfina
PPTS - *p*-toluenosulfonato de piridínio
R_f - fator de retenção
RMN - ressonância magnética nuclear
R_t- temperatura ambiente
RuAAC – cicloadição azida-alcino catalisada pelo rutênio
s - singleto
sat - saturada
t - tripleto
t-BuOH - *terc*-Butanol
TBS - *terc*-butil-dimetil silano
TBSCl - cloreto de *terc*-butil dimetil silano
THF - tetraidrofurano
THP - tetraidropirano
TOF - MS - tempo de voo - espectrometria de massa
TsCl - cloreto de *p*-toluenossulfonila

Lista de Esquemas

Esquema 1. Algumas reações químicas que seguem o critério <i>Click Chemistry</i>	1
Esquema 2. Cicloadição 1,3 dipolar de Huisgen	2
Esquema 3. Cicloadição azida-alcino catalisada pelo cobre (I)	2
Esquema 4. Cicloadição azida-alcino catalisado por sais de cobre.....	3
Esquema 5. Mecanismo bimolecular da CuAAC proposto por van Maarseven e colaboradores.....	4
Esquema 6. Mecanismo bimolecular da CuAAC proposto por van Maarseven e colaboradores.....	5
Esquema 7. Reação de cicloadição de azida-alcino catalisada pelo complexo de cobre isotopicamente enriquecido	5
Esquema 8. Reação utilizada para investigação do possível enriquecimento isotópico no acetileno XI	6
Esquema 9. Reação utilizada para investigação do possível enriquecimento isotópico no triazol XIII	6
Esquema 10. Lógica mecanística para o enriquecimento isotópico do triazol XII	7
Esquema 11. Rápida interconversão dos isômeros do intermediário XVI	7
Esquema 12. Modelo catalítico proposto para a CuAAC com dois átomos de cobre....	8
Esquema 13. Aplicação de forças mecânicas (ultrassom) pode resultar na retrocicloadição [3 + 2] entre uma azida e alcino	8
Esquema 14. Reação de CuAAC	9
Esquema 15. Ciclo catalítico proposto para a CuAAC utilizando reagentes neutros ..	10
Esquema 16. Tautomerismo nos 1,2,3 e 1,2,4-triazóis.....	10
Esquema 17. CuAAC catalisada por cobre em carvão ativado assistida via micro-ondas.....	11
Esquema 18. CuAAC assistida via micro-ondas através de uma reação de três componentes	11
Esquema 19. Síntese de neoglicopolímeros utilizando polímero derivado de alcino e azida derivada de açúcares numa reação “co-click”	13
Esquema 20. Mecanismo de síntese de um triazol fungicida	17
Esquema 21. Síntese do fluconazol 29	17
Esquema 22. Síntese dos benzotriazóis a partir de (R)- β -azidofeniletanóis 30-34	18
Esquema 23. Rota retrossintética	19
Esquema 24. Rota Sintética A	20
Esquema 25. Síntese do diol THP 47	22
Esquema 26. Síntese do álcool-bistriazol 55	27
Esquema 27. Rota Sintética B	30
Esquema 28. Mecanismo simplificado da formação do cetal a partir do 1,3,5-triidróxipentano.....	31
Esquema 29. Síntese alternativa para produção do álcool tosilado.....	36
Esquema 30. Rota sintética da transcetalização	38
Esquema 31. Síntese direta do cetal 71	42

Esquema 32. Rota sintética C.....	44
Esquema 33. Rota sintética D.....	45
Esquema 34. Síntese do triazol 79	50
Esquema 35. Síntese do éter benzilpropargil (80).....	53
Esquema 36. Síntese de triazóis quirais com potencial atividade fungicida utilizando a CuAAC.....	55

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura do Fuc-T 14	12
Figura 2. Modelo do mosaico fluido para a estrutura da membrana	15
Figura 3. Compostos antimoniais pentavalentes encontrados no mercado	16
Figura 4. Estrutura da Mitefosine 21	16
Figura 5. Estrutura do α -aminoálcool 22 cujo $IC_{50} = 1,26 \mu M$	17
Figura 6. Espectro no IV do 46 (filme).....	21
Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C do 46 ($CDCl_3$, 75 MHz)	21
Figura 8. Espectro de RMN de 1H do 46 ($CDCl_3$, 300 MHz)	22
Figura 9. Espectro no IV de 47 (filme).....	23
Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C do 47 ($CDCl_3$, 75 MHz)	23
Figura 11. Espectro de RMN de 1H do 47 ($CDCl_3$, 300 MHz)	24
Figura 12. Espectro no IV do 48 (filme).....	25
Figura 13. Espectro no IV do 50 (filme).....	26
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C do 50 ($CDCl_3$, 75 MHz)	26
Figura 15. Espectro de RMN de 1H do 50 ($CDCl_3$, 300 MHz)	27
Figura 16. Espectro no IV do álcool-bistriazol 55 (KBr)	28
Figura 17. Espectro de RMN de 1H de 55 ($CDCl_3$, 500 MHz)	28
Figura 18. Espectro de RMN de 1H de 55 ($CDCl_3$, 500 MHz)	29
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C de 55 ($CDCl_3$, 125 MHz)	29
Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C do triol 56 (CD_3OD , 75 MHz)	30
Figura 21. Espectro de RMN de 1H do triol 56 (CD_3OD , 300 MHz).....	31
Figura 22. Espectro no IV do cetal 57 (filme)	33
Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C do cetal 57 ($CDCl_3$, 75 MHz).....	33
Figura 24. Espectro de RMN de 1H do cetal 57 ($CDCl_3$, 300 MHz).....	34
Figura 25. Espectro no I.V de 58 (filme).....	35
Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C do cetal tosilado 58 ($CDCl_3$, 75 MHz)	35
Figura 27. Espectro de RMN de 1H do cetal tosilado 58 ($CDCl_3$, 300 MHz).....	36
Figura 28. Espectro de I.V de 67 (filme).....	37
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C do álcool tosilado 67 ($CDCl_3$, 125 MHz).....	37
Figura 30. Espectro de RMN de 1H do álcool tosilado 67 ($CDCl_3$, 500 MHz)	38
Figura 31. Espectro no IV de 70 (filme).....	39
Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C de 70 ($CDCl_3$, 75 MHz)	39
Figura 33. Espectro de RMN de 1H de 70 ($CDCl_3$, 300 MHz)	40
Figura 34. Espectro no IV de 71 (filme).....	40
Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C do cetal 71 ($CDCl_3$, 75 MHz).....	41
Figura 36. Espectro de RMN de 1H do cetal 71 ($CDCl_3$, 300 MHz).....	41
Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C do cetal 71 ($CDCl_3$, 125 MHz).....	43

Figura 38. Espectro de RMN de ^1H do cetal 71 (CDCl_3 , 500 MHz).....	43
Figura 39. Espectro no IV de 72 (filme).....	44
Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C do provável 74 (CDCl_3 , 125 MHz).....	45
Figura 41. Espectro no IV de 76	46
Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C de 76 (CDCl_3 , 125 MHz).....	47
Figura 43. Espectro de RMN de ^1H de 76 (CDCl_3 , 500 MHz).....	47
Figura 44. Espectro no IV da azida 77 (filme).....	48
Figura 45. Espectro no IV do triazol 78 (filme) (CDCl_3 , 125 MHz).....	48
Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C do triazol 78 (CDCl_3 , 125 MHz).....	49
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H do triazol 78 (CDCl_3 , 500 MHz).....	49
Figura 48. Espectro no IV do triazol 79 (filme).....	50
Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C do triazol 79 (CDCl_3 , 125 MHz).....	51
Figura 50. Expansão do sinal na região de 129,5 – 127,5 ppm do triazol 79	51
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H do triazol 79 (CDCl_3 , 500 MHz).....	52
Figura 52. Expansão do sinal na região de 7,45 – 7,15 ppm do triazol 79	52
Figura 53. Espectro no IV de 81 (filme).....	53
Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C de 81 (CDCl_3 , 125 MHz).....	54
Figura 55. Espectro de RMN de ^1H de 81 (CDCl_3 , 500 MHz).....	54
Figura 56. Espectro no IV do triazol 82 (filme).....	56
Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C do triazol 82 (CDCl_3 , 125 MHz).....	57
Figura 58. Expansão do sinal na região de 128,5 – 126,5 ppm do triazol 82	57
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do triazol 82 (CDCl_3 , 500 MHz).....	58
Figura 60. Expansão do sinal na região de 128,5 – 126,5 ppm do triazol 82	58
Figura 61. Espectro no IV do triazol 83 (filme).....	59
Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C do triazol 83 (CDCl_3 , 125 MHz).....	59
Figura 63. Espectro de RMN de ^1H do triazol 83 (CDCl_3 , 500 MHz).....	60
Figura 64. Expansão do sinal na região de 7,6-7,2 ppm do triazol 83	60
Figura 65. Espectro no IV do triazol 84 (filme).....	61
Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C do triazol 84 (CDCl_3 , 125 MHz).....	61
Figura 67. Espectro de RMN de ^1H do triazol 84 (CDCl_3 , 125 MHz).....	62
Figura 68. Espectro no IV do triazol 86 (filme).....	63
Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C do triazol 86 (CDCl_3 , 125 MHz).....	63
Figura 70. Espectro de RMN de ^1H do triazol 86 (CDCl_3 , 500 MHz).....	64
Figura 71. Expansão do sinal na região de 7,40-7,25 ppm do triazol 86	64
Figura 72. Espectro no IV do triazol 88 (filme).....	65
Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C do triazol 88 (CDCl_3 , 125 MHz).....	65
Figura 74. Expansão do sinal na região de 138,0 – 127,0 ppm do triazol 88	66
Figura 75. Espectro de RMN de ^1H do triazol 88 (CDCl_3 , 500 MHz).....	66
Figura 76. Expansão do sinal na região de 7,50 – 7,10ppm do triazol 88	67

Lista de Tabelas

Tabela 1. Síntese de azidas quirais.....	18
Tabela 2. Monosilação do diol O-THP 47	24
Tabela 3. Reação de cetalização.....	32
Tabela 4. Rendimentos nas CuAAC dos triazóis com potencial atividade fungicida ...	56
Tabela 5. Testes antifúngicos realizados nos triazóis	68

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Fundamentos da <i>Click Chemistry</i>	1
1.1.1 Fundamentos da CuAAC	2
1.1.2 Mecanismo de formação CuAAC	4
1.2 Estabilização de triazóis: tautomeria	10
1.3 Aplicações da CuAAC	10
1.3.1 Síntese orgânica: CuAAC via aquecimento por micro-ondas	11
1.3.2 Fármacos	12
1.3.3 Ciências dos materiais: síntese dos neoglicopolímeros	12
2. OBJETIVOS	14
3. JUSTIFICATIVAS	15
3.1 Atividade biológica	15
3.2 Fármacos com potencial atividade antileishmania	16
3.3 Antifúngicos triazólicos	17
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
4.1 Triazóis com potencial atividade antileishmania	19
4.1.1 Rota sintética A	19
4.1.2 Rota sintética B	30
4.1.3 Transcetalização	38
4.1.3.1 Rota sintética C	42
4.1.4 Rota sintética D	45
4.2 Triazóis quirais com potencial atividade fungicida	50
5. Testes antifúngicos	67
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
REFERÊNCIAS	70
EXPERIMENTAL	75

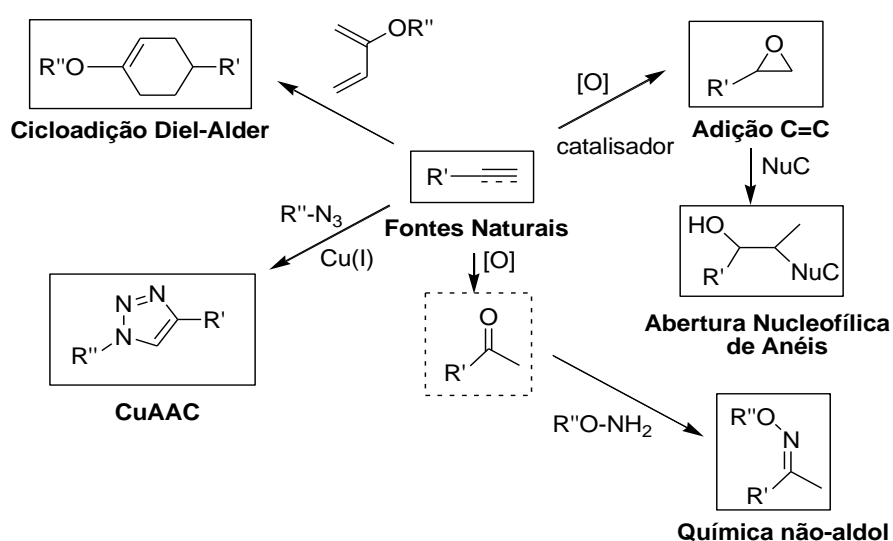
1. INTRODUÇÃO

1.1 Fundamentos da *Click Chemistry*

Click Chemistry é um procedimento de síntese orgânica que segue os princípios da Química Verde, introduzido pelo químico americano K. Barry Sharpless e colaboradores em 2001. A proposta é produzir substâncias de forma rápida e precisa, a partir da união de pequenas unidades (“*building blocks*”) em que haja a formação de ligações entre carbono e heteroátomos (Sharpless, 2001), permitindo a rápida formação de grande diversidade química.

As principais condições para que uma reação proceda via *Click Chemistry* são: ser modular, obter rendimentos elevados, gerar apenas subprodutos verdes que possam ser removidos por métodos não-cromatográficos e ser estereoespecífica. Outras características do processo incluem o uso de solventes com baixa toxicidade e fácil isolamento do produto obtido. (Kappe, 2010; Moses, 2007; Sharpless, 2001; van Maarseven, 2006).

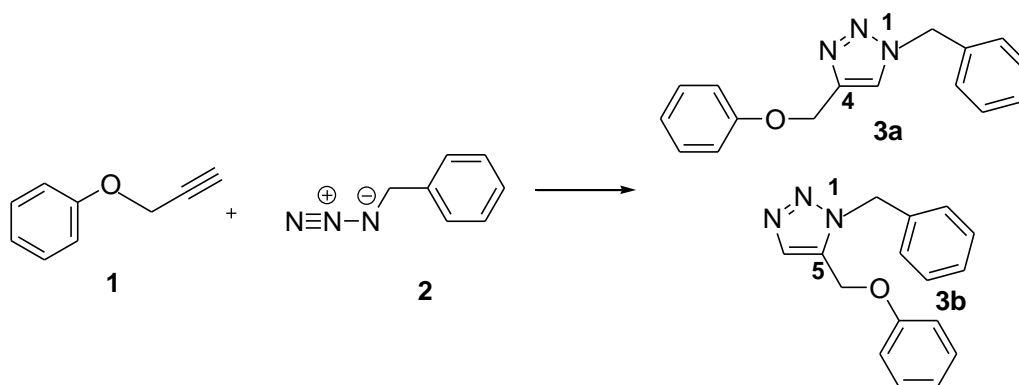
Algumas reações triviais da Química Orgânica (**Esquema 1**) foram identificadas e enquadradas nesse novo conceito de síntese. Como exemplos, podem-se citar as cicloadições em espécies insaturadas (Diels-Alder, cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen); substituição nucleofílica, particularmente as reações de abertura de anéis heterocíclicos (epóxidos, aziridinas, oximas, entre outros); e adições a ligações múltiplas carbono-carbono (epoxidação, dihidroxilação, adição de Michael, entre outras) (Moses, 2007).



Esquema 1. Algumas reações químicas que seguem o critério *Click Chemistry*.

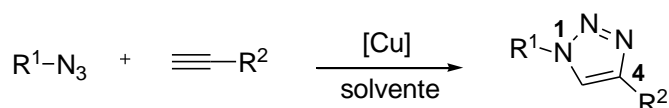
1.1.1 Fundamentos da CuAAC

A reação química de maior destaque via procedimento *Click Chemistry* é a cicloadição azida-alcino. Huisgen e colaboradores, entre as décadas de 50 e 70, investigaram essa reação e a denominaram reação de Huisgen 1,3-dipolar. Ela era conduzida via ativação térmica entre um alcino terminal **1** e uma azida **2**, produzindo uma mistura de adutos 1,4 - **3a** e 1,5 - **3b**, além de outros possíveis subprodutos como representado pelo **Esquema 2** (Fokin 2010; Huisgen, 1961).



Esquema 2. Cicloadição 1,3 dipolar de Huisgen.

Essa reação, todavia, era altamente exotérmica (ΔH° entre 50-60 kcal.mol⁻¹), apresentava uma alta energia de ativação e baixos rendimentos, até mesmo quando realizada em temperaturas elevadas. Como resultado, uma mistura dos produtos 1,4 - **3a** e 1,5 - **3b** triazóis de difícil purificação era geralmente formada quando havia a presença de um alcino assimetricamente substituído (Fokin, 2010). A partir dos anos 2000, essa reação foi otimizada através do emprego do sal de Cu (I) (utilizado como catalisador), gerando somente o aduto 1,4 em excelentes rendimentos – **Esquema 3** (Fokin, 2010). Essa reação é representada como CuAAC, que vem do inglês *Copper Azide Alkyne Cycloaddition*.



Esquema 3. Cicloadição azida-alcino catalisada pelo cobre (I).

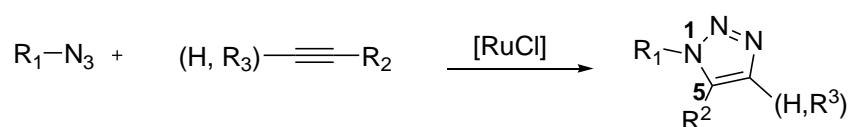
A taxa de conversão da CuAAC é aumentada por um fator de 10⁷ a 10⁸ em relação ao processo térmico, o que conduz ao emprego da temperatura ambiente. A reação não é afetada significativamente pelas propriedades estéricas e eletrônicas dos

grupos ligados à azida e aos alcinos (Fokin, 2010; Kappe, 2010). O produto 1,2,3-triazol heterocíclico tem a grande vantagem de apresentar alta estabilidade química, que está atrelada às propriedades como: ser inerte a condições de redução, oxidação e hidrólise, mesmo em altas temperaturas; apresentar elevado momento de dipolo; entre outros (Tomé, 2004).

A CuAAC segue alguns dos princípios da Química Verde. Dentre eles, podem-se citar:

- ✓ Economia de átomos: método sintético desenvolvido para maximizar a incorporação dos átomos dos reagentes nos produtos finais desejados;
- ✓ Síntese empregando compostos de menor toxicidade;
- ✓ Diminuição de solventes e auxiliares;
- ✓ Eficiência energética: síntese conduzida à pressão atmosférica e temperatura ambiente;
- ✓ Catálise: aplicação de catalisadores (por exemplo, o CuSO_4) para aumentar a velocidade e o rendimento do processo químico como um todo (Prado, 2003).

Em 2005, os complexos ciclopentadienil de rutênio foram descobertos por catalisar a formação complementar do triazol-1,5-dissubstituído a partir de azidas e alcinos terminais. Essa reação é designada como RuAAC (cicloadição azida-alcino catalisado pelo rutênio) - **Esquema 4**.



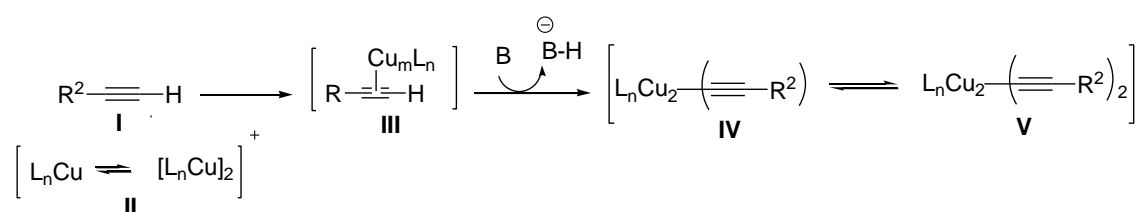
Esquema 4. Cicloadição azida-alcino catalisado por sais de cobre.

O mecanismo da RuAAC é bastante distinto da CuAAC, embora a ativação subjacente do componente alcino seja fundamentalmente semelhante: a nucleofilicidade do sistema π é aumentada pela retrodoação do centro rutênico. Essa reação é mais sensível aos solventes e às demandas estéricas dos substituintes azida do que a CuAAC (de Freitas, 2011) .

1.1.2 Mecanismo de formação CuAAC

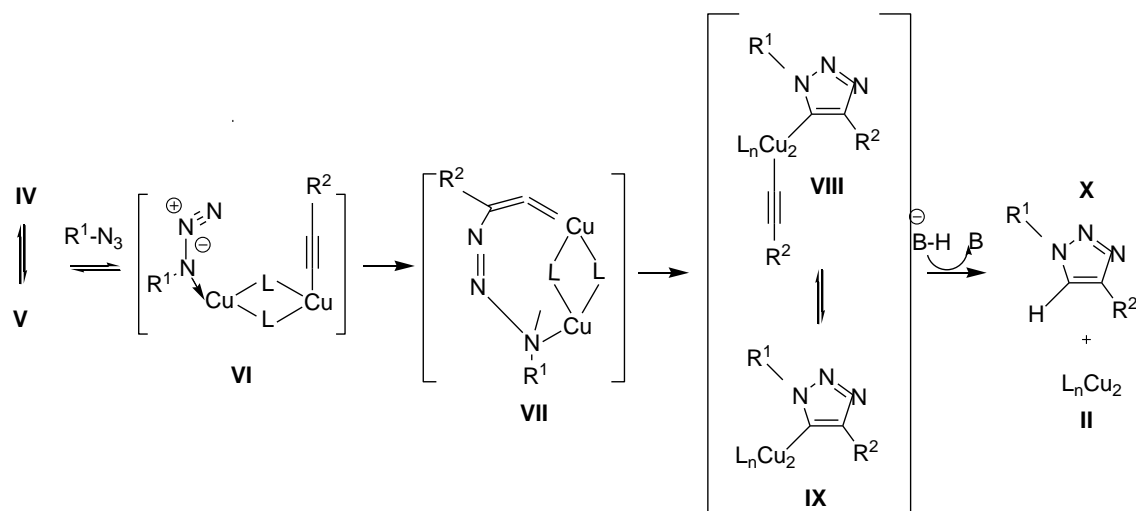
Como abordado no item anterior, a presença do Cu (I) altera a velocidade de formação do 1,2,3-triazol devido à alteração do mecanismo e do caminho da reação (de Freitas, 2011). A exata função do cobre tem sido objeto de estudo para alguns pesquisadores e diversas são as discussões acerca desse assunto (Fokin, 2010; Punna, 2005).

Em 2006, van Maarseveen e colaboradores propuseram um mecanismo de cicloadição azida-alcino catalisada pelo Cu (I). Esse mecanismo parte de um complexo binuclear de Cu (I) – II, coordenativamente insaturado, que reage com o alcino terminal I. O cobre tem orbitais *d* vazios que podem aceitar a densidade eletrônica da ligação π do alcino I. Ao aceitá-la, forma-se uma ligação σ dativa III. Como o Cu (I) tem elétrons de valência e o alcino possui orbital π antiligante vazio, há uma retrodoação dessa densidade eletrônica para o alcino e isto proporciona o fortalecimento da ligação metálica (Cu-C) e o enfraquecimento da ligação C_{sp}-H no ligante. Toda essa etapa é denominada de adição oxidativa, seguida de desprotonação. O **Esquema 5** abaixo apresenta essa etapa do mecanismo.



Esquema 5. Mecanismo bimolecular da CuAAC proposto por van Maarseveen e colaboradores.

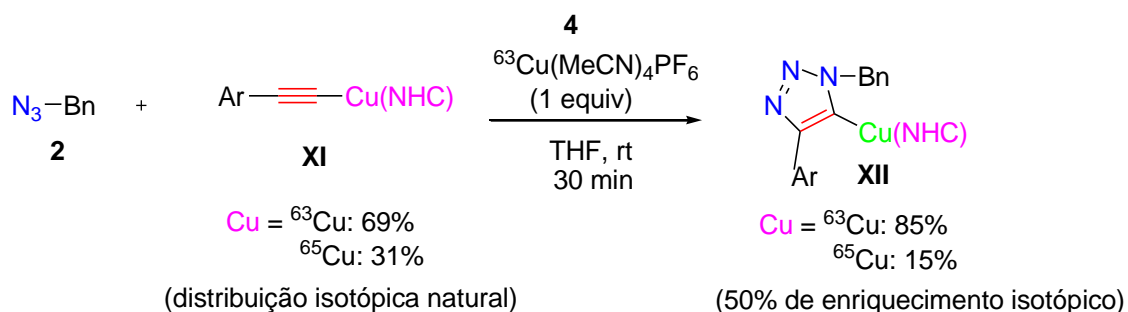
A estrutura cíclica VII é rapidamente formada a partir do complexo VI pela adição do par de elétrons da ligação π , seguida de contração do anel, dando origem a um intermediário mais estável IX. Finalmente, a espécie catalítica é regenerada e o triazol X é formado através da eliminação redutiva – **Esquema 6**.



Esquema 6. Mecanismo bimolecular da CuAAc proposto por van Maarseveen e colaboradores.

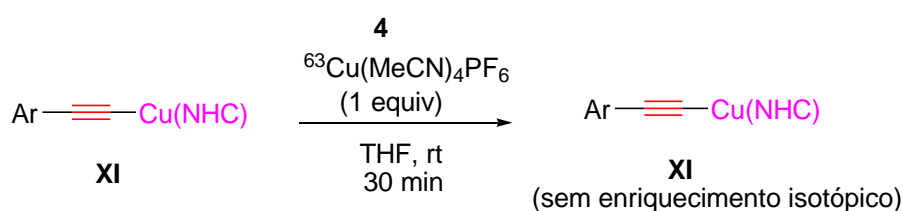
Em 2013, Fokin e colaboradores atualizaram a proposta mecanística de van Maarseveen a partir da metodologia *crossover*, utilizando isótopos de Cu (^{63}Cu e ^{65}Cu). Para tal, utilizaram um catalisador isotopicamente puro de ^{63}Cu – $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ – e investigaram a partir da distribuição dos isótopos de cobre (^{63}Cu : ^{65}Cu razão de 69:31) contidos no Cu (I) - acetileno.

Foi realizada uma combinação de azida **2**, acetileno **XI** (razão isotópica natural do $^{63/65}\text{Cu}$) e complexo de cobre isotopicamente enriquecido **4** (^{63}Cu isotopicamente puro) e foi utilizada a técnica de TOF - MS para caracterizar o triazol resultante **XII**. Observou-se um enriquecimento do produto triazólico, resultando no complexo **XII** com a proporção de 85:15 ^{63}Cu : ^{65}Cu (**Esquema 7**). Esse enriquecimento exigiria a migração do carbeno N-heterocíclico (NHC) de um átomo de cobre ao outro, dada a força da ligação de Cu-NHC (energeticamente similar a força da ligação entre C-C em alcanos).



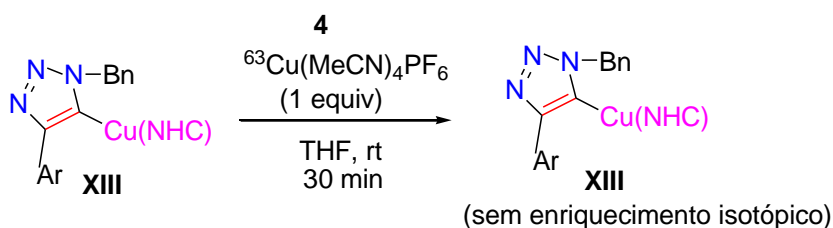
Esquema 7. Reação de cicloadição de azida-alcino catalisada pelo complexo de cobre isotopicamente enriquecido.

Como forma de investigar em qual etapa acontecia o enriquecimento isotópico, tratou-se o acetileto **XI** com uma quantidade estequiométrica do complexo de cobre enriquecido **4** e notou-se que não houve enriquecimento isotópico do acetileto (**Esquema 8**). Por fim, combinou-se o acetileto **XI**, complexo de cobre enriquecido **4** e azida **2** e analisou-se a mistura reacional por TOF - MS. Mais uma vez, não foi observado enriquecimento do acetileto **XI** na presença de azida. Assim, embora as azidas orgânicas possam atuar como ligantes para o complexo de Cu (I), esta interação não é suficiente para avaliar esse enriquecimento.



Esquema 8. Reação utilizada para investigação do possível enriquecimento isotópico no acetileto **XI**.

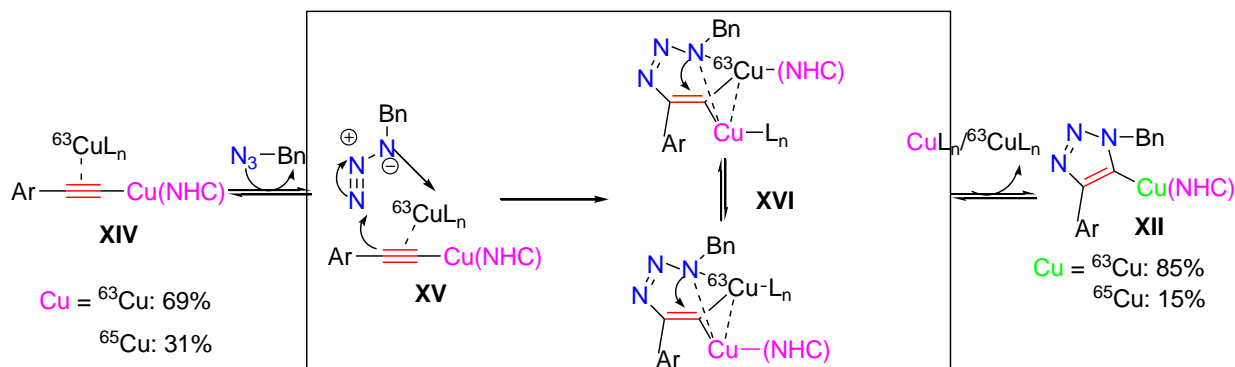
Excluída a possibilidade do acetileto **XI** ser um possível intermediário para troca, levantou-se outra possibilidade do enriquecimento isotópico ocorrer após a formação do anel triazólico **XIII**. Foi adicionado um equivalente estequiométrico do complexo de cobre enriquecido **4** ao acetileto **XI** e nenhum enriquecimento do triazol **XIII** foi observado (**Esquema 9**), excluindo também esta possibilidade.



Esquema 9. Reação utilizada para investigação do possível enriquecimento isotópico no triazol **XIII**.

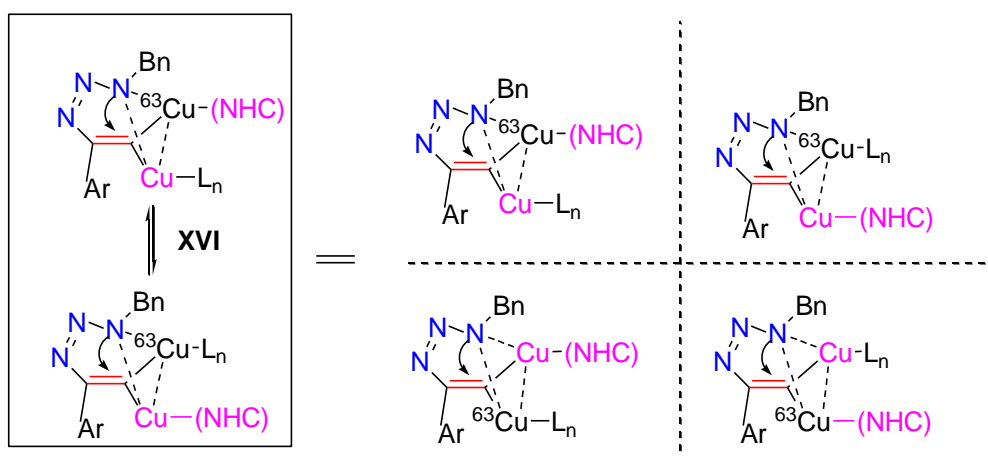
De posse desses resultados, a proposta de Fokin e colaboradores é de que o 50% do enriquecimento isotópico deve ocorrer dentro das etapas de cicloadição. Primeiramente, a ligação σ Cu-acetileto na vizinhança da ligação π do átomo de cobre enriquecido **XIV** reversivelmente coordena uma azida orgânica, formando complexo **XV**. Após esta etapa, ataque nucleofílico no N-3 da azida pelo carbono- β do acetileto,

origina a primeira ligação covalente C-N produzindo o intermediário **XVI**, segundo o **Esquema 10** a seguir.



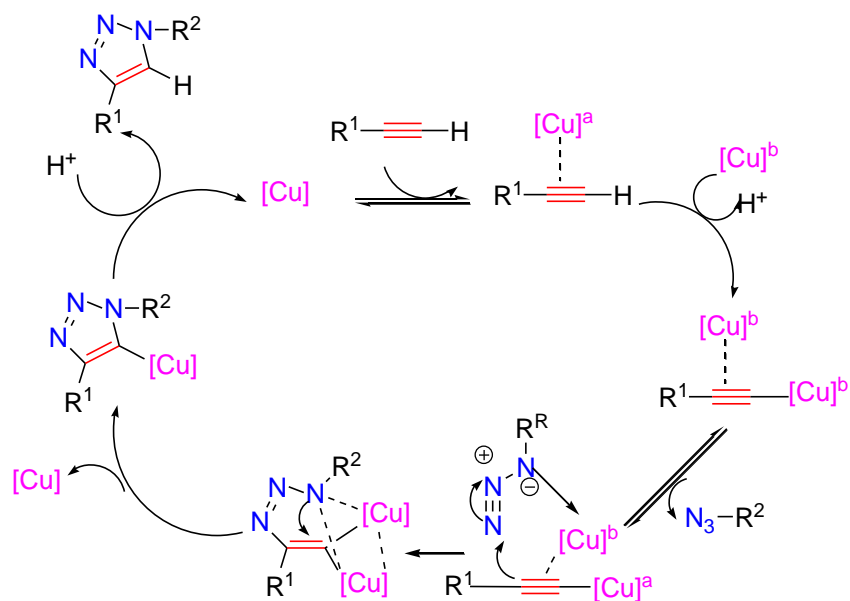
Esquema 10. Lógica mecanística para o enriquecimento isotópico do triazol **XII**.

A formação exclusiva do triazol **XII** indica uma preferência termodinâmica para a ligação NHC. Atribuiu-se a labilidade e a rapidez com que ocorre a troca do ligante NHC entre os dois átomos de cobre (intermediário **XVI**) à fraca ligação retrodativa cobre-carbeno – **Esquema 11**.



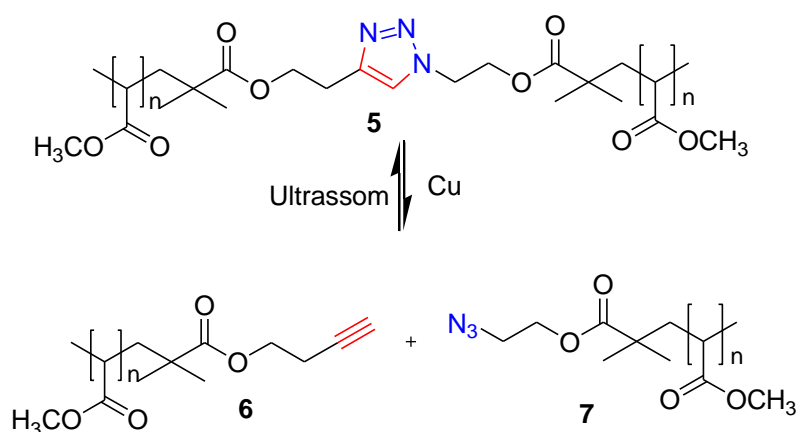
Esquema 11. Rápida interconversão dos isômeros do intermediário **XVI**.

Estas experiências apoiam o modelo mecanicista para a CuAAC com dois átomos de cobre quimicamente equivalentes, que funcionam em conjunto para a formação regioseletiva dos triazóis 1,4 – dissustituídos, de acordo com o **Esquema 12** apresentado a seguir.



Esquema 12. Modelo catalítico proposto para a CuAAC com dois átomos de cobre.

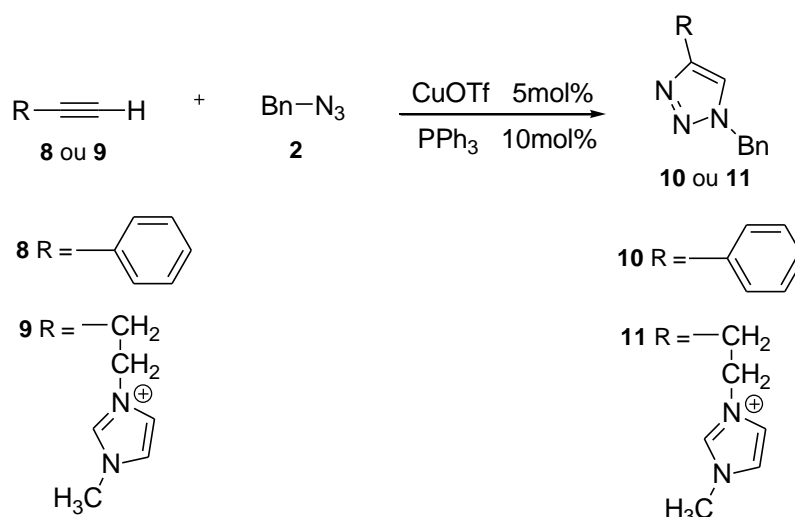
Em 2011, Bielawski e colaboradores desenvolveram uma estratégia alternativa denominada de “*unclick*” no anel triazólico. Ao invés de utilizar transformações químicas conhecidas, eles imaginaram que os triazóis poderiam não reter suas integridades estruturais mediante o estresse mecânico. O anel triazólico foi incorporado em uma longa cadeia polimérica do polimetilacrilato face a uma controlada polimerização radicalar do metilacrilato na presença do iniciador bifuncional triazol. (Bielawski, 2011). Esse polímero foi submetido ao ultrassom numa célula Suslick a 0°C. Em apenas 2h de ultrassom, foi o suficiente para clivar o anel triazólico (**Esquema 13**).



Esquema 13. Aplicação de forças mecânicas (ultrassom) pode resultar na retrocicloadição [3 + 2] entre uma azida e alcino.

Uma variedade de técnicas espectroscópicas foram empregadas para confirmar que o triazol foi revertido em componentes de azida e alcino. Além disso, eles podem ser desacoplados (*"reclicked"*) uns com os outros ou com outros reagentes, usando a condição típica de catálise com o uso do CuI (Wang, 2012).

Em 2015, De Angelis e colaboradores realizaram o estudo dos intermediários na CuAAC via espectrometria de massa por ionização por *eletrospray* (ESI). Os autores utilizaram uma combinação de reagentes neutros bem como reagentes de íons marcados. Sob estas condições, pela primeira vez, os intermediários dinucleares de cobre foram caracterizados por ESI (+) - MS / MS. O CuOTf foi utilizado como fonte de Cu (I) e PPh₃ foi adicionado para aumentar a estabilidade catalítica contra uma possível oxidação e agregação de partículas, gerando o catalisador ativo Cu₂(PPh₃)₄(OTf)₂ **14**. A reação CuAAC empregada é representada no **Esquema 14**.

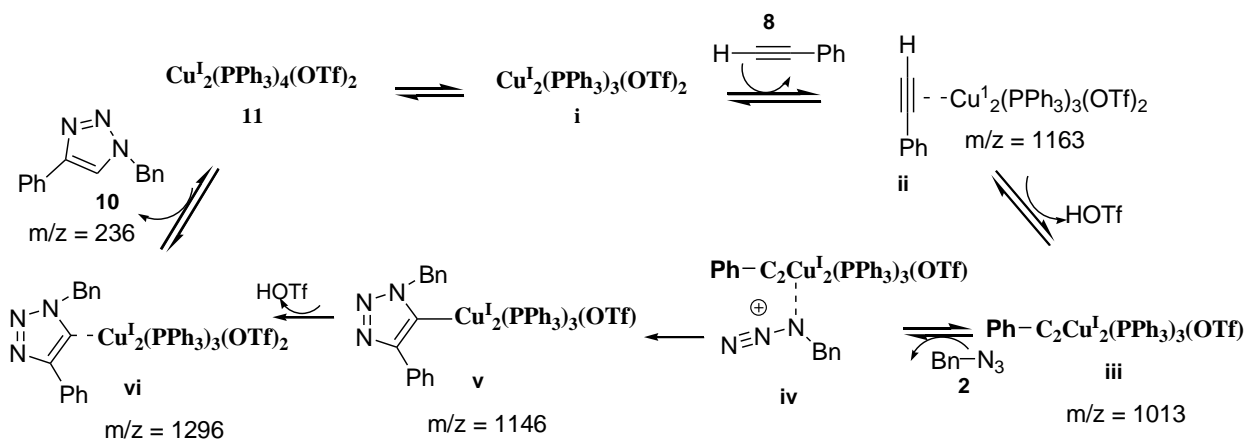


Esquema 14. Reação de CuAAC.

De acordo com o mecanismo de reação dinuclear de cobre, o sítio de coordenação livre de **i** é inicialmente ocupado pelo fenilacetileto para formar um intermediário **ii**, detectado como **[ii-OTf]⁺** em $m/z = 1163$. Quanto ao intermediário **ii**, a interação entre a ligação π e o cobre pode aumentar a acidez do alcino, levando ao desenvolvimento de uma interação adicional σ C-Cu (intermediário **iii**). O espectro MS/MS de **[iii-OTf]⁺** em $m/z = 1013$ é responsável por esta interação σ .

A formação de **iii** permite que o aparecimento de um novo sítio de coordenação no aduto dicobre, o que permite uma subsequente coordenação de benzilazida para gerar intermediário **iv**. Não foi possível detectar o cátion correspondente **[iv-OTf]⁺**, provavelmente por conta da ligação não-covalente azida-cobre ser muito fraca para ser estável sob condições da ESI.

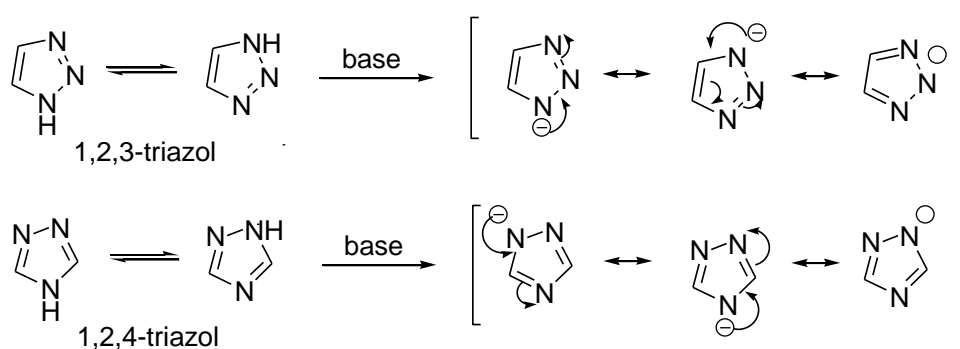
A etapa subsequente da cicloadição foi comprovada pela detecção do íon $[\mathbf{v}\text{-OTf}]^+$ em $m/z = 1146$. O intermediário $[\mathbf{vi}\text{-OTf}]$ foi detectado em $m/z = 1296$. Este último, por sua vez, fornece o produto triazol **10** em $m/z = 236$, fechando assim o ciclo catalítico e regenerando o catalisador de cobre **11** – **Esquema 15**.



Esquema 15. Ciclo catalítico proposto para a CuAAC utilizando reagentes neutros.

1.2 Estabilização de Triazóis: tautomeria

Uma forma de estabilização de triazóis é por tautomeria. Tanto o 1,2,3-triazol quanto o 1,2,4-triazol apresentam esta estabilização (Clayden, 2012):



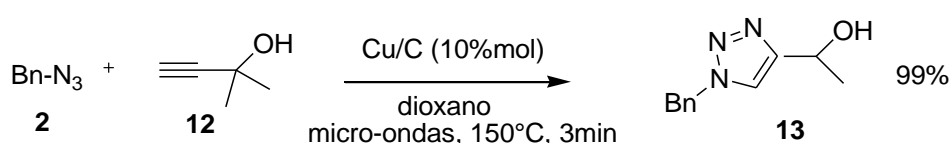
Esquema 16. Tautomerismo nos 1,2,3 e 1,2,4-triazóis.

1.3 Aplicações da CuAAC

Há mais de uma década em uso, as reações CuAAC são amplamente empregadas na Química Orgânica, Química Medicinal, Química Biológica, síntese de polímeros e ciência dos materiais, com aplicabilidade diferenciada e obtenção de produtos de interesse com alta eficiência e preocupação ambiental (Kappe, 2010; Moses, 2007). A seguir serão descritas algumas dessas aplicações.

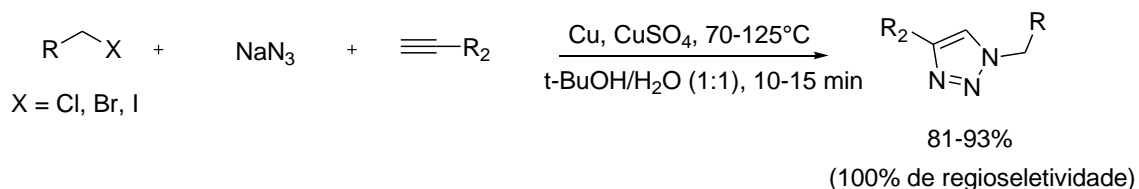
1.3.1 Síntese orgânica: CuAAC via aquecimento por micro-ondas

O trabalho descrito por Lipshutz e Taft em 2006 consiste no uso do catalisador de cobre (I) impregnado no carvão ativado. A reação foi conduzida a 60°C em dioxano sem o uso de bases, ligantes ou outros aditivos, resultando na formação do 1,2,3-triazol-1,4-disubstituído **13** em excelentes rendimentos. Verificaram que a adição de um equivalente de Et₃N resultou em uma considerável diminuição do tempo da reação, que passou de horas para alguns minutos. A reação ocorreu com a mesma rapidez, após irradiação micro-ondas em temperaturas elevadas, contudo sem o uso de Et₃N como mostra o **Esquema 17**.



Esquema 17. CuAAC catalisada por cobre em carvão ativado assistida via micro-ondas.

A CuAAC pode ocorrer via três componentes, procedimento *one pot* desenvolvido por Van der Eycken e colaboradores em 2004. Diversos 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos foram sintetizados a partir de haletos de alquila, azida de sódio e alcinos terminais sob irradiação micro-ondas em uma suspensão de *t*-BuOH e água destilada (1:1), junto ao catalisador de Cu (I) (**Esquema 18**). Após 10 a 15 min de irradiação em 70-125°C e subsequente resfriamento até alcançar a temperatura ambiente, o produto triazólico cristalizado foi isolado por filtração simples. O emprego da irradiação micro-ondas diminuiu consideravelmente o tempo da reação (Kappe, 2010).



Esquema 18. CuAAC assistida via micro-ondas através de uma reação de três componentes.

1.3.2 Fármacos

A reação CuAAC é importante no desenvolvimento de novos fármacos, pois além de possibilitar modificações daqueles já existentes, contribui para a melhoria das propriedades farmacológicas e farmacocinéticas pela rápida preparação de diversos derivados.

Um exemplo é a síntese desenvolvida por Wong e colaboradores em que uma série de azidas foi sintetizada a partir de resíduos hidrofóbicos e cadeias de alquila de diferentes tamanhos. Essas azidas reagiram com o alcino GDP através da reação *Click* em uma placa constituída de 96 poços. O principal produto formado nesta reação foi diretamente revelado.

Purificação, *scale-up* e repetição dos testes das substâncias obtidas a partir do *screening in situ* (três no total) revelaram que o principal agente ativo apresentou uma constante inibitória igual a 62 nM, que foi identificado como o primeiro inibidor seletivo nanomolar da r-1,3-fucosiltransferase ou Fuc-T **14** como mostra a estrutura na **Figura 1** (Moses, 2007; Wong, 2003). Essa enzima é a responsável pela catálise da etapa final da glicosilação na biosíntese e expressão de diversos sacarídeos.

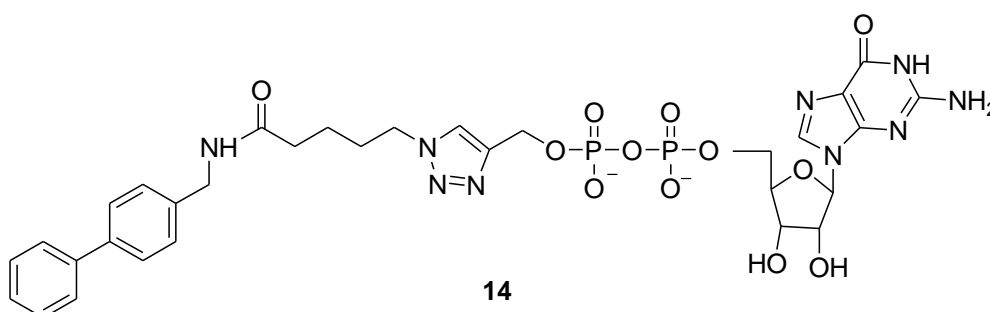


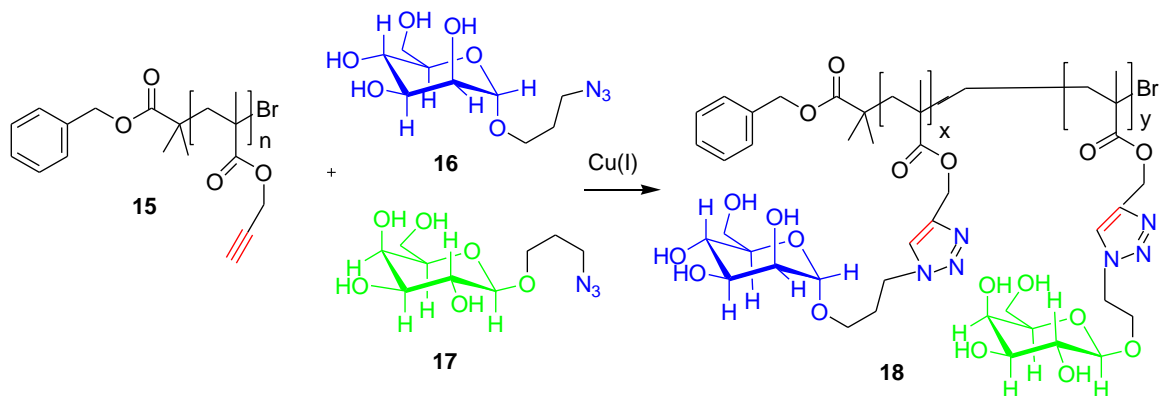
Figura 1. Estrutura do Fuc-T **14**.

1.3.3 Ciências dos materiais: síntese dos neoglicopolímeros

A alta eficiência e praticidade das reações CuAAC tornaram-na peça fundamental para a síntese de materiais poliméricos. Dentre eles, os neoglicopolímeros (polímeros derivados do açúcar) constituem um grupo promissor devido às suas características como potencial aplicação medicinal e por apresentar interações favoráveis com os receptores de proteínas (Moses, 2007).

Haddleton e colaboradores sintetizaram esse polímero com rendimento próximo a 100%, utilizando a reação de Huisgen com o catalisador de cobre (I) através uma estratégia denominada de “*co-click*”. Ela foi desenvolvida utilizando uma mistura de

duas azidas ligadas aos açúcares α -manosídeo **16** e β -galactosídeo **17** respectivamente, e um alcino derivado de uma cadeia homopolimérica **15** para gerar como produto o neoglicopolímero **18** que contém ambos açúcares, ligados às unidades triazóis do mesmo (Haddleton, 2006; Moses, 2007) como é representado pelo **Esquema 19**.



Esquema 19. Síntese de neoglicopolímeros utilizando polímero derivado de alcino e azida derivada de açúcares numa reação “co-click”.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Sintetizar triazóis com potencial atividade biológica, utilizando como reação chave a CuAAC.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1. Síntese de triazóis com potencial atividade antileishmania

- Sintetizar substâncias com potencial atividade antileishmania, similares as que foram apresentadas no trabalho de Silva e colaboradores (Silva, 2010) através de reações do tipo CuAAC, mas apresentando como inovação a inserção da unidade triazol.

2.2.2. Síntese de triazóis quirais com potencial atividade fungicida

- Sintetizar triazóis quirais com potencial atividade fungicida a partir de azidas quirais e alcinos terminais, empregando reações de CuAAC.

3. JUSTIFICATIVAS

3.1 Atividade Biológica

Moléculas bioativas constituem novas drogas potenciais e por apresentarem em suas estruturas tanto a parte hidrofóbica (dissolvem-se facilmente em solventes não-polares como clorofórmio e benzeno) quanto à hidrofílica (dissolvem-se facilmente em água), facilitam o transporte através da bicamada lipídica presente na membrana celular.

Essa membrana é impermeável à maioria dos compostos polares ou eletricamente carregados, entretanto é permeável a compostos não-polares. Possui espessura de 5 a 8 nm e estrutura trilaminar quando submetida à cortes transversais no microscópio eletrônico.

O modelo mais aceito, desenvolvido a partir de evidências combinadas da microscopia eletrônica, dos estudos de composição química e dos estudos físicos de mobilidade e permeabilidade de moléculas dentro desta membrana, é o modelo do mosaico fluido. Esse modelo consiste em apresentar os fosfolipídios como constituintes de uma bicamada em que as regiões não-polares dessas moléculas estão orientadas para o centro dessa bicamada e os grupos polares para o exterior, interagindo, desta forma, com a fase aquosa. Há ainda a presença de proteínas, que são mantidas por interações hidrofóbicas entre os lipídios da membrana, e estão incrustadas nessa estrutura trilaminar (Lehninger, 2006) como representado pela **Figura 2** abaixo.

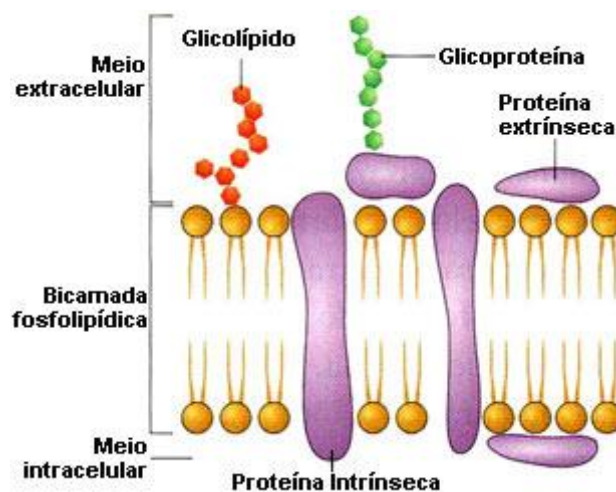


Figura 2. Modelo do mosaico fluido para a estrutura da membrana.

3.2 Fármacos com potencial atividade antileishmania

As formas de tratamento da leishmaniose incluem o uso de compostos antimoniais pentavalentes como o estibogluconato de sódio (Pentostam®) **19** e o antimoniato de meglumina (Glucantime®) **20** – **Figura 3**. Contudo, esses fármacos induzem efeitos colaterais tóxicos e exigem tratamentos longos com a administração parenteral (Silva, 2010).

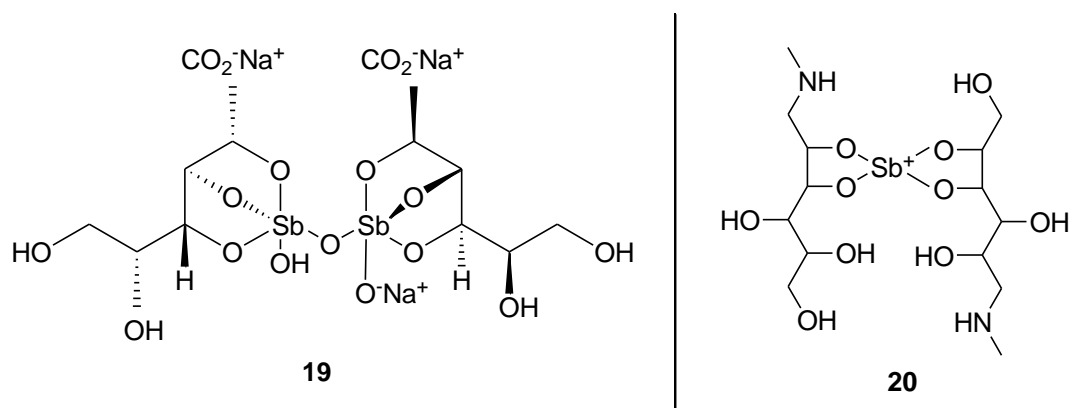


Figura 3. Compostos antimoniais pentavalentes encontrados no mercado.

Novas alternativas de tratamento da leishmaniose incluem formulações coloidais e lipídicas, assim como o uso do fármaco Miltefosine® **21** (Croft, 2005; Mishra, 2007; Santos, 2008) – **Figura 4**. Entretanto, essas terapias apresentam certas limitações como o efeito tóxico cumulativo no organismo e o custo elevado para manter esse tratamento.

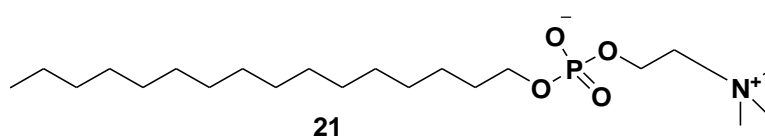


Figura 4. Estrutura da Miltefosine **21**.

Em 2010, Silva e colaboradores demonstraram que α -aminoálcoois podem interagir com lipídios da membrana e, eventualmente, interferir com o transporte e/ou metabolismo de poliaminas e lipídios do parasita. O amino-álcool **22** (**Figura 5**) foi a substância que apresentou a melhor atividade antiproliferativa contra *Leishmaniose chagasi* ($IC_{50} = 1,26 \mu M$), sendo mais ativa que anfotericina B ($IC_{50} = 1,90$), utilizada como droga de referência.

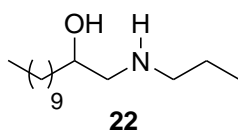
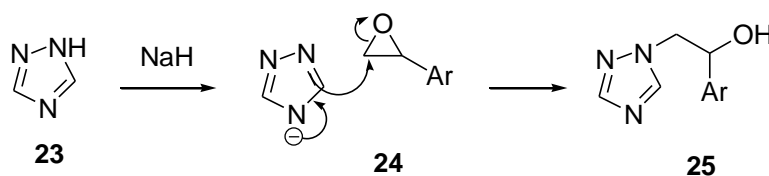


Figura 5. Estrutura do α -aminoálcool **22** cujo $IC_{50} = 1,26 \mu M$.

3.3 Antifúngicos triazólicos

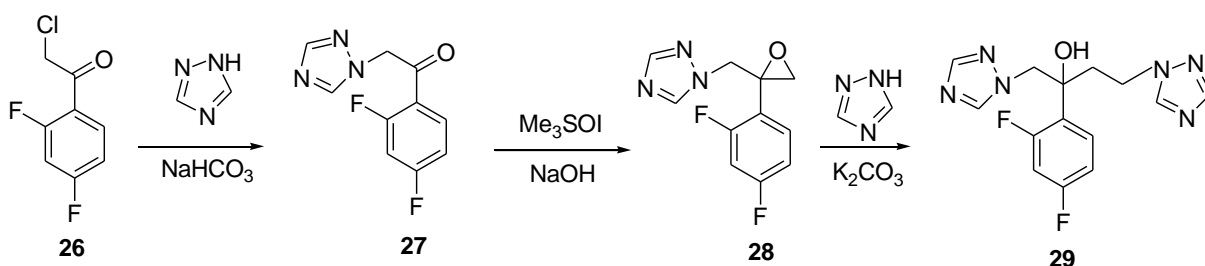
Os antifúngicos triazólicos são utilizados para tratar infecções causadas por fungos patogênicos diversos. Eles inibem a síntese de ergosterol, que é um componente essencial das membranas celulares de fungos (Neto, 2010).

Dentre eles, há os 1,2,4-triazóis que são sintetizados a partir da adição do ânion triazol em um epóxido ou em outro carbono eletrofílico como apresentado no esquema abaixo.



Esquema 20. Mecanismo de síntese de um triazol fungicida.

O fármaco fluconazol **29**, utilizado como antifúngico, é produzido da seguinte forma (Clayden, 2012):

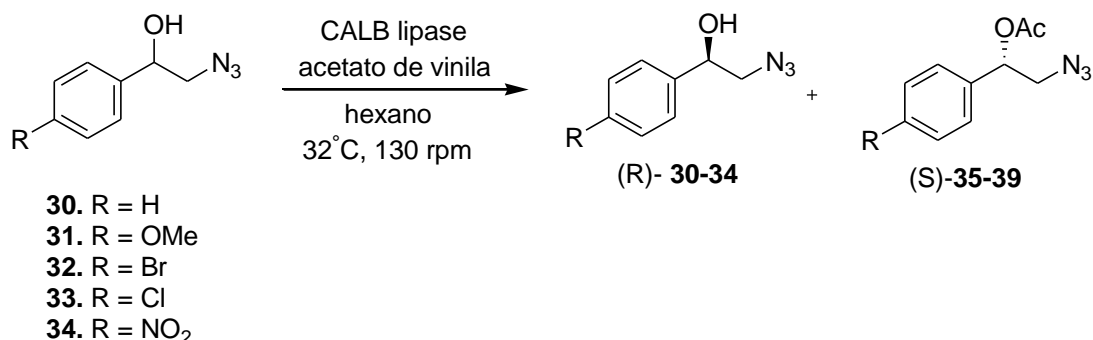


Esquema 21. Síntese do fluconazol **29**.

Compostos quirais do tipo β -azidoálcoois foram relatados para a síntese de diversos triazóis. Essas substâncias constituem agentes terapêuticos promissores para o tratamento de infecções fúngicas. Derivados de triazóis quirais exibem maior propriedades antifúngicas e antibactericidas que os triazóis não quirais (Porto, 2013).

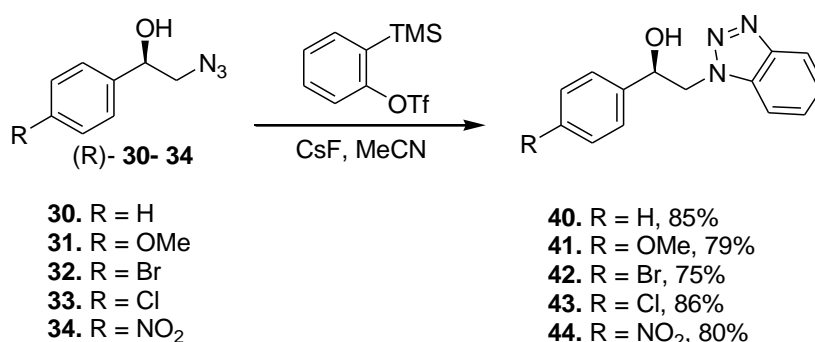
Segundo o trabalho de Porto e colaboradores, é possível sintetizar azidas quirais a partir de resolução cinética, empregando o (\pm)- β -azidofeniletanol **30-34**, CALB (*lipase* de *Candida antarctica*), acetato de vinila e hexano como apresenta a **Tabela 1** abaixo.

Tabela 1. Síntese de azidas quirais.



Entrada	ee(%)	R(%)	Entrada	ee(%)	R(%)
30	>99	48	35	>99	48
31	>99	44	36	>99	45
32	70	55	37	>99	38
33	>99	46	38	>99	48
34	49	65	39	>99	24

Dando prosseguimento ao trabalho desenvolvido, os (R)- β -azidofeniletanóis **30-34** foram submetidos a uma reação de ciclização [3+2] com o 2-(trimetilsilil)feniltriflato e CsF em acetonitrila à temperatura ambiente, produzindo 1,2,3-benzotriazóis quirais **40-44** em bons rendimentos - **Esquema 22** (Porto, 2013). A cicloadição [3+2] envolvendo azidas e arenos quirais pode ser considerada um extensão versátil da *Click Chemistry*, a partir da síntese dos benzotriazóis quirais. Estes triazóis são conhecidos por possuírem propriedades biológicas importantes, tais como atividades: antimicrobiana, anti-inflamatória, analgésica e anticâncer (Suma, 2012).

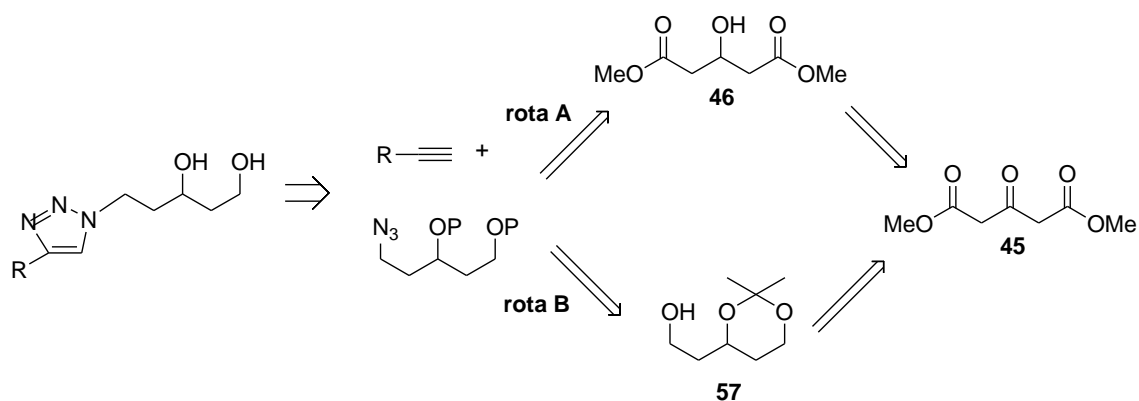


Esquema 22. Síntese dos benzotriazóis a partir de (R)- β -azidofeniletanóis **30-34**.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Triazóis com potencial atividade antileishmania

Foram desenvolvidas duas rotas sintéticas A e B, sendo que ambas conduziram a um mesmo produto com potencial atividade biológica – o álcool-triazol (**Esquema 23**).



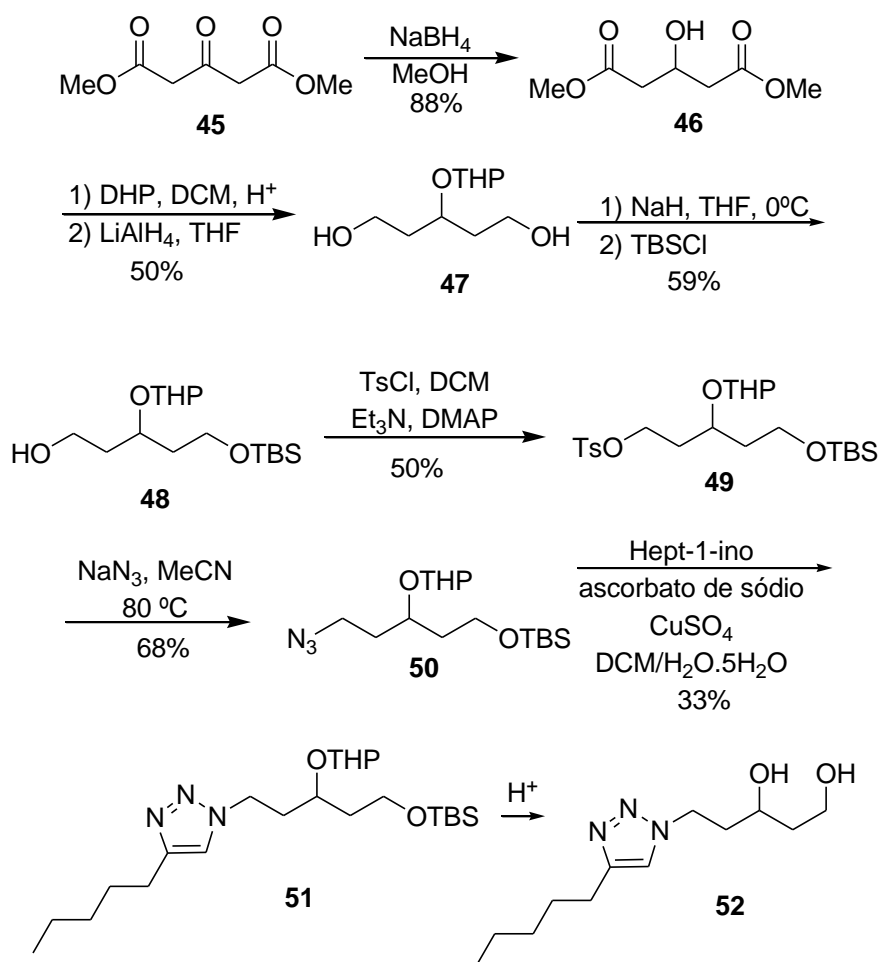
Esquema 23. Rota retrossintética.

Convém salientar que essas metodologias de síntese levaram em consideração alguns aspectos como:

- ✓ Utilização de materiais de partida comercialmente disponíveis;
- ✓ Facilidade na execução das reações;
- ✓ Elaboração de rotas sintéticas que contemplem o menor número possível de etapas.

4.1.1 Rota Sintética A

O esquema geral da rota sintética A previu o uso do 3-oxo-glutarato de dimetila (**45**) utilizado como precursor da síntese até a formação do triazol **52**. Essa rota foi dividida em sete etapas com os rendimentos apresentados no **Esquema 24** a seguir.



Esquema 24. Rota Sint\u00e9tica A.

A rota A iniciou pela redu\u00e7\u00e3o quimiosseletiva do 3-oxo-glutarato de dimetila (**45**) em metanol seco na presen\u00e7a do agente redutor NaBH_4 (Victor, 2011). Repetiu-se a rea\u00e7\u00e3o duas vezes sob as mesmas condi\u00e7\u00f5es a fim de se obter uma maior quantidade do produto 3-hidr\u00f3xi-glutarato de dimetila (**46**). Esse produto foi visualizado qualitativamente atrav\u00e9s da CCD em gel de s\u00edlica: a mancha relativa ao produto mostrou-se com menor R_f (produto mais polar) do que a do reagente de partida (reagente mais apolar), al\u00e9m do aparecimento da banda referente ao estiramento da hidroxila no espectro no IV em 3347 cm^{-1} (**Figura 6**). Pelo espectro de RMN de ^{13}C na **Figura 7**, verifica-se o aparecimento de quatro sinais, visto que essa mol\u00e9cula apresenta um plano de simetria no carbono diretamente ligado \u00e0 hidroxila. A carbonila est\u00e1 na regi\u00e3o de 172,1 ppm, o carbono met\u00ednico em 64,6 ppm e a metila em 51,8 ppm. O quinteto em 4,45 ppm no espectro de RMN de ^1H \u00e9 referente ao hidrog\u00eanio met\u00ednico (**Figura 8**).

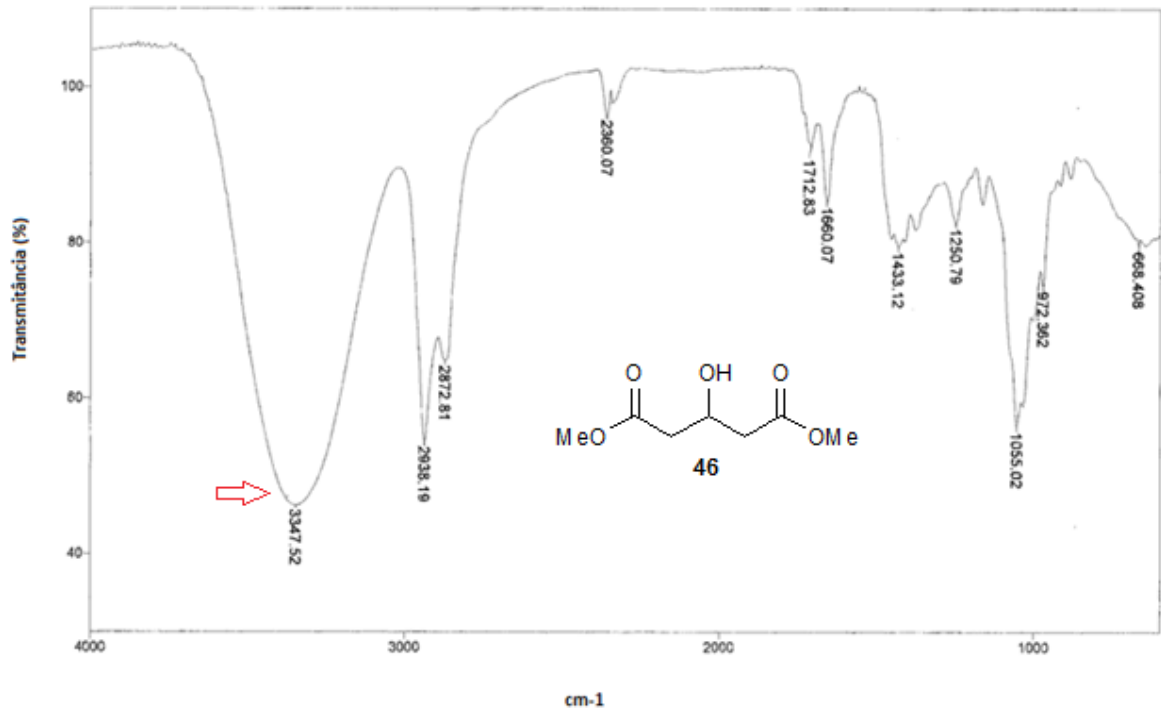


Figura 6. Espectro no IV do 46 (filme).

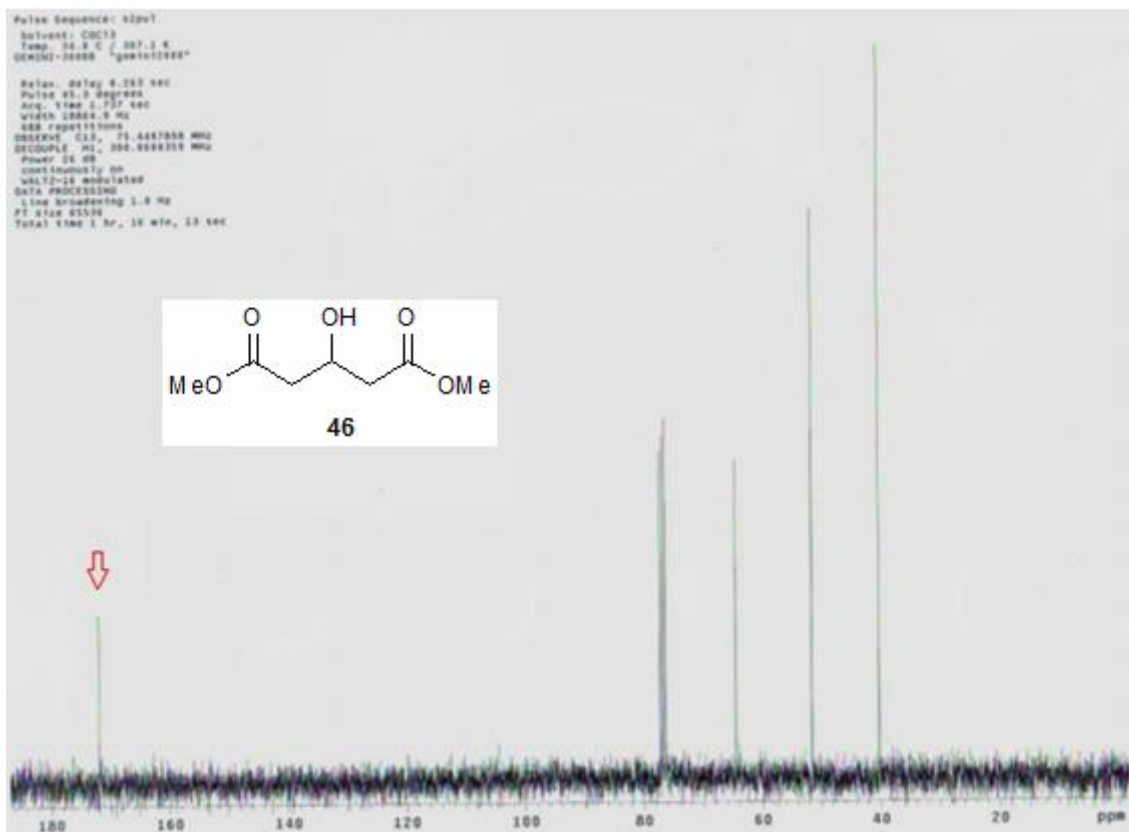


Figura 7. Espectro de RMN de ¹³C do 46 (CDCl₃, 75 MHz).

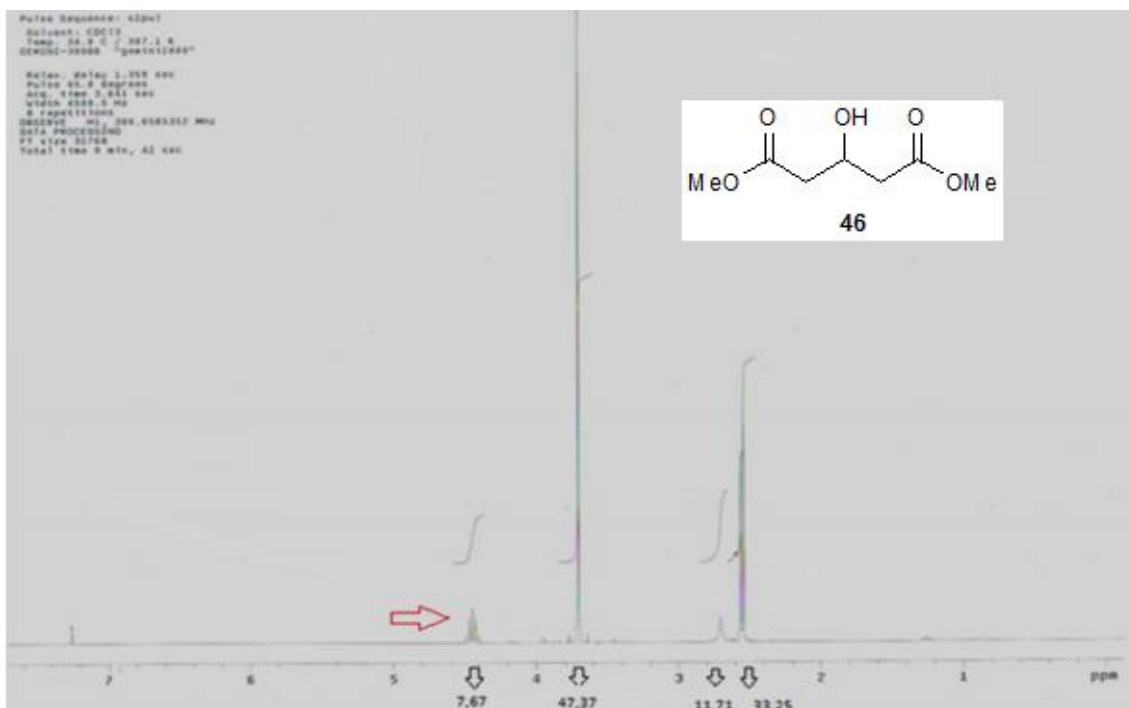
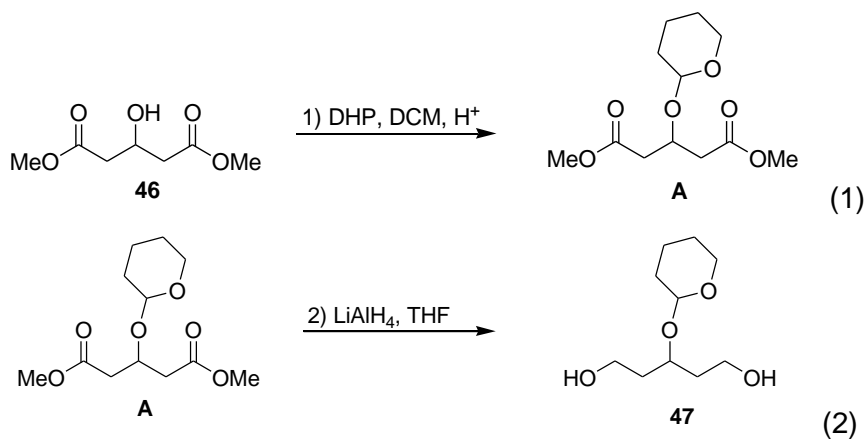


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H do **46** (CDCl_3 , 300 MHz).

A síntese posterior consistiu em duas etapas sem a purificação do intermediário **A** como as enumeradas no **Esquema 25**:

- 1) proteção da hidroxila secundária de **46** com o diidropirano;
- 2) redução do éter THP empregando o LiAlH_4 , que conduziu a formação do 3-OTHP pentanodiol **47** (Mori, 1987).

A sequência teve por objetivo realizar uma quimiodiferenciação entre as hidroxilas em **47**; uma vez que a hidroxila secundária foi protegida com THP e as duas hidroxilas primárias ficaram livres, após a redução com o uso do LiAlH_4 .



Esquema 25. Síntese do diol THP **47**.

A formação do **47** pode ser comprovada pela análise dos espectros no IV, de RMN de ^{13}C e ^1H (Figuras 9 a 11). A banda larga e intensa em torno de 3375 cm^{-1} corresponde ao estiramento das duas hidroxilas do 3-OTHP pentanodiol **47** (Figura 9). O sinal em torno de 100 ppm no espectro de RMN de ^{13}C corresponde ao carbono ligado aos dois oxigênios. Isso é devido ao maior efeito indutivo promovido pelos oxigênios vizinhos, que desprotege esse carbono, resultando em um maior deslocamento químico – característico de estruturas do éter-THP – Figura 10.

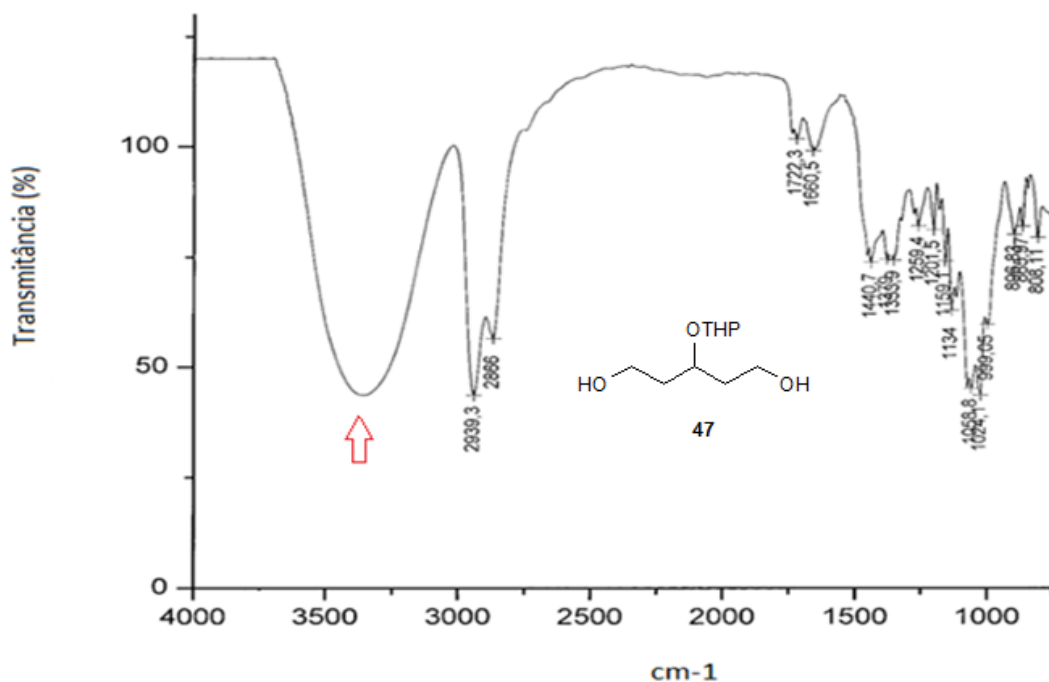


Figura 9. Espectro no IV de **47** (filme).

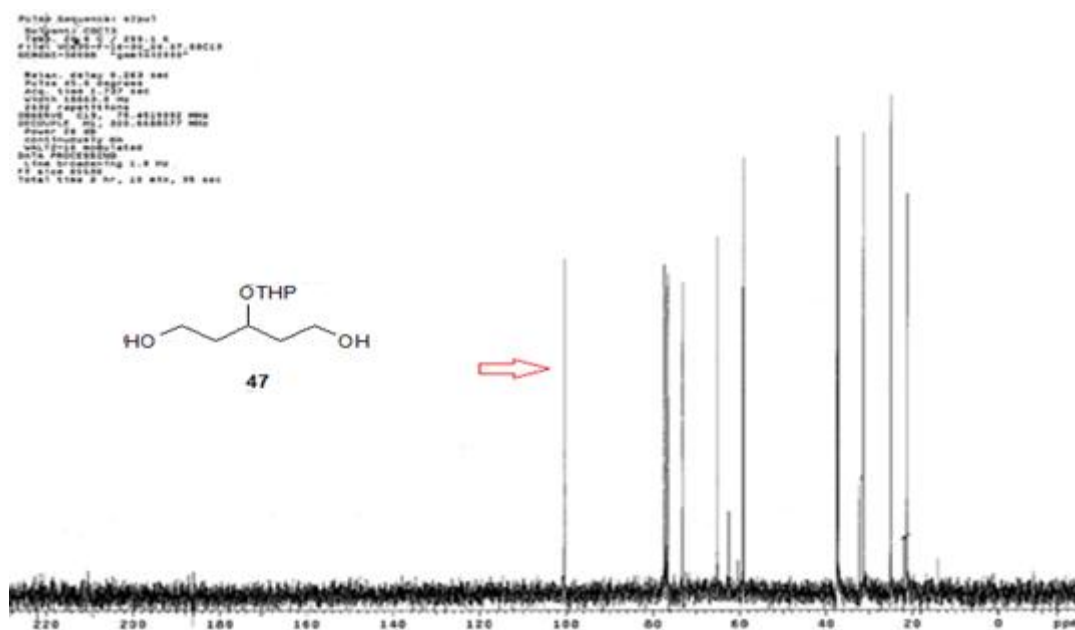


Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C do **47** (CDCl_3 , 75 MHz).

Na análise do espectro de RMN de ^1H da **Figura 11**, pode-se observar que o hidrogênio diretamente ligado a este carbono, localizado entre os dois oxigênios do tetraidropirano em 4,60 ppm.

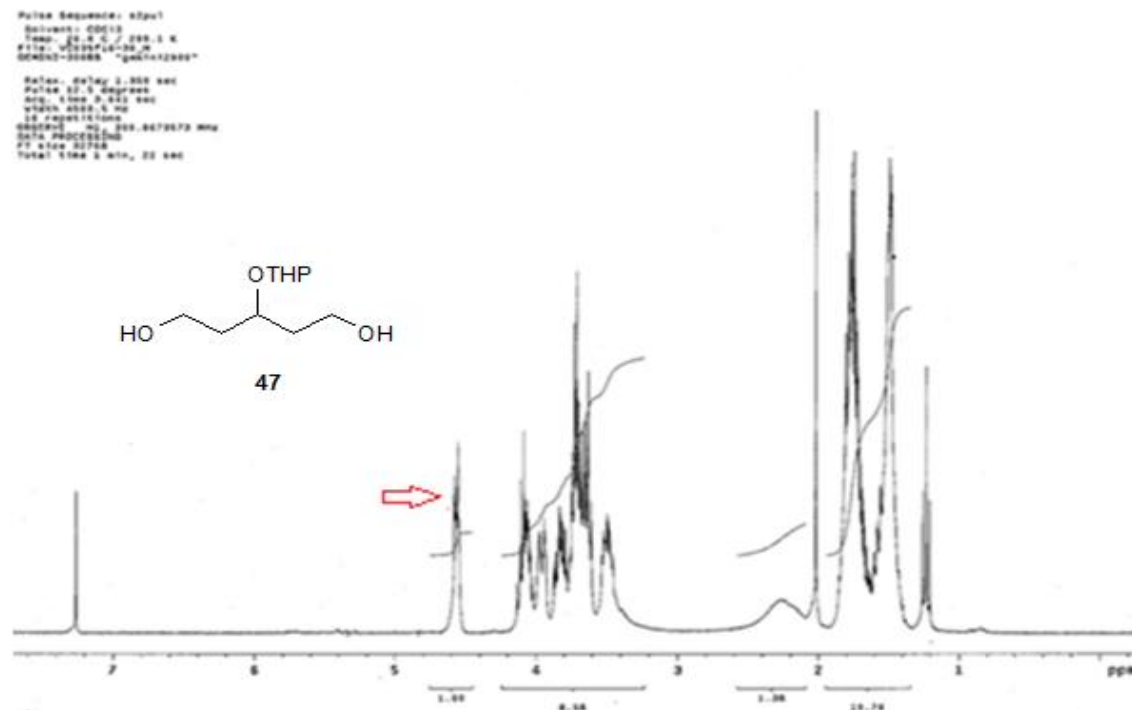
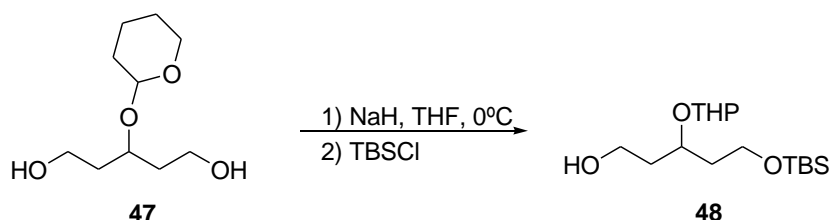


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H do **47** (CDCl_3 , 300 MHz).

De posse do diol simétrico **47**, realizou-se a monosililação seletiva. A metodologia empregada foi descrita por McDougal e colaboradores (1986) e baseia-se na insolubilidade em THF do monoalcóxido formado pela ação de 1 (um) equivalente de NaH em relação ao diol. O alcóxido gerado como intermediário foi tratado com o agente sililante (TBSCl), fornecendo o álcool protegido **48**. Essa etapa foi repetida duas vezes, sob diferentes tempos de reação como apresenta a **Tabela 2**.

Tabela 2. Monosililação do diol O-THP **47**.



Entrada	Equiv. NaH	Equiv. TBSCl	T (h)	R(%)
1	1	1	2	16
2	1	1	4	59

Pode-se observar pela **Tabela 2** que ao dobrar o tempo de reação, o rendimento obtido foi praticamente quatro vezes maior.

A formação do intermediário monosililado **48** foi comprovada pela permanência da banda correspondente ao estiramento de OH em 3406 cm^{-1} e do estiramento C-Si próxima a região corresponde a 1500 cm^{-1} no espectro no IV (**Figura 12**).

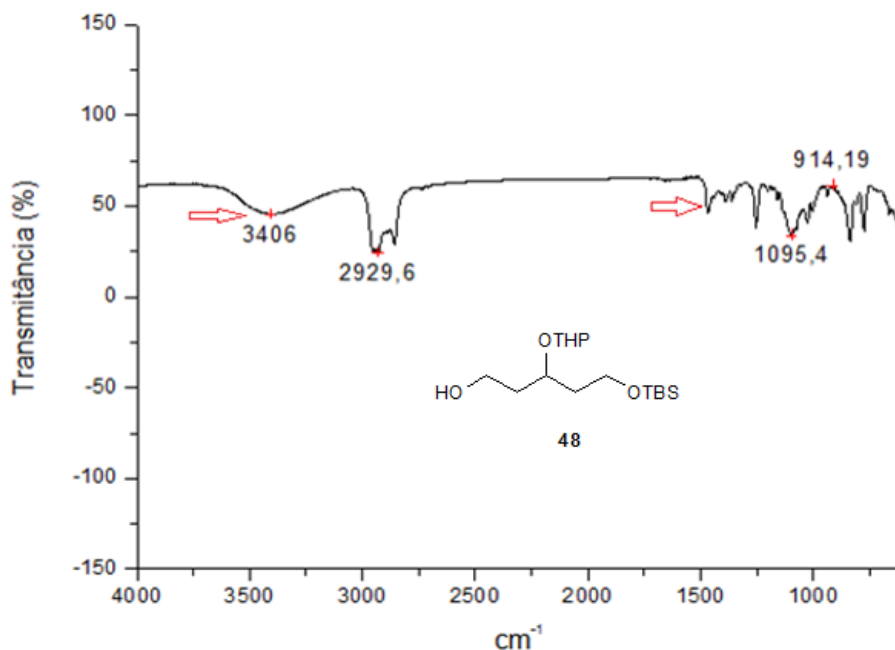


Figura 12. Espectro no IV do **48** (filme).

De posse da estrutura com a hidroxila secundária protegida, a hidroxila livre foi transformada num grupo tosila, utilizando-se o TsCl na presença de DMAP e Et_3N em DCM, levando à formação de **49**. A visualização do produto foi realizada em CCD em gel de sílica: a mancha do produto tosilado mostrou-se com maior R_f (produto mais apolar) que **48**. Tanto a etapa de tosilação quanto a etapa anterior (monosililação) não foi possível a obtenção dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos produtos obtidos, pois o equipamento de RMN estava em manutenção.

O grupo tosila foi removido na reação seguinte pelo ataque da azida de sódio. Submeteu-se essa reação em refluxo de acetonitrila durante 24 h na temperatura entre $70\text{-}75^\circ\text{C}$. Houve a formação de uma suspensão sólida de cor branca, purificada por coluna cromatográfica em gel de sílica e a azida **50** foi visualizada qualitativamente através da CCD em gel de sílica. Esse produto **50** pode ser identificado no espectro no I.V (**Figura 13**) a partir da banda em 2077 cm^{-1} , que corresponde ao estiramento de N-N (grupo azida).

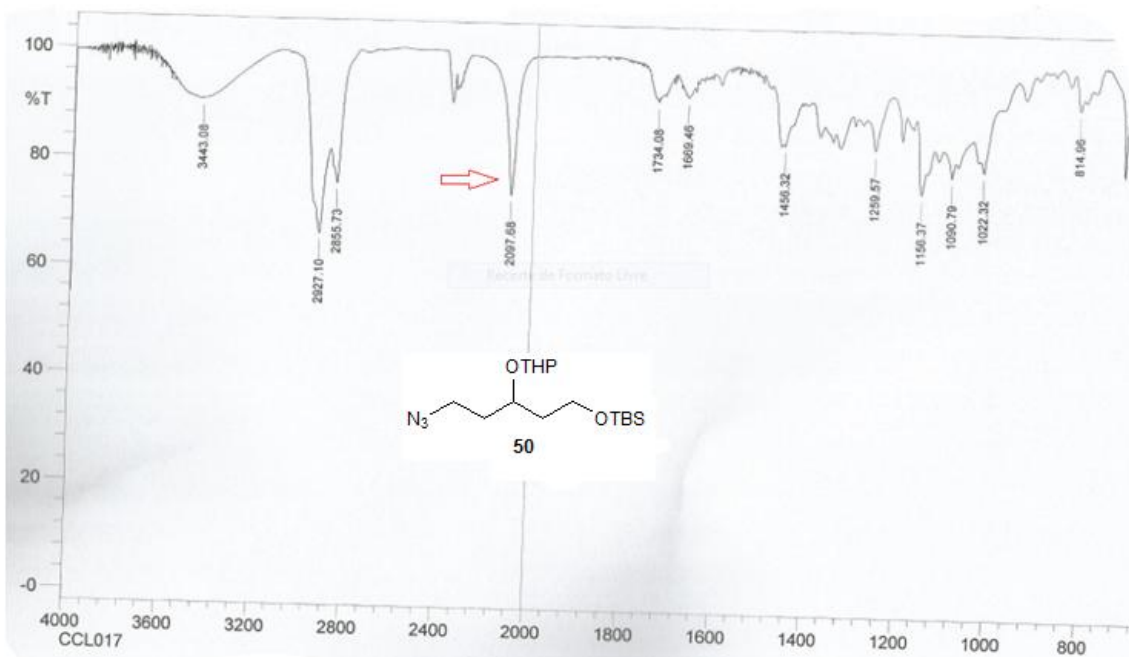


Figura 13. Espectro no IV do **50** (filme).

Pelo espectro de RMN de ^{13}C (Figura 14) do produto obtido, é possível verificar que ainda a presença do grupo tosila remanescente, por conta dos sinais em torno de 130 ppm.

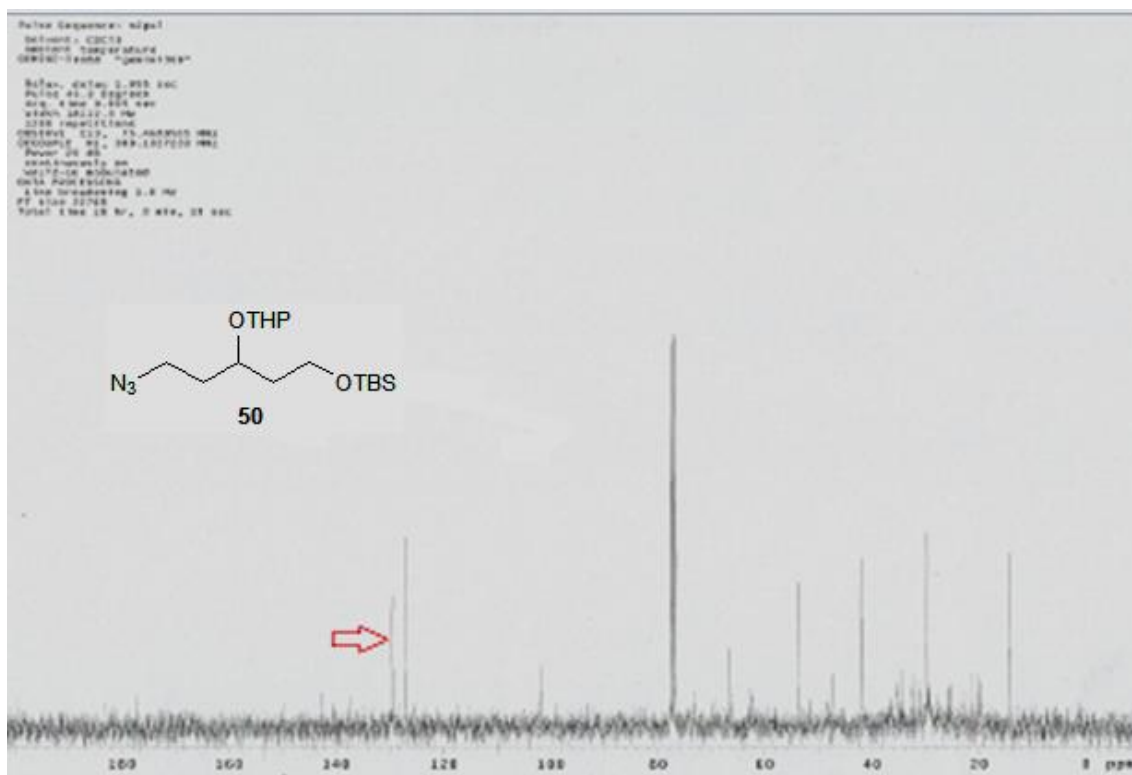


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C do **50** (CDCl_3 , 75 MHz).

O espectro de RMN de ^1H (**Figura 15**) corrobora a presença do grupo tosila em razão dos dubletos em 7,30 ppm e 7,70 ppm.

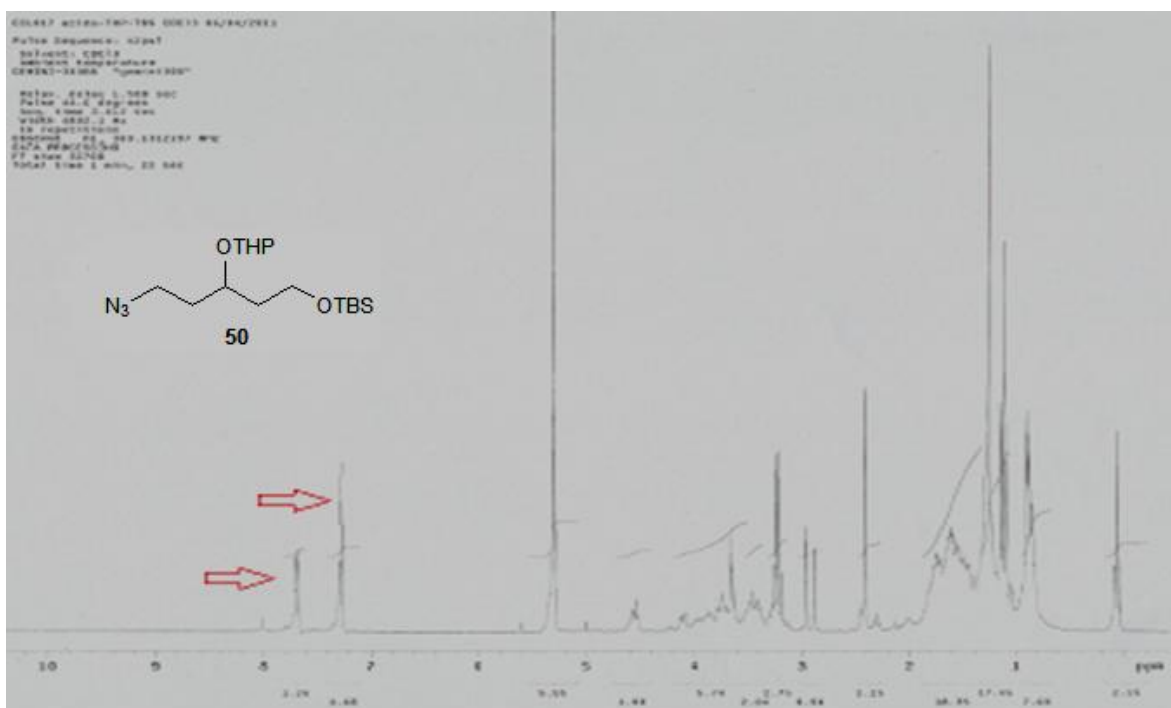
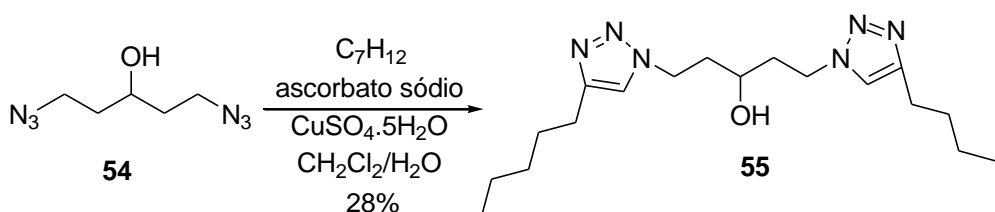


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do **50** (CDCl_3 , 300 MHz).

A cicloadição da azida **50** com o hept-1-ino (**53**) – reação *Click* – para a obtenção do álcool-triazol **51** ocorreu com 33% de conversão. Entretanto, o produto obtido apresentou impurezas a partir da análise do espectro de RMN de ^{13}C e ^1H e houve a remoção direta dos grupos protetores –THP e –TBS.

Em paralelo, foi realizada uma reação teste (**Esquema 26**) no intuito de averiguar a eficiência da reação *Click* com procedimento semelhante ao desenvolvido por Nierengarten e colaboradores em 2008.



Esquema 26. Síntese do álcool-bistriazol **55**.

Foi fornecida a diazida **54**, obtida a partir da reação com CH_3CN e NaN_3 , e com isso foi possível a realização da CuAAC. Utilizou-se o hept-1-ino (**53**) e a diazida **54** em uma mistura heterogênea de DCM e água, CuSO_4 pentahidratado como

catalisador e adição de ascorbato de sódio. Como resultado, houve a formação do álcool-bistriazol **55**, sólido branco com P.F entre 107-110°C. A banda de estiramento da hidroxila em 3374cm⁻¹ e a ausência da banda de estiramento N-N de azida **54** na região de 2100-2000 cm⁻¹ comprovam o composto **55** na **Figura 16**. O singlete em 7,24 ppm no espectro de RMN de ¹H do único hidrogênio na posição 5 do anel triazólico (**Figura 17**), além do *ddt* dos hidrogênios do grupo metilênico ligados diretamente ao anel triazólico (**Figura 18**) confirmam o bistriazol obtido.

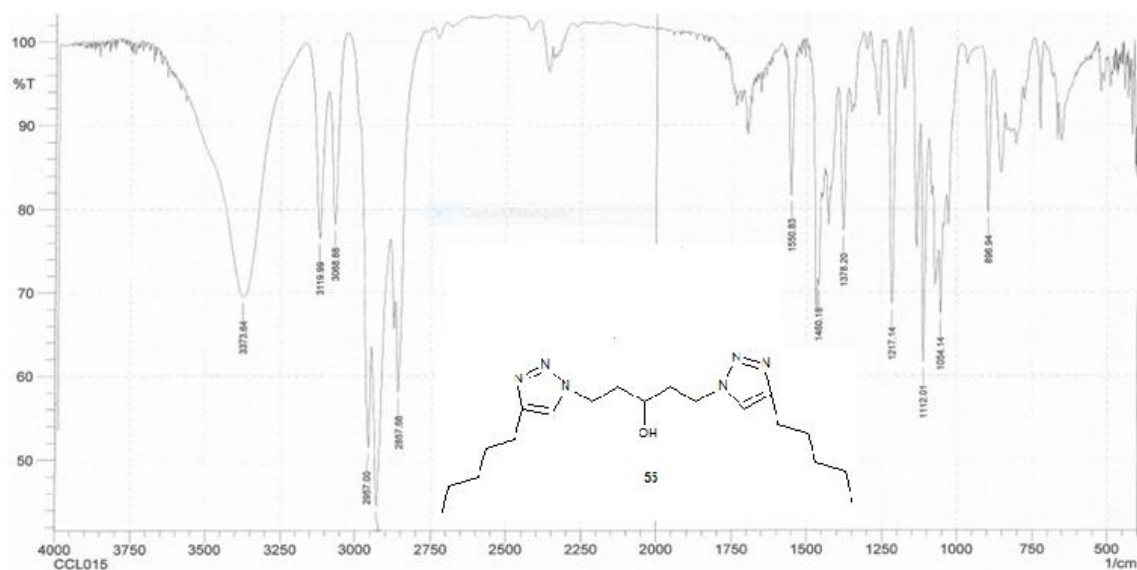


Figura 16. Espectro no IV do álcool-bistriazol **55** (KBr).

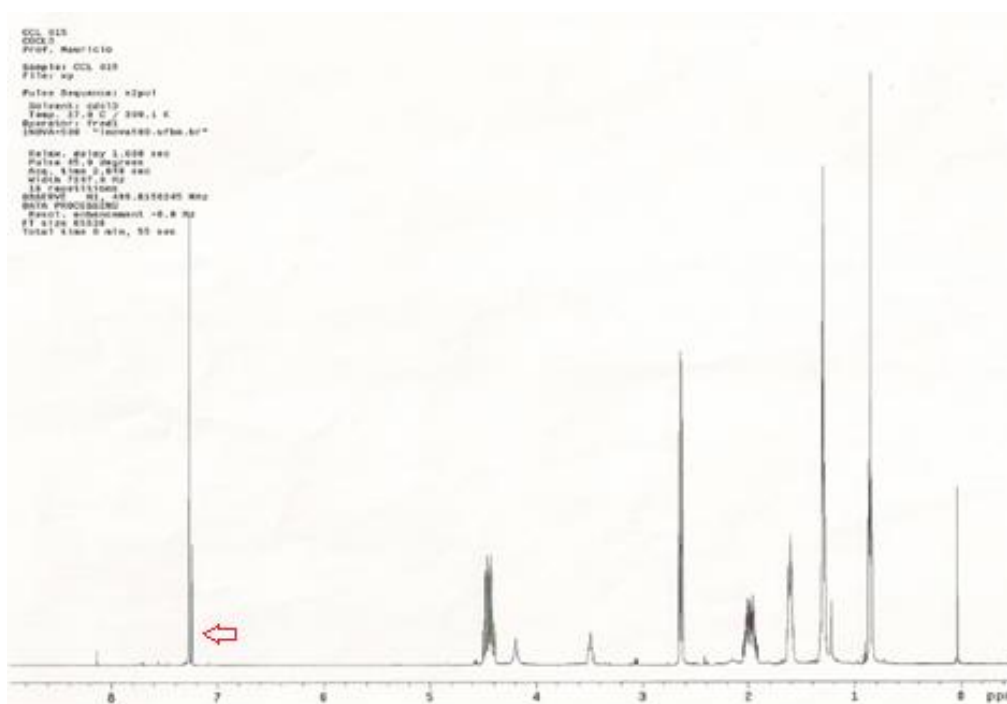


Figura 17. Espectro de RMN de ¹H de **55** (CDCl₃, 500 MHz).

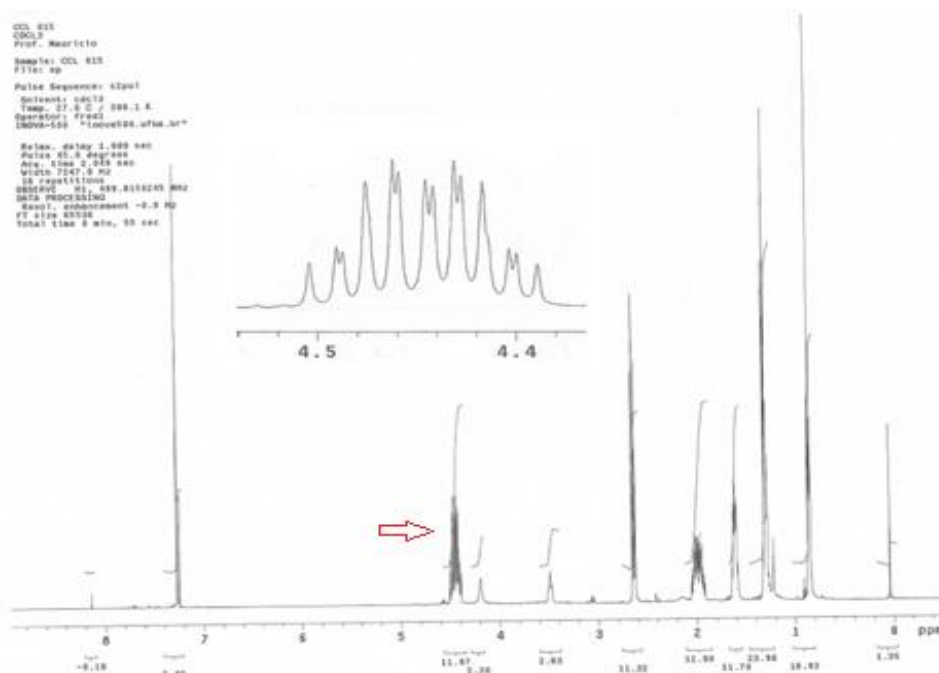


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H de **55** (CDCl_3 , 500 MHz).

Em relação ao espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), pode-se verificar que o carbono na posição 4 do anel triázolico é o que apresenta o maior deslocamento químico em 148,6 ppm, devido ao maior efeito anisotrópico do anel triazólico além do efeito *Overhauser*. O carbono na posição 5 do anel triazólico apresenta um deslocamento químico igual a 121,3 ppm (**Figura 19**).

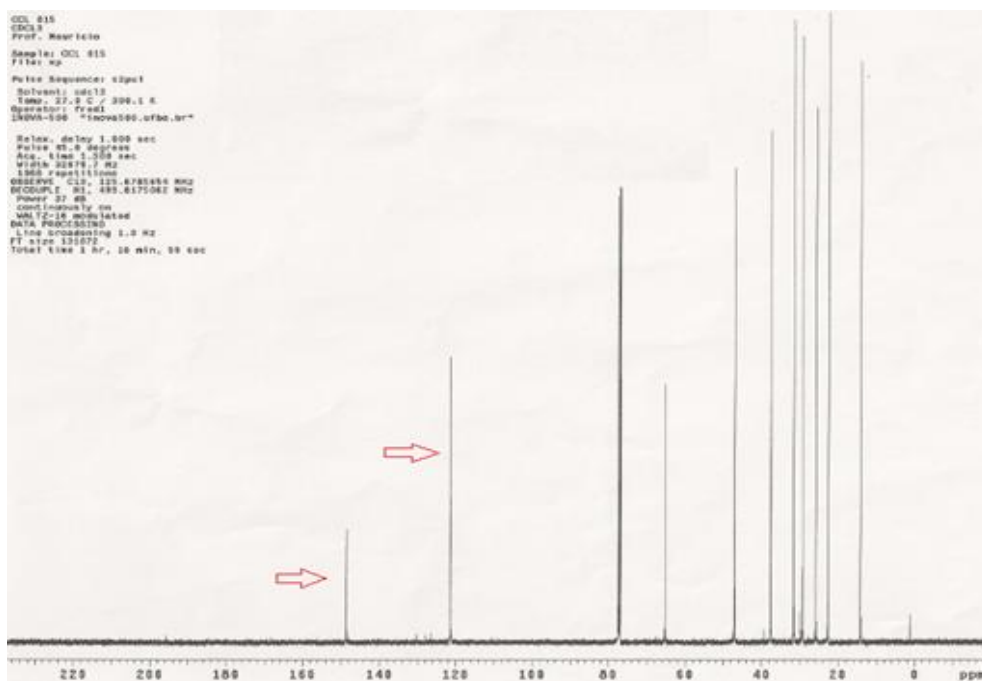
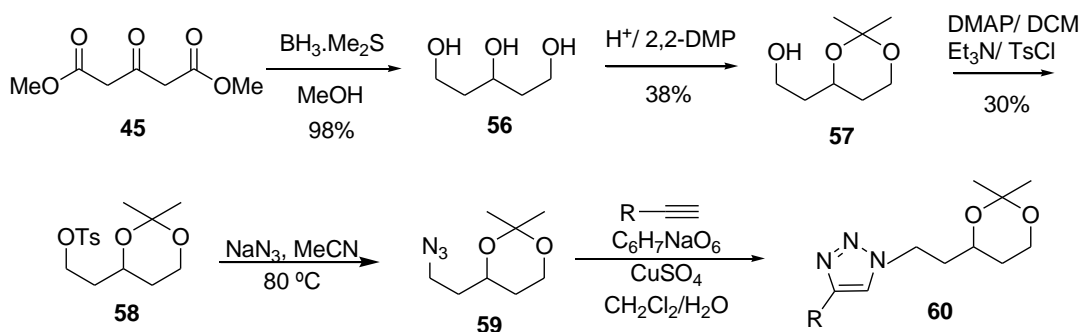


Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C de **55** (CDCl_3 , 125 MHz).

4.1.2. Rota Sintética B

O esquema geral da rota sintética B previu o uso do 3-oxo-glutarato de dimetila (**45**) utilizado como precursor da síntese até a formação do triazol **60**. Essa rota foi dividida em cinco etapas com os rendimentos apresentados no **Esquema 27** abaixo.



Esquema 27. Rota Sintética B.

A síntese iniciou pela redução total de (**45**) através do uso da $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, permitindo uma rota eficiente e prática para compostos 1,3,5-oxigenados (Victor, 2011). Essa foi a metodologia empregada com frequência pelo grupo de Pesquisa em Síntese Química e Bioatividade Molecular (GPSQ) por apresentar como principal vantagem a obtenção de alto rendimento (98%) nessa etapa. O triol **56** foi identificado no espectro de RMN de ^{13}C pela presença de apenas três sinais na região abaixo de 70 ppm devido à molécula apresentar um plano de simetria em C3 – **Figura 20**. No espectro de RMN de ^1H , é possível identificar a presença de um multipletto entre 4,05-3,92 ppm do carbono carbinólico – **Figura 21**.

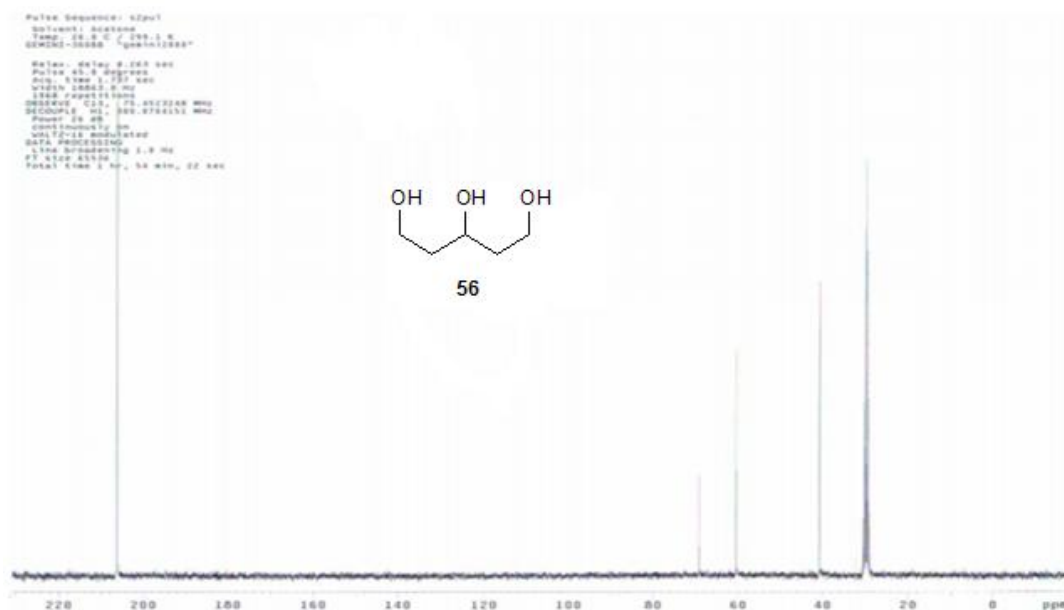


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C do triol **56** (CD_3OD , 75 MHz).

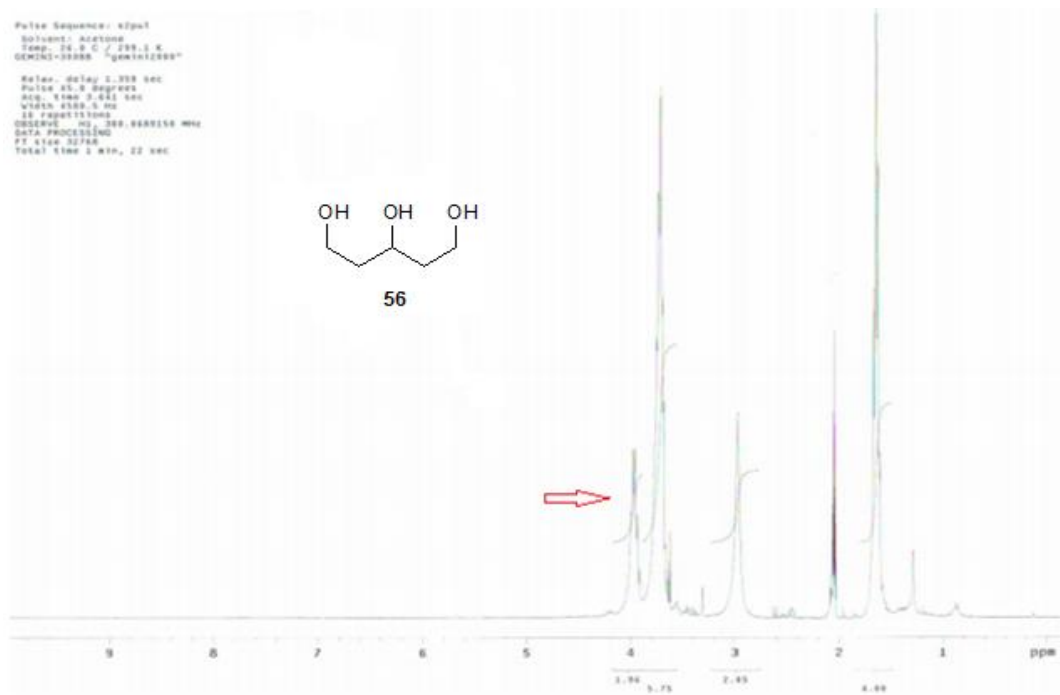
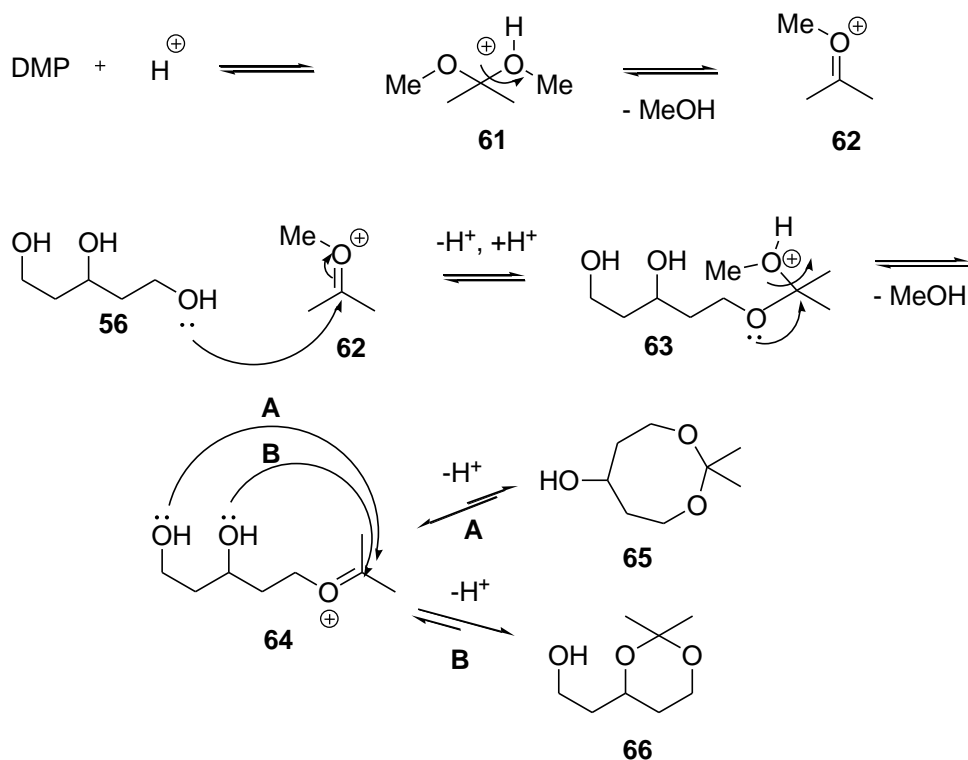


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H do triol **56** (CD_3OD , 300 MHz).

A próxima etapa foi a proteção como cetal das hidroxilas C1 e C3 (Kitching, 1995; Linhardt, 2010). A reação foi realizada com 2,2-DMP em DCM e APTS como catalisador. O **Esquema 28** apresenta um mecanismo simplificado que justifica essa síntese.

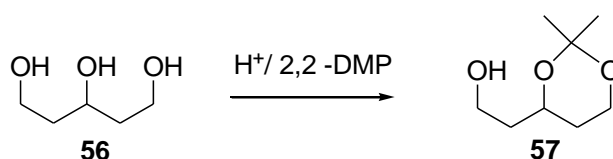


Esquema 28. Mecanismo simplificado da formação do cetal a partir do 1,3,5-triidróxi-pentano.

De acordo com o esquema acima, a segunda etapa consiste no ataque da hidroxila primária do carbono da carbonila da cetona substituída. Etapas subsequentes mostram que a segunda adição acontece com a hidroxila secundária para formar um anel de 6 membros (produto termodinamicamente mais estável) – caminho **B** - ao invés da hidroxila primária, que embora seja mais nucleofílica e essa segunda adição ocorra de forma mais rápida, o produto obtido (anel de 8 membros) apresenta alta tensão anelar – caminho **A**.

Essa reação foi realizada também na presença do solvente acetona, na tentativa de aumentar o rendimento da reação. Contudo, o rendimento obtido foi igual a 35%. Utilizou-se o catalisador PPTS em substituição do APTS, mas o rendimento encontrado foi inferior (24%). Já com o uso do CSA, o rendimento manteve-se igual ao do APTS (38%). Outra alternativa foi o uso da peneira molecular de 4 Å. Contudo, o rendimento resultante foi incipiente. A **Tabela 3** representa as tentativas de preparação do cetal **57**.

Tabela 3. Reação de cetalização.



Entrada	Catalisador	mmol do catalisador	T (dias)	R (%)
1	APTS	0,462	1	26
2	PPTS	0,218	5	24
3	APTS	0,177	5	21
4	PPTS	0,332	5	4
5	CSA	0,314	5	38
6	APTS (s/DCM)	0,329	3	37
7	CSA (s/DCM e c/acetona)	0,359	4	35

O cetal obtido foi identificado a partir da análise dos dados nos espectros no IV, RMN de ^{13}C e ^1H (**Figuras 22 a 24**). É possível identificar o estiramento da ligação C-O em 1382 cm^{-1} no espectro no IV de **57** – **Figura 22**. O carbono do cetal foi identificado pela presença do sinal em 98,5 ppm no espectro de RMN de ^{13}C . É o carbono mais desprotegido por conta do efeito indutivo dos dois oxigênios adjacentes que ocasiona um maior deslocamento químico – **Figura 23**. O hidrogênio do carbono carbinólico está representado por um multiplete em 4,15 ppm no espectro de RMN de ^1H – **Figura 24**.

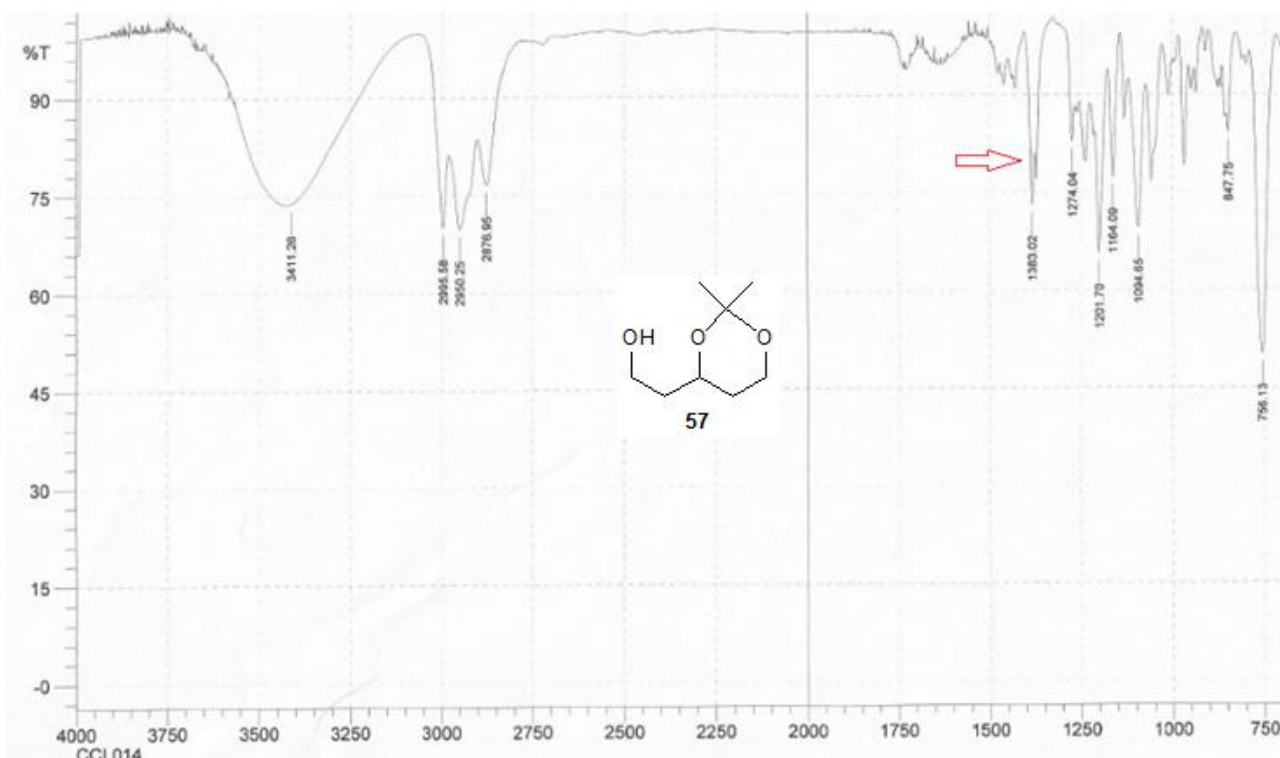


Figura 22. Espectro no IV do cetal **57** (filme).

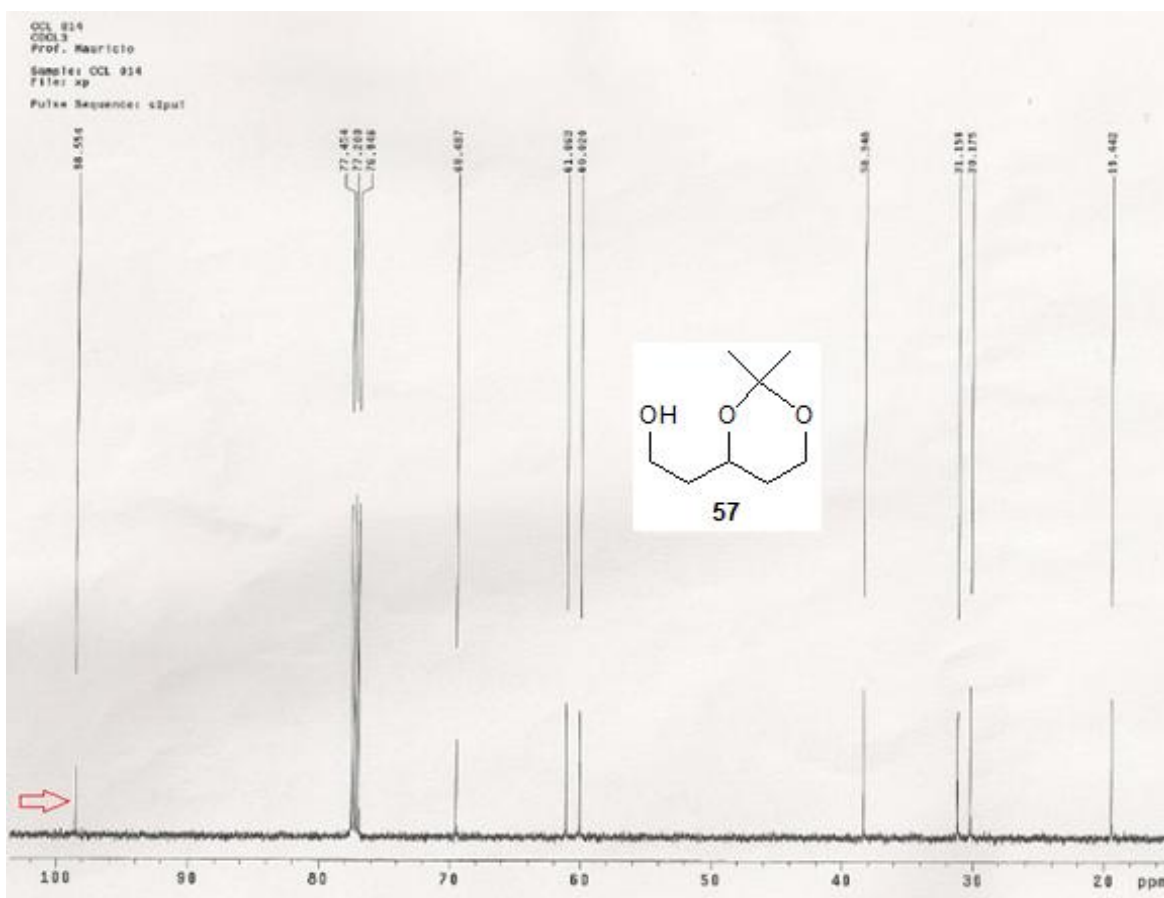


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C do cetal **57** (CDCl_3 , 75 MHz).

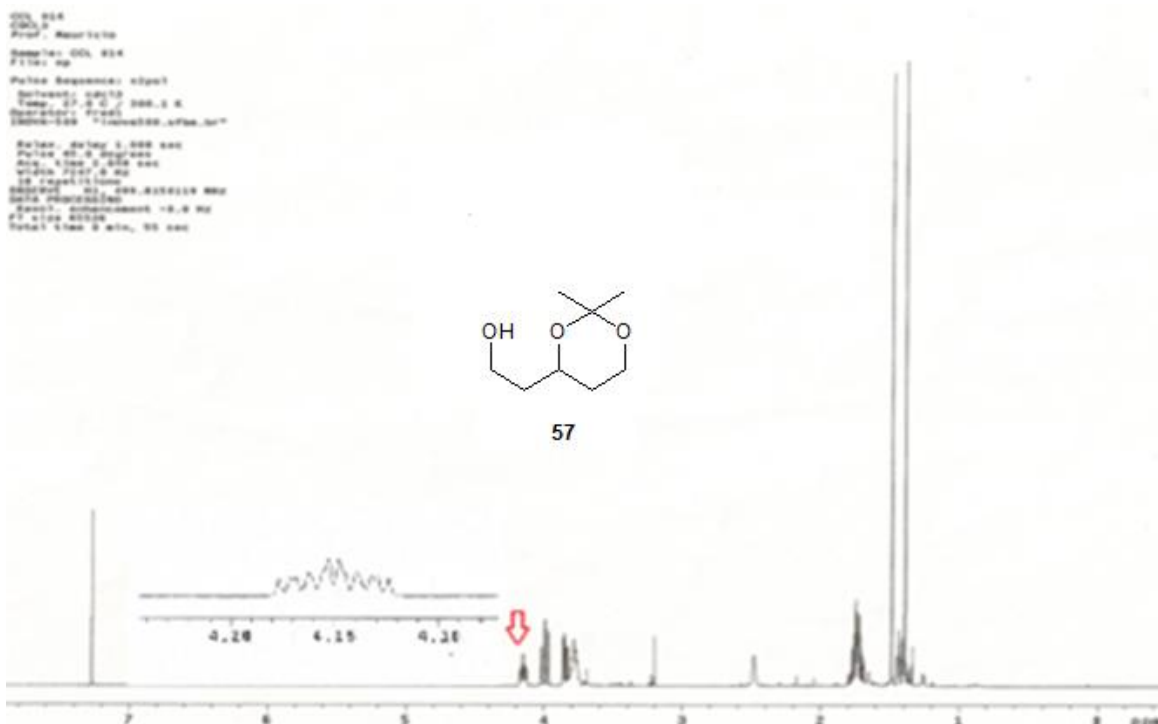


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H do cetal **57** (CDCl_3 , 300 MHz).

A etapa seguinte consistiu na tosilção da hidroxila primária no cetal **57** na presença de DMAP e Et_3N , sob refluxo em DCM. O produto **58** obtido nesta etapa foi visualizado qualitativamente através da CCD em gel de sílica: a mancha relativa ao produto **58** mostrou-se com maior R_f (mais apolar) do que a do cetal **57**. Pelo espectro de I.V do produto tosilado **58**, é possível identificar a banda remanescente do estiramento da hidroxila em torno de 3400 cm^{-1} . Entretanto, os sinais do grupo tosilato estão presentes em 1599 cm^{-1} e 1463 cm^{-1} correspondentes ao estiramento de $\text{C}=\text{C}$ do anel aromático; 968 cm^{-1} correspondente ao grupo $\text{S}=\text{O}$; 816 cm^{-1} correspondente à deformação angular fora do plano de $\text{C}-\text{H}$ do padrão de substituição do benzeno (dissubstituído 1,4) – **Figura 25**. O espectro de RMN de ^{13}C da **Figura 26** apresenta os sinais do grupo tosilato em 130 ppm e 129 ppm, já o sinal relativo ao carbono do cetal próximo a 100 ppm é pequeno. No espectro de RMN de ^1H , os sinais do grupo tosilato estão em 7,90 ppm, e 7,55 ppm que correspondentes aos hidrogênios do anel benzênico dissusbtituídos 1,4 - **Figura 27**.

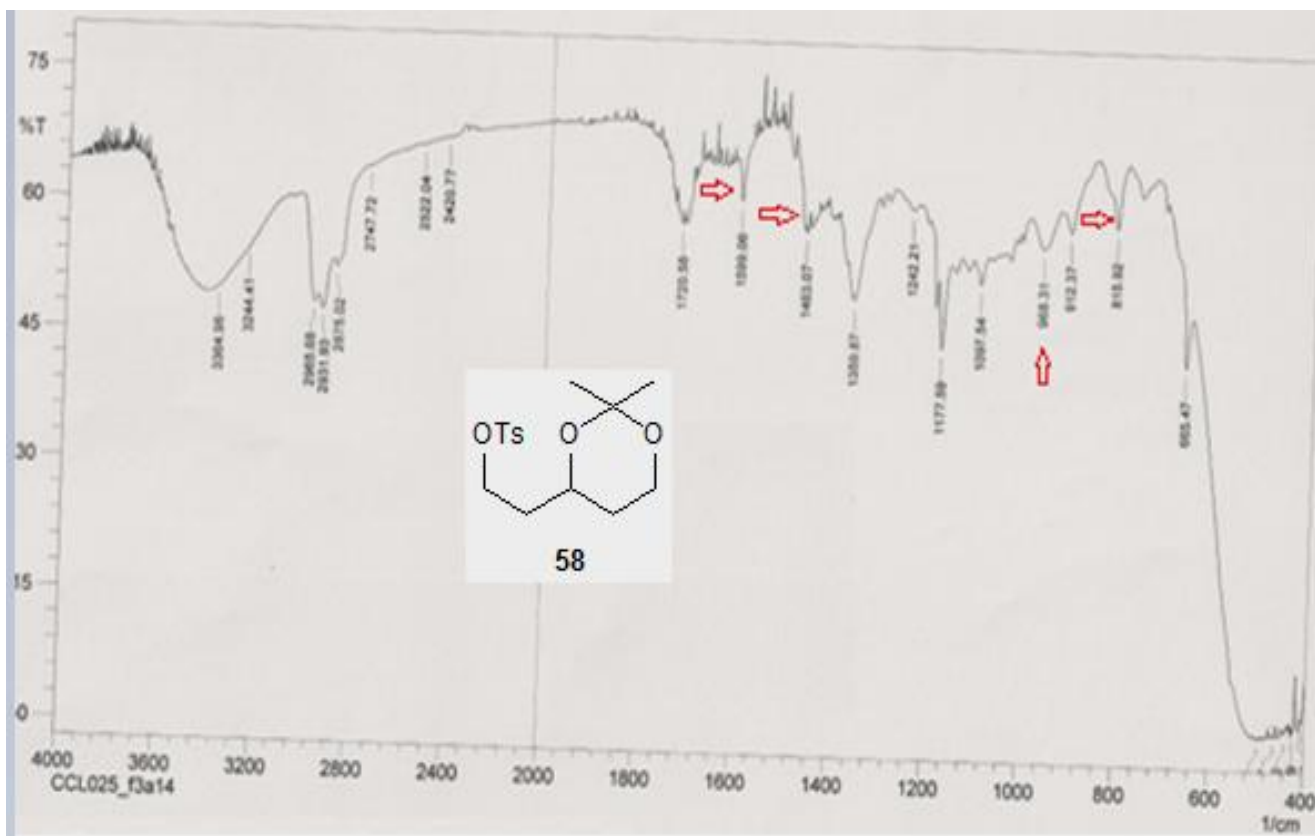


Figura 25. Espectro no IV de **58** (filme).

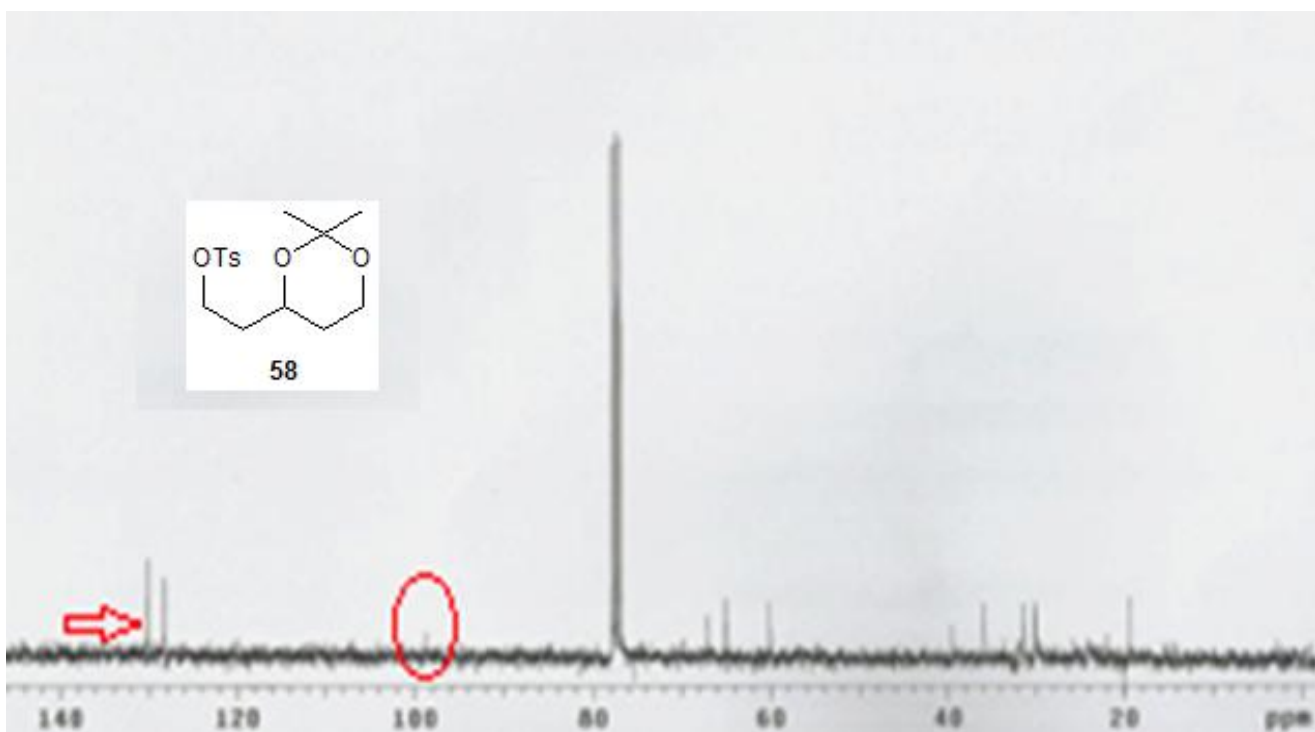


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C do cetal tosilado **58** (CDCl_3 , 75 MHz).

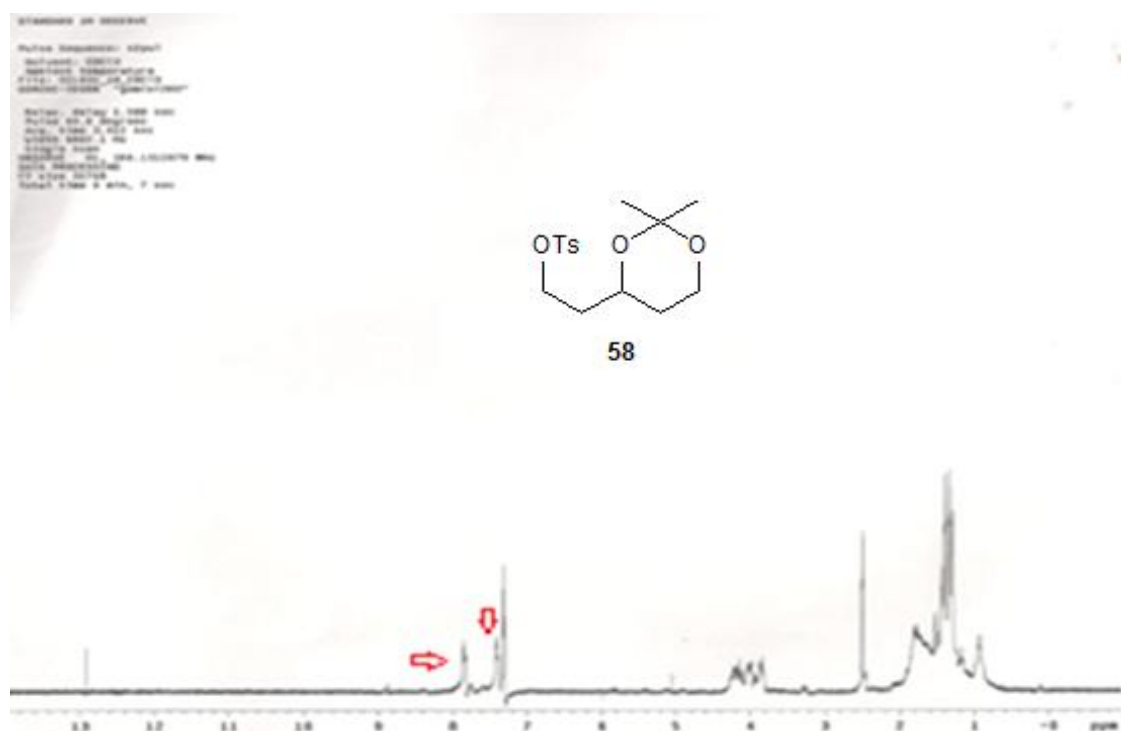
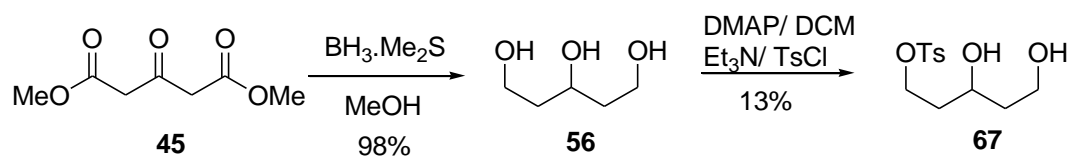


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H do cetal tosilado **58** (CDCl_3 , 300 MHz).

Apesar de ter sido possível identificar o produto da reação de tosilação, as etapas seguintes que consistiam na etapa de formação da azida até a CuAAC não ocorreram em razão do sinal pouco pronunciado do carbono do cetal.

Devido à etapa de formação do cetal na rota sintética B não apresentar rendimentos satisfatórios, foi realizado a síntese do álcool tosilado a partir do triol **56** na tentativa de melhorar esse rendimento, como é apresentado no **Esquema 29** abaixo.



Esquema 29. Síntese alternativa para produção do álcool tosilado.

Apesar do rendimento baixo (13%), o produto obtido foi possível de ser caracterizado por IV, RMN de ^{13}C e ^1H como são apresentados nos espectros (**Figuras 28 a 30**) a seguir. Os sinais do grupo tosila estão presentes no espectro de I.V em 1599 cm^{-1} correspondente ao estiramento de $\text{C}=\text{C}$ do anel aromático; 963 cm^{-1} correspondente ao estiramento do grupo $\text{S}=\text{O}$ (**Figura 28**).

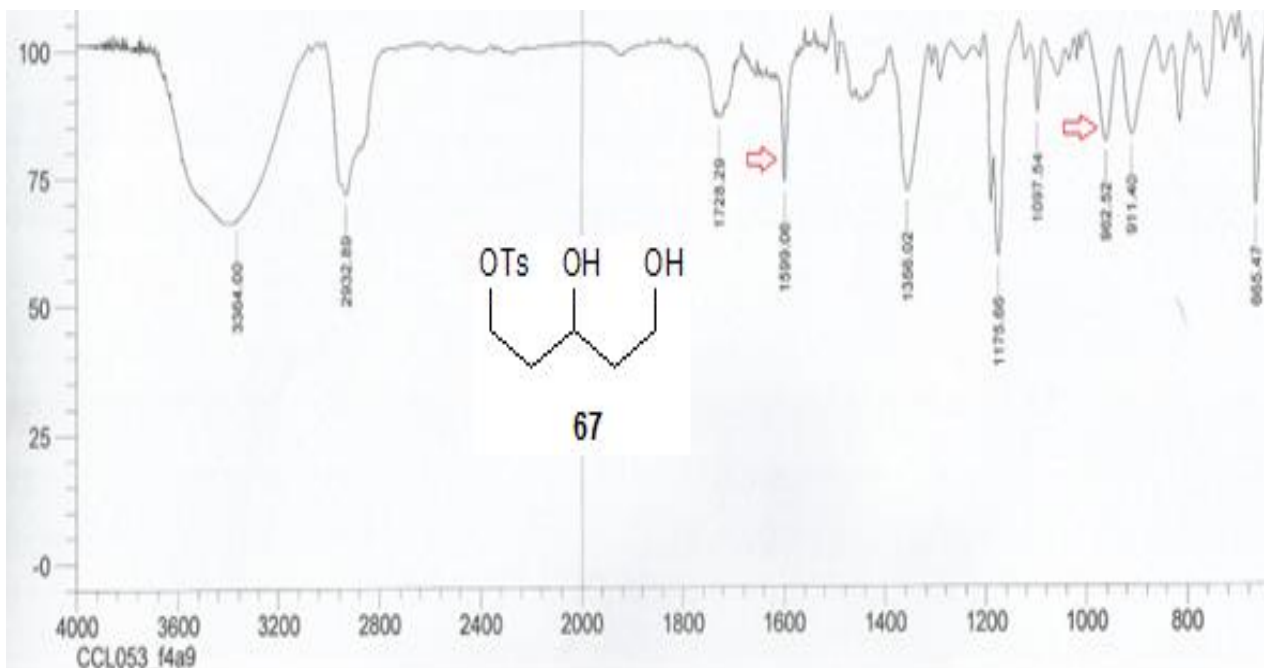


Figura 28. Espectro no IV de **67** (filme).

Todavia, o espectro de RMN de ^{13}C permitiu identificar a presença do grupo tosila através dos sinais na região de 145; 133; 130 e 128 ppm; carbonos alifáticos na região abaixo de 70 ppm – **Figura 29**. No espectro de RMN de ^1H , os sinais dos hidrogênios do grupo tosila estão presentes nos duplo dubletos em 7,70 ppm e 7,30 ppm - **Figura 30**.

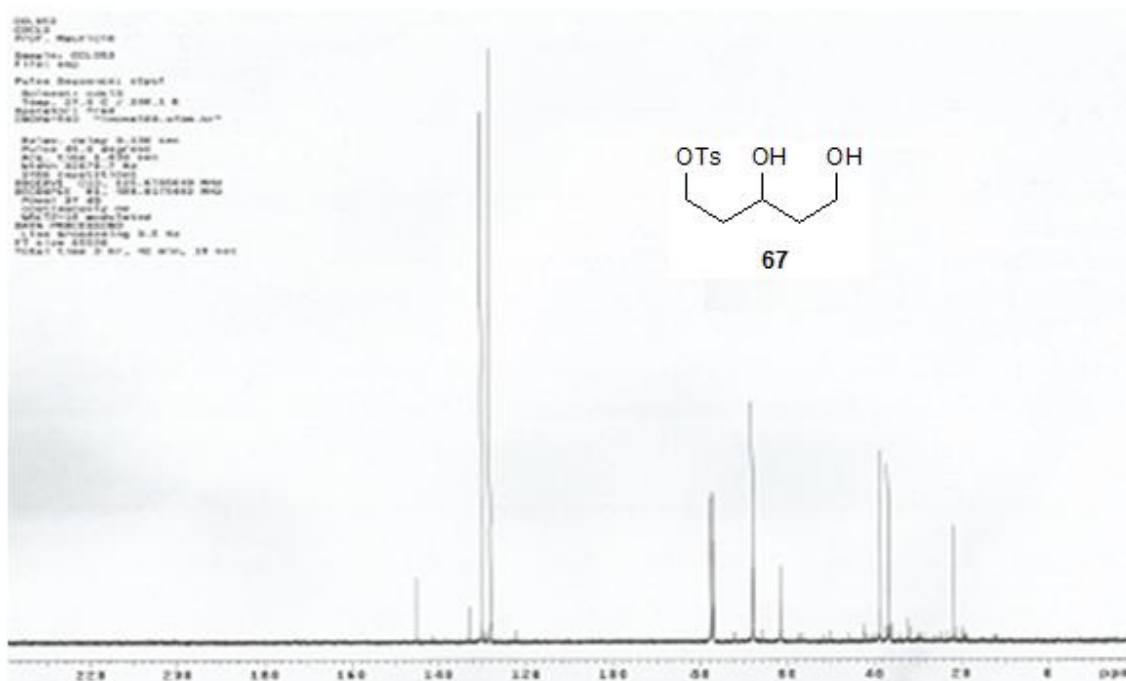


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C do álcool tosilado **67** (CDCl_3 , 125 MHz).

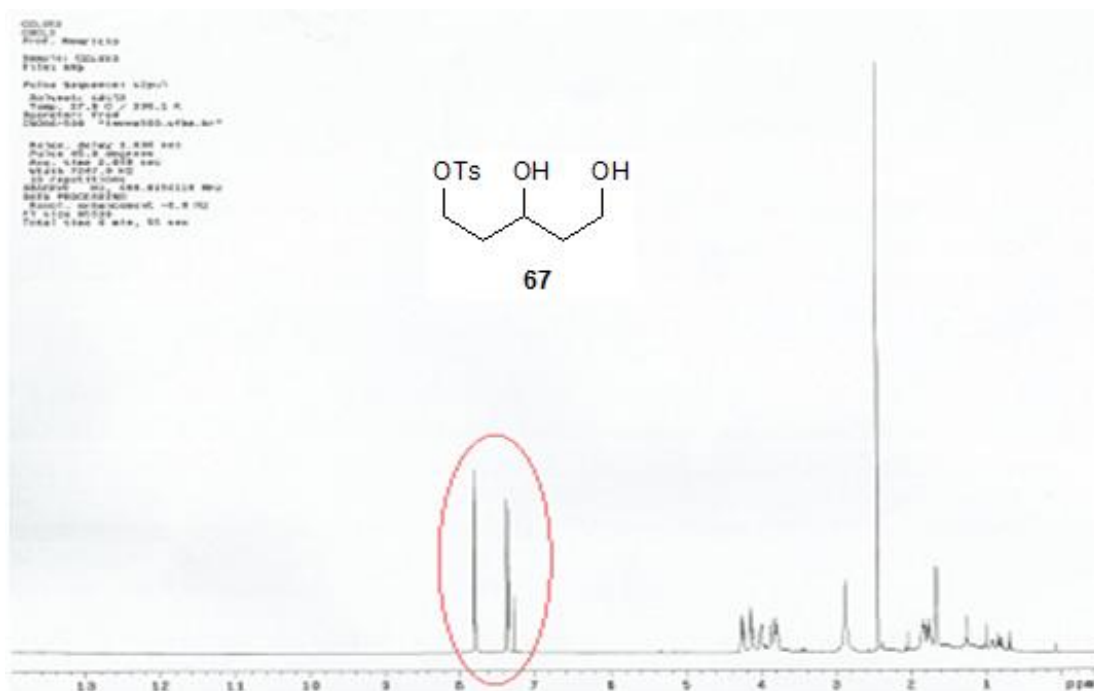
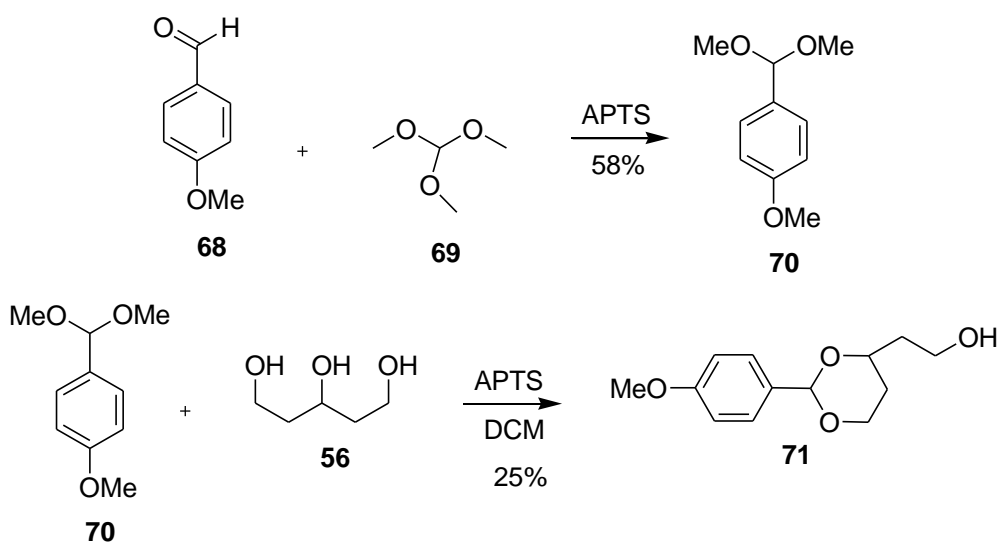


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H do álcool tosilado **67** (CDCl_3 , 500 MHz).

4.1.3 Transcetalização

Houve uma tentativa de se sintetizar o derivado **71** através de uma transcetalização, partindo do *p*-anisaldeído **68** e trimetil *o*-formato **69**, segundo a metodologia de Kocienski e colaboradores (Kocienski,1984) como é apresentada no **Esquema 30** abaixo.



Esquema 30. Rota sintética da transcetalização.

A primeira etapa de reação que consistiu a síntese do cetal **70** forneceu um rendimento de 58%. Esse produto foi identificado pelos espectros no IV, RMN de ^1H e de ^{13}C (**Figuras 31 a 33**). Na **Figura 31**, é possível identificar o sinal correspondente ao estiramento C-O do cetal em 1250 cm^{-1} no espectro no IV. O carbono do cetal foi identificado pelo sinal em $103,3\text{ ppm}$ no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 32**) e um singleto em $5,36\text{ ppm}$ no espectro de RMN de ^1H correspondente ao hidrogênio desse carbono metínico (**Figura 33**). Convém salientar que no espectro de RMN de ^{13}C é possível identificar traços do carbono da carbonila do *p*-anisaldeído em aproximadamente 204 ppm (**Figura 32**).

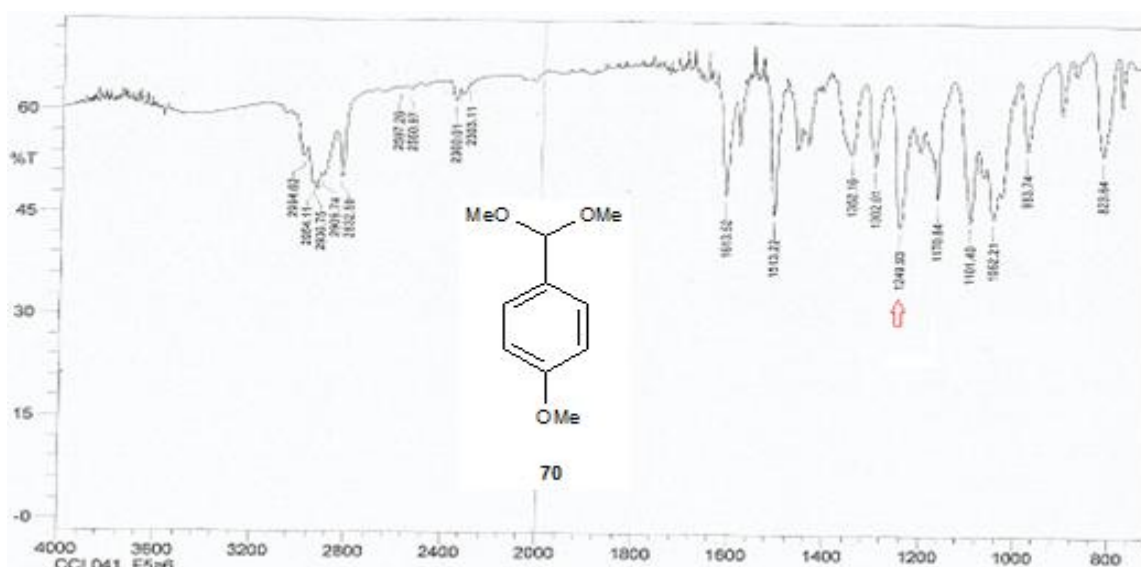


Figura 31. Espectro no IV de **70** (filme).

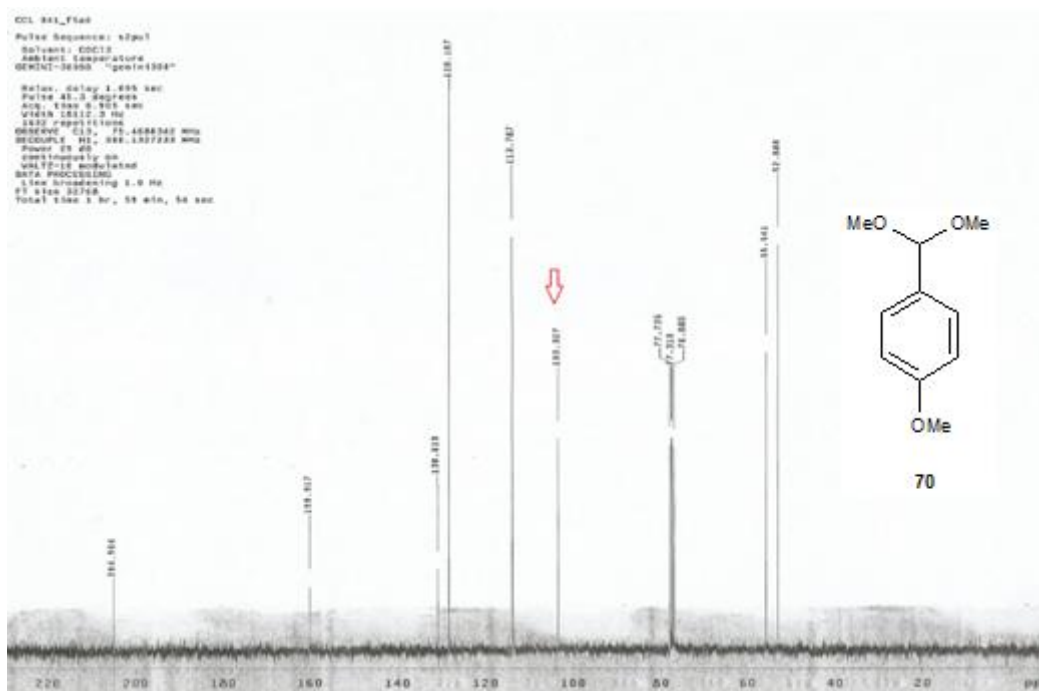


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C de **70** (CDCl_3 , 75 MHz).

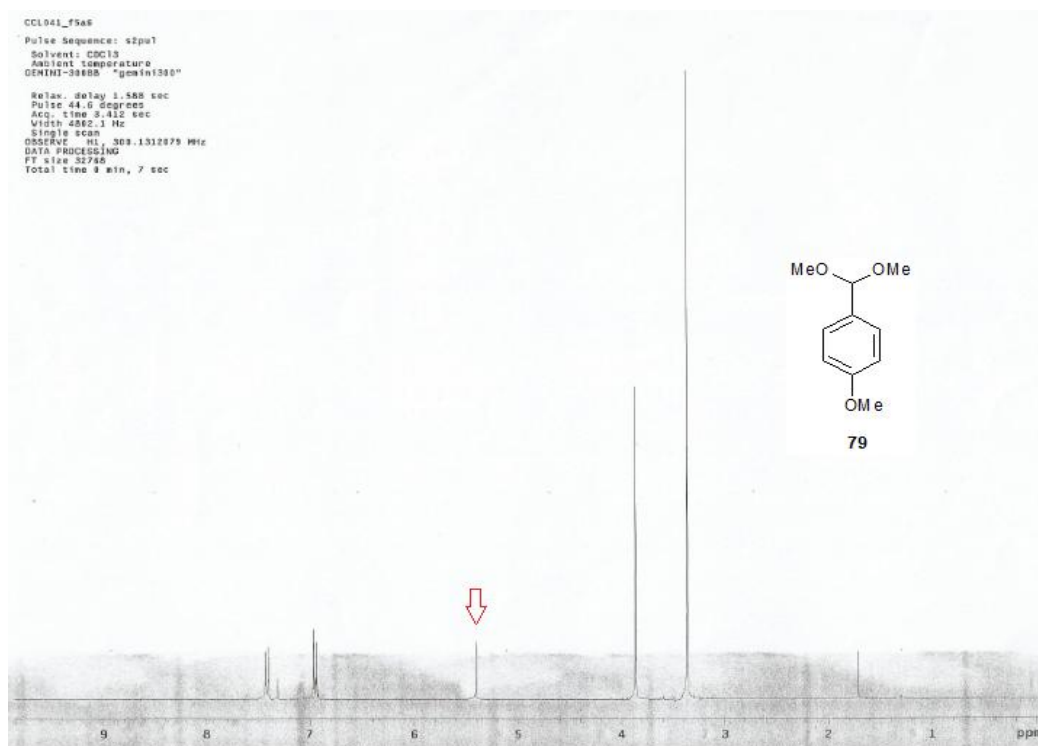


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H de **70** (CDCl_3 , 300 MHz).

De posse de **70** e do triol **56**, foi possível efetuar a síntese do cetal **71** com 25% de rendimento. Esse produto foi identificado pelos espectros no IV, RMN de ^1H e de ^{13}C (**Figuras 34 a 36**). No espectro no IV, é possível identificar a banda larga em 3358 cm^{-1} correspondente ao estiramento O-H presente no composto **71** – **Figura 34**. O carbono do cetal foi identificado pela presença do sinal em 101,2 ppm no espectro de RMN de ^{13}C - **Figura 35**. O hidrogênio do carbono carbinólico (entre os dois carbonos metilênicos) está representado por um multiplete em 1,80 ppm no espectro de RMN de ^1H – **Figura 36**.

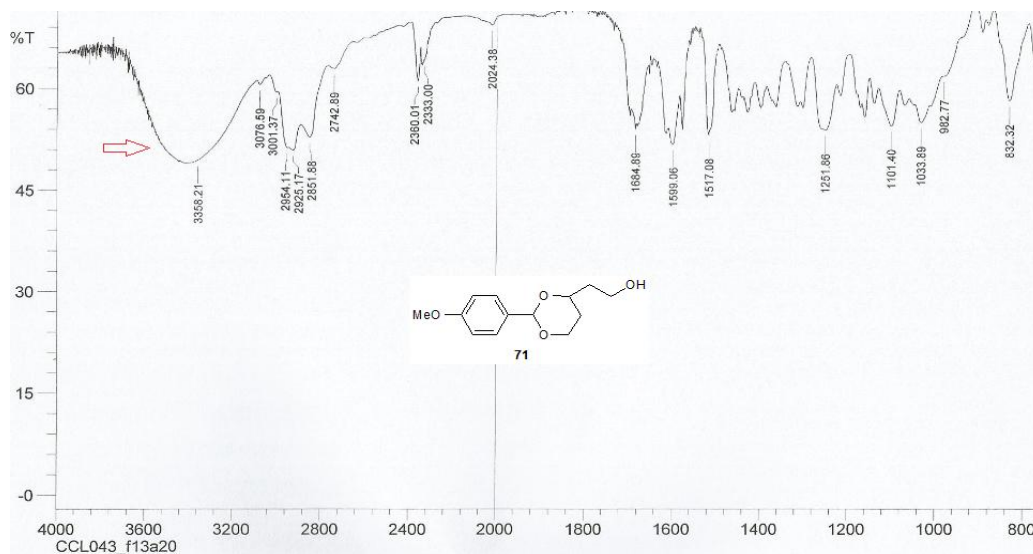


Figura 34. Espectro no IV de **71** (filme).

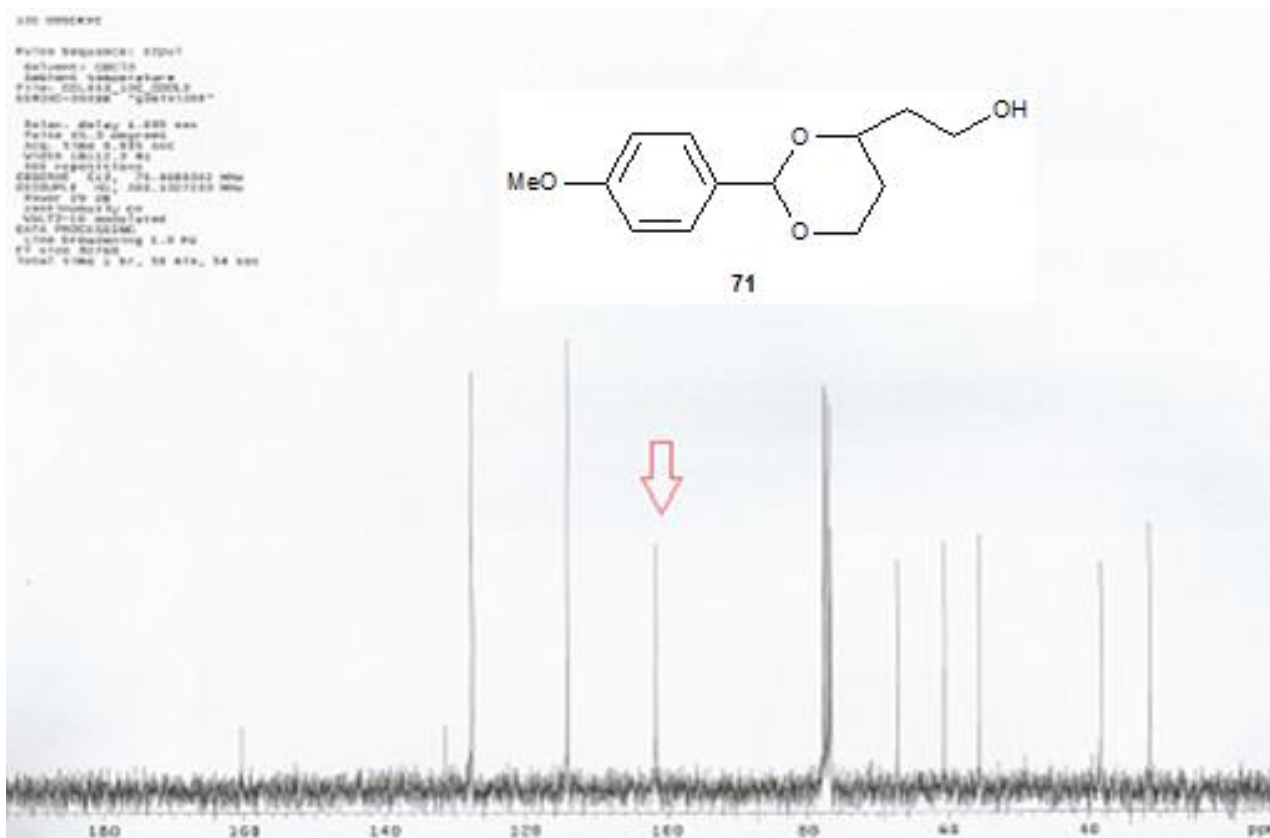


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C do cetal **71** (CDCl_3 , 75 MHz).

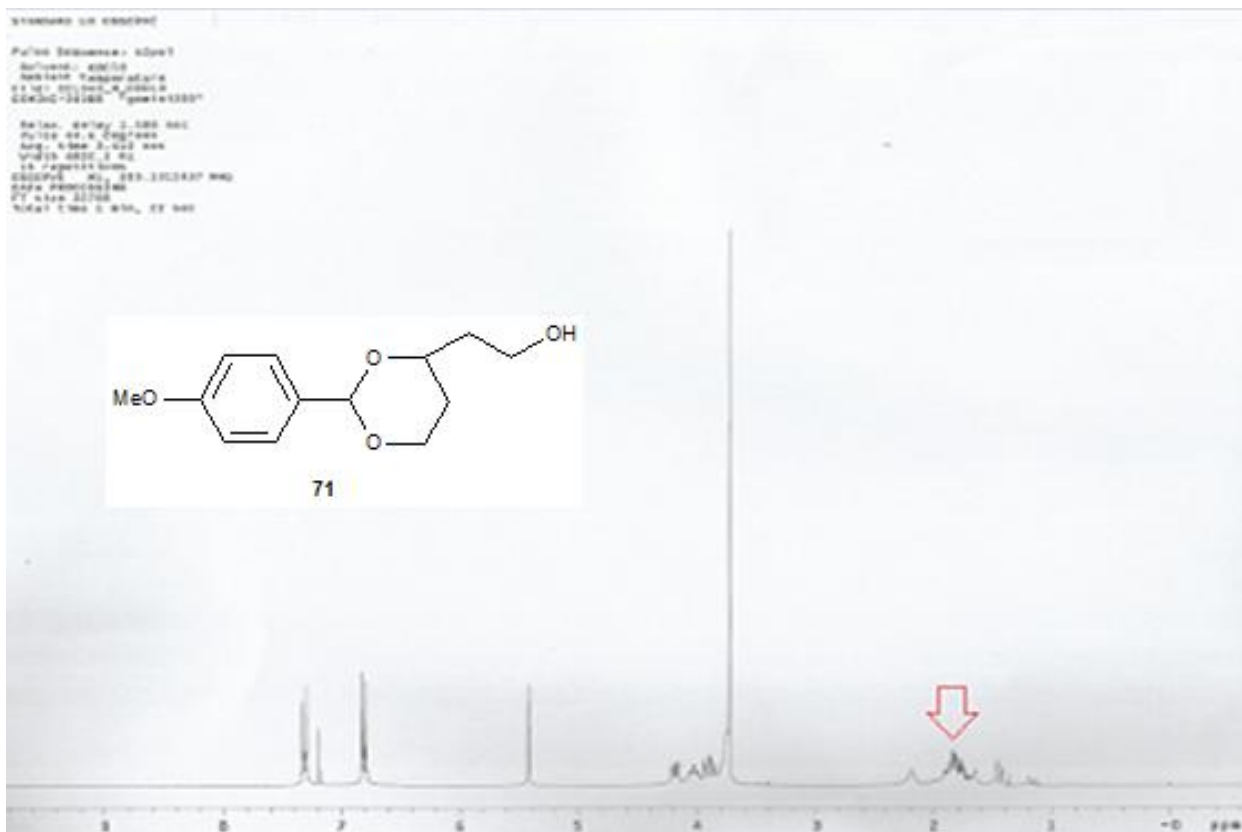
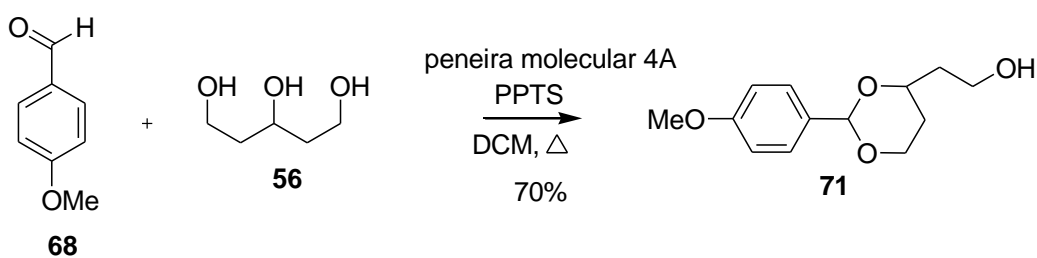


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H do cetal **71** (CDCl_3 , 300 MHz).

4.1.3.1 Rota sintética C

Em paralelo às etapas de transcetalização, houve a tentativa de se sintetizar o cetal **71** numa única etapa, partindo-se do *p*-anisaldeído **68**, do triol **56**, quantidades catalíticas de PPTS em refluxo por 24h com a utilização de peneira molecular, a qual foi fixada a um intermediário entre o condensador e o balão de reação – **Esquema 31**. Essa metodologia sintética foi empregada por Ugum e colaboradores em 1998 e fez com que aumentasse o rendimento da reação de cetalização quando comparada à transcetalização (**item 4.1.3**). O cetal **80** foi obtido com 70% de rendimento. Esse produto foi identificado pelos espectros de RMN ^1H e ^{13}C (**Figuras 37 e 38**). O carbono do cetal foi identificado pela presença do sinal em 101,2 ppm no espectro de RMN de ^{13}C - **Figura 37**. O hidrogênio do carbono carbinólico (entre os dois carbonos metilênicos) está representado por um multiplete em 1,84 ppm no espectro de RMN de ^1H – **Figura 38**.



Esquema 31. Síntese direta do cetal **71**.

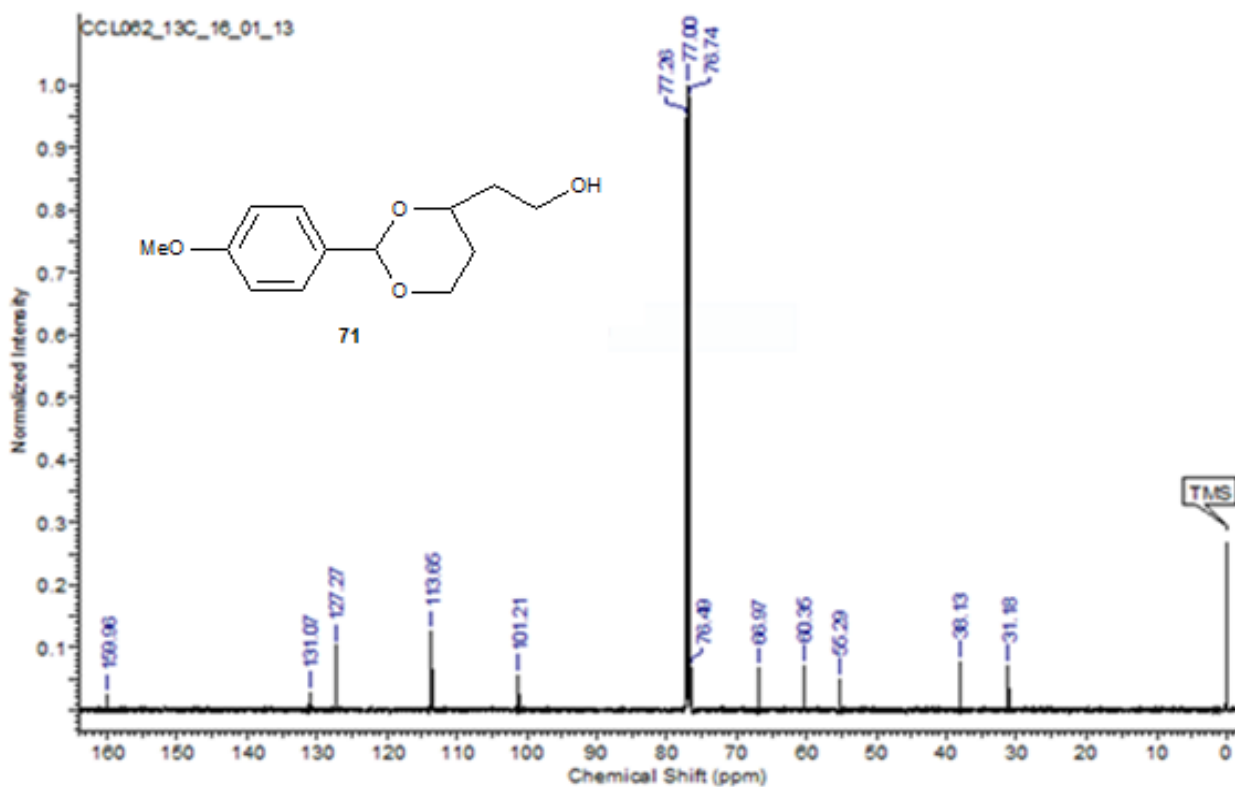


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C do cetal **71** (CDCl_3 , 125 MHz).

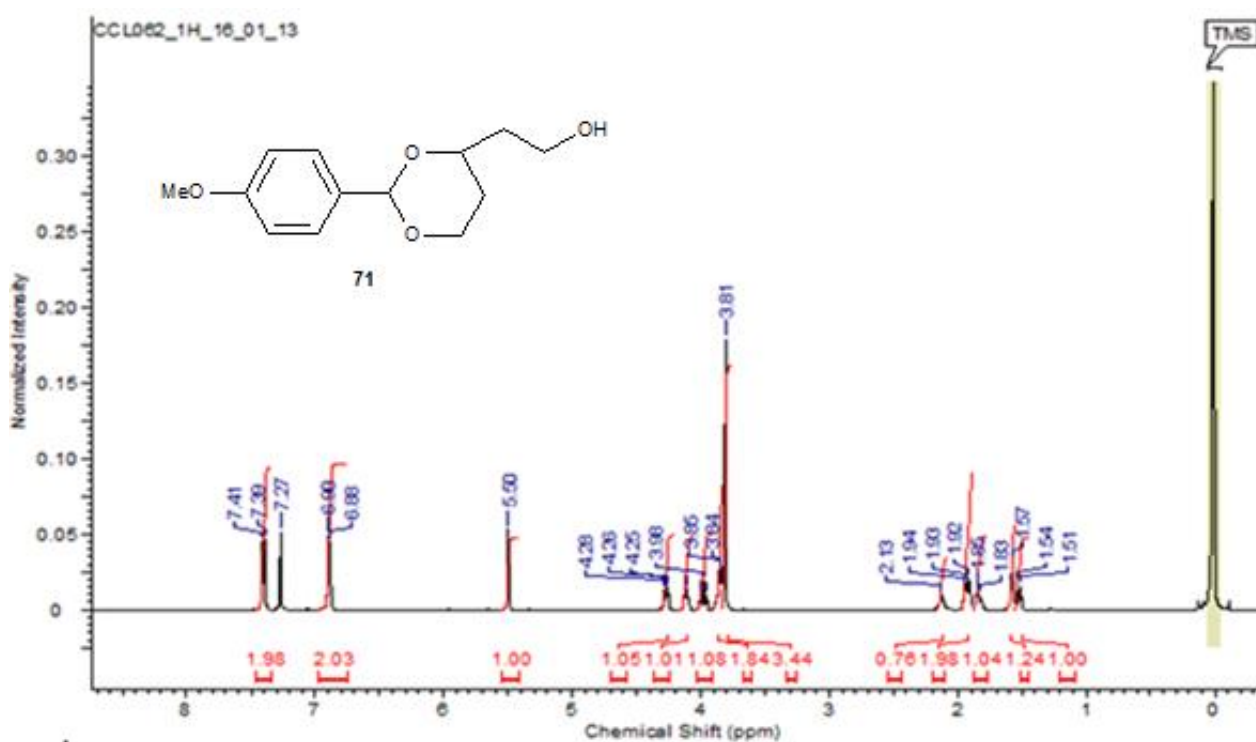
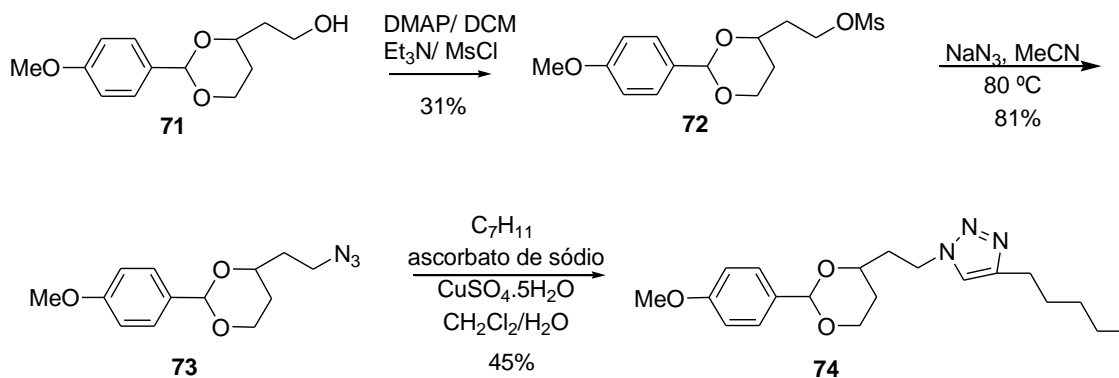


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H do cetal **71** (CDCl_3 , 500 MHz).

De posse de uma rota eficiente para a preparação do cetal **71**, foi realizada a rota sintética C com as seguintes etapas: mesilação, síntese da azida e CuAAC com o hept-1-ino – **Esquema 32**.



Esquema 32. Rota sintética C.

O espectro no IV do produto mesilado **72** obtido está apresentado na **Figura 39**. É possível verificar a ausência da banda de estiramento da hidroxila na região de 3600-3100 cm^{-1} e a presença da banda de estiramento S=O (grupo mesila) em 1491 cm^{-1} e 1249 cm^{-1} , além de bandas de estiramento S-O na região de 1000-750 cm^{-1} . Convém salientar que não foram realizadas as análises de RMN de ^1H e de ^{13}C para os produtos **72** e **73**, pois o bruto da reação foi utilizado na etapa seguinte da síntese.

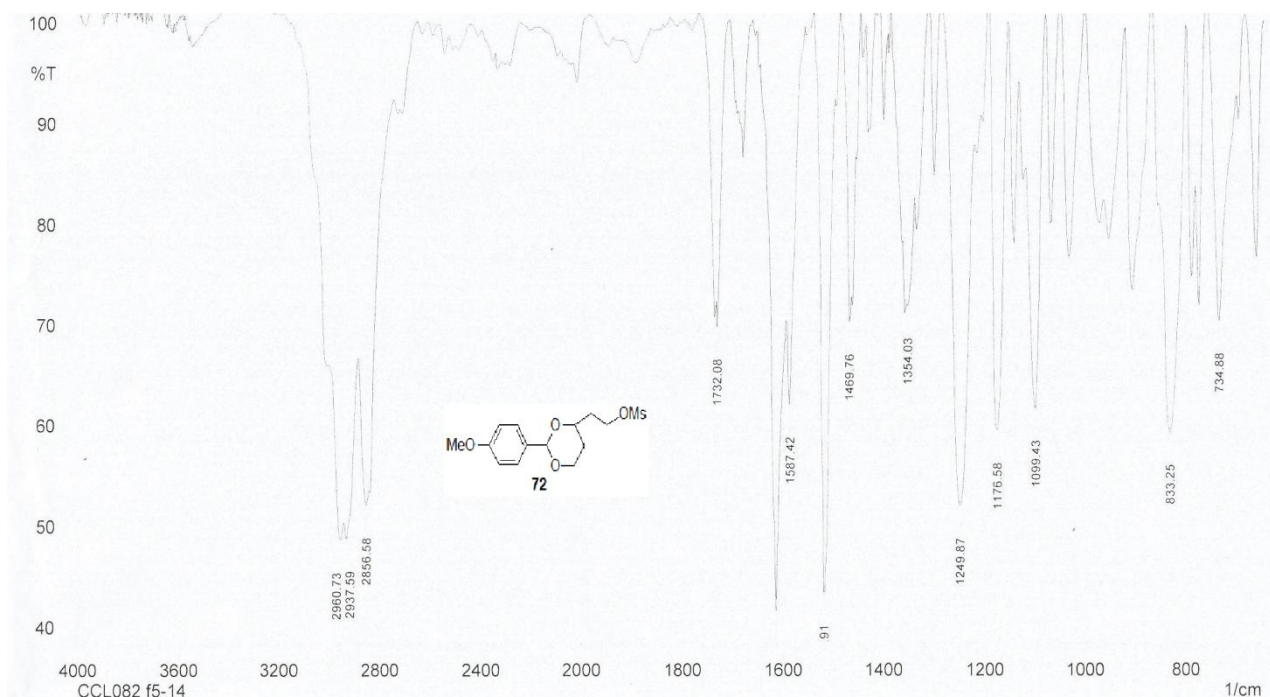


Figura 39. Espectro no IV de **72** (filme).

A análise do espectro de RMN de ^{13}C do produto formado possibilitou concluir que não houve a formação do triazol **74**, visto que não há os sinais correspondentes aos carbonos do anel triazólico em torno de 140 e 120 ppm. Há na verdade uma mistura da azida **73** com o *p*-anisaldeído, justamente por conta do sinal em 190,8 ppm que é relacionado ao carbono da carbonila do *p*-anisaldeído.

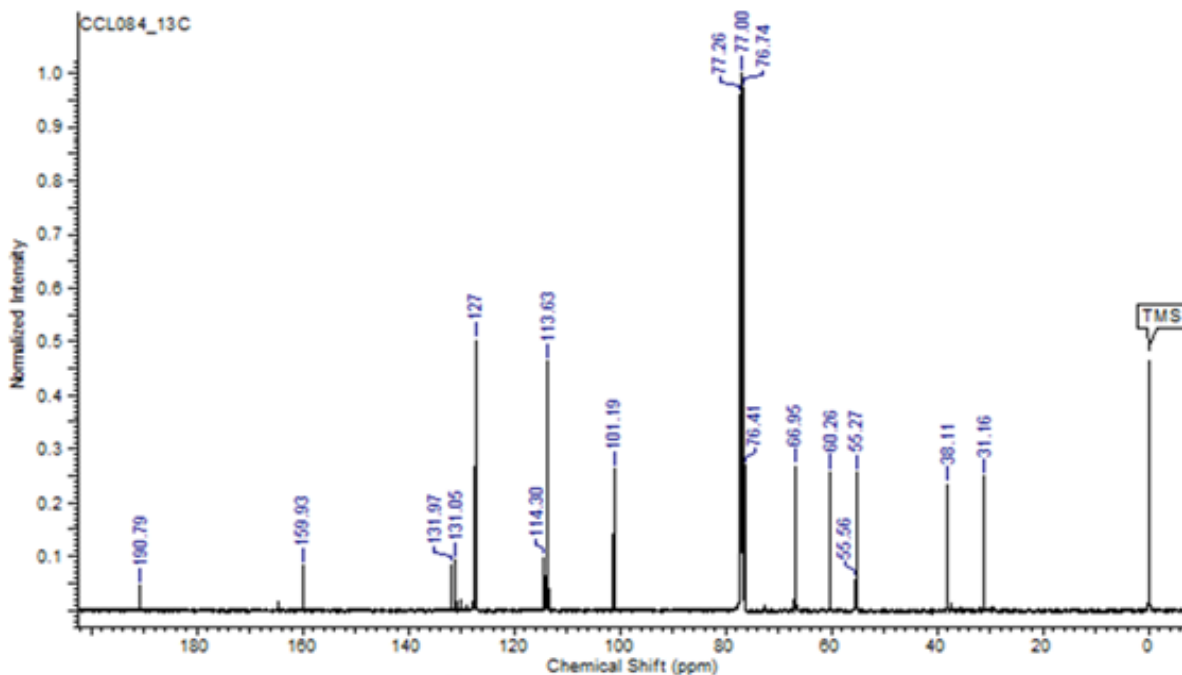
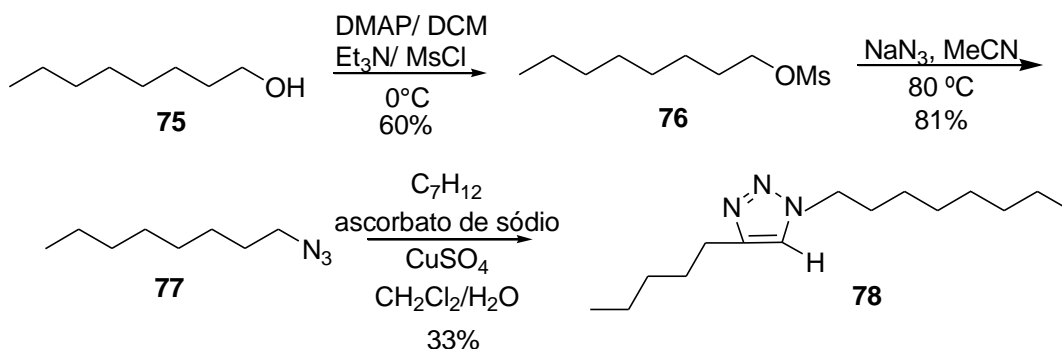


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C do provável **74** (CDCl_3 , 125 MHz).

4.1.4 Rota Sintética D

Realizou-se a rota sintética D, partindo-se do octanol **75** com as seguintes etapas: mesilação, síntese da azida e CuAAC até a obtenção do triazol **78**, como é apresentado no **Esquema 33** abaixo:



Esquema 33. Rota sintética D.

A primeira etapa consistiu na mesilação da hidroxila do octanol na presença de DMAP e Et₃N a 0°C em DCM. O produto obtido **76** foi caracterizado no IV, RMN de ¹³C e RMN de ¹H. Pelo espectro no IV (**Figura 41**), é possível verificar o desaparecimento da banda de estiramento da hidroxila do octanol na região de 3600-3100 cm⁻¹. O espectro de RMN de ¹³C apresentado abaixo apresenta o sinal do carbono diretamente ligado ao grupo mesila em 70,2 ppm (**Figura 42**). Já no espectro de RMN de ¹H, nota-se um tripleto em 4,22 ppm do CH₂ diretamente ligado ao grupo mesila (**Figura 43**).

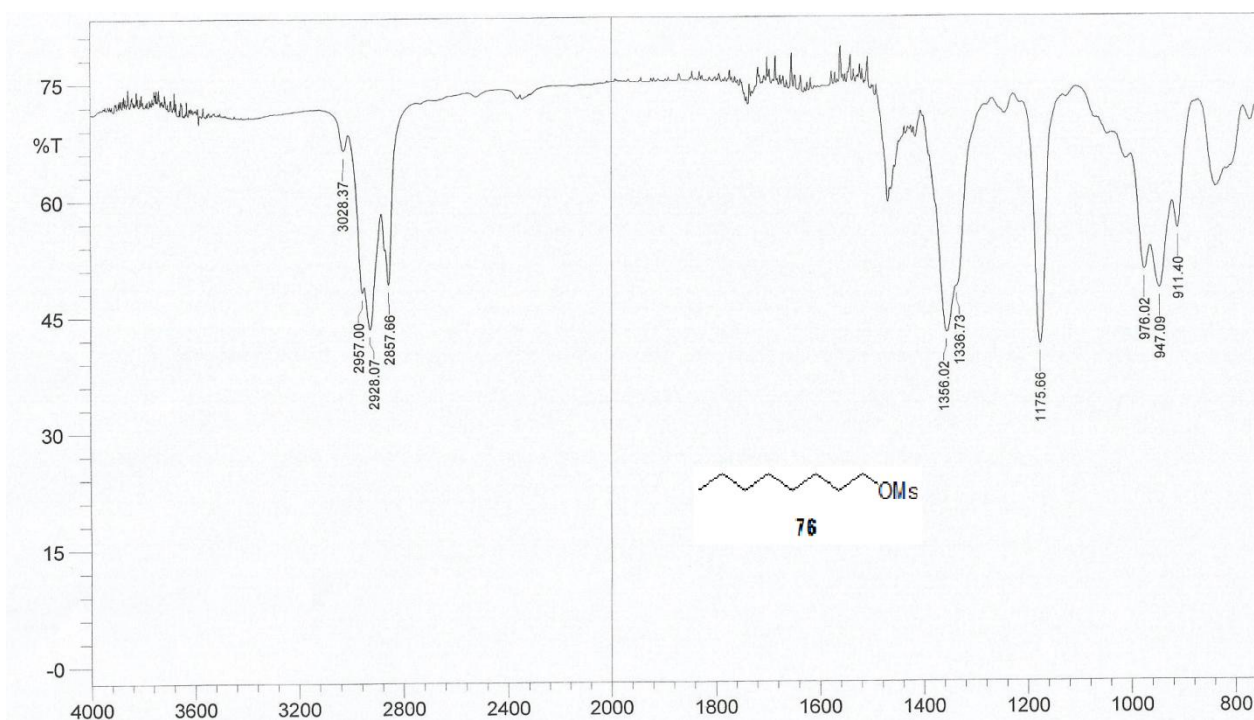


Figura 41. Espectro no IV de **76** (filme).

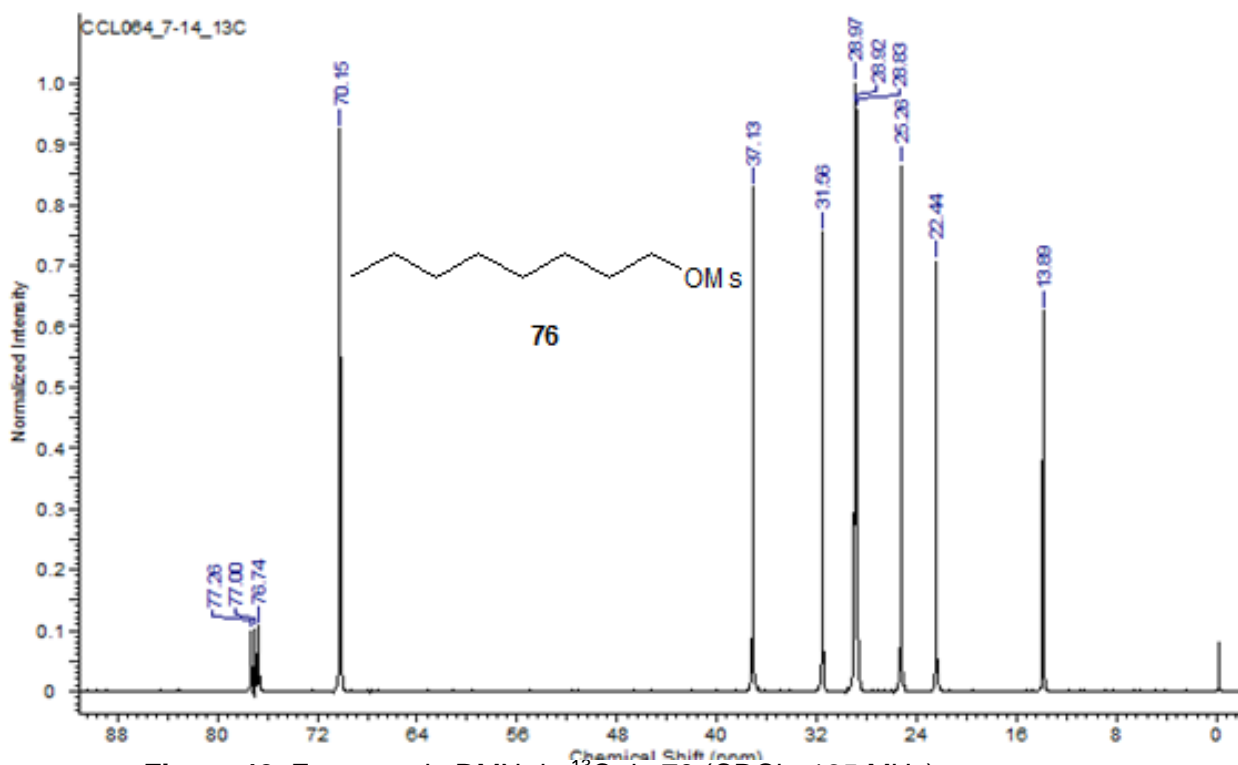


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C de **76** (CDCl_3 , 125 MHz).

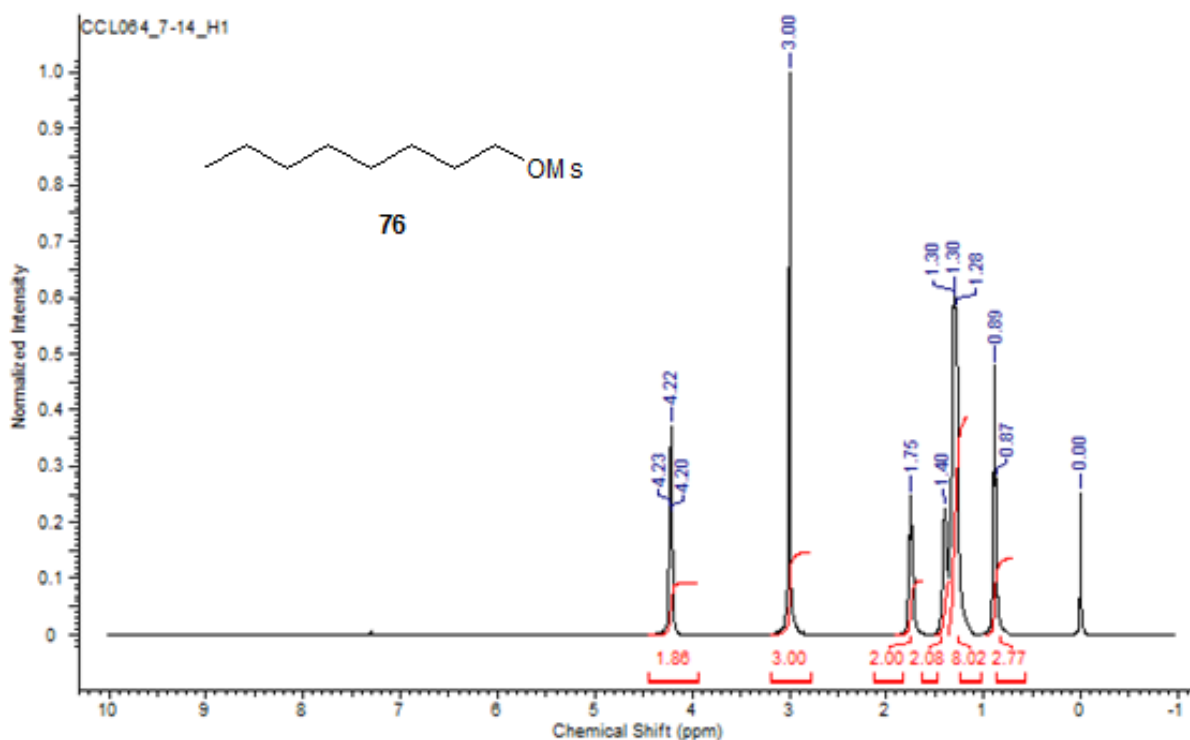


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H de **76** (CDCl_3 , 500 MHz).

De posse do produto mesclado **76**, a etapa seguinte foi a síntese da azida **77** na presença de CH_3CN grau HPLC e NaN_3 . A banda relativa ao estiramento N-N característica de azida pode ser identificada na região de 2096 cm^{-1} no espectro no IV da Figura 44.

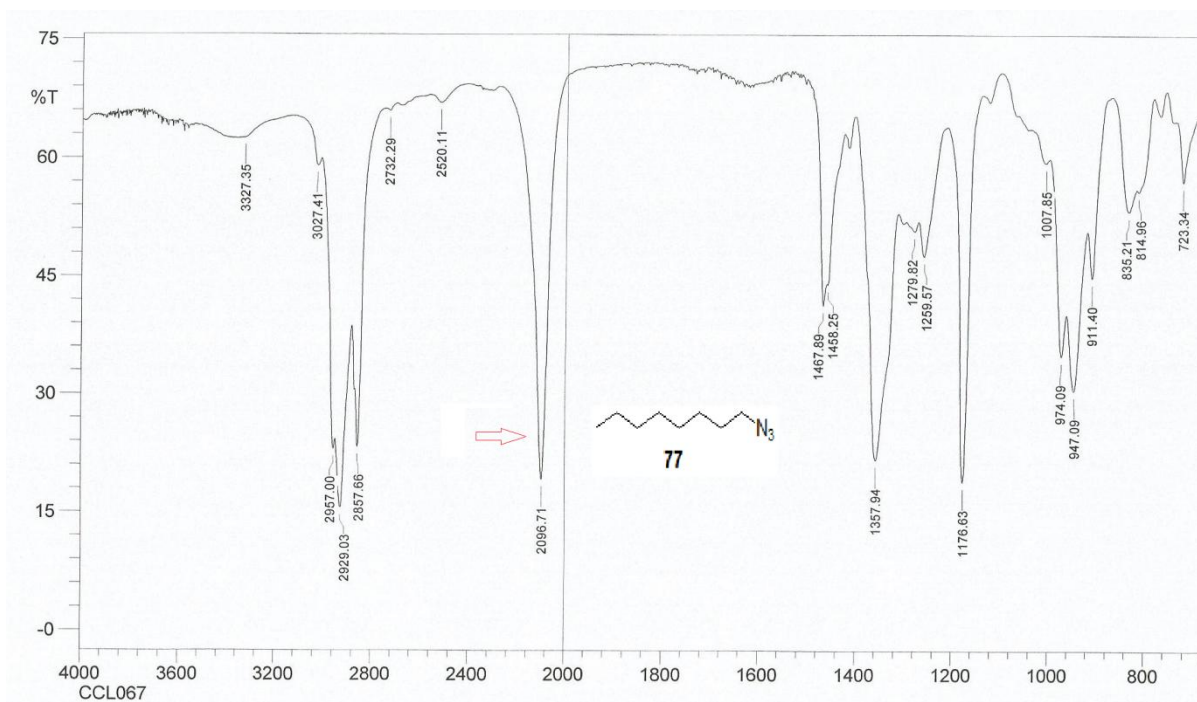


Figura 44. Espectro no IV da azida **77** (filme).

A etapa final dessa rota sintética consistiu na CuAAC e ocorreu com 33% de rendimento. Pelo espectro no IV do triazol **78** (**Figura 45**), é possível constatar a ausência da banda de estiramento N-N em 2096cm^{-1} presente na azida **77**, utilizada como substrato da reação CuAAC. Em relação ao espectro de RMN de ^{13}C , há sinais característicos dos carbonos no anel triazólico em 148,4 ppm e 120,3 ppm (**Figura 46**).

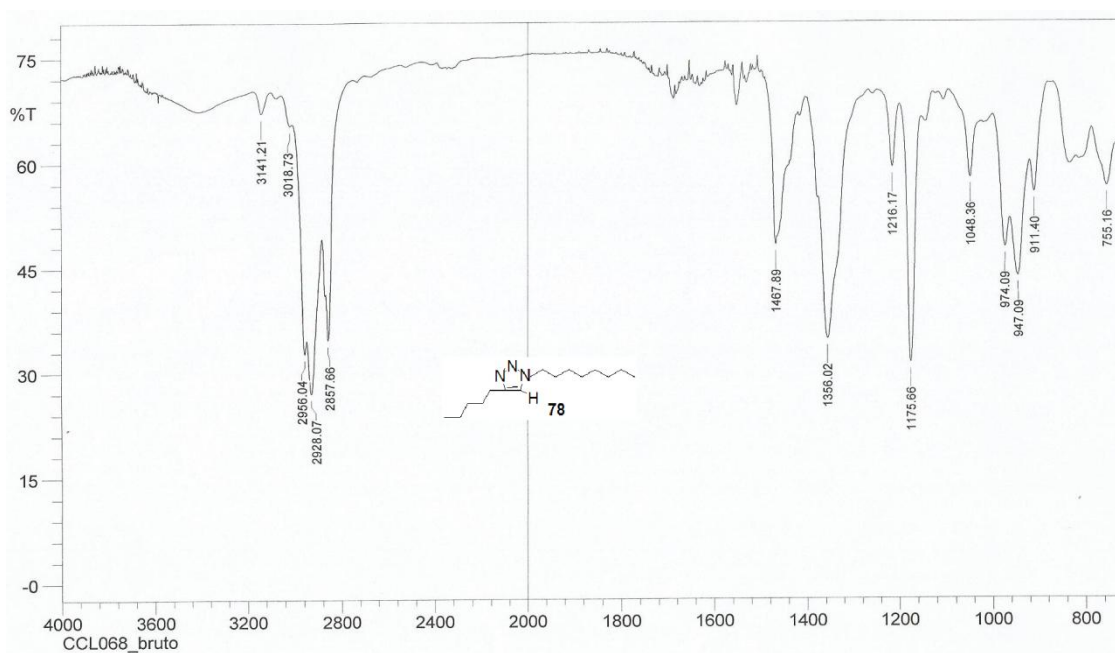


Figura 45. Espectro no IV do triazol **78** (filme).

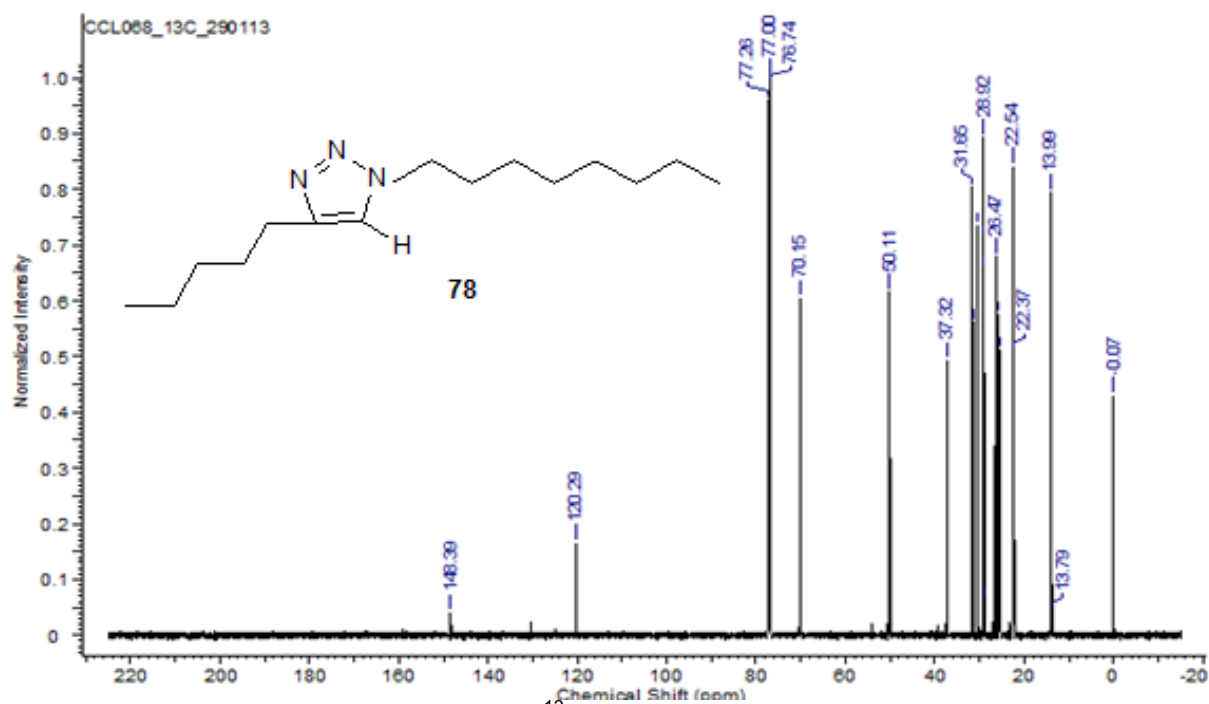


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C do triazol **78** (CDCl_3 , 125 MHz).

Em relação ao espectro de RMN de ^1H , é possível verificar um singlete em 7,27 ppm referente ao único hidrogênio na posição 5 do anel triazólico, duplo triplete em 4,34-4,23 ppm relativo aos quatro hidrogênios dos CH_2 ligados diretamente ao anel triazólico. Convém salientar que há ainda sinais característicos do grupo mesilado como por exemplo o singlete em 3,02 ppm (**Figura 47**).

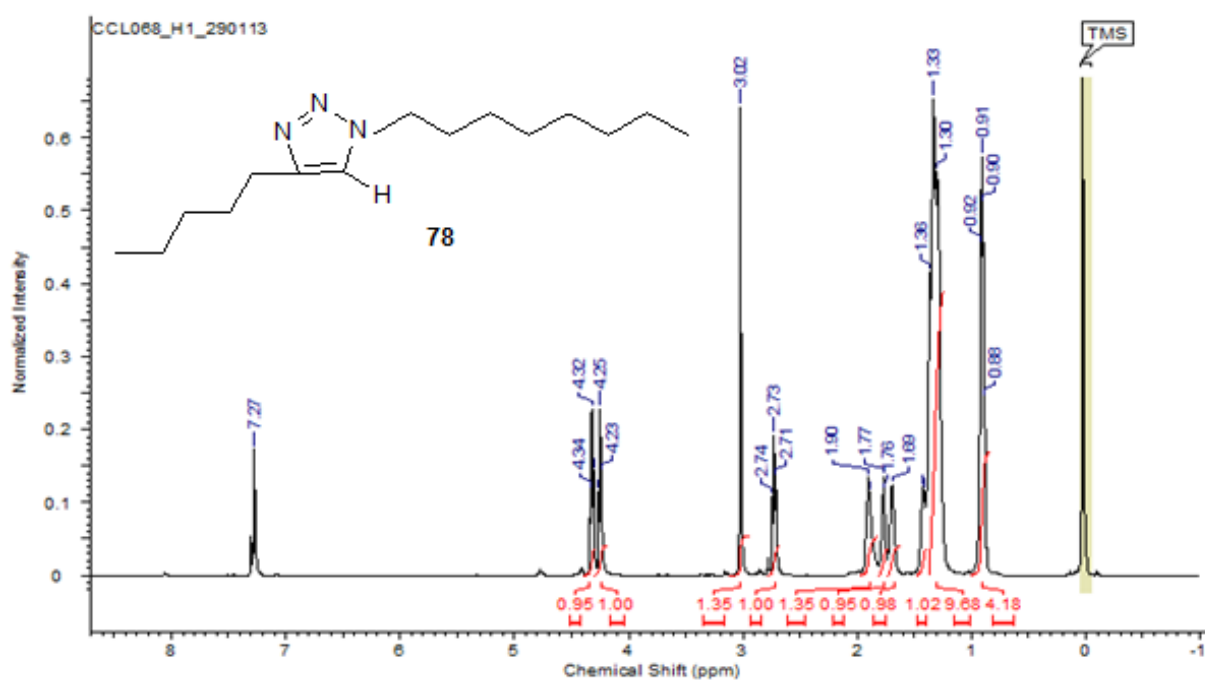
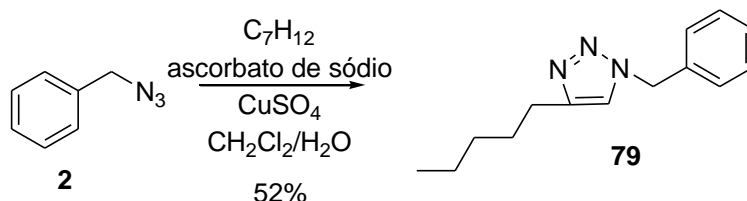


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H do triazol **78** (CDCl_3 , 500 MHz).

4.2 Triazóis quirais com potencial atividade fungicida

Com o intuito de expandir a preparação de triazóis, foi realizada uma reação teste a partir da benzilazida (**2**) e hept-1-ino (**53**) (**Esquema 34**), segundo a metodologia descrita por Camp e colaboradores em 2008.



Esquema 34. Síntese do triazol **79**.

O triazol **79** foi caracterizado pelas técnicas de espectrometria no IV, RMN de ^{13}C e de 1H . Pelo espectro no IV da **Figura 48**, verifica-se ausência da banda de estiramento N-N oriunda da azida **2** na região de $2300-2000\text{ cm}^{-1}$. O espectro de RMN de ^{13}C da **Figura 49** apresenta os 12 sinais correspondentes aos 12 carbonos do triazol **79**. O sinal em 149,0 ppm corresponde ao carbono na posição 4 no anel triazólico. Os sinais em 135,1 ppm; 129,0 ppm; 128,6 ppm e 127,9 ppm correspondem aos carbonos do anel benzênico (**Figuras 49 e 50**).

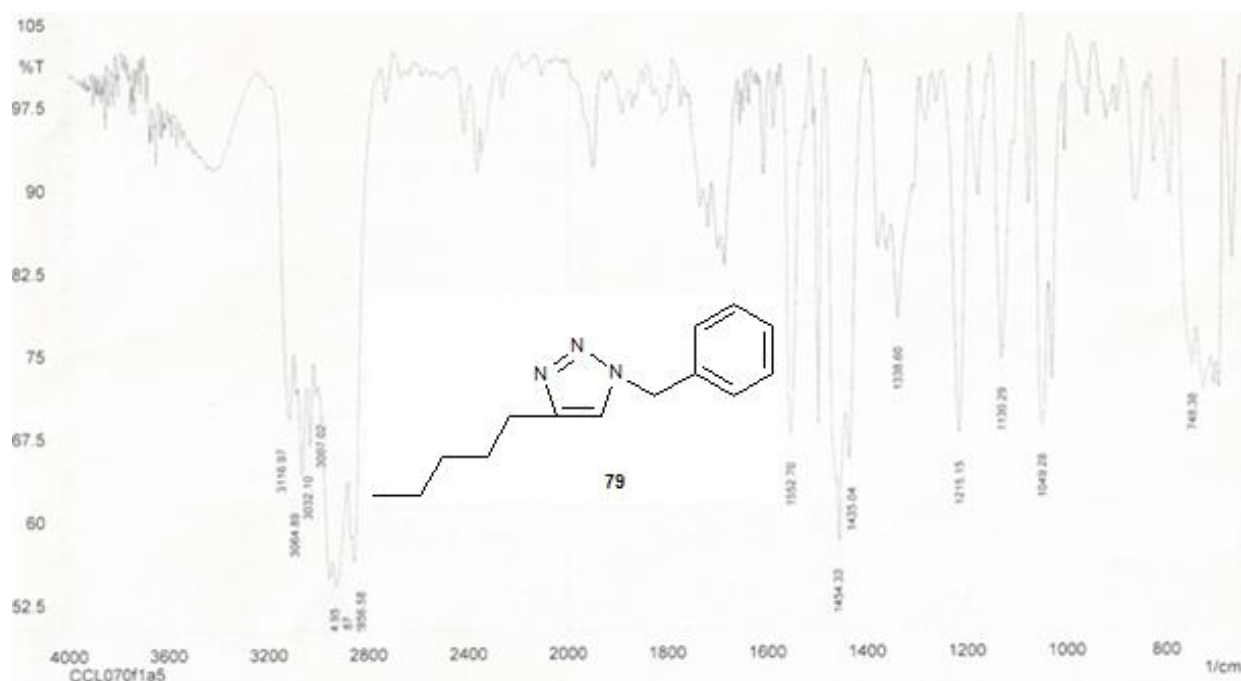


Figura 48. Espectro no IV do triazol **79** (filme).

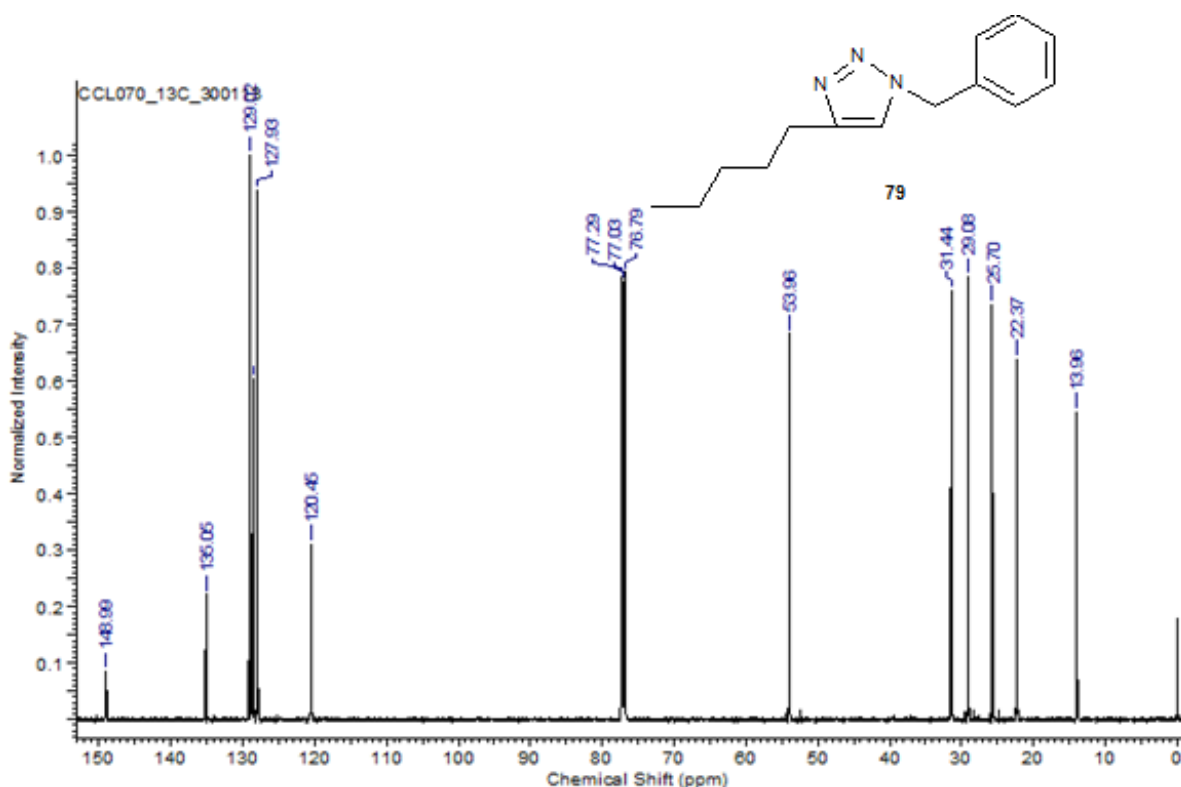


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C do triazol **79** (CDCl_3 , 125 MHz).

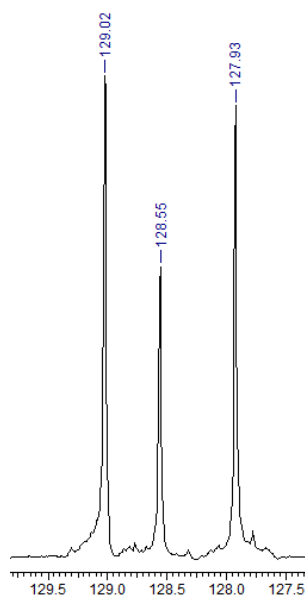


Figura 50. Expansão do sinal na região de 129,5 – 127,5 ppm do triazol **79**.

No espectro de RMN de ^1H , pode-se observar o sinal em 7,37 ppm corresponde ao único hidrogênio olefínico na posição 5 do anel triazólico. Os cinco hidrogênios do anel benzênico estão representados pelos sinais em 7,38 ppm e 7,35 ppm (2H); dubleto em 7,27 ppm (2H) e singleto em 7,20 ppm (1H) – **Figura 52**. O grupo metileno entre o anel benzênico e o anel triazólico está representado pelo singleto em 5,50 ppm (2H). Os

demais hidrogênios dos quatro grupos metilênicos e os hidrogênios do grupo metila apresentam sinais abaixo de 2,8 ppm – **Figura 51**.

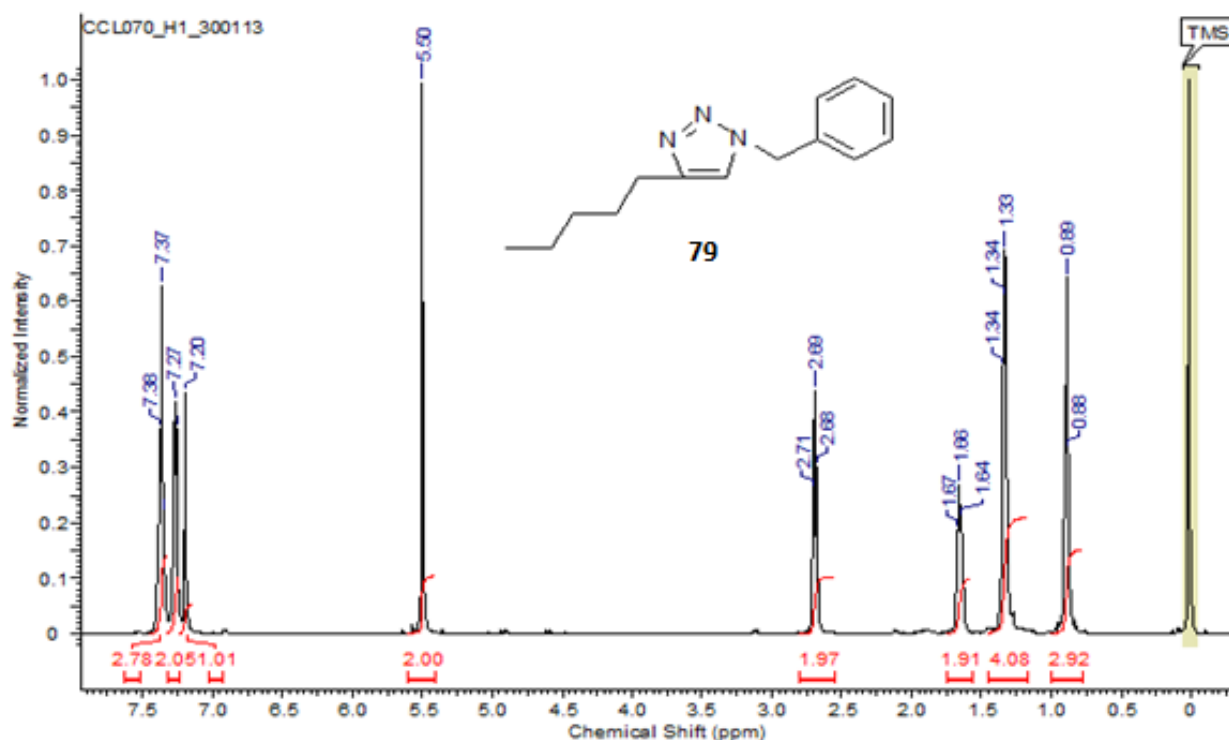


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H do triazol **79** (CDCl_3 , 500 MHz).

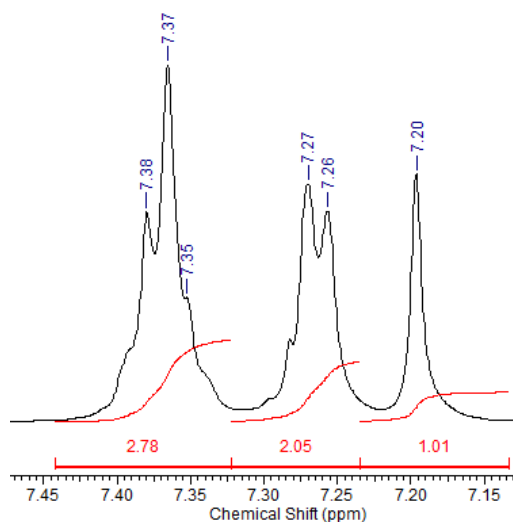
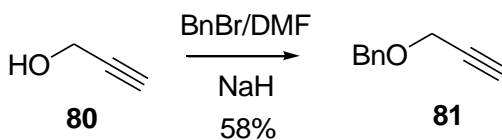


Figura 52. Expansão do sinal na região de 7,45 – 7,15 ppm do triazol **79**.

A partir das azidas quirais fornecidas pelo professor Dr. André L.M Porto (USP – São Carlos), foi possível realizar uma variedade de reações CuAAC com os alcinos terminais - hept-1-ino (**53**), éter benzilpropargil (**45**) e álcool propargílico (**48**),

segundo a metodologia descrita por Camp e colaboradores em 2008. Convém salientar que tanto o alcino terminal hept-1-ino (**53**) como o álcool propargílico (**80**) foram empregados na forma comercial, enquanto o éter benzilpropargil (**81**) foi obtido através de síntese abaixo (**Esquema 35**).



Esquema 35. Síntese do éter benzilpropargil (**80**).

O espectro no IV do éter benzilpropargil (**81**) – **Figura 53** - apresenta como principal característica a ausência da banda de estiramento da hidroxila na região de 3500-3100 cm^{-1} .

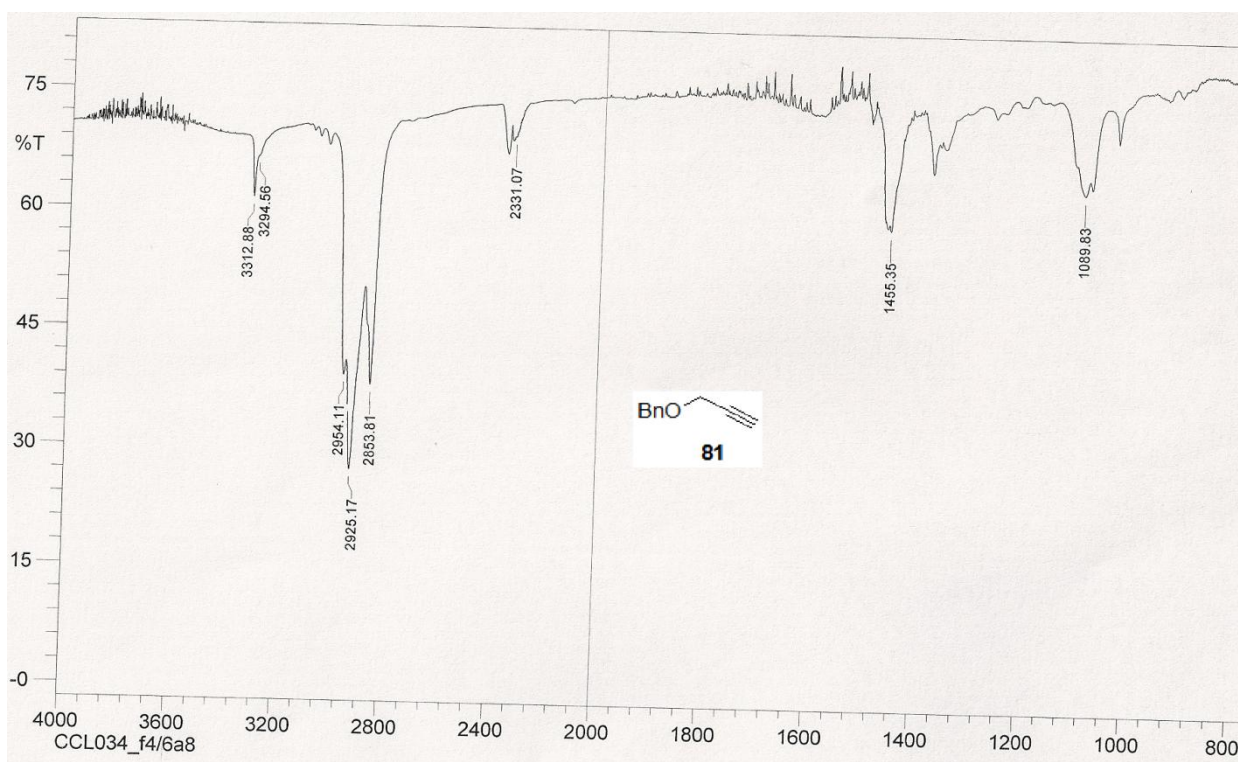


Figura 53. Espectro no IV de **81** (filme).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 54**) foi possível verificar os sinais dos carbonos do anel aromático acima de 125 ppm; dos carbonos sp em 71,4 ppm e 74,6 ppm e do CH_2 em 56,9 ppm.

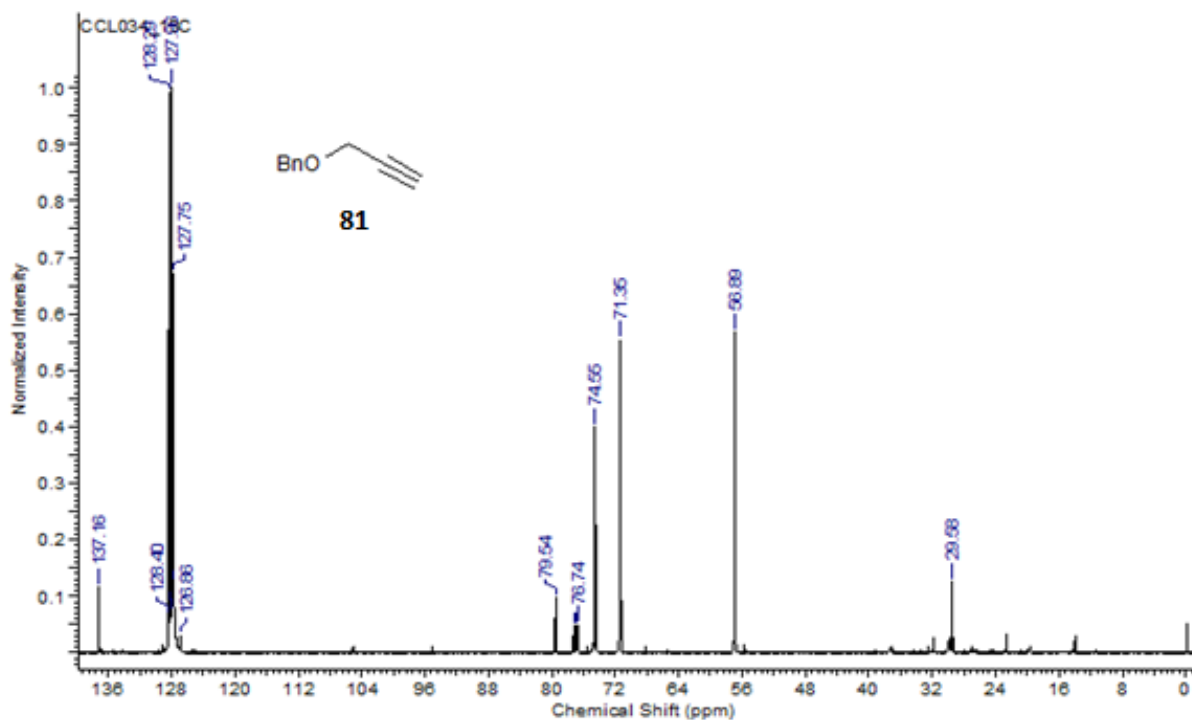


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C de **81** (CDCl₃, 125 MHz).

Em relação ao espectro de RMN de ^1H , os sinais entre 7,28 e 7,33 ppm correspondem aos 5H do anel benzênico. O singlete em 2,43 ppm correspondente ao hidrogênio terminal no alcino, e os sinais dos dois hidrogênios dos grupos metilenos aparecem em 4,13 ppm e 4,58 ppm.

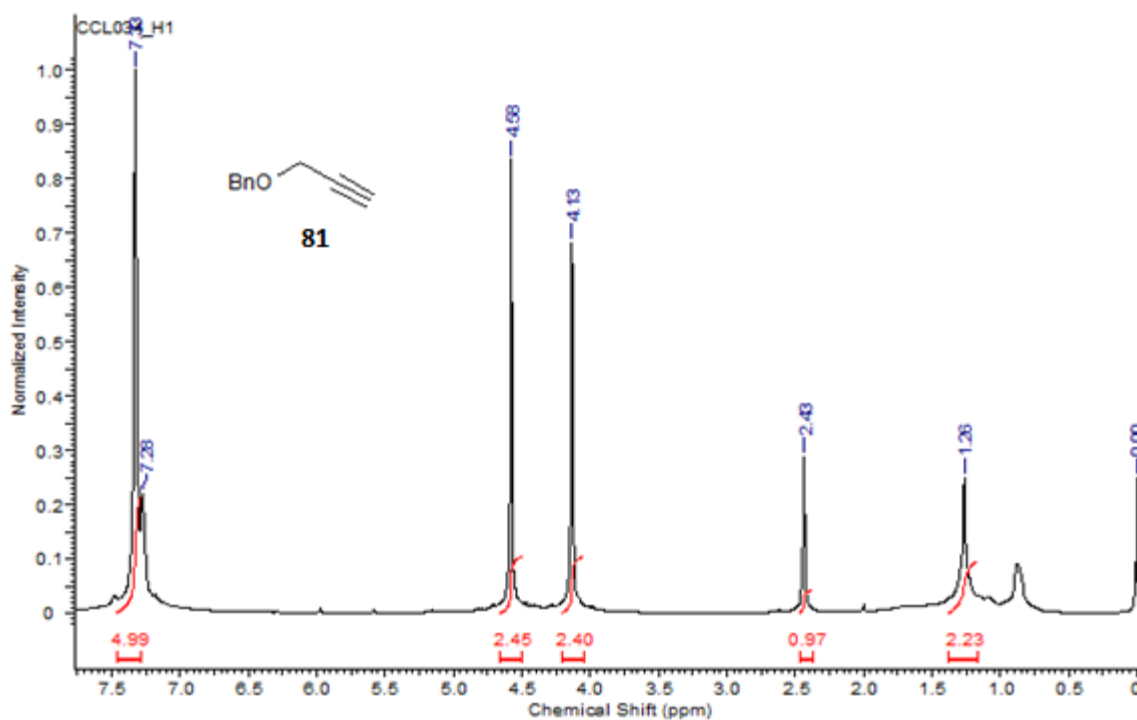
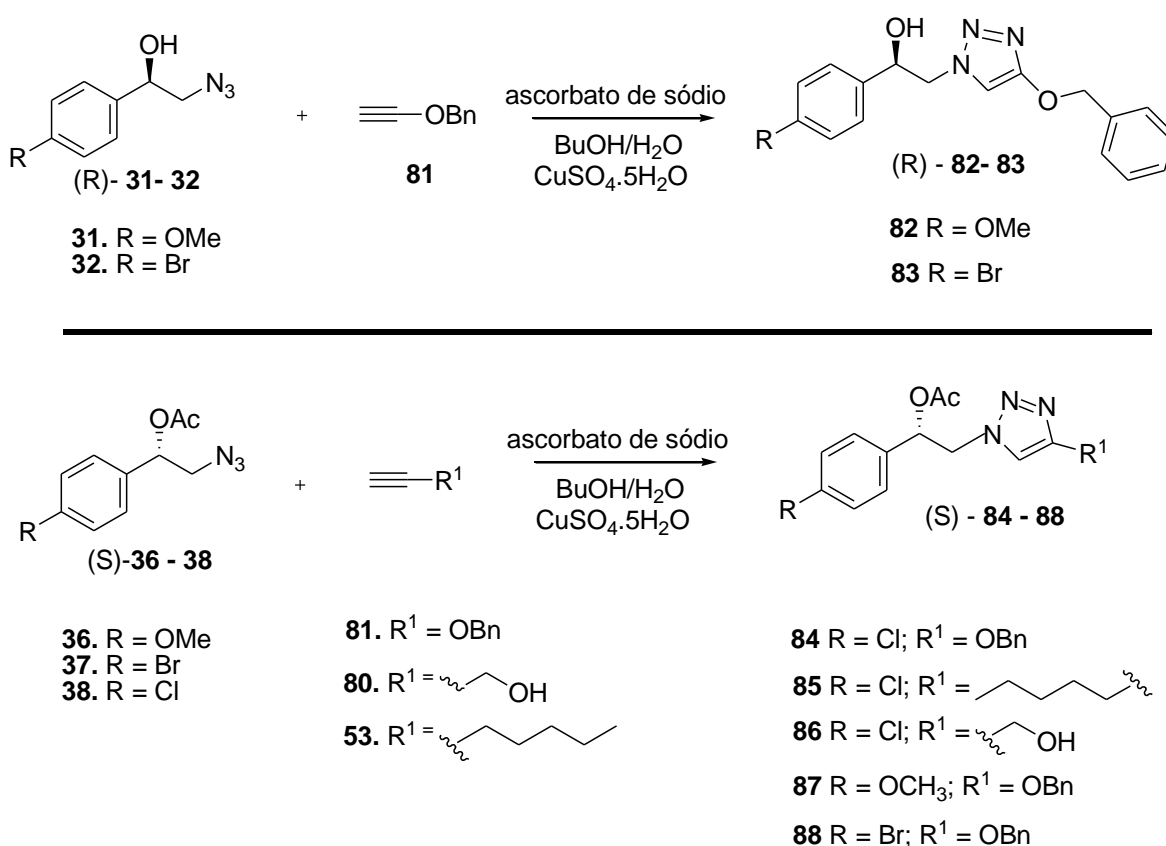


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H de **81** (CDCl₃, 125 MHz).

Com os substratos alcinos preparados, passou-se à síntese dos correspondentes triazóis. A metodologia utilizada para realizar a CuAAC consistiu em utilizar uma mistura de solventes *t*BuOH e água, alcino terminal, sulfato de cobre (II) pentaidratado como fonte metálica, ascorbato de sódio e azida. A solução foi mantida sob agitação por 24h. Dilui-se a solução com AcOEt, separando-se a fase aquosa. À fase orgânica adicionou-se solução de NaCl sat., e obteve-se duas fases. Após separação, o extrato orgânico foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e evaporado. O bruto assim obtido foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel (eluição com AcOEt: hexano / 1:4) para obtenção de um óleo. O **Esquema 36** apresenta as reações CuAAC realizadas com o uso das azidas quirais.



Esquema 36. Síntese de triazóis quirais com potencial atividade fungicida utilizando a CuAAC.

A **Tabela 4** a seguir apresenta os rendimentos encontrados para cada reação CuAAC realizada.

Tabela 4. Rendimentos nas CuAAC dos triazóis com potencial atividade fungicida.

Azida	Alcino	Triazol	R (%)
31	81	82	41
32	81	83	22
38	81	84	27
38	53	85	65*
38	80	86	46
36	81	87	68
37	81	88	54

*triazol impuro

Os compostos uma vez obtidos, foram todos analisados através de técnicas espectroscópicas usuais (IV, RMN de ^{13}C e de ^1H). No espectro de IV do triazol **82** na **Figura 56**, verifica-se a presença da banda de estiramento da hidroxila em 3416 cm^{-1} e a banda de estiramento C-O em 1175 cm^{-1} . Em relação ao espectro de RMN de ^{13}C , há os 15 sinais do carbono presentes na estrutura desse triazol (**Figuras 57 e 58**). O carbono mais desprotegido (o que apresenta maior deslocamento químico) é C aromático ligado ao substituinte $-\text{OCH}_3$ em $159,5\text{ ppm}$. Os sinais em $144,5\text{ ppm}$ e $137,7\text{ ppm}$ estão relacionados aos carbonos do anel triazólico. Os sinais oriundos da azida quiral **31** estão relacionados aos seguintes sinais: $159,5\text{ ppm}$; $132,4\text{ ppm}$; $127,1\text{ ppm}$; $114,0\text{ ppm}$; $72,3\text{ ppm}$; $57,3\text{ ppm}$; $55,2\text{ ppm}$. Os sinais abaixo de 30 ppm estão relacionados à graxa residual.

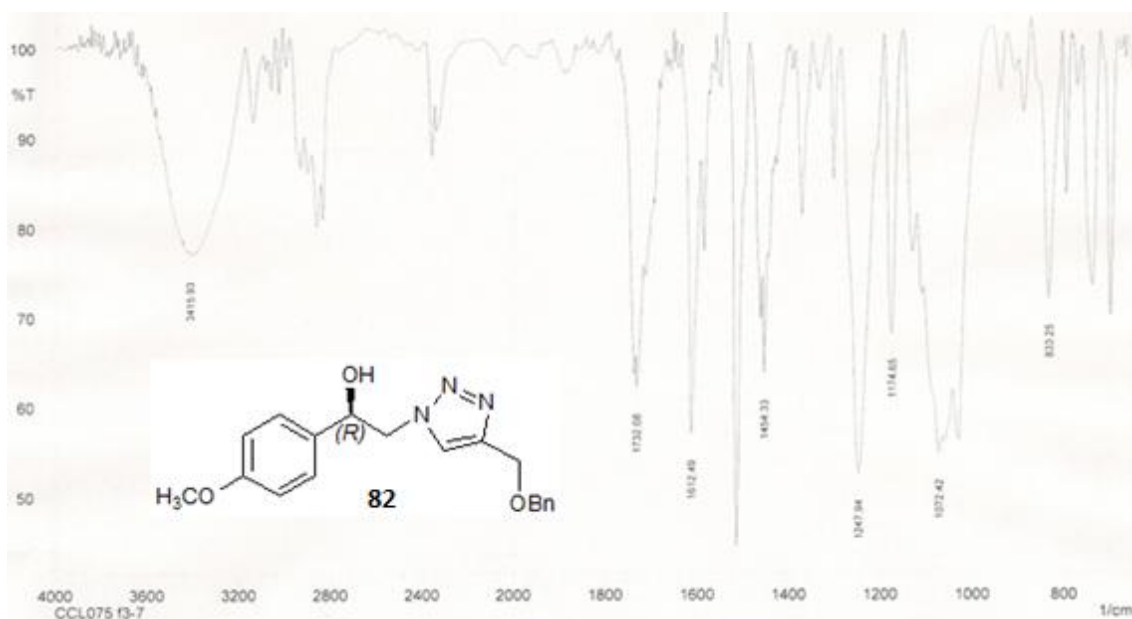


Figura 56. Espectro no IV do triazol **82** (filme).

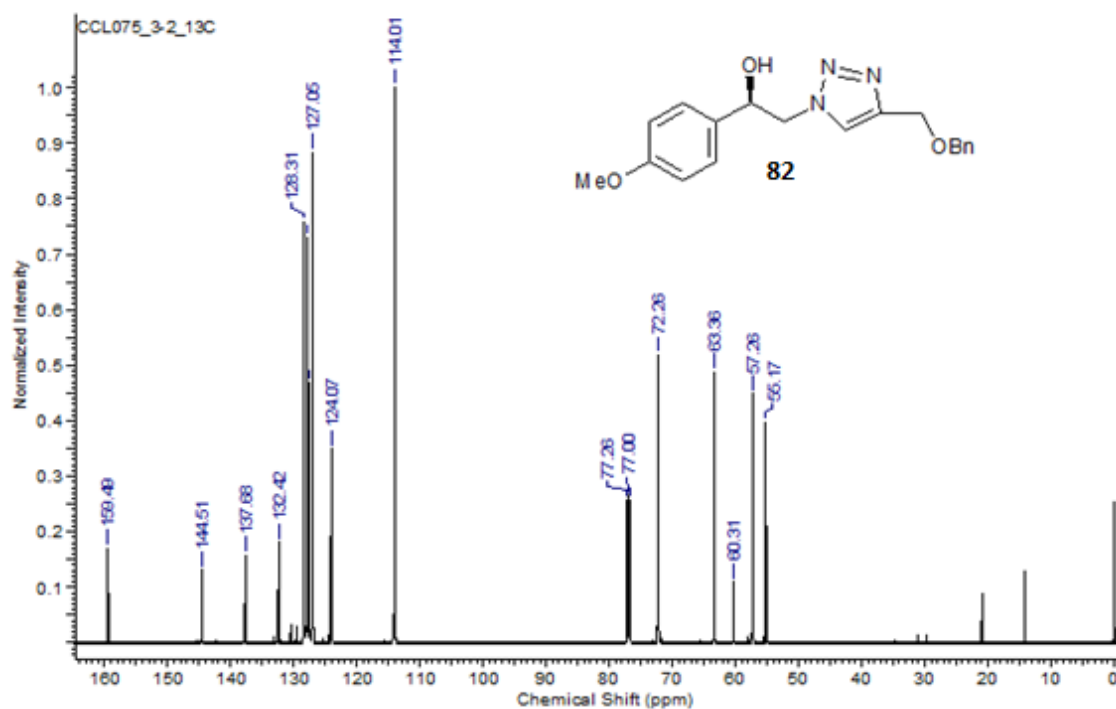


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C do triazol **82** (CDCl_3 , 125 MHz).

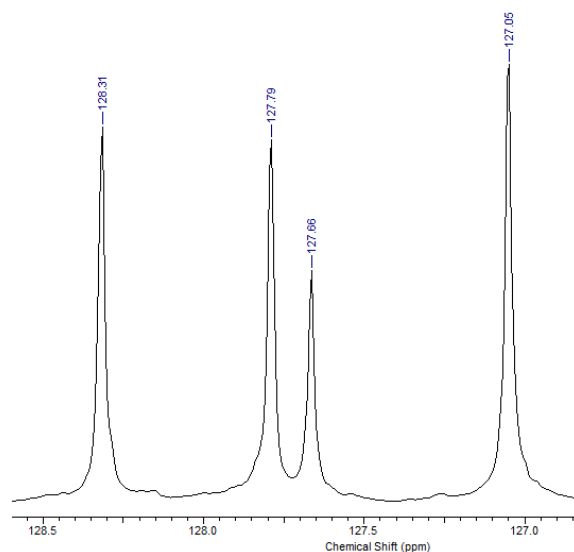


Figura 58. Expansão do sinal na região de 128,5 – 126,5 ppm do triazol **82**.

No espectro de RMN de ^1H (**Figura 59**), o singlete em 3,77 ppm corresponde aos hidrogênios da metila em $-\text{OCH}_3$. O hidrogênio do carbono carbinólico ligado ao grupo hidroxila é um duplo dubleto em 5,05 ppm (**Figura 60**). Já o hidrogênio do anel triazólico é o sinal em 7,57 ppm. O sinal (triplete) em 1,25 ppm é relativo à graxa residual.

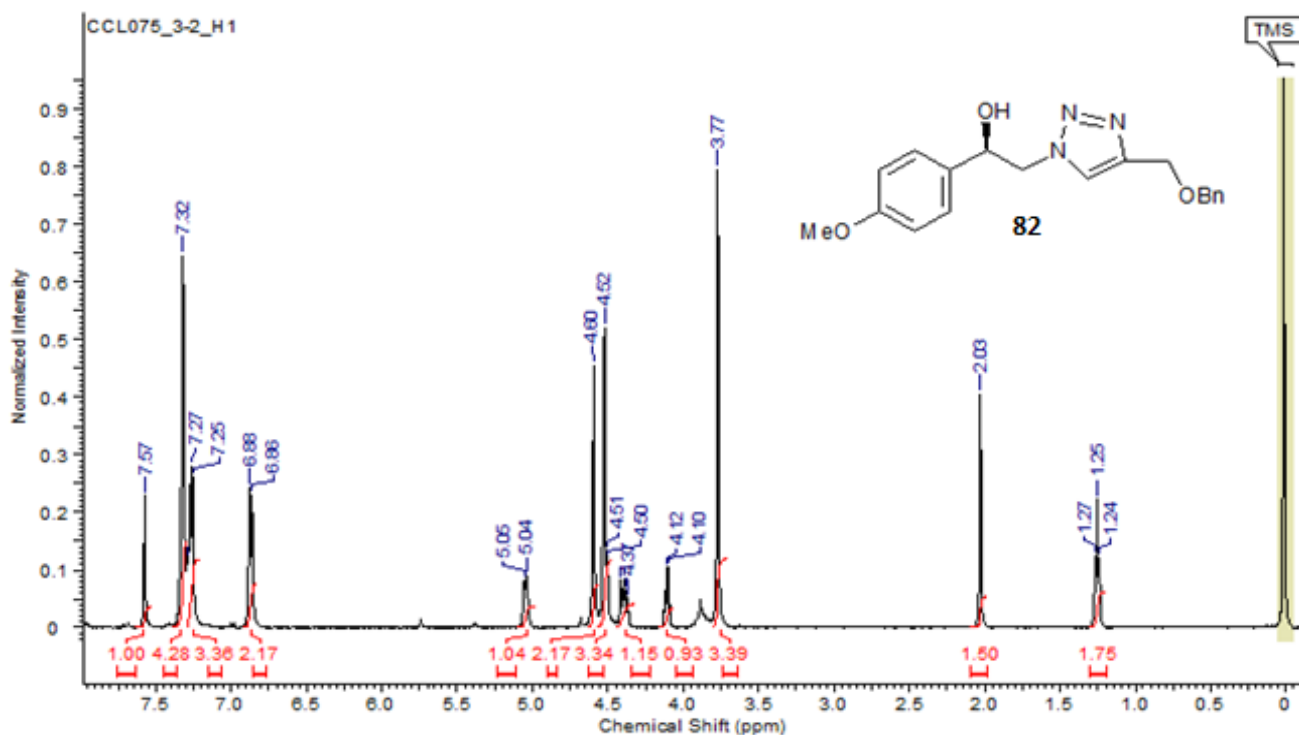


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do triazol **82** (CDCl_3 , 500 MHz).

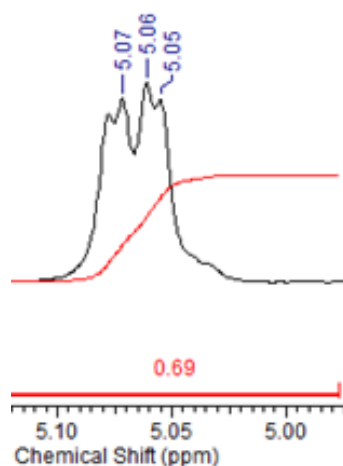


Figura 60. Expansão do sinal na região de 128,5 – 126,5 ppm do triazol **82**.

Todos os demais triazóis sintetizados foram analisados de maneira análoga ao produto **82**. Assim, no espectro no IV da Figura 61 do triazol **83**, verifica-se a banda de estiramento da hidroxila em 3364 cm^{-1} . O que difere do triazol **82** é a ausência da banda de estiramento C-O na região em $1200\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$. O espectro de RMN de ^{13}C tem um carbono a menos quando comparado ao espectro do triazol **82** como pode ser corroborado pela Figura 62.

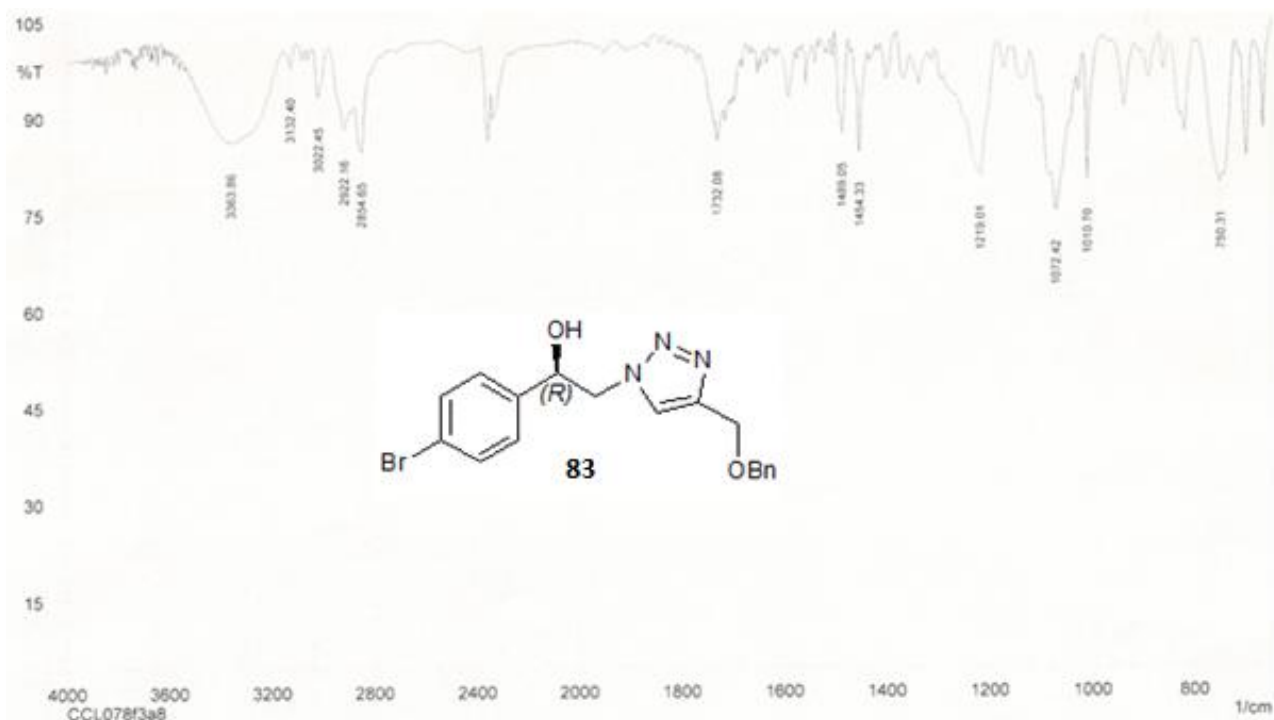


Figura 61. Espectro no IV do triazol **83** (filme).

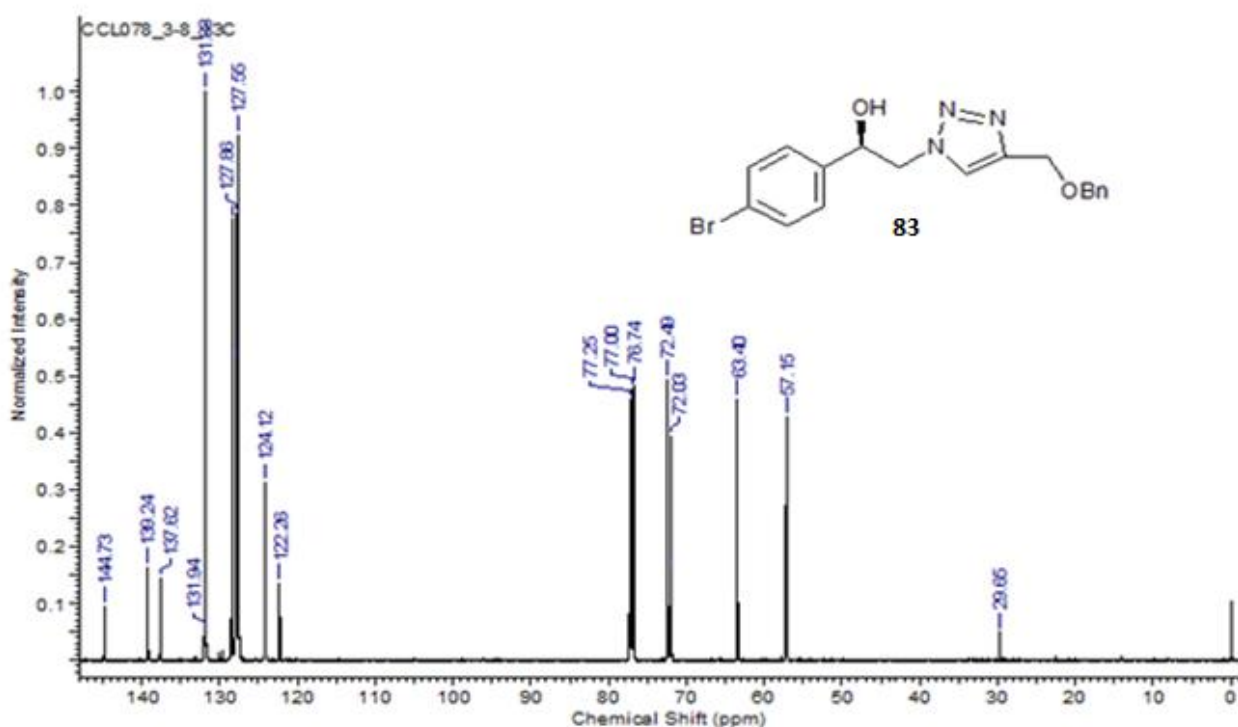


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C do triazol **83** (CDCl_3 , 125 MHz).

Os sinais dos nove hidrogênios do anel aromático em 7,6-7,2 ppm do triazol **83** estão representados na **Figura 64**. Comparando com o espectro do triazol **82**, verifica-se a ausência das bandas relativas ao grupo metoxila. Os demais sinais mantiveram-

se praticamente com o mesmo deslocamento químico de **82**, já que o ambiente químico é parecido.

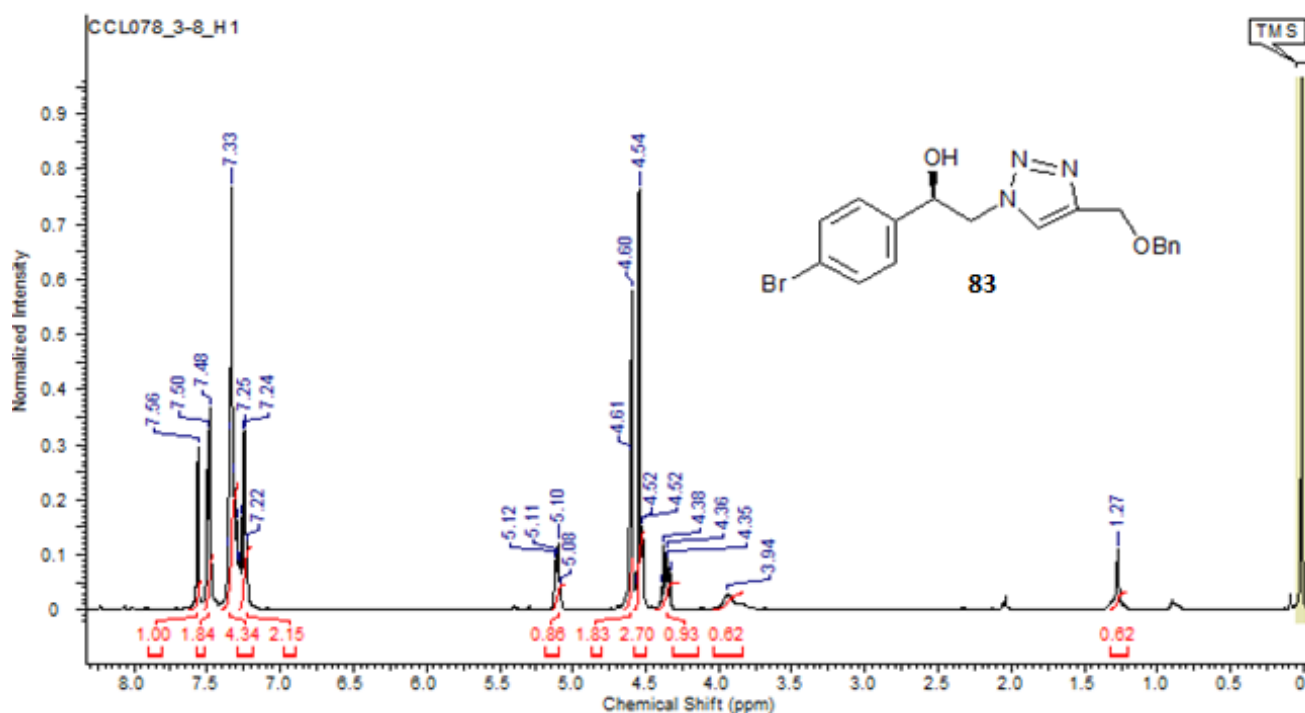


Figura 63. Espectro de RMN de ¹H do triazol **83** (CDCl₃, 500 MHz).

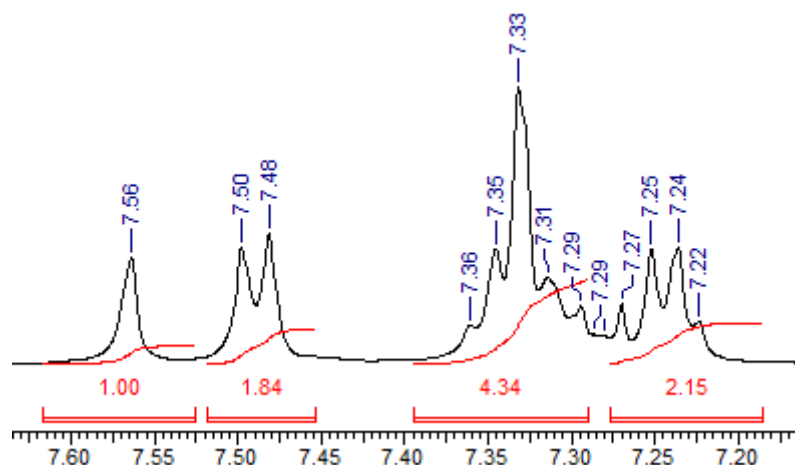


Figura 64. Expansão do sinal na região de 7,6-7,2 ppm do triazol **83**.

No espectro no IV do triazol **84** na Figura 65, verifica-se a banda de estiramento da carbonila (C=O) em 1732,08 cm⁻¹ e da ligação C-O em 1232,51 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹³C, há o sinal do carbono da carbonila em 169,3 ppm. Os oito sinais correspondentes aos carbonos dos dois anéis benzênicos estão na região de 138-127 ppm. O carbono da posição 4 no anel triazólico apresenta deslocamento químico em 145,4 ppm – Figura 63.

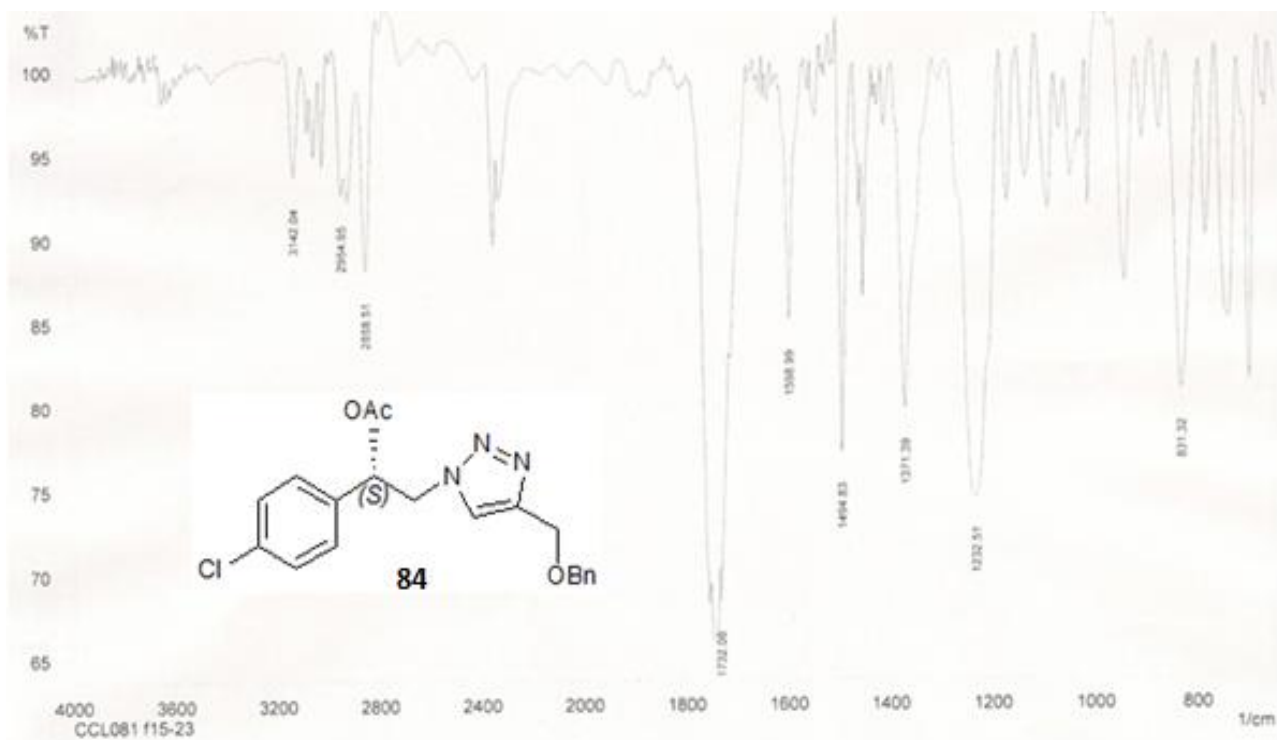


Figura 65. Espectro no IV do triazol **84** (filme).

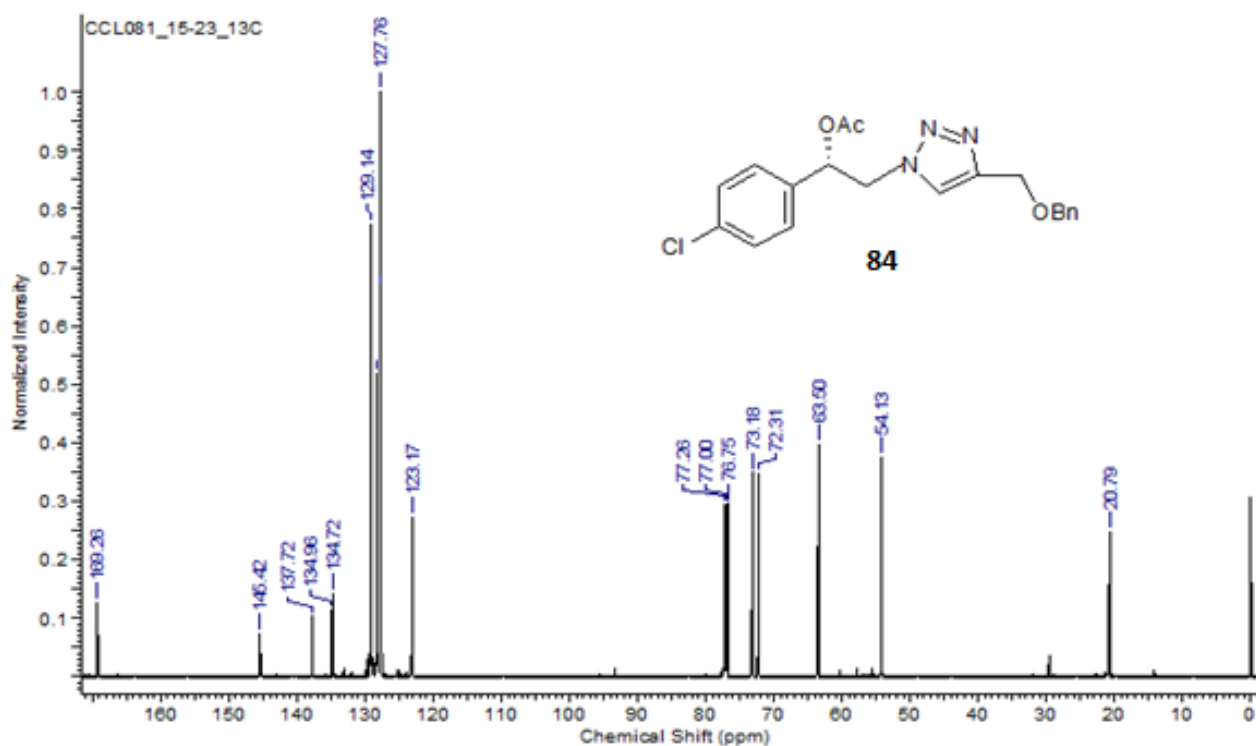


Figura 66. Espectro de RMN de ¹³C do triazol **84** (CDCl₃, 125 MHz).

Em relação ao espectro de RMN de ¹H, observa-se o hidrogênio da posição 5 do anel triazólico como um singleto em 7,49 ppm. Multiplete de sinais na região de 7,40 - 7,25 ppm estão relacionados aos nove hidrogênios aromáticos. O hidrogênio do

carbono carbinólico ligado ao grupo acetato aparece em 6,12 ppm, enquanto seu singlete relativo à metila do acetato aparece em 2,09 ppm – **Figura 67**.

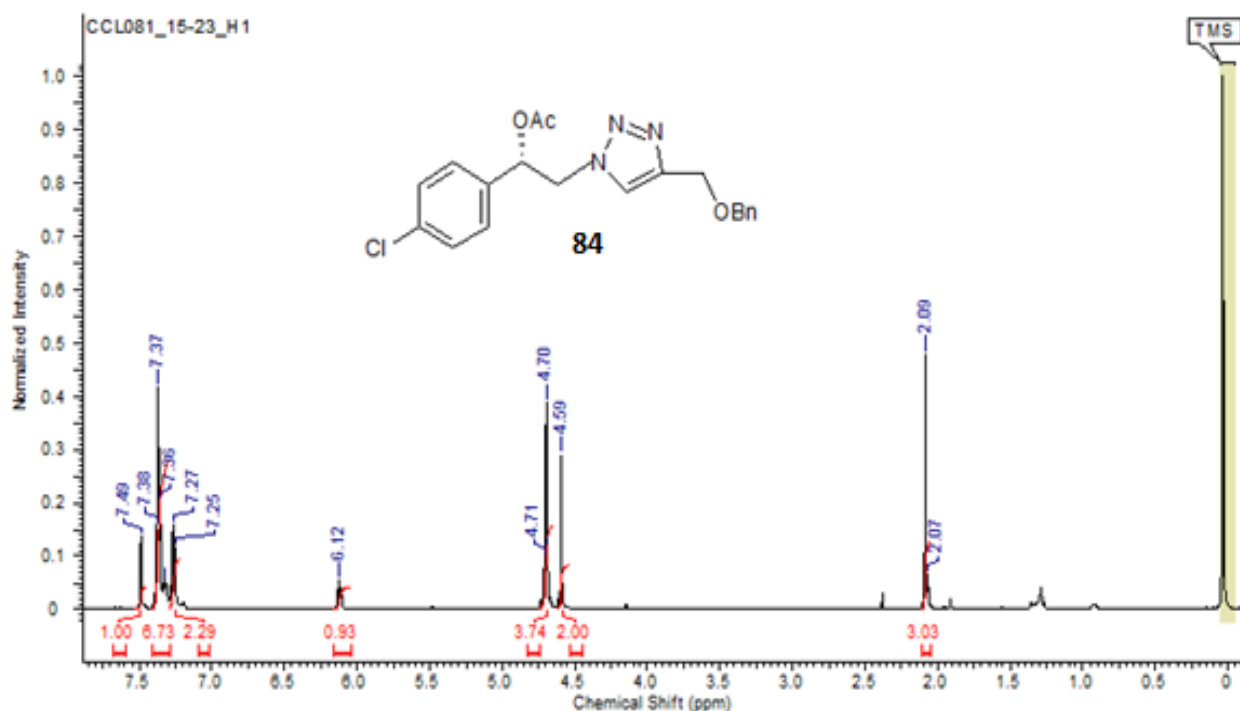


Figura 67. Espectro de RMN de ¹H do triazol **84** (CDCl₃, 125 MHz).

A síntese do triazol **85** foi ineficiente e apesar do bom rendimento, obteve-se um produto impuro: espectros de RMN de ¹³C e de ¹H foram obtidos com muitos ruídos e não serão apresentados nessa dissertação.

No espectro no IV da **Figura 68** do triazol **86**, verifica-se a banda de estiramento da hidroxila do álcool em 3383 cm⁻¹; carbonila (C=O) em 1747 cm⁻¹ e da ligação C-O em ~1230 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹³C, há o sinal do carbono da carbonila em 169,2 ppm. Além disso, observam-se cinco sinais correspondentes aos carbonos do anel benzênico na região de 135,0-127,3 ppm. Já o carbono da posição 5 no anel triazólico apresenta deslocamento químico em 122,6 ppm – **Figura 69**.

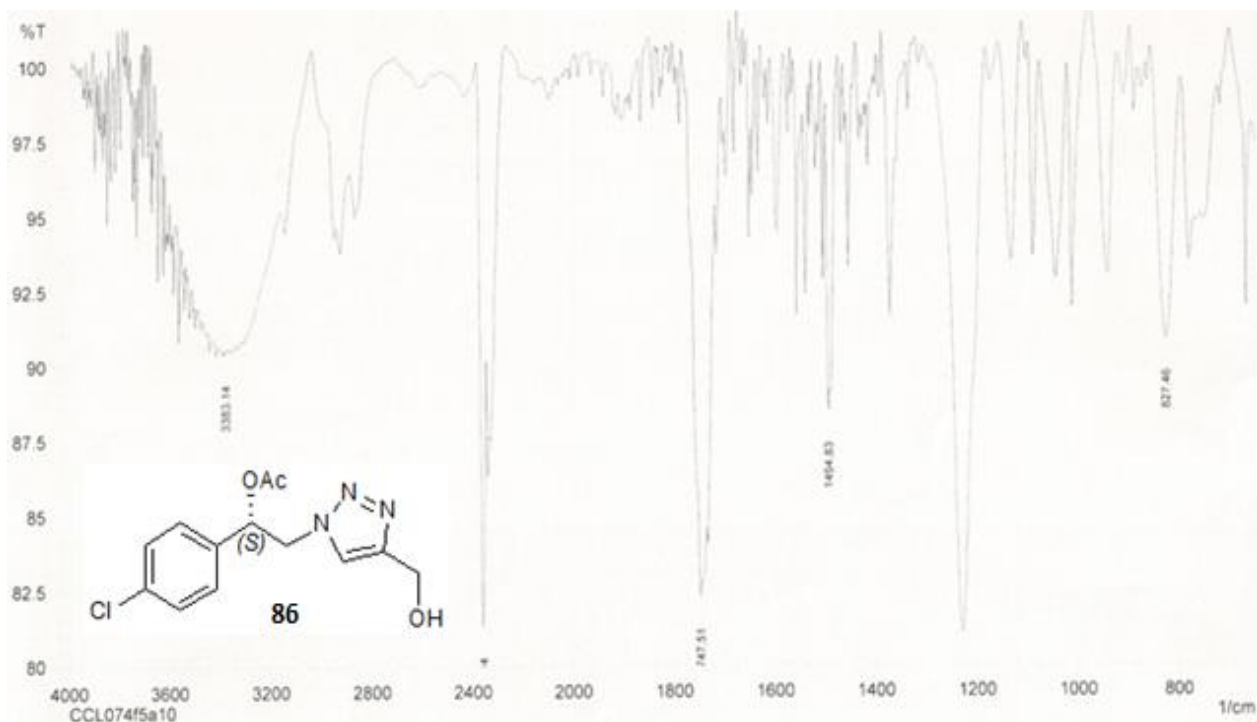


Figura 68. Espectro no IV do triazol **86** (filme).

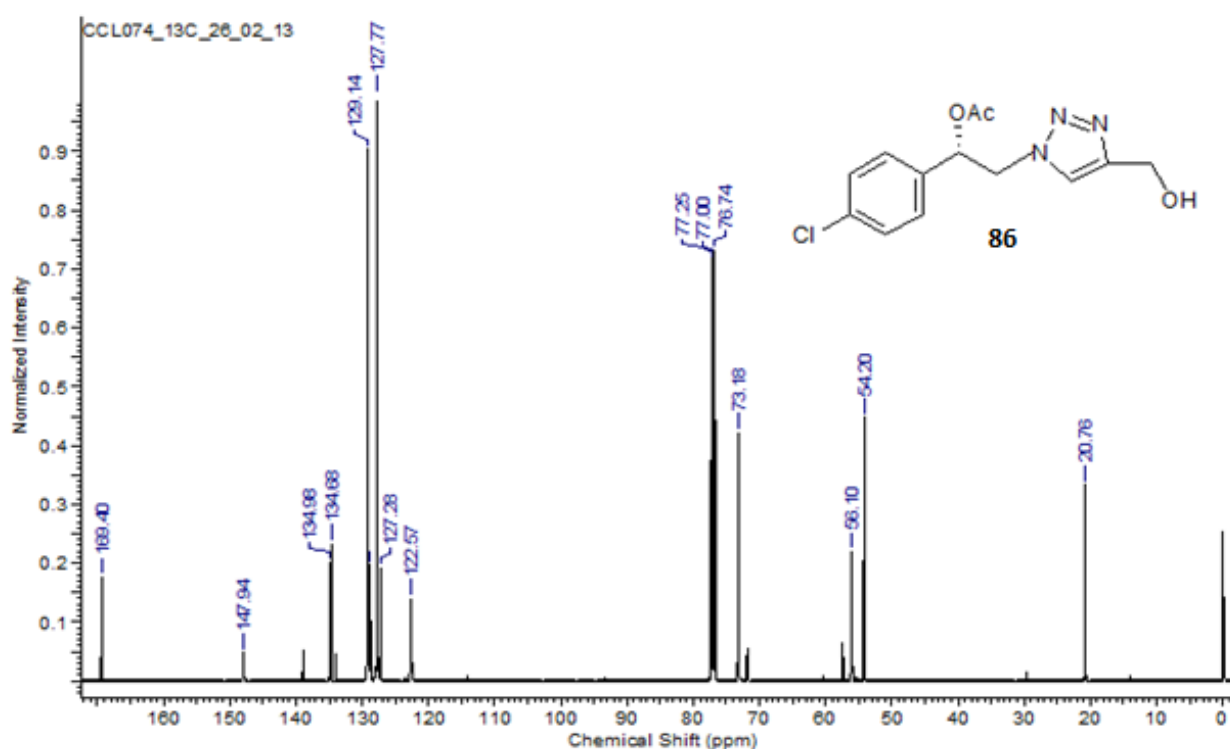


Figura 69. Espectro de RMN de ¹³C do triazol **86** (CDCl₃, 125 MHz).

Em relação ao espectro de RMN de ¹H, verifica-se o hidrogênio da posição 5 do anel triazólico como um singlete em 7,54 ppm. Dois dubletos (4H) na região de 7,38 - 7,27 ppm ($J = 10$ Hz) estão relacionados aos hidrogênios aromáticos – **Figura 71**. Há ainda um tripleto do hidrogênio do carbono carbinólico ligado ao grupo acetato em 6,13 ppm, além de um singlete em 2,09 ppm relativo à metila do acetato – **Figura 70**.

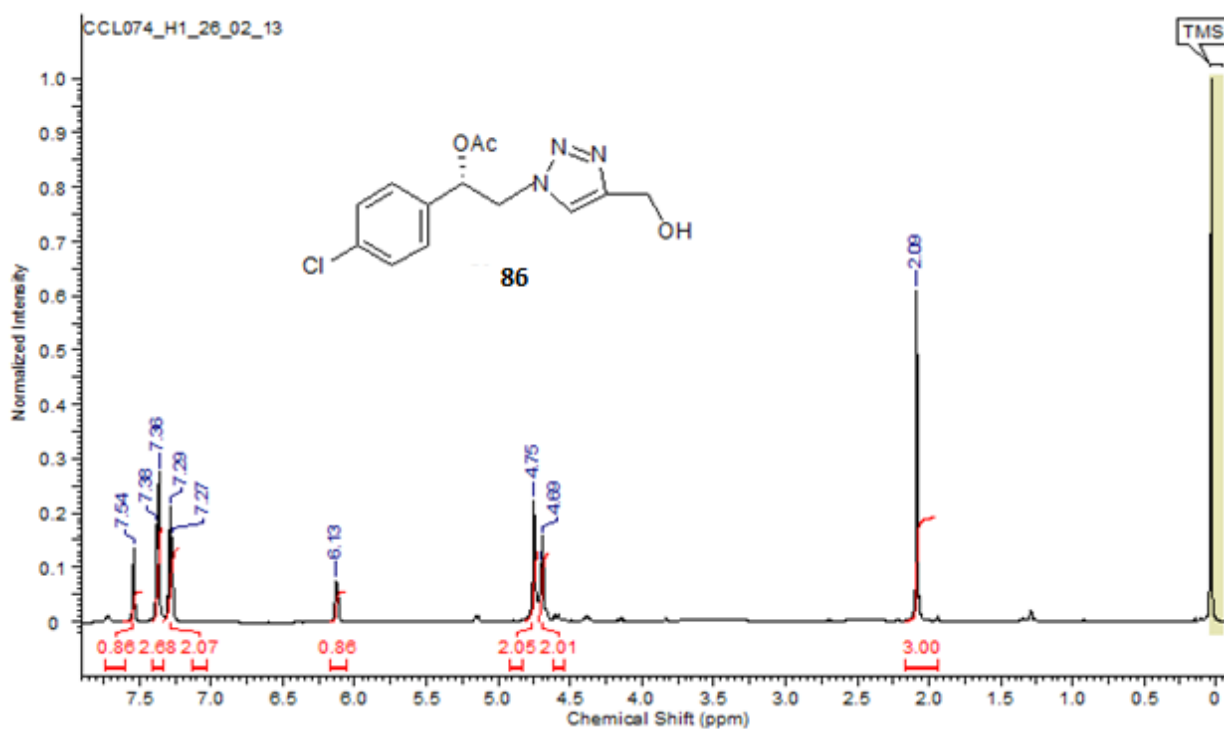


Figura 70. Espectro de RMN de ¹H do triazol **86** (CDCl₃, 500 MHz).

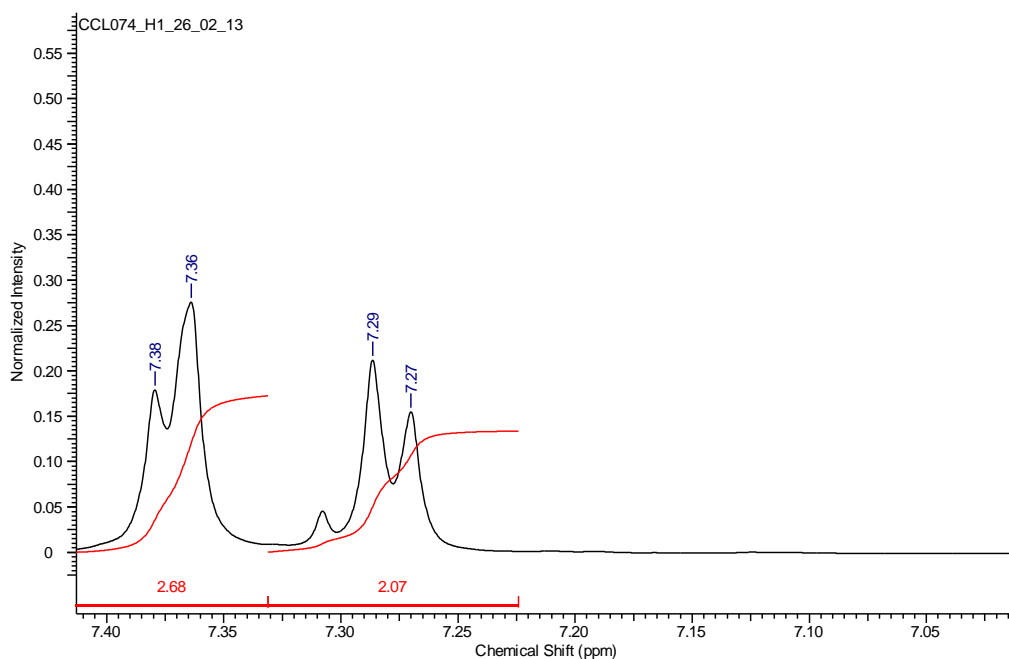


Figura 71. Expansão do sinal na região de 7,40-7,25 ppm do triazol **86**.

Com relação ao composto **87**, os FIDs do RMN de ¹H e de ¹³C não foram fornecidos pelo laboratório responsável pelas análises (Labarem – UFBA), mesmo tendo sido preparadas as amostras para análise – essas amostras foram perdidas. Desta forma, foi impossibilitado o tratamento de dados pelo programa ACD LABS 12.0 e a conclusão sobre a síntese do triazol **87**.

No espectro no IV da Figura 72 do triazol **88**, verifica-se a banda de estiramento da carbonila (C=O) em 1746 cm⁻¹ e da ligação C-O em 1229 cm⁻¹. No espectro de

RMN de ^{13}C , há o sinal do carbono da carbonila em 169,2 ppm, além dos oito sinais correspondentes aos carbonos dos dois anéis benzênicos na região de 137,7-127,7 ppm – **Figura 74**. O carbono da posição 4 no anel triazólico apresenta deslocamento químico em 145,3 ppm – **Figura 73**.

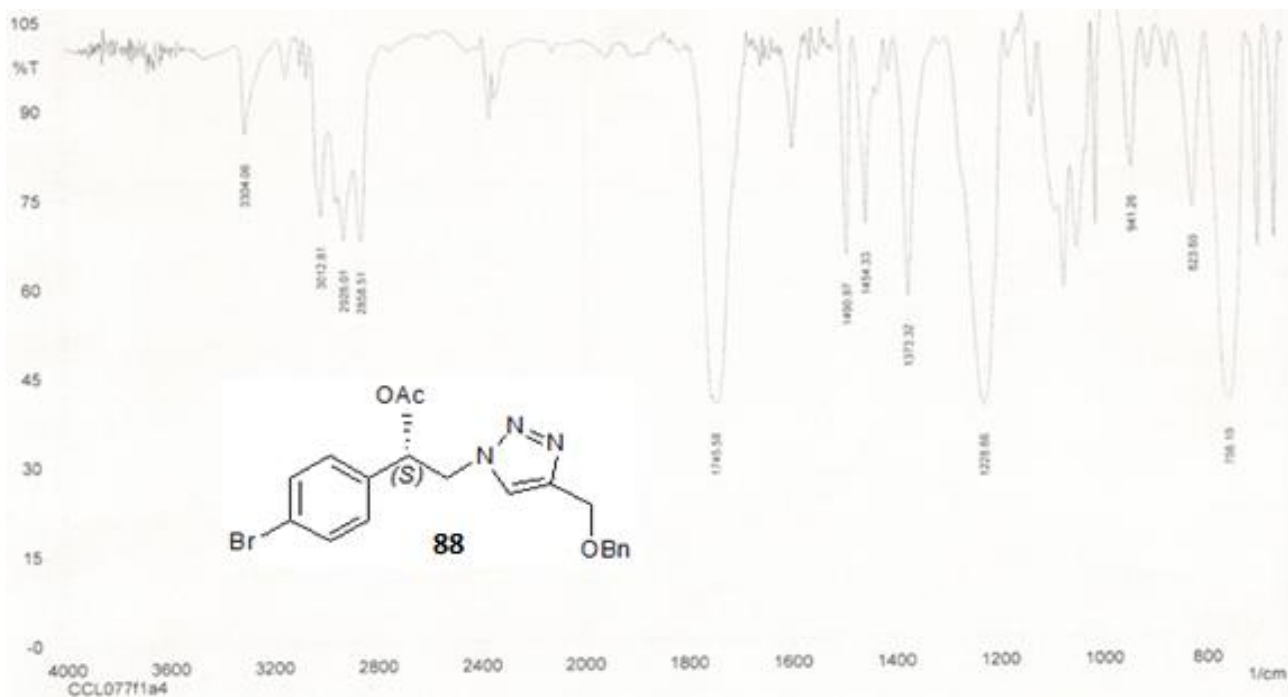


Figura 72. Espectro no IV do triazol **88** (filme).

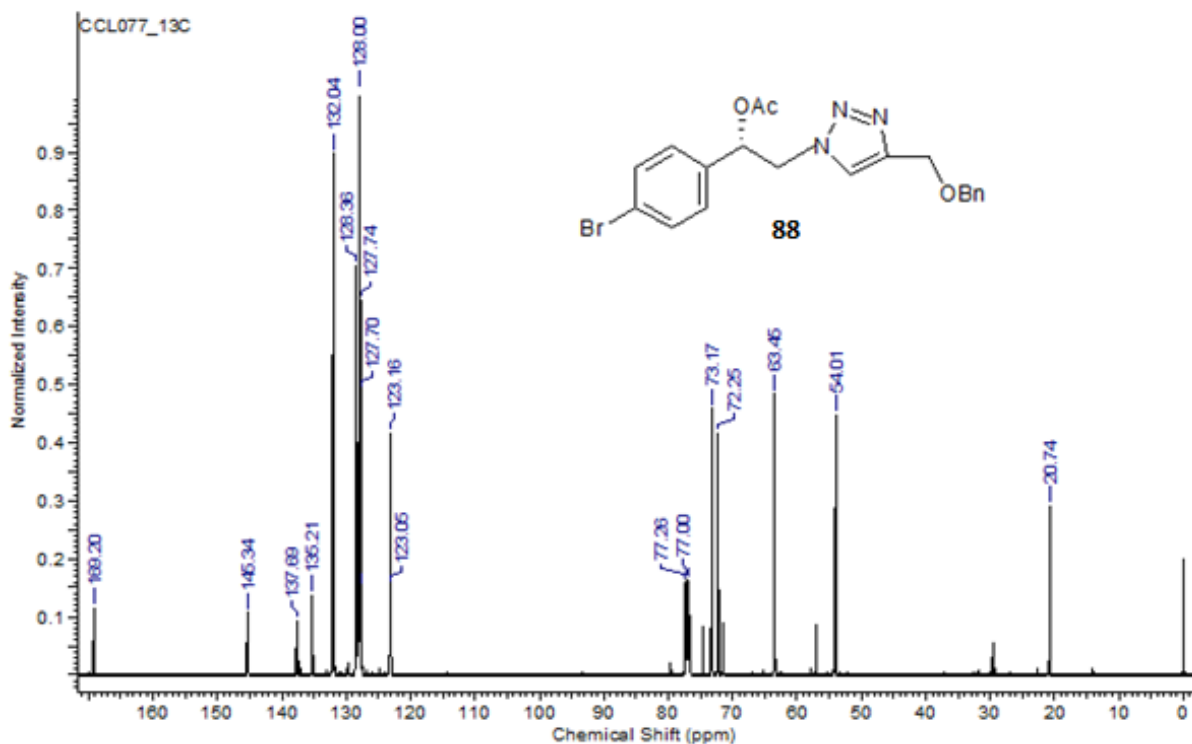


Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C do triazol **88** (CDCl_3 , 125 MHz).

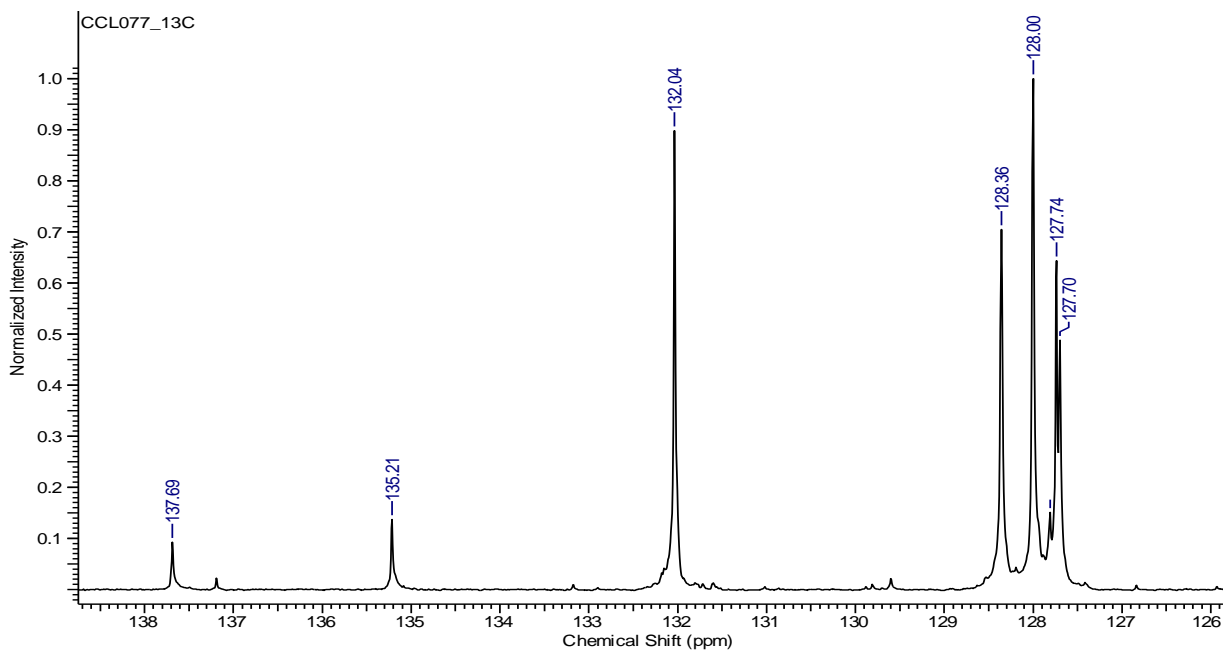


Figura 74. Expansão do sinal na região de 138,0 – 127,0 ppm do triazol **88**.

Em relação ao espectro de RMN de ^1H , verifica-se o hidrogênio da posição 5 do anel triazólico como um singlete em 7,47 ppm. Há também um multipletto de sinais na região de 7,47 - 7,14 ppm relacionado aos nove hidrogênios aromáticos (**Figura 76**), um tripleto do hidrogênico do carbono carbinólico ligado ao grupo acetato em 6,05 ppm, além do singlete em 2,03 ppm relativo à metila do acetato – **Figura 75**.

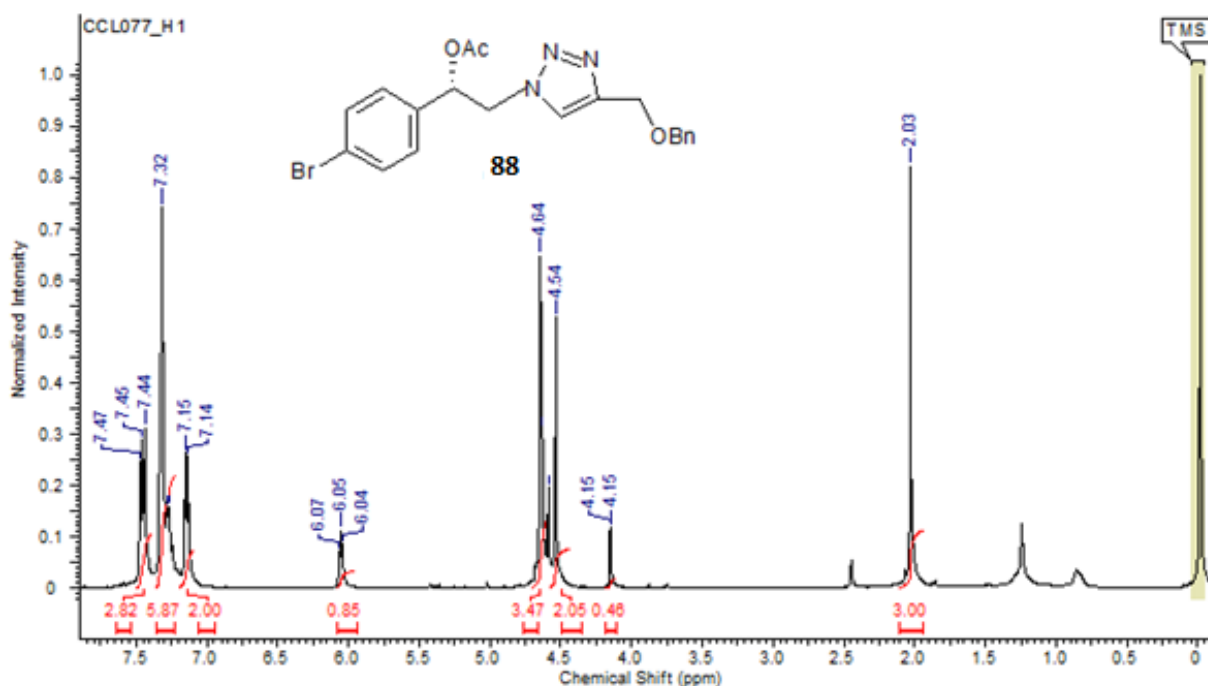


Figura 75. Espectro de RMN de ^1H do triazol **88** (CDCl_3 , 500 MHz).

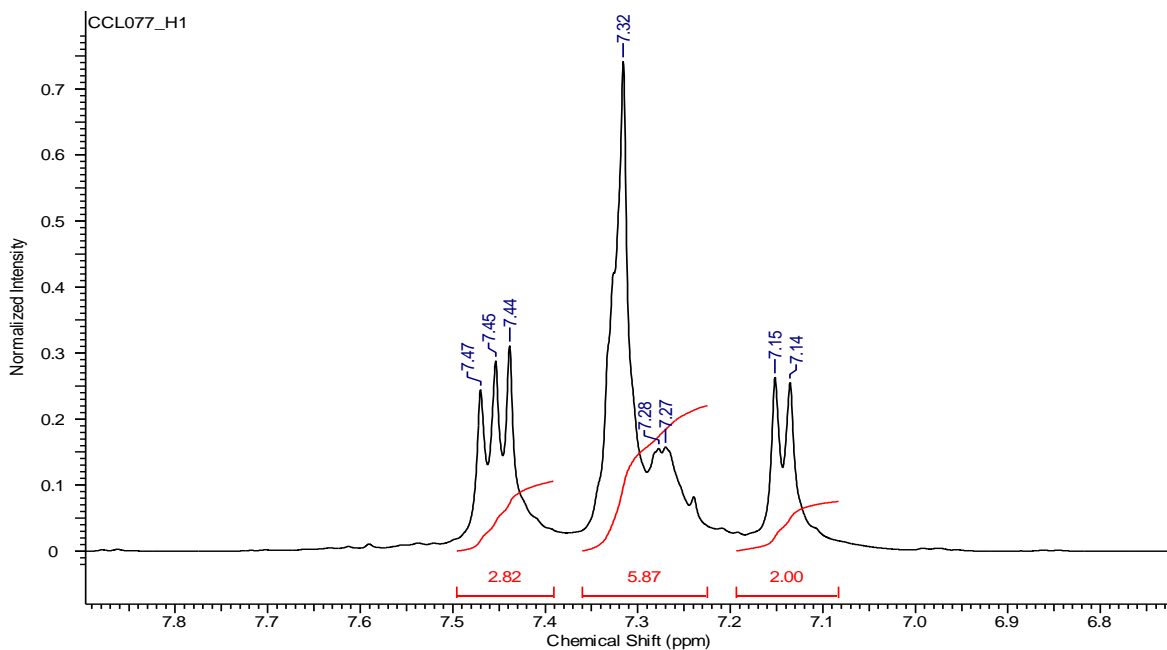


Figura 76. Expansão do sinal na região de 7,50 – 7,10ppm do triazol **88**.

5. Testes antifúngicos

Foi realizado um *screening* nos triazóis da **Tabela 5** no laboratório de Produtos Naturais na Universidade Federal de Lavras – MG. Duas raças 65 e 89 do fungo agrícola *Colletotrichum lindemuthianum* foram empregadas nos testes *in vitro* em concentração única (500 microgramas/mL). A maioria dos triazóis mostrou-se inativa (“sim”: o fungo cresceu normalmente - vide **Tabela 5**) e três triazóis **78**, **79** e **88** foram ativos contra pelo menos uma das raças utilizadas (“não”: o fungo não cresceu – vide **Tabela 5**).

Apenas o triazol **78** foi ativo para ambas as raças 65 e 89 do fungo. Em outro teste posterior para verificar a eficácia da atividade fungicida, o triazol **78** foi submetido a diferentes concentrações. O valor encontrado no MIC foi igual a 250 µg/mL. Como referencial na literatura, vale mencionar que os fungicidas comerciais Cercobin e Comet apresentam MIC iguais a 49 µg/mL e 0,375 µg/mL, respectivamente, sendo muito mais ativos. Desta forma, o triazol **78** não se mostrou um antifúngico promissor.

Tabela 5. Testes antifúngicos realizados nos triazóis.

Código	Massa (mg)	Raça 65	Raça 89
55	1	Sim	Sim
78	1	Não	Não
79	1	Sim	Não
82	1	Sim	Sim
83	1,1	Sim	Sim
84	1,5	Sim	Sim
85	1	Sim	Sim
86	1	Sim	Sim
88	1	Não	Sim

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho apresentado nessa dissertação de mestrado foi dividido em dois grupos principais: o primeiro relacionado à síntese de triazóis com potencial atividade antileishmania e o segundo grupo relacionado à síntese de triazóis quirais com potencial atividade fungicida. No primeiro grupo foram demonstradas quatro rotas sintéticas A, B, C e D, além da reação de transcetalização e reações complementares que culminaram com a síntese de 22 substâncias. Já no segundo grupo, foi possível obter uma variedade de triazóis quirais (no total de 7) com potencial atividade fungicida. Em pesquisa recente (acesso no dia 04/05/2017) na plataforma SciFinder, foi possível verificar que os triazóis **55**, **78**, **82** a **88** são inéditos na literatura.

Grande parte dos triazóis sintetizados nessa dissertação foi submetida a testes biológicos na Universidade Federal de Lavras (UFLA) em Minas Gerais. Entretanto, somente o triazol **78** foi ativo para ambas as raças 65 e 89 do fungo agrícola *Colletotrichum lindemuthianum*. No teste posterior para verificação da atividade fungicida, o valor encontrado no MIC foi igual a 250 µg/mL, o que sugeriu não ser um triazol antifúngico promissor.

Com relação aos trabalhos publicados em Congressos e Simpósios da área, convém relatar um total de 04 trabalhos e este trabalho dará origem a um artigo científico.

REFERÊNCIAS

1. BIELAWSKI, C.W; *et al.* **Unclicking the click: mechanically facilitated 1, 3-dipolar cycloreversions.** *Science* . v. 333. p.1606 – 1609, 2011.
2. CAMP; C.; *et al.* **Efficient and tunable synthesis of new polydentate bifunctional chelating agents using click chemistry.** *Tetrahedron letters*. v.49. n.12 p.1979-1983, 2008.
3. CLAYDEN, J.; *et al.* **Organic Chemistry.** Second Edition, 2012.
4. CROFT, S.L; *et al.* **Chemotherapy and Trypanosomiasis and Leishmaniasis.** *Trends Parasitol.* v. 21. p. 508-512, 2005.
5. DE FREITAS, R.P; *et al.* **A Reação “Click” na Síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações.** *Química Nova.* v. 34. n.10. p. 1791-1804, 2011.
6. DE ANGELIS, F; IACOBUCCI, C; REALE, S. **Dinuclear Copper Intermediates in Copper (I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Directly Observed by Electrospray Ionization Mass Spectroscopy.** *Angewandte Chemie.* v. 54. p. 3065-3068, 2015.
7. FOKIN, V.V; HEIN, J. E. **Copper-Catalyzed Azide-alkyne Cycloaddition and beyond: New Reactivity of Copper (I) Acetylides.** *Chemical Society Reviews.* v. 39. p.1302-1315, 2010.
8. FOKIN, V.V; WORREL, B.T; MALIK, A. **Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions.** *Science.* v.340. p.457-460, 2013.
9. HADDLETON, D.M; *et al.* **Synthesis of Neoglycopolymers by a Combination of “Click Chemistry” and Living Radical Polymerization.** *Journal of American Chemical Society.* v. 128. p. 4823-4830, 2006.
10. HUISGEN, R. **Centenary Lecture - 1,3-Dipolar Cycloadditions.** *Proceedings of the Chemical Society of London:* 357, 1961.

11. KAPPE, C.O; Van der EYCKEN, E. **Click Chemistry Under Non-Classical Reaction Conditions**. Chemical Society Reviews. v. 39. p.1280-1290, 2010.
12. KITCHING, W; *et al.* **Syntheses of 2-ethyl-8-methyl-1,7-dioxaspiro [5.5] undecanols**. Journal of Chemical Society. p. 901-917, 1995.
13. KOCIENSKI, P; *et al.* **Unusual Stereochemistry in the Copper-catalysed Ring Opening of a Carbohydrate Oxirane with Vinymagnesium Bromide**. Journal of Chemical Society. p. 875-878, 1984.
14. LAVALLÉE, P; *et al.* **Convenient Access to Two Enantiomeric Oxirane Synthons Bearing a Quaternary Gem-Dimethyl Carbon Center: Synthesis of 3S-(+) and 3R-(-)-2,2-Dimethyl-3,4-Oxo-1-Butanol from R-(-)-Pantolactone**. Tetrahedron Letters. v. 27. n. 6. p.679-682, 1986.
15. LEHNINGER, A. L; *et al.* **Princípios de Bioquímica**. 4ª edição, Ed. Sarvier, São Paulo. p. 368-374, 2006.
16. LINHARDT, R.J; *et al.* **Stereoselective Total Synthesis of (-)-Cleistenolide**. Journal of Organic Chemistry. v. 75. p. 5754-5756, 2010.
17. LIPSHUTZ, B.H; TAFT, B.R. **Heterogeneous Copper-in-Charcoal-Catalyzed Click Chemistry**. Angewandte Chemie. v. 45. p.8235, 2006.
18. MCDUGAL, P.G; *et al.* **A Convenient Procedure for the Monosilylation of Symetric n-Diols**. American Chemical Society. v. 51. n. 17. p. 3388-3391, 1986.
19. MISHRA, J; *et al.* **Chemotherapy and Trypanosomiasis and Leishmaniasis: past, present and future**. Current Medicinal Chemistry. v. 14. p.1153-1169, 2007.
20. MORI, K; IKUNAKA, M. **Synthesis of (-)-Talaromycins A and B**. Tetrahedron. v. 43. n. 1. p. 45-58, 1987.

21. MOSES, J.E; MOORHOUSE, A.D. **The Growing Applications of Click Chemistry**. Chemical Society Reviews. v. 36. p.1249-1262, 2007.
22. NETO, B.R. da SILVA; *et al.* **Resposta Transcricional à Itraconazol no Fungo Patogênico Humano *Paracoccidioides brasiliensis***, 2010. Acessado do site www.sbpcnet.org.br/livro/63ra/.../doutorado-benedito-rodrigues.pdf em 05/07/2015.
23. NIERENGARTEN, J-F; *et al.* **Click Chemistry with fullerene derivatives**. Tetrahedron Letters. v. 49. p. 4063-4066, 2008.
24. PORTO, A.L.M; *et al.* **Chemoenzymatic Resolution of β -azidophenyletanols by *Candida Antarctica* and their Application for the Synthesis of Chiral Benzotriazoles**. Journal of the Brazilian Chemical Society. v.24. n.9. p.1427-1432, 2013.
25. PRADO, A.G.S. **Química Verde, os Desafios da Química do Novo Milênio**. **Química Nova**. v.26. n.5.p 738-744, 2003.
26. PUNNA, S.; *et al.* **Head-to-Tail Peptide Cyclodimerization by Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition**. Angewandte Chemie.v.44. p.2215, 2005.
27. SANTOS, D.O; *et al.* **Leishmaniasis Treat – a Challenge that Remains: a review**. Parasitol Res. v.103. p.1-10, 2008.
28. SHARPLESS, K.B; KOLB, H.C; FINN, M.G. **Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions**. Angewandte Chemie. v. 40. p. 2004-2021, 2001.
29. SILVA, A.D; *et al.* **Synthesis and Antileishmanial Activity of Lipidic Amino Alcohols**. Chemical Biology & Drug Design. v. 75. p. 233-235, 2010.
30. TOMÉ, A.C. **In Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations**. Ed. R.C. Storr e T.L. Gilchrist. Stuttgart. v. 13. p. 415-601, 2004.

31. UGUM, D; BREUILLES, P. **Toward a Total Synthesis of Pristinamycin II_B: a Chiron Approach to a C-9/C-16 fragment.** *Tetrahedron Letters*. v. 39. p. 3145, 1998.
32. VAN DER EYCKEN, E; *et al.* **A Microwave-Assisted Click Chemistry Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles via a Copper(I)-Catalyzed Three-Component Reaction.** *Organic Letters*. n.6.v.23. p. 4223-4225, 2004.
33. VAN MAARSEVEEN, J.H; BOCK, V.D; HIEMSTRA, H. **Cu^I-Catalyzed Alkyne “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective.** *European Journal of Organic Chemistry*. p.51-68, 2006.
34. VICTOR, M.M; *et al.* **Efficient Synthesis of 1,3,5- Oxygenated Synthons from Dimethyl 3-Oxoglutarate: First Use of Borane-dimethyl Sulfide Complex as a Regioselective Reducing Agent of 3-Oxygenated Glutarate Derivates.** *Journal of Brazilian Chemical Society*. v. 22. n. 1. p. 172-175, 2011.
35. WANG, Q; LIN, Y. **Unlocking the 1,2,3-Triazole Ring Using Mechanical Force.** *Angewandte Chemie*. v.51.p.2006-2007, 2012.
36. WONG, C.H; *et al.* **A Potent and Highly Selective Inhibitor of Human α -1,3-Fucosyltransferase via Click Chemistry.** *Journal of American Chemical Society*. v.125. p. 9588-9589, 2003.

Experimental

As análises de RMN de ^1H e de ^{13}C foram realizadas no espectrômetro de ressonância magnética nuclear modelo Gemini Varian de 300 MHz e Inova Varian 500 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz. O padrão interno utilizado foi o tetrametilsilano tanto em RMN de ^1H e como em RMN de ^{13}C . Os espectros de hidrogênio são tabulados na ordem: multiplicidade (s, singleto; *d*, dubleto; *t*, tripleto; *dd*, duplo dubleto; *dt*, duplo tripleto; *q*, quarteto; *m*, multiplete; *ddd*, duplo duplo dubleto; *quint*, quinteto; *sl*, sinal largo; *dm*, duplo multiplete), constante de acoplamento em Herz e número de prótons. Os solventes utilizados para a preparação das soluções foram o metanol deuterado e o clorofórmio deuterado.

Os espectros de infravermelho foram analisados no espectrofotômetro Shimadzu IR AFFINITY-1. Utilizou-se pastilhas de KBr para amostras sólidas e celas de NaCl para amostras líquidas (óleos).

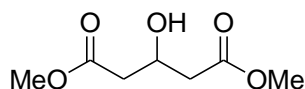
Os pontos de fusão (P.F) foram determinados no aparelho Microquímica MQAPF 301 e não tiveram seus valores corrigidos.

Os dados de alfa-*D* foram obtidos a partir de um equipamento *Perkin Elmer*, modelo 343, utilizando uma lâmpada de sódio ($D=589\text{nm}$) a uma temperatura de 20°C .

O solvente THF foi destilado sob sódio e benzofenona e utilizado logo após a destilação. Os solventes DCM e Et_3N foram destilados sob CaH_2 e também foram utilizados após a secagem.

As amostras foram purificadas em coluna cromatográfica com fase estacionária em gel de sílica (70-230 mesh) e as frações identificadas por cromatografia em camada delgada com os reveladores de solução de KMnO_4 ou câmara de iodo.

- Síntese do 3-hidróxi-glutarato de dimetila (**46**).



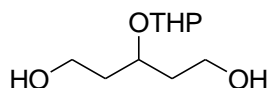
A uma solução de 3-oxo-glutarato de dimetila (**45**) (1006 mg, 5,78 mmol) em 15 mL de MeOH a 0°C e sob argônio, foi adicionado em pequenas porções NaBH_4 (65,2 mg, 1,72 mmol). Em seguida, deixou-se atingir a temperatura ambiente e manteve-se a reação por 24 h sob agitação. Adicionou-se ácido cítrico sólido até atingir o pH entre 5 e 6. A esta solução adicionou-se sílica gel (cerca de 1 g) e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. Purificou-se o resíduo através da cromatografia em coluna em gel de sílica (70-230 mesh) (eluição com AcOEt:hexano 1:1) para se obter o produto purificado **46** com um aspecto de um óleo incolor de massa 829,3 mg (88%).

IV $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$: 3347; 1712; 1600; 1433, 1250, 1055.

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$): 4,45 (*quint*, $J = 6,3\text{ Hz}$, 1H); 3,71 (*s*, 6H); 2,70 (*sl*, 1H); 2,55 (*d*, $J = 6,3\text{ Hz}$, 4H).

RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$): 172,1; 64,6; 51,8; 40,4.

- Síntese do 3-(tetraidropirano)pentano-1,5-diol (**47**).



A um balão volumétrico contendo o 3-hidróxi-pentanodiato de dimetila **46** (829,3 mg, 5,07 mmol), sob atmosfera de argônio, adicionaram-se aproximadamente 15 mg de APTS e logo em seguida, 25 mL de DCM seco, colocando-o em banho de água e gelo. Adicionaram-se 2,3 mL de diidropirano (0,922 g/mL, 25,34 mmol). Manteve-se a solução sob agitação magnética por um período de 3 h. Ela foi diluída com Et_2O e extraída sucessivamente com solução saturada de NaHCO_3 5%, água destilada e NaCl sat., respectivamente. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e evaporado em um rotaevaporador. O produto bruto, assim obtido, foi empregado na reação seguinte sem purificação.

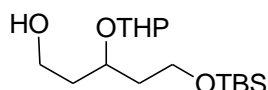
Uma suspensão de LiAlH_4 (525 mg, 12,68 mmol) em THF seco (10 mL), sob argônio, foi resfriada a 0°C . A esta suspensão foi adicionada via cânula, gota a gota, uma solução de 3-THP-oxiglutarato de dimetila (2,9251 g, 5,07 mmol) em THF seco (5 mL) sob pressão de argônio. Após a adição, o banho de gelo foi retirado e a reação alcançou a temperatura ambiente. Após 24 h, efetuou-se a adição, gota a gota e sob resfriamento, de água (0,53 mL), NaOH 5% (0,53 mL) e novamente água (1,6 mL), sucessivamente, em intervalos de 45 min entre cada adição. Após a formação de uma suspensão de sólido esbranquiçado, filtrou-se e ao filtrado adicionou-se MgSO_4 anidro, filtrando-se novamente e evaporando-se o solvente no rotaevaporador. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (eluição com hexano: AcOEt / 3:2) para obtenção do produto **47** com um aspecto de óleo incolor de massa 512,3 mg (50%).

IV $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$: 3400-3250; 2939; 2266; 1059.

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$): 4,60 (*m*, 1H); 4,25-3,40 (*m*, 8H); 2,4-2,1 (*sl*, 2H); 1,90-1,40 (*m*, 10H).

RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$): 100,0; 73,0; 65,0; 60,0; 37,5; 32,0; 24,2; 21,9.

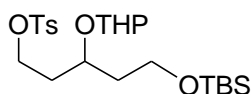
- Síntese do álcool OTHP **48**.



Uma solução contendo a substância **47** (457,1 mg, 2,24 mmol) em 5 mL de THF seco, foi transferida, utilizando uma cânula sob pressão de argônio para outro balão que continha uma solução de 90 mg de NaH (60% óleo, 2,25 mmol) em 7 mL de THF seco. Manteve-se a solução resultante sob agitação por 1 h. Adicionaram-se 341,80 mg (2,26 mmol) de TBSCl, deixando-o reagir por 2 h. A solução foi diluída com Et₂O e extraída com solução de K₂CO₃ e NaCl sat., respectivamente. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e evaporado em um rotaevaporador. O bruto, assim obtido, foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (eluição com hexano: AcOEt (1:1) em 10 gotas de Et₃N) para obtenção do produto **48** como óleo de massa 169,1 mg (59%).

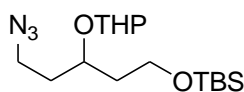
IV $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$: 3406; 2930; 1500; 1095.

- Tosilação do álcool OTHP **49**.



A um balão volumétrico que contém a substância **48** (75,1 mg, 0,236 mmol), adicionaram-se 4,32 mg (0,035 mmol) de DMAP e ambientou-se o sistema com argônio. Adicionou-se, logo em seguida, 3 mL de DCM seco e 0,7 mL de Et₃N destilada. A solução resultante foi colocada em banho de gelo e em seguida, adicionaram-se 67,49 mg (0,35 mmol) de TsCl. Manteve-se a reação sob agitação durante 1 h. A solução foi diluída com DCM e extraída com soluções saturadas de NH₄Cl e NaCl, respectivamente. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e evaporado em um rotaevaporador. O bruto, assim obtido, foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (eluição com hexano: AcOEt/ 8:2 em 10 gotas de Et₃N) para obtenção do óleo tosilado **49** de massa 56,1 mg (50%).

- Síntese da (5-azida-3-(tetraidro-2H-piran-2-óxi)pentilóxi)(*tert*-butil)dimetilsilano **50**.



A um balão volumétrico contendo o tosilado **49** (88 mg, 0,186 mmol) adicionaram-se 5 mL de acetonitrila destilada e 72,17 mg de azida de sódio (1,18 mmol, 10 equiv.). A

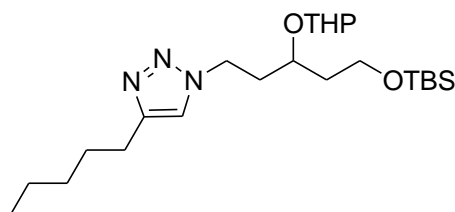
reação foi conduzida sob atmosfera de argônio e submetida a refluxo por 18 h. O balão foi imerso em um banho de óleo cuja a temperatura manteve-se entre 70-75°C. No dia seguinte, foi notado a formação de uma suspensão de coloração branca (bruto). O solvente foi evaporado, utilizando um rotaevaporador. A substância foi isolada e purificada por coluna cromatográfica em sílica gel (eluição com hexano: AcOEt / 1:1 com 5 gotas de Et₃N) para obtenção da azida **50** de massa 43,5 mg (68%).

IV $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$: 3443; 2927; 2856; 2098; 1734; 1669; 1456; 1259; 1156; 1091; 1022; 815.

RMN de ¹H (CDCl₃/300 MHz): 7,75-7,25 (dd, J = 8,4, 2H); 5,30 (s, 6H); abaixo de 5,0 ppm multiplete de sinais (amostra impura).

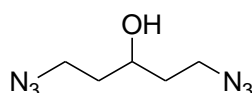
RMN de ¹³C (CDCl₃/75 MHz): 129,9; 127,5; 102,0; 73,0; 67,1; 63,6; 53,5; 47,8; 42,4; 29,9; 15,5.

- Síntese do triazol **51**.



Em um balão volumétrico, dissolveu-se a azida **50** (43,5 mg, 0,189 mmol) em 2 mL de DCM seco e 2 mL de água destilada. Adicionaram-se o hept-1-ino (0,07 mL, 0,51 mmol), o CuSO₄·5H₂O (6,34 mg, 0,025 mmol) e o ascorbato de sódio (10,03 mg, 0,051 mmol). Manteve-se a reação por 24 h sob forte agitação e atmosfera de argônio. Dissolveu-se a solução com DCM, separando-se a fase aquosa. À fase orgânica, adicionou-se solução de NaCl sat., obtendo-se duas fases. Após separação, o extrato orgânico foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e evaporado em um rotaevaporador. O produto bruto assim obtido foi purificado em coluna cromatográfica em Floresil 60-80 mesh (eluição com AcOEt puro) para obtenção do produto **51** de massa 21,0 mg (33%).

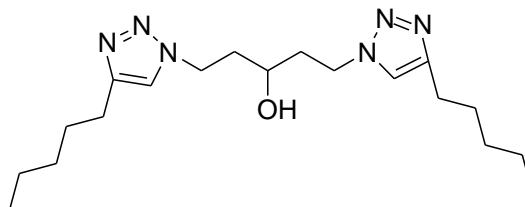
- Síntese da 1,5 - diazidapentan-3-ol (**54**)



A uma solução de 1,5 - ditosilapentan-3-ol (95,8 mg, 0,223 mmol) em 5 mL de acetonitrila HPLC, adicionou-se 104,9 mg de NaN₃ (1,61 mmol). Manteve-se o sistema sob atmosfera de argônio e agitação magnética por alguns minutos. Em seguida, refluxou-se o sistema durante 24 h. No dia seguinte, adicionou-se mais 5

mL de CH₃CN grau cromatográfico, havendo a formação de uma mistura sólido-líquido. Filtrou-se a mistura em um funil sinterizado e evaporou-se o líquido resultante no rotaevaporador, obtendo-se a substância (**54**) de massa 39,1 mg (85%).

- Síntese do 1,5-bis(4-pentil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pentan-3-ol (**55**).



Em um balão volumétrico, dissolveu-se a 1,5 - diazidapentan-3-ol (40 mg, 0,235 mmol) em 2 mL de DCM seco e 2 mL de água destilada. Adicionaram-se o hept-1-ino (0,123 mL, 0,94 mmol), o CuSO₄.5H₂O (11,73 mg, 0,047 mmol) e o ascorbato de sódio (18,62 mg, 0,094 mmol). Manteve-se a reação por 24 h sob agitação e atmosfera de argônio. Dissolveu-se a solução com DCM, separando-se a fase aquosa. À fase orgânica, adicionou-se solução de NaCl sat., obtendo-se duas fases. Após separação, o extrato orgânico foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e evaporado em um rotaevaporador. O produto bruto assim obtido foi purificado em coluna cromatográfica em Floresil 60-80 mesh (eluição com AcOEt puro) para obtenção do produto sólido (**55**) de massa 25,1 mg (28%).

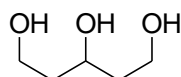
P.F: 107-110°C.

IV $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$: 3374; 3120; 3069; 2957; 2858; 1551; 1460; 1378; 1217; 1112; 1054; 897.

RMN de ¹H (CDCl₃/500 MHz): 7,27 (s, 2H); 4,5 (dddd, *J* = 21; 14; 8,5; 7 Hz, 2H); 4,20 (s, 2H); 2,64 (t, *J* = 8 Hz, 4H); 1,99 (m, 8H); 0,86 (t, 7Hz, 6H).

RMN de ¹³C (CDCl₃/125 MHz): 148,6; 121,3; 65,3; 47,0; 37,6; 31,6; 29,3; 25,7; 22,5; 14,1.

- Síntese do 1,3,5-pentanotriol (**56**).



A uma solução de dimetil-3-oxo-glutarato de dimetila (**45**) (200 mg, 1,15 mmol) em THF seco sob agitação magnética e em presença de argônio na temperatura entre 45-50 °C, adicionaram-se 332 µL (3,45 mmol) de BH₃.Me₂S, gota à gota. Após 48 h, diluiu-se a solução com MeOH (3,5 mL) e foi constatado uma intensa formação de bolhas. Essa mesma solução permaneceu sob agitação por 1 h. O solvente foi destilado e o

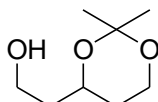
resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica (70-230 mesh) (eluição com AcOEt e MeOH / 1:9) para obter o 1,3,5 – pentanotriol (**56**) de massa 135,2 mg (98%) com aspecto de um óleo viscoso.

IV $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$: 3432; 2923; 1737; 1044.

RMN de ^1H (MeOD/300 MHz): 4,05-3,92 (*m*, 2H); 3,80-3,65 (*m*, 4H); 2,98 (*m*, 2H); 1,70-1,50 (*m*, 4H).

RMN de ^{13}C (MeOD/75 MHz): 69,2; 60,5; 40,7.

- Síntese do cetal **57**.



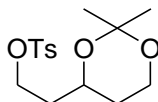
A uma solução de pentano-1,3,5-triol (**56**) (99 mg, 0,825 mmol) em 2 mL de diclorometano seco e sob argônio, adicionaram-se 2 mL de 2,2-DMP (20,08 mmol) e 20 mg de CSA (0,087 mmol). Manteve-se a reação sob agitação durante 120 h. A solução resultante foi diluída com DCM e a fase orgânica lavada com solução NaHCO_3 sat. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 anidro, filtrado e evaporado em um rotaevaporador. O óleo bruto de massa 50,3 mg (0,314 mmol), assim obtido, não foi purificado (38%).

IV $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$: 3411; 2996; 2950; 2877; 1383; 1202; 1164; 1095; 848; 756.

RMN de ^1H (CDCl_3 /500 MHz): 4,15 (*m*, 1H); 4,00 (*ddd*, $J = 15,5; 12,5; 3$ Hz, 2H); 2,50 (*s*, 1H); 1,73 (*m*, 4H); 1,45 (*s*, 3H); 1,39 (*s*, 3H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 /125 MHz): 98,5; 69,5; 61,1; 60,0; 38,3; 31,1; 30,2; 19,4.

- Síntese do cetal tosilado **58**.



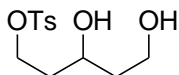
A um balão volumétrico contendo o cetal **57** (9,2 mg, 0,054 mmol) sob atmosfera de argônio, adicionaram-se 4,2 mg de DMAP, 1 mL de DCM, 64 μL de Et_3N seca, resfriou-se à 0°C e em seguida, adicionaram-se 65,2 mg de TsCl. Manteve-se o balão sob agitação magnética por 24 h. No dia seguinte, a solução foi diluída com DCM e lavada com soluções saturadas de NH_4Cl e NaCl. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 anidro, filtrado e evaporado em um rotaevaporador. O produto bruto, assim obtido, foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica (70-230 mesh) (eluição com hexano: AcOEt/ 8:2) para obtenção do produto **58** de massa 5,4 mg (30%).

IV $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$: 3365; 2966; 2932; 1721; 1599; 1463; 1360; 1178; 1098; 968; 912,37; 816.

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$): 7,82 (*d*, $J = 8,1\text{ Hz}$, 2H); 7,40 (*d*, $J = 8,7\text{ Hz}$, 2H); 4,30-3,80 (*m*, 7H); 2,50 (*s*, 3H); 2,00-0,80 (*m*, 10H).

RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$): 131,1; 128,2; 99,5; 67,5; 65,0; 39,9; 36,0; 31,8; 30,4.

- Síntese do álcool tosilado **67**.



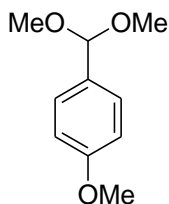
A um balão contendo o triol **56** (9,2 mg, 0,054 mmol) sob atmosfera de argônio, adicionaram-se 23 mg de DMAP, 2 mL de DCM, 0,163 mL de Et_3N seca, resfriou-se à 0°C e adicionaram-se 65,2 mg de TsCl. Manteve-se o balão sob agitação magnética por 24 h. No dia seguinte, a solução foi diluída com DCM e lavada com soluções saturadas de NH_4Cl e NaCl. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 anidro, filtrado e evaporado em um rotaevaporador. O produto bruto, assim obtido, foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica (70-230 mesh) (eluição com hexano: AcOEt/ 8:2) para obtenção do produto **67** com massa 26,2 mg (13%).

IV $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$: 3364; 2933; 1728; 1599; 1356; 1176; 1098; 963; 911.

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$): 7,78 (*d*, $J = 8,0\text{ Hz}$, 2H), 7,36 (*d*, $J = 8,0\text{ Hz}$, 2H); 4,30-4,10 (*m*, 5H); 3,90-3,70 (*m*, 5H); 2,87 (*sl*, 2H); 2,44 (*s*, 3H); 1,66-0,7 (*m*, 4H).

RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$): 145,5; 133,8; 130,3; 128,8; 68,5; 61,8; 39,2; 37,3.

- Síntese 1-metóxi-4-(dimetóximetil) benzeno (**70**).



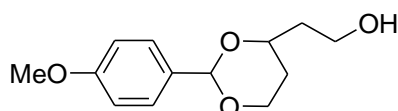
A um balão contendo 27,5 mL (0,24 mmol) de *p*-anissaldeído, adicionaram-se 27,2 mL (0,25 mmol) de trimetil *o*-formato e 215 mg (1,13 mmol) de APTS. Manteve-se a solução sob agitação por 24h. Após 24h, adicionaram-se 240 mg de carbonato de potássio no balão reacional e manteve-se sob agitação por 1h. O solvente residual foi evaporado em um rotaevaporador. O produto bruto, assim obtido, foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica (70-230 mesh) (eluição com hexano: AcOEt/ 2:8) para obtenção do cetal **70** de massa 760 mg (58%).

IV $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$: 2937; 2832,59; 1614; 1513; 1352; 1302; 1250; 1171; 1101; 1052; 984; 824.

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$): 7,39 (*d*, $J = 1\text{ Hz}$, 2H); 6,91 (*d*, $J = 3,5\text{ Hz}$, 2H); 5,42 (*s*, 1H); 3,83 (*s*, 3H); 3,37 (*s*, 6H).

RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$): 205,0; 159,9; 130,6; 128,2; 113,8; 103,3; 55,5; 52,9.

- Síntese do 2-(2-(4-metóxi-fenil)-1,3-dioxano) etanol (**71**).



A um balão contendo 80 mg (0,67 mmol) do triol **65** e 160 mg (1,0 mmol) do cetal **70** sob atmosfera de argônio, adicionaram-se 2 mL de DCM seco e 25 mg de PPTS. Manteve-se a solução sob agitação por 96 h. Após 4 dias, a solução foi diluída com DCM e lavada com soluções saturadas de NH_4Cl e NaCl . O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 anidro, filtrado e evaporado em um rotaevaporador. O produto bruto, assim obtido, foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica (70-230 mesh) (eluição com hexano: $\text{AcOEt}/7:3$) para obtenção do produto **71** como um sólido de massa 42,3 mg (25%).

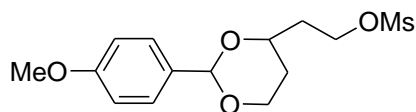
P.F: 36-40°C.

IV $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$: 3358; 2925; 1685; 1599; 1517; 1252; 1101; 1034; 832.

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$): 7,38 (*d*, $J = 5,1\text{ Hz}$, 2H); 6,87 (*d*, $J = 5,4\text{ Hz}$, 2H); 5,42 (*s*, 1H); 4,25-3,75 (*m*, 7H); 1,90-1,30 (*m*, 3H).

RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$): 191,6; 132,2; 130,2; 114,6; 77,8; 77,3; 76,9; 55,9; 14,4.

- Síntese do 2-(2-(4-metóxi-fenil)-1,3-dioxano-5-il)etil metanossulfonato (**72**).

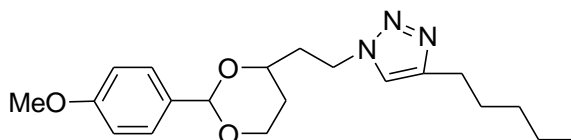


A um balão contendo 81,7 mg (0,38 mmol) do cetal **71** sob atmosfera de argônio, adicionou-se 3 mL de DCM seco, 18 mg (0,25 mmol) de DMAP e 132 μL de Et_3N (0,95 mmol). Abaixou-se a temperatura para 0°C e, logo em seguida, adicionaram-se 59 μL (0,76 mmol) de MsCl . Manteve-se a solução sob agitação por 24 h. Após 1 dia, a solução foi diluída com DCM e lavada com soluções saturadas de NH_4Cl e NaCl . O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 anidro, filtrado e evaporado em um rotaevaporador. O produto bruto, assim obtido, foi purificado por coluna cromatográfica

em gel de sílica (70-230 mesh) (eluição com hexano: AcOEt/ 3:7) para obtenção do mesilado **72** de massa 37,0 mg (31%).

IV $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$: 2961; 2938; 2856,58; 1732; ~1600 (sinal intenso); 1587; ~1500 (sinal intenso); 1470; 1354; 1250; 1180; 1099; 833.

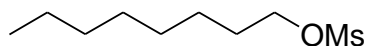
- Síntese do 1-(2-(2-(4-metóxi-fenil)-1,3-dioxan-5-il)etil)-4-pentil-1H-1,2,3-triazol (74).



Em um balão contendo 37 mg (0,12 mmol) de **72**, adicionaram-se 3 mL de acetonitrila grau HPLC e 38 mg (0,59 mmol) de NaN_3 . Manteve-se a solução sob refluxo por 24h. Após 1 dia, o extrato orgânico foi evaporado em um rotaevaporador. O produto bruto **73** de massa 25,0 mg (81%) foi utilizado na etapa seguinte da síntese sem purificação. Na azida **73** (25 mg, 0,095 mmol), foi adicionada uma mistura de solventes *t*BuOH e água (1 mL cada), 14 μL (0,10 mmol) de hept-1-ino, 4 mg de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e 8 mg (0,038 mmol) de ascorbato de sódio, respectivamente. Manteve-se a solução sob agitação por 24h. Diluiu-se a solução com AcOEt, separando-se a fase aquosa. À fase orgânica, adicionou-se solução de NaCl sat., obtendo-se duas fases. Após separação, o extrato orgânico foi seco com MgSO_4 anidro, filtrado e evaporado. O bruto assim obtido foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel (eluição com AcOEt: hexano / 1:1) para obtenção de um óleo de massa 15,2 mg (45%).

RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$): 190,8; 159,9; 132,0; 131,1; 127,3; 114,3; 113,6; 101,2; 76,4; 67,0; 60,3; 55,6; 55,3; 38,1; 31,2.

- Síntese do octil metanosulfonato (**76**).



A um balão contendo 1 g (7,7 mmol) do octanol (**75**) sob atmosfera de argônio, adicionaram-se 225 mg (1,84 mmol) de DMAP e 1,8 mL (13,1 mmol) de Et_3N . Abaixou-se a temperatura para 0°C e logo em seguida, adicionaram-se 0,9 mL (11,5 mmol) de MsCl. Manteve-se a solução sob agitação por 24 h. Após 1 dia, foi percebida ainda a presença de octanol na reação via análise comparativa por CCD. Adicionaram-se mais 225 mg (1,84 mmol) de DMAP, 1,8 mL (13,1 mmol) de Et_3N e 0,9 mL de MsCl. Manteve-se a reação por mais 24h. A mesma foi diluída com DCM e lavada com

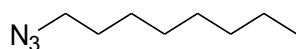
soluções saturadas de NH_4Cl e NaCl . O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 anidro, filtrado e evaporado em um rotaevaporador. O produto bruto, assim obtido, foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica (70-230 mesh) (eluição com hexano: AcOEt / 3:7) para obtenção do produto **76** de massa 0,95 g (60%).

IV $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$: 2957; 2928; 2858; 1356,02; 1337; 1176; 976; 947; 911.

RMN de ^1H (CDCl_3 /500 MHz): 4,22 (*t*, $J = 10$ Hz, 2H); 3,00 (*s*, 3H); 1,75 (*s*, 2H); 1,40-1,28 (*m*, 10H); 0,89 (*s*, 3H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 /125 MHz): 70,2; 37,1; 31,6; 29,0; 28,9; 28,8; 25,3; 22,4; 13,9.

- Síntese do 1-azida-octano (**77**).



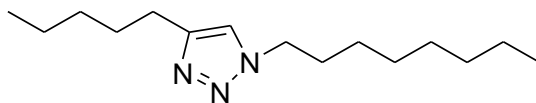
A um balão contendo 200,0 mg (0,96 mmol) de **76**, adicionou-se 5 mL de ACN grau HPLC e 312 mg (4,8 mmol) de NaN_3 . Manteve-se a solução sob refluxo por 24h. O bruto foi filtrado e o extrato orgânico foi evaporado em um rotaevaporador. O produto bruto **77** de massa 109,9 mg (74%) foi utilizado na etapa seguinte da síntese.

IV $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$: 2957; 2929; 2858; 2096; 1358; 1177; 947.

RMN de ^1H (CDCl_3 /500 MHz): 4,22 (*t*, $J = 10$ Hz, 2H); 3,00 (*s*, 3H); 1,75 (*t*, $J = 10$ Hz, 2H); 1,40-1,28 (*m*, 10H); 0,88 (*s*, 3H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 /125 MHz): 70,2; 51,5; 37,3; 31,7; 29,1; 29,0; 28,9; 26,7; 25,3; 22,5; 14,0.

- Síntese do 1-octil-4-pentil-1*H*-1,2,3-triazol (**78**).



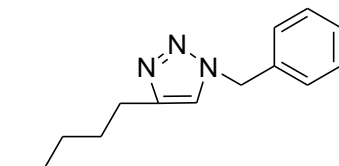
Em um balão contendo a 1-azida-octano **77** (105 mg, 0,68 mmol), foi adicionada uma mistura de solventes de DCM e água (3 mL cada), 177 μL de hept-1-ino (0,90 mmol), 17 mg de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,046 mmol) e 27 mg de ascorbato de sódio (0,092 mmol), respectivamente. Manteve-se a solução sob agitação por 24h. Diluiu-se a solução com AcOEt , separando-se a fase aquosa. À fase orgânica, adicionou-se solução de NaCl sat., obtendo-se duas fases. Após separação, o extrato orgânico foi seco com MgSO_4 anidro, filtrado e evaporado. O bruto assim obtido foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel (eluição com AcOEt : hexano / 1:1) para obtenção de um óleo de massa 57 mg (34%).

IV $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$: 2956; 2928; 2858; 1468; 1356; 1176; 947.

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$): 7,24 (s, 1H); 4,34-4,23 (dt, $J = 35; 10$, 4H,); 2,99 (s, 1H); 2,73 (t, $J = 10\text{Hz}$, 2H); 1,87-1,65 (m, 7H); sinais com impurezas.

RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$): 148,4; 120,3; 70,2; 50,1; 37,3; 31,7; 30,4; 28,9; 26,4; 22,5; 22,4; 14,0; 13,8.

- Síntese do 1-benzil-4-pentil-1*H*-1,2,3-triazol (**79**).



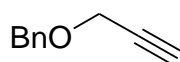
Em um balão contendo a benzilazida (**2**) (133,15 mg, 1 mmol) foi adicionada uma mistura de água e *t*BuOH (5:5mL), 96,17 mg de hept-1-ino (0,131 mL, 1 mmol) 50 mg de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,2 mmol) e 79 mg de ascorbato de sódio (0,4 mmol). Manteve-se a solução sob agitação por 24h. Dilui-se a solução com AcOEt, separando-se a fase aquosa. À fase orgânica, adicionou-se solução de NaCl sat., e obteve-se duas fases. Após separação, o extrato orgânico foi seco com MgSO_4 anidro, filtrado e evaporado em um rotaevaporador. O bruto assim obtido foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel (eluição com AcOEt: hexano / 1:1) para obtenção de um óleo de massa 125,5 mg (52%).

IV (ν/cm^{-1}): 3117; 3032; 2955; 2857; 1553; 1454; 1435; 1339; 1215; 1130; 1049; 748.

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$): 7,37 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 3H); 7,27 (d, $J = 35\text{ Hz}$, 2H); 7,20 (s, 1H); 5,50 (s, 2H); 2,69 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H); 1,66 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H); 1,31 (m, 4H); 0,89 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 3H).

RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$): 149,0; 135,1; 129,0; 128,55; 127,9; 120,5; 54,0; 31,4; 29,1; 25,7; 22,4; 14,0.

- Síntese do éter benzilpropargil (**81**).



Uma suspensão de NaH (453 mg, 11,34 mmol) em DMF seco (10 mL), sob argônio e em agitação magnética, foi adicionaram-se via cânula, gota a gota, 0,6 mL de álcool propargílico **80**. Após 30 min, adicionou-se 1,4 mL de BnBr em banho de gelo. Manteve-se a reação por 24 h. A mistura resultante foi diluída em 20 mL de AcOEt e extraída com HCl 1N. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e evaporado em um rotaevaporador. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica

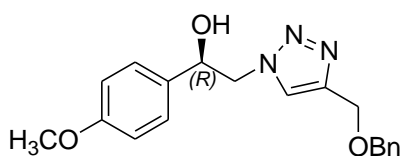
gel (eluição com AcOEt: hexano / 1:5) para obtenção do produto **81** com um aspecto de óleo incolor de massa 1,0 g (58%).

IV $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$: 3313; 2954; 2925; 2854; 2331; 1455; 1090.

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/500 \text{ MHz}$): 7,33 (*m*, 5H); 4,58 (*s*, 2H); 4,13 (*s*, 2H); 2,43 (*s*, 1H); 1,26 (*s*, 2H).

RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/125 \text{ MHz}$): 137,2; 128,4; 128,3; 127,9; 127,8; 79,5; 76,7; 74,5; 71,3; 56,9; 29,6.

- Síntese do (*R*)-2-(4-((benzilóxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol)-1-(4-metóxfenil)etanol (**82**).



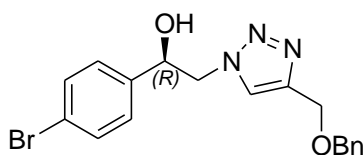
Em um balão contendo a azida (*R*)-2-azido-1-(4-metóxfenil) etanol (**31**) (100 mg, 0,50 mmol), foi adicionada uma mistura de solventes de *t*BuOH e água (1,5 mL cada), 80,6 mg do éter benzilpropargil (**81**) (0,50 mmol), 25 mg de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,10 mmol) e 40 mg de ascorbato de sódio (0,20 mmol), respectivamente. Manteve-se a solução sob agitação por 24h. Dilui-se a solução com AcOEt, separando-se a fase aquosa. À fase orgânica, adicionou-se solução de NaCl sat., e obteve-se duas fases. Após separação, o extrato orgânico foi seco com MgSO_4 anidro, filtrado e evaporado. O bruto assim obtido foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel (eluição com AcOEt: hexano / 1:1) para obtenção de um óleo de massa 70 mg (41%).

IV (ν/cm^{-1}): 3416 (OH); 1732; 1612; 1454; 1248; 1175; 1072; 833.

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/500 \text{ MHz}$): 7,57 (*s*, 1H); 7,32-7,25 (*m*, 5H); 6,88 (*d*, $J = 10,0 \text{ Hz}$, 2H); 5,05 (*dd*, $J = 10,0; 5,0 \text{ Hz}$, 1H); 4,61 (*s*, 1H); 4,52 (*m*, 2H); 4,13 (*m*, 1H); 3,90 (*s*, 1H (OH)); 3,77 (*s*, 3H); 2,03 (*s*, 1H); 1,25 (*t*, $J = 5 \text{ Hz}$, 2H).

RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3/125 \text{ MHz}$): 159,5; 144,5; 137,7; 132,4; 128,3; 127,8; 127,7; 127,1; 124,1; 114,0; 72,3; 63,4; 60,3; 57,3; 55,2.

- Síntese do (*R*)-2-(4-((benzilóxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol)-1-(4-bromofenil)etanol (**83**).



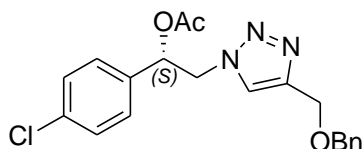
Em um balão contendo a azida (*R*)-2-azido-1-(4-bromofenil) etanol (**32**) (100 mg, 0,41 mmol), foi adicionada uma mistura de solventes de *t*BuOH e água (2,0 mL cada), 67 mg de éter benzilpropargil (**81**) (0,41 mmol), 21 mg de CuSO₄.5H₂O (0,083 mmol) e 33 mg de ascorbato de sódio (0,165 mmol), respectivamente. Manteve-se a solução sob agitação por 24h. Dilui-se a solução com AcOEt, separando-se a fase aquosa. À fase orgânica, adicionou-se solução de NaCl sat., e obteve-se duas fases. Após separação, o extrato orgânico foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e evaporado. O bruto assim obtido foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel (eluição com AcOEt: hexano / 1:1) para obtenção de um óleo de massa 35,4 mg (22%).

IV (v/cm⁻¹): 3364 (OH); 2855; 1732; 1489; 1454; 1219; 1072; 1011; 750.

RMN de ¹H (CDCl₃/500 MHz): 7,56 (s, 1H); 7,49 (d, *J* = 10,02Hz); 7,36-7,22 (*m*, 6H); 5,10 (d, 1H, *J* 5,0 Hz); 4,55 (dd, *J* = 10,0; 5,0 Hz, 5H); 4,36 (*m*, 1H); 3,94 (s, 1H (OH)); 1,27 (s, 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃/125 MHz): 144,7; 139,2; 137,6; 131,9; 127,9; 127,5; 124,1; 122,3; 72,5; 72,0; 63,4; 57,2; 29,7.

- Síntese do (*S*)-2-4-((benzilóxi)metil)-1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-1-(4-clorofenil) acetato de etila (**84**).



Em um balão contendo a azida (*S*)-2-azido-1-(4-clorofenil) acetato de etila (**38**) (100 mg, 0,40 mmol), foi adicionada uma mistura de solventes de *t*BuOH e água (3 mL cada), 65 mg de éter benzilpropargil (**81**) (0,40 mmol), 20 mg de CuSO₄.5H₂O (0,08 mmol) e 32 mg de ascorbato de sódio (0,16 mmol), respectivamente. Manteve-se a solução sob agitação por 24h. Dilui-se a solução com AcOEt, separando-se a fase aquosa. À fase orgânica, adicionou-se solução de NaCl sat., obtendo-se duas fases. Após separação, o extrato orgânico foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e evaporado. O bruto assim obtido foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel (eluição com AcOEt: hexano / 1:4) para obtenção de um óleo de massa 42,1 mg (27%).

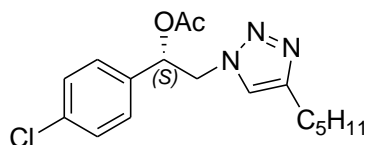
IV (v/cm⁻¹): 3142; 2955; 2858; 1732 (C=O); 1599; 1495; 1371; 1232 (C-O); 831.

RMN de ¹H (CDCl₃/500 MHz): 7,49 (s, 1H); 7,40-7,25 (*m*, 9H); 6,12 (s, 1H); 4,70 (*m*, 3H); 4,59 (s, 2H); 2,09 (s, 3H).

RMN de ¹³C (CDCl₃/125 MHz): 169,3; 145,4; 137,7; 135,0; 134,7; 129,1; 128,1; 127,8; 123,2; 73,2; 72,3; 63,5; 54,1; 20,8.

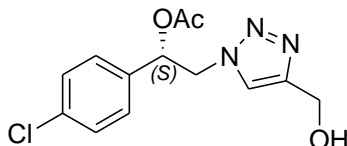
$[\alpha]_D^{25} +10,2$ (c 0,54 g/mL, CHCl₃)

- Síntese do (S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-pentil-1*H*-1,2,3-triazol) acetato de etila (**85**).



Em um balão contendo a azida (S)-2-azido-1-(4-clorofenil) acetato de etila (**38**) (100 mg, 0,40 mmol), foi adicionada uma mistura de solventes de *t*BuOH e água (3 mL cada), 0,05 mL de hept-1-ino (**53**) (0,40 mmol), 20 mg de CuSO₄·5H₂O (0,08 mmol) e 32 mg de ascorbato de sódio (0,16 mmol), respectivamente. Manteve-se a solução sob agitação por 24h. Dilui-se a solução com AcOEt, separando-se a fase aquosa. À fase orgânica, adicionou-se solução de NaCl sat., obtendo-se duas fases. Após separação, o extrato orgânico foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e evaporado O bruto assim obtido foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel (eluição com AcOEt: hexano / 1:1) para obtenção de um óleo de massa 87 mg (65%).

- Síntese do (S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-(hidróximetil)-1*H*-1,2,3-triazol) acetato de etila (**86**).



Em um balão contendo a azida (S)-2-azido-1-(4-clorofenil) acetato de etila (**38**) (100 mg, 0,40 mmol), foi adicionada uma mistura de solventes de *t*BuOH e água (3 mL cada), 0,024 mL de álcool propargílico (**80**) (0,40 mmol), 20 mg de CuSO₄·5H₂O (0,08 mmol) e 32 mg de ascorbato de sódio (0,16 mmol), respectivamente. Manteve-se a solução sob agitação por 24h. Dilui-se a solução com AcOEt, separando-se a fase aquosa. À fase orgânica, adicionou-se solução de NaCl sat., obtendo-se duas fases. Após separação, o extrato orgânico foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e evaporado O bruto assim obtido foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel (eluição com AcOEt puro) para obtenção de um óleo de massa 54 mg (46%).

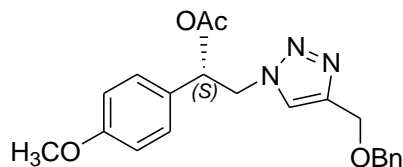
IV (v/cm⁻¹): 3383 (OH); 1747(C=O); 1495; 1230 (C-O); 827.

RMN de ¹H (CDCl₃/500 MHz): 7,54 (s, 1H); 7,38-7,27 (m, 4H); 6,13 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 4,69 (d, J = 5 Hz, 2H); 2,09 (s, 3H).

RMN de ¹³C (CDCl₃/125 MHz): 169,4; 147,9; 135,0; 134,7; 134,97; 129,1; 128,8; 127,8; 127,3; 122,6; 73,2; 56,1; 54,2; 20,8.

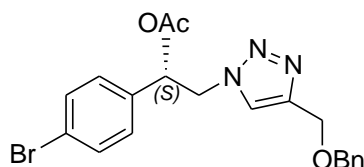
$[\alpha]_D^{25}$ -40,0 (c 0,25 g/mL, CHCl₃)

- Síntese do (S)-1-(4-(benzilóxi)metil)-2-(4-(metóxfenil)-1H-1,2,3-triazol) acetato de etila (**87**).



Em um balão contendo a azida (S)-2-azido-1-(4-metóxfenil) acetato de etila (**36**) (100 mg, 0,40 mmol), foi adicionada uma mistura de solventes de *t*BuOH e água (2,0 mL cada), 65 mg de éter benzilpropargil (**81**) (0,40 mmol), 20 mg de CuSO₄·5H₂O (0,08 mmol) e 32 mg de ascorbato de sódio (0,16 mmol), respectivamente. Manteve-se a solução sob agitação por 24h. Dilui-se a solução com AcOEt, separando-se a fase aquosa. À fase orgânica, adicionou-se solução de NaCl sat., obtendo-se duas fases. Após separação, o extrato orgânico foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e evaporado O bruto assim obtido foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel (eluição com AcOEt: hexano / 1:1) para obtenção de um óleo de massa 103 mg (68%).

- Síntese do (S)-1-(4-bromofenil)-2-(4-(hidróximetil)-1H-1,2,3-triazol) acetato de etila (**88**).



Em um balão contendo a azida (S)-2-azido-1-(4-bromofenil) acetato de etila (100 mg, 0,35 mmol), foi adicionada uma mistura de solventes de *t*BuOH e água (2,0 mL cada), 56 mg de éter benzilpropargil (**81**) (0,35 mmol), 17 mg de CuSO₄·5H₂O (0,07 mmol) e 28 mg de ascorbato de sódio (0,14 mmol), respectivamente. Manteve-se a solução sob agitação por 24h. Dilui-se a solução com AcOEt, separando-se a fase aquosa. À fase orgânica, adicionou-se solução de NaCl sat., obtendo-se duas fases. Após separação, o extrato orgânico foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e evaporado O bruto assim obtido foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel (eluição com AcOEt: hexano / 1:1) para obtenção de um óleo de massa 81,3 mg (54%).

IV (v/cm⁻¹): 3304; 3013; 2926; 2858; 1746 (C=O); 1491; 1454; 1373; 1229 (C-O); 824; 756.

RMN de ¹H (CDCl₃/500 MHz): 7,47-7,14 (*m*, 9H); 7,32 (*s*, 1H); 6,05 (*s*, 1H); 4,64 (*m*, 3H); 4,54 (*s*, 2H); 2,09 (*s*, 3H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 /125 MHz): 169,2; 145,3; 137,7; 135,2; 135,0; 132,0; 128,4; 128,0;
127,7; 127,7; 123,2; 73,2; 72,3; 63,5; 54,0; 20,7.