



TALITA DE PAIVA ROSA

**Síntese de novos 1,2,3-triazóis via
reação de cicloadição 1,3-dipolar
potencialmente bioativos**

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre pelo
Programa de Pós-graduação em Química, do
Departamento de Química da PUC-Rio.

Orientador: Profa. Camilla Djenne Buarque

Rio de Janeiro

Abril de 2021



TALITA DE PAIVA ROSA

**Síntese de novos 1,2,3-triazóis via
reação de cicloadição 1,3-dipolar
potencialmente bioativos**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre pelo
Programa de Pós-Graduação em Química da
PUC-Rio.

Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo.

Profa. Camilla Djenne Buarque

Orientador

Departamento de Química – PUC-Rio

Prof. Alcides José Monteiro da Silva

Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais – UFRJ

Prof. Jorge Luiz de Oliveira Domingos

Instituto de Química – UERJ

Prof. Jones Limberger

Departamento de Química – PUC-Rio

Rio de Janeiro, 16 de abril de 2021

Rio de Janeiro, 16 de abril de 2021

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem a autorização da universidade, da autora e do orientador.

TALITA DE PAIVA ROSA

Graduou-se em Licenciatura plena em Química na UFRRJ (Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro) em 2018.

Ficha Catalográfica

Rosa, Talita de Paiva

Síntese de novos 1,2,3-triazóis via reação de cicloadição 1,3-dipolar potencialmente bioativos / Talita de Paiva Rosa ; orientador: Camilla Djenne Buarque. – 2021.

123 f. ; 30 cm

Dissertação (mestrado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2021.

Inclui bibliografia

1. Química - Teses. 2. Click chemistry. 3. Cicloadição 1,3-dipolar.

CDD:540

Dedicatória

“Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, e minha mãe, Maria Lúcia, pelo apoio incondicional em todos os momentos difíceis da minha trajetória acadêmica, por sempre acreditar em mim e por ter abdicado de sua vida em prol das realizações e da felicidade suas filhas. Essa mulher guerreira é a minha maior fonte de inspiração.

Essa vitória é nossa!”

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, por permitir que tudo acontecesse. Obrigada por sempre guiar e iluminar meus caminhos. E graças a ele, está se fechando mais um ciclo em minha vida, para que outro se inicie.

A minha querida mãe, Maria Lúcia, por ser essa mulher batalhadora, minha inspiração na vida, por sempre me proporcionar, com todo seu esforço a oportunidade de concluir meus estudos. Pelo amor, dedicação e apoio. Mãe, eu não tenho palavras para agradecer tudo o que faz por mim. Obrigada pelas orações, pelos conselhos, pelo sustento e pelo carinho nos diversos momentos. Essa vitória é nossa. Te amo mais que tudo.

A minha irmã, Taciana, pelo apoio, carinho e orações. Meus sobrinhos Maria Eduarda, Pedro Lucas e João Pedro, que mesmo pequenos, foram sempre minha inspiração para querer sempre ser melhor. Amo vocês demais.

Ao meu querido, amado e eterno Padrasto, Silas Venâncio da Silva. Apesar de sua partida, seus ensinamentos, sua ajuda e todo apoio que sempre me deu ressoam diariamente em minha vida, posso imaginar sua felicidade a me ver finalizando mais esta etapa em minha vida. Te amarei eternamente.

Ao meu Pai, Walmir Nascimento, pelo amor, carinho e orações. Amo-te, meu Pai.

Agradeço a minha família, que amo infinitamente pela ajuda durante a minha trajetória. Sou imensamente grata por tudo que fizeram por mim. Que Deus continue abençoando vocês. Amo todos vocês.

Aos meus amigos e irmãos em Cristo pelas inúmeras orações e pelo carinho, durante todo esse tempo.

À minha orientadora, Prof^a. Dra. Camilla Buarque, pela orientação, ajuda, paciência, dedicação, profissionalismo, pelos ensinamentos e confiança nesse trabalho. Muito obrigada, por ter me aceitado como orientanda.

Aos integrantes do LabSint por toda ajuda, risadas, pelos momentos de descontração, como também os momentos ruins, e por todo aprendizado. Em especial à Verônica por todo auxílio, mesmo de longe, Samuel pela ajuda nesse trabalho, e Joyce pela companhia na nossa longa caminhada na volta pra casa, por sempre rir das minhas piadas (sem graça), pelas conversas e companheirismo. Enfim, minha eterna gratidão a todos.

Ao técnico da central analítica, Álvaro, pela disponibilidade e paciência em realizar as análises de RMN.

A PUC-Rio e a CAPES, pelos auxílios concedidos, sem os quais este trabalho não poderia ter sido realizado.

Aos colegas e amigos da PUC-Rio que conquistei durante essa caminhada.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Química pelos ensinamentos e pela ajuda.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Resumo

Rosa, Talita Paiva; Buarque, Camilla Djenne. **Síntese de novos 1,2,3-triazóis via reação de cicloadição 1,3-dipolar potencialmente bioativos.** Rio de Janeiro, 2021. 123p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

A importância terapêutica dos compostos contendo 1,2,3-triazóis deve-se ao seu espectro de atuação farmacológica, entre as quais podemos destacar a ação anticâncer, antiviral, antibacteriana, antifúngica, anticonvulsivante entre outras. A facilidade sintética de obtenção de 1,2,3-triazóis por meio da reação de cicloadição 1,3 –dipolar catalisada por cobre (CuAAC), também denominada click chemistry, bem como a reação de cicloadição térmica 1,3-dipolar, torna este grupo bastante atraente como um grupo farmacofórico. O presente trabalho tem como objetivo geral o planejamento, síntese e avaliação de fenil(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazóis-4-il)metanol, também denominados hidróxi-1,2,3-triazóis, visando analisar suas ações farmacológicas frente a leishmaniose. Duas estratégias foram desenvolvidas para a obtenção destes compostos: (i) reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre (CuAAC) entre 1-fenil-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-óis e aril azidas substituídas previamente preparadas levando assim a obtenção dos fenil(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazóis-4-il)metanol com rendimentos entre 20 e 30%. As aril azidas foram preparadas a partir das anilinas em 60 a 85% de rendimentos e os 1-fenil-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-óis foram preparados a partir da adição de etiniltrimetilsilano aos benzaldeídos comerciais (ii) reação de cicloadição térmica entre aril azidas e (*E*)-3-(dimetilamino)-1-fenilprop-2-en-1-ona - previamente preparadas a partir de 4-bromoacetofenonas, em rendimentos de 40-50%, seguida de redução dos fenil(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazóis-4-il)metanona com rendimentos variando entre 35-50% levando assim a obtenção dos fenil(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazóis-4-il)metanóis com rendimentos entre 20 e 30%. Os compostos sintetizados foram caracterizados por técnicas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), infravermelho (IV) e espectrometria de massas (CG-MS).

Palavras-chave

Click chemistry; cicloadição 1,3-dipolar; leishmaniose; hidróxi-1,2,3-triazóis.

Abstract

Rosa, Talita Paiva; Buarque, Camilla Djenne (Advisor). **Synthesis of novel 1,2,3-triazole by cycloaddition 1,3-dipolar reaction potentially bioactive**. Rio de Janeiro, 2021. 123p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

The therapeutic importance of compounds containing 1,2,3-triazoles is due to their spectrum of pharmacological activity, among which we can highlight the anticancer, antiviral, antibacterial, antifungal, anticonvulsant action, among others. The synthetic facility to obtain 1,2,3-triazoles through the 1,3-dipolar copper-catalyzed cycloaddition reaction (CuAAC), also called click chemistry, as well as the 1,3-dipolar thermal cycloaddition reaction, makes this group quite attractive as a pharmacophoric group. The present work has a general objective the planning, synthesis and evaluation of phenyl (1-phenyl-1H-1,2,3-triazoles-4-yl) methanol, also called hydroxy-1,2,3-triazoles, aiming to analyze their pharmacological actions against leishmaniasis. Two strategies were developed to obtain these compounds: (i) 1,3-dipolar copper-catalyzed cycloaddition reaction (CuAAC) between 1-phenyl-3- (trimethylsilyl) prop-2-in-1-oids and aryl azides substituted previously prepared thus leading to obtaining phenyl (1-phenyl-1H-1,2,3-triazoles-4-yl) methanol with yields between 20 and 30%. Aryl azides (50a-i) were prepared from anilines in 60 to 85% yields and 1-phenyl-3- (trimethylsilyl) prop-2-in-1-oids were prepared from the addition of ethynyltrimethylsilane to commercial benzaldehydes (ii) thermal cycloaddition reaction between aryl azides and (E) -3- (dimethylamino) -1-phenylprop- 2-en-1-one - previously prepared from 4-bromoacetophenones, in yields of 40-50%, followed by reduction of phenyl (1-phenyl-1H-1,2,3-triazoles-4-yl) methanone with yields varying between 35-50% thus leading to the obtaining of phenyl (1-phenyl-1H-1,2,3-triazoles-4-yl) methanols with yields between 20 and 30%. The synthesized compounds were characterized by nuclear magnetic resonance (NMR), infrared (IR) and mass spectrometry (CG-MS) techniques.

Keywords

Click chemistry; 1,3-dipolar cycloaddition; Leishmanioses; hydroxy-1,2,3-triazoles.

SUMÁRIO

1 Introdução	16
2 Revisão Bibliográfica	17
2.1 1,2,3-Triazóis	17
2.2 Cicloadição 1,3 dipolar	20
2.2.1 Copper-catalyzed alkyne-azide cycloaddition" (Cu-AAC) ou Click Chemistry	20
2.2.2 Cicloadição 1,3-dipolar entre enaminonas e azidas	24
2.3 Aplicação de compostos contendo 1,2,3-triazóis como agentes terapêuticos	25
2.3.1 Câncer	25
2.3.2 Malária	26
2.3.3 Tuberculose	27
2.3.4. 1,2,3-triazóis como agentes anti-inflamatórios	28
2.3.5 HIV	29
2.3.6 Leishmaniose	30
2.4 Importância e utilização de compostos contendo hidróxi -1,2,3-triazóis para alvos terapêuticos	31
3 Objetivos	34
3.1 Objetivo geral	34
3.2 Objetivos específicos	34
4 Justificativa e Proposta Sintética	35
5 Resultados e Discussões	37
5.1 Síntese dos hidróxi-1,2,3-triazóis via reação <i>click chemistry</i>	37

5.1.1 Obtenção das aril azidas (50a-h)	37
5.1.2 Obtenção dos álcoois propargílicos (52a-d)	38
5.1.3 Obtenção dos hidróxi-1,2,3-triazóis (54a-d)	39
5.2 Síntese dos hidróxi-1,2,3-triazóis via cicloadição entre enaminonas e aril azidas	42
5.2.1 Síntese da enaminona (56) : reação one pot	42
5.2.2 Síntese dos carbonil-1,2,3-triazóis (57a-f) via cicloadição térmica 1,3 dipolar	45
5.2.3 Síntese dos hidróxi-1,2,3-triazóis (54e-j) via redução dos carbonil-triazóis (57a-f)	55
6 Conclusão	60
7 Perspectivas	61
8 Procedimento Experimental	63
8.1 Materiais e Equipamentos	63
8.2 Síntese das aril azidas (50a-h)	64
8.3 Síntese dos álcoois propargílicos (52a-d)	68
8.4 Síntese dos hidróxi-1,2,3-triazóis (54a-d) via reação <i>click chemistry</i>	70
8.5 Síntese da enaminona (56) : reação one pot	73
8.6 Síntese dos carbonil-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos via cicloadição 1,3 dipolar (57a-f)	73
8.7 Síntese dos hidróxi-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos (54e-j) via redução dos carbonil-1,2,3-triazóis (57a-f)	77
8.8 Titulação de n-butil-lítio	80
9. Referências Bibliográficas	81
10 Anexos	88

Lista de figuras

Figura 1 - Isômeros do 1,2,3-triazol e o equilíbrio tautomérico do 1,2,3-triazol	17
Figura 2 - Representação das semelhanças entre amidas e 1,2,3-triazóis	18
Figura 3 - Triazóis como bioisósteros de amidas	19
Figura 4 - Estruturas de derivados de 1,2,3-triazóis descritos na literatura com atividades biológicas	25
Figura 5 - Bioisótero triazólico do imatinib	26
Figura 6 - Derivados de 1,2,3-triazóis com atividade antimalarial	27
Figura 7 - Derivados de 1,2,3-triazóis com atividade antitubercular (DHEER et al., 2017)	28
Figura 8 - Estrutura do análogo do fenil-1H-1,2,3	29
Figura 9 - bis-heterociclos contendo benzotiazol	29
Figura 10 - Biosósteros de 1,2,3-triazóis com potencial atividade antiviral	30
Figura 11 - Agentes antileishmaniais (FREZARD et al., 2009; MARTÍN-MONTES et al., 2017)	31
Figura 12 - Compostos com potencial farmacológico contendo hidróxi-1,2,3-triazóis	32
Figura 13 - Resultados promissores de IC ₅₀ e índice de seletividade (IS) frente a forma promastigota do parasito <i>Leishmaniose amazonensis</i> (SILVA, PhD. Tese, PUC, 2019)	32
Figura 14 - Estruturas das moléculas propostos neste trabalho	34
Figura 15 - Exemplo da cromatografia de camada delgada do composto 54a	40
Figura 16 - hidróxi-1,2,3-triazóis sintetizados via reação click chemistry	41
Figura 17 - Espectro de RMN ¹ H do composto 54a	42
Figura 18 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 54a	43
Figura 19 - Exemplos de carbonil 1,2,3-triazóis sintetizados por Thomas e colaboradores (THOMAS et al., 2016)	46
Figura 20 - Geometria do estado de transição TS1a	47
Figura 21 - Orbitais de fronteira da enaminona e aril azida	48

Figura 22 - Compostos de carbonil-1,2,3-triazóis (57a-f) sintetizados via cicloadição 1,3 dipolar .	49
Figura 23 - (A) RMN de ^{13}C expandido do triazol isomérico 1a. (B) região expandida do RMN ^{13}C acoplado do triazol isomérico 1a (CREARY et al., 2012)	50
Figura 24 - Espectro de RMN ^1H do composto 57f	51
Figura 25 - Espectro de RMN ^{13}C acoplado do composto 57f	52
Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto 57f	53
Figura 27 - Energia dos estados de transição dos intermediários formados no mecanismo proposto	54
Figura 28 - hidróxi-1,2,3-triazóis (54e-j) sintetizados via redução dos carbonil-triazol (57a-f)	56
Figura 29 - Espectro de RMN ^1H do composto 54j	57
Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C acoplado do composto 54j	58
Figura 31 - Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto 54j	59
Figura 32 - Procedimento de secagem do THF	63
Figura 33 - Viragem de cor da titulação do n-butil-lítio	81

Lista de esquemas

Esquema 1 - Síntese de 2H- 1,2,3-triazóis a partir de bis-fenil-hidrazona	20
Esquema 2 - Esquema geral da cicloadição 1,3-dipolar	20
Esquema 3 - Reação click chemistry (TOTOBENEZARA, BURKE, 2015)	21
Esquema 4 - Primeira proposta mecanística para reação click chemistry (ROSTOVTSEV et al., 2002; WEI et al., 2016)	22
Esquema 5 - Ciclo catalítico atualmente aceito para reação click chemistry. (SCHULZE, SCHUBERT, 2014)	23
Esquema 6 - Obtenção de 1,2,3-triazol via cicloadição 1,3 dipolar	24
Esquema 7 - Mecanismo proposto para a cicloadição 1,3 dipolar via enaminona	24
Esquema 8 - Estratégia sintética para obtenção dos hidróxi-1,2,3-triazóis via reação click chemistry entre aril azidas substituídas e álcoois propargílicos	35
Esquema 9 - Estratégia sintética para obtenção dos hidróxi-1,2,3-triazóis via cicloadição térmica 1,3 dipolar entre aril azidas substituídas e enaminona	36
Esquema 10 - Preparação das aril azidas (50a-h)	37
Esquema 11 - Síntese de álcoois propargílicos (52a-d)	38
Esquema 12 - Proposta mecanística de formação dos álcoois propargílicos	39
Esquema 13 - Preparação dos hidróxi-1,2,3-triazóis (54a-d)	40
Esquema 14 - Preparação da enaminona	43
Esquema 15 - Proposta mecanística para formação da enaminona via organocatálise	44
Esquema 16 - Preparação dos carbonil-1,2,3-triazóis	45
Esquema 17 - Mecanismo proposto para obtenção dos carbonil-1,2,3-triazóis	47
Esquema 18 - Tentativa de preparação do sulfonil carbonil-1,2,3-triazol	49
Esquema 19 - Preparação dos hidróxi-1,2,3-triazóis	55

Lista de abreviaturas e sigla

CuAAC – Copper-catalyzed Alkyne Azide Cycloaddition

DMSO-d₆ - Dimetilssulfóxido deuterado

CDCl₃ - Clorofórmio deuterado

THF - Tetraidrofurano

TMS - Tetrametilsilano

MeOH – Metanol

n-BuLi – n-butil lítio

CCD – Cromatografia em camada delgada

IC₅₀ - Concentração capaz de inibir 50% a atividade

J - Constante de acoplamento

δ - Deslocamento químico

RMN de ¹³C - Ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN de ¹H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

Epígrafe

“Não é o que você faz, mas o quanto amor você dedica no que faz que realmente importa”.

Madre Teresa de Calcutá

1. Introdução

Durante os últimos anos, compostos heterocíclicos nitrogenados, incluindo compostos contendo triazóis vêm atraindo interesse de pesquisadores de diferentes áreas devido às ações biológicas descritas a eles. São isósteros dos grupos amida, éster e ácido carboxílico e apresentam estabilidade em relação à degradação metabólica (MALIK et al., 2019), por isso atuam como sítio farmacofórico de diversos fármacos.

Dentre os compostos contendo 1,2,3-triazóis destacam-se os α -hidróxi-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos bioativos. Estudos prévios do nosso grupo de pesquisa indicaram que alguns tipos de α -hidróxi-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos apresentaram ação antileishmanial.

O presente trabalho pretende desenvolver e avaliar o potencial de análogos de hidróxi-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos previamente descritos e avaliar estes novos compostos frente a ação antileishmanial.

2. Revisão bibliográfica

2.1 1,2,3-Triazóis

Os triazóis são compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros de origem sintética com fórmula molecular $C_2H_3N_3$, contendo dois átomos de carbono e três átomos de nitrogênio. São altamente estáveis, propensos a interações π - π , ligação de hidrogênio e para coordenar com íons metálicos. São classificados conforme a sua forma isomérica, como vicinais 1,2,3-triazóis ou simétricos 1,2,4-triazóis (Figura 1) (BEGHDADI et al., 2011; SAHU et al., 2013). Os 1,2,3-triazóis apresentam 3 estruturas tautoméricas. Enquanto o 1,2,3-2*H*-triazol é aromático, o 1,2,3-4*H*-triazol não é aromático, sendo raramente mencionados na literatura. Medidas de momento de dipolo indicam que 83% do equilíbrio está na direção do triazol simétrico (MELO et al., 2006).

Figura 1: Isômeros do 1,2,3-triazol e o equilíbrio tautomérico do 1,2,3-triazol.

Os 1,2,3-triazóis são considerados bioisósteros de subunidades de amidas, sendo bastante utilizado na química medicinal por apresentarem semelhanças estruturais, como por exemplo, a distância entre os substituintes, sendo em amidas aproximadamente 3,9 Å e nos 1,2,3-triazóis de aproximadamente 5,0 Å. Também pode-se destacar outros tipos de interações similares entre estas subunidades. Os 1,2,3-triazóis possuem forte momento dipolar, provocando a polarização sobre o próton do carbono (5) que pode atuar como doador de ligação de hidrogênio, assim como acontece com o NH das amidas. Através dos pares de elétrons dos nitrogênios hibridizados sp^2 , os 1,2,3-triazóis podem atuar como aceptores de ligação de hidrogênio, enquanto que em amidas este caráter aceptor ocorre no oxigênio através dos pares de elétrons não ligantes, (Figura 2, PALMER et al., 1974; SOUZA, MIRANDA, 2019).

Figura 2: Representação das semelhanças entre amidas e 1,2,3-triazóis.

Somando-se estas características e a vantagem de dificilmente sofrerem oxidação ou redução, tornam-se muito estáveis em condições fisiológicas, conferindo aos 1,2,3-triazóis propriedades farmacocinéticas mais favoráveis que amidas (KOLB & SHARPLESS, 2008).

. Atualmente são descritos na literatura alguns exemplos da utilização dos 1,2,3-triazóis como bioisósteros de amidas aplicadas a diversos alvos terapêuticos, como por exemplo, o análogo triazólico da ribavirina, analisado para tratamento antiviral, os análogos de ceramidas que atuam como agentes citotóxicos, os análogos de linezolida com atividade antimicrobiana, análogos do novobiocin com ação antimicrobiana (Figura 3, KIM et al., 2007; KHARB et al., 2010; PETERSON & BLAGG, 2010; PHILLIPS et al., 2003).



Figura 3: Triazóis como bioisósteros de amidas.

Os 1,2,3-triazóis podem ser úteis em estratégias de hibridização molecular, unindo dois ou mais grupos farmacofóricos, sendo esta estratégia muito útil para o design de novos fármacos. O primeiro composto baseado no heterociclo 1,2,3-triazol denominado osotriazona foi sintetizado e caracterizado pela primeira vez por Pechmann e Bauer, em 1888 (HUO et al., 2017; PETROVA et al., 2015; SHAFRAN et al., 2008).

A primeira síntese de 1,2,3-triazóis foi a desenvolvida por Pechmann em 1888, com a preparação de 2-aryl-1,2,3-2*H*-triazól (**2**) através da reação entre as bis-fenil-hidrazonas (**1**) derivadas de compostos 1,2-dicarbonílicos com ácido nítrico (Esquema 1, MELLO et al., 2006).

Esquema 1: Síntese de 2*H*- 1,2,3-triazóis a partir de bis-fenil-hidrazona.

Os 1,2,3-triazóis-1,4- dissustituídos podem também ser sintetizados via cicloadição 1,3 dipolar catalítica ou não catalítica (LAURIA et al., 2014), que serão discutidas a seguir. Atualmente a estratégia sintética mais utilizada para a síntese de 1,2,3-triazóis é a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, descrita em 1963, que envolve a reação de um alcino substituído e uma aril azida para formar os regioisômeros 1,4 e 1,5-triazol-dissustituídos (CREARY et al., 2012).

2.2 Cicloadição 1,3 dipolar

2.2.1. Copper-catalyzed alkyne-azide cycloaddition” (Cu-AAC) ou *Click Chemistry*

A reação de cicloadição 1,3-dipolar, também denominada cicloadição de Huisgen, emprega acetilenos como dipolarófilos e azidas (1,3-dipolo), sendo esta a rota mais empregada para obtenção de 1,2,3-triazóis-1,4-dissustituídos (Esquema 2, ZHANG et al., 2011). A possibilidade de variar as classes de dipolos e dipolarófilos tornou a reação mais versátil, aumentando as aplicações nas sínteses direcionadas (NAIR, SUJAR, 2007).

Esquema 2: Esquema geral da cicloadição 1,3-dipolar.

Os estudos da reação de Huisgen revelaram que a utilização de sais de Cu(I) catalisam as reações de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos terminais, levando a formação regioseletiva de triazóis 1,4-dissustituídos (ROSTOVTSEV et al., 2002). A regioseletividade ocorre devido à formação de acetiletos de

cobre. Os sais de Cu(I) podem ser inseridos diretamente na reação ou gerados *in situ*, a partir da redução de sais com o ascorbato de sódio. Ademais, variados solventes podem ser utilizados na reação, dentre eles o *t*-butanol em água, diclorometano em água, líquidos iônicos ou simplesmente água (KAPPE, EYCKEN, 2010).

Sharpless e colaboradores demonstraram que reações catalisadas por cobre (I) são definidas como reações moduladas, que gerem altos rendimentos; de fácil isolamento, utilizam matérias-primas e reagentes facilmente disponíveis, além de gerar subprodutos pouco tóxicos e não exigir purificação por métodos cromatográficos (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001). Essas reações de cicloadição catalisadas por Cu(I) são denominadas *click chemistry*, também é conhecida como “Copper-catalyzed alkyne-azide cycloaddition” ou Cu-AAC é a (Esquema 3).

Atualmente diversas metodologias foram analisadas para otimizar as condições reacionais e controle da regioseletividade da reação, o que levou a várias revisões publicadas retratando os diferentes catalisadores e ligantes utilizados, e seus aspectos mecanísticos (BINDER, SACHSENHOFER, 2012; CASTRO et al., 2015; TOTOBENEZARA, BURKE, 2015).

Esquema 3: Reação *click chemistry* (TOTOBENEZARA, BURKE, 2015).

A primeira proposta mecanística para a reação CuAAC foi sugerida por Sharpless e colaboradores em 2002. O mecanismo se inicia com a etapa de adição oxidativa para formar o acetileto de cobre (a) através da reação do alcino terminal com o sal de Cu(I). Em seguida, o intermediário (a) formado *in situ*, reage com a azida e o nitrogênio nucleofílico da azida coordena-se ao metal, beneficiando o ataque nucleofílico do carbono α do acetileto de Cu(I) ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida orgânica (b), e conseqüentemente, através de eliminação redutiva, o 1,2,3-triazol 1,4 dissubstituído (c) é formado (Esquema 4, ROSTOVTSEV et al., 2002; WEI et al., 2016).



Esquema 4: Primeira proposta mecanística para reação *click chemistry* (ROSTOVTSEV et al., 2002; WEI et al., 2016).

Entretanto, estudos posteriores mostraram que o mecanismo inicialmente proposto para a reação de CuAAC explicaria somente as etapas envolvendo a formação e quebra de ligações. A proposta mecanística atualmente aceita foi desenvolvida por Fokin e colaboradores, fundamentada em experimentos mecanísticos com marcação isotópica e estudos teóricos. A atual proposta advém do fato de que não seria somente um átomo de cobre que participa da cicloadição (RODIONOV et al., 2005; WORRELL et al., 2013).

O ciclo catalítico atualmente aceito é iniciado com a coordenação π entre a espécie de cobre (I) e o alcino (a), com isso o pKa do alcino terminal sofre uma diminuição de 10 unidades (pKa de ~25 para 15). Em seguida há a formação da ligação σ entre o acetileto de Cu(I) e outra espécie de cobre (I) para formar o complexo catalítico ativo (b), prosseguindo com a coordenação do nitrogênio nucleofílico da azida orgânica ao complexo ativo de cobre (c), favorecendo o ataque nucleofílico do carbono β do acetileto ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida orgânica (d) formando a primeira ligação C-N. A coordenação acontece por intermédio de acoplamento oxidativo (e). O triazolídeo de cobre (f) é formado a partir da contração do anel e expulsão do Cu (I) através da eliminação redutiva, processo altamente exotérmico. Por último, o triazol (g) é obtido por protonólise

(Esquema 5, HEIN, FOKIN, 2010; SCHULZE, SCHUBERT, 2014; WORRELL et al., 2013).

São observadas também reações secundárias que podem atrapalhar o ciclo catalítico, como a geração de agregados de acetiletos (h) (HEIN, FOKIN, 2010). O triazolídeo de cobre (f) pode sofrer transmetalização com outros centros metálicos (LIU et al., 2011), e subprodutos bis-triazóis podem ser formados com a oxidação ou dismutação do Cu (I) (Chan et al., 2004). Sais de cobre provenientes de halogênios (CuI, CuBr) podem sofrer ataque eletrofílico do haletos gerados *in situ*, para obtenção de triazóis-5- halogenados (ACKERMANN, POTUKUCHI, 2010).

Esquema 5: Ciclo catalítico atualmente aceito para reação *click chemistry*. (SCHULZE, SCHUBERT, 2014).

2.2.2. Cicloadição 1,3-dipolar entre enaminonas e azidas

Apesar da ampla utilização das reações *click chemistry* (CuAAC) para preparação de 1,2,3-triazóis, atualmente existem na literatura outras metodologias sintéticas que não utilizam metais, como por exemplo, a cicloadição [3+2] entre azidas e enaminonas (Esquema 6, LI et al., 2015; THOMAS et al., 2016)

Esquema 6: Obtenção de 1,2,3-triazol via cicloadição 1,3 dipolar.

Uma alternativa para evitar o emprego de metais e minimizar o número de etapas através de uma síntese convergente é a utilização de enaminonas **4-9** como um material de partida ao invés de alcinos. De acordo com Thomas e colaboradores, as enaminonas (**9**) são preparadas *in situ* por uma reação de condensação da cetona enolizável com a *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (DMF-DMA) que será o dipolarófilo de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar com azidas orgânicas para formar o intermediário (**11**). A aromatização acontece através da eliminação *sin* no intermediário (**11**), resultando na formação dos acetotriazóis (**12**). Esta abordagem apresenta vantagens significativas, uma vez que para a formação dos heterociclos triazólicos não há necessidade de isolamento do intermediário espécie, facilitando a relação estrutura-atividade nos estudos de moléculas bioativas (Esquema 7, THOMAS et al., 2016).

Esquema 7: Mecanismo proposto para a cicloadição 1,3 dipolar via enaminona.

Atualmente pode-se observar a aplicabilidade dos compostos triazólicos em diversos fármacos comercializados. A figura 4 apresenta os compostos (**13-18**) com atividades biológicas como anti-HIV (SILVA et al., 2002), antitumoral

(HAGER et al., 2000), tripanossomicida (SILVA-Jr et al., 2008), leishmanicida (FERREIRA et al., 2007), antiplaquetária e antimicrobiana (CUNHA et al., 2003) contendo 1,2,3-triazóis em suas estruturas.

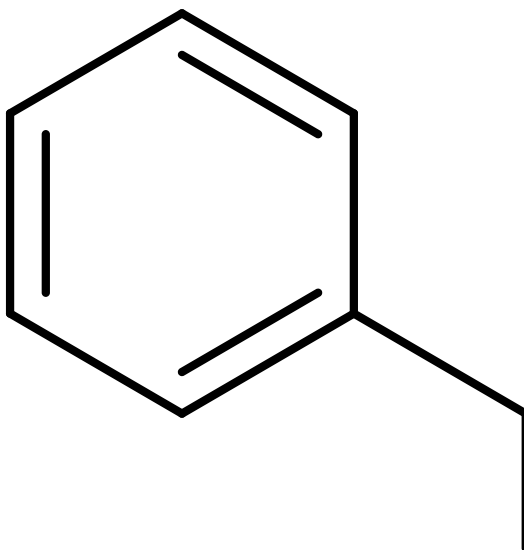


Figura 4: Estruturas de derivados de 1,2,3-triazóis descritos na literatura com atividades biológicas.

2.3 Aplicação de compostos contendo 1,2,3-triazóis como agentes terapêuticos

2.3.1 Câncer

Por ser uma das principais causas de morte no mundo, há enormes fontes de financiamento aplicadas ao desenvolvimento de medicamentos para o câncer, entretanto a redução da mortalidade pela doença ainda não foi contornada. A grande complexidade genética do câncer o torna uma das mais difíceis doenças a serem tratadas e curadas.

Os triazóis estão cada vez mais sendo utilizados como bioisósteros no design de novos medicamentos, com diferentes funcionalidades e ligantes, visando o aumento do seu potencial terapêutico. Por exemplo, Malik e

colaboradores tiveram um resultado promissor ao substituir a ligação amida no imatinid (**19**), usado no tratamento do câncer, por um análogo triazólico (**20**), que apresentou o melhor resultado, com $IC_{50} = 0,03 \mu M$ (Figura 5, MALIK et al., 2019).



Figura 5: Bioisótero triazólico do imatinib.

2.3.2 Malária

Uma das doenças parasitárias que mais afetam as pessoas no mundo é a malária, principalmente em áreas tropicais e subtropicais. A taxa de mortalidade tem um número bastante significativo, quando compara com outras doenças. A relevância desta doença, a ausência de uma vacina eficaz, bem como as limitações no controle do vetor, faz-se necessário a busca e desenvolvimento de medicamentos, visando o controle da doença. O tratamento com antimaláricos, como por exemplo, a cloroquina, tem uma notável eficácia contra o vetor. Entretanto, com o surgimento de novas linhagens do parasita resistente ao tratamento, tem-se a necessidade de novos medicamentos antimaláricos (BOECHAT et al., 2014).

Os parasitas da malária são transmitidos através das picadas dos anófeles feminino, do gênero plasmodium, bem como por meio de contato sanguíneo com o infectado. Após o contágio, os parasitas chegam rapidamente ao fígado provocando sua multiplicação. Já na corrente sanguínea, provocam a queda dos glóbulos vermelhos. Existem três principais manifestações clínicas da malária, dependendo do agente etiológico do parasita e da relação parasita-hospedeiro, entre eles: febre elevada, transpiração excessiva e calafrios. A infecção pela

malária resulta em variadas manifestações clínicas que diversificam desde sintomas leves até a morte. (MACIEL, OLIVEIRA, 2011; MONTEIRO et al., 2013).

A quimioterapia da malária é uma das atividades medicinal mais popular devido seu conhecido campo de produtos farmacêuticos naturais, porém a taxa de resistência contra esses medicamentos tem aumentado, sendo necessários estudos de agentes antimalariais mais resistentes e eficazes (ODONGO et al., 2015; MUTHAURA et al., 2015).

Segundo estudos de Boechat e colaboradores os compostos **(21-23)** derivados de 1,2,3-triazóis demonstraram eficácia frente as novas linhagens do *Plasmodium falciparum*, um parasita da malária, com valores de IC_{50} variando entre 1,4 a 46 μ M. A variedade de substituintes na posição 4 do anel triazólico, possibilitou o estudo dos grupamentos fundamentais para a atividade antimalarial (Figura 6, BOECHAT et al., 2014).

Figura 6: Derivados de 1,2,3-triazóis com atividade antimalarial.

2.3.3 Tuberculose

É uma das doenças que ocasionou elevado número de mortes no mundo durante décadas. Embora exista vacinação e uso de antibióticos convencionais, esse tipo de doença infecciosa ainda é uma ameaça à saúde, devido ao aumento da resistência contra estes microorganismos. A resistência a diversos quimioterápicos atrai atenção para o desenvolvimento de novos medicamentos eficazes para este tipo de tratamento (KAUSHIK et al., 2019).

Alguns trabalhos relatam o uso de 1,2,3- triazóis com potencial ação antitubercular. Medicamentos como isoniazida, pirazinamida, rifampicina e

estreptomicina com potencial ação antitubercular. Estudos constataram que os compostos (24-27) dos compostos de 1,2,3-triazóis à base de benzotiazinona e benzimidazol foram promissores no tratamento da tuberculose, devido a suas propriedades biológicas e inibindo o agente causador da doença (Figura 7, DHEER et al., 2017).

Figura 7: Derivados de 1,2,3-triazóis com atividade antitubercular (DHEER et al., 2017).

2.3.4 1,2,3-triazóis como agentes anti-inflamatórios

Atualmente os anti-inflamatórios estão na classe dos medicamentos mais utilizados no mundo. Muitos trabalhos e pesquisas estão sendo desenvolvidos visando à criação de novos compostos com menor perfil de toxicidade, objetivando a ampla eficácia do tratamento e menor resistência ao tratamento.

Kim e colaboradores obtiveram resultados promissores ao realizarem mudanças na composição química do diclofenaco (28), com isso melhorando significativamente a seletividade e toxicidade deste antiinflamatório. A síntese de análogos do fenil-1H-1,2,3 (29) foi realizada usando como base este medicamento, onde foram avaliados como possíveis farmacóforos (30-33) com boas atividades antiinflamatórias, obtendo valores IC_{50} entre 43,0-10 μ M. Assim, métodos rápidos e eficientes para sintetizar uma variedade de análogos de formato semelhante a medicamentos comercializados permitem um desenvolvimento com boa relação custo-benefício e facilita a descoberta de novas drogas melhoradas (Figura 8, KIM et al., 2015).



Figura 8: Estrutura do análogo do fenil-1H-1,2,3.

Diversos relatos da literatura têm considerado os 1,2,3-triazóis como vasto potencial anti-inflamatório. Variadas combinações de bis-heterociclos contendo benzotiazol (**34-37**) já foram sintetizados atualmente a fim de obter maior seletividade de agentes anti-inflamatórios ao atuar na enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2) humana. (Figura 9, SHAFI et al., 2012).

Figura 9: bis-heterociclos contendo benzotiazol.

2.3.5 HIV

A AIDS é uma epidemia que já vitimou milhares de seres humanos pelo mundo todo. Os tratamentos dos pacientes portadores da doença são anti-retrovirais, que normalmente possuem combinações de três medicamentos anti-HIV1. Novas

terapias são necessárias visando ampliar o campo de atuação dos anti-retrovirais, de forma a reduzir o custo do tratamento e os efeitos colaterais (TAN et al., 2012). O desenvolvimento de resistência à fármacos e os efeitos colaterais associados a doença aumenta cada vez mais a necessidade de terapias mais eficazes e menos tóxicas contra alvos virais e a interação vírus-hospedeiro. Ademais, se torna cada vez mais inevitável o avanço na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, e embora 1,2,3-triazóis tenham demonstrado uma gama de atividades biológicas, poucos compostos foram ativos no combate ao HIV (SILVA et al., 2009).

Relatos na literatura já apresentam análogos de 1,2,3-triazóis com potencial atividade antiviral. Estudos também mostram promissora funcionalidade na síntese e avaliação biológica de análogos de nucleosídeo 1,2,3-triazóis (38-40), elevando sua atividade antiviral e citostática (Figura 10, LIU et al., 2018; MOHAMMED et al., 2020).




Figura 10: Biosósteros de 1,2,3-triazóis com potencial atividade antiviral.

2.3.6 Leishmaniose

A leishmaniose é uma doença parasitária transmitida pelos diversos tipos de protozoários do gênero flebotomíneos. As principais manifestações clínicas da leishmaniose, dependendo da espécie do parasita e da relação parasita-hospedeiro, são cutâneas, mucocutânea e leishmaniose visceral (também conhecida como Kalazar sendo a forma mais grave da doença). Devido à variedade de espécies de *Leishmania*, podem ocorrer inúmeras diversas manifestações clínicas da doença, variando desde assintomáticos até a morte (WYLIE et al., 2014).

Durante anos, antimonias pentavalentes, como a pentamidina (41), foram utilizados no tratamento desta doença. Entretanto, baixos índices terapêuticos e altos níveis de toxicidade aumentam os efeitos colaterais, como também a resistência dos parasitas. Atualmente muitos compostos demonstrados na

literatura têm demonstrado propriedades leishmanicidas. Algumas moléculas contendo 1,2,3-triazol tem apresentado funcionalidade frente aos agentes antileishmanial, como quinolona triazóis, triazol naftalimidas e triazoloacridonas (42-44), sendo estes capazes de interagir com o DNA das espécies causadoras da leishmania (Figura 11, MARTÍN-MONTES et al., 2017).

Figura 11: Agentes antileishmaniais (FREZARD et al., 2009; MARTÍN-MONTES et al., 2017).

2.4 Importância e utilização de compostos contendo hidróxi - 1,2,3-triazóis e carbonil-1,2,3-triazóis para alvos terapêuticos.

A motivação para síntese de novos hidróxi-1,2,3-triazóis e carbonil-1,2,3-triazóis para diferentes alvos terapêuticos deve-se a gama de exemplos descritos na literatura para os 1,2,3-triazóis relacionados acima.



Figura 12: Compostos com potencial farmacológico contendo hidróxi-1,2,3-triazóis.

Destacando também os resultados obtidos durante a tese da SILVA, PhD, onde diversos hidróxi-1,2,3-triazóis foram sintetizados e avaliados quanto a ação antileishmanial frente a forma promastigota e amastigota do parasito da *Leishmaniose amazonensis*. Este trabalho foi realizado em colaboração com o pesquisador Fernando Almeida do Laboratório de Imunomodulação e Protozoologia, Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz), coordenado por Kátia Calabrese. Os melhores compostos estão destacados na Figura 13.



Figura 13: Resultados promissores de IC₅₀ e índice de seletividade (IS) frente a forma promastigota do parasito *Leishmaniose amazonensis* (SILVA, PhD. Tese, PUC, 2019).

Tendo em vista que os melhores compostos não tenham sido tão potentes com altos valores de IC_{50} dos hidróxi-1,2,3-triazóis, estes compostos se mostraram promissores o que justifica a síntese de novos análogos visando a ampliação do seu escopo.

3. Objetivos

3.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo geral o planejamento, síntese e avaliação de novos hidróxi-1,2,3-triazóis e carbonil-1,2,3-triazóis frente a ação antileishmanial.

3.2 Objetivos Específicos

- Síntese de hidróxi-1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos **54a-d** mediante a reação de cicloadição catalisada por cobre - CuACC (*click chemistry*) entre aril azidas substituídas e álcoois propargílicos.
- Síntese de hidróxi-1,2,3-triazóis **54e-j** via reação de cicloadição entre aril azidas substituídas e enaminonas seguida de redução dos carbonil triazóis **57a-f**.
- Analisar, por meio de colaborações, a ação antileishmanial dos compostos sintetizados.

Figura 14: Estruturas das moléculas propostos neste trabalho.

4. Justificativa e Proposta Sintética

Diante dos resultados dos hidróxi-1,2,3-triazóis frente a ação antileishmanial da Dra. Verônica Diniz da Silva, a ampliação do escopo é fundamental para a melhor avaliação da ação antileishmanial.

Desta forma, duas estratégias sintéticas foram abordadas para a obtenção dos hidróxi-1,2,3-triazóis. A primeira estratégia para a obtenção dos compostos **54a-d** envolve a reação de cicloadição catalisada por cobre CuACC (*click chemistry*) entre as arilazidas **50a-d** e os álcoois propargílicos **52a-d**. Para tal, é necessário primeiramente preparar as arilazidas a partir de anilinas **49a-d**, através da reação de diazotação seguida de substituição pelo grupo azida, e dos álcoois propargílicos, a partir da adição do alquíniltrimetilsilano aos aldeídos comerciais **51a-d** (Esquema 8).

Esquema 8: Proposta sintética para obtenção dos hidróxi-1,2,3-triazóis via reação *click chemistry* entre aril azidas substituídas e álcoois propargílicos.

A segunda proposta sintética para a preparação dos hidróxi-1,2,3-triazóis **54e-j** envolve primeiramente a preparação dos carbobil triazóis **57a-f** através da reação de cicloadição térmica 1,3-dipolar entre a enaminona **56** e arilazidas substituídas **50e-j**, seguida da redução da carbonila empregando borohidreto de sódio (Esquema 9).

Proposta sin

Esquema 9: Estratégia sintética para obtenção dos α -hidroxi-1,2,3-triazóis via cicloadição térmica 1,3 dipolar entre aril azidas substituídas e enaminona.

A metodologia escolhida para a obtenção dos α -hidroxi-1,2,3-triazóis via cicloadição 1,3-dipolar deve-se a facilidade na preparação da enaminona (**56**), que é substrato chave para a etapa de cicloadição térmica, não havendo a necessidade da utilização de catalisador de cobre, que é empregado na reação de *click chemistry*. A síntese dos compostos via reação *click chemistry* é mais complicada, uma vez que demanda mais tempo até a obtenção do substrato, pois envolve uma reação anidra de adição de etiniltrimetilsilano à carbonila. Com isso, e devido ao atual momento com a Pandemia, foi necessário mudar a estratégia sintética inicial, visando à conclusão deste trabalho.

5. Resultados e Discussões

5.1 Síntese dos α -hidróis-1,2,3-triazóis via reação *click chemistry*

5.1.1 Obtenção das aril azidas (50a-h)

As aril azidas podem ser obtidas por diversas metodologias sintéticas, sendo a diazotização de aminas aromáticas a mais utilizada. (ZAREI et al., 2010; ZHAO et al., 2015).

As aril azidas (**50a-h**) foram obtidas a partir de anilinas comerciais (**49a-h**) via reação de diazotização com nitrito de sódio (NaNO_2), seguida da substituição com azida de sódio (NaN_3) (WILKENING et al., 2011). Com a metodologia utilizada na preparação das aril azidas, obteve-se os produtos em rendimentos entre 60 e 85%, não havendo a necessidade de purificação (Esquema 10).

Esquema 10: Preparação das aril azidas (**50a-h**).

A caracterização dos compostos obtidos foi realizada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e infravermelho (IV). As azidas sintetizadas apresentam uma banda de absorção intensa próxima a região de 2150 cm^{-1} nos espectros de IV, referente à deformação axial de azidas ($\text{N}=\text{N}=\text{N}$). No espectro de RMN de ^1H é observado a ausência do singlete entre 3 e 4 ppm referente aos hidrogênios da amina.

5.1.2 Obtenção dos álcoois propargílicos (52a-d)

Os álcoois propargílicos (**52a-d**) foram preparados utilizando diferentes aldeídos aromáticos (**51a-d**), através da adição de etinil trimetilsilano na presença de *n*-BuLi a 0°C, em meio anidro, obtendo assim os produtos com rendimentos entre 40-52% (Esquema 11).

Esquema 11: Síntese de álcoois propargílicos (**52a-d**).

Nota-se que uma pequena diferença nos rendimentos da reação, podendo ser explicado pela interferência dos substituintes em posição *orto* e *para*. Os halogênios são doadores de elétrons por ressonância o que diminui a reatividade da carbonila, podendo explicar os menores rendimentos, em comparação ao composto **52d** que apresenta o grupo puxador de elétrons, o trifluorometil (CF₃) na posição *para*. Entretanto, são apenas quatro exemplos e não se pode fazer uma análise eletrônica da influência dos substituintes, além de erros técnicos também poder ter influenciado nos rendimentos.

Esquema 12: Proposta mecanística de formação dos alcoóis propargílicos.

Através dos espectros de IV dos álcoois propargílicos sintetizados, foi possível observar a banda relativa a deformações axiais das ligações ($C\equiv C$) em 2220 cm^{-1} e banda de absorção larga próximo a 3250 cm^{-1} referente ao estiramento (O-H) típica de álcoois. Os espectros de RMN ^1H apresentam um singleto em torno de δ 6,2 ppm, característico do metino (CH) benzílico e outro singleto em δ 0,23 ppm, com integração para 9 hidrogênios, referente ao trimetilsilano (sessão de espectros, páginas 84-119).

5.1.3 Obtenção dos hidróxi-1,2,3-triazóis (54a-d)

A obtenção dos hidróxi-1,2,3-triazóis foi realizada mediante a reação *click chemistry*, combinando o alcoóis propargílicos (**52a-d**) com as aril azidas (**50a-d**), na presença de metóxido de sódio (NaOMe) como agente de desproteção do grupo trimetilsilano (TMS). (Esquema 13). A estratégia utilizada para a obtenção dos α -hidróxi-1,2,3-triazóis (**54a-d**) empregando metóxido de sódio ao invés de TBAF como removedor do grupo TMS, foi inicialmente descrita por Oikawa e colaboradores (Oikawa et al., 2016) e posteriormente utilizada pela doutora Verônica Diniz da Silva em sua tese de doutorado.

Esquema 13: Preparação dos hidróxi-1,2,3-triazóis (**54a-d**).

O acompanhamento da reação foi realizado pela cromatografia de camada delgada (CCD), observando-se compostos obtidos com rendimentos entre 20 e 30% após purificação por coluna cromatográfica, que se demonstraram bastante complicadas devido à pequena diferença de R_fs entre o produto e um subproduto não identificado, bem como a sobra de arilazidas devido à utilização de excesso desta no meio reacional (Figura 15).

Figura 15: Exemplo da cromatografia de camada delgada do composto **54a**.

Na figura 16 estão todos os hidróxi-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituído sintetizados através desta metodologia.

Figura 16: hidróxi-1,2,3-triazóis sintetizados via reação *click chemistry*.

Os compostos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C . Como modelo será demonstrado o espectro de RMN de ^1H (solvente: DMSO- d_6) do composto **54a**. Na Figura 17, é possível observar um sinal em δ 8,68 ppm, referente ao hidrogênio do triazol, um singlete em δ 6,15 ppm, atribuído ao hidrogênio da ligação C-H do anel benzílico e um duplo duplete em 7,90 e 7,77 ppm ($J = 9,0$ Hz) pertencente aos hidrogênios do anel aromático. Os multipletos em 7,46 e 7,28 ppm são referentes aos demais hidrogênios aromáticos presente na estrutura. Assim, todos os sinais estão de acordo com a estrutura proposta.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 18), o sinal em 68,03 ppm refere-se ao carbono benzílico, já os sinais entre de 150,67-119,47 ppm referem-se aos carbonos dos anéis aromáticos.

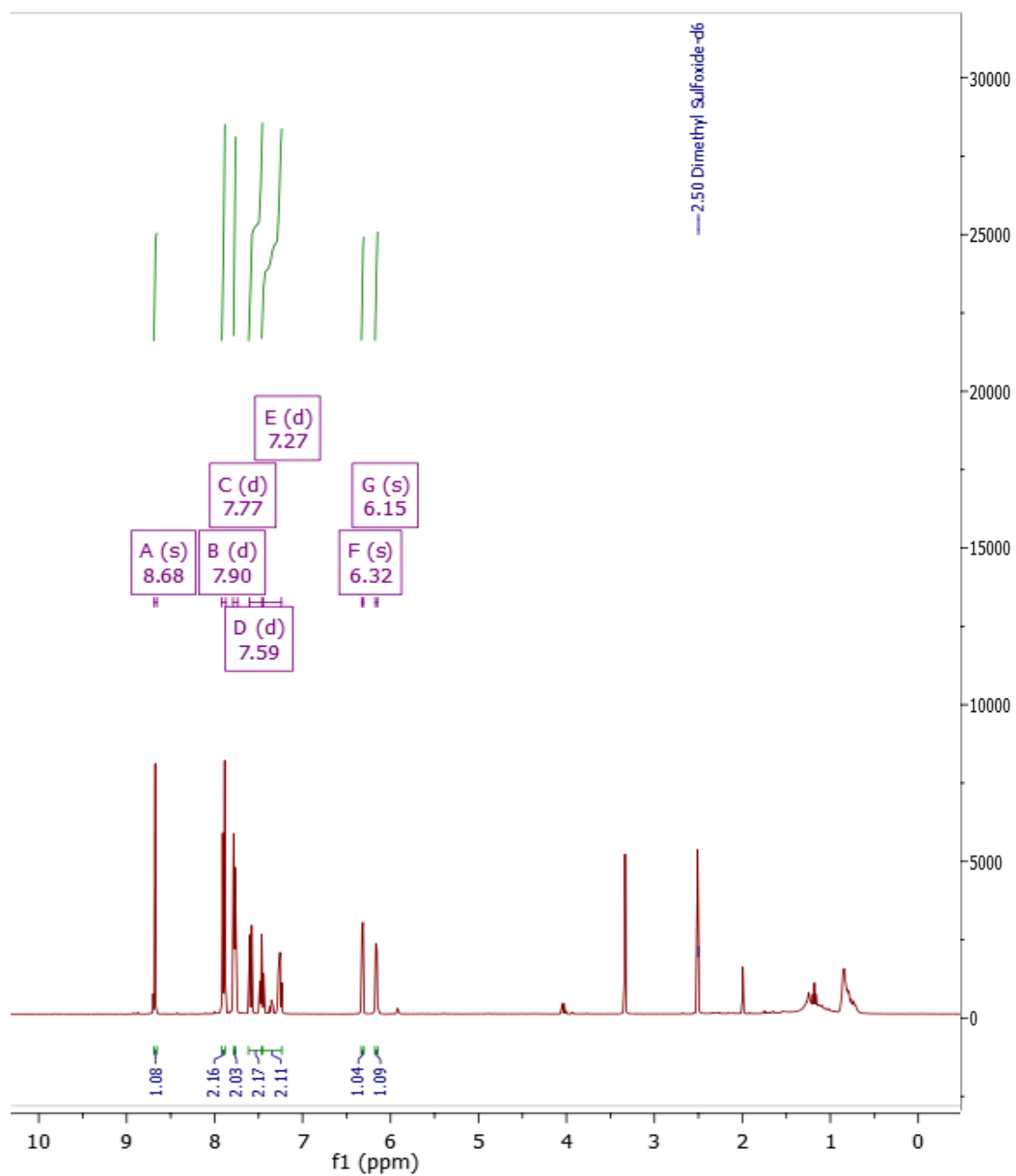


Figura 17: (400 MHz, CDCl_3) Espectro de RMN ^1H do composto **54a**.

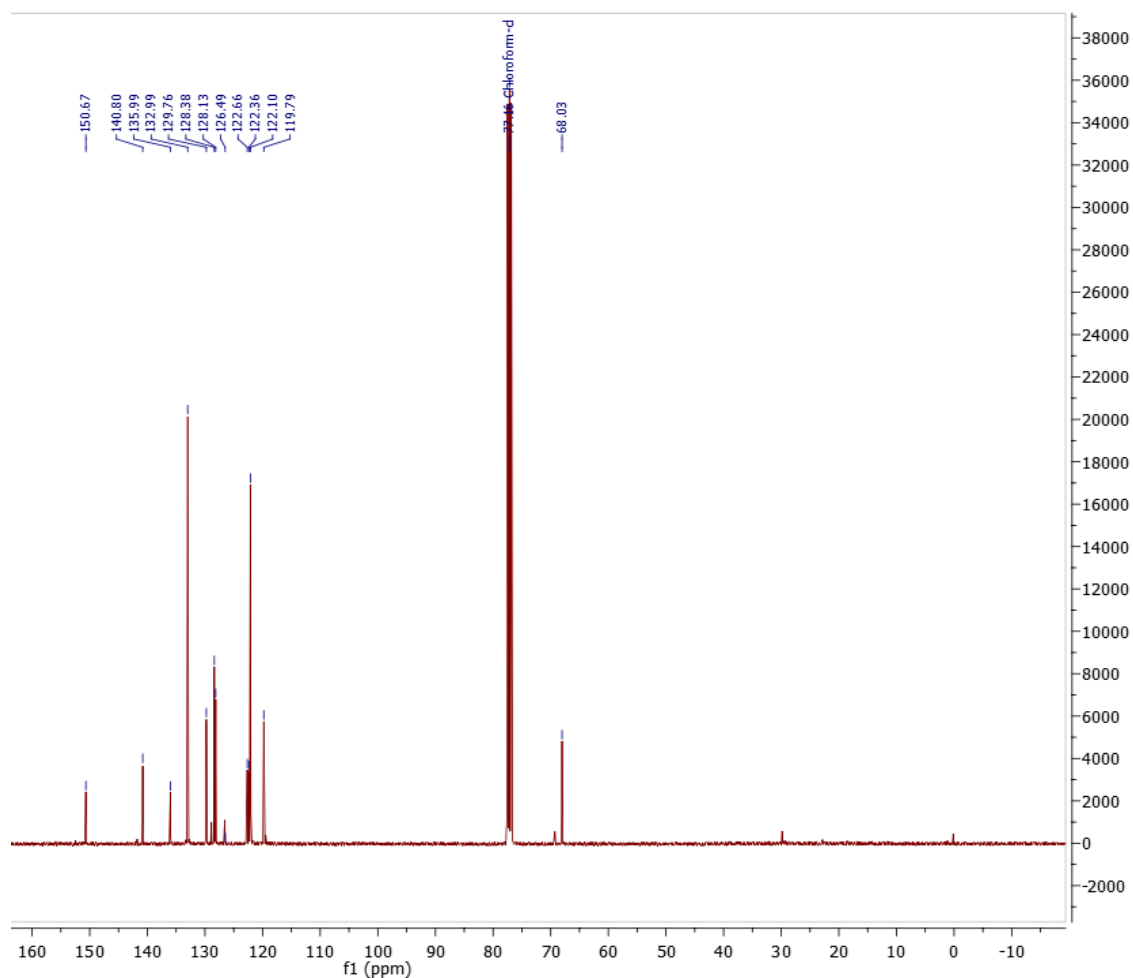


Figura 18: (400 MHz, CDCl_3) Espectro de RMN ^{13}C do composto **54a**.

5.2 Síntese dos hidróxi-1,2,3-triazóis via cicloadição entre enaminonas e aril azidas

5.2.1 Síntese da enaminona (56): reação one pot

As enaminonas foram preparadas a partir da reação da 4-Bromoacetofenona (**55**) na presença de DMF-DMA (N,N – Dimetilformamida dimetil acetal), utilizando a L-prolina como organocatalisador (Esquema 14).

Esquema 14: Preparação da enaminona.

Uma proposta mecanística para essa reação envolve o papel catalítico da L-prolina. A ativação nucleofílica do grupo carbonila da cetona ocorre através da condensação com a porção pirrolidina da L-prolina através da ligação de hidrogênio que resulta nos intermediários **Ia**, **Ib** e **Ic**. No intermediário **Ic** ocorre o ataque do átomo de oxigênio carregado negativamente ao H β , levando a liberação de água e da enamina **I**. Com isso, o átomo de hidrogênio do ácido carboxílico de **I** forma uma ligação de hidrogênio com um dos grupamentos metoxila do DMA-DMF (**II**), aumentando o caráter eletrofílico do carbono terciário gerando metanol e o intermediário **III**.

Em seguida o ânion carboxilato do intermediário **III** abstrai um dos átomos de hidrogênios α do íon imínio através de ligações de hidrogênio (intermediário **IV**). Posteriormente, ocorre a expulsão do grupo OMe gerando o intermediário **V**, que após a clivagem hidrolítica leva a enaminona **2** (Esquema 15, KUMAR et al., 2012).

Esquema 15: Proposta mecanística para formação da enaminona via organocatálise.

Analisando o mecanismo proposto é possível observar o papel essencial da L-prolina como organocatalisador. A enaminona foi obtida sem necessidade de

isolamento, somente acompanhando a reação por cromatografia de camada fina (CCD), em seguida foi tratada com as aril azidas substituídas (**50e-j**) em solvente DMSO resultando na formação dos carbonil-1,2,3-triazóis (**57a-f**) via reação de cicloadição 1,3 dipolar.

5.2.2 Síntese dos carbonil-1,2,3-triazóis (**57a-f**) via cicloadição térmica 1,3 dipolar

Os carbonil-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituído (**57a-f**) foram preparados através da reação de cicloadição 1,3 dipolar combinando-se a enaminona (**56**) com as aril azidas (**50e-j**), na presença de DMSO, a 100°C por 16h, resultando em produtos com rendimento entre 35% e 50% (Esquema 16).



Esquema 16: Preparação dos carbonil-1,2,3-triazóis.

Dentre algumas metodologias para cicloadição 1,3 dipolar via enaminona, podemos destacar a descrita no artigo do Thomas e colaboradores, que envolve a síntese *in situ* de enaminonas utilizando microondas (MW) com irradiação a 150 °C, durante um período de 25 min, ou por aquecimento a 100 °C durante um período de 12 h em um tubo selado. Essas condições permitiram que os compostos obtidos em seu trabalho fossem isolados com rendimentos entre 66 e 86%, com 100% de regioseletividade (Figura 19, THOMAS et al., 2016). O mecanismo proposto para esta reação se encontra no esquema 17.

Figura 19: Exemplos de carbonil 1,2,3-triazóis sintetizados por Thomas e colaboradores (THOMAS et al., 2016).

O mecanismo desta reação foi re-estudado em colaboração com o professor Pierre M. Esteves da UFRJ utilizando o pacote Gaussian 2016. Os cálculos quânticos foram feitos a partir de primeiros princípios empregando a teoria do funcional da densidade (DFT) em nível M11/def2TZVP + Grimme (D3), empregando o modelo PCM para simular o solvente DMSO. Todas as estruturas tiveram suas geometrias otimizadas e foram caracterizadas como reagentes, intermediários ou produtos pela ausência de frequências imaginárias após a análise vibracional. Estados de transição foram caracterizados pela presença de uma frequência imaginária cuja animação corresponde ao modo vibracional que leva reagentes a produto.

Os cálculos foram realizados de acordo com a proposta mecanística explicitada no Esquema 17 e a Figura 20. Neste caso, ocorre uma reação de cicloadição entre enaminona e arilazidas, aparentemente concertada e assíncrona (em verificação) para formar o intermediário **Int1**. Por consequência, o hidrogênio do triazol que tem caráter ácido, é desprotonado formando o intermediário **Int2**. Em seguida, é formado o **Int3** por prototropismo, e com isso favorecendo a eliminação de $^+NMe_2H$, levando a formação dos carbonil-1,2,3-triazóis-1,4-disubstituído.



Esquema 17: Mecanismo proposto para obtenção dos carbonil-1,2,3-triazóis.

As geometrias do estado de transição 1 (Ts1) e dos intermediários foram otimizadas para explicar o caminho reacional escolhido (Figura 20).

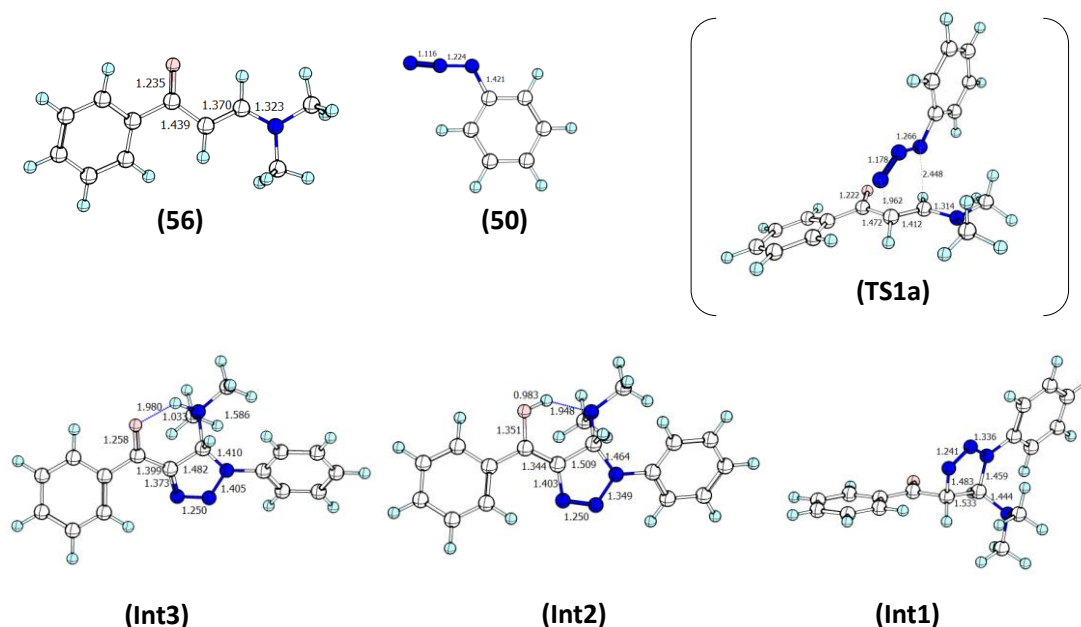


Figura 20: Geometria do estado de transição TS1a.

Pode-se observar que o maior coeficiente do HOMO (do inglês, orbital ocupado de mais alta energia) está no carbono α carbonila, o que ajuda a justificar que este é o centro nucleofílico da enaminona. O LUMO (do inglês, orbital desocupado de

mais baixa energia) corresponde ao orbital antiligante da tripla ligação da azida. Embora o coeficiente orbitalar seja maior no carbono *ipso*, a alta densidade de carga no nitrogênio explica o ataque deste ao carbono β da enaminona (Figura 21).

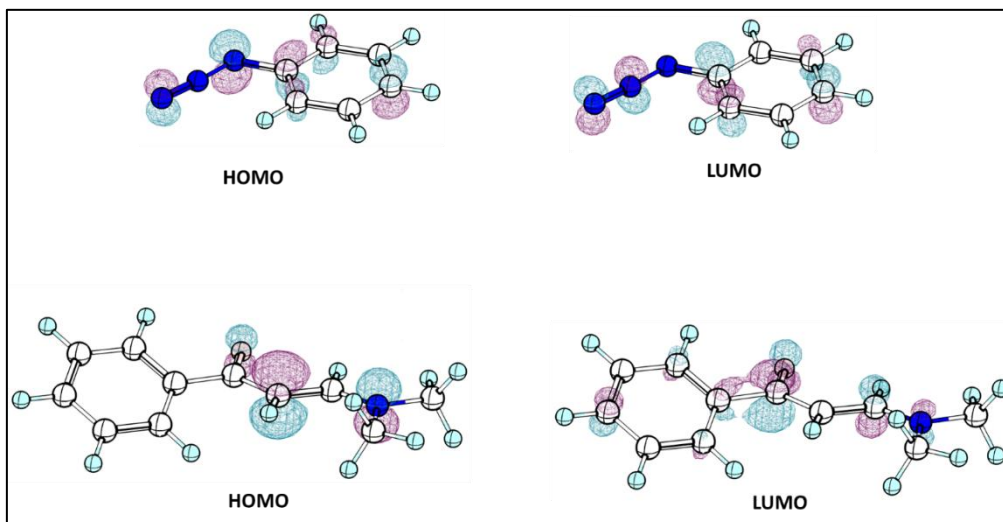


Figura 21: Orbitais de fronteira da enaminona e aril azida.

Ao avaliar esses orbitais de fronteira, pode-se dizer que o sucesso da reação de cicloadição 1,3-dipolar é fortemente dependente sobre a natureza eletrônica do dipolo e do dipolarófilo. Arilazidas substituídas por grupos retiradores de elétrons provenientes favorecem a reação, ao diminuir o “gap” HOMO_{dipolarófilo} (enaminona)-LUMO_{dipolo} (azida). Entretanto, o substituinte não parece exercer tanto efeito na enaminona.

Com o objetivo de ampliar o escopo da reação, foi proposto também a utilização de sulfonilazidas para a reação de cicloadição. Foi preparado a sulfonil azida (**64**) usando como material de partida o cloreto de tosilato (**63**) via reação de substituição com NaN₃, obtendo-se rendimento de 70%, em seguida foi realizado a reação de cicloadição 1,3 dipolar entre sulfonil azida (**64**) e a enaminona (**56**) na tentativa de obtermos o composto **65**. Entretanto, não foi obtido o produto desejado, (Esquema 18).

Esquema 18: Tentativa de preparação do sulfonil carbonil-1,2,3-triazol.

A obtenção dos compostos **57a-f** via cicloadição 1,3 dipolar é mais vantajosa estrategicamente, visto que o procedimento experimental utilizado na estratégia inicial havia a necessidade da utilização de catalisador de cobre, essencial nas reações de *click chemistry*, sendo esta mais complicada, pois envolve uma etapa anidra de adição de alquiltrimetilsilano ao aldeído aromático, além das colunas complexas para obter o produto final.



Figura 22: Compostos de carbonil-1,2,3-triazóis (**57a-f**) sintetizados via cicloadição 1,3 dipolar.

Estudos foram rigorosamente demonstrados, na literatura as estruturas dos triazóis 1,4-dissubstituídos são simplesmente atribuídos usando a suposição de que reações catalisadas por Cu geram este tipo de isômeros. Entretanto, Creary e colaboradores ilustram a necessidade de atribuir a estrutura baseada em algum método experimental, e não simplesmente atribuir a estrutura com base no catalisador usado, em seus estudos relataram que as estruturas podem ser facilmente atribuídas a partir de dados simples de RMN ^{13}C dimensional. Assim, a identificação do sinal de carbono de triazol 1,4-dissubstituído é diretamente ligada à grande constante de acoplamento C-H de $J=191$ Hz de duplete de tripletos em δ 119,5 (± 3) ppm, devido ao carbono acoplado do triazol estar diretamente ligado ao hidrogênio. Dessa forma, explica a formação regioseletiva do isômero 1,4-dissubstituído, uma vez que o C-H correspondente a constantes de acoplamento para carbonos aromáticos são muito menores (~ 155 Hz) em δ 133,3 (± 3) ppm (Figura 23, CREARY et al., 2012).

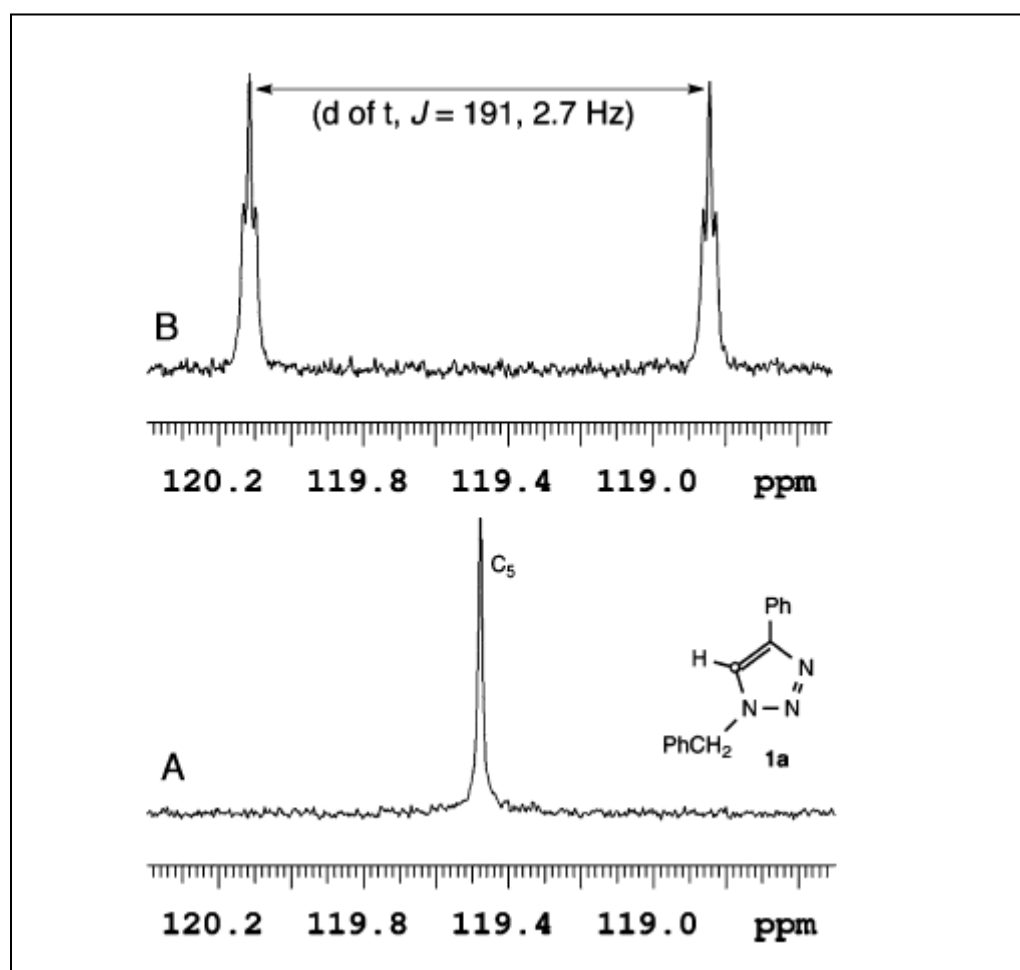


Figura 23: (A) RMN de ^{13}C expandido do triazol isomérico 1a. (B) região expandida do RMN ^{13}C acoplado do triazol isomérico 1a (CREARY et al., 2012)

Os compostos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C . Utilizando o espectro de RMN de ^1H (solvente: CDCl_3) do composto **57f** como modelo (Figura 24), podemos observar a presença do singlete em 8,66 ppm referente ao hidrogênio do triazol com desblindagem maior que o dos hidróxi-1,2,3-triazóis, devido à presença da carbonila. Podemos observar também os hidrogênios dos dois anéis aromáticos, confirmando formação do produto.

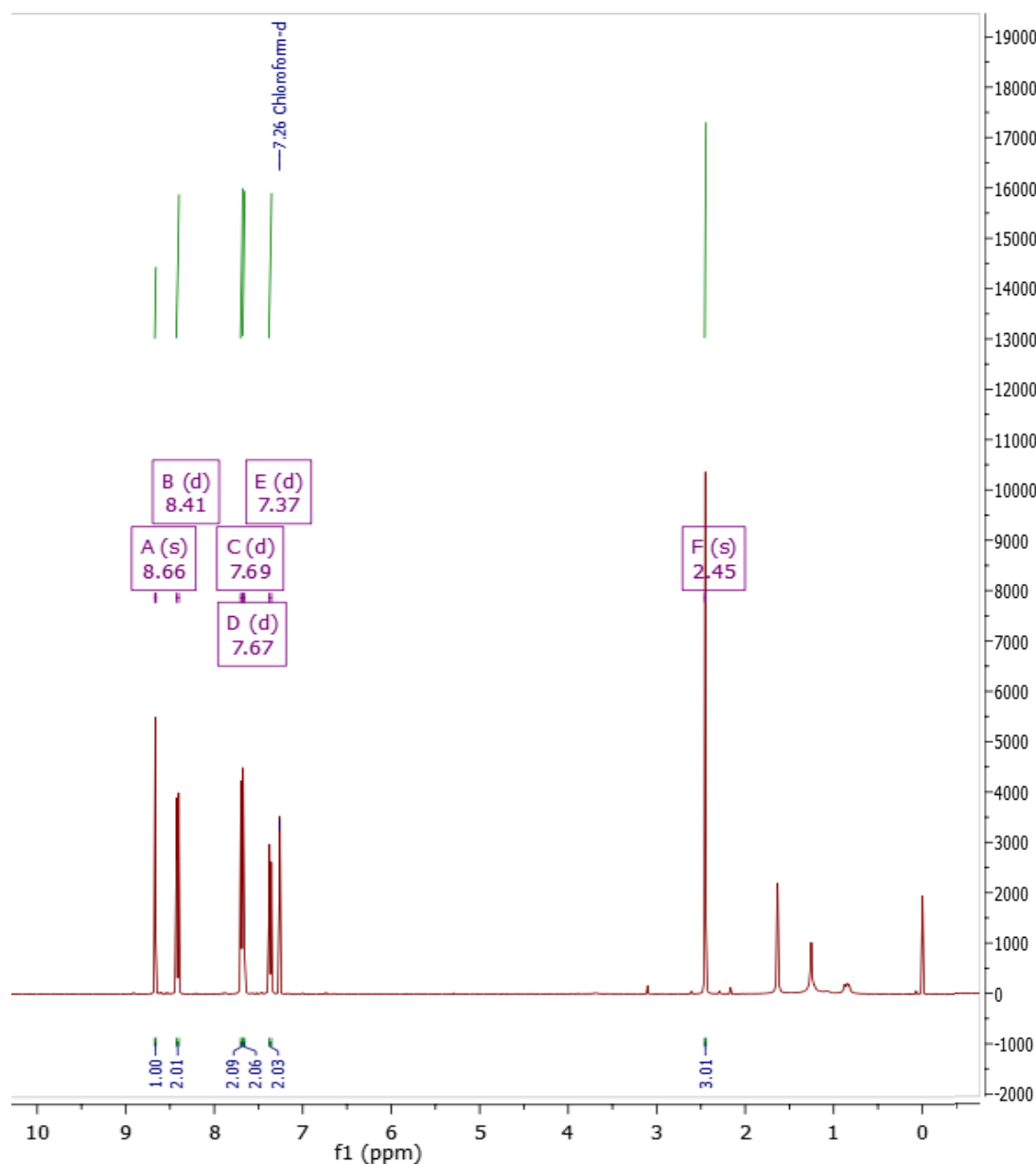


Figura 24: (400 MHz, CDCl_3) Espectro de RMN ^1H do composto **57f**.

No espectro de RMN de ^{13}C acoplado do composto **57f** é possível observar o sinal de duplete em δ 120,70 ppm provavelmente refere-se ao carbono acoplado do triazol ligado diretamente ao hidrogênio (Figura 25).

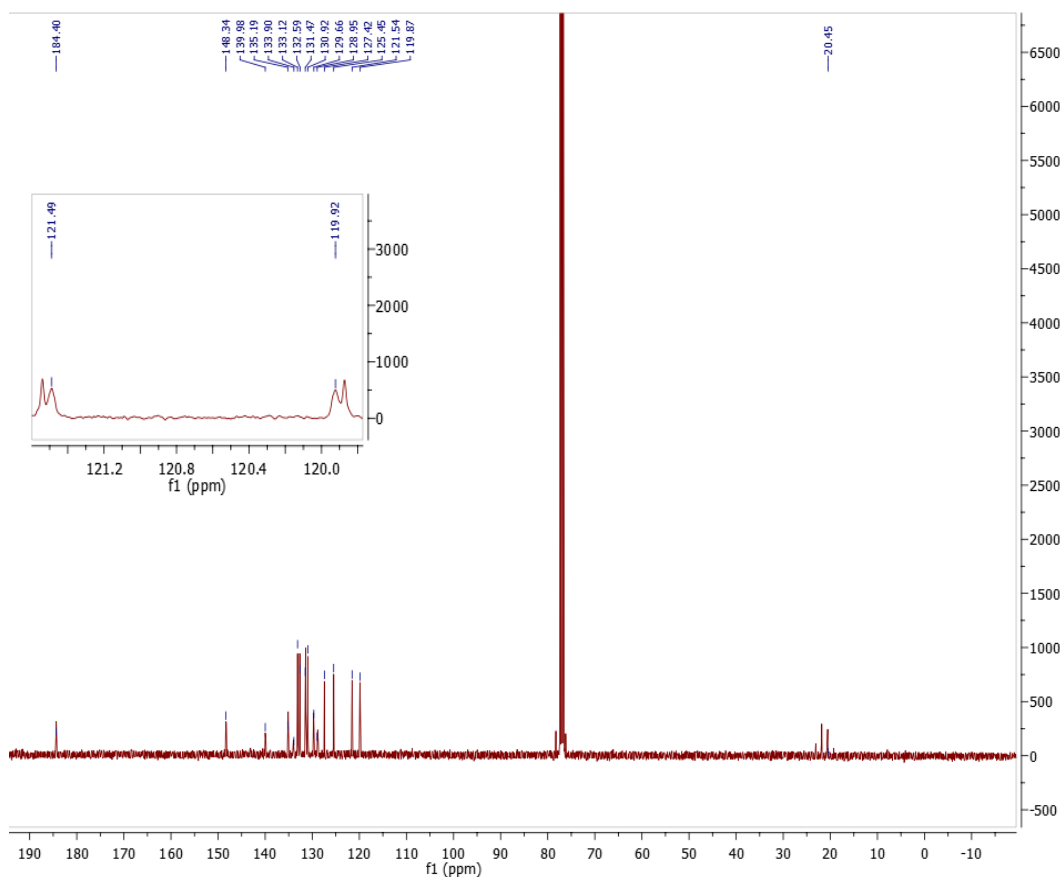


Figura 25: (400 MHz, CDCl_3) Espectro de RMN ^{13}C acoplado do composto **57f**.

No espectro de RMN de ^{13}C desacoplado do composto **57f** é possível observar um singlete em δ 120,52 ppm provavelmente refere-se ao carbono acoplado do triazol ligado diretamente ao hidrogênio (Figura 26).

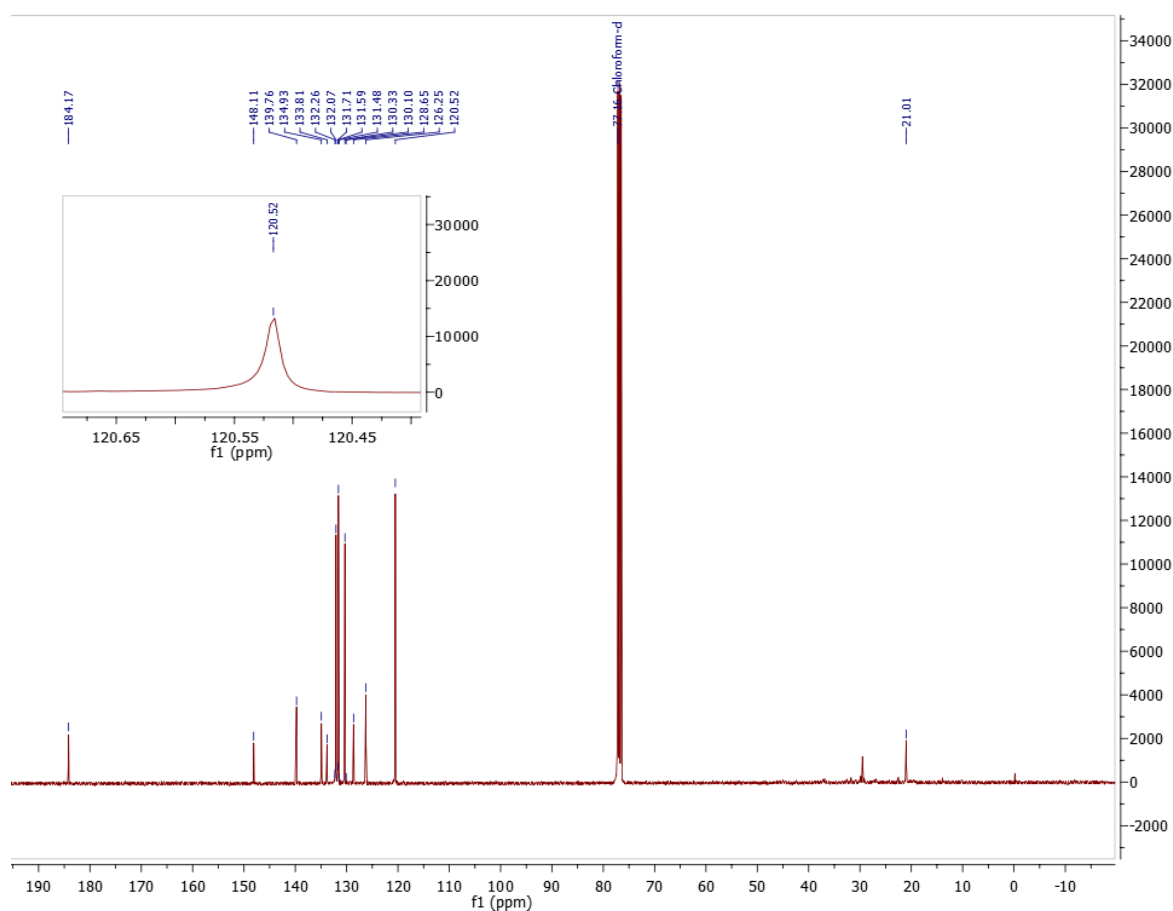


Figura 26: (400 MHz, CDCl_3) Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **57f**.

Para explicar a regioseletividade da reação, avaliamos a energia dos estados de transição e observou-se que barreira para a formação do regioisômero 1,4 é menor do que a barreira para formar o regioisômero 1,5 (Figura 27).

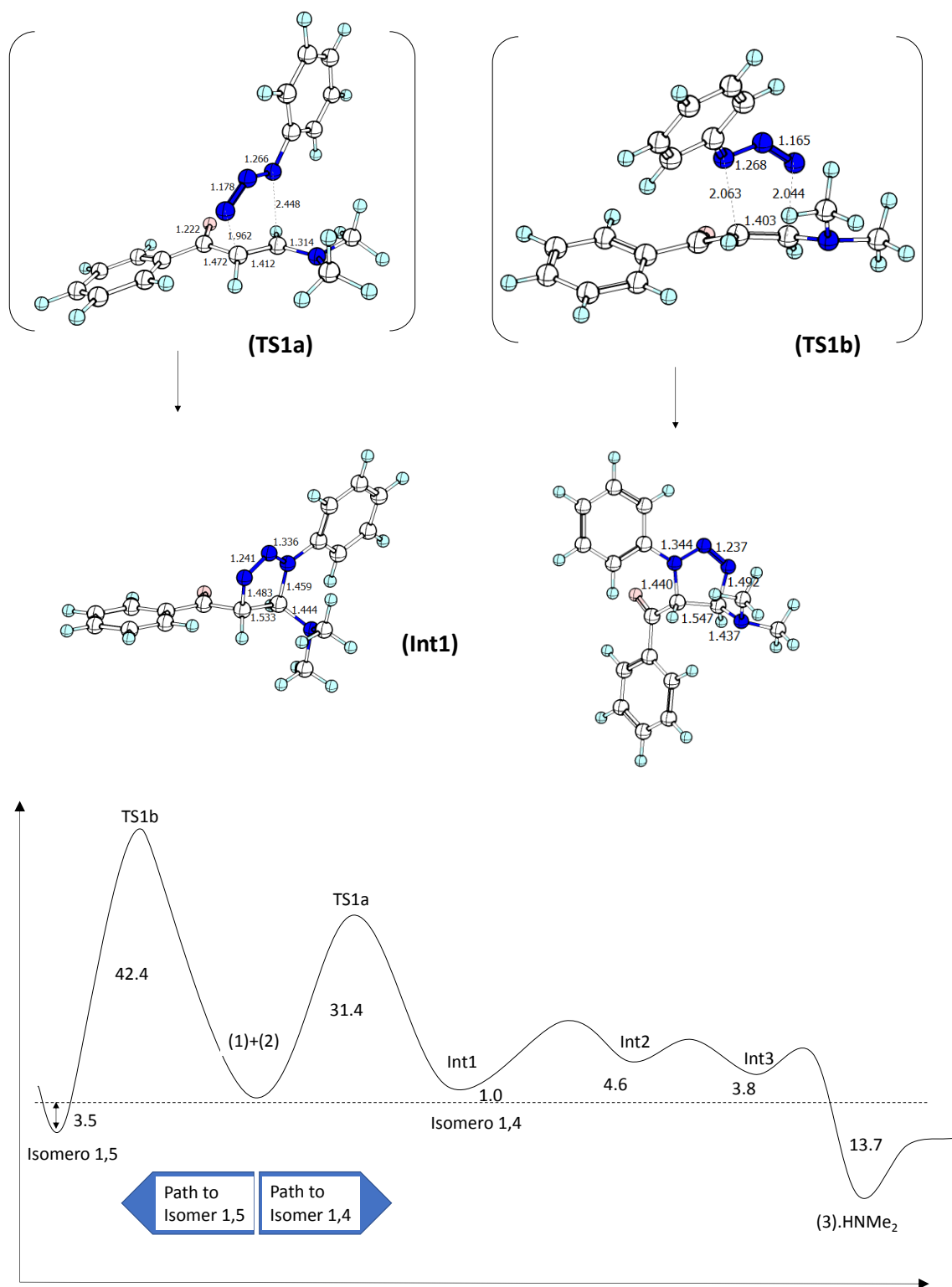
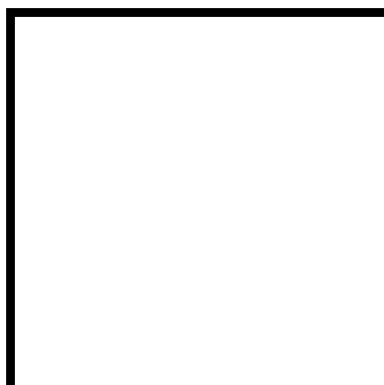


Figura 27: Energia dos estados de transição dos intermediários formados no mecanismo proposto.

5.2.3 Síntese dos hidróxi-1,2,3-triazóis (54e-j) via redução dos carbonil-triazóis (57a-f)

Os compostos **57a-f** foram reduzidos para obter os compostos **54e-j** (Figura 19), objetivando obter o importante grupo farmacofórico dos hidróxi-1,2,3-triazóis.



Esquema 19: Preparação dos hidróxi-1,2,3-triazóis.

Essa metodologia baseia-se na redução dos compostos **57a-f** por borohidreto de sódio e metanol como solvente, levando a formação dos intermediários α -hidróxi-1,2,3-triazóis **54e-j**. Entretanto, embora as reações de redução de carbonila seja uma metodologia de fácil reprodução e que não exige condições drásticas para a mesma acontecer, os compostos obtidos foram realizados de maneira direta, porém os rendimentos não foram muito altos, obtendo entre 20 e 30%. Os rendimentos obtidos podem ser explicados pela baixa solubilidade dos compostos no solvente utilizado, onde o metanol foi um dos solventes que melhor solubilizou as moléculas, e observamos que conforme a polaridade das moléculas aumentava mais difícil se tornava a solubilização.



Figura 28: hidróxi-1,2,3-triazóis (**54e-j**) sintetizados via redução dos carbonil-triazol (**57a-f**).

A formação dos produtos foi confirmada através da caracterização por RMN de ^1H e ^{13}C . Na figura 29 pode ser confirmada pelo espectro de RMN de ^1H (Solvente: CDCl_3) do composto **54j** como exemplo, podemos observar os sinais característicos em δ 7,92 ppm, referente ao hidrogênio do anel triazólico e um simpleto em δ 6,35 ppm, atribuído ao hidrogênio benzílico. O simpleto em δ 2,68 com integração para 3 hidrogênios pertence grupamento metila. Já o sinal em δ 7,80 ppm, um multipeto com integração para 4 hidrogênio, é referente aos hidrogênios aromáticos, e os sinais em δ 7,67 ppm e δ 7,55 é referente ao restante dos hidrogênios aromáticos presente na estrutura. Dessa maneira, todos os sinais estão de acordo com a estrutura proposta.

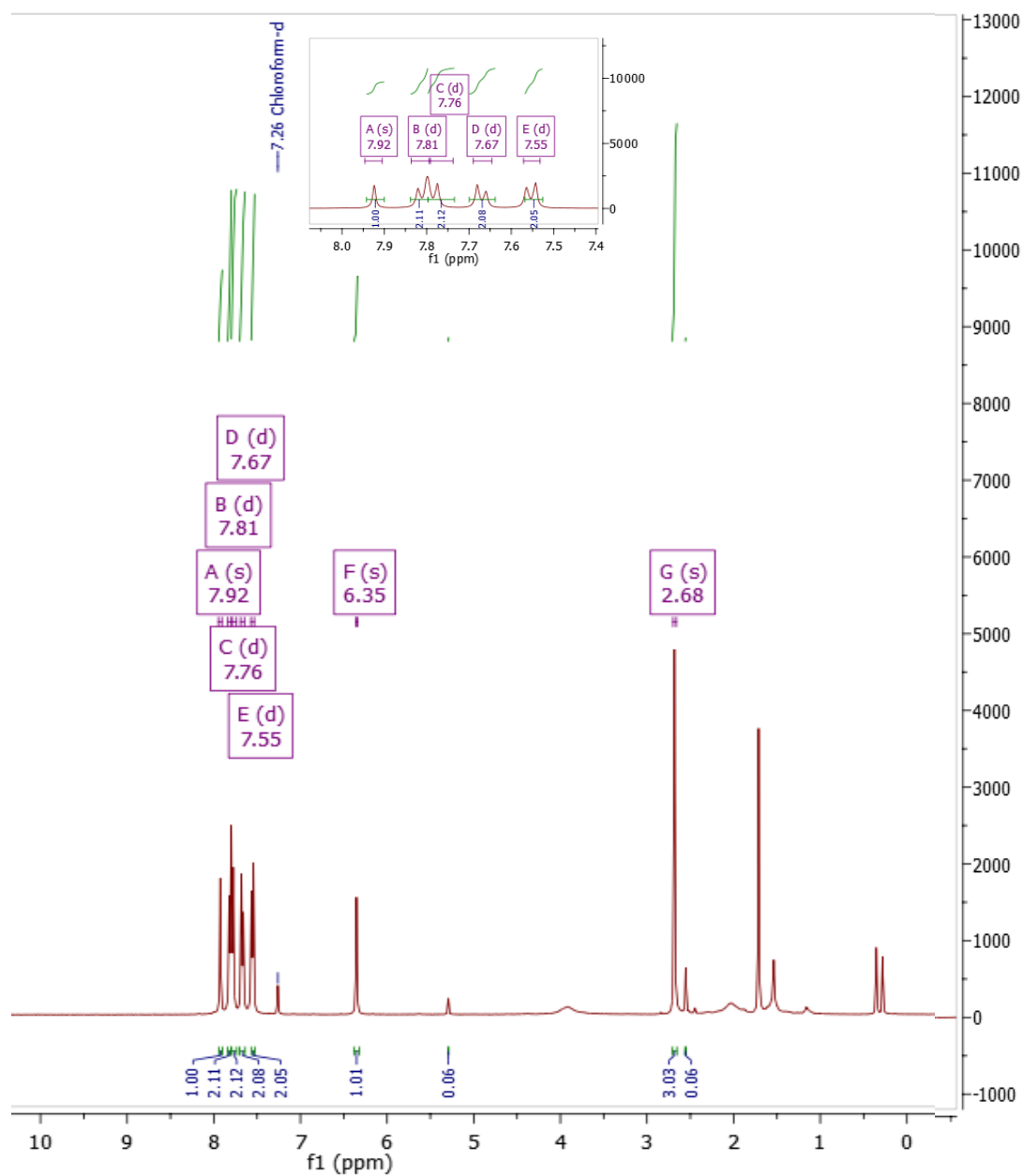


Figura 29: (400 MHz, CDCl_3) Espectro de RMN ^1H do composto **54j**.

No espectro de RMN de ^{13}C acoplado do composto **54j** é possível observar o sinal de duplete de tripletos em δ 119,65 ppm que provavelmente refere-se ao carbono acoplado do triazol ligado diretamente ao hidrogênio. (Figura 30).

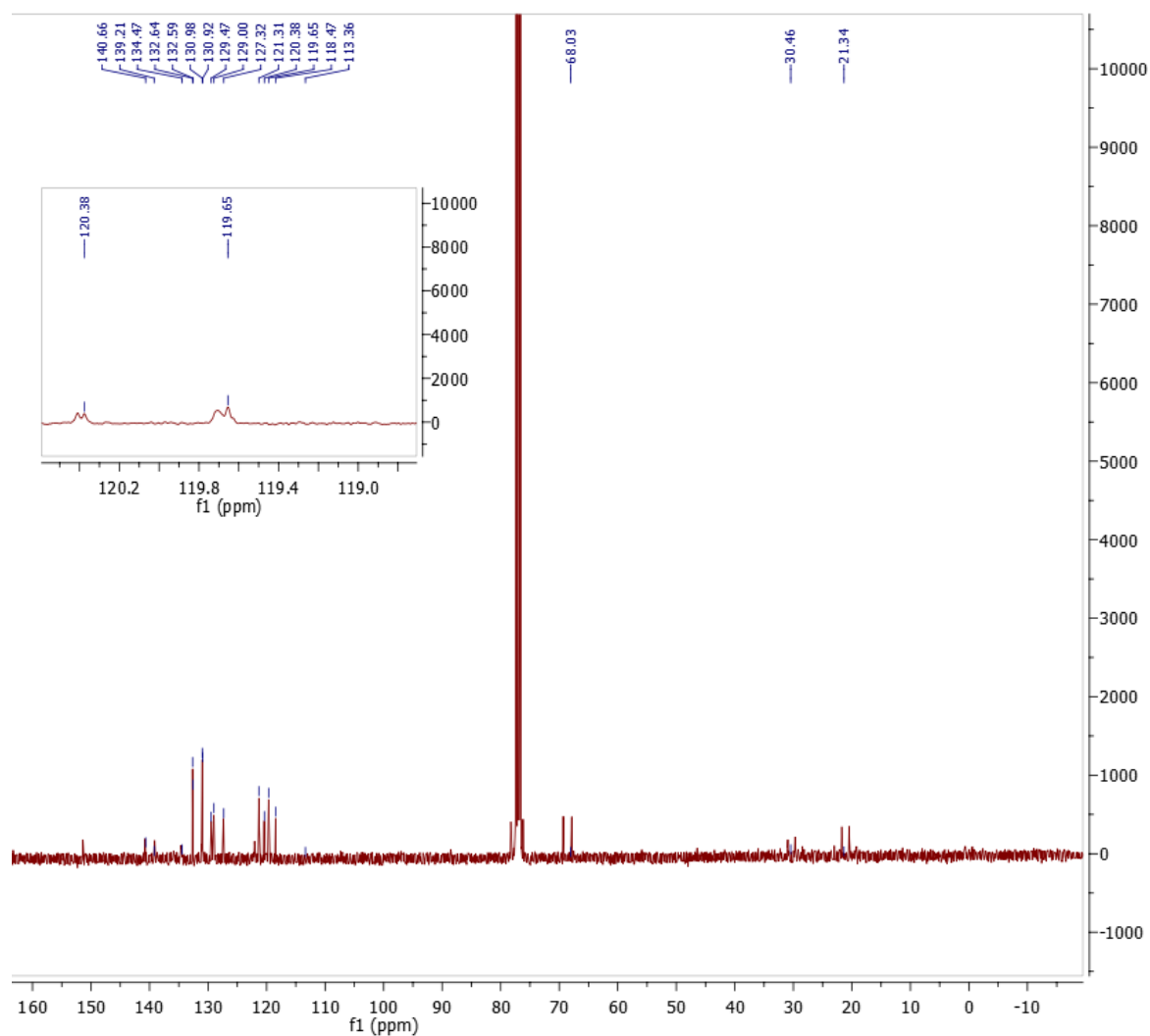


Figura 30: (400 MHz, CDCl_3) Espectro de RMN ^{13}C acoplado do composto **54j**.

No espectro de RMN de ^{13}C desacoplado do composto **54j** é possível observar um singlete em δ 119,88 ppm provavelmente refere-se ao carbono acoplado do triazol ligado diretamente ao hidrogênio (Figura 31).

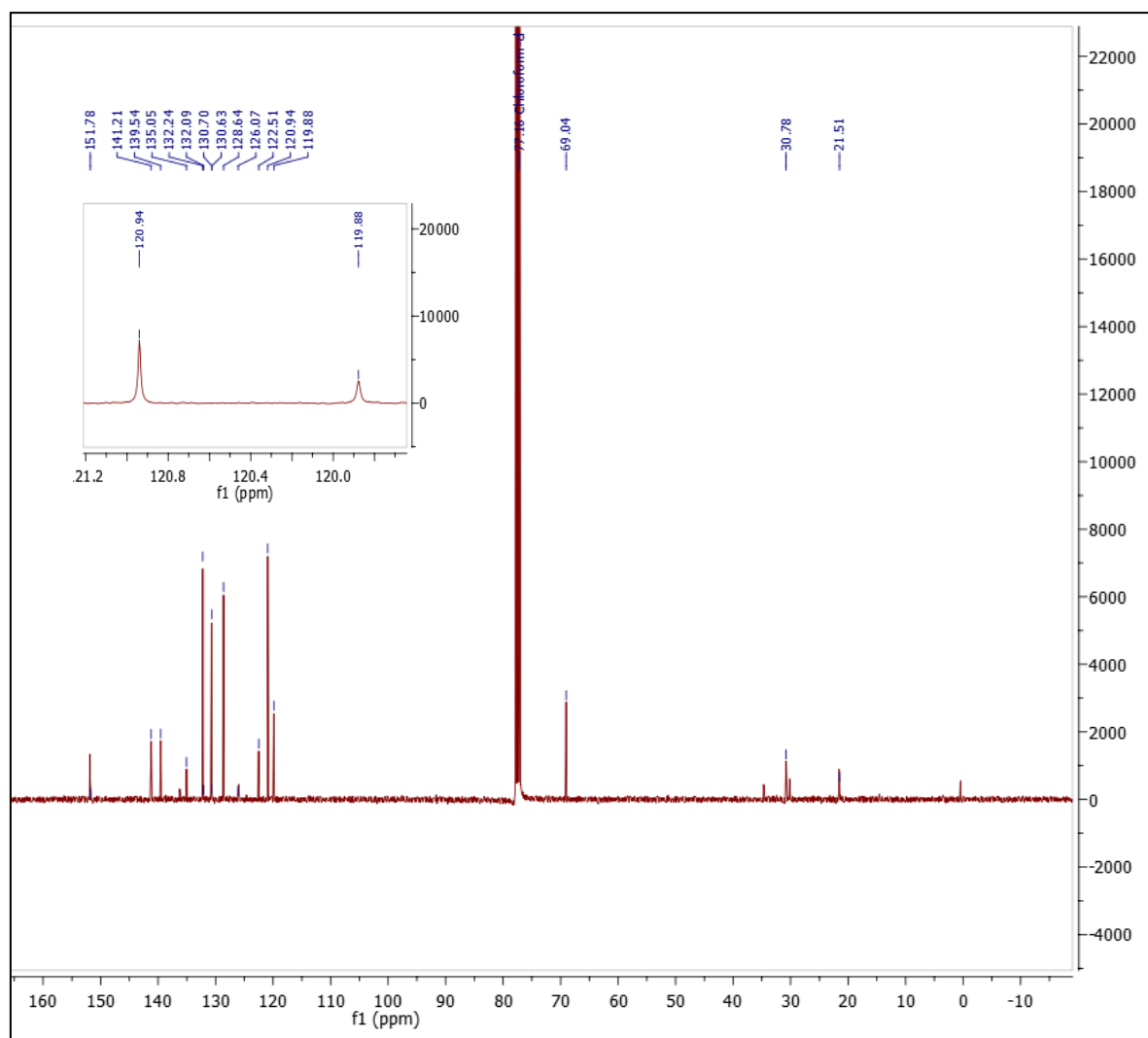


Figura 31: (400 MHz, CDCl_3) Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **54j**.

6. Conclusão

Foram sintetizados neste trabalho os α -hidróxi-1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos (**54a-j**), a partir da reação *click chemistry* e via reação de cicloadição 1,3 dipolar, tendo como materiais de partida aldeídos comerciais *orto*, *meta* e *para* substituídos, 4-Bromoacetofenona comercial e anilinas comerciais *orto* e *para* substituídas. A metodologia via reação *click chemistry* entre os alcoóis propargílicos (**52a-d**) e as aril azidas (**50a-d**) se mostrou uma estratégia útil e eficiente para a formação dos α -hidróxi-1,2,3-triazóis (**54a-d**), porém a preparação de álcoois propargílicos envolve reações anidra e por isso mais trabalhosas, além da necessidade de purificação dos produtos usando coluna cromatográfica de sílica gel. A metodologia via cicloadição térmica entre os intermediários enaminona (**56**) e as aril azidas (**50e-j**) se mostrou uma estratégia eficiente e útil para a formação dos carbonil-1,2,3-triazol (**57a-f**). Após uma etapa de redução do grupamento carbonila os α -hidróxi-1,2,3-triazóis (**54e-j**) foram obtidos de forma mais eficiente, visto a facilidade de preparação do intermediário enaminona (**56**), sem necessidade de usar condições anidras e de colunas cromatográficas mais complexas.

Todos os produtos sintetizados neste trabalho foram caracterizados por RMN- ^1H e RMN- ^{13}C .

7. Perspectivas

Como perspectivas deste trabalho, pretendemos otimizar as metodologias utilizadas visando aumentar os rendimentos e diminuir fração molar das arilazidas. Segue como perspectiva também, aumentar o escopo reacional de forma a obter novos compostos com diferentes padrões de substituição.

Por último, será realizada a avaliação biológica dos hidróxi 1,2,3-triazóis (**54a-j**) bem como dos carbonil-1,2,3-triazóis quanto a atividade antileishmanial frente a forma promastigota e amastigota do parasito *Leishmania amazonenses*. Com isso, dependendo dos resultados farmacológicos obtidos, poderemos explorar a versão assimétrica de obtenção dos compostos descritos.

Além disso, aplicar as metodologias utilizadas para a *orto*-bromoacetofenona, visando à síntese de α -fluorenos e benzo[c]cromenos-1,2,3-triazóis triazóis já previamente descritos na tese de doutorado SILVA, PhD. Tese, PUC, 2019, uma vez que não foi possível obter estes tipos de compostos até o presente momento. Para a viabilização de tais compostos, se faz necessária o emprego de *orto*-bromoacetofenonas (**66**) como substrato para uma reação de Suzuki, para formar compostos do tipo **67**. Após a obtenção de α -hidróxi-1,2,3-triazóis através das reações de cicloadição térmica 1,3 dipolar entre as enaminonas e arilazidas substituídas poderemos viabilizar novos fluorenos triazóis com diferentes padrões de substituição e encontrar uma metodologia que garanta a obtenção dos benzocromenos triazóis.

8. Procedimento Experimental

8.1 Materiais e Equipamentos

Os reagentes e solventes utilizados foram adquiridos comercialmente dos fornecedores da Merck e Sigma-Aldrich. O solvente THF foi previamente seco, utilizando sódio metálico sob agitação durante 24h em um balão de fundo redondo, e posteriormente foi realizada a destilação (Figura 32). Ademais, os outros reagentes não necessitaram de nenhum tratamento prévio.



Figura 32: Procedimento de secagem do THF.

Os compostos que precisaram ser purificados por cromatografia em coluna, foram utilizados sílica gel 60 Å, como fase estacionária, Merck (tamanho de partícula: 0.040-0.063 mm, 230-400 mesh ASTM). A fase móvel foi de acordo

com as características do produto, sendo usada fase móvel acetato de etila e hexano ou dicloro e metanol em diferentes proporções.

Foi utilizado ao final das colunas cromatográficas o evaporador rotatório modelo Fisatom, para remoção dos solventes durante o isolamento das reações orgânicas, bem como o sistema de alto vácuo a 0,5 mmHg para eliminar totalmente os traços de solvente.

As reações foram monitoradas utilizando cromatografia em camada delgada, de cromatofolhas de alumínio com gel sílica 60-F254 (Merck). A revelação das placas foi realizada através de luz ultravioleta.

A caracterização estrutural dos compostos foi realizada através da ressonância magnética nuclear foi adquirida no aparelho Bruker (modelo: Avance III), operando a 400 MHz para RMN ^1H e 100 MHz para RMN ^{13}C , sendo as amostras dissolvidas em clorofórmio ou DMSO deuterados. Os valores de deslocamento químico (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência ao tetrametilsilano (TMS). As constantes de acoplamento foram expressas em Hertz, e as multiplicidades dos sinais de absorção de hidrogênio estão expressas em: (s = simpleto, d = duplete, dd=duplo duplete, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete).

As substâncias foram nomeadas segundo regras da IUPAC com o auxílio do programa CS ChemDraw Ultra 19.0.

8.2 Síntese das aril azidas (50a-h)

Em um balão de 100 mL a anilina (5,8 mmol) foi diluída em 5 mL de H_2O , em seguida foi adicionando-se vagarosamente 1,5 mL de H_2SO_4 concentrado (98%) e mais 1,5 mL de H_2O , sob agitação. A mistura foi resfriada a 0°C , e posteriormente gotejou-se uma solução de NaNO_2 (0,5 g, 7,5 mmol) dissolvido em 1,5 mL de água, mantendo-se a agitação constante. Por último a NaN_3 (cuidado, altamente tóxico e possível risco de explosão!) (0,5 g, 7,5 mmol) foi adicionada ao meio reacional. A mistura foi deixada por mais 1 hora, então realizou-se a extração com acetato de etila (40 mL) e água (2x 15 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, por fim concentrado sob vácuo.

1-azido-4-bromobenzeno (50a)

O produto foi obtido na forma de um sólido esverdeado.

Rendimento: 85%

FM: $C_6H_4BrN_3$

PM: 196,96

RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ 7.45 – 7.40 (m, 2H, CH), 6.85 – 6.80 (m, 2H, CH). IV (KBr, ν_{max}): 2115 ($N\equiv N$) cm^{-1}

1-azido-4-metóxiбенzeno (50b)

O produto foi obtido na forma de um líquido preto.

Rendimento: 80%

FM: $C_7H_7ON_3$

PM: 196,96

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 - 7,4 (m, $J = 9.0$ Hz, 2H, C-H), 6.95-6,90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, C-H), 3,80 (s, 3H). IR (KBr, ν_{max}): 2105 ($N\equiv N$) cm^{-1} .

1-azido-4-fluorobenzeno (**50c**)

O produto foi obtido na forma de um líquido alaranjado.

Rendimento: 70%

FM: $C_6H_4FN_3$

PM: 196,96

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, 2H, CH), 7.30 (d, 2H, CH). IV (KBr, ν_{max}): 2105 ($N\equiv N$) cm^{-1} .

1-azido-2-iodobenzeno (**50d**)

O produto foi obtido na forma de um sólido laranja.

Rendimento: 60%

FM: $C_6H_4IN_3$

PM: 196,96

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (s, 1H). IV (KBr, ν_{max}): 2120 ($N\equiv N$) cm^{-1} .

1-azido-4-iodobenzeno (**50e**)

O produto foi obtido na forma de um sólido alaranjado.

Rendimento: 70%

FM: $C_6H_4IN_3$

PM: 245,02

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (m, 2H), 7.53 (m, 2H). IV (KBr, ν_{max}): 2114 ($\text{N}\equiv\text{N}$) cm^{-1} .

Metil 4-azidobenzoato (**50f**)

O produto foi obtido na forma de um sólido alaranjado.

Rendimento: 70%

FM: $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$

PM: 177,16

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H). IV (KBr, ν_{max}): 2111 ($\text{N}\equiv\text{N}$), 1710($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

Etil 4-azidobenzoato (**50g**)

O produto foi obtido na forma de um sólido alaranjado.

Rendimento: 65%

FM: $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$

PM: 191,19

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). IV (KBr, ν_{max}): 2115 ($\text{N}\equiv\text{N}$), 1710($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

1-azido-4-metilbenzeno (50h)

O produto foi obtido na forma de um sólido alaranjado.

Rendimento: 80%

FM: C₇H₇N₃

PM: 133,15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H). IV (KBr, ν_{max}): 2115 (N≡N).

8.3 Síntese dos alcoóis propargílicos (52a-d)

Em um balão de 25 mL o *n*-BuLi (2,5 M em hexano, 0,60 mL, 1,5 mmol) foi adicionado lentamente a uma solução de (trimetilsilil)acetileno (0.23 mL, 1,62 mmol) em THF anidro (3 mL) a 0°C sob atmosfera de nitrogênio. Após 15 min, adicionou-se o 2-bromobenzaldeído (0.13 mL, 1,08 mmol) e a mistura reacional foi agitada por 4h à -5 °C. A mistura reacional foi neutralizada com uma solução saturada de NaHCO₃ (10 mL), extraída com Et₂O (2 × 10 mL) e lavada com salmoura (5 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida.

Link para vídeo do procedimento experimental da síntese de álcoois propargílicos:

<https://drive.google.com/file/d/1iaVn8OUcUIJB5KyzfCzoQo1BneNhwFsx/view?usp=sharing>

1-(2-bromofenil)-3-(trimetilsilil)prop-2-ino-1-ol (**52a**)

O produto foi obtido na forma de um líquido amarelo.

Rendimento: 40%

FM: C₁₂H₁₅BrOSi

PM: 283,24

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (m, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (m, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.0 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 0.4 (s, *J* = 3.5 Hz, 9H). IR (ν_{max}): 3330 (O-H), 2174 (C≡C) cm⁻¹.

1-(2-clorofenil)-3-(trimetilsilil)prop-2-ino-1-ol (**52b**)

O produto foi obtido na forma de um líquido amarelo.

Rendimento: 42%

FM: C₁₂H₁₅ClOSi

PM: 238,79

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 0.19 (s, 9H). IR (ν_{max}): 3349 (OH), 2176 (C≡C) cm⁻¹.

1-(3-fluorofenil)-3-(trimetilsilil)prop-2-ino-1-ol (**52c**)

O produto foi obtido na forma de um líquido amarelo.

Rendimento: 50%

FM: C₁₂H₁₅FOSi

PM: 222,23

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.55 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 5.66 (s, 1H). IR (ν_{max}): 3342 (OH), 2174 (C≡C) cm⁻¹.

1-(4-(trifluorometil)fenil)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (**52d**)

O produto foi obtido na forma de um líquido amarelo.

Rendimento: 55%

FM: C₁₃H₁₅F₃OSi

PM: 272,34

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 0.20 (s, *J* = 3.5 Hz, 9H). IR (ν_{max}): . 3340 (OH), 2172 (C≡C) cm⁻¹

8.4 Síntese dos hidróxi-1,2,3-triazóis (54a-d) via reação *click chemistry*

Em um balão de 25 mL adicionou-se a arilazida(0,33 g, 1,68 mmol) e 1,42 mmol do álcool propargílico em 0,28 mL de metóxido de sódio 25% e 8,0 mL de metanol. Em seguida adicionou-se o ascorbato de sódio (0,028 g, 0,142 mmol, dissolvido em 300 µL de água) e o acetato de cobre (0,014 g, 0,071mmol, dissolvido em 300 µL de água). A mistura heterogênea foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente até a total formação do produto, monitorando-se a reação por TLC. Ao término da reação a mistura reacional foi extraída com 30 mL de EtOAc e água (2 x 25mL), a fase orgânica seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo.

(2-bromofenil) (1- (4-bromofenil) -1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol (**54a**)

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelado.

Rendimento: 30%

FM: C₁₅H₁₁Br₂N₃O

PM: 409,08

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.32 (s, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.15 (s, *J* = 4.8 Hz, 1H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 150.67, 140.80, 135.99, 132.99, 129.76, 128.87, 128.38, 128.13, 126.49, 122.66, 122.36, 122.10, 119.79, 119.47, 77.16, 68.03.

(2-clorofenil) (1- (4-metoxifenil) -1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol (**54b**)

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo.

Rendimento: 25%

FM: C₁₆H₁₄ClN₃O₂

PM: 315,76

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 15H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 15H), 7.55 (d, $J = 4.3$ Hz, 18H), 4.13 (s, 3H).
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 160.30, 150.55, 139.80, 132.62, 130.80, 129.97, 129.59, 128.39, 127.76, 122.71, 120.30, 115.14, 77.16, 66.12, 56.04.

(3-fluorofenil) (1- (4-fluorofenil) -1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol (**54c**)

O produto foi obtido na forma de um sólido marrom claro.

Rendimento: 22%

FM: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$

PM: 287,27

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.30 (s, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 187.63, 163.98, 159.95, 145.94, 138.77, 133.22, 129.39, 124.54, 123.75, 120.68, 118.89, 117.21.

(1- (2-iodofenil) -1H-1,2,3-triazol-4-il) (4- (trifluorometil) fenil) metanol (**54d**)

O produto foi obtido na forma de um sólido marrom claro.

Rendimento: 20%

FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$

PM: 445,18

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H), 6.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.17

(s, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 188.43, 144.36, 139.28, 138.46, 131.14, 129.25, 129.06, 128.84, 125.21, 125.17, 124.46, 121.65, 93.36.

8.5 Síntese da enaminona (56): reação one pot

Em um balão de 25 mL adicionou-se a 4-bromoacetofenona (0,6 g, 3,01 mmol) e 3,61 mmol do DMF-DMA. Em seguida colocou-se a reação sob aquecimento, e com o auxílio de um termômetro ao atingir a temperatura de 100 °C adicionou-se a L-prolina (0,034 g, 0,3 mmol). A mistura foi mantida sob agitação constante à temperatura de 100 °C ambiente até a formação do produto, monitorando-se a reação por TLC. Ao término da reação a mistura reacional foi concentrada no rota evaporador para retirar o máximo de solvente DMF-DMA da produto final.

8.6 Síntese dos carbonil-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos via cicloadição 1,3 dipolar (57a-f)

Em um balão de 25 mL foram adicionadas a enamonina (2,34 mmol) e a azida (2,80 mmol), dissolvidos em DMSO (8 mL) e permaneceram a 100 °C sob vigorosa agitação por 16h. Ao fim da reação, após seu resfriamento, foi adicionado 100 mL de água e aguardou-se a precipitação do produto, em seguida foi a reação foi filtrada a vácuo, fazendo lavagens com água e etanol gelados, ao final o produto foi evaporado no sistema de alto vácuo a 0,5 mmHg para eliminar totalmente os traços de solvente.

(4-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona (**57a**)

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo.

Rendimento: 45%

FM: C₁₅H₉Br₂N₃O

PM: 445,18

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H).. RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 184.50, 149.04, 134.52, 133.48, 133.12, 132.84, 131.84, 131.50, 127.77, 125.80, 123.47, 121.86, 77.16.

(4-bromofenil)(1-(4-iodofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) metanona (**57b**)

O produto foi obtido na forma de um sólido esverdeado.

Rendimento: 40%

FM: C₁₅H₉BrIN₃O

PM: 454,07

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 148.62, 139.19, 135.92, 134.94, 132.24, 131.85, 129.03, 126.24, 122.28, 94.85, 30.94.

(4-bromofenil)(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanona (**57c**)

O produto foi obtido na forma de um sólido cinza claro.

Rendimento: 35%

FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$

PM: 358,20

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 184.80, 160.91, 148.70, 135.57, 132.70, 132.21, 130.06, 129.26, 126.93, 122.86, 115.48, 77.16, 56.13.

Metil 4-(4-(4-bromobenzoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoato (**57d**)

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelado.

Rendimento: 40%

FM: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_3$

PM: 386,21

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 184.22, 165.81, 148.83, 139.44, 135.05, 133.33, 132.38, 132.01, 131.71, 131.32, 129.23, 126.55, 120.49, 110.89, 77.16, 52.71.

Etil 4-(4-(4-bromobenzoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoato (**57e**)

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo.

Rendimento: 42%

FM: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_3$

PM: 400,23

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 184.55, 165.65, 149.13, 139.68, 135.37, 133.64, 132.69, 132.32, 131.97, 129.53, 126.87, 120.76, 77.16, 62.07, 14.76.

(4-bromofenil)(1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-ol)metanona (**57f**)

O produto foi obtido na forma de um sólido cinza claro.

Rendimento: 30%

FM: C₁₆H₁₂BrN₃O

PM: 342,20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 184.17, 148.11, 139.76, 134.93, 133.81, 132.07, 131.59, 130.33, 128.65, 126.25, 120.52, 77.16, 21.01.

8.7 Síntese dos hidróxi-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos (54e-j) via redução dos carbonil-1,2,3-triazóis (57a-f)

Em um balão de 25 mL foram adicionadas o carbonil-triazol (0,23 mmol) em metanol (5 mL), a mistura foi agitada manualmente até completa dissolução. Em seguida, adicionou-se NaBH₄ (0,92 mmol). A mistura ficou em refluxo de 70 °C sob agitação por 30 minutos, após esse tempo a mistura reacional tornou-se límpida, e verificou-se o consumo total dos reagentes por CCD, indicando o final da reação. A mistura foi extraída com éter etílico (30 mL) e água (10 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e filtrada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida no rota evaporador.

(4-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**54e**)

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo.

Rendimento: 32%

FM: $C_{15}H_{11}Br_2N_3O$

PM: 409,08

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (s, $J = 0.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 6.07 (s, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 152.02, 140.72, 135.94, 133.06, 131.96, 128.28, 122.75, 122.28, 122.04, 119.43, 77.16, 68.62.

(4-bromofenil)(1-(4-iodofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**54f**)

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo.

Rendimento: 30%

FM: $C_{15}H_{11}BrIN_3O$

PM: 456,08

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.69 (s, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.07 (s, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 152.27, 141.00, 139.35, 136.23, 132.32, 130.20, 128.60, 122.48, 121.05, 119.57, 77.16, 30.79.

(4-bromofenil)(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**54g**)

O produto foi obtido na forma de um sólido cinza.

Rendimento: 25%

FM: $C_{16}H_{14}BrN_3O_2$

PM: 360,21

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.84 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 160.05, 151.57, 140.98, 135.91, 131.85, 130.42, 128.31, 122.34, 119.80, 114.88, 77.16, 68.56, 55.77, 30.45.

Metil4-(4-((4-bromofenil)(hidróxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoato (**54h**)

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo bem clarinho.

Rendimento: 28%

FM: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_3$

PM: 388,22

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 6.09 (s, 1H), 3.95 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 165.98, 152.16, 140.67, 140.03, 131.99, 131.47, 130.52, 128.29, 122.32, 120.05, 119.42, 77.16, 68.66, 52.60, 30.46.

Etil 4-(4-((4-bromofenil)(hidróxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoato (**54i**)

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo bem clarinho.

Rendimento: 30%

FM: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3$

PM: 402,25

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8.79 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 6.53 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.34 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 165.90, 152.98, 143.31, 140.24, 135.71, 131.54, 129.73, 129.21, 128.11, 120.81, 120.22, 67.64, 62.66, 39.52, 30.78.

(4-bromofenil)(1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**54j**)

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo bem clarinho.

Rendimento: 22%

FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}$

PM: 344,21

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 2.68 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 151.78, 141.21, 139.54, 135.05, 132.24, 132.09, 130.70, 130.63, 128.64, 126.07, 122.51, 120.94, 119.88, 77.16, 69.04, 30.78, 21.51.

8.8 Titulação de n-butil-lítio

Em um balão de 25 mL seco e com atmosfera de Nitrogênio (N_2) foram adicionadas cristais de fenantrolina. Em seguida, adicionou-se 10 mL de hexano seco sob agitação, após gotejou-se lentamente 0,5 mL de n-butil-lítio, a mistura reacional tornou-se laranja escuro. Então, titulou-se cuidadosamente com t-butanol seco até a viragem de cor da mistura para amarelo. Ao final a concentração real do n-butil-lítio foi calculada através do volume de t-butanol utilizado.



Figura 33: Viragem de cor da titulação do n-butil-lítio.

9. Referências Bibliográficas

ACKERMANN, L., et al., (2008). Copper-catalyzed “click” reaction/direct arylation sequence: Modular syntheses of 1,2,3-triazoles. *Organic Letters*, 10(14), 3081–3084.

ANBARASAN, P., et al., (2014). Recent advances in transition-metal-catalyzed denitrogenative transformations of 1,2,3-triazoles and related compounds. *Synthesis (Germany)*, 46(22), 3004–3023.

BASTOS, M. M. E. et al., (2016). Antileishmanial chemotherapy: A literature review. *Revista Virtual de Química*, 8(6), 2072–2104.

BEGHDADI, S., et al., (2012). Synthesis and polymerization of C-vinyl- and N-vinyl-1,2,3-triazoles. *Polymer Chemistry*, 3(7), 1680–1692.

BINDER, W. H., SACHSENHOFER, R. (2007). “Click” chemistry in polymer and materials science. *Macromolecular Rapid Communications*, 28(1), 15–54.

BOECHAT, N., et al., (2014). New compounds hybrids 1H-1,2,3-triazole-quinoline against plasmodium falciparum. *Chemical Biology and Drug Design*, 84(3), 325–332.

CASTRO, V., et al., (2016). CuAAC: An Efficient Click Chemistry Reaction on Solid Phase. *ACS Combinatorial Science*, 18(1), 1–14.

CHENG, C., et al., (2016). Cu-Pybox catalyzed synthesis of 2,3-disubstituted imidazo[1,2-a]pyridines from 2-aminopyridines and propargyl alcohol derivatives. *Tetrahedron*, 72(43), 6866–6874.

CREARY, X., et al., (2012). Method for assigning structure of 1,2,3-triazoles. *Journal of Organic Chemistry*, 77(19), 8756–8761.

DHEER, D., et al., (2017). Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorganic Chemistry*, 71, 30–54.

HEIN, J. E., FOKIN, V. V. (2010). Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(i) acetylides. *Chemical Society Reviews*, 39(4), 1302–1315.

HUO, J., et al., (2017). A mini review of the synthesis of poly-1,2,3-triazole-based functional materials. *RSC Advances*, 7(4), 2281–2287.

JI, Q., et al., (2019). Design, synthesis and biological evaluation of novel 5-(piperazin-1-yl)quinolin-2(1H)-one derivatives as potential chitin synthase inhibitors and antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 180, 204–212.

KAPPE, C. O., & VAN DER EYCKEN, E. (2010). Click chemistry under non-classical reaction conditions. *Chemical Society Reviews*, 39(4), 1280–1290. <https://doi.org/10.1039/b901973c>

KAUSHIK, C. P., et al., (2017). Regioselective synthesis and antimicrobial evaluation of some thioether–amide linked 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles. *Synthetic Communications*, 47(4), 368–378.

KIM, S., et al (2007). Design, synthesis, and preliminary biological evaluation of a novel triazole analogue of ceramide. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 17, p. 4584-4587, 2007.

KIM, T. W., et al., (2015). Synthesis and biological evaluation of phenyl-1H-1,2,3-triazole derivatives as anti-inflammatory agents. *Bioorganic Chemistry*, 59, 1–11.

KHARB, R., et al., (2011). Pharmacological significance of triazole scaffold. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26(1), 1–21.

KHARB, R. et al., (2010). Recent Advances and Future Perspectives of Triazole Analogs as Promising Antiviral Agents. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 11(1), 84–96.

KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. (2001). Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition in English*, v. 40, p. 2004–2021, 2001.

KUMAR, R., et al., (2018). Design and synthesis of novel benzenesulfonamide containing 1,2,3-triazoles as potent human carbonic anhydrase isoforms I, II, IV and IX inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 155, 545–551.

LAURIA, A., et al., (2014). 1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed With Biological Activity, Through 1,3-Dipolar Cycloadditions. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014(16), 3289–3306.

LI, W. et al., (2015). Organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition reaction of α,β -unsaturated ketones with azides through iminium catalysis. *Green Chemistry*, v. 17, n. 2, p. 781–784, 2015.

MACIEL, G. B. M. L., OLIVEIRA, E. C. de. (2014). Perfil entomológico e epidemiológico da malária em região garimpeira no norte do Mato Grosso, 2011. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 23(2), 355–360.

MALIK, M. S., et al., (2020). Application of triazoles as bioisosteres and linkers in the development of microtubule targeting agents. *RSC Medicinal Chemistry*, 11(3), 327–348.

MARTÍN-MONTES, Á., et al., (2017). Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of novel [1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine salts. *RSC Advances*, 7(26), 15715–15726.

MELO, J. O. F., et al., (2006). Heterociclos 1,2,3-triazólicos: Histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Química Nova*, 29(3), 569–579.

MOHAMMED, I., et al., (2016). 1,2,3-triazoles as amide bioisosteres: Discovery of a new class of potent HIV-1 Vif antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(16), 7677–7682.

MONTEIRO, M. R. de C. C., et al., (2013). Aspectos clínicos e epidemiológicos da malária em um hospital universitário de Belém, Estado do Pará, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 4(2), 33–43.

NAIR, V., SUJA, T. D. (2007). Intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions in targeted syntheses. *Tetrahedron*, 63(50), 12247–12275.

NAKAGAWA, T., et al., (1995). Highly efficient synthesis of propargyl- and allenyltitanium reagents from propargyl halides or propargyl alcohol derivatives. Practical synthesis of allenyl and homopropargyl alcohols. *Tetrahedron Letters*, 36(18), 3207–3210.

ODONGO, C. O., et al., (2015). Is there a distinction between malaria treatment and intermittent preventive treatment? Insights from a cross-sectional study of anti-malarial drug use among Ugandan pregnant women. *Malaria Journal*, 14(1), 1–8.

PAGLIAI, F., et al., (2006). Rapid synthesis of triazole-modified resveratrol analogues via click chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(2), 467–470.

PALMER, M. H., et al. (1974). Electronic charge distribution and moments of five- and six-membered heterocycles. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, v. 4, p. 420-428, 1974.

PETERSON, L.B.; BLAGG B. S. J. (2010). Click chemistry to probe Hsp90: synthesis and evaluation of a series of triazole-containing novobiocin analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 20, p. 3957-60, 2010.

PETROVA, K. T., et al., (2015). Antimicrobial and cytotoxic activities of 1,2,3-triazole-sucrose derivatives. *Carbohydrate Research*, 417, 66–71.

PHILLIPS, O. A., et al., (2003). Synthesis and antibacterial activity of 5-substituted oxazolidinones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 11, p. 35-41, 2003.

PIPPIONE, A. C., et al., (2015). Substituted 4-hydroxy-1,2,3-triazoles: synthesis, characterization and first drug design applications through bioisosteric modulation and scaffold hopping approaches. *MedChemComm*, 6(7), 1285–1292.

RODIONOV, V. O., et al., (2005). Mechanism of the ligand-free CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction. *Angewandte Chemie - International Edition*, 44(15), 2210–2215.

ROSTOVTSEV, V. V., et al., (2002). A stepwise huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie - International Edition*, 41(14), 2596–2599.

SAHU, J. K., et al., (2013). Triazoles: A valuable insight into recent developments and biological activities. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 11(5), 456–465.

SCHULZE, B., SCHUBERT, U. S. (2014). Beyond click chemistry-supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles. *Chemical Society Reviews*, 43(8), 2522–2571.

SHAFI, S., et al., (2012). Synthesis of novel 2-mercapto benzothiazole and 1,2,3-triazole based bis-heterocycles: Their anti-inflammatory and anti-nociceptive activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 324–333.

SHAFFRAN, E. A., et al., (2008). Condensed 1, 2, 3-triazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 44(9), 1040–1069.

SILVA, PhD. Tese, PUC, 2019. Emprego da reação “click chemistry” para obtenção de novos 1,2,3-triazóis bioativos.

SILVA, V. D. et al., (2018). Chemical composition of *Ocimum canum* Sims. essential oil and the antimicrobial, antiprotozoal and ultrastructural alterations it

induces in *Leishmania amazonensis* promastigotes. *Industrial Crops and Products*, v. 119, p. 201–208, set. 2018.

SOUZA, R. O. M. A., MIRANDA, L. S. de M. (2019). "Strategies Towards the Synthesis of N2-Substituted 1, 2, 3-Triazoles", *Academia Brasileira de Ciências*, v. 91, p. 1–24, 2019.

TAN, W., et al., (2016). Synthesis and antioxidant property of novel 1,2,3-triazole-linked starch derivatives via “click chemistry.” *International Journal of Biological Macromolecules*, 82, 404–410.

THOMAS, J., et al., (2016). Metal-Free Route for the Synthesis of 4-Acyl-1,2,3-Triazoles from Readily Available Building Blocks. *Chemistry - A European Journal*, 22(29), 9966–9970.

TOTOBENAZARA, J., BURKE, A. J. (2015). New click-chemistry methods for 1,2,3-triazoles synthesis: Recent advances and applications. *Tetrahedron Letters*, 56(22), 2853–2859.

WIENHOLD, F., et al., (2011). Synthesis of functionalized benzoboroxoles for the construction of boronolactams. *Synthesis*, 24, 4059–4067.

WILKENING, I.; SIGNORE, G. DEL; HACKENBERGER, C. P. R. Synthesis of phosphoramidate peptides by Staudinger reactions of silylated phosphinic acids and esters. *Chem. Commun.*, v. 47, n. 1, p. 349–351, 2011.

WORRELL B.T., et al., (2013). Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science (New York, N.Y.)*. 2013 Apr;340(6131):457-460.

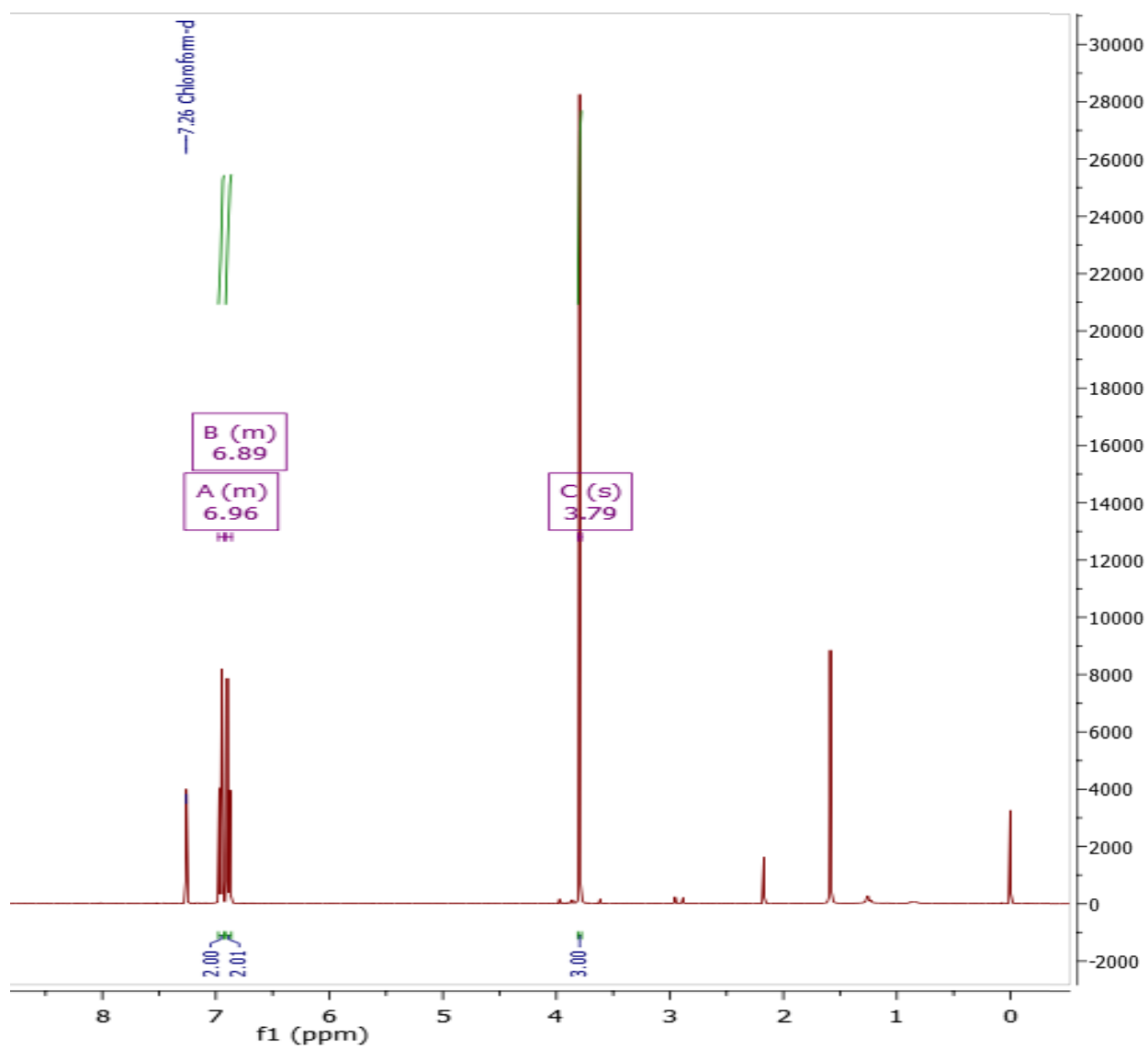
WYLIE, C.E, et al. "A Systematic Review of the Efficacy of Prophylactic Control Measures for Naturally Occurring Canine Leishmaniosis. Part II: Topically Applied Insecticide Treatments and Prophylactic Medications." *Preventive veterinary medicine*, v. 117, 1 pp. 19-27.

ZAREI, A. et al., (2010). Fast, Efficient, and Convenient Method for the Preparation of Arylazo Aryl Sulfones Using Stable Aryldiazonium Silica Sulfates under Mild Conditions. *Synlett*, v. 2010, n. 08, p. 1201–1204, 9 maio 2010.

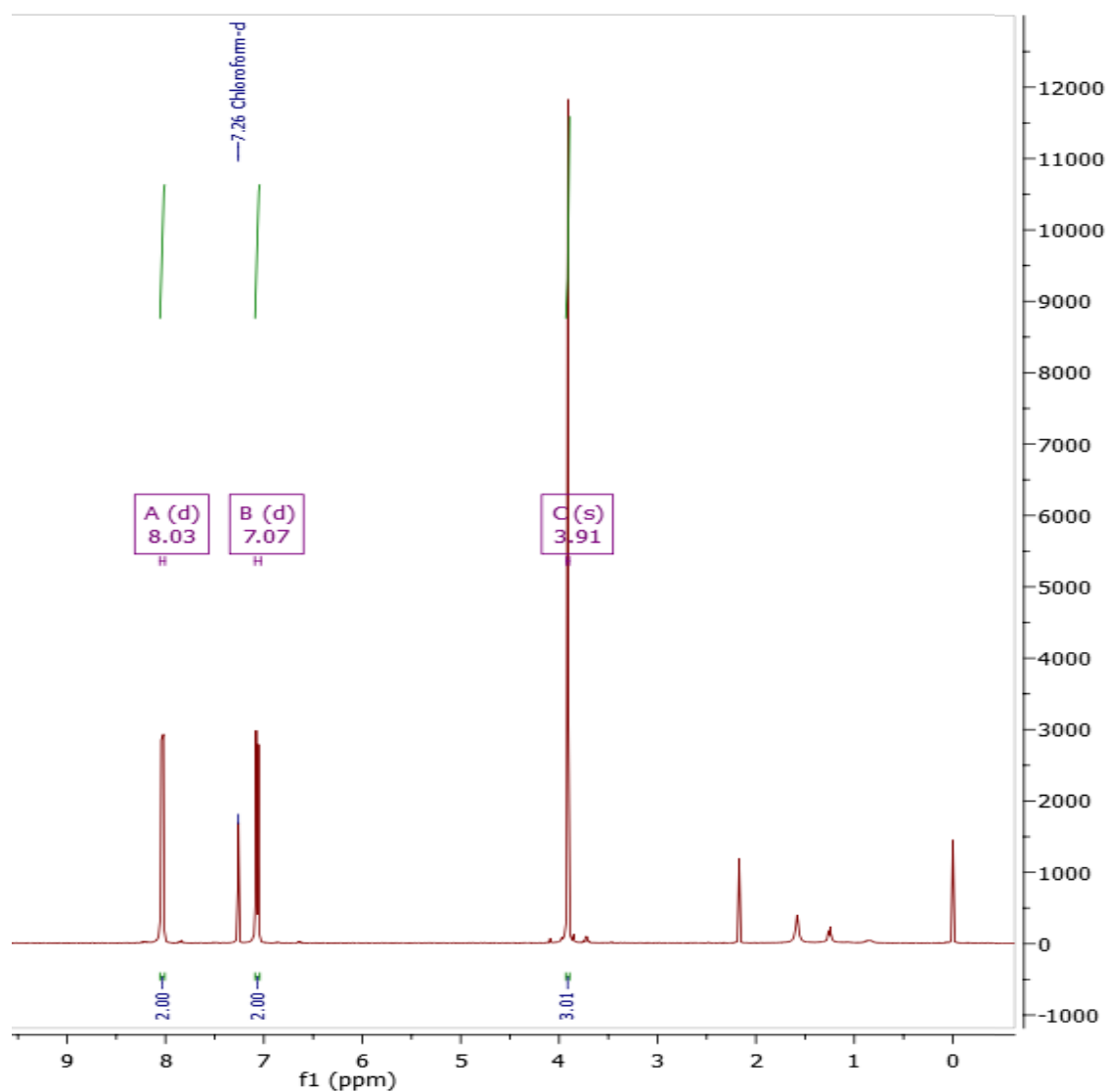
ZENG, M. et al., (2010). Palladium-catalyzed reductive homocoupling of aromatic halides and oxidation of alcohols. *Journal of Organic Chemistry*, v. 75, n. 8, p. 2556–2563, 2010.

ZHAO, F. et al. Facile one-pot synthesis of aryl azides from nitrobenzenes. *Tetrahedron Letters*, v. 56, n. 17, p. 2197–2199, abr. 2015.

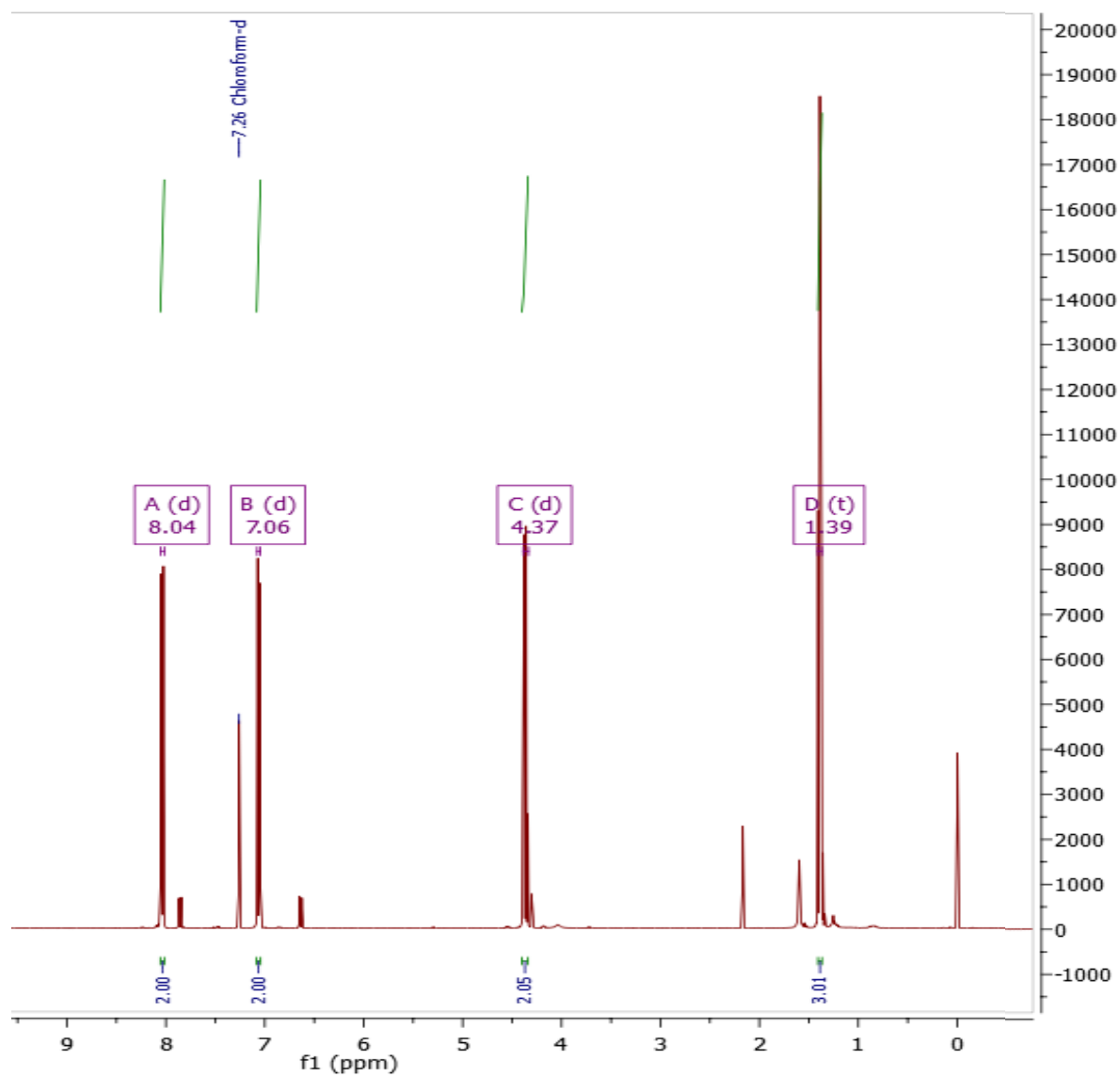
Anexos



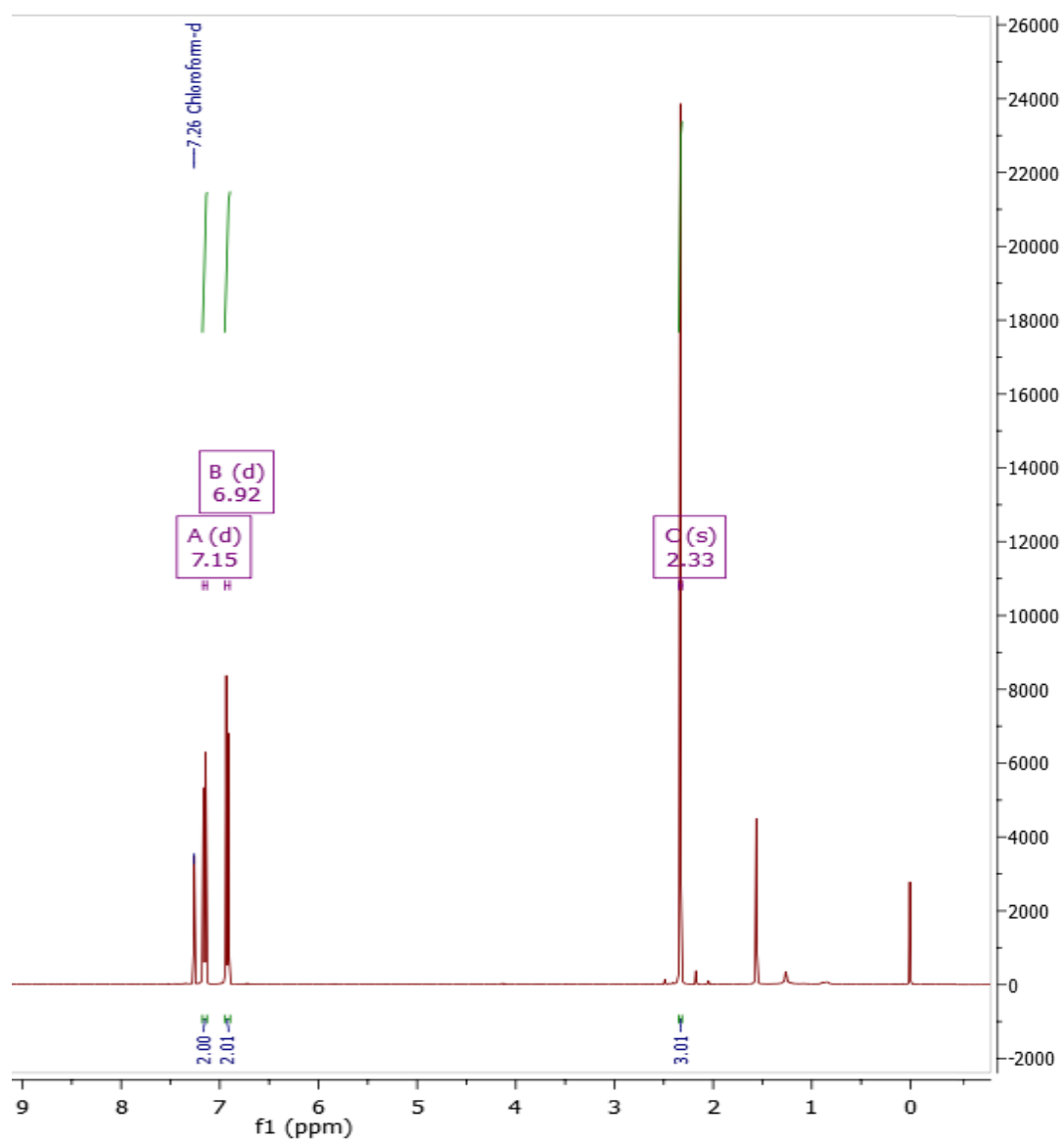
Espectro de RMN ¹H do composto **50b**.



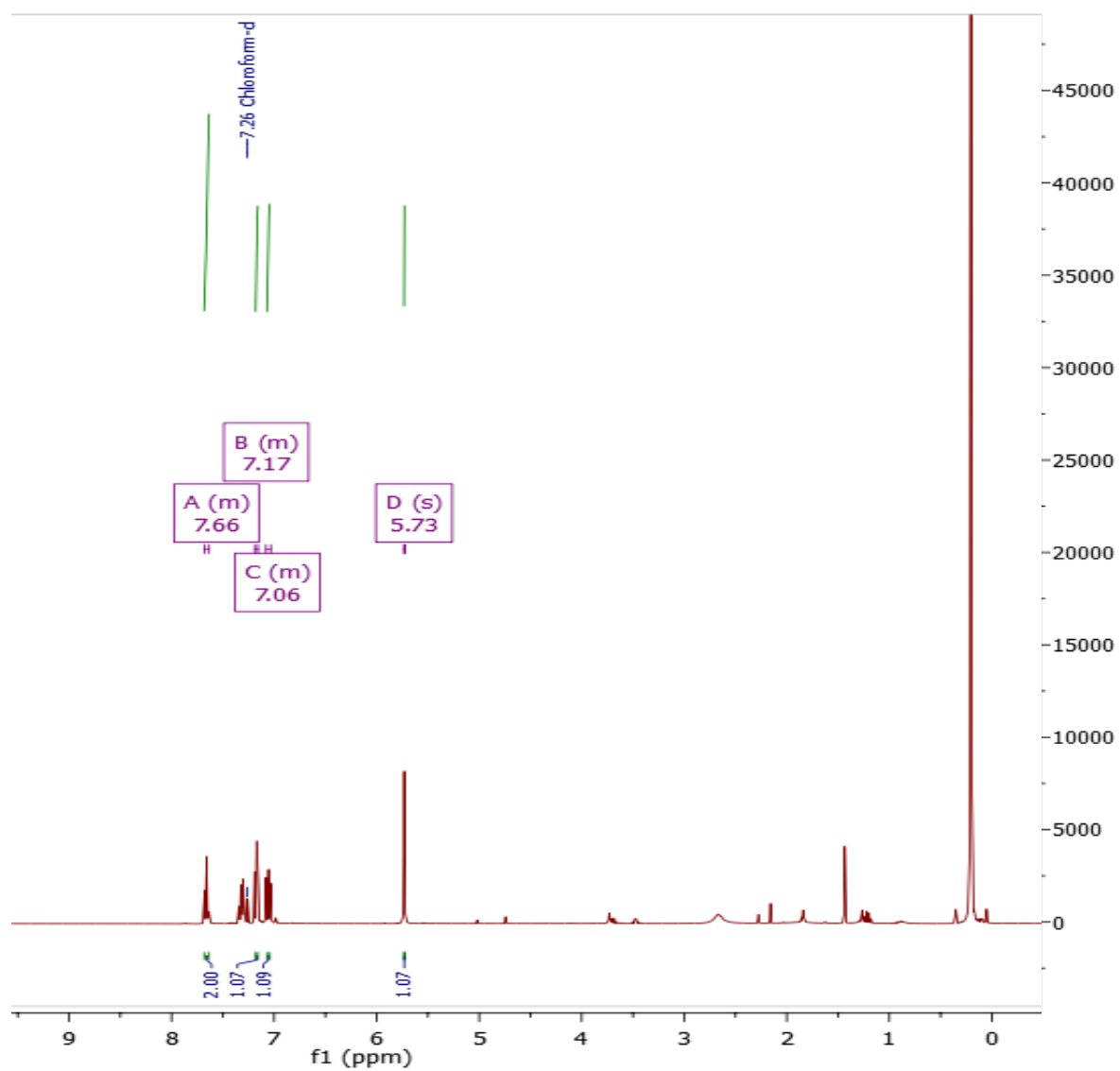
Espectro de RMN ¹H do composto **50f**.



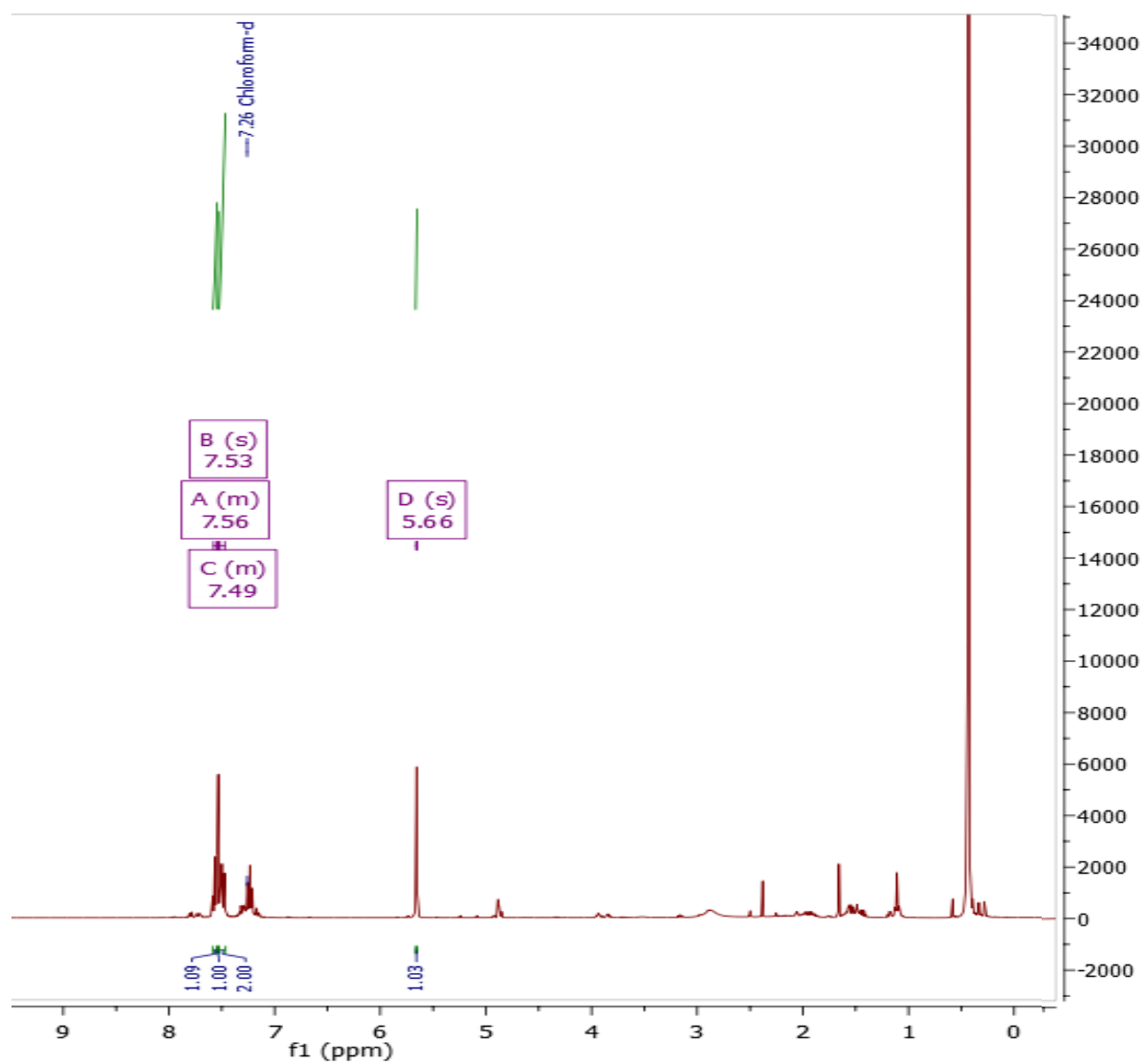
Espectro de RMN ¹H do composto **50g**.



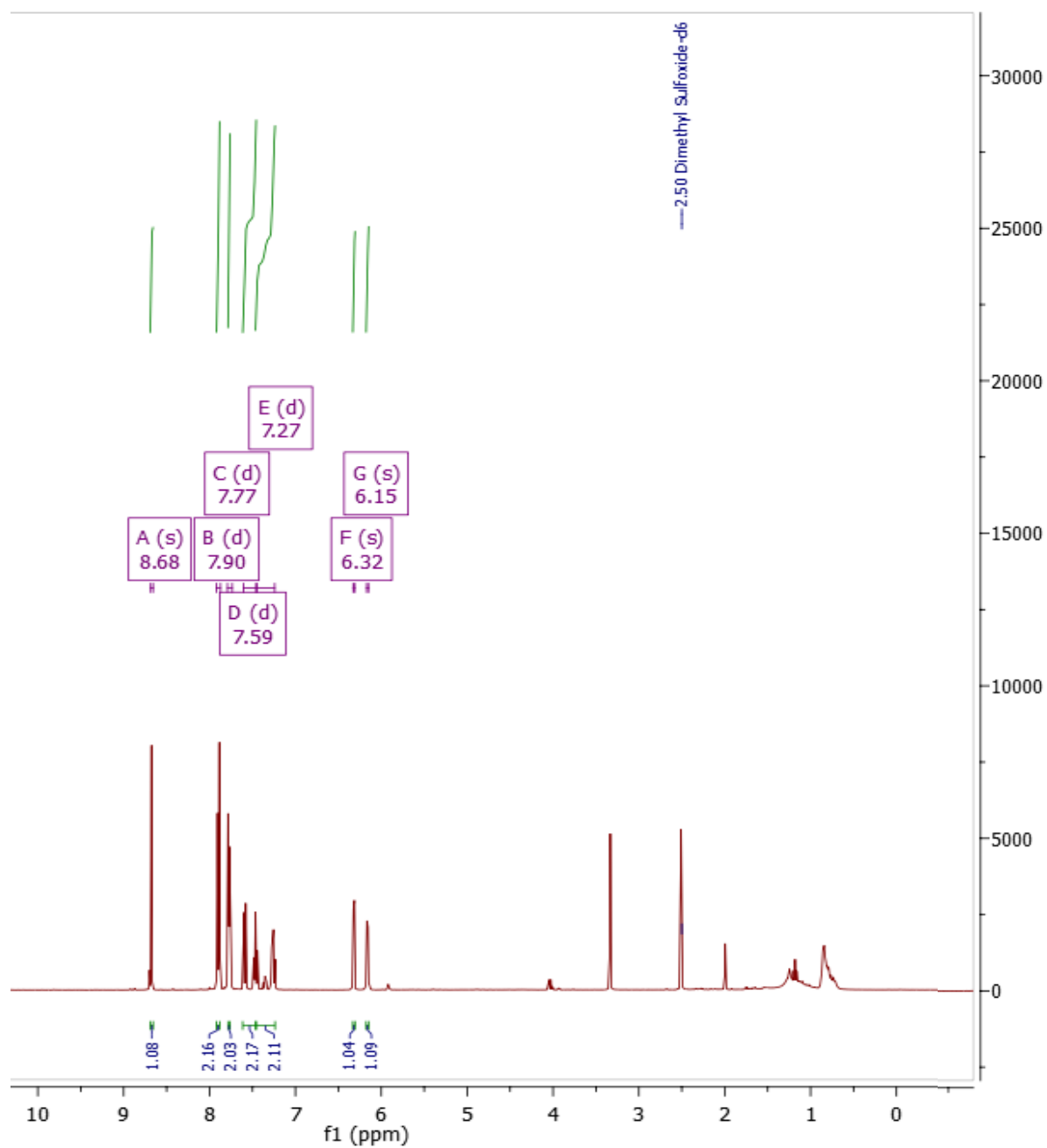
Espectro de RMN ^1H do composto **50h**.



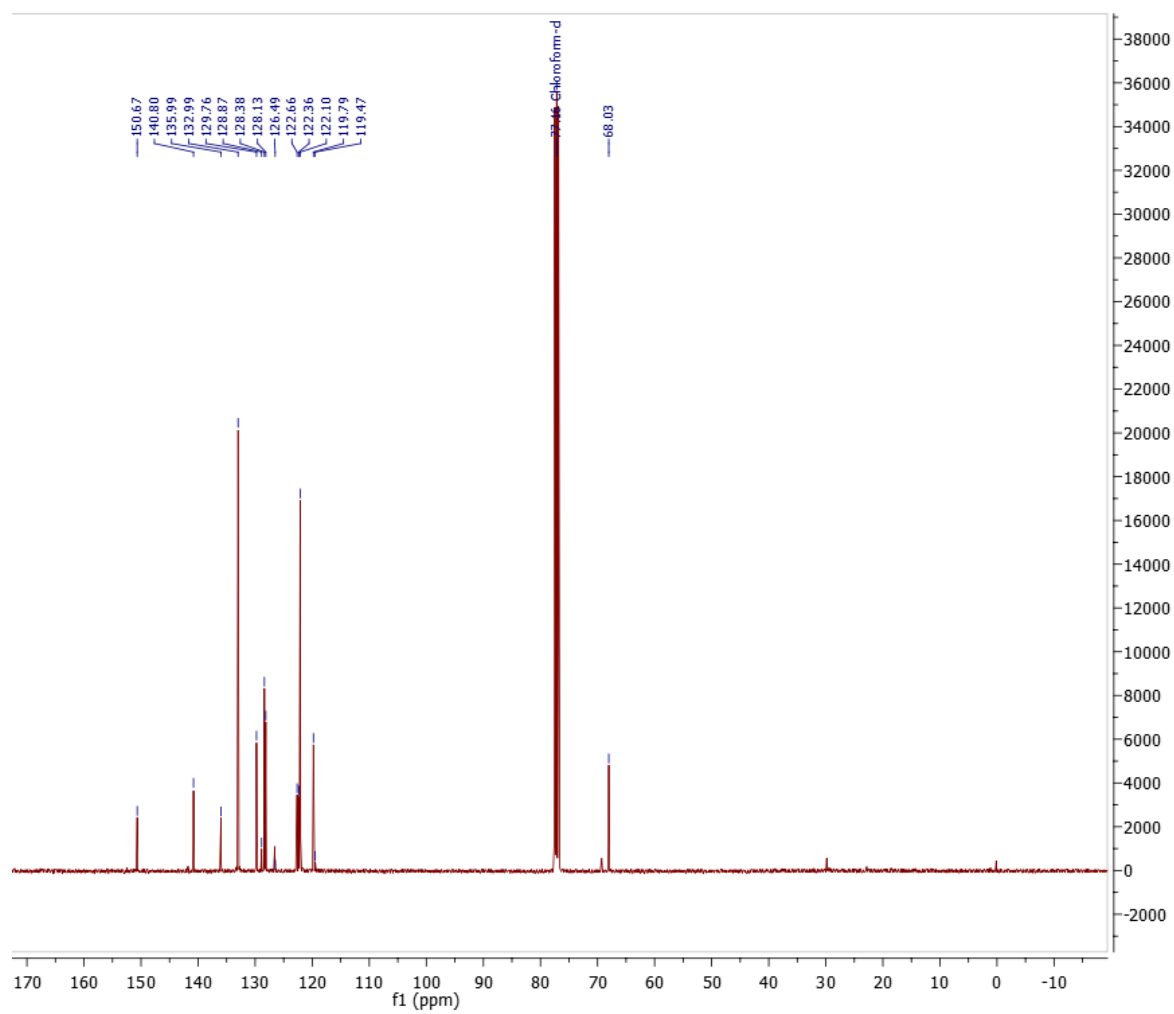
Espectro de RMN ^1H do composto **52b**.



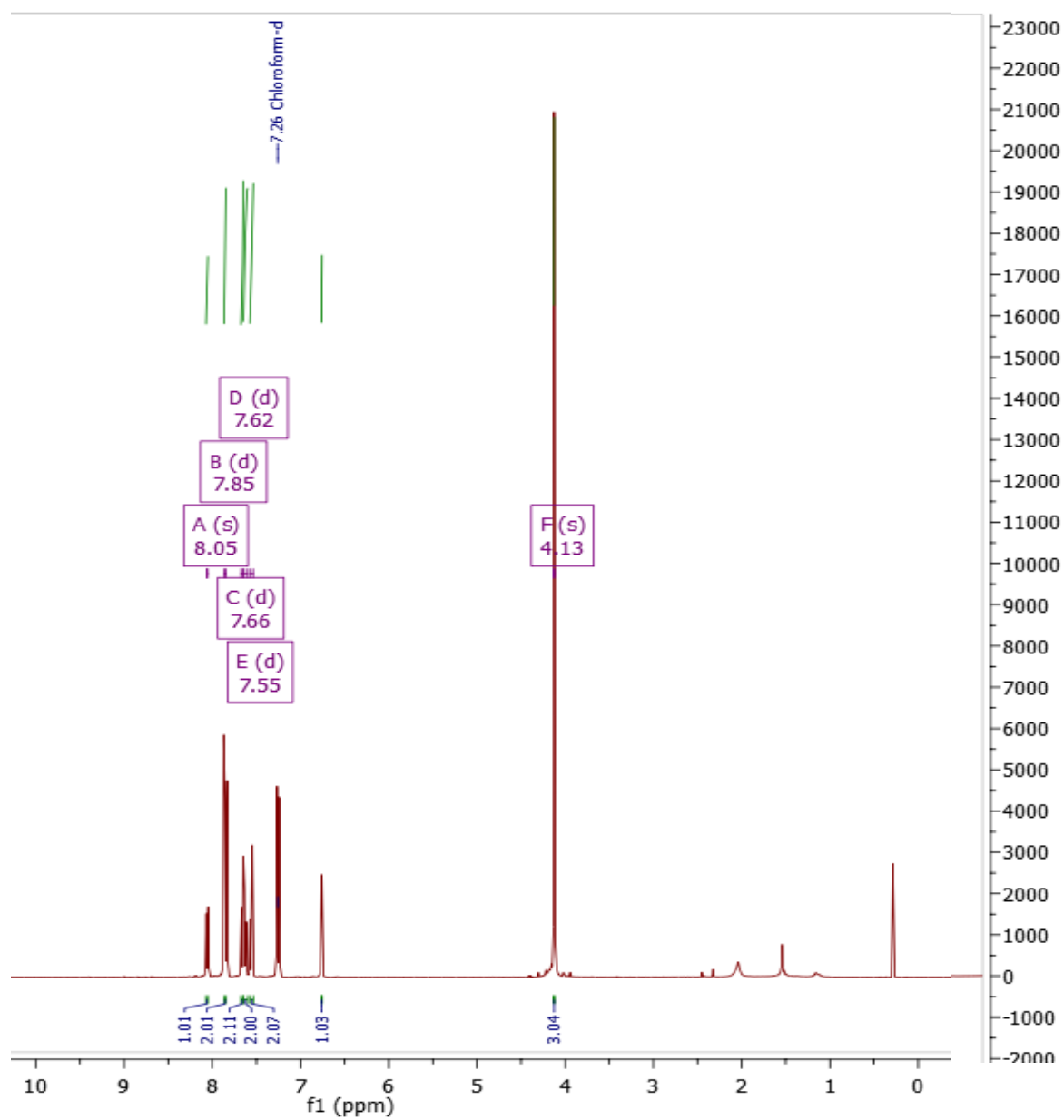
Espectro de RMN ^1H do composto **52c**.



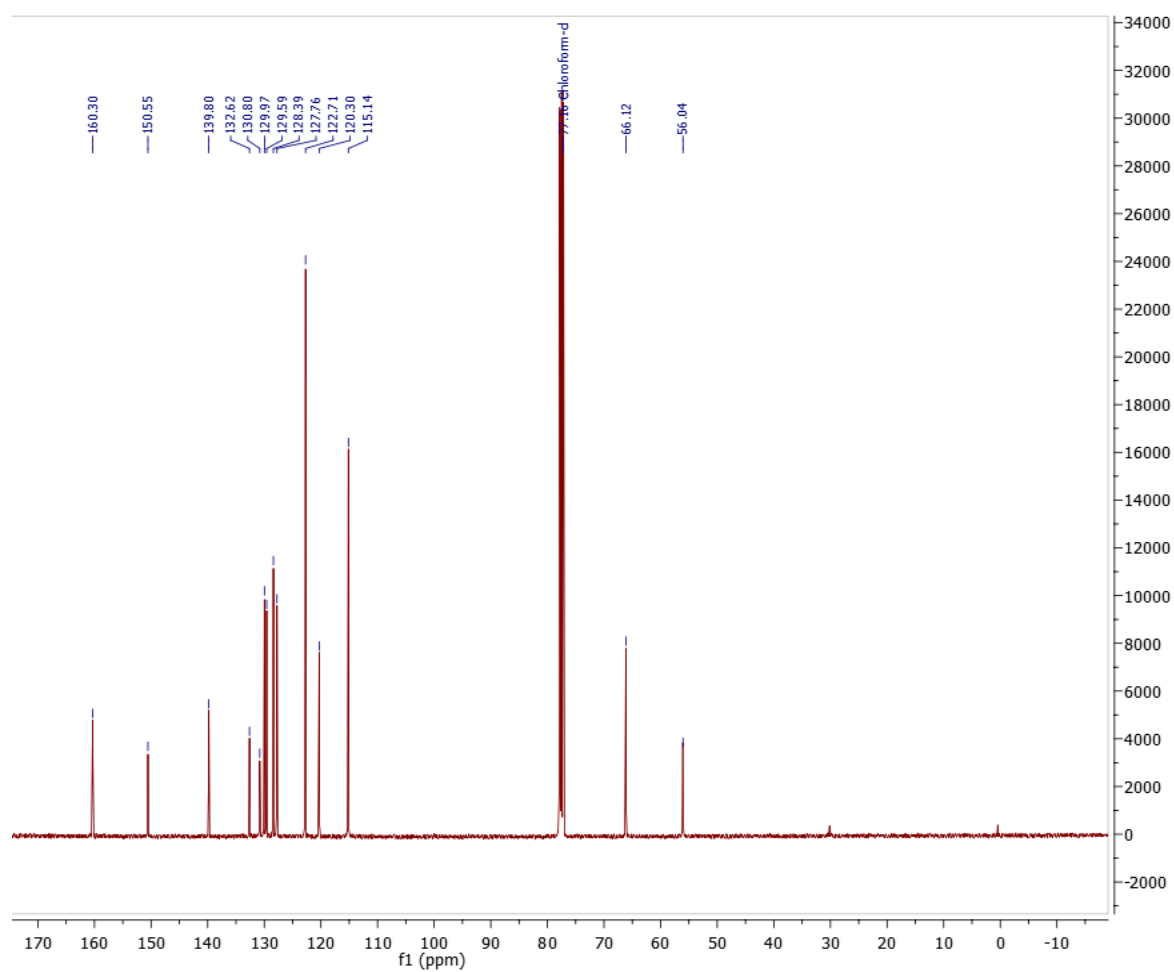
Espectro de RMN ^1H do composto **54a**.



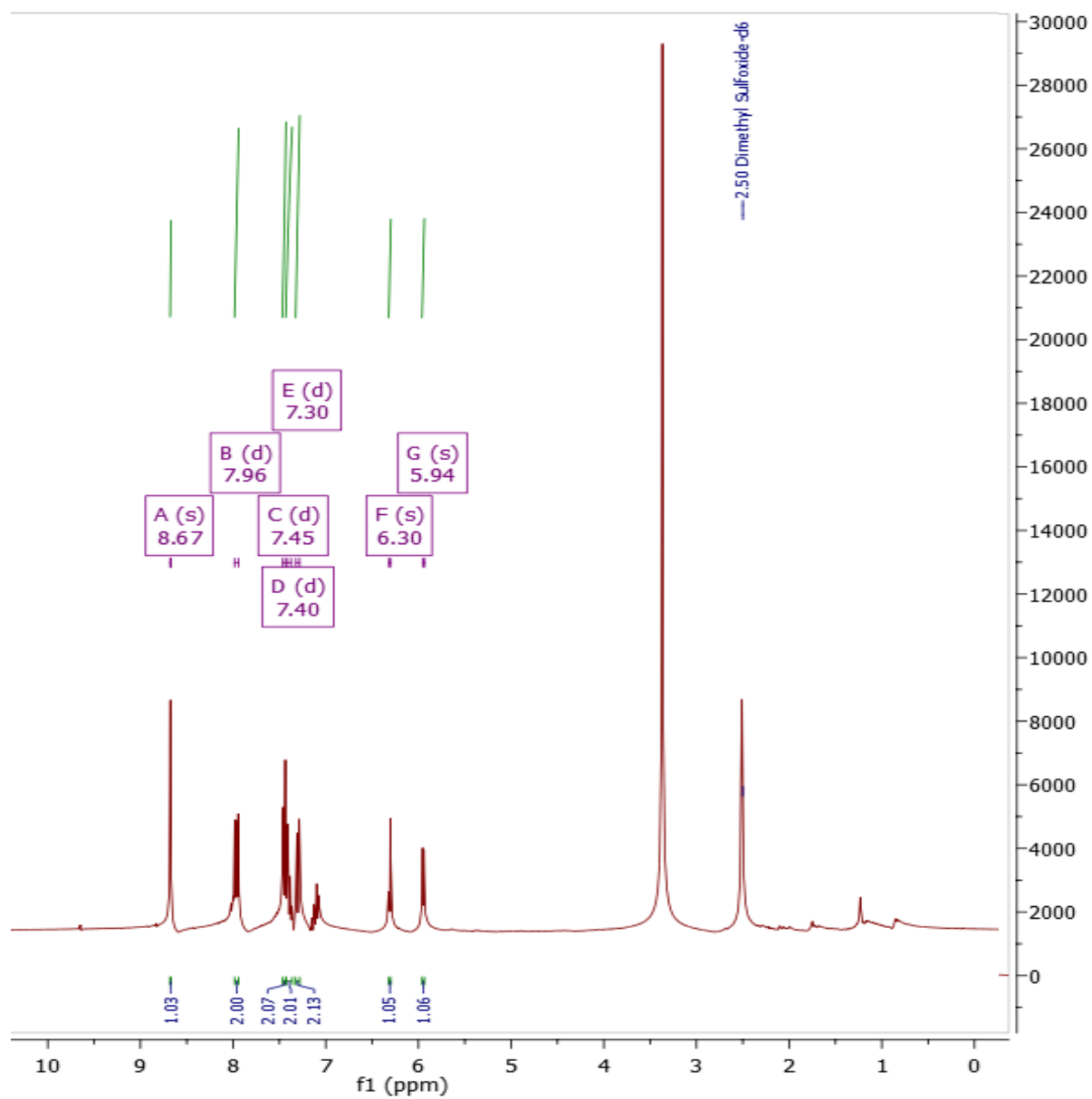
Espectro de RMN ^{13}C do composto **54a**.



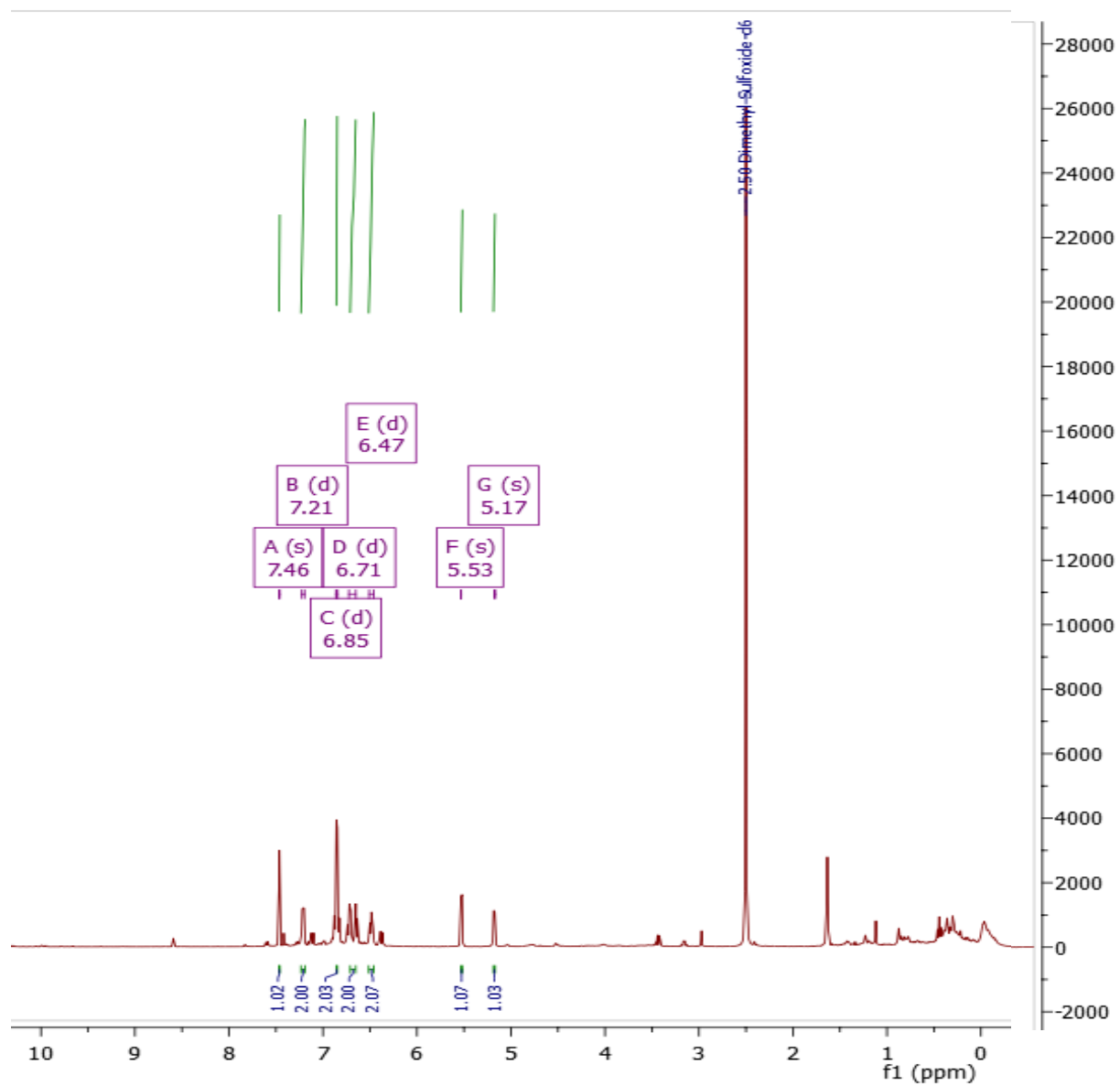
Espectro de RMN ¹H do composto **54b**.



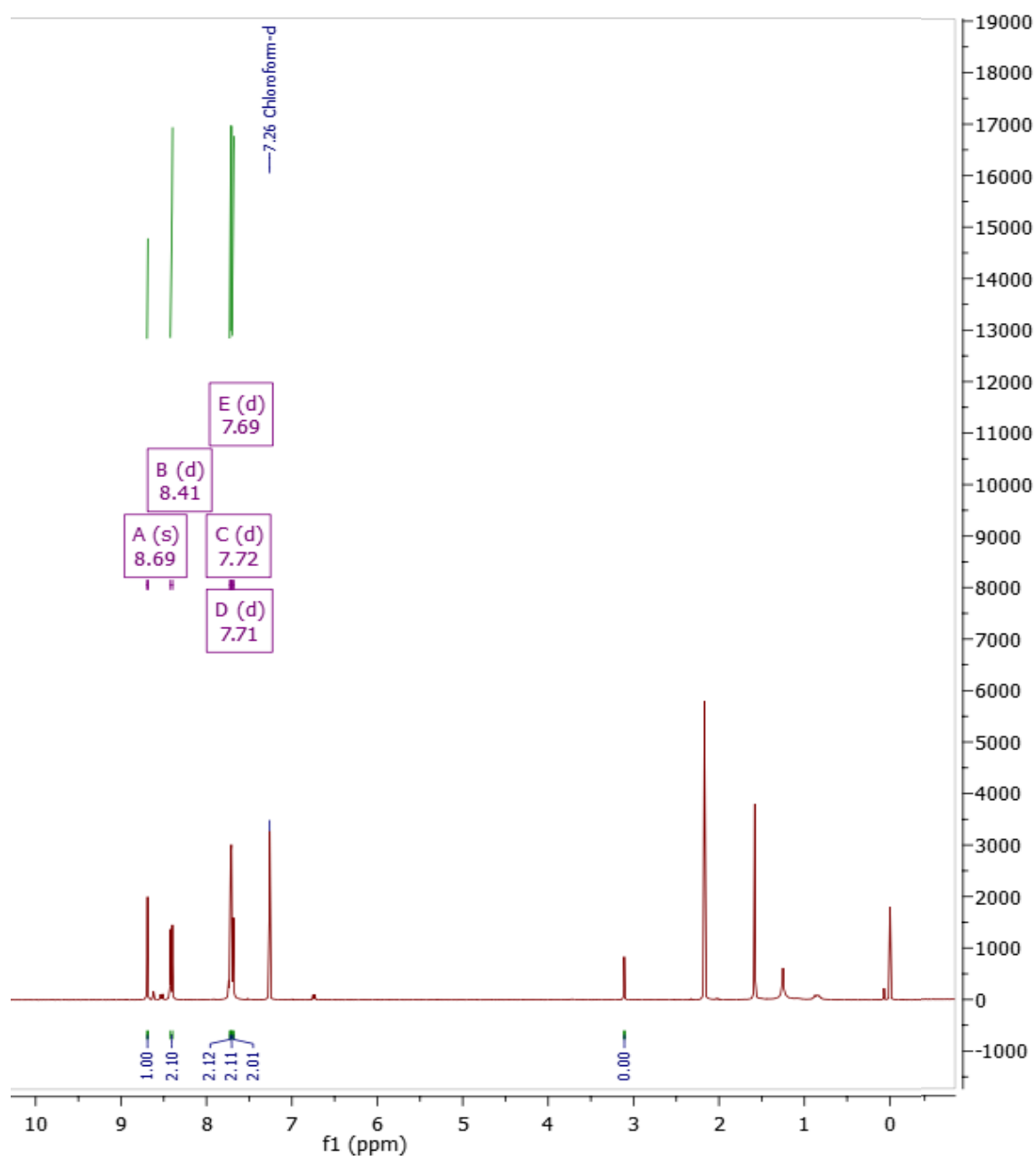
Espectro de RMN ^{13}C do composto **54b**.



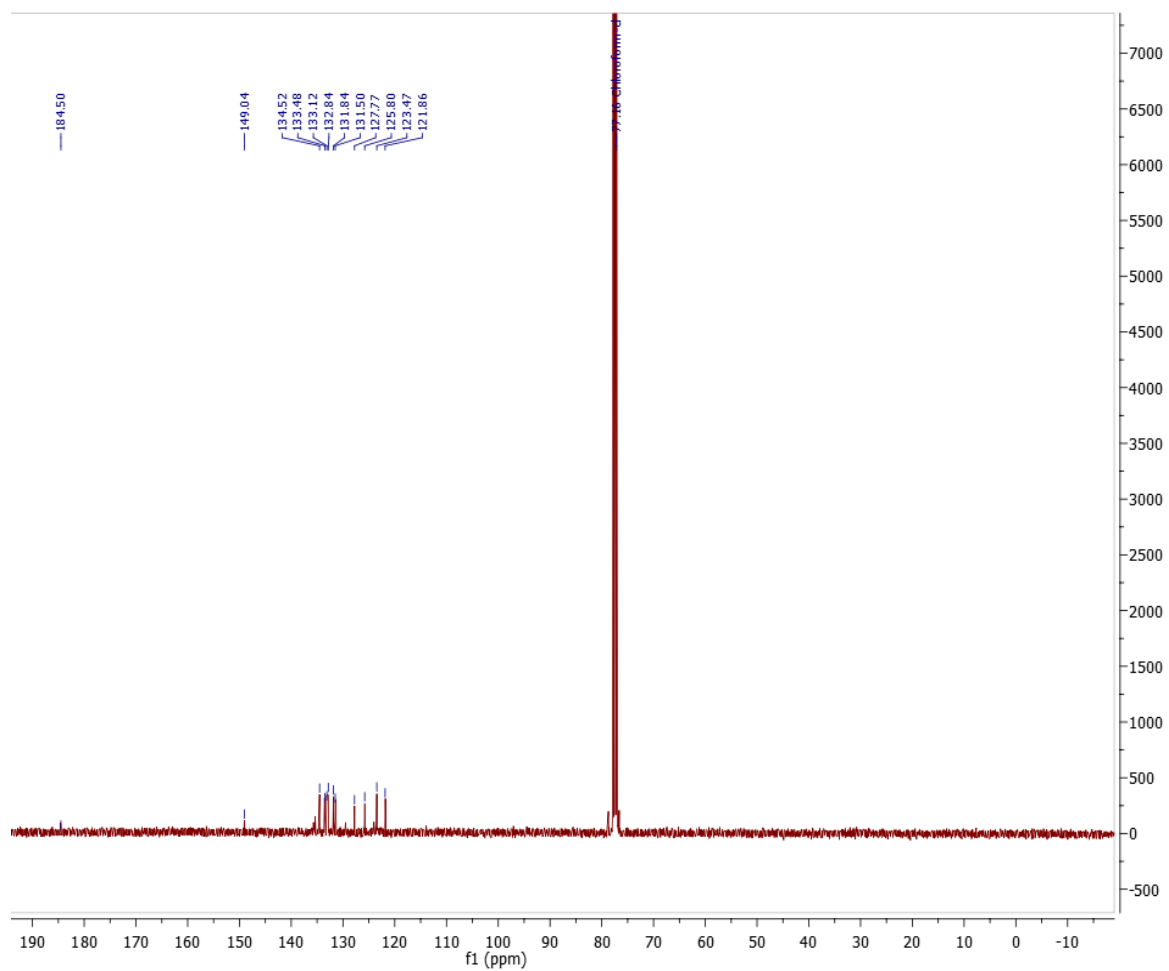
Espectro de RMN ^1H do composto **54c**.



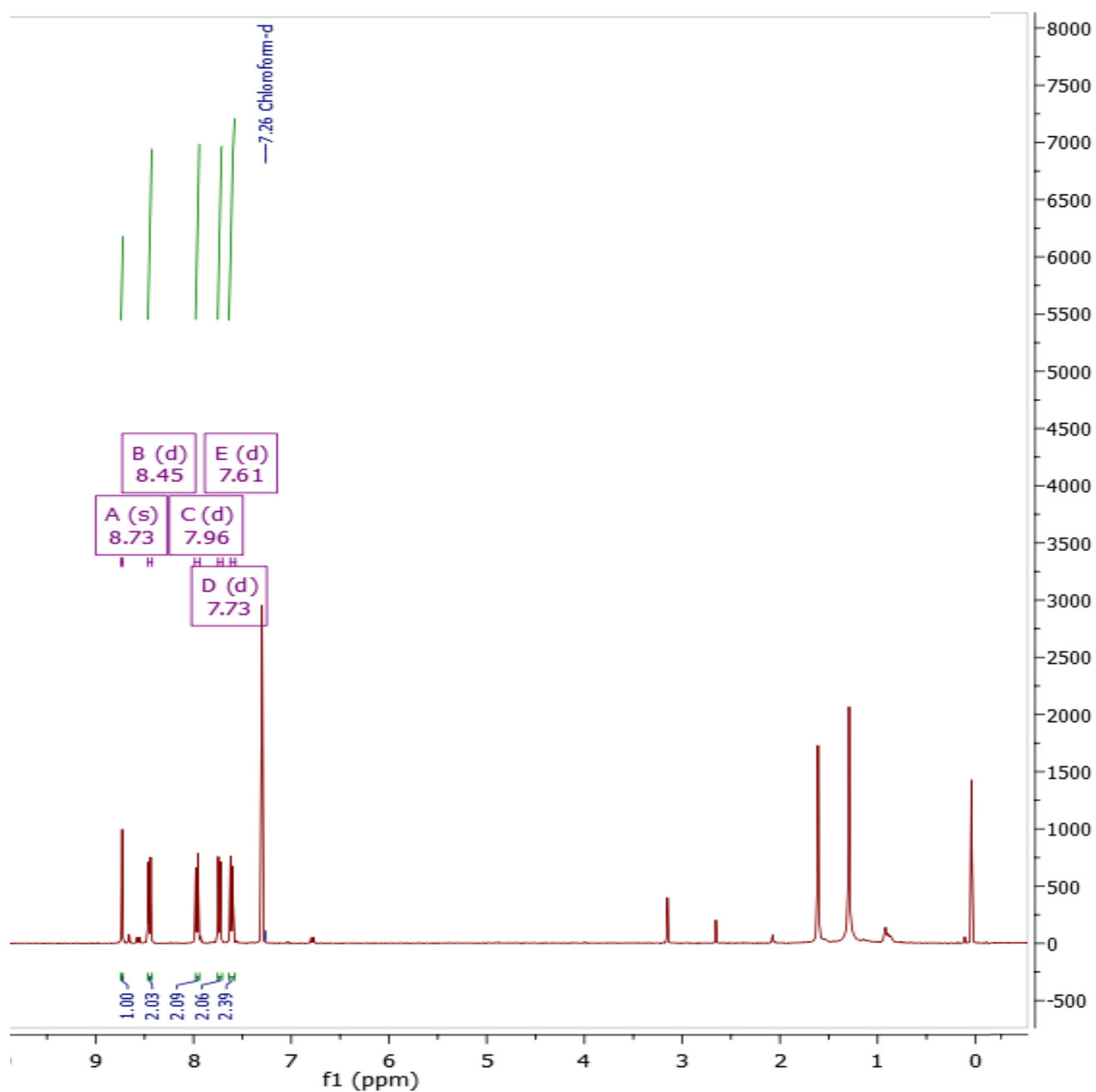
Espectro de RMN ^1H do composto **54d**.



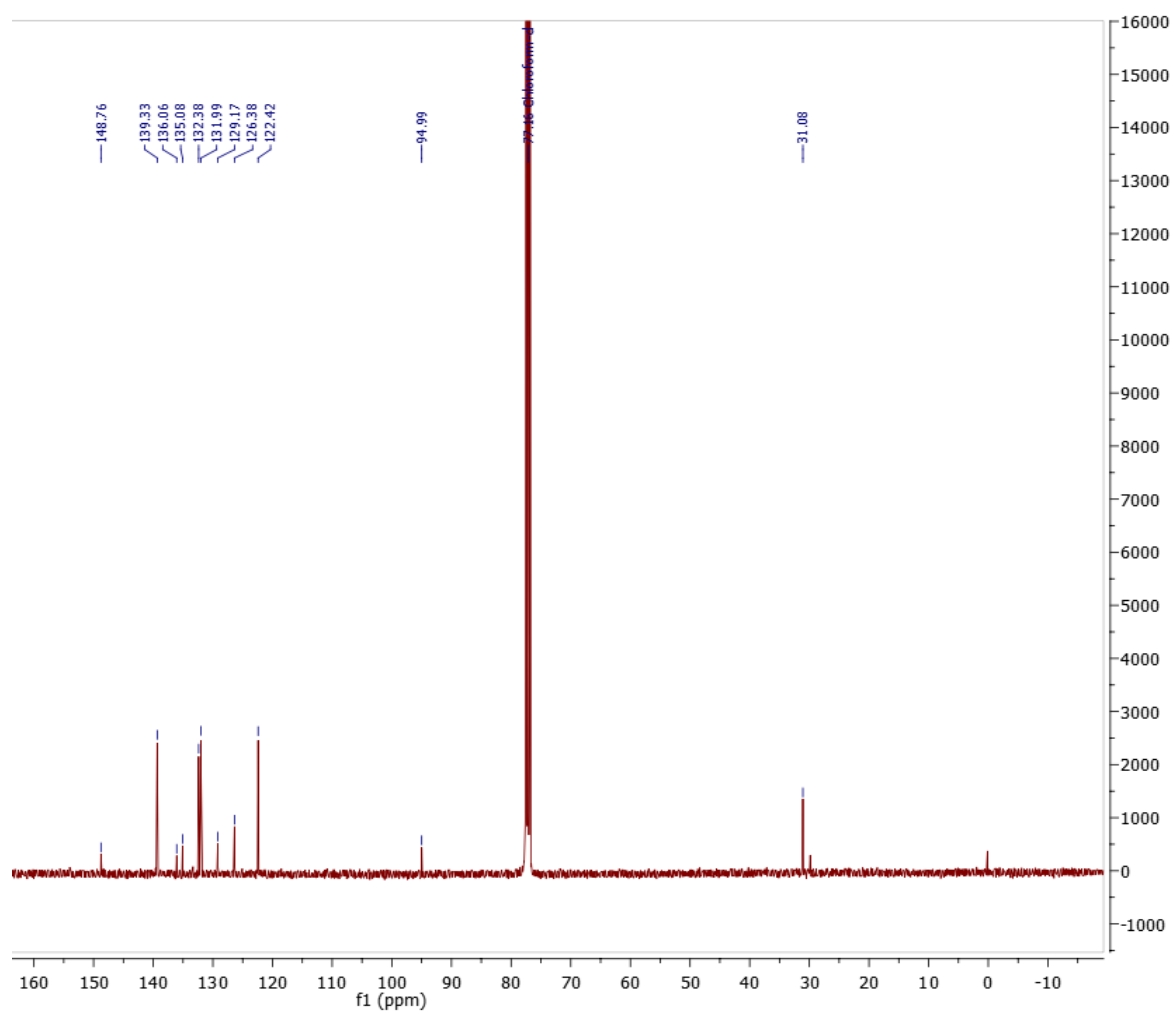
Espectro de RMN ^1H do composto **57a**.



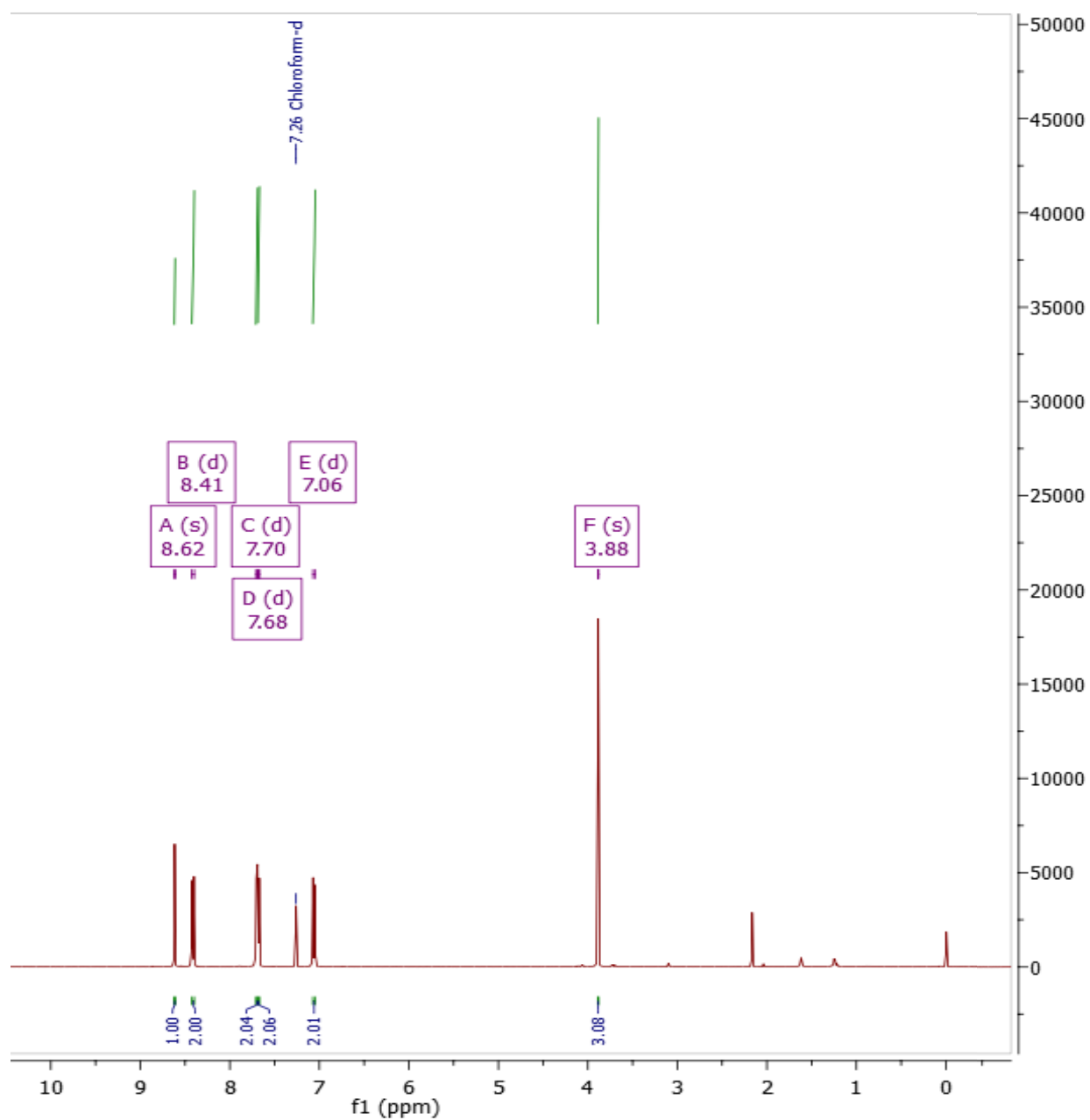
Espectro de RMN ^{13}C acoplado do composto **57a**.



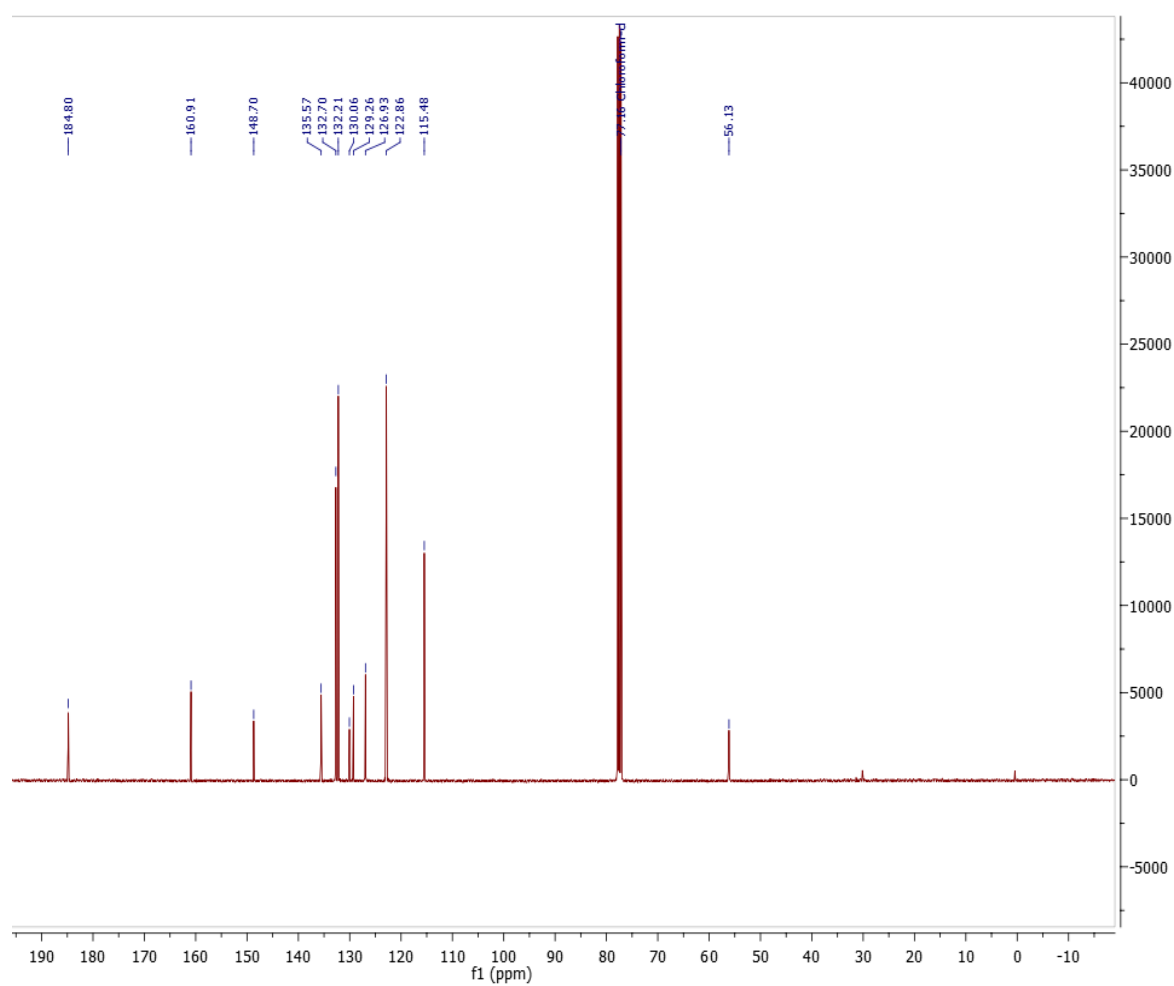
Espectro de RMN ¹H do composto **57b**.



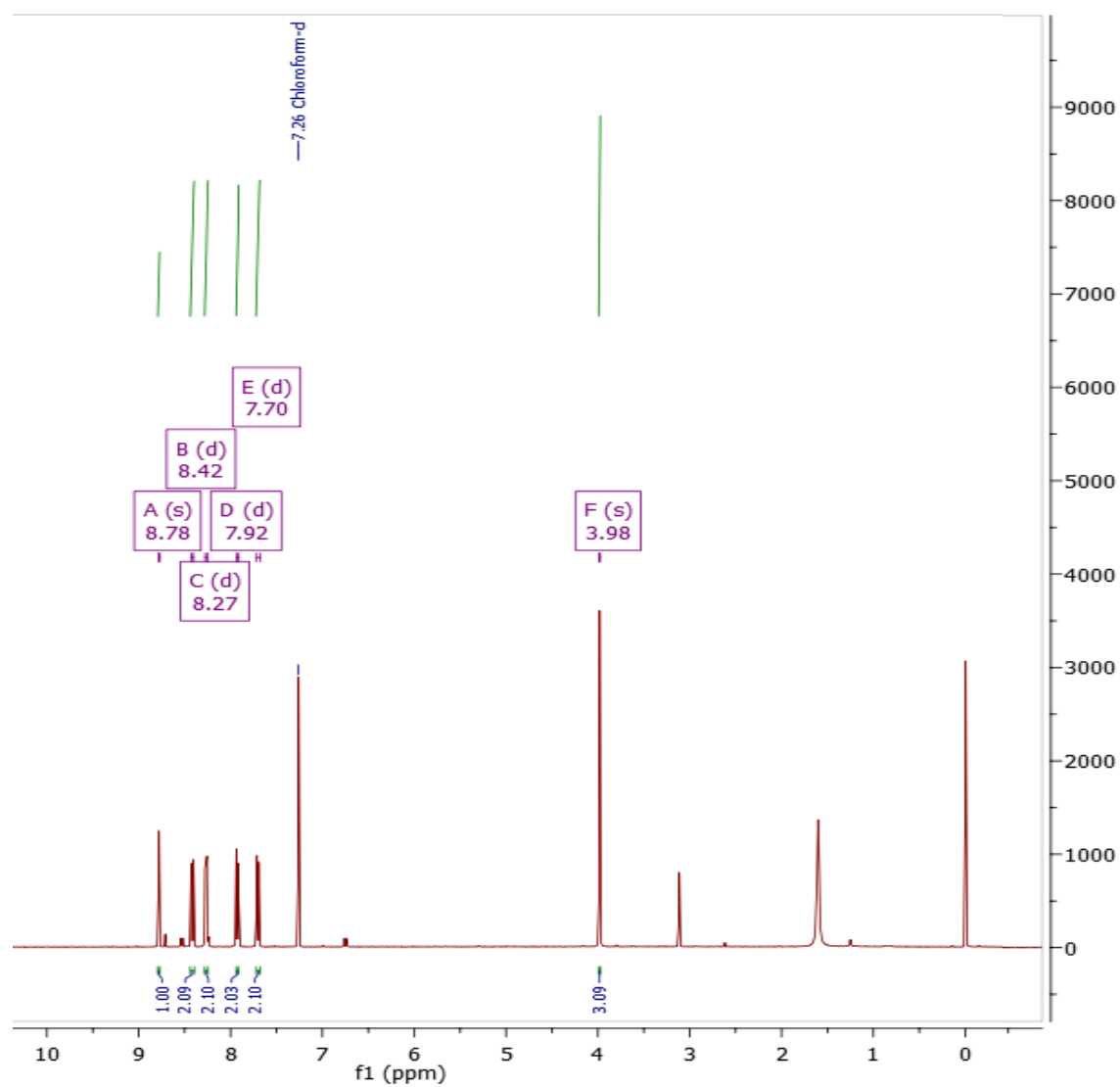
Espectro de RMN ^{13}C do composto **57b**.



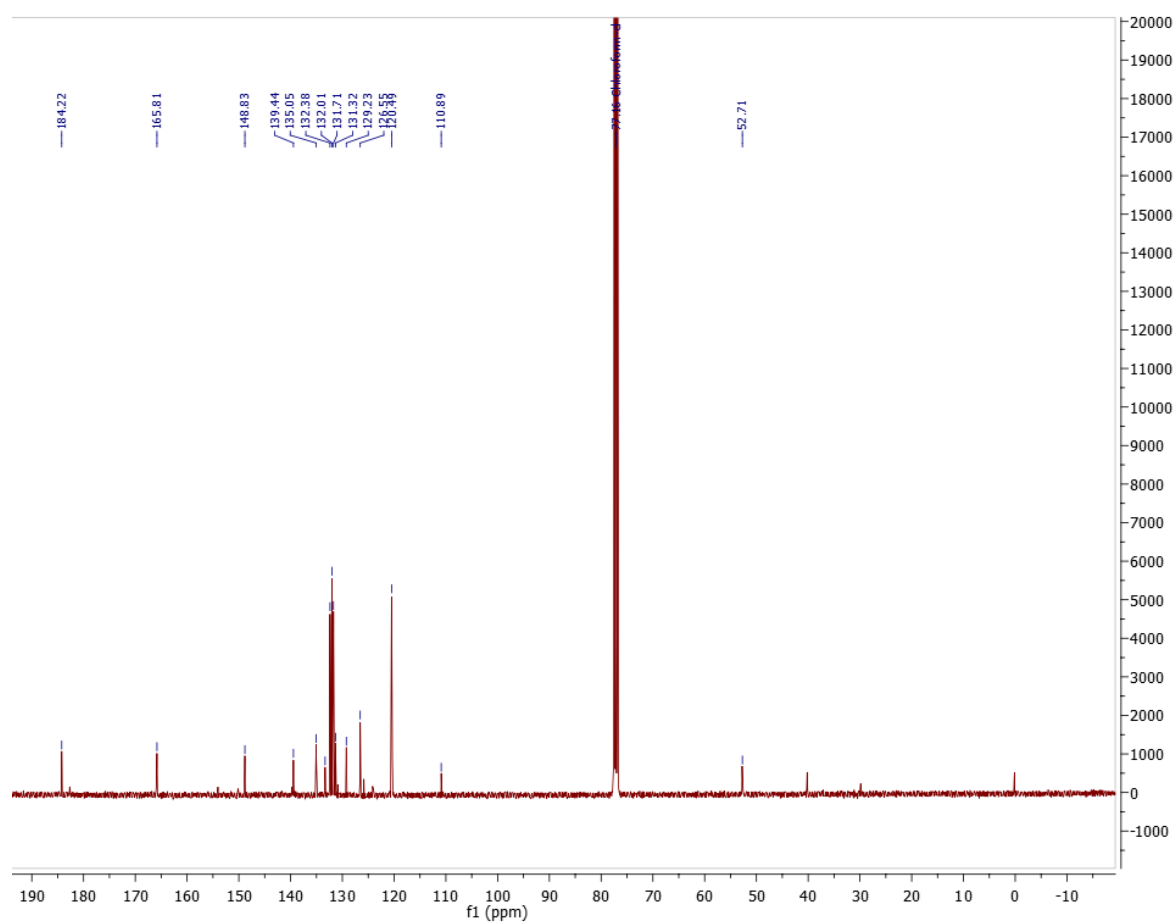
Espectro de RMN ^1H do composto **57c**.



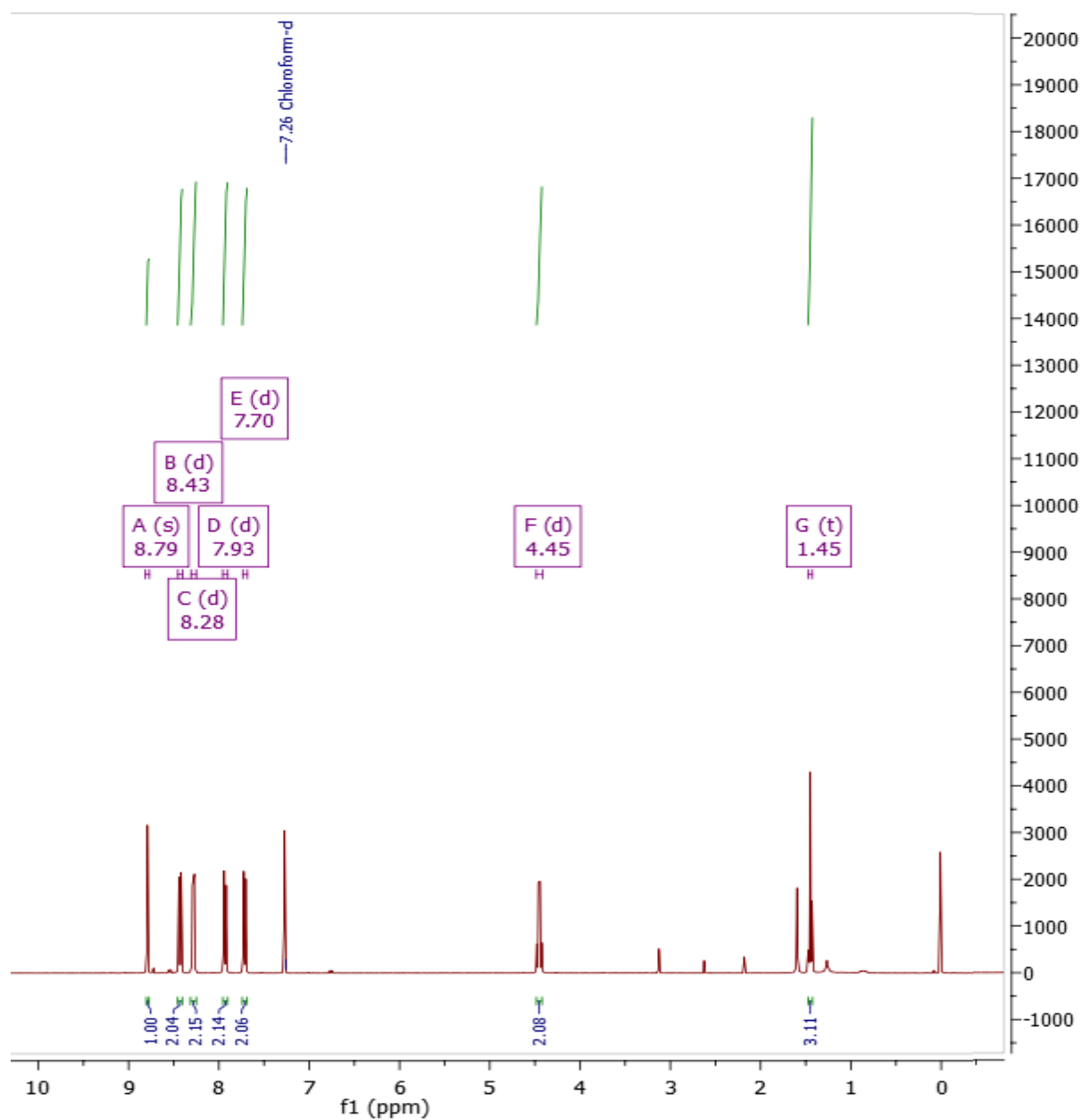
Espectro de RMN ¹³C do composto **57c**.



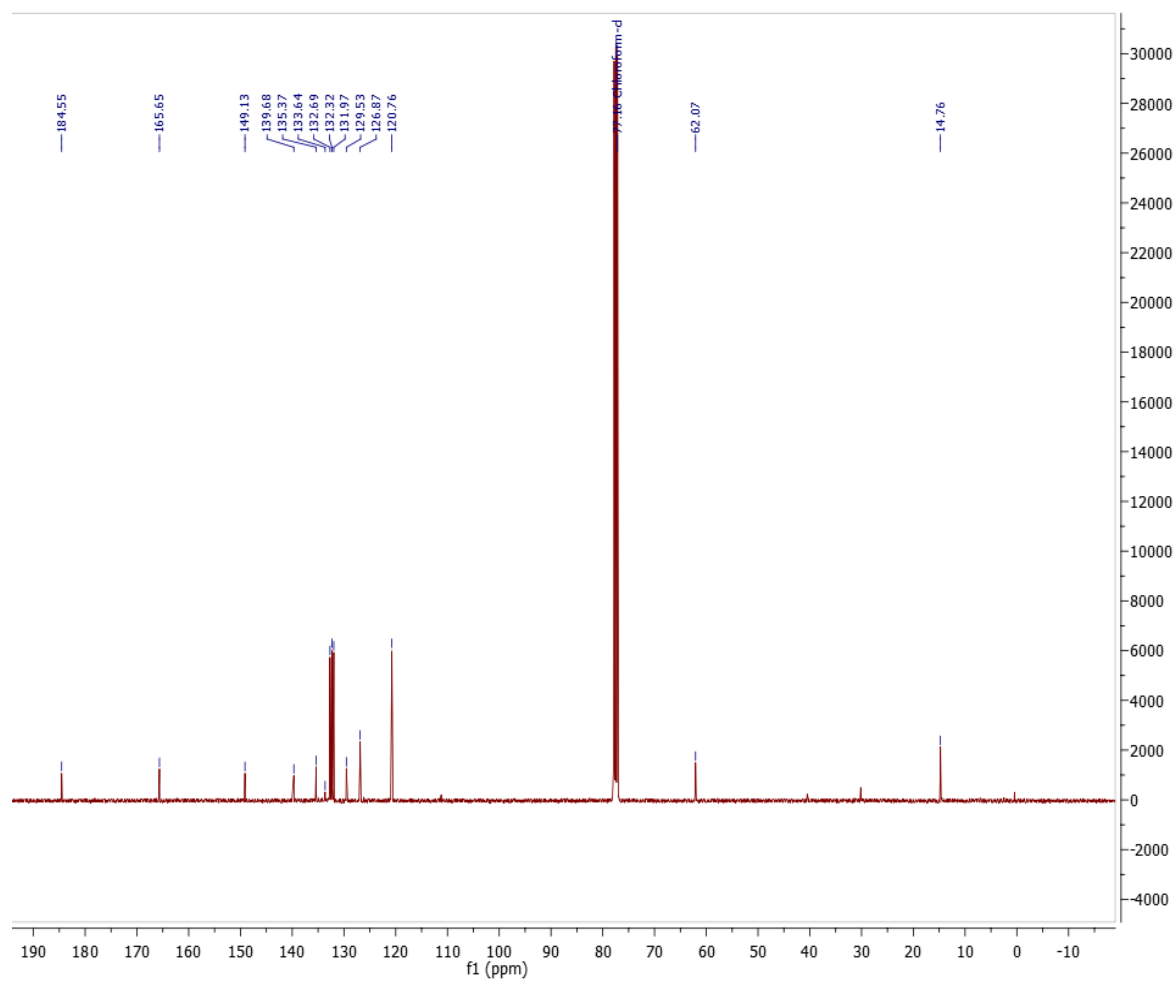
Espectro de RMN ¹H do composto **57d**.



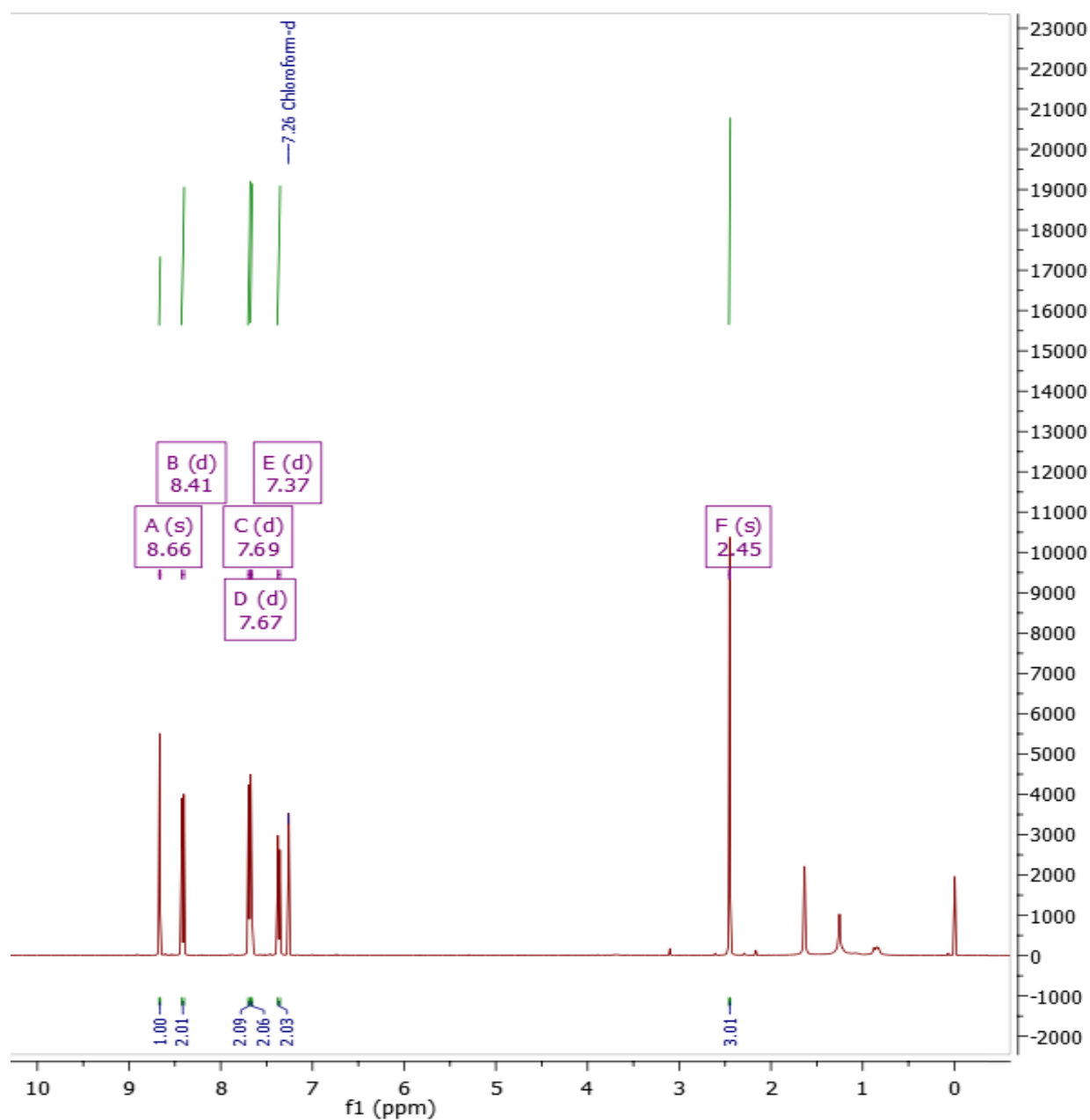
Espectro de RMN ^{13}C do composto **57d**.



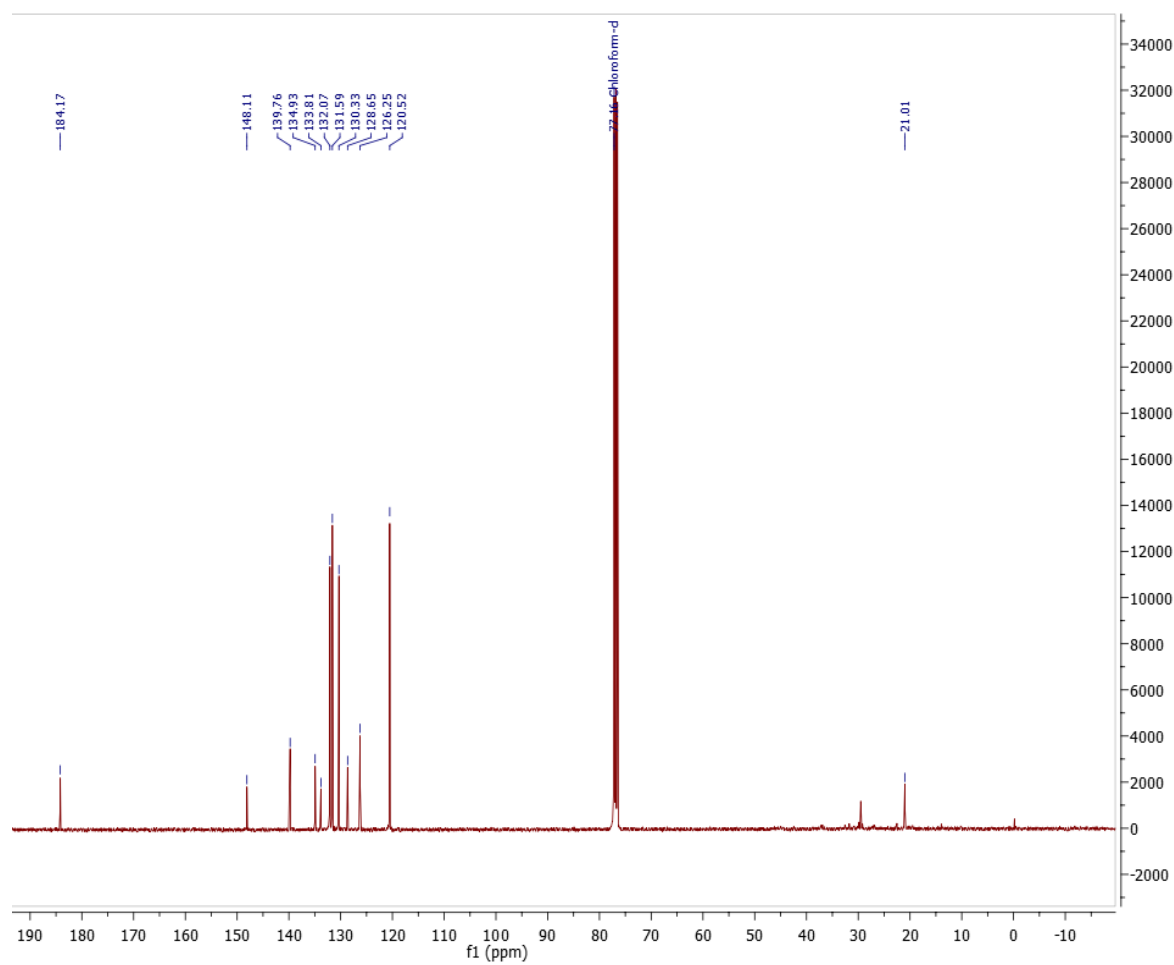
Espectro de RMN ^1H do composto **57e**.



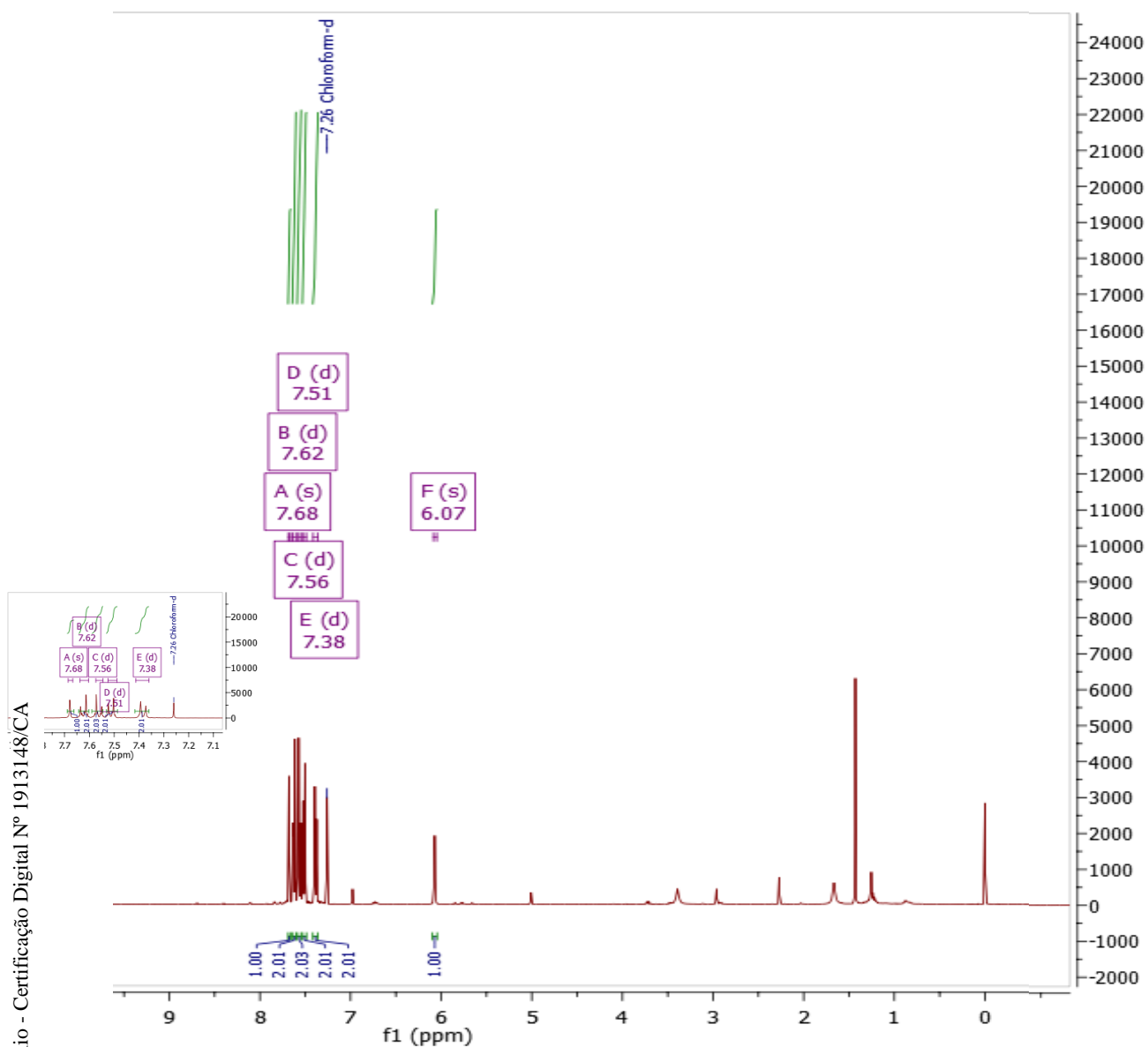
Espectro de RMN ^{13}C do composto **57e**.



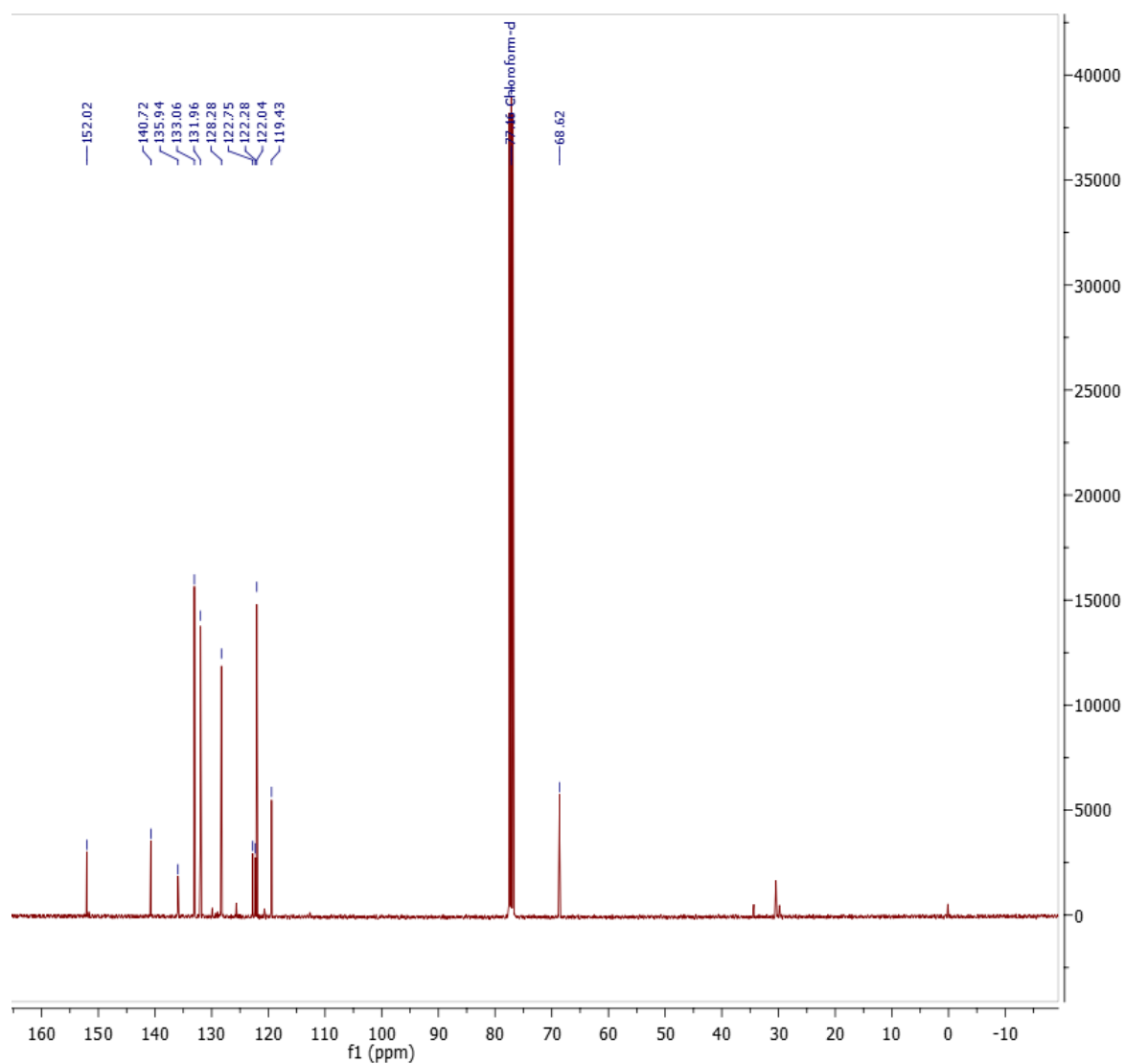
Espectro de RMN ¹H do composto **57f**.



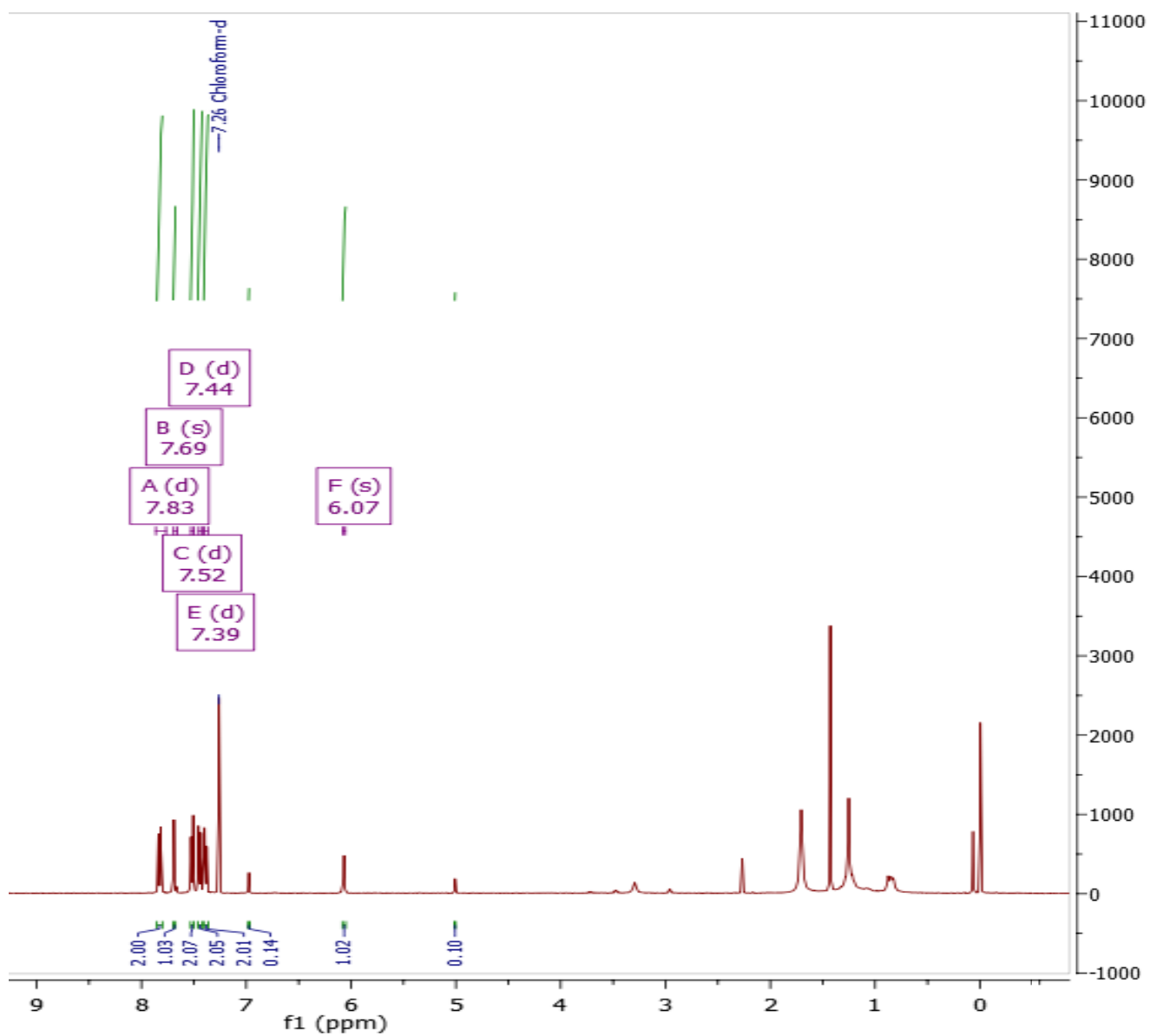
Espectro de RMN ^{13}C do composto **57f**.



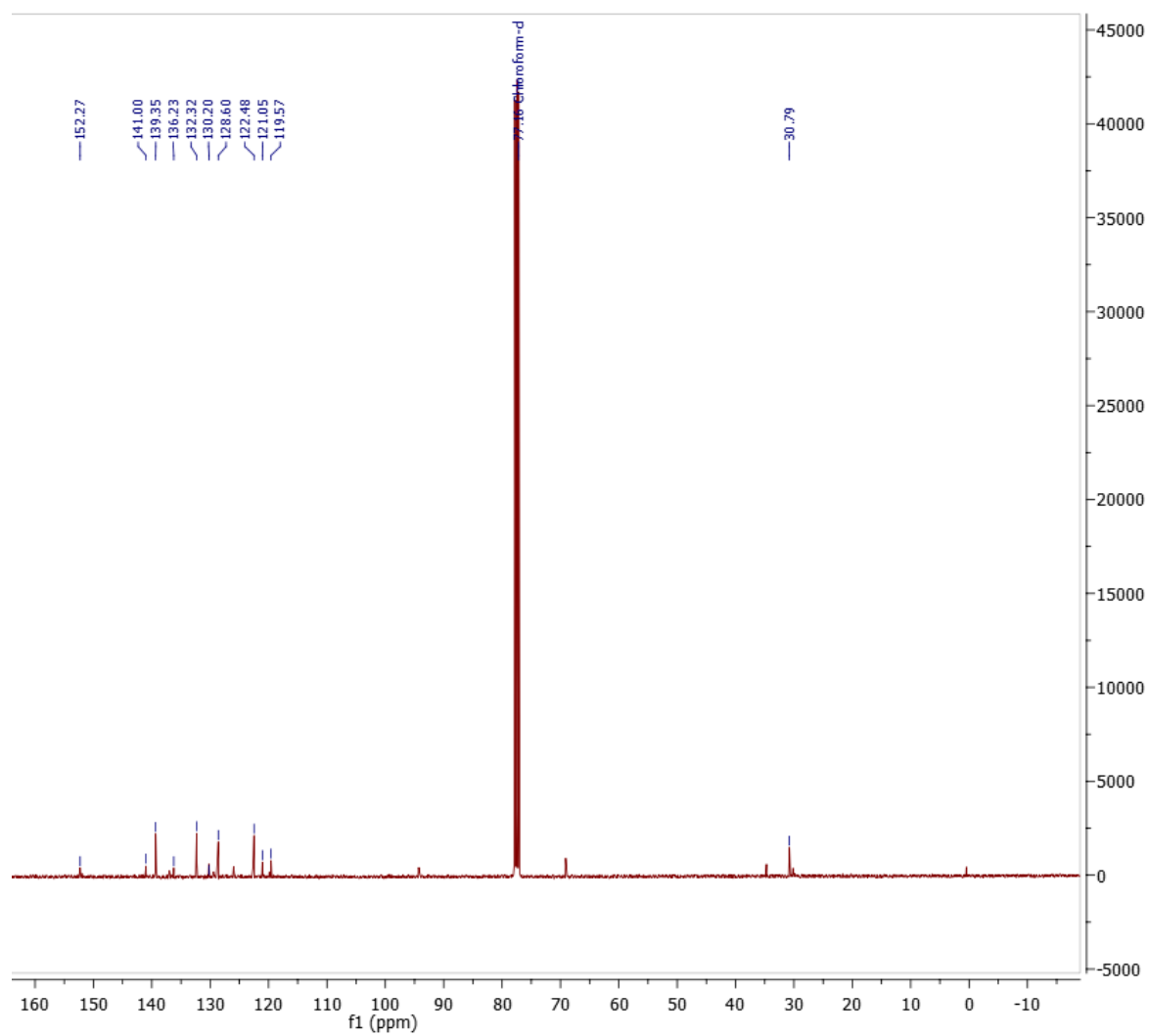
Espectro de RMN ¹H do composto **54e**.



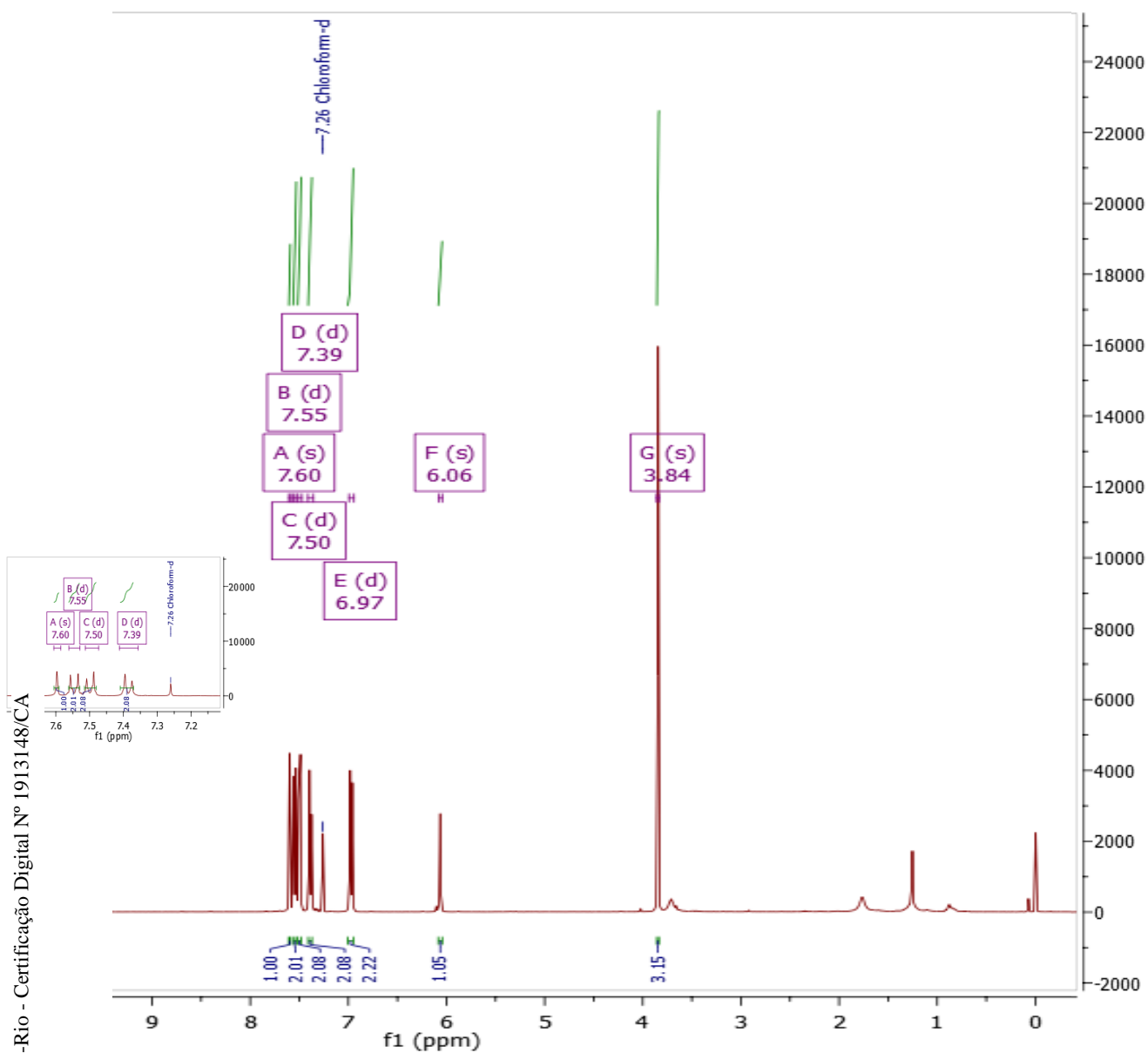
Espectro de RMN ^{13}C do composto **54e**.



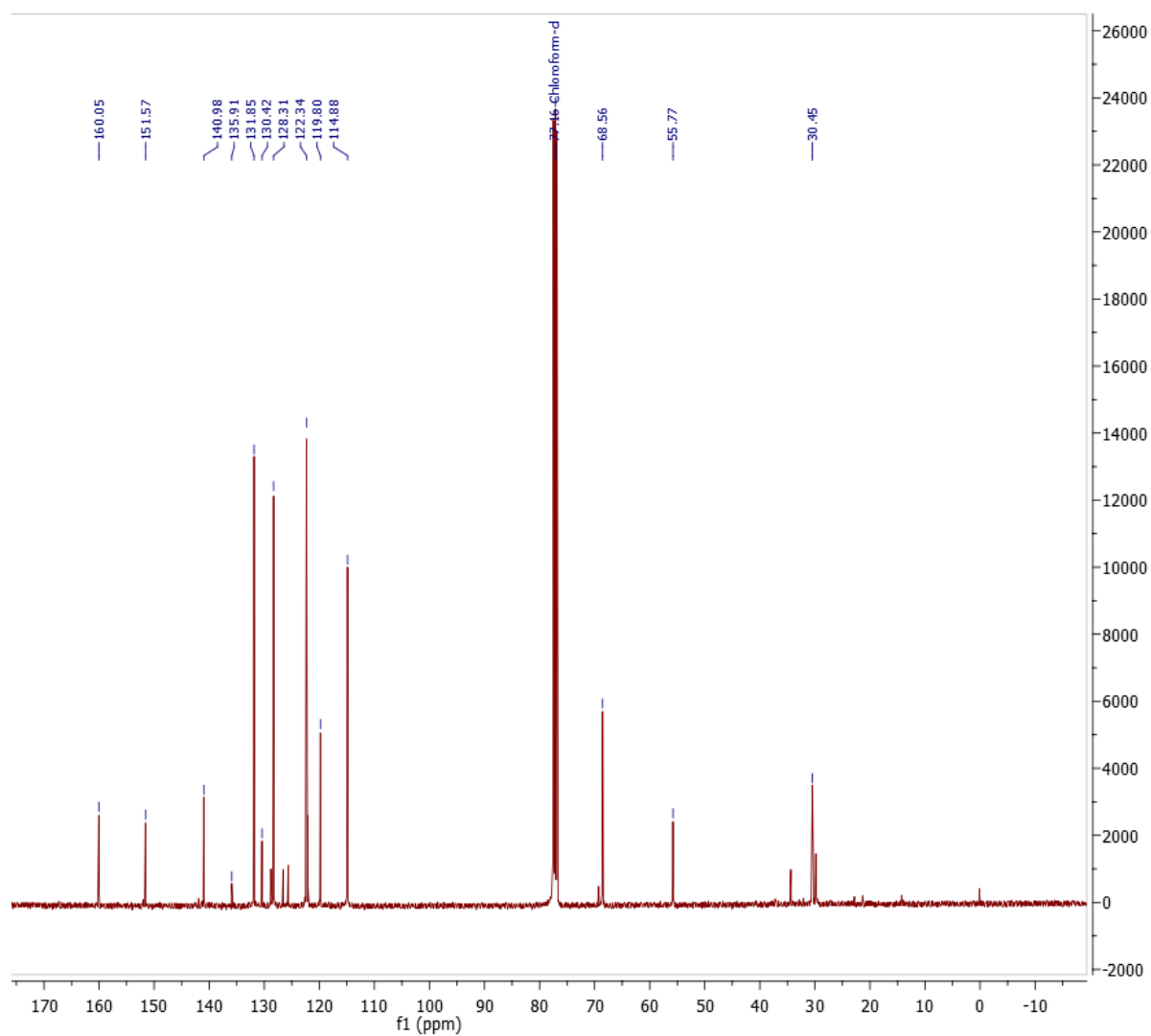
Espectro de RMN ^1H do composto **54f**.



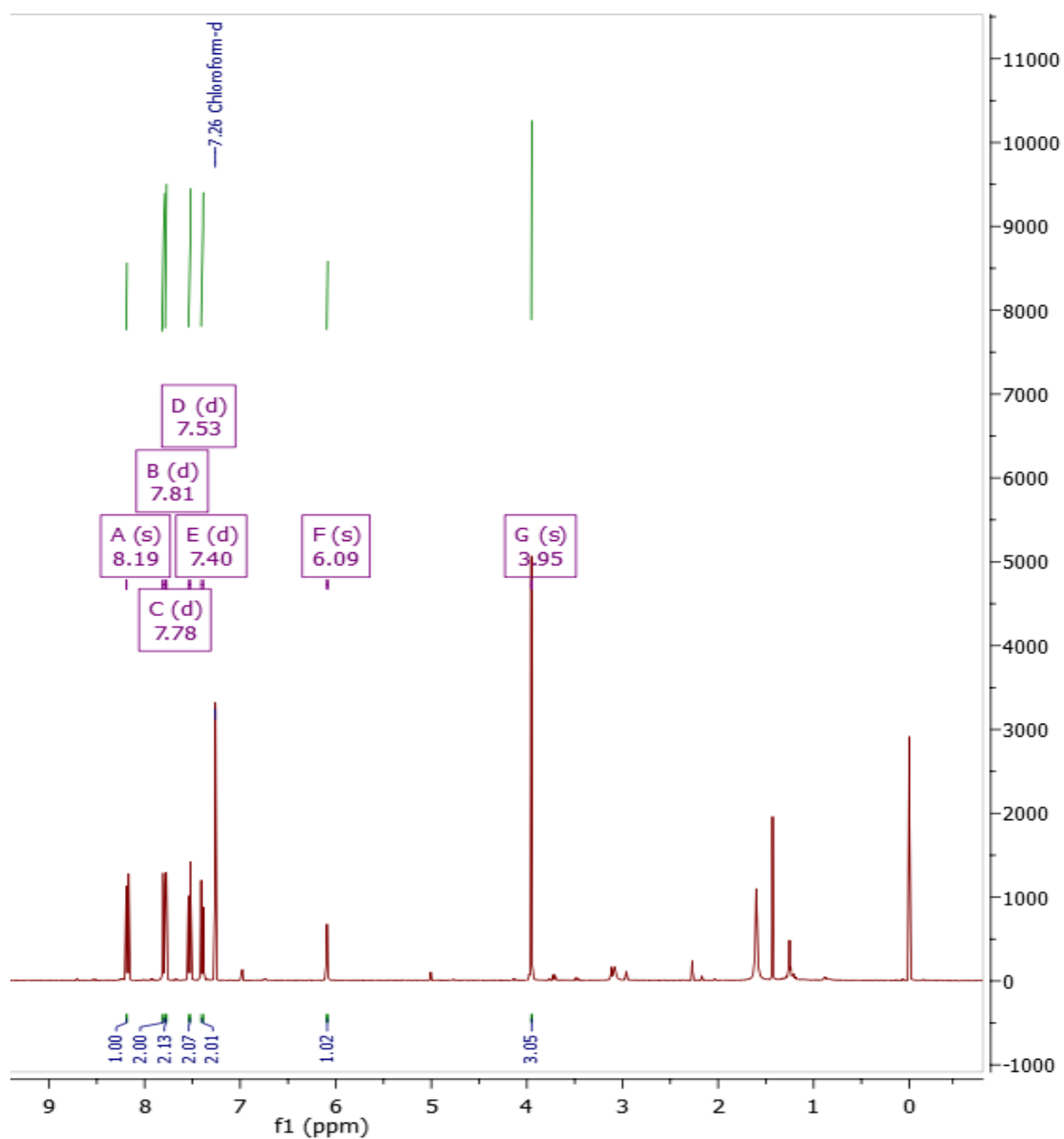
Espectro de RMN ^{13}C do composto **54f**.



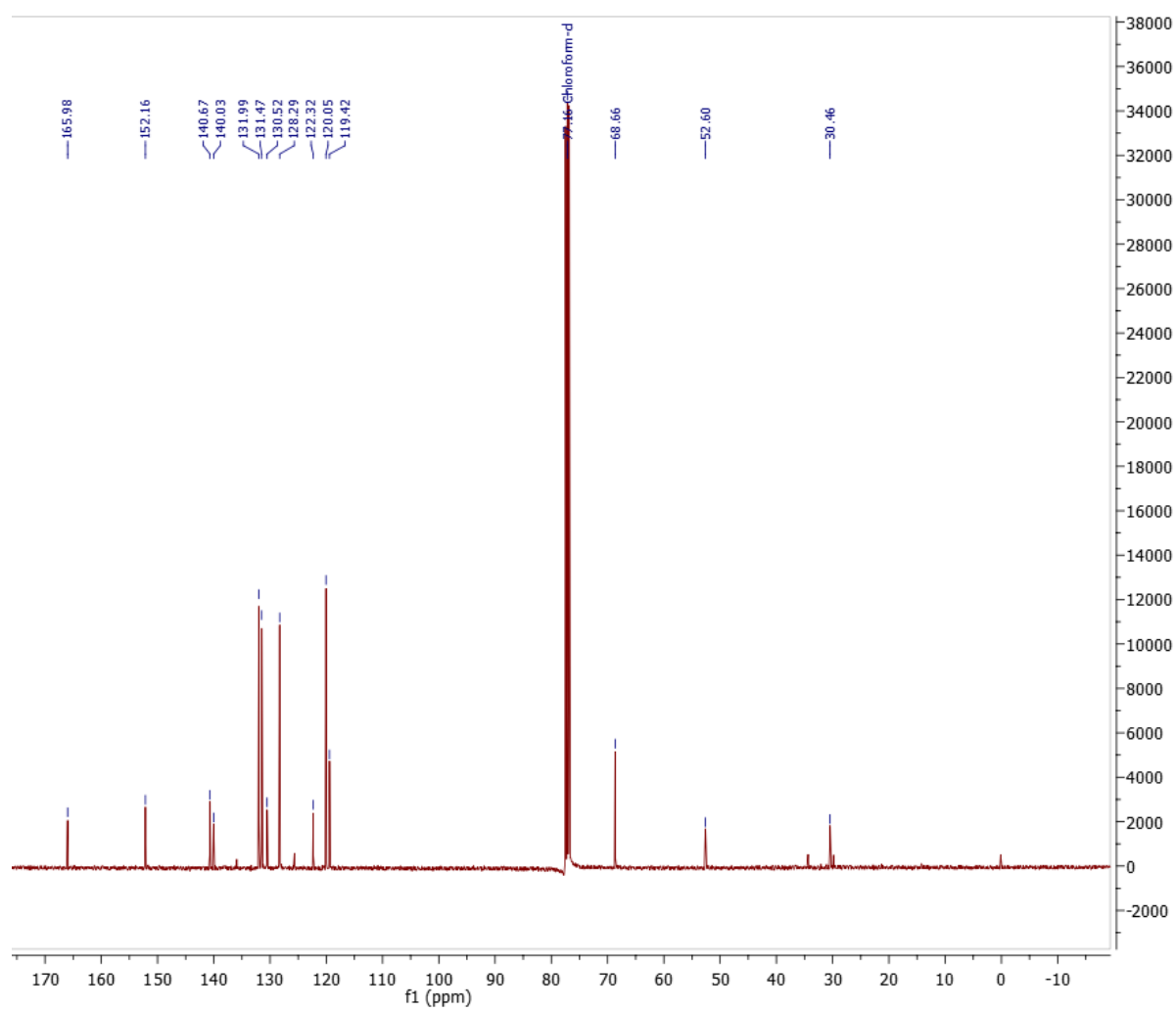
Espectro de RMN ^1H do composto **54g**.



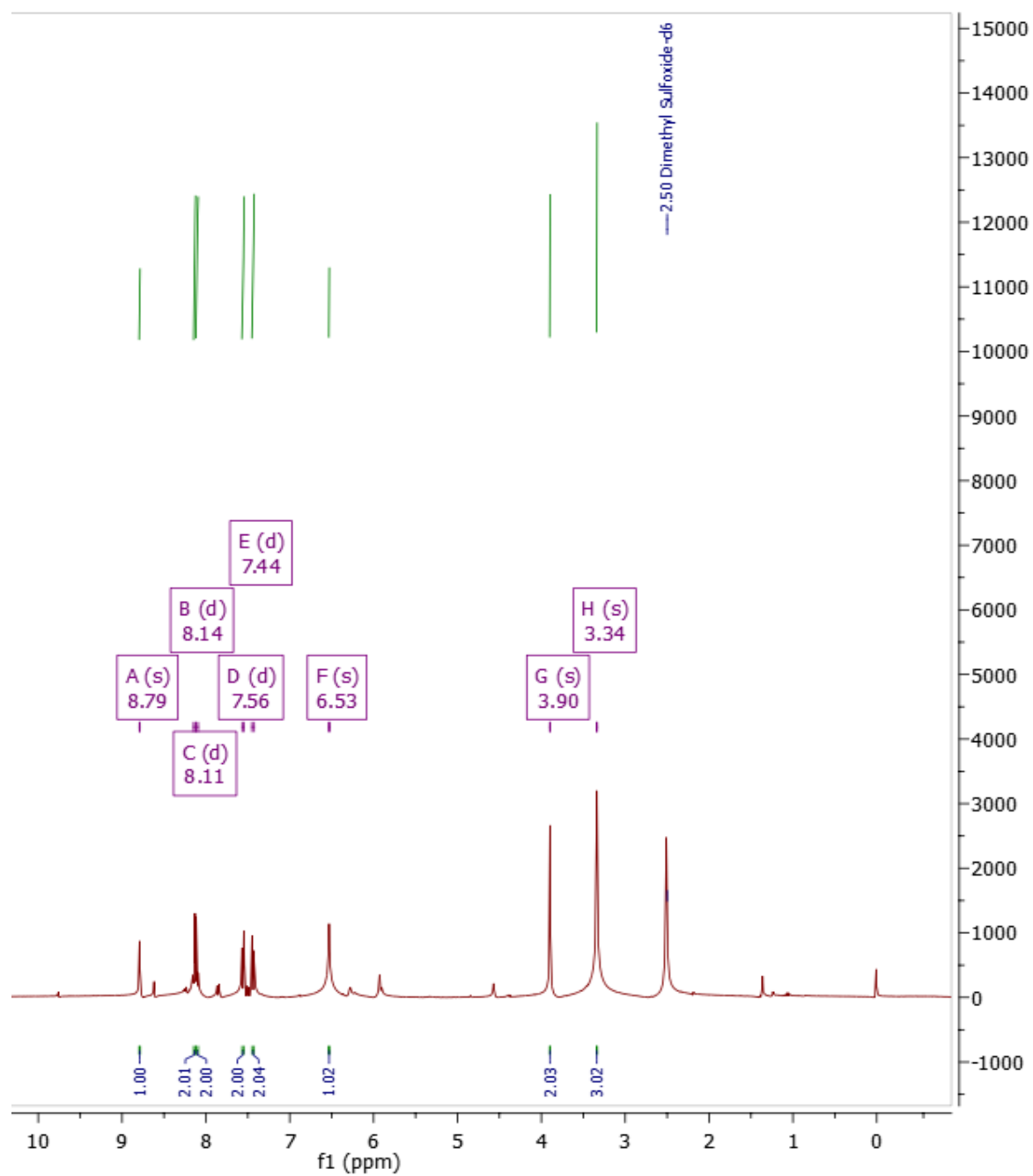
Espectro de RMN ^{13}C do composto **54g**.



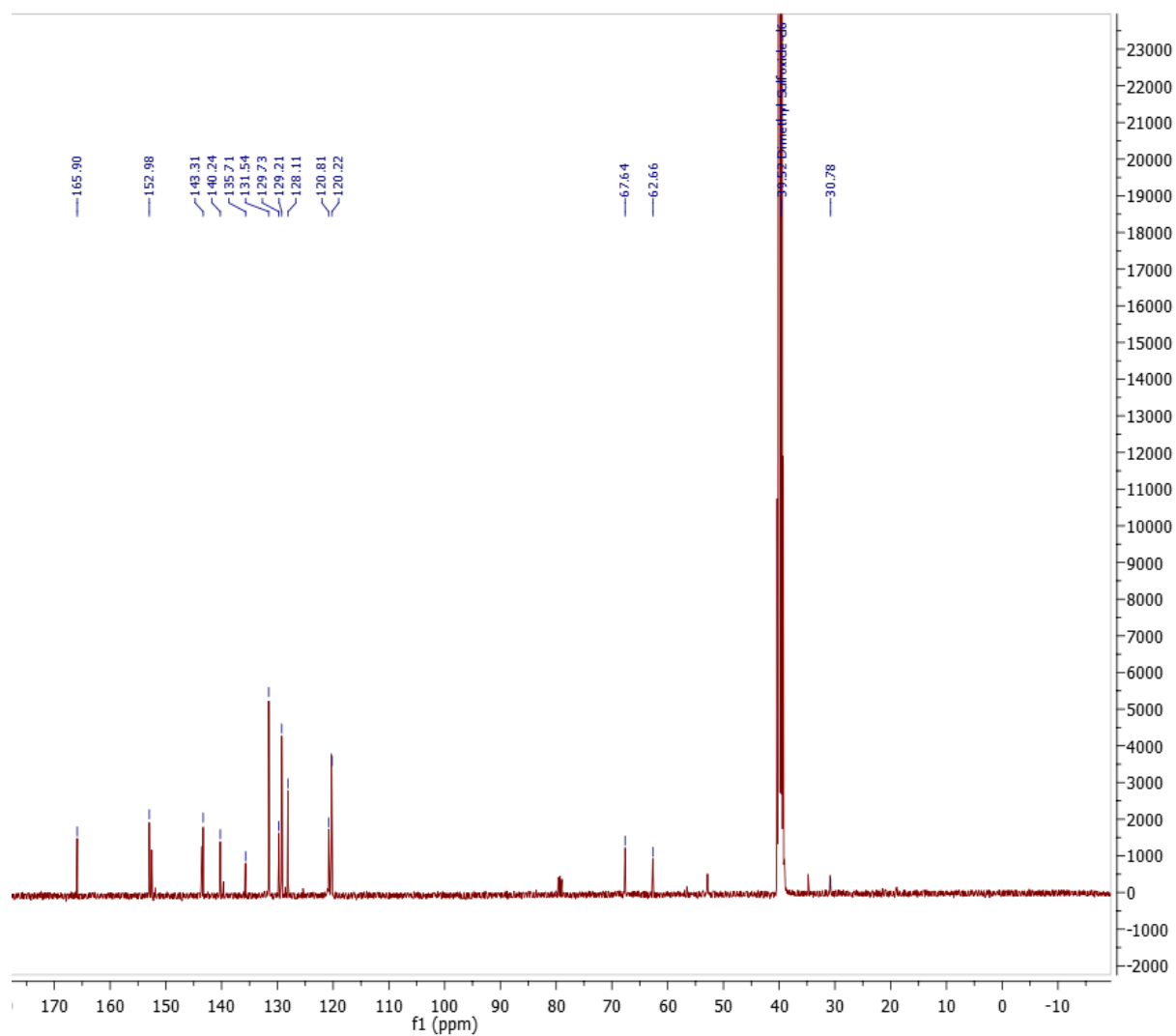
Espectro de RMN ¹H do composto **54h**.



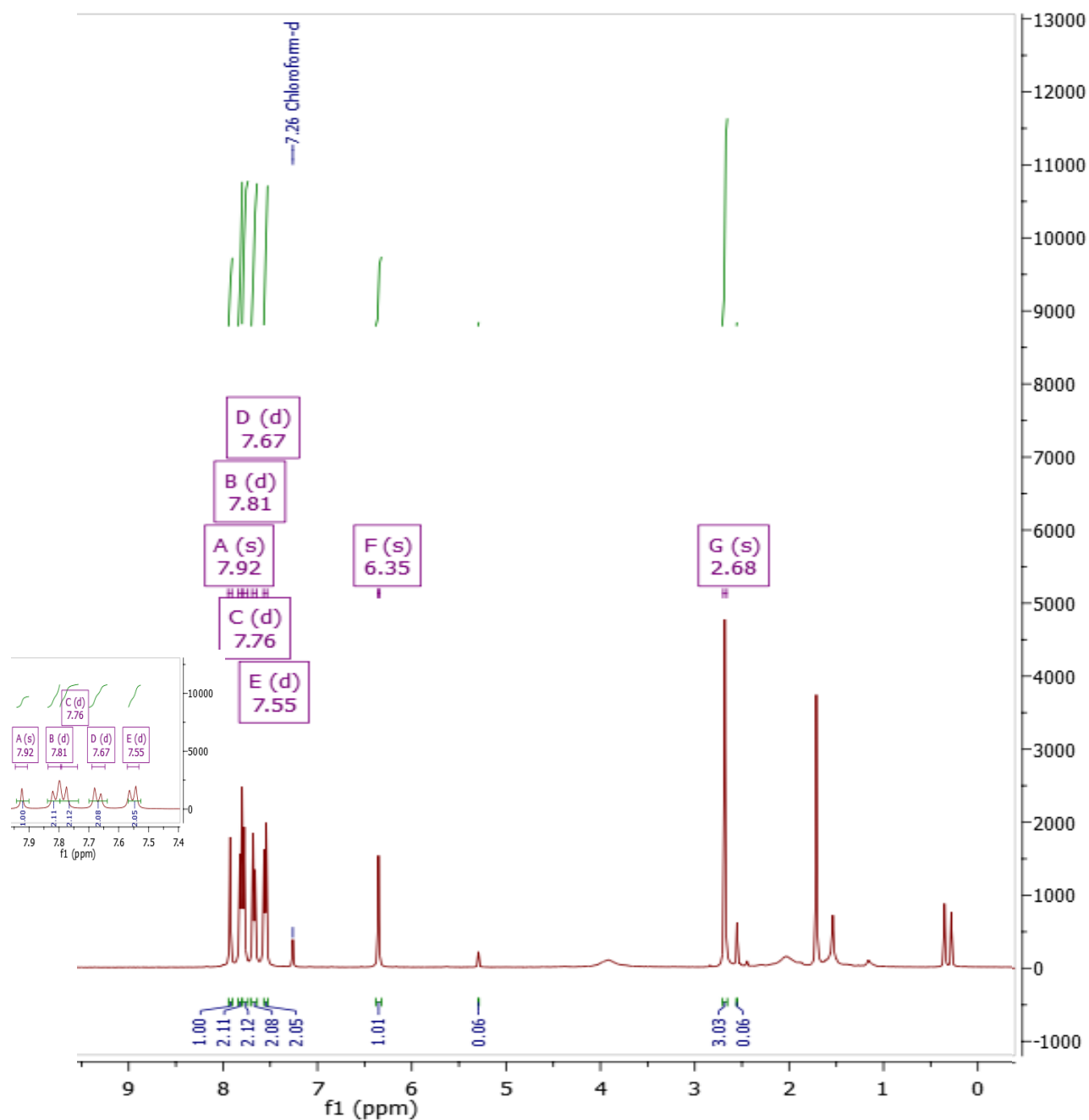
Espectro de RMN ^{13}C do composto **54h**.



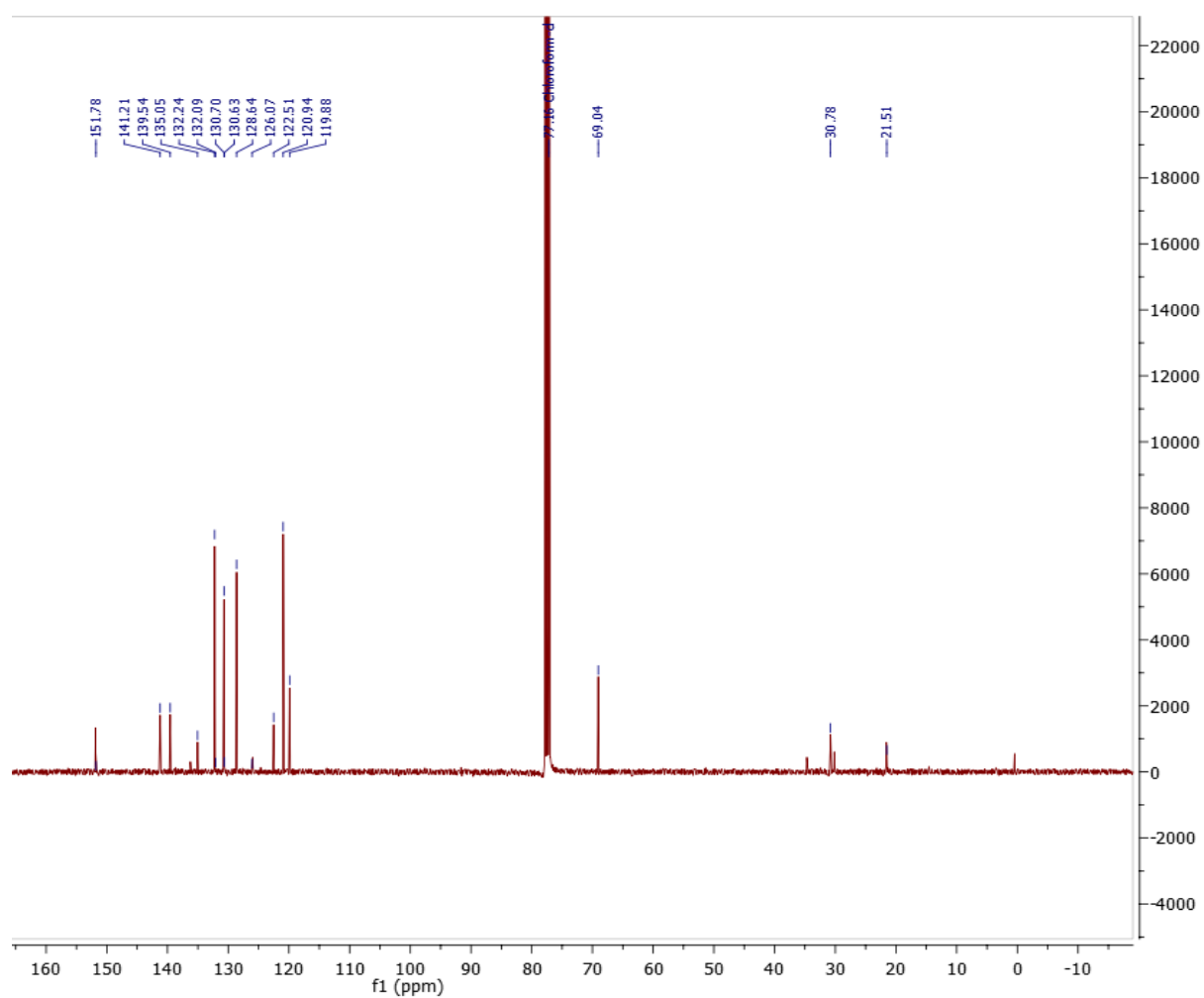
Espectro de RMN ^1H do composto **54i**.



Espectro de RMN ^{13}C do composto **54i**.



Espectro de RMN ^1H do composto **54j**.



Espectro de RMN ^{13}C do composto **54j**.