



Samuel Bento Ribeiro

**Síntese enantiosseletiva de aril(1-aril-1*H*-
1,2,3-triazol-4-il)metanóis por reações de
transferência assimétrica de hidrogênio
(ATH) catalisadas por rutênio**

Dissertação de mestrado

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

Orientadora: Prof^a. Camilla Djenne Buarque Muller
Coorientador: Prof. Guilherme da Silva Caleffi

Rio de Janeiro, abril de 2025



Samuel Bento Ribeiro

Síntese enantiosseletiva de aril(1-aril-1H-1,2,3 triazol-4-il)metanóis por reações de transferência assimétrica de hidrogênio (ATH) catalisadas por rutênio

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Química, do Departamento de Química pela PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo.

Profa. Camilla Djenne Buarque

Orientadora

Departamento de Química – PUC Rio

Prof. Guilherme da Silva Caleffi

Coorientador

Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais Walter Mors – UFRJ

Prof. Sergio Pinheiro

Instituto de Química – UFF

Prof. Maurício Moraes Victor

Instituto de Química – UFBA

Rio de Janeiro, 04 de abril de 2025

Todos os direitos reservados. A reprodução, total ou parcial, do trabalho é proibida sem a autorização da universidade, do autor e da orientadora

Samuel Bento Ribeiro

Graduou-se em Engenharia Química pela PUC-Rio (Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro) em 2023. Possui experiência com síntese – catálise assimétrica. Participou de eventos científicos e ganhou prêmio de melhor apresentação oral completa na Jornada da Pós-Graduação do Departamento de Química da PUC-Rio, em 2024.

Ficha Catalográfica

Ribeiro, Samuel Bento

Síntese enantiosseletiva de aril(1-aril-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanóis por reações de transferência assimétrica de hidrogênio (ATH) catalisadas por rutênio / Samuel Bento Ribeiro ; orientadora: Camilla Djenne Buarque Muller ; coorientador: Guilherme da Silva Caleffi. – 2025.

123 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (mestrado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2025.

Inclui bibliografia

1. Química – Teses. 2. Catálise assimétrica. 3. ATH. 4. Cicloadição 1,3-dipolar. 5. Fibrose cística. I. Muller, Camilla Djenne Buarque. II. Caleffi, Guilherme da Silva. III. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Química. IV. Título.

CDD: 540

Agradecimentos

Agradeço muito à minha mãe por me dar a oportunidade de estudar e me tornar uma pessoa melhor. Sou grato de verdade pela educação e pelo amor que sempre me deu, que foram fundamentais para me transformar em alguém determinado e trabalhador, assim como ela. Agradeço muito à minha irmã por ser a pessoa que sempre está comigo independente das questões que enfrentamos na vida. Agradeço de coração o carinho e preocupação. Sempre perguntando como foi meu dia e se já cheguei em casa. Agradeço também aos meus cachorros que faleceram que sempre estavam animando a nossa vida: Tuf, Aladin, Romeu e Carmelo, entre outros. À minha família (Tia Tiana, Tio Luiz, Raquel, Cesar, Paula), que sempre contribuiu para o bem-estar da minha mãe, da minha irmã e o meu. Agradeço a minha Tia Cris que vem acompanhando desde criança meu crescimento e me dando suporte com tudo.

Agradeço a todos os meus amigos da vida que se tornaram família: Vitória, Yanko, Gabriel, Luana, Gisele, Patrícia, Ianael, Bruno, Carol, Larissa, Ana Paula, Lucas, Natália, Thayanne, Júlia, Rachel, Fernando, João Pedro, Belfordroxo, Josué, Vinicius, Moyses, Eduardo, Luis Fhernando, Nalu, Nicolas, Bernardo, Guilherme, Nelci, Dani, Luiza.

Agradeço ao meu namorado Anderson, que é mais que amigo, e me encontrou há um ano, o cara que mais me atura reclamando e me faz pensar duas vezes antes de tomar uma atitude explosiva. Com certeza o agradeço pelo apoio diário e principalmente por me ensinar todo dia a agradecer a vida e ser uma pessoa mais leve. À minha Sogra Cosma, ao Luis e a Amanda por sempre me receberem da melhor forma possível. Ao Aslan pela companhia.

Aos meus amigos do LQB só gratidão mesmo: Marcos, João, Ju, Dai, Ale, Naiara, Leticia, Ian, Gabi, Willian, Gabriel, Natália, etc. Aos meus amigos do LabSint: Mariana, Priscila e Dayanne Christine por ajudarem durante a minha jornada e torná-la mais divertida. De novo agradeço a Rachel pelo companheirismo dentro e fora do laboratório.

Aos meus orientadores Camilla e Guilherme que a todo dia me ensinam a ser cada vez mais responsável e ter planejamento – ainda estou aprendendo.

Ao técnico Álvaro do RMN e a Sulamita do CG-MS e da coluna automática por toda a disposição e carinho. Aos membros da secretaria Marlene, Vinicius e Daniel pelo suporte desde a graduação. Aos professores da PUC-Rio que sempre estão me ajudando a evoluir como pessoa e profissional.

À Central Analítica, Departamento de Química da PUC-Rio e às agências de fomento CAPES, FAPERJ, CNPq e Carrefour.

Ao IPPN-UFRJ, que também possibilitou o desenvolvimento deste trabalho.

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

Que a abundância entre na nossa vida de maneiras surpreendentes e extraordinárias!!

Resumo

Ribeiro, Samuel Bento; Müller, Camilla Djenne Buarque. **Síntese enantiosseletiva de aril(1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanóis por reações de transferência assimétrica de hidrogênio (ATH) catalisadas por rutênio.** Rio de Janeiro, 2025. 124p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Em trabalhos prévios realizados pelo grupo de pesquisa Labsint, foram sintetizados compostos racêmicos contendo o arcabouço (aril-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanóis **1a-i**, os quais demonstraram atividade biológica promissora contra a fibrose cística.

Além disso, após a separação dos enantiômeros por HPLC preparativo com coluna quiral, observou-se que um dos enantiômeros apresentou uma atividade biológica superior à da mistura racêmica, enquanto o outro se mostrou inativo. Portanto, este trabalho teve como objetivo desenvolver um método para a síntese enantiosseletiva dos aril(1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanóis **1a-j**, sendo que o composto **1j** foi obtido e caracterizado pela primeira vez. A estratégia adotada baseou-se em reações de cicloadição para a formação dos precursores aril(1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanonas **4a-h**, a partir da reação entre arilazidas **3a-c** e enamionas **73**, geradas *in situ* a partir de acetofenonas comerciais **2a-h**. O reagente dimetilformamida dimetilacetil (DMF-DMA) foi empregado como um agente essencial na síntese da aril(1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanonas **4** e como solvente da reação, resultando em rendimentos na faixa de 39% a 88%. Na etapa seguinte, foi desenvolvido um método de redução enantiosseletiva das arilmetanonas **4**, por meio de reações de transferência assimétrica de hidrogênio (ATH), catalisadas por complexos de rutênio do tipo Noyori-Ikariya. Observou-se que a razão enantiomérica (e.r.) é fortemente influenciada por efeitos estereoeletrônicos, especialmente pelas interações intermoleculares C-H... π e ligações de hidrogênio. Como resultado, foi obtida uma razão enantiomérica máxima de 97:3 para substratos contendo substituintes doadores de densidade eletrônica fortes ou moderados, com rendimentos variando de 37% a 99%.

Palavras-chave:

Catálise assimétrica; ATH; cicloadição 1,3-dipolar; Fibrose cística

Abstract

Ribeiro, Samuel Bento; Müller, Camilla Djenne Buarque (Advisor). **Ru-catalyzed Enantioselective synthesis of aryl(1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methanols by Asymmetric Transfer Hydrogen (ATH)**. Rio de Janeiro, 2025. 124p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

In previous studies conducted by the Labsint research group, racemic compounds containing the (aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methanol scaffold **1a–i** were synthesized, which demonstrated promising biological activity against cystic fibrosis. Furthermore, after chiral resolution—separation of the enantiomers by chiral chromatography—it was observed that one of the enantiomers exhibited superior biological activity compared to the racemic mixture, while the other proved to be inactive. Therefore, the aim of this work was to develop a method for the enantioselective synthesis of aryl(1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methanols (compounds **1a–j**), with compound **1j** being obtained and characterized for the first time. The adopted strategy was based on cycloaddition reactions to form the aryl(1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ketone precursors **4a–h**, from the reaction between aryl azides **3a–c** and enaminones **73**, generated *in situ* from commercially available acetophenones **2a–h**. The reagent dimethylformamide dimethyl acetal (DMF-DMA) was employed as an essential agent in the synthesis of the aryl(1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ketones **4** and as the reaction solvent, resulting in yields ranging from 39% to 88%. In the subsequent step, a method for the enantioselective reduction of arylmethanone ketones **4** was developed by means of asymmetric transfer hydrogenation (ATH) reactions, catalyzed by Noyori-Ikariya-type ruthenium complexes. It was observed that the enantiomeric ratio (e.r.) is strongly influenced by stereoelectronic effects, especially by intermolecular C–H \cdots π interactions and hydrogen bonding. As a result, a maximum enantiomeric ratio of 97:3 was obtained for substrates bearing strong or moderately electron-donating substituents, with yields ranging from 37% to 99%.

Keywords:

Asymmetric catalysis; ATH; 1,3-dipolar cycloaddition; cystic fibrosis

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	2
2 OBJETIVO	7
2.1 OBJETIVO GERAL.....	7
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	7
3 JUSTIFICATIVA E ESTRATÉGIA	9
4 REVISÃO DA LITERATURA	11
4.1 SÍNTESE DE ARIL(1-ARIL-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METANONAS	11
4.2 REDUÇÃO ENANTIOSELETIVA DE ARIL HETEROARIL CETONAS	16
4.2.1 Uso organosilanos combinados a ligantes da família SECPHOS	16
4.2.2 Uso do método de redução Corey-Bakshi-Shibata (CBS)	18
4.2.3 Uso de Hidrogenação Assimétrica (AH) ou Transferência Assimétrica de Hidrogênio (ATH)	19
4.3 ALQUINILAÇÃO ENANTIOSELETIVA DE ALDEÍDOS.....	29
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS.....	31
5.1.1 Síntese das arilazidas	4.
5.1.2 Síntese de aril(1-aril-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanonas	2
5.1.3 Síntese dos aril(1-aril-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanóis (1).....	36
5.2 DISCUSSÃO DA CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS	50
5.2.1 Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C	50
6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	60
7 EXPERIMENTAL	61
7.1 MATERIAIS E MÉTODOS	61
7.2 PROCEDIMENTOS PARA A SÍNTESE DOS COMPOSTOS.....	61
7.2.1 Procedimento geral para a síntese das arilazidas	4
7.2.2 Procedimento para a síntese da enaminona 1-(4-bromfenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (73).....	62

7.2.3 Procedimento para a síntese de aril(1- <i>aril-1H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanonas 2 via enaminona.....	63
7.2.4 Procedimento geral para a síntese de aril(1- <i>aril-1H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanonas 2	64
7.2.5 Procedimento para a síntese de 4-(2-bromobenzoil)-1-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 3-óxido (75).....	67
7.2.6 Procedimento geral para a síntese de aril(1- <i>aril-1H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanóis 1	67
8 REFERÊNCIAS.....	72
9 ANEXO.....	77
9.1 CÓPIAS DOS ESPECTROS DE RMN	77
9.1.1 Síntese das arilazidas 4	77
9.1.2 Síntese da enaminona 73	80
9.1.3 Síntese das aril(1- <i>aril-1H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanonas 2	81
9.1.4 Síntese das aril(1- <i>aril-1H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanóis 1	91
9.2 CÓPIAS DOS CROMATOGRAMAS	102

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Aplicações do grupamento triazólico.....	2
Figura 2. Triazóis bioisósteros de amidas.....	3
Figura 3. Funcionamento normal e anormal do transporte de íons.....	4
Figura 4. Trikafta e sua composição.....	5
Figura 5. a) Compostos com atividade biológica para mutação CFTR F508del e b) Resolução dos enantiômeros do composto 1c	6
Figura 6. Representação ORTEP da estrutura de (<i>R</i>)- 1c com elipsoides térmicos desenhados com nível de probabilidade de 30%.....	6
Figura 7. Representações estruturais e numeração dos compostos aril(1- <i>aril-1H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanóis 1a-j propostos neste trabalho.....	7
Figura 8. Fluxograma de decisão da rota mecanística.....	20
Figura 9. Possíveis estados de transição hidrogenação assimétrica.....	21
Figura 10. Catalisadores do tipo Noyori-Ikariya.....	22
Figura 11. Energia de estabilização dos regioisômeros 1,4 e 1,5-disubstituídos-1,2,3-triazóis.....	35
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 1j	43
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4a	50
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 2a	51
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2a	52
Figura 16. Espectro RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2b	53
Figura 17. Espectro RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2c	54
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 1a	55
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 1a	56
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 76	57
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1a - remoção <i>N</i> -óxido.....	58
Figura 22. Espectros sobrepostos de IV dos compostos 2a , 75 e 76	58
Figura 23. Principais bandas do IV dos compostos 2a , 75 e 76	59

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Análise retrossintética para a obtenção de aril(1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanóis 1	10
Esquema 2. a) Tautômeros do 1,2,3-triazol; b) Tautômeros do 1,2,4-triazol.....	11
Esquema 3. a) Obtenção de triazóis a partir de 2-diazo-1-feniletan-1-ona (7) e 1-fenil-2-(fenilamino)etan-1-ona (6); b) Obtenção de triazóis a partir de 2-diazo-1,1,1-trifluoroetano (10) e organoisociano (9).....	12
Esquema 4. Intermediários propostos para a obtenção de 1,2,3-triazóis 15 através da reação multicomponente entre cetonas, anilinas e tosilhidrazona.....	13
Esquema 5. Método para obtenção de triazóis via <i>click chemistry</i>	14
Esquema 6. a) Obtenção do composto 2 a partir da reação entre alcóois propargílicos 19 e arilazida 4 ; b) Obtenção do composto 2 através da reação entre enaminonas 20 e arilazidas 4 ; c) Obtenção do composto 2 a partir da reação entre enaminona 21 e tosil azida 22	15
Esquema 7. Redução assimétrica de aril (het)aril cetona com o uso de organosilanos.....	17
Esquema 8. Síntese do catalisador oxazaborolidina 35	18
Esquema 9. Aplicação do método CBS em aril (het)arilcetonas.....	19
Esquema 10. Ciclo catalítico proposto para reação de ATH.....	23
Esquema 11. Redução de ATH em derivados de aril (het)aril cetonas publicado por Taichiro Touge e col.....	24
Esquema 12. a) Redução ATH direta de derivados aril-het(aril) cetonas; Redução ATH passando por intermediário <i>N</i> -óxido-piridina.....	25
Esquema 13. Trabalho de redução de aril heteroaril cetonas por reações de ATH, utilizando grupo <i>orto</i> -removível publicado por Yigang Fu e col., 2018.....	26
Esquema 14. Trabalho de reações ATH em aril (het)aril cetonas pulicado por Marin Wills e col.....	28
Esquema 15. Síntese enantiosseletiva de 66 por alquilinação enantiosseletiva de aldeídos.....	30
Esquema 16. Síntese das arilazidas 4a-c	31
Esquema 17. a) Mecanismo para síntese do intermediário sal de diazônio; b) Mecanismo proposto síntese aril azida 4 - via intermediário zwitteriônico.....	32

Esquema 18. Síntese dos derivados aril(1-aril-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanonas 2a-j	33
Esquema 19. a) Síntese da enaminona 73 ; b) Síntese do composto 2d	34
Esquema 20. a) Formação do íon imínio e metóxido; b) Formação do intermediário enaminona <i>in situ</i> ; c) Formação 4-acil-1,2,3-triazol 2	35
Esquema 21. Esquema geral reação na síntese racêmica dos compostos 1a-j	37
Esquema 22. Escopo da reação de ATH para obtenção de 1a-k	42
Esquema 23. Reação de ATH de 4-benzoil-1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-3-óxido (75).....	45
Esquema 24. Estratégia de redução direta versus estratégia empregando grupo <i>orto</i> removível <i>N</i> -óxido.....	46
Esquema 25. Ciclo catalítico proposto para reação de ATH 2a catalisada por Ru(II).....	47
Esquema 26. Determinação da configuração absoluta e alfa D.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização dos parâmetros [H], tempo e temperatura na reação de ATH de 2a^a	38
Tabela 2. Otimização do solvente na ATH de 2a^a	39
Tabela 3. Otimização do catalisador na ATH de 2a^a	40
Tabela 4. Avaliação do uso de aditivos na ATH de 2a^a	41
Tabela 5. Otimização da inserção do grupo <i>N</i> -óxido ^a	44
Tabela 6. Otimização da remoção do grupo <i>N</i> -óxido.....	45
Tabela 7. Resumo dos dados gerais e cristalográficos, coleta de dados de intensidade e refinamento da estrutura para o composto (<i>R</i>)- 1c	110

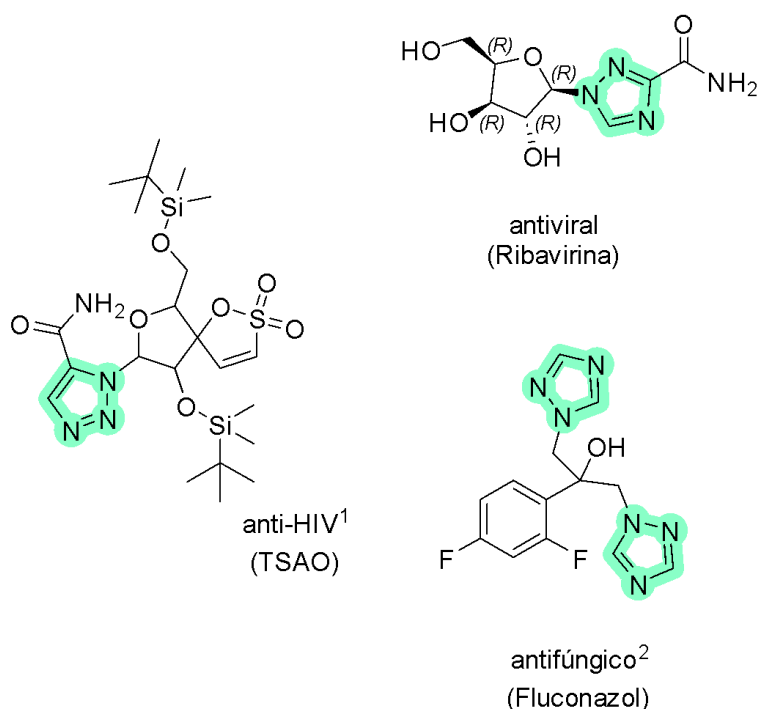
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RMN ¹³C	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear ¹³ C
RMN ¹H	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear ¹ H
Ac	Grupo acetil
AH	Hidrogenação Assimétrica
ATH	Transferência Assimétrica de Hidrogênio
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de
Superior	Nível
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e
Tecnológico	
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance</i>
DCE	1,2-Dicloroetano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
FAPERJ	Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à
	Pesquisa do
	Estado do Rio de Janeiro
IC₅₀	Concentração Inibitória 50%
MW	Micro-ondas
Ph	Grupo aril
THF	Tetraidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anidrido trifluoroacético
UHP	Peróxido de hidrogênio-Uréia

1 INTRODUÇÃO

A química medicinal abrange uma ampla variedade de moléculas com potencial atividade biológica, caracterizadas por diferentes grupos funcionais, substituintes e arcabouços estruturais. Entre eles, os heterociclos ganham destaque por sua presença frequente em substâncias bioativas, especialmente os heterociclos nitrogenados, que são bastante estudados devido à sua versatilidade e importância em fármacos.¹ Dentro desse grupo, os heterociclos triazólicos, com sua estrutura de anel contendo três átomos de nitrogênio, despertam interesse por sua elevada capacidade de funcionalização, além de apresentarem propriedades físico-químicas e biológicas favoráveis. Essas características tornam os triazóis promissores candidatos na busca por novos agentes terapêuticos, consolidando sua importância na química medicinal e na síntese orgânica. Exemplos notáveis do uso desse núcleo estão presentes em fármacos como ribavirina, TSAO-T e fluconazol (**Figura 1**).^{1, 2, 3}

Figura 1. Aplicações do grupamento triazólico

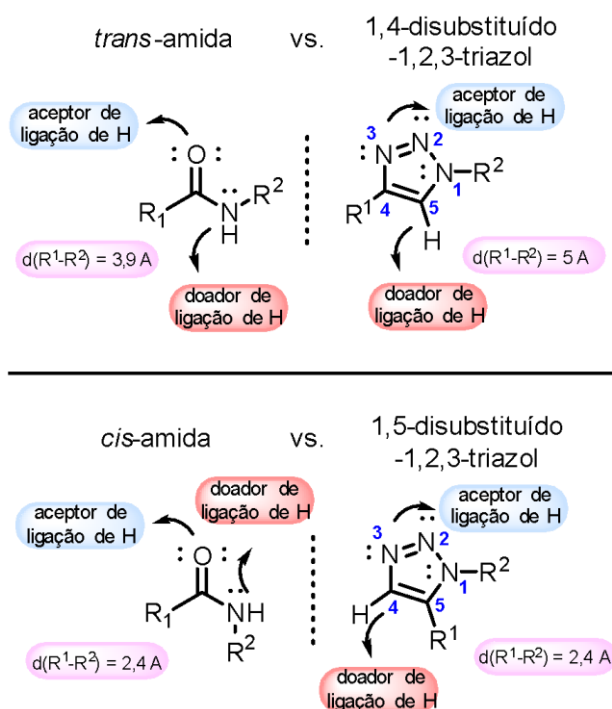


Os heterociclos triazólicos têm ganhado destaque na síntese de novos fármacos, em parte por atuarem como bioisómeros de amidas — devido às semelhanças em propriedades físicas e químicas, como topologia, distância entre átomos e tipos de interação. Estas características contribuem para que os triazóis sejam amplamente explorados na química medicinal.⁶¹ Como se pode observar na **Figura 2**, a amida possui um grupo funcional carbonila com pares de elétrons não ligantes, que atuam como uma base de Lewis. Da mesma forma, no anel triazólico, os nitrogênios nas posições 2 e 3 apresentam essa mesma propriedade.

No entanto, o nitrogênio na posição 1 não atua como base de Lewis, pois seu par de elétrons está envolvido na deslocalização eletrônica do anel, contribuindo para a sua aromaticidade. Já o efeito de doação de ligação de hidrogênio na amida está contido na parte N-H; de forma análoga, no anel triazólico observa esse efeito na ligação C-H (**Figura 2**).⁴

Além disso, os triazóis são considerados uma estrutura privilegiada devido a características como rigidez, alta estabilidade em condições *in vivo* e sua ampla presença como grupo farmacofórico em diversas classes de fármacos. Ademais, atuam como *linkers*, ou seja, espaçadores que conectam outros grupos farmacofóricos, ampliando ainda mais sua importância na química medicinal. No contexto da síntese orgânica, os triazóis também se destacam por possuírem um arcabouço acessível, uma vez que há uma diversidade de rotas sintéticas disponíveis para sua obtenção.⁵⁻⁷

Figura 2. Triazóis bioisósteros de amidas



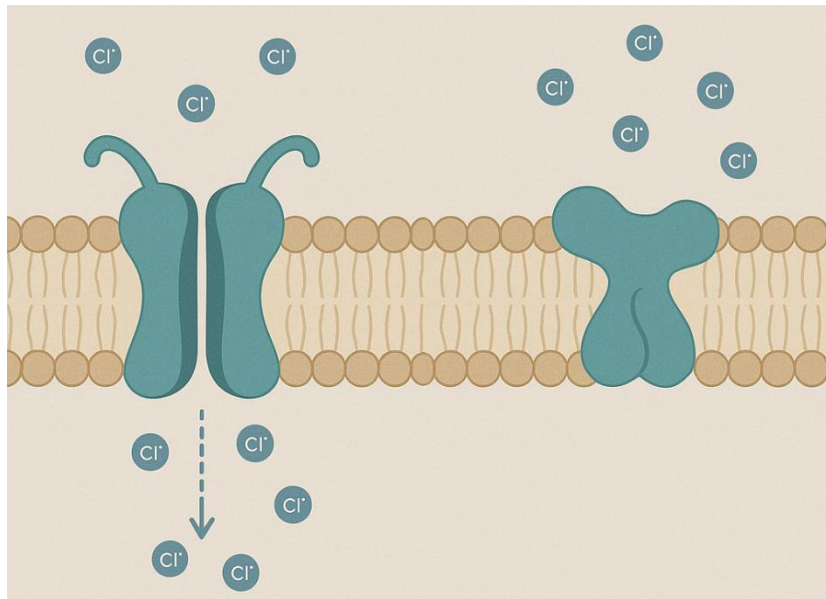
Fonte: adaptado de Jurgen Bachl et al, 2014.⁴

A fim de explorar o potencial dos derivados triazólicos no tratamento da fibrose cística, é fundamental compreender qual o fármaco atualmente disponível para a doença e de que forma esses novos compostos poderiam se integrar ou oferecer alternativas terapêuticas.

A fibrose cística é uma doença genética causada principalmente por mutações no gene que codifica a proteína CFTR (do inglês *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) que desempenha um papel fundamental na regulação do transporte de íons para dentro e fora das células (**Figura 3**). Quando a CFTR apresenta falhas na síntese ou no transporte, ocorrem diversas complicações no organismo, como a produção de secreções espessas,

que podem resultar em problemas respiratórios, infecções pulmonares recorrentes, além de dificuldades no ganho de peso e no crescimento.⁸

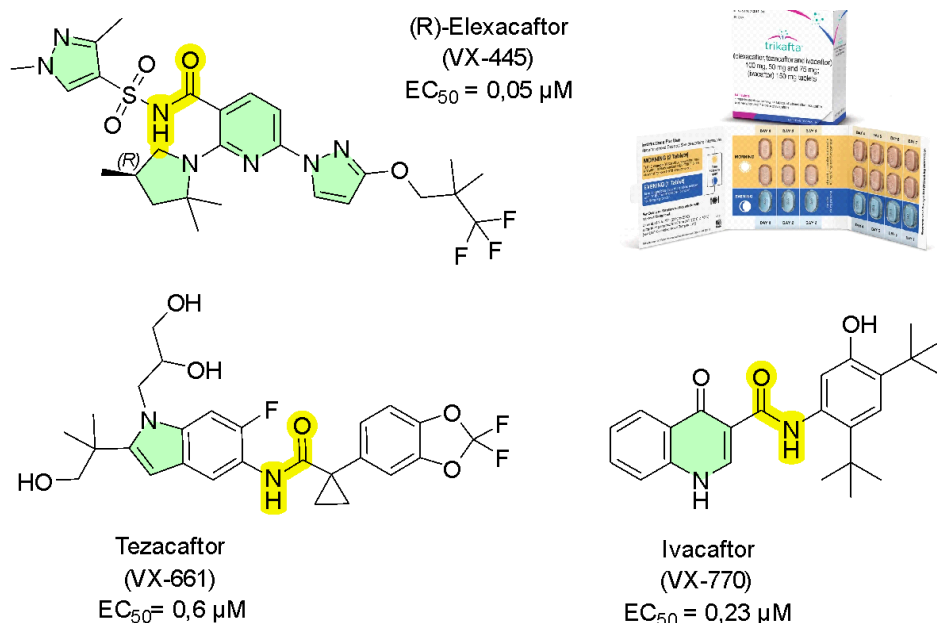
Figura 3. Funcionamento normal e anormal do transporte de íons



Fonte: Imagem gerada por IA.

Atualmente, o Trikafta® segue sendo um dos fármacos mais promissores no tratamento da fibrose cística, que possui em sua formulação a combinação de três compostos: elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor (**Figura 4**).^{9,10} Como medida da potência de um composto tem-se um valor de concentração efetiva 50% (EC_{50}), que representa a concentração do composto necessária para produzir 50% do efeito máximo observado. Cada componente do trikafta apresenta um valor de EC_{50} de 0,05 mg/L (0,084 μ M), 0,31 mg/L (0,6 μ M) e 0,09 mg/L (0,23 μ M), respectivamente, sendo estes valores relacionados com a capacidade de restauração da função da proteína CFTR – mutação mais prevalente da doença (F508del). No entanto, o custo do tratamento com este fármaco é superior a US\$ 300.000,00 dólares por ano, inacessível para a grande maioria dos pacientes (**Figura 4**).^{11,12,13} Dessa forma, se faz necessária a busca por novas alternativas para o tratamento da fibrose cística.

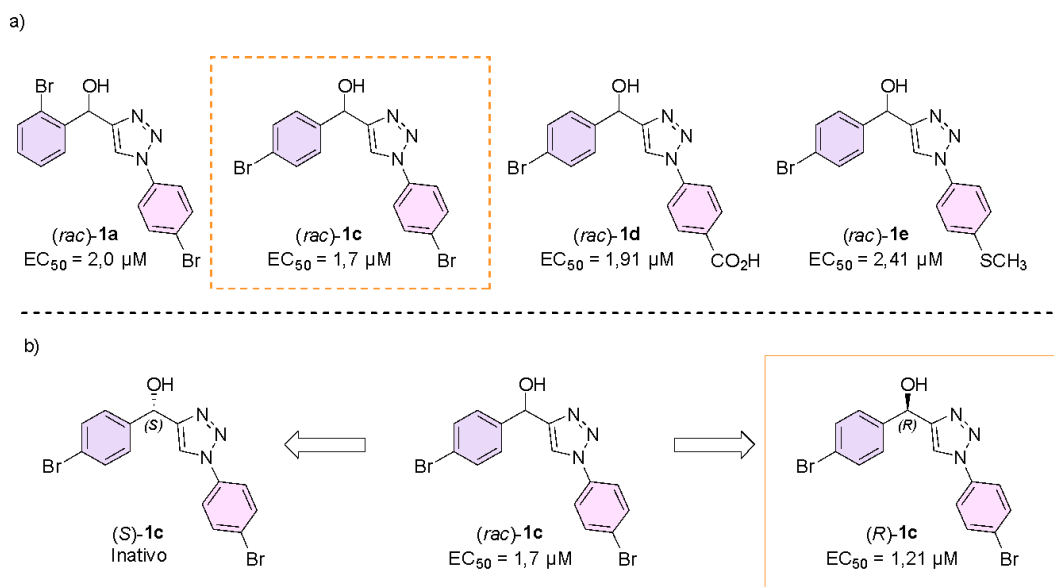
Figura 4. Trikafta e sua composição



Note que todos os componentes do Trikafta® (**Figura 4**) possuem em sua estrutura grupos amida (destacados em amarelo), que atuam como bioisósteros de anéis triazólicos, além de uma série de heterociclos nitrogenados (destacados em verde). Essa característica reforça a relevância da síntese de compostos baseados em heterociclos nitrogenados, uma vez que esses grupos desempenham um papel fundamental como farmacóforos, sugerindo seu potencial para a atividade biológica para fibrose cística.

Nosso grupo de pesquisa, o Laboratório de Síntese Orgânica (LabSint, PUC-Rio), tem feito esforços para encontrar novos compostos com atividade biológica para o tratamento da fibrose cística. Após uma triagem de diversas moléculas com diferentes arcabouços estruturais, os derivados aril(1-*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanóis **1**, mostraram-se promissores visto que quatro compostos desta classe demonstraram elevada potência biológica. A seguir são mostradas suas estruturas e respectivos valores de EC_{50} (**Figura 5a**). É possível observar que o composto **1c** exibiu o melhor desempenho, com valor de $EC_{50} = 1,7 \mu\text{M}$, indicando seu potencial como candidato para o tratamento da doença.

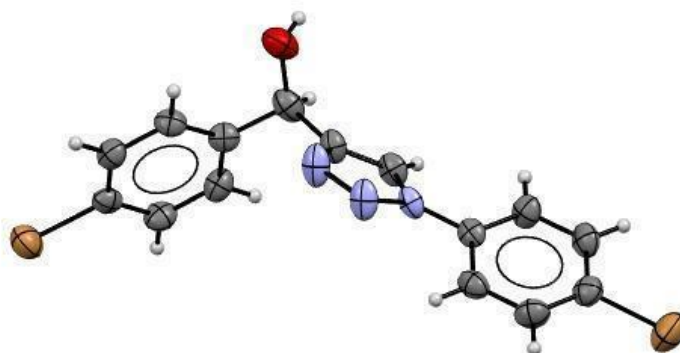
Figura 5. a) Compostos com atividade biológica para mutação CFTR F508del e b) Resolução dos enantiômeros do composto **1c**



A resolução do racemato **1c** foi realizada através do uso HPLC preparativo com coluna quiral. Em seguida, a avaliação dos enantiômeros obtidos mostrou que o enantiômero *S* é inativo (EC₅₀ >50 μM), enquanto o *R* mostrou um valor de EC₅₀ igual a 1,21 μM, menor do que o observado para mistura racêmica.

A configuração absoluta do eutômero foi determinada por difração de raios-X, conforme a representação ORTEP (do inglês *Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot* (**Figura 6**)). Portanto, se mostra importante o desenvolvimento de métodos sintéticos que permitam a obtenção enantiosseletiva deste composto.

Figura 6. Representação ORTEP da estrutura de *(R)*-**1c** com elipsoides térmicos desenhados com nível de probabilidade de 30%

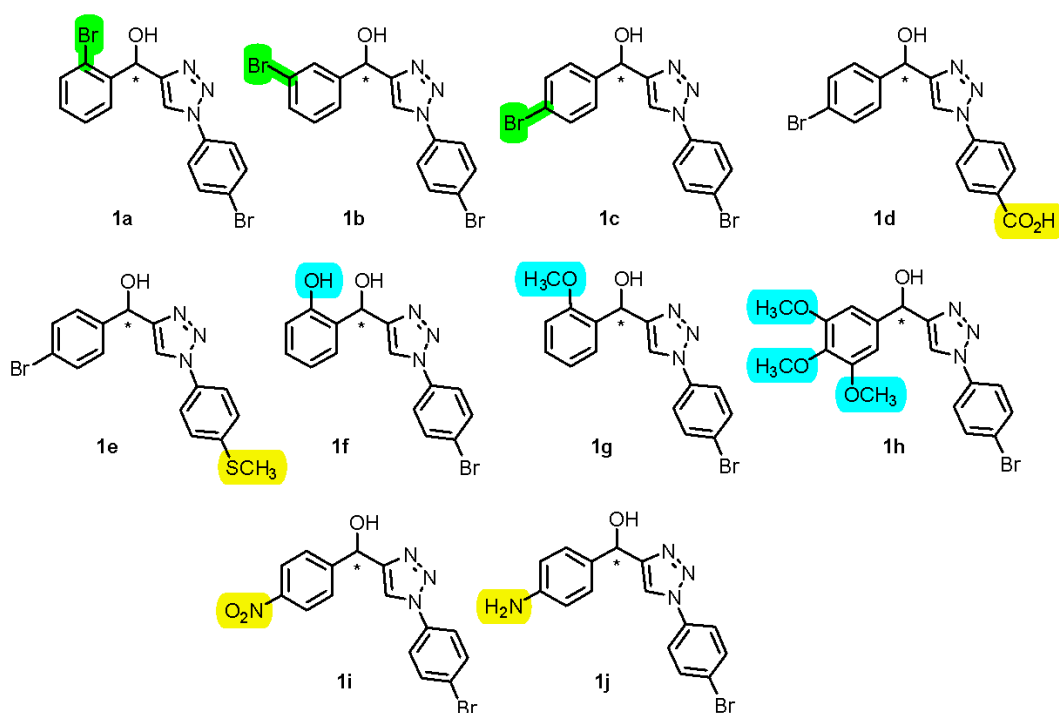


2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver um método sintético catalítico para obtenção enantiosseletiva de aril(1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metanóis **1a-j**, baseado em reações de transferência assimétrica de hidrogênio (ATH) catalisadas por complexos quirais do tipo Noyori-Ikariya (**Figura 7**).

Figura 7. Representações estruturais e numeração dos compostos aril(1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metanóis **1a-j** propostos neste trabalho



2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1. Estabelecer uma condição catalítica ideal para as reações de transferência assimétrica de hidrogênio (ATH) por meio da otimização de parâmetros reacionais, visando a síntese enantiosseletiva de todos dos compostos com arcabouço aril(1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metanol **1a-j**, sendo o composto **1b** sem precedentes na literatura.

2.2.2 Investigar de forma sistemática o impacto de diferentes substituintes, que promovem efeitos estéricos e eletrônicos, presentes nos compostos **1a-j**.

2.2.3 Determinar experimentalmente a configuração do enantiômero formado.

2.2.4 Realizar a avaliação da atividade biológica dos compostos sintetizados com colaboradores.

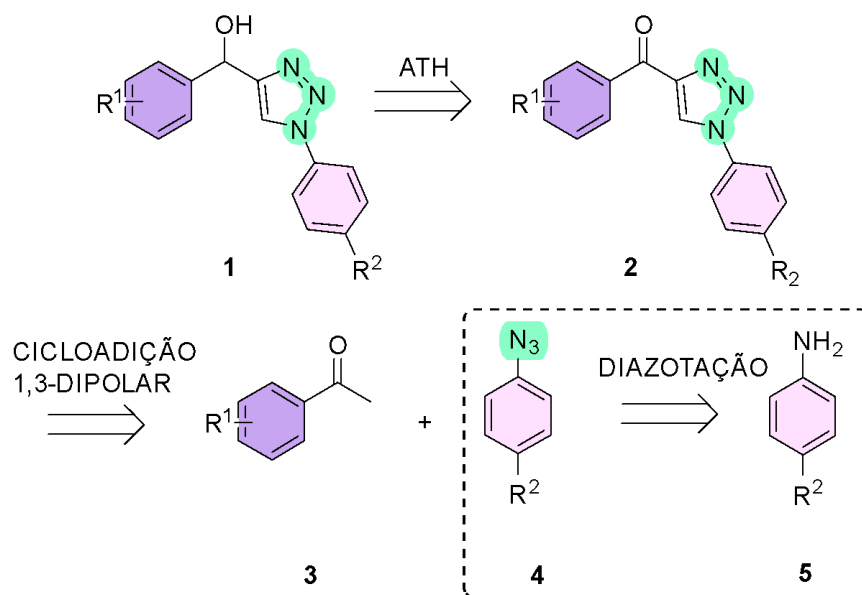
3 JUSTIFICATIVA E ESTRATÉGIA

Até onde sabemos, não foi reportado na literatura um método catalítico para a redução enantiosseletiva utilizando reações de transferência assimétrica de hidrogênio (ATH) de aril(1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanonas **2**. Estes compostos, precursores de **1**, foram sintetizados na forma de racemato pelo nosso grupo de pesquisa, o Labsint e já demonstraram atividade biológica contra a doença fibrose cística (**Figura 5**).

A resolução do (*rac*)-**1c** por HPLC preparativo e a subsequente avaliação biológica mostraram resultados promissores. O enantiômero (*R*)-**1c** apresentou um valor de EC₅₀ 29% menor que o da mistura racêmica. Embora a diferença no valor de EC₅₀ seja pequena, essa variação pode resultar em mudanças significativas na concentração necessária para a dosagem e no potencial terapêutico do composto. Além disso, o enantiômero (*S*)-**1c** ainda não foi completamente estudado, podendo não ser apenas inativo, mas também apresentar algum efeito tóxico.

Diante disso, surge o interesse em realizar a síntese enantiosseletiva dos compostos aril(1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanóis **1** - que já demonstraram potencial biológico na forma racêmica – assim como de novos derivados, com o objetivo de avaliar a atividade biológica dos enantiômeros puros. Neste contexto, o desenvolvimento de um novo método de redução enantiosseletiva de compostos com esqueleto aril (hetero)aril cetona também se faz necessário (**Esquema 1**). O intuito é tornar a síntese desses compostos mais versátil, possibilitando o uso de diversos materiais de partida comerciais, além dos já descritos na literatura.

A estratégia sintética para a obtenção dos compostos aril(1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanóis **1**, envolve a redução enantiosseletiva das cetona **2**, utilizando como etapa chave uma transferência assimétrica de hidrogênio (ATH). Os compostos **2**, por sua vez, resultam de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar entre arilazidas **4** e acetofenonas substituídas **3**. As arilazidas **4** são obtidas por meio de uma etapa prévia de diazotação das anilinas substituídas comerciais **5**.

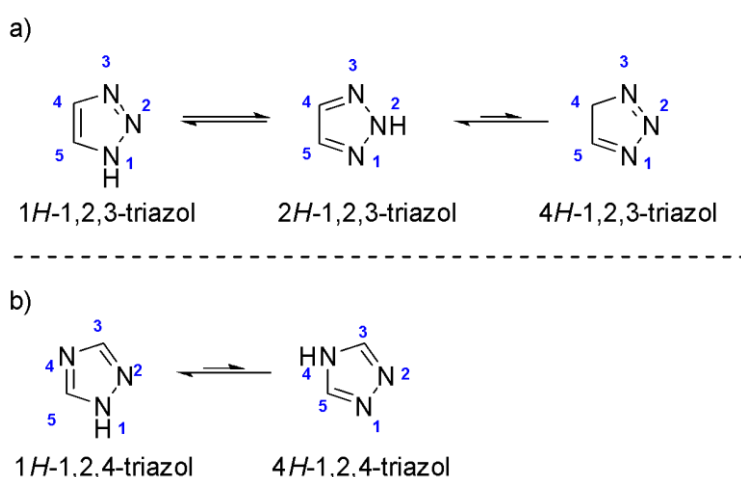


Esquema 1. Análise retrosintética para a obtenção de aril(1-*aryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl*)metanóis **1**

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 SÍNTESE DE ARIL(1-ARIL-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METANONAS 2

Os triazóis são heterociclos de cinco membros contendo três átomos de nitrogênio em sua estrutura que podem em duas formas isoméricas: 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis. Cada regioisômero apresenta duas formas tautoméricas principais (**Esquema 2**).¹⁴



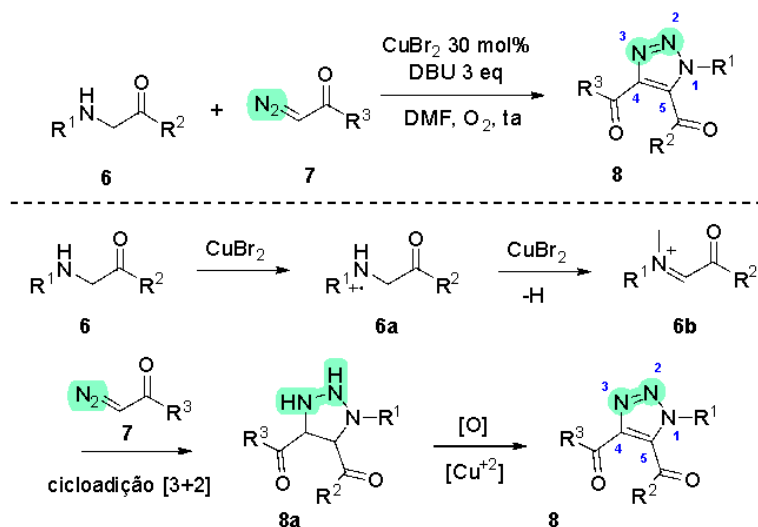
Esquema 2. a) Tautômeros do 1,2,3-triazol; b) Tautômeros do 1,2,4-triazol

Fonte: adaptado de Mohammed M Martin, et al, 2022.

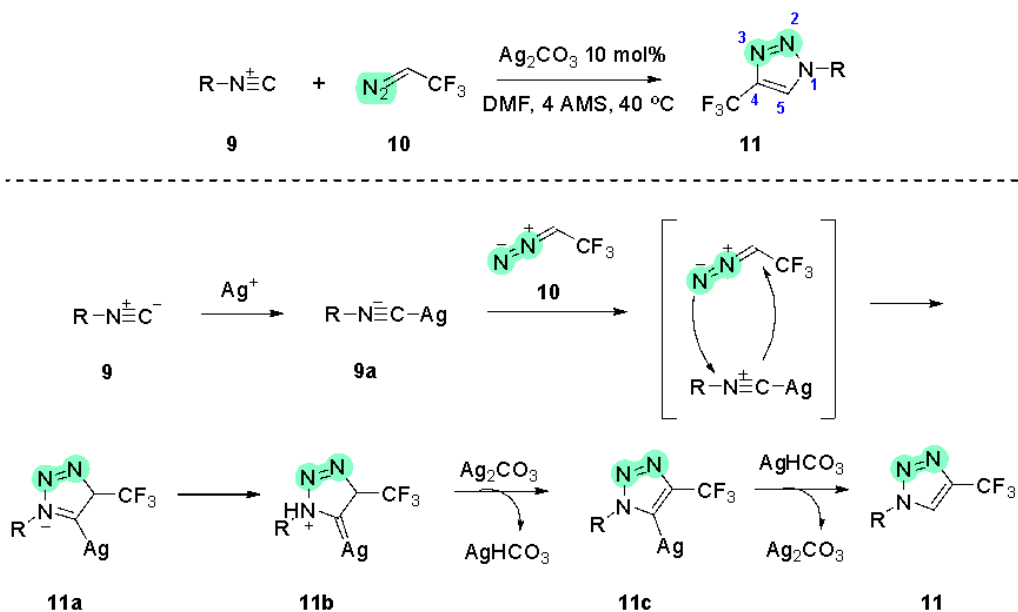
A seguir são abordadas algumas formas para a síntese de 1,2,3-triazóis. A primeira estratégia descrita para a síntese dos 1,2,3-triazóis envolveu reagentes com grupos diazo e substratos α -amino-cetona, como por exemplo, 2-diazo-1-feniletan-1-ona (**7**) e 1-fenil-2-(fenilamino)etan-1-ona (**6**). A formação do heterociclo se dá através do intermediário-chave imínio **6b**, que sofre uma reação de cicloadição [3+2] com o grupo diazo **7**. Por fim, o aduto **8a** formado é oxidado, gerando o produto final **16** (**Esquema 3a**)¹⁵

Nitrilas **9** também podem ser empregadas como material de partida para formação de 1,2,3-triazóis na reação com o diazocomposto **10**, na presença de carbonato de prata (**Esquema 3b**). Primeiramente, o íon de Ag^+ se liga no carbono terminal da nitrila, resultando em **9a**, que sofre uma reação de cicloadição [3+2] com diazocomposto **10**, formando o intermediário **11a**. A oxidação desse intermediário resulta, finalmente, no 1,2,3-triazol (**11**) (**Esquema 3b**).¹⁵

a)

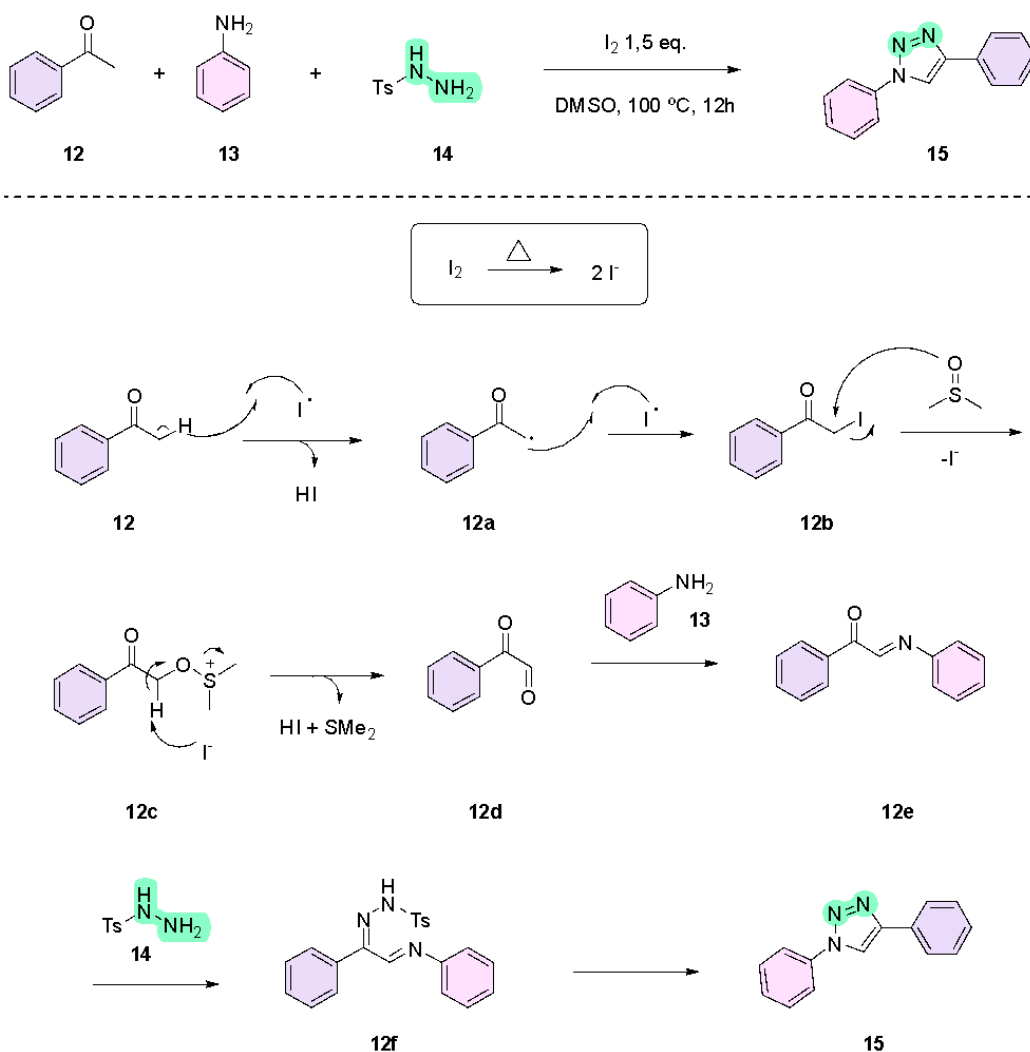


b)



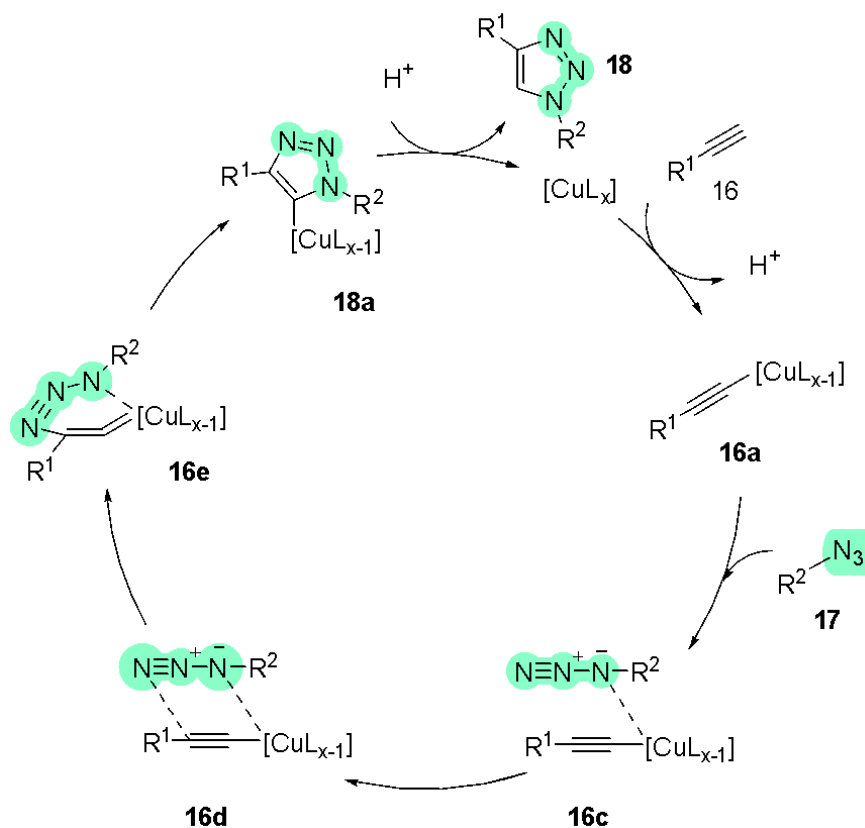
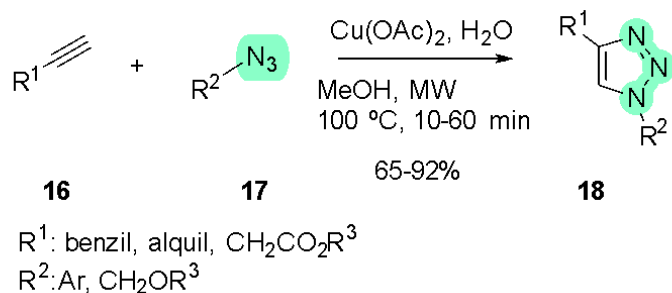
Esquema 3. a) Obtenção de triazóis a partir de 2-diazo-1-feniletan-1-ona (**7**) e 1-fenil-2-(fenilamino)etan-1-ona (**6**); b) Obtenção de triazóis a partir de 2-diazo-1,1,1-trifluoroetano (**10**) e organoisciano (**9**)

Uma segunda estratégia para obtenção de 1,2,3-triazóis é a reação multicomponente entre acetofenonas **12**, anilinas **13** e hidrazonas **14**. Esta se passa, inicialmente, por uma oxidação de Kornblum, utilizando I_2 e DMSO (**Esquema 4**). O intermediário 1,2-dicarbonílico **12d** formado, em seguida, reage com a anilina **13** para formar a acil-imina **12e**. Este intermediário, por sua vez, reage com a hidrazina **14** formando **12f** e, em seguida, ocorre uma ciclização intramolecular e aromatização do anel triazólico, mediada por O_2 e I_2 (**Esquema 4**).¹⁶



Esquema 4. Intermediários propostos para a obtenção de 1,2,3-triazóis **15** através da reação multicomponente entre cetonas, anilinas e tosilhidrazona

A terceira abordagem para obtenção dos 1,2,3-triazóis corresponde à reação de Huisgen, que utiliza alcinos terminais **16** e azidas **17** catalisada por cobre.¹⁷ Esta reação está inserida na área da química conhecida por “*click chemistry*”, conceito empregado por Sharpless para reações sob condições simples (reação sem solvente ou algum solvente brando), que sejam estereoespecíficas, minimizem etapas de purificação, entre outras.¹⁷ O mecanismo se dá pela coordenação do cobre na parte terminal do alcino **16** e liberação de próton para o meio, formando **16a**. A seguir, a arilazida **17** coordena-se ao cobre ligado ao alcino, formando **16c**. Nesse momento o nitrogênio terminal inicialmente se coordena ao alcino em **16d** e, depois, forma-se uma ligação em **16e**. Por fim, o nitrogênio ligado ao substituinte R² realiza uma ligação com o carbono terminal derivado do alcino, numa etapa de ciclização, formando **18a** e finalmente o próton presente no meio é inserido ao composto, numa etapa de eliminação redutiva, formando o produto **18** e restaurando o complexo de cobre (**Esquema 5**).^{18, 19}

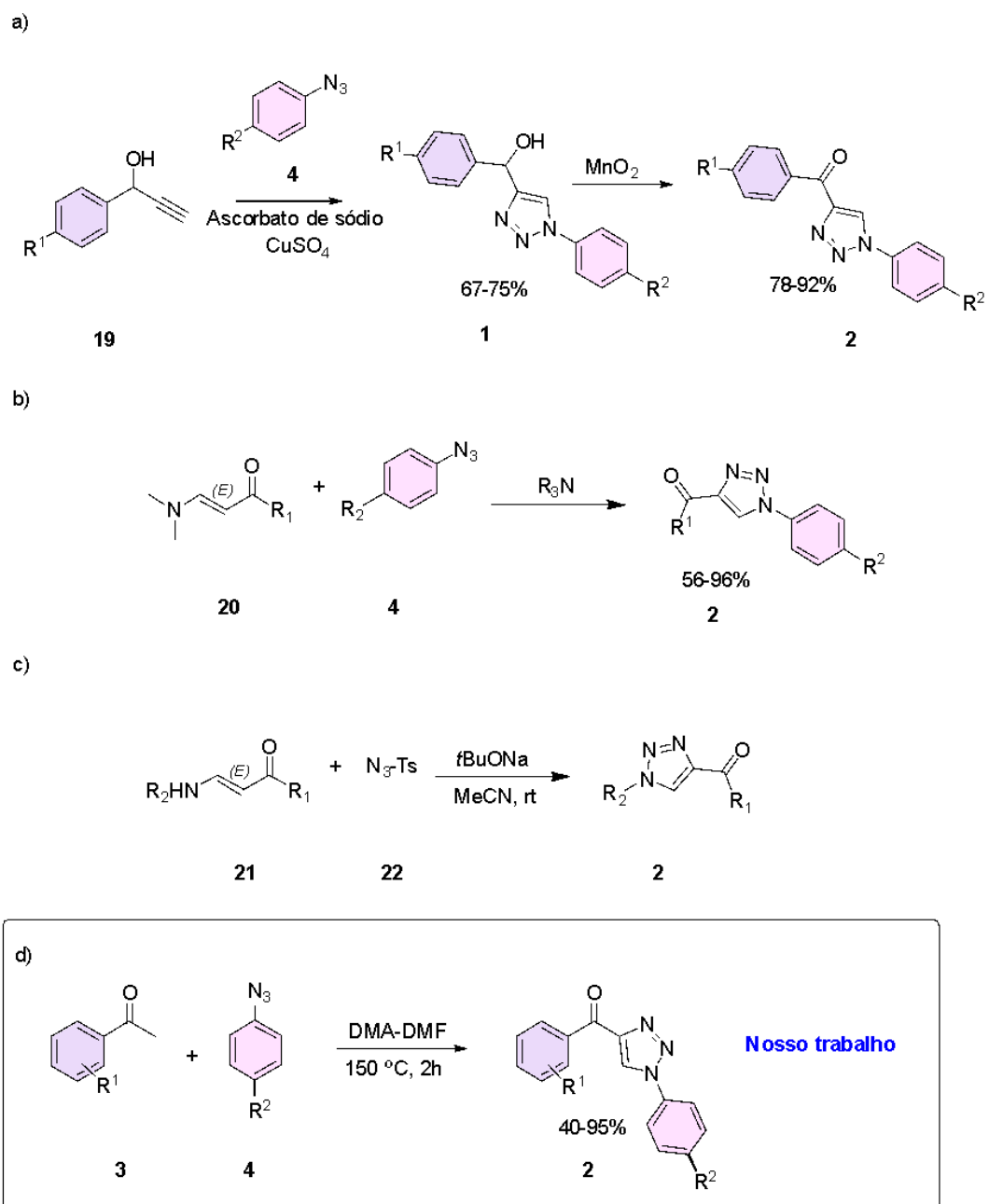


Esquema 5. Método para obtenção de triazóis via *click chemistry*

Para a síntese dos compostos **2** de arcabouço aril heteroaril cetona, são descritas na literatura diferentes rotas de reações de cicloadição (**Esquema 6**). Na primeira abordagem, a reação ocorre alcóois propargílicos **19** e arilazidas **4** seguida da oxidação do intermediário **1**, resultando nos compostos **2** com rendimentos de 78-92% (**Esquema 6a**).^{20,21}

A segunda rota envolve a reação direta entre enaminonas **20** e arilazidas **4** levando aos compostos **2** com 56-96% (**Esquema 6b**).²² A terceira rota contempla a reação entre enaminonas já funcionalizadas **21** com tosi lazidas **22** em meio básico (**Esquema 6c**).²³

Finalmente, em um trabalho realizado pelo nosso grupo de pesquisa, foi desenvolvido um método sintético partindo-se de acetofenonas **3**, no qual a enaminona intermediária gerada *in situ* reage com arilazidas **4** para resultar nos compostos **5** (**Esquema6**).^{24, 25}



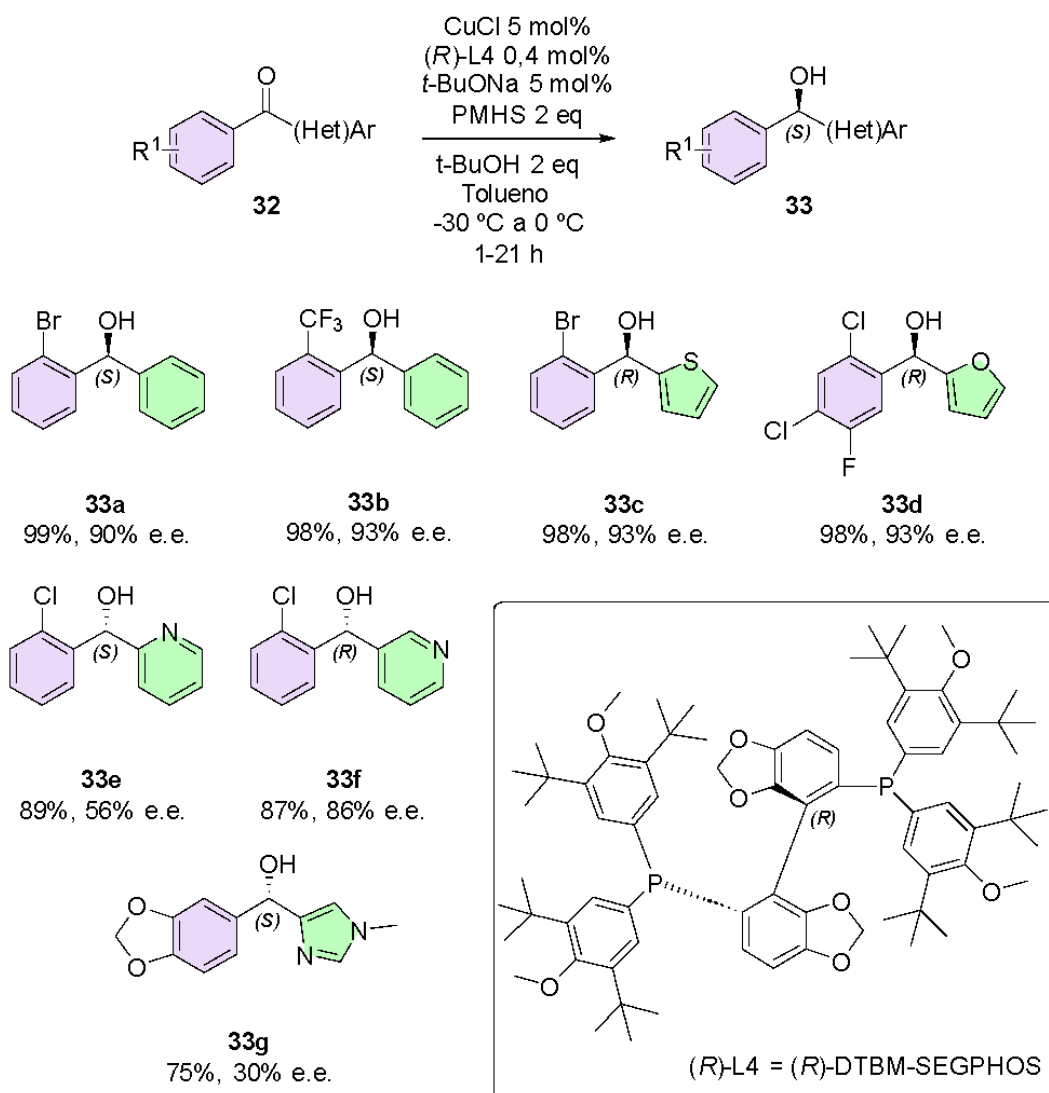
Esquema 6. a) Obtenção do composto **2** a partir da reação entre alc\u00f3is proparg\u00edlicos **19** e arilazida **4**; b) Obten\u00e7\u00e3o do composto **2** atrav\u00e9s da rea\u00e7\u00e3o entre enaminonas **20** e arilazidas **4**; c) Obten\u00e7\u00e3o do composto **2** a partir da rea\u00e7\u00e3o entre enaminona **21** e tosil azida **22**

4.2 REDUÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ARIL HETEROARIL CETONAS

Com o objetivo de realizar a obtenção dos compostos aril(1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanóis **1a-j** a partir da redução enantiosseletiva aril(1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanonas **2a-j**, a seguir são apresentados os métodos já reportados na literatura.

4.2.1 Uso organosilanos combinados a ligantes da família SEGPPOS

Os organosilanos são muito utilizados na redução enantiosseletiva de cetonas, oferecendo maior segurança e quimiosseletividade em comparação com métodos que empregam hidreto de lítio-alumínio ou gás hidrogênio. As opções mais econômicas incluem o polimetil-hidrossiloxano (PMHS) e o tetrametildissiloxano (TMDS). Além disso, derivados de ligantes do BINAP são empregados como indutores de quiralidade.²⁹



Esquema 7. Redução assimétrica de aril (het)aril cetona com o uso de organossilanos

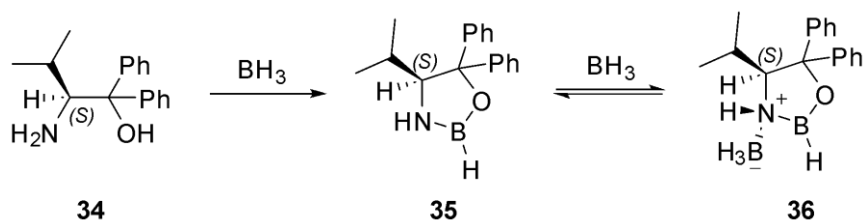
Utilizando o método com organossilanos desenvolvido por Gerald L. Larson e colaboradores (**Esquema 6**), emprega-se o CuCl como fonte de cobre, que atua como metal central no complexo catalítico, sendo coordenado pelo ligante da família SEGPHOS, (R)-L4. O polimetil-hidrossilano (PMHS) é utilizado como fonte de hidrogênio para a adição enantiosseletiva à carbonila.

Observa-se que a presença de grupos na posição *orto* à carbonila é crucial para obtenção de bons resultados. Além disso, a introdução de heterociclos nitrogenados e ausência de grupos *orto* substituídos reduz o excesso enantiomérico (e.e) (**Esquema 6**).

No último composto da série **33g**, a ausência de um substituinte em *orto* combinada com a inserção do heterociclo imidazol, resultou em uma queda drástica do e.e. para 30%. Esses resultados evidenciam a limitação do método atual e apontam para a necessidade do desenvolvimento de novas estratégias sintéticas mais eficientes e seletivas.^{30,31}

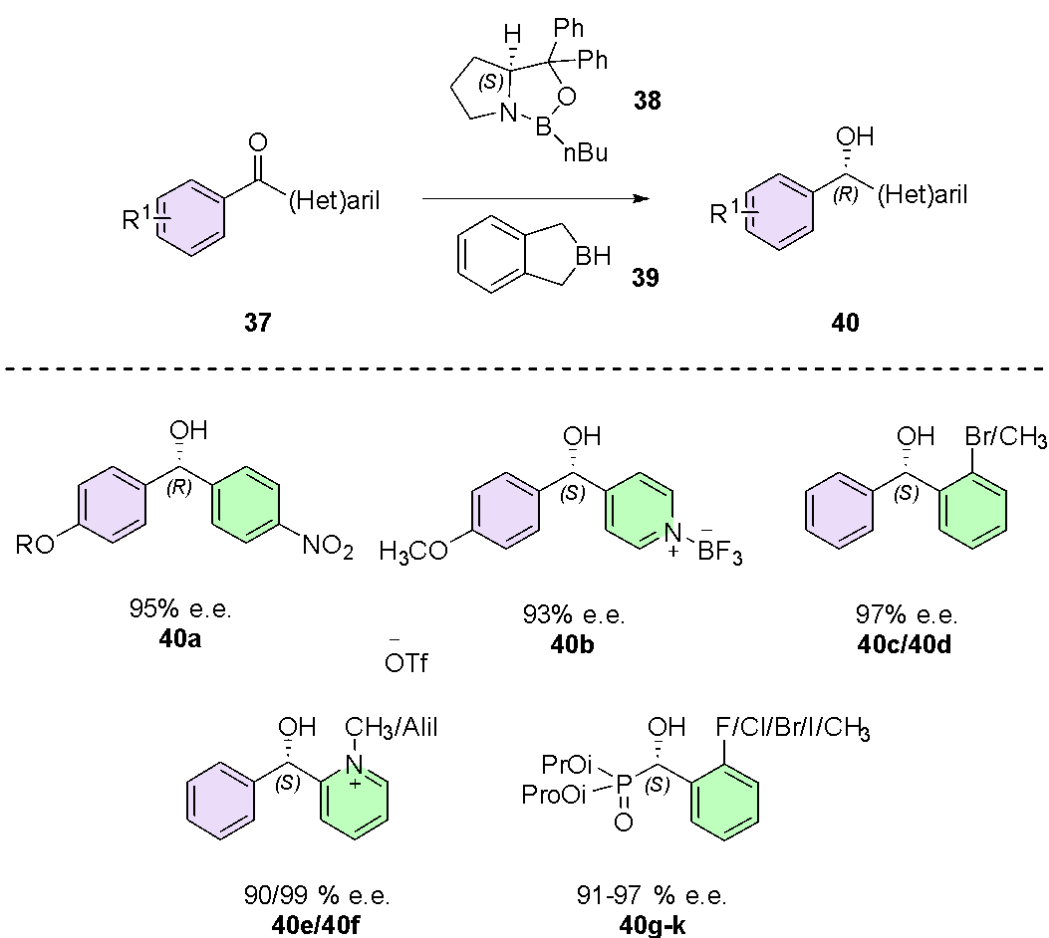
4.2.2 Uso do método de redução Corey-Bakshi-Shibata (CBS)

O método de redução Corey-Bakshi-Shibata (CBS) emprega uma oxazaborolidina como catalisador e o uso de BH_3 fonte de hidrogênio associado ao tetrahidrofurano (THF) ou dimetil sulfeto (Me_2S) como principais ligantes.³² Para a síntese do catalisador parte-se de 1,2-aminoalcoóis que reagirão com um primeiro equivalente de BH_3 , formando o anel da oxazaborolidina **35** e, em seguida, adiciona-se um segundo equivalente de BH_3 , que ficará coordenado ao nitrogênio do anel – o qual será responsável por realizar a redução do substrato **36** (Esquema 9).^{33,35}



Esquema 8. Síntese do catalisador oxazaborolidina **35**

Tomando o direcionamento para a redução de substrato de arcabouço aril-(het)aril cetonas **37** e utilizando o método CBS, emprega-se o auxiliar quiral **38** como indutor de quiralidade e o reagente **39** como o responsável por transferir hidreto para à carbonila. De forma geral, foi observado que os efeitos estéricos e eletrônicos exercem influência significativa no e.e., como demonstrado no trabalho do grupo de pesquisa do Elias J Corey. A introdução do grupo alil na piridina resultou num e.e. de 99%, como pode ser observado no composto **40f** (Esquema 9).³⁴ Essa alquilação da piridina pode representar uma estratégia promissora para melhorar o desempenho dos organossilanos **39**, uma vez que, no caso do uso da piridina livre, o método apresentou apenas 56% de e.e. (Esquema 6).



Esquema 9. Aplicação do método CBS em aril (het)arilcetonas

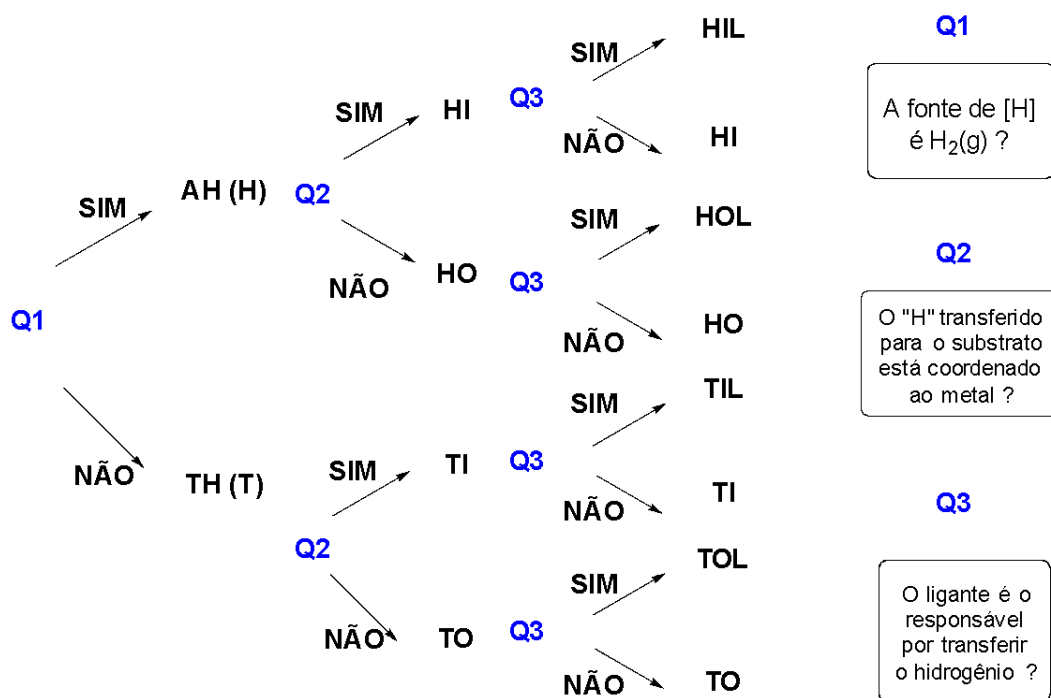
Apesar dos bons resultados obtidos e da facilidade no manuseio da reação — tanto no preparo do catalisador quanto por sua estabilidade frente ao ar e à umidade —, o uso da fonte de hidrogênio é estequiométrico, o que representa uma limitação. Além disso, por se tratar de um composto inflamável, é necessário um cuidado redobrado no manuseio e descarte após o término da reação.³³

4.2.3 Uso de Hidrogenação Assimétrica (AH) ou Transferência Assimétrica de Hidrogênio (ATH)

De forma geral, ambos os métodos de hidrogenação utilizam complexos organometálicos como catalisadores e podem operar por mecanismos de esfera interna ou externa, diferenciando-se principalmente pela fonte de hidrogênio empregada. A primeira questão (Q1) está relacionada à principal distinção entre os métodos de redução: se a fonte de hidrogênio for H₂, trata-se de hidrogenação assimétrica (AH); caso contrário, será uma transferência de hidrogênio assimétrica

(ATH). As perguntas seguintes (Q2 e Q3) não são determinantes para a classificação do tipo de redução, mas sim para a elucidação do mecanismo envolvido. A questão Q2 refere-se à coordenação do hidreto: se o hidreto estiver diretamente ligado ao metal, o mecanismo será de esfera interna (I); se não estiver, será de esfera externa (O). Por fim, a terceira questão (Q3) trata da forma como ocorre a transferência do hidreto para o substrato: se mediada por um ligante (L) ou sem mediação direta (**Figura 8**).³⁶

Figura 8. Fluxograma de decisão da rota mecanística



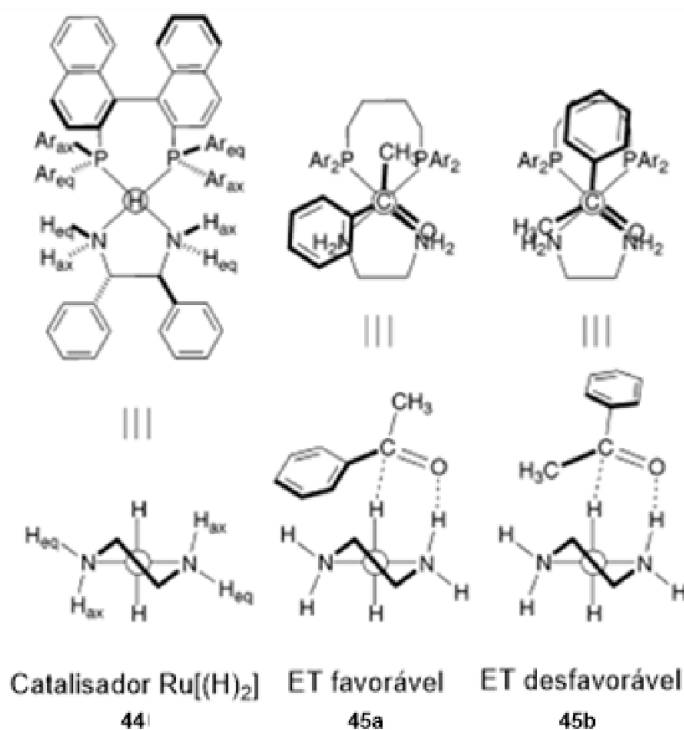
H: HIDROGENAÇÃO T: TRANSFERÊNCIA DE HIDROGÊNIO
I: ESFERA INTERNA O: ESFERA EXTERNA L: LIGANTE ASSISTENTE

Fonte: Adaptado de Sean E. Clapham e col., 2004.

A hidrogenação assimétrica (AH) envolve geralmente catalisadores complexos que promovem a quiralidade de forma atropoisomérica, isto é, geram conformeros com rotação restrita, como o uso de ligantes derivados de bis(difenilfosfinas) (BINAP).³⁸ Além disso, utiliza como condições reacionais altas pressões e o gás hidrogênio (H₂) - gás inflamável - como fonte de hidrogênio. Seguindo um mecanismo de esfera interna, o H₂ é incorporado formando a ligação [M(H)₂] (adição oxidativa) ou [M(H)] + HX (transferência de próton) e, em seguida, o substrato coordena-se ao complexo por interações intermoleculares. Depois, ocorre uma migração do hidreto para o substrato e, por fim, o produto é formado e catalisador regenerado.³⁷⁻⁴⁰

A estereosseletividade da reação é determinada por fatores estéricos e eletrônicos, bem como pela formação de ligações de hidrogênio, que ativam a carbonila ao aumentar sua eletrofilicidade, facilitando assim a transferência do hidreto de forma mais seletiva e eficiente (**Figura 9**).⁴¹

Figura 9. Possíveis estados de transição hidrogenação assimétrica



Fonte: Ryoji Noyori e col., 2003.

O método de transferência assimétrica de hidrogênio se diferencia principalmente pela fonte de hidrogênio utilizada, substituindo o gás hidrogênio por fontes mais brandas, como isopropanol, mistura de ácido fórmico e trietilamina (FA/TEA), ou ainda o sal formato de sódio (HCO₂Na).⁴²

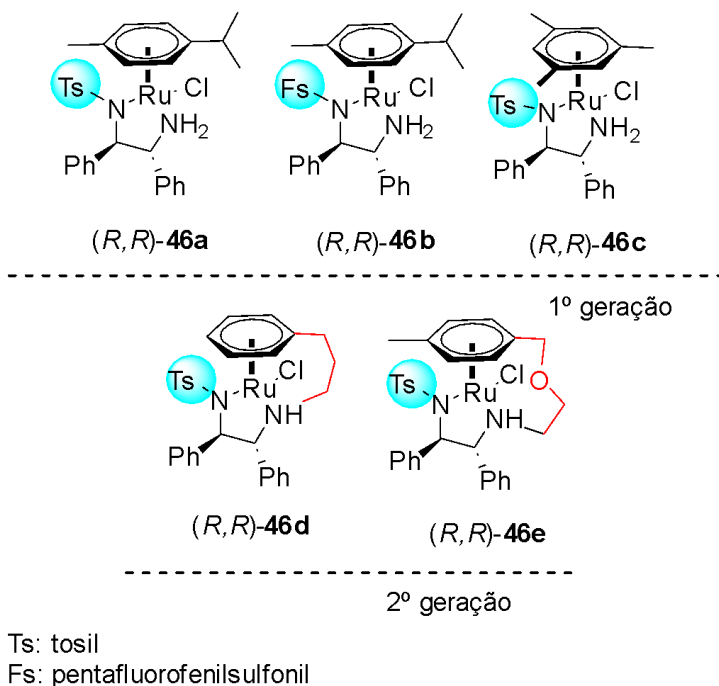
Mecanicamente, essa abordagem promove a estereosseletividade por meio de interações intermoleculares, sendo especialmente dependente de forças não covalentes. Nesse contexto, são empregados catalisadores do tipo Noyori-Ikariya, os quais apresentam centros quirais localizados na cadeia etilenodiamina, ou seja, a quiralidade não está associada ao atropoisomerismo. Além disso, na porção superior do catalisador, é possível a coordenação de diferentes grupos "arenos", os quais auxiliam na indução da estereosseletividade. A combinação entre a quiralidade da cadeia etilenodiamina e a natureza do grupo areno coordenado ao catalisador é o que conduz à estereosseletividade desejada (Figura 10).^{42 43}

Esses catalisadores interagem com o substrato por meio de forças intermoleculares. Especificamente, o areno coordenado ao rutênio participa por meio de interações do tipo C(sp²)-H e C(sp³)-H, atuando como aceptoras de densidade eletrônica proveniente dos anéis aromáticos, os quais doam densidade "π".

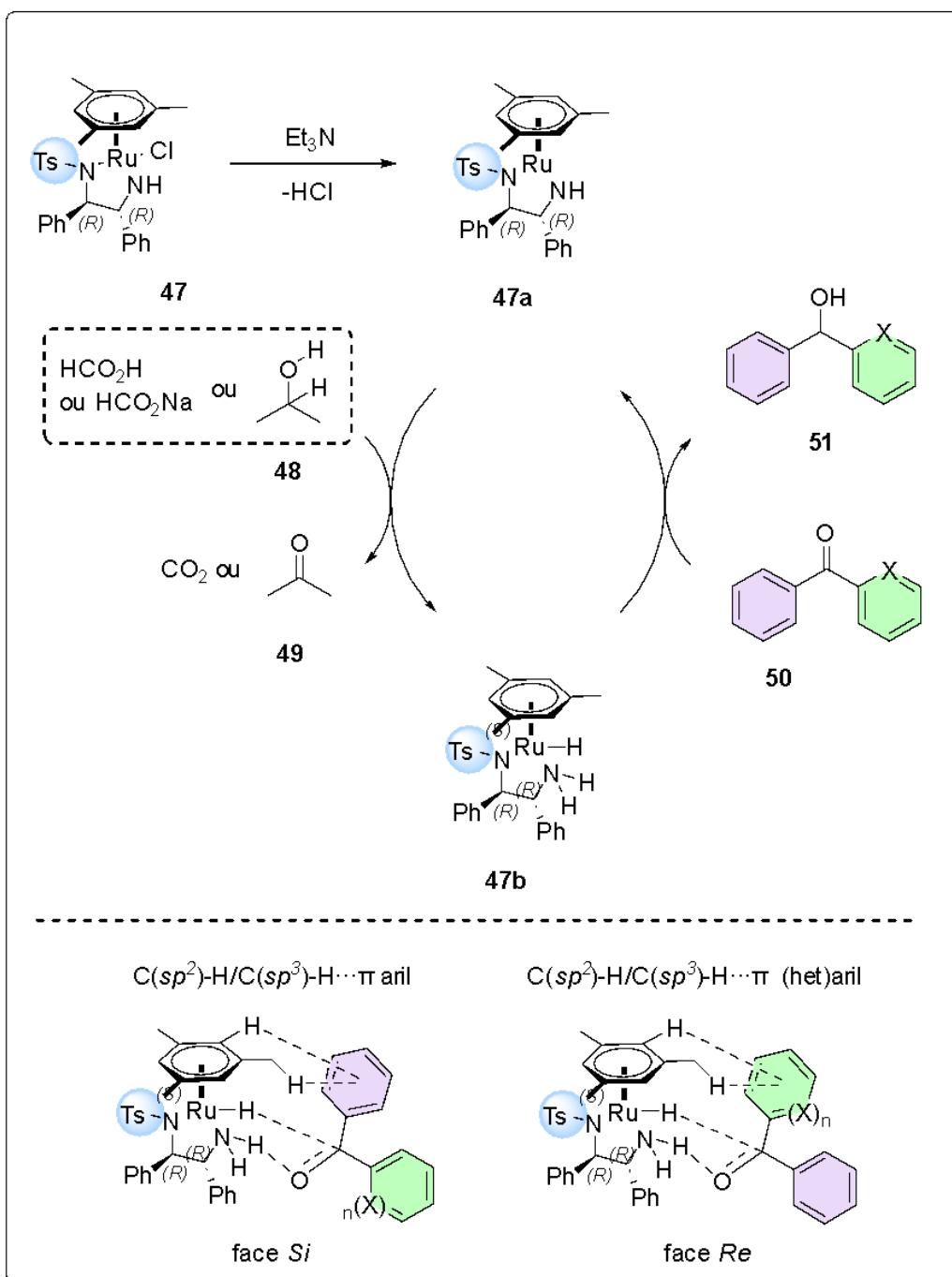
Nos catalisadores de segunda geração, a presença de uma ligação covalente entre o areno e a cadeia carbônica ligada ao grupo amino restringe o movimento conformacional, conferindo maior rigidez à estrutura do complexo. Já os catalisadores de primeira geração possuem uma livre rotação do areno coordenado ao rutênio. No caso específico do catalisador (R,R)-**46c**, sua estrutura

permite que a interação ocorra preferencialmente entre um grupo metil (C–H, sp^3) e um carbono do anel aromático (sp^2), favorecendo a organização estereoletônica necessária para a catálise (**Figura 10**).⁴³

Figura 10. Catalisadores do tipo Noyori-Ikariya



O mecanismo de reação decorre do pré-catalisador comercial **47** que no início do ciclo catalítico dará origem ao catalisador **47a**. O complexo **47b** então interage com o substrato **50** a partir de uma ligação de hidrogênio proporcionada pelo grupo N-H do ligante, atuando na ativação da carbonila como um ácido de Brønsted-Lowry. Simultaneamente, o areno coordenado ao metal interage com a parte aromática do substrato por meio de interações $C(sp^2)\text{-H}\cdots\pi$ e $C(sp^3)\text{-H}\cdots\pi$, o que garante a alta seletividade da face da carbonila. Dessa forma, é necessário que um dos anéis aromáticos presentes no substrato tenha uma densidade eletrônica superior à do outro. Por fim, ocorre a transferência de hidreto para a carbonila levando ao produto **51** desejado seguida da regeneração do catalisador para dar sequência ao ciclo catalítico (**Esquema 10**).⁴⁴



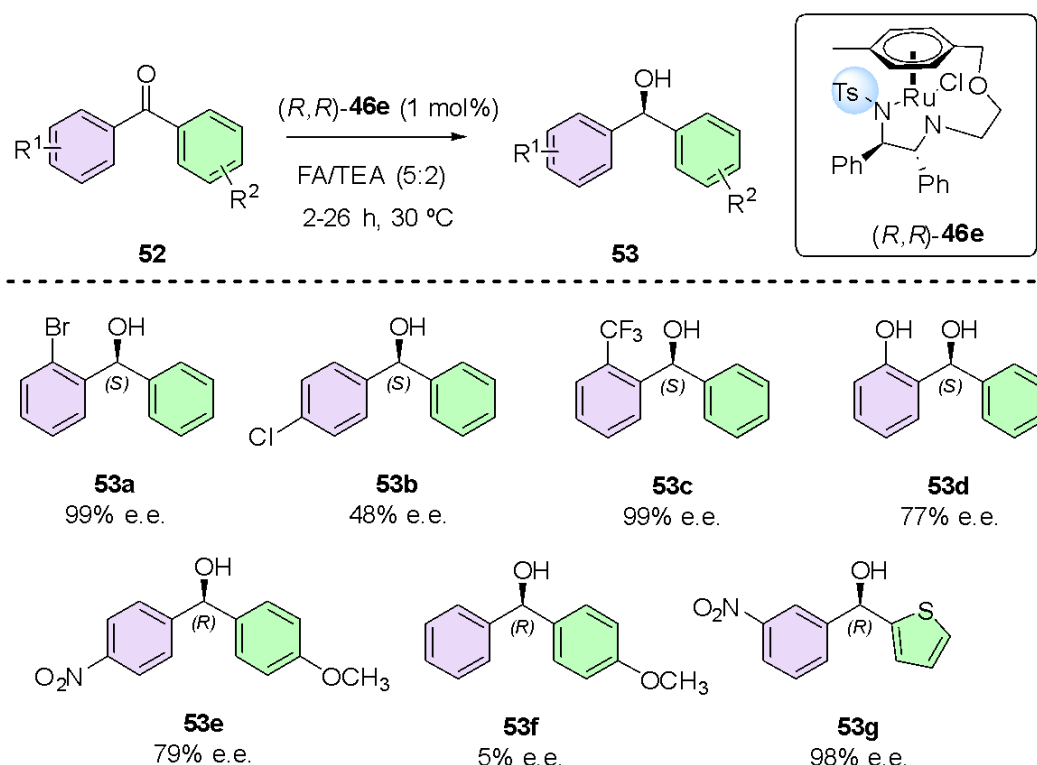
Esquema 10. Ciclo catalítico proposto para reação de ATH

Fonte: Adaptado de Martin Wills e col.

Neste contexto, a ATH se mostra como uma ferramenta prática para redução enantiosseletiva de cetonas pró-quirais visto que é uma reação de fácil manuseio. A fonte de hidrogênio pode ser substituída por uma mistura de ácido fórmico (FA) e trietilamina (TEA), ou pelo sal formato de sódio, permitindo sua realização inclusive em meio aquoso e sob condições brandas, sem necessidade de altas pressões.⁴⁴

Com o objetivo de realizar a redução enantiosseletiva de compostos contendo o arcabouço aril-(hetero)aril cetona, destaca-se o trabalho de Taichiro Touge e colaboradores, no qual foram reduzidos derivados de benzofenonas com substituintes em diferentes posições do anel aromático. Nas condições reacionais empregadas, foi utilizado o catalisador (*R,R*)-**46e** e uma mistura de ácido fórmico (FA) e trietilamina (TEA) como fonte de hidrogênio. As reações foram conduzidas a 30 °C, com tempos de reação variando entre 2 e 26 horas (**Esquema 11**).

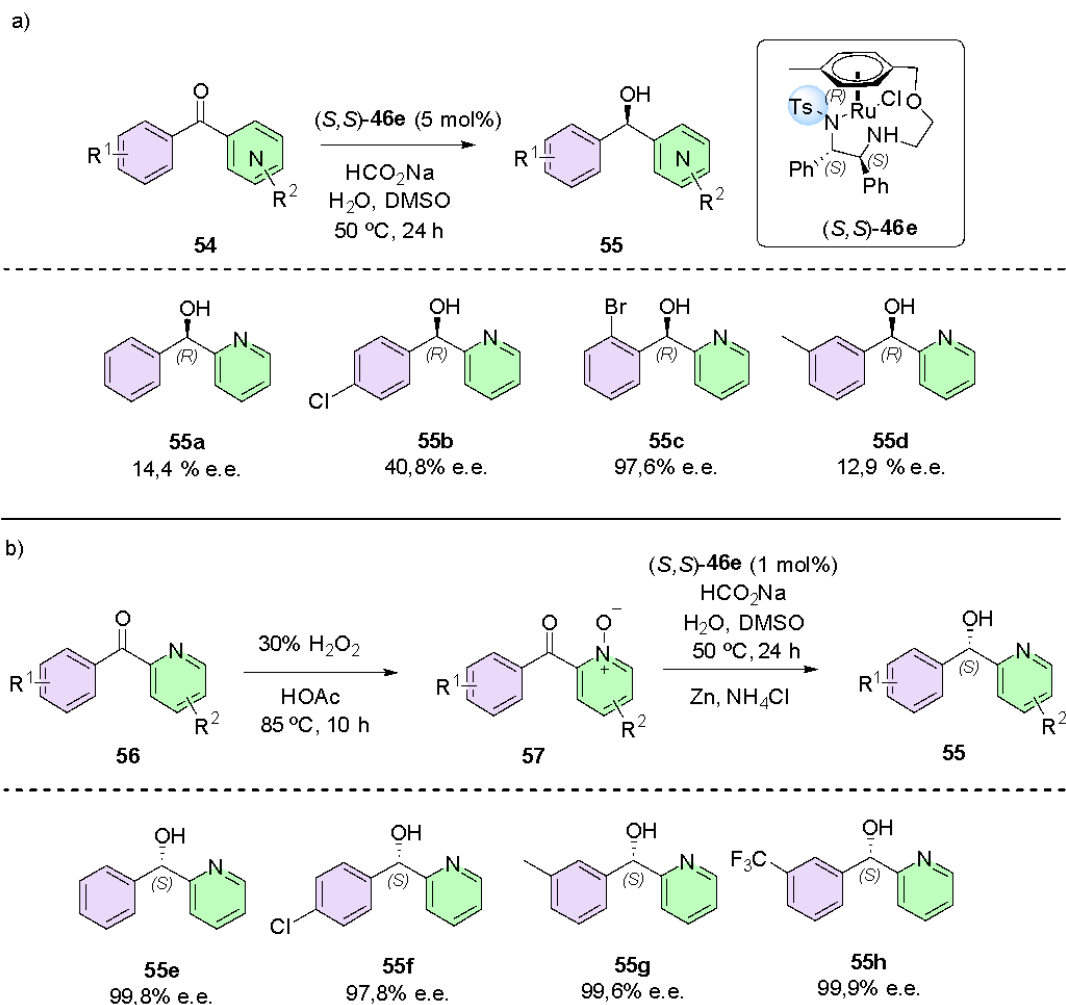
De forma geral é observado que o efeito estérico promovido por substituintes em *orto*, como por exemplo em **53a** e **53c** resulta nos melhores e.e. Ao inserir o grupo hidroxila (**53d**) ocorre uma queda do valor de e.e., possivelmente devido ao aumento da reatividade, dado que este grupo contribui com uma ligação de hidrogênio, aumentando a eletrofilicidade da carbonila. Além disso, observa-se que a introdução de substituintes na posição *para* resulta em uma queda significativa na enantiosseletividade, como exemplificado pelos compostos **53b** (48% e.e.) e **53f** (apenas 5% e.e.). Por outro lado, no caso do composto **53g** — que apresenta um anel arílico com um grupo nitro acceptor de elétrons e um heterociclo de tiofeno — foi obtido um excelente excesso enantiomérico de 98%, indicando que os efeitos eletrônicos também exercem forte influência sobre a seletividade da reação (**Esquema 11**).⁴⁵



Esquema 11. Redução de ATH em derivados de aril (het)aril cetonas publicado por Taichiro Touge e col

No trabalho publicado por de Haifeng Zhou e col. a seguir, há uma discussão sobre a inserção de heterociclos nitrogenados como a piridina e grupos *orto* removíveis, utilizando o catalisador (*S,S*)-**46e**, o formato de sódio como fonte de hidrogênio por 24 horas à 50 °C. Em um primeiro momento (**Esquema 12a**) é reavaliado um ponto já demonstrado por Taichiro Touge e col (**Esquema 11**): a

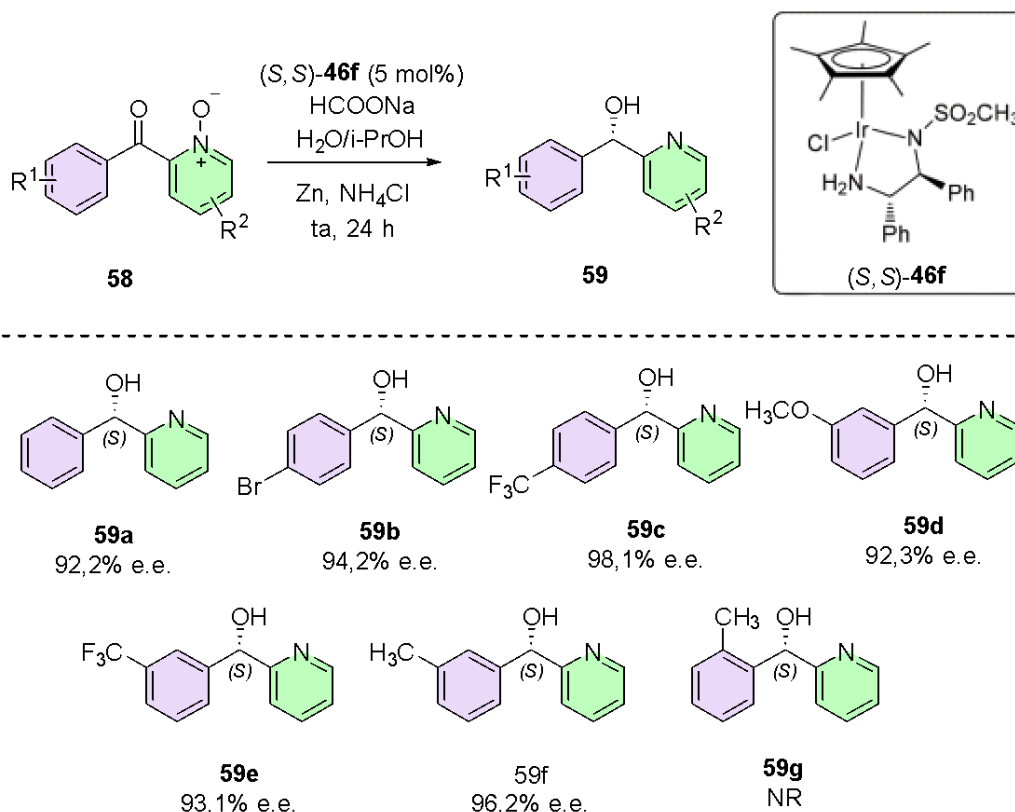
presença de grupos químicos na posição *orto* à carbonila contribui significativamente para a obtenção de maiores excessos enantioméricos. Isso é evidenciado pela queda expressiva no e.e. — chegando a apenas 12% — quando não há substituintes nessa posição. Em um segundo momento (**Esquema 12b**), se insere uma etapa de inserção do grupo *N*-óxido, grupamento *orto* removível, e é observado que os excessos se mantêm superiores a 97%, indicando que ocorre uma seletividade da interação C-H $\cdots\pi$ pelo anel aromático *N*-óxido-piridina. Dessa forma, ocorre a seleção preferencial de uma das faces da carbonila para a transferência do hidreto, o que se mostra uma estratégia eficaz especialmente em estruturas que contêm heterociclos nitrogenados.⁴⁶



Esquema 12. a) Redução ATH direta de derivados aril-het(aril) cetonas; Redução ATH passando por intermediário *N*-óxido-piridina

No trabalho de Yigang Fu e colaboradores, é adotada a estratégia do uso de um grupo *orto*-removível para a redução enantiosseletiva de aril-heteroaril-cetonas. Nesse estudo, foi utilizado um catalisador de irídio com estrutura semelhante à dos catalisadores de rutênio, apresentando uma cadeia carbônica baseada em etilenodiamina com centros quirais e um grupo areno coordenado na parte superior. Como fonte de hidrogênio, empregou-se o sal formato de sódio, e

a reação foi conduzida por 24 horas à temperatura ambiente. Partiu-se do pressuposto do uso do *N*-óxido-piridina para submissão da etapa de ATH e, em seguida, remoção do *N*-óxido (**Esquema 13**). Nesse sentido, nessa publicação buscou-se explorar diferentes posições do substituinte no anel aril (roxo). Observa-se que todos os e.e. estão acima de 90%, indicando que a inserção do grupo *N*-óxido contribui significativamente para os resultados da ATH. Em alguns casos específicos, como no composto **59g**, que apresenta um grupo metil na posição *orto*, a redução do substrato não foi possível — provavelmente devido ao impedimento estérico gerado pela proximidade entre a metila e o grupo *N*-óxido.⁴⁷

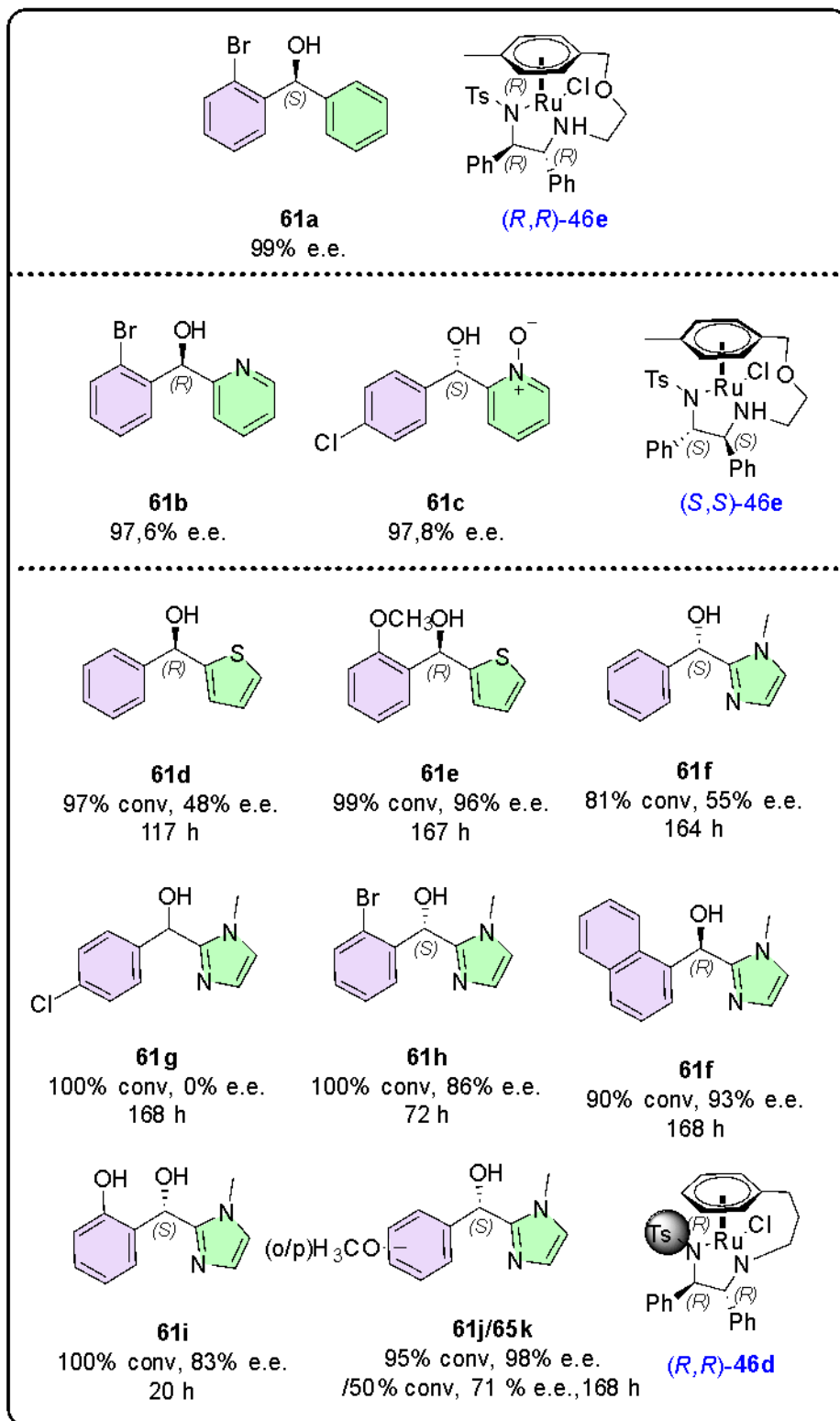
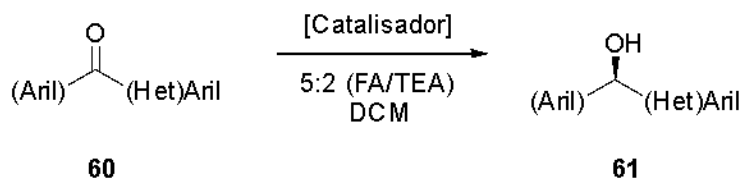


Esquema 13. Trabalho de redução de aril heteroaril cetonas por reações de ATH, utilizando grupo *orto*-removível publicado por Yigang Fu e col., 2018

Mais recentemente, no trabalho publicado por Martin Wills e col., foram amplamente explorados diferentes heterociclos na estrutura dos substratos submetidos a reações de ATH. Foram utilizados diversos catalisadores, como o (*R,R*)-**46e**, (*S,S*)-**46e** e o (*R,R*)-**46d**. Além disso, empregou-se a mistura ácido fórmico/trietilamina (FA/TEA) como fonte de hidrogênio, sob temperatura ambiente e em diferentes tempos reacionais.

Neste estudo, é realizada a redução dos compostos com átomo de bromo na posição *orto* no anel aromático aril (roxo) com o segundo anel (verde), sendo aril e piridina. Obtiveram-se excelentes excessos enantioméricos como nos compostos **61a** (99% e.e.) e **61b** (97,6% e.e.), (**Esquema 14**). No caso do composto **61c**, em que o halogênio é deslocado da posição *orto* para a posição para no anel aril (roxo), e é introduzido um grupo *N*-óxido no anel piridínico, manteve-se um elevado excesso enantiomérico (97,8% e.e.). Por outro lado, ao

adotar a estrutura aril-tiofeno cetona, sem substituintes (composto **61d**), observou-se uma queda expressiva de enantiosseletividade, com e.e. de 48%, mesmo em até 117h de reação. A inserção do grupo metóxi na posição *orto* do anel aril (roxo), como no composto **61e**, contribuiu para um aumento da enantiosseletividade para 96% e.e. após 167 h, o que é atribuído ao maior efeito estérico promovido por esse substituinte.⁴³



Esquema 14. Trabalho de reações ATH em aril (het)aril cetonas publicado por Marin Wills e col

O primeiro composto dessa série **61f**, que apresenta o anel aril (roxo) sem substituintes, resultou em um excesso enantiomérico (e.e.) de 55%. Quando um halogênio é inserido na posição *para* **61g**, o e.e. obtido é nulo, caracterizando uma mistura racêmica. No entanto, ao deslocar o halogênio para a posição *orto* **61h**, o e.e. aumenta significativamente para 86%, evidenciando a importância de substituintes em posição *orto* para a obtenção de alta enantiosseletividade na reação de ATH.

A introdução de um grupo metóxi na posição *orto* (composto **61j**) leva a um e.e. de 98%, indicando que, além do efeito estérico, o efeito eletrônico — relacionado ao aumento da densidade eletrônica no anel aromático — também desempenha um papel relevante na indução da quiralidade.

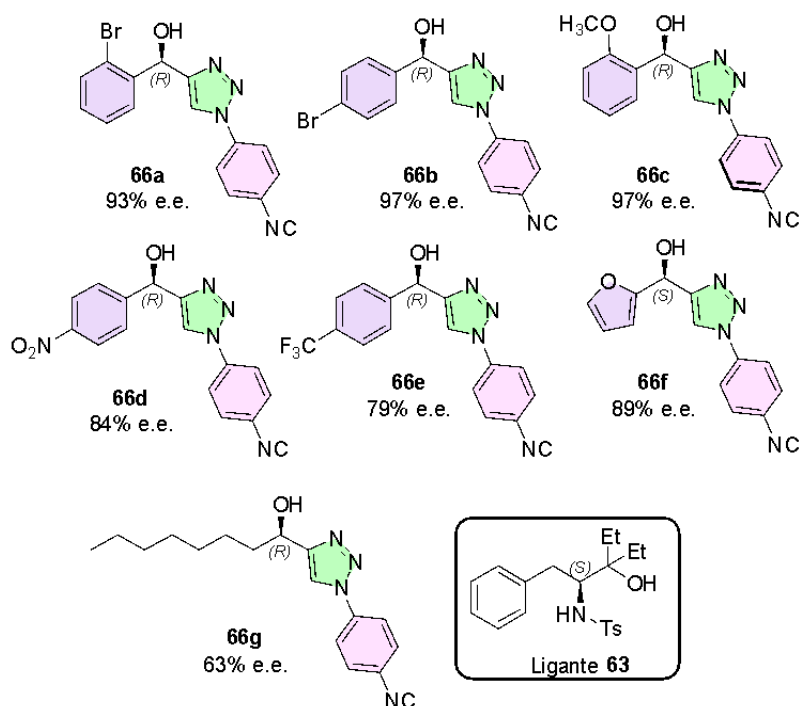
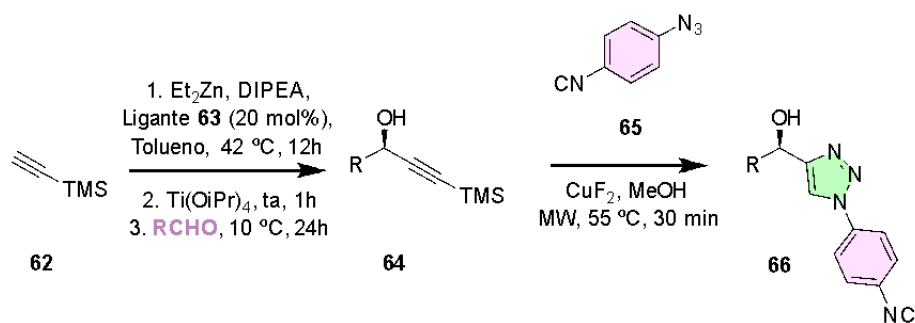
Adicionalmente, observa-se que, com a introdução de um grupo naftaleno (também em **61f**), ocorre uma inversão da configuração absoluta do produto. Isso se deve ao forte impedimento estérico gerado por esse grupo volumoso, que redireciona a interação C–H···π para ocorrer preferencialmente com o anel imidazol do catalisador, alterando a orientação da abordagem do hidreto (**Esquema 14**).⁴³

4.3 ALQUINILAÇÃO ENANTIOSELETIVA DE ALDEÍDOS

A síntese enantiosseletiva de compostos com o arcabouço aril(1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol **1** foi descrita através de uma estratégia baseada na alquinição enantiosseletiva de aldeídos, seguida por uma reação *one-pot* de duas etapas: dessililação e cicloadição dipolar 1,3 entre azida e alcino catalisada por CuI (CuAAC).

Neste trabalho, um alcino terminal **62** foi adicionado a diferentes aldeídos empregando um ligante quiral *N*-tosil aminoálcool **63**. Observa-se que a etapa enantiosseletiva ocorre durante a adição do ânion do alcino **62** ao aldeído, sendo a cicloadição do álcool propargílico **64** com a arilazida **65** realizada apenas posteriormente, formando o composto triazólico **66** (**Esquema 15**).

Como resultado da estereosseletividade observada, verificou-se que a inserção de grupos doadores de densidade eletrônica — sejam eles fracos ou fortes — no anel aromático roxo (derivado do aldeído) leva à obtenção de bons excessos enantioméricos, como demonstrado nos compostos **66a** (93% e.e.), **66b** (97% e.e.) e **66c** (97% e.e.). Por outro lado, a introdução de grupos eletrorretiradores resulta em uma diminuição do excesso enantiomérico, como observado nos compostos **66d** (84% e.e.) e **66e** (79% e.e.). Quando o anel aromático fenil é substituído por um furano, como no composto **66f**, observa-se um e.e. de 89%. Por fim, ao se substituir por uma cadeia alquílica **66g**, o excesso enantiomérico cai significativamente, atingindo 63% (**Esquema 15**).



Esquema 15. Síntese enantiosseletiva de **66** por alquilação enantiosseletiva de aldeídos

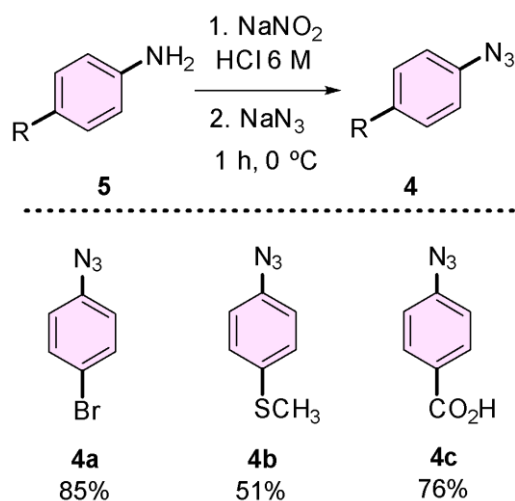
Esse método é de grande interesse devido ao amplo escopo de moléculas que podem ser obtidas. No entanto, apresenta limitações, como a disponibilidade comercial restrita de aldeídos e o uso de diversos reagentes sensíveis ao longo das etapas, tornando o processo trabalhoso e dispendioso.⁴⁸

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS

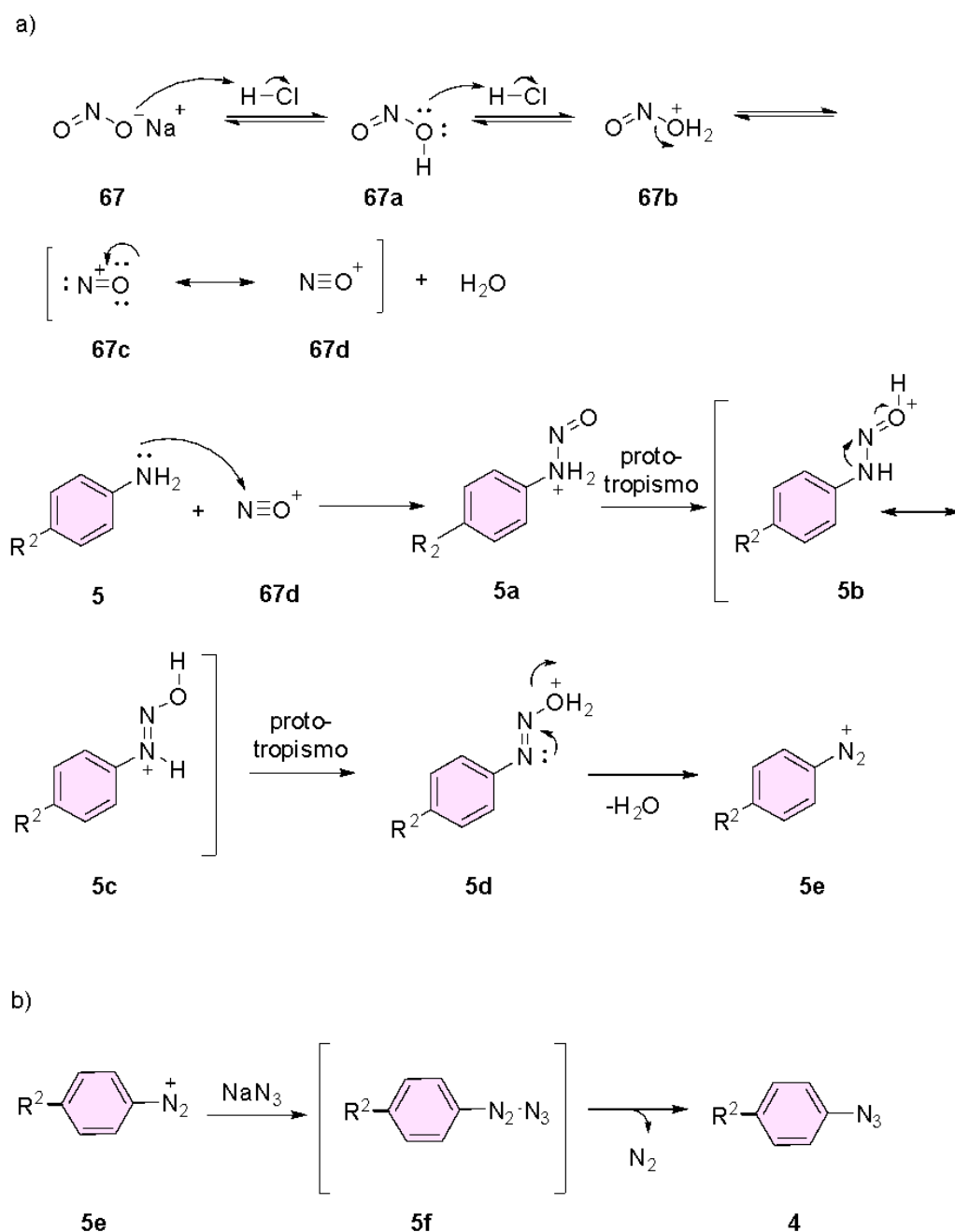
5.1.1 Síntese das arilazidas 4.

As arilazidas **4a-c** foram obtidas em duas etapas: uma reação de diazotação das anilinas **5-c**, utilizando nitrito de sódio (NaNO_2) em solução de HCl por 1 h a 0°C , seguida da adição de uma solução aquosa de azida de sódio (NaN_3) a 0°C por 1 h. As arilazidas **4a** ($R^2 = p\text{-Br}$), **4b** ($R^2 = p\text{-SCH}_3$) e **4c** ($R^2 = p\text{-CO}_2\text{H}$) foram obtidas em rendimentos de 85%, 51% e 76% respectivamente (**Esquema 16**).



Esquema 16. Síntese das arilazidas **4a-c**

O mecanismo proposto parte-se inicialmente para formação do intermediário sal diazônio. Para tal, o nitrito de sódio (**67**) é protonado pelo HCl, formando o ácido nítrico (**67a**), o qual é protonado pelo HCl e, em seguida, elimina água através do intermediário **67b**, formando o íon nitrosônio (**67d**). Este último, por sua vez, sofre um ataque da anilina **5**, formando **5a**, o qual passa por uma etapa de prototropismo, transferindo o hidrogênio N-H para o oxigênio, formando **5b/5c**. Por fim, ocorre a eliminação de uma molécula de água e obtenção do sal de diazônio **5e** (**Esquema 17a**). Para formação das arilazidas **4**, o sal de diazônio **5e** reage com azida de sódio passando por um mecanismo de intermediário zwitteriônico acíclico (**Esquema 17b**).^{49,50,51}

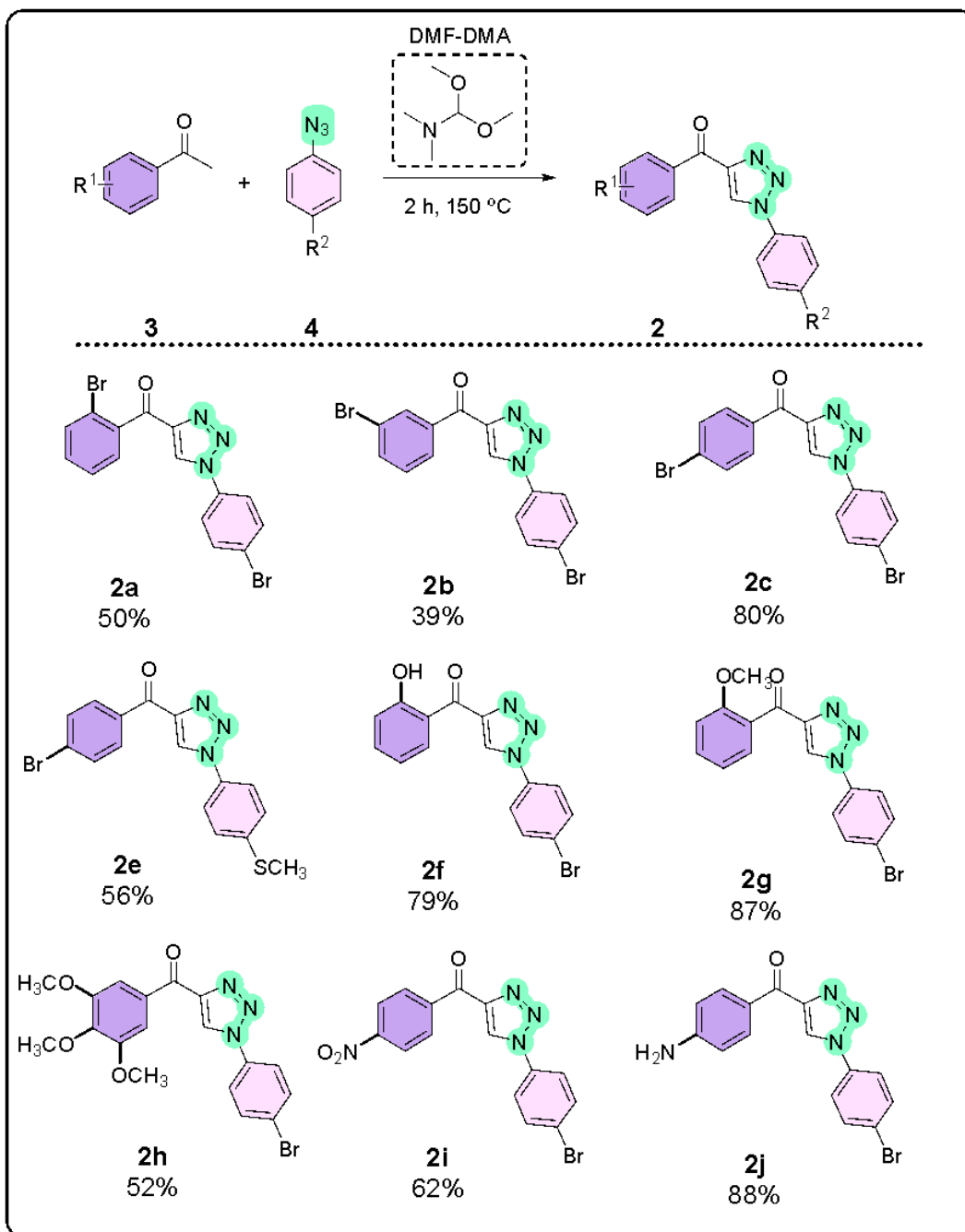


Esquema 17. a) Mecanismo para síntese do intermediário sal de diazônio; b) Mecanismo proposto síntese aril azida **4** - via intermediário zwitteriônico

5.1.2 Síntese de aril(1-*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanonas **2**

Para a obtenção dos compostos **2a-j**, empregou-se método reportado previamente por nosso grupo de pesquisa, partindo de uma reação entre arilazidas **4a-c** e acetofenonas **3a-h**, utilizando o dimetalformamida-dimetilacetil (DMF-DMA) como agente responsável pela formação da enaminona intermediária e por atuar como solvente da reação. Após 2 h a 150 °C, os compostos **2a-j** foram

obtidos em rendimentos variando de 39% a 88%. Sendo o composto **2b** inédito na série (**Esquema 18**).^{24, 25}

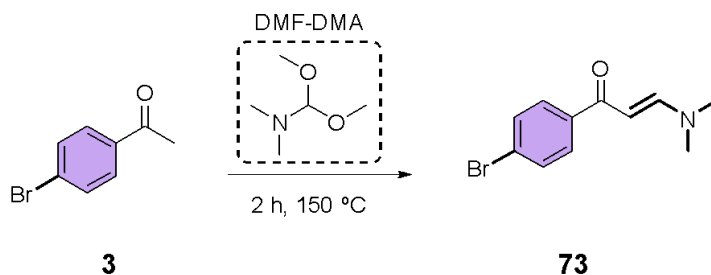


Esquema 18. Síntese dos derivados aril(1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanonas **2a-j**

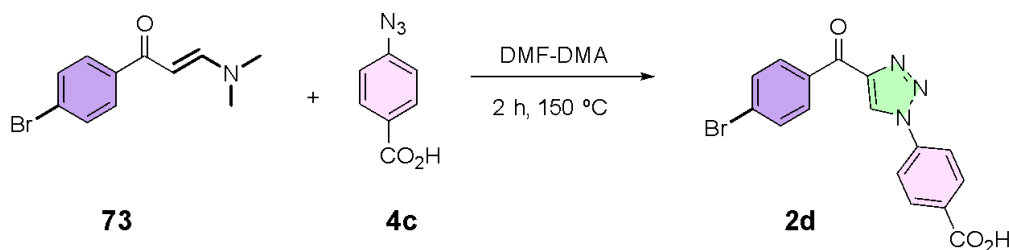
Para a obtenção do composto **2d**, inicialmente realizou-se a síntese da enaminona **73**, utilizando DMF-DMA, por 2 horas a 150 °C (**Esquema 19a**). Em seguida, a enaminona **73** foi submetida a uma reação de cicloadição com a arilazida **2c**, resultando na formação do composto **1d** (**Esquema 19b**). Neste caso, torna-se necessária a formação da enaminona **73** na ausência da aril azida **4c**,

uma vez que o grupo ácido carboxílico presente pode sofrer metilação na presença do reagente DMF-DMA.⁶⁵

a)



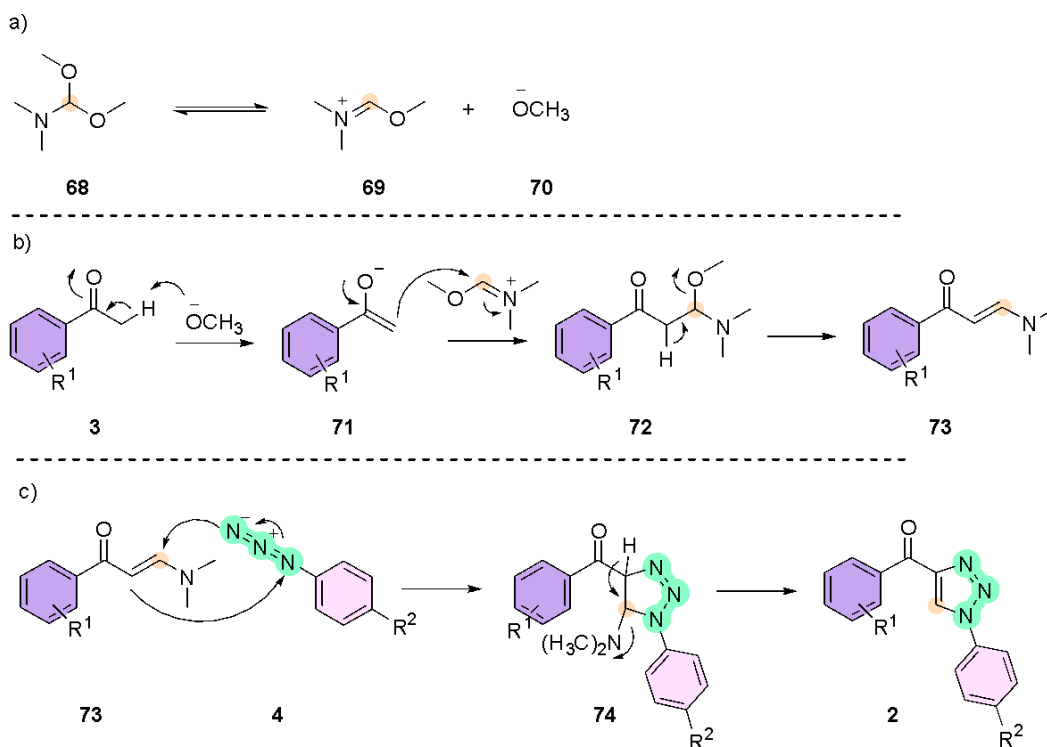
b)



Esquema 19. a) Síntese da enaminona **73**; b) Síntese do composto **2d**

O mecanismo proposto para esta reação envolve uma cicloadição 1,3-dipolar entre arilazidas **4a-c** e o intermediário enaminona **73** gerado *in situ*, a partir de acetofenonas **3a-h** (**Esquema 20**).²⁵ A partir de estudos mecanísticos reportados previamente pelo nosso grupo de pesquisa Labsint (PUC-Rio) em parceria com o grupo do Professor Pierre Esteves (UFRJ), demonstramos que o mecanismo de cicloadição é assíncrono concertado. Dessa forma, a arilazida **4** atua como eletrófilo, enquanto que o intermediário enaminona **73** gerado *in situ* é o nucleófilo da reação.

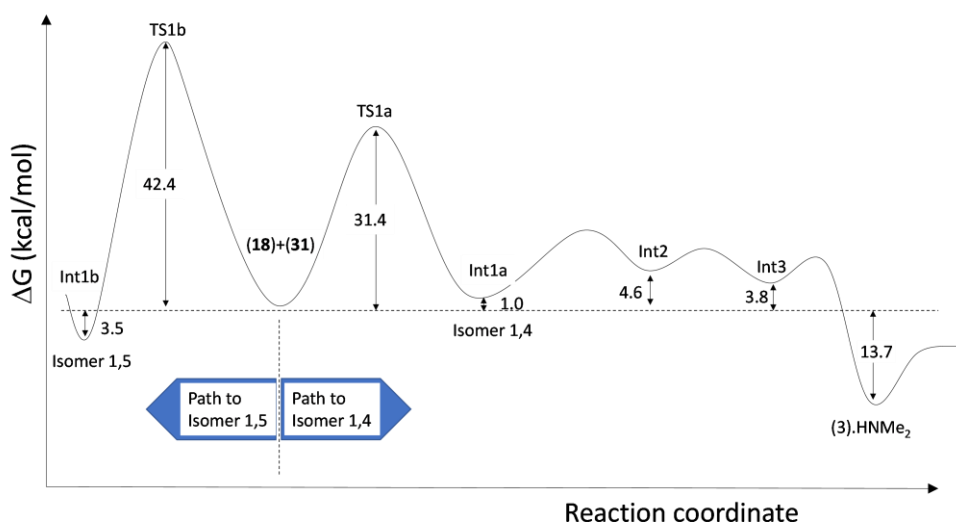
Inicialmente o DMF-DMA em uma reação de equilíbrio forma o intermediário imínio **69** e o íon metóxido **70** (**Esquema 20**). Então, o metóxido é responsável por desprotonar a acetofenona **3** e formar o enolato **71**, o qual reagirá com **69**, formando **72**. Este terá seu hidrogênio alfa desprotonado e eliminando outro íon metóxido para o meio, formando a enaminona **73**. Por fim, a enaminona **73** reagirá com a arilazida **4**, por meio de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar, formando o produto aril(1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona **2**.²⁴



Esquema 20. a) Formação do íon imínio e metóxido; b) Formação do intermediário enaminona *in situ*; c) Formação 4-acil-1,2,3-triazol **2**

Além disso, foi observado que apesar do produto 1,5-disubstituído ser o termodinâmico, com uma energia $4,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável que o produto 1,4-disubstituído **4**, este último possui um estado de transição com energia 11 kcal mol^{-1} menos energético do que o estado de transição do anterior, tornando-o o produto cinético, formado exclusivamente (**Figura 11**).²

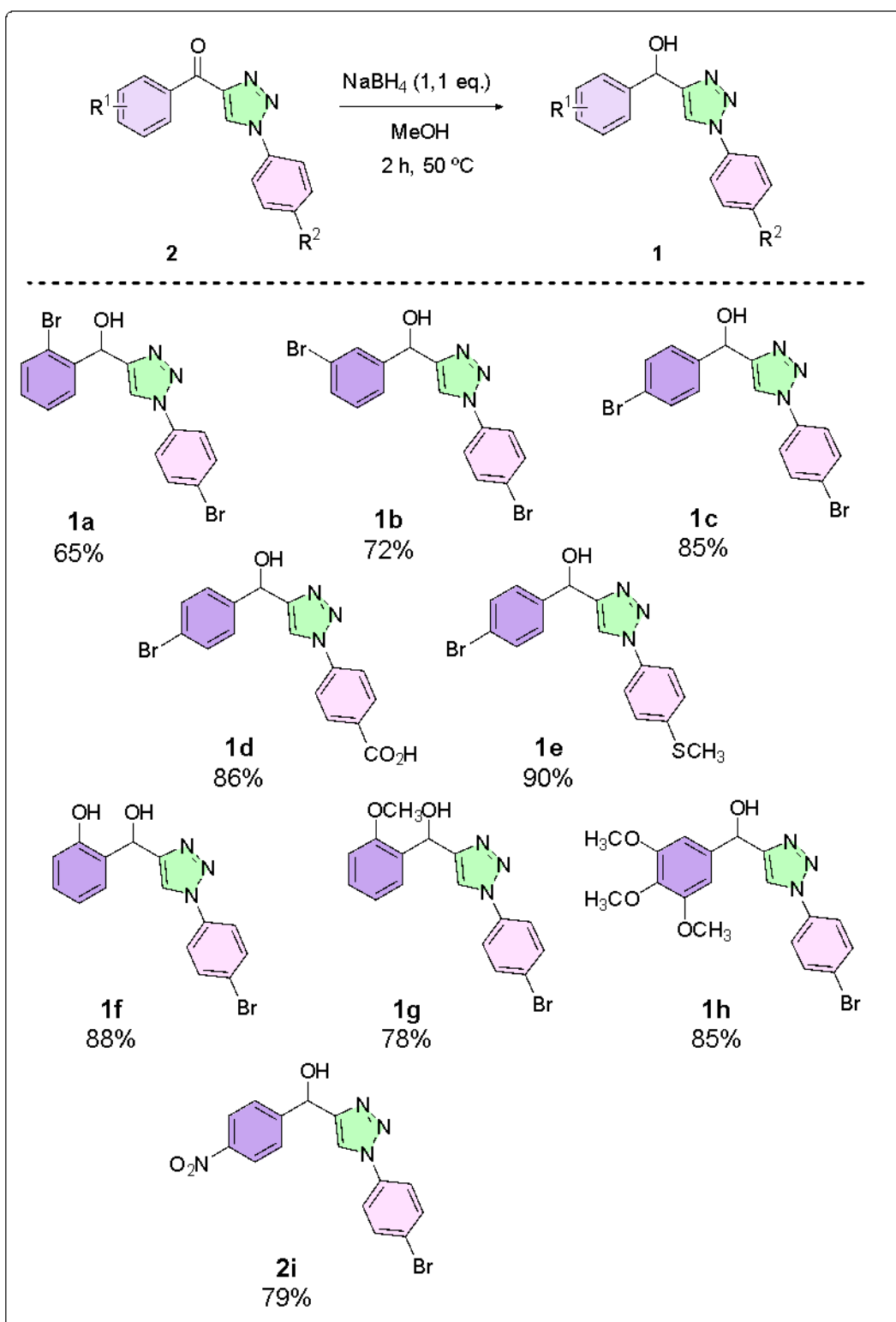
Figura 11. Energia de estabilização dos regioisômeros 1,4 e 1,5-disubstituídos-1,2,3-triazóis



Fonte: Camila D. Buarque et al, 2022

5.1.3 Síntese dos aril(1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanóis (1).

Primeiramente, os compostos aril(1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanóis **1a-j** foram obtidos na forma de racemato, empregando NaBH₄ como agente redutor dos precursores aril(1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanonas **2a-j** em metanol a 50 °C por 2 h (**Esquema 21**).⁵² Os produtos foram obtidos em rendimentos variando de 52 a 90%, sendo o composto com o bromo substituído na posição *meta* **1b** inédito na série.



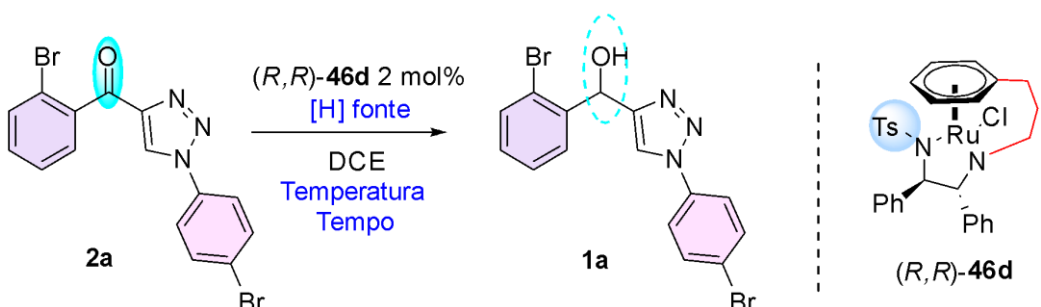
Esquema 21. Esquema geral reação na síntese racêmica dos compostos **1a-j**

Já a etapa de redução enantiosseletiva de aril(1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanonas **2a-j** para formação dos compostos **1a-j** envolve a reação de ATH empregando catalisadores do tipo Noyori-Ikariya em diferentes condições reacionais. O composto **2a** foi escolhido para a otimização desta reação, visto que

de acordo com precedentes da literatura, substituintes em *orto* aumentam a estereosseletividade da reação.⁴³

Nesta primeira etapa de otimização, foram utilizados 2 mol% do catalisador [(*R,R*)-Teth-TsDpen RuCl] ((*R,R*)-**46d**), visto que na literatura este se mostrou ser um catalisador robusto empregado para redução e aril heteroaril cetona,⁴³ a fim de otimizar a fonte de hidrogênio/solvente e a temperatura/tempo ideais (**Tabela 1**).

Tabela 1. Otimização dos parâmetros [H], tempo e temperatura na reação de ATH de **2a**^a



Entrada	Fonte [H]	Solvente	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^b	Rend. (%) ^c	e.r. ^d
1	HCO ₂ Na	DCE/H ₂ O	40	5	51	49	70:30
2	HCO ₂ Na	DCE/H ₂ O	ta	18	>99	99	72:28
3	FA/TEA	DCE	40	5	>99	96	60:40
4	FA/TEA	DCE	ta	18	>99	98	77:23

^aTodas as reações foram realizadas em escala de 0,1 mmol, com (*R,R*)-**46d** (2 mol%), utilizando diferentes solventes (0,4 mL). ^bDeterminado pela análise do espectro de RMN de ¹H da mistura bruta. δ (ppm) **2a**: 8,63 (s, 1H), 7,47 (td, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H). **1a**: 7,67 (s, 1H), 7,22 (td, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H). ^cRendimento isolado após coluna cromatográfica (DCM); ^dDeterminado por análise por HPLC utilizando coluna quiral de fase estacionária, para o enantiômero principal.

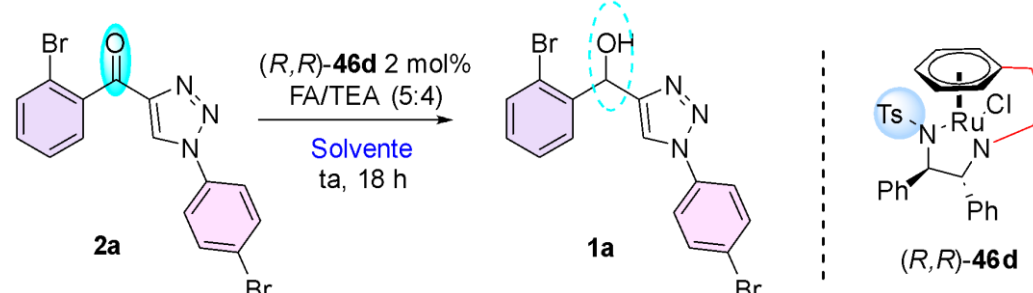
Foi observado que, utilizando o sal formato de sódio como fonte de hidrogênio, a redução da temperatura de 40 °C (**Tabela 1, entrada 1**) para temperatura ambiente (**Tabela 1, entrada 2**) resultou em um aumento significativo da conversão, de 51% para 99%, além de uma ligeira melhora na razão enantiomérica, de 70:30 para 72:28. Esses dados indicam que a temperatura exerce forte influência tanto na conversão quanto na estereosseletividade da reação.

Na sequência, foi utilizada uma mistura de ácido fórmico e trietilamina (FA/TEA) como nova fonte de hidrogênio. Nesse caso, a conversão permaneceu praticamente inalterada tanto a 40 °C (**Tabela 1, entrada 3**) quanto em temperatura ambiente (**Tabela 1, entrada 4**). No entanto, a razão enantiomérica a 40 °C apresentou o pior resultado da série (60:40), enquanto a temperatura ambiente proporcionou a melhor seletividade enantiomérica (77:23).

Em um segundo momento foi verificada a influência dos solventes (**Tabela 2**), mantendo-se a condição: uso da mistura de FA/TEA como fonte de hidrogênio, o catalisador (*R,R*)-**46d**, a temperatura ambiente e tempo reacional de 18h. Partiu-se dos seguintes solventes e suas respectivas constantes dielétricas: DCE (10,4), PhMe (2,38), Et₂O (4,33), AcOEt (6,02), THF (7,58), ACN (37,5), MeOH (32,7) e DMF (36,7). Diante dos resultados obtidos, os solventes tolueno (**Tabela 2, entrada 2**) e dietil éter (**Tabela 2, entrada 3**), com constantes dielétricas menores que o acetato de etila (**Tabela 2, entrada 4**), foram os que demonstraram

destaque negativo, visto que seus resultados de e.r. foram piores do que o já apresentado com DCE (**Tabela 1, entrada 4**). Os demais solventes tiveram uma razão enantiomérica (e.r) maiores que 50%, dando destaque para o segundo solvente mais polar da série, o DMF, que teve como resultado 85:15 e.r. Demonstrando assim, que solventes mais polares promoveram uma maior enantiosseletividade.

Tabela 2. Otimização do solvente na ATH de **2a**^a

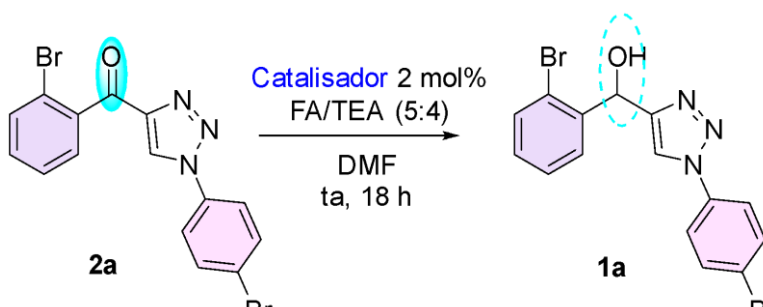


Entrada	Solvente	Conv. (%) ^b	Rend. (%) ^c	e.r. ^d
1	DCE	>99	98	77:23
2 ^e	PhMe	99	95	72:28
3	Et ₂ O	95	98	72:28
4	AcOEt	99	96	80:20
5 ^e	THF	99	98	78:22
6 ^e	ACN	99	93	80:20
7 ^e	MeOH	91	85	77:23
8 ^e	DMF	97	93	85:15

^aTodas as reações foram realizadas em escala de 0,1 mmol com (*R,R*)-**46d** (2 mol%), 18 h, temperatura ambiente, utilizando diferentes solventes (0,4 mL) e a mistura FA/TEA como fonte de hidrogênio. ^bDeterminado pela análise do espectro de RMN de ¹H da mistura bruta. δ (ppm) **2a**: 8,63 (s, 1H), 7,47 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H). **1a**: 7,67 (s, 1H), 7,22 (td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H). ^cRendimento isolado após coluna cromatográfica (DCM); ^dDeterminado por análise de HPLC utilizando coluna de fase estacionária quiral, para o enantiômero principal. ^eReação bruta extraída com AcOEt/H₂O.

Por fim, foi realizada uma avaliação dos catalisadores disponíveis no laboratório (**Tabela 3**). Inicialmente, o uso dos catalisadores de primeira geração (*R,R*)-**46a** (**Tabela 3, entrada 1**) e (*R,R*)-**46b** (**Tabela 3, entrada 2**) resultou em uma razão enantiomérica de 87:13. O emprego do catalisador (*R,R*)-**46c** (**Tabela 3, entrada 3**) proporcionou o melhor desempenho da série, com uma razão enantiomérica de 90:10, possivelmente devido à sua capacidade de interagir de maneira equivalente com diferentes regiões do substrato.⁵³ Na sequência, o catalisador (*R,R*)-**46d** (**Tabela 3, entrada 4**) apresentou uma razão enantiomérica de 85:15, enquanto o uso de (*R,R*)-**46e** levou a um resultado de 87:13.

Tabela 3. Otimização do catalisador na ATH de **2a**^a



Entrada	(<i>R,R</i>)-46	Conv. (%) ^b	Rend. (%) ^c	e.r. ^d
1	46a	48	42	87:13
2	46b	56	48	87:13
3	46c	>99	99	90:10
4	46d	97	93	85:15
5	46e	48	40	87:13

^aTodas as reações foram realizadas em uma escala de 0,1 mmol, com 2 mol % do catalisador, utilizando diferentes solventes (0,4 mL), utilizando o solvente DMF, a mistura FA/TEA como fonte de hidrogênio, a temperatura ambiente por 18 h. Todas as reações foram extraídas com AcOEt/H₂O. ^bDeterminado por análise do espectro de RMN de ¹H da mistura bruta. δ (ppm): **2a**: 8,63 (s, 1H), 7,47 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H). **1a**: 7,67 (s, 1H), 7,22 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H). ^cRendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna (DCM). ^dDeterminado por análise de HPLC utilizando coluna de fase estacionária quirais para o enantiômero majoritário.

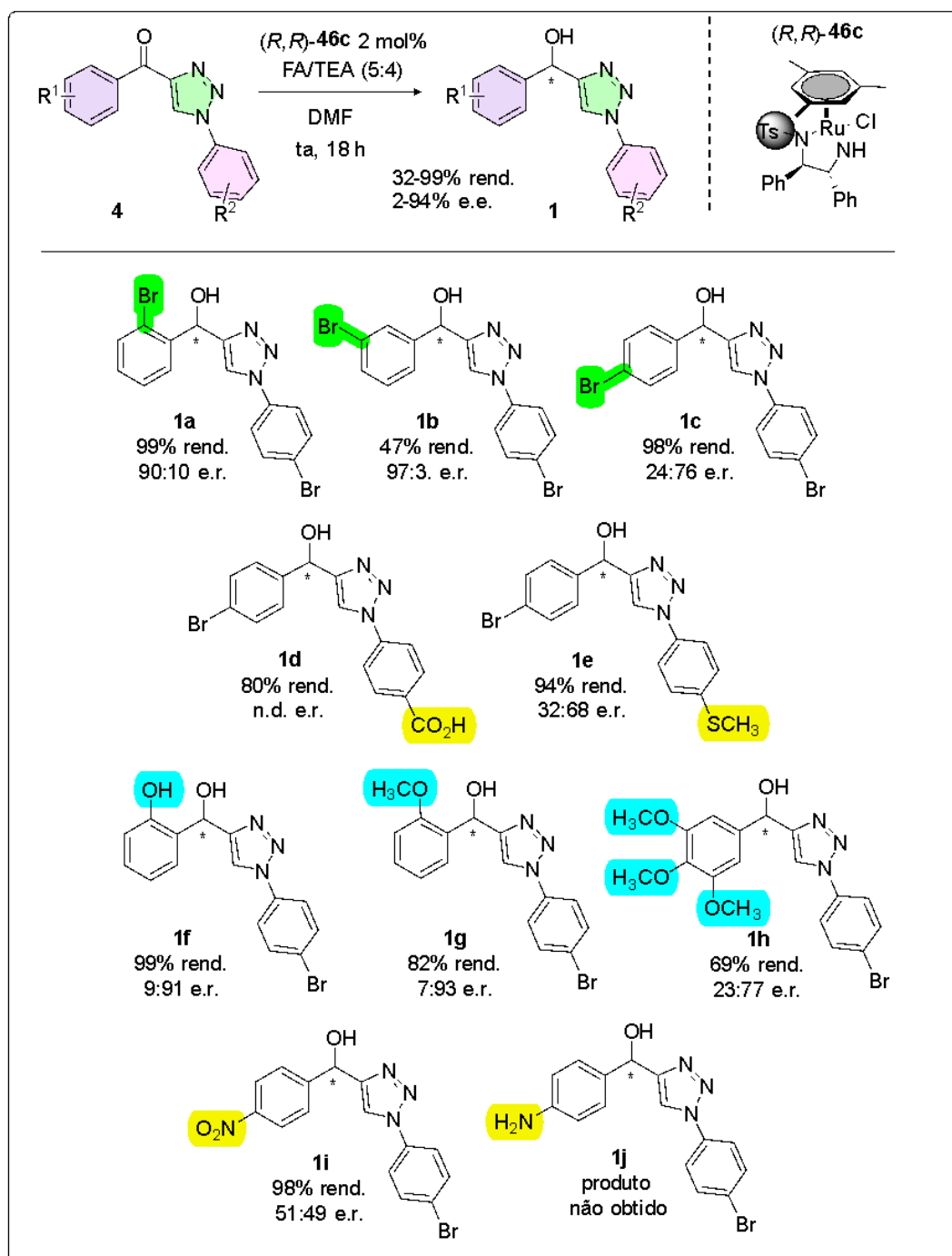
Ademais, a fim de aumentar o e.r., realizamos a avaliação do uso de aditivos (**Tabela 4**).⁵⁴ A primeira entrada (**Tabela 4, entrada 1**) corresponde ao melhor resultado obtido até então, sem aditivos e à temperatura ambiente, sendo utilizada como referência. A redução da temperatura para 0 °C (**Tabela 4, entrada 2**) manteve a razão enantiomérica (e.r.), porém resultou em uma queda significativa da conversão, que passou para 22%. Na sequência, a adição de Cu(OTf)₂ (**Tabela 4, entrada 3**) provocou uma diminuição na conversão e uma leve redução na razão enantiomérica, de 90:10 para 87:13. Por fim, com o uso de ácido trifluorometanossulfônico (ácido triflico) (**Tabela 4, entrada 4**), se manteve a mesma razão enantiomérica de 89:11.

Tabela 4. Avaliação do uso de aditivos na ATH de **2a**^a

Entrada	Aditivo ^b	Carga	T (°C)	Conv. (%) ^b	Rend. (%) ^c	e.r. ^d
1	-		ta	>99	99	90:10
2	-		0	22	19	90:10
3	Cu(OTf) ₂	4 mol%	ta	79	75	87:13
4	TfOH	10 mol%	ta	96	90	89:11

^aTodas as reações foram realizadas por 18 horas, em uma escala de 0,1 mmol, com (*R,R*)-**46c** (2 mol %), utilizando a mistura FA/TEA como fonte de hidrogênio, utilizando DMF (0,4 mL). . Todas as reações foram extraída com AcOEt/H₂O. ^bDeterminado por análise do espectro de ¹H NMR da mistura bruta. δ (ppm): **2a**: 8,63 (s, 1H), 7,47 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H). **1a**: 7,67 (s, 1H), 7,22 (td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H). ^cRendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna (DCM). ^dDeterminado por análise de HPLC utilizando coluna de fase estacionária quiral para o enantiômero majoritário.

Após otimizar as condições reacionais ideais utilizando o catalisador (*R,R*)-**46c** (2 mol%), a mistura de FA/TEA na proporção de 5:4 e o solvente DMF, mantivemos a reação por 18 horas à temperatura ambiente. Em seguida, realizamos o escopo da reação, submetendo os demais substratos às mesmas condições. (**Esquema 22**).



Esquema 22. Escopo da reação de ATH para obtenção de 1a-k

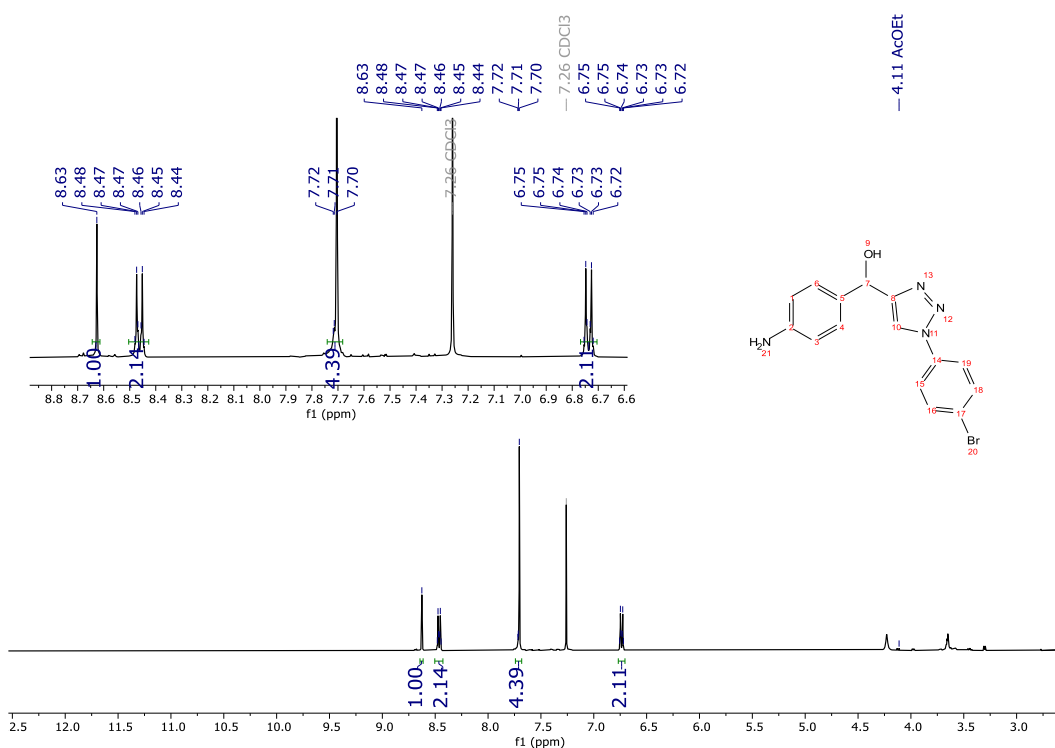
Como resultado, foi observado que substratos com substituintes na posição *orto* auxiliaram a reação de forma que as razões enantioméricas se mantiveram na faixa de 90:10.⁴³ Ao contrário, substituintes na posição *para* promoveram uma diminuição da razão enantiomérica (e.r.), mostrando que para alta enantiosseletividade o efeito estérico é fundamental. Além disso, como resultado positivo, quando inserido bromo na posição *meta* 1c houve o melhor resultado de enantiosseletividade com 97:3 e.r. É possível observar que a estereosseletividade é sensível ao efeito eletrônico dos substratos, uma vez que ao inserir um grupo

retirador de elétrons, como o grupo nitro **1i**, uma queda drástica de e.r. foi observada (**Esquema 22**).

Em relação aos substratos com substituintes oxigenados, foi observado que ao trocar o grupo hidroxila **1f** por um grupo metoxila **1g**, manteve-se o valor de e.r. na mesma faixa de 9:91 e 7:93, respectivamente. Contudo, houve uma queda no rendimento da reação de 99% para 82%, indicando que a ligação de hidrogênio intramolecular formada favorece o aumento da eletrofilicidade da carbonila, contribuindo para maiores rendimentos.^{55,56} Enquanto isso, ao inserir grupos metoxila nas posições 3, 4 e 5 **1h**, houve uma queda no rendimento para 69% e 23:77 e.r, uma vez que não há grupo na posição *orto* contribuindo com efeito estereoeletrônico.

Ademais, não foi possível determinar o excesso enantiomérico do composto com substituinte CO₂H **1d**. O produto com grupo amino **1j** não foi formado com base nos espectros de RMN de ¹H (**Figura 12**), visto que era esperado o aparecimento de um hidrogênio carbinólico na região de 6,5 ppm na forma de singleto e blindagem do hidrogênio triazólico em 8,6 ppm, dado que a cetona seria reduzida para álcool.

Figura 12. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **1j**



Em seguida, buscando alcançar maiores estereosseletividades na reação de ATH de aril(1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanonas **2a-j**, decidimos avaliar o efeito do grupo *N*-óxido *orto* removível no anel triazólico. Como discutido anteriormente, a seletividade da face da carbonila resulta da interação C-H⋯π entre o grupo areno do catalisador e o anel aromático do substrato. As cetonas **2a-j** apresentam um anel aromático e outro heteroaromático adjacentes ao grupo carbonila. Portanto, para garantir uma alta seletividade, se faz necessário que um dos dois anéis interaja preferencialmente com o catalisador.⁴³ Trabalhos reportados na literatura indicam que substratos contendo um anel aromático *N*-

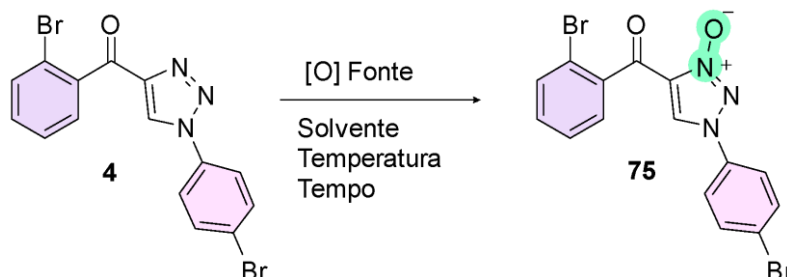
óxido-piridina tendem a interagir de forma mais favorável com o catalisador, devido a presença desse grupo *orto* removível, que aumenta consideravelmente a densidade eletrônica do anel heteroaromático.^{44,46,47}

Inicialmente, foi realizada a inserção do grupo *N*-óxido no anel triazólico (**Tabela 5**).⁵⁷ Para isso, diversas tentativas foram conduzidas até se encontrar a condição ideal. Os testes iniciais com o uso de uma solução 30% H₂O₂/TFA e substituindo o TFA por AcOH e, ainda utilizando os solventes DMSO ou AcOEt (**Tabela 5, entradas 1-4**) não tiveram sucesso, possivelmente devido à insolubilidade do substrato no meio reacional.

Observou-se um indício de formação do produto quando a mistura UHP/TFAA foi utilizada em diclorometano (DCM) sob refluxo (**Tabela 5, entrada 7**).⁵⁸ A partir dessa condição foram feitos ajustes tanto na quantidade do agente oxidante quanto nos solventes empregados. Finalmente, verificou-se que a condição ideal era similar àquela que apresentou os primeiros sinais de sucesso (**Entrada 7**), mas com um aumento significativo na carga do agente oxidante, passando de UHP/TFAA (4:4) para (30:30) (**Tabela 5, entrada 13**), resultando em um rendimento de 35%.

Buscando otimizar o rendimento, avaliou-se também a etapa de purificação do produto. Inicialmente, utilizava-se uma solução de tiosulfato de sódio, que foi substituída por uma solução saturada de bicarbonato de sódio (**Tabela 5, entrada 15**), elevando o rendimento para 62%.^{59,60} No entanto, ainda há perdas do produto final, possivelmente devido à sua alta polaridade, que pode levar à retenção parcial na fase aquosa.

Tabela 5. Otimização da inserção do grupo *N*-óxido^a

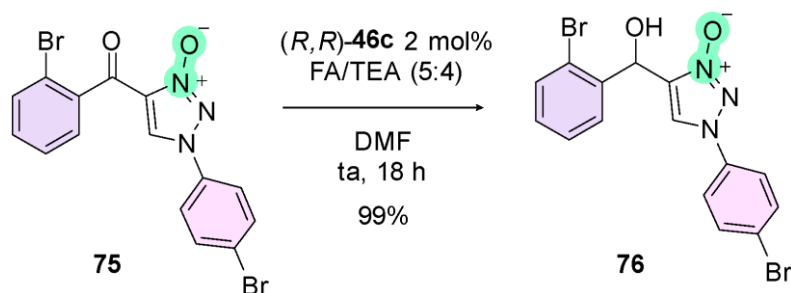


Entrada	[O] Fonte	Solvente	T (°C)	t (h)	Rend. (%)
1 ^a	30% H ₂ O ₂ /TFA		40	24	nr (insolúvel)
2 ^a	30% H ₂ O ₂ /TFA	AcOEt	40	24	nr (insolúvel)
3 ^a	30% H ₂ O ₂ /TFA	DMSO	40	24	nr (insolúvel)
4 ^a	30% H ₂ O ₂ /AcOH		40	24	nr (insolúvel)
5 ^a	<i>m</i> -CPBA	DCM	ta	24	nr
6 ^a	UHP/TFAA(2:2)	DCM	ta	72	nr
7	UHP/TFAA(4:4)	DCM	50	24	traço
8 ^a	UHP/TFAA(4:4)	THF	50	24	nr
9 ^a	UHP/TFAA(4:4)	Tolueno	50	24	nr
10 ^a	UHP/TFAA(4:4)	DMSO	50	24	nr
11 ^a	UHP/TFAA(4:4)	PEG	50	24	nr
12 ^a	UHP/TFAA(4:4)	ACN	50	24	nr

13 ^{b,d}	UHP/TFAA(30:30)	DCM	50	24	35
14 ^{a,d}	UHP/TFAA(30:30)	DCM	50	24	48
15 ^{c,e}	UHP/TFAA(30:30)	DCM	50	24	62

^aTodas as reações foram realizadas em uma escala de 0,1 mmol. ^bA reação foi realizada em uma escala de 0,85 mmol. ^cA reação foi realizada em uma escala de 1,05 mmol. ^dTrabalho de purificação realizado com solução saturada de tiosulfato. ^eTrabalho de purificação realizado com solução saturada de bicarbonato. Purificação por cromatografia em coluna sem pressão (1º estágio: DCM - para remover o material de partida / 2º estágio: 80% AcOEt/Hexano - para obtenção do produto)

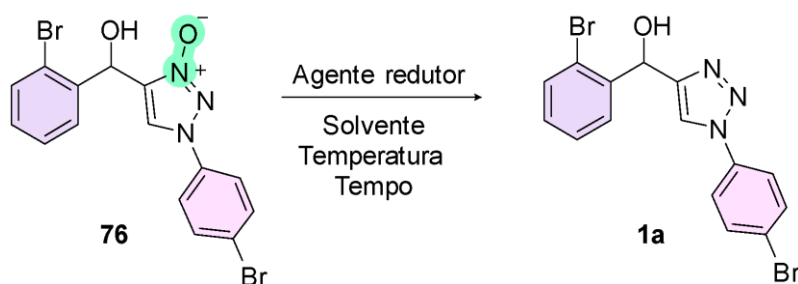
A partir da obtenção do composto **75**, foi possível submetê-lo a condição ótima da ATH (**Tabela 3, entrada 3**) e como resultado, foi observado um rendimento quantitativo do composto **76** (**Esquema 23**).



Esquema 23. Reação de ATH de 4-benzoil-1-fenil-1H-1,2,3-triazol-3-óxido (**75**)

Em seguida, foi realizada a remoção do grupo *N*-óxido do anel triazólico (**Tabela 6**). Ao utilizar o triflato de zinco a temperatura ambiente (**Tabela 6, entrada 1**) e a 40 °C (**Tabela 6, entrada 2**) não foi observado remoção do grupo *N*-óxido. Em seguida, também foi testado o uso do triflato de cobre, porém não se teve sucesso (**Tabela 6, entrada 3**). Por fim, foi encontrada uma condição ideal para esta remoção, a qual utilizou-se do zinco em pó previamente tratado com HCl e solventes orgânicos (**Tabela 6, entrada 4**).

Tabela 6. Otimização da remoção do grupo *N*-óxido

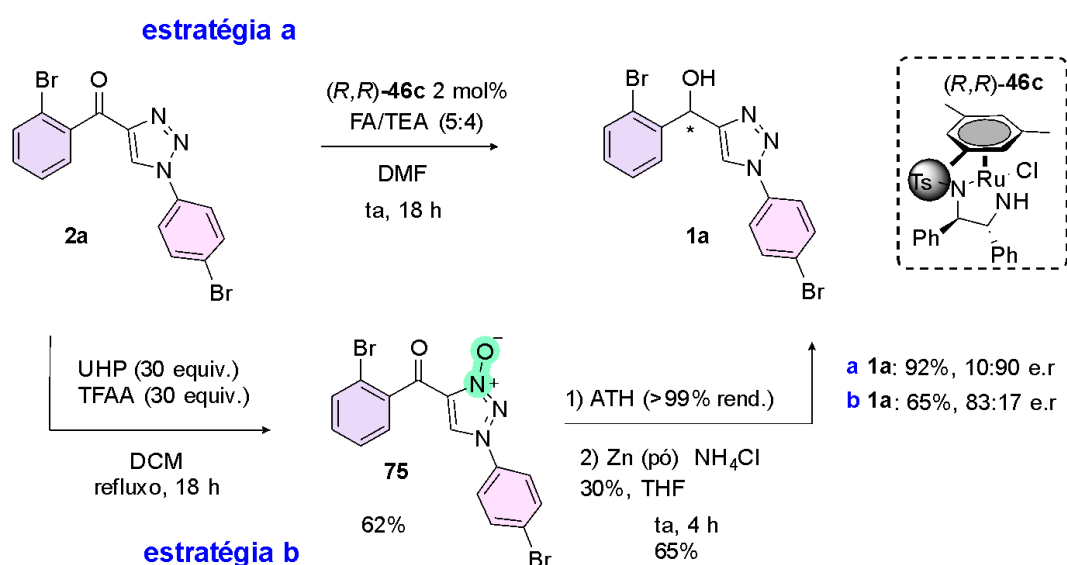


Entrada	Agente redutor	Solvente	T (°C)	t (h)	Rendim. (%)
1 ^a	Zn(OTf) ₂	ACN	ta	24	nr
2 ^a	Zn(OTf) ₂	ACN	40	24	nr

3 ^a	Cu(OTf) ₂	ACN	40	24	nr
4 ^d	Zn ⁰	THF/NH ₄ Cl	ta	4	65

^aTodas as reações foram realizadas em uma escala de 0,1 mmol. ^bA reação foi realizada em uma escala de 0,024 mmol. ^cA reação foi extraída com AcOEt/H₂O e purificada por cromatografia em coluna com 50% AcOEt/Hexano. ^dO pó de zinco foi misturado com HCl e, em seguida, filtrado com Et₂O, hexano, acetona e etanol.

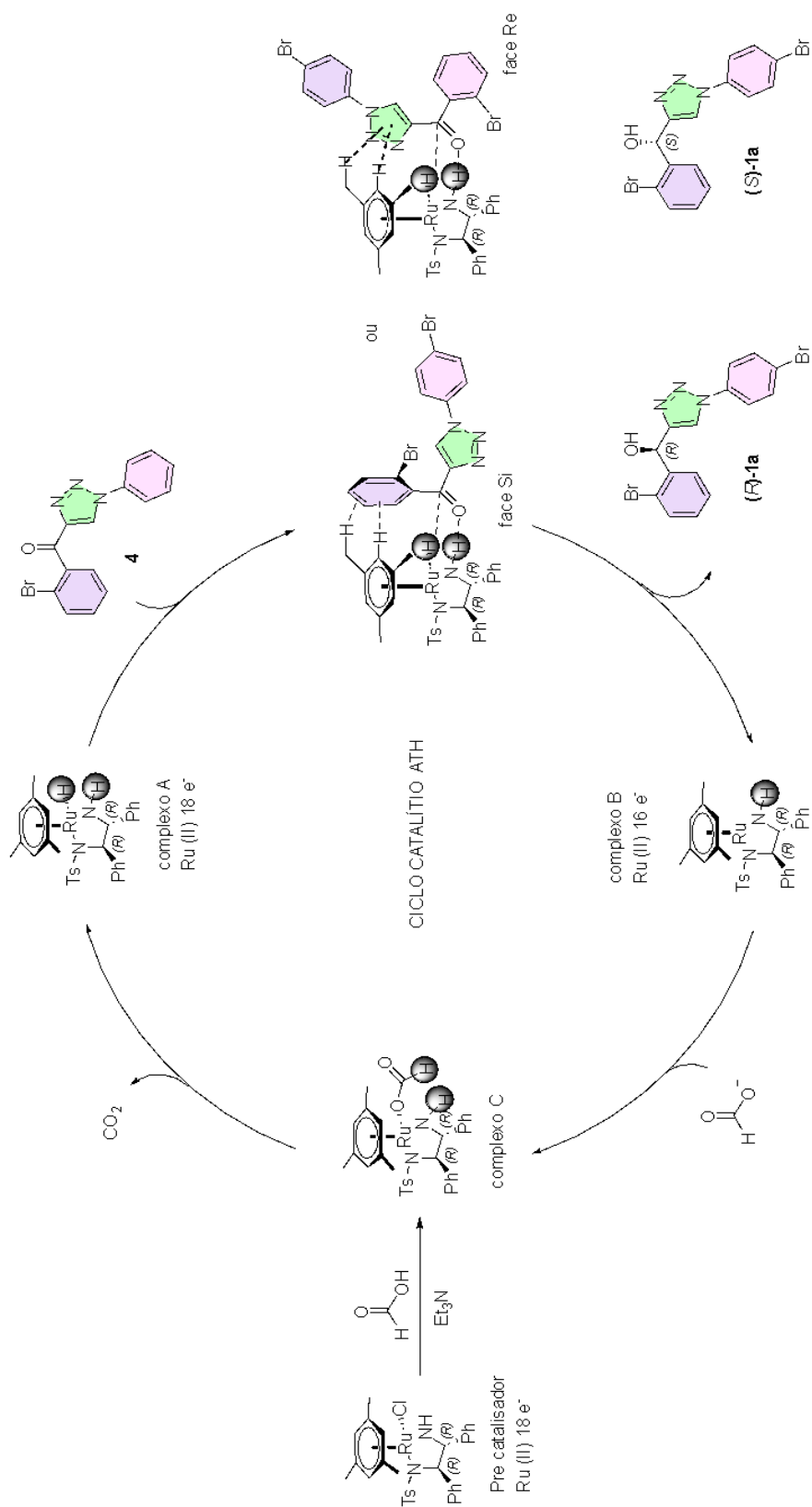
Após a remoção do *N*-óxido, foi obtido o composto **1a** com um rendimento de 65% e um excesso enantiomérico de 76% (83:17 e.r.). Com este resultado foi observado que a tentativa de emprego do grupo *N*-óxido-triazol não resultou em maior enantiosseletividade da reação, como reportado na literatura para o grupo *N*-óxido-piridina (**Esquema 24**).



Esquema 24. Estratégia de redução direta versus estratégia empregando grupo *orto* removível *N*-óxido

Com base no mecanismo de ATH proposto por Martin Wills, adotou-se essa abordagem para a discussão da proposta mecanística envolvendo os substratos aril(1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanonas **2a-j**.^{43,44} Inicialmente, o pré-catalisador reage com a fonte de hidrogênio — neste caso, uma mistura de ácido fórmico e trietilamina — dando origem ao complexo **C**. Esse intermediário sofre, então, uma reação de descarboxilação, resultando na formação do complexo **A**, que atua efetivamente como catalisador do processo (**Esquema 25**).

A etapa seguinte é considerada a etapa chave da reação, uma vez que envolve a interação entre o catalisador ativo e o substrato **2a**, a qual pode ocorrer por duas vias distintas. Na primeira possibilidade, a interação do tipo C–H⋯π acontece com o anel aromático aril (em roxo). Essa interação orienta a aproximação do hidreto pela face *Si* do substrato, conduzindo à formação do enantiômero (*R*)-**1c**. Na segunda via, a interação ocorre com o anel triazólico (representado em verde), promovendo a aproximação do hidreto pela face *Re*, o que leva à formação do enantiômero (*S*)-**1c** (**Esquema 25**).⁴³



Esquema 25. Ciclo catalítico proposto para reação de ATH **2a** catalisada por Ru(II)

A fim de realizar a identificação da configuração do enantiômero formado e avaliação em qual das duas faces da carbonila houve a aproximação o hidreto e consequente redução, o racemato do composto (*rac*)-**1c** foi separado por HPLC quiral preparativo. Tendo em mãos os enantiômeros de forma isolada, ambos foram caracterizados pelo polarímetro, utilizando o solvente clorofórmio a 24 °C, identificou-se que o composto (*R*)-**1c**, com configuração determinada por raio-X, apresentou $[\alpha]_D = -25,42$ e o (*S*)-**1c** apresentou $[\alpha]_D = +15,42$ (**Esquema 26b**).⁵²

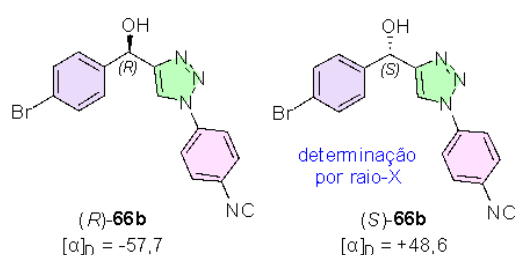
A fim de assinar a configuração dos compostos **1a-j**, baseou-se no trabalho publicado por Schwab R. e col, onde foram publicados compostos de mesmo arcabouço arilmetanol-1,2,3-triazol **1**. O composto **66b**, pós recristalização, teve como resultado configuração absoluta S, determinada por raio-X e $[\alpha]_D = +48,6$ (**Esquema 26a**).⁴⁸

A fim de realizar a identificação da configuração do enantiômero formado e avaliar em qual das duas faces da carbonila ocorreu a aproximação do hidreto e consequente redução, o racemato do composto (*rac*)-**1c** foi separado por HPLC quiral preparativa. Tendo em mãos os enantiômeros de forma isolada, ambos foram caracterizados por meio de polarimetria, utilizando clorofórmio como solvente, a 24 °C. Identificou-se que o composto (*R*)-**1c**, cuja configuração absoluta foi determinada por difração de raios X, apresentou $[\alpha]^D = -25,42$, enquanto o (*S*)-**1c** apresentou $[\alpha]^D = +15,42$ (**Esquema 26b**).⁵²

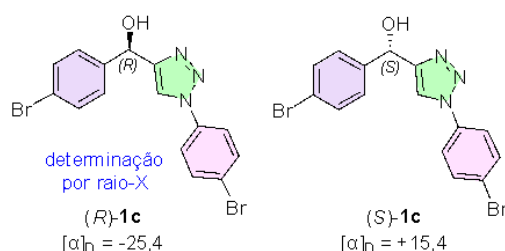
Cabe destacar que, apesar de apresentarem sinais opostos, os valores absolutos dos desvios observados não foram exatamente equivalentes. Essa diferença é compatível com o que se observa na literatura. Por exemplo, no trabalho de Schwab e col., o composto **66b** — estruturalmente relacionado ao sistema estudado — apresentou os enantiômeros com $[\alpha]^D = -57,7$ (*R*), configuração determinada por raio-X, e $+48,6$ (*S*), também com valores absolutos distintos, embora próximos (**Esquema 26a**).⁴⁸ Essa diferença nos desvios rotatórios pode ser atribuída a diversos fatores, como pequenas variações operacionais durante a medição, limitações instrumentais do polarímetro, bem como diferenças na pureza ou conformação das amostras em solução. Dessa forma, a desigualdade nos valores absolutos de $[\alpha]^D$ não invalida a atribuição das configurações absolutas, especialmente quando corroboradas por técnicas estruturais, como a difração de raios X.⁶²

A fim de assinalar a configuração dos compostos **1a-j**, baseou-se no trabalho publicado por Schwab R. e col., no qual foram descritos compostos contendo o mesmo arcabouço arilmetanol-1,2,3-triazol **1**. O composto **66b**, após recristalização, teve sua configuração absoluta determinada como S por difração de raios X, com $[\alpha]^D = +48,6$ (**Esquema 26a**).⁴⁸

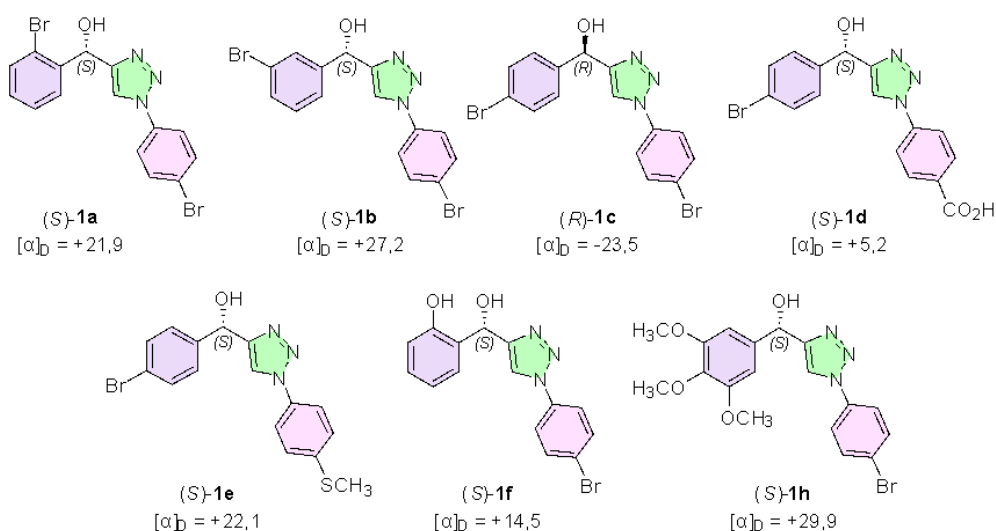
a) Trabalho publicado por Schawab R. e colaboradores



b) Mistura racêmica resolvida por HPLC quiral - Labsint (PUC-Rio)



c) Trabalho desenvolvido neste projeto - LabSint (PUC-Rio)



Esquema 26. Determinação da configuração absoluta e alfa D

A partir disso, os compostos submetidos a ATH neste trabalho também foram analisados no polarímetro e tiveram sua configuração absoluta determinada baseada na literatura e com os dados obtidos na análise dos enantiômeros separados no HPLC quiral (**Esquema 26c** utilizado).

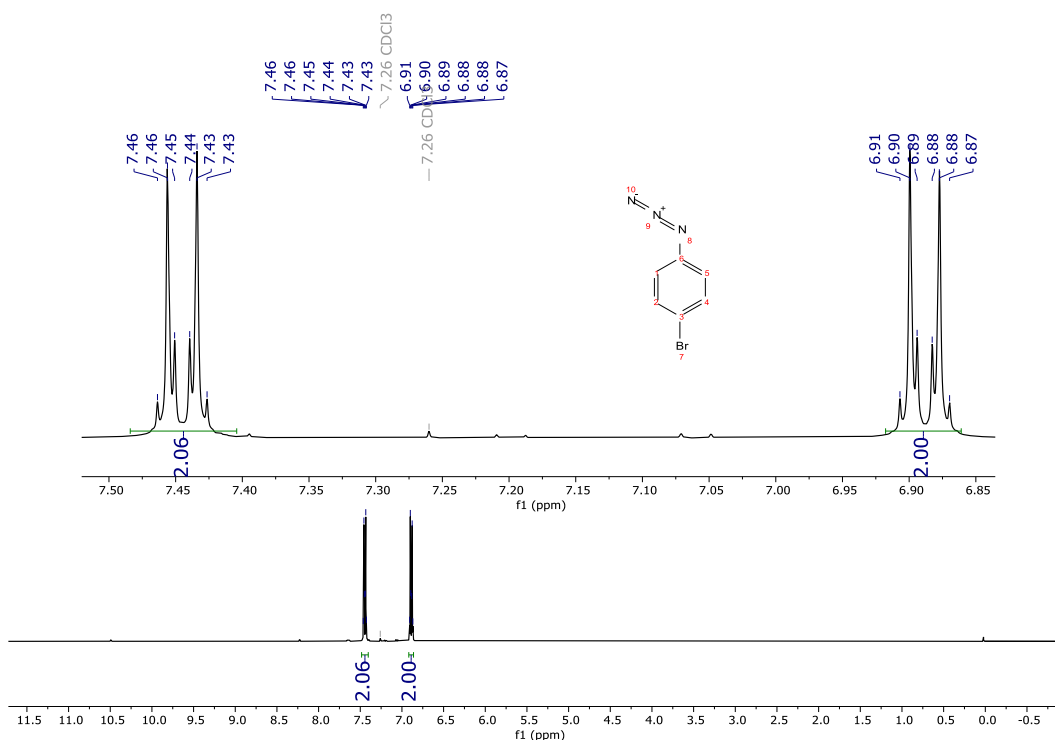
Tomando os resultados acima (**Esquema 26c**), exceto pelo composto **1c**, todos mostraram uma configuração *S*, indicando que o anel aromático selecionado para realizar a interação C-H \cdots π foi o heterociclo triazólico, enquanto, o composto **1c** com configuração *R* teve o anel aril como preferencial para interação C-H \cdots π , segundo o estado de transição indicado no **Esquema 25**.⁴³

5.2 DISCUSSÃO DA CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

5.2.1 Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C

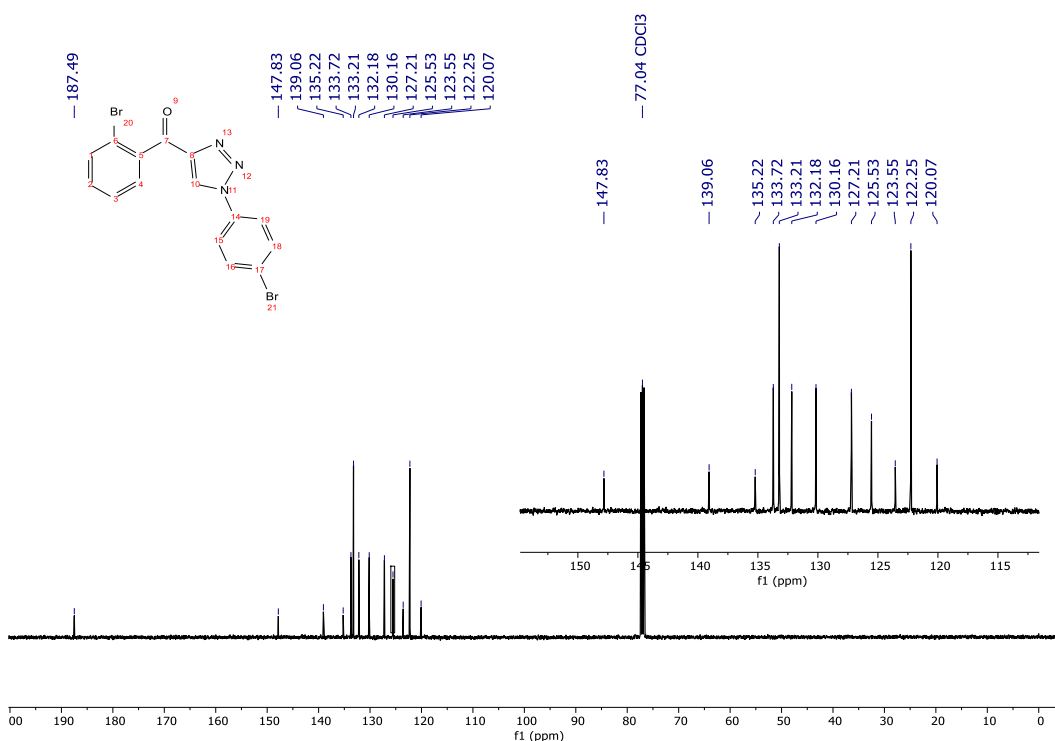
Tomando o composto **4a** como exemplo de caracterização de forma geral das arilazidas, se tem presente no espectro os hidrogênios H^1 e H^5 com sinal em 6,91-6,87 ppm de multiplicidade multipletto, mais blindados, devido à deslocalização eletrônica do grupo N_3 em *orto*. Em 7,46-7,43 ppm encontrando os hidrogênios H^2 e H^4 , também de multiplicidade multipletto, mais desblindados em relação a H^1 (**Figura 13**).

Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4a**



Em relação à caracterização dos compostos **2**, observa-se a formação exclusiva do regioisômero 1,4-disubstituído. Este fato é comprovado pelo sinal de deslocamento químico de C^{10} , no anel triazólico, em 125 ppm (**Figura 13**). Dados da literatura mostram que o regioisômero 1,5-disubstituído possui um deslocamento químico mais desblindado, por volta de 130 ppm.⁶¹

Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **2a**

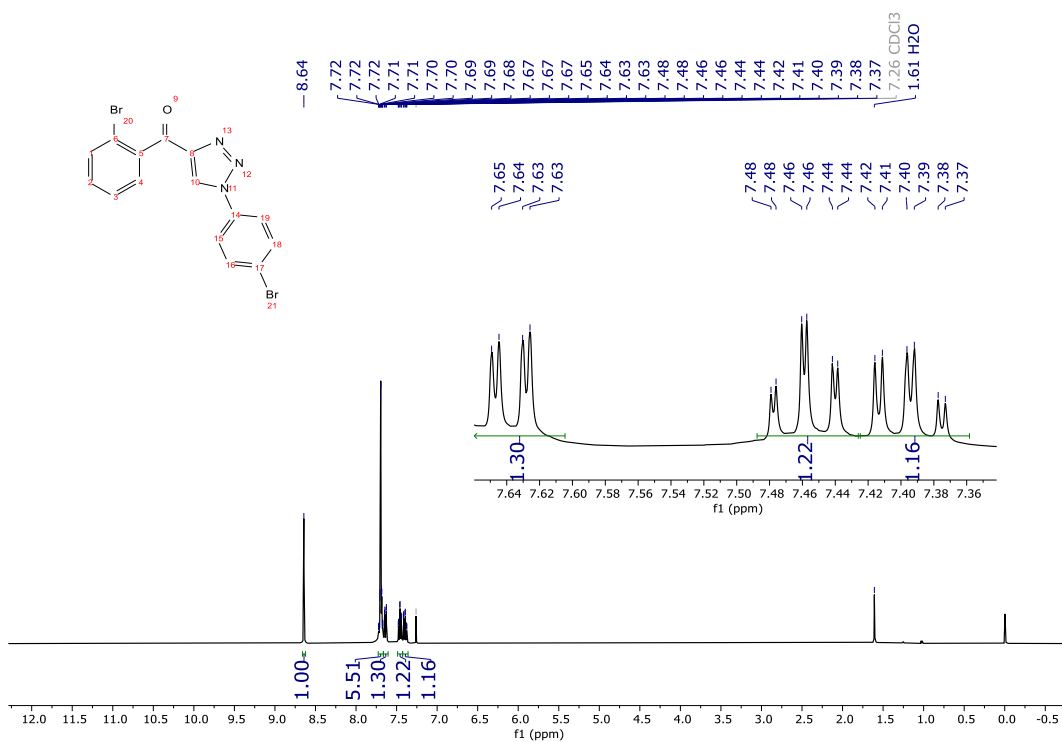


O carbono da carbonila (C^7) aparece como pico mais desblindado em 187,5 ppm do espectro (**Figura 13**). Os carbonos todo anel triazólico aparecem em 147,8 ppm o ligado diretamente a carbonila (C^8) e em 125,5 ppm o beta a carbonila (C^{10}). Em relação os deslocamentos dos carbonos presentes no anel aromático derivado da acetofenona tem-se: os carbonos *meta* a carbonila em 132,2 ppm (C^1) e 127,2 ppm (C^3), na posição *para* a carbonila em 130,2 ppm (C^2), na posição *orto* se tem os deslocamentos 133,7 ppm (C^4) e 123,6 ppm (C^6) e o carbono ligado diretamente a carbonila (C^5) mais desblindado em 139,1 ppm. Para o anel aromático derivado da arilazida como sinal mais desblindado o carbono ligado ao anel triazólico (C^{14}) em 135,2 ppm, em seguida se tem o deslocamento 133,2 ppm referente aos carbonos C^{16} e C^{18} , 122,3 ppm os carbonos C^{15} e C^{19} e, por fim, o carbono mais blindado (C^{17}) em 120,1 ppm (**Figura 14**).

A fim de diferenciar os sinais, foram selecionados três espectros correspondentes a compostos com o átomo de bromo substituído nas posições *orto*, *meta* e *para* no anel derivado da acetofenona (**Figuras 15, 16 e 17**).

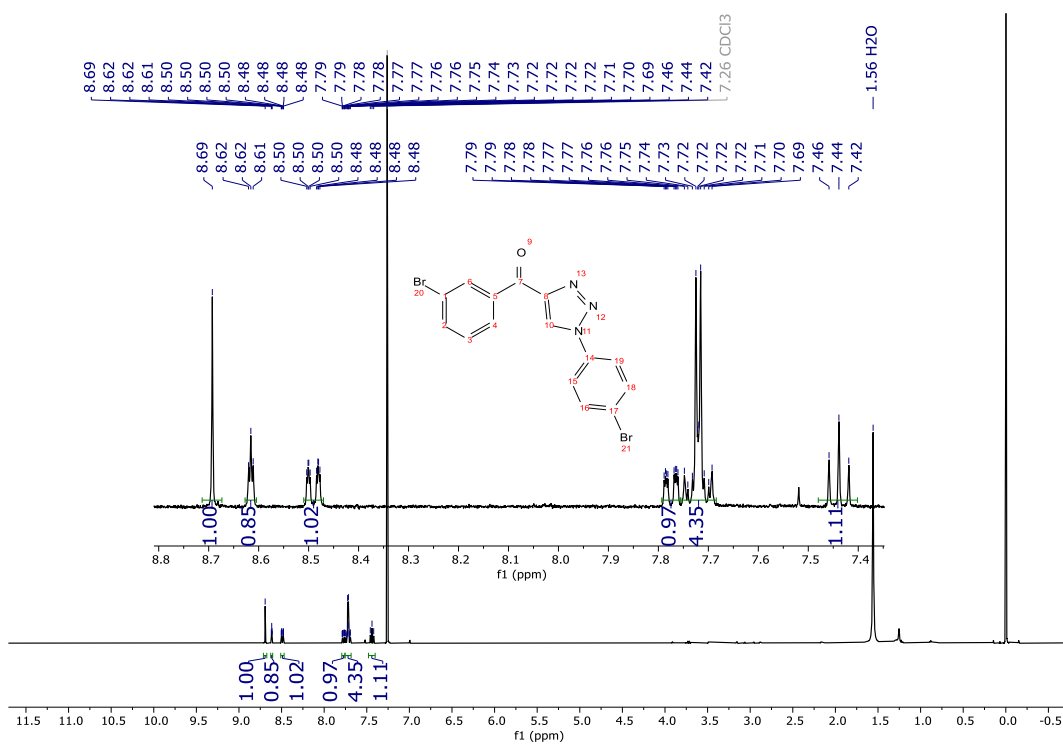
No composto **2a** (**Figura 15**), o hidrogênio (H^{10}) singlete pertencente ao anel triazólico aparece em 8,63 ppm. O hidrogênio (H^1) *meta* à carbonila e *orto* ao bromo, mais desblindado, está dentro do multipletto entre 7,73 e 7,76 ppm. Já o hidrogênio (H^3) *meta* à carbonila e *para* ao bromo, o mais blindado, surge em 7,4 ppm, exibindo multiplicidade de tripleto de dupletto (td). Além disso, o hidrogênio (H^4) *orto* à carbonila aparece em 7,64 ppm, sendo o segundo mais desblindado, enquanto o hidrogênio (H^2) *para* à carbonila é detectado em 7,47 ppm.

Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2a**



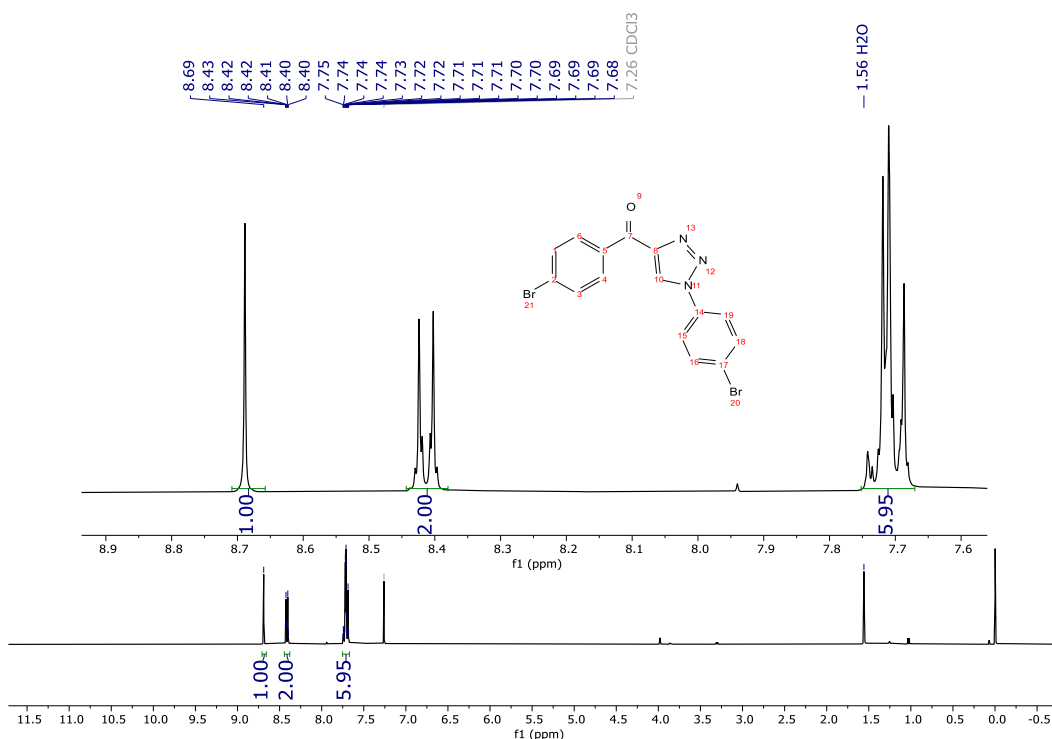
No composto **2b** (Figura 16) o hidrogênio (H^{10}) triazólico característico aparece como um singlete em 8,69 ppm. O hidrogênio (H^4) mais desblindado do anel derivado da acetofenona, localizado *orto* à carbonila e *para* ao bromo, se mostra como um tripleto de duplete (td) em 8,61 ppm. O hidrogênio (H^6) que está simultaneamente *orto* à carbonila e ao bromo surge em 8,48 ppm. Já o hidrogênio (H^2) *para* à carbonila apresenta uma multiplicidade de duplete de duplete de duplete (ddd) em 7,77 ppm. Por fim, o hidrogênio (H^3) *meta* à carbonila e ao bromo exibe uma multiplicidade de tripleto em 7,43 ppm, sendo o mais blindado da série.

Figura 16. Espectro RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2b**



Por fim, o composto **2c** (Figura 17), o hidrogênio (H^{10}) triazólico está em 8,69 ppm. Os dois hidrogênios (H^4 e H^6) *orto* a carbonila apresenta-se como multipletos no intervalo 8,44 – 8,38 ppm. Os hidrogênios (H^1 e H^3) na posição *meta* ficaram dentro do multipletos em 7,76 – 7,67 ppm.

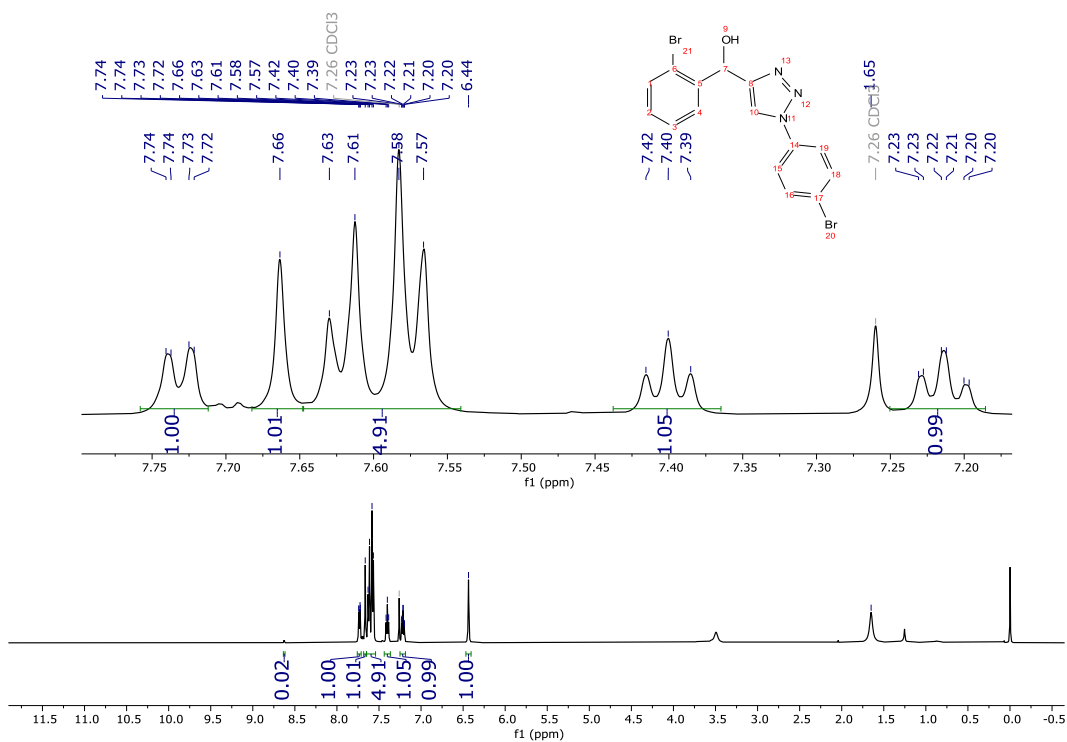
Figura 17. Espectro RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2c**



Tomando como modelo o espectro de RMN de ^1H do composto **1a** (Figura 18), é visto que em todos os compostos reduzidos há aparição do sinal do hidrogênio (H^7) carbinólico como um singleto na região de 6,4 ppm, indicando que houve a redução da carbonila. Além disso, um outro sinal característico é o hidrogênio (H^{10}) triazólico, o qual se torna mais blindado, se deslocando de 8,63 ppm no composto **2a** para 7,67 ppm no composto **1a**. Isto se deve ao efeito retirador de elétrons da carbonila, uma vez que, ocorrendo a redução do grupo funcional o efeito de deslocalização é perdido, diminuindo a desblindagem deste hidrogênio.

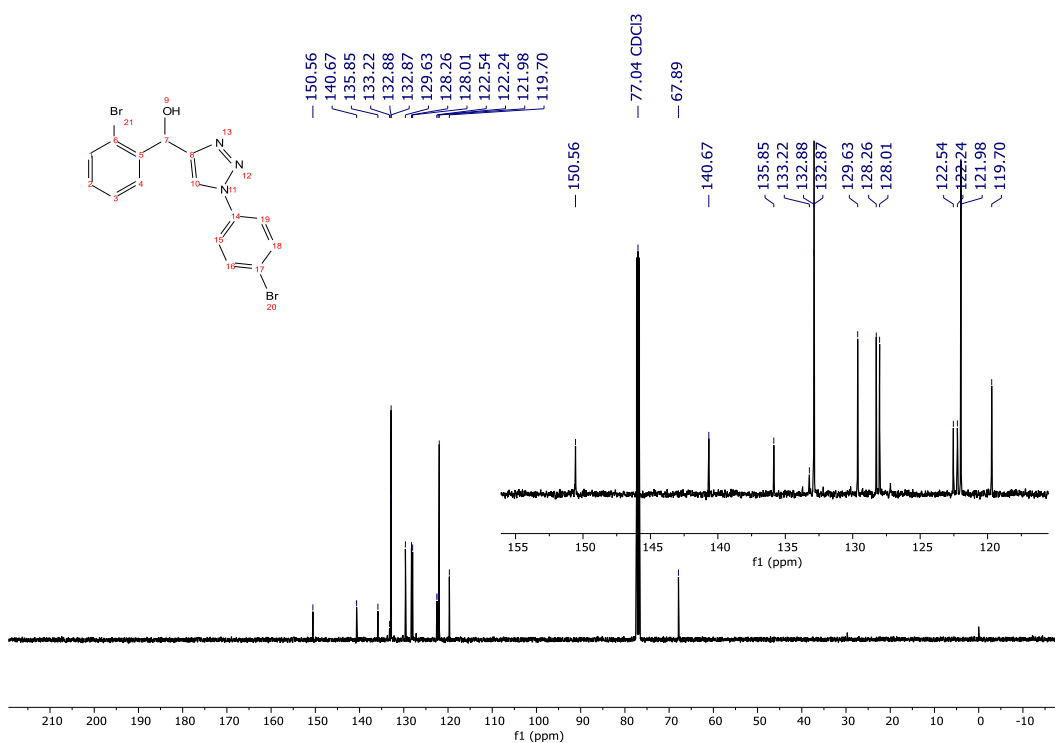
Ademais seguem os sinais característicos do composto: o multipletto em 7,64 – 7,55 ppm, representando 1H (H^4) do anel derivado da acetofenona **3** e 4H (H^{15} , H^{16} , H^{18} e H^{19}) derivados do anel da arilazida **5**; um hidrogênio (H^1) dupletto de dupletto (dd) em 7,73 ppm; um hidrogênio (H^2) triplete (t) em 7,4 ppm; um hidrogênio (H^3) triplete de dupletto (td) em 7,22 ppm.

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



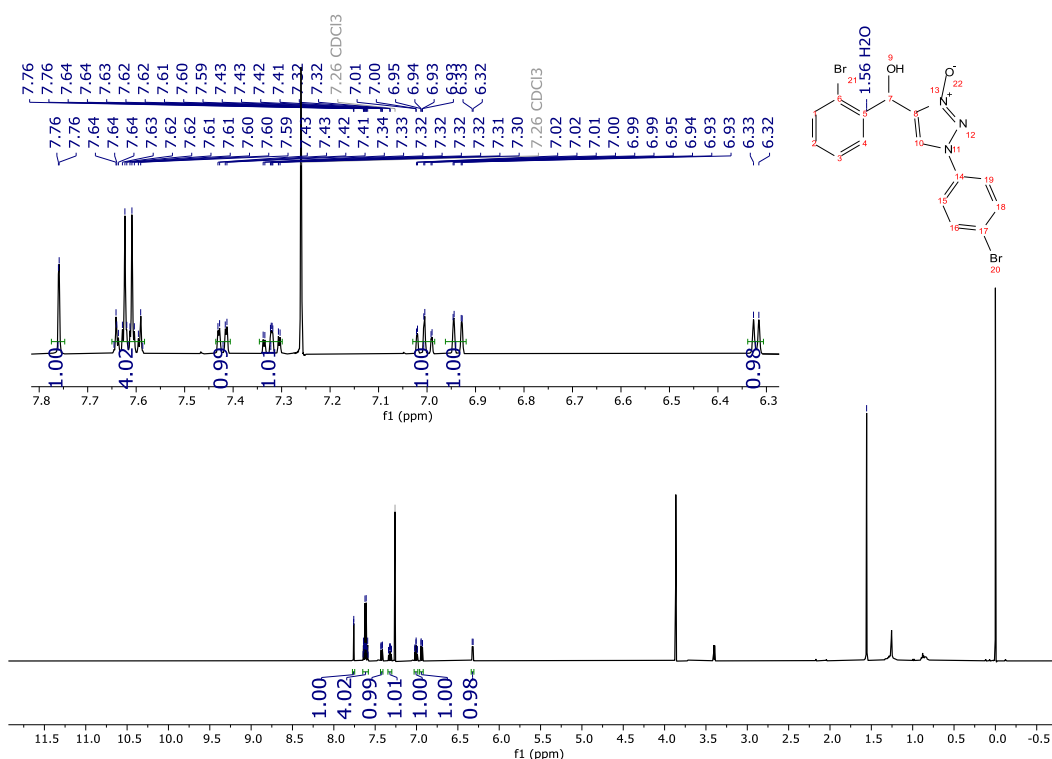
Em relação aos espectros de RMN de ^{13}C do composto **1a** (Figura 19), observa-se como principais sinais o carbono carbinólico (C^7) o qual foi reduzido deslocando-o de 187 ppm para 67,9 ppm. Os demais sinais sofreram uma leve blindagem devido ao desaparecimento do efeito retirador da carbonila, mas se mantiveram na mesma faixa: 129,6 ppm (C^1), 128,3 ppm (C^2), 128,0 ppm (C^3 e C^4), 140,7 ppm (C^5), 122,5 ppm (C^6), 150,6 ppm (C^8), 119,7 ppm (C^{10}), 135,9 ppm (C^{14}), 122,2 ppm (C^{17}), 132,9 ppm (C^{16} e C^{18}), 122,0 ppm (C^{15} e C^{19}).

Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto **1a**



Em comparação com o composto **1a**, foi visto que, na obtenção do composto **76**, que possui o grupo *N*-óxido, o sinal do hidrogênio (H^{10}) triazólico mais desblindado, saindo de 7,67 ppm para 7,76 ppm, respectivamente. Já o hidrogênio (H^8) carbinólico se tornou sutilmente mais blindado indo para um campo mais baixo, de 6,34 ppm para 6,32 ppm (**Figura 20**).

Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **76**



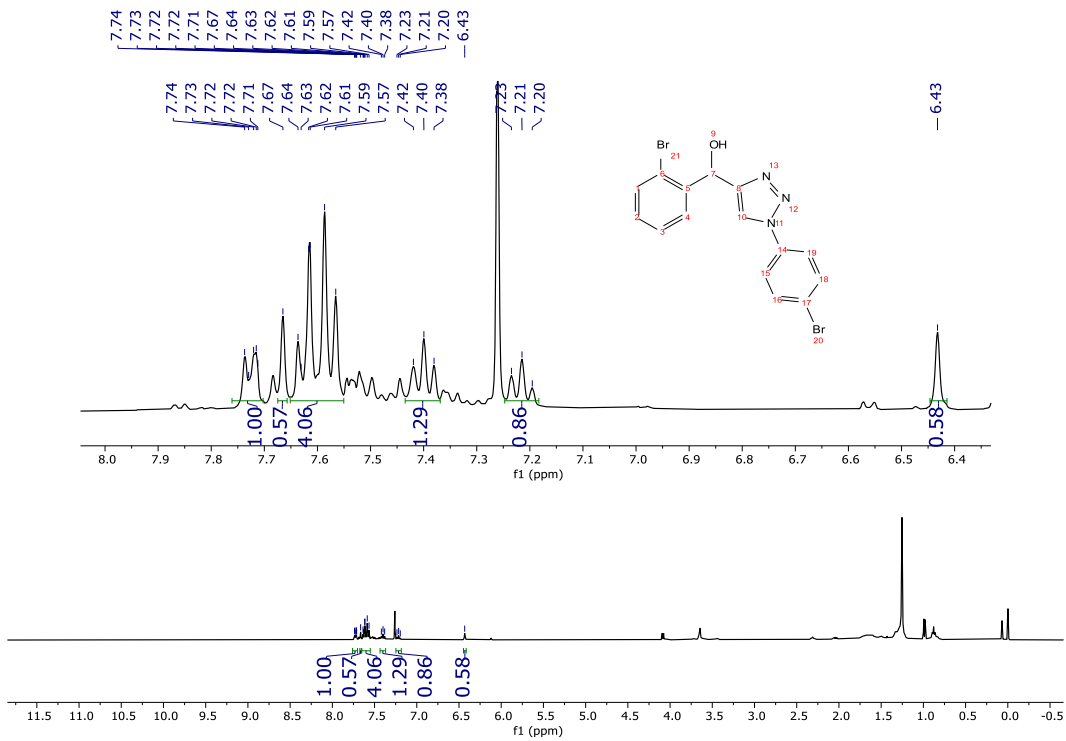
Visto o espectro abaixo, derivado da remoção do grupamento *N*-óxido (Figura 21), observa-se que, apesar da presença de muitos ruídos, ainda é possível identificar os sinais característicos do composto **1a**, pós remoção do *N*-óxido. A contaminação pode ser atribuída a resíduos de zinco remanescente, mesmo após purificação.

O zinco apresenta um isótopo ativo em espectroscopia de RMN, o ^{67}Zn , o qual possui spin nuclear igual a 5/2, exibe elevadas taxas de relaxação, o que resulta na geração de sinais amplos e de baixa intensidade, comprometendo significativamente a resolução espectral. Além disso, o zinco pode interagir com diversos grupos funcionais presentes nas moléculas analisadas, como, por exemplo, hidroxilas, promovendo alterações nos deslocamentos químicos e na intensidade dos sinais observados. Outro fator é a possibilidade de o zinco contribuir para a formação de sinais de fundo, aumentando o nível de ruído do espectro e dificultando a interpretação dos dados obtidos. Dessa forma, a presença de zinco residual configura-se como um elemento interferente relevante, tornando-se, em muitos casos, um obstáculo à obtenção de espectros limpos.^{63, 64}

Ao comparar esse espectro (Figura 21) com o do composto **1a**, que seguiu a etapa de ATH sem a inserção do *N*-óxido (Figura 19), é possível verificar a remoção desse grupamento.

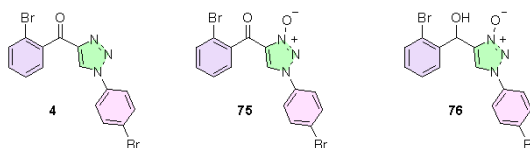
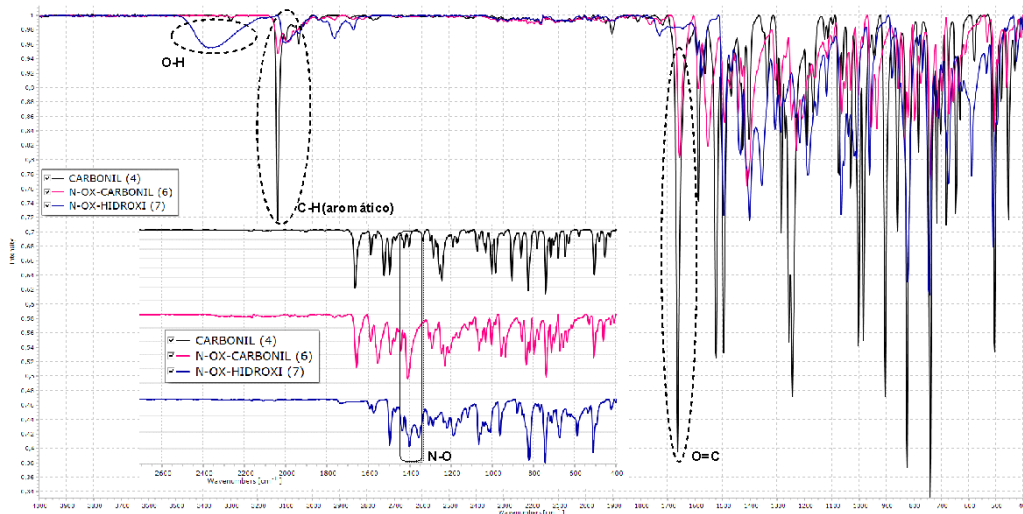
Para reforçar essa comprovação, a seguir será apresentado o espectro de infravermelho (Figura 22).

Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **1a** - remoção *N*-óxido



A fim de identificar as transformações dos principais grupos funcionais foi feito o espectro no infravermelho dos compostos **2a**, **75** e **76** (Figura 22).

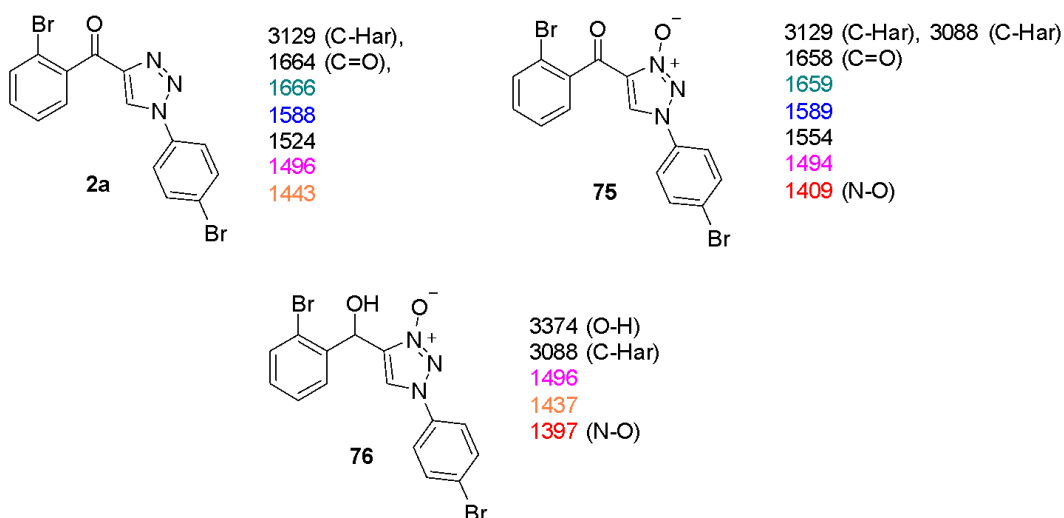
Figura 22. Espectros sobrepostos de IV dos compostos **2a**, **75** e **76**



Observa-se que a banda mais deslocada à esquerda se encontra em 3374 cm^{-1} , correspondente ao estiramento O-H presente no composto **76**. Em seguida, no composto **2a**, como esperado, há uma banda em 3129 cm^{-1} de baixa intensidade, indicando a presença de estiramentos C-H aromáticos, os quais também estão presentes no composto **75**. No caso do composto **76**, esses estiramentos aparecem em 3088 cm^{-1} .

Além disso, nota-se a presença da banda em 1664 cm^{-1} , correspondente à carbonila, no espectro do composto **2a**, enquanto no composto **75** a banda equivalente surge em 1658 cm^{-1} . Finalmente, a banda associada à inserção do grupo *N*-óxido no anel triazólico é observada em 1409 cm^{-1} no composto **75** e em 1397 cm^{-1} no composto **76**.

Figura 23. Principais bandas do IV dos compostos **2a**, **75** e **76**



Para além das bandas discutidas anteriormente, observam-se outras que apresentam interseção (**Figura 23**). Com base nisso, verifica-se que as transformações desejadas foram realizadas com sucesso, resultando na síntese do composto **2a**, caracterizado pela presença do grupo carbonila, do composto **75**, que contém a inserção do grupo *N*-óxido em sua estrutura, e, por fim, do composto **76**, que apresenta tanto o grupo hidroxila quanto o *N*-óxido.

6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

A partir deste trabalho, foi desenvolvida uma condição ideal para a síntese enantiosseletiva de compostos derivados de aril(1-*aryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl*)metanol **1**, com rendimentos variando entre 32% e 99% e, atingindo razões enantioméricas de até 97:3 e.r.

A avaliação do efeito de diferentes substituintes e suas posições no anel aromático derivado da acetofenona revelou uma tendência consistente com a literatura. Substituintes doadores de densidade eletrônica, tanto fortes quanto moderados, possibilitaram alcançar o limite de 90:10 e.r. No entanto, quando esses substituintes estão na posição *para*, observou-se uma queda no excesso enantiomérico. Além disso, a introdução de grupos retiradores de elétrons levou a uma redução drástica na seletividade, resultando em uma mistura racêmica. Esses resultados evidenciam que os efeitos estéricos e eletrônicos desempenham um papel significativo na enantiosseletividade do processo. Um resultado inesperado foi obtido ao utilizar um substrato contendo bromo na posição *meta* do anel derivado da acetofenona, para o qual foi observada uma razão enantiomérica de 97:3, destacando a influência da posição dos substituintes na seletividade da reação.

Além disso, verificou-se que, de maneira geral, os enantiômeros formados apresentaram configuração absoluta *S*, conforme determinado pelo desvio óptico dos enantiômeros isolados do composto **1c**. Apenas o composto **1c** apresentou $[\alpha]_D$ negativo, sugerindo uma configuração *R*.

Por fim, os compostos sintetizados foram enviados para avaliação de atividade biológica por colaboradores, possibilitando futuras investigações quanto às suas propriedades e aplicações.

Como perspectivas a curto prazo, pretende-se finalizar a caracterização dos compostos para consolidar os dados obtidos. A longo prazo, planeja-se realizar estudos mecanísticos para investigar, de forma mais detalhada, a interação entre o substrato e o catalisador. Além disso, busca-se explorar novas abordagens que possibilitem alcançar razões enantioméricas ainda mais elevadas.

Ademais, foi observado que a inserção de um grupo *orto*-removível no heterociclo triazólico no composto **2a**, contudo, não foi observado um melhor resultado na etapa de ATH, possivelmente por agora terem dois grupos *orto* substituídos à carbonila. Desse modo, será realizada inserção do grupo *N*-óxido no composto **2c**, com o bromo *para* substituído e verificar o efeito na enantiosseletividade.

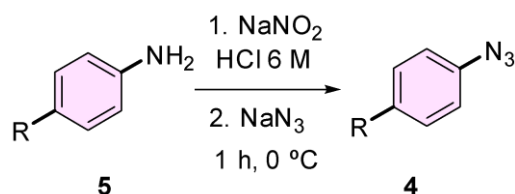
7 EXPERIMENTAL

7.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os reagentes e solventes foram comprados da Sigma-Aldrich, Oakwood Chemicals ou Isifar, foram utilizados sem purificação adicional. A cromatografia de camada delgada (TLC) foi realizada em placas de sílica gel 60 F254 (Merck) e visualizada sob luz UV (254 nm). A cromatografia em coluna flash foi realizada em sílica gel 60 (230-400 mesh) SiliaFlash™. Os excessos enantioméricos foram determinados usando um sistema Shimadzu LC 20AT Prominence HPLC, equipado com coluna quiral (Cellulose-2), usando misturas de *n*-hexano/isopropanol como fase móvel a 28 °C. Os analitos foram preparados em uma concentração de 1 mg/L e desta solução foi injetado 20 µL para análise no HPLC. Os espectros de RMN foram registrados em instrumentos Varian Unity 400 ou 500 MHz a 25 °C. Os deslocamentos químicos são expressos em ppm em relação ao TMS ou solvente deuterado e as constantes de acoplamento (*J*) são expressas em Hz.

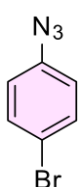
7.2 PROCEDIMENTOS PARA A SÍNTESE DOS COMPOSTOS

7.2.1 Procedimento geral para a síntese das arilazidas 4



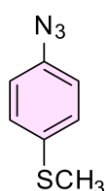
Em um balão de 10 mL foram adicionados a anilina **5a-c** (2 mmol, 1 equiv) dissolvida em uma solução de HCl (6 mol/L, 1,26 mL, 3,8 equiv) e, em seguida, foi adicionada uma solução aquosa de NaNO₂ (140 mg, 2,03 mmol, 1,03 equiv) em 0,7 mL de água, sob banho de gelo agitação. Após 10 minutos, foi adicionado ao balão uma solução aquosa de NaN₃ (131 mg, 2,01 mmol, 1 equiv) em 0,7 mL de água. A reação ficou sob agitação durante 1 h, à temperatura ambiente. Por fim, a reação foi transferida para um funil de separação, extraída com acetato de etila (3 vezes, 5 mL), secada sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O bruto obtido foi empregado sem purificação adicional.

1-azido-4-bromobenzeno (5a)



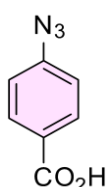
O produto foi obtido como um óleo caramelo (335 mg, 85% de rendimento); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.41 (m, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 2H); **RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 139.2, 132.8, 120.7, 117.8. Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

(4-azidofenil)tiometil (5b)



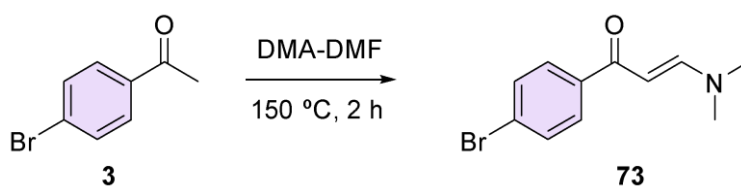
O produto foi obtido como um óleo preto (168 mg, 51% de rendimento) **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.23 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 2.47 (s, 3H). O espectro estava de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

ácido 4-azidobenzóico (3c)



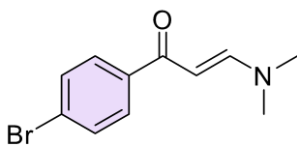
O produto foi obtido como um óleo transparente (247 mg, 76% de rendimento) **RMN de ^1H** (500 MHz, DMSO) δ 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H). **RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$** (126 MHz, DMSO) δ 167.07, 144.41, 131.69, 127.78, 119.61. Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

7.2.2 Procedimento para a síntese da enaminona 1-(4-bromfenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (73)



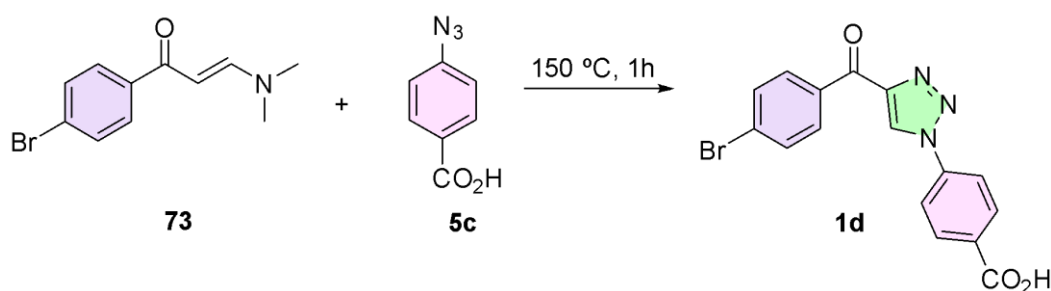
Procedimento experimental: Em um tubo reacional, foram adicionados *p*-bromo-acetofenona (**3**) (597 mg, 3 mmol) e DMF-DMA (0,48 mL, 3,6 mmol). O tubo foi fechado e a reação ficou sob agitação durante 4h, à 150 °C. Ao final da reação, foi adicionado etanol gelado e obteve-se o produto precipitado após filtração.

(1-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (**73**))



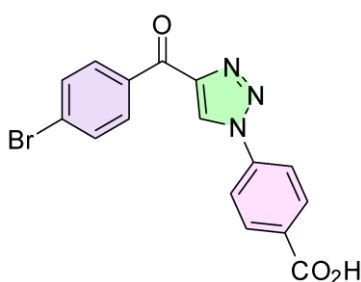
O produto foi obtido como um sólido amarelo claro (716 mg, 94% de rendimento) **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 5.66 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2,9 (s, 3H). O espectro estava de acordo com os dados reportados na literatura ^{24,25,52}

7.2.3 Procedimento para a síntese de aril(1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanonas **2** via enaminona



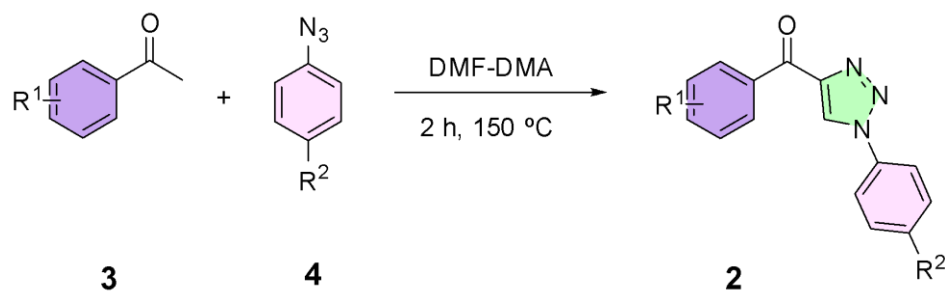
Procedimento experimental: Em um tubo, foram *p*-bromo-enaminona **73** (495 mg, 1,95 mmol) e ácido *p*-azidobenzóico (**3c**) (635 mg, 3,9 mmol). A reação ficou sob agitação durante 1h, à 150 °C. Ao final da reação foi adicionado etanol gelado, para precipitação do produto puro.

ácido 4-(4-(4-bromobenzoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzóico (**4d**)



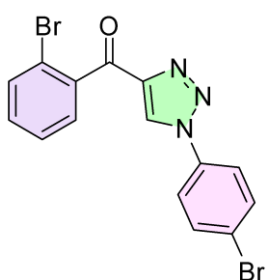
O produto foi obtido como um sólido branco (609 mg, 84% de rendimento) **RMN de ^1H** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.15 (m, 4H), 8.23 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (126 MHz, DMSO) δ 184.42, 167.02, 147.52, 139.12, 135.85, 132.43, 132.23, 131.42, 128.85, 128.18, 120.92. Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura ^{24,25,52}

7.2.4 Procedimento geral para a síntese de aril(1-aril-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanonas **2**



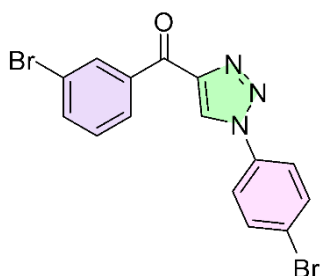
Em um tubo Pyrex[®], foram adicionados a acetofenona **3** (1,0 mmol, 1 equiv), a arilazida **4** (1,5 mmol, 1,5 equiv) e DMF-DMA (0,23 mL, 2,0 mmol, 2 equiv). A reação foi deixada sob agitação por 2 h à 150 °C. Ao final da reação, foi adicionado etanol gelado para precipitação do produto puro e filtração a vácuo, sem purificação adicional.

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



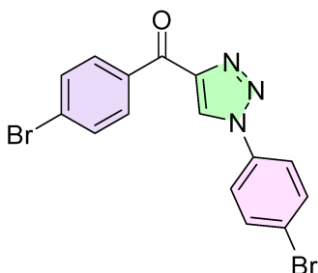
O produto foi obtido como um sólido branco (204 mg, 50% de rendimento); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 5H), 7.64 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H). **RMN de ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ 187.5, 147.8, 139.1, 135.2, 133.7, 133.2, 132.2, 130.2, 127.2, 125.5, 123.6, 122.3, 120.1. **IV** 3129 cm⁻¹, 1664 cm⁻¹, 1666 cm⁻¹, 1588 cm⁻¹, 1524 cm⁻¹, 1496 cm⁻¹, 1443 cm⁻¹. Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

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



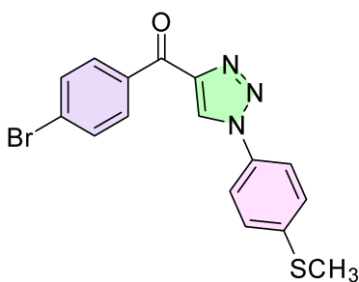
O produto foi obtido como um sólido branco (159 mg, 39% de rendimento) **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 8.62 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.49 (ddd, *J* = 7.8, 1.6, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 4H), 7.44 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H). **RMN de ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ 136.39, 133.43, 130.05, 126.34, 122.20.

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



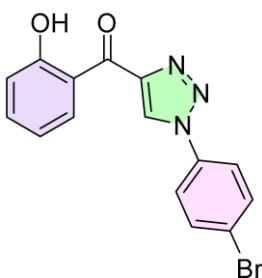
O produto foi obtido como um sólido branco (325 mg, 80% de rendimento) **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 8.46 – 8.37 (m, 2H), 7.76 – 7.65 (m, 6H). **RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 184.13, 135.25, 133.25, 132.24, 131.86, 129.05, 126.33, 123.56. . Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

(4-bromofenil)(1-(4-(tiometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona (**2e**)



O produto foi obtido como um sólido amarelo claro (209 mg, 56 % de rendimento) **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 – 8.37 (m, 2H), 7.77 – 7.65 (m, 4H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 2.55 (s, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 184.26, 148.40, 141.35, 135.07, 133.22, 132.26, 131.81, 128.91, 127.12, 126.26, 121.14, 15.53. Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

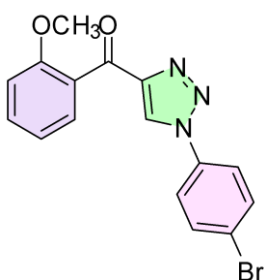
(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-hidroxifenil)metanona (**2f**)



O produto foi obtido como um sólido amarelo claro (272 mg, 79 % de rendimento) **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 12.33 (s, 1H), 9.19 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 4H), 7.57 (ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 2H). **RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 188.60, 164.02, 148.79, 137.14, 135.19, 133.64, 133.24, 126.67, 123.58, 122.21, 119.38, 118.94, 118.21. Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

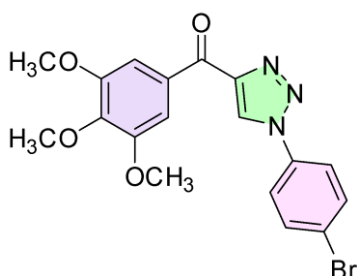
(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metoxifenil)metanona (**2g**)

O produto foi obtido como um sólido amarelo claro (312 mg, 87% de rendimento) **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.64 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 8.4, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.07 (td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 187.65,



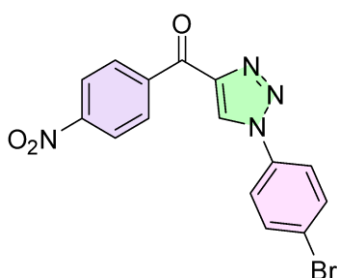
158.18, 149.03, 135.42, 133.11, 130.42, 127.80, 124.85, 123.19, 122.14, 120.51, 111.94, 55.88. Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (2h)



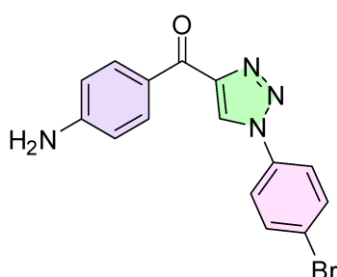
O produto foi obtido como um sólido branco (217 mg, 52 % de rendimento) **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.71 (m, 4H), 3.97 (m, J = 1.8 Hz, 9H). **RMN de ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ 183.56, 152.98, 149.17, 143.14, 135.32, 133.21, 131.13, 126.38, 123.42, 122.12, 108.35, 61.01, 56.32. Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(4-nitrofenil)metanona (4i)



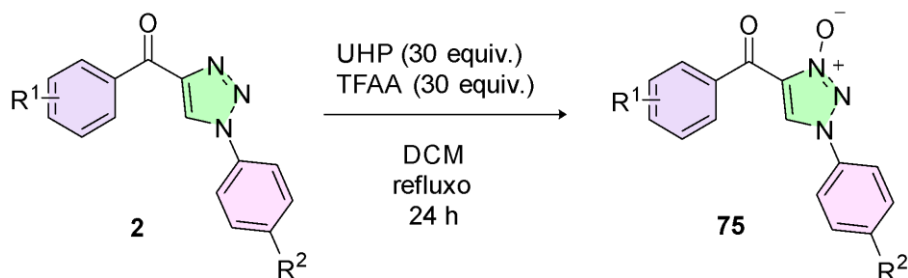
O produto foi obtido como um sólido amarelo intenso (231 mg, 62% de rendimento) **RMN de ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.72 – 8.66 (m, 2H), 8.43 – 8.36 (m, 2H), 7.78 – 7.69 (m, 4H). O espectro estava de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

(4-aminofenil)(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona (2j)

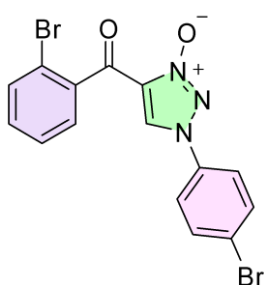


O produto foi obtido como um sólido branco (300 mg, 88% de rendimento) **RMN de ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H). **RMN de ¹³C{¹H}** (126 MHz, CDCl₃) δ 183.89, 157.41, 153.75, 149.44, 135.48, 133.14, 132.50, 130.47, 125.96, 123.19, 122.16, 121.05.

7.2.5 Procedimento para a síntese de 4-(2-bromobenzoil)-1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol 3-óxido (75)

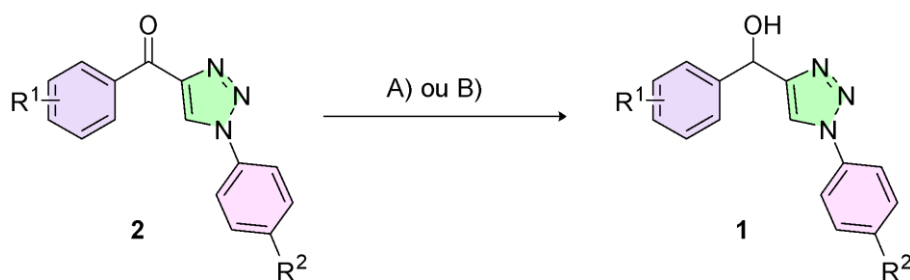


Em um balão de fundo redondo de 25 mL, foram adicionados o composto **2a** (427 mg, 1,05 mmol), UHP (2,8 g, 30 mmol, 30 equiv.) e diclorometano (DCM) (15 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação em banho de gelo. Em seguida, foi adicionado lentamente, por gotejamento, TFAA (4,2 mL, 30 mmol, 30 equiv.). Após a adição completa, a reação foi aquecida sob refluxo por 24 horas. Decorrido esse período, o solvente foi parcialmente removido por rotaevaporação. À solução remanescente, foram adicionados 10 mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio, e a mistura foi mantida sob agitação por 20 minutos. A seguir, realizou-se extração com diclorometano (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca e concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, iniciando-se com DCM para a remoção do material de partida, seguido por uma mistura de acetato de etila/hexano (8:2) como fase eluente.



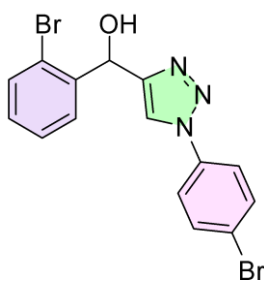
O produto foi obtido como um sólido branco (275 mg, 62% de rendimento) **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 7.69 – 7.55 (m, 5H), 7.46 – 7.35 (m, 4H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 182.96, 138.55, 134.28, 133.36, 133.17, 132.58, 132.36, 129.49, 127.66, 125.92, 123.51, 120.96, 119.87. **IV** 3129 cm⁻¹, 3088 cm⁻¹, 1658 cm⁻¹, 1659 cm⁻¹, 1589 cm⁻¹, 1554 cm⁻¹, 1494 cm⁻¹, 1409 cm⁻¹, (N-O)

7.2.6 Procedimento geral para a síntese de aril(1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanóis **1**



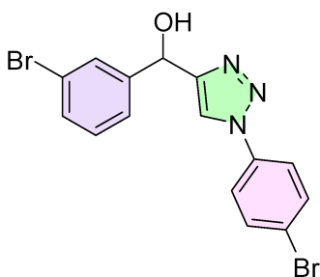
- A) Síntese dos racematos: Em um tubo Pyrex[®], foram adicionados o precursor (aril)(1-aril)-1*H*-1,2,3-triazol-4-ol)metanona **2** (0,1 mmol, 1 equiv) e 0,4 mL de MeOH. Em seguida, em banho de gelo, foi adicionado NaBH₄ (4,2 mg, 0,11 mmol, 1,1 equiv). A reação foi agitada à 50 °C por 2 h. Em seguida, foi realizada uma extração a fase orgânica utilizando água (5 mL) e acetato de etila (3x 5 mL) e após isso a solução foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado no rotaevaporador. Para purificação foi realizada por placa preparativa utilizando a mistura de eluente 30% acetato de etila/hexano.
- B) Síntese Enantiosseletiva: um tubo Pyrex[®] foram adicionados aril(1-aril)-1*H*-1,2,3-triazol-4-ol)metanona **2** (0,1 mmol, 1 equiv), o catalisador (*R,R*)-**46c** (1,24 mg,) e uma mistura ácido fórmico/trietilamina (57 µL, 5:4 equiv). Por fim, foram adicionados 0,4 mL DMF e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 h. Em seguida, foi realizada uma extração com acetato de etila e água e a fase orgânica foi seca com adição de sulfato de sódio anidro e filtrada em um pad de sílica para remoção do sal e do catalisador. Para obtenção do produto puro foi realizada uma coluna cromatográfica utilizando DCM) como eluente.

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



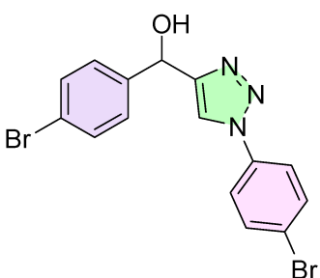
O produto foi obtido como um sólido branco (40 mg, 98% de rendimento); $[\alpha]_D^{27} = +21,9$ ($c = 1$, CHCl₃). A razão enantiomérica (90:10 *er*) foi determinada por análise de **HPLC** usando coluna *cellulose-2*, *n*-hexano/isopropanol 20:80, 1 mL/min, 28 °C, t_{Rmaj} : 15,2 min, t_{Rmin} : 17,1 min, 289 nm. **RMN de ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (dd, $J = 7.8$, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 5H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J = 7.7$, 1.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H). **RMN de ¹³C{¹H}** (126 MHz, CDCl₃) δ 150.6, 140.7, 135.9, 132.9, 129.6, 128.3, 128.0, 122.5, 122.2, 119.7, 67.9. Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

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



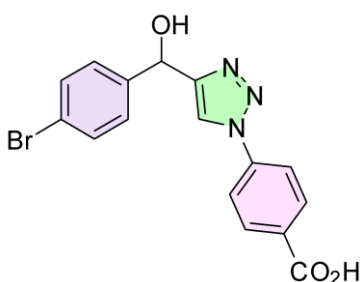
O produto foi obtido como um sólido amarelo claro (27 mg, 47% de rendimento); $[\alpha]_D^{27} = +27,2$ (c 1, CHCl_3). A razão enantiomérica (3:97 *er*) foi determinada por análise de **HPLC** usando coluna *cellulose-2*, *n*-hexano/isopropanol 20:80, 1 mL/min, 28 °C, *t*Rmaj: 11,3 min, *t*Rmin: 10,6 min, 289 nm. **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 4H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.25 (td, $J = 13.8, 6.0$ Hz, 2H), 6.08 (s, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 151.81, 143.93, 135.79, 132.91, 131.23, 130.27, 129.44, 125.13, 122.82, 122.63, 121.94, 119.44, 68.37.

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



O produto foi obtido como um sólido branco (40 mg, 98% de rendimento); $[\alpha]_D^{27} = -23,5$ (c 1, CHCl_3). A razão enantiomérica (24:76 *er*) foi determinada por análise de **HPLC** usando coluna *cellulose-2*, *n*-hexano/isopropanol 20:80, 1 mL/min, 28 °C, *t*Rmaj: 13,2 min, *t*Rmin: 11,4 min, 289 nm. **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (s, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 4H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 6.07 (s, 1H). Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

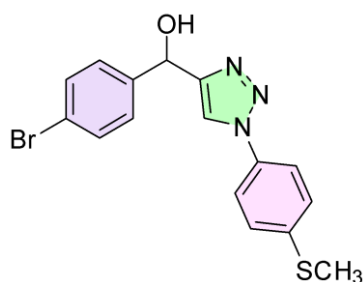
ácido 4-(4-((4-bromofenil)(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (**1d**)



O produto foi obtido como um sólido marrom (30 mg, 80% de rendimento); (Razão enantiomérica não determinada). **RMN de ^1H** (500 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.13 – 7.98 (m, 4H), 7.58 – 7.37 (m, 4H), 5.90 (s, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$** (126 MHz, DMSO) δ 167.03, 152.91, 143.34, 139.89, 131.53, 129.22, 120.95, 120.80, 120.18, 67.64. Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

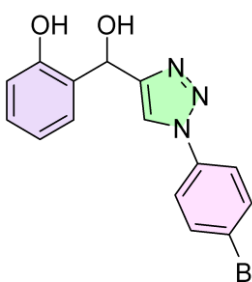
(4-bromofenil)(1-(4-(tiometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**1e**)

O produto foi obtido como um sólido amarelo claro (36 mg, 96% de rendimento); $[\alpha]_D^{27} = +22,1$ (c 1, CHCl_3). A razão enantiomérica (32:68 *er*) foi determinada por análise de **HPLC** usando coluna *cellulose-2*, *n*-hexano/isopropanol 20:80, 1



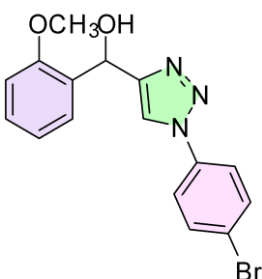
mL/min, 28 °C, t_{Rmaj} : 21,6 min, t_{Rmin} : 17,9 min, 289 nm. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 2.52 (s, 3H). Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

2-((1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(hidroxi)metil)fenol (**1f**)



O produto foi obtido como um sólido amarelo claro (34 mg, 96% de rendimento); $[\alpha]_D^{27} = +14,5$ (c 1, $CHCl_3$). A razão enantiomérica (32:68 *er*) foi determinada por análise de **HPLC** usando coluna *cellulose-2*, *n*-hexano/isopropanol 30:70, 1 mL/min, 28 °C, t_{Rmaj} : 45,7 min, t_{Rmin} : 35,0 min, 289 nm. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.59 – 7.41 (m, 4H), 7.11 (td, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H). Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

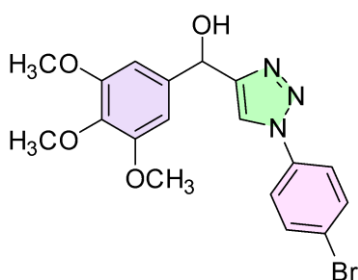
(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-metóxifenil)metanol (**1g**)



O produto foi obtido como um sólido rosa claro (28 mg, 78% de rendimento). A razão enantiomérica (93:7 *er*) foi determinada por análise de **HPLC** usando coluna *cellulose-2*, *n*-hexano/isopropanol 30:70, 1 mL/min, 28 °C, t_{Rmaj} : 32,7 min, t_{Rmin} : 23,0 min, 289 nm. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.44 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 1H), 6.97 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.81 (s, $J = 1.1$ Hz, 3H). Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

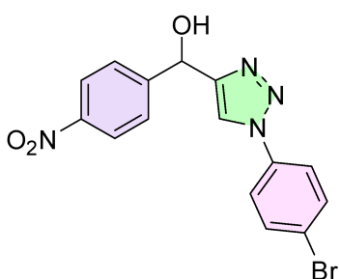
(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(3,4,5-trimetóxifenil)metanol (**1h**)

O produto foi obtido como um sólido branco (28 mg, 68% de rendimento); $[\alpha]_D^{27} = +29,9$ (c 1, $CHCl_3$). A razão enantiomérica (23:77 *er*) foi determinada por análise



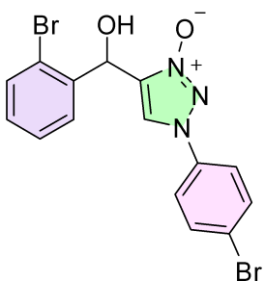
de **HPLC** usando coluna *cellulose-2*, *n*-hexano/isopropanol 30:70, 1 mL/min, 28 °C, *t*Rmaj: 31,8 min, *t*Rmin: 21,3 min, 289 nm. **RMN de ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 4H), 6.73 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.84 (s, 9H). **RMN de ¹³C{H}** (126 MHz, CDCl₃) δ 153.46, 152.30, 137.64, 137.33, 135.89, 132.91, 122.54, 121.89, 119.30, 103.31, 69.18, 60.86, 56.18. Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(4-nitrofenil)metanol (1i)



O produto foi obtido como um sólido amarelo (37 mg, 98% de rendimento). A razão enantiomérica (51:49 *er*) foi determinada por análise de **HPLC** usando coluna *cellulose-2*, *n*-hexano/isopropanol 20:80, 1 mL/min, 28 °C, *t*Rmaj: 16,8 min, *t*Rmin: 18,9 min, 289 nm **RMN de ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (dt, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.77 – 7.69 (m, 3H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 6.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H). Todos os espectros estavam de acordo com os dados reportados na literatura.^{24,25,52}

1-(4-bromofenil)-4-((2-bromofenil)(hidroxi)metil)-1H-1,2,3-triazol 3-óxido (76)



O produto foi obtido como um sólido amarelo (42 mg, 99% de rendimento) **RMN de ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.69 – 7.55 (m, 4H), 7.42 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.2, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.01 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H). **RMN de ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ 133.18, 132.91, 130.19, 128.49, 128.26, 120.81, 120.36. **IV** 3374 cm⁻¹, 3088 cm⁻¹, 1496 cm⁻¹, 1437 cm⁻¹, 1397 cm⁻¹.

8 REFERÊNCIAS

1. Guo HY, Chen ZA, Shen QK, Quan ZS. Application of triazoles in the structural modification of natural products. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2021;36(1):1115-1144. doi:10.1080/14756366.2021.1890066
2. Matin MM, Matin P, Rahman MdR, et al. Triazoles and Their Derivatives: Chemistry, Synthesis, and Therapeutic Applications. *Front Mol Biosci*. 2022;9. doi:10.3389/fmolb.2022.864286
3. Olesiejuk M, Kudelko A, Świątkowski M. Highly Luminescent 4H-1,2,4-Triazole Derivatives: Synthesis, Molecular Structure and Photophysical Properties. *Materials*. 2020;13(24):5627. doi:10.3390/ma13245627
4. Bachl J, Mayr J, Sayago FJ, Cativiela C, Díaz Díaz D. Amide–triazole isosteric substitution for tuning self-assembly and incorporating new functions into soft supramolecular materials. *Chemical Communications*. 2015;51(25):5294-5297. doi:10.1039/C4CC08593K
5. Kumar S, Sharma B, Mehra V, Kumar V. Recent accomplishments on the synthetic/biological facets of pharmacologically active 1H-1,2,3-triazoles. *Eur J Med Chem*. 2021;212:113069. doi:10.1016/j.ejmech.2020.113069
6. Gonnet L, Baron M, Baltas M. Synthesis of Biologically Relevant 1,2,3- and 1,3,4-Triazoles: From Classical Pathway to Green Chemistry. *Molecules*. 2021;26(18):5667. doi:10.3390/molecules26185667
7. Massarotti A, Aprile S, Mercalli V, et al. Are 1,4- and 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles Good Pharmacophoric Groups? *ChemMedChem*. 2014;9(11):2497-2508. doi:10.1002/cmdc.201402233
8. Cystic Fibrosis - What Is Cystic Fibrosis? | NHLBI, NIH. Accessed March 8, 2025. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/cystic-fibrosis>
9. Impact of Trikafta on individuals living with cystic fibrosis | CIHI. Accessed March 10, 2025. <https://www.cihi.ca/en/impact-of-trikafta-on-individuals-living-with-cystic-fibrosis>
10. Arya R, Sharpe I, Cheng S, et al. 699 Rates of emerging non-pulmonary complications in adults with cystic fibrosis and in the general population. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2024;23:S392-S393. doi:10.1016/s1569-1993(24)01537-6
11. Vertex Wins FDA Approval for New Cystic Fibrosis Option but Stock Still Down - BioSpace. Accessed March 8, 2025. <https://www.biospace.com/fda/vertex-wins-fda-approval-for-new-cystic-fibrosis-option-but-stock-still-down>
12. Marshall LZ, Espinosa R, Starner CI, Gleason PP. Real-world outcomes and direct care cost before and after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor initiation in commercially insured members with cystic fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023;29(6):599-606. doi:10.18553/JMCP.2023.29.6.599
13. Veit G, Roldan A, Hancock MA, et al. Allosteric folding correction of F508del and rare CFTR mutants by elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (Trikafta) combination. *JCI Insight*. 2020;5(18). doi:10.1172/jci.insight.139983

14. Matin MM, Matin P, Rahman MdR, et al. Triazoles and Their Derivatives: Chemistry, Synthesis, and Therapeutic Applications. *Front Mol Biosci.* 2022;9. doi:10.3389/fmolb.2022.864286
15. Dai J, Tian S, Yang X, Liu Z. Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: A review. *Front Chem.* 2022;10. doi:10.3389/fchem.2022.891484
16. Singhal R, Choudhary SP, Malik B, Pilia M. I₂/DMSO-mediated oxidative C–C and C–heteroatom bond formation: a sustainable approach to chemical synthesis. *RSC Adv.* 2024;14(9):5817-5845. doi:10.1039/D3RA08685B
17. Nobel Prize® and the Nobel Prize® medal design mark are registered trademarks of the Nobel Foundation. Published online 2022.
18. Buckley B, Figueres M, Khan A, Heaney H. A New Simplified Protocol for Copper(I) Alkyne–Azide Cycloaddition Reactions Using Low Substoichiometric Amounts of Copper(II) Precatalysts in Methanol. *Synlett.* 2015;27(01):51-56. doi:10.1055/s-0035-1560526
19. Gabriel dos Santos Ramos. *SÍNTESE DE BIS-1,2,3 -TRIAZÓIS 1,4 DISSUBSTITUÍDOS AROMÁTICOS SIMÉTRICOS VIA REAÇÃO CuAAC COM POTENCIAL ATIVIDADE LEISHMANICIDA.* UFBA; 2021.
20. Wang X, Lu Y, Dai HX, Yu JQ. Pd(II)-Catalyzed Hydroxyl-Directed C–H Activation/C–O Cyclization: Expedient Construction of Dihydrobenzofurans. *J Am Chem Soc.* 2010;132(35):12203-12205. doi:10.1021/ja105366u
21. Xu S, Zhuang X, Pan X, et al. 1-Phenyl-4-benzoyl-1 H -1,2,3-triazoles as Orally Bioavailable Transcriptional Function Suppressors of Estrogen-Related Receptor α . *J Med Chem.* 2013;56(11):4631-4640. doi:10.1021/jm4003928
22. Thomas J, Goyvaerts V, Liekens S, Dehaen W. Metal-Free Route for the Synthesis of 4-Acyl-1,2,3-Triazoles from Readily Available Building Blocks. *Chemistry – A European Journal.* 2016;22(29):9966-9970. doi:10.1002/chem.201601928
23. Cheng G, Zeng X, Shen J, Wang X, Cui X. A Metal-Free Multicomponent Cascade Reaction for the Regiospecific Synthesis of 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles. *Angewandte Chemie International Edition.* 2013;52(50):13265-13268. doi:10.1002/anie.201307499
24. Gaspar F V., Azevedo MFMF, Carneiro LSA, Ribeiro SB, Esteves PM, Buarque CD. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of enamines and azides: Synthesis of 4-acyl-1,2,3-triazoles and mechanistic studies. *Tetrahedron.* 2022;120:132856. doi:10.1016/j.tet.2022.132856
25. Azevedo MFMF, Zeitune DC, de Farias RL, et al. Direct access of 4-acyl-1,2,3-triazoles from acetophenones: A synthetic shortcut for novel p.Phe508del-CFTR traffic correctors. *J Mol Struct.* 2025;1321:139897. doi:10.1016/j.molstruc.2024.139897
26. Santos AR dos, Pinheiro AC, Sodero ACR, et al. Atropoisomerismo: o efeito da quiralidade axial em substâncias bioativas. *Quim Nova.* 2007;30(1):125-135. doi:10.1590/S0100-40422007000100024
27. Lange DA, Neudörfel JM, Goldfuss B. New chiral lithium aluminum hydrides based on biphenyl-2,2'-bisfenol (BIFOL): structural analyses and enantioselective reductions of aryl alkyl ketones. *Tetrahedron.* 2006;62(15):3704-3709. doi:10.1016/j.tet.2006.01.060

28. Ren Y, Tian X, Sun K, Xu J, Xu X, Lu S. Highly enantioselective reduction of ketones by chiral diol-modified lithium aluminum hydride reagents. *Tetrahedron Lett.* 2006;47(4):463-465. doi:10.1016/j.tetlet.2005.11.062
29. Larson GL, Liberatore RJ. Organosilanes in Metal-Catalyzed, Enantioselective Reductions. *Org Process Res Dev.* 2021;25(8):1719-1787. doi:10.1021/acs.oprd.1c00073
30. Larson GL, Liberatore RJ. Organosilanes in Metal-Catalyzed, Enantioselective Reductions. *Org Process Res Dev.* 2021;25(8):1719-1787. doi:10.1021/acs.oprd.1c00073
31. Poutrel P, Ivanova M V., Pannecoucke X, Jubault P, Poisson T. Copper-Catalyzed Enantioselective Formation of C–CF₃ Centers from β-CF₃-Substituted Acrylates and Acrylonitriles. *Chemistry – A European Journal.* 2019;25(67):15262-15266. doi:10.1002/chem.201904192
32. Kawanami Y, Yanagita RC. Practical Enantioselective Reduction of Ketones Using Oxazaborolidine Catalysts Generated In Situ from Chiral Lactam Alcohols. *Molecules.* 2018;23(10):2408. doi:10.3390/molecules23102408
33. Nilanjana Majumdar. Corey-Bakshi-Shibata Reduction. *Name Reaction.* Published online 2009:1-20.
34. Corey EJ, Helal CJ. Reduction of Carbonyl Compounds with Chiral Oxazaborolidine Catalysts: A New Paradigm for Enantioselective Catalysis and a Powerful New Synthetic Method. *Angewandte Chemie International Edition.* 1998;37(15):1986-2012. doi:10.1002/(SICI)1521-3773(19980817)37:15<1986::AID-ANIE1986>3.0.CO;2-Z
35. Manju K, Trehan S. Asymmetric reduction of aromatic ketones: importance of the conformation of the aromatic group. *Tetrahedron Asymmetry.* 1998;9(19):3365-3369. doi:10.1016/S0957-4166(98)00347-4
36. Clapham SE, Hadzovic A, Morris RH. Mechanisms of the H₂-hydrogenation and transfer hydrogenation of polar bonds catalyzed by ruthenium hydride complexes. *Coord Chem Rev.* 2004;248(21-24):2201-2237. doi:10.1016/j.ccr.2004.04.007
37. Comas-Vives A, Ujaque G, Lledós A. Inner- and Outer-Sphere Hydrogenation Mechanisms: A Computational Perspective. In: ; 2010:231-260. doi:10.1016/S0898-8838(10)62006-5
38. Wang YQ, Lu SM, Zhou YG. Palladium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Functionalized Ketones. *Org Lett.* 2005;7(15):3235-3238. doi:10.1021/ol051007u
39. Chen QA, Ye ZS, Duan Y, Zhou YG. Homogeneous palladium-catalyzed asymmetric hydrogenation. *Chem Soc Rev.* 2013;42(2):497-511. doi:10.1039/C2CS35333D
40. Yoshimura M, Tanaka S, Kitamura M. Recent topics in catalytic asymmetric hydrogenation of ketones. *Tetrahedron Lett.* 2014;55(27):3635-3640. doi:10.1016/j.tetlet.2014.04.129
41. Sandoval CA, Ohkuma T, Muñiz K, Noyori R. Mechanism of Asymmetric Hydrogenation of Ketones Catalyzed by BINAP/1,2-Diamine–Ruthenium(II) Complexes. *J Am Chem Soc.* 2003;125(44):13490-13503. doi:10.1021/ja030272c
42. Facchetti G, Bucci R, Fusè M, Rimoldi I. Asymmetric Hydrogenation vs Transfer Hydrogenation in the Reduction of Cyclic Imines. *ChemistrySelect.* 2018;3(31):8797-8800. doi:10.1002/slct.201802223

43. Zheng Y, Martinez-Acosta JA, Khimji M, Barbosa LCA, Clarkson GJ, Wills M. Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aryl Heteroaryl Ketones using Noyori-Ikariya Catalysts. *ChemCatChem*. 2021;13(20):4384-4391. doi:10.1002/cctc.202101027
44. Zheng Y, Martinez-Acosta JA, Khimji M, Barbosa LCA, Clarkson GJ, Wills M. Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aryl Heteroaryl Ketones and o-Hydroxyphenyl Ketones Using Noyori-Ikariya Catalysts. In: *The 25th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*. MDPI; 2021:35. doi:10.3390/ecsoc-25-11774
45. Touge T, Nara H, Fujiwhara M, Kayaki Y, Ikariya T. Efficient Access to Chiral Benzhydrols via Asymmetric Transfer Hydrogenation of Unsymmetrical Benzophenones with Bifunctional Oxo-Tethered Ruthenium Catalysts. *J Am Chem Soc*. 2016;138(32):10084-10087. doi:10.1021/jacs.6b05738
46. Wang B, Zhou H, Lu G, Liu Q, Jiang X. Bifunctional Oxo-Tethered Ruthenium Complex Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aryl *N*-Heteroaryl Ketones. *Org Lett*. 2017;19(8):2094-2097. doi:10.1021/acs.orglett.7b00691
47. Liu Q, Wang C, Zhou H, et al. Iridium-Catalyzed Highly Enantioselective Transfer Hydrogenation of Aryl *N*-Heteroaryl Ketones with *N*-Oxide as a Removable *ortho*-Substituent. *Org Lett*. 2018;20(4):971-974. doi:10.1021/acs.orglett.7b03878
48. Andrade FCD, Pugal LVBL, Betim HLI, Vani JF, Zukerman-Schpector J, Schwab RS. A Straightforward Sequential Approach for the Enantioselective Synthesis of Optically Active α -Arylmethanol-1,2,3-Triazoles. *European J Org Chem*. 2018;2018(40):5467-5476. doi:10.1002/ejoc.201800751
49. Lin L, Jiang X, Liu W, et al. Highly Enantioselective Synthesis of γ -Hydroxy- α,β -acetylenic Esters Catalyzed by a β -Sulfonamide Alcohol. *Org Lett*. 2007;9(12):2329-2332. doi:10.1021/ol070692x
50. Leyva E, Loredó-Carrillo SE. Synthesis of Aromatic Azides using Different Methodologies. *Curr Org Chem*. 2024;28(9):655-674. doi:10.2174/0113852728301737240307111549
51. Joshi SM, de Cózar A, Gómez-Vallejo V, Kozirowski J, Llop J, Cossío FP. Synthesis of radiolabelled aryl azides from diazonium salts: experimental and computational results permit the identification of the preferred mechanism. *Chemical Communications*. 2015;51(43):8954-8957. doi:10.1039/C5CC01913C
52. 'Muller C, 'Azevedo M, 'Zeitune D, et al. Processo de síntese de aril(1-aril-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanóis, compostos derivados de aril(1-aril-1H-1,2,3-triazol-il)metanonas, e seu uso na fibrose cística. Published online June 21, 2014:1-51.
53. Matsuoka A, Sandoval CA, Uchiyama M, Noyori R, Naka H. Why *p*-Cymene? Conformational Effect in Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones with a η^6 -Arene/Ruthenium(II) Catalyst. *Chem Asian J*. 2015;10(1):112-115. doi:10.1002/asia.201402979
54. Caleffi GS, Brum J de OC, Costa AT, Domingos JLO, Costa PRR. Asymmetric Transfer Hydrogenation of Arylidene-Substituted Chromanones and Tetralones Catalyzed by Noyori-Ikariya Ru(II) Complexes: One-Pot Reduction of C=C and C=O bonds. *J Org Chem*. 2021;86(6):4849-4858. doi:10.1021/acs.joc.0c02981
55. Gaspar F V., Caleffi GS, Costa-Júnior PCT, Costa PRR. Enantioselective Synthesis of Isoflavanones and Pterocarpans through a Ru^{II}-Catalyzed ATH-DKR

of Isoflavones. *ChemCatChem*. 2021;13(24):5097-5108. doi:10.1002/cctc.202101252

56. Demidoff FC, Caleffi GS, Figueiredo M, Costa PRR. Ru(II)-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Chalcones in Water: Application to the Enantioselective Synthesis of Flavans BW683C and Tephrowatsin E. *J Org Chem*. 2022;87(21):14208-14222. doi:10.1021/acs.joc.2c01733
57. González-Mojica N, Almazán-Sánchez L, García-Torres JG, et al. Oxidation of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles with H_2O_2 - CF_3CO_2H : efficient synthesis of 1,2,3-triazole 3-oxides. *Synth Commun*. 2019;49(5):679-687. doi:10.1080/00397911.2019.1566473
58. Caron S, Do NM, Sieser JE. A practical, efficient, and rapid method for the oxidation of electron deficient pyridines using trifluoroacetic anhydride and hydrogen peroxide–urea complex. *Tetrahedron Lett*. 2000;41(14):2299-2302. doi:10.1016/S0040-4039(00)00165-9
59. STEREOSELECTIVE NICKEL-CATALYZED 1,4-HYDROBORATION OF 1,3-DIENES. *Organic Syntheses*. 2011;88:342. doi:10.15227/ORGSYN.088.0342
60. Organic Syntheses Procedure. Accessed March 12, 2025. <https://orgsyn.org/demo.aspx?prep=v88p0342>
61. Kerru N, Gummidi L, Maddila S, Gangu KK, Jonnalagadda SB. A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications. *Molecules*. 2020;25(8):1909. doi:10.3390/molecules25081909
62. Saito F, Schreiner PR. Determination of the Absolute Configurations of Chiral Alkanes – An Analysis of the Available Tools. *European J Org Chem*. 2020;2020(40):6328-6339. doi:10.1002/ejoc.202000711
63. Danielsson J, Pierattelli R, Banci L, Gräslund A. High-resolution NMR studies of the zinc-binding site of the Alzheimer's amyloid β -peptide. *FEBS J*. 2007;274(1):46-59. doi:10.1111/j.1742-4658.2006.05563.x
64. Li Z fen, Popov AI. Zinc-67 NMR study of zinc ions in water and in some nonaqueous and mixed solvents. *J Solution Chem*. 1982;11(1):17-26. doi:10.1007/BF00664331
65. Gümüş M, Koca İ. Enamines and Dimethylamino Imines as Building Blocks in Heterocyclic Synthesis: Reactions of DMF-DMA Reagent with Different Functional Groups. *ChemistrySelect*. 2020;5(40):12377-12397. doi:10.1002/slct.202002205

9 ANEXO

9.1 CÓPIAS DOS ESPECTROS DE RMN

9.1.1 Síntese das arilazidas 4

Figura 25. Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1-azido-4-bromobenzeno (**4a**).

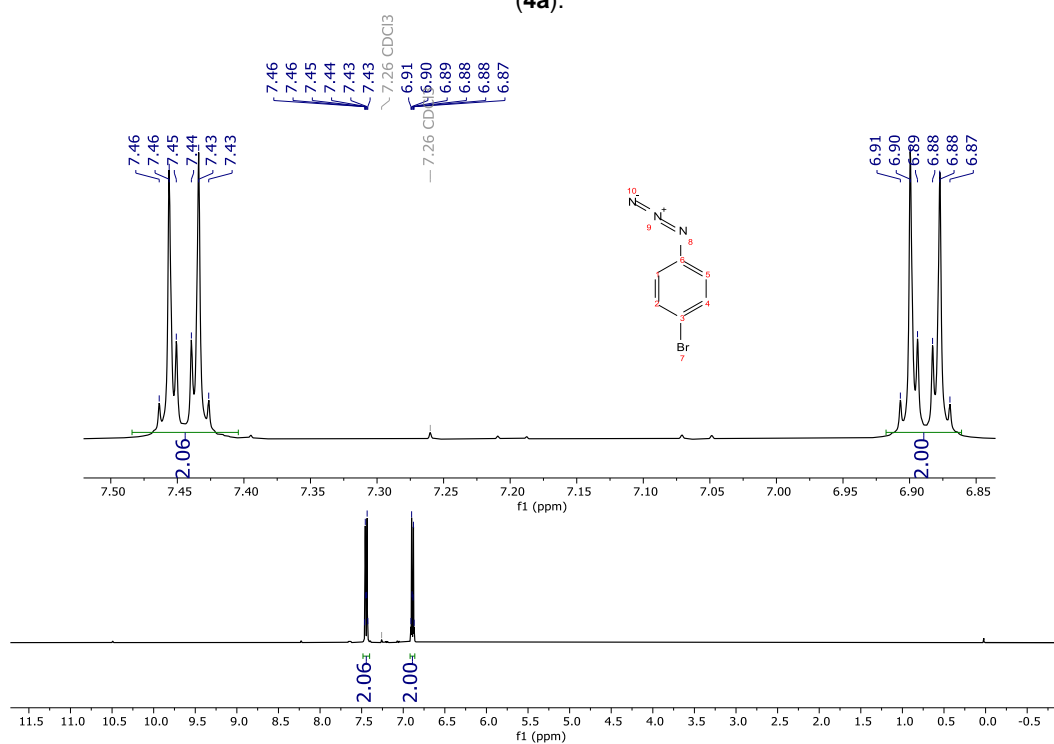


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 1-azido-4-bromobenzeno (**4a**).

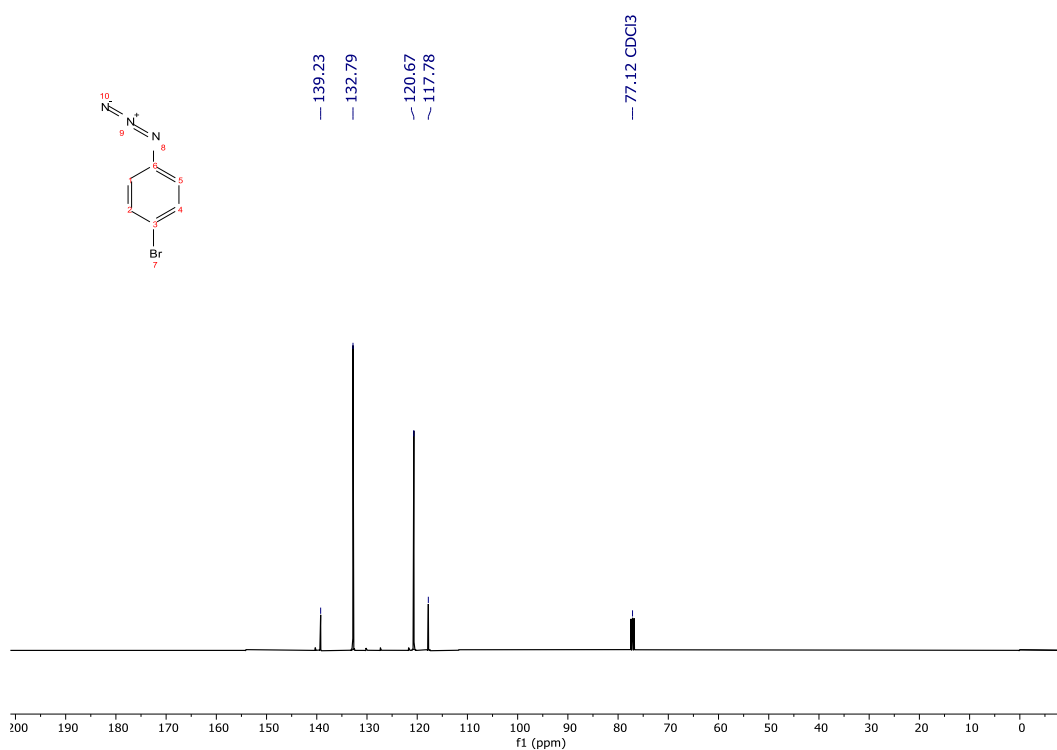


Figura 27. Espectros de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (4-azidofenil)tiometil (**4b**).

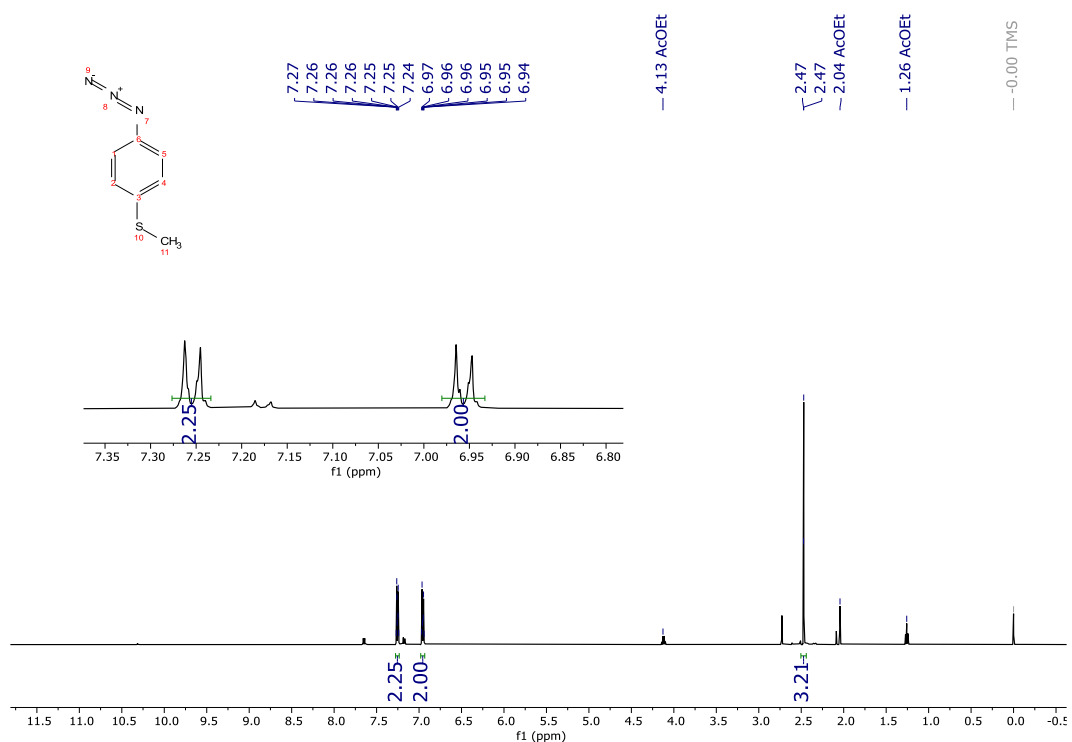


Figura 28. Espectros de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto ácido 4-azidobenzóico (**4c**).

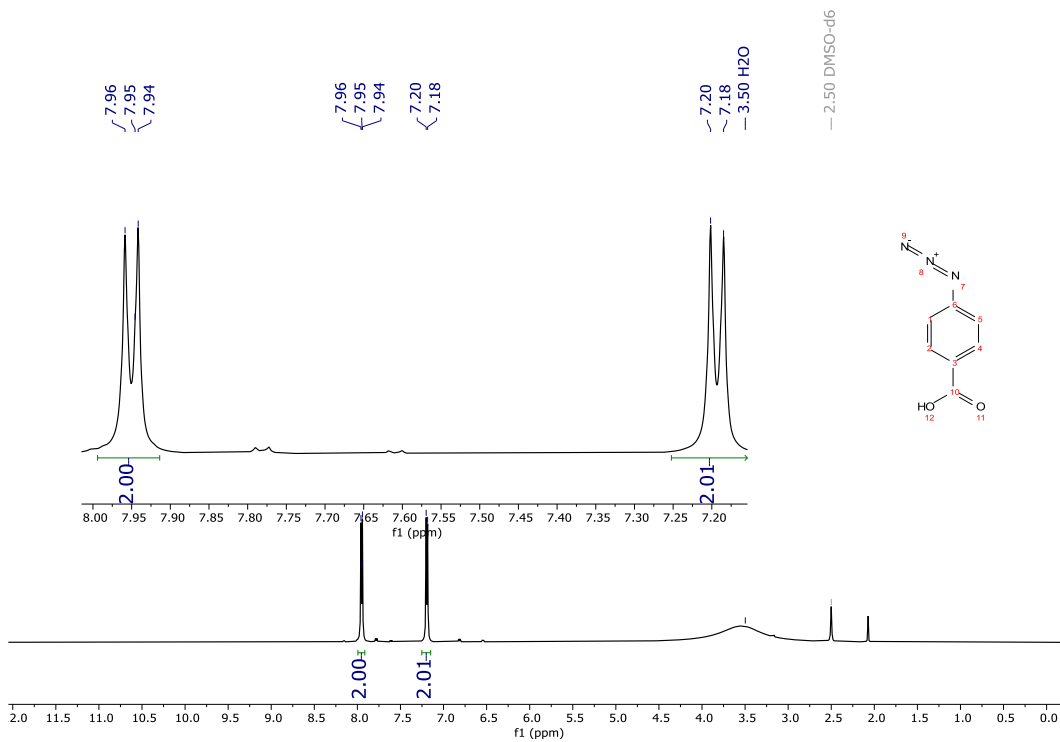
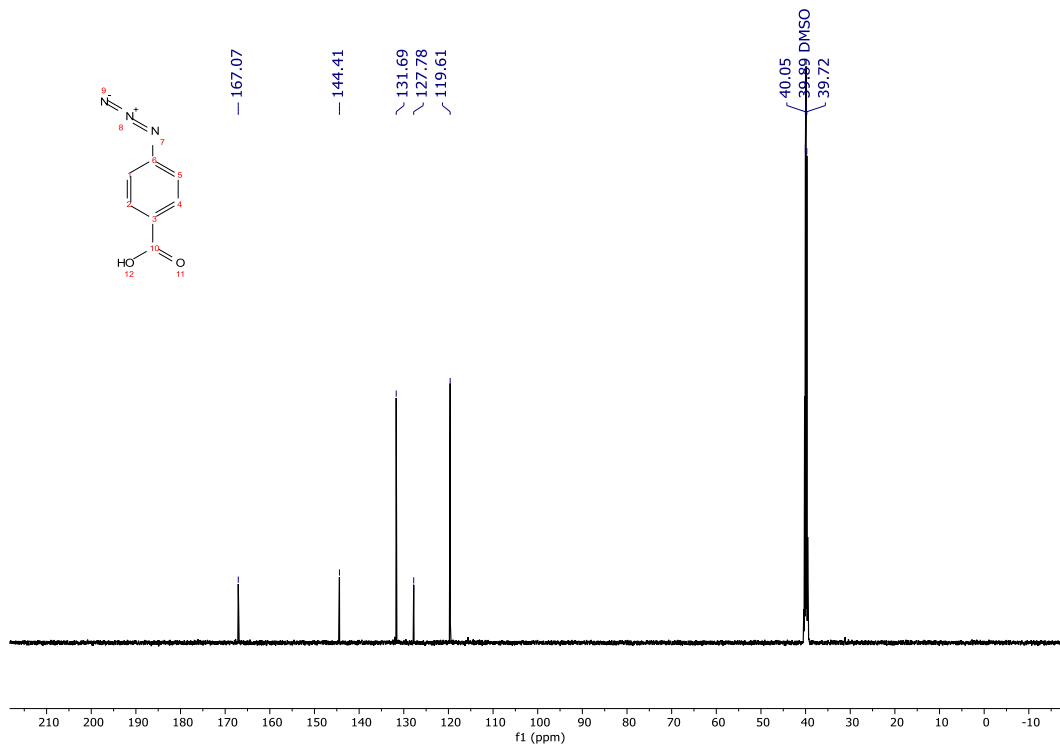
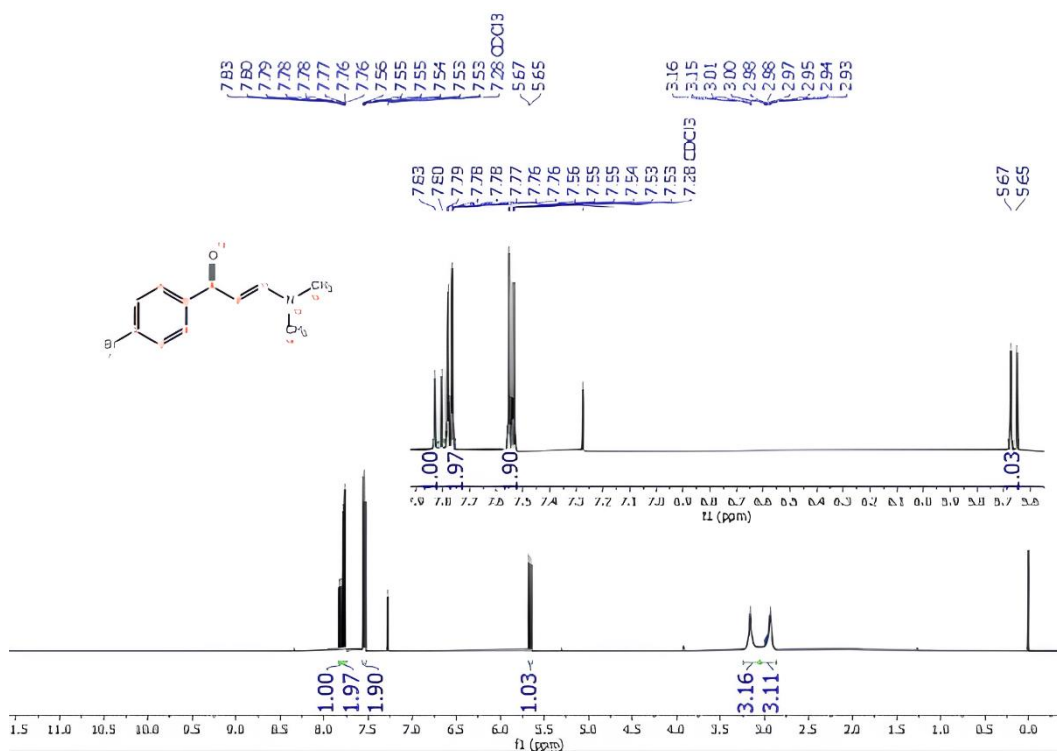


Figura 29. Espectros de RMN de ^1H (126 MHz, DMSO-d6) do composto ácido 4-azidobenzóico (**4c**).



9.1.2 Síntese da enaminona 73

Figura 30. Espectros de **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3) composto (1-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (**73**).



9.1.3 Síntese das aril(1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanonas 2

Figura 31. Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (2-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona (**2a**).

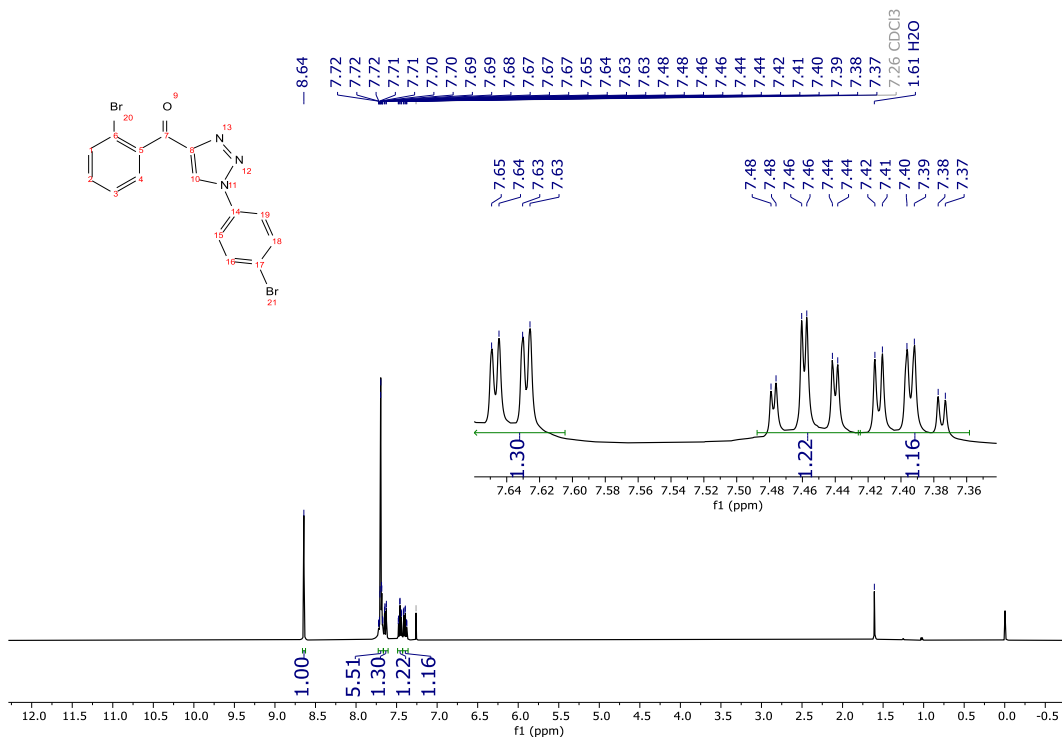


Figura 32. Espectros de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto (2-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona (**2a**).

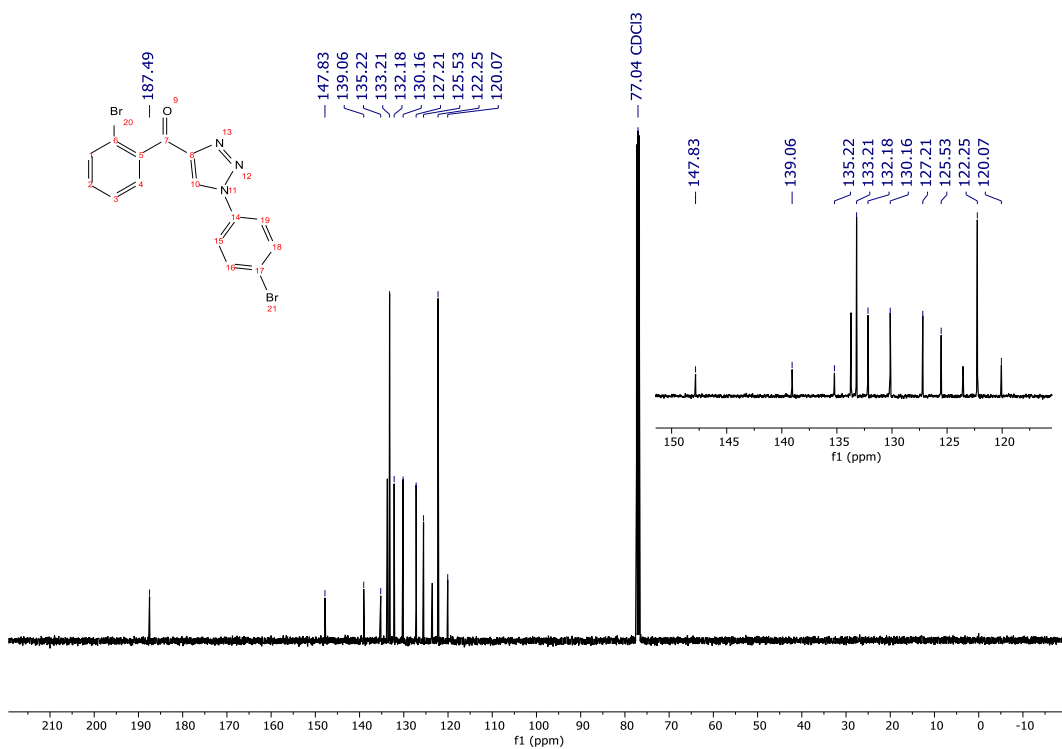


Figura 35. Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (4-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona (**2c**).

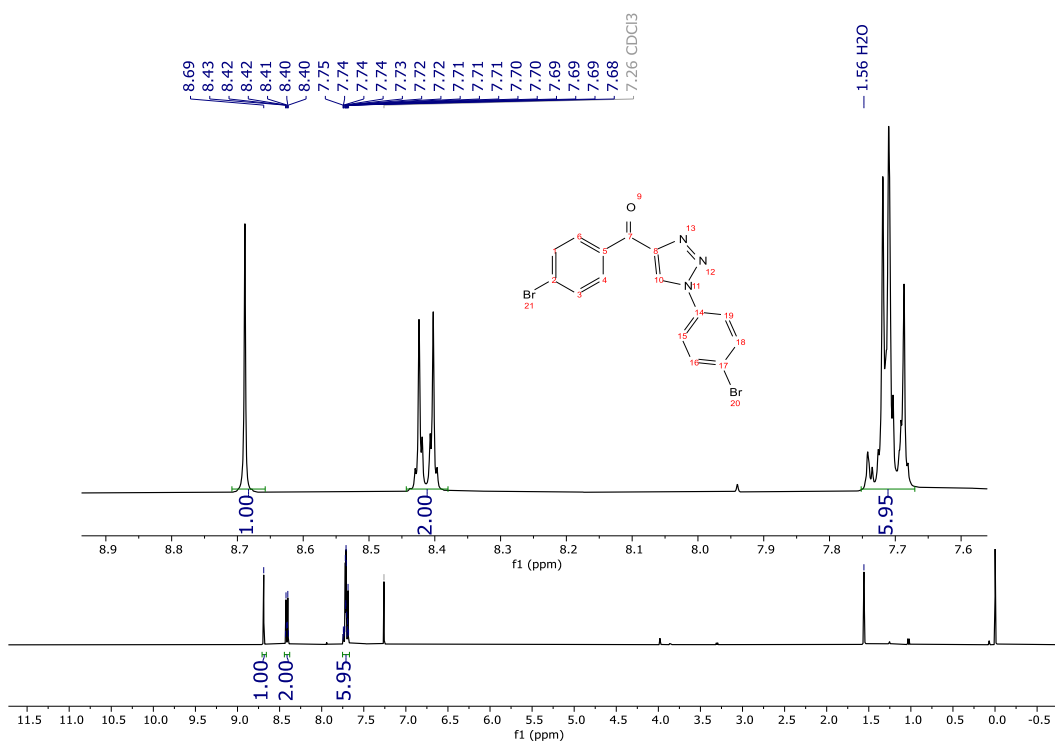


Figura 36. Espectros de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto (4-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona (**2c**).

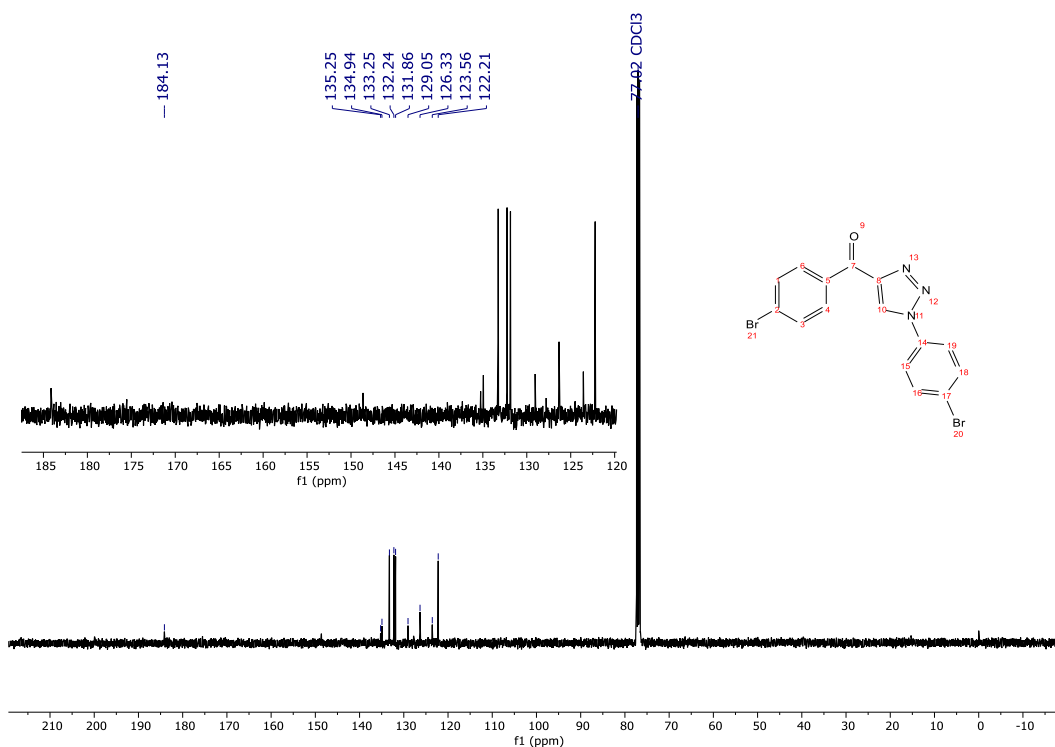


Figura 37. Espectros de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (4-bromofenil)(1-(4-(tiometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona (**2e**).

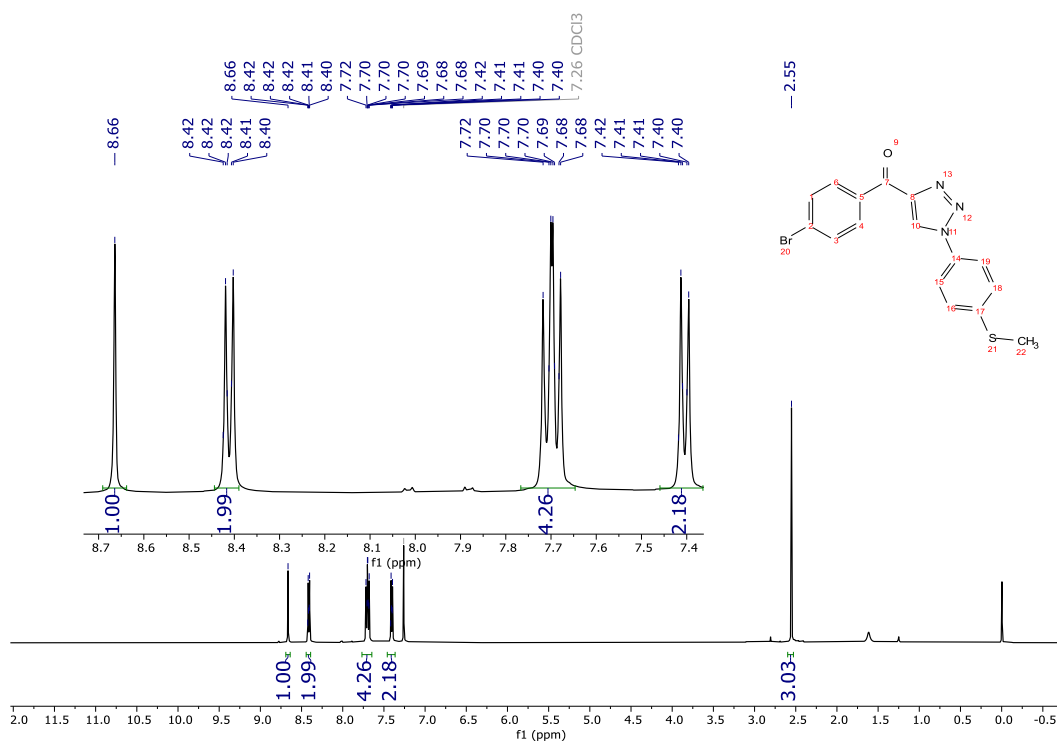


Figura 38. Espectros de RMN de ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) do composto (4-bromofenil)(1-(4-(tiometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona (**2e**).

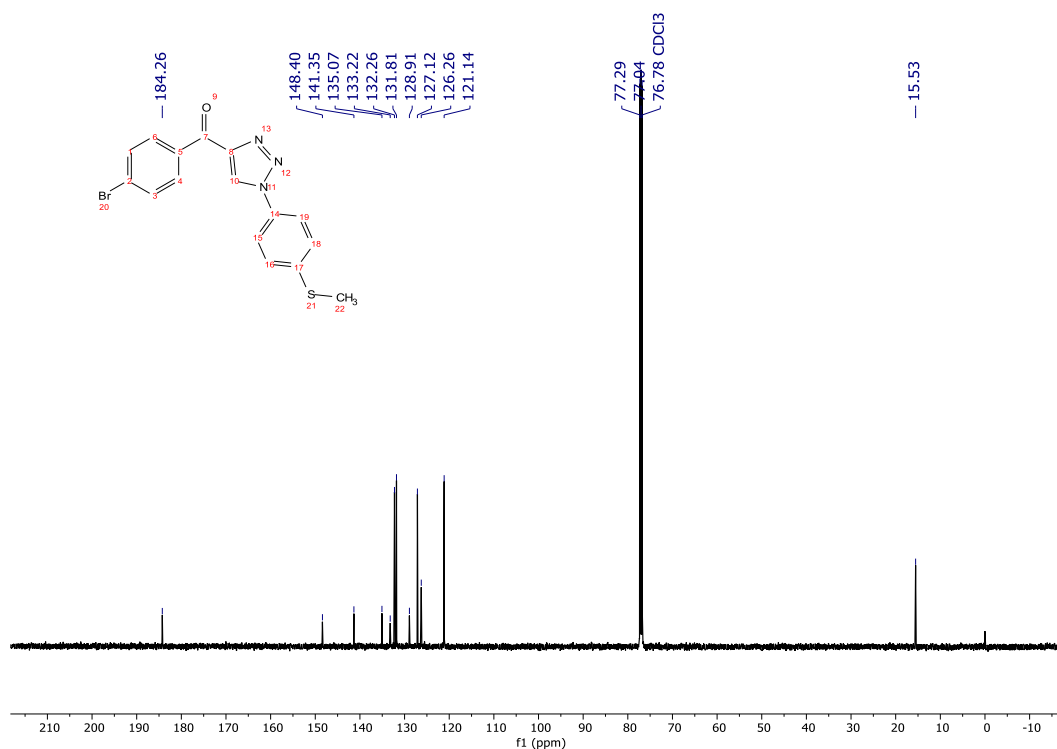


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) composto ácido 4-(4-(4-bromobenzoil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzóico (**2d**).

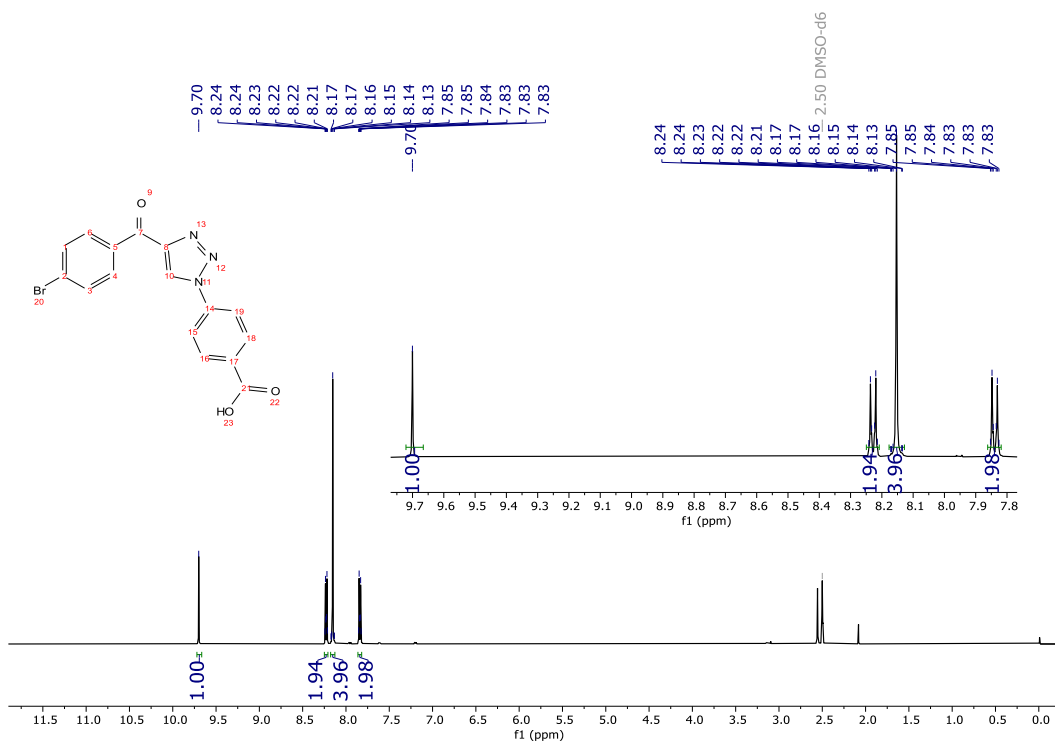


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO-d₆) composto ácido 4-(4-(4-bromobenzoil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzóico (**2d**).

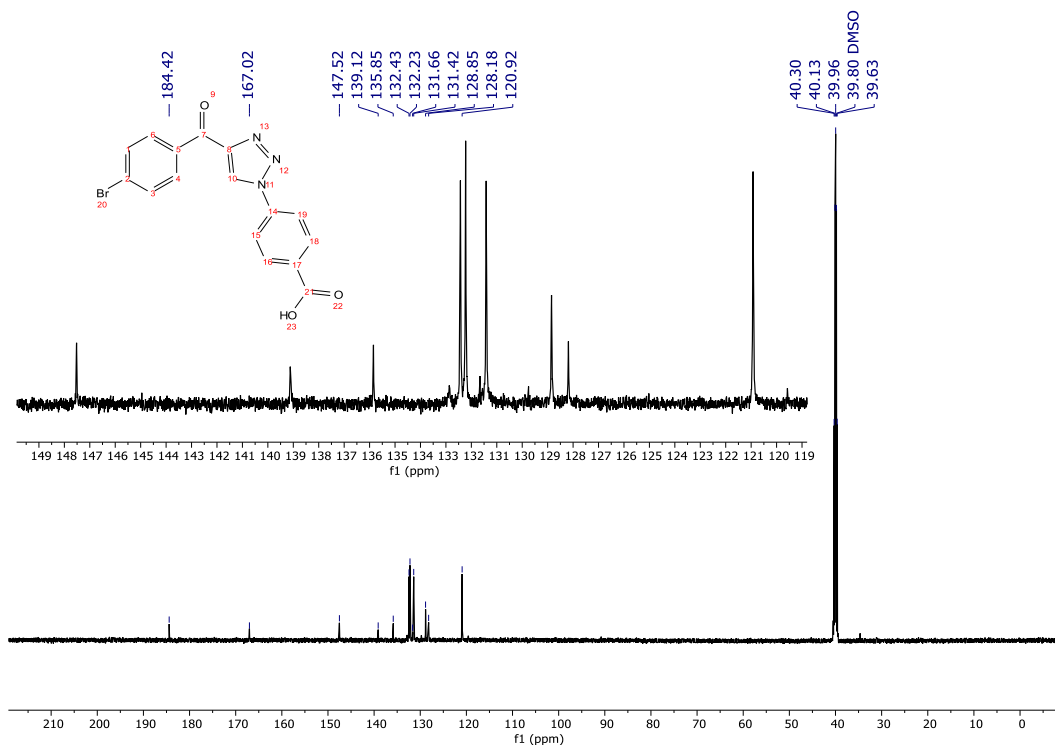


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-hidroxifenil)metanona (**2f**).

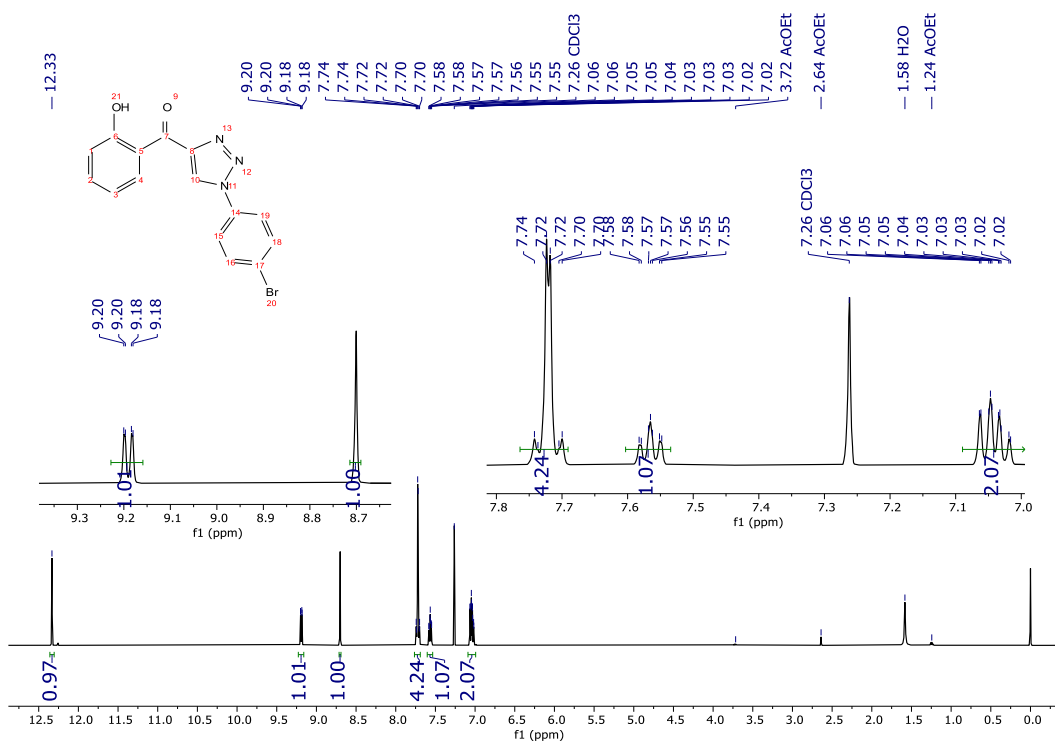


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) do composto (1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-hidroxifenil)metanona (**2f**).

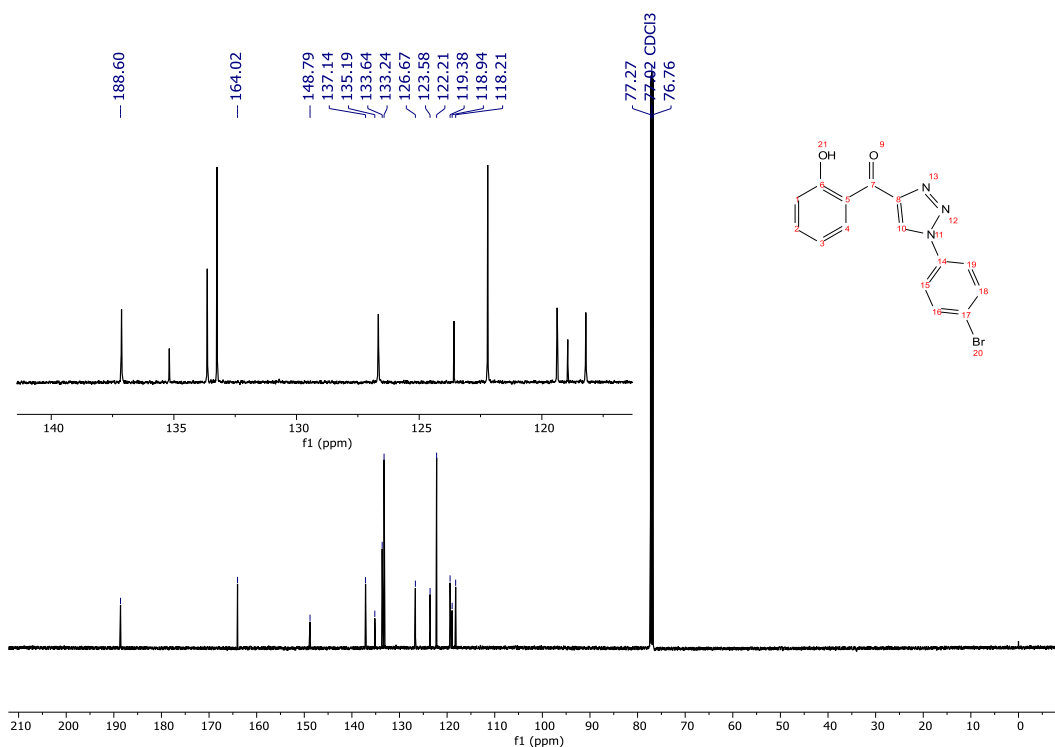


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(2-metoxifenil)metanona (**2g**).

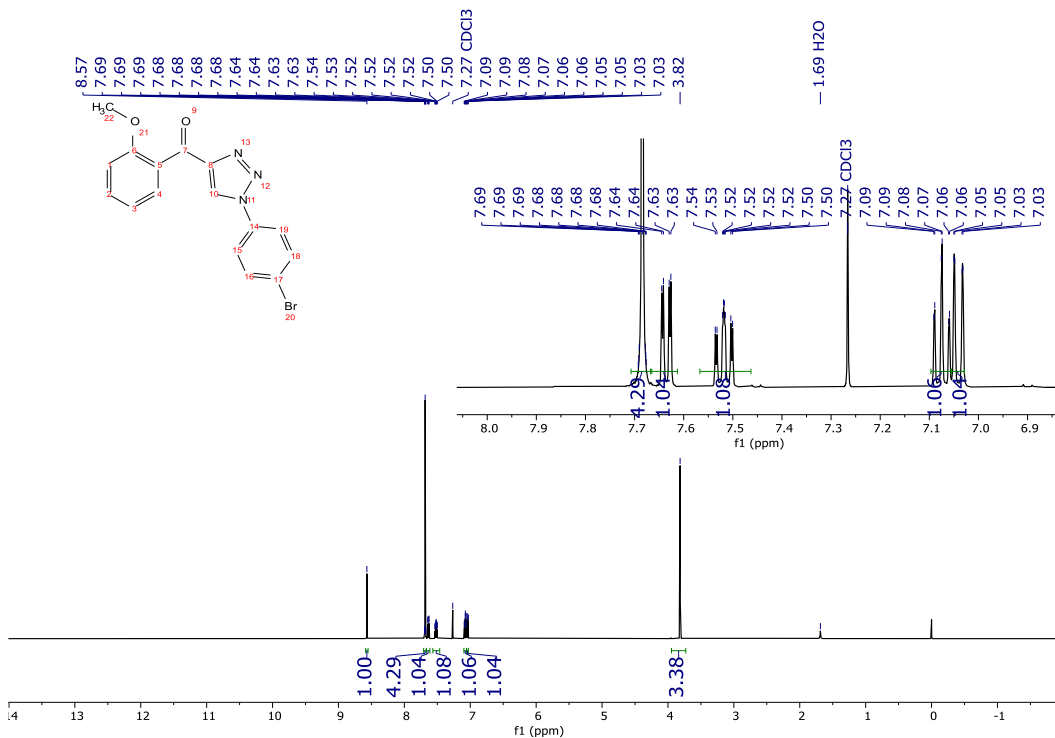


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(2-metoxifenil)metanona (**2g**).

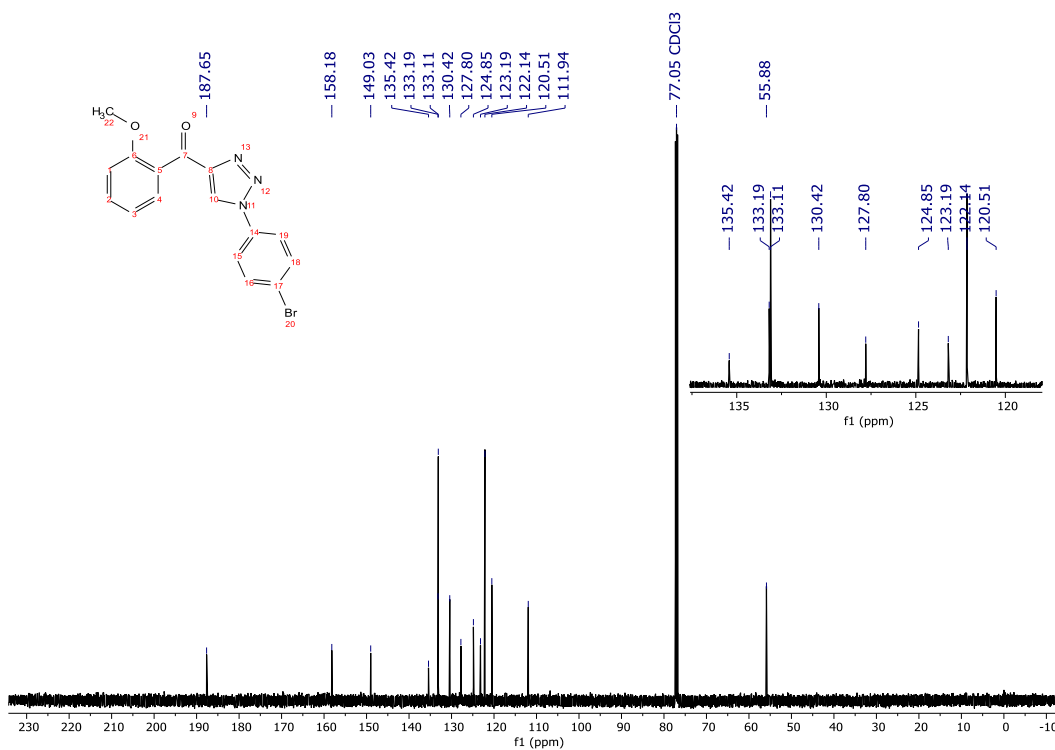


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (**2h**).

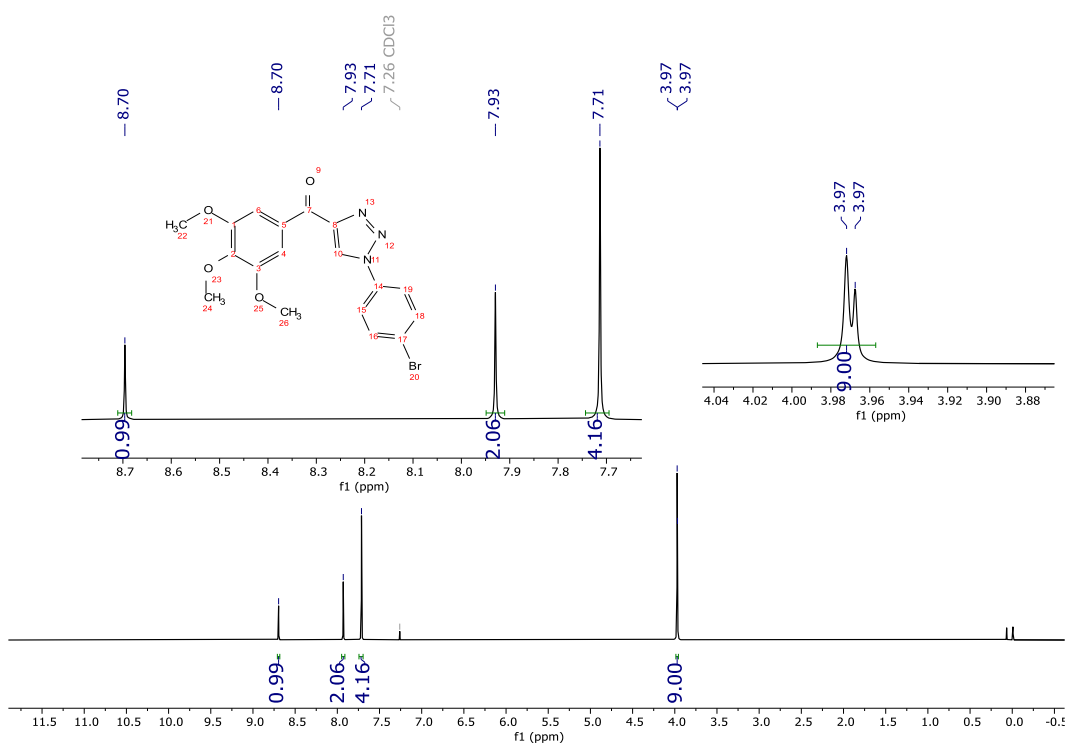


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto (1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (**2h**).

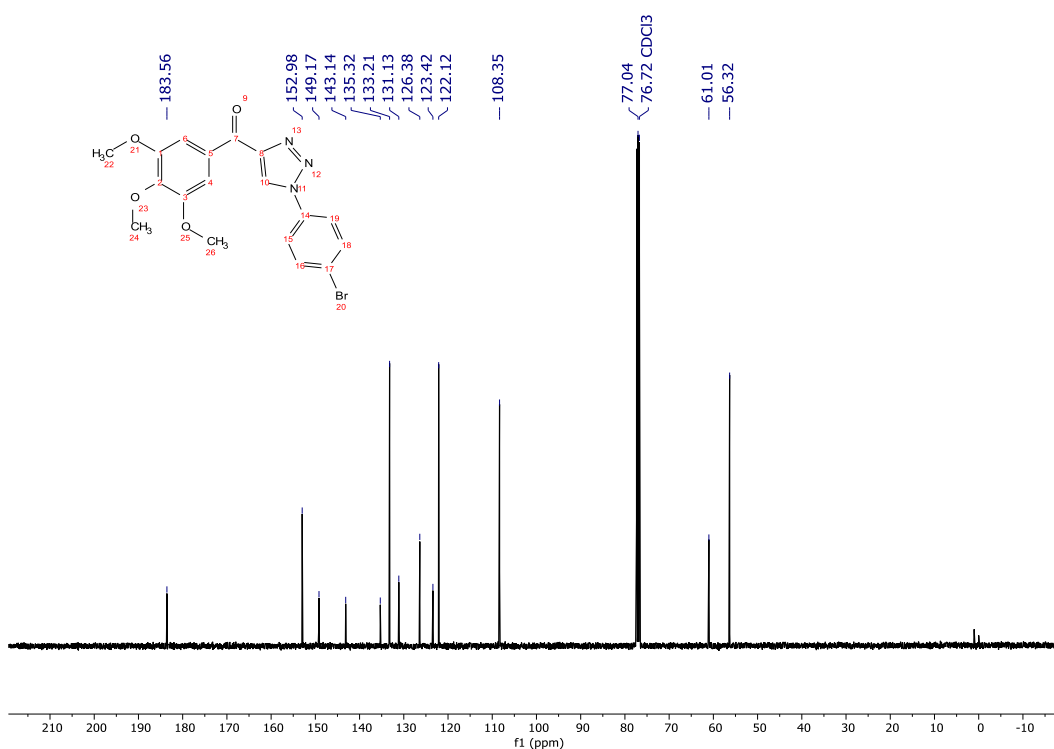


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(4-nitrofenil)metanona (**2i**).

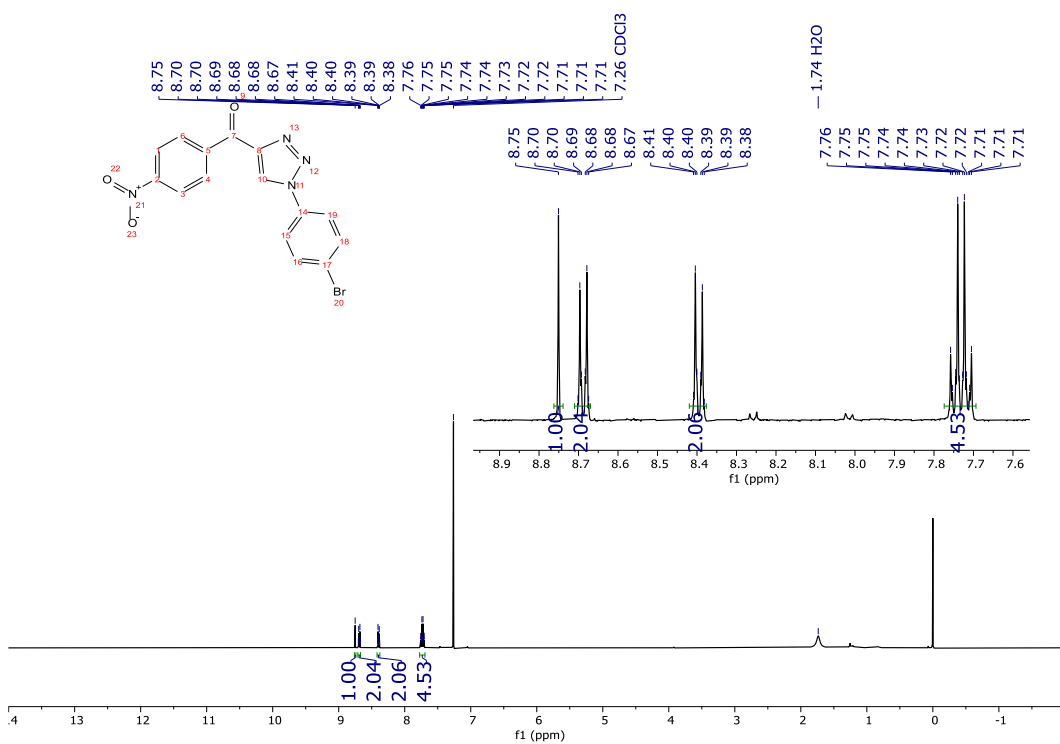


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (2-aminofenil)(1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona (**2j**).

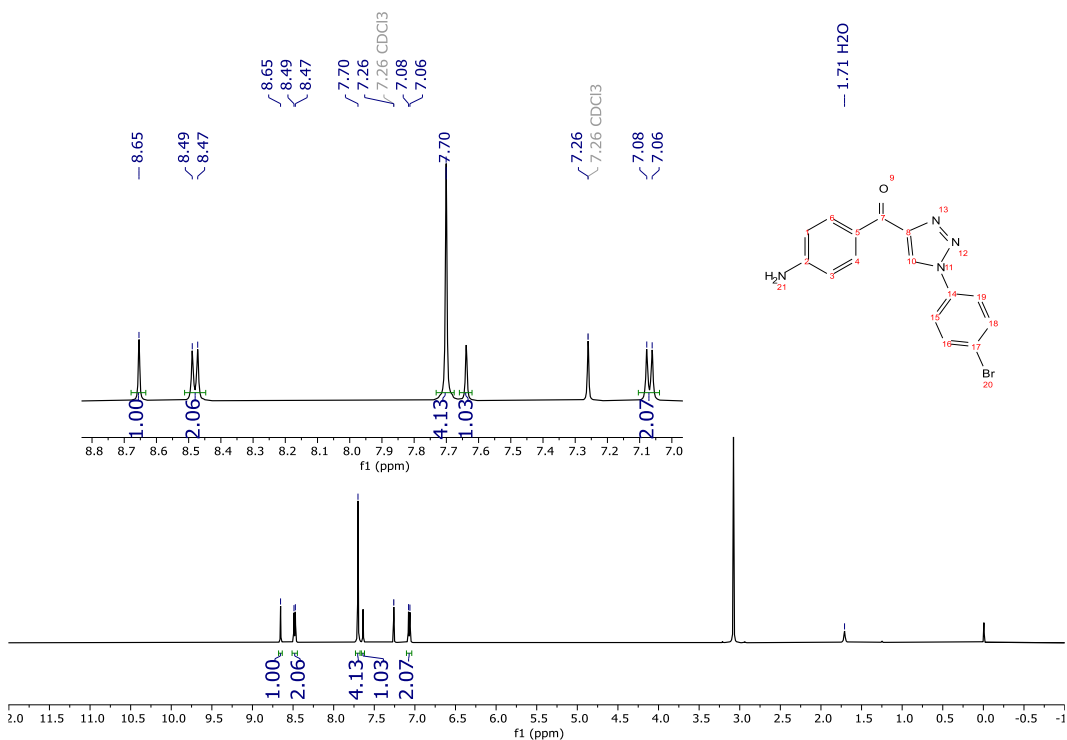


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) do composto (2-aminofenil)(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona (**2j**).

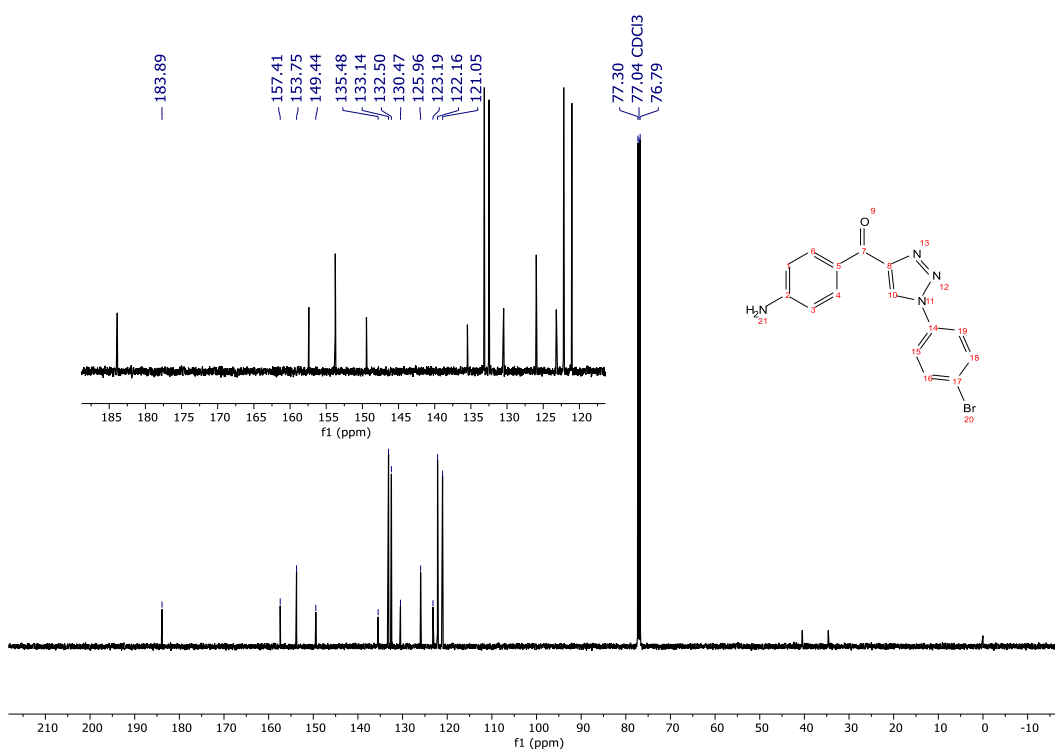


Figura 50. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4-(2-bromobenzil)-1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol 3-óxido (**75**).

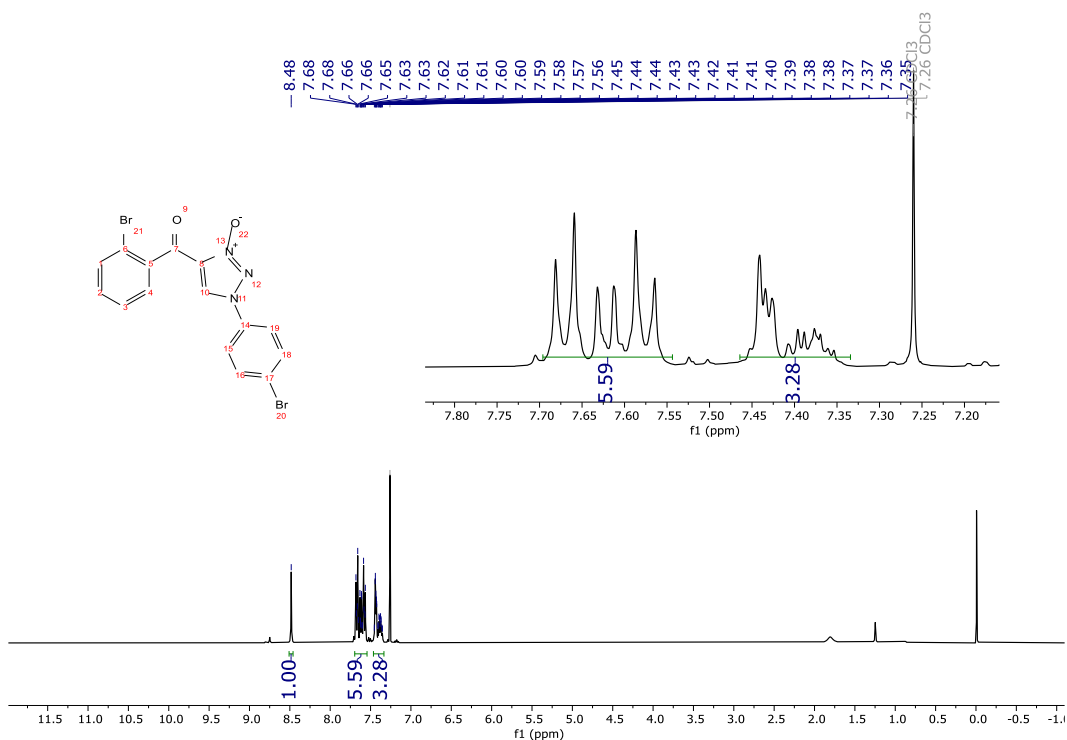
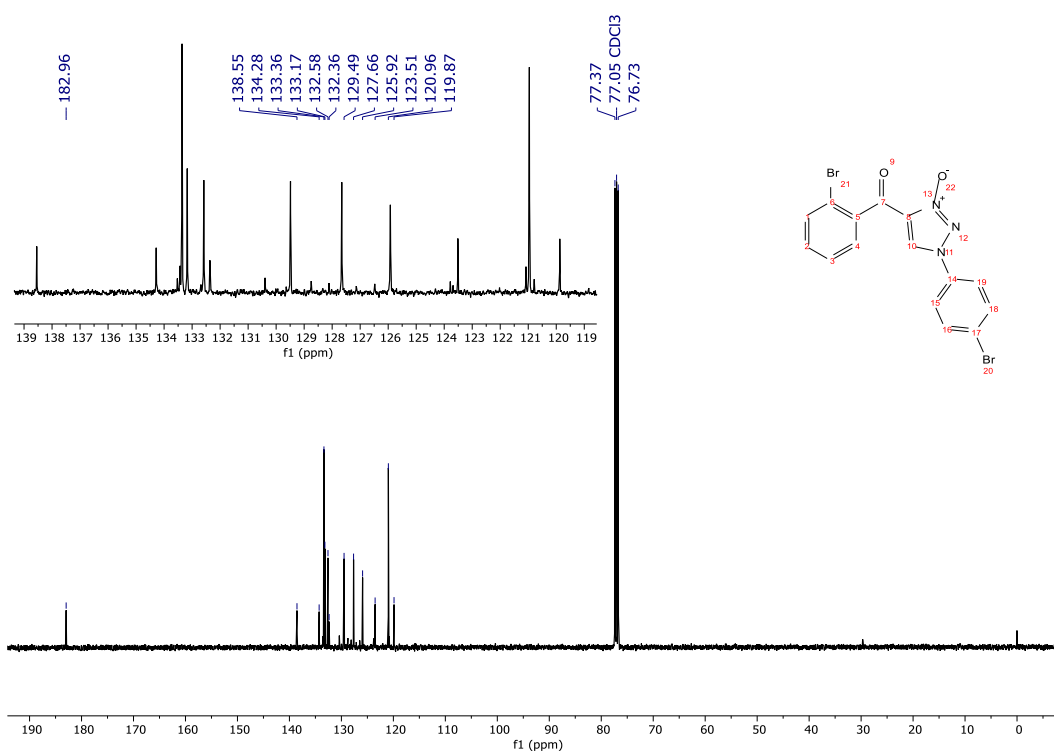


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto 4-(2-bromobenzoil)-1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-3-óxido (**75**).



9.1.4 Síntese das aril(1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanóis 1

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

Figura 52. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 2-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**1a**).

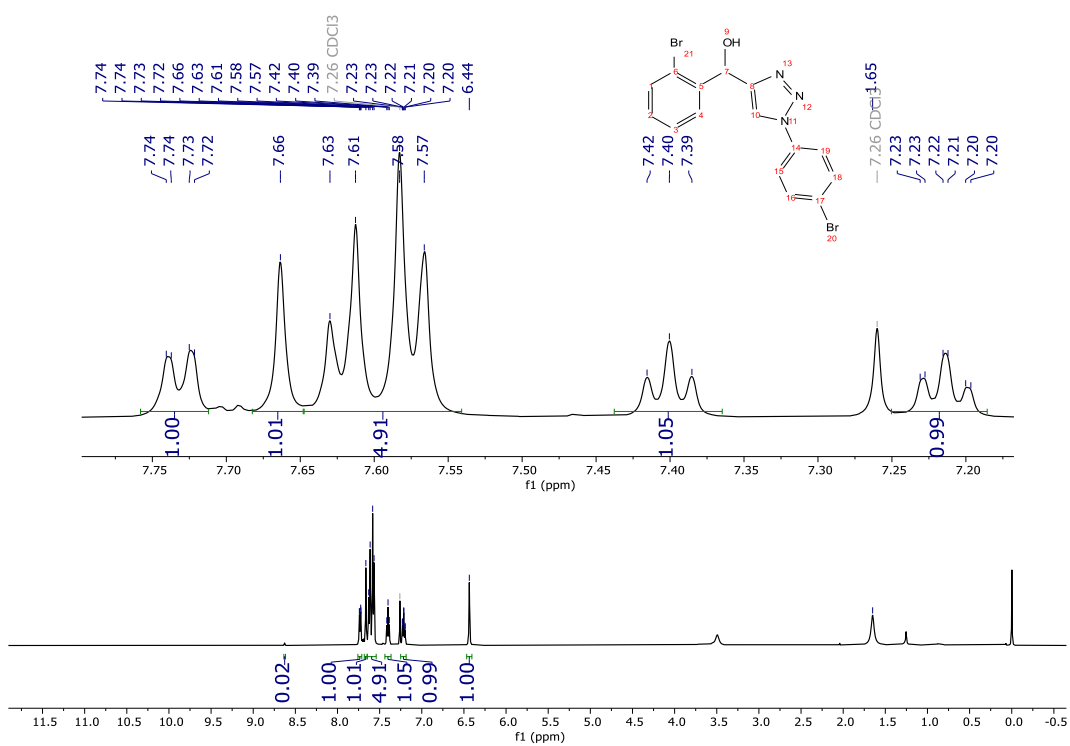
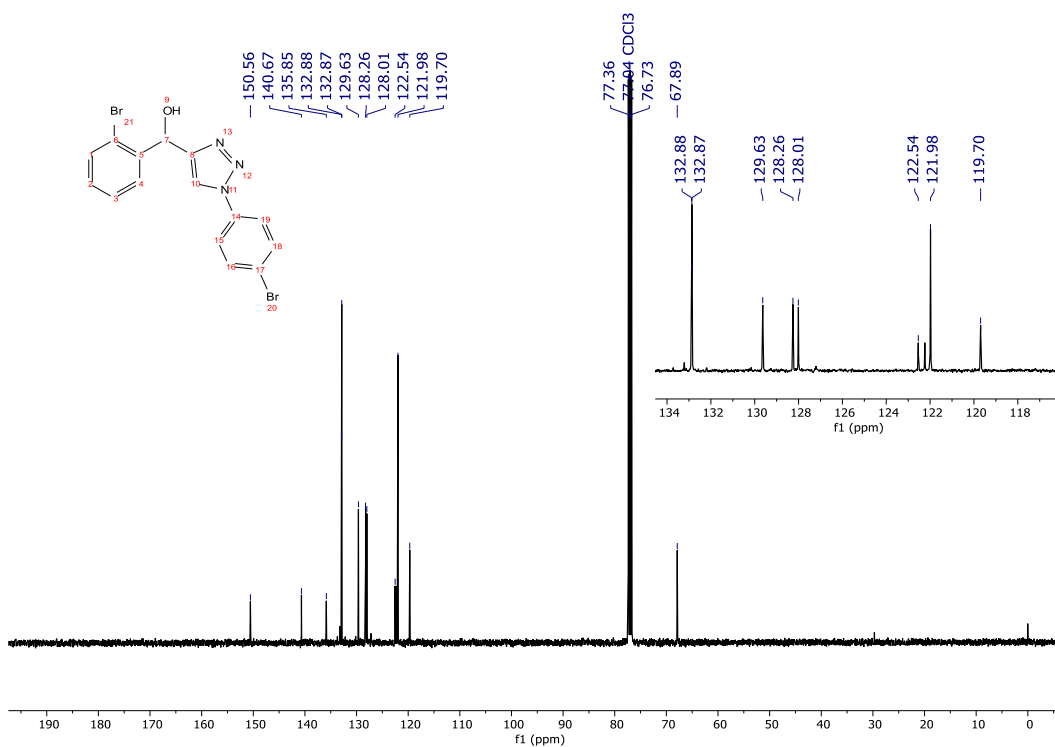


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 2-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**1a**).



(3-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (1b)

Figura 54. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do (3-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (1b).

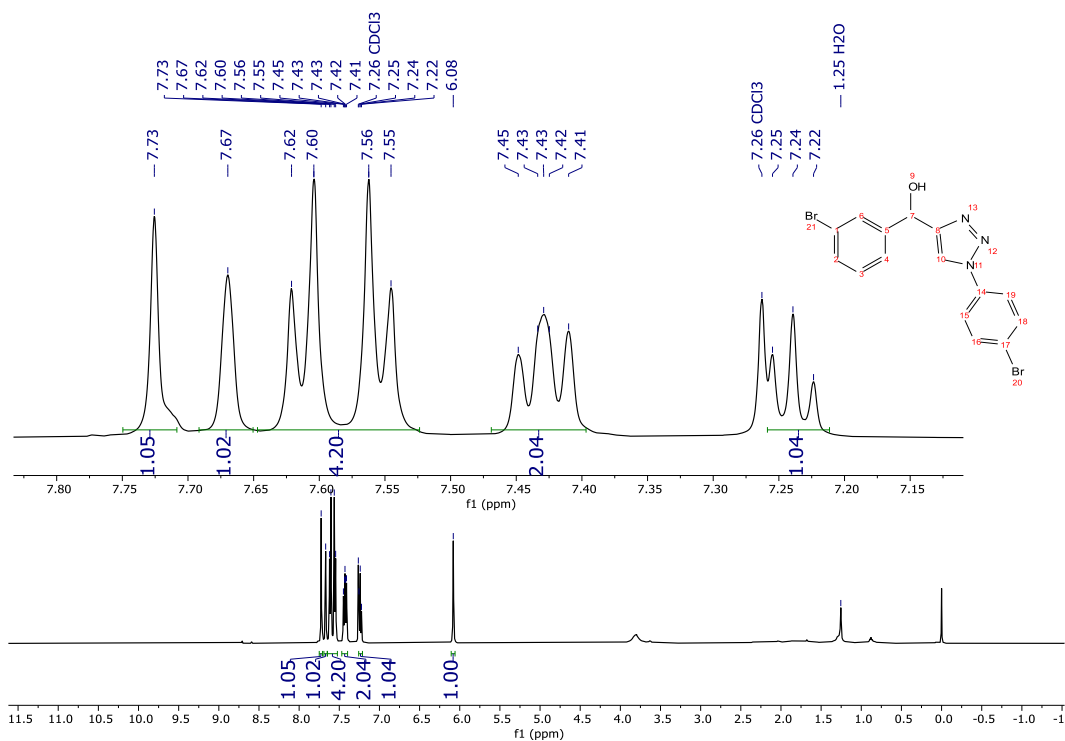
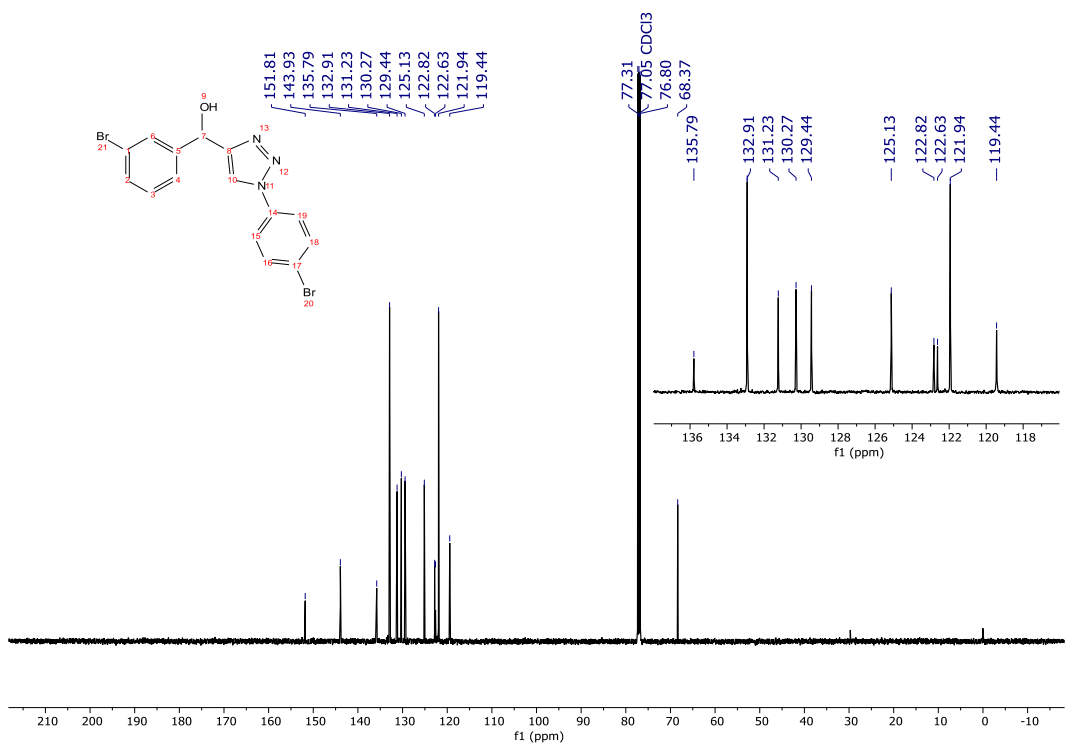
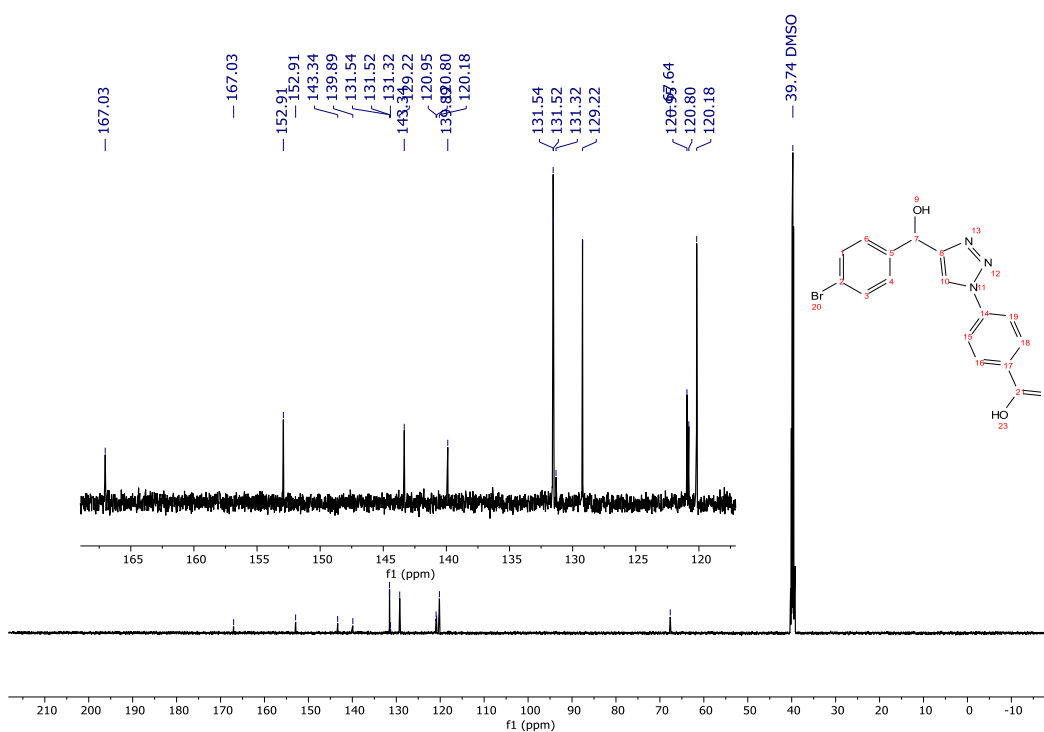


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do (3-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (1b).



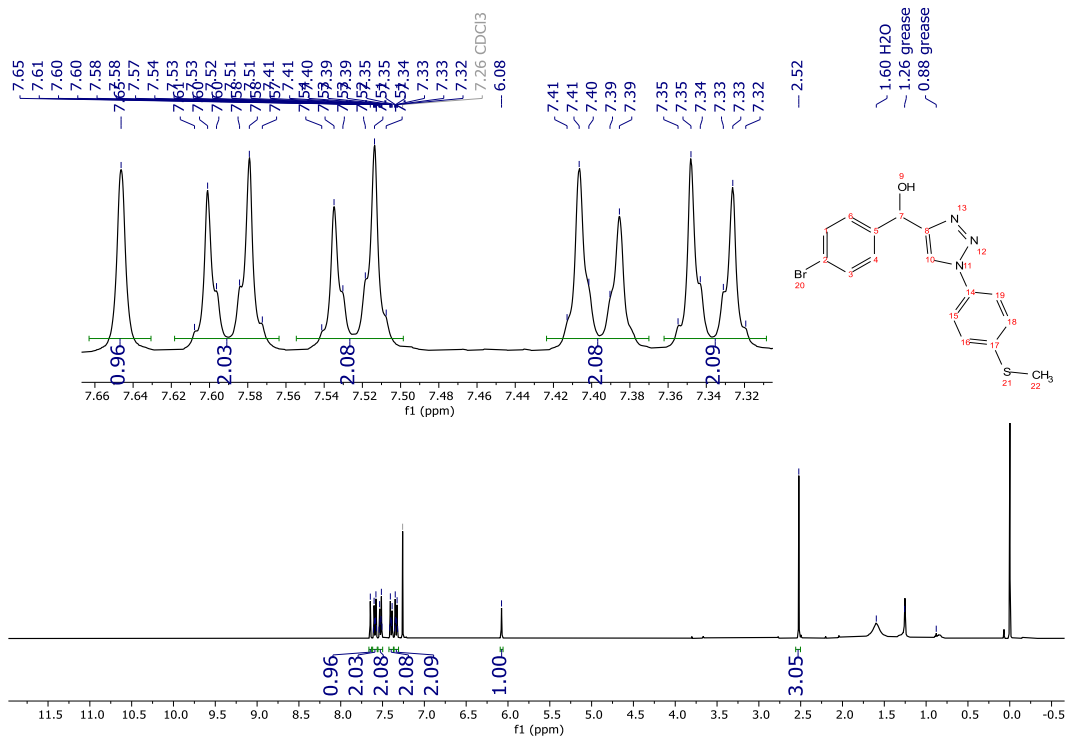
(4-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (1c).

Figura 58: Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO) do ácido 4-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (**1d**).



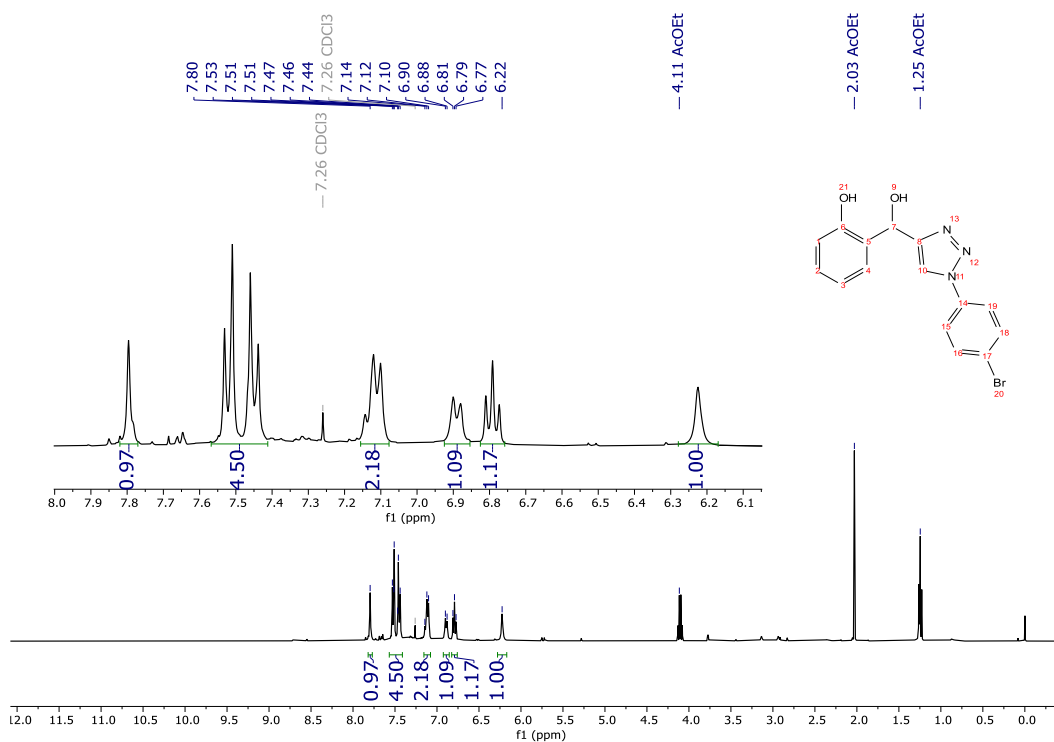
(4-bromofenil)(1-(4-(tiometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (1e**).**

Figura 59. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do (4-bromofenil)(1-(4-(tiometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**1e**).



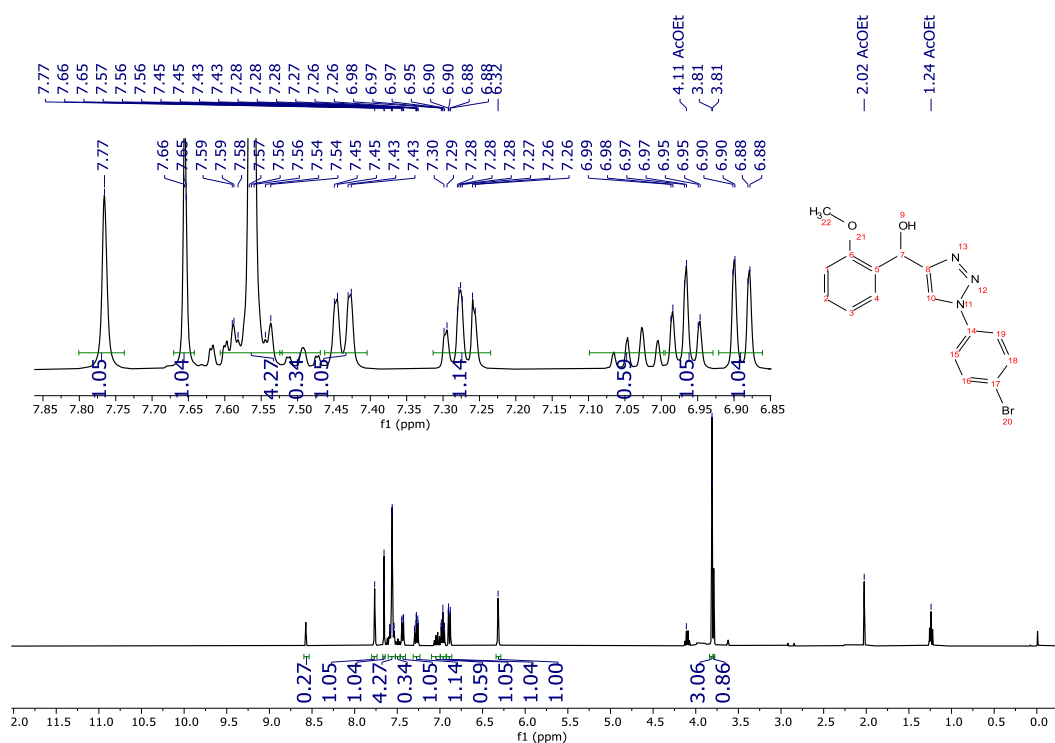
2-((1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(hidroxi)metil)fenol (1f)

Figura 60. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-((1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(hidroxi)metil)fenol (1f).



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

Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (1-(4-bromofenil)1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(2-metoxifenol)metanol (**1g**).



(1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanol (1h**).**

Figura 62. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do (1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanol (**1h**).

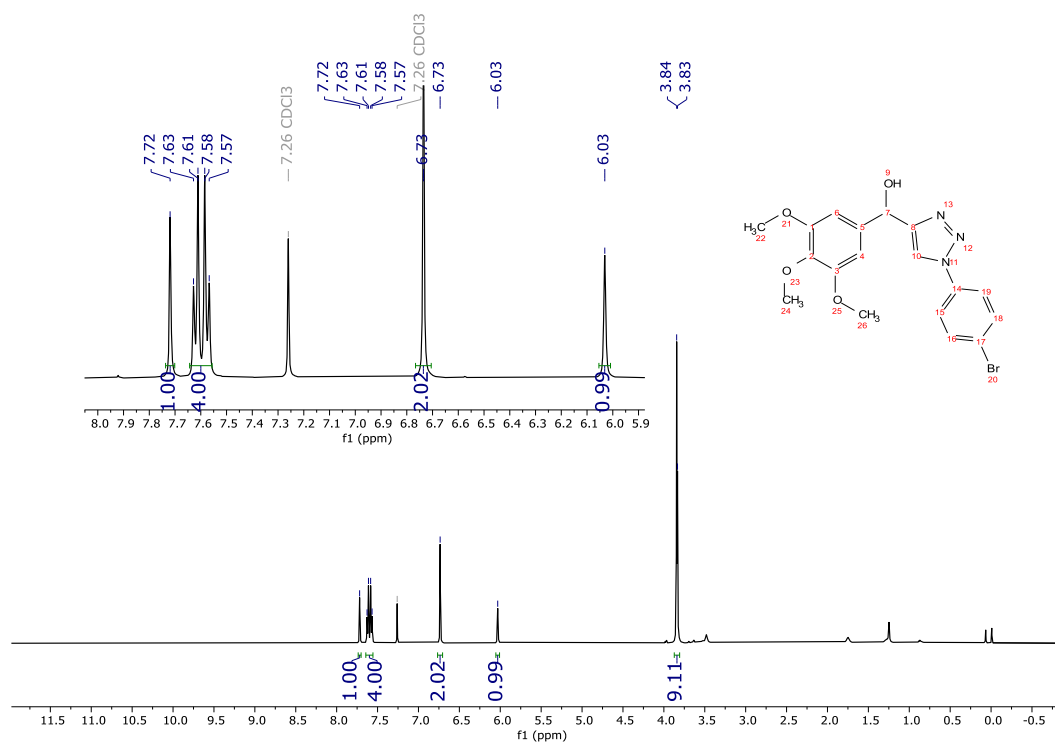
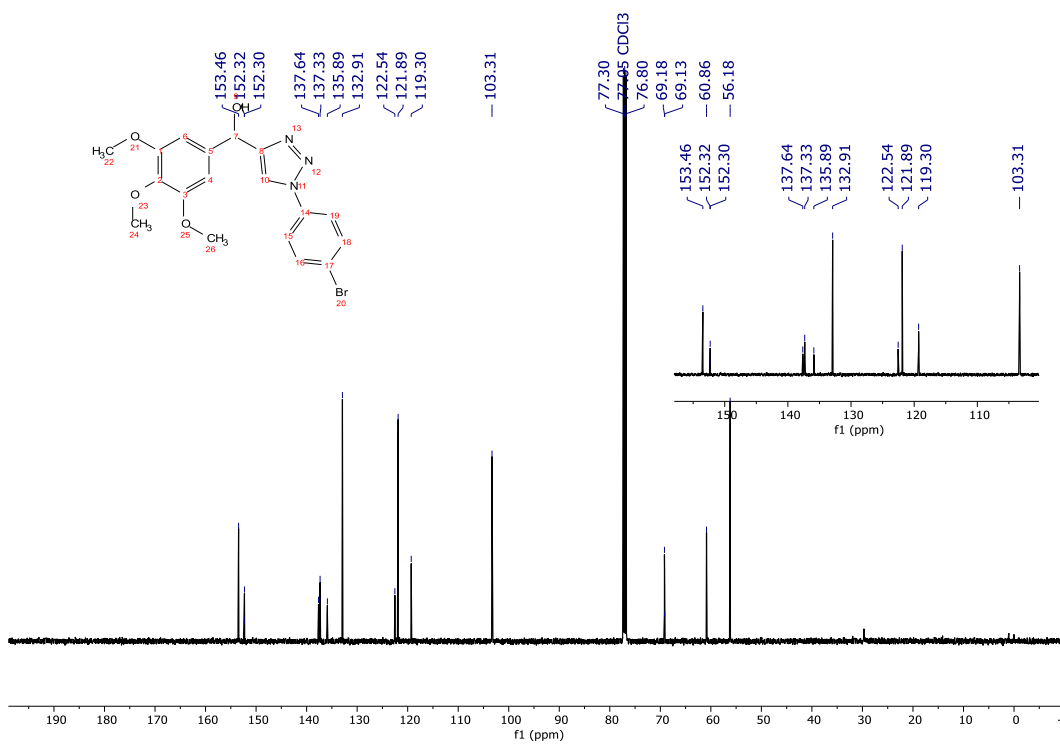
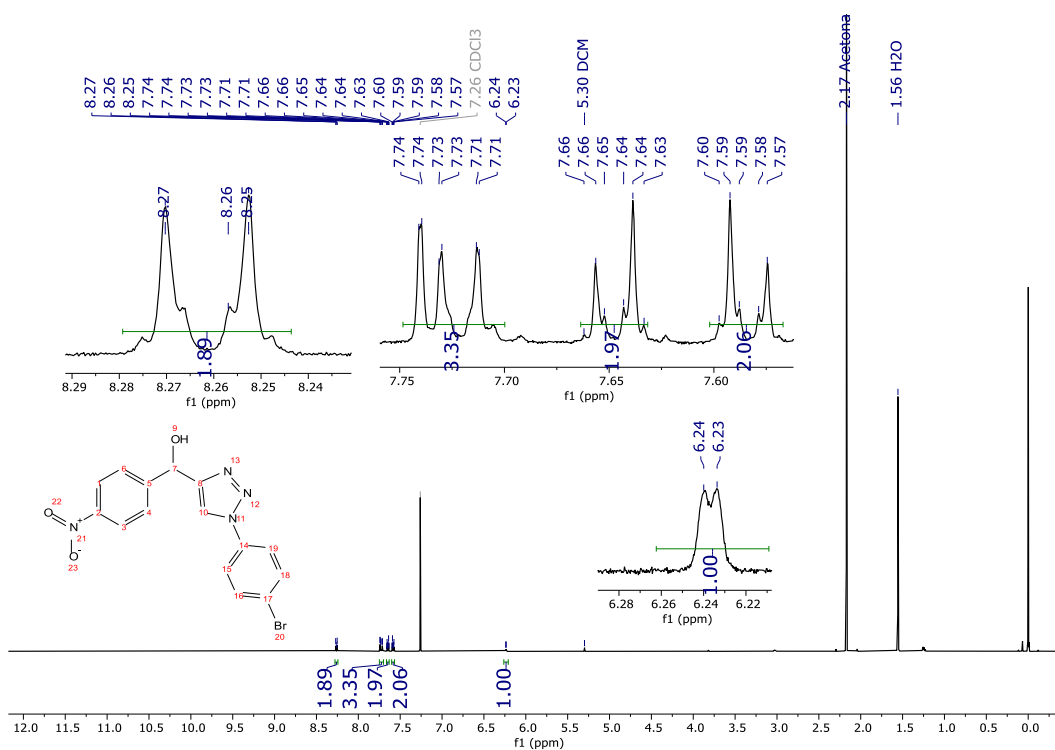


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do (1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(3,4,5-trimetoxi)metanol)metanol (**1h**).



(1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(4-nitrofenil)metanol (**1i**).

Figura 64. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do (1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(4-nitrofenil)metanol (**11**) .



1-(4-bromofenil)-4-((2-bromofenil)(hidroxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol 3-óxido (76)

Figura 66. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 1-(4-bromofenil)4-((2-bromofenil)(hidroxi)metil)-1H-1,2,3-triazol 3-óxido (**76**).

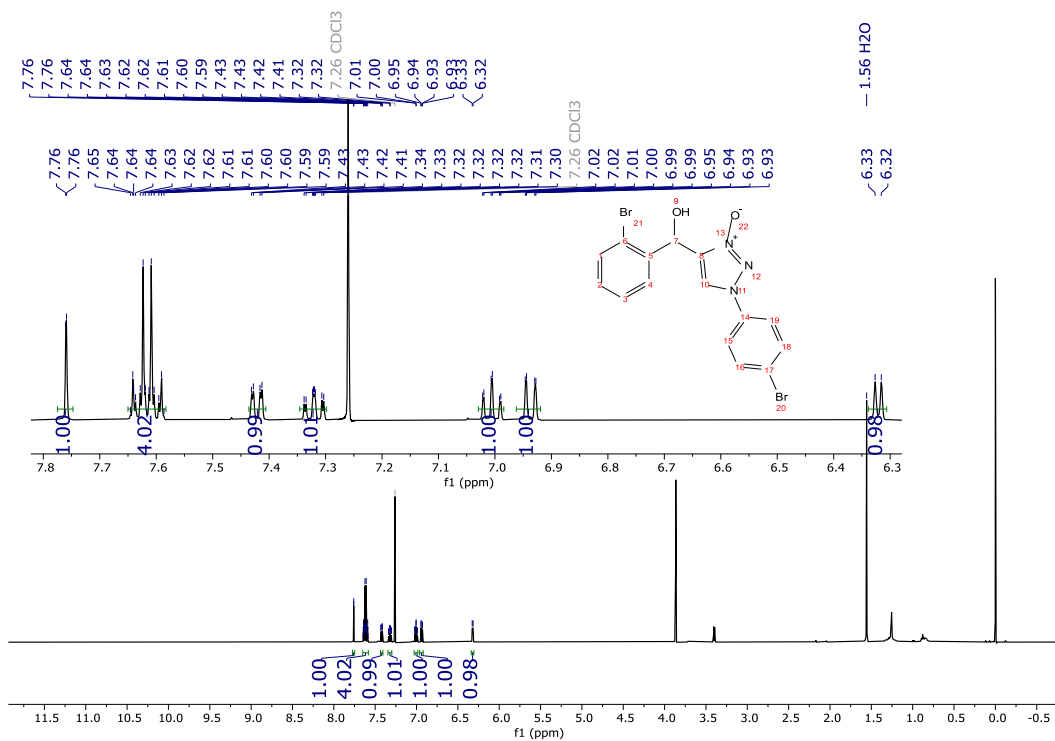
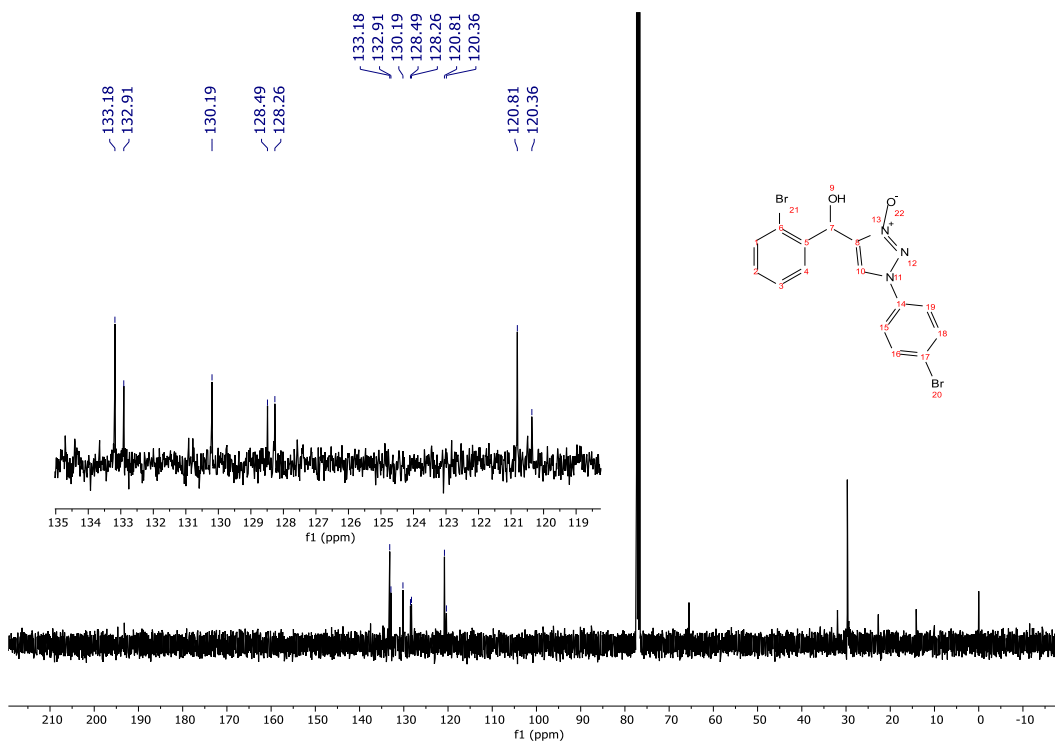


Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do 1-(4-bromofenil)4-((2-bromofenil)(hidroxi)metil)-1H-1,2,3-triazol 3-óxido (**76**).



(2-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (1a) – remoção N-óxido

Figura 68. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (1a).

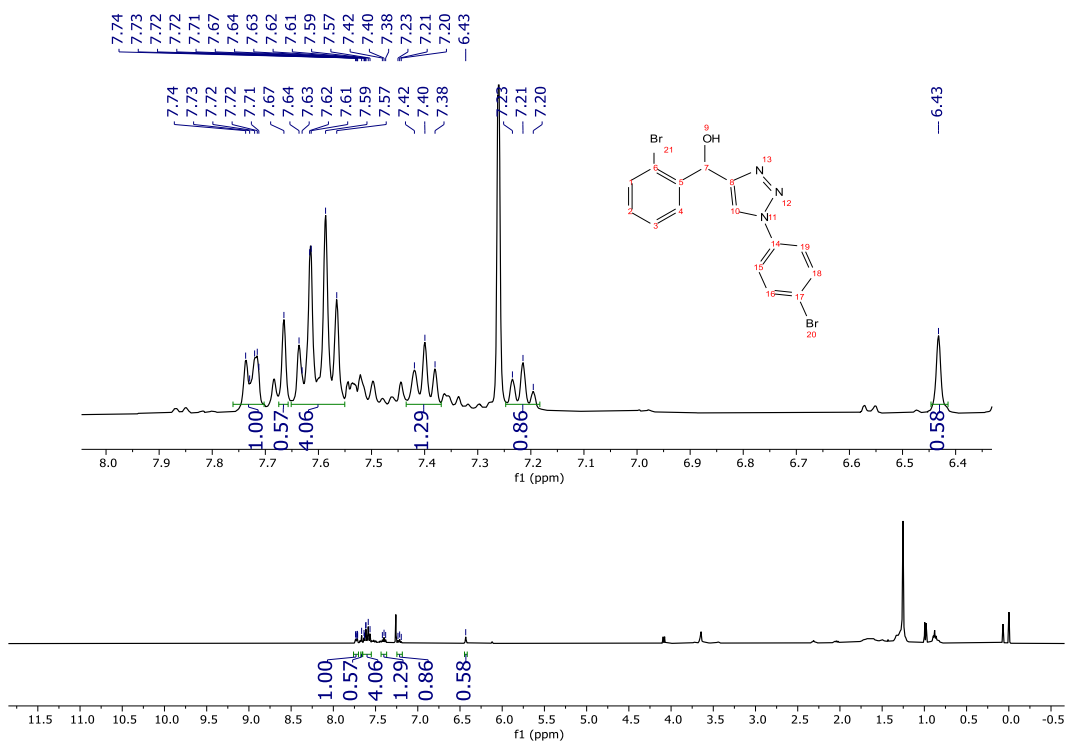
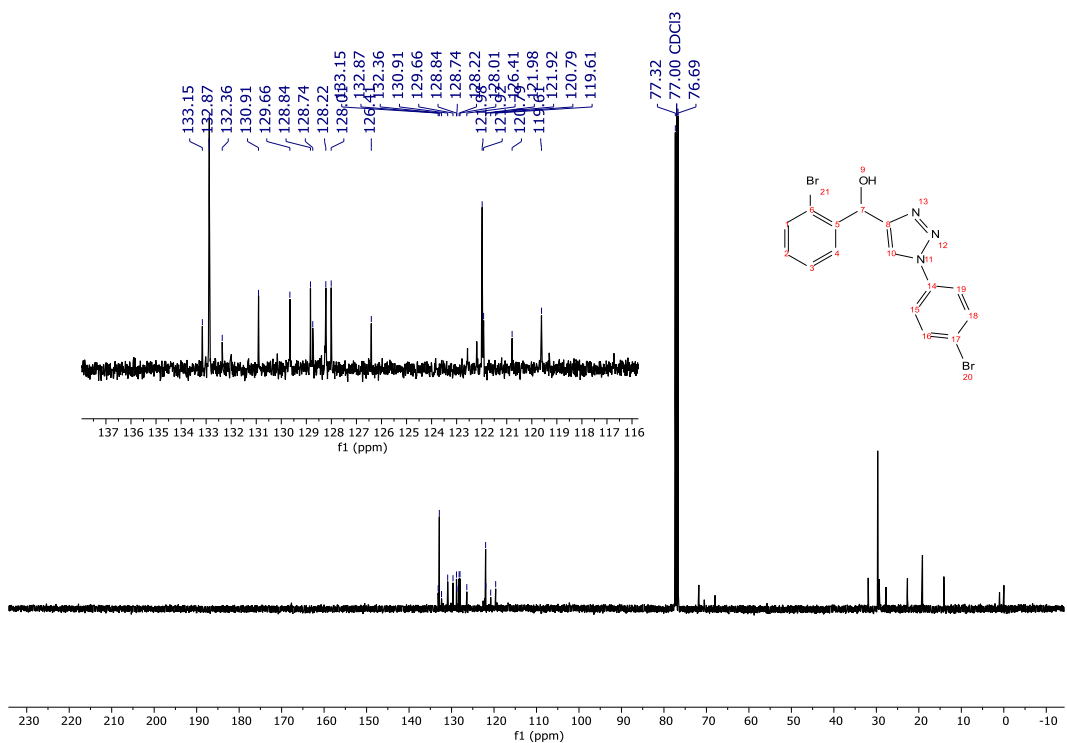
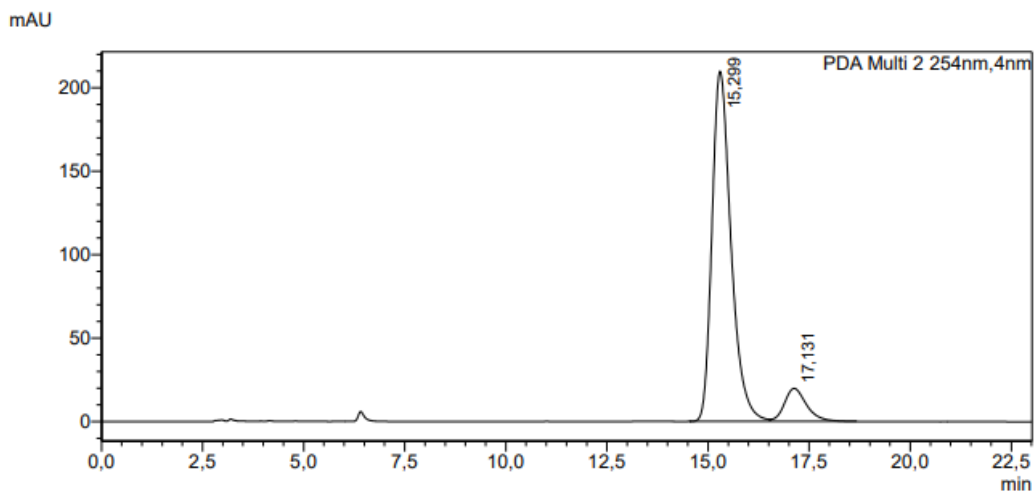


Figura 69: Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 2-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (1a).



9.2 CÓPIAS DOS CROMATOGRAMAS

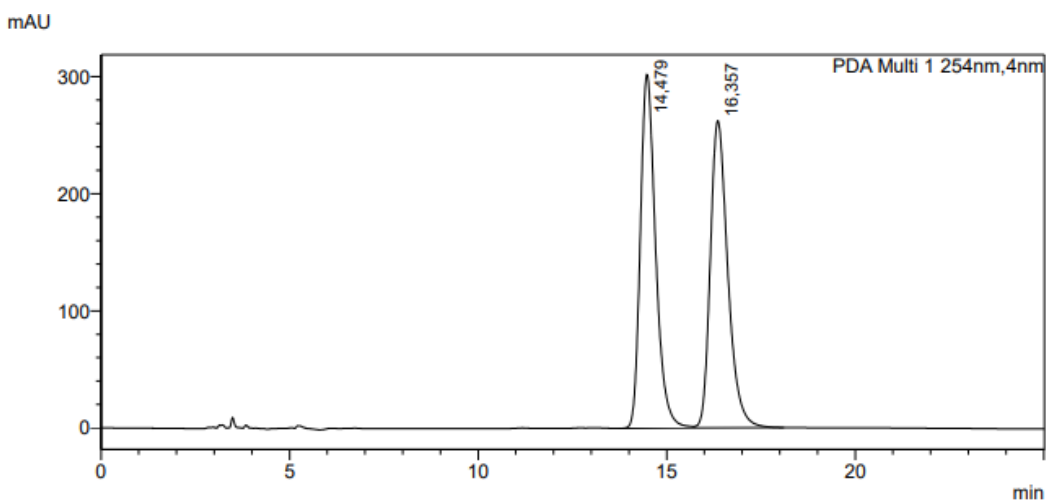
Figura 70. Cromatograma de HPLC do composto (2-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**1a**) (ATH) – fase móvel 20% isopropanol/hexano.



PDA Ch2 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height
1	15,299	6884673	90,102	209761
2	17,131	756294	9,898	19794
Total		7640966	100,000	229555

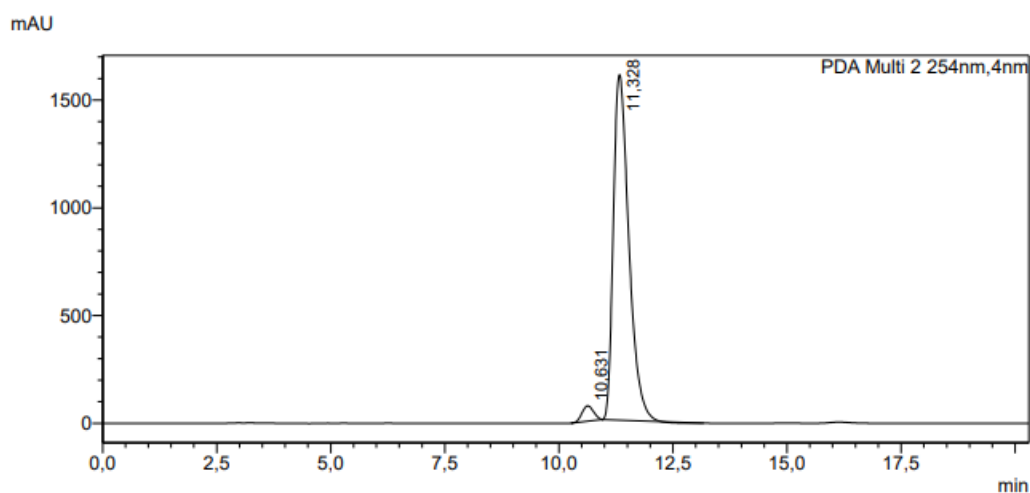
Figura 93. Cromatograma de HPLC do composto (2-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**1a**) (Racemato) – fase móvel 20% isopropanol/hexano.



PDA Ch1 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height
1	14,479	8511362	50,085	301972
2	16,357	8482515	49,915	262240
Total		16993877	100,000	564211

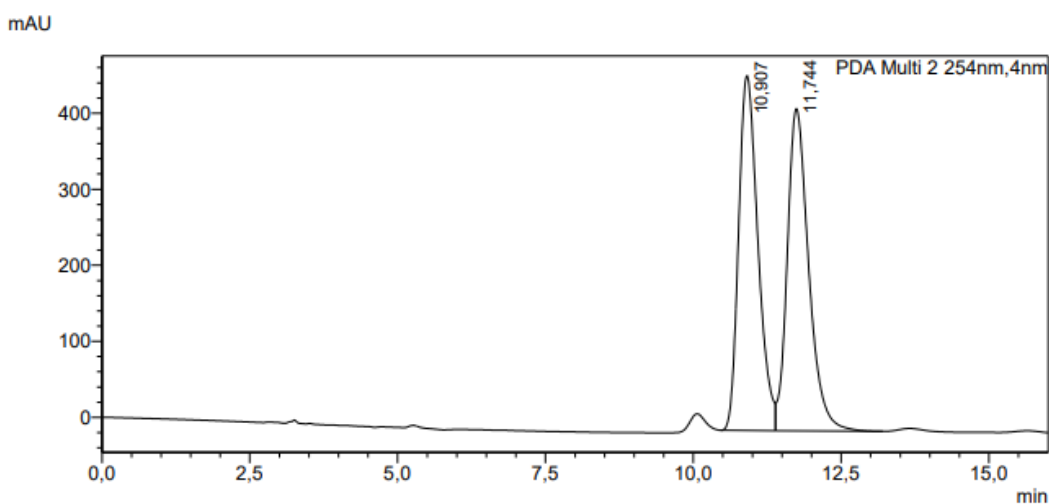
Figura 71. Cromatograma de HPLC do composto (3-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**1b**) (ATH) – fase móvel 20% isopropanol/hexano.



PDA Ch2 254nm

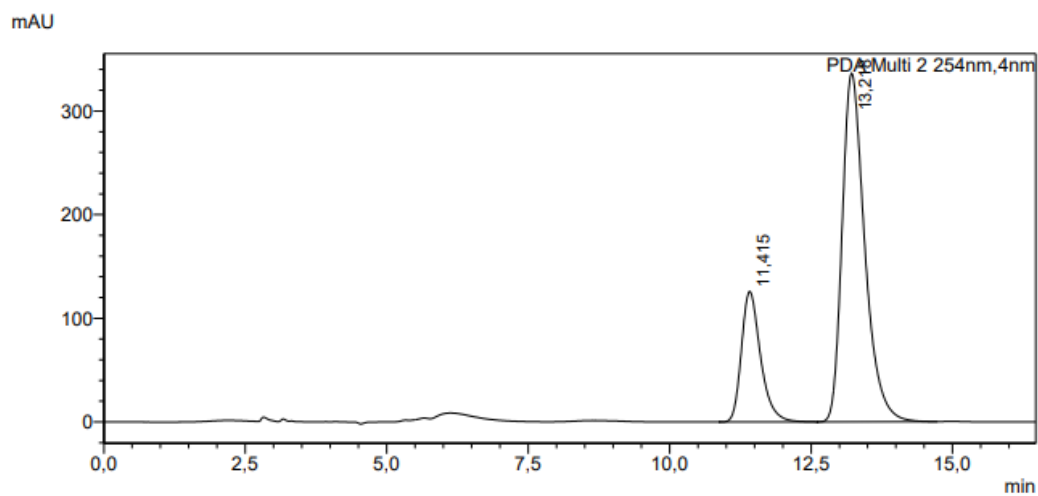
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	10,631	1254363	71260	3,213
2	11,328	37786872	1602275	96,787
Total		39041235	1673535	100,000

Figura 72. Cromatograma de HPLC do composto (3-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**1b**) (Racemato) – fase móvel 20% isopropanol/hexano.



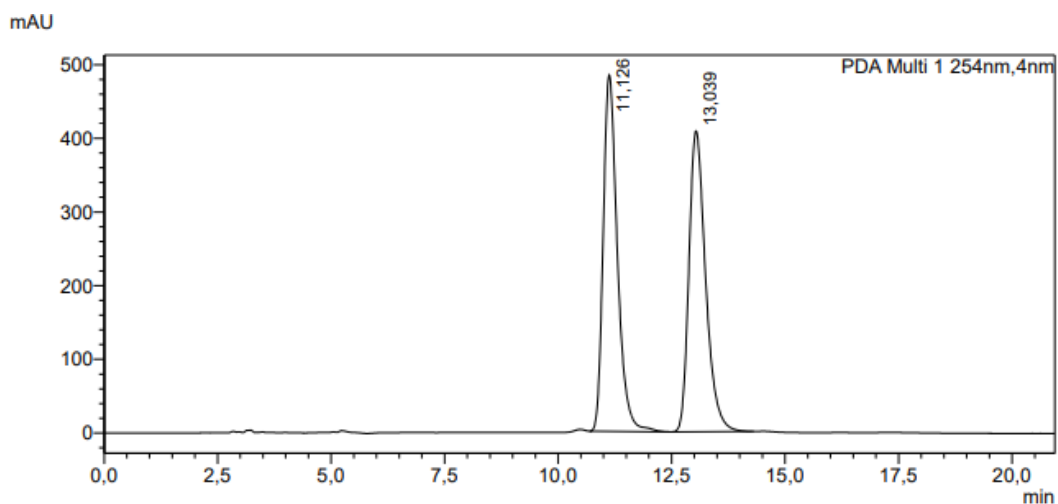
PDA Ch2 254nm				
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height
1	10,907	10607580	49,828	466281
2	11,744	10680982	50,172	423574
Total		21288562	100,000	889856

Figura 73. Cromatograma de HPLC do composto (4-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**1c**) (ATH) – fase móvel 20% isopropanol/hexano.



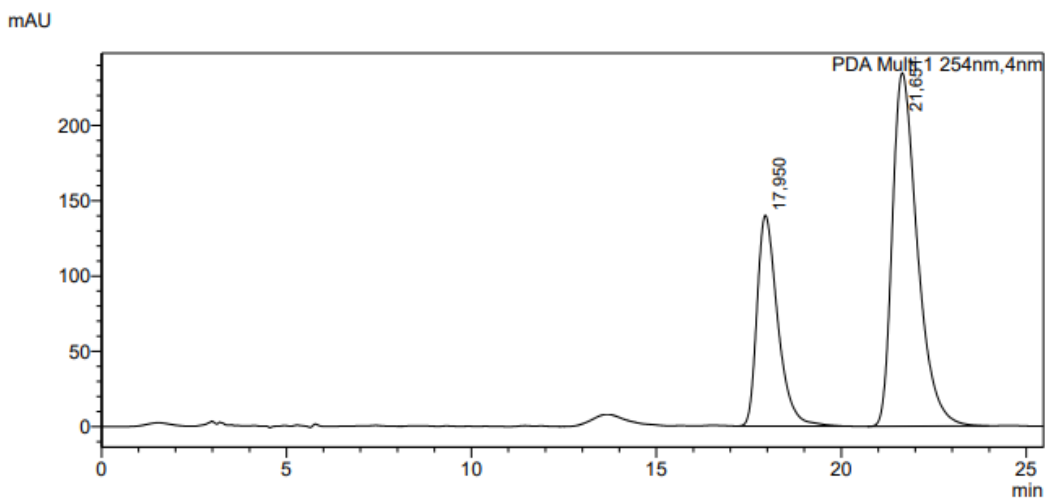
PDA Ch2 254nm				
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height
1	11,415	2965291	24,070	125855
2	13,218	9354217	75,930	336182
Total		12319508	100,000	462036

Figura 74. Espectrograma de HPLC do composto (4-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**1c**) (Racemato) – fase móvel 20% isopropanol/hexano.



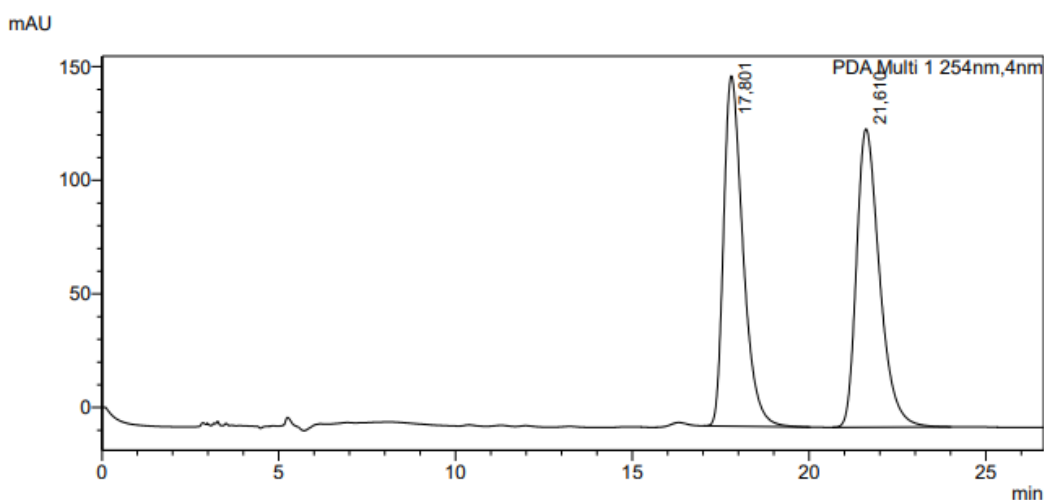
PDA Ch1 254nm				
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height
1	11,126	10508200	50,157	483649
2	13,039	10442487	49,843	408419
Total		20950687	100,000	892069

Figura 75. Cromatograma de HPLC do (4-bromofenil)(1-(4-tiometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanil (**1e**) (ATH) – fase móvel 20% isopropanol/hexano.



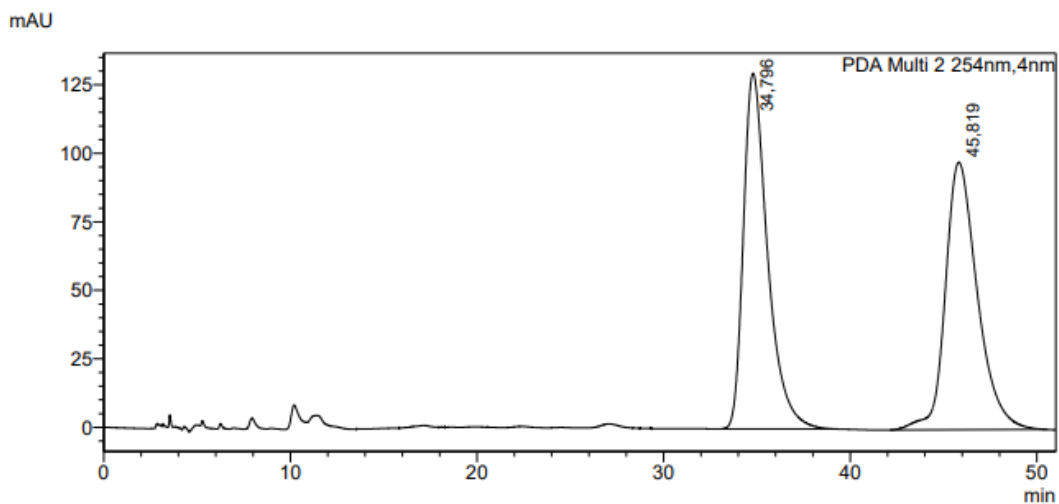
PDA Ch1 254nm				
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	17,950	5469569	140054	33,060
2	21,651	11075029	234709	66,940
Total		16544598	374762	100,000

Figura 76. Cromatograma de HPLC do (4-bromofenil)(1-(4-tiometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanil (**1e**) (Racemato) – fase móvel 20% isopropanol/hexano



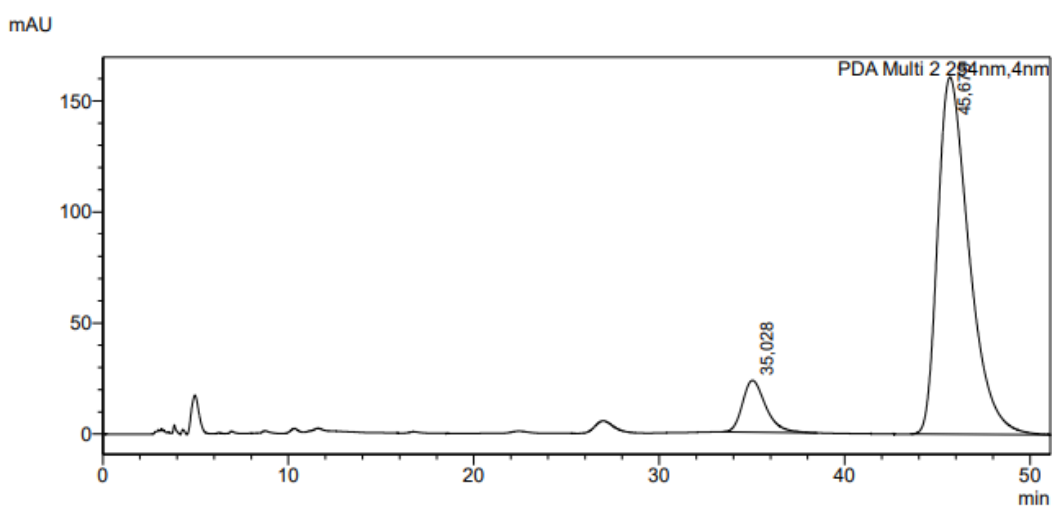
PDA Ch1 254nm				
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height
1	17,801	5857028	49,621	154111
2	21,610	5946390	50,379	131244
Total		11803418	100,000	285354

Figura 77. Cromatograma de HPLC do 2-((1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(hidroxi)metil)fenol (**1f**) (Racemato) – fase móvel 30% isopropanol/hexano.



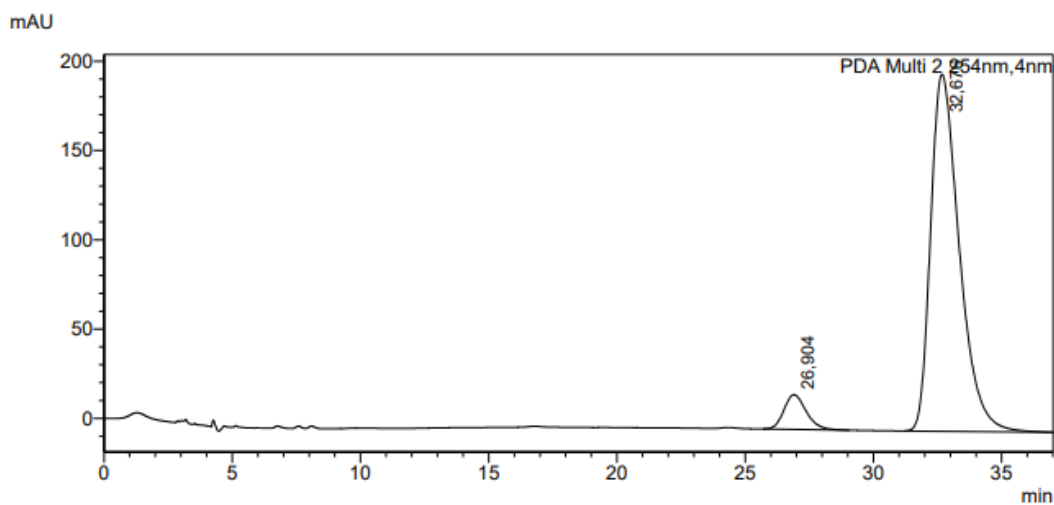
PDA Ch2 254nm				
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height
1	34,796	11670814	50,028	129819
2	45,819	11657852	49,972	97627
Total		23328666	100,000	227446

Figura 78. Cromatograma de HPLC do 2-((1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(hidroxi)metil)fenol (**1f**) (ATH) – fase móvel 30% isopropanol/hexano.



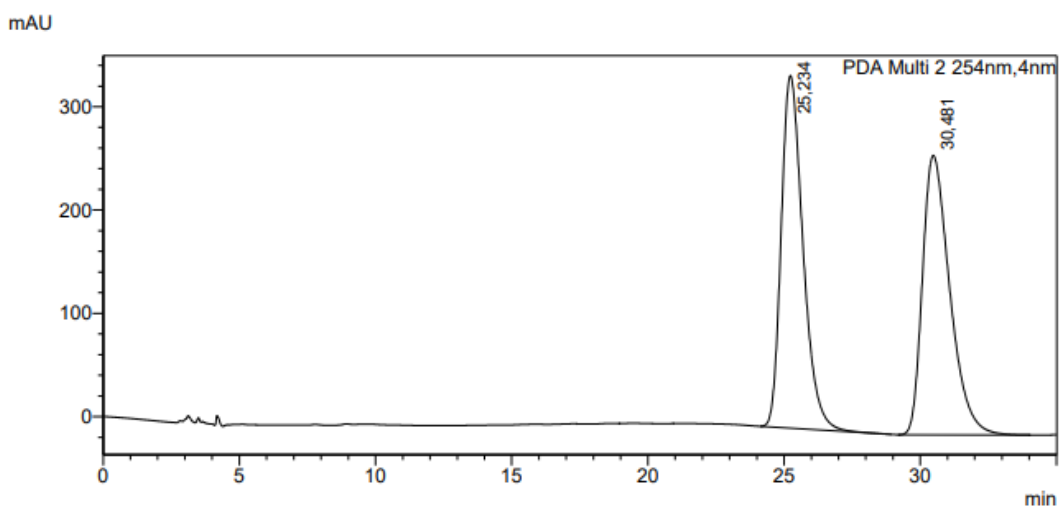
PDA Ch2 254nm				
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height
1	35,028	2027147	9,691	23283
2	45,679	18889910	90,309	160756
Total		20917058	100,000	184040

Figura 79. Cromatograma de HPLC do 1-(4-bromofenil)1*H*-1,2,3-trizol-4-il)(2-metoxifenol)metanol (**1g**) (ATH) – fase móvel 30% isopropanol/hexano.



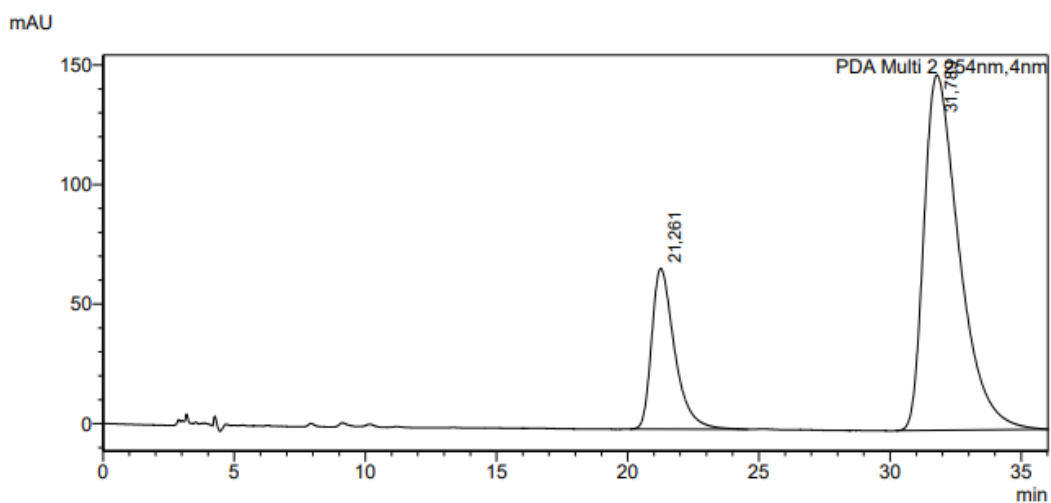
PDA Ch2 254nm				
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height
1	26,904	1175708	7,031	19430
2	32,676	15546521	92,969	199828
Total		16722229	100,000	219258

Figura 80: Cromatograma de HPLC do 1-(4-bromofenil)1*H*-1,2,3-trizol-4-il)(2-metoxifenol)metanol (**1g**) (Racemato) – fase móvel 30% isopropanol/hexano.



PDA Ch2 254nm				
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height
1	25,234	18960023	50,165	341142
2	30,481	18834968	49,835	270386
Total		37794990	100,000	611529

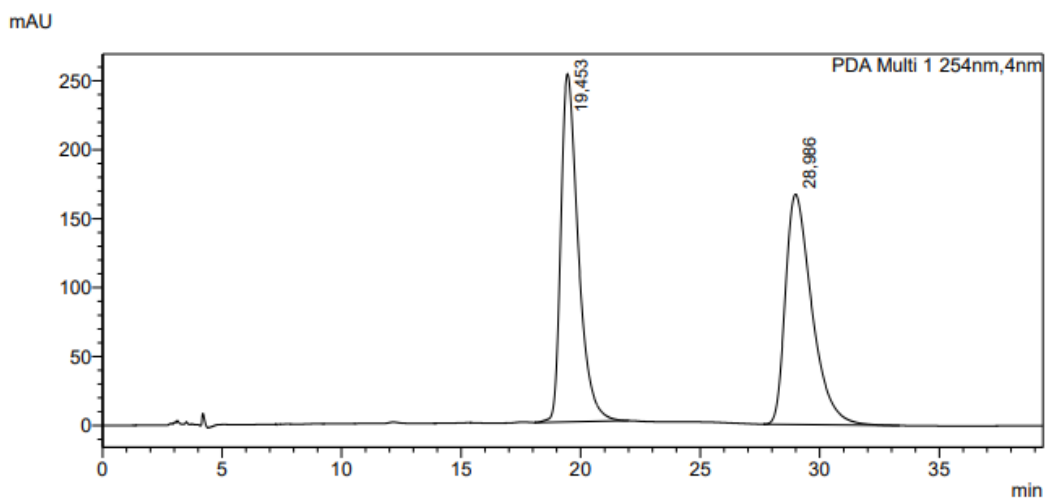
Figura 81. Cromatograma de HPLC do (1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(3,4,5-trimetoxi)metanol)metanol (**1h**) (ATH) – fase móvel 30% isopropanol/hexano.



PDA Ch2 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height
1	21,261	4097894	22,810	67192
2	31,789	13867194	77,190	148653
Total		17965087	100,000	215845

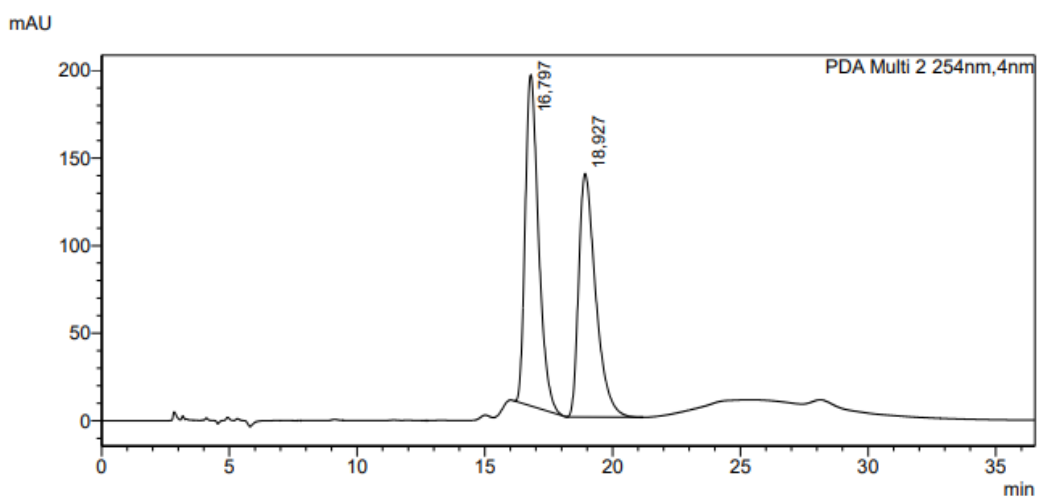
Figura 82: Cromatograma de HPLC do (1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(3,4,5-trimetoxi)metanol)metanol (**1h**) (Racemato) – fase móvel 30% isopropanol/hexano.



PDA Ch1 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height
1	19,453	12799982	49,882	252527
2	28,986	12860616	50,118	167139
Total		25660598	100,000	419667

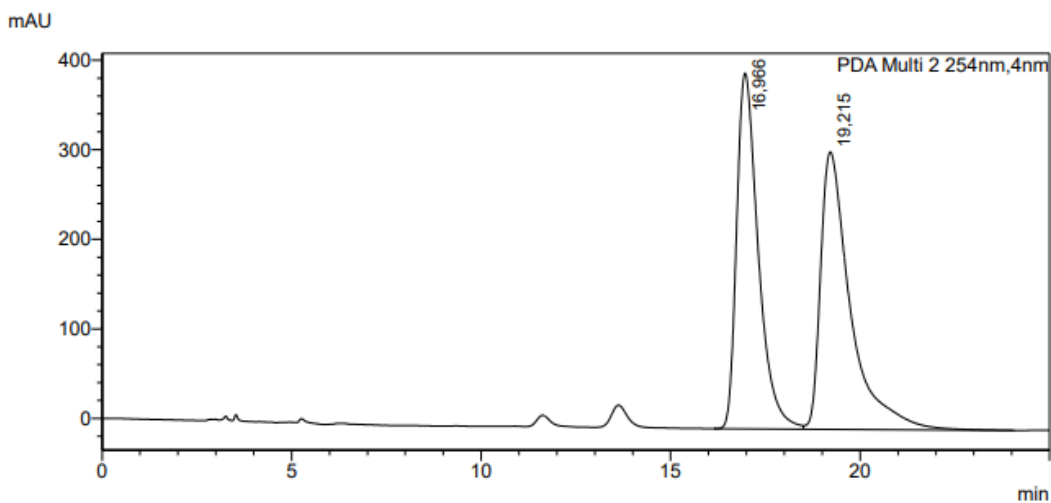
Figura 83. Cromatograma de HPLC do (1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(4-nitrofenil)metanol (**1i**) (ATH) – fase móvel 20% isopropanol/hexano.



PDA Ch2 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height
1	16,797	6856174	51,509	189118
2	18,927	6454456	48,491	139021
Total		13310630	100,000	328139

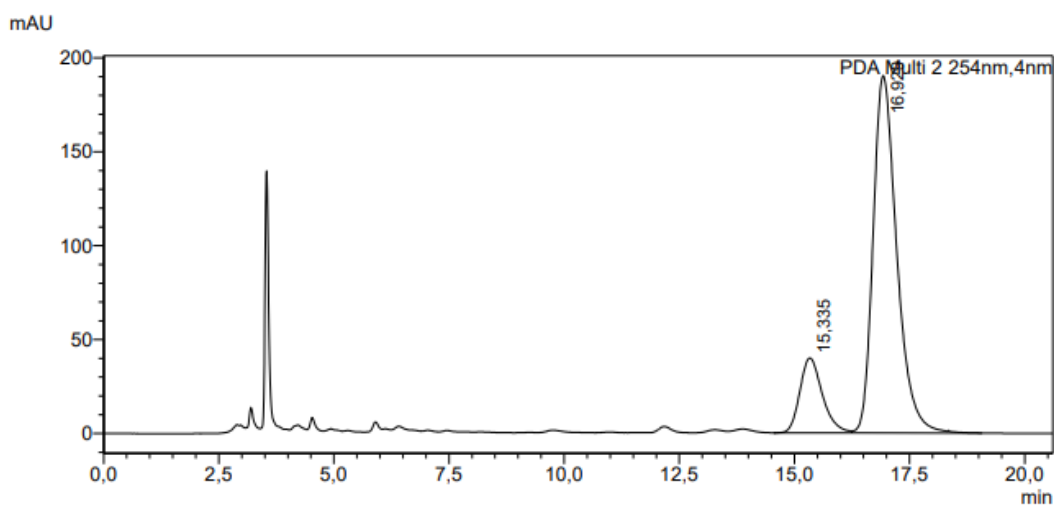
Figura 84. Cromatograma de HPLC do (1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)(4-nitrofenil)metanol (**1i**) (Racemato) – fase móvel 20% isopropanol/hexano.



PDA Ch2 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height
1	16,966	15752982	48,133	397007
2	19,215	16974901	51,867	309718
Total		32727883	100,000	706725

Figura 85. Cromatograma de HPLC do 2-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**1a**) (ATH) – fase móvel 20% isopropanol/hexano.



PDA Ch2 254nm				
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height
1	15,335	1359581	16,648	39861
2	16,929	6806908	83,352	190185
Total		8166489	100,000	230046

Tabela 7. Resumo dos dados gerais e cristalográficos, coleta de dados de intensidade e refinamento da estrutura para o composto (*R*)-**1c**

Cor e forma	Incolor, agulha
Tamanho (mm)	0.08 x 0.21 x 1.00
Fórmula empírica	C ₁₅ H ₁₁ Br ₂ N ₃ O
Peso molecular (g.mol ⁻¹)	409.07
F(000)	400
Temperatura (K)	293
Coeficiente de absorção μ (mm ⁻¹)	5.253
densidade (calc, g.cm ⁻³)	1.760
Comprimento de onda (Å)	0.71073
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	10.6441(4), 5.4393(2), 13.4517(5)
<i>α</i> , <i>β</i> , <i>γ</i> (°)	90.000, 97.675(2), 90.000
Sistema do cristal	Monoclínico

Grupo espacial, número	P21 (4)
Volume (Å ³)	771.83(5)
Z, Z'	2, 1
Reflexões coletadas/únicas	28495/2845
R _{int}	0.128
T _{min} , T _{max}	0.691, 0.77
θ medido (°)	2.3 to 25.3
Intervalo indexado	-12<h<12, -6<k<6, -16<l<16
Dados, restrições, parâmetros	2845, 0, 194
Qualidade do ajuste em F ²	1.05
Fator residual [$I > 2\sigma(I)$]	R1: 0.0421, wR ₂ : 0.0930
Fator residual (todos os dados)	R1: 0.072, w R ₂ : 0.930
Flack x	0.09(2)
Densidade eletrônica residual (e.Å ⁻³)	-0.38, 0.42

a,b,c,α,β,γ: parâmetros da célula unitária; F(000): fator de estrutura no caso de ordem zero; Z: unidade de fórmula por célula unitária, Z': unidade de fórmula por unidade assimétrica; T: fator de transmissão; F2: fator de estrutura ao quadrado. CCDC 2305686.