

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO PROTOCOLO SEQUENCIAL TRÊS
ETAPAS PARA A SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS 1,4-DISSUBSTITUÍDOS
ASSISTIDA POR IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS**

Everton Machado da Silva*

Dissertação apresentada como
parte dos requisitos para
obtenção do título de MESTRE
EM QUÍMICA, área de
concentração: QUÍMICA
ORGÂNICA.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab

* bolsista CAPES

São Carlos - SP

2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Everton Machado da Silva, realizada em 11/12/2019:

Ricardo Samuel Schwab

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab
UFSCar

Kleber Thiago de Oliveira

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira
UFSCar

Andre Luiz Meleiro Porto

Prof. Dr. Andre Luiz Meleiro Porto
IQSC/USP

“Todo mundo quer ter uma boa impressão, deixar uma marca no mundo. E se você pensar, já deixou uma marca no mundo, se você passou por ele e algumas pessoas lembrarem do seu nome. Então você deixou uma marca.”

Dorian Corey

Agradecimentos

Aos meus pais e irmã pelo incentivo, paciência e apoio para que mais esta etapa da minha vida fosse concluída.

Ao professor Dr. Ricardo S. Schwab pela orientação.

Aos amigos e colegas de trabalho do LSPN e do Departamento de Química.

Aos familiares e amigos, em especial a minha avó Benedita, que toda vez me fazia explicar o porque eu morava em São Carlos e o que de tão importante fazia.

A todos que de forma direta ou indiretamente contribuíram para 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.

À GSK, CNPq e FAPESP pelo fomento à pesquisa no Laboratório de Síntese de Produtos Naturais (LSPN).

À UFSCar e ao Departamento de Química (DQ).

Lista de abreviaturas, símbolos e fórmulas

DIPA: diisopropilamina

MO: micro-ondas

MEBINOL: 2-metil-3-butin-2-ol

2-Me-THF: 2-metiltetraidrofurano

TEA: trietilamina

THF: tetraidrofurano

TMS: trimetilsilil

1,3-DC: cicloadição 1,3-dipolar

RMN ¹H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

TBAF: Fluoreto de tetra-n-butilamônio

DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina

Hex: Hexano

DMC: Dimetilcarbonato

AcOEt: Acetato de Etila

EtOH: Etanol

t-BuOH: *terc*-Butanol

CuAAC: Cicloadição azida-alcino catalisada por cobre (I)

t-BuOk: *terc*-butóxido de potássio

Bu₄NOH: Hidróxido de tetrabutilamônio

OMF: Orbital Molecular de Fronteira

HOMO: Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia (do inglês Highest Occupied Molecular Orbital)

LUMO: Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia (do inglês Lowest Unoccupied Molecular Orbital)

Lista de tabelas

Tabela 1: Escopo da reação one-pot duas etapas para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.	13
Tabela 2: Escopo da reação one-pot três etapas para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.	14
Tabela 3: Escopo da reação one-pot três etapas para a síntese de 4- acil-1H-1,2,3-triazóis.....	15
Tabela 4: Otimização da etapa de desproteção, avaliação do solvente e da base.	32
Tabela 5: Otimização de temperatura, concentração, tempo e equivalência de base etapa de desproteção.	34
Tabela 6: Otimização da etapa de cicloadição.	38
Tabela 7: Otimização reação one-pot duas etapas para a síntese dos alcinos terminais.....	46

Lista de figuras

Figura 1: N-heterociclos com propriedades biológicas.	1
Figura 2: Representação dos tipos de triazóis de acordo com a posição dos átomos de nitrogênio.	2
Figura 3: Representação de uma cicloadição 1,3-dipolar.	2
Figura 4: Classificação dos tipos de cicloadição 1,3-dipolar.	3
Figura 7. Análise retróssintética para obtenção de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos 5	26
Figura 8: Espectro de RMN ^1H do alcinól 3b (CDCl_3 , 400 MHz).	28
Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C do alcinól 3b (CDCl_3 , 101 MHz).	29
Figura 10: Espectro de RMN ^1H do alcino desprotegido 4b (CDCl_3 , 400 MHz).	36
Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C do alcino desprotegido 4b (CDCl_3 , 101 MHz).	37
Figura 12: Espectro de RMN de ^1H do produto de cicloadição 5b (CDCl_3 , 400 MHz).	40
Figura 13: Espectro de RMN de ^{13}C do produto de cicloadição 5b (CDCl_3 , 101 MHz).	41

Lista de esquemas

Esquema 1: Formação de regioisômeros devido a não simetria do acetileno na reação térmica.....	4
Esquema 2: Cicloadição catalisada por sal de cobre (I) formado in situ.	5
Esquema 3: Mecanismo de reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada com sal de cobre.	6
Esquema 4. Comparação entre aquecimento convencional e aquecimento por irradiação de micro-ondas.....	9
Esquema 5: Ilustração esquemática de reação one-pot.	10
Esquema 6. Reação one-pot descrita por Muller e colaboradores.....	10
Esquema 7: Metodologia one-pot para a síntese de 1,2,3-triazóis.....	11
Esquema 8: Métodos one-pot A e B para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.....	12
Esquema 9: Reação one-pot para a síntese de 4-acil-1H-1,2,3-triazóis descrita por Hwang et al.	16
Esquema 10: Escopo da metodologia one-pot de Hwang et al.	16
Esquema 11: Desproteção dos derivados de MEBINOL.....	17
Esquema 12: Condições reacionais de desproteção descritas por Smeyanov e Schmidt.	18
Esquema 13: Métodos A e B para a síntese de acetilenos arílicos.....	19
Esquema 14: Formação de 1,2,3-triazóis monossubstituídos.....	20
Esquema 15: Estudo mecanístico para a síntese de 1,2,3-triazóis monossubstituídos.	21
Esquema 16: Mecanismo proposto para a síntese de 1,2,3-triazóis monossubstituídos.	22
Esquema 17: Procedimento sequencial três etapas proposto para a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.....	23
Esquema 18. Reação de acoplamento de Sonogashira para síntese dos alcinóis 3a-c.....	27
Esquema 19. Ciclo catalítico representativo de um acoplamento de Sonogashira.	30

Esquema 20: Alterações realizadas na transposição da metodologia para microondas.	43
Esquema 21: Reação de homoacoplamento de Glaser.	44
Esquema 22: Metodologia one-pot três etapas para a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.	44
Esquema 23. Formação e consumo do ácido conjugado proveniente da Etapa I	47
Esquema 24: Estudo da influência da base na reação de cicloadição.	48
Esquema 25: Otimização do protocolo sequencial três etapas para a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.	50
Esquema 26. Diminuição da escala reacional a fim de realizar as três etapas reacionais no tubo de 10 mL.	51
Esquema 27: Condições otimizadas para reação sequencial três etapas envolvida na obtenção dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.....	53
Esquema 28: Escopo da preparação dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos partindo de diferentes haletos de arila.	55
Esquema 29: Escopo de preparação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos com diferentes azidas.	56
Esquema 30: Rendimentos das três etapas reacionais isoladas.	57
Esquema 31: Rendimento global da reação sequencial três etapas.....	58

Resumo

DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO PROTOCOLO SEQUENCIAL TRÊS ETAPAS PARA A SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS 1,4-DISSUBSTITUÍDOS ASSISTIDA POR IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS

Os compostos heterocíclicos têm recebido uma grande atenção no ramo da química sintética devido ao seu vasto campo de aplicações, e dentre estes, destacam-se os 1,2,3-triazóis. Nesse trabalho, desenvolveu-se um novo protocolo sequencial três etapas para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos empregando reações sob irradiação de micro-ondas. O procedimento reacional visa a combinação de 3 etapas sequencias: uma reação de acoplamento cruzado de Sonogashira, seguido de uma reação de desproteção para formação do alcino terminal e uma reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre(I) para a obtenção dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos. Como material de partida foi empregado o alcino 2-metil-3-butin-2-ol, também conhecido como MEBINOL, o qual possui um custo muito menor quando comparado com o seu análogo o trimetilsilacetileno. A etapa de desproteção representou um obstáculo a ser superado nessa reação, tendo em vista que a reatividade dos substratos empregados se mostrou extremamente suscetível à natureza eletrônica dos substituintes situados no anel aromático. Quando grupos retiradores de densidade eletrônica foram empregados, os 1,2,3-triazóis 1,4- dissubstituídos foram obtidos com rendimentos globais de até 74%. Entretanto quando grupos doadores de elétrons foram utilizados, observou-se uma redução significativa no rendimento. É importante mencionar que para esses casos o aumento na temperatura do meio reacional, não resultou em nenhum acréscimo nos rendimentos. Os resultados os quais permitiram o desenvolvimento de um novo procedimento sequencial três etapas para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos serão apresentados em detalhes. Cabe destacar que o procedimento sequencial visou a diminuição da geração de resíduos oriundos da purificação dos intermediários, bem como na possível perda dos alcinos terminais gerados na etapa de desproteção, os quais na sua maioria são relativamente voláteis. Por fim, é importante mencionar que o emprego de irradiação de micro-ondas permitiu reduzir o tempo reacional

envolvido nas três etapas, contribuindo assim para o aumento da sustentabilidade da rota sintética.

Palavras-chave: 1,2,3-triazóis, sequencial, três etapas, 2-metil-3-butin-2-ol.

Abstract

DEVELOPMENT OF A NEW SEQUENTIAL PROTOCOL THREE STEPS FOR THE SYNTHESIS OF 1,2,3-TRIAZOLES 1,4-DISSUBSTITUTED ASSISTED BY MICROWAVE IRRADIATION

Heterocyclic compounds has received a great attention in the branch of synthetic chemistry due to their wide field of applications, and among these, 1,2,3-triazoles are highlighted. In this work, a new three-step sequential protocol for the synthesis of 1,2,3-triazoles-1,4-disubstituted was developed using reactions under microwave irradiation. The reaction procedure aims at the combination of 3 sequential steps: a cross-coupling reaction of Sonogashira, followed by a deprotection reaction for formation of the terminal alkyne and a 1,3-dipolar cycloaddition reaction catalyzed by copper (I) to obtain the 1,2,3-triazoles-1,4-disubstituted. The starting material used was 2-methyl-3-butyn-2-ol, also known as MEBINOL, which has a much lower cost when compared to the analogue, trimethylsilylacetylene. The deprotection stage represented an obstacle to be overcome in this reaction, considering that the reactivity of the substrates used proved to be extremely susceptible to the electronic nature of the substituents located in the aromatic ring. When electronic density removal groups were used, the 1,2,3-triazoles-1,4-disubstituted were obtained with yields up to 74%. However, when electron donor groups were used, there was a significant reduction in yield. It is important to mention that for these cases the increase in the temperature of the reaction did not result in any increase in yields. The results which the development of a new three-step sequential procedure for the synthesis of 1,2,3-triazoles-1,4-disubstituted will be presented in detail. It should be noted that the sequential procedure directed at reducing the generation of residues from the purification of the intermediates, as well as at the possible loss of the terminal alkynes generated in the deprotection stage, which in their majority are relatively volatile. Finally, it is important to mention that the use of microwave irradiation has reduced the reaction time involved in the three stages, contributing to increase the sustainability of the synthetic route.

Keywords: 1,2,3-triazoles, sequential, three-step, 2-methyl-3-butyn-2-ol.

Sumário

1. Introdução.....	1
1.1. 1,2,3-Triazóis.....	2
1.1.1. Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos via catálise de Cobre(I)	4
1.2. Química Verde e sustentabilidade	6
1.3. Uso de irradiação de micro-ondas em síntese orgânica	8
1.4. Reações <i>one-pot</i>	9
1.4.1. Síntese <i>one-pot</i> de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.....	11
1.4.2. Desproteção dos derivados de 2-metil-3-butin-2-ol (MEBINOL).....	17
1.4.3. Reações <i>one-pot</i> utilizando 2-metil-3-butin-2-ol.....	18
2. Objetivos.....	23
2.1. Objetivo Geral.....	23
2.2. Objetivos específicos.....	23
3. Resultados e Discussões.....	25
3.1. Síntese dos alcinóis 3a-c.....	26
3.2. Desproteção dos alcinos substituídos.....	31
3.3. Cicloadição 1,3-dipolar	37
3.4. Desenvolvimento de uma metodologia <i>one-pot</i> três etapas.....	42
4. Conclusões.....	59
5. Referências bibliográficas.....	60
6. Procedimento Experimental.....	63
6.1. Procedimento geral para acoplamento de Sonogashira com iodetos de arila64	
6.2. Procedimento geral para desproteção de alcinóis sob irradiação de micro-ondas	65
6.3. Procedimento geral para a síntese de benzil azidas	66
6.4. Procedimento para síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos sob irradiação de micro-ondas	66
6.5. Procedimento para a síntese de 2-metil-4-(4-nitrofenil)but-3-in-2-ol por irradiação de micro-ondas (Etapa I)	67

6.6. Procedimento geral <i>one-pot</i> duas etapas para grupos retiradores de elétrons(I e II)	67
6.7. Procedimento geral <i>one-pot</i> duas etapas para grupos doadores de elétrons (I e II)	68
6.8. Procedimento geral 3 etapas sequenciais para grupos retiradores de elétrons (I, II e III).....	68
6.9. Procedimento geral 3 etapas sequenciais para grupos doadores de elétrons (I, II e III)	72
7. Apêndice.....	76

1. Introdução

Os compostos heterocíclicos representam aproximadamente a metade de todos os compostos conhecidos atualmente, sua importância é incontestável, não apenas pela abundância de exemplos encontrados, mas também por possuir um vasto campo de aplicações, principalmente no que tange ao uso terapêutico dessas substâncias. Muitos dos compostos contendo heterociclos são utilizados como fármacos os quais apresentam atividade farmacológica diversificada, como antiviral, antitumoral, anti-inflamatória e analgésica, entre outros¹. Dentre esses, destacamos os *N*-heterociclos Losartana, um poderoso anti-hipertensivo, o Fluconazol, um antifúngico e a Rufinamida um potente antiepilético.

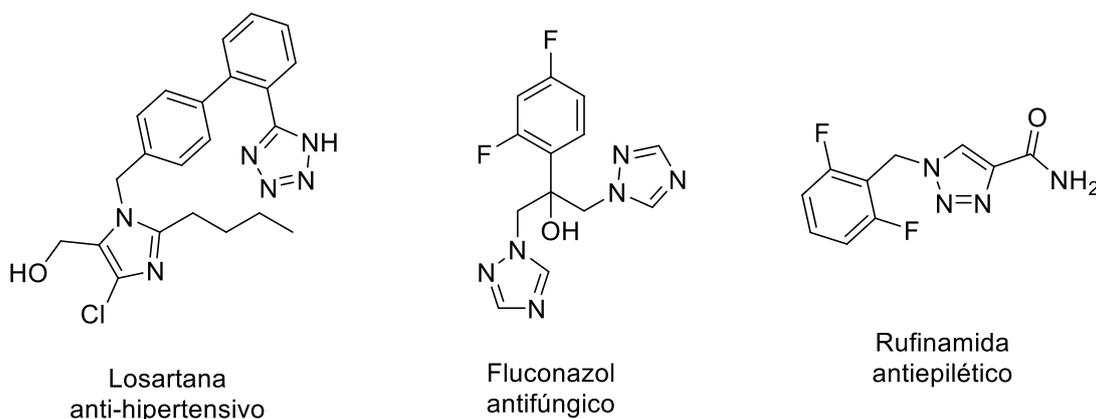
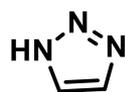


Figura 1: *N*-heterociclos com propriedades biológicas.

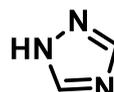
No grupo de compostos heterociclos azólicos, assim denominados por possuírem um ou mais átomos de nitrogênio em sua estrutura, encontramos os triazóis, um heterociclo contendo três átomos de nitrogênio de origem sintética e cuja aplicação não se limita apenas ao campo farmacêutico.² Esses compostos podem ser apresentados de duas formas, de acordo com a posição dos átomos de nitrogênio presentes no anel, sendo assim, classificados como 1,2,3- e 1,2,4-triazóis (Figura 2).

¹ GILMAM, A. G.; RALL, T.W.; NIES, A. S.; TAYLOR, P.; GOODMAN & GILMAN. "As Bases Farmacológicas da Terapêutica", 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1991.

² GRIMMETT, M. R.; BARTON, D.; OLLIS, D. Pergamon Press: UK, 357, 1979.



1,2,3-triazol



1,2,4-triazol

Figura 2: Representação dos tipos de triazóis de acordo com a posição dos átomos de nitrogênio.

1.1. 1,2,3-Triazóis

Uma das metodologias descritas para a síntese de 1,2,3-triazóis na literatura é a cicloadição 1,3-dipolar (1,3 – DC). Esse mecanismo ocorre de forma concertada, e envolve a participação de 4 elétrons π de um dipolo com 2 elétrons π de um dipolarófilo. Como dipolarófilo, normalmente são empregados alcinos, alcenos, enaminas, enolatos e íon imínio formados a partir de compostos carbonílicos. Como espécie dipolar, normalmente são empregadas azidas orgânicas.³

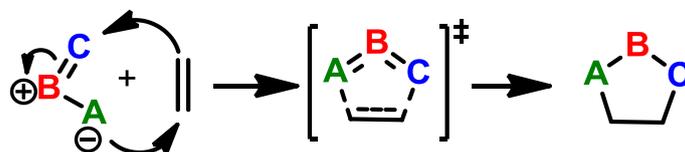


Figura 3: Representação de uma cicloadição 1,3-dipolar.⁴

As cicloadições 1,3-dipolares são controladas por orbitais moleculares de fronteira (OMF) do dipolo e do dipolarófilo. Existem três tipos dessas reações, e são classificadas de acordo com as energias dos orbitais. As reações de Tipo I ocorrem com interação dominante entre os orbitais HOMO do dipolo e LUMO do dipolarófilo, e é dita reação HOMO controlada, com demanda normal de elétrons, e é favorecida pela presença de um substituinte que aumente a energia de HOMO do dipolo (grupo doador de elétrons), ou que diminua a energia de LUMO do dipolarófilo (grupo retirador de elétrons).

³ CHEN, Y.; NIE, G.; ZHANG, Q.; MA, S.; LI, H.; HU, Q. *Org. Lett.* 17, 1118, 2015.

⁴ SINGH, M. S.; CHOWDHURY, S.; KOLEY, S. *Tetrahedron.* 72, 1603, 2016.

Nas reações do Tipo II, as energias de HOMO e LUMO do dipolo e do dipolarófilo são muito próximas, e a reação é dita HOMO-LUMO controlada. As reações do Tipo III são ditas LUMO-controladas, com demanda inversa de elétrons, e ocorre entre os orbitais LUMO do dipolo e HOMO do dipolarófilo, sendo favorecida pela presença de substituintes que diminuam a energia de LUMO do dipolo ou que aumentem a energia de HOMO do dipolarófilo (Figura 4).

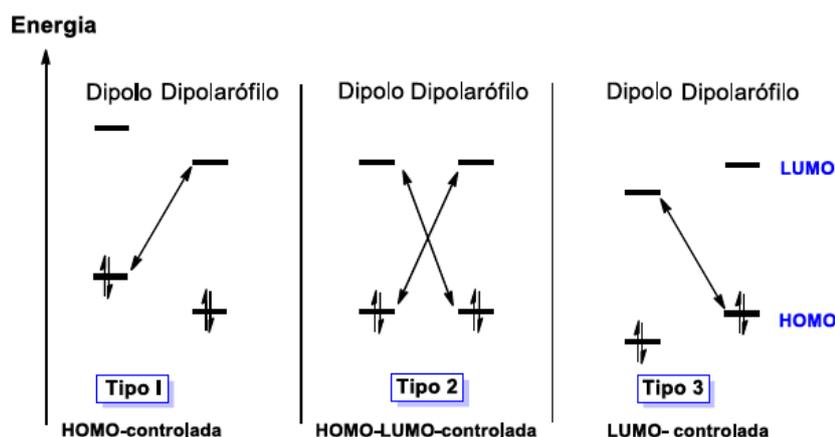


Figura 4: Classificação dos tipos de cicloadição 1,3-dipolar.⁵

Esses compostos resultantes de cicloadições 1,3-dipolar Tipo I, nesse caso entre alcinos e azidas, possuem 2 isômeros, 1,4- e 1,5- dissubstituídos. A reação térmica não é seletiva e proporciona a formação dos 2 isômeros, em uma proporção aproximada de 1:1. A velocidade da reação térmica depende da concentração dos dois reagentes. É um mecanismo concertado e, a entropia da reação é fortemente negativa.⁶ As reações entre azidas e alcinos ocorrem de forma bem rápida, sendo um dos métodos mais versáteis para a preparação de 1,2,3-triazóis. As reações com acetilenos simétricos produzem apenas um isômero. Porém, o uso de alcinos não-simétricos^{7,8} leva à mistura de dois regioisômeros.

⁵ DIAS, C. S. Síntese de 1,2,3-Triazóis 1,4,5-Trissubstituídos via Catálise Heterogênea Empregando Reações em Micro-ondas e Fluxo contínuo. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, **2018**. Tese de doutorado, 6 p.

⁶ HOUK, K. N. *Acc. Chem. Res.*, 8, 11, 361, **1975**.

⁷ FERREIRA, S. B. Síntese e atividades farmacológicas de novos 1,2,3-triazóis glicoconjugados e naftoquinonas. Rio de Janeiro: UFRJ/ IQ, **2008**, Tese de Doutorado.

⁸ "Applications of Click Chemistry", *Chem. Soc. Rev.*, 39, 1221, **2010**.



Esquema 1: Formação de regioisômeros devido a não simetria do acetileno na reação térmica.

O isômero 1,4-dissubstituído pode ser obtido com catálise por Cobre(I), e o isômero 1,5-dissubstituído pode ser obtido com catálise por Rutênio.

1.1.1. Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos via catálise de Cobre(I)

Em 2002 foi descrito a reação de cicloadição entre alcinos e azidas catalisada por sais de Cu(I).⁹ Essa reação é conhecida como “reação *click*”, que teve o termo introduzido em 2001 por Sharpless e colaboradores¹⁰ para reações rápidas, com alto rendimento, subprodutos que podem ser removidos de preferência sem cromatografia, fácil de ser realizada e com uso de solventes atóxicos.¹¹ A cicloadição 1,3-dipolar catalisada por sais de cobre(I) é uma das reações *click* mais explorada, eficiente e descrita até o momento.⁶

Sharpless e colaboradores demonstraram que diferentes fontes de Cu(I) e solventes podem ser utilizados, sendo que os melhores resultados foram obtidos quando o Cu(I) foi gerado *in situ* através do uso de um sal de Cu (II) e ascorbato de sódio (asc. sódio) como agente redutor, a temperatura ambiente empregando-se uma mistura de água e *tert*-butanol como solvente.⁶ A geração da espécie ativa de Cu(I) pela redução de sais de Cu(II) tem sido muito utilizada devido à tolerância ao ar e umidade, minimizando a obtenção de subprodutos.^{12,13}

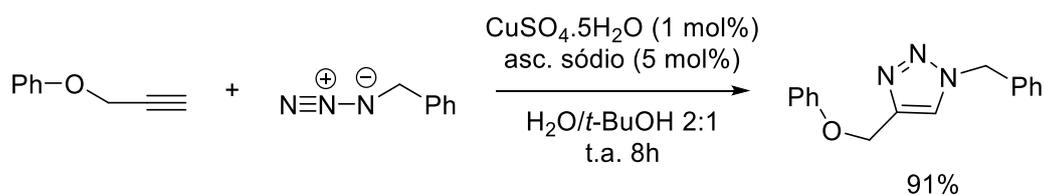
⁹ ROSTOVITSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 2596, **2002**.

¹⁰ KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, 2004, **2001**.

¹¹ FREITAS, L. B. O. et al. *Quím. Nova*, 34, n.10, 1791, **2010**.

¹² ROSTOVTEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 2596, **2002**.

¹³ RODIONOV, V. O.; FOKIN, V. V.; FINN, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 21, **2005**.



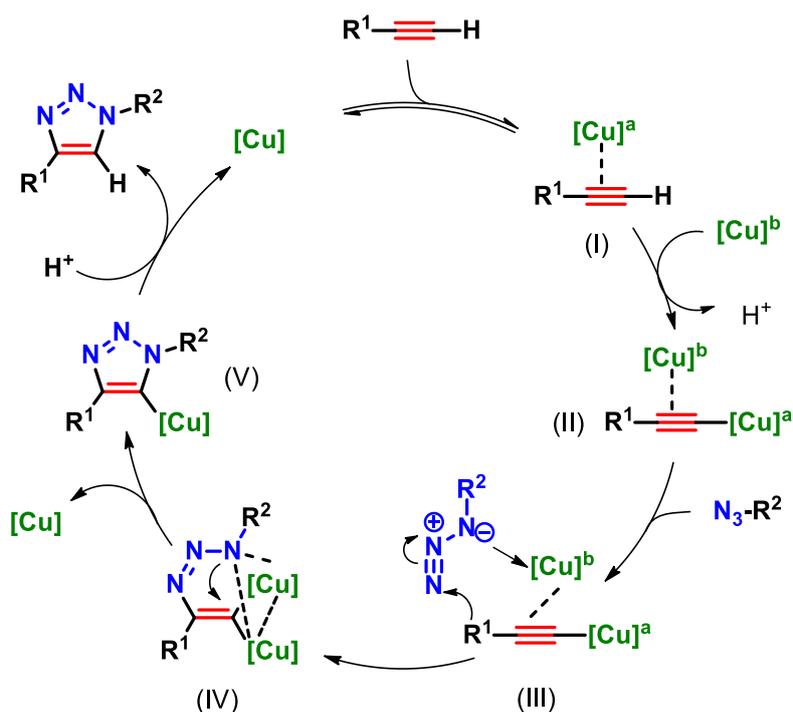
Esquema 2: Cicloadição catalisada por sal de cobre (I) formado in situ.

Para a reação descrita no esquema 2, foi obtido exclusivamente o regioisômero 1,4-dissubstituído. Essa mesma reação quando conduzida sob aquecimento (sem solvente, 92 °C, 18 h) forma ambos os regioisômeros 1,4- e 1,5-dissubstituídos.

O mecanismo proposto para a cicloadição catalisada por sais de cobre independe da fonte do metal. Resultados experimentais e estudos teóricos demonstram que a reação é catalisada pelo Cu(I) levando a formação regioespecífica de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos. O mecanismo dessa reação onde há a participação de dois átomos de cobre e formação de um intermediário dinuclear foi proposto por Fokin e colaboradores¹⁴ em 2013 (Esquema 3). Para determinação dessa proposta mecanística, foi preparado um catalisador de Cobre isotopicamente puro, e então analisados os complexos formados nas condições reacionais por espectrometria de massa de tempo de voo (TOF-MS).

Primeiramente o cobre se complexa com a ligação π do alcino formando o intermediário **I**, aumentando a acidez do H terminal e possibilitando a complexação do segundo átomo de cobre com a ligação σ do alcino (**II**). Ocorre então uma etapa reversível de coordenação da azida com um átomo de Cu(I) formando o intermediário (**III**). Com o ataque nucleofílico do carbono interno do acetileno ao nitrogênio terminal da azida, se forma a primeira ligação C-N e o metalociclo **IV**. A contração do metalociclo provoca a saída de um átomo de cobre formando o anel triazólico ligado ao cobre **V**, e a formação do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído ocorre através de uma protonólise.

¹⁴ WORREL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. *Science*, 340, 457, **2013**.



Esquema 3: Mecanismo de reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada com sal de cobre.

A partir dos estudos pioneiros de Sharpless na síntese de 1,2,3-triazóis catalisadas por sais de cobre, um grande avanço ocorreu na química de triazóis permitindo assim, o surgimento de metodologias mais sustentáveis.

1.2. Química Verde e sustentabilidade

A química tem sido relacionada aos problemas oriundos de atividades industriais desde o século XX (Revolução Industrial na Inglaterra). Nesse aspecto, a busca de metodologias mais limpas é um dos principais objetivos requeridos nas sínteses químicas.¹⁵

Os químicos buscam normas e princípios para estabelecer processos mais limpos, e nesse contexto surge a abordagem da Química Verde, que tem como princípio reduzir ou eliminar o uso e geração de substâncias perigosas.¹⁶

Os doze princípios da química verde são:

¹⁵ FERREIRA, V. F.; DA ROCHA, D. R.; DA SILVA, F. C. *Rev. Virtual Quim.*, 6, 85, 2014.

¹⁶ ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. *Green chemistry: theory and practice*. Oxford, 1998.

- I. Prevenção: Evitar a formação de resíduos é melhor do que tratá-los depois;
- II. Eficiência atômica: Desenvolver metodologias de modo a incorporar o maior número de átomos dos reagentes no produto;
- III. Síntese segura: Projetar métodos para usar ou gerar substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade;
- IV. Desenvolvimento de produtos seguros: Os produtos químicos devem ser desenhados de tal modo que realizem a função desejada e ao mesmo tempo não sejam tóxicos.;
- V. Redução de uso de solventes: Evitar ou diminuir o uso de solventes ou substâncias de separação, e quando necessário utilizá-los, que os mesmos sejam inócuos;
- VI. Busca por eficiência energética: A utilização de energia pelos processos químicos precisa ser reconhecida pelos seus impactos ambientais e econômicos e deve ser minimizada. Se possível, conduzir os processos químicos à temperatura e pressão ambientes;
- VII. Uso de matéria prima renovável: A utilização de matérias-primas renováveis deve ser escolhida em detrimento de fontes não-renováveis;
- VIII. Redução do uso de derivados: Evitar processos que envolvam proteção/desproteção ou modificações temporárias;
- IX. Catálise: Priorizar o uso de reagente catalíticos e específicos;
- X. Desenvolvimento de compostos degradáveis: Desenvolvimento de produtos que não persistam no meio ambiente;
- XI. Análise em tempo real para prevenção de poluição: monitoramento e controle dos processos para a detecção da formação de substâncias tóxicas antes da sua geração;
- XII. Química segura: Uso de substâncias que minimizem o uso de acidentes, como explosões e incêndios.

A química é capaz de produzir substâncias e materiais não obtidos de forma natural, adequados as necessidades do homem, menos agressivos e com menor ciclo de vida no ambiente.¹⁴ Nesse contexto, busca-se alternativas com o

objetivo de tornar as metodologias mais verdes e eficientes, como no caso do uso de fontes de energia alternativas (irradiação de micro-ondas).¹⁷

1.3. Uso de irradiação de micro-ondas em síntese orgânica

O uso de irradiação de micro-ondas (MO) tem atraído muito o interesse dos pesquisadores, pois ela é capaz de diminuir o tempo de uma reação de horas para minutos, além de garantir maior reprodutibilidade, pois diferente do aquecimento convencional em banho de óleo, possibilita um aquecimento de forma homogênea, ocorrendo do interior do recipiente para as extremidades.¹⁸

Sabe-se que o aquecimento convencional não proporciona uma distribuição uniforme de calor, formando um gradiente de temperatura onde a maior temperatura se concentra nas extremidades e diminui quando se aproxima do centro. No aquecimento por micro-ondas pode-se observar uma distribuição uniforme da temperatura, pois a mesma ocorre do centro para as extremidades, garantindo maior reprodutibilidade as reações.

As primeiras pesquisas realizadas com base na irradiação de micro-ondas foram realizadas com o equipamento doméstico (1986). O mesmo não é adequado para reações de síntese orgânicas, pois não é possível ter um controle de potência, temperatura e agitação, além de resultar em problemas associados com a reprodutibilidade e acidentes ocasionados pelo MO, como explosões. O desenvolvimento de novos equipamentos para laboratório possibilitaram a utilização de refluxo, pressão, de se trabalhar em escalas reacionais cada vez menores e que garantem reprodutibilidade.¹⁹

A diferença na velocidade das reações quando se processam por irradiação de micro-ondas tem sido amplamente discutido no meio científico. O aumento na velocidade das reações irradiadas por MO é consequência das altas temperaturas quando materiais polares são irradiados.²⁰

O *efeito específico* de MO é explicado com base no mecanismo de aquecimento dielétrico. É definido como aumento de velocidades de reações

¹⁷ MOSES, J. E.; MOORHOUSE, A. D.; BARRAL, K. *Org. Lett.*, 9, 1809, **2007**.

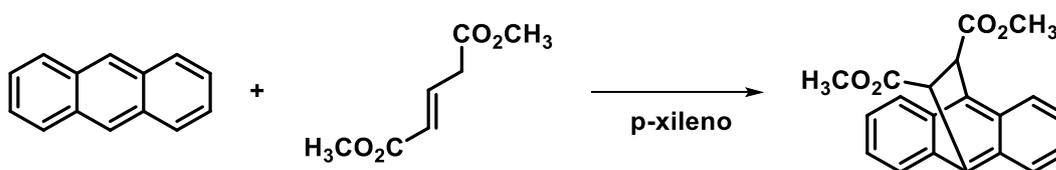
¹⁸ DE IA HOZ, A.; DÍAZ-ORTIZ, Á.; MORENO, A. *Chem. Soc. Rev.*, 34, 164, **2005**.

¹⁹ MOSELEY, J. D.; LENDEN, P.; LOCKWOOD, M.; RUDA, K.; SHERLOCK, J.; THOMSON, A. D.; GILDAY, J. P. *Org. Process Res. Dev.*, 12, 30, **2008**.

²⁰ SANSEVERINO, A. M. *Quim. Nova.*, 25, 660, **2002**.

aquecidas em MO, que não podem ser atingidas ou duplicadas por aquecimento convencional. Esse efeito é essencialmente, ainda considerado efeito térmico. Como exemplo desse efeito, são citados o superaquecimento de solventes a pressão atmosférica e o aquecimento seletivo de catalisadores ou reagentes heterogêneos que absorvem fortemente as MO em um meio apolar.²¹

Em 1986, Giguere e colaboradores²² mostraram que era possível reduzir drasticamente o tempo de uma reação quando a mesma se processava sob irradiação de micro-ondas (Esquema 4).



Tipo de aquecimento	Tempo	Rendimento (%)
Convencional	4 horas	67
Micro-ondas	10 minutos	87

Esquema 4. Comparação entre aquecimento convencional e aquecimento por irradiação de micro-ondas.

Pode-se observar que em apenas 10 minutos de reação, o rendimento aumentou de 67 para 87% quando comparado com o aquecimento convencional.

O uso de MO em síntese é uma alternativa ao aquecimento convencional e aborda os conceitos de química verde, podendo ser estendido para uso em reações *one-pot*, onde várias reações sequenciais podem ser realizadas em um mesmo frasco reacional.

1.4. Reações *one-pot*

A química orgânica contemporânea tem como questões centrais a eficiência e a sustentabilidade quando o assunto é sintetizar uma molécula alvo com várias etapas distintas. Quando possível, é vantajoso realizar uma reação

²¹ (a) KAPPE, C. O.; PIEBER, B.; DALLINGER, D. *Angew. Chem. Int.*, 52, 1088, 2013. (b) KAPPE, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 6250, 2004.

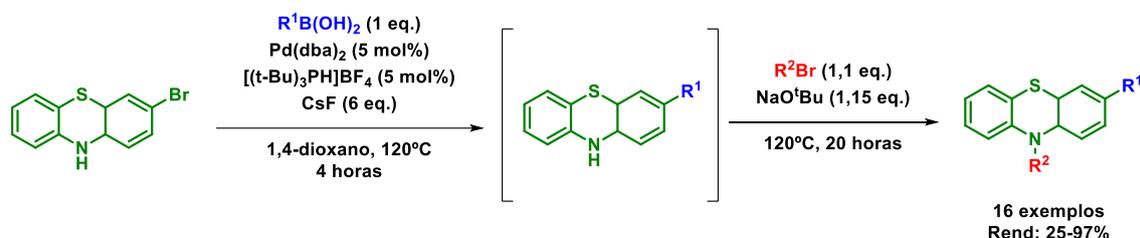
²² GIGUERE, R. J.; BRAY, T. L.; DUNCAN, S. M.; MAJETICH, G. *Tetrahedron Lett.*, 27, 4945, 1986.

ou uma síntese de várias etapas em um único frasco reacional, que é denominado *one-pot*. Essa abordagem é eficaz, pois evita processos de purificação, além de economia de tempo e de uso de solventes para extrações e/ou outras purificações. Um procedimento *one-pot* pode minimizar o desperdício de produtos químicos e economizar tempo.²³



Esquema 5: Ilustração esquemática de reação *one-pot*.

Um exemplo de reação *one-pot* pode ser observado no esquema 6. Neste trabalho, Muller e colaboradores²⁴ descrevem uma arilação, seguida de uma aminação sequencial, onde não há isolamento do composto intermediário.



Esquema 6. Reação *one-pot* descrita por Muller e colaboradores

Algumas terminologias podem ser utilizadas para descrever reações que ocorrem em um único frasco reacional: reação dominó, reação em cascata e reação tandem. Segundo Tietze,²⁵ reação dominó é um processo que envolve duas ou mais transformações que ocorrem sem alterações no meio reacional, e as reações subsequentes dependem das funcionalidades formadas na etapa anterior. De forma geral, uma síntese *one-pot* pode ser definida como uma estratégia para melhorar a eficiência de uma reação química, onde sucessivas reações podem ser realizadas em um único frasco reacional.²⁶

²³ HAYASHI, Y. *Chem. Sci.*, 7, 866, 2016.

²⁴ MAYER, L.; KOHLBECHER, R.; MULLER, T. J. J. *Chem. Eur. J.*, 26,1, 2020.

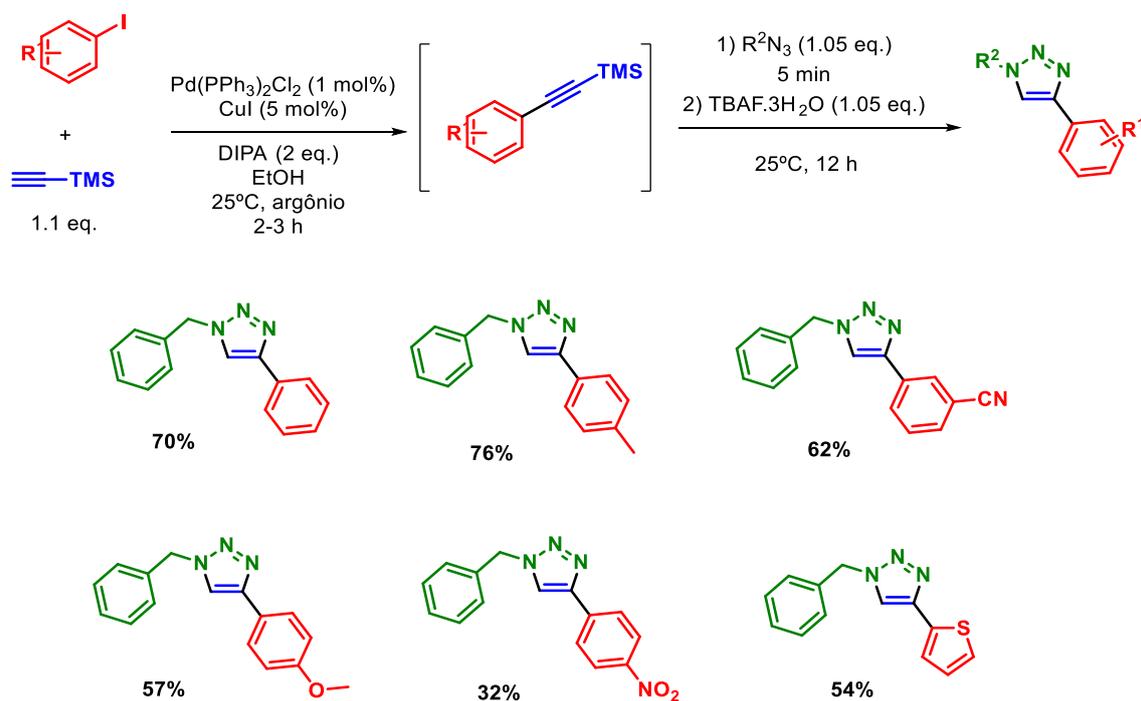
²⁵ TIETZE, L. F. *Chem. Rev.*, 96, 115, 1996.

²⁶ ISHIKAWA, H.; SUZUKI, T.; HAYASHI, Y. *Angew. Chem. Int.* 48, 1304, 2009.

1.4.1. Síntese *one-pot* de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos

Na literatura existem diversos trabalhos que empregam o conceito de metodologia *one-pot*. Em 2009, Novák²⁷ e colaboradores publicaram uma metodologia sequencial para a síntese de 4-aryl-1,2,3-triazóis utilizando trimetilsililacetileno.

Inicialmente foi realizado o acoplamento de Sonogashira entre o trimetilsililacetileno e o iodeto de arila (Esquema 7). O produto de acoplamento não é isolado, e reage com TBAF.3H₂O, que é a fonte de fluoreto para desproteção do grupo TMS e formação do alcino terminal. Ao ser formado, o alcino reage com a azida presente no meio dando origem aos 1,2,3-triazóis. Essa metodologia proporcionou a síntese de 14 compostos derivados de diferentes iodetos de arila cujos rendimentos são mostrados a seguir (32-76%).

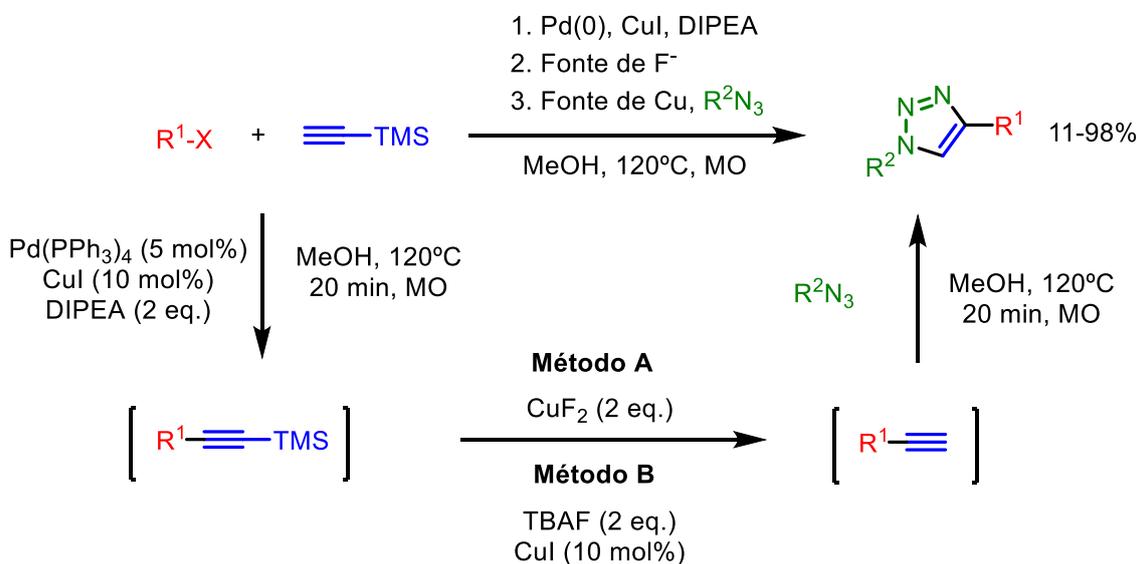


Esquema 7: Metodologia *one-pot* para a síntese de 1,2,3-triazóis.

²⁷ LÖRINCZ, K., NOVÁK, Z. *Synthesis*, 20, 3527, 2009.

Dentre os compostos sintetizados pela metodologia de Novák, pode-se observar que o emprego de 4-metiliodobenzeno proporcionou a formação do triazol com a mesma eficiência do iodobenzeno nas condições reacionais, com um rendimento de 76%. O uso de grupos doadores (como -OMe e -Me) proporcionaram rendimentos de 57 e 76% nas condições testadas. O grupo NO₂ reduziu significativamente o rendimento da reação, porém, o uso de outros grupos retiradores, como no caso do CN proporcionaram rendimentos de 62%. Também foi explorada a utilização de anéis heteroaromáticos na metodologia, como o caso do tiofeno, possibilitando assim uma grande variação do escopo reacional.

No ano seguinte, em 2010, Boons e Friscourt²⁸ publicaram uma metodologia semelhante a descrita por Novák, porém, sob irradiação de micro-ondas, o que diminuiu os tempos reacionais de forma drástica. A metodologia descrita segue os mesmos passos, se inicia com um acoplamento de Sonogashira, seguida de uma desproteção e por fim uma cicloadição para a formação dos triazóis correspondentes (Esquema 8).

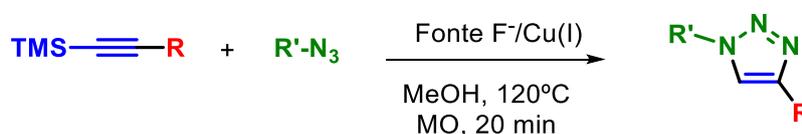


Esquema 8: Métodos *one-pot* A e B para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.

²⁸ FRISCOURT, F.; BOONS, G-J. *Organic Letters*, 12, 4936, 2010.

Boons e Friscourt desenvolveram dois métodos semelhantes (Métodos A e B) para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos sob irradiação de micro-ondas. No método A foi utilizado 2 eq. de CuF_2 , utilizado como fonte de F^- para a desproteção do TMS e catalisador para a reação de cicloadição. No método B foi adicionado TBAF como fonte de F^- para a etapa de desproteção e 10 mol% de CuI como catalisador. O escopo foi realizado comparando as duas metodologias descritas (Tabela 1).

Tabela 1: Escopo da reação *one-pot* duas etapas para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.



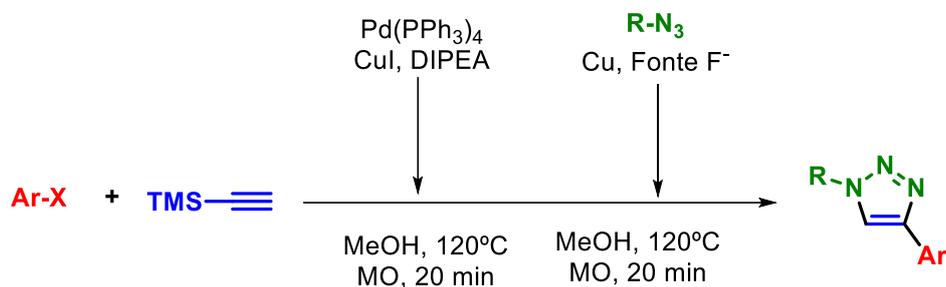
Entrada	R	R'	Método A (%) ^a	Método B (%) ^b
1	C ₆ H ₅	Bn	98	98
2	4-MeO-C ₆ H ₄	Bn	97	96
3	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	Bn	98	97
4	4-Cl-C ₆ H ₄	Bn	89	95
5	4-Br-C ₆ H ₄	Bn	81	91
6	2-Br-C ₆ H ₄	Bn	89	90
7	CH ₂ OH	Bn	82	98
8	C ₆ H ₅	4-MeO-Bn	87	98
9	C ₆ H ₅	4-NO ₂ -Bn	98	99

^a Mistura de TBAF (1,0 M, 1.0 eq.), CuI (10 mol %), e DIPEA (20 mol %). ^b CuF_2 (2,0 eq.).

Foi observado que as duas metodologias desenvolvidas são excelentes para a formação de 1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos em duas etapas, promovendo a desproteção do TMS e a cicloadição, porém, foi constatado que o método B se mostrou de certa forma mais eficiente que o método A, produzindo rendimentos ligeiramente superiores.

A metodologia foi estendida para uma reação *one-pot* três etapas, abrangendo a etapa de acoplamento de Sonogashira (Tabela 2).

Tabela 2: Escopo da reação *one-pot* três etapas para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.



Entrada	Ar-X	R	Método A (%) ^a	Método B (%) ^b
1	Ph-I	Bn	96	91
2	4-MeO-C ₆ H ₄ -I	Bn	41	54
3	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -I	Bn	97	98
4	4-F-C ₆ H ₄ -I	Bn	98	98
5	4-Me-C ₆ H ₄ -I	Bn	93	95
6	2-Me-C ₆ H ₄ -I	Bn	97	98
7	Ph-Br	Bn	42	65
8	4-MeO-C ₆ H ₄ -Br	Bn	13	15
9	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -Br	Bn	12	11
10	Ph-I	4-MeO-Bn	84	91
11	Ph-I	4-NO ₂ -Bn	97	98

^a Mistura de TBAF (1,0 M, 2,0 eq.) e CuI (10 mol %). ^b CuF₂ (2,0 eq.).

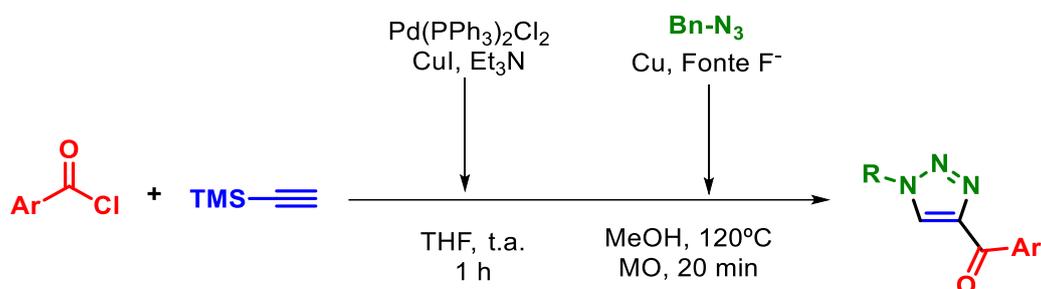
^c O acoplamento de Sonogashira foi realizado utilizando Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol %) e CuI (10 mol %) em refluxo de Et₃N for 10 h.

Como esperado, nos dois métodos apresentados, variando-se os haletos, os triazóis correspondentes foram obtidos. Foi observado que a utilização de brometos de arila no lugar dos respectivos iodetos causa um decréscimo no rendimento devido as condições não otimizadas para os mesmo na reação de acoplamento de Sonogashira, tendo em vista que sua reatividade é menor.

O escopo dessa metodologia também foi estendido para a utilização de cloretos de acila para a formação de 4-acil-1*H*-1,2,3-triazóis. Cloretos de acila não suportam a irradiação de micro-ondas, sendo assim, o acoplamento de

Sonogashira foi realizado a temperatura ambiente e as etapas subsequentes sob irradiação de micro-ondas (Tabela 3).

Tabela 3: Escopo da reação *one-pot* três etapas para a síntese de 4- acil-1*H*-1,2,3-triazóis.



Entrada	Ar	Método A (%)	Método B (%)
1	Ph	40	42
2	4-MeO-C ₆ H ₄	80	83
3	4-F-C ₆ H ₄	82	88
4	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	32	36
5	2-Me-C ₆ H ₄	35	34

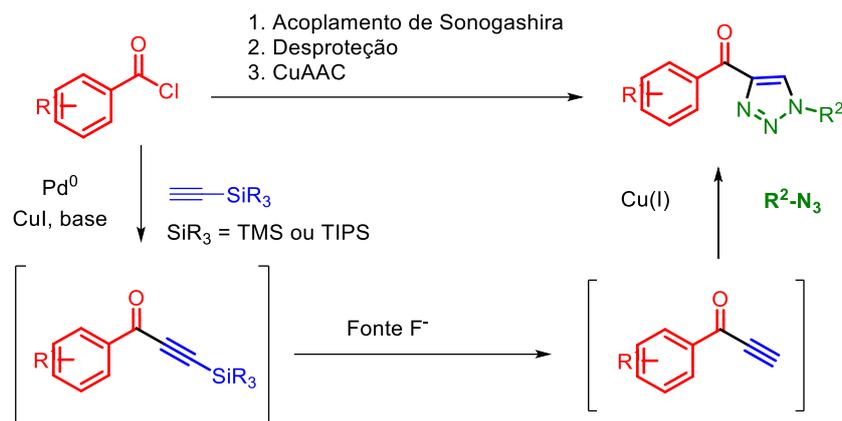
^a Mistura de TBAF (1,0 M, 2,0 eq.) e CuI (10 mol %). ^b CuF₂ (2.0 eq.).

Uma vantagem desse protocolo é a síntese de 4-acil-1*H*-1,2,3-triazóis, que dificilmente são sintetizados por cicloadição azida-alcino catalisada por cobre(I) (CuAAC) devido a formação de produtos secundários.²⁹

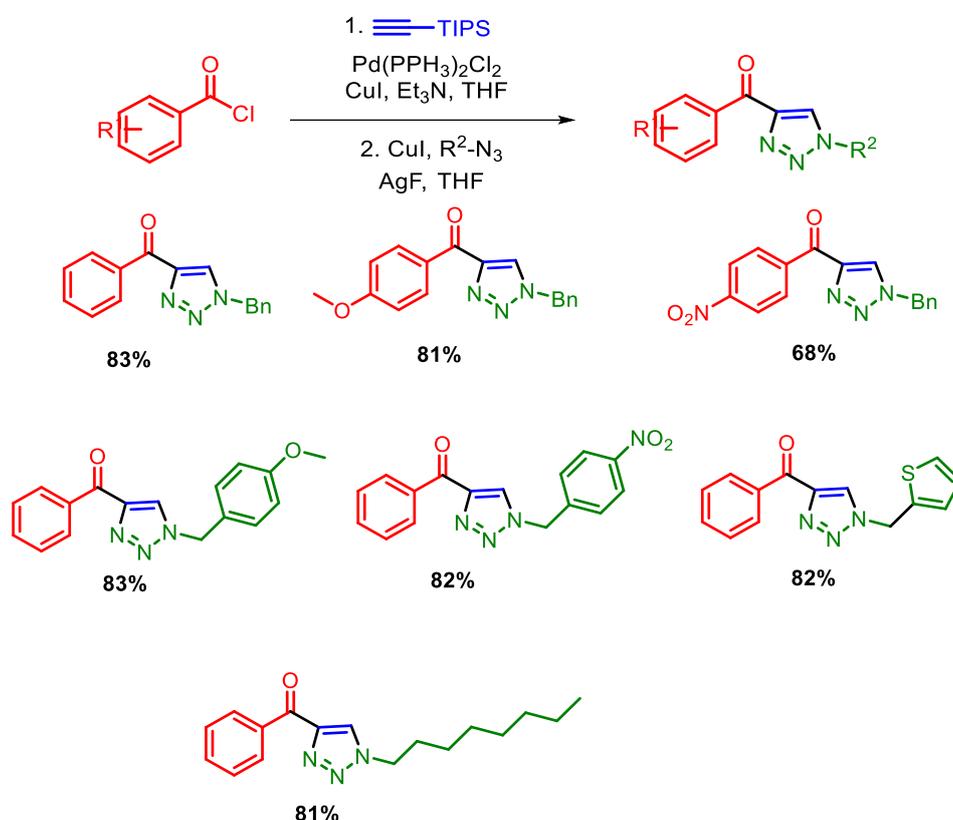
Em 2012 Hwang³⁰ e colaboradores descreveram uma metodologia para a síntese *one-pot* de 4-acil-1*H*-1,2,3-triazóis. A metodologia é muito semelhante a descrita por Boons e colaboradores em 2011, porém, foi conduzida a temperatura ambiente.

²⁹ (a) CHASSAING, S.; KUMARRAJA, M.; SIDO, A. S. S.; PALE, P.; SOMMER, J. *Org. Lett.*, 9, 883, **2007**. (b) XIE, J.; SETO, C. T. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 458, **2007**. (c) PARDIN, C.; ROY, I.; LUBELL, W. D.; KEILLOR, J. W. *Chem. Biol. Drug Des.*, 72, 189, **2008**.

³⁰ HWANG, S., BAE, H., KIM, S., KIM, S. *Tetrahedron*, 68, 1460, **2012**.



Esquema 9: Reação *one-pot* para a síntese de 4-*acil-1H-1,2,3-triazóis* descrita por Hwang et al.



Esquema 10: Escopo da metodologia *one-pot* de Hwang et al.

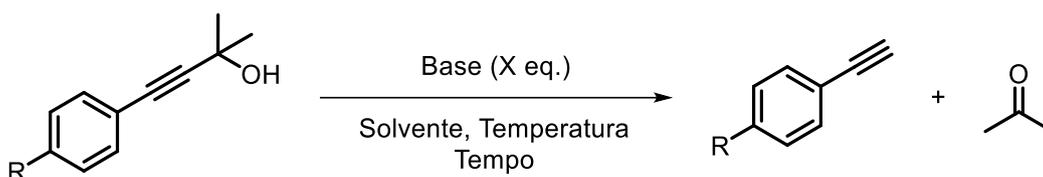
Pode-se observar no Esquema 10 a abrangência do escopo reacional, onde a utilização de cloretos de acila com grupos doadores de densidade eletrônica proporcionou a formação do triazol com a mesma eficiência da metodologia para o grupo sem substituinte. O mesmo pode ser observado ao se utilizar azidas benzílicas com grupos doadores, retiradores, azidas contendo heterociclos e azidas alquílicas, onde a eficiência da metodologia foi mantida

obtendo-se rendimentos superiores a 90% após purificação. O uso de cloretos de acila com grupos retiradores de densidade eletrônica para a metodologia *one-pot* pôde ser realizada sem dificuldades, porém, com um pequeno decréscimo no rendimento em comparação com os outros exemplos.

São descritas na literatura diversas metodologias para a síntese desses compostos, porém, a maioria utiliza o trimetilsililacetileno como material de partida, que embora necessite de condições brandas para desproteção, possui um custo elevado. Outra desvantagem do emprego desse alcino, está relacionado com a economia atômica pois durante a etapa de desproteção, ocorre a eliminação de um grupo TMS, o qual possui uma massa molecular relativamente elevada. Em contrapartida, existem trabalho na literatura que buscam contornar essas desvantagens utilizando outros alcinos, como é o caso do MEBINOL. O MEBINOL é financeiramente mais acessível, custa R\$240,34/mol, enquanto o trimetilsililacetileno custa R\$5081,38/mol.³¹

1.4.2. Desproteção dos derivados de 2-metil-3-butin-2-ol (MEBINOL)

Os compostos derivados do MEBINOL, além de sua vantagem econômica, possuem uma economia atômica melhor, pois eliminam propanona ao invés de TMS. Porém, possuem a desvantagem de necessitar de condições mais drásticas para sua desproteção (Esquema 11).

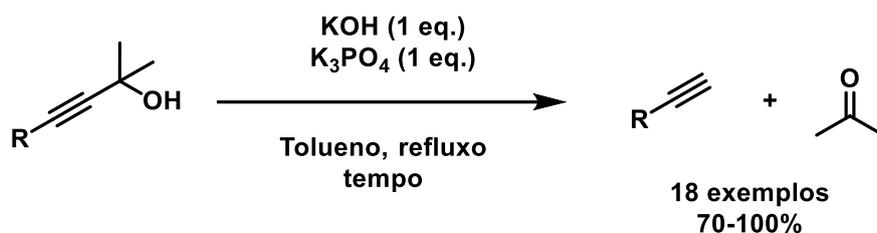


Esquema 11: Desproteção dos derivados de MEBINOL.

³¹ SIGMA-ALDRICH. Disponível em
<<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/129763?lang=pt®ion=BR>>
<<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/218170?lang=pt®ion=BR>>. Acesso em: 27 de novembro de 2019.

As metodologias descritas na literatura normalmente utilizam bases inorgânicas, em refluxo de tolueno, e a reação se processa por horas, podendo chegar a dias dependendo da reatividade dos substratos.³²⁻³⁴

Inúmeros trabalhos utilizando diversas bases e solventes foram investigados a respeito dessa desproteção. Em 2013, Smeyanov e Schmidt³³ publicaram um trabalho onde foi relatado que algumas bases isoladamente, nesse caso KOH e K₃PO₄, não eram capazes de levar a uma desproteção completa dos substratos e conseqüentemente levar a formação dos alcinos terminais. Porém, quando essas duas bases foram combinadas, o novo sistema foi capaz de levar a desproteção dos derivados de MEBINOL com excelentes resultados em um curto tempo reacional (Esquema 12).



Esquema 12: Condições reacionais de desproteção descritas por Smeyanov e Schmidt.

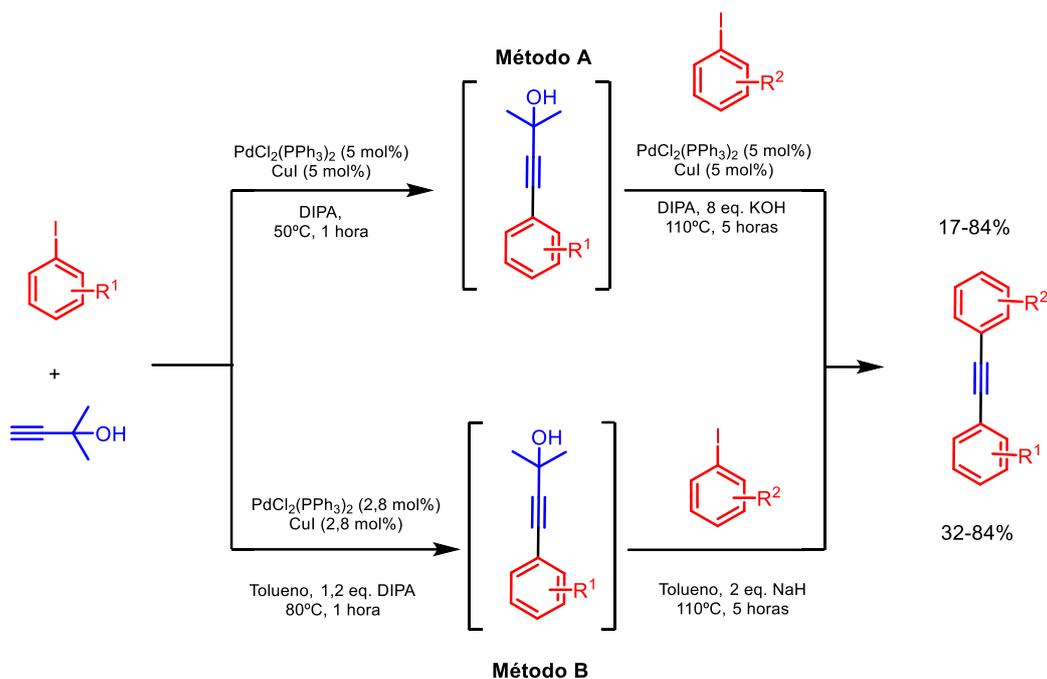
1.4.3. Reações *one-pot* utilizando 2-metil-3-butin-2-ol

Partindo dos princípios de desproteção do 2-metil-3-butin-2-ol em meio básico, em 2004, Kotschy e Novák³⁴ relataram a síntese de acetilenos arílicos. Em seu trabalho, foram desenvolvidas duas metodologias para síntese desses compostos (Esquema 13).

³² JIANG, Y. *Tetrahedron Letters*, 59, 650, **2018**.

³³ SMEYANOV, A., SCHMIDT, A. *Synthetic Communications*, 43, 2809, **2013**.

³⁴ NOVÁK, Z., KOTSCHY, A. *Organic Letters*, 26, 4917, **2004**.



Esquema 13: Métodos A e B para a síntese de acetilenos arílicos.

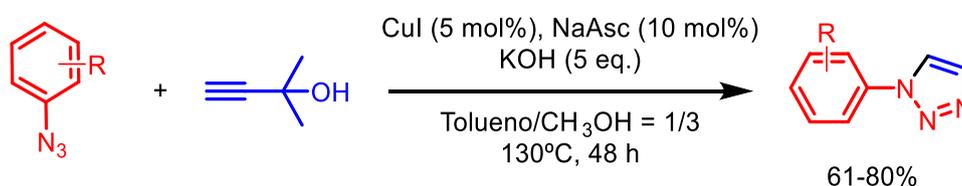
O **método A** consiste em um acoplamento de Sonogashira realizado entre o MEBINOL e um iodeto de arila em diisopropilamina, a 50 °C por 1 h. Após a formação do produto de acoplamento, foram adicionados 8 eq. de KOH para realizar a desproteção do alcino obtido na etapa anterior. Juntamente, foram adicionados PdCl₂(PPh₃)₂, CuI e 1 eq. do segundo iodeto de arila para que um novo acoplamento de Sonogashira pudesse ocorrer com o alcino terminal formado. É importante ressaltar que para a obtenção dos diarilacetilenos, foi preciso elevar a temperatura da segunda etapa de desproteção seguido do acoplamento de Sonogashira. A elevação da temperatura foi necessária a fim de favorecer a formação do arilacetileno desprotegido no meio reacional.

O **método B** utilizou os mesmos substratos, porém o acoplamento de Sonogashira foi realizado em tolueno, a 80 °C e apenas 1,2 eq. de diisopropilamina. Após verificada a formação do produto de acoplamento, adicionou-se hidreto de sódio e o iodeto de arila para a realização do segundo acoplamento de Sonogashira. O método B possui uma vantagem quando comparado com o método A, pois não requer a adição de uma nova carga catalítica do catalisador de paládio após o término da primeira etapa do acoplamento de Sonogashira. A reação se processou a 110 °C por 1 h.

O método A foi sensível a sequencia reacional com que os reagentes contendo grupos doadores de elétrons foram adicionados. Por exemplo, ao se adicionar iodobenzeno no primeiro acoplamento e 4-iodoanisol no segundo acoplamento, o rendimento obtido foi de 29%, e ao se realizar a ordem de adição inversa, o rendimento foi de 64%. Esse efeito com grupos ricos em elétrons não foi observado no método B, cujos rendimentos para essas duas reações foram de 57% e 68% respectivamente. Por outro lado, o método B foi sensível a ordem em que os reagentes deficientes em elétrons foram adicionados. Ao se realizar o primeiro acoplamento com iodobenzeno, e o segundo acoplamento utilizando 2-bromoclorobenzeno, o rendimento foi de 49%. Contudo, ao se realizar a reação de forma inversa, o rendimento aumentou significativamente para 75%. O Método A possui uma vantagem sobre o método B na preparação de sistemas simétricos, apresentando resultados superiores.

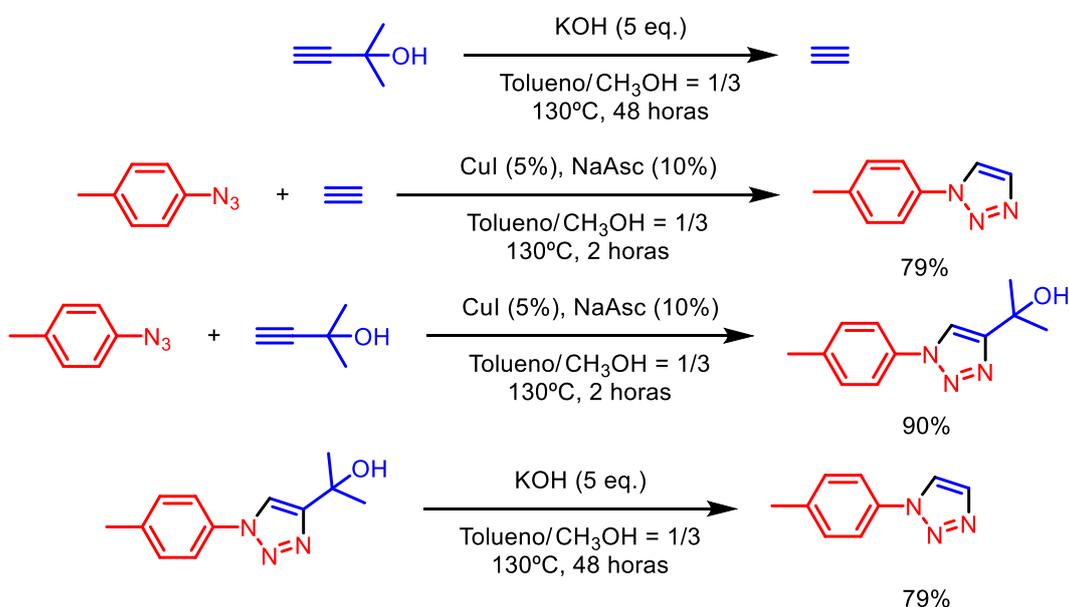
Sendo assim, a união dos dois métodos se mostrou eficiente para a síntese *one-pot* de diferentes acetilenos diarílicos a partir de iodetos de arila e do MEBINOL facilmente disponíveis. Devido a reatividade dos diferentes alcinos substituídos formados, os dois métodos se mostraram complementares, pois com uma simples variação das condições reacionais, pode-se realizar o acoplamento eficiente de substratos doadores e deficientes em elétrons.

Ainda utilizando as ideias de desproteção dos derivados do MEBINOL, em 2018, Jiang²⁹ descreveu a síntese de 1,2,3-triazóis monossustituídos. A metodologia consistiu em uma cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre entre o MEBINOL e uma azida, e consequente desproteção para a formação dos triazóis monossustituídos (Esquema 14).



Esquema 14: Formação de 1,2,3-triazóis monossustituídos.

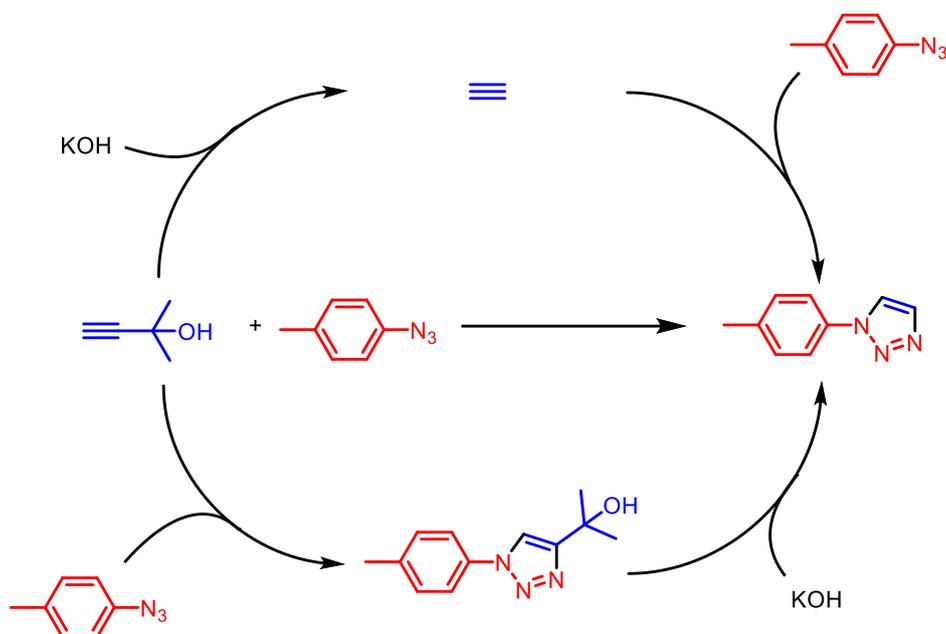
Para a desproteção dos derivados do MEBINOL foi utilizado 5 eq. de KOH, em uma mistura de Tolueno/Metanol. Como mencionado anteriormente, a necessidade de longos tempos reacionais para que essa desproteção ocorresse foi observada. Foi realizado um estudo mecanístico para entender melhor como a reação se processava (Esquema 15). O MEBINOL foi submetido as condições de desproteção ocasionando na formação do acetileno, que reage com a azida formando o 1,2,3-triazol monossustituído. A azida e o MEBINOL reagem nas condições de cicloadição formando o triazol 1,4-dissustituído, e como no meio reacional não há presença de KOH, o grupo protetor não foi eliminado. O triazol 1,4-dissustituído foi então submetido as condições de desproteção, formando o triazol monossustituído.



Esquema 15: Estudo mecanístico para a síntese de 1,2,3-triazóis monossustituídos.

Os autores propuseram que a reação pode se processar de duas maneiras (Esquema 16): por um lado, o MEBINOL é desprotegido formando acetileno, e depois reage com a azida formando os 1,2,3-triazóis monossustituídos, ou, o MEBINOL reage com a azida formando o 1,2,3-triazol 1,4-dissustituído, e depois o mesmo é desprotegido formando os 1,2,3-triazóis monossustituídos. A reação *click* é descrita como sendo mais rápida que a reação de desproteção, então, é mais provável que a reação de cicloadição

ocorra primeiro, e depois a desproteção. Podemos observar que o meio básico não interfere na reação de cicloadição, pois os produtos são obtidos com rendimentos elevados.



Esquema 16: Mecanismo proposto para a síntese de 1,2,3-triazóis monossustituídos.

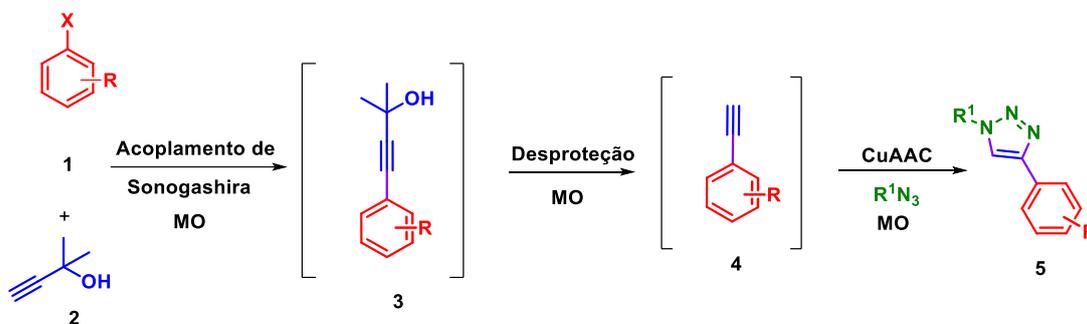
Tendo em vista os princípios apresentados a respeito de reações *one-pot*, desproteção dos derivados de MEBINOL e síntese de 1,2,3-triazóis, os objetivos do trabalho são apresentados a seguir.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de um novo protocolo *one-pot* três etapas para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos tendo como precursor chave o alcino 2-metil-3-butin-2-ol (MEBINOL).

A rota sintética pode ser dividida em três etapas: a) acoplamento de Sonogashira entre o MEBINOL **2** e um haleto de arila **1**, b) reação de desproteção para formação dos alcinos terminais **4** e c) reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I) para a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos correspondentes **5**.



Esquema 17: Procedimento sequencial três etapas proposto para a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.

2.2. Objetivos específicos

- Sintetizar alcinos substituídos derivados do MEBINOL a partir de um acoplamento de Sonogashira;
- Desenvolver uma metodologia mais eficiente para a obtenção de alcinos terminais a partir da reação de desproteção dos derivados de MEBINOL promovida por irradiação de micro-ondas;
- Desenvolver uma metodologia *one-pot* três etapas para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos através de uma reação de acoplamento cruzado de Sonogashira, seguido de uma reação de

desproteção e por fim uma reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre(I);

- Elaborar o escopo reacional para o estudo das limitações do protocolo desenvolvido.

3. Resultados e Discussões

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do trabalho.

No decorrer do trabalho serão discutidas: i) a síntese dos alcinos substituídos, derivados do 2-metil-3-butin-2-ol (MEBINOL), realizada por meio de uma reação de acoplamento de Sonogashira. ii) a reação de desproteção dos mesmos para a obtenção dos alcinos terminais, visando a aplicação em reações de cicloadição para a formação de 1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos. iii) Por fim, a realização de um estudo para o desenvolvimento de um protocolo *one-pot*, abrangendo as três reações de forma sequencial .

Buscando dar início ao desenvolvimento do trabalho, foi realizada uma análise retrossintética com o objetivo de desenvolver um protocolo mais eficiente para a síntese dos 1,2,3-triazóis de interesse a partir de reações já descritas na literatura (Figura 5). A partir da análise retrossintética, pode-se supor que os 1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos **5** poderiam ser preparados a partir de uma azida benzílica **6** e um alcino terminal **4**, por meio de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre(I). As azidas substituídas poderiam por sua vez ser facilmente obtidas através de uma reação de substituição nucleofílica alifática entre os respectivos haletos benzílicos **7** e a azida de sódio enquanto que os alcinos terminais **4** poderiam ser obtidos através de uma reação de desproteção de um alcino substituído **3**, proveniente da reação de acoplamento de Sonogashira entre um hateto de arila **1** e o MEBINOL **2**. Vale ressaltar que os alcinos terminais **4** comercialmente disponíveis não foram utilizados devido ao seu custo elevado, considerando os valores dos substratos necessários para a síntese de alcinos substituídos **3** e posterior desproteção.

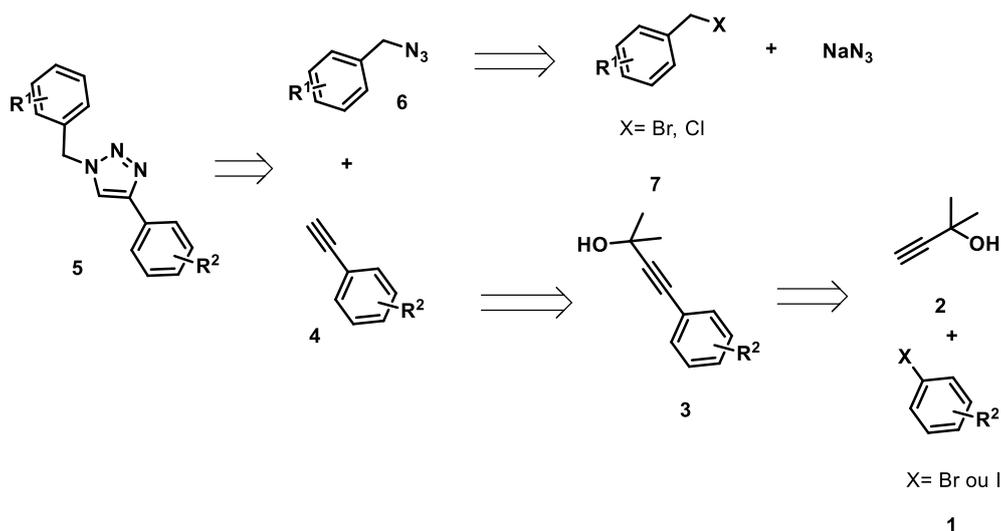


Figura 5. Análise retrossintética para obtenção de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos **5**.

Para dar início aos estudos, foi necessário realizar a preparação dos alcinos substituídos empregando condições reacionais de acoplamento de Sonogashira já descritas na literatura, a fim de desenvolver uma metodologia de desproteção dos mesmos sob irradiação de micro-ondas.

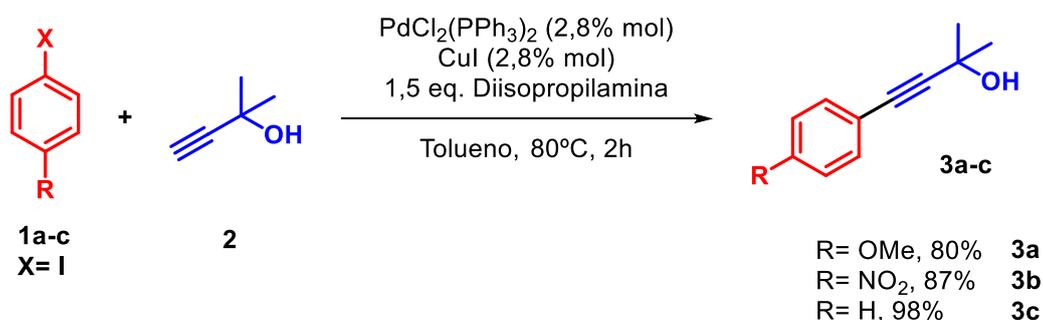
3.1. Síntese dos alcinóis 3a-c

As reações de acoplamento cruzado representam uma classe de grande importância e aplicação dentro da síntese orgânica, permitindo a preparação de uma variedade de moléculas extremamente complexas a partir de reagentes facilmente disponíveis. Essas reações consistem na formação de ligações carbono-carbono entre um eletrófilo $\text{R}^1\text{-X}$, e um organometálico espécie nucleofílica $\text{R}^2\text{-M}$, na presença de um catalisador metálico.³⁵

Desta forma a síntese dos alcinóis foi realizada através de uma reação de acoplamento de Sonogashira, de acordo com a metodologia descrita por Kotschy.³⁴ Para esta etapa foram utilizados iodetos de arila e o álcool propargílico 2-metil-3-butin-2-ol (MEBINOL). Como catalisador, foi empregado o

³⁵ BATALHA, P. N.; SAGRILLO, F. S.; GAMA, I. L. *Rev. Virtual Quim.*, 6, 494, **2014**.

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ juntamente com CuI , e diisopropilamina como base. A reação se processou em tolueno a $80\text{ }^\circ\text{C}$ por 2 horas. (Esquema 18). Os alcinóis **3a-c** contendo grupos doador, retirador e hidrogênio foram obtidos com rendimentos de 80, 87 e 98% respectivamente.



Esquema 18. Reação de acoplamento de Sonogashira para síntese dos alcinóis **3a-c**.

Os produtos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C . O substrato **3b**, contendo o grupo NO_2 foi escolhido como padrão pois na etapa subsequente de desproteção, o produto correspondente **4b** apresentava-se na forma de um sólido de fácil purificação. Diferente dos outros dois alcinos internos **3a** e **3c**, os quais após serem convertidos nos respectivos alcinos terminais são líquidos e possuem uma volatilidade considerável, a qual poderia gerar problemas durante as etapas de purificação e isolamento. Sendo assim, a seguir pode-se observar a caracterização do produto **3b** por RMN de ^1H e ^{13}C (Figuras 6 e 7).

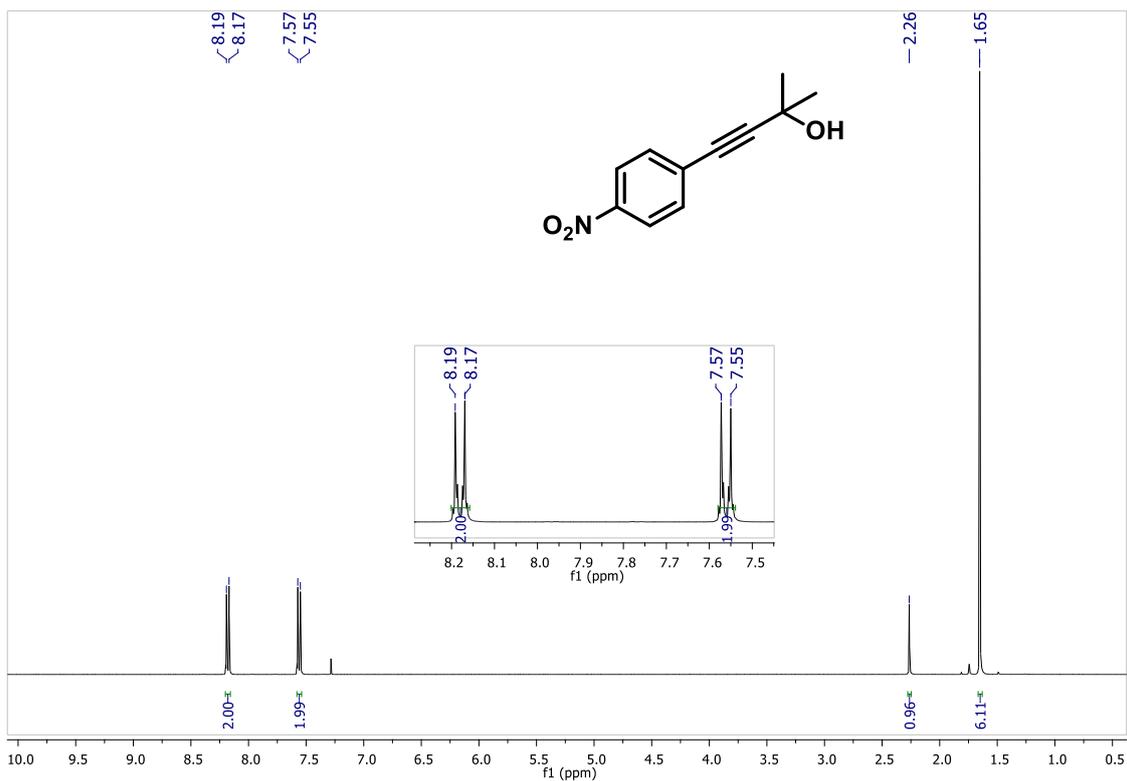


Figura 6: Espectro de RMN ^1H do alcinól **3b** (CDCl_3 , 400 MHz).

O produto **3b** apresentou dois dubletos em 8,18 e 7,55 ppm ($J = 8,0$ Hz) referentes aos hidrogênios do anel aromático com substituição 1,4, cada um integrando para 2 hidrogênios. Além disso, o espectro apresentou um singlete correspondente ao grupo funcional OH do álcool em 2,26 ppm e um singlete em 1,65 ppm integrando para 6 hidrogênios, referente aos dois grupos metilas.

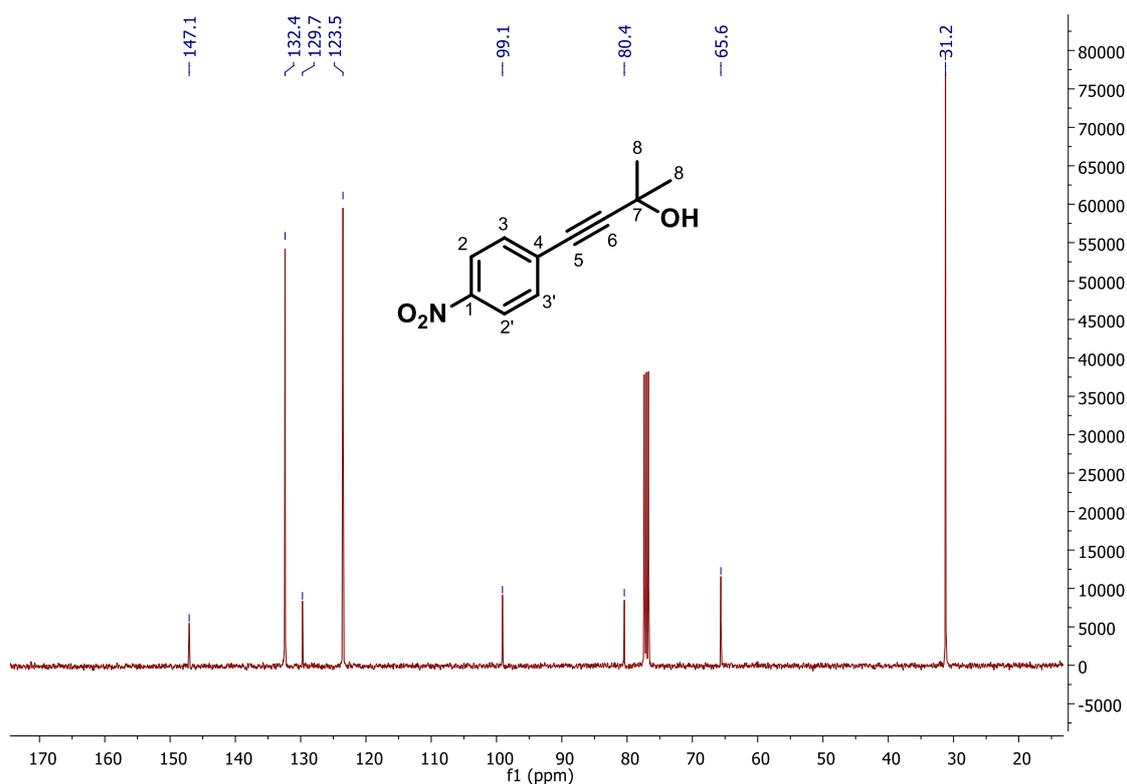


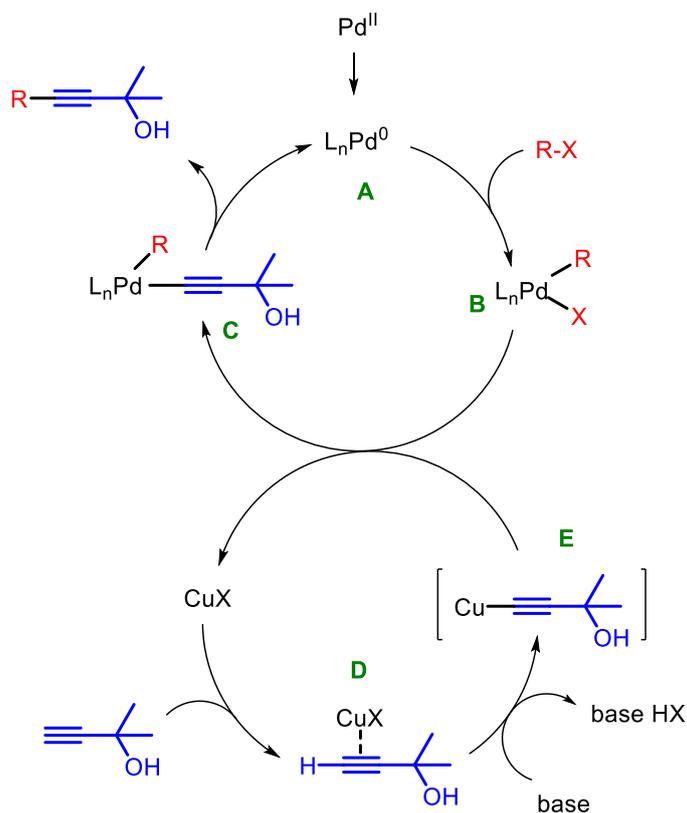
Figura 7: Espectro de RMN ^{13}C do alcinól **3b** (CDCl_3 , 101 MHz).

O Espectro de RMN de carbono do produto **3b** apresenta 8 sinais correspondentes aos 8 carbonos distintos presentes na molécula: $\delta = 147,1$ corresponde ao carbono C1 ligado ao grupo nitro; $\delta = 132,4$ corresponde aos carbonos C3 do anel aromático; $\delta = 129,7$ corresponde ao carbono C4 do anel aromático ligado a tripla ligação; $\delta = 123,5$ corresponde aos carbonos C2 do anel aromático; $\delta = 99,1$ corresponde ao carbono C6 da tripla ligação; $\delta = 80,4$ corresponde ao outro carbono da tripla ligação (C5); $\delta = 65,6$ corresponde ao carbono quaternário C7 e $\delta = 31,2$ corresponde aos carbonos C8 das metilas terminais.

O mecanismo da reação de acoplamento de Sonogashira ocorre em dois ciclos catalíticos distintos que se interceptam para a formação do produto.³⁶ A espécie catalítica de paládio **A** pode ser gerada *in situ* através de um reação de redução, partindo de um catalisador de Pd(II) ou por meio do uso direto do

³⁶ SONOGASHIRA, K. *Journal of Organometallic Chemistry*, 653, 46, **2002**.

catalisador de Pd(0). O início do ciclo catalítico se dá através de uma adição oxidativa do paládio(0) no haleto de alquila, formando o intermediário **B**. Simultaneamente, o sal de Cobre(I) presente no meio reacional interage com o alcino terminal, formando o intermediário **D**. Essa interação do cobre com os elétrons π do alcino torna o hidrogênio terminal mais ácido, facilitando a desprotonação do mesmo pela base presente no meio reacional, gerando o acetilato de cobre **E**. Em seguida, o acetilato de cobre formado, reage com a espécie intermediária **B**, por meio de uma etapa de transmetalção, onde o alcino é transferido para o paládio, formando o intermediário **C** e então, o catalisador de cobre presente na reação retorna ao ciclo catalítico. Por fim, o produto de acoplamento e a espécie ativa do catalisador de paládio são obtidos após a etapa de eliminação redutiva do intermediário **C**.



Esquema 19. Ciclo catalítico representativo de um acoplamento de Sonogashira.

3.2. Reação de desproteção dos alcinos substituídos

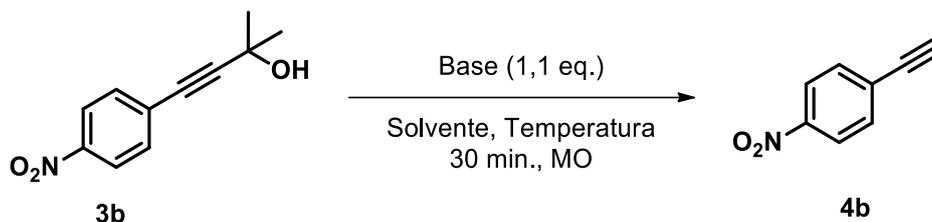
Considerando o custo elevado dos alcinos terminais **4**, no caso os alcinos desprotegidos, foi realizada uma busca na literatura para encontrar as condições reacionais usualmente utilizadas para a desproteção dos alcinos internos derivados do MEBINOL.^{33,37,38} É importante destacar que o 2-metil-3-butin-2-ol (MEBINOL) foi escolhido como material de partida devido ao seu baixo custo quando comparado ao trimetilsililacetileno, o qual é amplamente utilizado devido a facilidade na remoção do grupo TMS. No entanto, o uso do trimetilsililacetileno apresenta algumas desvantagens, dentre essas destaca-se, o seu alto custo e sua economia atômica. Sendo assim, o MEBINOL foi utilizado como uma alternativa frente ao trimetilsililacetileno, pois é um reagente de baixo custo e quando desprotegido, libera propanona ao invés de TMS, tendo uma economia atômica um pouco melhor. A desvantagem do uso desse substrato é a necessidade do emprego de condições um pouco mais severas para que a reação de desproteção possa ocorrer. Essa desproteção é amplamente descrita na literatura utilizando bases inorgânicas sob aquecimento. Vale ressaltar que as metodologias descritas são realizadas em aquecimento convencional, empregando tolueno ou solventes de alto ponto de ebulição, além de necessitarem de horas ou até mesmo dias, dependendo da reatividade dos substratos. Até o momento, não foram encontrados relatos na literatura do emprego do uso de irradiação de micro-ondas para promover essa reação de desproteção. Visto que a irradiação por micro-ondas pode diminuir o tempo reacional de horas para minutos, o emprego desta técnica foi utilizada como uma forma alternativa de energia, visando a diminuição dos tempos reacionais, com o intuito de tornar a nossa metodologia mais sustentável.

Após a preparação dos materiais de partida sintetizados via acoplamento de Sonogashira, iniciou-se os testes preliminares de desproteção. Como já foi mencionado anteriormente, para a realização desses testes foi selecionado o substrato 2-metil-4-(4-nitrofenil)but-3-in-2-ol **3b** (Tabela 4).

³⁷ LOPES, E. F., DALBERTO, B. T., PERIN, G., ALVEZ, D., BARCELLOS, T., LENARDÃO, E. J. *Chem. Eur. J.*, 23, 13760, **2017**.

³⁸ LI, J., HUANG, P. *Beilstein J. Org. Chem.*, 7, 426, **2011**.

Tabela 4: Otimização da etapa de desproteção, avaliação do solvente e da base.



Entrada	Solvente	Base	Temp. (°C)	Rend.(%) ^b
1	Hexano	KOH	68	0
2	Tolueno	KOH	110	72
3	AcOEt	KOH	77	39
4	<i>t</i> -BuOH	KOH	82	29
5	EtOH	KOH	78	7
6	DMC	KOH	90	0
7	THF	KOH	65	68
8	2-Me-THF	KOH	80	82/80/79
9	2-Me-THF	NaOH	80	79
10	2-Me-THF	K ₃ PO ₄	80	16
11	2-Me-THF	NaH	80	51
12	2-Me-THF	KOH/K ₃ PO ₄	80	73
13	2-Me-THF	Bu ₄ NOH	80	0
14	2-Me-THF	<i>t</i> -BuOK	80	20

^aCondições reacionais: 0,3 mmol de alcino protegido **3b**, 1 mL de solvente, 1,1 eq. de base, 30 min sob irradiação de micro-ondas. ^bRendimento isolado.

Sendo assim, foi dado início a otimização da etapa de desproteção. Como mostrado na Tabela 4, nas entradas de 1 a 8 foi realizado o *screening* de solventes. Cada solvente foi utilizado de acordo com sua temperatura de ebulição. Quando se utilizou solventes apolares tais como hexano e tolueno, observou-se que com hexano (entrada 1) a reação não se processou, não havendo consumo de material de partida e não havendo também formação de produto de desproteção. Ao utilizar tolueno (entrada 2), solvente mais utilizado para essa reação, o rendimento obtido foi de 72%, o que talvez seja explicado pela alta temperatura que favorece a reação. Quando foram utilizados solventes polares próticos (entradas 4 e 5), sendo respectivamente *t*-BuOH e EtOH, a

reação não se processou de maneira eficiente, apresentando baixos rendimentos (29% e 7%). A utilização de solventes polares apróticos (entradas 3 e 6) foi avaliada, porém, a utilização de AcOEt levou a um rendimento de apenas 39%, enquanto que com a utilização de dimetilcarbonato (DMC) a reação não ocorreu. A utilização de solventes polares apróticos anidros também foi testada. A utilização de THF (entrada 7) apresentou resultados semelhantes ao uso de tolueno, enquanto que a utilização de seu análogo 2-Me-THF (entrada 8) apresentou um rendimento de 82%, sendo esse o solvente escolhido para a reação, pois além de apresentar o melhor rendimento dentre os solventes testados, o mesmo pode ser obtido a partir de matérias-primas renováveis.

Escolhido o solvente, foi dado início ao processo de otimização das bases. Novamente, utilizou-se dos precedentes já descritos na literatura para verificar quais as bases normalmente são empregadas nesse tipo de reação. Ao conduzir a reação empregando KOH como base (entrada 8), foi possível obter o produto de desproteção **4b** com 82% de rendimento. A substituição do hidróxido de potássio pelo análogo de sódio levou a uma pequena diminuição no rendimento (entrada 8 vs 9). A utilização de fosfato de potássio como base (entrada 10) também foi avaliada. Segundo Shirakawa³⁹ a utilização de fosfato de potássio, até mesmo em quantidade catalíticas seria eficiente para promover a reação de desproteção. Porém, nas condições empregadas neste trabalho, a presente base forneceu um rendimento de apenas 16%. Outras bases também foram avaliadas, como por exemplo, hidreto de sódio e *t*-BuOK, porém ambas apresentaram resultados inferiores quando comparado com o KOH (entradas 11 e 14 vs 8). Uma mistura de KOH e K₃PO₄ também foi avaliada (entrada 12). De acordo com o trabalho descrito por Smeyanov e Schmidt,³³ o emprego do KOH ou K₃PO₄ isoladamente não levou a uma desproteção completa, mas quando combinadas foram capazes de desempenhar um papel fundamental nessa reação. Contudo, para o nosso sistema o resultado obtido foi inferior quando comparado com a utilização apenas do KOH (entrada 12 vs 8). Por fim, no trabalho descrito por Li e Huang³⁸, o uso de Bu₄NOH proporcionou a desproteção do derivado do MEBINOL em condições reacionais brandas, no entanto o

³⁹ SHIRAKAWA, E., KITABATA, T., OTSUKA, H., TSUCHIMOTO, T. *Tetrahedron.*, 61, 9878, 2005.

emprego desta base nas condições apresentadas na tabela 4 (entrada 13) não levou a formação do produto de desproteção.

Após estabelecer-se o solvente e a base empregados na reação, passou-se a avaliar a influência do tempo, temperatura, quantidade de base utilizada e concentração do meio reacional (Tabela 5).

Tabela 5: Otimização de temperatura, concentração, tempo e equivalência de base etapa de desproteção.



Entrada	Temp. (°C)	Conc. (M)	Tempo (min)	Eq. Base	Rend. (%) ^b
1	70	0,3	30	1,1	75
2	80	0,3	30	1,1	82
3	90	0,3	30	1,1	82
4	80	0,6	30	1,1	59
5	80	0,15	30	1,1	83
6	80	0,1	30	1,1	50
7	80	0,3	20	1,1	71
8	80	0,3	40	1,1	90/90/89
9	80	0,3	50	1,1	90
10	80	0,3	40	0,55	83
11	80	0,3	40	2,2	87

^aCondições reacionais: 0,3 mmol de alcino protegido **3b**, volume 2-Me-THF, KOH. ^bRendimento isolado.

Em um primeiro momento, verificou-se a influencia da temperatura para formação do alcino desprotegido **4b**. Observou-se que a diminuição da

temperatura levou a uma diminuição no consumo do alcinol **3b**, possivelmente devido a falta de energia necessária para converter o mesmo em produto (Tabela 5, entrada 1 vs 2). O aumento da temperatura também não mostrou melhorias significativas para o processo, proporcionando o mesmo rendimento obtido para a reação conduzida a 80 °C, não havendo necessidade do aumento da mesma (entrada 3 vs 2).

Verificou-se também a influencia do aumento da concentração do meio reacional. O aumento da concentração no entanto, não se mostrou eficiente, acarretando em um decaimento do rendimento (entrada 4), validando o que já é descrito na literatura que essas reações se processam melhores em meios mais diluídos. Baseado nesse resultado, o comportamento da reação em sistemas mais diluídos foi avaliado (entrada 5), onde a diluição proporcionou uma melhora no rendimento da reação, porém não significativa pelos valores de rendimento já obtidos. O emprego de um meio ainda mais diluído (entrada 6) com uma concentração de 0,1M, levou a uma diminuição ainda maior do rendimento, possivelmente por essa reação estar muito diluída e ser necessário um tempo maior para que se processasse, tendo em vista que a base não é solúvel no meio.

O efeito do tempo reacional também foi avaliado. Através desses testes foi possível evidenciar que a diminuição do tempo reacional de 30 para 20 min, forneceu o produto de interesse **4b** com um menor rendimento (entrada 7). Ao conduzir a reação empregando-se 40 min (entrada 8), foi possível observar um leve aumento no rendimento. Como ainda havia indícios de que nem todo o material de partida havia sido consumido, decidiu-se por aumentar ainda mais o tempo reacional (entrada 9), porém não observou-se nenhuma melhora no rendimento.

A influência do número de equivalentes de base também foi testada. Tanto a diminuição quanto o aumento da quantidade de base utilizada (entradas 9 e 10), não levaram a nenhum acréscimo no rendimento da reação. Nesse sentido, optou-se por manter a quantidade de 1.1 equiv. de KOH. Assim a melhor condição encontra-se descrita na entrada 8, com um rendimento de 90%.

O produto **4b** foi identificado utilizando espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C . Como pode-se observar o espectro de RMN ^1H do alcino desprotegido apresenta dois sinais característicos da substituição em para do anel aromático em 8,20 e 7,64 ppm ($J = 8,0$ Hz), cada um com integral igual a 2. Também apresenta um singlete correspondente ao hidrogênio terminal do alcino em 3,36 ppm.

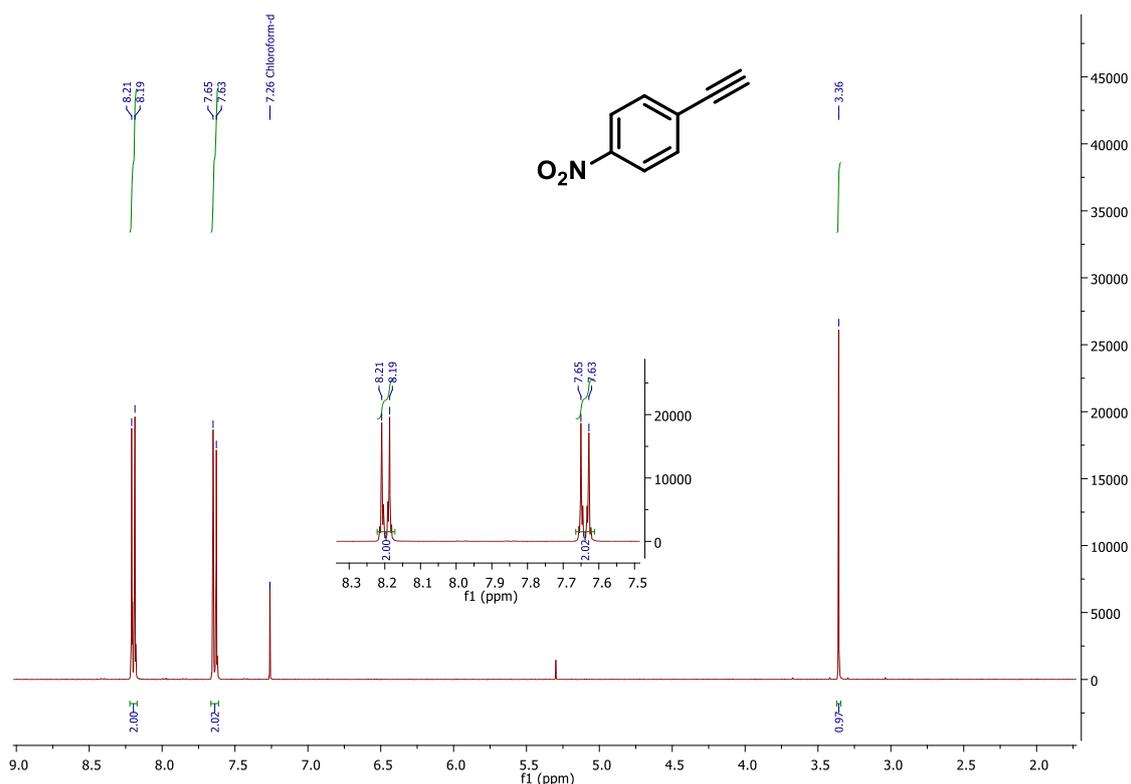


Figura 8: Espectro de RMN ^1H do alcino desprotegido **4b** (CDCl_3 , 400 MHz).

O espectro de RMN de carbono do produto **4b** apresenta 6 sinais correspondentes aos 6 carbonos distintos presentes na molécula: $\delta = 147,5$ correspondente ao carbono ligado ao grupo nitro C1; $\delta = 133,0$ correspondente ao carbono C3 do anel aromático; $\delta = 128,9$ correspondente ao carbono C4 do anel aromático ligado ao alcino; $\delta = 123,6$ correspondente ao carbono C2 do anel aromático; $\delta = 82,3$ correspondente ao carbono C5 interno da tripla ligação e $\delta = 81,6$ que corresponde ao carbono C6 terminal da tripla ligação.

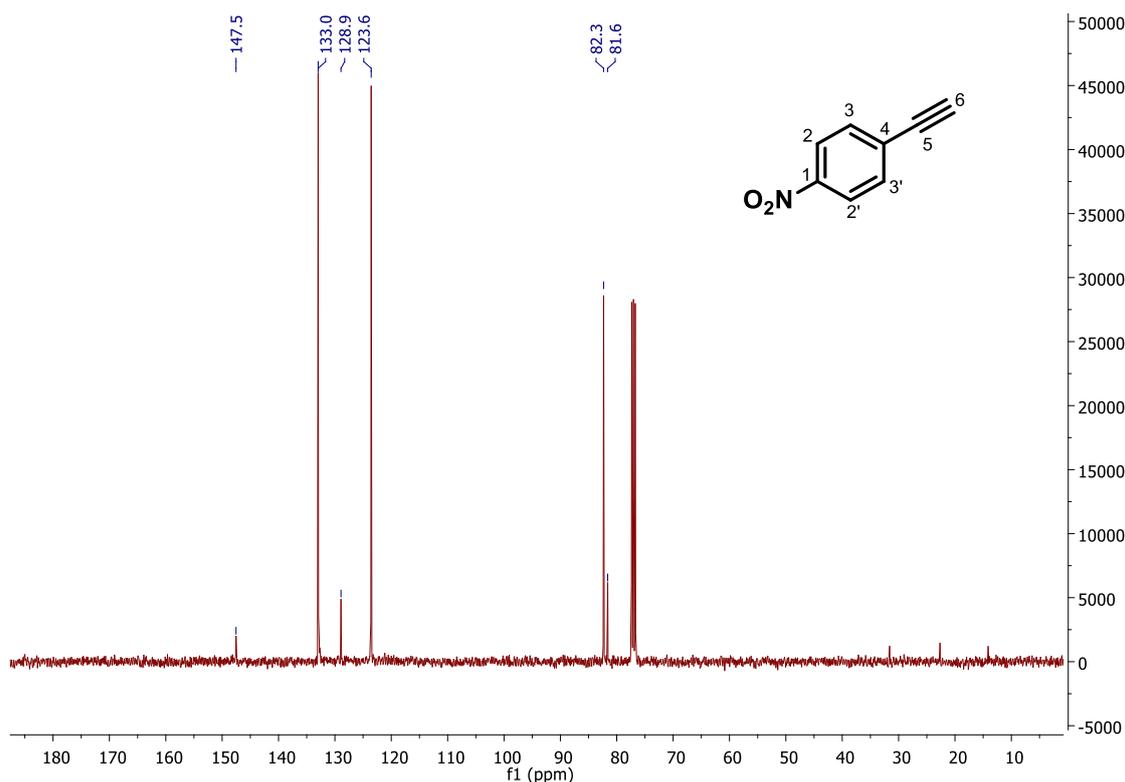
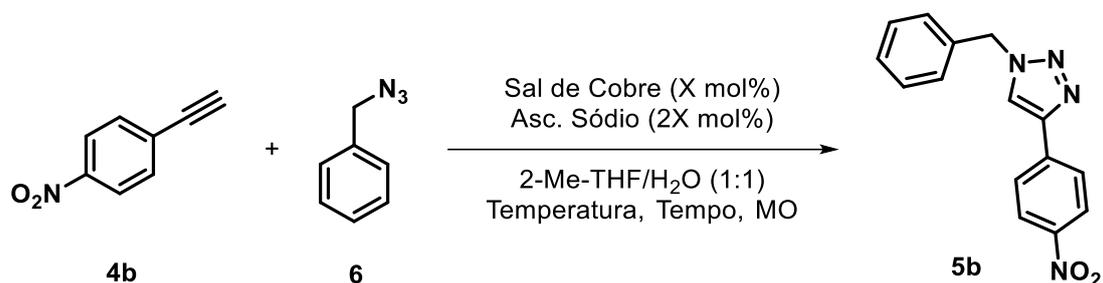


Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C do alcino desprotegido **4b** (CDCl_3 , 101 MHz).

3.3. Reação de cicloadição 1,3-dipolar

Otimizadas as condições da etapa de desproteção para formação dos alcinos terminais e tendo em vista o desenvolvimento de uma metodologia *one-pot* sequencial para a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, tornou-se necessário encontrar uma condição reacional que não afetasse a etapa de cicloadição, pois as condições para a etapa de desproteção já haviam sido estabelecidas (tabela 5, entrada 8). Na literatura existem relatos do uso de uma mistura de THF/água para a síntese de triazóis, além da redução *in situ* de sais de cobre II. Sendo assim, partindo de condições já pré-estabelecidas e descritas por Lopes e colaboradores,³⁷ elegeu-se a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre entre o alcino desprotegido 1-etinil-4-nitrobenzeno **4b** e a benzil azida **6a** como substratos padrão. Como solvente, o THF descrito pelos autores foi substituído pelo 2-Me-THF, solvente esse já utilizado durante a etapa de desproteção. Os resultados desse estudo estão compilados na Tabela 6.

Tabela 6: Otimização da etapa de cicloadição.



Entrada	CuX ^{II}	T (°C)	Tempo (min)	Cat. (mol%)	Rend. (%) ^b
1	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	50	30	10	16
2	CuSO ₄ .5H ₂ O	50	30	10	21
3	CuCl ₂	50	30	10	11
4	CuF ₂	50	30	10	7
5	Cu(ClO ₄) ₂	50	30	10	8
6	CuSO ₄ .5H ₂ O	70	30	10	34
7	CuSO ₄ .5H ₂ O	90	30	10	46
8	CuSO ₄ .5H ₂ O	100	30	10	62
9	CuSO ₄ .5H ₂ O	110	30	10	92
10	CuSO ₄ .5H ₂ O	110	20	10	88
11	CuSO ₄ .5H ₂ O	110	40	10	92
12	CuSO ₄ .5H ₂ O	110	30	5	76
13	CuSO₄.5H₂O	110	30	15	96/94/95

^aCondições reacionais: 0,3 mmol de alcino desprotegido **4b**, 0,3 mmol de benzil azida **3a**, 1 mL de 2-Me-THF, 1 mL de H₂O. ^bRendimento isolado.

A fim de estabelecer o melhor catalisador, a reação de cicloadição foi realizada empregando-se o dobro da quantidade de ascorbato de sódio em relação ao sal de cobre utilizado.³⁷ Dentre os catalisadores de cobre disponíveis comercialmente, o sulfato de cobre pentahidratado forneceu o produto com o melhor rendimento (Tabela 6, entrada 2).

Uma vez que em nenhum dos casos foi observado consumo completo dos materiais de partida, decidiu-se por aumentar a temperatura com o intuito de proporcionar mais energia ao sistema e melhorar o rendimento da reação. Como

pode ser observado, o aumento gradual da temperatura proporcionou resultados positivos, sendo que o melhor rendimento (92%) foi obtido quando a reação foi conduzida a 110 °C (entrada 9).

Em seguida, o tempo reacional também foi avaliado. Através desses testes foi possível evidenciar que a diminuição do tempo reacional de 30 para 20 min, forneceu o produto de interesse **5b** com um leve decréscimo no rendimento (entradas 9 vs 10). O aumento do tempo reacional por sua vez não mostrou nenhum acréscimo para o processo, proporcionando o mesmo rendimento de 92% quando comparado com a reação conduzida com 30 min (entrada 11 vs 9).

Por fim, a carga catalítica foi avaliada. A diminuição da quantidade de catalisador de 10 para 5 mol%, resultou na obtenção do produto de cicloadição **5b** com 76% de rendimento. Novos testes foram então conduzidos empregando-se 15 mol%, e observou-se um pequeno acréscimo no rendimento (entrada 13), sendo essa entrada eleita a melhor condição reacional.

Após a purificação do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído **5b**, o mesmo foi submetido a análise de RMN de ^1H e ^{13}C , sendo observada a formação do produto com base nos sinais.

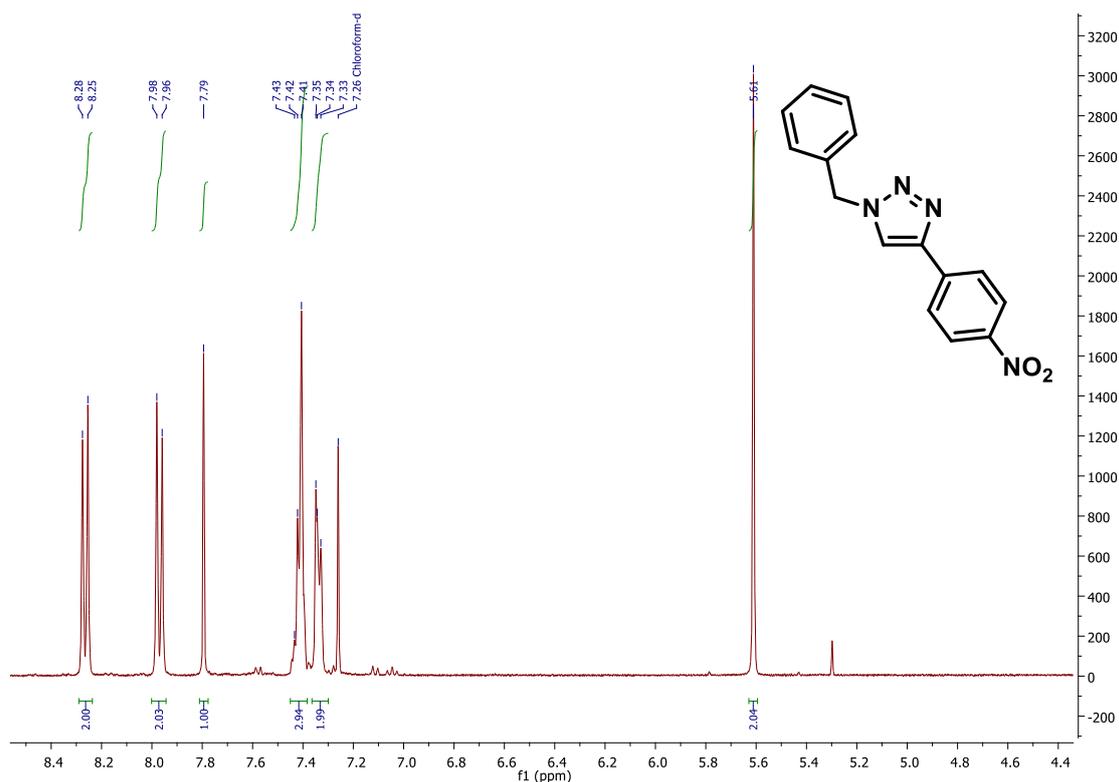


Figura 10: Espectro de RMN de ^1H do produto de cicloadição **5b** (CDCl_3 , 400 MHz).

No espectro de RMN ^1H (Figura 10) observa-se em 8,25 e 7,96 ppm ($J=8,0$ Hz) os dois dubletos referentes aos 4 hidrogênios aromáticos com substituição 1,4. Ainda na região dos aromáticos observa-se um singlete em 7,81 ppm correspondente ao hidrogênio da posição 5 no anel triazólico. Além disso pode-se observar dois multipletos em 7,41 e 7,34 ppm correspondentes aos 5 hidrogênios do anel aromático do grupo benzila. Em 5,61 ppm identifica-se um singlete correspondente aos 2 hidrogênios metilênicos $-\text{CH}_2$ do grupo benzila.

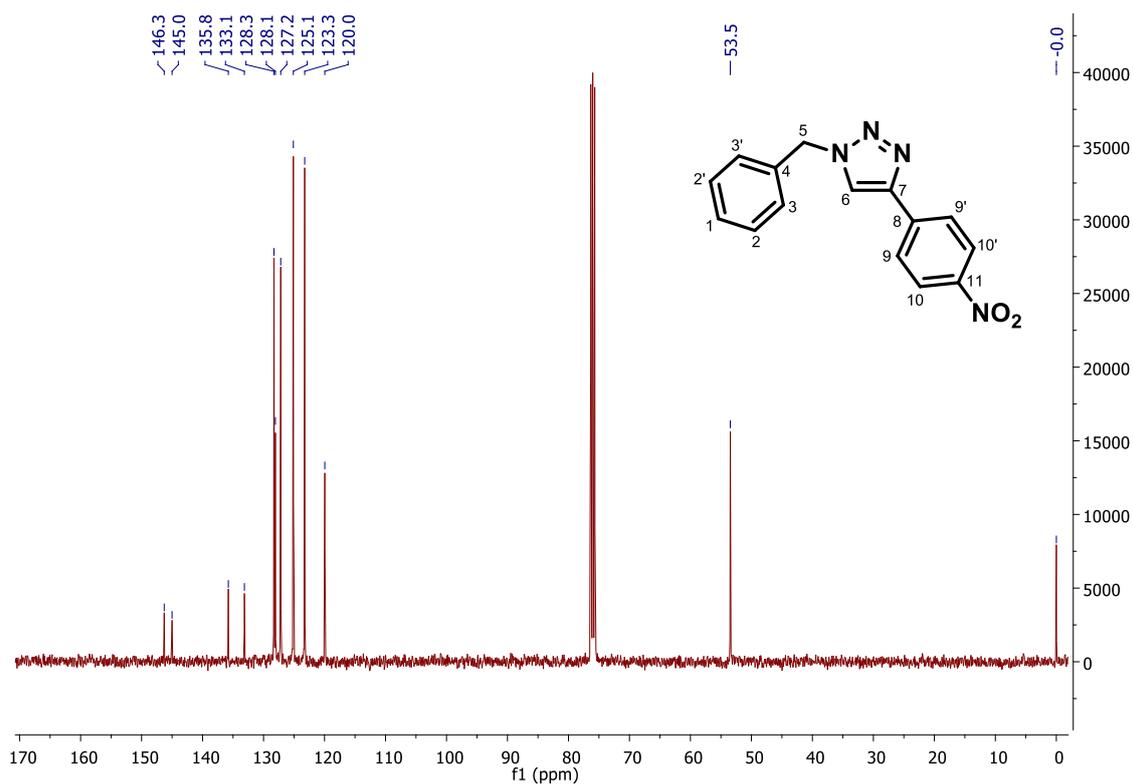


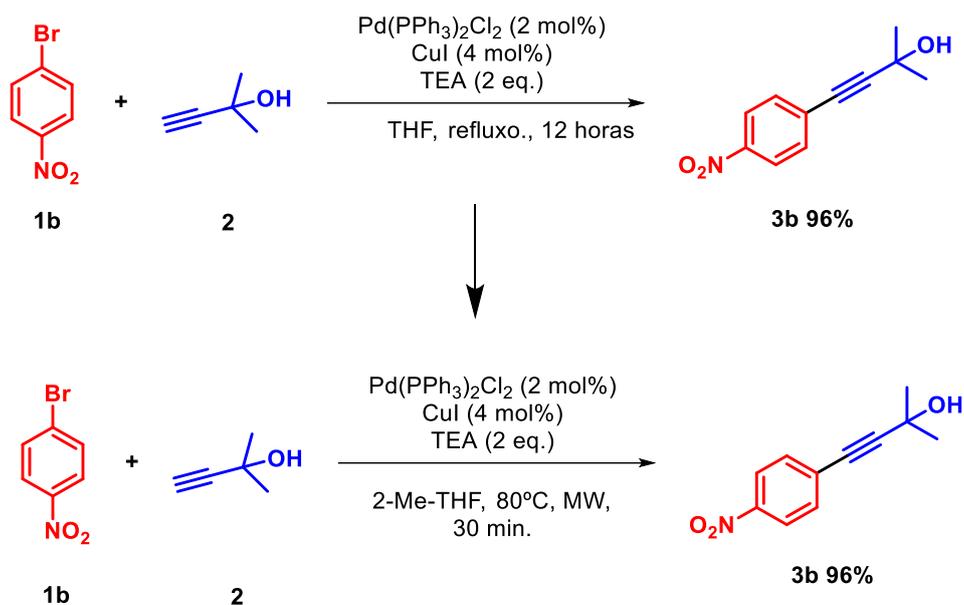
Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C do produto de cicloadição **5b** (CDCl_3 , 101 MHz).

O espectro de RMN de carbono do produto **5b** apresenta 11 sinais correspondentes aos 11 carbonos distintos presentes na molécula, entre eles 10 carbonos aromáticos, apresentados nessa região, e 1 carbono com $\delta = 53,5$ corresponde ao carbono C5 do $-\text{CH}_2$ do grupo benzil.

3.4. Desenvolvimento de uma metodologia sequencial três etapas

Com o intuito de desenvolver uma metodologia *one-pot* para a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, buscou-se na literatura por reações que utilizassem THF para realização do acoplamento de Sonogashira, pois é o solvente mais semelhante ao 2-Me-THF, tanto quanto as características físico-químicas como ao seu ponto de ebulição. Nesse contexto, em 2007, Li e colaboradores⁴⁰ descreveram uma metodologia para a reação de acoplamento de Sonogashira empregando-se brometos de arila como materiais de partida e THF como solvente. As condições reacionais da reação de acoplamento foram então adaptadas para que fosse possível o desenvolvimento de uma metodologia sequencial *one-pot* três etapas. Dentre essas adaptações realizadas destacam-se: o emprego de micro-ondas a fim de que pudessemos diminuir o tempo reacional, bem como a substituição do THF pelo 2-Me-THF. Essa substituição foi de vital importância uma vez que o 2-Me-THF já havia sido selecionado como o melhor solvente para as etapas de desproteção e de cicloadição. As alterações realizadas na metodologia são mostradas no esquema a seguir. Vale ressaltar que o rendimento se manteve o mesmo quando o 2-Me-THF foi utilizado como solvente e a reação foi conduzida sob irradiação de micro-ondas (Esquema 20).

⁴⁰ LI, Y., ZOU, H., GONG, J., XIANG, J., LOU, T., QUAN, J., WANG, G., YANG, Z. *Organic Letters*, 9, 20, 4057, **2007**.

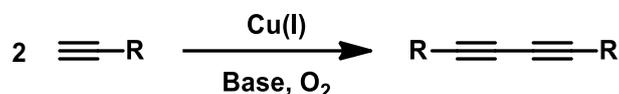


Esquema 20: Alterações realizadas na transposição da metodologia para micro-ondas.

O substrato foi completamente consumido nas condições reacionais descritas, a reação foi extremamente limpa, não ocorrendo a formação de subprodutos e o produto isolado **3b** foi obtido com um rendimento de 96%, semelhante ao descrito na metodologia original selecionada. Esse novo protocolo possibilitou o uso do 4-bromo nitrobenzeno como substrato ao invés do 4-iodo nitrobenzeno. É importante enfatizar que o custo dos brometos é significativamente menor que o dos respectivos iodetos, dessa forma foi possível reduzir também os custos associados com essa etapa de reação, permitindo também levar a um aumento na economia atômica, uma vez que a formação de sais de bromo possuem uma massa menor quando comparado com os seus análogos de iodo. Para que a reação pudesse se processar de maneira mais eficiente foi necessário realizar a desoxigenação do sistema. Devido a menor reatividade dos brometos em relação aos iodetos, a presença de oxigênio e Cu(I) no meio reacional pode levar a produtos de homoacoplamentos descritos por Glaser (Esquema 21).⁴¹ O acoplamento de Glaser é uma reação entre dois alcinos terminais. Mecanicamente, a reação é semelhante à reação de

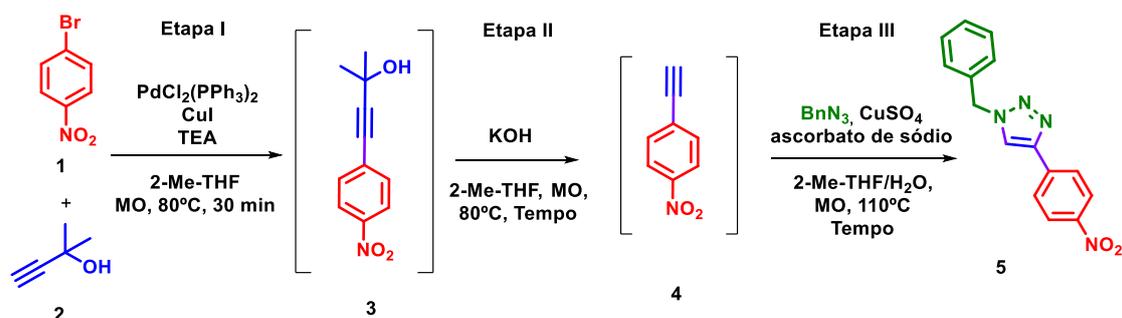
⁴¹ SU, L., DONG, J., LIU, L., SUN, M., QIU, R., ZHOU, Y., YIN, S-F. *J. Am. Chem. Soc.*, 138, 12348, 2016.

Eglinton;⁴² a diferença é o uso de cobre catalítico (I), que é reoxidado durante o ciclo catalítico pelo oxigênio presente no meio reacional.



Esquema 21: Reação de homoacoplamento de Glaser.

Visando a minimização de resíduos oriundo das etapas de isolamento e purificação, o foco das reações *one-pot* é realizar várias etapas reacionais em um único frasco, não havendo a necessidade de isolar os intermediários de cada etapa, apenas o produto final. Assim, após o término do estudo referente a otimização das condições reacionais envolvidas em cada uma das três etapas separadamente, foi dado início a otimização do processo *one-pot* três etapas, com o objetivo de desenvolver uma metodologia *one-pot* para a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos tendo como material de partida haletos arílicos e o MEBINOL (Esquema 22).



Esquema 22: Metodologia *one-pot* três etapas para a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.

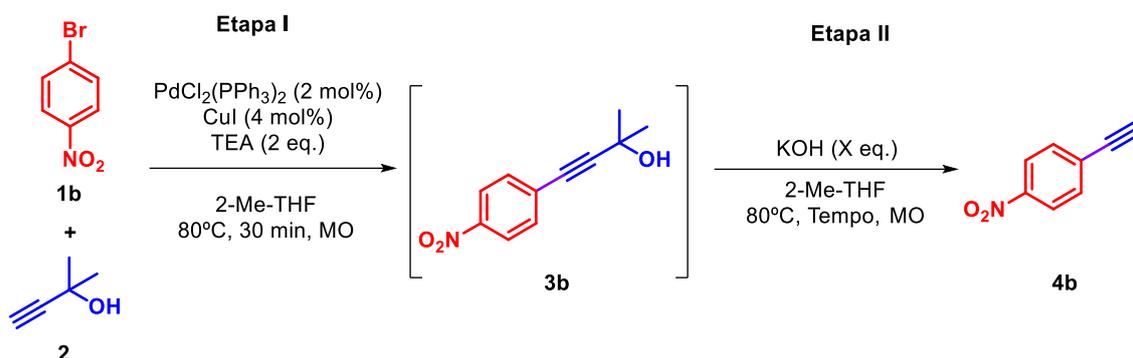
Esse estudo teve como objetivo unificar as três etapas reacionais distintas, como é mostrado no esquema 22. A etapa I consistiu de um

⁴² ORGANIC CHEMISTRY PORTAL. Disponível em: <<https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/eglinton-reaction.shtml>>. Acesso em 31 de outubro de 2019.

acoplamento de Sonogashira, realizado em micro-ondas a 80°C por 30 min, utilizando como solvente 1 mL de 2-Me-THF seco e desoxigenado. O progresso da reação foi acompanhado por TLC, ao se observar o consumo completo dos substratos e a conseqüente formação dos produtos, deu-se início a etapa II, que tem por objetivo a obtenção dos correspondentes alcinos terminais através de uma reação de desproteção em meio básico. A formação dos alcinos terminais também foi acompanhada por TLC, e ao final dessa etapa, foi adicionado a benzil azida, sulfato de cobre pentahidrato, ascorbato de sódio e água para que a reação de cicloadição catalisada por cobre (I) pudesse se processar.

Para que essas três etapas reacionais pudessem ser combinadas através de uma metodologia sequencial, foi necessário realizar uma divisão e estudar o comportamento dos processos em blocos. Primeiramente estudou-se a possibilidade de unir as etapas I e II. Para esse estudo elegeu-se a reação de acoplamento de Sonogashira entre o 4-nitrobromobenzeno **1b** e o MEBINOL **2** como sistema padrão. Em um tubo de micro-ondas de 10 mL foi então inicialmente conduzida a reação de acoplamento de Sonogashira como descrito anteriormente (Esquema 20). O consumo dos substratos de partida e formação do produto de interesse foi acompanhada através da cromatografia em camada delgada. Finalizada a etapa I, foi dado início a otimização da etapa II através da adição de KOH a mistura reacional. Nessa etapa foi necessária uma reavaliação do número de equivalentes de KOH, concentração e tempo reacional (Tabela 7).

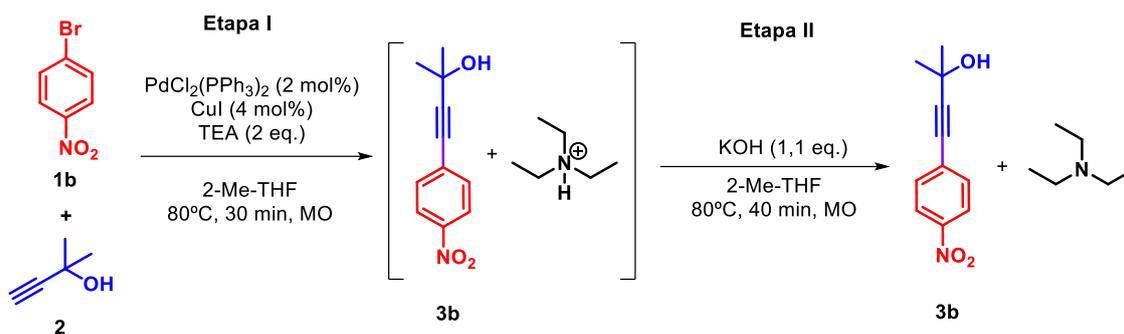
Tabela 7: Otimização reação *one-pot* duas etapas para a síntese dos alcinos terminais.



Entrada	Eq. Base	Conc. (M)	Tempo (min)	Rend. (%) ^b
1	1,1	0,3	40	NR
2	3	0,3	40	traços
3	4	0,3	40	16
4	5	0,3	40	42
5	6	0,3	40	26
6	5	0,15	40	55
7	5	0,1	40	73
8	5	0,075	40	83
9	5	0,075	50	86

^aCondições reacionais: Etapa I: 0,3 mmol de 4-bromonitrobenzeno **1b**, 0,3 mmol de MEBINOL **2**, 1 mL de 2-Me-THF, 2 mol% PdCl₂(PPh₃)₂, 4 mol% CuI, 2 eq. trietilamina, MO a 80°C, 30 min. Etapa II: KOH, 2-Me-THF. ^bRendimento isolado.

O emprego da condição reacional otimizada utilizada para a reação de desproteção dos alcinos internos não levou a formação do produto. Após o término da reação foi observado que o material de partida **3b** (alcino interno) não havia sido consumido, possivelmente devido a presença do ácido conjugado oriundo da amina proveniente da etapa de acoplamento de Sonogashira. Esse resultado sugere que possivelmente toda a base adicionada (KOH) foi consumida pelo ácido presente, não havendo assim mais KOH disponível para que a reação se processa-se (esquema 23).



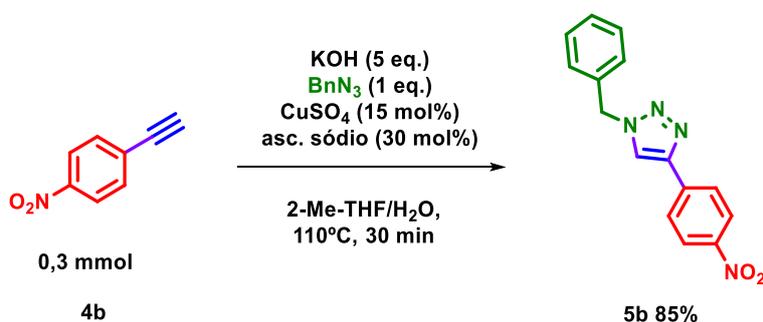
Esquema 23. Formação e consumo do ácido conjugado proveniente da Etapa I.

Desse modo optou-se por aumentar o número de equivalentes de KOH (entrada 2) no intuito de neutralizar o cloridrato de amina. Entretanto o emprego de 3 equiv. levou a formação de apenas traços do produto desprotegido. Trabalhos descritos na literatura relatam que esse tipo de reação *one-pot* proveniente de uma etapa de acoplamento de Sonogashira seguida da reação de desproteção, necessita de uma quantidade maior de base, bem como a reação de desproteção se processa melhor em sistemas mais diluídos. Sendo assim, optou-se por aumentar a quantidade de base a fim de ter uma maior disponibilidade da mesma presente no meio reacional, além da adição de um volume maior de solvente para que o meio reacional se tornasse mais diluído. Portanto para determinar a quantidade ideal de KOH, duas novas proporções foram testadas. O aumento da quantidade de base de 4 e 5 equiv., resultou na obtenção do produto de desproteção **4b** com 16 e 42 % de rendimento (entradas 3 e 4). Contudo quando empregou-se 6 equiv. de base o rendimento da reação apresentou um decréscimo significativo (entrada 5). Com base nesses dados, fica evidente que 5 equiv. de KOH seria a quantidade ideal a ser utilizada na elaboração do próximo estudo.

O emprego de condições reacionais mais diluídas (entradas 6-8) favoreceu o aumento do rendimento, sendo que o rendimento máximo obtido foi de 83% quando empregou-se uma concentração igual a 0,075 M. Como observado nas entradas 6-8, nos sistemas onde existe a presença de materiais provenientes de outras reações a diluição foi indispensável, o que não se mostrou necessário quando a reação se processava partindo dos substratos

isolados, como já demonstrado anteriormente durante a etapa de desproteção (Tabela 5, entradas 5 e 6). O efeito do tempo reacional foi então avaliado empregando-se 5 equiv. de KOH e $c = 0,075$ M. Através desse teste foi possível evidenciar que o aumento do tempo reacional de 40 para 50 min, forneceu o produto de interesse **4b** com o mesmo rendimento (entrada 9). Sendo assim, a entrada 8 foi dada como a melhor condição para essa reação, tendo em vista que o rendimento da entrada 9 está dentro do erro experimental, não sendo necessário manter a reação por um maior tempo reacional.

Finalizada a otimização da reação *one-pot* para a obtenção do alcino terminal através das etapas sequenciais I e II de reação, foi possível obter o alcino desprotegido **4b** com um rendimento de 83% sem a necessidade de isolar e purificar o produto de acoplamento de Sonogashira. Tendo em vista o bom rendimento obtido para as duas etapas sequenciais anteriores (I e II), estendeu-se os estudos para que fosse possível o desenvolvimento de uma metodologia *one-pot* para a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos. Para alcançar tal objetivo, foi necessário avaliar o efeito que os 5 equiv. de KOH utilizados durante a reação de desproteção (etapa II) poderiam provocar durante a reação de cicloadição (etapa III). Para realização desse teste empregou-se como substratos modelos o alcino desprotegido **4b** e a benzil azida **6**, bem como as condições reacionais já otimizadas para a reação de cicloadição (etapa III). A essa mistura reacional foi então adicionado 5 equiv de KOH (Esquema 24).

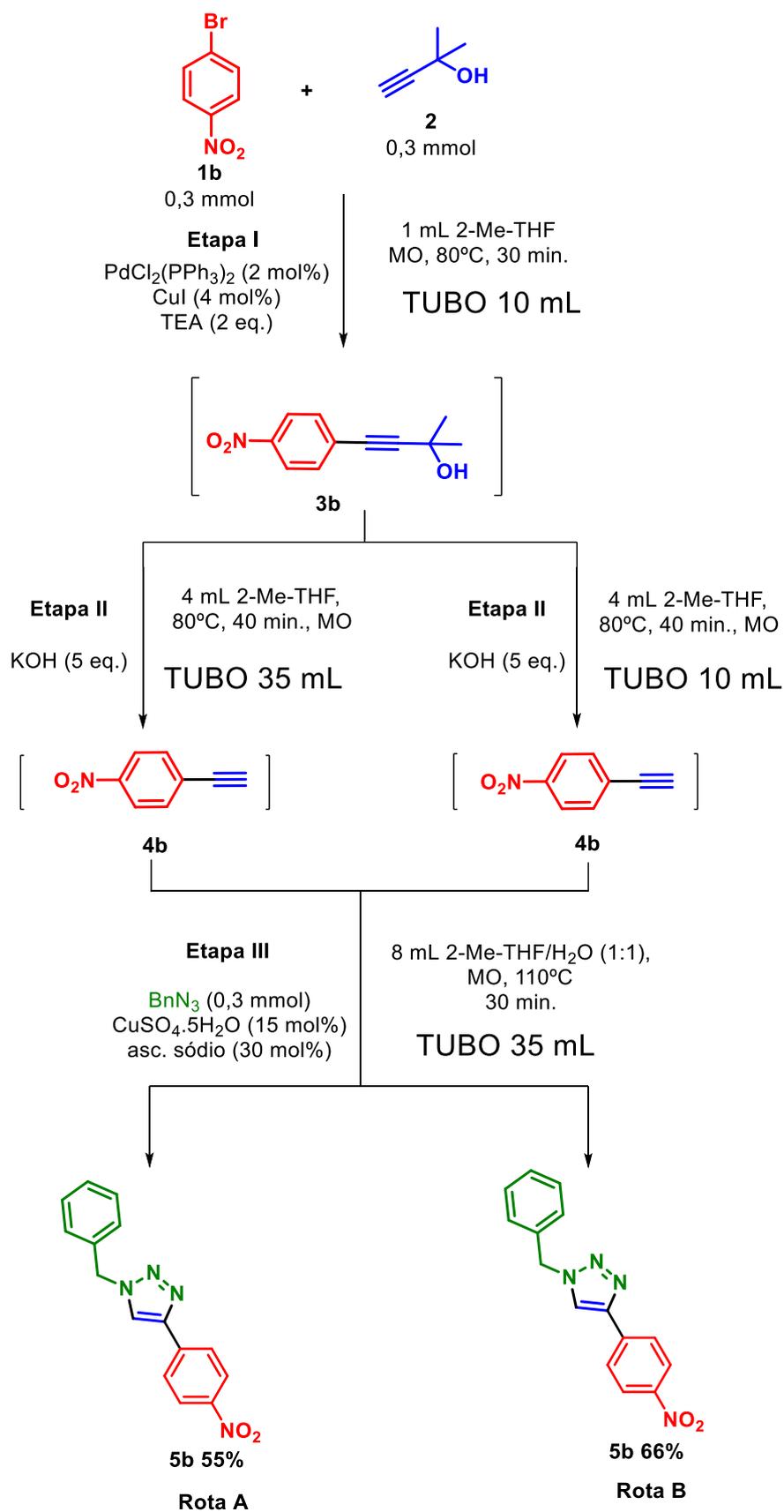


Esquema 24: Estudo da influência da base na reação de cicloadição.

Após a purificação o produto **5b** foi obtido com um rendimento de 85%. A partir desse resultado pôde-se inferir que o hidróxido de potássio presente no meio reacional não interferiu significativamente na reação de cicloadição, tendo em vista que o rendimento anterior obtido na ausência de base foi de 96% (Tabela 6, Entrada 13).

É importante mencionar que ambas as etapas I e II foram conduzidas em um tubo de micro-ondas de 10 mL para a otimização da reação *one-pot* duas etapas (Acoplamento de Sonogashira/desproteção). A metodologia original selecionada para a obtenção dos 1,2,3-triazóis faz uso de uma mistura de 1:1 (H₂O/solvente orgânico). Nesse sentido, seria necessário adicionar 4 mL de H₂O totalizando um volume de 8 mL. Contudo, o tubo de micro-ondas de 10 mL não suporta esse volume total de solvente, sendo assim, foi preciso transferir a mistura reacional e conduzir a terceira etapa (Reação de Cicloadição) no tubo de 35 mL.

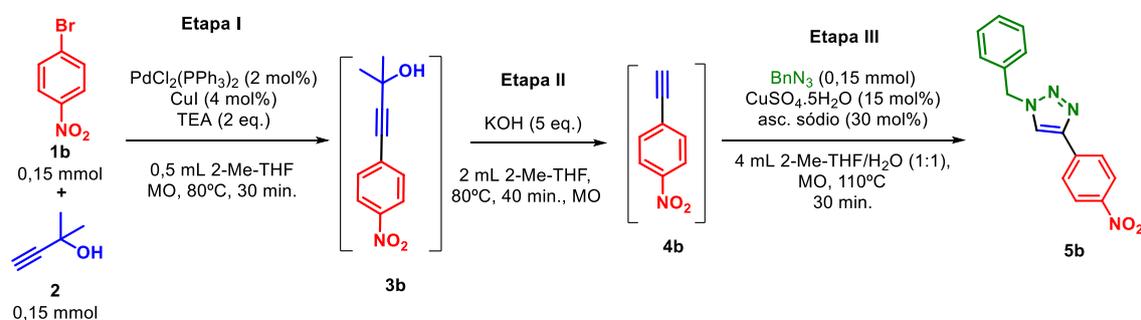
Diante dos resultados obtidos, foi dado início aos estudos para a síntese sequencial três etapas. Os resultados estão apresentados no Esquema 25 a seguir:



Esquema 25: Otimização do protocolo sequencial três etapas para a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.

Foram selecionadas duas rotas de síntese (Rota A e B) para poder realizar a reação sequencial três etapas: Na rota A, a etapa I foi realizada no tubo de 10 mL, e na etapa II, como existe a necessidade de adição de mais solvente, o mesmo foi utilizado para lavar o tubo e transferir a reação para o tubo maior. As etapas II e III foram então realizadas no tubo de 35 mL. No entanto, quando a etapa de desproteção (etapa II) foi conduzida no tubo de maior volume (35 mL), observou-se uma desproteção incompleta, uma vez que restava ainda muito alcinol **3b** que não havia sido completamente convertido no respectivo alcino terminal **4b**, e como consequência, foi obtido apenas 55 % de rendimento global para a rota A. A rota B se processou de uma maneira semelhante, porém, a reação de desproteção (etapa II) foi conduzida no tubo de 10 mL, como já havia sido realizado previamente durante a etapa de otimização das etapas I e II. Em seguida, a reação foi transferida para o tubo maior com auxílio de 0,5 mL de 2-Me-THF. Após o término da etapa III, foi possível obter um rendimento global de 66%.

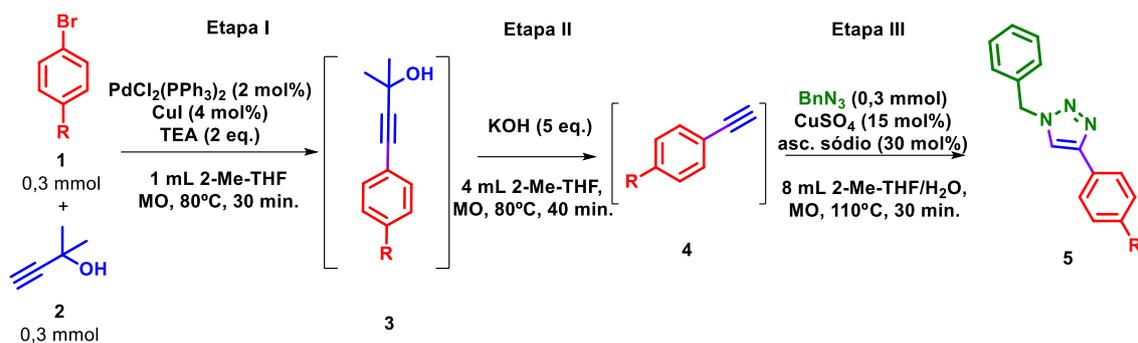
Como o objetivo inicial da presente dissertação era o desenvolvimento de um protocolo *one-pot* para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos, e como a melhor condição encontrada demandava a transferência do meio reacional de um tubo para o outro, o termo *one-pot* não poderia mais ser empregado. Assim sendo, verificou-se a possibilidade de conduzir a reação em uma menor escala reacional, a fim de permitir que as três etapas pudessem ser realizadas no tubo de 10 mL. A escala da reação foi então reduzida pela metade, para que assim as três etapas pudessem ser conduzidas no mesmo frasco reacional de 10 mL (Esquema 26).



Esquema 26. Diminuição da escala reacional a fim de realizar as três etapas reacionais no tubo de 10 mL.

Nessas condições reacionais, a reação de acoplamento de Sonogashira (Etapa I) se processou sem maiores problemas. Contudo, a etapa de desproteção (Etapa II) não se processou de forma eficiente, possivelmente devido ao menor volume ocupado pelos reagentes no frasco nas mesmas condições reacionais. O aumento do tempo reacional não resultou em nenhum acréscimo no rendimento, e como consequência ao se realizar a etapa III, o rendimento final se mostrou muito inferior quando todas as etapas se processaram no tubo de 10 mL com a diminuição da escala. Outra maneira de tentar contornar esse problema foi a utilização do tubo de 35 mL desde a etapa I, porém, como o volume interno do tubo é muito grande, o volume de solvente empregado se tornou muito pequeno e a etapa de acoplamento de Sonogashira não se processou de maneira eficiente, sendo difícil de dar continuidade ao processo. Com base nesses resultados, podemos verificar que a limitação do método foi devido provavelmente a não termos um frasco intermediário, apenas de 10 e 35 mL, pois assim, não havia como encontrar um meio termo onde a reação pudesse se processar de maneira eficiente sem a necessidade da troca dos tubos.

Sendo assim, a partir dos resultados obtidos para a etapa III, foi possível finalizar o processo de otimização da nova rota sintética sequencial três etapas para obtenção dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos. As condições reacionais de cada uma das etapas são mostradas no esquema 27. Vale ressaltar que nesse caso, as etapas I e II foram realizadas no tubo de 10 mL e a etapa III no tubo de micro-ondas de 35 mL. A transferência da etapa II para a etapa III foi realizada com 0,5 mL de 2-Me-THF.



Etapas I e II realizadas no tubo de 10 mL, etapa III realizada no tubo de 35 mL

Esquema 27: Condições otimizadas para reação sequencial três etapas envolvida na obtenção dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.

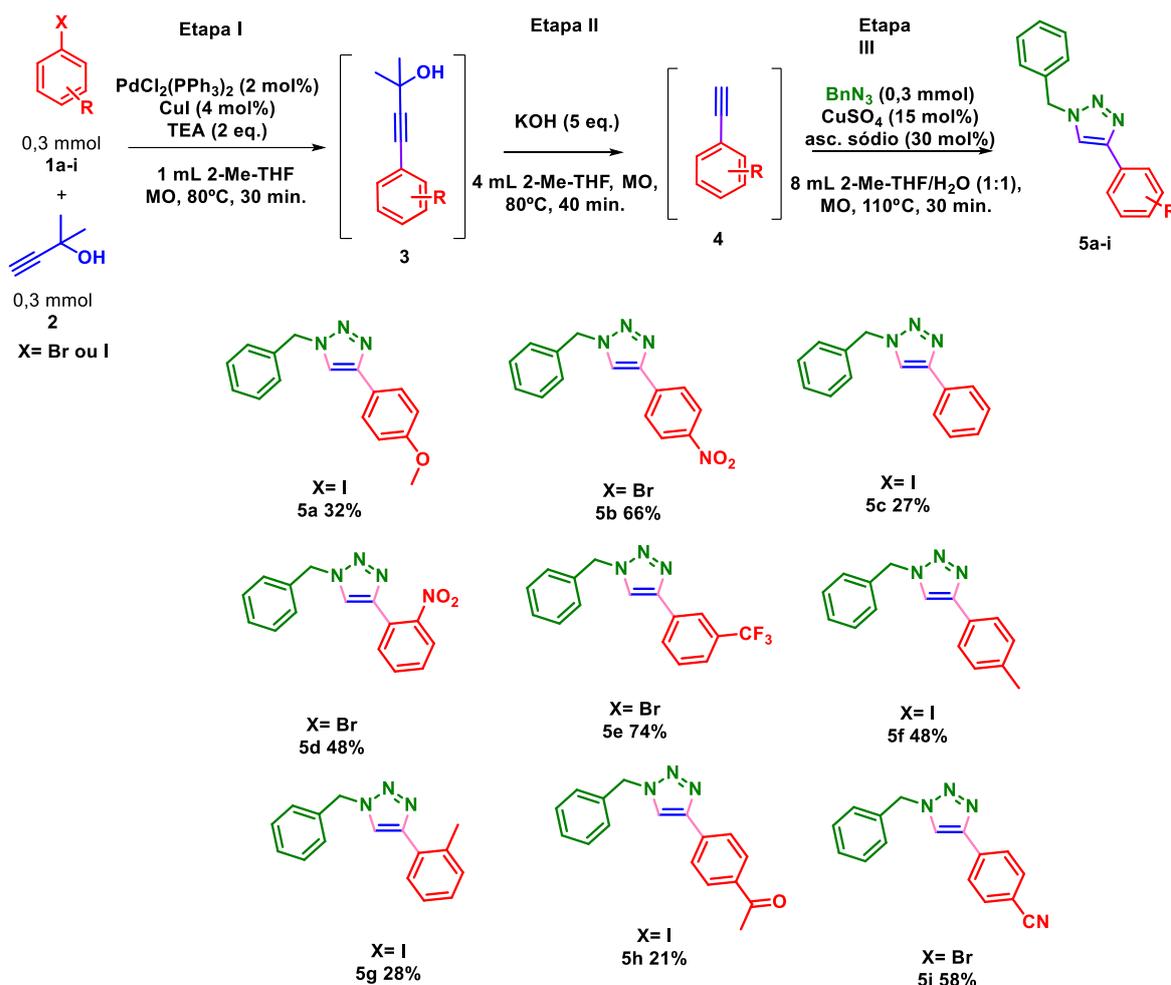
Finalizada a etapa de otimização para o protocolo sequencial 3 etapas, restava ainda verificar a abrangência e as limitações da mesma frente ao efeito eletrônico e estérico dos diferentes grupos funcionais presentes nos haletos de arila e nas azidas. Para isso, foi realizada a elaboração do escopo reacional.

A presente metodologia foi testada para a preparação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos partindo-se de diferentes haletos aromáticos (Esquema 28). Nesse caso, para alguns substratos houve a necessidade de realizar algumas alterações no procedimento experimental. O acoplamento de Sonogashira (Etapa I), é favorecido quando são utilizados haletos aromáticos contendo grupos fortemente retiradores de elétrons, como no caso do grupo nitro que foi utilizado durante a otimização. Assim, para os brometos de arila contendo os substituintes CN e CF_3 não houve a necessidade de se alterar as condições reacionais, porém, quando se utilizou brometos de arila contendo grupos doadores de densidade eletrônica, como nos exemplos **5a**, **5f** e **5g**, a Etapa I não se processou de forma completa. Este comportamento levou a uma diminuição do escopo da metodologia, e demonstra que nesta reação existe a influência direta da força de ligação C-X (X = haleto). Para a introdução de grupamentos doadores foi então necessário utilizar os respectivos iodetos de arila. O emprego dos iodetos de arila levou a resultados satisfatórios permitindo a conversão completa de todos os substratos utilizados durante o acoplamento de Sonogashira.

Contudo, quando os alcinos protegidos contendo grupos doadores (**3a**, **3f** e **3g**) foram submetidos as mesmas condições experimentais otimizadas para a desproteção do substrato padrão o 2-metil-4-(4-nitrofenil)but-3-in-2-ol **3b** não foi possível repetir o mesmo desempenho. Para esses casos foi necessário a utilização de uma temperatura maior para que a etapa de desproteção se processa-se efetivamente. Ao conduzirmos essas reações a 120°C, foi possível observar a formação dos correspondentes produtos de desproteção.

Dessa forma pode-se observar no escopo que os grupos retiradores proporcionaram a obtenção de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos com rendimentos elevados, como no caso do CN e do CF₃ (56% e 74%). Contudo, quando foram empregados haletos de arila contendo grupos doadores, a presente metodologia adaptada não se mostrou muito eficaz para os mesmos, fornecendo os 1,2,3-triazóis em rendimentos na faixa de 28-48%. Observou-se também que os efeitos estéricos dos grupos oriundos do haleto de arila também influenciaram no rendimento do produto final. Nesse sentido os 1,2,3-triazóis contendo substituintes na posição *para* do anel aromático foram obtidos com rendimentos superiores quando comparados com seus análogos contendo grupos na posição *orto* (**5b** vs **5d** e **5f** vs **5g**).

Os exemplos sintetizados podem ser observados no Esquema 28:



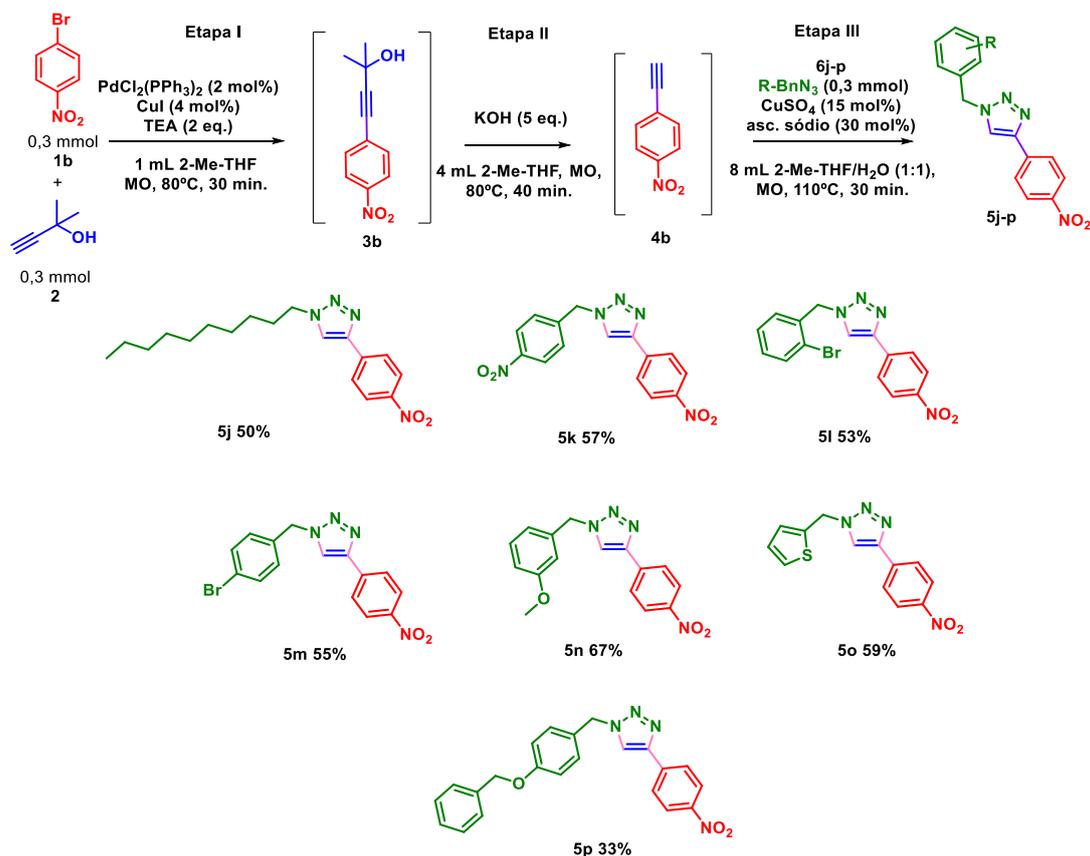
Esquema 28: Escopo da preparação dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos partindo de diferentes haletos de arila.

A presente metodologia também foi estendida para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos utilizando-se diferentes azidas. Para essas reações, empregou-se como materiais de partida o MEBINOL 2 e o *p*-nitrobromobenzeno. As azidas foram todas sintetizadas por uma reação de substituição nucleofílica alifática utilizando-se os brometos e cloretos benzílicos como materiais de partida.

Conforme observado no Esquema 29, diversas azidas benzílicas contendo grupos doadores e retiradores de elétrons foram avaliadas na síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos. Através da análise dos resultados obtidos, verificou-se que a metodologia sequencial foi pouco suscetível a efeitos eletrônicos uma vez que todos os rendimentos obtidos para as azidas benzílicas

com substituintes doadores e retiradores se mantiveram muito próximos uns dos outros. Analisando-se os resultados obtidos para as azidas benzílicas, possuindo substituintes na posição *para*, verificou-se que os mesmos apresentaram resultados similares aos obtidos com o emprego de azidas benzílicas com substituintes na posição *orto* (Esquema 29, compostos **5l** vs **5m**).

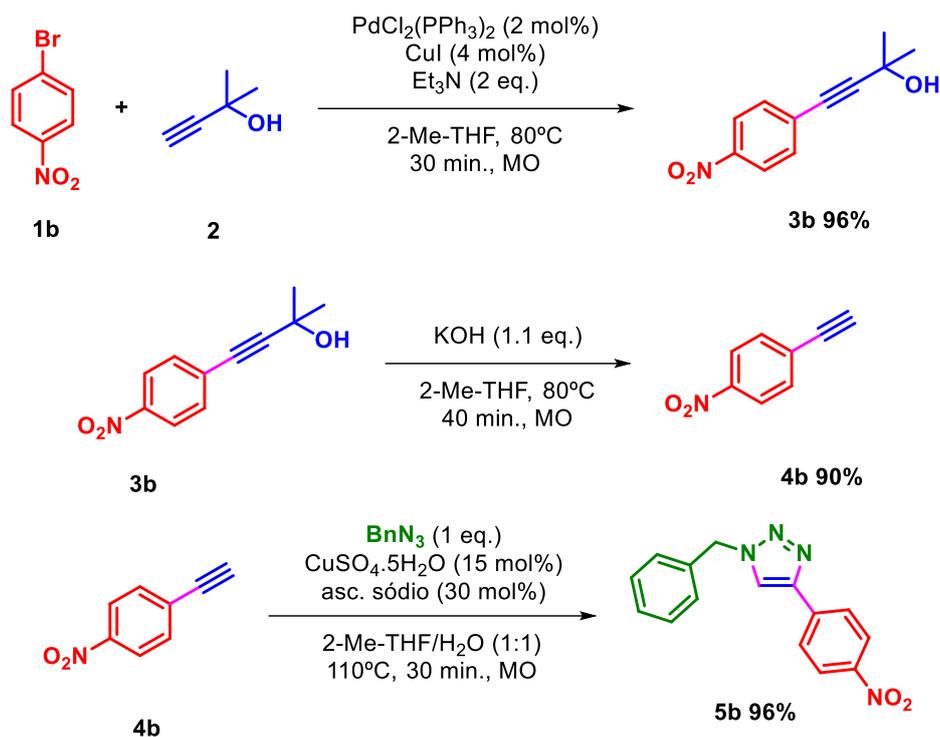
A metodologia também foi estendida para a preparação de triazóis funcionalizados, partindo-se de azidas alquílicas contendo um anel tiofênico e uma cadeia alquílica contendo 10 átomos de carbono. Aplicando-se a mesma metodologia foi possível obter os produtos **5j** e **5o** em bons rendimentos para as três etapas reacionais realizadas. O menor rendimento para essa série foi obtido quando a azida benzílica empregada possuía um éter benzílico na posição *para* (composto **5p**).



Esquema 29: Escopo de preparação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos com diferentes azidas.

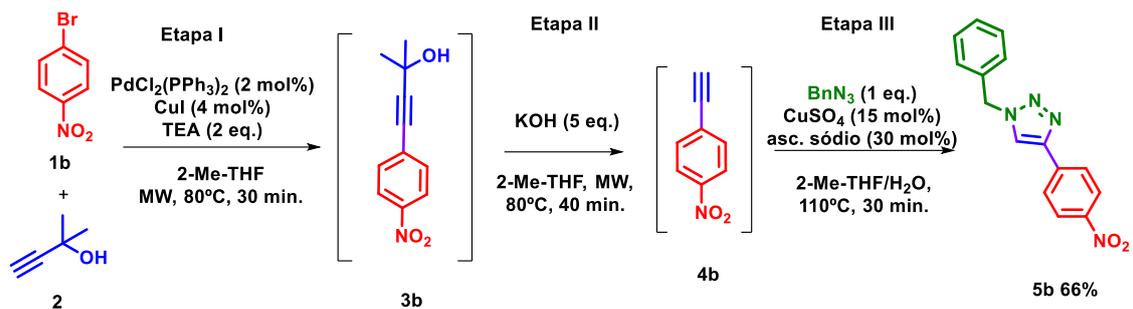
Diferentes métricas tem sido empregadas com o intuito de comparar a eficiência e a sustentabilidade de duas rotas sintéticas, dentre essas destacam-

se o rendimento global. Após a finalização do escopo reacional, o 1,2,3-triazol **5b** foi preparado através de uma rota sintética, na qual os intermediários **3b** e **4b** foram submetidos a um processo de purificação por coluna cromatográfica (Esquema 30). Com base nos rendimentos obtidos para cada uma das três etapas isoladas, foi possível calcular o rendimento global. As 3 etapas isoladas apresentaram um rendimento global de 83%.



Esquema 30: Rendimentos das três etapas reacionais isoladas.

Por outro lado, a metodologia sequencial três etapas desenvolvida nesse trabalho proporcionou a obtenção do mesmo derivado triazólico **5b** com 66 % de rendimento global.



Esquema 31: Rendimento global da reação sequencial três etapas.

Comparando os rendimentos globais, há uma perda de 17% no rendimento, o que seria uma quantidade significativa se comparados apenas os rendimentos globais. Porém, ao se levar em consideração que não existe a necessidade de purificação de nenhum dos dois intermediários formados, e que a reação se processa sem maiores problemas nas condições apresentadas, pode-se afirmar que o ganho no tempo gasto para realização das purificações dos intermediários e na redução da geração de resíduos são fatores que tornam a metodologia eficiente, mesmo tendo uma perda no rendimento global.

4. Conclusões

Considerando-se os objetivos propostos para o trabalho, e analisando os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações:

Uma nova abordagem para a desproteção dos derivados do MEBINOL e formação de alcinos terminais foi desenvolvida, essas reações foram conduzidas sob irradiação de micro-ondas, o que possibilitou uma diminuição drástica do tempo reacional quando comparada com as metodologias já descritas na literatura.

Um novo protocolo sequencial três etapas (Acoplamento de Sonogashira/desproteção/cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu^+) foi desenvolvido para a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos empregando-se irradiação de micro-ondas. É importante ressaltar que por uma limitação imposta pelo tamanho dos frascos reacionais disponíveis para as reações sob irradiação de micro-ondas, não foi possível o desenvolvimento de um protocolo *one-pot* como havia sido proposto inicialmente. O presente protocolo sequencial três etapas evitou o isolamento dos intermediários, o que permitiu um ganho de tempo, uma economia de insumos, bem como permitiu a redução dos resíduos gerados oriundos das etapas de isolamento e purificação. Realizado o escopo variando-se tanto as azidas quanto os haletos, pôde-se verificar as limitações da metodologia apresentada. Como já dito, a mesma se mostra bastante eficiente quando foram empregados haletos de arila contendo grupos retiradores de densidade eletrônica, porém, apresentou certa limitação quando haletos de arila contendo grupos doadores de densidade eletrônica foram utilizados.

Cabe destacar que o novo protocolo sequencial três etapas para a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos, pode ser considerado uma abordagem mais sustentável, uma vez que além de levar a uma menor geração de resíduos, possibilitou a formação dos triazóis em rendimentos globais próximos aos obtidos para a síntese em multietapas nas quais todos os intermediários foram devidamente isolados e purificados.

5. Referências bibliográficas

1. GILMAM, A. G.; RALL, T.W.; NIES, A. S.; TAYLOR, P.; GOODMAN & GILMAN. "As Bases Farmacológicas da Terapêutica", 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, **1991**.
2. GRIMMETT, M. R.; BARTON, D.; OLLIS, D. Pergamon Press: UK, 357, **1979**.
3. CHEN, Y.; NIE, G.; ZHANG, Q.; MA, S.; LI, H.; HU, Q. *Org. Lett.* 17, 1118, **2015**.
4. SINGH, M. S.; CHOWDHURY, S.; KOLEY, S. *Tetrahedron*. 72, 1603, **2016**.
5. DIAS, C. S. Síntese de 1,2,3-Triazóis 1,4,5-Trissubstituídos via Catálise Heterogênea Empregando Reações em Micro-ondas e Fluxo contínuo. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, **2018**. Tese de doutorado, 6 p.
6. HOUK, K. N. *Acc. Chem. Res.*, 8, 11, 361, **1975**.
7. FERREIRA, S. B. Síntese e atividades farmacológicas de novos 1,2,3-triazóis glicoconjugados e naftoquinonas. Rio de Janeiro: UFRJ/ IQ, **2008**, Tese de Doutorado.
8. "Applications of Click Chemistry", *Chem. Soc. Rev.*, 39, 1221, **2010**.
9. ROSTOVTSSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 2596, **2002**.
10. KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, 2004, **2001**.
11. FREITAS, L. B. O. et al. *Quím. Nova*, 34, 10, 1791, **2010**.
12. ROSTOVTEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 2596, **2002**.
13. RODIONOV, V. O.; FOKIN, V. V.; FINN, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 21, **2005**.
14. WORREL, B. T. et al. *Science*, **340**, 457, **2013**.
15. FERREIRA, V. F.; DA ROCHA, D. R.; DA SILVA, F. C. *Rev. Virtual Quim.*, 6, 85, **2014**.
16. ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. Green chemistry: theory and practice. Oxford, **1998**.

17. MOSES, J. E.; MOORHOUSE, A. D.; BARRAL, K. *Org. Lett.*, 9, 1809, **2007**.
18. DE IA HOZ, A.; DÍAZ-ORTIZ, Á.; MORENO, A. *Chem. Soc. Rev.*, 34, 164, **2005**.
19. MOSELEY, J. D.; LENDEN, P.; LOCKWOOD, M.; RUDA, K.; SHERLOCK, J.; THOMSON, A. D.; GILDAY, J. P. *Org. Process Res. Dev.*, 12, 30, **2008**.
20. SANSEVERINO, A. M. *Quim. Nova.*, 25, 660, **2002**.
21. (a) KAPPE, C. O.; PIEBER, B.; DALLINGER, D. *Angew. Chem. Int.*, 52, 1088, **2013**. (b) KAPPE, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 6250, **2004**.
22. GIGUERE, R. J.; BRAY, T. L.; DUNCAN, S. M.; MAJETICH, G. *Tetrahedron Lett.*, 27, 4945, **1986**.
23. HAYASHI, Y. *Chem. Sci.*, 7, 866, **2016**.
24. MAYER, L.; KOHLBECHER, R.; MULLER, T. J. J. *Chem. Eur. J.*, 26, 1–6, **2020**.
25. TIETZE, L. F. *Chem. Rev.*, 96, 115, **1996**.
26. ISHIKAWA, H.; SUZUKI, T.; HAYASHI, Y. *Angew. Chem. Int.* 48, 1304, **2009**.
27. LÖRINCZ, K.; NOVÁK, Z. *Synthesis*, 20, 3527, **2009**.
28. FRISCOURT, F.; BOONS, G-J. *Organic Letters*, 12, 4936, **2010**.
29. (a) CHASSAING, S.; KUMARRAJA, M.; SIDO, A. S. S.; PALE, P.; SOMMER, J. *Org. Lett.*, 9, 883, **2007**. (b) XIE, J.; SETO, C. T. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 458, **2007**. (c) PARDIN, C.; ROY, I.; LUBELL, W. D.; KEILLOR, J. W. *Chem. Biol. Drug Des.*, 72, 189, **2008**.
30. HWANG, S.; BAE, H.; KIM, S.; KIM, S. *Tetrahedron*, 68, 1460, **2012**.
31. SIGMA-ALDRICH. Disponível em
<<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/129763?lang=pt®ion=BR>>
<<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/218170?lang=pt®ion=BR>>. Acesso em: 27 de novembro de 2019.
32. JIANG, Y. *Tetrahedron Letters*, 59, 650, **2018**.
33. SMEYANOV, A.; SCHMIDT, A. *Synthetic Communications*, 43, 2809, **2013**.
34. NOVÁK, Z.; KOTSCHY, A. *Organic Letters*, 26, 4917, **2004**.

35. BATALHA, P. N.; SAGRILLO, F. S.; GAMA, I. L. *Rev. Virtual Quim.*, 6, 494, **2014**.
36. SONOGASHIRA, K. *Journal of Organometallic Chemistry*, 653, 46, **2002**.
37. LOPES, E. F., DALBERTO, B. T., PERIN, G., ALVEZ, D., BARCELLOS, T., LENARDÃO, E. *J. Chem. Eur. J.*, 23, 13760, **2017**.
38. LI, J., HUANG, P. *Beilstein J. Org. Chem.*, 7, 426, **2011**.
39. SHIRAKAWA, E., KITABATA, T., OTSUKA, H., TSUCHIMOTO, T. *Tetrahedron.*, 61, 9878, **2005**.
40. LI, Y., ZOU, H., GONG, J., XIANG, J., LOU, T., QUAN, J., WANG, G., YANG, Z. *Organic Letters*, 9, 20, 4057, **2007**.
41. SU, L., DONG, J., LIU, L., SUN, M., QIU, R., ZHOU, Y., YIN, S-F. *J. Am. Chem. Soc.*, 138, 12348, **2016**.
42. ORGANIC CHEMISTRY PORTAL. Disponível em: <<https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/eglinton-reaction.shtm>>. Acesso em 31 de outubro de 2019.
43. SAGADEVANA, A.; HWANGA, K. C. *Adv. Synth. Catal.* 354, 3421, **2012**.
44. WANG, Y.; HUANG, B.; SHENG, S.; CAI, M.; *J. Chem. Res.*, 12, 728, **2007**.
45. CHASSAING, S.; SIDO, A. S. S.; ALIX, A.; KUMARRAIA, M.; PALE, P.; SOMMER, J. *Chem. Eur. J.*, 14, 6713, **2008**.
46. CAMPBELL-VERDUYN, L. S.; MIRFEIZI, L.; DIERCKX, R. A.; ELSINGA, P. H.; FERINGA, B. L.; *Chem. Commun.*, 2139, **2009**.
47. SHIN, J.-A.; LIM, Y.-G.; LEE, K.-H.; *J. Org. Chem.*, 77, 4117, **2012**.
48. GARCIA-ÁLVAREZ, J.; DIEZA, J.; GIMENO, J.; *Green Chem.*, 12, 2127, **2010**.
49. SINGH, G.; KUMAR, M.; BHALLA, V.; *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 6, 11466, **2018**.
50. FU, F.; CIGANDA, R.; WANG, Q.; TABEY, A.; WANG, C.; ESCOBAR, A.; MARTINEZ-VILLACORTA, A. M.; HERNÁNDEZ, R.; MOYA, S.; FOUQUET, E.; RUIZ, J.; ASTRUC, D. *ACS Catal.* 8, 8100, **2018**.
51. LIU, P. N.; SIYANG, H. X.; ZHANG, L.; TSE, S. K. S.; JIA, G.; *J. Org. Chem.*, 77, 5844, **2012**.
52. YAMAGUCHI, K.; OISHI, T.; KATAYAMA, T.; MIZUNO, N.; *Chem. Eur. J.*, 15, 10464, **2009**.

6. Procedimentos Experimentais

Todos os reagentes utilizados foram comerciais obtidos da SigmaAldrich. Os solventes empregados são de fontes comerciais e quando necessários solventes secos foram tratados conforme o recomendado na literatura (PERRIN & ARMAREGO,1988).

Como fonte de aquecimento para as reações foi utilizado um micro-ondas modelo CEM – Discover.

Pelo espectrômetro Bruker ARX 400 MHz foram obtidos os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais utilizou-se a seguinte abreviação: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quadrupleto), m (multiplete). Constante de acoplamento (J) em Hz. O número de H foi determinado com base na integral relativa dos sinais. Os solventes utilizados nas análises foram: clorofórmio deuterado (CDCl_3) e Dimetilssulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$).

As análises por UPLC-ESI-QToF-MS foram realizadas em um cromatógrafo líquido Waters Acquity UPLC H-class acoplado com um espectrômetro de massas Waters Xevo G2-XS QToF com interface eletrospray (ESI). Utilizou-se uma coluna ACQUITY BEH C_{18} (dimensões: 2,1 x 100 mm, 1,7 μm ; Waters Corporation) e fase móvel constituída por H_2O + 0,1% de ácido fórmico (A) e MeCN + 0,1% de ácido fórmico (B). O gradiente de eluição utilizado foi de 37 a 98% de B em 3,5 min, de 98 a 37% B de 3,5 a 4,0 min e 37% de B de 4,0 a 5,0 min. As amostras foram preparadas na concentração de 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$, volume de injeção de 0,5 μL e vazão de 0,5 mL min^{-1} . Os espectros de massas foram adquiridos em modo MS^E Centroid, em modo positivo e resolução, tempo de aquisição de 5 min, fonte ESI, intervalo de massa de m/z 150 a 1000, scan time de 0,2 s, energia de colisão de 0 eV para a função 1 e rampa de 20 - 30 eV para a função 2. As condições do ESI foram: voltagem do capilar de 2,2 kV, voltagem do cone de 40 V, temperatura da fonte de 100 $^\circ\text{C}$, temperatura de dessolvatação de 250 $^\circ\text{C}$, vazão do gás no cone de 50 L h^{-1} e vazão do gás de dessolvatação de 550 L h^{-1} . Para calibração interna, utilizou-se uma solução de

leucina-encefalina (Sigma) $20 \mu\text{g mL}^{-1}$, infundida pela sonda do lockmass com vazão de $10 \mu\text{L min}^{-1}$. Durante as análises, a coluna foi mantida a $40 \text{ }^\circ\text{C}$ e as amostras no amostrador automático foram mantidas a $15 \text{ }^\circ\text{C}$.

O excesso de solvente do fim de cada etapa da reação e das extrações foram evaporados em rotaevaporadores do tipo Büchi Rotavapor R-114 com banho BüchiWatherbath B-490.

A purificação dos produtos foi realizada por coluna cromatográfica flash, em que se utilizou sílica gel 60, 230-400 mesh ASTM Merck e sílica gel 60 Å, 70-230 mesh Aldrich Co.

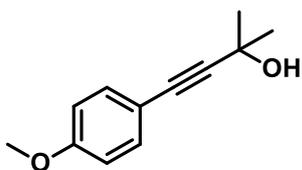
As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram feitas usando placas de alumínio Merck DC Kieselgel 60 (230-400 mesh), revestidas com sílica tratada fluorescente e visualizadas sob luz UV (254 nm) e/ou reveladas em vanilina.

O ponto de fusão de cada composto sólido foi determinado pelo equipamento Melting Point M-560 da Marca BUCHI no LSPN/UFSCar.

6.1. Procedimento geral para acoplamento de Sonogashira com iodetos de arila

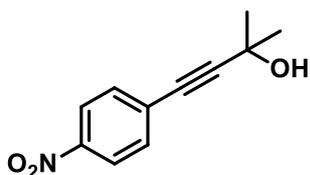
Em um tubo de Schlenk de 10 mL sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado 1 mmol do haleto de arila, CuI (0,028 mmol, 5,33 mg), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,028 mmol, 20 mg), tolueno seco (2,4 mL) e diisopropilamina (1,5 mmol, 240 μL). A solução foi agitada, e por fim foi adicionado o MEBINOL (1,3 mmol, 126 μL). A reação foi aquecida em banho de óleo a 80°C por 2 h e mantida sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada em uma coluna com celite para retirada dos sólidos. O solvente foi evaporado e a purificação foi feita por coluna cromatográfica com eluente Hex/AcOEt.

6.1.1. 4-(4-metoxifenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (3a)⁴³



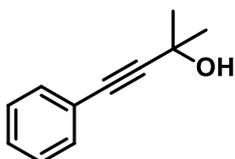
M.W.= 190,24 g/mol. Massa obtida= 152,2 mg (1 mmol, 80 %); RF= 0,5 (Hex/AcOEt 7:3); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,33 – 7,37 (m, 2H); 6,81 - 6,84 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,08 (s, 1H, OH); 1,61 (s, 6H). Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (9:1).

6.1.2. 2-metil-4-(4-nitrofenil)but-3-in-2-ol (3b)



M.W.= 205,21 g/mol. Massa obtida= 356,7 mg (2 mmol, 87 %); RF= 0,26 (Hex/AcOEt 8:2); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,17 – 8,14 (m, 2H); 7,55 – 7,52 (m, 2H); 2,24 (s, 1H); 1,63 (s, 6H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 147,18; 132,50; 129,83; 123,63; 99,19; 80,54; 65,75; 31,34 ppm. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (8:2).

6.1.3. 2-metil-4-fenilbut-3-in-2-ol (3c)⁴³



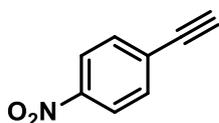
M.W.= 160,22 g/mol. Massa obtida= 799,2 mg (5 mmol, 98 %); RF= 0,6 (Hex/AcOEt 7:3); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,40 - 7,43 (m, 2H); 7,28 - 7,32 (m, 3H); 2,09 (s, 1H, OH); 1,62 (s, 6H). Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (9:1).

6.2. Procedimento geral para desproteção de alcinóis sob irradiação de micro-ondas

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL foi adicionado o alcinol (0,3 mmol), KOH (0,33 mmol; 18,5 mg) e 1 mL de 2-Me-THF seco. A reação foi então submetida à irradiação de micro-ondas a 80°C por 40 minutos. Após o término da reação, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e a purificação foi feita por coluna cromatográfica com eluente Hex/AcOEt.

⁴³ SAGADEVANA, A.; HWANGA, K. C. *Adv. Synth. Catal.* 354, 3421, 2012.

6.2.1. 1-etinil-4-nitrobenzeno (4b)⁴⁴



M.W.= 147,13 g/mol. Massa obtida= 39,69 mg (0,3 mmol, 90 %); RF= 0,76 (Hex/AcOEt 8:2); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,21 – 8,18 (m, 2H); 7,66 – 7,62 (m, 2H); 3,36 (s, 1H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 147,66; 133,09; 129,05; 123,69; 82,46; 81,73 ppm. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (9:1).

6.3. Procedimento geral para a síntese de benzil azidas

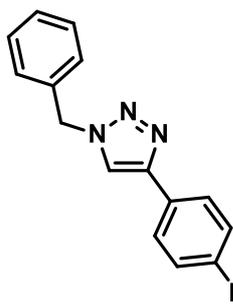
Em um balão de fundo redondo contendo azida de sódio (2 mmol, 130 mg) e 5 mL de uma solução acetona/água (3:1), foi adicionado lentamente o correspondente brometo de alquila (1 mmol). A reação foi agitada por 2 h a temperatura ambiente, e após o término, foi adicionado 5 mL de água e extraído 3 vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, evaporada e purificada por coluna cromatográfica com eluente Hex/AcOEt.

6.4. Procedimento para síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos sob irradiação de micro-ondas (5b)

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL foi adicionado 1-etinil-4-nitrobenzeno **4b** (0,3 mmol; 44,1 mg), CuSO₄.5H₂O (0,045 mmol; 11,2 mg), ascorbato de sódio (0,09 mmol; 18 mg), azida benzílica (0,3 mmol; 39,9 mg), 2-Me-THF (1 mL) e H₂O (1 mL). A reação foi então submetida à irradiação de micro-ondas a 110°C por 30 min. Após o término da reação, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada em uma coluna com celite para retirada dos sólidos e da água. O solvente foi evaporado e a purificação foi realizada por coluna cromatográfica usando sílica gel com eluente Hex/AcOEt 8:2.

⁴⁴ WANG, Y.;HUANG, B.; SHENG, S.;CAI, M.; *J. Chem. Res.*, 12, 728, **2007**.

6.4.1. 1-benzil-4-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (5b)⁴⁵



M.W.= 280,29 g/mol. Massa obtida= 80,7 mg (0,3 mmol, 96 %); RF= 0,16 (Hex/AcOEt 8:2); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,27 – 8,24 (m, 2H); 7,98 – 7,95 (m, 2H); 7,81 (s, 1H); 7,44 – 7,38 (m, 3H); 7,35 – 7,32 (m, 2H); 5,61 (s, 2H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 147,46; 146,18; 136,92; 134,29; 129,46; 129,22; 128,35; 126,27; 124,42; 121,08; 54,63

ppm. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (8:2).

6.5. Procedimento para a síntese de 2-metil-4-(4-nitrofenil)but-3-in-2-ol por irradiação de micro-ondas (Etapa I)

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL foi adicionado 4-bromonitrobenzeno **1b** (0,3 mmol, 60,6 mg), CuI (0,012 mmol; 2,3 mg), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,006 mmol, 4,2 mg), 2-Me-THF seco (1 mL). A solução foi congelada com nitrogênio líquido e degaseificada 3 vezes com o auxílio de uma bomba de vácuo. A mesma foi então mantida sob atmosfera de nitrogênio e adicionado MEBINOL (0,3 mmol, 29,6 μ L) e trietilamina (0,6 mmol, 84 μ L). A reação foi então submetida à irradiação de micro-ondas a 80°C, 100W por 30 min. Após o término da reação, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada em uma coluna com celite para retirada dos sólidos. O solvente foi evaporado e a purificação foi feita por coluna cromatográfica com eluente Hex/AcOEt.

6.6. Procedimento geral *one-pot* duas etapas para grupos retiradores de elétrons (Etapas I e II)

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL foi adicionado 0,3 mmol do brometo de arila, CuI (0,012 mmol, 2,3 mg), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,006 mmol, 4,2 mg), 2-Me-THF seco (1 mL). A solução foi congelada com nitrogênio líquido e degaseificada 3 vezes com o auxílio de uma bomba de vácuo. A mesma foi então mantida sob atmosfera de nitrogênio e adicionado MEBINOL (0,3 mmol, 29,6 μ L) e trietilamina (0,6 mmol, 84 μ L). A reação foi então submetida à irradiação de micro-ondas a 80°C, 100W por 30 min. Em seguida, foi adicionado KOH (1,5 mmol, 84,15 mg)

⁴⁵ CHASSAING, S.; SIDO, A. S. S.; ALIX, A.; KUMARRAIA, M.; PALE, P.; SOMMER, J. *Chem. Eur. J.*, 14, 6713, 2008.

e 2-Me-THF seco (3 mL). A reação foi novamente submetida à irradiação de micro-ondas a 80°C por 40 min. Após o término da reação, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada em uma coluna com celite para retirada dos sólidos. O solvente foi evaporado e a purificação foi feita por coluna cromatográfica com eluente Hex/AcOEt.

6.7. Procedimento geral *one-pot* duas etapas para grupos doadores de elétrons (Etapas I e II)

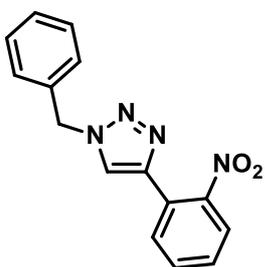
Em um tubo de micro-ondas de 10 mL foi adicionado 0,3 mmol do iodeto de arila, CuI (0,012 mmol, 2,3 mg), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,006 mmol, 4,2 mg), 2-Me-THF seco (1 mL). A solução foi congelada com nitrogênio líquido e degaseificada 3 vezes com o auxílio de uma bomba de vácuo. A mesma foi então mantida sob atmosfera de nitrogênio e adicionado MEBINOL (0,3 mmol, 29,6 µL) e trietilamina (0,6 mmol, 84 µL). A reação foi então colocada para reagir no micro-ondas a 80°C, 100W por 30 min. Em seguida, foi adicionado KOH (1,5 mmol, 84,15 mg) e 2-Me-THF seco (3 mL). A reação foi colocada então no micro-ondas a 120°C por 40 min. Após o término da reação, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada em uma coluna com celite para retirada dos sólidos. O solvente foi evaporado e a purificação foi feita por coluna cromatográfica com eluente Hex/AcOEt.

6.8. Procedimento sequencial geral 3 etapas para grupos retiradores de elétrons (Etapas I, II e III)

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL foi adicionado 0,3 mmol do brometo de arila, CuI (0,012 mmol, 2,3 mg), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,006 mmol, 4,2 mg) e 2-Me-THF seco (1 mL). A solução foi congelada com nitrogênio líquido e degaseificada 3 vezes com o auxílio de uma bomba de vácuo. A mesma foi então mantida sob atmosfera de nitrogênio e adicionado MEBINOL (0,3 mmol, 29,6 µL) e trietilamina (0,6 mmol, 84 µL). A reação foi então submetida à irradiação de micro-ondas a 80°C, por 30 min. Em seguida, foi adicionado KOH (1,5 mmol, 84,15 mg) e 2-Me-THF seco (3 mL). A reação foi novamente submetida à irradiação de micro-ondas a 80°C por 40 min. Então a solução foi transferida para um tubo de 35 mL com o auxílio de 0,5 mL de 2-Me-THF. Foi adicionado CuSO₄.5H₂O (0,045 mmol, 11,2

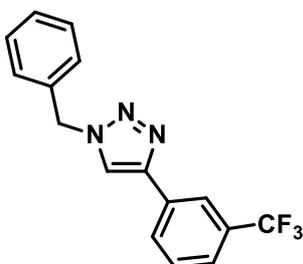
mg), ascorbato de sódio (0,09 mmol, 18 mg), 0,3 mmol de azida e H₂O (4 mL). A reação foi submetida à irradiação de micro-ondas por 30 min a 110°C. Após o término da reação, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada em uma coluna com celite para retirada dos sólidos e da água. O solvente foi evaporado e a purificação foi feita por coluna cromatográfica usando sílica gel com eluente Hex/AcOEt.

6.8.1. 1-benzil-4-(2-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (5d)⁴⁶



M.W.= 280,29 g/mol. Massa obtida= 40,36 mg (0,3 mmol, 48 %); RF= 0,23 (Hex/AcOEt 8:2); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,41 – 7,36 (m, 3H); 7,32 – 7,30 (m, 2H); 5,59 (s, 2H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 148,33; 142,56; 134,44; 132,66; 131,26; 129,36; 129,08; 129,03; 128,18; 124,84; 124,16; 123,08; 54,48 ppm. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (8:2).

6.8.2. 1-benzil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol (5e)⁴⁷

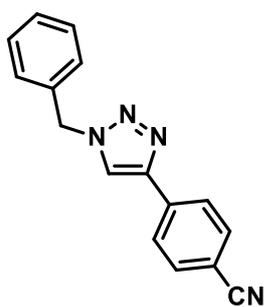


M.W.= 303,29 g/mol. Massa obtida= 67,5 mg (0,3 mmol, 74 %); RF= 0,3 (Hex/AcOEt 8:2); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,03 (s, 1H); 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,57 – 7,49 (m, 2H); 7,43 – 7,37 (m, 3H); 7,33 – 7,31 (m, 2H); 5,59 (s, 2H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 147,02; 134,54; 131,51; 131,19 – 130,86 (m); 129,46; 129,37; 129,07; 128,96; 128,25; 124,84 (q, J = 3,8 Hz); 124,13 (d, J = 272,5 Hz); 122,59 (q, J = 3,8 Hz); 120,10; 54,50 ppm. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (8:2).

⁴⁶ CAMPBELL-VERDUYN, L. S.; MIRFEIZI, L.; DIERCKX, R. A.; ELSINGA, P. H.; FERINGA, B. L.; *Chem. Commun.*, 2139, **2009**.

⁴⁷ SHIN, J.-A.; LIM, Y.-G.; LEE, K.-H.; *J. Org. Chem.*, 77, 4117, **2012**.

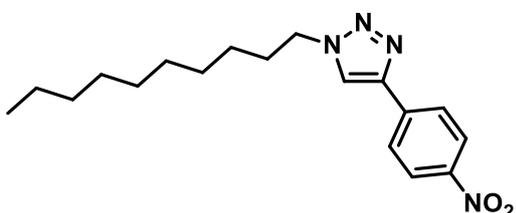
6.8.3. 1-benzil-4-(4-benzonitrila)-1H-1,2,3-triazol (5i)⁴⁸



M.W.= 260,30 g/mol. Massa obtida= 45,4 mg (0,3 mmol, 58 %); RF= 0,4 (Hex/AcOEt 7:3); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,75 (s, 1H); 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,43 – 7,38 (m, 3H); 7,33 – 7,23 (m, 2H); 5,60 (s, 2H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 146,51; 135,03; 134,34; 132,82; 129,42; 129,17; 128,31; 126,19; 120,75; 118,88;

111,63; 54,58 ppm. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (8:2).

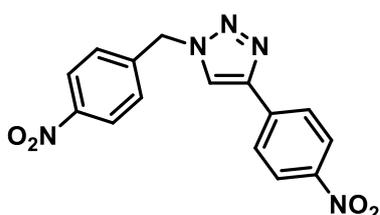
6.8.4. 1-decil-4-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (5j)



M.W.= 330,43 g/mol. Massa obtida= 49,6 mg (0,3 mmol, 50 %); RF= 0,33 (Hex/AcOEt 8:2); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 8,00 (d,

J = 8,7 Hz, 2H); 7,90 (s, 1H); 4,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,97 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,38 – 1,32 (m, 4H); 1,30 – 1,22 (m, 10H); 0,86 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 147,41; 145,69; 137,14; 126,23; 124,45; 121,02; 50,84; 31,97; 30,45; 29,59; 29,50; 29,37; 29,11; 26,61; 22,78; 14,23 ppm. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (9:1).

6.8.5. 1-(4-nitrobenzil)-4-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (5k)⁴⁹



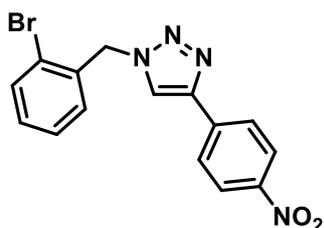
M.W.= 325,28 g/mol. Massa obtida= 55,4 mg (0,3 mmol, 57 %); RF= 0,3 (Hex/AcOEt 1:1); **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ = 8,95 (s, 1H); 8,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 8,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 8,13 (d, *J* = 8,3

Hz, 2H); 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 5,89 (s, 2H). **RMN ¹³C** (DMSO-*d*₆, 101 MHz): δ = 147,38; 146,74; 144,91; 143,07; 136,92; 129,19; 126,08; 124,45; 124,15; 124,04; 52,34 ppm. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (1:1).

⁴⁸ GARCIA-ÁLVAREZ, J.; DIEZA, J.; GIMENO, J.; *Green Chem.*, 12, 2127, 2010.

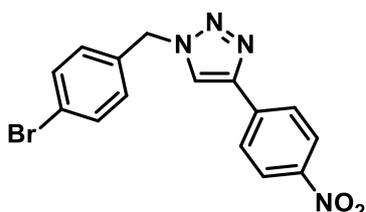
⁴⁹ SINGH, G.; KUMAR, M.; BHALLA, V.; *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 6, 11466, 2018.

6.8.6. 1-(2-bromobenzil)-4-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (5l)



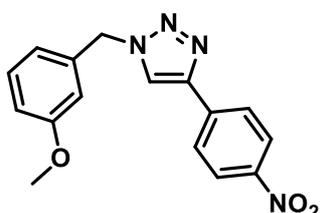
M.W.= 359,18 g/mol. Massa obtida= 57,8 mg (0,3 mmol, 53 %); RF= 0,43 (Hex/AcOEt 7:3); PF: 169 - 170 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,93 (s, 1H); 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,37 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,30 – 7,27 (m, 2H); 5,76 (s, 2H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 147,51; 146,09; 136,86; 133,85; 133,57; 130,93; 130,83; 128,56; 126,34; 124,45; 123,85; 121,35; 54,28 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M+H]⁺ for C₁₅H₁₁BrN₄O₂ calculated: 359,0144, Found: 359,0137. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (8:2).

6.8.7. 1-(4-bromobenzil)-4-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (5m)⁵⁰



M.W.= 359,18 g/mol. Massa obtida= 59,1 mg (0,3 mmol, 55 %); RF= 0,46 (Hex/AcOEt 6:4); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,80 (s, 1H); 7,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 5,57 (s, 2H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 147,60; 146,38; 136,74; 133,32; 132,67; 129,93; 126,34; 124,46; 123,47; 120,99; 53,95 ppm. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (7:3).

6.8.8. 1-(3-metoxibenzil)-4-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (5n)

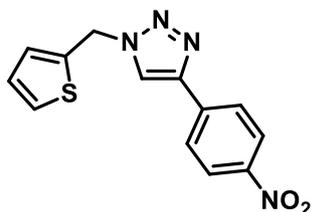


M.W.= 310,31 g/mol. Massa obtida= 63 mg (0,3 mmol, 67 %); RF= 0,56 (Hex/AcOEt 7:3); PF: 120 - 121 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,81 (s, 1H); 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 6,94 – 6,91 (m, 2H); 6,86 – 6,85 (m, 1H); 5,57 (s, 2H); 3,80 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 160,39; 147,48; 146,18; 136,92; 135,70; 130,56; 126,29; 124,43; 121,09; 120,51; 114,49; 114,12; 55,50; 54,58 ppm. **HRMS (ESI-**

⁵⁰ FU, F.; CIGANDA, R.; WANG, Q.; TABEY, A.; WANG, C.; ESCOBAR, A.; MARTINEZ-VILLACORTA, A. M.; HERNÁNDEZ, R.; MOYA, S.; FOUQUET, E.; RUIZ, J.; ASTRUC, D. *ACS Catal.* 8, 8100, 2018.

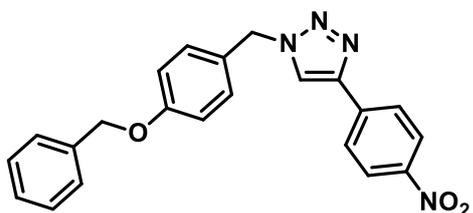
TOF) m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{14}N_4O_3$: 311.1144, Encontrado: 311.1139. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (7:3).

6.8.9. 4-(4-nitrofenil)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol (5o)



M.W.= 286,31 g/mol. Massa obtida= 51,9 mg (0,3 mmol, 59 %); RF= 0,3 (Hex/AcOEt 1:1); PF: 171 - 173 °C. **RMN 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,86 (s, 1H); 7,38 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 7,19 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 7,07 – 7,04 (m, 1H); 5,79 (s, 2H). **RMN ^{13}C** ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 147,50; 146,13; 136,85; 135,58; 128,74; 127,67; 127,64; 126,31; 124,41; 120,77; 48,90 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{10}N_4O_2S$: 287.0603, Found: 287.0595. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (6:4).

6.8.10. 1-(4-(benziloxi)benzil)-4-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (5p)



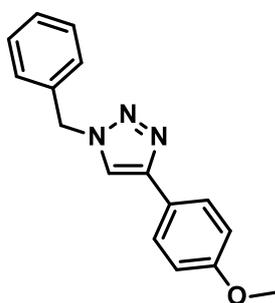
M.W.= 386,41 g/mol. Massa obtida= 38 mg (0,3 mmol, 33 %); RF= 0,6 (Hex/AcOEt 6:4); PF: 155 - 157 °C. **RMN 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,76 (s, 1H); 7,43 – 7,32 (m, 5H); 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 5,54 (s, 2H); 5,08 (s, 2H). **RMN ^{13}C** ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 159,48; 147,45; 146,08; 136,98; 136,63; 129,98; 128,82; 128,31; 127,59; 126,47; 126,26; 124,42; 120,88; 115,72; 70,26; 54,18 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{19}N_4O_3$: 387.1457, Found: 387.1433. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (7:3).

6.9. Procedimento sequencial geral 3 etapas para grupos doadores de elétrons (Etapas I, II e III)

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL foi adicionado 0,3 mmol do iodeto de arila, CuI (0,012 mmol, 2,3 mg), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,006 mmol, 4,2 mg) e 2-Me-THF seco (1 mL). A solução foi congelada com nitrogênio líquido e degaseificada

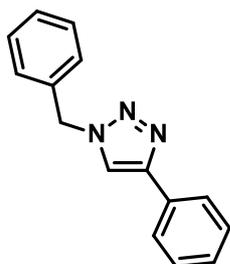
3 vezes com o auxílio de uma bomba de vácuo. A mesma foi então mantida sob atmosfera de nitrogênio e adicionado MEBINOL (0,3 mmol, 29,6 µL) e trietilamina (0,6 mmol, 84 µL). A reação foi submetida à irradiação de micro-ondas a 80°C, por 30 min. Em seguida, foi adicionado KOH (1,5 mmol, 84,15 mg) e 2-Me-THF seco (3 mL). A reação foi novamente submetida à irradiação de micro-ondas a 120°C por 40 min. Então a solução foi transferida para um tubo de 35 mL com o auxílio de 0,5 mL de 2-Me-THF. Foi adicionado CuSO₄.5H₂O (0,045 mmol, 11,2 mg), ascorbato de sódio (0,09 mmol, 18 mg), 0,3 mmol de azida e H₂O (4 mL). A reação foi submetida a irradiação de micro-ondas por 30 min a 110°C. Após o término da reação, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada em uma coluna com celite para retirada dos sólidos e da água. O solvente foi evaporado e a purificação foi feita por coluna cromatográfica usando sílica gel com eluente Hex/AcOEt.

6.9.1. 1-benzil-4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (5a)⁴⁵



M.W.= 265,32 g/mol. Massa obtida= 25,2 mg (0,3 mmol, 32 %); RF= 0,16 (Hex/AcOEt 8:2). **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,58 (s, 1H); 7,41 – 7,35 (m, 3H); 7,31 – 7,29 (m, 2H); 6,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 5,55 (s, 2H); 3,82 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 159,71; 148,21; 134,91; 129,25; 128,85; 128,16; 127,12; 123,40; 118,81; 114,32; 55,42; 54,30 ppm. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (8:2).

6.9.2. 1-benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (5c)⁵¹

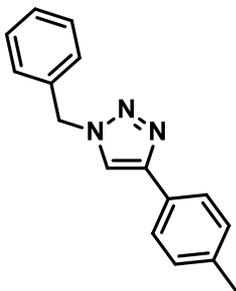


M.W.= 235,29 g/mol. Massa obtida= 19 mg (0,3 mmol, 27 %); RF= 0,3 (Hex/AcOEt 8:2); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,67 (s, 1H); 7,41 – 7,36 (m, 5H); 7,33 – 7,29 (m, 3H); 5,56 (s, 2H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 148,31; 134,80; 130,64; 129,24; 128,90; 128,87; 128,25;

⁵¹ LIU, P. N.; SIYANG, H. X.; ZHANG, L.; TSE, S. K. S.; JIA, G.; *J. Org. Chem.*, 77, 5844, 2012.

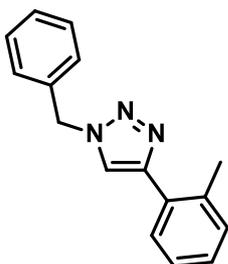
128,15; 125,79; 119,63; 54,30 ppm. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (1:1).

6.9.3. 1-benzil-4-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol (5f)⁵¹



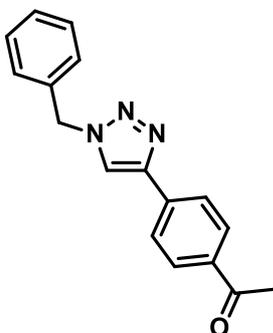
M.W.= 249,32 g/mol. Massa obtida= 35,9 mg (0,3 mmol, 48 %); RF= 0,33 (Hex/AcOEt 8:2); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,62 (s, 1H); 7,42 – 7,35 (m, 3H); 7,34 – 7,26 (m, 2H); 7,20 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 5,56 (s, 2H); 2,36 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 148,40; 138,12; 134,86; 129,59; 129,24; 128,86; 128,17; 127,81; 125,71; 119,29; 54,30; 21,38 ppm. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (9:1).

6.9.4. 1-benzil-4-(*o*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol (5g)⁵²



M.W.= 249,32 g/mol. Massa obtida= 21,2 mg (0,3 mmol, 28 %); RF= 0,3 (Hex/AcOEt 8:2); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,75 – 7,72 (m, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,41 – 7,35 (m, 3H); 7,32 – 7,29 (m, 2H); 7,25 – 7,24 (m, 3H); 5,60 (s, 2H); 2,42 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 147,75; 135,63; 134,93; 130,98; 129,99; 129,28; 129,02; 128,88; 128,29; 128,11; 126,19; 121,80; 54,30; 21,50 ppm. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (8:2).

6.9.5. 1-(4-(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)etanona (5h)⁵¹

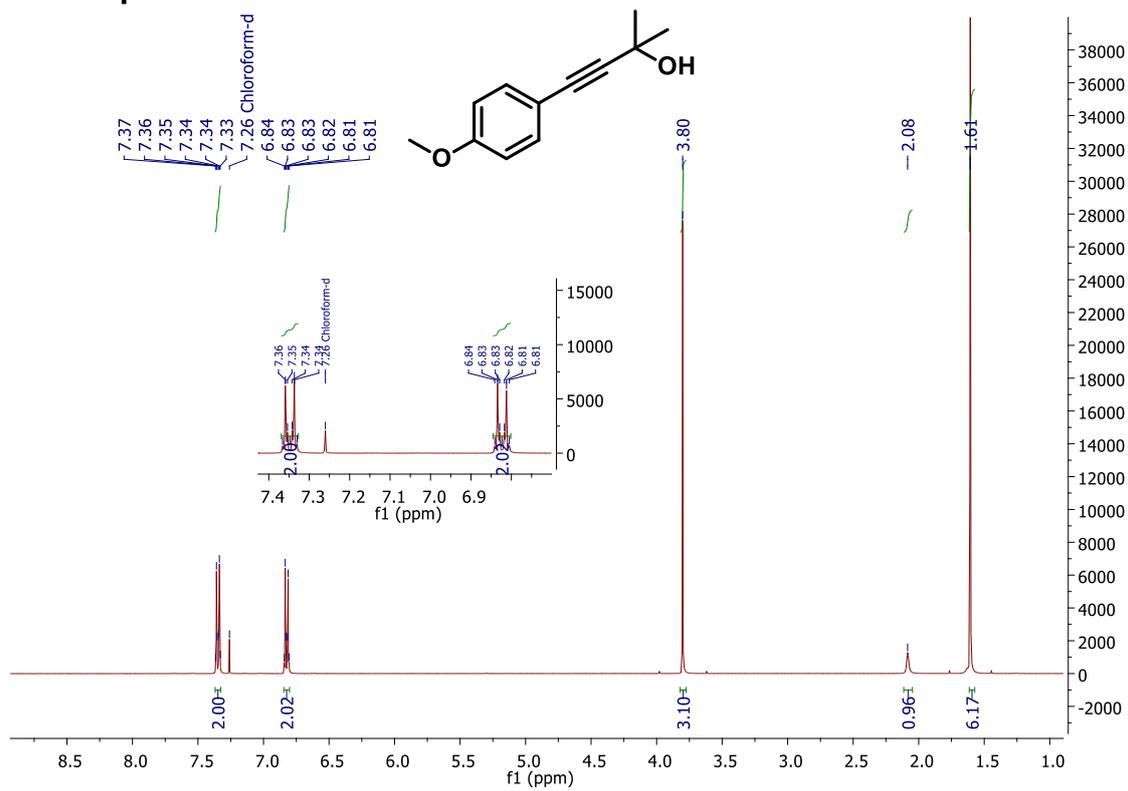


M.W.= 277,33 g/mol. Massa obtida= 17,7 mg (0,3 mmol, 21 %); RF= 0,26 (Hex/AcOEt 7:3); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,75 (s, 1H); 7,43 – 7,38 (m, 3H); 7,34 – 7,31 (m, 2H); 5,60 (s, 2H); 2,62 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ = 197,70; 147,25; 136,66; 135,11; 134,52; 129,40; 129,15; 129,12;

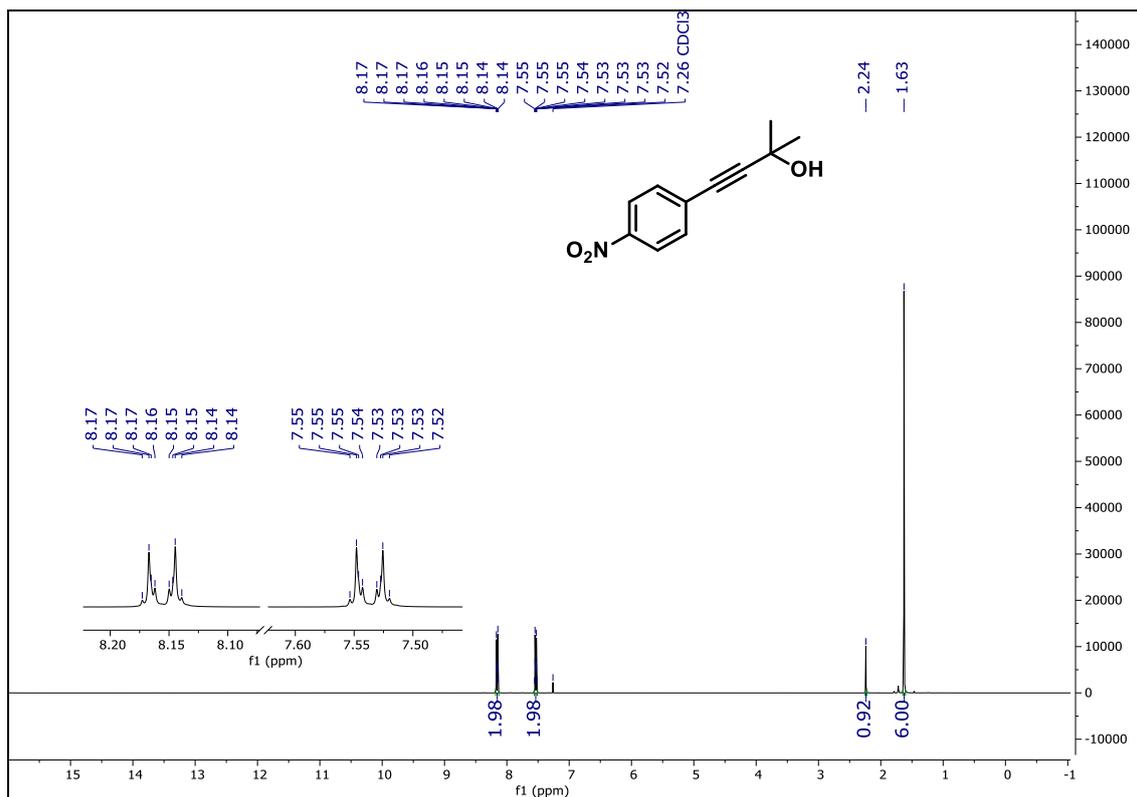
⁵² YAMAGUCHI, K.; OISHI, T.; KATAYAMA, T.; MIZUNO, N.; *Chem. Eur. J.*, 15, 10464, 2009.

128,31; 125,79; 120,55; 54,54; 26,77 ppm. Purificado por coluna cromatográfica Hex/AcOEt (8:2).

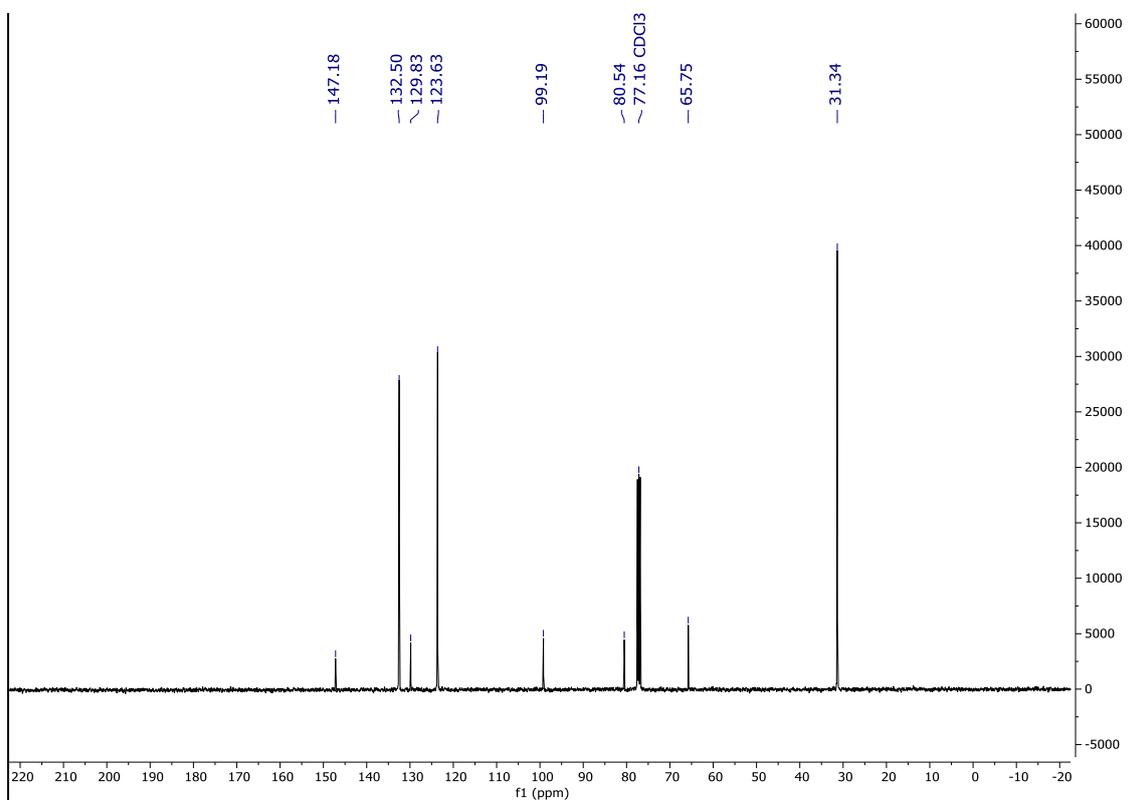
7. Apêndice



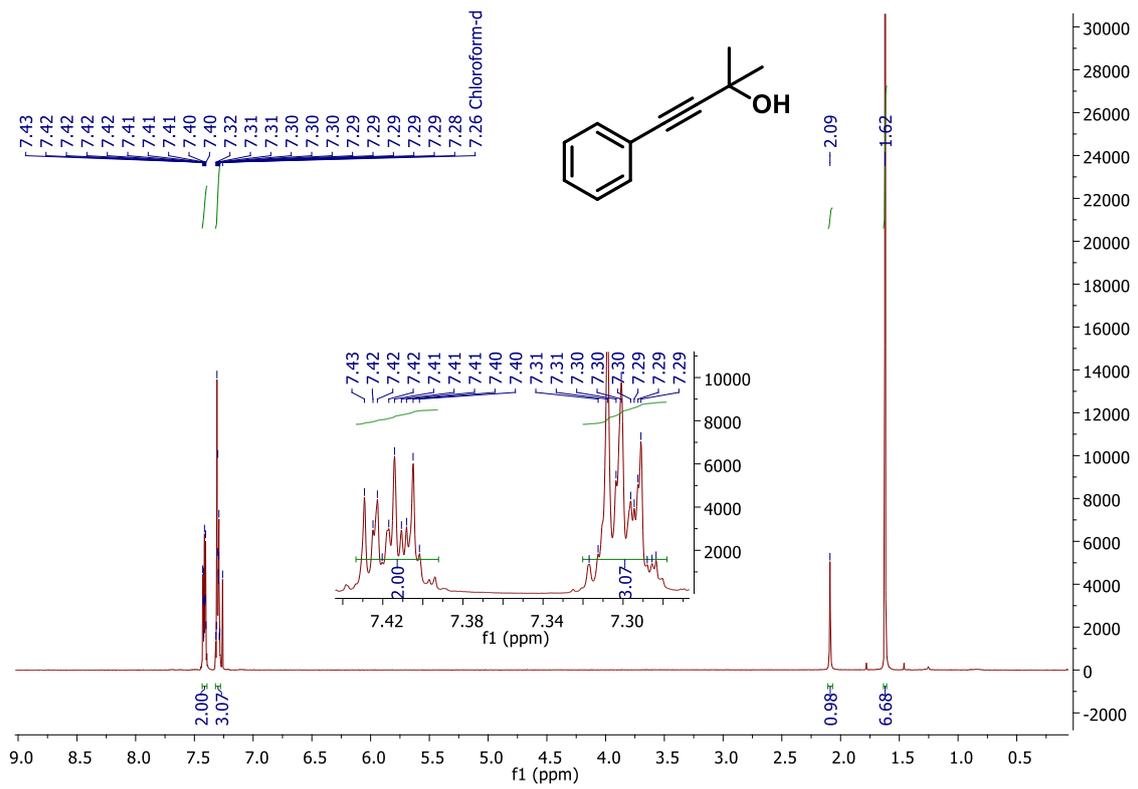
Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 400 MHz.



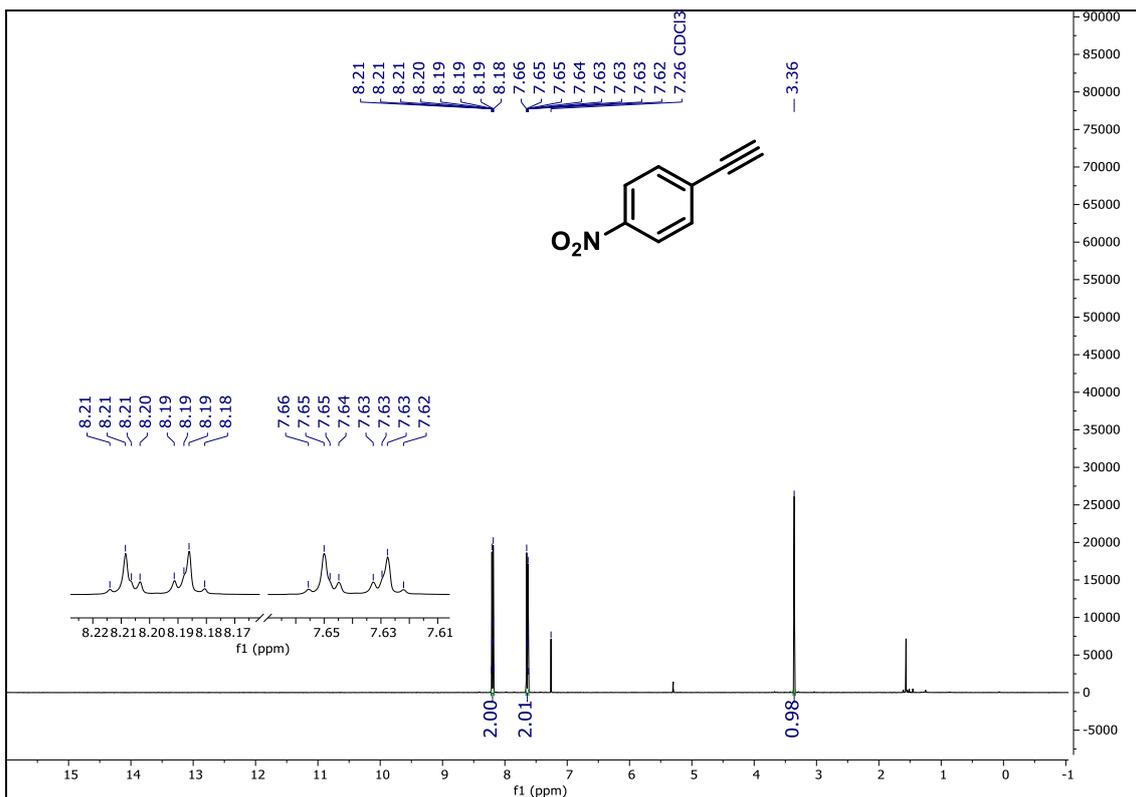
Espectro de RMN ¹H do composto **3b** em CDCl₃ a 400 MHz.



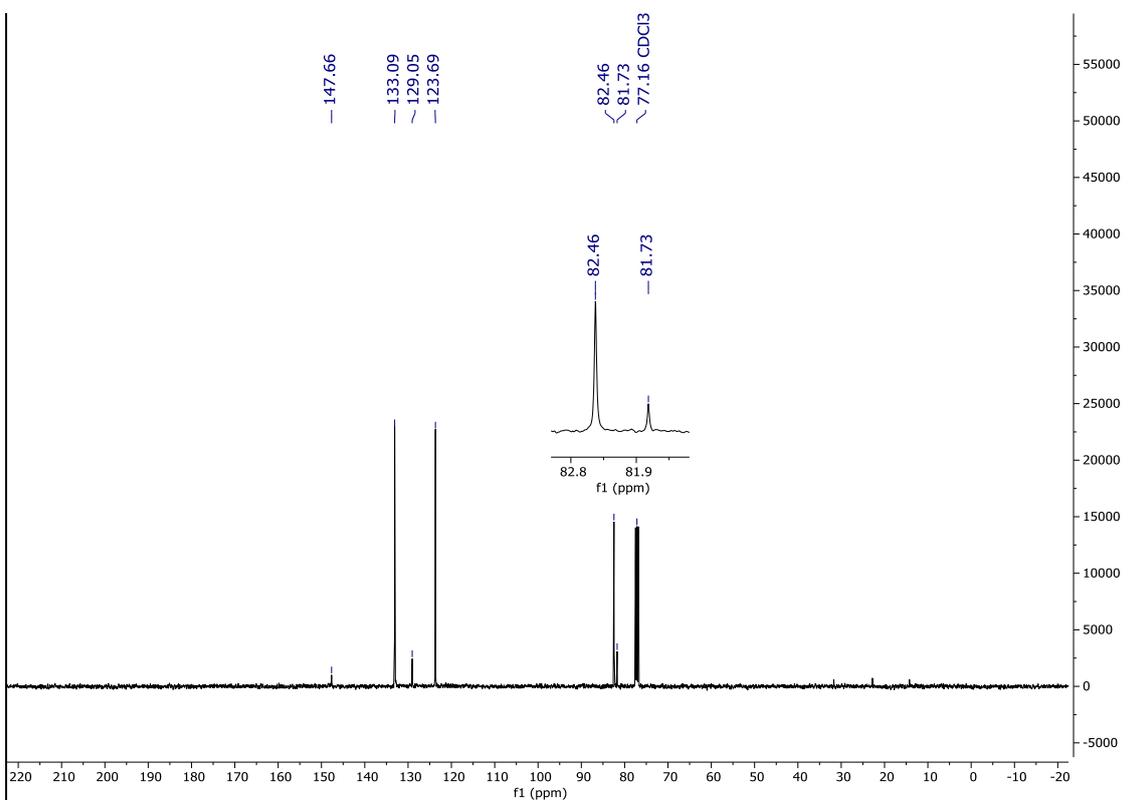
Espectro de RMN ¹³C do composto **3b** em CDCl₃ a 400 MHz.



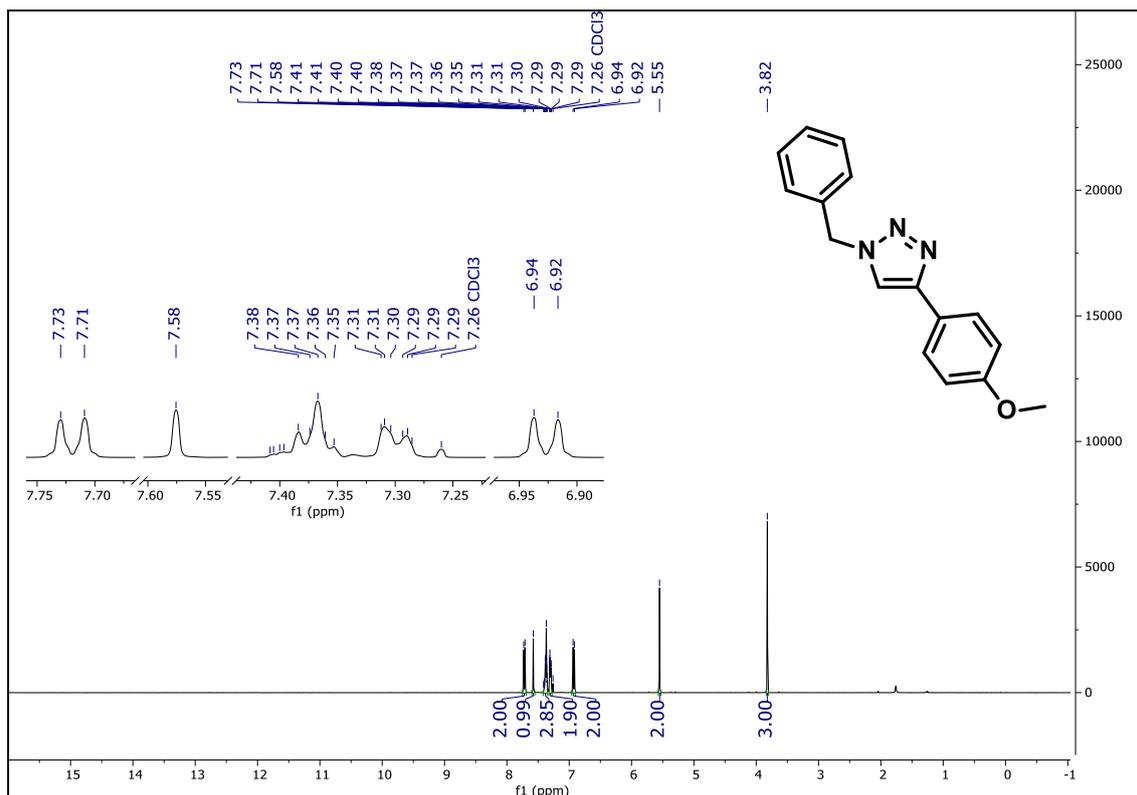
Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 400 MHz.



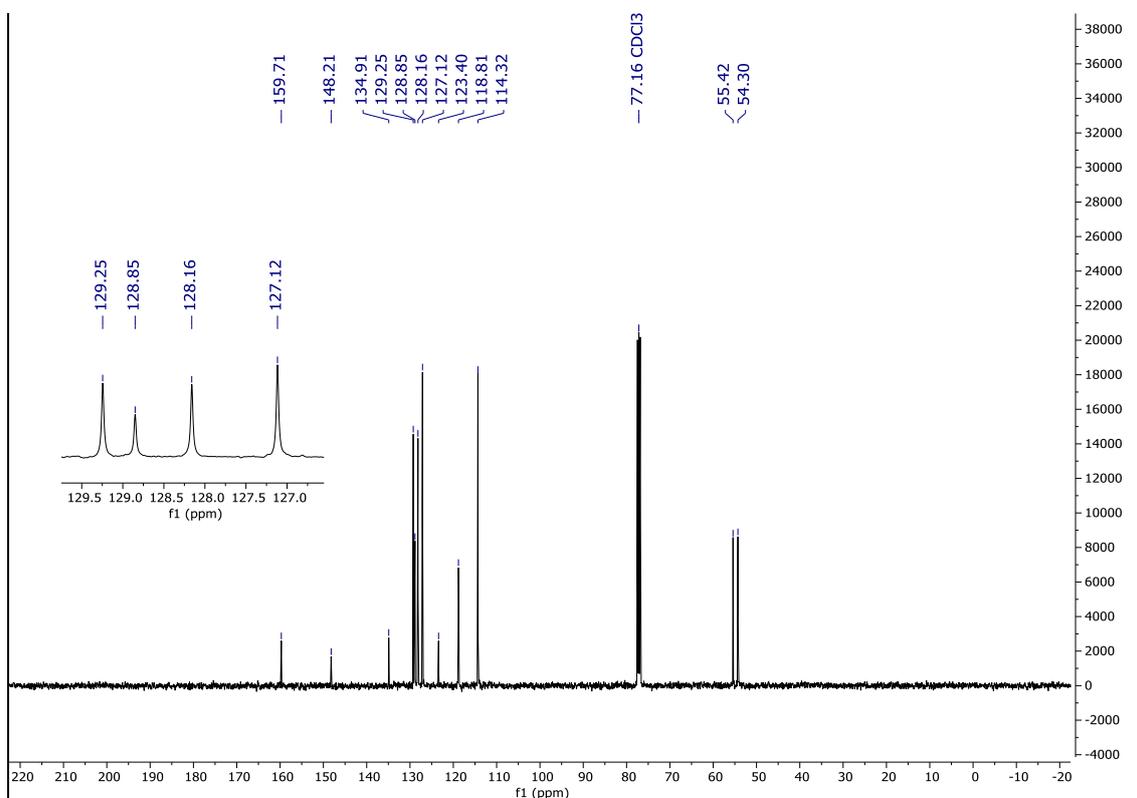
Espectro de RMN ¹H do composto **4b** em CDCl₃ a 400 MHz.



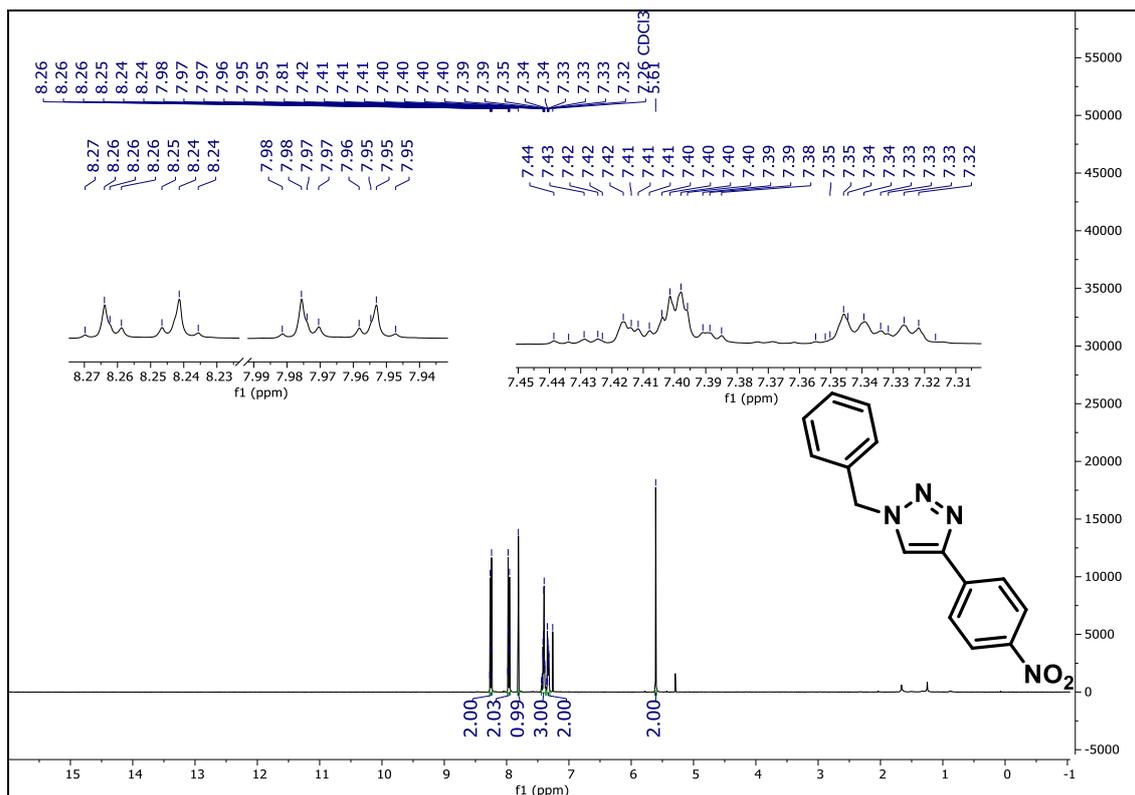
Espectro de RMN ¹³C do composto **4b** em CDCl₃ a 101 MHz.



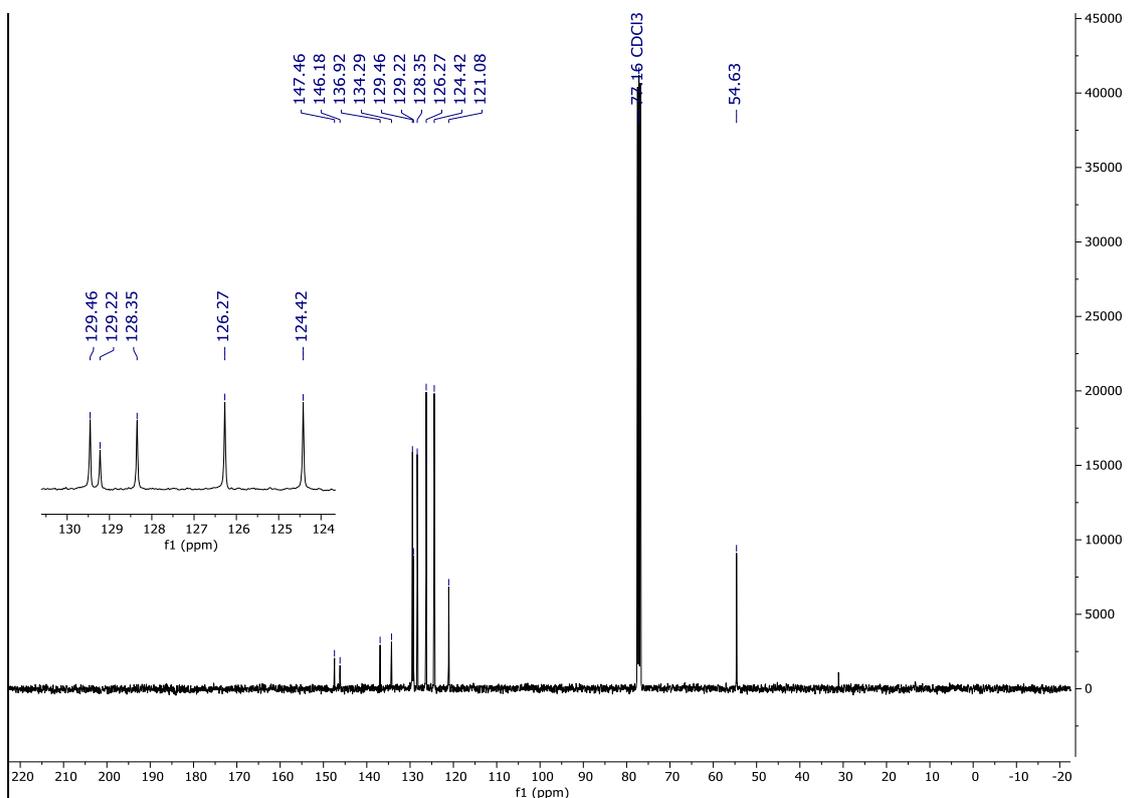
Espectro de RMN ¹H do composto **5a** em CDCl₃ a 400 MHz.



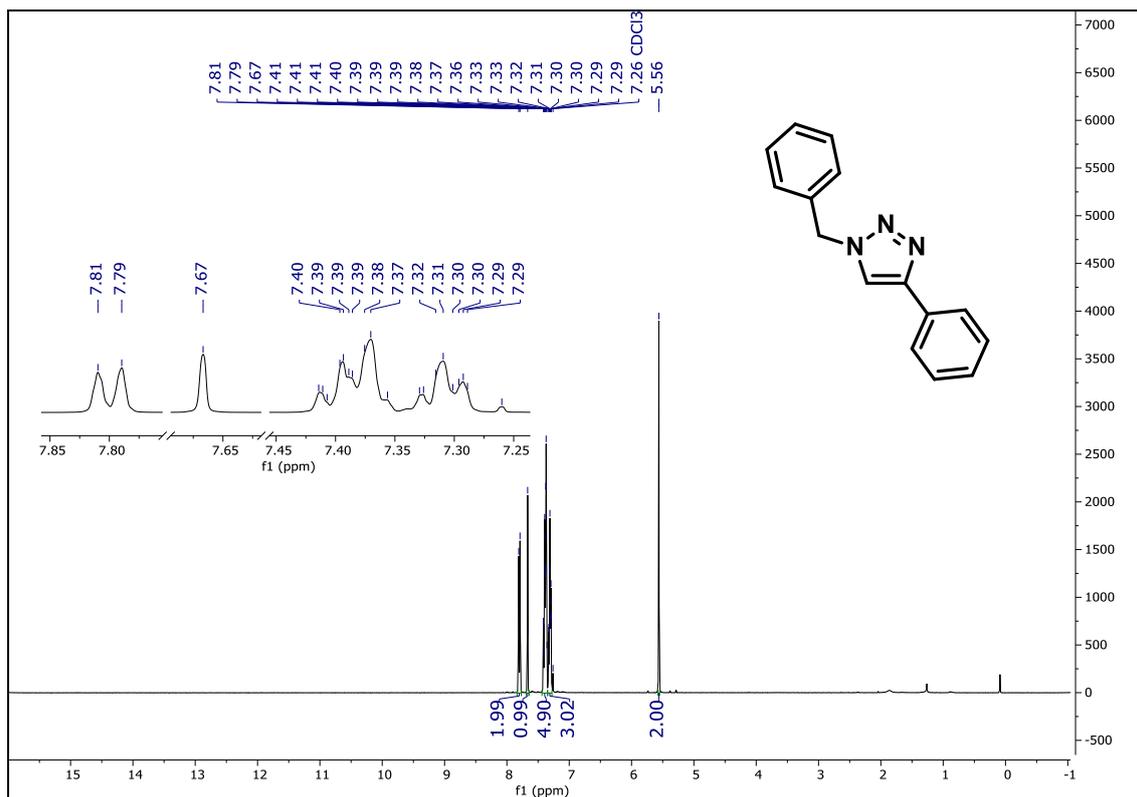
Espectro de RMN ¹³C do composto **5a** em CDCl₃ a 101 MHz.



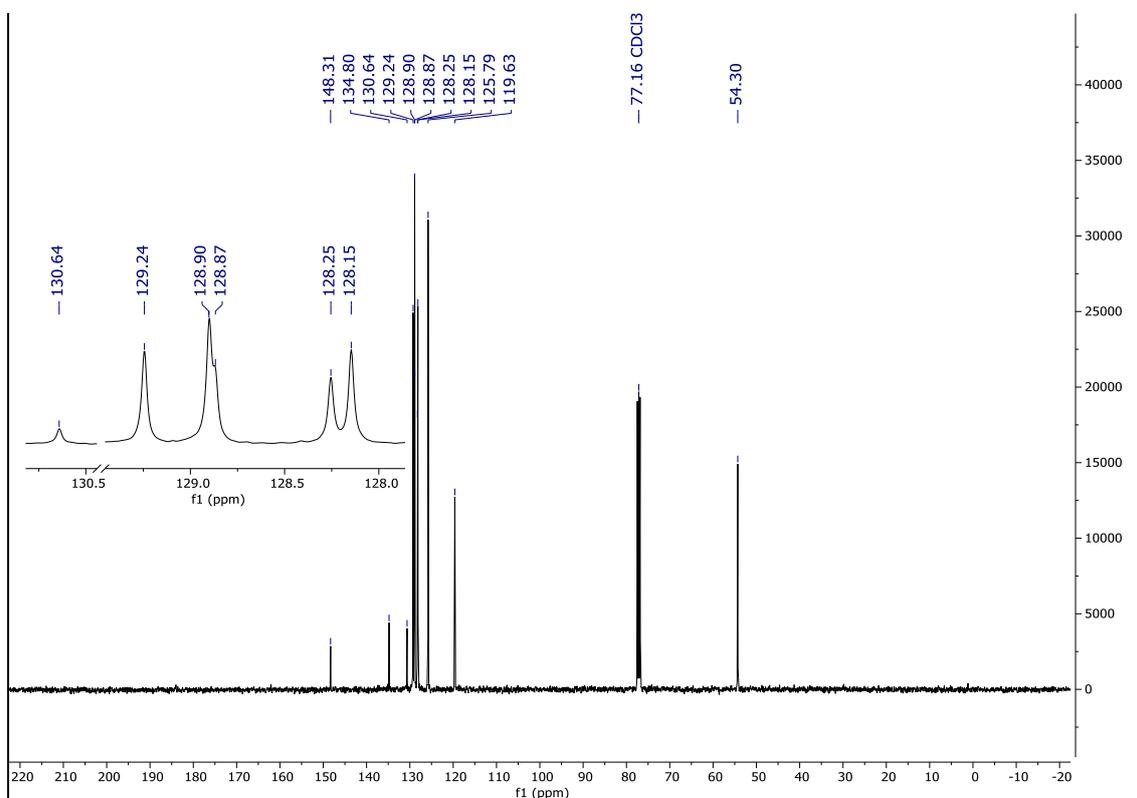
Espectro de RMN ¹H do composto **5b** em CDCl₃ a 400 MHz.



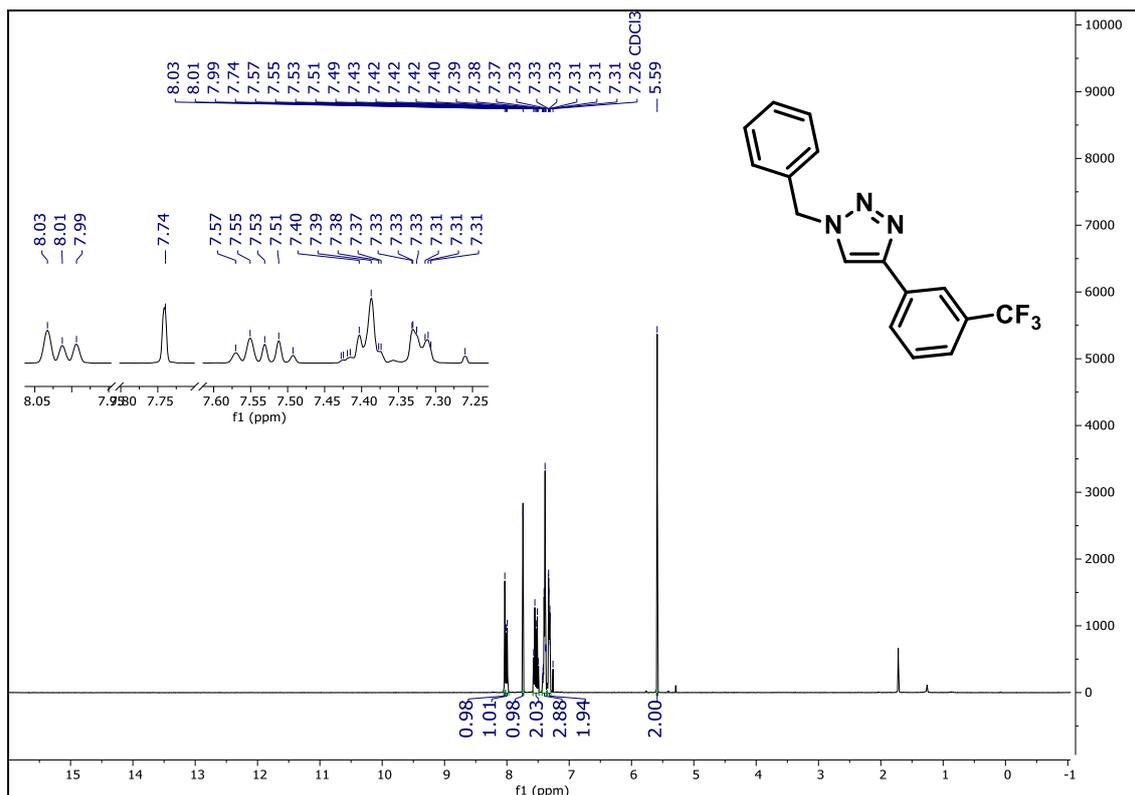
Espectro de RMN ¹³C do composto **5b** em CDCl₃ a 101 MHz.



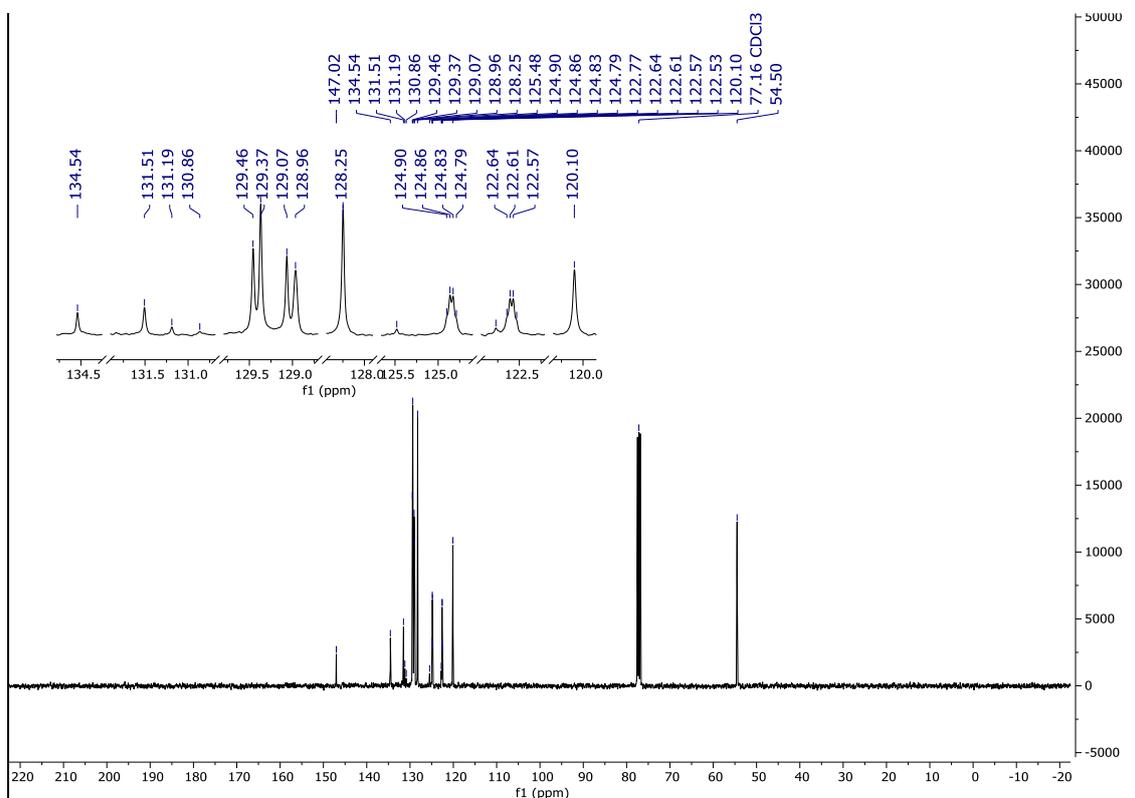
Espectro de RMN ¹H do composto **5c** em CDCl₃ a 400 MHz.



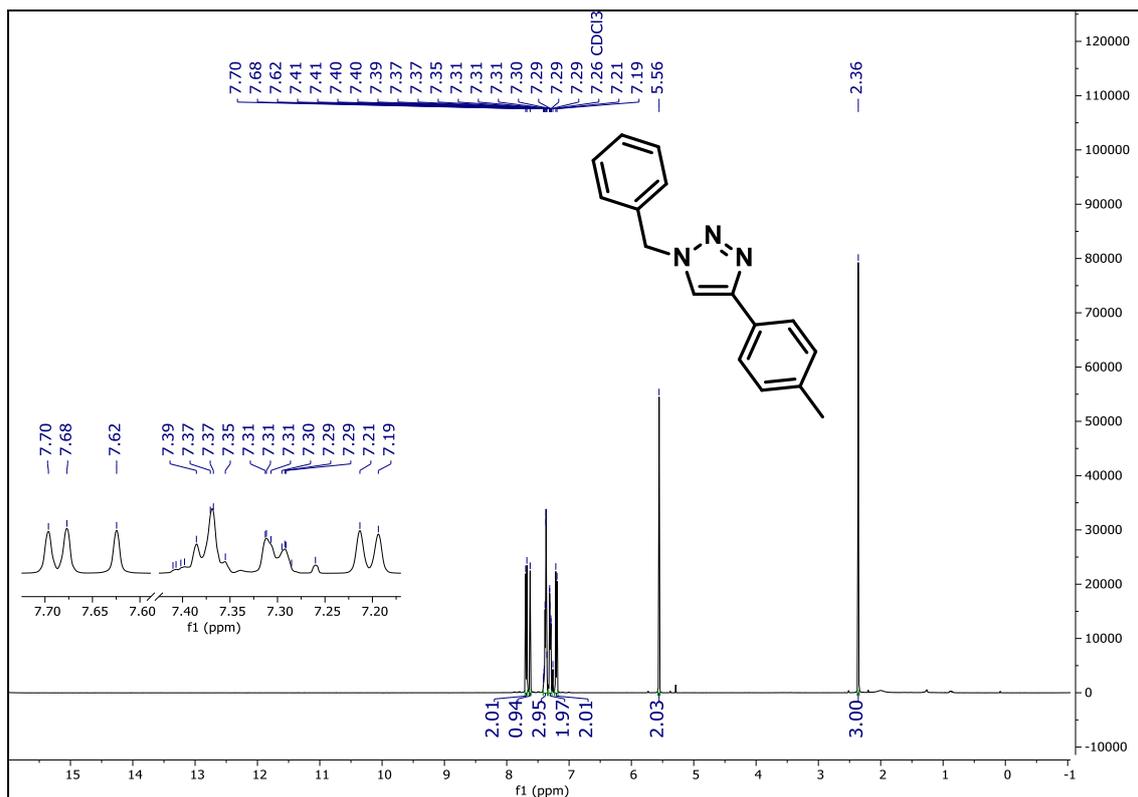
Espectro de RMN ¹³C do composto **5c** em CDCl₃ a 101 MHz.



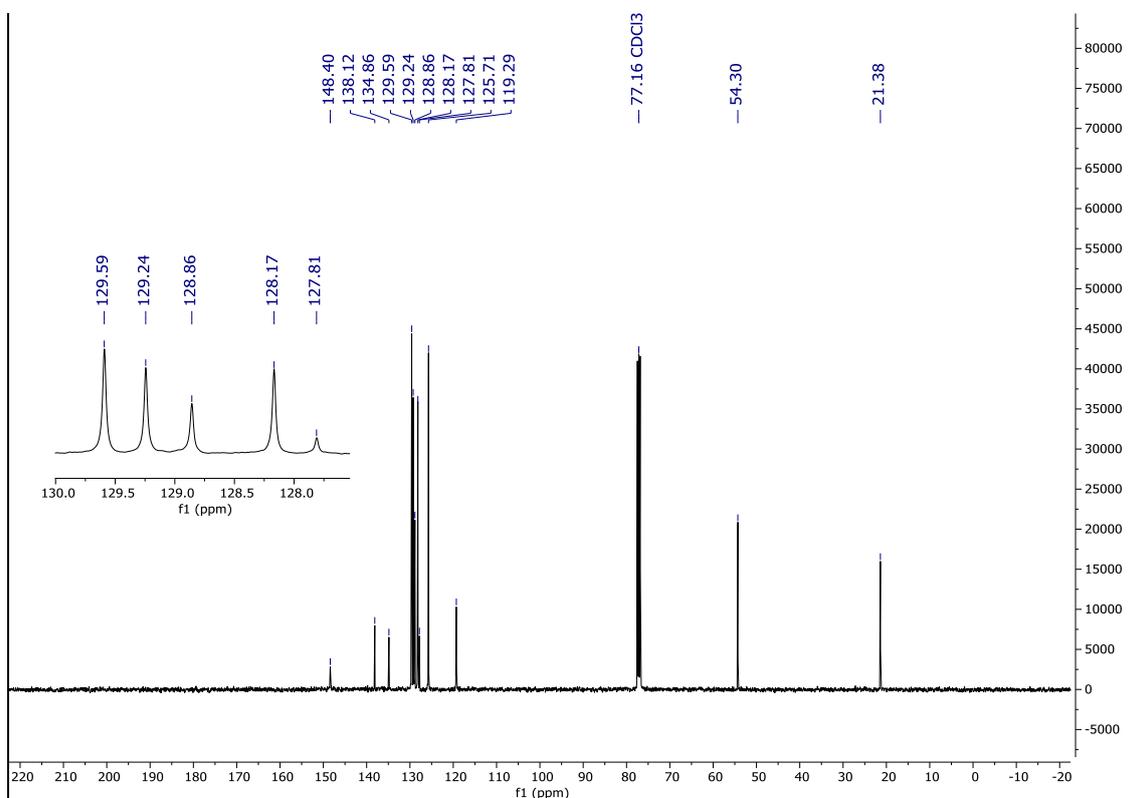
Espectro de RMN ¹H do composto **5e** em CDCl₃ a 400 MHz.



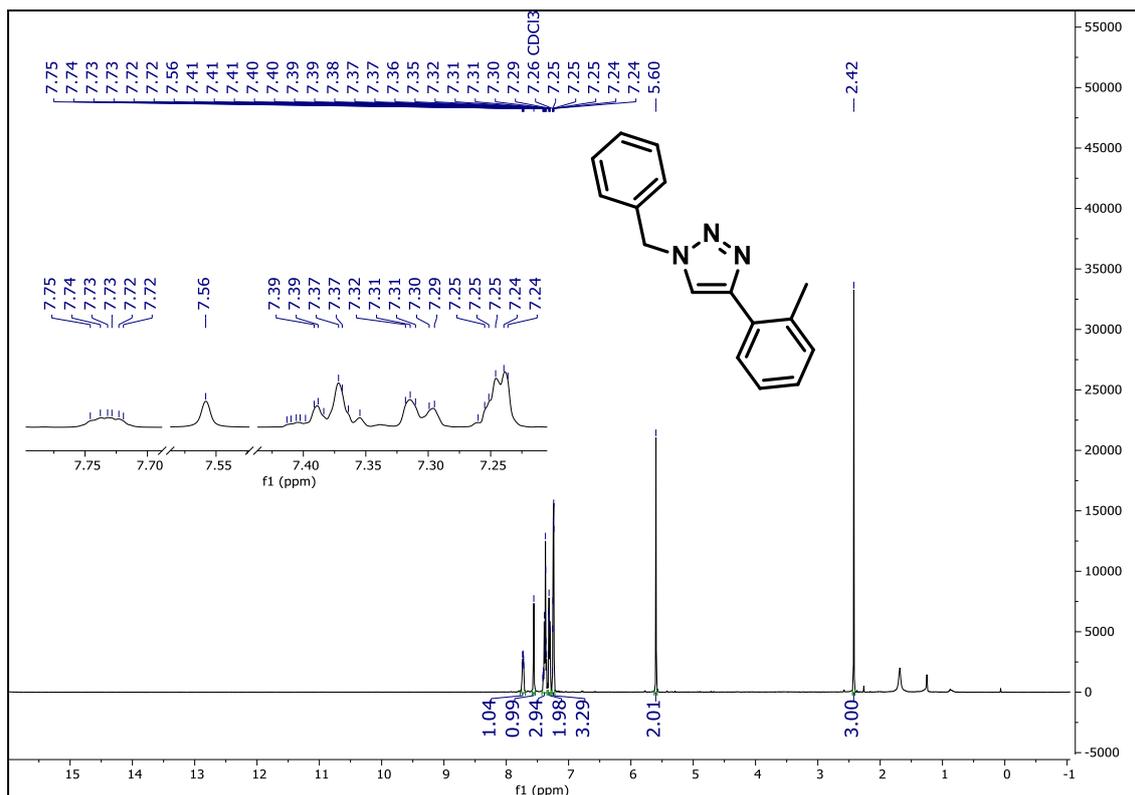
Espectro de RMN ¹³C do composto **5e** em CDCl₃ a 101 MHz.



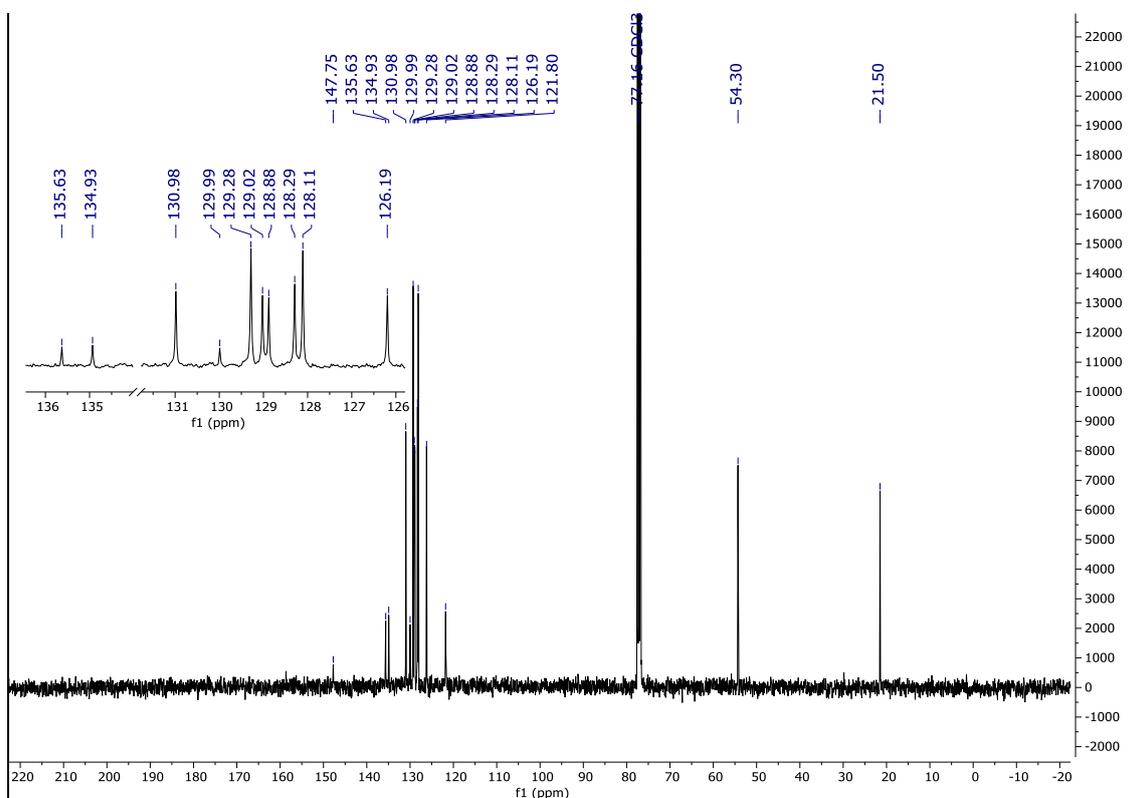
Espectro de RMN ¹H do composto **5f** em CDCl₃ a 400 MHz.



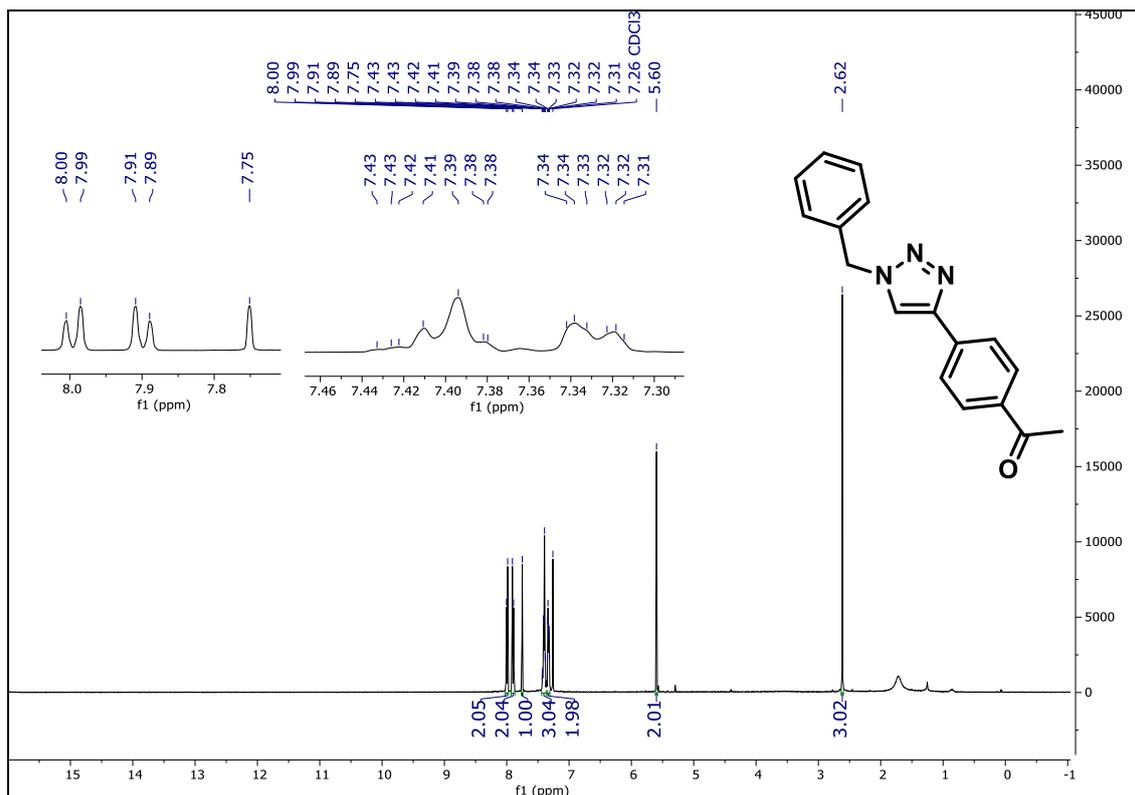
Espectro de RMN ¹³C do composto **5f** em CDCl₃ a 101 MHz.



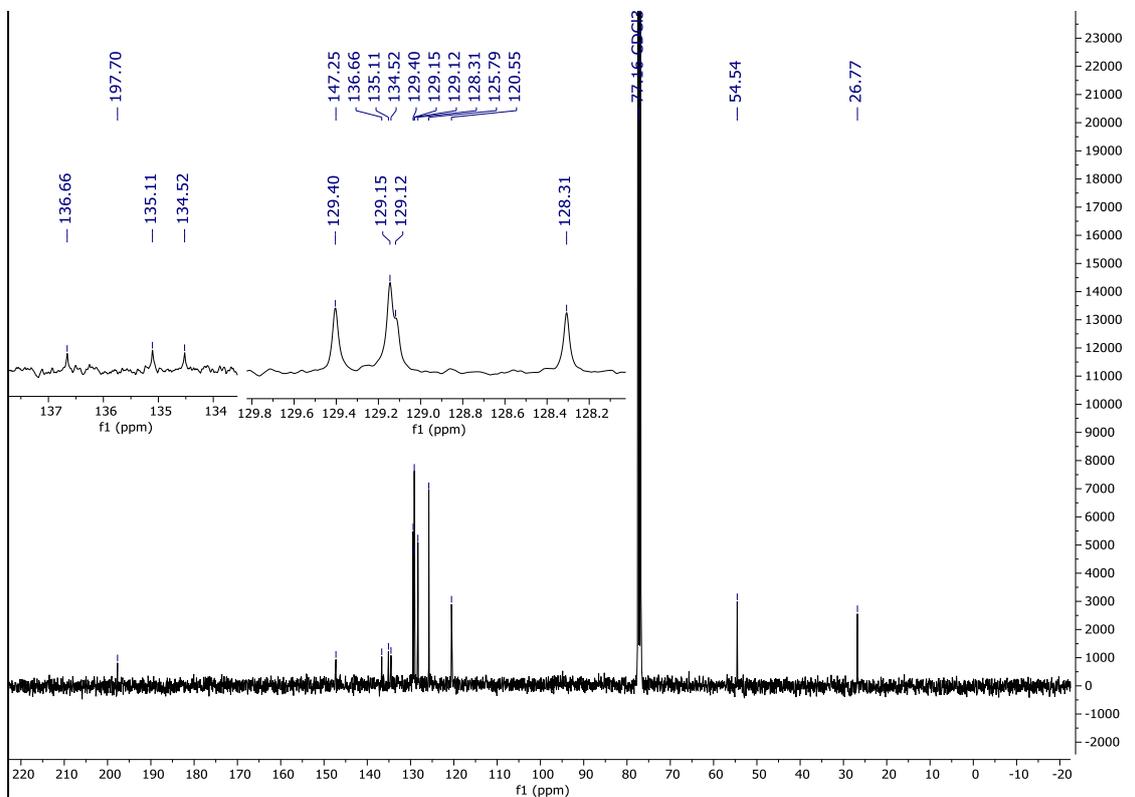
Espectro de RMN ¹H do composto **5g** em CDCl₃ a 400 MHz.



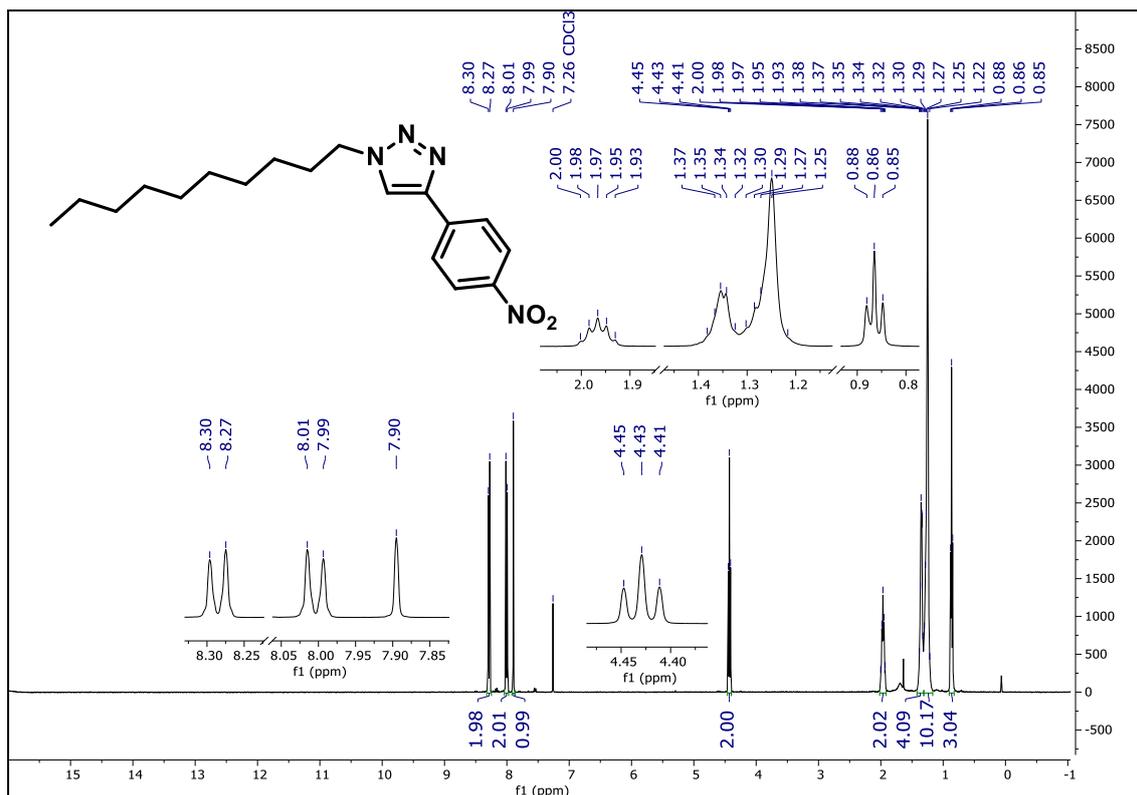
Espectro de RMN ¹³C do composto **5g** em CDCl₃ a 101 MHz.



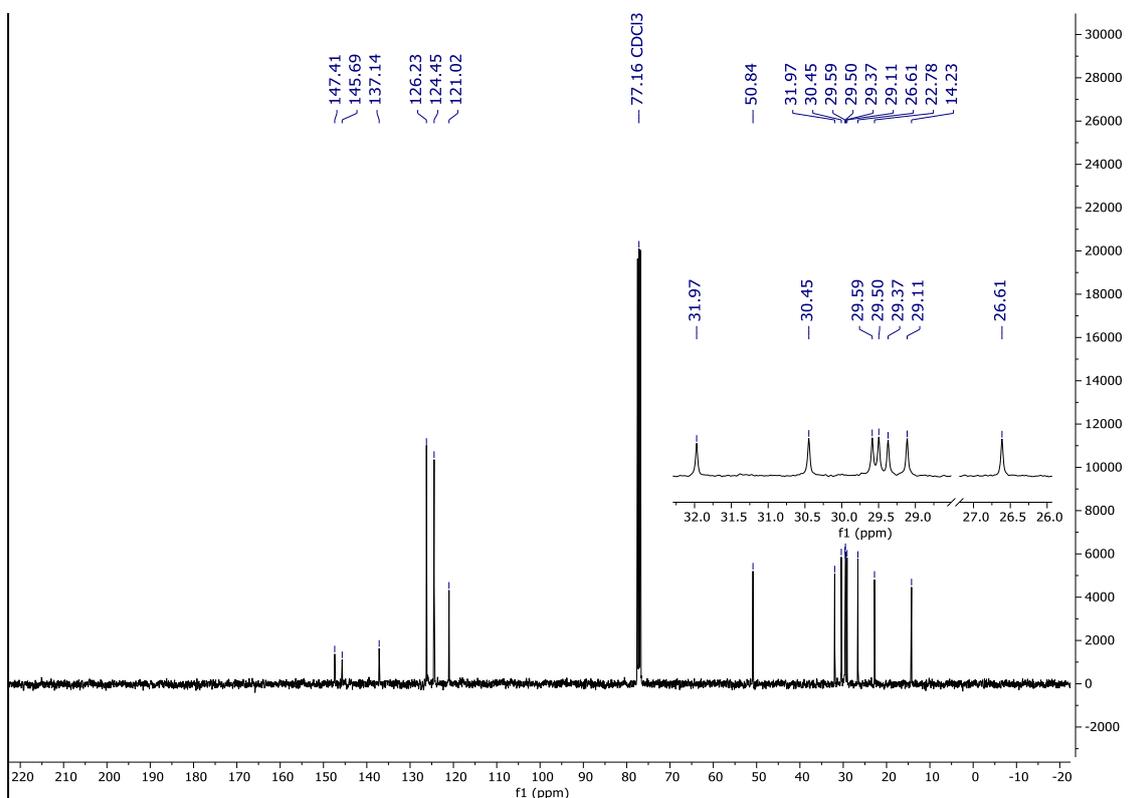
Espectro de RMN ^1H do composto **5h** em CDCl_3 a 400 MHz.



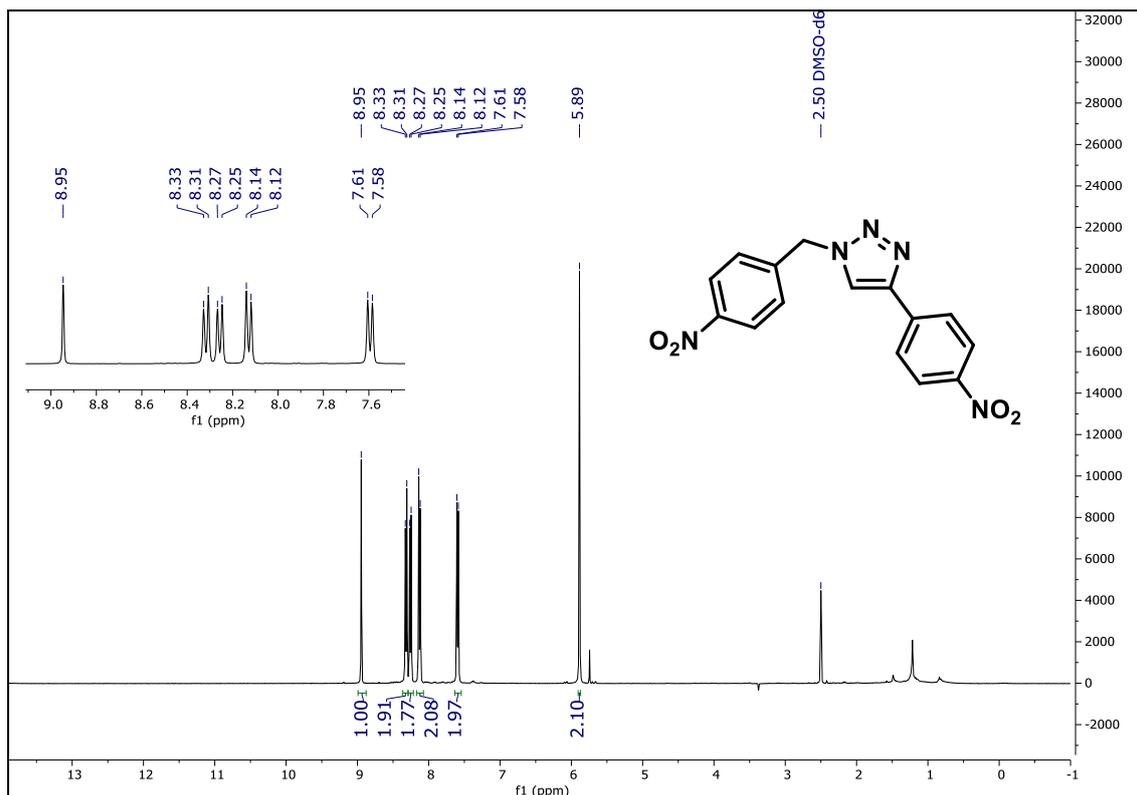
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5h** em CDCl_3 a 101 MHz.



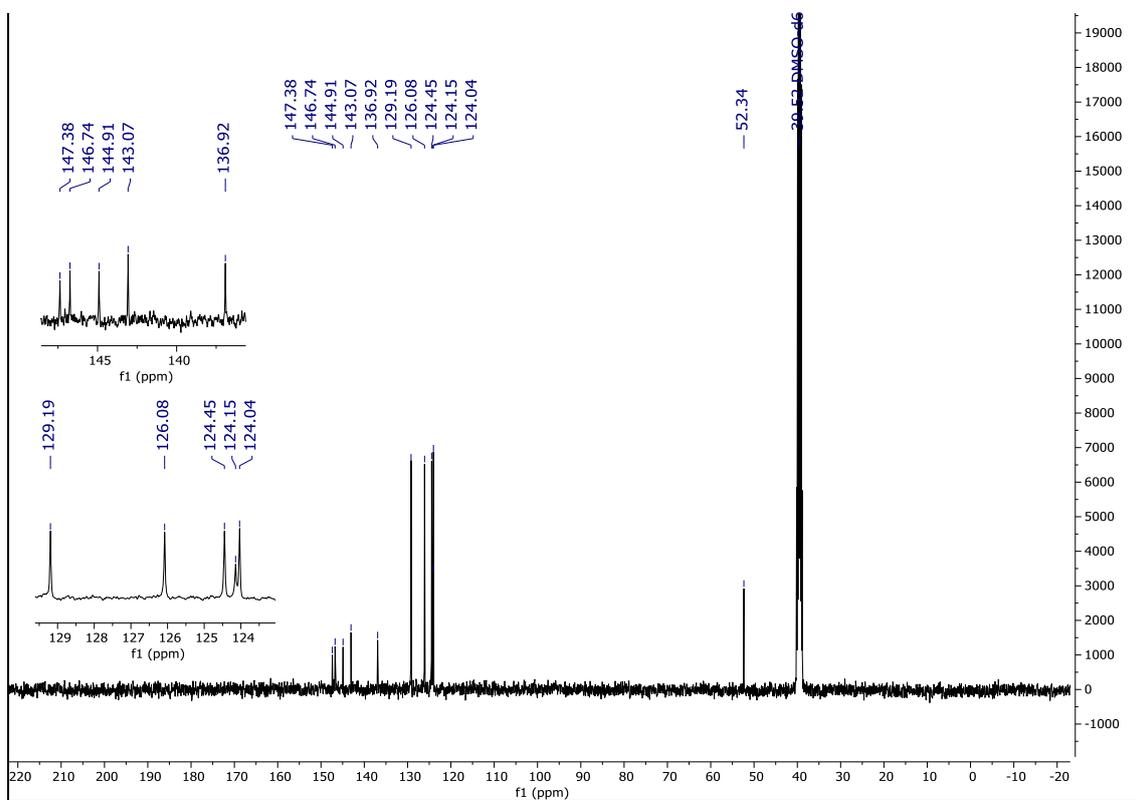
Espectro de RMN ¹H do composto **5j** em CDCl₃ a 400 MHz.



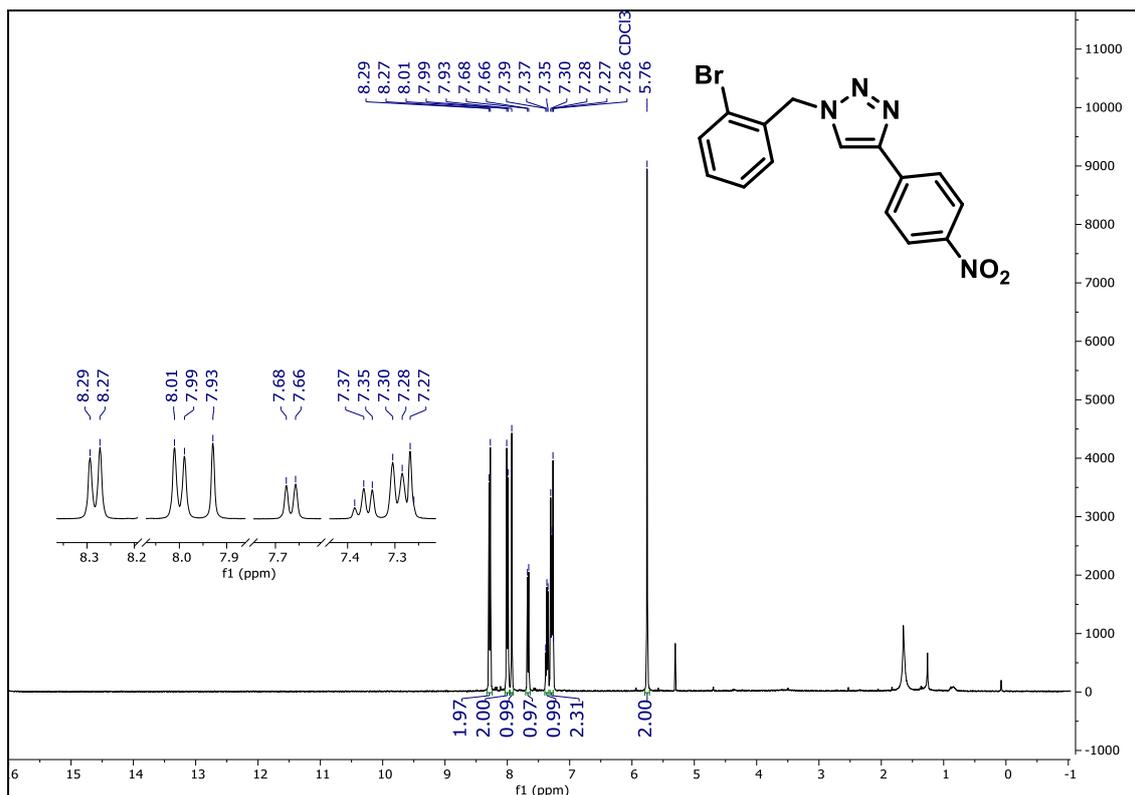
Espectro de RMN ¹³C do composto **5j** em CDCl₃ a 101 MHz.



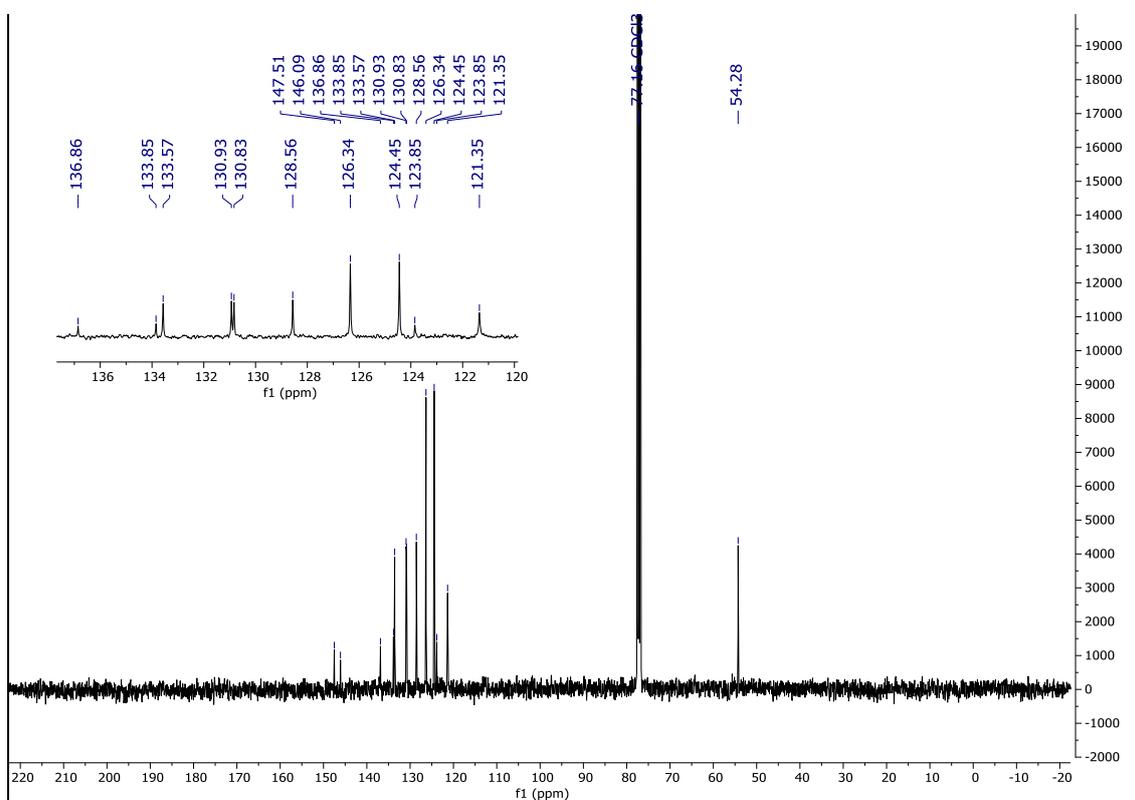
Espectro de RMN ¹H do composto **5k** em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.



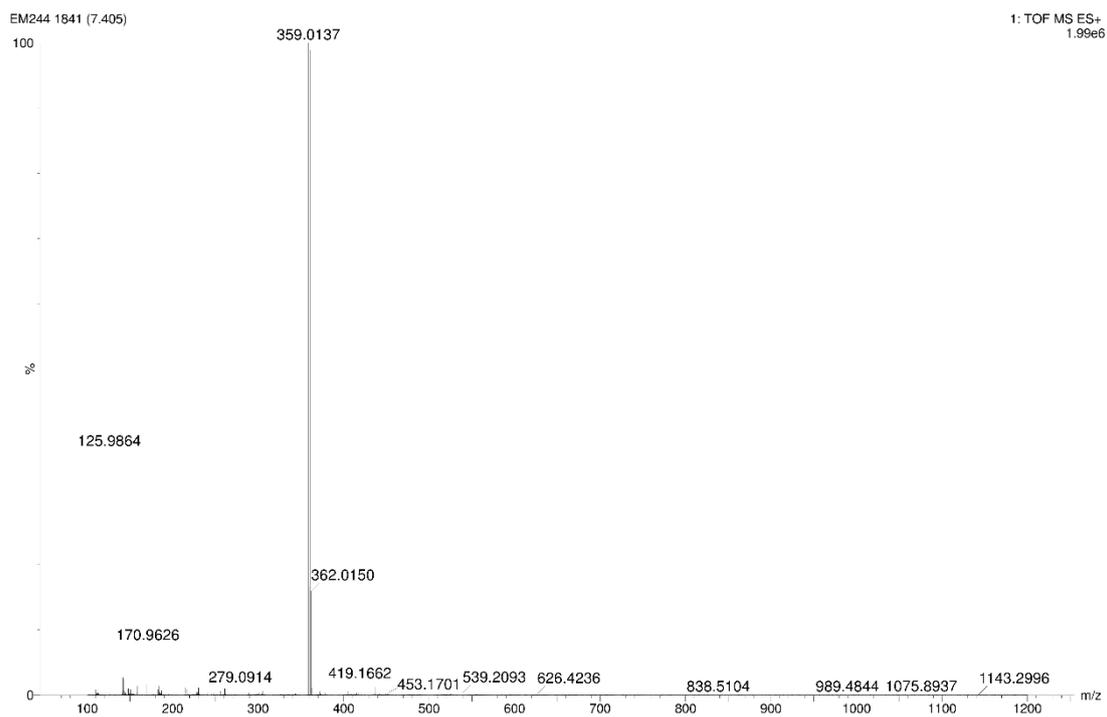
Espectro de RMN ¹³C do composto **5k** em DMSO-*d*₆ a 101 MHz.



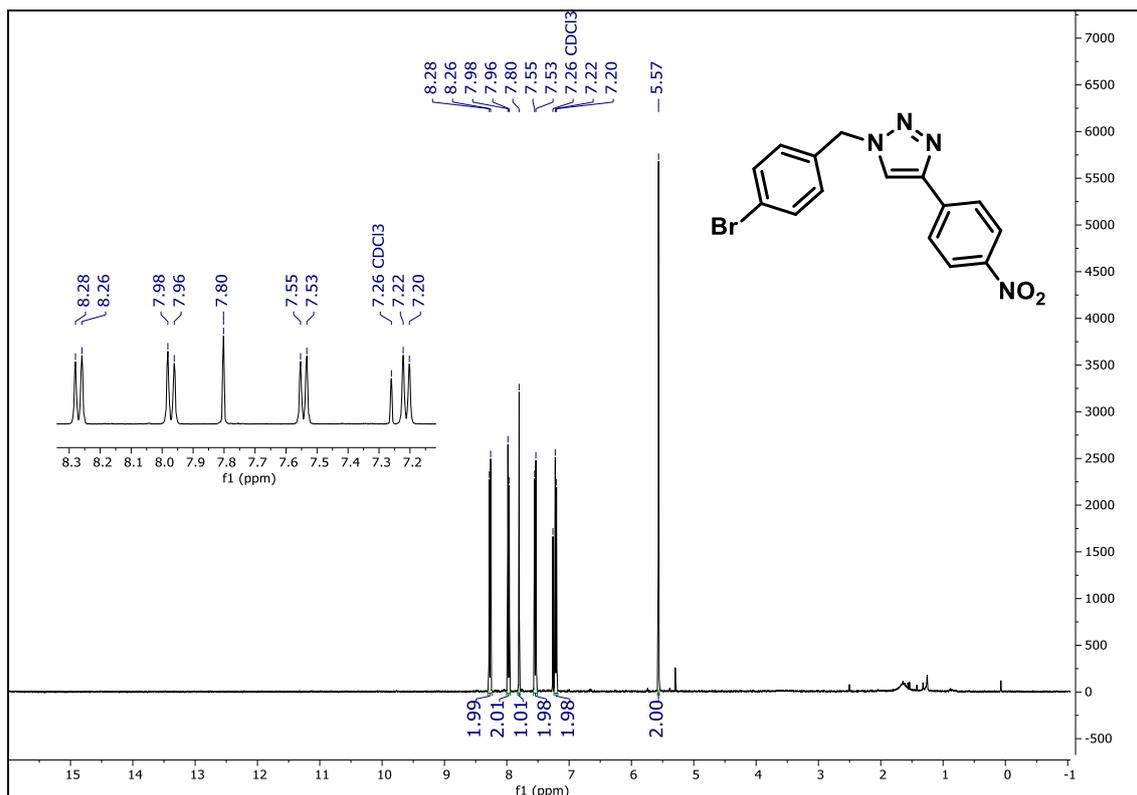
Espectro de RMN ¹H do composto **5I** em CDCl₃ a 400 MHz.



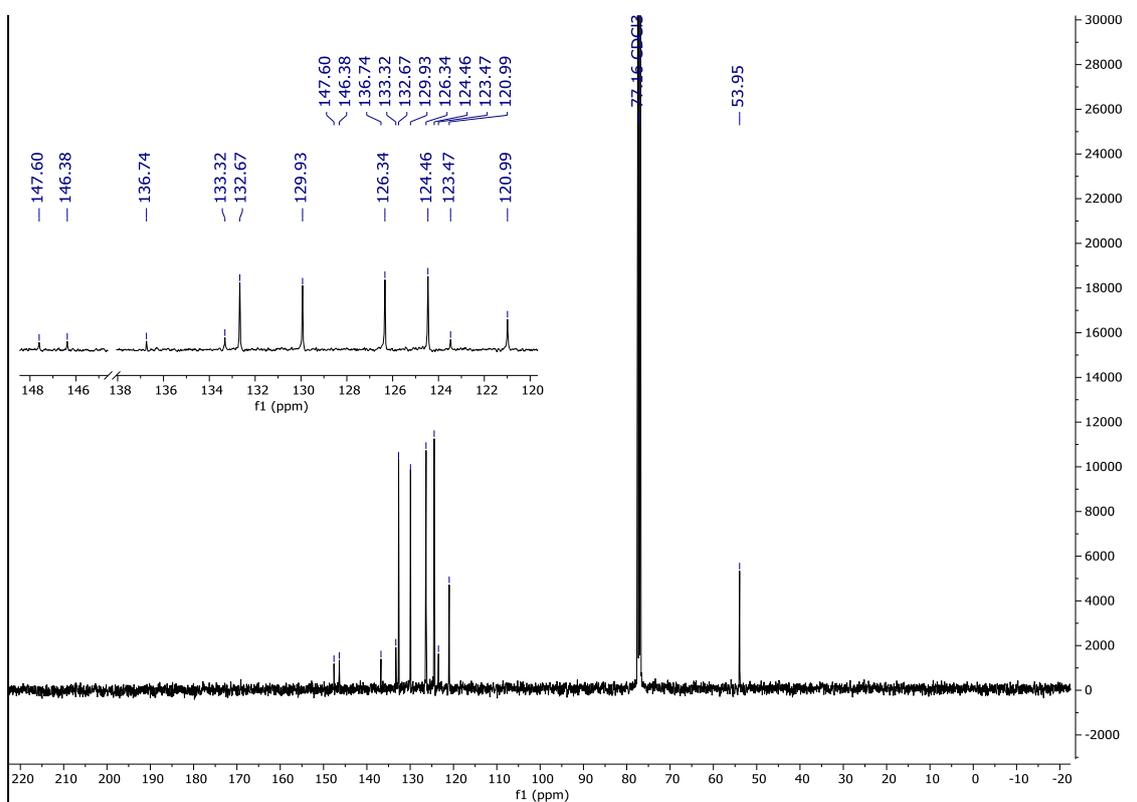
Espectro de RMN ¹³C do composto **5I** em CDCl₃ a 101 MHz.



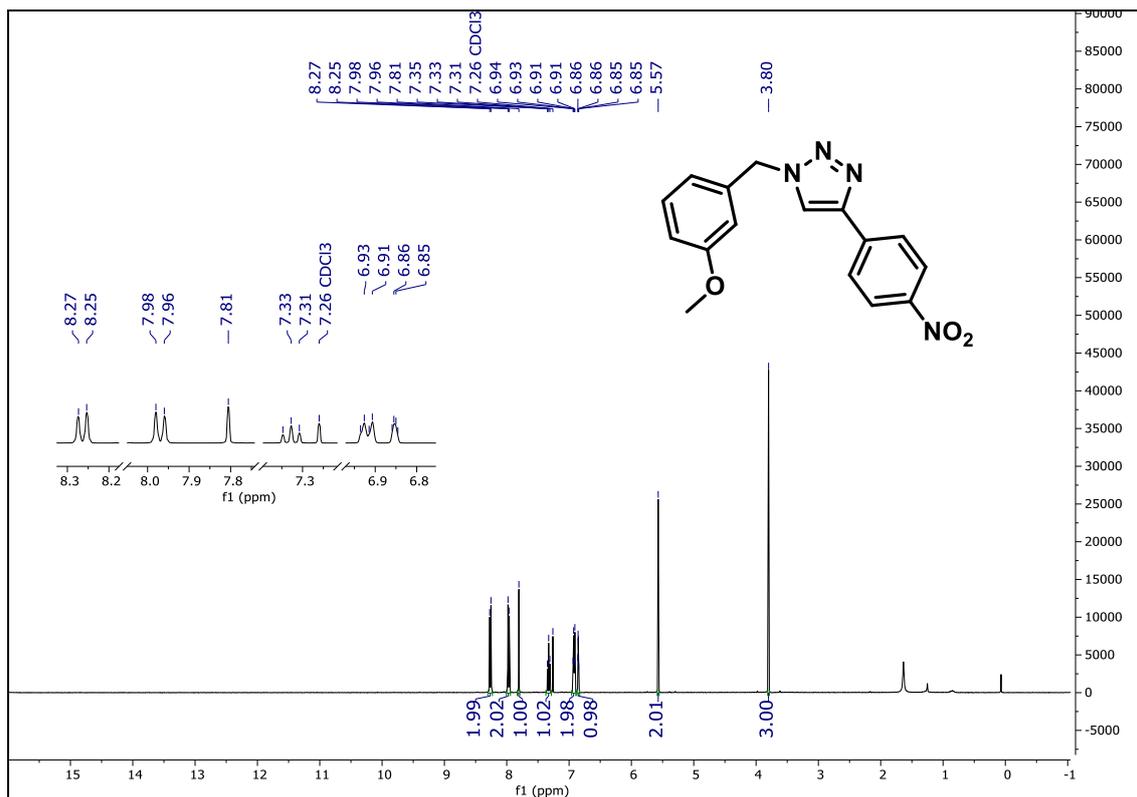
Espectro de massas de alta resolução do composto **5I**



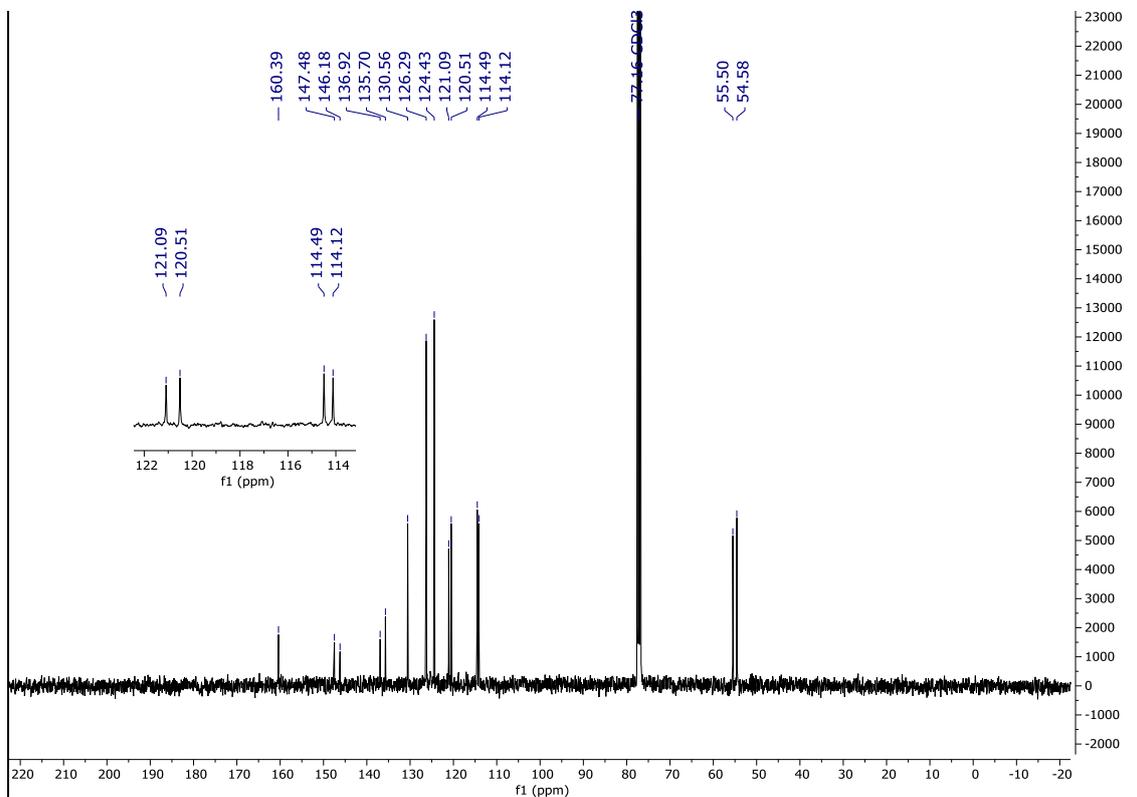
Espectro de RMN ¹H do composto **5m** em CDCl₃ a 400 MHz.



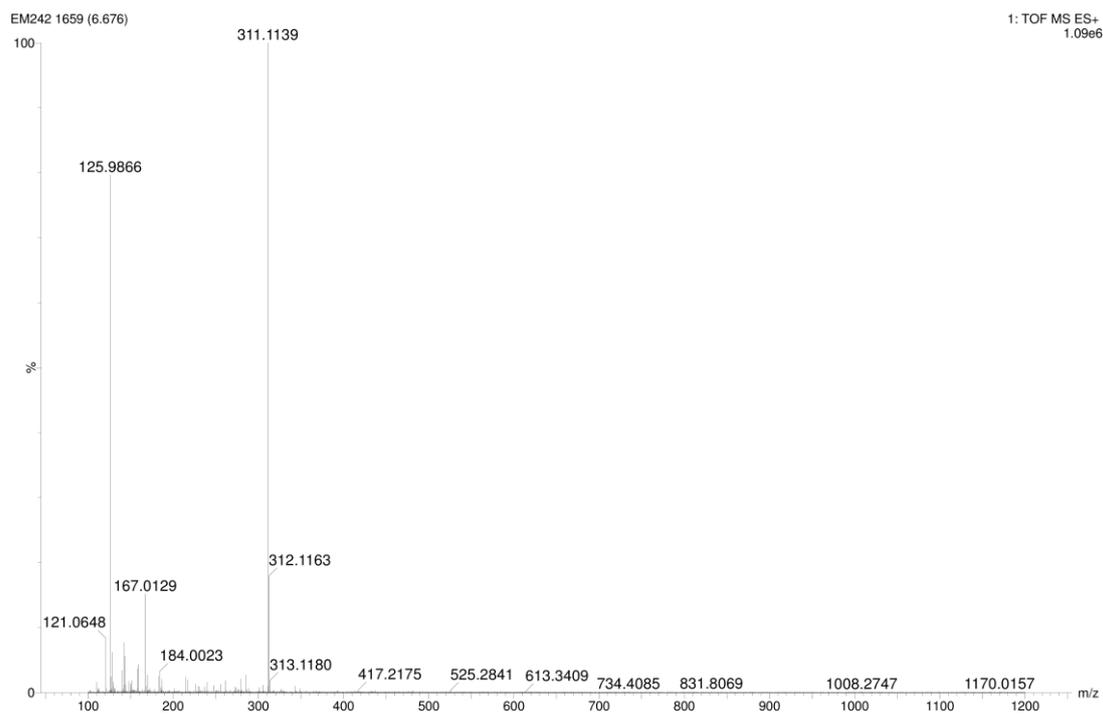
Espectro de RMN ¹³C do composto **5m** em CDCl₃ a 101 MHz.



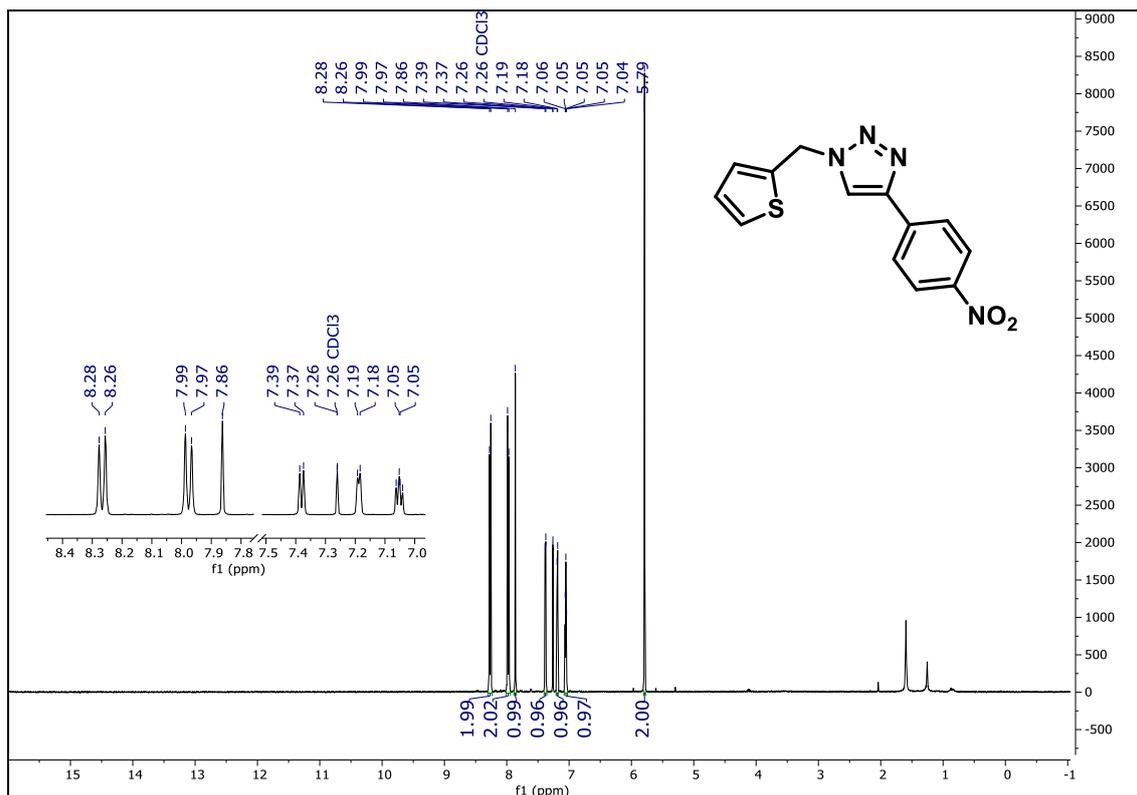
Espectro de RMN ¹H do composto **5n** em CDCl₃ a 400 MHz.



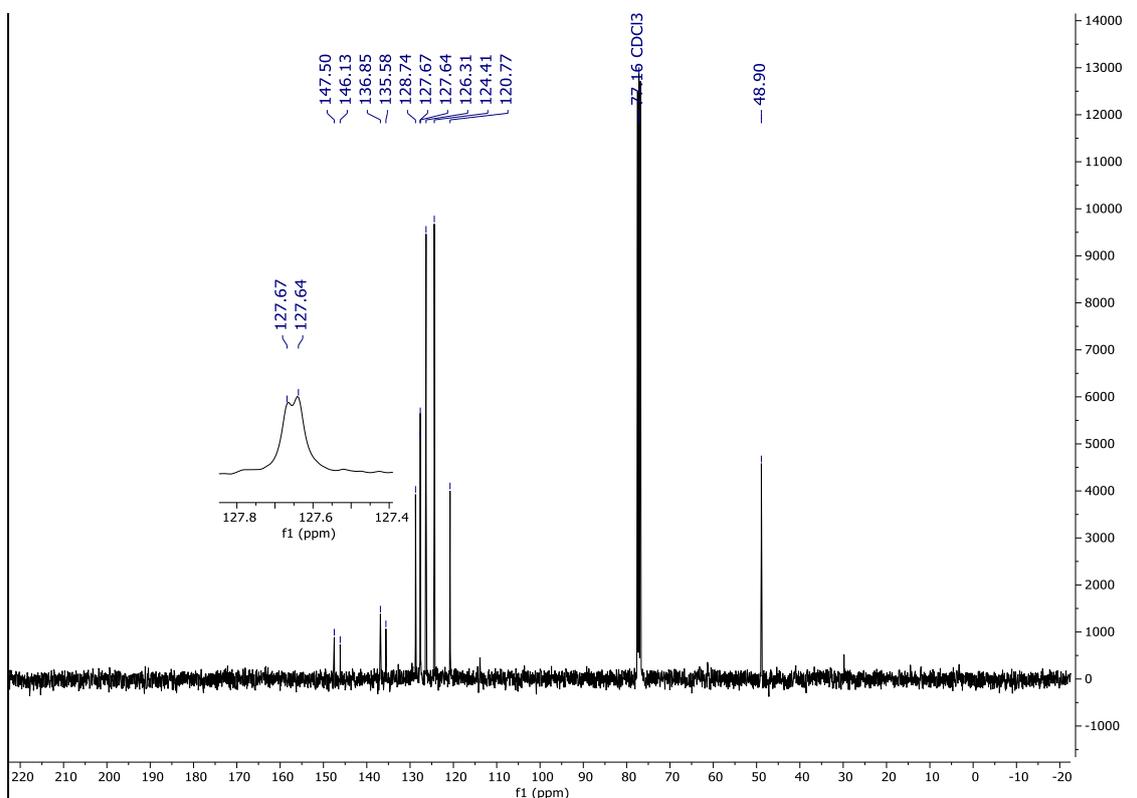
Espectro de RMN ¹³C do composto **5n** em CDCl₃ a 101 MHz.



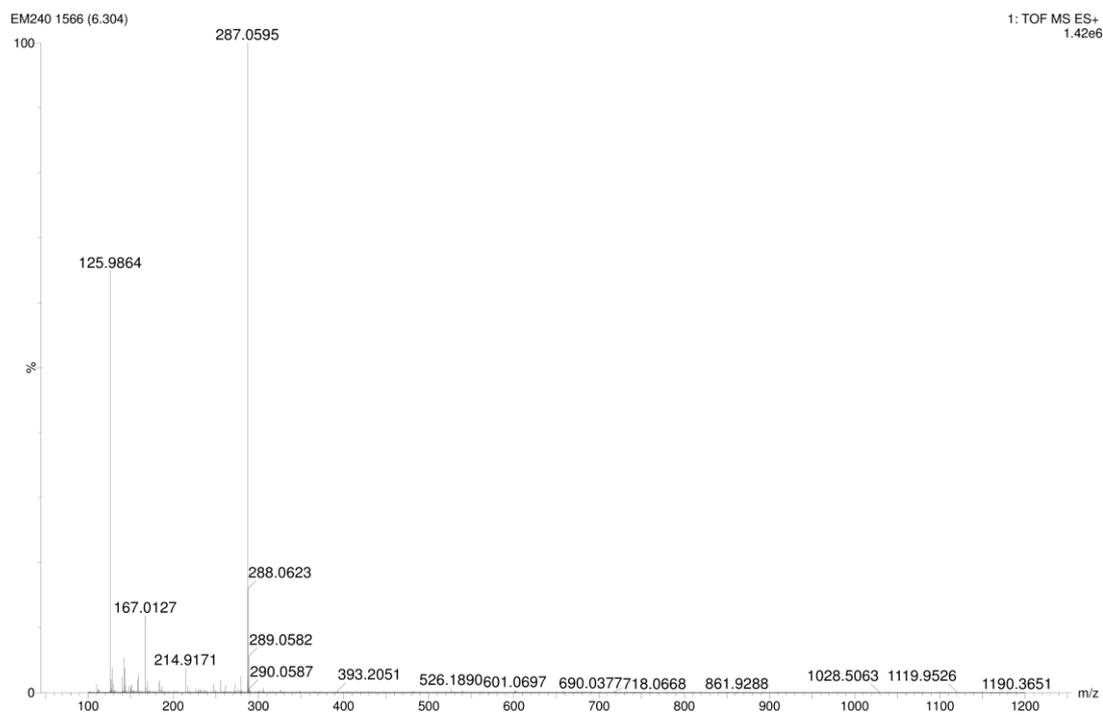
Espectro de massas de alta resolução do composto **5n**



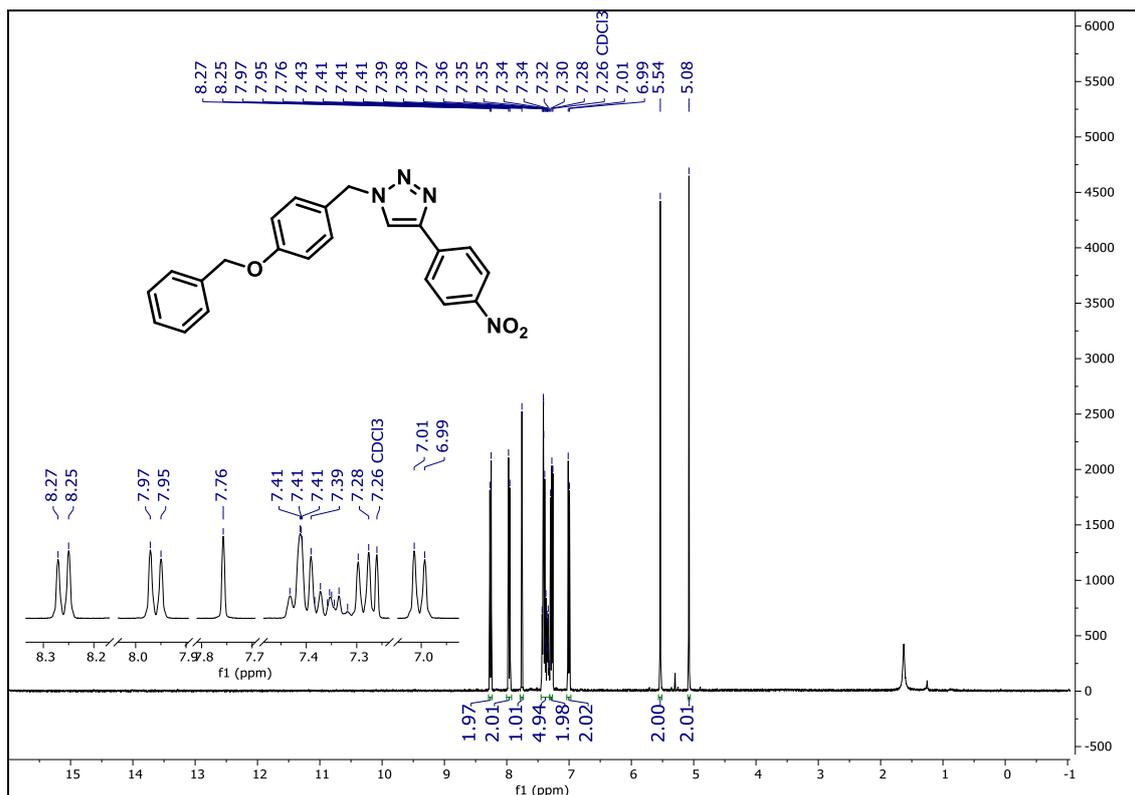
Espectro de RMN ¹H do composto **5o** em CDCl₃ a 400 MHz.



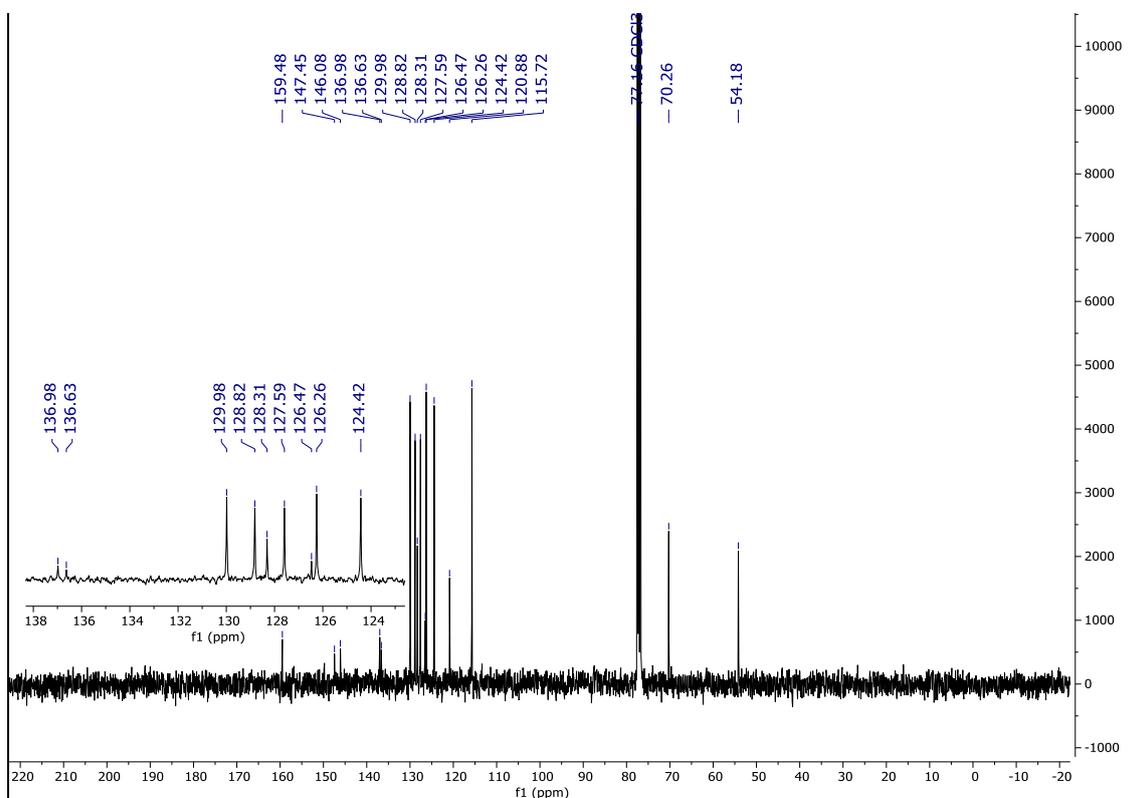
Espectro de RMN ¹³C do composto **5o** em CDCl₃ a 101 MHz.



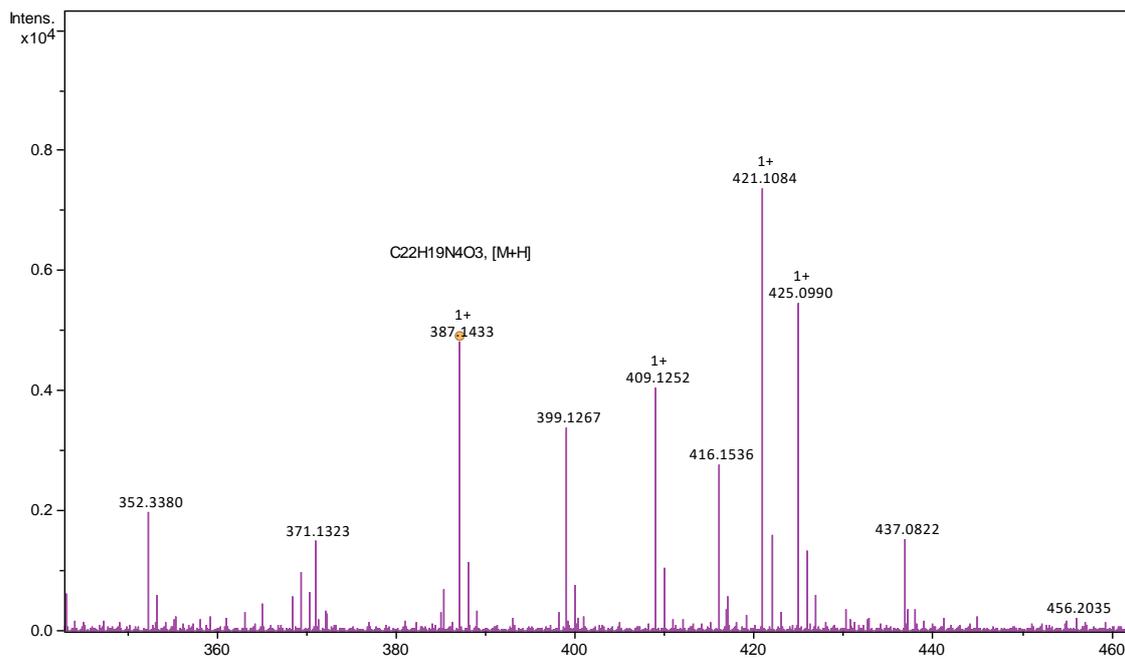
Espectro de massas de alta resolução do composto **50**



Espectro de RMN ¹H do composto **5p** em CDCl₃ a 400 MHz.



Espectro de RMN ¹³C do composto **5p** em CDCl₃ a 101 MHz.



Espectro de massas de alta resolução do composto **5p**