

UFMG-ICE_x/DQ. 1001^a

D. 458^a

LUIZA BAPTISTA DE OLIVEIRA FREITAS

**SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA E
COMO PRECURSORES DE CARBENOS MESOIÔNICOS N-
HETEROCÍCLICOS**

Tese apresentada ao Departamento de Química
do Instituto de Ciências Exatas da Universidade
Federal de Minas Gerais como requisito parcial
para a obtenção do grau de Doutor – Ciências
Química

Belo Horizonte

2014

F862s Freitas, Luiza Baptista de Oliveira
2014 Síntese de 1,2,3-triazóis com potencial atividade
T biológica e como precursores de carbenos mesoiônicos
n-heterocíclicos [manuscrito] / Luiza Baptista de
Oliveira Freitas. 2014.
[x], 160 f. : il.

Orientadora: Rosemeire Brondi Alves.
Coorientadora: Rossimiriam Pereira de Freitas.

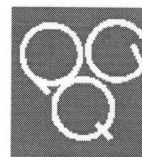
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas
Gerais. Departamento de Química.
Inclui bibliografia e anexos.

1. Química Orgânica - Teses 2. Síntese Orgânica -
Teses 3. Triazóis - Teses 4. Carbenos (Compostos de
metileno) - Teses 5. Compostos heterocíclicos - Teses
I. Alves, Rosemeire Brondi, Orientadora II. Freitas,
Rossimiriam Pereira de, Coorientadora III. Título.

CDU 043

UFMG

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEX
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 031 - 3409-5732
FAX: 031 - 3409-5711
E-MAIL: pgquimic@.qui.ufmg.br



**"Síntese de 1, 2, 3-Triazóis com Potencial Atividade Biológica e como
Precusores de Carbenos Mesoioônicos N-Heterocíclicos"**

Luiza Baptista de Oliveira Freitas

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Rosemeire Brondi Alves

Profa. Rosemeire Brondi Alves - Orientadora
UFMG

Júlio César Pastre

Prof. Júlio César Pastre
UNICAMP

Ângelo Henrique de Lira Machado

Prof. Ângelo Henrique de Lira Machado
UnB

Ricardo José Alves

Prof. Ricardo José Alves
UFMG/FAFAR

Ângelo de Fátima

Prof. Ângelo de Fátima
UFMG

Belo Horizonte, 17 de fevereiro de 2014.

Este trabalho foi realizado sob a orientação da Professora Doutora Rosemeire Brondi Alves (UFMG) e coorientação da Professora Doutora Rossimiriam Pereira de Freitas (UFMG). O estágio de doutorado sanduíche foi supervisionado pela Professora Doutora Cathleen M. Crudden (Queen's University – Kingston)

"The important thing is not to stop questioning. Curiosity has its own reason for existing." Albert Einstein

“O importante é não parar de questionar. A curiosidade tem sua própria razão de existir.”
Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo!

Aos meus pais, irmãos e toda minha família pelo suporte, amor, incentivo, paciência e dedicação.

Ao Keller, por todo apoio, companheirismo, amor e compreensão ao longo dessa jornada.

À Professora Doutora Rosemeire Brondi Alves pela orientação, disponibilidade e atenção ao longo dessa jornada, em especial à sua dedicação para a correção do manuscrito.

À coorientadora Rossimíriam Pereira de Freitas pelas valiosas discussões e correções.

À Professora Doutora Cathleen M. Crudden pela orientação, paciência e confiança na minha capacidade.

Aos professores Dorila Piló Veloso, Ângelo de Fátima e Henriete da Silva Vieira pelas valiosas contribuições na correção do exame de qualificação.

Ao professor Jarbas Magalhães Resende pelas valiosas discussões e contribuições para as elucidações estruturais dos compostos.

Ao professor Ricardo José Alves por disponibilizar o uso do espectrofotômetro na região do IV, à professora Lucienir Pains Duarte por disponibilizar o uso do aparelho de ponto de fusão e à aluna Aretha por realizar alguns experimentos de espectrometria de massas.

Aos professores da pós-graduação pelo auxílio e ensinamentos durante esse período de formação da minha vida.

À professora de inglês Neide J. Barreto, que contribuiu muito na minha formação e esteve sempre ao meu lado, me apoiando e incentivando.

Ao Professor Dr. João Ernesto de Carvalho, da Universidade Estadual de Campinas, e à Dra. Ana Lúcia T. G. Ruiz pela contribuição para o teste de atividade antiproliferativa;

À professora Professora Dra. Vera Lúcia dos Santos e Dra. Fernanda Fraga Campos pela contribuição para o teste de atividade antimicrobiana.

Aos amigos do laboratório: Keller, Thiago, Flaviane e Fernandinho, pelos bons momentos vividos não apenas dentro, mas também fora do laboratório; Mari, Thays, Laureana, Soraya, Vanessa, Bruno, Natália, Hugo e Douglas pelos momentos de descontração dentro do laboratório.

Àqueles que me ajudaram muito no Canadá durante meu trabalho: Patrick, Emily, Kazam, Eric, Akiko, Xiaowey, Sam, Brandon e em especial à Maria, que além de companheira de laboratório, se tornou uma grande amiga.

Aos amigos do departamento: Jociani, Fernando, Grasi, Aline, Débora, Claiton, Rondinelli, Laura

e Vanessa pela amizade e conselhos.

Aos amigos de infância e da faculdade, que sempre torceram por mim.

Ao Departamento de Química e ao Programa de Pós-Graduação da UFMG pela oportunidade de realizar este doutorado e a todos seus funcionários pela colaboração e ajuda durante o tempo de realização deste trabalho.

A todos que de uma maneira ou outra contribuíram direta ou indiretamente para este trabalho.

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e FAPEMIG pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

CAPÍTULO I

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	11
3	PROPOSTA DE TRABALHO	11
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
4.1	<i>Síntese dos blocos construtores contendo um alcino terminal</i>	15
4.2	<i>Síntese das azidas</i>	19
4.2.1	<i>Síntese dos azido-ésteres derivados de alcoóis benzílicos</i>	20
4.2.2	<i>Síntese da azida derivada do 3-piridinopropanol</i>	21
4.2.3	<i>Síntese das azidas derivadas de carboidratos</i>	22
4.2.3.1	<i>Síntese da azida derivada da D-galactose protegida com grupos acetais isopropilidênicos</i>	22
4.2.3.2	<i>Síntese das glicosil-azidas derivadas de lactose e D-galactose</i>	23
4.3	<i>Síntese dos triazóis</i>	25
4.4	<i>Desproteção dos açúcares</i>	30
5	TESTES BIOLÓGICOS	31
5.1	<i>Teste de atividade antiproliferativa</i>	31
5.2	<i>Teste de atividade antimicrobiana</i>	42
6	PARTE EXPERIMENTAL	46
6.1	<i>Materiais e métodos</i>	46
6.1.1	<i>Purificação e secagem de solventes e reagentes</i>	47
6.1.2	<i>Reveladores</i>	47
6.2	<i>Sínteses</i>	47
6.2.1	<i>Síntese dos blocos construtores contendo um alcino terminal</i>	47
6.2.1.1	<i>Síntese do metanossulfonato de 2-propinila (3) e metanossulfonato de 4-pentinila (3')</i>	47
6.2.1.2	<i>Procedimento geral da síntese dos blocos construtores 8-(prop-2'-iniloxi)quinolina (4) e 8-(pent-4'-iniloxi)quinolina (4')</i>	49
6.2.1.3	<i>Outra rota de síntese para obtenção do bloco construtor 8-(prop-2'-iniloxi)quinolina (4)</i>	50

6.2.1.4	<i>Síntese do nicotinato de prop-2'-inila (5) e nicotinato de pent-4'-inila (5')</i>	51
6.2.2	<i>Síntese das azidas</i>	52
6.2.2.1	<i>Síntese dos azido-ésteres derivados de alcoóis benzílicos</i>	52
6.2.2.1.1	<i>Síntese dos ésteres bromados derivados de alcoóis benzílicos (7d, 7f)</i>	52
6.2.2.1.2	<i>Síntese dos azido-ésteres derivados de alcoóis benzílicos (8d, 8f)</i>	53
6.2.2.2	<i>Síntese da 3-(3-azidopropil)piridina (11)</i>	54
6.2.2.3	<i>Síntese das azidas derivadas de açúcares</i>	55
6.2.2.3.1	<i>Obtenção de 1,2:3,4-di-O-isopropilideno-α-D-galactopiranosose (13)</i>	55
6.2.2.3.2	<i>Síntese de 1,2:3,4-di-O-isopropilideno-6-O-metanosulfonil-α-D-galactopiranosose (14)</i>	56
6.2.2.3.3	<i>Síntese de 6-azido-6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilideno-α-D-galactopiranosose (15)</i>	57
6.2.2.4	<i>Síntese das glicosil-azidas derivadas de lactose e D-galactose</i>	58
6.2.2.4.1	<i>Procedimento geral da síntese de lactose per-O-acetilada (17) e de D-galactose per-O-acetilada (20)</i>	58
6.2.2.4.2	<i>Procedimento geral da síntese de brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil-(1\rightarrow4)-2,3,6-tri-O-acetil-α-D-glicopiranosila (18) e de brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosila (21)</i>	59
6.2.2.4.3	<i>Procedimento geral da síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil-(1\rightarrow4)-1-azido-1-desoxi-2,3,6-tri-O-acetil-1-azido-1-desoxi-β-D-glicopiranosose (19) e de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-azido-1-desoxi-β-D-galactopiranosose (22)</i>	60
6.2.3	<i>Procedimento geral para a síntese dos triazóis 23a-i, 24d, 24f, 25d, 25f, 26, 27, 28d, 28f, 28i, 29f e 30-37</i>	61
6.2.4	<i>Desproteção dos açúcares</i>	71
6.2.4.1	<i>Desproteção dos grupos acetais isopropilidênicos de 30</i>	71
6.2.4.2	<i>Desproteção dos grupos acetatos de 33</i>	72
7	CONCLUSÕES	73
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74

CAPÍTULO II

1	INTRODUÇÃO	83
1.1	<i>Carbenos</i>	83
1.2	<i>Carbenos N-heterocíclicos (NHCs)</i>	84
1.3	<i>Carbenos N-heterocíclicos mesoiônicos (MICs)</i>	88
1.4	<i>Complexos NHCs-borano</i>	93
1.5	<i>“Pares de Lewis frustrados” (do inglês “Frustrated Lewis pair”, FLP)</i>	96
1.6	<i>Íons borênio</i>	98
2	OBJETIVOS	101
2.1	<i>Objetivo principal</i>	101
2.2	<i>Objetivos específicos</i>	102
3	PROPOSTA DE TRABALHO	102
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	103
4.1	<i>Síntese dos sais triazólicos</i>	103
4.2	<i>Síntese one pot dos MIC-BH₃ com base forte</i>	106
4.3	<i>Estudos-modelo para a avaliação da possibilidade de racemização de sais triazólicos enantiomericamente puros durante a obtenção de MIC-BH₃ quirais com o uso de base forte</i>	109
4.4	<i>Síntese dos MIC-BH₃ via transmetalização de Ag-MIC</i>	110
4.5	<i>Estudo-modelo para a avaliação da possibilidade de racemização de sais triazólicos enantiomericamente puros durante a obtenção de complexos Ag-MIC</i>	113
4.6	<i>Avaliação da reatividade dos MIC-boranos</i>	114
4.7	<i>Tentativa de obtenção de outro tipo de complexo MIC-borano quirais</i>	117
4.8	<i>Estudos visando à síntese de triazóis quirais sem hidrogênios epimerizáveis em meio básico</i>	118
5	PARTE EXPERIMENTAL	124
5.1	<i>Sínteses, métodos e reagentes</i>	124
5.2	<i>Caracterização</i>	124
5.3	<i>Sínteses dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos 42a-c</i>	126
5.3.1	<i>Síntese das azidas 43b e 43c</i>	126
5.3.2	<i>Síntese dos triazóis 42b e 42c</i>	127

5.3.3	<i>Síntese do triazol 42a</i>	128
5.4	<i>Sínteses dos sais triazólicos 41a-BF₄, 41a-I, 41b-BF₄, 41c-BF₄ e 41d-I</i>	128
5.4.1	<i>Método geral para alquilação com sal de Meerwein (Me₃OBf₄)</i>	128
5.4.2	<i>Alquilação de 42a com MeI</i>	130
5.4.3	<i>Alquilação de 42b com 2-iodopropano</i>	130
5.5	<i>Sínteses dos 1,2,3-triazol-5-ídeno boranos 1,3,4-trissubstituídos via uso de KHMDS</i>	131
5.5.1	<i>Procedimento geral para a síntese dos complexos MICs-BH₃ 40a-f</i>	131
5.6	<i>Sínteses dos 1,2,3-triazol-5-ídenos de prata 1,3,4-trissubstituídos (Ag-MIC) 49a-e</i>	134
5.7	<i>Sínteses dos 1,2,3-triazol-5-ídeno boranos 1,3,4-trissubstituídos 40a-e via transmetalacão dos complexos Ag-MIC com BH₃-SMe₂</i>	137
5.8	<i>Estudo da troca dos H ácidos de 41b-BF₄ por deutério na presença de bases fortes</i>	138
5.9	<i>Estudo da troca dos H ácidos de 41a-BF₄ por deutério na presença de KHMDS</i>	138
5.10	<i>Estudo da facilidade da troca dos H ácidos de 41a-I por deutério na presença de Ag₂O</i>	139
5.11	<i>Reações de redução usando o MIC-BH₃ 40a</i>	140
5.11.1	<i>Procedimento geral para a redução com Sc(OTf)₃</i>	140
5.11.2	<i>Procedimento geral para a redução com sílica</i>	141
5.11.3	<i>Comparação direta entre MIC-BH versus NHC-BH₃ na redução de cetona com sílica</i>	141
5.12	<i>Procedimento geral para as reações de hidroboração</i>	142
5.13	<i>Síntese de complexo MIC-BH₂Ipc via hidroboração do (+)-α-pineno com o MIC-BH₃ 40a</i>	143
5.14	<i>Rota de síntese da (aS)-2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-azida</i>	144
5.14.1	<i>Síntese do 1-(-)-mentiloxi-2-naftoato de (-)-mentila (61)</i>	144
5.14.2	<i>Síntese do (aS)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno-2-carboxilato de (-)-mentila (64)</i>	145
5.14.3	<i>Síntese do ácido (aS)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno-2-carboxílico (65)</i>	146

5.14.4	<i>Síntese da (aS)-2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-amina (66)</i>	147
5.14.5	<i>Síntese da (aS)-2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-azida (67)</i>	148
6	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	151
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	152

ANEXOS

ANEXO I: Espectros Capítulo I

ANEXO II: Tabelas dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C do Capítulo I

ANEXO III: Espectros Capítulo II

SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

786-0	células tumorais de rim
[α] _D	rotação específica
A.C.S.	<i>American Chemical Society</i>
ap	aparente
Anf. B	anfotericina B
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
ATR	reflectância total atenuada
9-BBN	9-borabicilo[3.3.1]nonano
BDE	energia de dissociação de ligação (<i>bonding dissociation energy</i>)
BHI	<i>Brain Heart Infusion</i>
°C	Graus Celsius
CAM	molibdato cérico amoniacal
CCD	cromatografia em camada delgada
GC-MS	cromatógrafo a gás acoplado a espectrometria de massas
CIM	concentração inibitória mínima
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
CuAAC	cicloadição entre alcino e azida catalisada por Cu(I)
d	duplete
dd	duplete duplo
ds	duplete séptuplo
dt	duplete triplo
DIAD	azocarboxilato de diisopropila
DCC	diciclo hexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DEPT-135	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer 135</i>
Dipp	2,6-di-isopropilfenila
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DOX	doxorrubicina
EDC	[1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida]
EI	impacto eletrônico
EtOAc	acetato de etila

ESI	ionização por electrospray
FLP	“pares de Lewis frustrados” (<i>frustrated Lewis pair</i>)
FM	fórmula molecular
h	hora
HaCat	células normais de queratinócitos humanos
Hex	hexano
HMBC	<i>Heteronuclear-Multiple-Bond-Correlation Spectroscopy</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HRMS	espectros de massas de alta resolução (<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>)
HT29	células tumorais de colo-retal
Hz	Hertz
Imd	imidazol-2-ilideno
Ipc	isopinocanfeila
IS	índice de seletividade
IV	infravermelho
IMO	irradiação de micro-ondas
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
<i>J</i>	constante de acoplamento
KHMDS	hexametildisilamideto de potássio
m	múltiplo
M	multiplicidade
MCF-7	células tumorais de mama
MeOH	metanol
MHz	megahertz
MIC	Carbeno mesoiônico
mL	mililitro
MM	massa molar
mmol	milimol
MsCl	cloreto de mesila
<i>m/z</i>	razão massa/carga
NaAsc	ascorbato de sódio
NCI-ADR/RES	células tumorais de ovário, com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos
NCI-H460	células tumorais de pulmão

NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico
<i>a</i> NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico anormal
<i>r</i> NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico remoto
NMPRTase	enzima nicotinamida fosforibosiltransferase
NOE	<i>nuclear Overhauser experiments</i>
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations</i>
OVCAR-03	células tumorais de ovário
pág.	página
PC-3	células tumorais de próstata
P.F.	ponto de fusão
ppm	partes por milhão
q	quarteto
qn	quinteto
R _f	fator de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	simpleto
sept	septeto
sl	sinal largo
t	triplete
td	triplete duplo
t.a.	temperatura ambiente
TBAB	brometo de tetrabutilamônio
TEA	triethylamina
TGI	inibição do crescimento total (<i>total growth inhibition</i>)
THF	tetra-hidrofurano
TMS	tetrametilsilano
TMSN ₃	azida de trimetilsilila
U251	células tumorais de glioma do sistema nervoso central
UFC	unidades formadoras de colônia
UV/Vis	ultravioleta-visível
δ	deslocamento químico ou deformação angular
$\bar{\nu}$	número de onda
ν	estiramento
μL	microlitro

RESUMO

Esta tese está dividida em dois capítulos. O capítulo I refere-se à síntese e avaliação biológica de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos derivados da quinolina ou nicotina. Já o capítulo II trata da síntese de complexos de carbenos mesoiônicos com boranos, gerados a partir de núcleos 1,2,3-triazólicos, e suas aplicações em reações de redução de compostos carbonílicos e hidroboração de alqueno.

No primeiro capítulo, é descrita a síntese de 28 substâncias inéditas derivadas de 1,2,3-triazóis obtidas, em rendimentos satisfatórios, por meio da reação “click” (cicloadição de Huisen catalisada por Cu^{I}) entre alcinos e azidas. Os triazóis sintetizados contêm o núcleo quinolínico ou nicotínico, ligado a um grupo aromático ou glicosídico por meio de um anel 1,2,3-triazólico. Grande parte das substâncias sintetizadas foi submetida a ensaios biológicos, a fim de se avaliar suas atividades antiproliferativa, antifúngica e antibacteriana.

No segundo capítulo, é descrita a síntese de carbenos mesoiônicos (MICs) e seus complexos com boranos, usando sais de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos como precursores. Diferentes rotas para a obtenção de complexos estáveis do tipo MIC-borano são descritas e algumas tentativas de obtenção de complexos quirais são discutidas. As aplicações destes complexos MICs-borano foram avaliadas em reações de redução do grupo carbonila de aldeídos e cetonas, e na reação de hidroboração. Os adutos MICs- BH_3 apresentaram-se como agentes redutores eficientes, capazes de transferir todos os equivalentes de hidreto para a redução de carbonilas. A geração *in situ* de íons borênio a partir de MIC-boranos usando sais de tritila foi a estratégia utilizada para promover a reação de hidroboração do alilbenzeno.

ABSTRACT

This thesis is divided into two chapters. Chapter I refers to the synthesis and biological evaluation of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles containing a quinoline or nicotine moiety. Chapter II refers to the synthesis of complexes of mesoionic carbenes with boranes, generated from 1,2,3-triazole nucleus, and their applications in reduction of carbonyl compounds and hydroboration of alkene.

The first chapter describes the synthesis of 28 novel molecules derived from 1,2,3-triazoles obtained in satisfactory yields by "click" reaction (Cu^{I} -catalyzed Huisgen cycloaddition) between azides and alkynes. The 1,2,3-triazole rings were linked to a quinolinic or nicotinic nucleus and to a glycoside or an aromatic group. Most of the synthesized products were subjected to biological assays in order to evaluate their antiproliferative, antibacterial and antifungal activities.

The second chapter describes the synthesis of mesoionic carbenes (MICs) and their complexes with boranes, using salts of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles as precursors. Different routes to obtain stable complexes MIC-borane are described and some attempts to obtain chiral complexes are discussed. The applications of these MICs borane complexes were evaluated in reductions of the carbonyl group of aldehydes and ketones, and in hydroboration reaction. The MICs- BH_3 adducts shown to be effective reducing agents, being able to transfer all hydride equivalents for the reduction of carbonyls. The *in situ* generation of borenium ions from MIC-boranes using trityl salts was the strategy used to promote the hydroboration of allylbenzene.

CAPÍTULO I

SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA

Este trabalho foi realizado sob a orientação da Professora Doutora Rosemeire Brondi Alves (UFMG) e coorientação da Professora Doutora Rossimiriam Pereira de Freitas (UFMG).

1 INTRODUÇÃO

Os heterociclos apresentam um papel muito importante no planejamento de novos fármacos, uma vez que eles frequentemente constituem parte do grupo farmacofórico, ou seja, a parte da substância responsável pela atividade biológica (LEDNICER & MITSCHER, 1980; THOMAS *et al.*, 2011). Dentre os heterociclos, destacam-se os 1,2,3-triazóis (estruturas tautoméricas **I.1** e **I.2**, Figura 1), os quais são de origem exclusivamente sintética (MELO *et al.*, 2006). Eles apresentam grande relevância para a química medicinal porque atuam não apenas como um grupo farmacofórico (MANETSCH *et al.*, 2004; AGALAVE *et al.*, 2011), mas também como uma possível conexão entre duas substâncias ativas em uma estratégia de hibridização molecular, por exemplo.

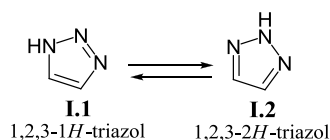


Figura 1 – Estruturas tautoméricas do 1,2,3-triazol.

Compostos contendo o esqueleto 1,2,3-triazólico apresentam uma série de atividades biológicas, incluindo atividades antibacteriana (THOMAS *et al.*, 2010; SUMANGALA *et al.*, 2010), citotóxica (PAGLIALI *et al.*, 2006; dos ANJOS *et al.*, 2009; SILVA JÚNIOR *et al.*, 2009), antitumoral (CAFICI *et al.*, 2008; KAMAL *et al.*, 2008; COLOMBANO *et al.*, 2010), antiprotozoária (BAKUNOV *et al.*, 2010; CARVALHO *et al.*, 2010), antimicobacteriana (GALLARDO *et al.*, 2007; BOECHAT *et al.*, 2011), antifúngica (AHER *et al.*, 2009; THOMAS *et al.*, 2010; SUMANGALA *et al.*, 2010), antimalárica (GUANTAI *et al.*, 2010); tripanossomicida (SILVA JÚNIOR *et al.*, 2008); atividade inibidora de neuraminidases (MOHAN *et al.*, 2010); entre outras.

Por exemplo, THOMAS e colaboradores (2010) sintetizaram uma série de derivados contendo o esqueleto triazólico para a avaliação da atividade antimicrobiana. Como estratégia de síntese, os pesquisadores reuniram dois heterociclos biologicamente ativos, como o 1,2,3-triazol e a quinolina, em um único composto, a fim de obter derivados ainda mais ativos que os precursores isolados. Dentre os derivados sintetizados, **I.3**, **I.4** e **I.5** (Figura 2, pág. 2) apresentaram atividade antibacteriana e antifúngica maior que os padrões ciprofloxacino (antibacteriano) e ciclopirox olamina (antifúngico).

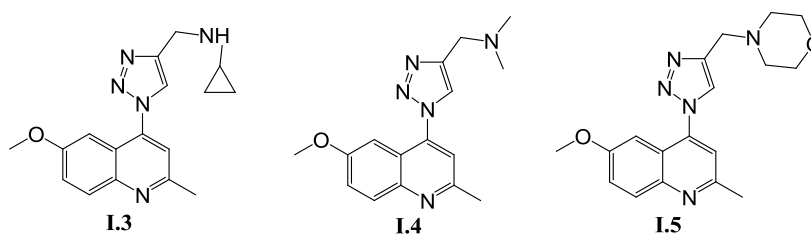


Figura 2 – Derivados do 1,2,3-triazol com atividade antimicrobiana.

Em outro estudo, GUANTAI e colaboradores (2010) sintetizaram híbridos de chalconas e cloroquinolona utilizando o 1,2,3-triazol como uma conexão entre os dois grupos farmacofóricos, numa estratégia de hibridização molecular. Os derivados **I.6**, **I.7** e **I.8** (Figura 3) foram os mais ativos frente ao *Plasmodium falciparum*, protozoário causador da malária, apresentando atividade superior à da cloroquina, um fármaco utilizado no tratamento da malária.

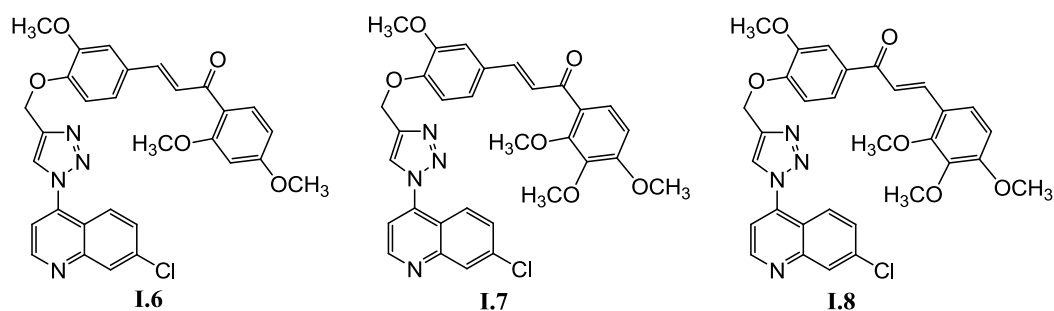


Figura 3 – Derivados do 1,2,3-triazol com atividade antimalárica.

Outro exemplo simples do uso de triazóis na síntese de substâncias biologicamente ativas foi realizado por GALLARDO e colaboradores (2007), que sintetizaram uma série de derivados contendo o esqueleto 1,2,3-triazólico para a avaliação da atividade antituberculose. Os derivados **I.9** e **I.10** (Figura 4) foram mais ativos frente a bactérias causadoras de tuberculose do que o etambutol, utilizado como controle positivo.

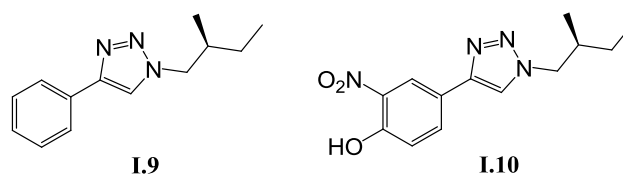
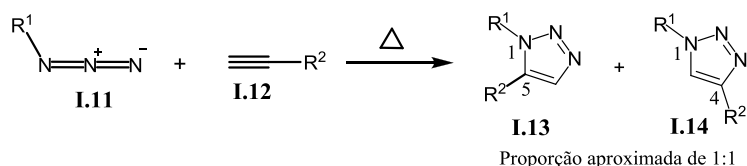


Figura 4 – Derivados do 1,2,3-triazol com atividade antibacteriana.

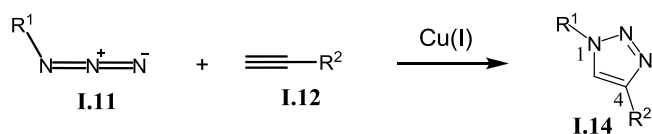
Com relação à síntese de 1,2,3-triazóis, um dos métodos clássicos para a obtenção destes é a cicloadição térmica 1,3-dipolar envolvendo azidas orgânicas (**I.11**) e alcinos (**I.12**). Esta

reação concertada apresenta vários problemas, incluindo a necessidade de longos tempos de reação e de altas temperaturas, baixos rendimentos, bem como a formação de uma mistura de regioisômeros 1,5 e 1,4-dissubstituídos (**I.13** e **I.14**) quando alcinos terminais estão envolvidos (Esquema 1) (FREITAS *et al.*, 2011).



Esquema 1 - Cicloadição térmica 1,3-dipolar envolvendo azidas orgânicas e alcinos.

A aplicabilidade desta reação, no entanto, começou a mudar quando estudos realizados concomitantemente pelos grupos de Meldal (TORNØE *et al.*, 2002) e de Sharpless (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002) em 2002 mostraram que a utilização de Cu(I) acelerava a reação de forma surpreendente, com um aumento na velocidade na ordem de sete vezes. Em relação ao método clássico de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, a reação de cicloadição entre azida (**I.11**) e alcino (**I.12**) catalisada por cobre (I) (CuAAC), também conhecida como reação “click”, utiliza condições muito mais brandas, resulta em rendimentos muito altos, é de fácil elaboração e leva à formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído (**I.14**, Esquema 2) (TORNØE *et al.*, 2002; ROSTOVTSEV *et al.*, 2002; MOSES & MOORHOUSE, 2007; TRON *et al.*, 2008; MELDAL & TORNØE, 2008). Outra grande vantagem dessa reação é que os precursores contendo as funções alcino e azida são facilmente preparados em laboratório e não é necessário fazer proteção de outros grupos funcionais presentes nestes (BOCK *et al.*, 2006; HEIN & FOKIN, 2010; ARAGÃO-LEONETI *et al.*, 2010).



Esquema 2 – Esquema geral da reação “click”.

O 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído (**I.14**, Figura 5, pág. 4) se comporta como um bioisómero não clássico do grupo amido (**I.15**, Figura 5, pág. 4) devido à similaridade de suas propriedades físico-químicas. Por exemplo, o 1,2,3-triazol possui um momento de dipolo de 5,0 Debye, enquanto o grupo amida da *N*-metil acetamida, é de 3,7 a 4,0 Debye. A distância entre os carbonos das posições R₁ e R₂ do 1,2,3-triazol (**I.14**) é de 5,0 Å, enquanto a distância entre os

grupos R_1 e R_2 do grupo amida (**I.14**) é de 3,8 Å. Outra propriedade deste heterociclo é que os nitrogênios do triazol são bases fracas, não sendo protonados em pH fisiológico (AGALAVE *et al.*, 2011). Ao contrário do grupo amido, o 1,2,3-triazol não sofre hidrólise, além de ser praticamente inerte frente a reações de oxidação e redução (KOLB & SHARPLESS, 2003).

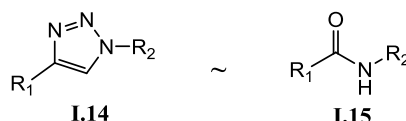


Figura 5 – Comparação entre o 1,2,3-triazol e o grupo amida.

Outros compostos *N*-heterocíclicos de importância farmacológica devido à grande variedade de atividades biológicas são a quinolina (**I.16**, Figura 6) e seus derivados, que estão presentes em uma série de produtos naturais e sintéticos (THOMAS *et al.*, 2010).

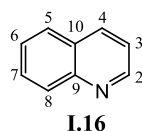


Figura 6 – Estrutura química da quinolina.

Os agentes antimaláricos contendo o núcleo quinolínico constituem um dos primeiros exemplos de grupos farmacofóricos heterocíclicos. Um dos exemplos mais clássicos de alcaloides quinolínicos de interesse biológico são a quinina (**I.17**), quinidina (**I.18**), cinchonidina (**I.19**) e cinchonina (**I.20**) (Figura 7). Esses alcaloides de origem natural têm sido usados - principalmente a quinina - por muitos anos no tratamento da malária, uma doença causada por protozoários, sendo o mais problemático o *Plasmodium falciparum* (DEWICK, 2009).

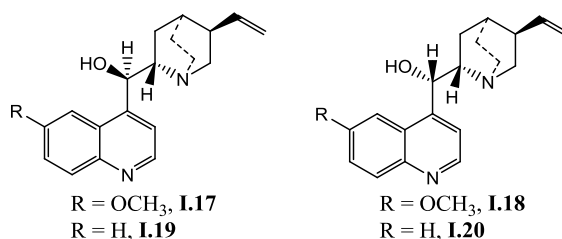


Figura 7 – Estruturas químicas da quinina (**I.17**), quinidina (**I.18**), cinchonidina (**I.19**) e cinchonina (**I.20**).

A campotecina (**I.21**, Figura 8, pág. 5) é um exemplo de alcalóide natural contendo o esqueleto quinolínico. Ela apresenta amplo espectro de atividade antitumoral, mas sua toxicidade e baixa solubilidade são um grande problema. Alguns análogos semi-sintéticos da campotecina,

como o topotecan (**I.22**), tem sido usado no tratamento de câncer de ovário. Outro análogo, o belotecan (**I.23**), está em triagem clínica para uso no tratamento do câncer (DEWICK, 2009).

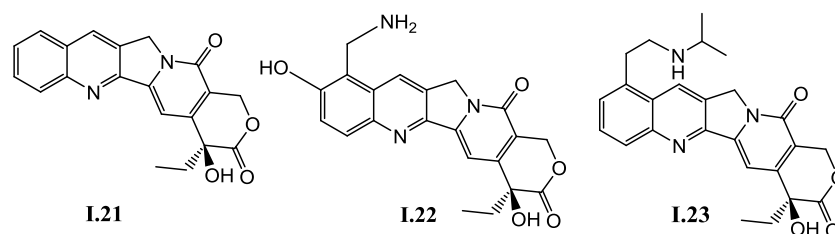


Figura 8 – Derivados da campotecina com atividade antitumoral.

Diversas modificações químicas já foram realizadas em diferentes posições do núcleo quinolínico, levando à obtenção de derivados ainda mais ativos, por meio de alterações nas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas destes. Particularmente, a 8-hidroxiquinolina e seus derivados apresentam grande relevância para a química medicinal devido às diversas atividades biológicas destes compostos, tais como atividades antitumoral (SHEN *et al.* 1999; MORET *et al.*, 2009; RASHAD *et al.*, 2010; ARAFA *et al.*, 2013), antifúngica (MUSIOL *et al.*, 2006; SHARMA *et al.*, 2008; MUSIOL *et al.*, 2010; KATEGAONKAR *et al.*, 2010), antibacteriana (SHARMA *et al.*, 2008; MUSIOL *et al.*, 2010; KATEGAONKAR *et al.*, 2010; ENQUIST *et al.*, 2012), antifilária (CHHAJED *et al.*, 2010), inibitória da integrase do HIV (POLANSKI *et al.*, 2006), antituberculose (LILIENKAMPF *et al.*, 2009) e antileishmaniose (DARDARI *et al.*, 2004).

MUSIOL e colaboradores (2006), por exemplo, sintetizaram uma série de derivados da 8-hidroxiquinolina por meio da inserção de uma cadeia lateral na posição dois do anel quinolínico, para avaliar a atividade antifúngica. O composto **I.24** (Figura 9) foi um dos mais ativos, apresentando atividade antifúngica similar à do fluconazol (fármaco antifúngico de uso difundido) frente a algumas espécies de *Candida* e ao *Aspergillus fumigatus*.

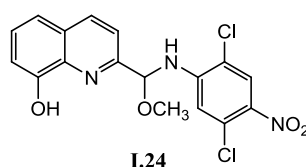


Figura 9 – Derivado da 8-hidroxiquinolina com atividade antifúngica.

Outro exemplo de atividade antimicrobiana de derivados da 8-hidroxiquinolina é encontrado no trabalho de SHARMA e colaboradores (2008). Neste, derivados da 8-

hidroxiquinolina contendo um núcleo aromático e outro 1,3,4-triazólico ou 1,3,4-tiadiazol foram sintetizados para a avaliação da atividade antimicrobiana (Figura 10). Neste caso, a derivatização se procedeu na hidroxila da quinolina, ou seja, na posição oito do anel quinolínico. Os compostos **I.25** e **I.26** foram os mais ativos da série sintetizada frente às bactérias *Staphylococcus aureus* (Gram-positivo) e *Escherichia coli* (Gram-negativo) e ao fungo *Aspergillus niger*, embora a atividade tenha sido menor do que a dos controles positivos, os fármacos loxacina (antibacteriano) e cetoconazol (antifúngico).

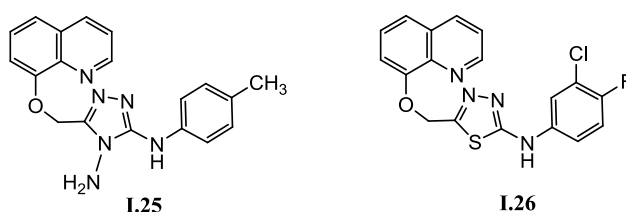


Figura 10 – Derivados da 8-hidroxiquinolina com atividade antimicrobiana.

Um exemplo recente da síntese de derivados da 8-hidroxiquinolina para avaliação da atividade antitumoral pode ser visto no trabalho de ARAFA e colaboradores (2013), onde **I.27** e **I.28** (Figura 11) estão entre os compostos sintetizados mais ativos frente a células tumorais de cólon. Infelizmente, neste estudo não houve comparação da atividade antiproliferativa com nenhum fármaco de referência.

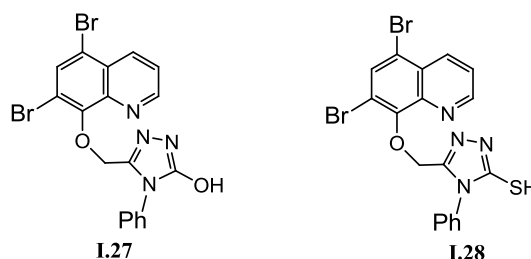


Figura 11 – Derivados da 8-hidroxiquinolina com atividade antiproliferativa.

RASHAD e colaboradores (2010) também sintetizaram compostos derivados da 8-hidroxiquinolina para a avaliação da atividade inibitória do crescimento de células tumorais de câncer de mama (Figura 12, pág. 7). Alguns dos compostos-alvo (**I.33** e **I.34**) e intermediários (**I.29** - **I.33**) sintetizados apresentaram atividade antitumoral comparada à da cisplatina, um fármaco usado no tratamento de diversos tumores, entre eles, o de mama. A atividade está relacionada com a redução dos níveis de proteínas e ácidos nucleicos nas células tumorais. É

interessante ressaltar neste trabalho a estratégia de síntese de compostos contendo três anéis heterocíclicos diferentes (**I.33** e **I.34**) visando a um composto com potencial atividade biológica.

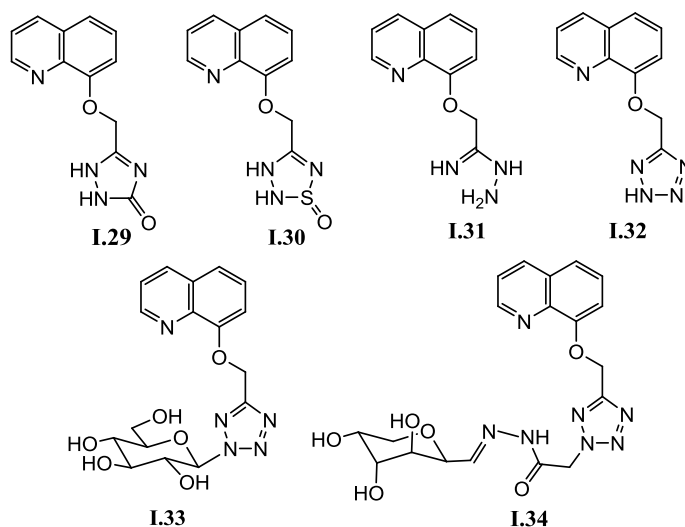


Figura 12 – Derivados da 8-hidroxiquinolina com atividade antitumoral.

O ácido nicotínico (**I.35**, Figura 13), também conhecido como niacina ou vitamina B3, é membro importante do grupo de vitaminas B (CARLSON, 2005; DEWICK, 2009), possuindo em sua estrutura um anel piridínico. Ele é usado clinicamente para o tratamento de dislipidemia grave e doença cardiovascular aterosclerótica, além do seu uso tópico como vasodilatador cutâneo (CARLSON, 2005; PRACHAYASITTIKUL *et al.*, 2010). Derivados do ácido nicotínico são de grande interesse para a química medicinal, possuindo atividade antioxidante e vasodilatadora (PRACHAYASITTIKUL *et al.*, 2010; AANANDHI *et al.*, 2010), antiproliferativa (ABDEL-AZIZ *et al.*, 2012; BOOVANAHALI *et al.*, 2007), anti-inflamatória e analgésica (GUND *et al.*, 2013; KHERADMAND *et al.*, 2013). O ácido nicotínico também é um interessante precursor para a síntese de produtos naturais contendo anel piridínico (DEWICK, 2009).

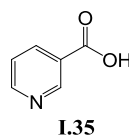


Figura 13 – Ácido nicotínico.

AHN e colaboradores (2011), por exemplo, sintetizaram uma série de derivados do ácido

nicotínico para avaliar a atividade antiproliferativa, sendo o composto **I.36** (Figura 14) um dos mais ativos, apresentando atividade antiproliferativa maior do que a do sorafenib (**I.37**, fármaco usado no tratamento de câncer de fígado e rim) frente a células de melanoma humano.

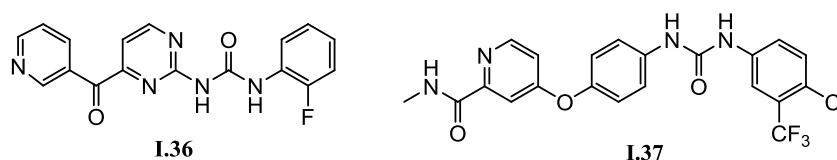


Figura 14 – Estruturas químicas do derivado do ácido nicotínico com atividade antiproliferativa e do fármaco sorafenib.

Presente no ácido nicotínico, o anel piridínico também se encontra relacionado a algumas atividades biológicas. Por exemplo, COLOMBANO e colaboradores (2010) demonstraram a importância do anel piridínico em derivados triazólicos possuindo atividade inibitória da enzima nicotinamida fosforibosiltransferase (NMPRTase), uma enzima que tem sido explorada como alvo potencial para o desenvolvimento de fármacos antitumorais. O derivado piridínico triazólico **I.38** apresentou uma atividade inibitória frente a esta enzima em concentração na escala nanomolar. Para gerar novos inibidores da NMPRTase, estes pesquisadores se basearam no composto **I.39**, que foi subdividido em quatro domínios: o anel piridínico, o anel triazólico, a cadeia alquílica e cauda hidrofóbica (Figura 15).

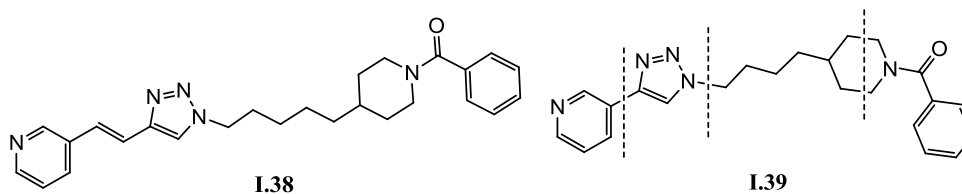


Figura 15 – Inibidores da enzima NMPRTase.

Por muito tempo os carboidratos foram vistos apenas como substâncias envolvidas em processos de geração de energia ou então como elemento estrutural, como a celulose nas plantas e a quitina dos exoesqueletos de insetos (CARVALHO, 2008). Os carboidratos, entretanto, possuem também um papel chave na interação celular (FIGUEIREDO, 2009; OPPENHEIMER *et al.*, 2008; ZIEGLER & HERMANN, 2008). Nas últimas décadas, o entendimento da participação de carboidratos em processos de comunicação celular tem revelado que o reconhecimento entre glicoproteínas ou glicolípídeos e carboidratos é primordial em muitos

processos biológicos, tais como nas infecções por microrganismos, na resposta imunológica, em metástases tumorais, nos processos inflamatórios e diferenciação celular (CHITTABOINA *et al.*, 2005; CARVALHO, 2008; KUMAR *et al.*, 2011).

O uso de carboidratos como matéria-prima na indústria química é muito atrativo devido aos seus baixos custos; por serem substâncias enantiomericamente puras com configuração absoluta conhecida e de características funcionais, estereoquímicas e conformacionais peculiares; e pela possibilidade de manipulação seletiva das hidroxilas por métodos químicos ou bioquímicos (da SILVA, 2007). Assim, a diversidade química proporcionada pelos carboidratos, resultado das diferentes formas como podem ser combinados entre si e com outras moléculas, é biologicamente muito significativa. Dessa maneira, a síntese de glicoconjugados visando à obtenção de novos fármacos é de grande relevância e vem crescendo nos últimos anos (CARVALHO, 2008).

Para o desenvolvimento de um fármaco, deve-se levar em consideração as propriedades físico-químicas deste, tais como solubilidade em água, coeficientes de partição óleo/água, estabilidade e biodisponibilidade (LIPINSKI *et al.*, 2001). Uma grande vantagem de se adicionar um resíduo glicosídico no planejamento de fármacos é que os glicosídeos são relativamente mais solúveis em água do que as respectivas agliconas. Além disso, o aumento da hidrofilia influencia o comportamento farmacocinético, muitas vezes facilitando o transporte do fármaco pelas membranas.

Particularmente, derivados glicosídicos de 1,2,3-triazóis obtidos via reação “click” entre glicosil-azidas e alcinos terminais têm apresentado interesse medicinal devido às atividades biológicas apresentadas por estes, tais como atividades citotóxica (dos ANJOS *et al.*, 2009), antituberculose (KUMAR *et al.*, 2011), inibitória de α -glicosidases (FERREIRA *et al.* 2010), inibitória de galectina-1 (TEJLER *et al.*, 2006), e antagonista de enzimas da família anidrase carbônica, enzimas que são super-expressas em tumores (WILKINSON *et al.*, 2006). Curiosamente, neste último trabalho, a atividade dos glicosídeos 1,2,3-triazólicos ora era maior com os derivados contendo o açúcar protegido, ora com o açúcar desprotegido, variando de acordo com o subtipo da enzima testada.

Numa estratégia de síntese de glicosídeos, dos ANJOS e colaboradores (2009) utilizaram a reação “click” para unir um azido-açúcar a 1,2,4-oxadiazóis dissubstituídos por meio de um

anel 1,2,3-triazólico. A atividade citotóxica dos derivados foi testada frente a linhagens celulares de carcinoma de laringe e pulmão, sendo os derivados **I.40** e **I.41** os mais ativos da série, apresentando inibição de cerca de 25% do crescimento de duas linhagens tumorais (Figura 16).

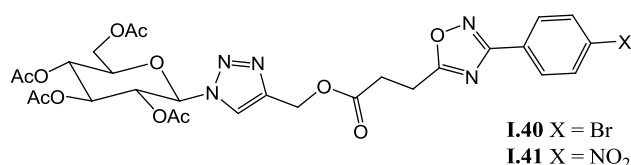


Figura 16 – Glicosídeos triazólicos com atividade citotóxica.

KUMAR e colaboradores (2011) utilizaram a reação “click” para unir uma azido quinolina com açúcares contendo a função alcino, a fim de se obter derivados contendo três heterociclos com potencial atividade biológica. A atividade antituberculose dos triazóis obtidos foi testada, sendo o composto **I.42** (Figura 17) o mais ativo frente à bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, apesar de ter sido menos ativo do que a rifampicina, a droga utilizada como controle positivo.

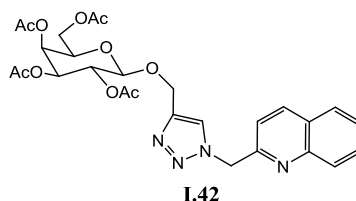


Figura 17 – Glicosídeo triazólico com atividade antituberculose.

FERREIRA e colaboradores (2010) também sintetizaram derivados de carboidratos contendo um núcleo 1,2,3-triazólico para avaliação da atividade inibitória de α -glicosidases, as quais estão diretamente envolvidas com diabetes mellitus tipo II. Dentre os derivados obtidos, **I.43** e **I.44** (Figura 18) apresentaram maior atividade *in vitro* quando comparado com o padrão acarbose, sendo posteriormente testados *in vivo* em camundongos.

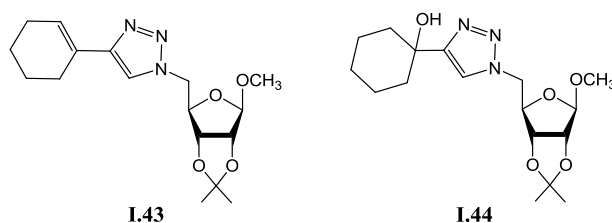


Figura 18 – Glicosídeos triazólicos com atividade inibitória da α -glicosidase.

2 OBJETIVOS

Sabendo-se do potencial biológico dos heterociclos previamente citados e da possibilidade de reunir dois ou mais destes em um único composto a fim de se obter novos derivados com atividade biológica ainda maior, tem-se como objetivo deste trabalho a síntese de substâncias contendo um núcleo quinolínico ou nicotínico, ligado a um grupo aromático ou glicosídico por meio de um anel 1,2,3-triazólico (Figura 19), e posterior avaliação de suas atividades antiproliferativa, antifúngica e antibacteriana por meio de ensaios biológicos.

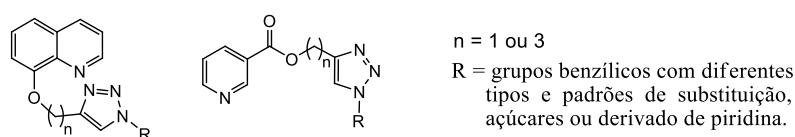
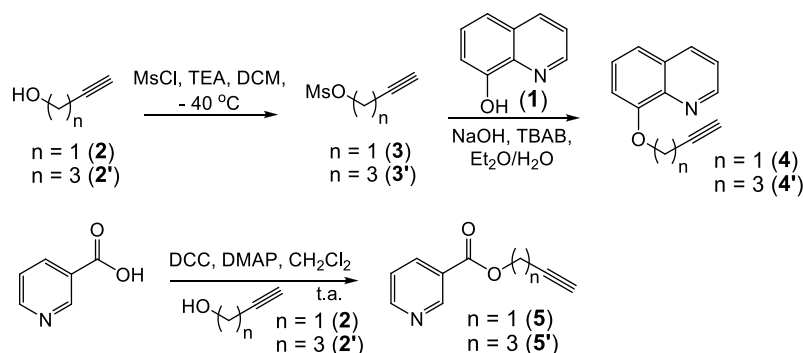


Figura 19 – Estruturas gerais dos produtos finais propostos neste trabalho.

3 PROPOSTA DE TRABALHO

Este trabalho está dividido em quatro partes principais, que serão discutidas a seguir. A primeira etapa consistire na síntese dos blocos de construção **4**, **4'**, **5** e **5'**, que são os intermediários-chave para a obtenção dos triazóis (Esquema 3). Inicialmente, os alcoóis 2-propin-1-ol (**2**) e 4-pentin-1-ol (**2'**) podem ser mesilados. Em seguida, a *O*-alquilação da 8-hidroxiquinolina (**1**) pode ser realizada com os mesilados **3** e **3'** para se obter os blocos de construção **4** e **4'**. Os ésteres **5** e **5'**, derivados do ácido nicotínico e dos alcoóis 4-pentin-1-ol (**2**) ou 2-propin-1-ol (**2'**), podem ser obtidos por reação de esterificação utilizando-se reagentes de acoplamento.



Esquema 3 – Proposta de síntese de blocos de construção contendo um alcino terminal.

A segunda etapa consiste na síntese de azidas orgânicas, a partir de reagentes comerciais: álcool 4-bromobenzílico, álcool 3,4-difluorobenzílico, 3-piridinopropanol, D-galactose e lactose. Os esquemas de síntese das azidas correspondentes a cada reagente estão representados nos Esquemas 4 a 8. Além destas azidas, também podem ser utilizadas outras nove azidas (**a-i**, Figura 20) derivadas de alcoóis benzílicos com diferentes tipos e padrões de substituição, disponíveis no laboratório.

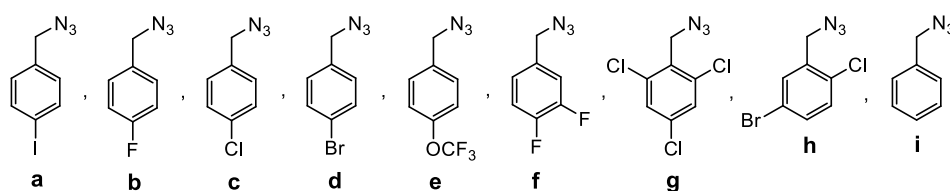
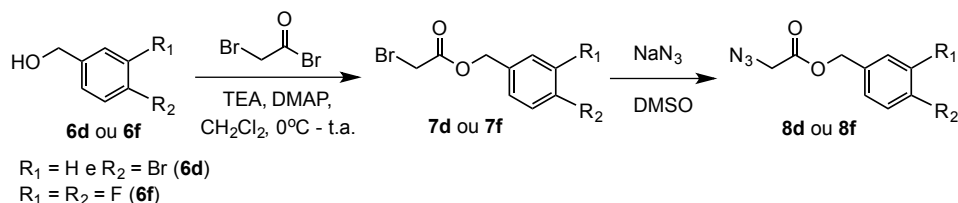


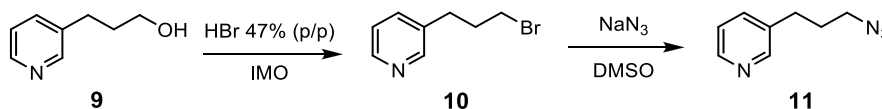
Figura 20 – Azidas derivadas de alcoóis benzílicos.

A fim de se avaliar a influência do grupo éster na atividade biológica dos produtos finais derivados das azidas benzílicas **a-i**, alguns alcoóis benzílicos podem ser primeiramente esterificados para depois se introduzir o grupo azido. Dessa maneira, o álcool 4-bromobenzílico (**6d**) e o álcool 3,4-difluorobenzílico (**6f**) podem ser esterificados com brometo de bromoacetila levando à formação dos seus respectivos ésteres bromados **7d** e **7f**. Estes, por sua vez, podem ser submetidos à reação de substituição nucleofílica bimolecular com azida de sódio (Esquema 4), levando à formação dos azido-ésteres **8d** e **8f**.



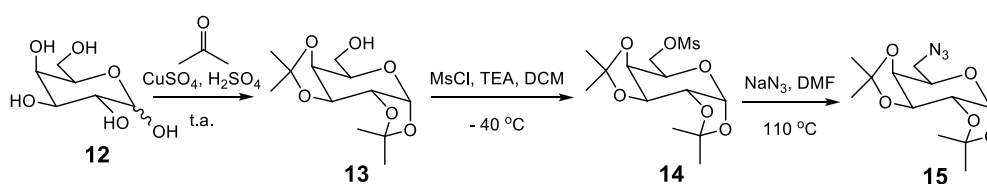
Esquema 4 – Proposta de síntese de azido-ésteres derivados de alcoóis benzílicos.

A azida derivada do 3-piridinopropanol (**9**) pode ser obtida a partir da bromação deste em reator de micro-ondas utilizando-se HBr, seguida da reação de substituição nucleofílica bimolecular do produto bromado **10** com azida de sódio (Esquema 5).



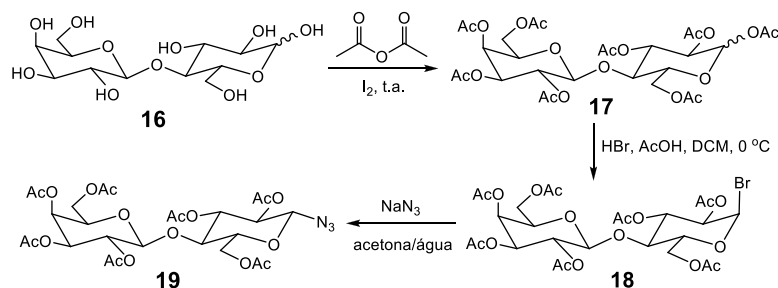
Esquema 5 – Proposta de síntese de azido-ésteres derivados dos alcoóis benzílicos.

As rotas propostas de obtenção das azidas derivadas de carboidratos se iniciam pela proteção seletiva das hidroxilas, conforme o tipo de açúcar e o grupo protetor utilizados, utilizando-se rotas clássicas de obtenção destes. Por exemplo, a D-galactose (**12**) pode ter as hidroxilas das posições 1 a 2, 3 e 4 protegidas na forma de acetais isopropilidênicos. Em seguida, a hidroxila livre da posição 6 pode ser mesilada. Uma vez obtido o derivado mesilado **14**, o açúcar pode ser submetido à reação de substituição nucleofílica bimolecular com azida de sódio (Esquema 6).



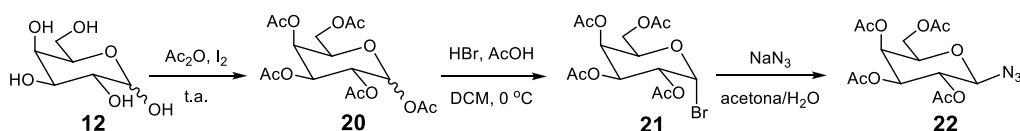
Esquema 6 – Proposta de síntese da azida derivada da D-galactose.

A lactose (**16**) pode ter suas hidroxilas protegidas com grupos acetila. Em seguida, o grupo acetato da posição anomérica pode ser substituído por um átomo de bromo, e o derivado bromado **18** submetido à reação de substituição nucleofílica bimolecular com a azida de sódio (Esquema 7).



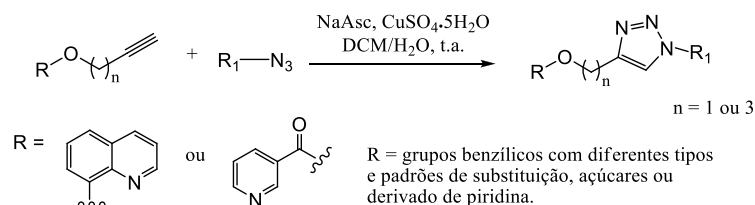
Esquema 7 – Proposta de síntese da azida derivada da lactose.

De maneira análoga à lactose, pode ser obtida outra azida derivada da D-galactose (**22**), conforme representado no Esquema 8.



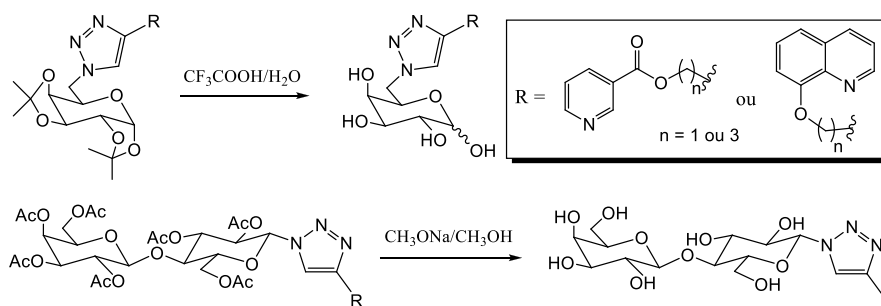
Esquema 8 – Proposta de síntese da azida derivada da D-galactose.

A terceira parte deste trabalho consiste na obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos, via reação “click” entre os “blocos construtores” contendo uma função alcino terminal e as azidas orgânicas (Esquema 9).



Esquema 9 – Proposta de síntese dos 1,2,3-triazóis.

Finalmente, a última parte consiste na remoção dos grupos protetores dos derivados glicosídicos (Esquema 10) e realização dos testes biológicos com os derivados contendo açúcar protegido e desprotegido, com a finalidade de se avaliar a influência da solubilidade na atividade biológica.



Esquema 10 – Proposta da desproteção dos glicosídeos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síntese dos blocos construtores contendo um alcino terminal

Inicialmente foram sintetizados os alcinos **4**, **4'**, **5** e **5'** (Figura 21), os intermediários-chave para a obtenção dos triazóis.

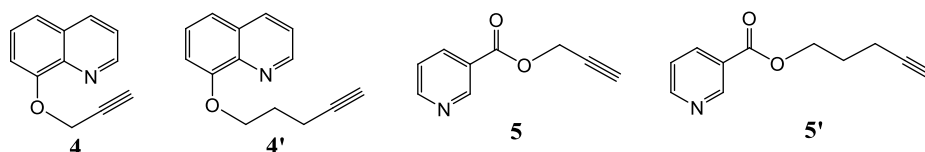
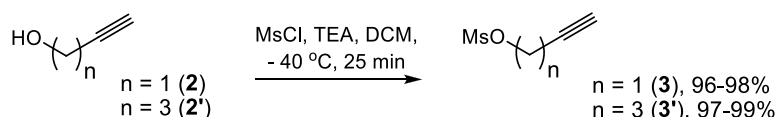


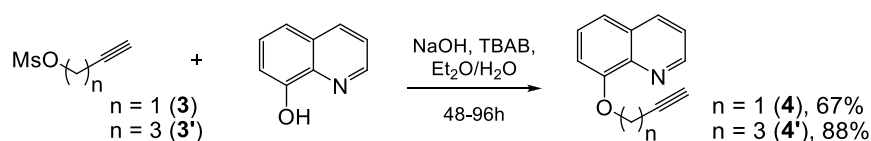
Figura 21 – Fórmulas estruturais dos alcinos **4**, **4'**, **5** e **5'**.

A obtenção dos alcinos **4** e **4'** foi realizada em duas etapas, a partir dos alcoóis comerciais 2-propin-1-ol (**2**) e 4-pentin-1-ol (**2'**), respectivamente. A primeira etapa de síntese consistiu na conversão das hidroxilas destes alcoóis em bom grupo abandonador, para serem usados como substratos passíveis de sofrerem reações do tipo S_N2 , na reação de *O*-alquilação da 8-hidroxiquinolina (Esquema 11). O cloreto de mesila é um reagente muito utilizado para converter grupos hidroxilas em bons grupos abandonadores, uma vez que a substituição ocorre facilmente e com altos rendimentos (MAMAT *et al.*, 2012). Dessa maneira, os derivados mesilados **3** e **3'** foram obtidos por metodologia descrita na literatura (BUNDY *et al.*, 1981), em altos rendimentos (entre 96 e 99%).



Esquema 11 – Reação de obtenção dos derivados mesilados.

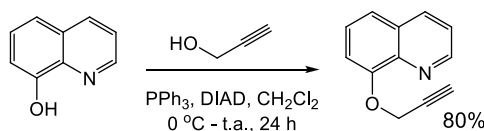
Na segunda etapa da síntese, os blocos construtores **4** e **4'** foram obtidos através da *O*-alquilação da 8-hidroxiquinolina com os derivados mesilados **3** e **3'**, respectivamente, sob condições de transferência de fase e à temperatura ambiente, em um procedimento adaptado de HILÁRIO e colaboradores (2011) (Esquema 12, pág. 16). O rendimento da reação para a obtenção de **4'** (88%) foi superior ao de **4** (67%). Foram testadas outras condições, como o uso de DMF e K_2CO_3 sob refluxo, ou o uso de THF, KOH, TBAB e KI à temperatura ambiente – também sob condições de transferência de fase; no entanto, apenas traços do produto foram obtidos nessas condições.



Esquema 12 – Reação de obtenção dos blocos construtores contendo um alcino terminal.

Na metodologia escolhida, os reagentes encontram-se em fases diferentes e, por intermédio de um transferidor de fase, como o brometo de tetrabutilamônio, ocorre a interação entre os dois reagentes. O brometo de tetrabutilamônio é um sal, mas o fato de possuir quatro cadeias hidrofóbicas, o torna solúvel tanto na fase aquosa quanto na fase orgânica (DEHMLOW, 1974). Assim, ele permite que uma pequena concentração dos íons hidróxido passe para a fase orgânica, levando à formação do fenolato e posterior ataque nucleofílico do oxigênio do fenóxido ao derivado mesilado. Uma vantagem desse método de transferência de fase é que a reação ocorre em condições brandas, sem a necessidade de aquecimento e, no final, o produto é facilmente extraído da fase orgânica. No entanto, a grande desvantagem deste método é o tempo de reação, que dura de dois a quatro dias.

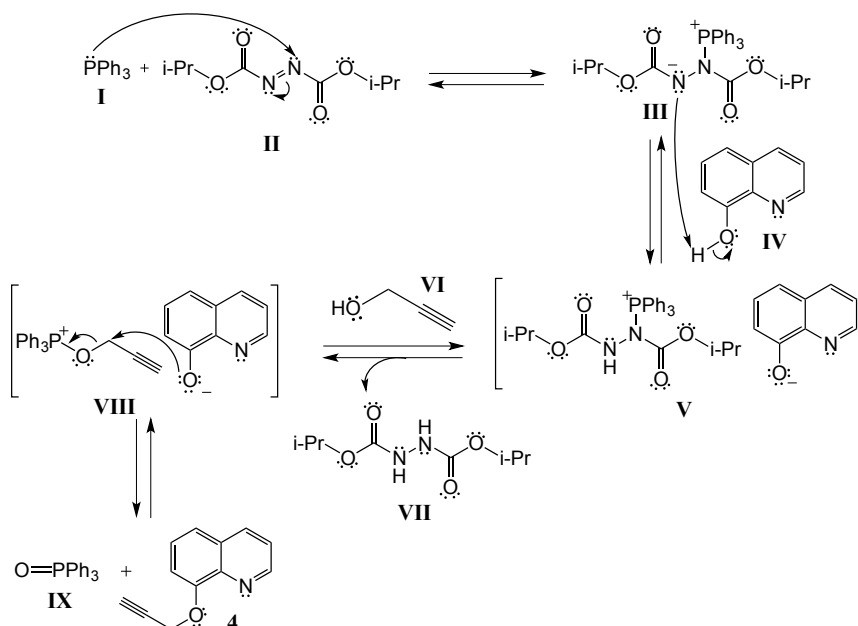
Uma metodologia alternativa foi realizada para a síntese de **4**, uma vez que ao contrário de **4'**, na obtenção de **4** por transferência de fase, houve uma dificuldade maior na purificação (um material escuro de valor de R_f muito próximo ao do produto foi formado e não foi possível caracterizá-lo) e o produto foi obtido em menor rendimento. Dessa maneira, fez-se uma reação de Mitsunobu como alternativa para a obtenção de **4** (Esquema 13).



Esquema 13 – Outra reação de obtenção do bloco construtor **4**.

A reação de Mitsunobu é um método clássico para a esterificação de um álcool com um ácido carboxílico na presença de um azodicarboxilato de dialquila e trifenílfosfina (MITSUNOBU & YAMADA, 1967). Embora sua principal aplicação seja a síntese de ésteres a partir de alcoóis secundários quirais com inversão de configuração, ela pode ser também empregada para a síntese de éteres alquil-arílicos, aminas ou azidas, conforme o nucleófilo utilizado (ICHIMARU *et al.*, 2007; MAURYA *et al.*, 2009).

O mecanismo proposto para a reação ainda não foi completamente elucidado, embora alguns intermediários já tenham sido identificados e caracterizados (SWAMY *et al.*, 2009). Um mecanismo muito aceito, descrito por HUGHES e colaboradores (1988), está representado no Esquema 14, que inicia-se pelo ataque nucleofílico do fósforo da trifenilfosfina (**I**) ao nitrogênio do azodicarboxilato de diisopropila (DIAD, **II**), levando à formação do intermediário zwitteriônico **III**. Em seguida, o nitrogênio carregado negativamente abstrai um próton da hidroxila fenólica da 8-hidroxiquinolina (**IV**), gerando o par iônico **V**. Depois, o álcool propargílico (**VI**) reage com **V** para fornecer o sal do alcooxifosfônio **VIII** e a hidrazina **VII**. A etapa final é a substituição nucleofílica bimolecular do grupo oxifosfônio pelo ânion fenóxido, fornecendo o éter **4** e óxido de trifenilfosfina (**IX**).

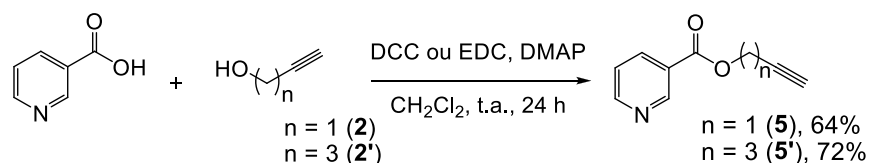


Esquema 14 – Proposta mecanística da reação de Mitsunobu na síntese do éter arílico **4**.

Durante o processo de purificação do produto, a maior parte da hidrazina **VII**, formada como subproduto, precipitou em diclorometano, o que facilitou parte de sua remoção. O óxido de trifenilfosfina não dificultou a etapa de purificação, uma vez que este ficou mais retido na coluna cromatográfica do que o produto desejado. O éter **4** foi obtido com aproximadamente 80% de rendimento, ainda contaminado com uma pequena quantidade da hidrazina **VII**.

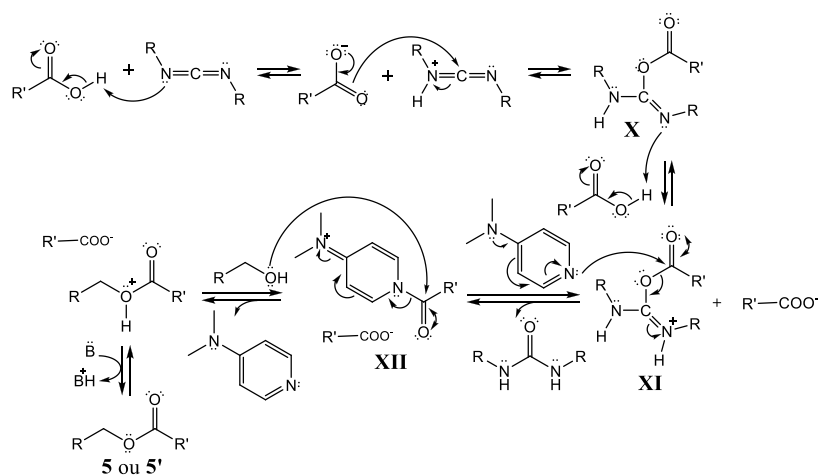
As características físico-químicas dos éteres **4** e **4'** são completamente diferentes. Enquanto o composto **4'** forma cristais amarelo-claros, é estável à temperatura ambiente e de fácil manipulação, o composto **4** é um óleo preto e pegajoso, que se degrada facilmente à temperatura ambiente.

Os ésteres **5** e **5'**, derivados do ácido nicotínico e dos alcoóis 2-propin-1-ol (**2**) e 4-pentin-1-ol (**2'**), foram obtidos pelo procedimento de esterificação de Steglich (adaptado de SUKSIRIWORAPONG *et al.*, 2010), com rendimentos de 64% e 72%, respectivamente. Este procedimento utiliza o reagente de acoplamento DCC (diciclo hexilcarbodiimida) ou EDC [1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida] e DMAP (*N,N*-dimetilaminopiridina), conforme representado no Esquema 15.



Esquema 15 – Reação de obtenção dos blocos construtores contendo um alcino terminal.

Nessa metodologia (Esquema 16, pág. 19), o grupo ácido carboxílico reage com o reagente de acoplamento (DCC ou EDC) para formar o intermediário *O*-acilisouréia (**X**), que apresenta uma reatividade semelhante à de um anidrido de ácido carboxílico. Em seguida, ocorre a desprotonação do ácido nicotínico, levando ao intermediário **XI**. A DMAP reage rapidamente com esse intermediário **XI** (porque é um nucleófilo mais reativo do que o álcool), fornecendo um outro intermediário ainda mais reativo (**XII**). Em seguida, o álcool reage com **XII**, formando o éster desejado (**5** ou **5'**) (NEISES & STEGLISH, 1978). Uma vez que a DMAP age apenas como um transferidor de grupo acila e é regenerada ao fim da reação, ela é utilizada em quantidade subestequiométrica (0,05 - 0,10 equiv.). A DMAP pode ser facilmente removida durante a elaboração da reação com o uso de uma solução ácida. A remoção de parte da diciclo-hexiluréia pode ser efetuada com uma filtração uma vez que este composto é um sólido parcialmente insolúvel no solvente da reação.



Esquema 16 - Mecanismo da reação de acoplamento utilizando-se DCC ou EDC e DMAP (NEISES & STEGLISH, 1978).

Uma vez que alcoóis não são muito bons nucleófilos, o uso de DMAP é importante para minimizar a formação de *N*-aciluréia como sub-produto através da migração do grupo acila do intermediário *O*-acilisouréia (Figura 22).

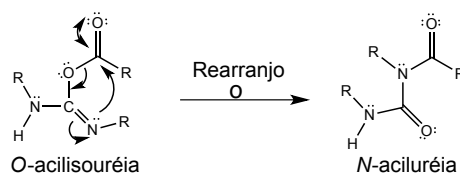


Figura 22 - Rearranjo para formação de *N*-aciluréia.

4.2 Síntese das azidas

Uma vez obtidos os intermediários-chave, a segunda etapa consistiu na síntese das diferentes azidas orgânicas **8d**, **8f**, **11**, **15**, **19** e **22** (Figura 23), a partir dos reagentes comerciais: álcool 4-bromobenzílico, álcool 3,4-difluorobenzílico, 3-piridinopropanol, D-galactose e lactose.

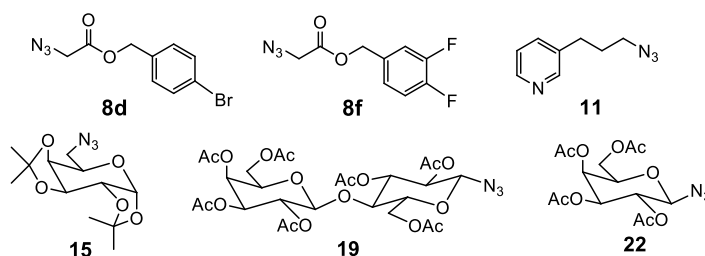
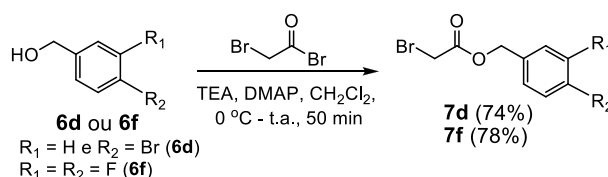


Figura 23 - Fórmulas estruturais das azidas **8d**, **8f**, **11**, **15**, **19** e **22**.

Uma atenção especial foi adotada ao se trabalhar com a azida de sódio e as azidas orgânicas, uma vez que estes compostos são explosivos, principalmente sob altas temperaturas e na presença de solventes clorados, como diclorometano e clorofórmio (BRÄSE & BARNET, 2010). As ligações π da azida podem ser facilmente polarizadas, o que pode resultar em uma dissociação muito exotérmica liberando nitrogênio gasoso e gerando grupo nitreno bastante reativo. Compostos contendo o grupo azido são muitas vezes sensíveis ao calor e ao estímulo elétrico, embora ainda assim sejam algumas vezes preparados com aquecimento. Estes compostos também se decompõem se forem friccionados ou se houver algum tipo de impacto mecânico ou variação brusca e acentuada de pressão (BRÄSE *et al.*, 2005; BRÄSE & BARNET, 2010).

4.2.1 Síntese dos azido-ésteres derivados de alcoóis benzílicos

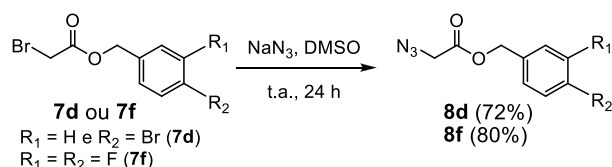
O álcool 4-bromobenzílico (**6d**) e o álcool 3,4-difluorobenzílico (**6f**) foram esterificados com brometo de bromoaceta levando à formação dos seus respectivos ésteres **7d** e **7f** (Esquema 17). A metodologia utilizada para a esterificação dos alcoóis **6d** e **6f** foi adaptada de CURRAN e colaboradores (1991). As modificações feitas foram com relação à base (ao invés de se usar piridina como base, utilizou-se trietilamina) e à adição de DMAP em quantidades catalíticas. A DMAP age como catalisador, uma vez que ela é um ótimo nucleófilo e age como um transferidor de grupo acila, sendo regenerada ao fim da reação. Os ésteres **7d** e **7f** foram obtidos com 72% e 80% de rendimento, respectivamente.



Esquema 17 – Reação de obtenção dos ésteres **7d** e **7f** a partir de alcoóis benzílicos.

Uma vez obtidos os ésteres **7d** e **7f**, estes foram submetidos à reação de substituição nucleofílica bimolecular com a azida de sódio (Esquema 18, pág. 21). O método clássico de azidação de haletos de alquila foi otimizado por ALVAREZ & ALVAREZ (1997), que obtiveram o produto de substituição desejado com ótimo rendimento. Na otimização, uma solução a 0,5 mol/L de azida de sódio em DMSO (previamente preparada por agitação da azida no solvente durante 24 horas a temperatura ambiente) foi utilizada, ao invés da adição simultânea de todos os reagentes. Dessa maneira, preparou-se inicialmente uma solução estoque a 0,5 mol/L

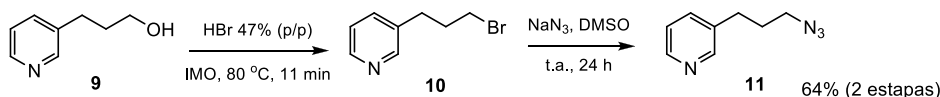
de azida de sódio em DMSO, à qual se adicionou o éster **7d** ou **7f**, permanecendo sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 24 horas. Os azido-ésteres **8d** e **8f** foram obtidos com 72% e 80% de rendimento, respectivamente.



Esquema 18 – Reação de obtenção dos azido-ésteres **8d** e **8f**.

4.2.2 Síntese da azida derivada do 3-piridinopropanol (**11**)

A azida **11**, derivada do 3-piridinopropanol, foi obtida em duas etapas. Na primeira etapa, a hidroxila do álcool 3-piridinopropanol (**9**) foi convertida em um bom grupo abandonador, o bromo, por reação com HBr a 47% (p/p) utilizando-se um reator de micro-ondas (Esquema 5). O uso da irradiação de micro-ondas (IMO) em sínteses orgânicas na ausência de solvente ou em meio aquoso representa um importante avanço no que se refere ao uso de metodologias mais seguras, ecologicamente corretas e que consomem menos energia quando comparados aos métodos tradicionais de síntese. De uma maneira geral, as reações conduzidas em micro-ondas apresentam diversas vantagens sobre as reações convencionais, tais como: redução drástica do tempo de reação, aumento de rendimentos e pouca ou nenhuma formação de sub-produtos (VIANA, 2008; LINDSTRÖM *et al.*, 2001).



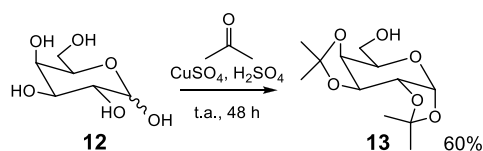
Esquema 5 – Reação de obtenção da azida **11** a partir do 3-piridinopropanol.

As condições da reação de bromação foram adaptadas de KAD e colaboradores (2003) e dos SANTOS (2010), onde foram estabelecidos o tempo de reação, a temperatura e a potência do reator de micro-ondas. Assim, a 3-(3-bromopropil)piridina (**10**) foi obtida em um reator de micro-ondas, em 11 minutos, como um óleo amarelo. Uma vez que o produto bromado é instável, ele foi imediatamente submetido à reação de substituição nucleofílica bimolecular com azida de sódio em DMSO, à temperatura ambiente (ALVAREZ & ALVAREZ, 1997). Nestas condições, as duas etapas sequenciais levaram à obtenção da 3-(3-azidopropil)-piridina (**11**) com um rendimento global de 64%.

4.2.3 Síntese das azidas derivadas de carboidratos

4.2.3.1 Síntese da azida derivada da D-galactose protegida com grupos acetais isopropilidênicos

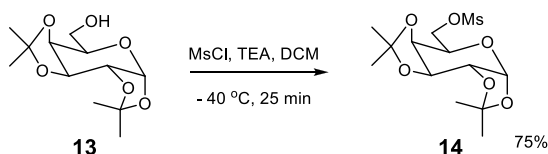
O primeiro carboidrato escolhido para ser funcionalizado com o grupo azida e posteriormente ser usado na cicloadição catalisada por cobre foi a D-galactose (**12**). A escolha deste foi baseada na facilidade de se realizarem reações para introdução do grupo azido e na possível desproteção dos acetais após a formação do triazol. Assim, a azida **15** foi obtida em três etapas a partir da D-galactose (**12**) (Esquema 6, pág. 13). Na primeira etapa, as hidroxilas 1, 2, 3 e 4 da D-galactose foram protegidas na forma de acetais isopropilidênicos (Esquema 19).



Esquema 19 – Proteção das hidroxilas da D-galactose.

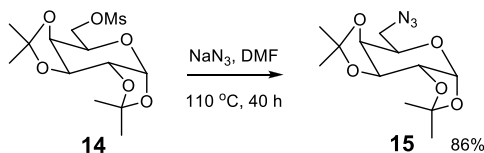
Optou-se pela proteção das hidroxilas da D-galactose (**12**) com grupos acetais isopropilidênicos, pois estes grupos protetores são estáveis tanto em meio neutro quanto básico aquoso e também por serem facilmente clivados na última etapa da rota de síntese, em meio levemente ácido (COLLINS & FERRIER, 1995). Dessa forma, utilizou-se a metodologia clássica de proteção das hidroxilas 1, 2, 3 e 4 da D-galactose (**12**), com ácido sulfúrico, sulfato de cobre e acetona como reagentes (BURKART *et al.*, 2000). O diacetal **13**, o produto termodinâmico desta reação, foi obtido como um óleo levemente amarelado com 60% de rendimento.

Em seguida, a hidroxila de **13** foi transformada em bom grupo abandonador através da reação de mesilação, utilizando-se a mesma metodologia descrita anteriormente (BUNDY *et al.*, 1981), com um rendimento de 75% (Esquema 20, pág. 23). Apesar de ser muito comum a conversão da hidroxila livre de açúcares em iodeto via reação de Garegg (GAREGG *et al.*, 1987), as condições da reação são mais drásticas e o tempo da reação é maior do que o da mesilação. Além disso, a purificação do produto na reação de Garegg é mais trabalhosa devido à formação do óxido de trifenilfosfina.



Esquema 20 – Mesilação da D-galactose protegida com acetais isopropilidênicos.

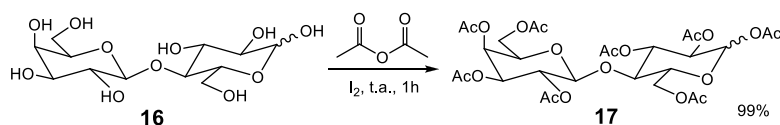
Finalmente, a obtenção da azida orgânica **15** foi realizada a partir da substituição nucleofílica do composto mesilado **14** utilizando-se azida de sódio em DMF, sob aquecimento a 110 °C, por dois dias (FERREIRA *et al.*, 2010) (Esquema 21). O produto foi obtido com 86% de rendimento e foi estocado sob baixa temperatura devido à sua instabilidade.



Esquema 21 – Reação de obtenção da azida **15**.

4.2.3.2 Síntese das glicosil-azidas derivadas de lactose e D-galactose

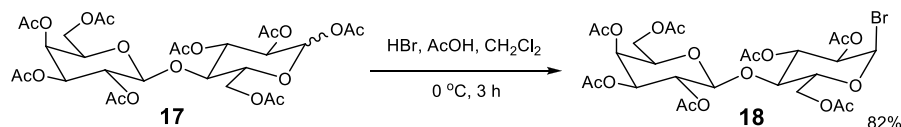
As azidas **19** e **22**, derivadas da lactose e D-galactose, respectivamente, foram obtidas em três etapas (Esquemas 7 e 8, pág. 13). Na primeira etapa, as hidroxilas da lactose monoidratada comercial (**16**) ou D-galactose (**12**) foram protegidas com grupos acetila. Como a metodologia é a mesma para estes dois açúcares, para simplificar a discussão, apenas será abordado e ilustrado a obtenção da azida derivada da lactose (Esquema 22, pág. 24). Essa reação de per-*O*-acetilação de carboidratos é frequentemente realizada utilizando-se excesso de anidrido acético como reagente e solvente, além de catalisadores como a piridina, acetato de sódio, ácido sulfúrico, ácido perclórico, entre outros. A piridina, apesar de ser muito tóxica e possuir um odor muito desagradável, é o catalisador mais utilizado (MISRA *et al.*, 2005). Essa reação também pode ser realizada na presença de iodo, que é utilizado em quantidade catalítica, além de ser barato, fácil de manusear e possuir capacidade de polarizar as carbonilas do anidrido acético promovendo a acetilação do carboidrato (KARTHA & FIELD, 1997). Desta forma, a reação de per-*O*-acetilação da lactose foi alcançada com anidrido acético em presença de iodo sob agitação durante 1h e rendimento de 99%.



Esquema 22 – Proteção das hidroxilas da lactose.

A proteção das hidroxilas na forma de grupos acetila é utilizada na química de carboidratos desde o século XIX (MISRA *et al.*, 2005). A acetilação tem como objetivo proteger os grupos hidroxilas do carboidrato e, com isso, introduzir seletivamente, grupos em determinadas posições, sendo, em geral, o carbono anomérico o mais reativo (MISRA *et al.*, 2005). Além disso, a acetilação tem ainda o objetivo de reduzir a polaridade do carboidrato, permitindo o uso de solventes orgânicos. Outra grande vantagem do uso de grupos acetila como protetores de hidroxilas é a fácil remoção destes no final da síntese utilizando-se metóxido de sódio em metanol, reação conhecida como transesterificação de Zemplén (CARVALHO, 2008).

Na segunda etapa, obteve-se o brometo de lactosila **18** a partir da substituição nucleofílica unimolecular do grupo acetato do carbono anomérico (C-1) de **17** pelo íon brometo, sob banho de gelo, de acordo com o procedimento de FIGUEIREDO (2009) (Esquema 23). O brometo de lactosila foi obtido com rendimento de 82%.



Esquema 23 – Bromação da lactose per-*O*-acetilada.

A princípio espera-se que uma mistura dos dois anômeros seja formada, entretanto como a reação de formação do brometo de lactosila é reversível, com o tempo a formação do produto termodinâmico é favorecida. Assim, o anômero α é praticamente o único produto formado após duas horas de reação. O anômero α é o produto termodinâmico devido ao efeito anomérico. Existem duas principais explicações para a origem do efeito anomérico: a interação dipolo-dipolo e o efeito estereoeletrônico. Em ambos os casos, os dois pares de elétrons não ligantes do oxigênio piranosídico apresentam papel importante (Figura 24, pág. 25). No anômero β , os dois dipolos são quase paralelos e apontam para a mesma direção, o que gera uma interação de dipolos que é energeticamente desfavorável. No anômero α , entretanto, esses dois dipolos apontam para direções distintas, e então a interação dipolo-dipolo resultante é menor que no anômero β .

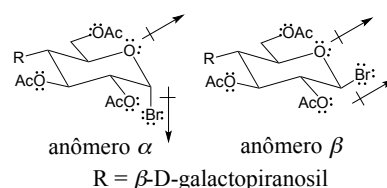


Figura 24 – Influência do momento dipolo nos anomeros α e β .

Com relação à influência estereoeletrônica, o par de elétrons do orbital não ligante (n) em posição axial do oxigênio piranosídico está *sin*-periplanar em relação ao orbital antiligante (σ^*) da ligação C-Br do anômero α , favorecendo a superposição desses orbitais e a doação da densidade eletrônica do oxigênio (efeito da hiperconjugação) (LEVI & FÜGEDI, 2006; ALABUGIN *et al.*, 2011). Já no anômero β , nenhum dos orbitais não ligantes do oxigênio piranosídico está paralelo ao σ^* , e por isso não há possibilidade de interação desses orbitais e doação de densidade eletrônica $n \rightarrow \sigma^*$ (Figura 25) (CLAYDEN *et al.*, 2001; LEVI & FÜGEDI, 2006).

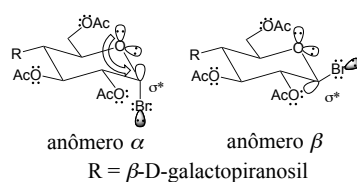
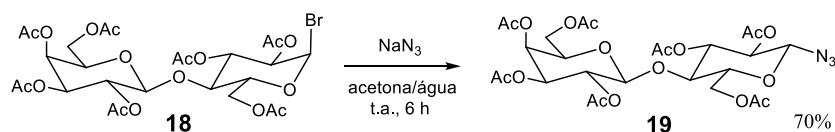


Figura 25 – Influência do efeito anomérico nos anomeros α e β .

Uma vez que o brometo de lactosila **18** é instável, ele foi imediatamente utilizado na etapa seguinte, de substituição nucleofílica com azida de sódio em mistura de acetona e água, à temperatura ambiente (CARVALHO, 2008), conduzindo ao composto **19** com 70% de rendimento (Esquema 24). A alta instabilidade e reatividade do derivado bromado faz com que esta reação se proceda sem aquecimento.

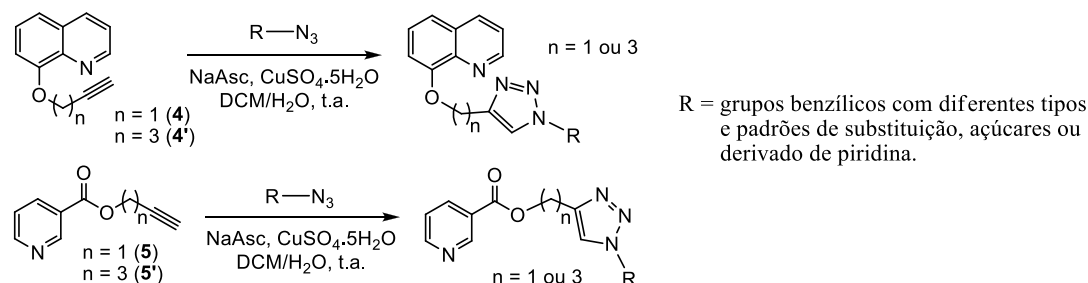


Esquema 24 – Reação de obtenção da azida derivada da lactose.

4.3 Síntese dos triazóis

A terceira parte deste trabalho consistiu na obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos, via reação “click” entre os “blocos construtores” contendo uma função alcino terminal e as azidas

orgânicas (Esquema 25). A metodologia utilizada foi adaptada de FREITAS e colaboradores (2008), que utiliza como fonte de cobre o sulfato de cobre penta-hidratado.



Esquema 25 – Reação de obtenção dos 1,2,3-triazóis.

Um aspecto importante da reação “click” é a fonte de Cu (I). Optou-se pelo uso da fonte mais frequentemente utilizada, que é o sulfato de cobre II juntamente com um agente redutor, o ascorbato de sódio, embora fontes diretas de Cu (I) também possam ser empregadas, mas em menor frequência. Vários solventes ou misturas de solventes podem ser utilizados na reação “click” (MELDAL & TORNØE, 2008), sendo escolhido para este trabalho uma mistura de diclorometano e água. Dessa maneira, os produtos foram obtidos praticamente puros na fase orgânica. Assim, foram obtidos os triazóis **23a-i**, **24d**, **24f**, **25d**, **25f**, **26**, **27**, **28d**, **28f**, **28i**, **29f** e **30-37** em bons rendimentos (60-94%), conforme Figura 26, pág. 26 e 27.

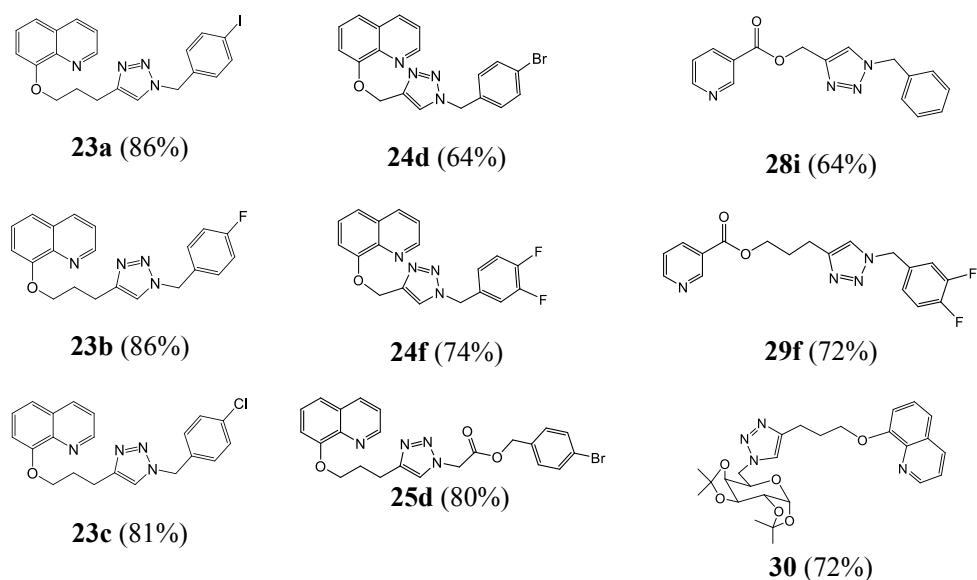


Figura 26 – Triazóis sintetizados e seus respectivos rendimentos (continua...).

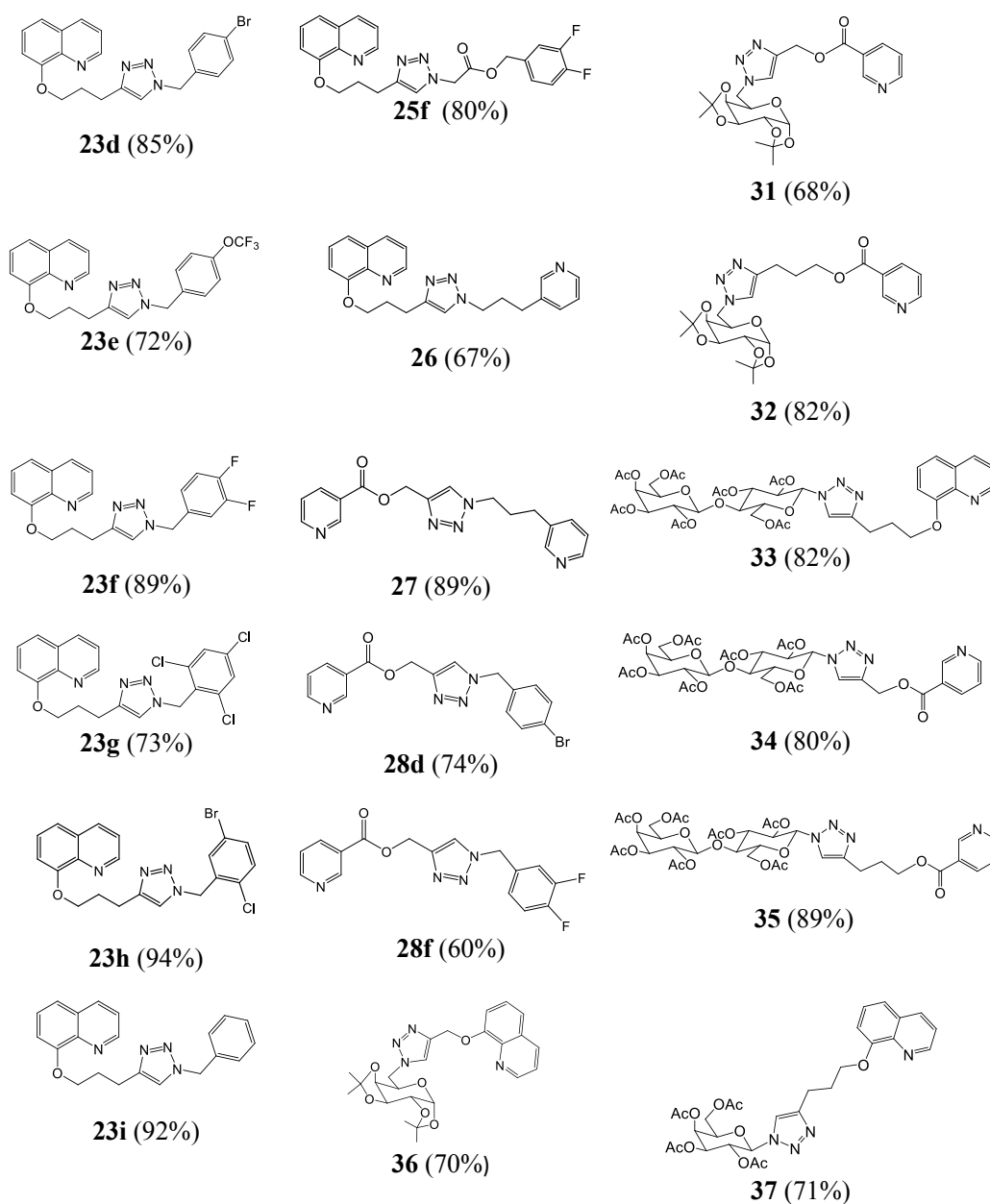
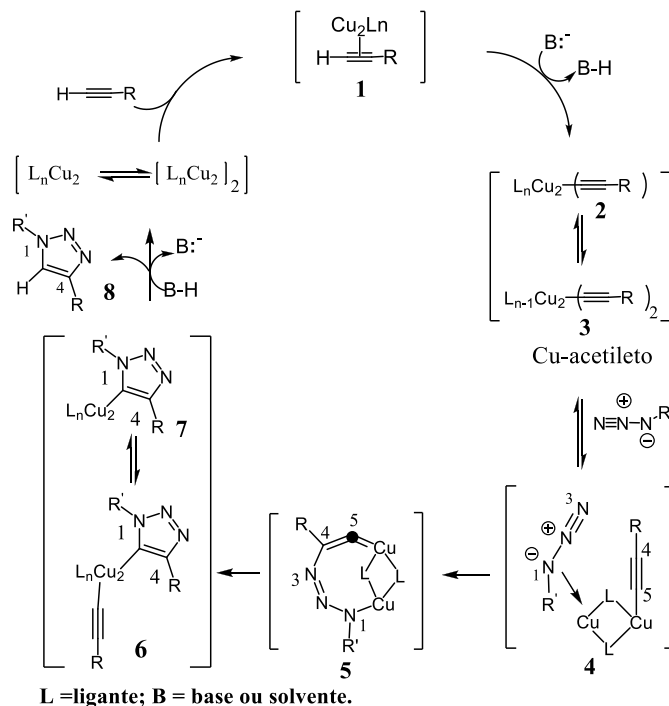


Figura 26 – Triazóis sintetizados e seus respectivos rendimentos (continuação).

Até a presente data, os pesquisadores ainda não chegaram a um consenso a respeito do mecanismo da reação “click”. Entretanto, muitos estudos teóricos e experimentais (RODIONOV *et al.*, 2005; LUNDBERG *et al.*, 2008; MELDAL & TORNØE, 2008; HEIN & FOKIN, 2010; ARAGÃO-LEONETI *et al.*, 2010; WORRELL *et al.*, 2013) corroboraram para uma proposta

mecânica, representada no Esquema 26, pág. 28.



Esquema 26 – Proposta mecânica para a reação “click”.

Cálculos teóricos indicam que a complexação π entre o Cu(I) e o alcino terminal diminui o pK_a do hidrogênio para 9,8, o que possibilita a desprotonação em um sistema aquoso sem a necessidade de se adicionar base, facilitando a formação do acetileno de cobre (2 e 3) (HIMO *et al.*, 2005). Há evidências de que este intermediário possa envolver dois centros metálicos, um ou dois alcinos ligantes e outros ligantes mais lábeis que competem com a ligação com a azida (BOCK *et al.*, 2006). Após a formação dos acetilenos de cobre 2 e 3, ocorre a complexação com a azida, gerando o complexo azida-acetileto (4). Neste intermediário, o cobre tem um efeito sinérgico nos sítios reativos tornando o nitrogênio terminal da azida mais eletrofílico e o carbono do tipo β -vinilidênico mais nucleofílico, o que favorece o ataque para formação do metalociclo 5. Esta etapa, que é endotérmica e define a regioespecificidade da reação, tem energia de ativação (E_a) calculada de aproximadamente 15 kcal.mol^{-1} que é menor do que a E_a para a reação não catalisada. Isto explica o grande aumento da velocidade da reação quando comparado com o processo térmico (MELDAL & TORNØE, 2008; HIMO *et al.*, 2005). Embora o metalociclo 5, tenha sido proposto em vários trabalhos com apenas uma espécie metálica (ROSTOVTSEV *et*

al., 2002, TORNØE *et al.*, 2002; HIMO *et al.*, 2005), vários pesquisadores sugerem que a ciclização ocorra com dois centros metálicos (ARAGÃO-LEONETI *et al.*, 2010; BOCK *et al.*, 2006; BINDER & SACHSENHOFER, 2008; WORRELL *et al.*, 2013). Em seguida, ocorre a contração do anel por uma associação transanular do par de elétrons não ligantes do N-1 com o orbital antiligante de C-5 fornecendo os triazóis de cobre **6** e **7**, intermediários já isolados (HEIN & FOKIN, 2010). Por fim, ocorre a protonação dos intermediários triazóla de cobre **6** e **7** com a formação do produto final **8** e regeneração do catalisador. Esta protonação pode ocorrer por meio da interação com uma base protonada ou com o próprio solvente. Porém, a presença de outros eletrófilos pode levar à formação de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos (BOCK *et al.*, 2006).

Os triazóis **23a-i**, **24d**, **24f**, **25d**, **25f**, **26**, **30**, **33**, **36** e **37** (Figura 26, pág. 26 e 27) são derivados do bloco construtor **4** ou **4'**, e portanto possuem em comum a porção quinolínica e a triazólica (**I**), diferenciando apenas no grupo substituinte do N-1 do triazol (**R**) (Figura 27).

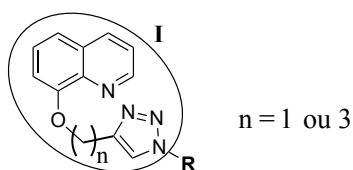


Figura 27 – Porção comum entre os triazóis **23a-i**, **24d**, **24f**, **25d**, **25f**, **26**, **30**, **33**, **36** e **37**.

De uma forma geral, a primeira medida adotada na elucidação estrutural de cada triazol obtido foi identificar os sinais do núcleo quinolínico e triazólico (**I**), para depois verificar os sinais restantes, que seriam referentes aos diferentes grupos **R**.

Os triazóis **27**, **28d**, **28f**, **28i**, **29**, **31**, **32**, **34** e **35** (Figura 26, pág. 26 e 27) são derivados do bloco construtor **5** ou **5'**, e portanto possuem em comum a porção derivada do ácido nicotínico e o triazol (**II**), diferenciando apenas no grupo substituinte do N-1 do triazol (**R**) (Figura 28).

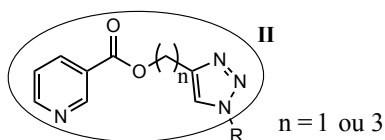


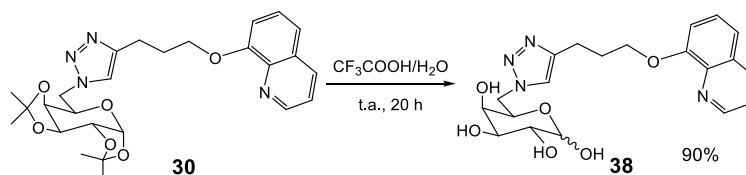
Figura 28 – Porção **I** comum entre os triazóis **27**, **28d**, **28f**, **28i**, **29**, **31**, **32**, **34** e **35**.

De maneira análoga aos derivados quinolínicos, para a caracterização dos derivados nicotínicos primeiramente identificaram-se os sinais dos núcleos nicotínico e triazólico (**I**), para

depois verificar os sinais restantes, que seriam referentes aos diferentes grupos **R**.

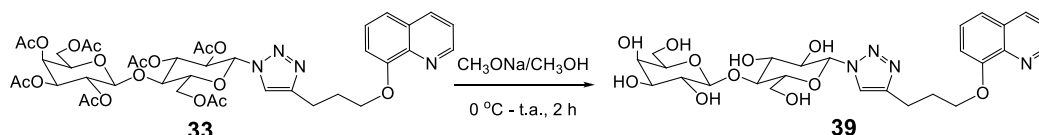
4.4 Desproteção dos açúcares

Para a desproteção dos grupos acetais isopropilidênicos de **30**, tentou-se inicialmente uma metodologia descrita por SEN e colaboradores (1997), utilizando-se cloreto férrico hexa hidratado ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) em uma mistura de acetona e água, à temperatura ambiente. No entanto, a reação não ocorreu. Suspeita-se que o cloreto férrico tenha apenas complexado com o núcleo quinolínico. Em seguida, utilizou-se a metodologia clássica de desproteção de acetais isopropilidênicos com solução aquosa de ácido trifluoroacético a 90% (v/v), à temperatura ambiente (VANBAELINGHEM *et al.*, 1998) (Esquema 27). O glicosídeo desprotegido **38** foi obtido como um sólido cristalino, com rendimento de 90%.



Esquema 27 – Desproteção dos acetais isopropilidênicos.

Para a remoção dos grupos acetila de **33**, empregou-se o método de Zemplén. Este consiste na transesterificação dos grupamentos éster do anel piranosídico com metóxido de sódio em metanol (Esquema 28) (REED *et al.*, 1981). Essa reação de desproteção é realizada sob condições brandas e fornece os produtos desacetilados com elevado teor de pureza e altos rendimentos, quase sempre quantitativos (BUTERA, 2007).



Esquema 28 – Desproteção dos grupos acetatos.

Uma elaboração muito usual da reação consiste na neutralização da solução básica final com a resina de troca iônica Amberlite IRA-120 ativada. No entanto, a tentativa de desproteção utilizando-se essa elaboração não levou à recuperação do produto **39** após a neutralização do meio reagente. Outra tentativa realizada, em que a solução foi neutralizada com solução de HCl 1 mol/L, o produto ficou retido na coluna, não tendo sido possível purificá-lo, ou, isolá-lo.

Grande parte dos derivados obtidos foi submetida a testes biológicos, tais como avaliação das atividades antiproliferativa, antifúngica e antibacteriana.

5 TESTES BIOLÓGICOS**5.1 Teste de atividade antiproliferativa****Introdução**

O câncer é um problema para a saúde pública mundial, e é uma causa significativa de morte na população humana (JEMAL *et al.*, 2011). A alta incidência de câncer impulsiona a busca por novos agentes anticâncer, mais seguros e mais eficientes. Apesar de todos os esforços para o combate ao câncer, o tratamento de sucesso para certos tipos de tumores é ainda um desafio devido à sua agressividade, aos mecanismos de metástase das células malignas e à quimiorresistência. Além disso, vários agentes anticâncer são tóxicos não apenas para as células cancerígenas, mas também para as células normais, o que geralmente limita o tratamento (COLOMBANO *et al.*, 2010). Dessa maneira, o desenvolvimento de agentes antitumorais inéditos e mais eficazes por meio da síntese de substâncias simples e de baixo peso molecular é ainda necessário e é um assunto de grande relevância.

Em uma triagem inicial, os compostos **23a-i**, **24f**, **25f**, **26**, **27**, **28f**, **29f** e **30** (Figura 26, pág. 26 e 27), que foram os primeiros compostos sintetizados, foram selecionados para serem submetidos ao teste de atividade antiproliferativa, que foi realizado pela doutora Ana Lúcia T. G. Ruiz, sob a coordenação do Professor Dr. João Ernesto de Carvalho, da Universidade Estadual de Campinas.

Ensaio*Linhagens celulares*

Os ensaios foram conduzidos com sete linhagens celulares tumorais: U251 (glioma, CNS), MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão, células não pequenas), PC-3 (próstata), OVCAR-03 (ovário), cedidas por Frederick MA, Instituto Nacional do Câncer/USA. Além destas, uma linhagem de células normais HaCat (queratinócitos humanos) foi utilizada, sendo cedida pelo Dr. Ricardo Della Coletta (FOP, UNICAMP).

Cultura celular

As culturas-estoque foram crescidas e mantidas em 5 mL do meio de cultura RPMI-1640 (GIBCO BRL) suplementado com soro bovino fetal a 5% (GIBCO BRL). Uma mistura de penicilina (1000 U/mL) e estreptomicina (1000 µg/mL) na concentração de 1 mL/L de RPMI foi adicionada às culturas testadas.

Ensaio antiproliferativo

As células foram dispostas em microplacas de 96 poços (100 µL células/poço) e foram expostas a diferentes concentrações de **23a-i**, **24f**, **25f**, **26**, **27**, **28f**, **29f** e **30** (0,25; 2,5; 25 e 250 µg/mL) em DMSO/RPMI (0,1% v/v) a 37 °C e 5% CO₂ por 48 h. A concentração final de DMSO não afetou a viabilidade celular. Em seguida, as células foram fixadas com solução de ácido tricloroacético (50%, v/v) e a proliferação celular foi determinada por quantificação espectrofotométrica (540 nm) do componente celular proteico utilizando-se o ensaio da sulforodamina B (MONKS *et al.*, 1991). A doxorubicina (DOX; 0,025-25 µg/mL) foi usada como controle positivo. Três medidas foram obtidas: no tempo zero (T_0), no início da incubação e 48 h pós-incubação. Essas medidas foram realizadas tanto para os poços contendo amostras (T) quanto nos poços do branco (C). A proliferação celular foi determinada de acordo com a equação $100 \times [(T - T_0)/(C - T_0)]$. O efeito citostático foi observado quando $T \geq T_0$, enquanto o efeito citocida ocorreu quando $T < T_0$. Construiu-se uma curva de resposta versus concentração para cada amostra, utilizando-se o programa Origin 8.0[®] (OriginLab Corporation). A partir de cada uma destas curvas de resposta *versus* concentração, foi determinado o valor de TGI (concentração que leva a 100% de inibição do crescimento celular ou efeito citostático) por meio de regressão não-linear utilizando-se este mesmo programa. Os experimentos foram realizados em triplicata. O índice de seletividade (IS), que representa a seletividade de um composto frente a uma linhagem tumoral em relação a uma linhagem normal, foi calculado com a seguinte fórmula: $IS = TGI \text{ células normais} / TGI \text{ células tumorais}$. Foi considerado significativo um valor de IS maior ou igual a 2,0 (SUFFNESS & PEZZUTO, 1991), ou seja, este valor significa que o composto é duas vezes mais ativo na linhagem de células tumorais do que em células normais.

Resultados

Os resultados referentes à atividade antiproliferativa dos compostos **23a-i**, **24f**, **25f**, **26**, **27**, **28f**, **29f** e **30** estão apresentados na forma de curvas de porcentagem de crescimento

celular *versus* concentração da substância-teste (Figura 29, pág. 33-35).

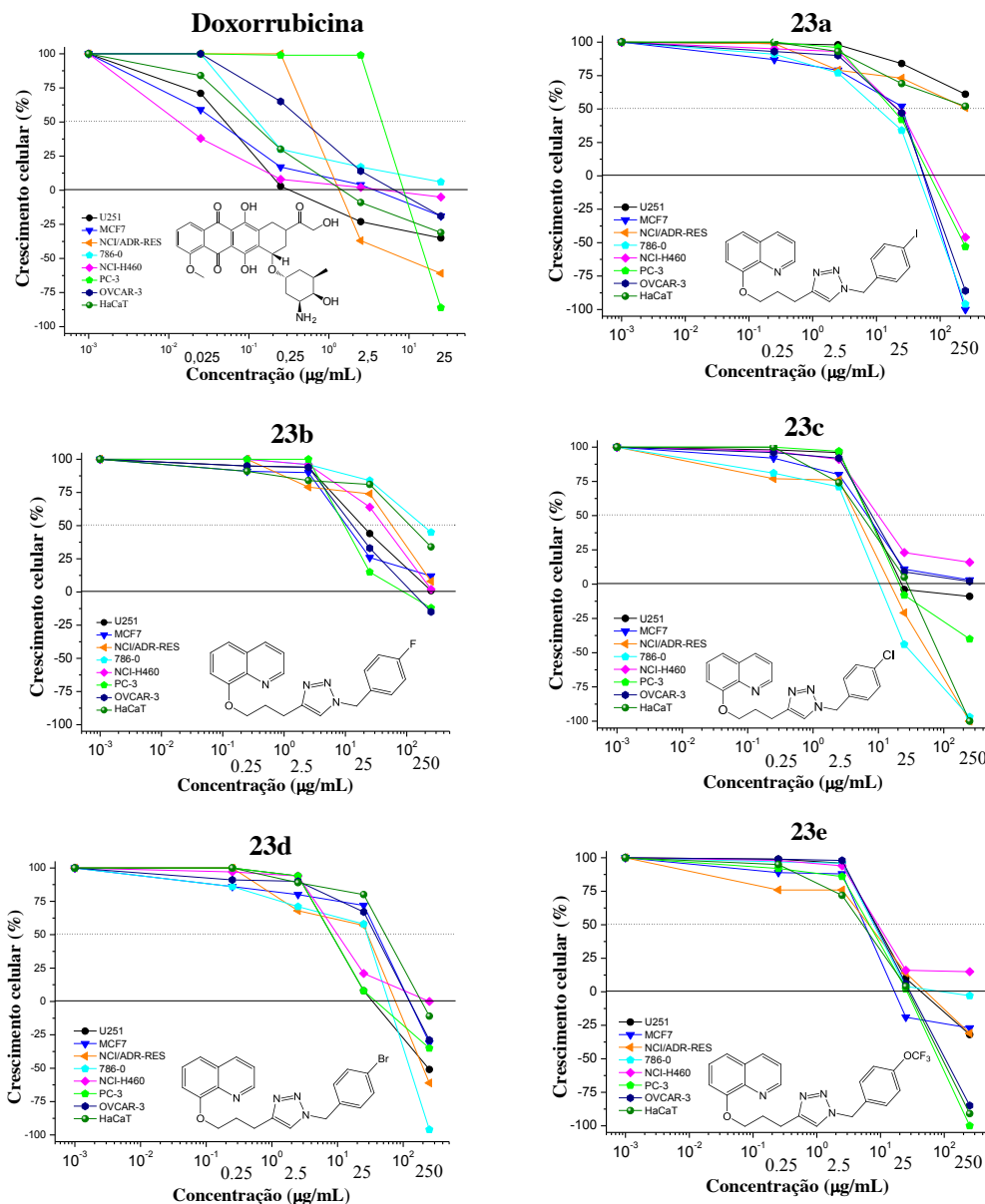


Figura 29 – Curvas de porcentagem de crescimento celular *versus* concentração ($\mu\text{g/mL}$) das amostras **23a-i**, **24f**, **25f**, **26**, **27**, **28f**, **29f** e **30**. U251 (glioma, CNS), MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão, células não pequenas), PC-3 (próstata), OVCAR-03 (ovário), HaCat (queratinócito humano, célula normal imortalizada) (continua...).

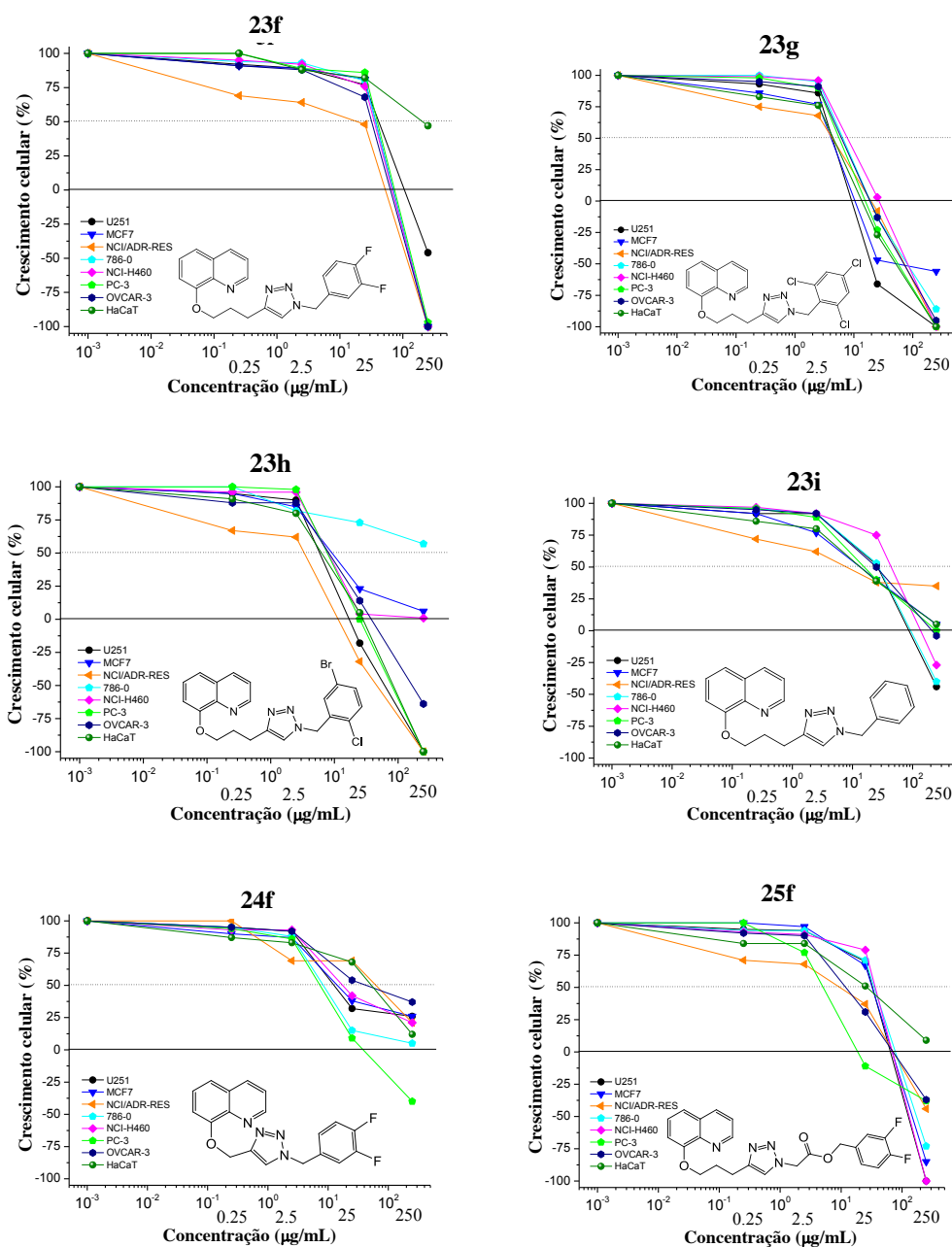


Figura 29 – Curvas de porcentagem de crescimento celular versus concentração ($\mu\text{g/mL}$) das amostras **23a-i**, **24f**, **25f**, **26**, **27**, **28f**, **29f** e **30**. U251 (glioma, CNS), MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão, células não pequenas), PC-3 (próstata), OVCAR-03 (ovário), HaCat (queratinócito humano, célula normal imortalizada) (continuação).

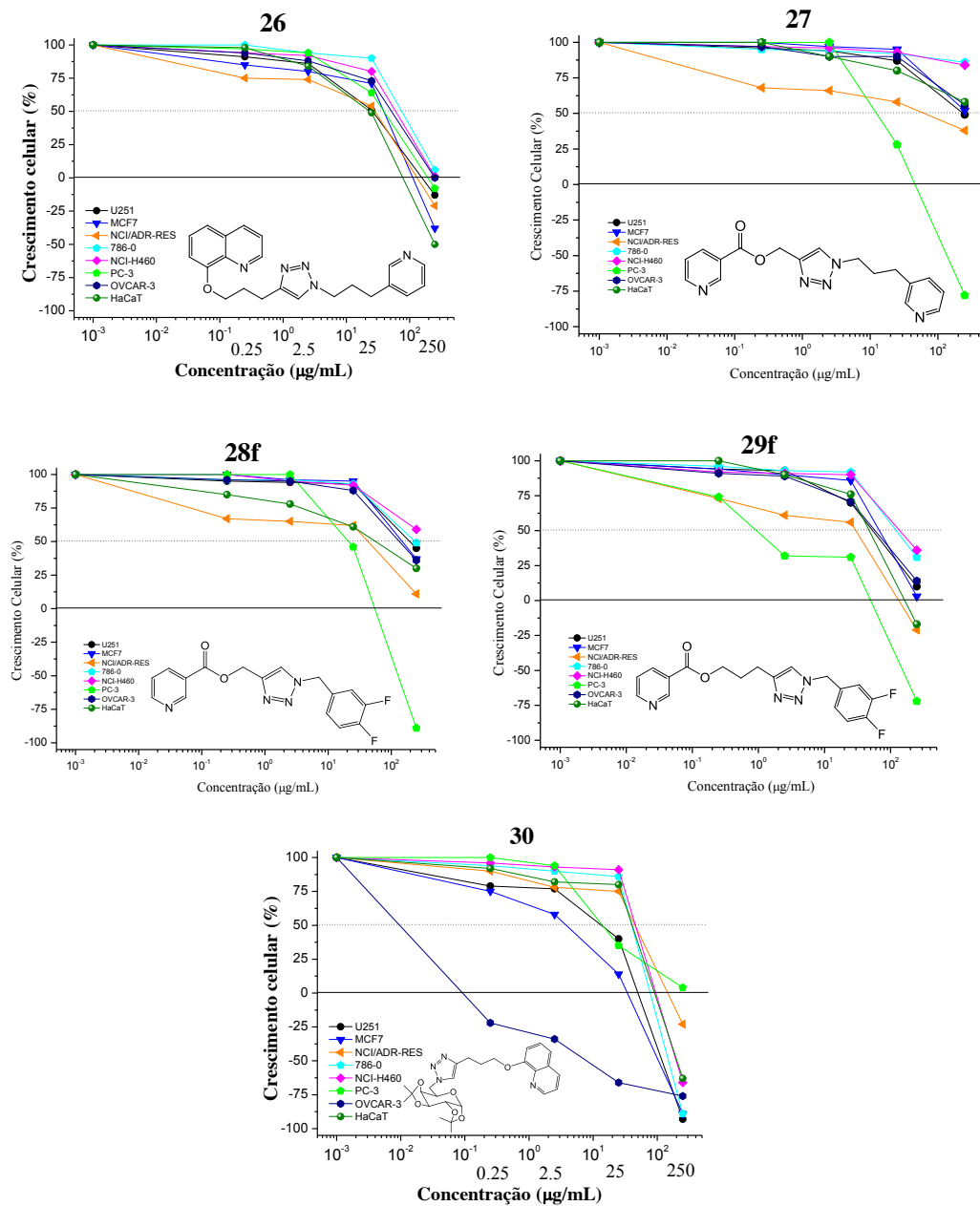


Figura 29 – Curvas de porcentagem de crescimento celular versus concentração ($\mu\text{g/mL}$) das amostras 23a-i, 24f, 25f, 26, 27, 28f, 29f e 30. U251 (glioma, CNS), MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência múltiplos fármacos), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão, células não pequenas), PC-3 (próstata), OVCAR-03 (ovário), HaCat (queratinócito humano, célula normal imortalizada) (continuação).

As seguintes informações podem ser analisadas nestas curvas de porcentagem de crescimento celular *versus* concentração da substância-teste: a) valores no eixo “y” entre 0 e 50% indicam atividade citostática, ou seja, o fármaco é capaz de inibir o crescimento do número de células, mas não chega a provocar morte celular; b) valores negativos no eixo “y” indicam atividade citotóxica, ou seja, que além de inibir o crescimento celular, leva à morte celular.

Em geral, quase todos os compostos inibiram o crescimento das linhagens celulares de uma forma concentração-dependente. Outra informação importante que pode ser observada a partir destas curvas de crescimento celular *versus* concentração é que, se um composto apresenta um mesmo comportamento para todas as linhagens celulares, com exceção de uma, diz-se que o composto em estudo apresenta uma seletividade para uma linhagem em relação às outras em estudo. De posse apenas dessas informações, observa-se claramente a grande seletividade do composto **30** frente às células cancerígenas de ovário (OVCAR-03), nas menores concentrações testadas (0,25 a 25 µg/mL). Este resultado é muito promissor, já que **30** não apresentou atividade citotóxica às células normais, nestas concentrações. Outros compostos que apresentaram certa seletividade foram **27**, **28f** e **29f**, que foram seletivos frente às células de câncer de próstata (PC-3) na maior concentração testada (250 µg/mL). Essas informações em conjunto são bastante interessantes porque estes três compostos são os únicos derivados do ácido nicotínico, o que sugere que derivados do ácido nicotínico têm uma certa seletividade para células de câncer de próstata (PC-3). Pela análise das curvas de crescimento celular *versus* concentração dos derivados halogenados, verificou-se que os derivados fluorados **23b**, **24f**, **27** e **28f** exibiram quase exclusivamente efeito citostático, enquanto a maioria dos outros derivados exibiram citotoxicidade em altas concentrações.

A atividade antiproliferativa dos compostos testados também foi expressa em TGI (µg/mL) para cada linhagem celular, como pode ser observado na Tabela 1, pág. 37. Quanto menor o valor de TGI, maior a atividade. Entre os 1,2,3-triazóis testados, o derivado quinolínico contendo a galactose protegida (**30**) foi o mais ativo, exibindo potente atividade antiproliferativa (TGI < 0,25 µg/mL) contra células de câncer de ovário (OVCAR-03), sendo mais ativo do que o fármaco de referência, a doxorubicina (DOX, TGI = 7,6 µg/mL).

Vale à pena ressaltar também que os derivados quinolínicos clorados **23c** e **23g** foram mais potentes (TGI = 10,9 e 21,2 µg/mL, respectivamente) do que a doxorubicina (TGI > 25 µg/mL) contra células cancerígenas de rins (786-0). De maneira geral, o derivado contendo três

átomos de cloro **23g** apresentou os menores valores de TGI, embora não tenha apresentado seletividade para nenhuma linhagem celular.

Tabela 1 - Atividade antiproliferativa (TGI em $\mu\text{g/mL}$) dos compostos **23a-i**, **24f**, **25f**, **26**, **27**, **28f**, **29f** e **30** frente a oito linhagens celulares

Composto	Linhagem celular							
	U251	MCF-7	NCI-ADR/RES	786-0	NCI-H460	PC-3	OVCAR-03	HaCat
23a	>250	39,8	>250	37,9	80,5	68,4	48,2	>250
23b	>250	>250	>250	>250	>250	107,5	126,2	>250
23c	84,7	15,8	>250	10,9	>250	38,6	>250	24,4
23d	41,8	133,3	71,2	47,0	168,4	55,2	133,2	202,0
23e	61,1	38,8	59,6	117,0	>250	24,9	28,1	23,9
23f	116,2	42,7	41,1	41,5	41,1	60,3	40,8	>250
23g	10,3	12,6	17,4	21,2	25,7	18,3	20,8	14,7
23h	19,5	>250	10,7	>250	>250	24,9	37,6	25,3
23i	88,3	>250	>250	95,3	149,0	>250	206,3	>250
24f	>250	>250	>250	>250	>250	49,0	>250	>250
25f	39,5	61,7	62,9	76,8	41,9	33,9	74,4	>250
26	163,0	118,5	141,4	>250	>250	200,3	>250	76,2
27	>250	>250	>250	>250	>250	41,2	>250	>250
28f	>250	>250	>250	>250	>250	45,3	>250	>250
29f	>250	>250	152,0	>250	>250	24,4	>250	177,3
30	41,6	22,9	156,4	74,8	74,8	250	<0,25	97,6
DOX	0,92	3,3	1,6	>25	4,9	11,7	7,6	2,3

TGI: inibição total do crescimento. U251 (glioma, CNS), MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão, células não pequenas), PC-3 (próstata), OVCAR-03 (ovário), HaCat (queratinócito humano, célula normal imortalizada), DOX (doxorubicina).

A partir destes resultados apresentados na Tabela 1 ainda pode-se perceber que a adição de um grupo éster entre o triazol e o derivado benzílico (composto **25f**) não resultou em mudanças significativas da atividade antiproliferativa, se comparado com **23f**. A redução do grupo espaçador entre o núcleo quinolínico e o triazólico, como em **24f**, não foi favorável, uma vez que

levou à redução da atividade citotóxica deste, se comparado com **23f**. Os derivados contendo o grupo benzílico sem substituintes (**23i**), os derivados piridínicos **26** e **27** e os derivados fluorados **23b**, **24f**, **28f** e **29f** não exibiram atividade antiproliferativa significativa.

A Tabela 2 indica os valores de IS (índice de seletividade) para as substâncias avaliadas em relação à linhagem de células normais. Quanto maior o valor de SI, maior a seletividade do composto frente às células tumorais e maior o potencial do uso deste em testes clínicos.

Tabela 2 – Índice de seletividade (IS) para as substâncias **23a-i**, **24f**, **25f**, **26**, **27**, **28f**, **29f** e **30**

Composto	Linhagem celular						
	U251	MCF-7	NCI-ADR/RES	786-0	NCI-H460	PC-3	OVCAR-03
23a	-	>6,28	-	>6,60	>3,11	>3,65	>5,19
23b	-	-	-	-	-	>2,32	>1,98
23c	0,29	1,54	-	2,23	-	0,63	-
23d	4,83	1,51	2,83	4,29	1,20	3,66	1,52
23e	0,39	0,77	0,40	0,20	-	0,96	0,85
23f	>2,15	>5,85	>6,08	>6,02	>6,08	>4,14	>6,13
23g	1,42	1,16	0,84	0,69	0,57	0,80	0,71
23h	1,30	-	2,36	-	-	1,02	0,67
23i	>2,83	-	-	>2,62	>1,67	-	>1,21
24f	-	-	-	-	-	>5,10	-
25f	>6,33	>4,05	>3,97	>3,25	>5,97	>7,37	>3,36
26	0,47	0,64	0,54	-	-	0,38	-
27	-	-	-	-	-	>6,06	-
28f	-	-	-	-	-	>10,2	-
29f	-	-	1,16	-	-	7,26	-
30	2,35	4,26	0,62	1,30	1,30	0,39	> 390,40

U251 (glioma, CNS), MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão, células não pequenas), PC-3 (próstata), OVCAR-03 (ovário)

A partir da análise da tabela 2, verifica-se que algumas substâncias apresentaram índice de seletividade elevado, tais como os compostos **25f**, **28f** e **29f** para células de PC-3 e o composto **30** para células de OVCAR-03. Este último valor de SI foi bastante significativo, o que reforça ainda mais o interesse pela síntese de outros derivados glicosídicos.

Após essa triagem inicial, decidiu-se focar na atividade dos triazóis ligados a carboidratos, visto que a maior atividade biológica e a maior seletividade foram as do derivado glicosídico **30**. Dessa maneira, os compostos **31-38** (Figura 26, pág. 26 e 27 e Esquema 27, pág. 30) foram submetidos ao ensaio antiproliferativo, no mesmo laboratório descrito anteriormente e seguindo os mesmos procedimentos. A única diferença ocorrida foi a mudança da linhagem de OVCAR-03 para a linhagem HT29 (colo-retal), uma vez que as células da primeira linhagem não estavam viáveis no momento da execução do ensaio.

Novamente, curvas de porcentagem de crescimento celular *versus* concentração das amostras testadas foram construídas (Figura 30, pág. 39 e 40).

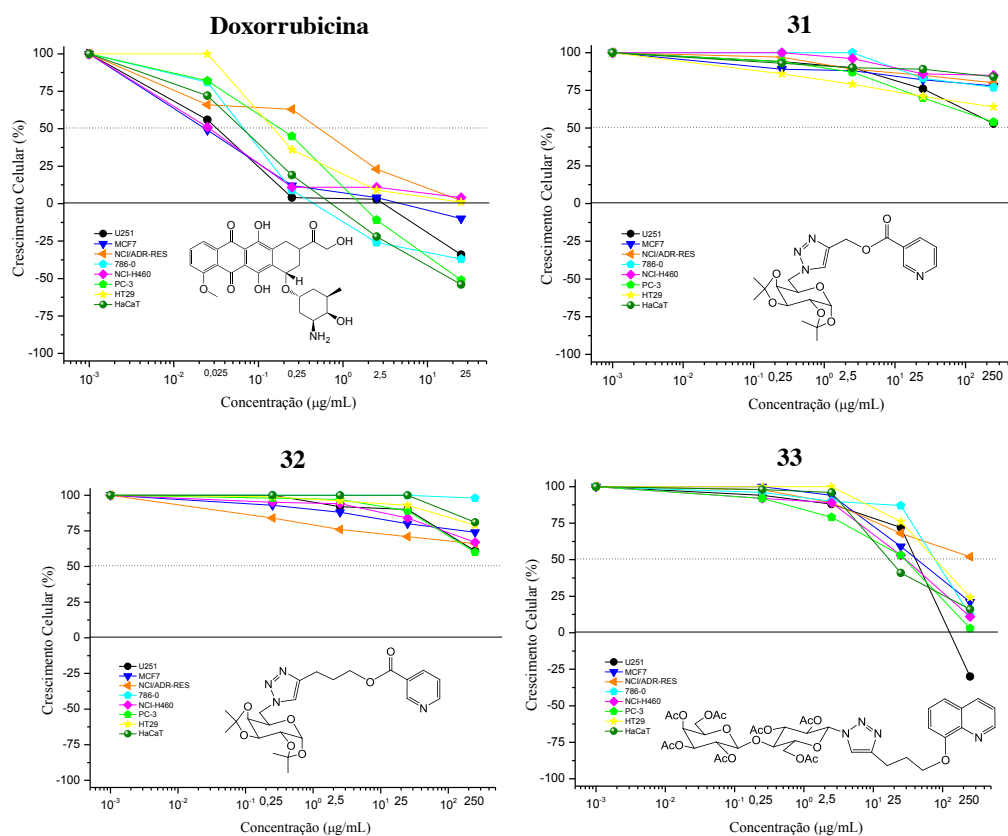


Figura 30 – Curvas de porcentagem de crescimento celular versus concentração ($\mu\text{g/mL}$) das amostras **31-38**. U251 (glioma, CNS), MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão, células não pequenas), PC-3 (próstata), HT29 (colo-retal), HaCat (queratinócito humano, célula normal imortalizada) (continua...).

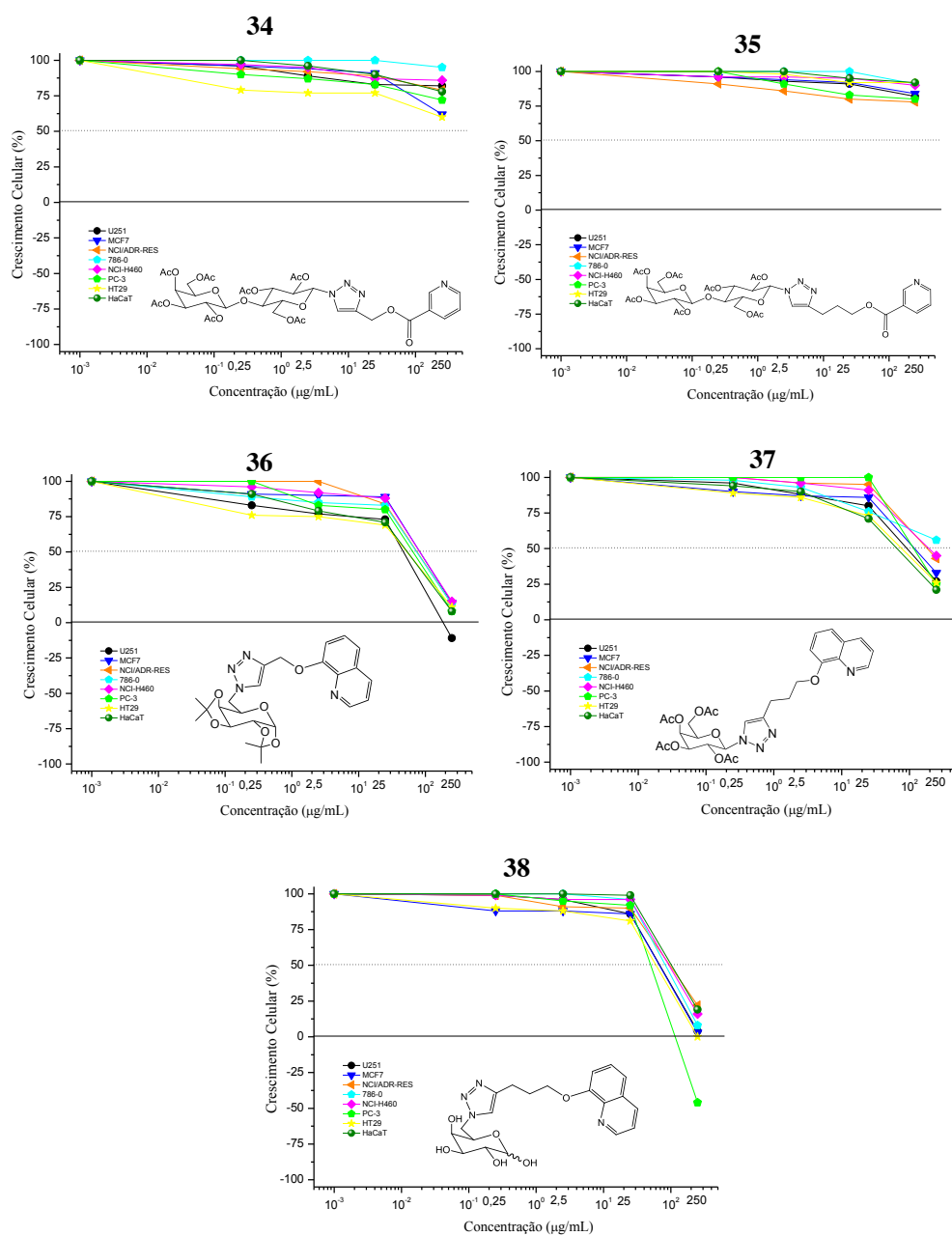


Figura 30 – Curvas de porcentagem de crescimento celular versus concentração ($\mu\text{g/mL}$) das amostras **31-38**. U251 (glioma, CNS), MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão, células não pequenas), PC-3 (próstata), HT29 (colo-retal), HaCat (queratinócito humano, célula normal imortalizada) (continuação).

De acordo com as curvas de porcentagem de crescimento celular *versus* concentração das amostras (Figura 30, pág. 39 e 40) pode-se observar de uma maneira geral que a resposta de inibição em função da concentração não foi tão evidente como ocorrido para os compostos testados anteriormente. Por exemplo, nas curvas de **31**, **32**, **34** e **35**, quase não houve melhora na atividade biológica em função do aumento da concentração. Isso pode estar associado ao núcleo nicotínico, que parece não contribuir para a atividade antiproliferativa, se comparado aos derivados da 8-hidroxiquinolina **33** e **36-38**. Ao contrário do teste anterior, onde os derivados nicotínicos (**27**, **28f** e **29f**, pág. 35 e Tabela 2, pág. 38) apresentaram certo grau seletividade para células de próstata, nenhum derivado nicotínico ligado a um açúcar foi seletivo frente a estas linhagens neste segundo teste. Além disso, quase nenhuma substância inibiu 100% do crescimento celular das linhagens, nem mesmo na concentração mais alta, de 250 µg/mL.

A atividade antiproliferativa dos compostos testados foi expressa em TGI (µg/mL) para cada linhagem celular, como pode ser observado na Tabela 3. Quanto menor o valor de TGI, maior a atividade antiproliferativa.

Tabela 3 - Atividade antiproliferativa (TGI em µg/mL) dos compostos **31-38** frente a oito linhagens celulares

Composto	Linhagem celular							
	U251	MCF-7	NCI-ADR/RES	786-0	NCI-H460	PC-3	HT29	HaCat
31	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
32	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
33	137,3	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
34	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
35	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
36	>250	>250	>250	>250	>250	144,01	>250	>250
37	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
38	201,7	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
DOX	1,4	4,4	>25,0	1,0	18,8	1,8	11,4	0,92

TGI: inibição total do crescimento. U251 (glioma, CNS), MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão, células não pequenas), PC-3 (próstata), HT29 (colo-retal), HaCat (queratinócito humano, célula normal imortalizada), DOX (doxorubicina).

De acordo com a Tabela 3, pág. 41, nenhum dos derivados de 1,2,3-triazóis foi mais ativo do que a doxorubicina frente às linhagens testadas. Infelizmente, a linhagem de maior interesse para estes derivados, que era a OVCAR-03, não foi testada.

5.2 Teste de atividade antimicrobiana

Introdução

O tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias ou fungos também persiste como um desafio para a saúde pública (WOODFORD & LIVERMORE, 2009; PELEG *et al.*, 2010; ENOCH *et al.*, 2006). Apesar de existirem inúmeros antibióticos e quimioterápicos disponíveis para uso clínico, a resistência dos microorganismos frente aos antibióticos nas últimas décadas reforça a necessidade substancial por novas classes de agentes antimicrobianos que possuam novos mecanismos de ação ou que sejam mais seguros e efetivos do que aqueles já disponíveis (THOMAS *et al.*, 2010). Dentre as diversas moléculas planejadas com este propósito, os *N*-heterociclos têm recebido atenção considerável devido à sua importância biológica.

Em uma triagem inicial, os compostos **23a-i**, **24f**, **25f**, **26**, **27**, **28f**, **29f** e **30** (Figura 26, pág. 26 e 27) foram selecionados para serem submetidos a testes de atividade antimicrobiana e antifúngica, como será descrito adiante. Estes testes foram realizados no Laboratório de Microbiologia Aplicada, no Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, pela doutora Fernanda Fraga Campos, sob a coordenação da Professora Dra. Vera Lúcia dos Santos.

Ensaio

Linhagens celulares

Os seguintes micro-organismos da *American Type Culture Collection* (ATCC, Rockville, MD, USA) foram escolhidos para se fazer o teste antimicrobiano: bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* ATCC 25295 e *Listeria monocytogenes* ATCC 19115), bactérias Gram-negativas (*Escherichia coli* ATCC 18804 e *Klebsiella oxytoca* ATCC 49131), fungos filamentosos (*Aspergillus niger* ATCC 1015 e *A. fumigatus* ATCC 16913) e leveduras (*Candida albicans* ATCC 18804 e *C. tropicalis* ATCC 750).

Cultura celular

As bactérias foram mantidas no ágar *Brain Heart Infusion* (BHI, Difco, USA), enquanto os fungos foram mantidos em ágar *Sabouraud-dextrose* (Oxoid, Basingstoke, UK). O meio de cultura *Mueller Hinton* (Himedia, India) foi preparado de acordo com o documento M7-A6 do CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) para ensaio bacteriano de Concentração Inibitória Mínima (CIM). O inóculo de todas as bactérias foi realizado usando-se o método espectrofotométrico, com concentração final de 5×10^5 UFC/mL. As culturas de *Aspergillus* e *Candida* foram repicadas e mantidas em ágar *Sabouraud-dextrose* 24 horas antes da realização do ensaio e foram deixados em estufa a 35 °C. As suspensões dos inóculos de *Aspergillus* foram preparadas pelo método espectrofotométrico de acordo com o documento M38-A do CLSI, com concentrações finais de 0,4 a $5,0 \times 10^4$ células/mL para os testes de susceptibilidade. As suspensões de inóculo de *Candida* foram preparadas usando o método espectrofotométrico de acordo com o documento M27-A2 do CLSI, com concentrações finais de $1,5 \pm 1,0 \times 10^3$ células/mL para o teste de susceptibilidade. Após homogeneização em vórtex, a transmitância foi medida a 520 nm e ajustada entre 69% e 70%.

Ensaio antimicrobiano

A susceptibilidade das cepas frente aos compostos **23a-i**, **24f**, **25f**, **26**, **27**, **28f**, **29f** e **30** foi determinada pelo método de microdiluição em caldo, que foi realizado de acordo com as diretrizes dos documentos do CLSI: M7-A6 para as bactérias, M38-A para os fungos filamentosos e M27-A2 para as leveduras. Os compostos foram dissolvidos em DMSO após adição do caldo *Mueller Hinton* para ensaios antibacterianos ou RPMI para ensaios antifúngicos. Uma série de diluições sequenciais dos compostos foi realizada utilizando-se o meio de cultura respectivo como solvente e mantendo-se um volume constante de 1 mL em cada tubo. Desta maneira, os compostos foram testados a oito concentrações diferentes, que variaram de 1,5 a 200 µg/mL. Para cada diluição, alíquotas de 0,1 mL foram distribuídas nas cavidades de microplacas de 96 poços (Difco, Detroit, MI, USA). Para o controle de esterilidade, o meio de cultura foi utilizado sem adição de amostra e inóculo. Para o controle de crescimento (branco), o meio de cultura foi utilizado sem adição de amostra. Como controle de toxicidade do solvente, um inóculo da cultura com DMSO na maior concentração utilizada foi testado. O cloranfenicol (Sigma-Aldrich, 0,78 a 100 µg/mL) foi usado como controle positivo antibacteriano, e a

anfotericina B (Sigma-Aldrich, 0,03 a 25 µg/mL) foi usada como controle positivo antifúngico. Após a distribuição dos meios de cultura contendo as amostras nas placas de 96 poços e a adição dos inóculos de fungos ou bactérias, as placas foram incubadas a 37 °C por 24 h (bactérias), 48 h (*Candida*) ou 72 h (*Aspergillus*). Todos os testes foram realizados em duplicata. A leitura dos resultados foi realizada visualmente. Os valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM), definida como a menor concentração da amostra capaz de tornar o poço transparente (onde não se via o crescimento de células ou a turvação do meio de cultura), foi expresso em µg/mL.

Resultados

Os resultados do teste antimicrobiano foram expressos pela CIM (µg/mL), e estão apresentados na **Tabela 4** (pág. 45). Quanto menor o valor da CIM, maior a atividade antibacteriana ou antifúngica. De acordo com os resultados apresentados nesta tabela, verifica-se que alguns compostos apresentaram atividade antibacteriana moderada, mas em geral a atividade antifúngica foi pequena. Nenhum dos compostos apresentou atividade similar ou foi mais ativo do que os fármacos usados como referência (cloranfenicol ou anfotericina B). Os compostos mais ativos contra a bactéria *S. aureus* foram **26** e **29f**, que apresentaram um valor de CIM = 50 µg/mL, metade do valor obtido para o cloranfenicol (CIM = 25 µg/mL). O composto **27** foi o único que foi ativo frente a três bactérias: *E. coli* (CIM = 50 µg/mL), *L. monocytogenes* (CIM = 50 µg/mL) e *K. oxytoca* (CIM = 50 µg/mL), também apresentando um valor de CIM igual à metade do valor encontrado para o cloranfenicol (CIM = 25 µg/mL frente a todas as bactérias testadas). O composto **23a** também apresentou metade da atividade do controle positivo contra a bactéria *L. monocytogenes* (CIM = 50 µg/mL).

Enquanto os compostos derivados da 8-hidroxiquinolina **23b**, **23c**, **23d**, **23e**, **23f** e **23h** apresentaram exclusivamente atividade antifúngica, os compostos derivados esterificados **25f**, **27**, **28f**, **29f** e o derivado glicosídico **30** foram seletivos contra as bactérias. De posse dos resultados deste teste biológico, não se pode estabelecer uma relação entre os núcleos quinolínico ou nicotínico e seus substituintes com a atividade antimicrobiana dos triazóis testados.

Tabela 4 - Atividade antimicrobiana ($\mu\text{g/mL}$) dos compostos **23a-i**, **24f**, **25f**, **26**, **27**, **28f**, **29f** e **30**

Composto	Micro-organismos							
	S.A ¹	E.C ²	L.M ³	K.O ⁴	A.N ⁵	A.F ⁶	C.A ⁷	C.T ⁸
23a	-	-	50	100	100	50	-	100
23b	-	-	-	-	-	-	100	100
23c	-	-	-	-	-	100	100	-
23d	-	-	-	-	-	50	-	-
23e	-	-	-	-	100	-	-	-
23f	-	-	-	-	100	-	-	-
23g	-	-	-	-	-	-	-	-
23h	-	-	-	-	100	50	-	100
23i	100	-	-	100	-	-	50	50
26f	-	100	-	100	-	-	100	-
25f	100	-	100	-	-	-	-	-
26	50	-	-	100	-	-	50	50
27	-	50	50	50	-	-	-	-
28f	-	-	-	100	-	-	-	-
29f	50	-	-	100	-	-	-	-
30	100	100	-	-	-	-	-	-
Clor.	25	25	25	25	-	-	-	-
Anf. B	-	-	-	-	1,5	1,5	0,25	0,12

¹ S.A: *Staphylococcus aureus*; ² E.C: *Escherichia coli*; ³ L.M: *Listeria monocytogenes*; ⁴ K.O: *Klebsiella oxytoca*; ⁵ A.N: *Aspergillus niger*; ⁶ A.F: *Aspergillus fumigatus*; ⁷ C.A: *Candida albicans*; ⁸ C.T: *Candida tropicalis*. Clor.: cloranfenicol. Anf. B: anfotericina B. Os valores de CIM foram avaliados numa faixa de concentração entre 1,5 e 200 $\mu\text{g/mL}$. (-): inativo.

6.1 Materiais e métodos

Os espectros na região do IV foram registrados em aparelho Perkin-Elmer *Spectrum One SP-IR Spectrometer* (Departamento de Produtos Farmacêuticos, UFMG), com sistema ATR (reflectância total atenuada), por inserção direta da amostra. Para a atribuição de bandas no infravermelho utilizaram-se como referência os livros de SILVERSTEIN e colaboradores (2007) e PAVIA e colaboradores (2010).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C foram registrados em espectrômetros BRUKER *AVANCE DRX 400* e BRUKER *AVANCE DPX 200* (Departamento de Química, UFMG). Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano (TMS) presente no clorofórmio deuterado (δ_{H} e δ_{C} 0,00 ppm), ou o metanol (δ_{H} 3,31 ppm e δ_{C} 49,00 ppm). Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J), em Hertz (Hz). As multiplicidades estão abreviadas da seguinte maneira: s (simpleto), sl (sinal largo), d (duplete), dd (duplete duplo), t (triplete), m (multiplete), qn (quinteto), dt (duplete triplo) e td (triplete duplo). A numeração adotada para os átomos nas estruturas não corresponde à numeração da nomenclatura IUPAC. Isso foi feito para que os compostos com estruturas análogas pudessem ter seus dados de RMN comparados, quando necessário.

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho Büchi e não foram corrigidos (Departamento de Química, UFMG).

Para cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel 60 (70-230 mesh, E. Merk) e solventes previamente destilados. Para cromatografia em camada delgada (CCD) foi utilizada sílica gel 60 G *Merck*, com espessura de 0,25 mm sobre placas de vidro.

Os espectros de massas ESI-MS foram realizados em espectrômetro de massas aparelho Bruker Daltonics Micro TOF com ionização por electrospray e analisador o tipo tempo de voo (Central Analítica do Instituto de Química da USP). As amostras foram solubilizadas em MeOH:H₂O 1:1.

As reações sob irradiação por micro-ondas foram realizadas no reator *CEM Discover*.

Inicialmente, as extrações das azidas orgânicas nas reações de azidação eram realizadas com DCM. No entanto, devido ao risco de explosão de uma mistura de azida orgânica e DCM, optou-se pelo uso de acetato de etila para fazer essas extrações.

6.1.1 Purificação e secagem de solventes e reagentes (ARMAREGO & CHAI, 2003)

Acetona anidra: a acetona foi colocada em um balão contendo peneira molecular do tipo A4 ativada. **Diclorometano anidro:** o diclorometano foi destilado, secado com sulfato de cálcio anidro por 12 horas e em seguida filtrado e estocado em um balão contendo peneira molecular do tipo A4. **Dimetilsulfóxido anidro:** o solvente foi colocado em um balão contendo peneira molecular do tipo A4 ativada. **Sulfato de cobre anidro:** o sulfato de cobre foi secado antes do uso por aquecimento em estufa a 250 °C, por 4 horas. **Peneira Molecular A4:** a peneira molecular A4 foi ativada numa mufla à 350 °C por 3 horas e posteriormente resfriada e mantida em um dessecador com CaCl₂. **Resina amberlite IRA-120:** deixaram-se 4,0 g da resina e 40 mL de solução aquosa de HCl 1 mol/L sob agitação magnética, à temperatura ambiente. Em seguida, filtrou-se a mistura em funil de Büchner e lavou-se com água destilada para eliminar o excesso de HCl e, finalmente, com metanol.

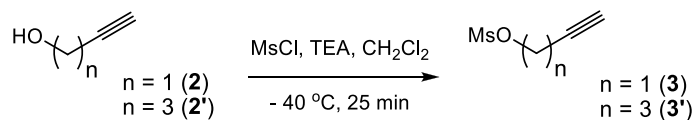
6.1.2 Reveladores

As placas de CCD foram inicialmente reveladas com vapores de iodo (cuba fechada contendo iodo) e depois eram borrifadas com solução ácida de CAM (Molibdato Cérico Amoniacal), e aquecidas em estufa a 100 °C. Este revelador foi eficiente para todas as substâncias trabalhadas. Para o preparo da solução de CAM, pesaram-se 5,00 g de sulfato cérico e 25,00 g de molibdato de amônio em um erlenmeyer e adicionaram-se, sob agitação, 50 mL de ácido sulfúrico concentrado, seguido de 450 mL de água destilada. A solução final foi agitada por 1 hora e estocada na ausência de luz.

6.2 Sínteses

6.2.1 Síntese dos blocos construtores contendo um alcino terminal

6.2.1.1 Síntese do metanossulfonato de 2-propinila (3) e metanossulfonato de 4-pentinila (3')
(BUNDY *et al.*, 1981)



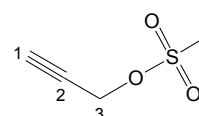
A um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 35 mL de DCM anidro e 17,83 mmol do álcool propargílico (**2**) ou álcool 4-pentin-1-ol (**2'**). Este foi vedado com um septo de borracha conectado a um balão contendo N_2 . A solução foi resfriada a aproximadamente $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (com uma mistura de acetonitrila e N_2). Em seguida, adicionaram-se ao balão de reação 3,7 mL (26,75 mmol) de trietilamina e depois, gota a gota, 1,5 mL (19,62 mmol) de cloreto de mesila. Após completa adição do MsCl, a mistura permaneceu sob agitação magnética, nessa mesma temperatura, por mais 20 minutos. Em seguida, adicionaram-se 3 mL de água gelada e a agitação permaneceu por mais 5 minutos. Elaboração: a mistura de reação foi lavada com solução aquosa de HCl a 1% (v/v) (3 x 15 mL), depois com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 15 mL) e finalmente com água destilada (2 x 10 mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica e, após filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório, fornecendo um óleo amarelado. Este foi purificado em uma coluna cromatográfica de sílica gel, eluída com DCM (eluente da CCD: Hex/EtOAc 9:1). O produto **3** ou **3'** foi obtido nas primeiras frações da coluna, como um óleo incolor.

Metanossulfonato de 2-propinila (**3**)

Rendimento: 96-98%

Aspecto físico: óleo incolor

FM: $C_4H_6O_3S$ **MM:** 134,15 $g \cdot mol^{-1}$



IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 1, Anexo I): 3283 (ν C-H alcino), 3031, 2923 (ν_{as} C-H alifático), 2852 (ν_s C-H alifático), 2131 (ν $C\equiv C$), 1346 e 1333 (ν_{as} S=O), 1168 (ν C-O), 963, 923, 802.

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) (Figura 2, Anexo I): Tabela 1, Anexo II.

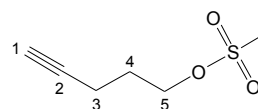
RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) (Figura 3, Anexo I): 39,0 ($\underline{C}H_3$), 57,4 (C-3), 75,9 (C-1), 78,1 (C-2).

Metanossulfonato de 4-pentinila (**3'**)

Rendimento: 97-99%

Aspecto físico: óleo incolor

FM: $C_6H_{10}O_3S$ **MM:** 162,21 $g \cdot mol^{-1}$

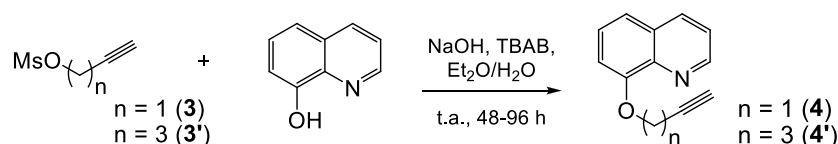


IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 4, Anexo I): 3287 (ν C-H alcino), 3028, 2940 (ν_{as} C-H alifático), 2852 (ν_{s} C-H alifático), 1346 e 1331 (ν_{as} S=O), 1168 (ν C-O), 971, 919, 828.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 5, Anexo I): Tabela 2, Anexo II.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 6, Anexo I): Tabela 3, Anexo II.

6.2.1.2 Procedimento geral da síntese dos blocos construtores 8-(prop-2'-iniloxi)quinolina (4) e 8-(pent-4'-iniloxi)quinolina (4') (adaptado de HILÁRIO *et al.*, 2011).



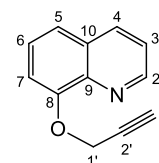
A um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 600 mg (4,13 mmol) de 8-hidroxiquinolina, 400 mg (1,24 mmol) de TBAB, 18 mL de éter etílico e 15 mL de solução aquosa de NaOH a 50% (p/v). Em seguida, adicionaram-se 4,96 mmol do álcool mesilado **3** ou **3'**. Essa mistura permaneceu sob agitação magnética, à temperatura ambiente, entre 48 e 96 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: Hex/EtOAc 7:3). A CCD da reação de **4** apresentou um número superior de manchas, quando comparado à de **4'**. Elaboração: adicionou-se água à mistura de reação, que foi extraída com DCM (3 x 25 mL). Removeu-se o solvente da fase orgânica em evaporador rotatório (após remover a água residual com Na_2SO_4 anidro), fornecendo o bruto de reação, que apresentou forte odor de manga. O material bruto foi purificado em uma coluna cromatográfica de sílica gel, eluída com Hex/EtOAc 6:4 e EtOAc. Foi necessário outra coluna utilizando as mesmas condições para purificar completamente o produto **4'**, e mais duas para purificar o produto **4**.

8-(prop-2'-iniloxi)quinolina (4)

Rendimento: 67%

Aspecto físico: óleo preto

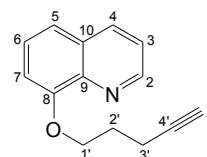
FM: $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}$ MM: $183,21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 7, Anexo I): 3286 (ν C-H alcino), 3043 (ν C-H aromático), 2913 (ν_{as} C-H alifático), 2860 (ν_{s} C-H alifático), 1644, 1598, 1572, 1499 e 1470 (ν C=C aromático), 1404, 1366, 1214, 1259 (ν_{as} C-O), 1180, 1102 (ν C-O), 1081, 1029, 820, 790, 727.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 8, Anexo I): Tabela 4, Anexo II.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 9, Anexo I): Tabela 5, Anexo II.

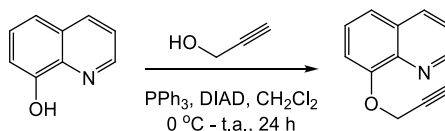
8-(pent-4'-iniloxi)quinolina (4')**Rendimento:** 88%**Aspecto físico:** cristais amarelo-claros**FM:** C₁₄H₁₃NO **MM:** 211,26 g.mol⁻¹**P.F.:** 69-71 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 10, Anexo I): 3174 (ν C-H alcino), 3054 (ν C-H aromático), 2960, 2925 (ν_{as} C-H alifático), 2880 (ν_s C-H alifático), 2846, 2106 (ν C≡C), 1614, 1598, 1574, 1503 e 1466 (ν C=C aromático), 1439, 1426, 1372, 1318, 1262, 1239, 1205 (ν_{as} C-O), 1183, 1103 (ν C-O), 1082, 1034, 927, 864, 818, 793, 752, 719.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 11, Anexo I): Tabela 6, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 12, Anexo I): Tabela 7, Anexo II.

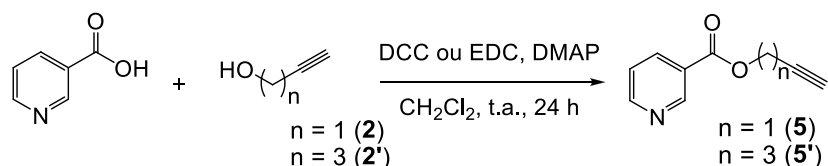
6.2.1.3 Outra rota de síntese para obtenção do bloco construtor 8-(prop-2'-iniloxi)quinolina (4) (MAURYA *et al.*, 2009)



A um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 500 mg (3,45 mmol) de 8-hidroxiquinolina e 1,08 g (4,13 mmol) de PPh₃. O balão foi vedado com um septo de borracha conectado a um balão com N₂ e foi imerso em banho de gelo. Em seguida, adicionaram-se 8 mL de DCM e 300 μ L (5,17 mmol) de álcool propargílico. Após 5 minutos, sob agitação magnética, atmosfera de N₂ e a 0 °C, foi adicionado lentamente 1,00 mL (5,51 mmol) de DIAD (azodicarboxilato de diisopropila) com uma seringa, gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. No início, a mistura de reação ficou laranja, depois marrom claro e por fim, marrom escuro. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: Hex/EtOAc 7:3). Elaboração: a mistura de reação foi concentrada e purificada em coluna de sílica gel, eluída com Hex/EtOAc 95:5 a 9:1. O produto foi eluído juntamente com a hidrazina derivada do DIAD. Então realizou-se uma extração desta mistura dissolvida em DCM, com HCl a 10% (v/v). Em seguida, as fases aquosas reunidas foram neutralizadas e, em seguida, extraídas com DCM (3 x 20 mL). O produto apresentou-se com uma pequena quantidade de carboxilato de hidrazina, que não conseguiu ser purificado em outra coluna de sílica gel. O óxido de trifetilfosfina não foi um problema para a purificação, já que ele ficou retido na coluna. O éster 4 foi obtido com

aproximadamente 80% de rendimento.

6.2.1.4 Síntese do nicotinato de prop-2'-inila (**5**) e nicotinato de pent-4'-inila (**5'**) (adaptado de SUKSIRIWORAPONG *et al.*, 2011)



A um balão de fundo redondo de 15 mL foram adicionados 6 mL de DCM, 2,68 mmol de DCC ou EDC e 24 mg (0,19 mmol) de DMAP. Em seguida, adicionaram-se 300 mg (2,44 mmol) de ácido nicotínico. Após 30 minutos de agitação magnética à temperatura ambiente e em atmosfera de N₂, adicionaram-se 2,68 mmol de álcool propargílico (**2**) ou 4-pentín-1-ol (**2'**). Essa mistura permaneceu nestas mesmas condições por 24 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: Hex/EtOAc 1:1). Elaboração: removeu-se o solvente da mistura de reação em evaporador rotatório, fornecendo o bruto, que foi cromatografado em coluna de sílica gel, eluída com Hex/EtOAc 6:4, Hex/EtOAc 1:1 e EtOAc. Dessa maneira, **5** foi obtido diretamente como produto puro. Entretanto, como o produto **5'** ainda encontrava-se contaminado com 4-pentín-1-ol, realizou-se uma extração ácida (solução aquosa de HCl a 0,1 mol/L), seguido de neutralização com solução saturada de NaHCO₃, para fornecer **5'** puro.

Nicotinato de prop-2'-inila (**5**)

Rendimento: 64%

Aspecto físico: sólido bege

FM: C₉H₇NO₂ **MM:** 161,16 g.mol⁻¹

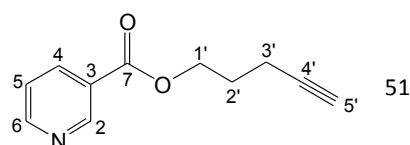
P.F.: 27-29 °C; literatura (KUPETIS *et al.*, 1983): 26-28 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 15, Anexo I): 3288 (ν C-H alcino), 3058 (ν C-H aromático), 2950 (ν_{as} C-H alifático), 1723 (ν C=O éster), 2127 (ν C≡C), 1590, 1478 e 1420 (ν C=C aromático), 1371, 1328, 1268, 1194, 1104 (ν C-O), 1024, 975, 922, 831, 815, 738, 699.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 16, Anexo I): Tabela 8, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 17, Anexo I): Tabela 9, Anexo II.

Nicotinato de pent-4'-inila (**5'**)



Rendimento: 72%

Aspecto físico: sólido bege

FM: C₁₁H₁₁NO₂ **MM:** 161,16 g.mol⁻¹

P.F.: 49-52 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 19, Anexo I): 3290 (v C-H alcino), 2959 (v_{as} C-H alifático), 1719 (C=O éster, est.), 2117 (v C≡C), 1591, 1467 e 1420 (v C=C aromático), 1389, 1354, 1327, 1276 (v_{as} C-O), 1238, 1194, 1112 (v C-O), 1086, 1038, 1024, 970, 905, 832, 739, 700.

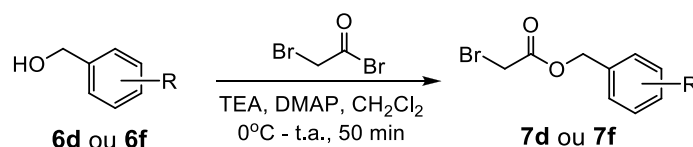
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 20, Anexo I): Tabela 8, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 21, Anexo I): Tabela 9, Anexo II.

6.2.2 Síntese das azidas

6.2.2.1 Síntese dos azido-ésteres derivados de alcoóis benzílicos

6.2.2.1.1 Síntese dos ésteres bromados derivados de alcoóis benzílicos (7d, 7f) (adaptado de CURRAN *et al.*, 1991)

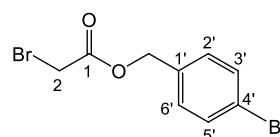


A um balão de fundo redondo de 15 mL foram adicionados 1,00 mmol do álcool *p*-bromo benzílico (**6d**) ou álcool 3,4-difluorobenzílico (**6f**), 13 mg (0,10 mmol) de DMAP, 2 mL de DCM anidro e 150 μ L (1,00 mmol) de trietilamina. A mistura foi resfriada a 0 °C, em banho de gelo. Em seguida, foram adicionados 93 μ L (1,00 mmol) de brometo de bromoacetila. Essa mistura permaneceu sob agitação magnética, a 0 °C por 20 minutos, e à temperatura ambiente por mais 30 minutos. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: Hex/EtOAc 7:3). Elaboração: adicionou-se água gelada à mistura de reação, que foi extraída com DCM (3 x 10 mL) (atenção: o uso de solventes clorados deve ser evitado ao se trabalhar com azidas). Removeu-se o solvente da fase orgânica em evaporador rotatório (após remover a água residual com Na₂SO₄ anidro), fornecendo o bruto. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel, eluída com Hex/EtOAc 8:2. O produto foi eluído logo nas primeiras frações, como um óleo amarelo claro.

2-bromoacetato de 4'-bromobenzila (**7d**)

Rendimento: 74%

Aspecto físico: óleo amarelo claro



FM: C₉H₈Br₂O₂ **MM:** 307,97 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 23, Anexo I): 2958 e 2925 (v_{as} C-H alifático), 2854 (v_s C-H alifático), 1735 (v C=O éster), 1595, 1488 e 1455 (v C=C aromático), 1405, 1372, 1271 (v_{as} C-O), 1211, 1144, 1104, 1070 (v C-O), 1012, 969, 886, 830, 798, 721, 700, 674 (v C-Br).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 24, Anexo I): Tabela 10, Anexo II.

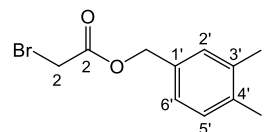
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 25, Anexo I): Tabela 11, Anexo II.

2-bromoacetato de 3',4'-difluorobenzila (**7f**)

Rendimento: 78%

Aspecto físico: óleo amarelo claro

FM: C₉H₇BrF₂O₂ **MM:** 265,05 g.mol⁻¹

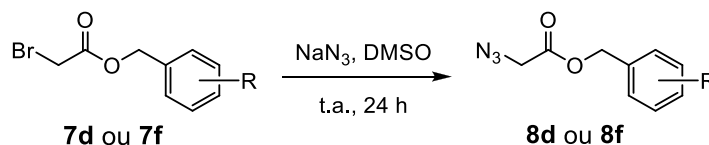


IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 26, Anexo I): 3060 (v C-H aromático), 2964 (v_{as} C-H alifático), 1738 (v C=O éster), 1612, 1519 e 1437 (v C=C aromático), 1376, 1277 (v C-F), 1267 (v_{as} C-O), 1145, 1115 (v C-O), 977, 936, 868, 816, 779, 749.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 27, Anexo I): Tabela 10, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 28, Anexo I): Tabela 11, Anexo II.

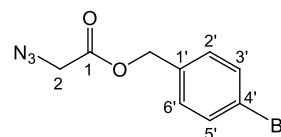
6.2.2.1.2 Síntese dos azido-ésteres derivados de alcoóis benzílicos (**8d**, **8f**) (adaptado de ALVAREZ & ALVAREZ, 1997)



A um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 1,51 mmol do éster benzílico **7d** ou **7f** e 3 mL de uma solução de azida de sódio em DMSO (contendo 4,53 mmol de NaN₃). O sistema foi mantido fechado e sob agitação magnética durante 24 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: Hex/EtOAc 7:3). Elaboração: adicionou-se água à mistura de reação, que foi extraída com DCM (3 x 10 mL). Adicionou-se solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL) para ajudar a remover o DMSO da fase orgânica. Removeu-se o solvente da fase orgânica em evaporador rotatório (após remover a água residual com Na₂SO₄ anidro), fornecendo o bruto, que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, eluída com Hex/EtOAc 1:1.

2-azidoacetato de 4'-bromobenzila (**8d**)

Rendimento: 72%



Aspecto físico: óleo amarelo claro

FM: C₉H₈BrN₃O₂ **MM:** 270,08 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 29, Anexo I): 2919 (v_{as} C-H alifático), 2852 (v_s C-H alifático), 2107 (v N=N⁺=N⁻), 1740 (v C=O), 1692, 1597, 1489 e 1458 (v C=C aromático), 1305, 1290, 1198 (v C-O), 1068, 982, 802, 745, 656 (v C-Br).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 30, Anexo I): Tabela 10, Anexo II.

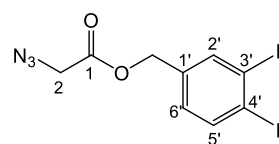
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 31, Anexo I): Tabela 11, Anexo II.

2-azidoacetato de 3',4'-difluorobenzila (**8f**)

Rendimento: 80%

Aspecto físico: óleo amarelo claro

FM: C₉H₇F₂N₃O₂ **MM:** 227,17 g.mol⁻¹

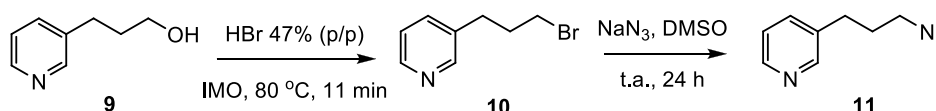


IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 32, Anexo I): 2956 e 2922 (v_{as} C-H alifático), 2853 (v_s C-H alifático), 2105 (v N=N⁺=N⁻), 1746 (v C=O éster), 1612, 1519 e 1437 (v C=C aromático), 1381, 1347, 1288 (v_{as} C-O e v C-F), 1177 (C-O, est.), 1117, 976, 941, 869, 818, 751.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 33, Anexo I): Tabela 10, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 34, Anexo I): Tabela 11, Anexo II.

6.2.2.2 Síntese da 3-(3-azidopropil)piridina (**11**) (adaptado de dos SANTOS, 2010; KAD *et al.*, 2003 e ALVAREZ & ALVAREZ, 1997).



A um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 400 mg (2,92 mmol) de 3-piridinopropanol e 4 mL de uma solução aquosa de HBr (47% p/p). O balão foi colocado no reator de micro-ondas, conectado a um condensador de refluxo. A mistura foi aquecida a 80 °C, por 11 minutos (potência: 200 Watts; tempo de rampa: 2 min.; tempo de reação: 11 min; sem pressão), até completo consumo do material de partida. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluyente: Hex/EtOAc 1:1). Elaboração: neutralizou-se a solução resultante com solução aquosa saturada de NaHCO₃, que em seguida foi extraída com DCM (3 x 10 mL). Removeu-se o solvente da fase orgânica em evaporador rotatório (após remover a água residual com Na₂SO₄ anidro), fornecendo 525 mg de um óleo amarelo (que não sofreu maiores purificações e nem foi caracterizado devido à sua grande instabilidade). Em seguida, prosseguiu-se a reação de azidação

da 3-(3-bromopropil)-piridina (**10**). Primeiramente, preparou-se uma solução estoque de NaN_3 em DMSO a 0,5 mol/L, agitando-se a azida de sódio no solvente por 24 horas, à temperatura ambiente. A um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 525 mg (aproximadamente 2,62 mmol da bromopiridina) do bruto e 8 mL da solução estoque de azida de sódio em DMSO (contendo 4,00 mmol de NaN_3). O sistema foi adaptado a uma saída de nujol e mantido sob agitação magnética durante 24 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: DCM/MeOH 9:1). Elaboração: adicionou-se água à mistura de reação, que foi extraída com DCM (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com água destilada (3 x 30 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (3 x 30 mL) para ajudar a remover o DMSO da fase orgânica. Removeu-se o solvente da fase orgânica em evaporador rotatório (após remover a água residual com Na_2SO_4 anidro), fornecendo o bruto. Este foi então purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, eluída com Hex/EtOAc 1:1. As duas etapas sequenciais levaram à obtenção da 3-(3-azidopropil)-piridina (**11**) com um rendimento global de 64%.

3-(3'-azidopropil)piridina (**11**)

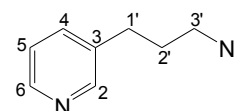
Rendimento: 64% (2 etapas sequenciais)

Aspecto físico: óleo incolor

FM: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4$ **MM:** 162,19 g.mol⁻¹

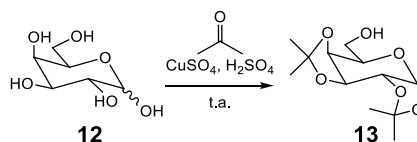
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 35, Anexo I): 1,89 (qn, 2H, $J_{2',3'}$ e $J_{2',1'}$ = 7,4 Hz, H-2'), 2,70 (t, 2H, $J_{1',2'}$ = 7,4 Hz, H-1'), 3,30 (t, 2H, $J_{3',2'}$ = 7,4 Hz, H-3'), 7,19-7,25 (m, 1H, H-5), 7,50 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 7,8 Hz, H-4), 8,45 (s, 2H, H-2, H-6).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 36, Anexo I): 30,0 (C-1' ou C-2'), 30,3 (C-1' ou C-2'), 50,6 (C-3'), 123,6 (C-5), 136,1 (C-3 e C-4), 147,7 (C-6), 149,9 (C-2).



6.2.2.3 Síntese das azidas derivada de açúcares

6.2.2.3.1 Obtenção de 1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (13**)** (BURKART *et al.*, 2000).



A um balão de fundo redondo de 50 mL equipado na saída com um tubo contendo nujol foram adicionados 2,00 g (11,10 mmol) de D-galactose, 45 mL de acetona anidra e 4,40 g (27,80

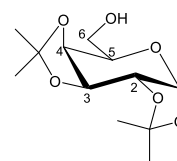
mmol) de sulfato cúprico anidro. Em seguida adicionaram-se, gota a gota, 250 μL de H_2SO_4 concentrado. A mistura foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, durante dois dias. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: Hex/EtOAc 1:1). Elaboração: a mistura de reação foi filtrada a vácuo numa pequena camada de sílica com o uso do funil de Büchner, e a solução resultante foi neutralizada com bicarbonato de sódio até pH 7. Em seguida, a água residual foi removida com Na_2SO_4 anidro e a solução resultante foi filtrada. A remoção do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o diacetal **13**.

1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (**13**)

Rendimento: 60%

Aspecto físico: óleo amarelo claro

FM: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$ **MM:** 260,28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

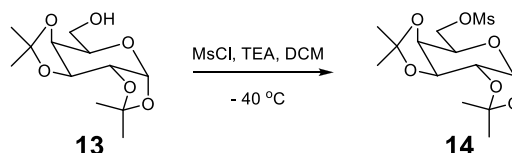


IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 37, Anexo I): 3390 (ν O-H álcool), 2987 (ν_{as} C-H alifático), 2937 (ν_{s} C-H alifático), 1456, 1373, 1254, 1210, 1166, 1064 (ν C-O), 998, 917, 898, 856, 765, 734.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 38, Anexo I): Tabela 12, Anexo II.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 39, Anexo I): Tabela 13, Anexo II.

6.2.2.3.2 Síntese de 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-6-*O*-metanossulfonil- α -D-galactopiranosose (**14**) (BUNDY *et al.*, 1981)



A um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 10 mL de DCM anidro e 1,10 mL (4,23 mmol) da galactose protegida **13**. Adaptou-se ao balão um septo de borracha com um balão de N_2 . A solução foi resfriada a aproximadamente $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (mistura de acetonitrila e N_2). Em seguida, adicionaram-se ao balão 880 μL (6,34 mmol) de trietilamina e depois, gota a gota, 360 μL (4,65 mmol) de cloreto de mesila. Após completa adição do MsCl, a mistura permaneceu sob agitação magnética, nessa mesma temperatura, por mais 20 minutos. Em seguida, adicionaram-se 3 mL de água gelada e a agitação permaneceu por mais 5 minutos. Elaboração: a mistura de reação foi lavada com solução aquosa de HCl a 1% (v/v) (3 x 15 mL), depois com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (3 x 15 mL) e finalmente com água destilada (2 x 10 mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro à fase orgânica, filtrou-se a solução e o solvente foi removido no

evaporador rotatório, fornecendo um óleo amarelado que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, eluída com DCM e EtOAc. O produtos **14** foi obtido logo nas primeiras frações.

1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-6-*O*-metanossulfonil- α -D-galactopiranosose (**14**)

Rendimento: 75%

Aspecto físico: sólido branco (era um óleo que se cristalizou lentamente)

FM: C₁₃H₂₂O₈S **MM:** 338,37 g.mol⁻¹

P.F.: 90-92 °C; literatura (FERREIRA *et al.*, 2010): 89-90 °C

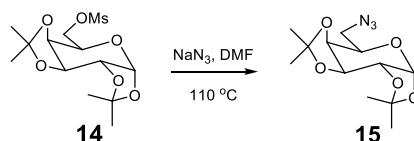
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 40, Anexo I): 3383 (ν O-H contaminação), 3038, 2994, 2924 (ν_{as} C-H alifático), 1377, 1345 (ν_{as} S=O), 1215, 1172, 1162, 1109, 1072 (ν C-O), 987, 974, 956, 919, 887, 852, 809, 798, 724, 687.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 41, Anexo I): Tabela 14, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 42, Anexo I): Tabela 15, Anexo II.

6.2.2.3.3 Síntese de 6-azido-6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (**15**)

(FERREIRA *et al.*, 2010)



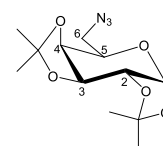
A um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 200 mg (0,591 mmol) do açúcar mesilado **14**, 269 mg (4,14 mmol) de azida de sódio e 3 mL de DMF. A mistura foi mantida sob agitação magnética e aquecimento a 110 °C, durante 40 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (Hex/EtOAc 8:2). Elaboração: adicionou-se água à mistura de reação, que foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com água (3 x 15 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL). Em seguida, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada, até se obter um líquido viscoso incolor, que foi purificado por uma coluna de sílica eluída com DCM. O produto **15** foi estocado sob baixa temperatura devido à sua instabilidade.

6-azido-6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (**15**)

Rendimento: 86%

Aspecto físico: óleo amarelo

FM: C₁₂H₁₉N₃O₅ **MM:** 285,30 g.mol⁻¹



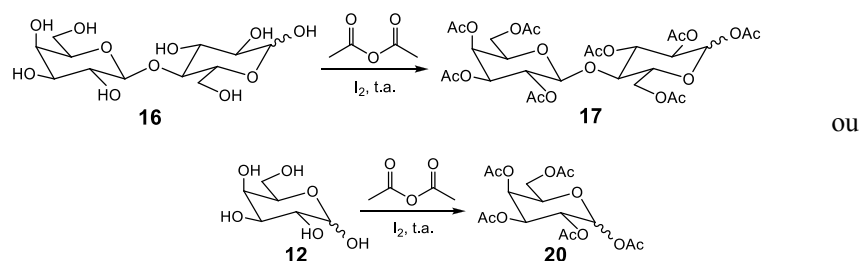
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 43, Anexo I): 2988 (ν_{as} C-H alifático), 2936 (ν_{s} C-H alifático), 2100 (ν N=N⁺=N⁻), 1455, 1382, 1373, 1285, 1254, 1209, 1165, 1107, 1065 (ν C-O), 1004, 958, 915, 890, 861, 803, 771, 670.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 44, Anexo I): Tabela 16, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 45, Anexo I): Tabela 17, Anexo II.

6.2.2.4 Síntese das glicosil-azidas derivadas de lactose e D-galactose

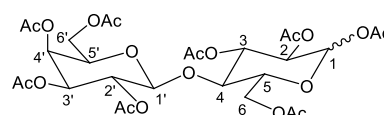
6.2.2.4.1 Procedimento geral da síntese de lactose per-*O*-acetilada (**17**) e de D-galactose per-*O*-acetilada (**20**) (KARTHA & FIELD, 1997)



A um balão de fundo redondo de 50 mL equipado na saída com um tubo contendo nujol foram adicionados 2,50 g de lactose **16** ou 1,30 g de D-galactose **12** (7,30 mmol), 125 mg de iodo e 12 mL de anidrido acético. A mistura foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente. Após 1 hora, todo o açúcar havia se dissolvido, formando uma solução castanha escura. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: Hex/EtOAc 1:1). Após seu término, a mistura de reação foi vertida em funil de separação contendo DCM e foi lavada com solução de tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃) a 5% (p/v). Em seguida, a fase aquosa foi lavada com DCM (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas e neutralizadas com solução saturada de carbonato de sódio (Na₂CO₃). Em seguida, a solução foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até se obter um óleo amarelo claro, o qual se cristalizou durante secagem em alto vácuo. O rendimento foi praticamente quantitativo: 99%, para ambos os açúcares. A proporção entre os isômeros α : β do derivado da lactose foi de 1,00:0,15; e do derivado da D-galactose foi de 1,00:0,25. Essas proporções de anômeros foram calculadas pela relação das integrais dos sinais correspondentes aos hidrogênios anoméricos α e β , nos espectros de RMN de ¹H de **17** e de **20** (Figuras 48 e 50, Anexo I).

Lactose per-*O*-acetilada (**17**)

Aspecto físico: sólido branco



FM: C₂₈H₃₈O₁₉ MM: 678,59 g.mol⁻¹

P.F.: 83-87 °C; literatura (HUDSON & JOHNSON, 1915): 90 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 47, Anexo I): 1744 (ν C=O éster), 1368, 1210 (ν_{as} C-O), 1147, 1046 (ν C-O), 938, 910, 727.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 48, Anexo I): Tabela 18, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 49, Anexo I): Tabela 19, Anexo II.

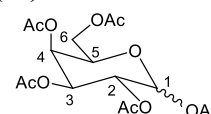
1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil-*D*-galactopiranosose ou *D*-galactose per-*O*-acetilada (**20**)

Aspecto físico: óleo amarelo claro

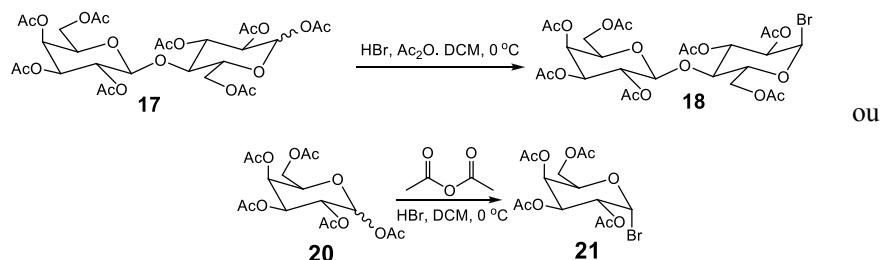
FM: C₁₆H₂₂O₁₁ MM: 390,34 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 50, Anexo I): Tabela 20, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 51, Anexo I): 20,51; 20,62; 20,74 e 20,93 (COCH₃), 61,50 (C-6'), 67,91; 69,23; 69,86; 89,09 (C-1'); 168,82; 169,45; 169,71; 170,26; 170,66.



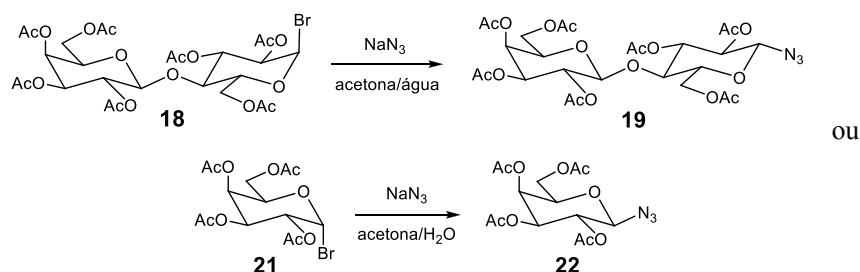
6.2.2.4.2 Procedimento geral da síntese de brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -*D*-galactopiranosil-(1→4)-2,3,6-tri-*O*-acetil- α -*D*-glicopiranosila (**18**) e de brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -*D*-galactopiranosila (**21**) (FIGUEIREDO, 2009).



A um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 15 mL de anidrido acético. O balão foi mantido em gelo e foram acrescentados, gota a gota, 3,6 mL de ácido bromídrico a 48% (p/p). Essa solução foi vertida, gota a gota, a outra solução de 1,50 g da lactose per-*O*-acetilada **17** ou 0,86 g da *D*-galactose per-*O*-acetilada **20** (2,21 mmol) em 9 mL de diclorometano. A mistura foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, e a evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: HEX/EtOAc 1:1). Elaboração: após três horas de reação, a mistura de reação foi vertida em banho de gelo e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 30 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução de

bicarbonato de sódio até neutralização. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e, após filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O brometo de lactosila **18** foi obtido com rendimento de 82%, na forma de um sólido bege, e o brometo de galactosila **21** em 86% de rendimento, como um óleo amarelo claro. Uma vez que estes brometos são instáveis, eles foram imediatamente utilizados na etapa seguinte, sem serem caracterizados.

6.2.2.4.3 Procedimento geral da síntese de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-1-azido-1-desoxi-2,3,6-tri-*O*-acetil- β -D-glicopiranosose (**19**) e de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-azido-1-desoxi- β -D-galactopiranosose (**22**) (CARVALHO, 2008).



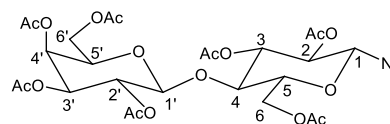
A um balão de fundo redondo de 50 mL foram dissolvidos 2,14 mmol do brometo de galactopiranosila **18** ou **21** em 4 mL de acetona. Em seguida, adicionou-se uma solução de 181 mg (2,79 mmol) de azida de sódio em 2 mL de água destilada. A mistura permaneceu sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por seis horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (DCM/EtOAc 9:1). Elaboração: a mistura de reação foi vertida em cápsula de porcelana e a acetona evaporada sob ventilação. O resíduo aquoso obtido foi extraído com EtOAc (3 x 15 mL) e a fase orgânica foi lavada com água destilada (3 x 15 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e, após filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório, fornecendo um óleo que foi purificado em coluna de sílica gel com EtOAc. A azida **19** foi obtida como um sólido branco, com 70% de rendimento, e a azida **22** foi obtida com 62% de rendimento, como um sólido bege.

2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-1-azido-1-desoxi-2,3,6-tri-*O*-acetil- β -D-glicopiranosose (**19**)

Aspecto físico: sólido branco

FM: $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{17}$ **MM:** 661,57 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

P.F.: 64-66 $^\circ\text{C}$; literatura: 63-64 $^\circ\text{C}$ (BUTERA, 2007).



IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 52, Anexo I): 2927 (ν_{as} C-H alifático), 2124 (ν N=N⁺=N⁻), 1736 (ν C=O éster), 1464, 1373, 1210 (ν_{as} C-O), 1166, 1045 (ν C-O), 951, 902, 842, 717.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 53, Anexo I): Tabela 23, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 54, Anexo I): Tabela 24, Anexo II.

2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-azido-1-desoxi- β -D-galactopiranosose (22)

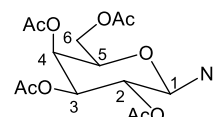
Aspecto físico: sólido bege claro

FM: C₁₄H₁₉N₃O₉ MM: 373,32 g.mol⁻¹

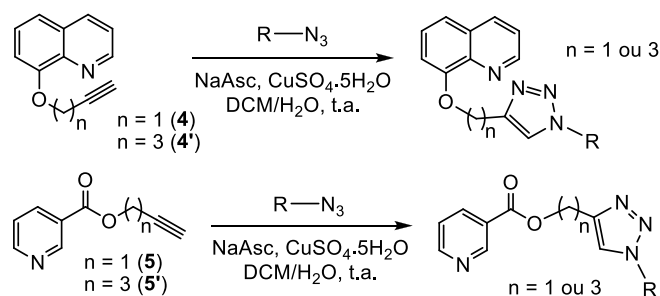
P.F.: 92-94 °C; literatura: 95-97 °C (SALUNKE *et al.*, 2011).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 55, Anexo I): Tabela 21, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 56, Anexo I): Tabela 22, Anexo II.

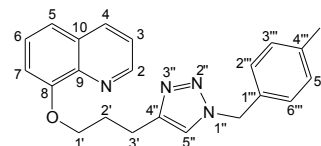


6.2.3 Procedimento geral para a síntese dos triazóis 23a-i, 24d, 24f, 25d, 25f, 26, 27, 28d, 28f, 28i, 29f e 30-37 (adaptado de FREITAS *et al.*, 2008).



R = grupos benzílicos com diferentes tipos e padrões de substituição, açúcares ou derivado de piridina.

A um balão de fundo redondo de 15 mL foram adicionados o alcino (**4**, **4'**, **5** ou **5'**) (1,00 equiv.), a azida (**a-i**, **8d**, **8f**, **11**, **15**, **19** ou **22**) (1,00 equiv.) e 1,5 mL de DCM. Em seguida, adicionou-se 1,5 mL de uma solução amarela recém-preparada de CuSO₄·5H₂O (0,08 equiv.) e ascorbato de sódio (0,20 equiv) em água, sob agitação vigorosa. A mistura foi agitada por 2 horas, à temperatura ambiente. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: EtOAc). Elaboração: adicionaram-se 5 mL de água à mistura de reação, que foi extraída com DCM (4 x 8 mL). As fases orgânicas reunidas foram secadas com Na₂SO₄ anidro e, após filtração, o solvente foi removido sob baixa pressão. O bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, eluída com EtOAc e misturas de EtOAc:MeOH (9:1 e 8:2), fornecendo o triazol puro.

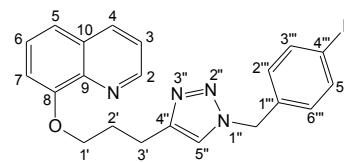
1-(4-iodobenzil)-4-[3-(quinolina-8-oxi)propil]-1H-1,2,3-triazol (23a)**Rendimento:** 86%**Aspecto físico:** sólido branco-amarelado**FM:** C₂₁H₁₉IN₄O **MM:** 470,31 g.mol⁻¹ **P.F.:** 108-109 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 57, Anexo I): 3431, 3062 (v C-H aromático), 2946 e 2928 (v_{as} C-H alifático), 2878 (v_s C-H alifático), 1647, 1614, 1595 e 1570 (v C=C aromático), 1504, 1485, 1463, 1379, 1316, 1263 (v_{as} C-O), 1213, 1182, 1108 (v C-O), 1060, 1007, 935, 881, 841, 819, 785, 751, 732.

HRMS (ESI) m/z: (Figura 157, Anexo I) [M+H]⁺ calculado: 471,0681; encontrado: 471,0676.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 58, Anexo I): Tabela 25, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 59, Anexo I): Tabela 26, Anexo II.

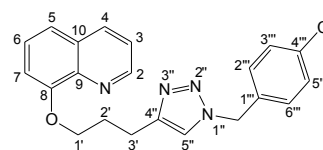
1-(4-fluorobenzil)-4-[3-(quinolina-8-oxi)propil]-1H-1,2,3-triazol (23b)**Rendimento:** 86%**Aspecto físico:** sólido amarelo**FM:** C₂₁H₁₉FN₄O **MM:** 362,40 g.mol⁻¹ **P.F.:** 81-83 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 62, Anexo I): 3148, 3057 (v C-H aromático), 2910 (v_{as} C-H alifático), 2879 (v_s C-H alifático), 1600, 1567, 1512, 1497 e 1466 (v C=C aromático), 1424, 1378, 1315, 1260 (v_{as} C-O), 1221 (C-F), 1183, 1165, 1121, 1103 (v C-O), 1080, 1048, 990, 923, 865, 847, 821, 790, 730, 664.

HRMS (ESI) m/z: (Figura 158, Anexo I) [M+H]⁺ calculado: 363,1621; encontrado: 363,1616.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 63, Anexo I): Tabela 25, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 64, Anexo I): Tabela 26, Anexo II.

1-(4-clorobenzil)-4-[3-(quinolina-8-oxi)propil]-1H-1,2,3-triazol (23c)**Rendimento:** 81%**Aspecto físico:** cera amarela**FM:** C₂₁H₁₉ClN₄O **MM:** 378,85 g.mol⁻¹

IV (v, cm⁻¹) (Figura 66, Anexo I): 3397, 3135, 3062 (v C-H aromático), 2938 (v_{as} C-H alifático), 2875 (v_s C-H alifático), 1615, 1597, 1571, 1500 e 1464 (v C=C aromático), 1376, 1316, 1260 (v_{as} C-O), 1216, 1182, 1105 (v C-O e v C-Cl), 1048, 1015, 932, 820, 789, 751.

HRMS (ESI) m/z: (Figura 159, Anexo I) calculado [M+H]⁺: 379,1326 (³⁵Cl), 381,1296 (³⁷Cl); encontrado: 379,1332 (³⁵Cl), 381,1315 (³⁷Cl).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 67, Anexo I): Tabela 25, Anexo II.

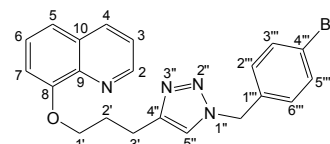
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 68, Anexo I): Tabela 26, Anexo II.

1-(4-bromobenzil)-4-[3-(quinolina-8-oxi)propil]-1H-1,2,3-triazol (23d)

Rendimento: 85%

Aspecto físico: óleo amarelo

FM: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}$ MM: 423,31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$



IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 71, Anexo I): 3382, 3134, 3061 (v C-H aromático), 2930 (v_{as} C-H alifático), 2874 (v_{s} C-H alifático), 1615, 1595, 1571, 1501, 1489 e 1464 (v C=C aromático), 1376, 1316, 1260 (v_{as} C-O), 1216, 1182, 1105 (v C-O), 1070, 1048, 1011, 932, 820, 789, 751.

HRMS (ESI) m/z : (Figura 160, Anexo I) calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 423,0821 (^{79}Br), 425,0800 (^{81}Br); encontrado: 423,0820 (^{79}Br), 425,0806 (^{81}Br).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 72, Anexo I): Tabela 25, Anexo II.

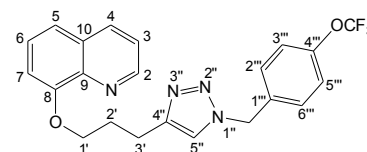
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 73, Anexo I): Tabela 26, Anexo II.

1-[4-(trifluorometoxi)benzil]-4-[3-(quinolina-8-oxi)propil]-1H-1,2,3-triazol (23e)

Rendimento: 72%

Aspecto físico: sólido branco

FM: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ MM: 428,41 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ P.F.: 104-105 °C



IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 75, Anexo I): 3117, 3067 (v C-H aromático), 2941 (v_{as} C-H alifático), 1614, 1597, 1571, 1506 e 1466 (v C=C aromático), 1443, 1376, 1317, 1263 (v_{as} C-O e/ou C-F), 1217, 1198, 1157, 1132, 1107 (v C-O), 1075, 1054, 931, 841, 817, 782, 767, 753, 726, 698, 677.

HRMS (ESI) m/z : (Figura 161, anexo I) calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429,1538; encontrado: 429,1534.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 76, Anexo I): Tabela 25, Anexo II.

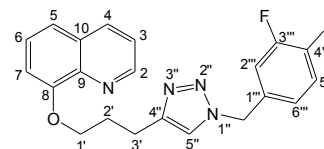
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 77, Anexo I): Tabela 26, Anexo II.

1-(3,4-difluorobenzil)-4-[3-(quinolina-8-oxi)propil]-1H-1,2,3-triazol (23f)

Rendimento: 89%

Aspecto físico: sólido bege

FM: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ MM: 380,39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ P.F.: 90-91 °C



IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 79, Anexo I): 3129, 3053 (v C-H aromático), 2945 (v_{as} C-H alifático), 2875 (v_{s} C-H alifático), 1611, 1565, 1517, 1497 e 1468 (v C=C aromático), 1438, 1371, 1351, 1314,

1285, 1259 (ν_{as} C-O), 1210 (C-F), 1182, 1103 (ν C-O), 1075, 1046, 1032, 1021, 988, 960, 918, 879, 822, 790, 778, 749, 735, 674.

HRMS (ESI) m/z : (Figura 162, Anexo I) calculado $[M+H]^+$: 381,1527; encontrado: 381,1522.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 80, Anexo I): Tabela 27, Anexo II.

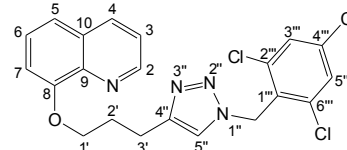
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 81, Anexo I): Tabela 28, Anexo II.

1-(2,4,6-triclorobenzil)-4-[3-(quinolina-8-oxi)propil]-1H-1,2,3-triazol (23g)

Rendimento: 73%

Aspecto físico: sólido verde claro

FM: $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ **MM:** 446,74 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ **P.F.:** 86-88 °C



IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 82, Anexo I): 3100, 3070, 3054 (ν C-H aromático), 2954 (ν_{as} C-H alifático), 2877 (ν_{s} C-H alifático), 1614, 1572, 1550, 1501 e 1474 (ν C=C aromático), 1462, 1435, 1378, 1316, 1260 (ν_{as} C-O), 1184, 1160, 1133, 1106 (ν C-O), 1073 (C-Cl), 1051, 1025, 1014, 936, 857, 816, 787, 751, 728, 686.

HRMS (ESI) m/z : (Figura 163, Anexo I) calculado $[M+H]^+$: 447,0546 (3 x ^{35}Cl), 449,0517 (2 x ^{35}Cl + 1 x ^{37}Cl), 451,0487 (2 x ^{37}Cl + 1 x ^{35}Cl); encontrado: 447,0541 (3 x ^{35}Cl), 449,0509 (2 x ^{35}Cl + 1 x ^{37}Cl), 451,0499 (2 x ^{37}Cl + 1 x ^{35}Cl).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 83, Anexo I): Tabela 27, Anexo II.

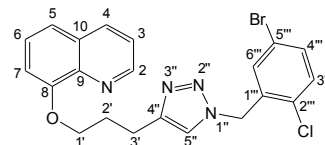
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 84, Anexo I): Tabela 28, Anexo II.

1-(5-bromo-2-clorobenzil)-4-[3-(quinolina-8-oxi)propil]-1H-1,2,3-triazol (23h)

Rendimento: 94%

Aspecto físico: óleo amarelo

FM: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrClN}_4\text{O}$ **MM:** 456,75 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

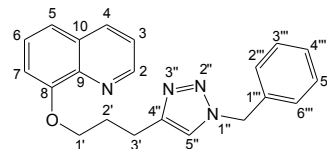


IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 85, Anexo I): 3395, 3134, 3061 (ν C-H aromático), 2932 (ν_{as} C-H alifático), 2874 (ν_{s} C-H alifático), 1615, 1596, 1570, 1500 e 1463 (ν C=C aromático), 1425, 1376, 1316, 1259 (ν_{as} C-O), 1217, 1183, 1105 (ν C-O), 1085, 1042 (ν C-Cl), 931, 865, 819, 789, 750, 731.

HRMS (ESI) m/z : (Figura 164, Anexo I) calculado $[M+H]^+$: 457,0431 (^{79}Br e ^{35}Cl), 459,0410 (^{81}Br ou ^{37}Cl), 461,0381 (^{81}Br e ^{37}Cl); encontrado: 457,0428 (^{79}Br e ^{35}Cl), 459,0408 (^{81}Br ou ^{37}Cl), 461,0382 (^{81}Br e ^{37}Cl).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 86, Anexo I): Tabela 27, Anexo II.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 87, Anexo I): Tabela 28, Anexo II.

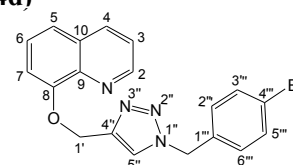
1-(4-benzil)-4-[3-(quinolina-8-oxi)propil]-1H-1,2,3-triazol (23i)**Rendimento:** 92%**Aspecto físico:** sólido amarelo**FM:** C₂₁H₂₀N₄O **MM:** 344,41 g.mol⁻¹ **P.F.:** 63-65 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 89, Anexo I): 3397, 3123, 3064, 3031 (ν C-H aromático), 2936 e 2906 (ν C-H alifático), 2876 e 2848 (ν_s C-H alifático), 1615, 1597, 1567, 1546, 1497 e 1457 (ν C=C aromático), 1423, 1375, 1317, 1258 (ν_{as} C-O), 1214, 1181, 1105 (ν C-O), 1076, 1053, 1028, 995, 881, 818, 787, 749, 732, 708, 663.

HRMS (ESI) m/z : (Figura 165, Anexo I) calculado $[M+H]^+$: 345,1715; encontrado: 345,1711.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 90, Anexo I): Tabela 27, Anexo II.

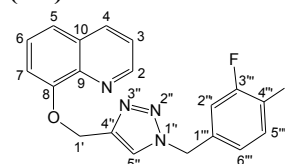
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 91, Anexo I): Tabela 28, Anexo II.

1-(4-bromobenzil)-4-[(quinolina-8-oxi)metil]-1H-1,2,3-triazol (24d)**Rendimento:** 64%**Aspecto físico:** cristal amarelo**FM:** C₁₉H₁₅BrN₄O **MM:** 395,25 g.mol⁻¹ **P.F.:** 92-94 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 93, Anexo I): 3129, 3093, 3037 (ν C-H aromático), 2883 (ν_s C-H alifático), 1615, 1592, 1567, 1488 e 1466 (ν C=C aromático), 1434, 1406, 1375, 1310, 1256 (ν_{as} C-O), 1223, 1177, 1126, 1098 (ν C-O), 1058, 1010, 983, 836, 817, 801, 785, 743, 668 (ν C-Br).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 94, Anexo I): Tabela 33, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 95, Anexo I): Tabela 34, Anexo II.

1-(3,4-difluorobenzil)-4-[(quinolina-8-oxi)metil]-1H-1,2,3-triazol (24f)**Rendimento:** 74%**Aspecto físico:** sólido bege**FM:** C₁₉H₁₄F₂N₄O **MM:** 352,34 g.mol⁻¹ **P.F.:** 119-120 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 96, Anexo I): 3115, 3059 (ν C-H aromático), 2956 (ν_{as} C-H alifático), 1609, 1572, 1518, 1501 e 1474 (ν C=C aromático), 1437, 1375, 1312, 1283, 1258 (ν_{as} C-O), 1228, 1209 (ν C-F), 1186, 1127, 1103 (ν C-O, est.), 1082, 1050, 1025, 976, 880, 851, 836, 817, 784, 749, 735, 707, 662.

HRMS (ESI) m/z : (Figura 166, Anexo I) calculado $[M+H]^+$: 353,1214; encontrado: 353,1206.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 97, Anexo I): Tabela 33, Anexo II.

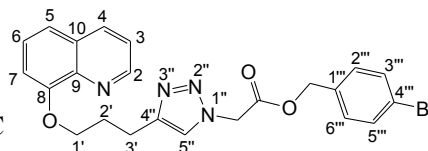
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 98, Anexo I): Tabela 34, Anexo II.

1-[(4-bromobenziloxicarbonil)metil]-4-[3-(quinolina-8-oxi)propil]-1H-1,2,3-triazol (25d)

Rendimento: 80%

Aspecto físico: sólido verde claro

FM: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_3$ MM: 481,34 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ P.F.: 98-101 °C



IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 99, Anexo I): 3128, 3075 (ν C-H aromático), 2977, 2943 (ν_{as} C-H alifático), 2863 (ν_{s} C-H alifático), 1750 (ν C=O éster), 1615, 1597, 1569, 1504 e 1488 (ν C=C aromático), 1462, 1422, 1396, 1376, 1317, 1261 (ν_{as} C-O), 1225, 1181, 1107 (ν C-O), 1070, 1058, 1013, 978, 930, 819, 803, 752, 725.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 100, Anexo I): Tabela 29, Anexo II.

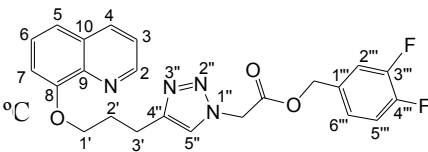
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 101, Anexo I): Tabela 29, Anexo II.

1-[(3,4-difluorobenziloxicarbonil)metil]-4-[3-(quinolina-8-oxi)propil]-1H-1,2,3-triazol (25f)

Rendimento: 80%

Aspecto físico: sólido branco

FM: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ MM: 438,43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ P.F.: 104-105 °C



IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 103, Anexo I): 3080 (ν C-H aromático), 2984, 2945 e 2915 (ν_{as} C-H alifático), 1754 (C=O), 1616, 1574, 1515, 1506, 1475 e 1465 (ν C=C aromático), 1448, 1426, 1379, 1318, 1287, 1274, 1261 (ν_{as} C-O), 1194 (ν C-F), 1147, 1108 (ν C-O), 1075, 1062, 1032, 977, 932, 860, 816, 775, 746, 727, 689.

HRMS (ESI) m/z : (Figura 167, Anexo I) calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 439,1582; encontrado: 439,1584.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 104, Anexo I): Tabela 29, Anexo II.

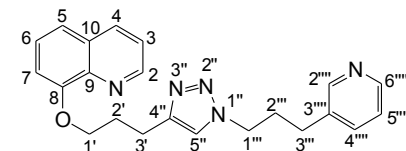
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 105, Anexo I): Tabela 29, Anexo II.

1-[3-(piridin-3-il)propil]-4-[3-(quinolina-8-oxi)propil]-1H-1,2,3-triazol (26)

Rendimento: 67%

Aspecto físico: sólido amarelo

FM: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ MM: 373,45 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ P.F.: 82-83 °C



IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 107, Anexo I): 3380, 3136, 3059 (ν C-H aromático), 2950 (ν_{as} C-H alifático), 2858 (ν_{s} C-H alifático), 1615, 1596, 1571, 1548, 1499 e 1471 (ν C=C aromático), 1459, 1423, 1378, 1319, 1261 (ν_{as} C-O), 1228, 1214, 1186, 1128, 1105 (ν C-O), 1077, 1051, 1025, 991, 815, 791, 749, 731, 709, 656.

HRMS (ESI) m/z : (Figura 168, Anexo I) calculado $[M+H]^+$: 374,1981; encontrado: 374,1983.

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) (Figura 108, Anexo I): Tabela 30, Anexo II.

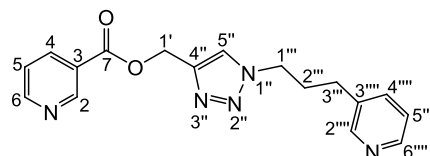
RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) (Figura 109, Anexo I): Tabela 30, Anexo II.

1-[3-(piridin-3-il)propil]-4-[3-(piridin-3-il)carboximetil]-1H-1,2,3-triazol (27)

Rendimento: 89%

Aspecto físico: sólido bege

FM: $C_{17}H_{17}N_5O_2$ **MM:** 323,35 $g \cdot mol^{-1}$ **P.F.:** 85-87 °C



IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 111, Anexo I): 3421, 3127, 2956 (ν_{as} C-H alifático), 2868 (ν_s C-H alifático), 1717 (ν C=O éster), 1591, 1576, 1546 e 1477 (ν C=C aromático), 1439, 1425, 1378, 1328, 1274 (ν_{as} C-O), 1152, 1105 (ν C-O), 1045, 1020, 978, 930, 852, 782, 743, 712, 699.

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) (Figura 112, Anexo I): Tabela 37, Anexo II.

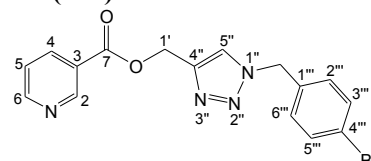
RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) (Figura 113, Anexo I): Tabela 38, Anexo II.

1-(4-bromobenzil)-4-[(piridin-3-il)carboximetil]-1H-1,2,3-triazol (28d)

Rendimento: 74%

Aspecto físico: sólido branco

FM: $C_{16}H_{13}BrN_4O_2$ **MM:** 373,20 $g \cdot mol^{-1}$ **P.F.:** 94-95 °C



IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 115, Anexo I): 3135 (ν C-H aromático), 1710 (ν C=O éster), 1599, 1487 e 1468 (ν C=C aromático), 1439, 1326, 1273 (ν_{as} C-O), 1195, 1097 (ν C-O), 1011, 934, 782, 740, 740.

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) (Figura 116, Anexo I): Tabela 35, Anexo II.

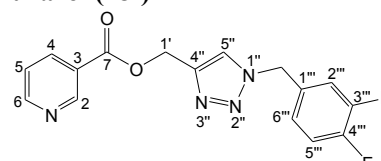
RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) (Figura 117, Anexo I): Tabela 36, Anexo II.

1-(3,4-difluorobenzil)-4-[(piridin-3-il)carboximetil]-1H-1,2,3-triazol (28f)

Rendimento: 60%

Aspecto físico: cristal amarelo claro

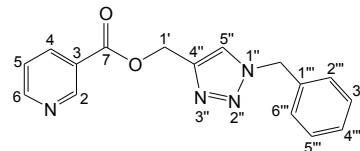
FM: $C_{16}H_{12}F_2N_4O_2$ **MM:** 330,29 $g \cdot mol^{-1}$ **P.F.:** 88-90 °C



IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 119, Anexo I): 3126, 3076 (ν C-H aromático), 2966 (ν_{as} C-H alifático), 1715 (ν C=O éster), 1613, 1589, 1520 e 1466 (ν C=C aromático), 1439, 1420, 1382, 1276 (ν_{as} C-O), 1225 (ν C-F), 1103 (ν C-O), 1049, 1025, 936, 885, 826, 783, 737, 701, 661.

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) (Figura 120, Anexo I): Tabela 35, Anexo II.

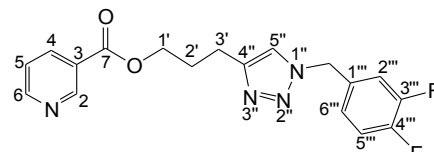
RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) (Figura 121, Anexo I): Tabela 36, Anexo II.

1-(benzil)-4-[(piridin-3-il)carboximetil]-1H-1,2,3-triazol (28i)**Rendimento:** 64%**Aspecto físico:** cristal incolor**FM:** C₁₆H₁₄N₄O₂ **MM:** 294,31 g.mol⁻¹ **P.F.:** 83-86 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 122, Anexo I): 1709 (ν C=O éster), 1590, 1494 e 1452 (ν C=C aromático), 1423, 1390, 1337, 1283 (ν_{as} C-O), 1218, 1202, 1109 (ν C-O), 1051, 1023, 928, 823, 798, 766, 721, 696.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 123, Anexo I): Tabela 35, Anexo II.

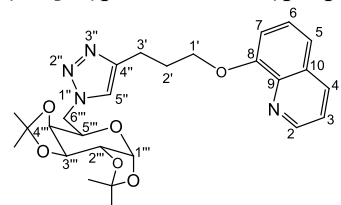
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 124, Anexo I): Tabela 36, Anexo II.

1-(3,4-difluorobenzil)-4-[3-(piridin-3-il)carboxipropil]-1H-1,2,3-triazol (29f)**Rendimento:** 72%**Aspecto físico:** óleo incolor**FM:** C₁₆H₁₆F₂N₄O₂ **MM:** 358,34 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 125, Anexo I): 2958 (ν_{as} C-H alifático), 1717 (ν C=O), 1611, 1590, 1518 e 1439 (ν C=C aromático), 1279 (ν_{as} C-O), 1213, 1113 (ν C-O), 1024, 876, 740, 701.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 126, Anexo I): Tabela 39, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 127, Anexo I): Tabela 40, Anexo II.

1-(1,2:3,4-di-O-isopropilideno-6-desoxi- α -D-galactopiranos-6-il)-4-[3-(quinolina-8-oxi)prop-3-il]-1H-1,2,3-triazol (30)**Rendimento:** 72%**Aspecto físico:** sólido branco**FM:** C₂₆H₃₂N₄O₆ **MM:** 496,56 g.mol⁻¹ **P.F.:** 123-124 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 129, Anexo I): 2989, 2946 e 2922 (ν_{as} C-H alifático), 1596, 1571, 1500 e 1465 (ν C=C aromático), 1434, 1373, 1317, 1255 (ν_{as} C-O), 1215, 1166, 1142, 1103, 1078 (ν C-O), 1048, 1005, 920, 892, 855, 819, 789, 744, 732, 686.

HRMS (ESI) m/z : (Figura 169, Anexo I) calculado [M+H]⁺: 497,2400; encontrado: 497,2398.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 130, Anexo I): Tabela 31, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 131, Anexo I): Tabela 32, Anexo II.

1-(1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-6-desoxi- α -D-galactopiranos-6-il)-4-[(piridin-3-il)carboximetil]-1*H*-1,2,3-triazol (31)

Rendimento: 68%

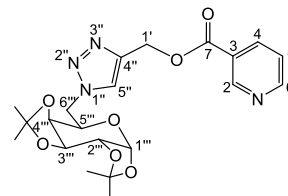
Aspecto físico: sólido branco

FM: C₂₃H₂₆N₄O₇ **MM:** 446,45 g.mol⁻¹ **P.F.:** 138-140 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 133, Anexo I): 2988, 2936 (ν_{as} C-H alifático), 1715 (ν C=O éster), 1592, 1451 (ν C=C aromático), 1371, 1333, 1278 (ν_{as} C-O), 1213, 1167, 1140, 1108, 1074 (ν C-O), 1050, 1001, 898, 858, 796, 744, 701.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 134, Anexo I): Tabela 37, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 135, Anexo I): Tabela 38, Anexo II.



1-(1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-6-desoxi- α -D-galactopiranos-6-il)-4-[(piridin-3-il)carboximetil]-1*H*-1,2,3-triazol (32)

Rendimento: 82%

Aspecto físico: sólido branco

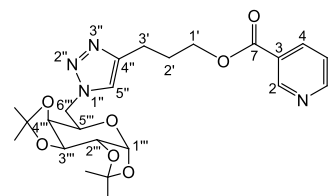
FM: C₂₃H₃₀N₄O₇ **MM:** 474,51 g.mol⁻¹ **P.F.:** 136-138 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 137, Anexo I): 2985, 2934 (ν_{as} C-H alifático), 1720 (ν C=O éster), 1590 e 1456 (ν C=C aromático), 1420, 1382, 1279 (ν_{as} C-O), 1209, 1110, 1063 (ν C-O), 1001, 902, 856, 741, 702.

HRMS (ESI) *m/z*: (Figura 170, Anexo I) calculado [M+H]⁺: 475,2193; encontrado: 475,2213.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 138, Anexo I): Tabela 39, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 139, Anexo I): Tabela 40, Anexo II.



1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-acetil- β -D-glicopiranos-1-il)-4-[3-(quinolina-8-oxi)propil]-1*H*-1,2,3-triazol (33)

Rendimento: 82%

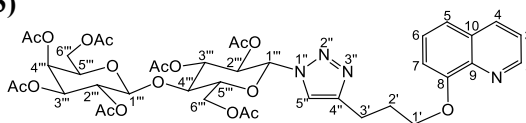
Aspecto físico: cristais brancos

FM: C₄₀H₄₈N₄O₁₈ **MM:** 872,83 g.mol⁻¹ **P.F.:** 166-167 °C

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 141, Anexo I): 2956 (ν_{as} C-H alifático), 1741 (ν C=O éster), 1367, 1211 (ν_{as} C-O), 1106, 1040 (ν C-O), 823.

HRMS (ESI) *m/z*: (Figura 171, Anexo I) calculado [M+H]⁺: 873,3042; encontrado: 873,3141.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 142, Anexo I): Tabela 31, Anexo II.



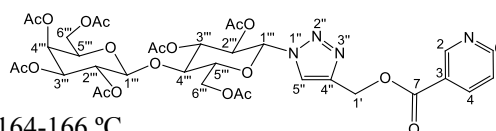
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 143, Anexo I): Tabela 32, Anexo II.

1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-acetil- β -D-glicopiranos-1-il)-4-[(piridin-3-il)carboximetil]-1*H*-1,2,3-triazol (34)

Rendimento: 80%

Aspecto físico: cristais brancos

FM: $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{19}$ **MM:** 822,72 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ **P.F.:** 164-166 °C



HRMS (ESI) m/z : (Figura 172, Anexo I) calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 823,2522; encontrado: 823,2621.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 144, Anexo I): 1744 (ν C=O éster), 1431, 1368, 1210 (ν_{as} C-O), 1147, 1046 (ν C-O), 910, 727.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 145, Anexo I): Tabela 37, Anexo II.

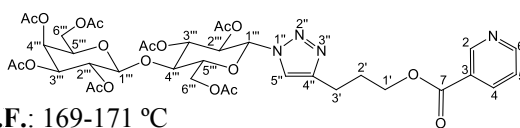
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 146, Anexo I): Tabela 38, Anexo II.

1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-acetil- β -D-glicopiranos-1-il)-4-[3-(piridin-3-il)carboxipropil]-1*H*-1,2,3-triazol (35)

Rendimento: 89%

Aspecto físico: cristais brancos

FM: $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{19}$ **MM:** 850,78 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ **P.F.:** 169-171 °C



HRMS (ESI) m/z : (Figura 173, Anexo I) calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 851,2835; encontrado: 851,2942.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}) (Figura 147, Anexo I): 1744 (ν C=O éster), 1421, 1367, 1212 (ν_{as} C-O), 1130, 1041 (ν C-O), 916, 831, 742, 703.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 148, Anexo I): Tabela 39, Anexo II.

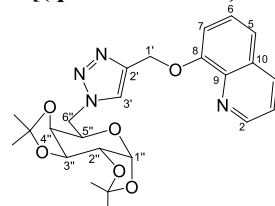
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 149, Anexo I): Tabela 40, Anexo II.

1-(1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-6-desoxi- α -D-galactopiranos-6-il)-4-[(quinolina-8-oxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol (36)

Rendimento: 70%

Aspecto físico: sólido branco

FM: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$ **MM:** 468,51 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ **P.F.:** 154-156 °C



HRMS (ESI) m/z : (Figura 174, Anexo I) calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 469,2087; encontrado: 469,2102.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 150, Anexo I): Tabela 33, Anexo II.

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (Figura 151, Anexo I): Tabela 34, Anexo II.

1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranos-1-il)-4-[3-(quinolina-8-oxi)propil]-1*H*-1,2,3-triazol (37)

Rendimento: 71%

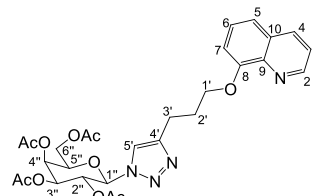
Aspecto físico: sólido bege claro

FM: C₂₈H₃₂N₄O₁₀ **MM:** 584,58 g.mol⁻¹ **P.F.:** 154-156 °C

HRMS (ESI) *m/z*: (Figura 175, Anexo I) calculado [M+H]⁺: 585,2197; encontrado: 585,2271.

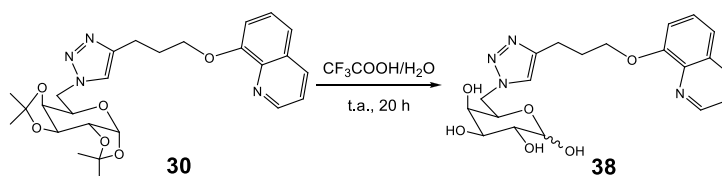
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 152, Anexo I): Tabela 31, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 153, Anexo I): Tabela 32, Anexo II.



6.2.4 Desproteção dos açúcares

6.2.4.1 Desproteção dos grupos acetais isopropilidênicos de **30** (adaptado de VANBAELINGHEM *et al.*, 1998).



A um balão de 10 mL foram adicionados 40 mg (0,08 mmol) do glicosídeo protegido **30** e 3 mL de solução aquosa de CF₃COOH (7:3 v/v). Essa mistura permaneceu por 20 horas sob agitação magnética, à temperatura ambiente, até completo consumo do material de partida (a mistura de reação ficou completamente retida na base, ao eluir com EtOAc/MeOH 8:2). Elaboração: a mistura de reação foi neutralizada com solução saturada de NaHCO₃ e concentrada em evaporador rotativo. O resíduo foi purificado em coluna de sílica gel, eluída com MeOH, fornecendo o produto **38** com 90% de rendimento.

1-(6-desoxi-D-galactopiranos-6-il)-4-[3-(quinolina-8-oxi)propil]-1*H*-1,2,3-triazol (**38**)

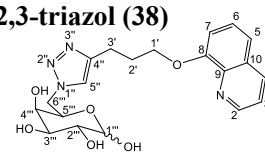
Aspecto físico: sólido branco

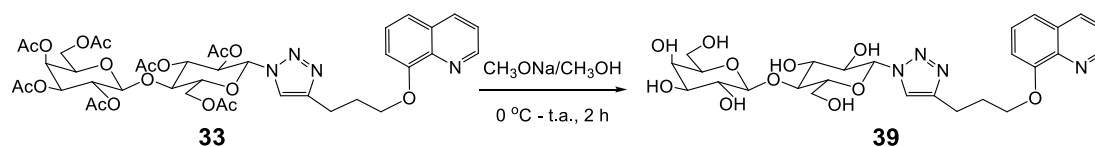
FM: C₂₀H₂₄N₄O₆ **MM:** 416,43 g.mol⁻¹ **P.F.:** > 180 °C (decompõe)

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹) (Figura 154, Anexo I): 3334 (ν O-H), 2882 (ν C-H alifático), 1674, 1504 e 1468 (ν C=C aromático), 1430, 1261, 1181 (ν as C-O), 1129, 1106 (ν C-O), 1071, 822, 799, 752, 721.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 155, Anexo I): Tabela 31, Anexo II.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (Figura 156, Anexo I): Tabela 32, Anexo II.



6.2.4.2 Desproteção dos grupos acetatos de 33 (adaptado de BUTERA *et al.*, 2007).

A um balão de 25 mL foram adicionados 6 mL de solução de MeONa em MeOH (preparada a partir da adição de quatro pedaços de sódio metálico de aproximadamente 1 mm³ em 6 mL de MeOH). A mistura foi resfriada a 0 °C e, aos poucos, 110 mg (0,08 mmol) do glicosídeo protegido **33** foram adicionados. Essa mistura permaneceu por 2 horas sob agitação magnética, à temperatura ambiente, até completo consumo do material de partida (a mistura de reação ficou completamente retida na base da CCD, ao eluir com EtOAc/MeOH 8:2). Elaboração: a mistura de reação foi neutralizada com amberlite IRA 120 previamente ativada. A resina foi separada por filtração e o solvente foi destilado à pressão reduzida, no entanto apenas traços do produto foram obtidos. A mesma reação foi repetida, com apenas uma modificação na elaboração: o bruto da reação foi neutralizado com solução de HCl 1 mol/L. Tentativas de purificar o produto em coluna de sílica gel eluída com MeOH ou MeOH/H₂O 1:1 não funcionaram, devido à elevada polaridade do produto **39**, que ficou quase todo retido na coluna, não conseguindo ser purificado satisfatoriamente para que sua caracterização pudesse ser feita.

CONCLUSÕES

- Neste trabalho foram obtidos 28 triazóis inéditos: **23a-i**, **24d**, **24f**, **25d**, **25f**, **26**, **27**, **28d**, **28f**, **28i**, **29f** e **30-37** (Figura 26, pág. 26 e 27) e **38** (Esquema 27, pág. 30);
- A estratégia de síntese dos triazóis via reação “click” se mostrou eficaz, uma vez que uma grande diversidade de produtos foi obtida, com rendimentos satisfatórios na etapa de formação do anel triazólico (60-94%) e de fácil purificação;
- Dos 28 triazóis inéditos obtidos, 16 foram submetidos a testes biológicos preliminares, a fim de se direcionar para a síntese de novos compostos. De um modo geral, os resultados preliminares dos testes de atividades antibacteriana e antifúngica não foram muito bons, e por isso não foram continuados. No teste de atividade antiproliferativa, entretanto, alguns resultados foram interessantes, principalmente o do derivado da D-galactose protegida **30**, que foi o triazol testado mais ativo contra células cancerígenas de ovário (OVCAR-03, TGI < 0,25 µg/mL), além de ter apresentado alta seletividade para estas células. O derivado **30** também foi mais ativo que o controle positivo, a doxorubicina (OVCAR-03, TGI = 7,6 µg/mL);
- Os glicosídeos **31-38** também foram submetidos ao teste de atividade antiproliferativa, no entanto nenhum resultado promissor foi obtido, principalmente porque a linhagem que mais tinha chances de apresentar atividade antiproliferativa (OVCAR-03) não foi testada.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AANANDHI, M. V.; MANSOORI, M. H.; SHANMUGAPRIYA, S.; GEORGE, S.; SHANMUGASUNDARAM, P. Synthesis and *in-vitro* antioxidant activity of substituted pyridinyl 1,3,4 oxadiazole derivatives. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, vol. 4, p. 1083-1090, **2010**.
- ABDEL-AZIZ, H.; ABOUL-FADL, T.; AL-OBAID, A.-R. M.; GHAZZALI, M.; AL-DHFYAN, A.; CONTINI, A. Design, synthesis and pharmacophoric model building of novel substituted nicotinic acid hydrazones with potential antiproliferative activity. *Archives of Pharmacal Research*, vol. 35, p. 1543-1552, **2012**.
- AGALAVE, S. G.; MAUJAN, S. R.; PORE, V. S. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. *Chemistry - An Asian Journal*, vol. 6, p. 2696-2718, **2011**.
- AHER, N. G.; PORE, V. S.; MISHRA, N. N.; KUMAR, A.; SHUKLA, P. K.; SHARMA, A.; BHAT, M. K. Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 19, p. 759-763, **2009**.
- AHN, H.; LEE, J. A.; KIM, H.; OH, C. H.; LEE, S. H.; SIM, T.; HAH, J. M.; KIM, D. J.; YOO, K. H. Synthesis and antiproliferative activity of pyridinylcarbonylpyrimidines against melanoma cell line. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, vol. 32, p. 1209-1214, **2011**.
- ALABUGIN, I. V.; GILMORE, K. M.; PETERSON, P. W. Hyperconjugation. *Advanced Review*, vol. 1, p. 109-141, **2011**.
- ALVAREZ, S. G.; ALVAREZ, M. T. A practical procedure for the synthesis of alkyl azides at ambient temperature in dimethyl sulfoxide in high purity and yield. *Synthesis*, vol. 4, p. 413-414, **1997**.
- dos ANJOS, J. V.; NEVES FILHO, R. A. W.; NASCIMENTO, S. C.; SRIVASTAVA, R. M.; MELO, S. J.; SINOUE, D. Synthesis and cytotoxic profile of glycosyl-triazole linked to 1,2,4-oxadiazole moiety at C-5 through a straight-chain carbon and oxygen atoms. *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 44, p. 3571-3576, **2009**.
- ARAFI, R. K.; HEGAZY, G. H.; PIAZZA, G. A.; ABADI, A. H. Synthesis and *in vitro* antiproliferative effect of novel quinolone-based potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 63, p. 826-832, **2013**.
- ARAGÃO-LEONETI, V.; CAMPO, V. L.; GOMES, A. S.; FIELD, R. A.; CARVALHO, I. Application of copper(I)-catalysed azide/alkyne cycloaddition (CuAAC) 'click chemistry' in carbohydrate drug and neoglycopolymers synthesis. *Tetrahedron*, vol. 66, p. 9475-9492, **2010**.
- ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*. 5th ed. Cornwall, Elsevier, 609 p., **2003**.
- BAKUNOV, S. A.; BAKUNOVA, S. M.; WENZLER, T.; GHEBRU, M.; WERBOVETZ, K. A.; BRUN, R.; TIDWELL, R. R. Synthesis and antiprotozoal activity of cationic 1,4-diphenyl-1*H*-1,2,3-triazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 53, p. 254-272, **2010**.
- BINDER, W. H.; SACHSENHOFER, R. 'Click' chemistry in polymer and material science: an update. *Macromolecular Rapid Communications*, vol. 29, p. 952-981, **2008**.
- BOCK, V. D.; HIEMSTRA, H.; VAN MAARSEVEEN, J. H. Cu¹-catalysed alkyne-azide "click" cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective. *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 1, p. 51-68, **2006**.

- BOECHAT, N.; FERREIRA, V. F.; FERREIRA, S. B.; FERREIRA, M. L. G.; SILVA, F. C.; BASTOS, M. M.; COSTA, M. S.; LOURENÇO, M. C. S.; PINTO, A. C.; KRETTLI, A. U.; AGUIAR, A. C.; TEIXEIRA, B. M.; SILVA, N. V.; MARTINS, P. R. C.; BEZERRA, F. A. F. M.; CAMILO, A. L. S.; SILVA, G. P.; COSTA, C. C. P. Novel 1,2,3-triazole derivatives for use against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) strain. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 54, p. 5988-5999, **2011**.
- BOOVANAHALLI, S. K.; JIN, X.; JIN, Y.; KIM, J. H.; DAT, N. T.; HONG, Y.-S.; LEE, J. H.; JUNG, S.-H.; LEE, K.; LEE, J. J. Synthesis of (aryloxyacetamino)-isonicotinic/nicotinic acid analogues as potent hypoxia-inducible factor (HIF)-1- α inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 17, p. 6305-6310, **2007**.
- BRÄSE, S.; GIL, C.; KNEPPER, K.; ZIMMERMANN, V. Organic azides: an exploding diversity of a unique class of compounds. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 44, p. 5188-5240, **2005**.
- BRÄSE, S.; BANERT, K. *Organic azides: synthesis and applications*. Ed. John Wiley & Sons, Inglaterra, 507 p., **2010**.
- BUNDY, G. L.; LIN, C. H.; SIH, J. C. The synthesis of 2,3-dinorprostacyclin metabolites- a new approach to spiroactone hemiacetals. *Tetrahedron*, vol. 37, p. 4419-4429, **1981**.
- BURKART, M. D.; VINCENT, S. P.; DÜFFELS, A.; MURRAY, B. W.; LEY, S. V.; WONG, C. H. Chemo-enzymatic synthesis of fluorinated sugar nucleotide: useful mechanistic probes for glycosyltransferases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 8, p. 1937-1946, **2000**.
- BUTERA, A. P. *Síntese de derivados da lactose e investigação de sua interação com lectina de Erythrina cristagalli por ensaio de inibição de hemaglutinação*. Tese de Doutorado, departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 158 p., **2007**.
- BUTERA, A. P.; SOUZA-FILHO, J. D.; CARVALHO, D. T.; FIGUEIREDO, R. C.; FARIA, L. C. A.; NUNES, M. A.; PRADO, M. A. F.; ALVES, R. J.; ANDRADE, M. H. G.; SILVA, R. T. S. Síntese de amidas e sulfonamidas de β -D-galactopiranosilamina e β -lactosilamina e avaliação de suas interações com lectina de *Erythrina cristagalli* e *Ricinus communis*. *Química Nova*, vol. 30, p. 1267-1274, **2007**.
- CAFICI, L.; PIRALI, T.; CONDORELLI, F.; GROSSO, E. D.; MASSAROTTI, A.; SORBA, G.; CANONICO, P. L.; TRON, G. C.; GENAZZANI, A. A. Solution-phase parallel synthesis and biological evaluation of combretatriazoles. *Journal of Combinatorial Chemistry*, vol. 10, p. 732-740, **2008**.
- CARLSON, L. A. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *Journal of Internal Medicine*, vol. 258, p. 94-114, **2005**.
- CARVALHO, D. T. *Síntese de derivados de D-galactose inibidores potenciais de interação lectina-carboidrato*. Tese de Doutorado, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 236 p., **2008**.
- CARVALHO, I.; ANDRADE, P.; CAMPO, V. L.; GUEDES, P. M. M.; SESTI-COSTA, R.; SILVA, J. S.; SCHENKMAN, S.; DEDOLA, S.; HILL, L.; REJZEK, M.; NEPOGODIEV, S. A.; FIELD, R. A. 'Click chemistry' synthesis of a library of 1,2,3-triazole-substituted galactose derivatives and their evaluation against *Trypanosoma cruzi* and its cell surface trans-sialidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 18, p. 2412-2427, **2010**.

- CHHAJED, S. S.; MANICHA, P.; BASTIKAR, V. A.; ANIMESHCHANDRA, H.; INGLE, V. N.; UPASANI, C. D.; WAZALWAR, S. S. Synthesis and molecular modeling studies of 3-chloro-4-substituted-1-(8-hydroxy-quinolin-5-yl)-azetidin-2-ones as novel anti-filarial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 20, p. 3640-3644, **2010**.
- CHITTABOINA, S.; XIE, F.; WANG, Q. One-pot synthesis of triazole-linked glycoconjugates. *Tetrahedron*, vol. 46, p. 2331-2336, **2005**.
- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. *Organic Chemistry*. New York, Oxford University Press, **2001**.
- COLLINS, P. M.; FERRIER, R. J. *Monosaccharides. Their chemistry and their roles in natural products*. New York: John Wiley & Sons Inc., 574 p., **1995**.
- COLOMBANO, G.; TRAVELI, C.; GALLI, U.; CALDARELLI, A.; CHINI, M. G.; CANONICO, P. L.; SORBA, G.; BIFULCO, G.; TRON, G. C.; GENAZZANI, A. A novel potent nicotinamide phosphoribosyltransferase inhibitor synthesized via click chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 53, p. 616-623, **2010**.
- CURRAN, D. P.; JASPERSE, C. P.; TOTLEBEN, M. J. Approximate absolute rate for the reactions of tributyltin radicals with aryl and vinyl halides. *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 56, p. 7169-7172, **1991**.
- DARDARI, Z.; LEMRANI, M.; BAHLOUL, A.; SEBBAN, A.; HASSAR, M.; KITANE, S.; BERRADA, M.; BOUDOUMA, M. Antileishmanial activity of a new 8-hydroxyquinoline derivative designed 7-[5'-(3'-phenylisoxazolino)methyl]-8-hydroxyquinoline: preliminary study. *Il Farmaco*, vol. 59, p. 195-199, **2004**.
- DEHMLow, E. V. Phase-transfer catalyzed two-phase reactions in preparative organic chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 13, p. 170-179, **1974**.
- DEWICK, P. M. *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*, 3^a Ed. Reino Unido, John Wiley & Sons, 550 p., p. 331-332, **2009**.
- ENOCH, D. A.; LUDLAM, H. A.; BROWN, N. M. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *Journal of Medical Microbiology*, vol. 55, p. 809-818, **2006**.
- ENQUIST, P. A.; GYLFE, Å.; HAGGLUND, U.; LINDSTRÖM, P.; SCHERMAN, H. N.; SUNDIN, C.; ELOFSSON, M. Derivatives of 8-hydroxyquinoline-antibacterial agents that target intra- and extracellular Gram-negative pathogens. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 22, p. 3550-3553, **2012**.
- FERREIRA, S. B.; SODERO, A. C. R.; CARDOSO, M. F. C.; LIMA, E. S.; KAISER, C. R.; SILVA Jr, F. P.; FERREIRA, V. F. Synthesis, biological activity, and molecular modeling studies of 1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates as α -glucosidases inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 53, p. 2364-2375, **2010**.
- FIGUEIREDO, R. C. *Síntese de glicodendrimeros e avaliação de sua interação com lectinas*. Tese de Doutorado, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 218 f., **2009**.
- FREITAS, R. P.; IEHL, J.; DELAVALUX-NICOT, B.; NIERENGARTEN, J. F. Synthesis of fullerene building blocks bearing alkyne or azide groups and their subsequent functionalization by the copper mediated Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition. *Tetrahedron*, vol. 64, p. 11409-11419, **2008**.

- FREITAS, L. B. O.; RUELA, F. A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; FREITAS, R. P.; SANTOS, L. J. A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Química Nova*, vol. 34, p. 1791-1804, **2011**.
- GALLARDO, H.; CONTE, G.; BRYK, F.; LOURENÇO, M. C. S.; COSTA, M. S.; FERREIRA, V. F. Synthesis and evaluation of 1-alkyl-4-phenyl-[1,2,3]-triazole derivatives as antimycobacterial agent. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, vol. 18, p. 1285-1291, **2007**.
- GAREGG, P. J.; REGBERG, T.; STAWINSKI, J.; STORNBORG, R. A phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopic study of the conversion of hydroxy groups into iodo groups in carbohydrates using the iodine-triphenylphosphine-imidazole reagent. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions*, vol. 11, p. 271-284, **1987**.
- GUANTAI, E. M.; NCOKAZI, K.; EGAN, T. J.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J.; SMITH, P. J.; CHIBALE, K. Design, synthesis and in vitro antimalarial evaluation of triazole-linked chalcone and dienone hybrid compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 18, p. 8243-8256, **2010**.
- GUNDI, M.; KHAN, F.-R. N.; KHANA, A.; KRISHNAKUMAR, V. Nicotinic acid conjugates of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) and their anti-inflammatory properties. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 49, p. 227-232, **2013**.
- HAO, E.; MENG, T.; ZHANG, M.; PANG, W.; ZHOU, Y.; JIAO, L. Solvent dependent fluorescent properties of a 1,2,3-triazole linked 8-hydroxyquinoline chemosensor: tunable detection from Zinc (II) to Iron (III) in the CH₃CN/H₂O system. *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 115, p. 8234-8241, **2011**.
- HEIN, J. E.; FOKIN, V. V. Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. *Chemical Society Reviews*, vol. 39, p. 1302-1315, **2010**.
- HILÁRIO, F. F.; de PAULA, R. C.; SILVEIRA, M. L. T.; VIANA, G. H. R.; ALVES, R. B.; PEREIRA, J. R. C. S.; SILVA, L. M.; de FREITAS, R. P.; VAROTTI, F. P. Synthesis and evaluation of antimalarial activity of oxygenated 3-alkylpyridine marine alkaloid analogues. *Chemical Biology & Drug Design*, vol. 78, p. 477-482, **2011**.
- HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSSEV, V. V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 127, p. 210-216, **2005**.
- HUDSON, C. S.; JOHNSON, J. M. The isomeric octa-acetates of lactose. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 37, p. 1270-1275, **1915**.
- HUGHES, D. L.; REAMER, R. A.; BERGAN, J. J.; GRABOWSKI, E. J. J. A mechanistic study of the Mitsunobu esterification reaction. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 110, p. 6487-6491, **1988**.
- ICHIMARU, N.; YOSHINAGA, N.; NISHIOKA, T.; MIYOSHI, H. Effect of stereochemistry of Δ lact-acetogenins on the inhibition of mitochondrial complex I (NADH-ubiquinone oxidoreductase). *Tetrahedron*, vol. 63, p. 1127-1139, **2007**.
- JACKSON, W. R.; PERLMETTER, P.; SMALLRIDGE, A. J. The stereochemistry of organometallic compounds. XXXII Hydrocyanation of derivatives of amino alkynes. *Australian Journal of Chemistry*, vol. 41, p. 1201-1208, **1988**.
- JEMAL, A.; BRAY, F.; CENTER, M. M.; FERLAY, J.; WARD, E.; FORMAN, D. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 61, p. 69-90, **2011**.

- KAD, G. L.; KAUR, I.; BHANDARI, M.; SINGH, J.; KAUR, J. Functional group transformations of diols, cyclic ethers, and lactones using aqueous hydrobromic acid and phase transfer catalyst under microwave irradiations. *Organic Process Research & Development*, vol.7, p. 339-340, **2003**.
- KAMAL, A.; SHANKARAIAH, N.; DEVAIAH, V.; REDDY, K. L.; JUVEKAR, A.; SEN, S.; KURIAN, N.; ZINGDE, S. Synthesis of 1,2,3-triazole-linked pyrrolbenzodiazepine conjugates employing 'click' chemistry: DNA-binding affinity and anticancer activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 18, p. 1468-1473, **2008**.
- KARTHA K. P. R.; FIELD, R. A.; Iodine: a versatile reagent in carbohydrate chemistry IV. Per-*O*-acetylation, regioselective acylation and acetolysis. *Tetrahedron*, vol.53, p.11753-11766, **1997**.
- KATEGAONKAR, A. H.; SHINDE, P. V.; KATEGAONKAR, A. H.; PASALE, S. K.; SHINGATE, B. B.; SHINGARE, M. S. Synthesis and biological evaluation of new 2-chloro-3-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)quinoline derivatives via click chemistry approach. *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, p. 3142-3146, **2010**.
- KHERADMAND, A.; NAVIDPOUR, L.; SHAFAROODI, H.; SAEEDI-MOTAHAR, G.; SHAFIEE, A. Design and synthesis of niflumic acid-based *N*-acylhydrazone derivatives as novel anti-inflammatory and analgesic agents. *Medicinal Chemical Research*, vol. 22, p. 2411-2420, **2013**.
- KOLB, H. C.; SHARPLESS, K. B. The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug Discovery Today*, vol. 8, p. 1128-1137, **2003**.
- KUMAR, K. K.; SEENIVASAN, S. P.; KUMAR, V.; DAS, T. M. Synthesis of quinolone coupled [1,2,3]-triazoles as a promising class of anti-tuberculosis agents. *Carbohydrate Research*, vol. 346, p. 2084-2090, **2011**.
- KUPETIS, G.; EICHER-LORKA, O. S.; MOZOLIS, V. Unsaturated compounds of the pyridine series. 1. Unsaturated esters of nicotinic acid and its *N*-oxide. *Lietuvos TSR Mokslu Akademijos Darbai - Serija B: Chemija, Technika, Fizine Geografija*, vol. 1, p. 39-46, **1983**.
- LEDNICER, D.; MITSCHER, L. A. *The organic chemistry of drug synthesis*, vol. 2, USA, 526 p.,**1980**.
- LEVI, D. E.; FÜGEDI, P. *The organic chemistry of sugars*. Ed. Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, 880 p., **2006**.
- LILIENKAMPF, A.; MAO, J.; WAN, B.; WANG, Y.; FRANZBLAU, S. C.; KOZIKOWSKI, A. P. Structure-activity relationships for a series of quinoline-based compounds active against replicating and nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 52, p. 2109-2118, **2009**.
- LINDSTRÖM, P.; TIERNEY, J.; WATHEY, B.; WESTMAN, B. Microwave assisted organic synthesis – a review. *Tetrahedron*, vol. 57, p. 9225-9283, **2001**.
- LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 46, p. 3-26, **2001**.
- LUNDBERG, P.; HAWKER, C. J.; HULT, A.; MALKOCH, M. Click assisted one-pot multi-step reactions in polymer science: accelerated synthetic protocols. *Macromolecular Rapid Communications*, vol. 29, p.998-1015, **2008**.
- MAMAT, C.; PEPPER, T.; KÖCKERLING, M. The molecular structure of 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidene-3-*O*-toluenesulfonyl- α -D-glucopyranose. *Crystals*, vol. 2, p. 105-109, **2012**.

- MANETSCH, R.; KRASINSKI, A.; RADIC, Z.; RAUSHEL, J.; TAYLOR, P.; SHARPLESS, K.B.; KOLB, H. C. In situ click chemistry: enzyme inhibitors made to their own specifications. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 126, p. 12809-12818, **2004**.
- MAURYA, S. K.; GOLLAPALLI, D. R.; KIRUBAKARAN, S.; ZHANG, M.; JOHNSON, C. R.; BENJAMIN, N. N.; HEDSTROM, L.; CUNY, G. D. Triazole inhibitors of *Cryptosporidium parvum* inosine 50-monophosphate dehydrogenase. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 52, p. 4623-4630, **2009**.
- MELDAL, M.; TORNØE, C. W. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Chemical Reviews*, vol. 108, p. 2952-3015, **2008**.
- MELO, J. O. F.; DONNICI, L. C.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Química Nova*, vol. 29, p. 569-579, **2006**.
- MISRA, A. K.; TIWARI, P.; MADHUSUDAN, S. K. HClO₄-SiO₂ catalyzed per-O-acetylation of carbohydrates. *Carbohydrate Research*, vol. 340, p. 325-329, **2005**.
- MITSUNOBU, O.; YAMADA, M. Preparation of esters of carboxylic and phosphoric acid via quaternary phosphonium salts. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, vol. 40, p. 2380-2382, **1967**.
- MOHAN, S.; McATAMNEY, S.; HASELHORST, T.; ITZSTEIN, M. V.; PINTO, B. M. Carbocycles related to oseltamivir as influenza virus group-1-specific neuraminidase inhibitors. Binding to N1 enzymes in the context of virus-like particles. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 53, p. 7377-7391, **2010**.
- MONKS, A.; SCUDIERO, D.; SKEHAN, P.; SHOEMAKER, R.; PAULL, K.; VISTICA, D.; HOSE, C.; LANGLEY, J.; CRONISE, P.; VAIGRO-WOLFF, A. Feasibility of a High-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 83, p. 757-766, **1991**.
- MORET, V.; LARAS, Y.; CRESTEIL, T.; AUBERT, G.; PING, D. Q.; DI, C.; REQUIN, M. B.; B'ECLIN, C.; PEYROT, V.; ALLEGRO, D.; ROLLAND, A.; ANGELIS, F. D.'GATTI, E.; PIERRE, P.; PASQUINI, L.; PETRUCCI, E.; TESTA, U.; KRAUS, J. L. Discovery of a new family of bis-8-hydroxyquinoline substituted benzylamines with pro-apoptotic activity in cancer cells: synthesis, structure-activity relationship, and action mechanism studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 44, p. 558-567, **2009**.
- MOSES, J. E.; MOORHOUSE, A. D. The growing applications of click chemistry. *Chemical Society Reviews*, vol. 36, p. 1249-1262, **2007**.
- MUSIOL, R.; JAMPILEK, J.; BUCHTA, V.; NIEDBALA, H.; PODESZWA, B.; PALKA, A.; MAJERZ-MANIECKA, K.; OLEKSYN, B.; POLANSKI, J. Antifungal properties of new series of quinoline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 14, p. 3592-3598, **2006**.
- MUSIOL, R.; JAMPILEK, J.; NYCZ, J. E.; PESKO, M.; CARROLL, J.; KRALOVA, K.; VESJOVA, M.; O'MAHONY, J.; COFFEY, A.; MROZEK, A.; POLANSKY, J. Investigating the activity spectrum for ring-substituted 8-hydroxyquinolines. *Molecules*, vol. 15, p. 288-304, **2010**.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Sixth Edition: Approved Standard M7-A6. NCCLS, Wayne, PA, USA, **2003**.

- National Committee for Clinical Laboratory Standards Reference. Method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi: Approved standard M38-A. NCCLS, Wayne, PA, USA, **2005**.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards Reference. Method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: Approved standard M27-A2. NCCLS, Villanova, PA, USA, **2002**.
- NEISES, B.; STEGLICH, W. Simple method for the esterification of carboxylic acids. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 17, p. 522-524, **1978**.
- OPPENHEIMER, S.; ALVAREZ, M.; NNOLI, J.; Carbohydrate-based experimental therapeutics for cancer, HIV/AIDS and other diseases. *Acta Histochemica*, vol. 110, p. 6-13, **2008**.
- PAGLIALI, F.; PIRALI, T.; DEL GROSSO, E.; BRISCO, R. D.; TRON, G. C.; SORBA, G.; GENAZZANI, A. A. Rapid synthesis of triazole-modified resveratrol analogues via click chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 49, p. 467-470, **2006**.
- PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. *Introdução à espectroscopia*. 4ª ed., São Paulo, Cengage Learning, 700 p., **2010**.
- PELEG, A. Y.; HOOPER, D. C. Current concepts: hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria. *Journal of Medicine*, vol. 362, p. 1804-1813, **2010**.
- POLANSKI, J.; NIEDEBALA, H.; MUSIOL, R.; PODESZWA, B.; TABAK, D.; PALKA, A.; MENCEL, A.; FINSTER, J. F.; MOUSCADET, M. L. B. 5-Hydroxy-6-quinaldic acid as a novel molecular scaffold for HIV-1 integrase inhibitors. *Letters in Drug Design & Discovery*, vol. 3, p. 175-178, **2006**.
- PRACHAYASITTIKUL, S.; WONGSAWATKUL, O.; WORACHARTCHEEWAN, A.; NANTASENAMAT, C.; RUCHIRAWAT, S.; PRACHAYASITTIKUL, V. Elucidating the structure-activity relationships of the vasorelaxation and antioxidation properties of thionicotinic acid derivatives. *Molecules*, vol. 15, p. 198-214, **2010**.
- RASHAD, A. M.; EL-SAYED, W. A.; MOHAMED, A. M.; ALI, M. M. Synthesis of new quinoline derivatives as inhibitors of human tumor cells growth. *Archiv der Pharmazie Chemie in Life Sciences*, vol. 343, p. 440-448, **2010**.
- REED, L. A.; RISBOOD, P. A.; GOODMAN, L. Catalytic deacylation of sugars with strong base ion-exchange resins; an alternative to the Zemplén procedure. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, p. 760-761, **1981**.
- RODIONOV, V. O.; FOKIN, V. V.; FINN, M. G. Mechanism of the ligand-free Cu^I-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 44, p. 2210-2215, **2005**.
- ROSTOVTSSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 41, p. 2596-2599, **2002**.
- SALUNKE, S. B.; BABU, N. S.; CHEN, C.-T. Iron (III) Chloride as an efficient catalyst for stereoselective synthesis of glycosyl azides and a cocatalyst with Cu(0) for the subsequent click chemistry. *Chemical Communications*, vol. 47, p. 10440-10442, **2011**.
- dos SANTOS, L. J. *Síntese de derivados do fulereno-C₆₀*. Tese de Doutorado, Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 217 p., **2010**.

- SCHMITZ, E.; EICHHORN, I. *Acetals and hemiacetals; in: The chemistry of the ether linkage*. Ed. S. Patai, Interscience, John Wiley & Sons, London, p. 309-345, **1967**.
- SEN, S. E.; ROACH, S. L.; BOGGS, J. K.; EWING, G. J.; MAGRATH, J. Ferric chloride hexahydrate: a mild hydrolytic agent for the deprotection of acetals. *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 62, p. 6684-6686, **1997**.
- SHARMA, J.; HUSSAIN, S.; AMIR, M. Synthesis and study of some newer analogues of quinolin-8-ol as potent antimicrobial agents. *E-Journal of Chemistry*, vol. 5, p. 1008-1014, **2008**.
- SHEN, A. Y.; WU, S. N.; CHIU, C. T. Synthesis and cytotoxicity evaluation of some 8-hydroxyquinoline derivatives. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 51, p. 543-548, **1999**.
- da SILVA, F. C. Uso de carboidratos em síntese orgânica: sínteses de β -aminoésteres utilizando carboidratos como auxiliar de quiralidade e triazóis glicoconjugados a partir de β -cetoésteres. Tese de Doutorado. Universidade Federal Fluminense, Niterói, 206 f., **2007**.
- SILVA Jr., E. N.; BARRETO, R. F. S. M.; PINTO, M. C. F. R.; SILVA, R. S. F.; TEIXEIRA, D. V.; SOUZA, M. C. B. V.; SIMONE, C. A.; CASTRO, S. L.; FERREIRA, V. F.; PINTO, A. V. Naphthoquinoidal [1,2,3]-triazole, a new structural moiety active against *Trypanosoma cruzi*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 43, p. 1774-1780, **2008**.
- SILVA JÚNIOR, E. N.; MOURA, M. A. B. F.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. F. R.; SOUZA, M. C. B. V.; ARAÚJO, A. J.; PESSOA, C.; LOTUFO, L. V. C.; MONTENEGRO, R. C.; MORAES, M. O.; FERREIRA, V. F.; GOULART, O. F. Cytotoxic, trypanocidal activities and physicochemical parameters of *nor*- β -lapachone-based 1,2,3-triazoles. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, vol. 20, p. 635-643, **2009**.
- SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. 7^a ed., Rio de Janeiro, Ed. LTC, 490 p., **2007**.
- SUKSIRIWORAPONG, J.; SRIPHA, K.; JUNYAPRASERT, V. B. Synthesis and characterization of bioactive molecules grafted on poly(ϵ -caprolactone) by "click" chemistry. *Polymer*, vol. 51, p. 2286-2295, **2010**.
- SUFFNESS, M.; PEZZUTO, J. M. *Assays for Bioactivity. In Methods in Plant Biochemistry*. Ed. K. Hostettmann. London Academic Press; **1991**.
- SUKSIRIWORAPONG, J.; SRIPHA, K.; KREUTER, J.; JUNYAPRASERT, V. B. Investigation of polymer and nanoparticle properties with nicotinic acid and p-aminobenzoic acid grafted on poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone) via click chemistry. *Bioconjugate Chemistry*, vol. 22, p. 582-594, **2011**.
- SUMANGALA, V.; POOJARY, B.; FERNANDES, J.; KUMARI, N. S. Synthesis and antimicrobial activity of 1,2,3-triazoles containing quinoline moiety. *Archives of Pharmacal Research*, vol. 33, p. 1911-1918, **2010**.
- SWAMY, K. C. K.; KUMAR, N. N. B.; BALARAMAN, E.; KUMAR, K. V. P. Mitsunobu and related reactions: advances and applications. *Chemical Reviews*, vol. 109, p. 2551-2651, **2009**.
- TEJLER, J.; TULLBERG, E.; FREJD, T.; LEFFLER, H.; NILSSON, U. J. Synthesis of multivalent lactose derivatives by 1,3-dipolar cycloadditions: selective galectin-1-inhibition. *Carbohydrate Research*, vol. 341, p. 1353-1362, **2006**.

- THOMAS, K. D.; ADHIKARI, A. V.; SHETTY, N. S. Design, synthesis and antimicrobial activities of some new quinoline derivatives carrying 1,2,3-triazole moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, p. 3803-3810, **2010**.
- THOMAS, K. D.; ADHIKARI, A. V.; SHETTY, N. S. New quinolin-4-yl-1,2,3-triazoles carrying amides, sulphonamides and amidopiperazines as potential antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 46, p. 2503-2512, **2011**.
- TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *Journal of Organic Chemistry*, vol. 67, p. 3057-3064, **2002**.
- TRON, G. C.; PIRALI, T.; BILLINGTON, R. A.; CANONICO, P. L.; SORBA, G.; GENAZZANI, A. A. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes. *Medicinal Research Reviews*, vol. 28, p. 278-308, **2008**.
- VANBAELINGHEM, L.; GODÉ, P.; GOETHALS, G.; MARTIN, P.; RONCO, G.; VILLA, P. Synthesis of 1,2-*O*-isopropylidene-3,5-*O*-propylidene- α -D-glucofuranose as a convenient precursor of both 6-*O*-alkyl and 6-*O*-glycidyl-D-glucose amphiphiles. *Carbohydrate Research*, vol. 311, p. 89-94, **1998**.
- VIANA, G. H. R. *Estudos para a síntese da viscosamina, de análogos oxigenados e de novos sais de piridínio quirais usando a reação de Zincke*. 162 f. Tese de Doutorado em Química - Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, **2008**.
- WILKINSON, B. L.; BORNAGHI, L. F.; HOUSTON, T. A.; INNOCENTI, A.; SUPURAN, C. T.; POULSEN, S. A. A novel class of carbonic anhydrase inhibitors: glycoconjugate benzene sulfonamides prepared by "click-tailing". *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 49, p. 6539-6548, **2006**.
- WOODFORD, N.; LIVERMORE, D. M. Infections caused by Gram-positive bacteria: a review of the global challenge. *Journal of Infection*, vol. 59, p. S-4-S16, **2009**.
- WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. *Science*, vol. 340, p. 457-460, **2013**.
- ZIEGLER, T.; HERMANN, C. Synthesis of novel multidentate carbohydrate-triazole ligands. *Tetrahedron Letters*, vol. 49, p. 2166-2169, **2008**.
- ZIEMER, B.; MAHRWALD, R. 1,2:5,6-Di-*O*-isopropylidene-3-*O*-methyl-sulfonyl- α -D-glucofuranose. *Acta Crystallographica Section E*, vol. E60, p. o1343-o1344, **2004**.

“Be less curious about people and more curious about ideas” Marie Curie

“Seja menos curioso sobre as pessoas e mais curioso sobre as ideias.” Marie Curie

CAPÍTULO II

SÍNTESE DE COMPLEXOS DE CARBENOS MESOIÔNICOS *N*- HETEROCÍCLICOS COM BORANOS E SUAS APLICAÇÕES EM REAÇÕES DE REDUÇÃO E HIDROBORAÇÃO

Este trabalho foi realizado sob a supervisão da Professora Doutora Cathleen M. Crudden (Queen's University – Kingston)

1 INTRODUÇÃO

1.1 Carbenos

Os carbenos são espécies neutras contendo um átomo de carbono divalente com seis elétrons na camada de valência, e podem adotar geometria linear ou angular, dependendo da hibridização do C-carbênico (BOURISSOU *et al.*, 2000; PASTRE & CORREIA, 2008). A hibridização sp, presente nos carbenos lineares, é menos frequente e é caracterizada pela presença de dois orbitais degenerados (p_x e p_y), enquanto a hibridização do C-carbênico daqueles de geometria angular é sp^2 . Neste último caso, há quebra da degenerescência dos orbitais p_x e p_y , os quais passam a ser denominados orbitais σ e p_π , respectivamente (BOURISSOU *et al.*, 2000).

Os dois elétrons não-ligantes do C-carbênico podem ter spin pareados (estado singleto) ou não pareados (estado tripleto), podendo adotar quatro configurações eletrônicas diferentes (Figura 32): o carbeno tripleto, onde os elétrons se localizam em dois orbitais distintos com spins paralelos (II.1, configuração do tipo $\sigma^1 p_\pi^1$); o carbeno singleto, em que os dois elétrons não-ligantes estão emparelhados no mesmo orbital, de menor energia (II.2a, configuração do tipo σ^2) ou maior energia (II.2b, configuração do tipo p_π^2); ou ainda o carbeno singleto excitado, onde os dois elétrons não-ligantes estão em orbitais distintos, com spins não paralelos (II.2c, configuração do tipo $\sigma^1 p_\pi^1$) (BOURISSOU *et al.*, 2000).

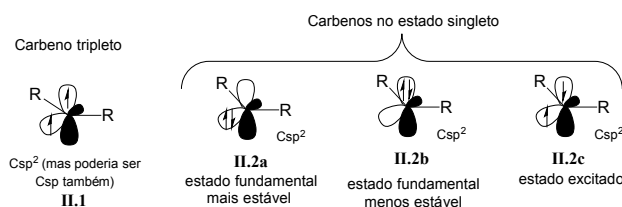


Figura 32 – Tipos de configurações eletrônicas de carbenos.

O estado de spin em que os carbenos se encontram influencia na sua reatividade: enquanto os carbenos tripleto são geralmente considerados diradicaís por possuírem dois orbitais ocupados por apenas um elétron, os carbenos singleto podem apresentar um caráter anfótero por possuírem em seu estado fundamental um orbital vazio e um orbital cheio. O estado de spin do carbeno depende da diferença de energia relativa entre os orbitais σ e p_π , sendo o estado singleto favorecido quando há uma grande separação de energia destes orbitais. Além disso, o estado de spin dos carbenos também pode ser influenciado pelos efeitos estéricos e eletrônicos de seus

substituintes (BOURISSOU *et al.*, 2000; PASTRE & CORREIA, 2008).

Os carbenos são deficientes eletronicamente e procuram completar a sua camada de valência. Como os radicais, os carbenos são espécies bastante reativas, podendo participar de uma série de reações como migração-1,2 (DKHAR & LYNGDOH, 2005; LIU, 1994), dimerização (BÖHM & HERRMANN, 2000), adição a ligações múltiplas (KEATING *et al.*, 1999), reações de inserção C-H (DOYLE *et al.*, 2009), entre outras.

1.2 Carbenos *N*-heterocíclicos (NHCs)

Os carbenos *N*-heterocíclicos (*N-heterocyclic carbenes* ou NHCs) são uma classe de carbenos onde o C-carbênico pertence a um heterociclo contendo pelo menos um átomo de nitrogênio. Alguns dos principais tipos de NHCs estão representados na Figura 33: o imidazol-2-ilideno **II.3** e seu derivado saturado imidazolidin-2-ilideno **II.4**, o 1,2,4-triazol-5-ilideno **II.5** e o tiazol-2-ilideno **II.6**.

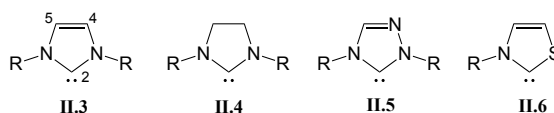
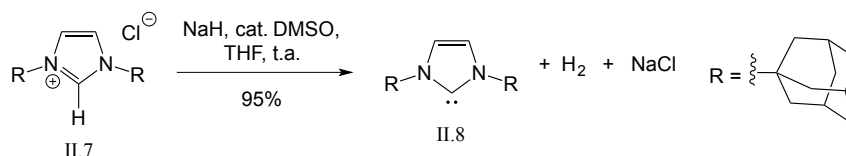


Figura 33 – Exemplos de carbenos *N*-heterocíclicos.

Os primeiros estudos na química dos NHCs foram realizados na década de 60, por Wanzlick, que conseguiu isolar e identificar complexos de mercúrio contendo estes ligantes (WANZLICK & SCHÖNHERR, 1968). Wanzlick foi o primeiro a postular que o carbono da posição 2 destes sistemas (Figura 33) poderia ser estabilizado pelo efeito de doação de elétrons dos nitrogênios adjacentes. Apenas em 1991, quando Arduengo e colaboradores (ARDUENGO *et al.*, 1991) conseguiram sintetizar, isolar e caracterizar o primeiro NHC livre (**II.8**) e cristalino, a partir do cloreto de bis(1-adamantil)imidazol (**II.7**) (Esquema 29), o estudo da aplicação destes carbenos mais estáveis aumentou consideravelmente.



Esquema 29 – Primeiro NHC isolado e caracterizado.

Os orbitais de fronteira do C-carbênico de NHCs possuem hibridização sp^2 . A estabilidade dos carbenos depende da diferença de energia entre os estados singleto-triplete,

sendo o estado fundamental singleto favorecido quando essa diferença é maior que aproximadamente 40 kcal/mol. Nas duas primeiras classes de NHCs descritas (II.3 e II.4, Figura 33), a diferença de energia singleto–triplete é em torno de 65–85 kcal/mol, o que indica o estado singleto de configuração σ^2 favorecido. Apesar de não ser uma regra geral, a estabilização do estado singleto nos NHCs pode ser aumentada pelo efeito indutivo retirador σ dos grupos amino e pelo efeito mesomérico dos nitrogênios adjacentes ao C-carbênico, num sistema tipo “push-pull” (PAULING, 1980; BOURISSOU *et al.*, 2000). O arranjo de heteroátomos, normalmente de nitrogênios, em torno do C-carbênico também pode influenciar sua estabilidade. A associação destes fatores tem levado a carbenos excepcionalmente estáveis, que podem ser cristalizados, destilados e estocados por prolongados períodos, sem sofrer decomposição (ARDUENGO *et al.*, 1991; BOURISSOU *et al.*, 2000).

Os NHCs são ricos em elétrons, e por isso são frequentemente usados como ligantes de metais. Eles são ligantes doadores σ neutros e promovem três diferentes contribuições de orbitais para a ligação M-NHC (metal–NHC), apresentadas na Figura 34. Acreditava-se antes que os NHCs eram apenas doadores σ (σ NHC \rightarrow d M), mas agora já se sabe que também existem pequenas contribuições tanto da retrodoação- π^* do M para o NHC (d M \rightarrow π^* NHC) quanto da doação- π do NHC ao M (π NHC \rightarrow d M). A interação do tipo π NHC \rightarrow d M pode ocorrer em complexos insaturados com metais e ainda justificar a estabilidade de complexos incapazes de efetuar retrodoação como, por exemplo, os formados com berílio e boro (HERRMANN & KÖCHER, 1997; JACOBSEN *et al.*, 2009; PASTRE & CORREIA, 2008).

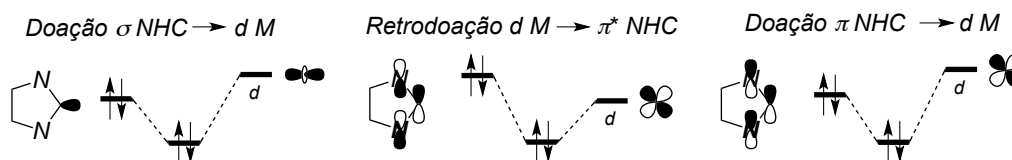


Figura 34 – Três diferentes contribuições de orbitais para a ligação M-NHC.

As representações mais comuns da ligação NHC-metal estão representadas na Figura 35 (pág. 86). Embora as formas II.11 e II.12, também representadas por II.13, sejam consideradas as mais corretas, a representação II.14 é mais comumente encontrada na literatura, pois esta evita confusões a respeito da carga real do complexo (PASTRE & CORREIA, 2008; CAZIN, 2011).

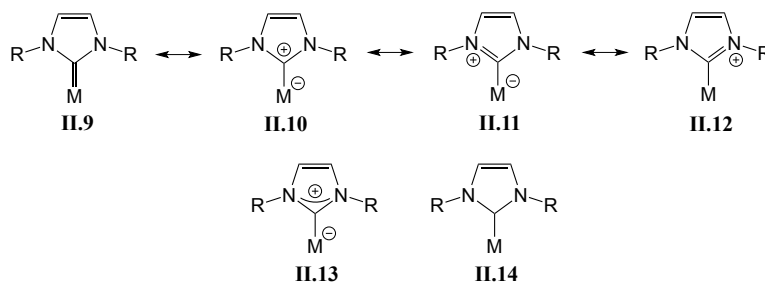


Figura 35 – Formas de representação dos complexos metálicos com ligantes NHCs.

Os NHCs surgiram como uma nova classe de ligantes versáteis na química dos metais de transição (Figura 36). O sucesso no uso desses ligantes introduziu um novo e poderoso conceito em catálise, visto que eles representam uma alternativa eficiente ao uso de fosfinas. As fosfinas são normalmente sensíveis a oxigênio, podendo algumas também ser pirofóricas. Em geral, elas são ligantes mais lábeis e se dissociam com maior facilidade do metal, facilitando a decomposição dos complexos. Os NHCs possuem maior capacidade doadora σ , e muitas vezes os substituintes dos nitrogênios conferem ao centro metálico uma proteção estérica contra decomposição, contribuindo para a alta estabilidade térmica desses catalisadores (JACOBSEN *et al.*, 2009).

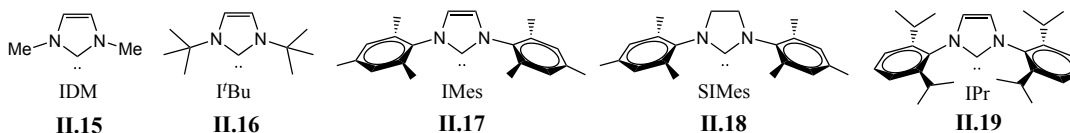


Figura 36 – Exemplos de NHCs muito utilizados como ligantes para catálise.

Quando se compara um ligante de fosfina do tipo PR_3 com um NHC, verifica-se que uma mudança no grupo R das fosfinas é a única variável a ser testada, e tal mudança implica necessariamente na mudança das propriedades ligantes, estéricas e eletrônicas, simultaneamente. Em contraste, estes fatores podem ser ajustados simultaneamente ou individualmente para os NHC: além das mudanças dos grupos ligados aos N-1 e N-3, outros grupos R podem ser modificados nas posições C-4 e C-5, e o esqueleto azólico pode ser modificado para imidazolina, benzimidazol, triazol, oxazol, entre outros. Os efeitos estéricos são mais associados aos substituintes dos átomos adjacentes ao C-carbênico, enquanto os fatores eletrônicos são mais sensíveis à natureza do anel azólico e à posição do anel à qual o metal está ligado (CRABTREE, 2013). Assim, percebe-se que o ajuste dos fatores estéricos e eletrônicos pode ser feito em maior extensão nos NHCs do que nas fosfinas. Recentemente, os NHCs contendo o C-carbênico

vizinho a apenas um heteroátomo têm ganhado atenção devido ao aumento das propriedades doadoras σ (GUISADO-BARRIOS *et al.*, 2010; MELAIMI *et al.*, 2010; SCHUSTER *et al.*, 2009).

Os NHCs têm sido amplamente empregados como ligantes na química de organometálicos, catálise de metais de transição e organocatálise (ENDERS *et al.*, 2007; CAZIN, 2011; HAHN & JAHNKE, 2008; HINDI *et al.*, 2009), e têm feito incursão na química medicinal (GAUTIER & CISNETTI, 2012; HINDI *et al.*, 2009; MERCS & ALBRECHT, 2010) e de materiais (MERCS & ALBRECHT, 2010; CRUDDEN *et al.*, 2013). Mais especificamente, por exemplo, complexos organometálicos contendo NHCs como ligantes têm sido amplamente empregados em reações de metáteses de olefinas catalisadas por rutênio (COLACINO *et al.*, 2007), reações de hidrogenação enantiosseletiva catalisada por irídio (POWELL *et al.*, 2001), reações de acoplamento C-C catalisadas por paládio (KANTCHEV *et al.*, 2007) e reações de alquilação catalisadas por paládio (DOUTHWAITE, 2007), dentre outras.

O uso de complexos de NHCs com rutênio em metátese de olefinas representa um dos maiores avanços das aplicações dos NHCs em reações catalisadas por metais de transição. A metátese de olefinas (Figura 37, parte a) é um método altamente prático e eficaz para a formação de ligações C-C em síntese orgânica, o que levou os pesquisadores Chauvin (CHAUVIN, 2006), Schrock (SCHROCK, 2006) e Grubbs (GRUBBS, 2006) a serem laureados com o Prêmio Nobel em Química de 2005, graças às suas importantes contribuições nesta área e por terem desenvolvido um grande número de catalisadores (Figura 37, parte b).

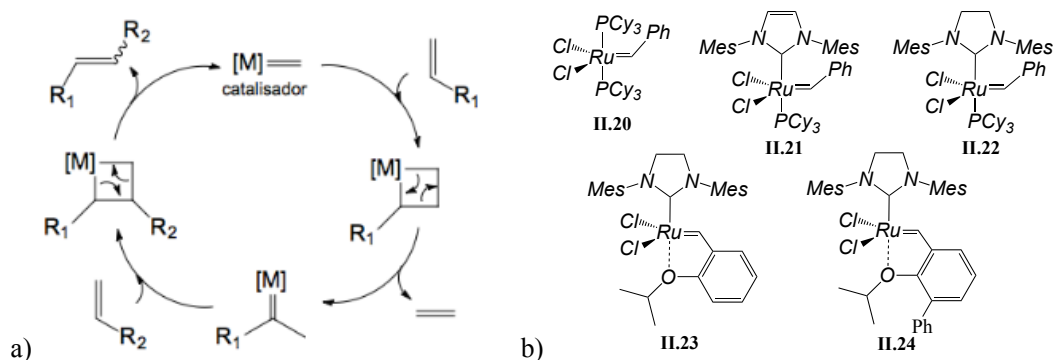


Figura 37 – a) Ciclo catalítico da metátese cruzada; b) Catalisadores usados nestas reações.

De modo geral, o uso de NHCs em reações de acoplamentos cruzados mediadas por Pd (Suzuki-Miyaura, Buchwald-Hartwig, Heck, Negishi, entre outros) traz como benefícios: o alto

poder doador σ dos NHCs, que resulta em espécies de Pd mais ricas em elétrons capazes de se adicionarem a ligações C-X menos reativas na etapa de adição oxidativa (por exemplo, cloretos de arila e haletos de alquila); o grande impedimento estérico dos NHCs, que facilita a etapa de eliminação redutiva, de maneira análoga às fosfinas volumosas, e a forte ligação Pd-NHC, que evita a rápida decomposição do catalisador, garantindo por mais tempo sua capacidade catalítica (KANTCHEV *et al.*, 2006).

1.3 Carbenos *N*-heterocíclicos mesoiônicos (MICs)

Diversas subclasses de NHCs existem, dentre elas a denominada normal (NHC), a anormal ou mesoiônico (*a*NHC ou MIC) e a remota (*r*NHC) (Figura 38). Na primeira classe, o NHC livre pode ser representado por uma estrutura neutra, assim como por estruturas dipolares. O termo anormal aplicado a um NHC se refere a qualquer caso onde o carbeno livre é mesoiônico. Em um sistema mesoiônico, nenhuma estrutura de ressonância sem separação de cargas formais pode ser representada. Por essa definição, **II.25** é o carbeno normal e **II.26** é um MIC (CRABTREE, 2013; (MARTIN *et al.*, 2011). Os *r*NHCs, por sua vez, são carbenos *N*-heterocíclicos onde o C-carbênico não está adjacente a um heteroátomo (**II.27**) (SCHMIDT *et al.*, 2013, CRABTREE, 2013).

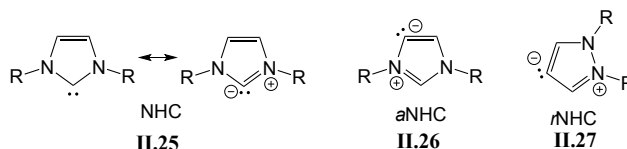


Figura 38 – Carbenos *N*-heterocíclicos normais (6), anormais (7) e remotos (8).

Uma vez que os *a*NHC/MICs não podem ser descritos por uma estrutura de ressonância carbenóide verdadeira (nenhuma estrutura canônica neutra pode ser representada com apenas 6 elétrons de valência para o carbeno), mas somente com estruturas de ressonância zwitteriônicas, o C-carbênico adquire maior caráter carbaniónico, o que contribui na estabilização de metais na ligação MIC-M (LALREMPUIA *et al.*, 2010; CRABTREE, 2013). Embora estes compostos mesoiônicos possuam cargas formais e alto momento dipolar, eles são globalmente neutros.

Enquanto os NHCs são doadores σ fortes dentre os ligantes neutros, os MICs são doadores σ ainda mais poderosos (CRABTREE, 2013). Exemplos de carbenos mesoiônicos e complexos metálicos derivados destes estão apresentados na Figura 39, pág. 89 (GUISADO-BARRIOS *et al.*, 2010).

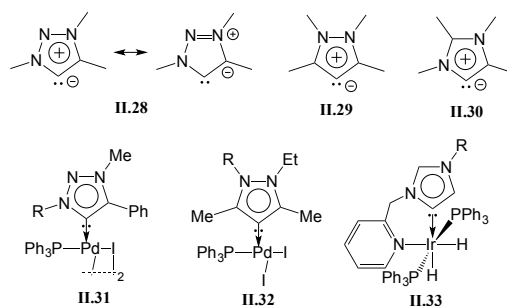
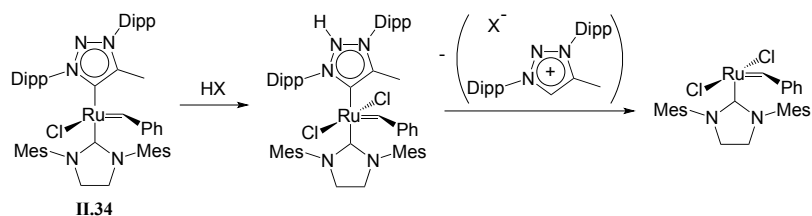


Figura 39 – Exemplos de carbenos mesoiônicos e alguns de seus complexos com metais.

O estudo da atividade catalítica dos complexos de MICs ainda está começando, mas inspirado pelas grandes aplicações dos complexos metálicos de NHCs, há muitas perspectivas no desenvolvimento de novos ligantes MIC e suas aplicações. Um exemplo das propriedades de complexos MIC foi apresentado por KEITZ e colaboradores (2011), que mostraram que um complexo misto de rutênio com NHC e MIC (**II.34**, Esquema 30) comporta-se como um poderoso catalisador latente para metátase de olefinas. Na presença de ácido, o ligante MIC age como um grupo abandonador e permite que o complexo **II.34**, antes inativo, entre no ciclo catalítico de metátase. Além disso, **II.34** se mostrou superior aos últimos catalisadores comerciais disponíveis até a data da publicação, sendo capaz de realizar metátase de fechamento de anel na ordem de minutos, à temperatura ambiente.



Esquema 30 – Exemplo de complexo misto de rutênio com NHC e MIC usado como catalisador para reação de metátase de olefinas.

KE e colaboradores (2013) descreveram uma série de complexos de Pd isoméricos, inéditos, com ligantes de carbenos monodentados normal (**II.35**) e anormal (**II.36**), possuindo um ambiente estérico formalmente idêntico em torno do centro metálico (Figura 40, pág. 90). Os complexos anormais de carbeno- Pd(II) se apresentaram mais eficientes como catalisadores na reação de acoplamento Mizoroki-Heck, na arilação direta C–H, e em reações de acoplamento descarboxilativo, o que pode ser claramente atribuído ao maior efeito doador eletrônico dos ligantes carbenos anormais.

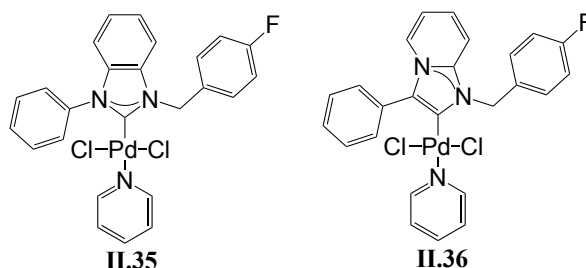
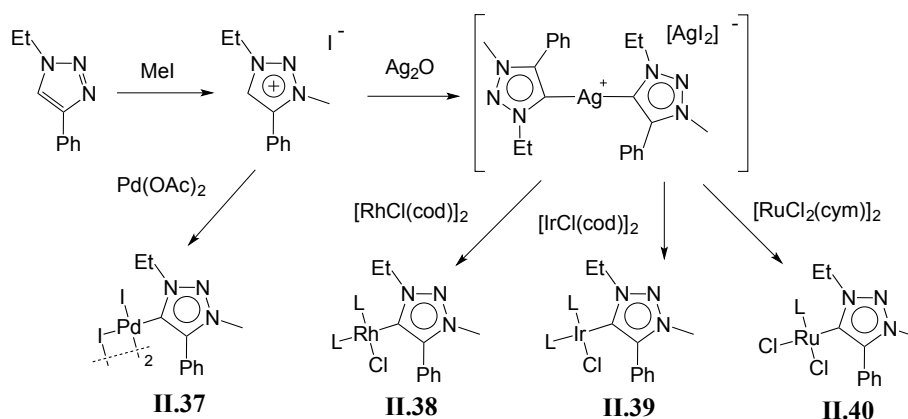


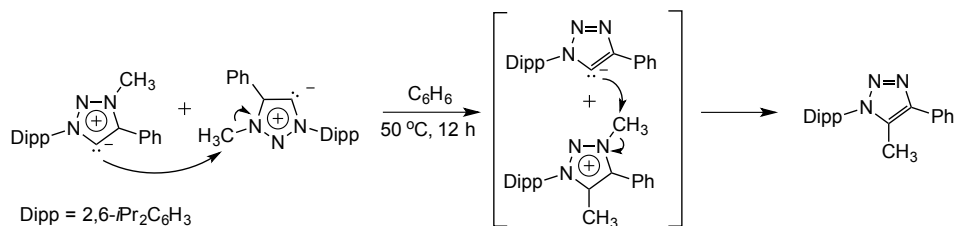
Figura 40 – Complexo de Pd com NHC (**II.35**) e *a*NHC (**II.36**).

Dentre os diversos tipos de carbenos mesoiônicos, maior ênfase agora será dada àqueles do tipo 1,2,3-triazol-5-ilidenos (**II.28**, Figura 39, pág. 89). A primeira síntese e caracterização estrutural de um complexo de um 1,2,3-triazol-5-ilideno com Pd (**II.37**), Rh (**II.38**), Ir (**II.39**) ou Ru (**II.40**) foi realizada por Albrecht e colaboradores (MATHEW *et al.*, 2008). Estes pesquisadores ilustraram a facilidade com que estes carbenos podem ser preparados a partir de um sal 1,2,3-triazólico, o qual é facilmente preparado a partir da *N*-alquilação de um 1,2,3-triazol (Esquema 31).



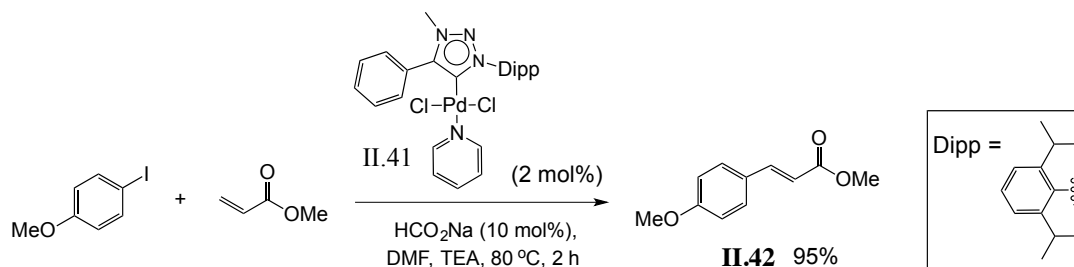
Esquema 31 – Obtenção de complexos de um 1,2,3-triazol-5-ilideno com Pd, Rh, Ir e Ru.

Dificuldades no isolamento de 1,2,3-triazol-5-ilidenos livres são relatadas, quando comparado com os derivados de NHCs livres (BOUFFARD *et al.*, 2011; GUIBADO-BARRIOS *et al.*, 2010). Por exemplo, 1,2,3-triazol-5-ilidenos *N*-alquilados com grupos de pequeno impedimento estérico como o grupo metila podem sofrer reações de decomposição no estado livre, também conhecidas como “auto-canibalização” (do inglês, “self-cannibalization”; Esquema 32, pág. 91) (GUIBADO-BARRIOS *et al.*, 2010). Nestas reações pode ocorrer, por exemplo, migração do grupo *N*-metila ao C-carbênico, por meio de um mecanismo do tipo S_N2.



Esquema 32 - Degradação do MIC livre por “auto-canibalismo”.

A utilidade dos 1,2,3-triazol-5-ilidenos como ligantes em uma gama de reações catalisadas por metais têm sido relatada, e suas propriedades únicas em relação aos NHCs típicos são particularmente notáveis (KEITZ *et al.*, 2011; GUISTADO-BARRIOS *et al.*, 2010; MATHEW *et al.*, 2008; SARAVANAKUMAR *et al.*, 2011; GRUBBS & BERTRAND, 2011). Por exemplo, Crudden e colaboradores (KESKE *et al.*, 2012) sintetizaram complexos de MIC do tipo 1,2,3-triazol-5-ilideno (**II.41**) com paládio (Esquema 33) e demonstraram a aplicação destes na reação de acoplamento de Mizoroki-Heck. Alguns dos complexos sintetizados promoveram de maneira eficiente o acoplamento entre iodetos de arila com acrilato de metila, como exemplificado pelo complexo **II.41** no Esquema 33.



Esquema 33 – Aplicação de complexo MIC do tipo 1,2,3-triazol-5-ilideno com Pd em reação de acoplamento Mizoroki-Heck.

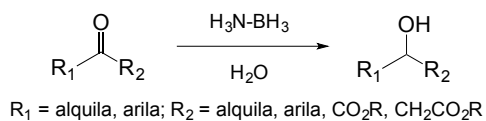
Recentemente os MICs começaram a encontrar uso fora da química de organometálicos e catálise orgânica. Por exemplo, González e colaboradores (SCHULZE *et al.*, 2011) descreveram a síntese de um complexo de rutênio com dois *a*NHC do tipo 1,2,3-triazol-5-ilideno com possíveis aplicações como fotossensibilizadores.

1.4 Boranos e seus derivados

A redução de compostos carbonílicos e seus derivados a álcoois e aminas é uma das reações fundamentais mais usadas em síntese orgânica. Diversos métodos são descritos para este tipo de reação, como hidrogenação catalisada por metais de transição, reduções biocatalíticas

com enzimas redutases, reduções com reagentes químicos como LiAlH_4 , hidreto de tri-*n*-butilestanho, poli(metil-hidrosiloxano), $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, NaBH_4 , NaCNBH_3 , $\text{BH}_3\text{-THF}$, fosfino- e amino-boranos (LAROK, 1999). O NaBH_4 é um dos agentes redutores mais comuns devido ao seu baixo custo, facilidade de manuseio e possibilidade de ser empregado em mistura de álcool e água (SHI *et al.*, 2012). Já o complexo amônia-borano ($\text{H}_3\text{N-BH}_3$), o mais simples da classe dos amino-boranos, tem recebido bastante atenção recentemente como fonte alternativa de combustível, visto que é um sólido com alta estabilidade térmica e hidrolítica, além de ter grande capacidade de “armazenar” hidrogênio. Ele também tem a vantagem de não ser tóxico, ser estável e pode ser transportado seguramente sem perda de hidrogênio (CURRAN *et al.*, 2011; SHI *et al.*, 2012).

SHI e colaboradores (2012) descreveram o uso do complexo $\text{H}_3\text{N-BH}_3$ para a redução quimiosseletiva de aldeídos e cetonas a álcoois, em meio aquoso (Esquema 34). Esses autores chegaram a fazer reações na escala de 1 Kg de reagente carbonílico para 189 g de $\text{H}_3\text{N-BH}_3$ (1 equiv.) com rendimento de 94%. Segundo estes autores, a manipulação deste reagente é segura.



Esquema 34 – Redução de compostos carbonílicos com $\text{H}_3\text{N-BH}_3$ em água.

No entanto, há controvérsias sobre a estabilidade do $\text{H}_3\text{N-BH}_3$. Por exemplo, LANE (2006) descreve que a decomposição do $\text{H}_3\text{N-BH}_3$ em altas temperaturas é acompanhada de evolução de gás hidrogênio, e que esta é bem vigorosa perto de 120 °C. Apesar do autor concordar que vários complexos amino-boranos são estáveis, ainda assim ele aconselha trabalhar com esses reagentes sob atmosfera inerte. Ainda nesta revisão de LANE, há uma descrição de um foco de incêndio originado quando uma amostra de $\text{H}_3\text{N-BH}_3$ em sílica mesoporosa inflamou-se quando em contato com uma espátula de aço inoxidável. Uma experiência pessoal foi a observação de que ao verter o complexo $\text{H}_3\text{N-BH}_3$ em um balão de reação contendo cinamaldeído e água (procedimento descrito no artigo de SHI *et al.*, 2012), uma chama verde-azulada foi formada imediatamente, o que mostra que estes complexos não são tão estáveis assim. Desta forma, fontes mais seguras de boranos como agentes redutores ainda são buscadas.

1.4 Complexos NHCs-Borano

Os complexos do tipo NHC-borano são formalmente complexos de Lewis entre um carbeno *N*-heterocíclico (NHC) e o hidroborano (BH₃) ou um organoborano (BR₃) (Figura 41). O hidroborano (BH₃) é uma fonte atrativa de hidrogênio devido ao seu alto conteúdo de hidrogênio, mas a energia de dissociação homolítica da ligação B-H (BDE) é muito alta (106,6 kcal/mol) para reações de transferência de radical hidrogênio (UENG *et al.*, 2008). Cálculos feitos por RABLEN (1997) mostraram apenas uma modesta redução da BDE para complexos de borano com aminas e fosfinas (BDEs, 94-104 kcal/mol). Os pesquisadores então imaginaram que complexos de NHC-boranos teriam uma ligação B-H mais enfraquecida devido à conjugação π e talvez estes agissem como melhores doadores de hidrogênio do que amino- ou fosfino-boranos. De fato, os ligantes NHCs reduziram dramaticamente as BDEs, e os valores calculados (74-80 kcal/mol) são enquadrados dentro da faixa dos hidretos de estanho (Bu₃Sn-H, 74 kcal/mol) e silício ((Me₃Si)₃Si-H, 79 kcal/mol) (UENG *et al.*, 2008).

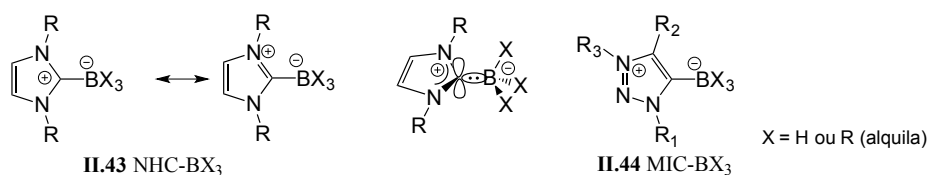
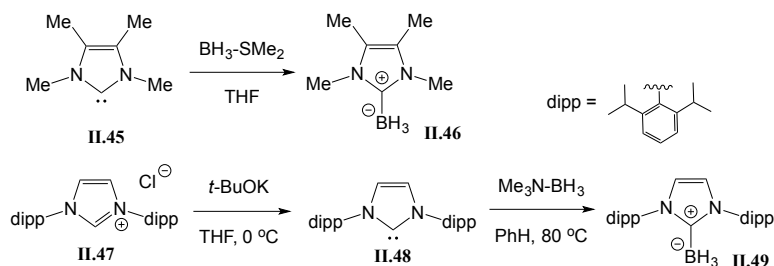


Figura 41 – Exemplo de NHC-borano (**II.43**) com sua representação simplificada de orbitais e MIC-borano (**II.44**).

Os complexos NHC-borano são comumente preparados a partir do carbeno livre e de um complexo comercial de borano com uma base fraca de Lewis (THF, Me₂S ou amina) (CURRAN *et al.*, 2011). Alguns problemas relacionados à metodologia são que o complexo BH₃-THF e outros boranos não podem ser estocados por períodos prolongados, e o complexo BH₃-SMe₂ libera o sulfeto de dimetila tóxico e de cheiro desagradável, após complexação. O primeiro complexo NHC-BH₃ sintetizado, o 4,5-Me₂-diMe-Imd-BH₃ **II.46**, foi preparado por KUHN e colaboradores (1993) a partir do NHC livre **II.45** com o complexo BH₃-SMe₂ (Esquema 35, pág. 94). Mesmo os complexos amino-boranos podem ser empregados nestas sínteses, provando que os NHCs são bases de Lewis mais fortes que as aminas frente aos boranos (BRAHMI *et al.*, 2010). Como citado anteriormente, carbenos livres são facilmente preparados por meio da desprotonação *in situ* de sais de azólio. Por exemplo, o tratamento do sal **II.47** com *t*-BuOK seguido da complexação do carbeno resultante **II.48** com Me₃N-BH₃ forneceu o complexo dipp-Imd-BH₃ **II.49** (Esquema 35, pág. 94) (BRAHMI *et al.*, 2010).



Esquema 35 – Síntese de complexos do tipo NHC-BH₃.

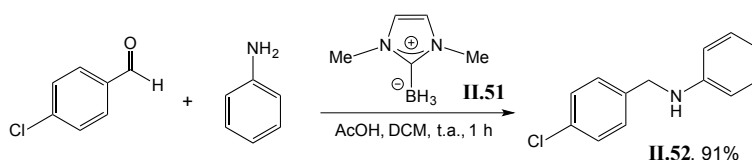
Assim como os amino-boranos, os NHCs-borano têm uma carga formal negativa no boro (UENG *et al.*, 2011). Por muito tempo se ignorou a química iônica dos complexos NHC-hidroboranos porque eles são excepcionalmente estáveis e especulava-se que podiam ser pouco reativos. Ao contrário de redutores de boro comuns (BH₃-THF, BH₃-SMe₂ ou sais de hidreto), os NHC-hidroboranos são tipicamente sólidos, estáveis ao ar, umidade e mesmo à cromatografia (BRAHMI *et al.*, 2010; PROKOFJEVS *et al.*, 2010). No entanto, a química dos NHCs-BH₃ se mostra bastante emergente, uma vez que estes compostos podem, por exemplo, doar átomos de hidrogênio em reações radicalares (UENG *et al.*, 2008; UENG *et al.*, 2011), participar de reações pericíclicas (MERLING *et al.*, 2012), organometálicas (MONOT *et al.*, 2009; TOURE *et al.*, 2012), de redução (HORN *et al.*, 2012; LINDSAY & McARTHUR, 2010; TANIGUCHI & CURRAN, 2012), de hidroboração (PROKOFJEVS *et al.*, 2012), além de agir como co-iniciadores para reações de polimerização (LALEVÉE *et al.*, 2012).

Uma justificativa para a reatividade destes NHCs-borano é fornecida pelos parâmetros de nucleofilia (*N*). O *N* dos complexos 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-borano (II.50, Figura 42) e 1,3-dimetilimidazol-2-ilideno-borano (II.51, Figura 42) são 9,55 e 11,88, respectivamente (HORN *et al.*, 2012). Isso coloca os NHCs-borano entre as espécies neutras doadoras de hidretos mais reativas conhecidas. Comparado aos amino-boranos, o NHC-borano II.51 parece ser tanto mais estável quanto mais reativo (maior valor de *N*). De fato, o valor de *N* de II.51 é comparável ao do reagente iônico NaCNBH₃, e maior que os valores de *N* de doadores neutros de hidreto como os silanos, estananos, di-hidropiridinas e complexos amino-borano.



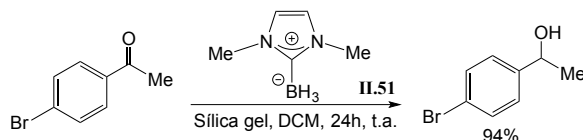
Figura 42 – NHCs-borano II.50 e II.51.

Baseado nos valores de N dos NHCs-BH₃, procedimentos simples de redução usando estes reagentes foram desenvolvidos para ligações múltiplas deficientes em elétrons. Por exemplo, no procedimento de aminação redutiva representado no Esquema 36, um íon imínio é gerado *in situ* a partir da reação entre a benzilamina e o 4-clorobenzaldeído e em seguida é reduzido diretamente por **II.51** à amina **II.52** (HORN *et al.*, 2012). O cianoboro-hidreto de sódio (NaBH₃CN), que é o reagente clássico para essas reações de aminação redutiva, tem o grande problema da alta toxicidade do cianeto. Assim, o NaBH₃CN tem sido substituído por reagentes aniônicos tais como triacetoxiboro-hidreto de sódio (NaBH(OAc)₃) e amino-boranos (R₃N-BH₃), e agora o NHC-borano **II.51** surge como uma ótima alternativa ao uso do NaBH₃CN.



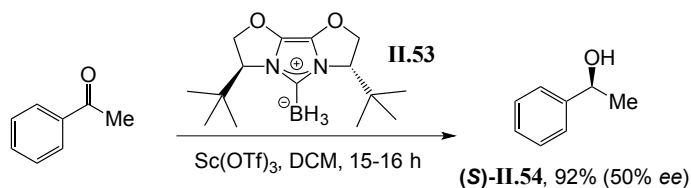
Esquema 36 – Exemplo de aplicação de complexo NHC-borano em reação de aminação redutiva.

Em contraste à observação de HORN e colaboradores (2012) de que **II.51** não é reativo frente a carbonilas de aldeídos e cetonas, TANIGUCHI & CURRAN (2012) mostraram que o NHC-borano **II.51** age como doador de hidreto para a redução de aldeídos e cetonas na presença de sílica gel para fornecer os álcoois correspondentes em bons rendimentos, à temperatura ambiente, como exemplificado no Esquema 37. O processo é atrativo porque todos os componentes são estáveis e de fácil manuseio, além do fácil isolamento do produto final.



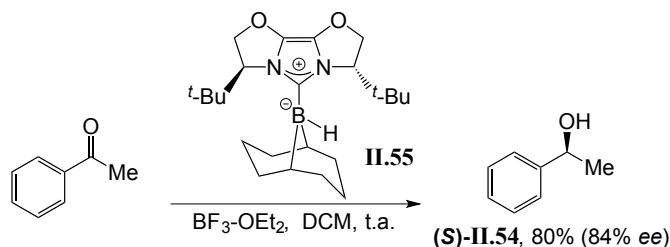
Esquema 37 – Redução de 4-bromoacetofenona por NHC-borano catalisada por sílica gel.

De maneira análoga, LINDSAY & McARTHUR (2010) mostraram que a adição de um ácido de Lewis forte tal como o Sc(OTf)₃ também pode induzir de maneira efetiva a redução de grupos carbonila de cetonas por NHC-boranos, como pode ser exemplificado no Esquema 38, pág. 96. Além disso, ficou evidente que o uso de complexos quirais de NHC-BH₃ leva à redução assimétrica da carbonila.



Esquema 38 – Redução de acetofenona por NHC-borano catalisada por Sc(OTf)_3 .

Neste mesmo trabalho, LINDSAY & McARTHUR mostraram maior estereosseletividade na reação de redução de carbonilas de cetonas com o uso do complexo quiral NHC-9-BBN **II.55** após ativação com o ácido de Lewis $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (Esquema 39). A reação se mostrou estereosseletiva, levando a produtos com alto excesso enantiomérico (*ee*).

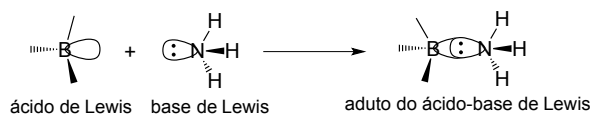


Esquema 39 - Redução assimétrica da acetofenona por complexo NHC-9-BBN.

Apesar da química rica dos adutos NHCs-borano, é notável que nenhum complexo de MIC-borano tenha sido relatado até o presente trabalho.

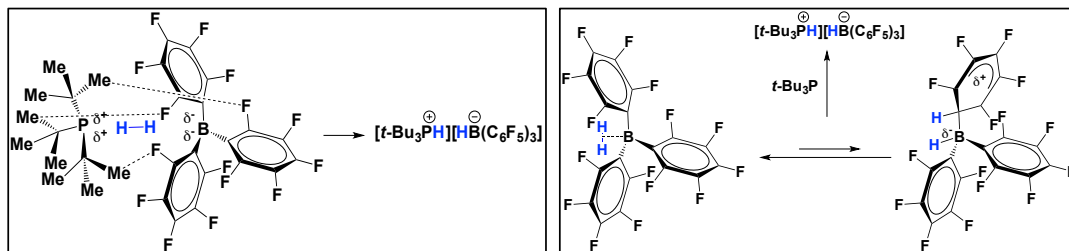
1.5 “Pares de Lewis frustrados” (do inglês “Frustrated Lewis pair”, FLP)

A ativação de moléculas pequenas, em particular o H_2 , por não metais tem recentemente atraído a atenção de muitos pesquisadores, principalmente quando se leva em consideração o custo e a toxicidade de certos metais. Este rápido desenvolvimento foi provocado pela observação de Stephan e colaboradores de que espécies denominadas por ele de “pares de Lewis frustrados” (FLP) exibem uma reatividade singular, até então desconhecida, como resultado de sua acidez e basicidade de Lewis somadas, individualmente (WELCH *et al.*, 2006; STEPHAN, 2008; THEUERGARTEN *et al.*, 2010). Ácidos e bases de Lewis, de maneira independente, agem como catalisadores em reações orgânicas. A reação óbvia que se espera entre a reação de um ácido e uma base de Lewis é que eles interajam um com o outro, para formar um par de Lewis ou aduto inerte (Esquema 40, pág. 97).



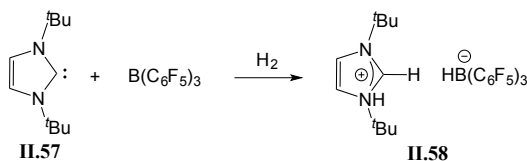
Esquema 40 – Formação do aduto clássico de um ácido com uma base de Lewis.

No entanto, quando há um grande impedimento estérico entre o ácido e a base de Lewis, a formação do aduto é impedida mas a interação entre os dois resulta em um arranjo que é capaz de promover a ativação de moléculas pequenas como CO_2 e H_2 . Essa ativação tem origem do efeito sinérgico dos sítios doador e acceptor de elétrons que polarizam as ligações químicas dessas moléculas pequenas, promovendo a quebra heterolítica das mesmas. Embora não se conheça o mecanismo exato de como ocorre essa ativação, algumas propostas de intermediários são descritas (Esquema 41) (FAN *et al.*, 2010).



Esquema 41 – Possíveis intermediários na ativação do H_2 por um FLP (FAN *et al.*, 2010).

A maioria dos sistemas FLP em uso hoje são formados pela combinação de bases de Lewis de P- ou N- estericamente impedidas com boranos polifluorados tal como o $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (THEUERGARTEN *et al.*, 2010). Em 2008, CHASE & STEPHAN foram pioneiros ao mostrar que a combinação do NHC estericamente impedido com grupos *tert*-butila **II.57** (base de Lewis) com o ácido de Lewis $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ também levam à formação de um sistema do tipo FLP (**II.58**), que se mostrou efetivo na ativação de H_2 , amônia, anilina e difenilamina (Esquema 42).



Esquema 42 - Clivagem heterolítica do H_2 por um par frustrado de Lewis de **II.57** e $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$.

Estudos já mostraram que sistemas FLP são valiosos por agir como catalisadores não metálicos em reações de hidrogenação de iminas, aziridinas, enaminas, silil enol éteres, anilinas, entre outros (STEPHAN *et al.*, 2011; STEPHAN, 2012). Além disso, os FLP têm mostrado uma

aplicação muito interessante na ativação do gás de efeito estufa (CO_2) que pode, por exemplo, ser convertido em MeOH (COURTEMANCHE *et al.*, 2013; ASHLEY *et al.*, 2009). Em termos de potencial de aplicação de sistemas FLP, tem-se a possibilidade de efetuar reações de hidrogenação sem deixar resíduos de metais nos produtos, visto que se sabe que a remoção de metais de transição de produtos farmacêuticos demanda um custo significativamente alto para a indústria (STEPHAN, 2012). Dessa forma, o estudo de novos sistemas do tipo FLP para ampliar o seu escopo de atuação e melhorar a sua atividade catalítica é bastante almejado.

1.6 Íons borênio

Íons borênio (II.59, Figura 43) são cátions de boro tri-coordenados constituídos de duas ligações σ com substituintes R e uma interação dativa com um ligante (L), que ocupa o terceiro lugar de coordenação (DE VRIES *et al.*, 2012). Uma propriedade interessante destes cátions é que eles têm caráter eletrofílico ainda maior que seus boranos neutros correspondentes (PIERS *et al.*, 2005).

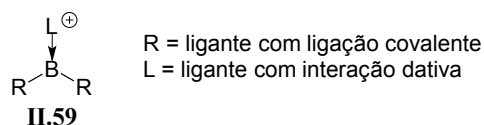
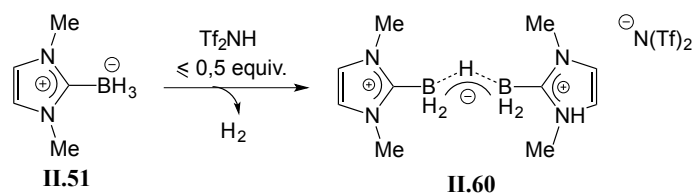


Figura 43 – Representação estrutural de íons borênio.

Íons borênio têm recebido bastante atenção nos últimos anos porque eles são intermediários importantes em síntese orgânica, catalisando diversas reações (DE VRIES *et al.*, 2012; EISENBERGER *et al.*, 2012; FARRELL *et al.*, 2012; PROKOFJEVS *et al.*, 2012). Até então, os grupos de pesquisa de Stephan, Curran e Vedejs têm demonstrado que esses equivalentes catiônicos de boro podem agir como ácidos de Lewis num sistema FLP para reações de hidrogenação e exibem reatividade similar aos boranos para a hidroboração de olefinas. A grande vantagem do uso de boro catiônico eletrofílico é que ele funciona como alternativa para os metais que funcionam como ácido de Lewis, os quais são geralmente caros e potencialmente tóxicos (DE VRIES *et al.*, 2012, FARRELL *et al.*, 2012; EISENBERGER *et al.*, 2012).

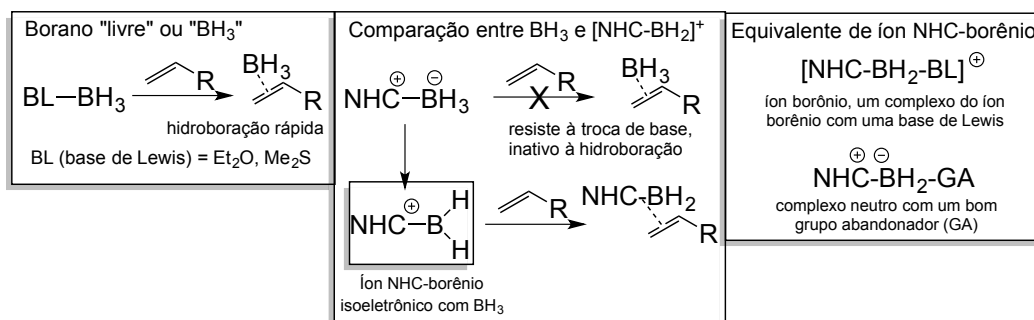
Os íons borênio são facilmente acessíveis, sendo os métodos mais utilizados para a sua preparação a abstração de um haleto ou hidreto de um complexo de boro tetracoordenado por um ácido de Lewis forte. Por exemplo, Vedejs e Curran recentemente demonstraram o uso de complexos NHC-BH₃ na geração de equivalentes de íons borênio (Esquema 43, pág. 99), os

quais foram capazes de catalisar reações de hidroboração (PROKOFJEVS *et al.*, 2012). Neste estudo, a formação de equivalentes de íons borênio do tipo **II.60** ocorreu a partir da reação do complexo NHC com menos de um equivalente do ácido de Lewis Tf_2NH (Esquema 43). Alcarazo e colaboradores (INÉS *et al.*, 2011) sintetizaram um equivalente de íon borênio muito similar, que foi caracterizado por cristalografia de raio-X, a partir da reação de um NHC com o ácido de Lewis $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$.



Esquema 43 – Geração de equivalente de íon borênio (PROKOFJEVS *et al.*, 2012).

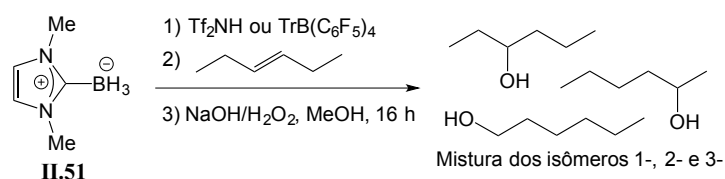
A reação clássica esperada entre um alqueno e complexos de borano é a reação de hidroboração. Por exemplo, a troca de uma base de Lewis tal como o THF ou o Me_2S por um alqueno leva à formação de um complexo alqueno-borano de curta duração, que logo se transforma em um alquilborano através da reação de hidroboração. Assim, complexos lábeis entre borano e bases de Lewis tais como THF, Me_2S ou aminas estericamente impedidas são considerados como equivalentes sintéticos de “borano livre” (Esquema 44). Já os NHCs- BH_3 e as fosfinas- BH_3 são notavelmente mais estáveis que os complexos descritos anteriormente, uma vez que eles resistem à descomplexação e são inertes a reações de hidroboração, mesmo sob aquecimento (Esquema 44) (PROKOFJEVS *et al.*, 2012).



Esquema 44 – Borano “livre”, íons NHC-borênio, e equivalentes reativos de íons NHC-borênio.

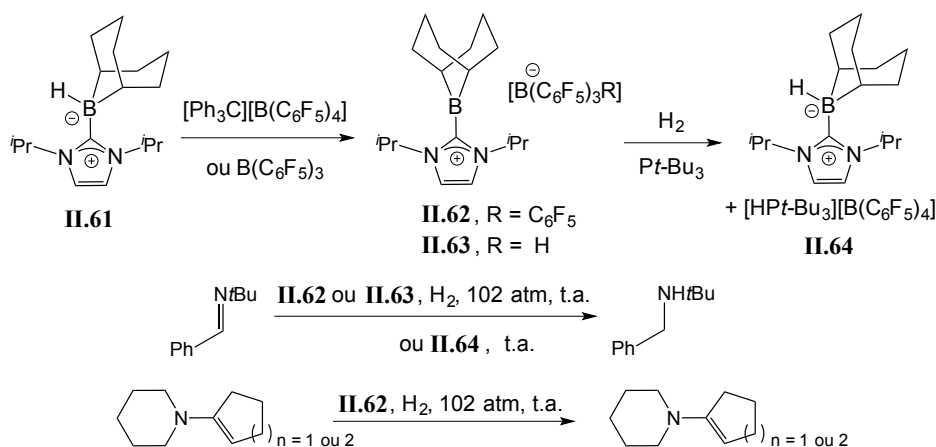
Um ponto muito interessante do estudo de Vedejs e Curran (PROKOFJEVS *et al.*, 2012) foi mostrar que os íons borênio ou seus equivalentes, ao contrário de seus precursores $\text{NHC}-\text{BH}_3$, são reativos frente a olefinas para reações de hidroboração. Assim, esses pesquisadores

mostraram que a reação do NHC-BH₃ **II.51** com um eletrófilo forte (Tf₂NH ou [Ph₃C][B(C₆F₅)₄]) leva à formação *in situ* de íon NHC-borênio, que é isoeletrônico de um “borano livre” e consegue assim promover reações de hidroboração. Como exemplificado no Esquema 45, a reação de hidroboração/oxidação do (*E*)-3-hexeno levou à formação de uma mistura de álcoois isôméricos oriundos da migração do boro complexado durante a reação de hidroboração.



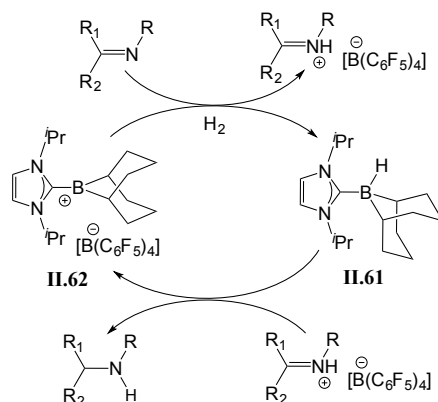
Esquema 45 – Hidroboração/oxidação do (*E*)-3-hexeno promovida por íons borênio.

Outro exemplo interessante do uso de um NHC-organoborano para a reação de hidrogenação via formação de íons borênio é descrito no trabalho de Stephan e colaboradores (FARRELL *et al.*, 2012). Neste estudo, um complexo NHC-organoborano (**II.61**) foi tratado com os ácidos de Lewis [Ph₃C][B(C₆F₅)₄] ou B(C₆F₅)₃, levando à formação de um íon borênio (**II.62** ou **II.63**). Este ácido de Lewis obtido, por sua vez, foi tratado com a base de Lewis *t*Bu₃P levando à formação de um sistema do tipo FLP, que em presença de H₂ levou à quebra heterolítica deste, gerando um intermediário (**II.64**) que foi efetivo para a redução de iminas e enaminas à temperatura ambiente (Esquema 46).



Esquema 46 – Ativação de H₂ pelo FLP gerado a partir de íons borênio.

O mecanismo proposto para a hidrogenação catalisada por íons borênio está representado no Esquema 47, pág. 101 (FARRELL *et al.*, 2012).



Esquema 47 – Mecanismo proposto para a hidrogenação catalisada por íon borênio.

Como pôde ser observado ao longo desta revisão bibliográfica, tem-se muito ainda a ser explorado no estudo da síntese e aplicações de MIC-boranos tanto diretamente em reações orgânicas quanto como precursores de íons borênio para uso como catalisadores.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal:

No intuito de aplicar os carbenos mesoionicos (MICs) fora da esfera da química dos metais de transição e sabendo-se do potencial do uso dos complexos destes carbenos com borano (MIC-BH₃) como agentes redutores ou como precursores de íons borênio, tem-se como objetivo principal deste trabalho a síntese de complexos inéditos de MIC-BH₃ do tipo **40** (Figura 44) e a sua aplicação em reações de redução e hidroboração. É importante ressaltar que não existem relatos na literatura de complexos do tipo MIC-BH₃, somente do tipo NHC-BH₃.

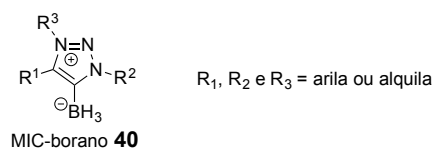


Figura 44 – Estrutura geral dos carbenos mesoionicos *N*-heterociclos desejados neste trabalho.

Decidiu-se focar na síntese de carbenos mesoionicos baseados no esqueleto 1,2,3-triazólico devido à sua versatilidade e à facilidade de se obter estes derivados, além da disponibilidade de ancorar diferentes grupos ao esqueleto triazólico para o futuro estudo das influências dos fatores estéricos e eletrônicos sobre a reatividade dos complexos borano-carbeno que seriam

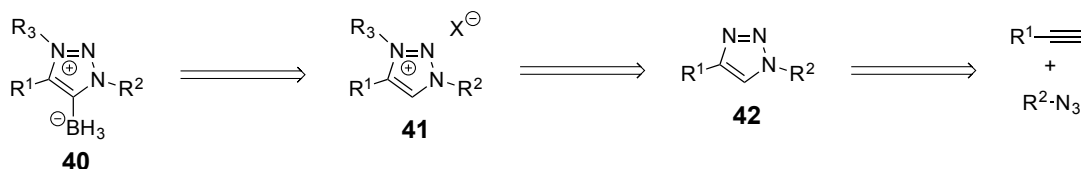
posteriormente obtidos. Espera-se que a maior capacidade doadora- σ dos MIC como ligantes auxiliares resulte numa maior força de ligação C-B e, por sua vez, reduza a estabilidade da ligação B-H. Juntos, isso resultaria em um equivalente de hidreto neutro mais reativo e robusto.

2.2 Objetivos específicos:

- Sintetizar complexos do tipo MIC-BH₃ inéditos;
- Avaliar o uso destes complexos em reações de redução de aldeídos e cetonas, e em reações de hidroboração;
- Sintetizar complexos quirais do tipo MIC-borano para aplicação em reações assimétricas.

3 PROPOSTA DE TRABALHO

A parte inicial deste trabalho consiste na obtenção dos complexos MICs-BH₃ do tipo **40**, de acordo com a análise retrossintética apresentada no Esquema 48. Estes complexos podem ser sintetizados a partir de sais 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos do tipo **41** pelo uso de base forte com uma fonte de borano. Estes sais, por sua vez, podem ser obtidos a partir da *N*-alquilação dos triazóis do tipo **42**, os quais podem ser preparados via reação “click” entre alcinos e azidas quirais ou não quirais.



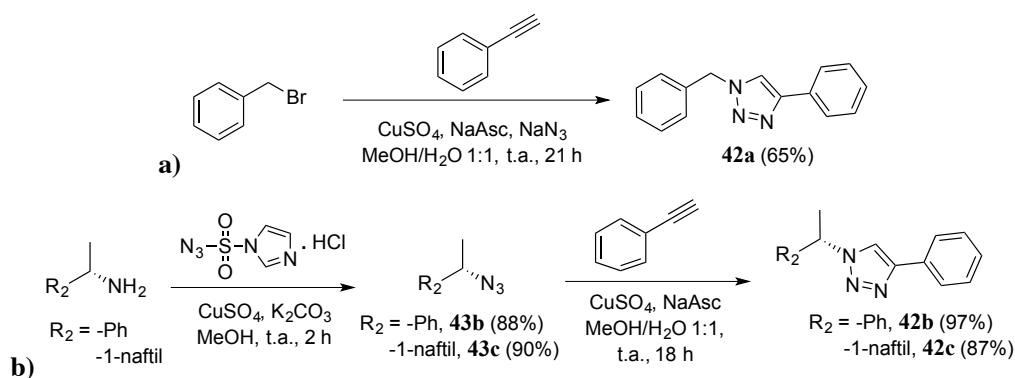
Esquema 48 – Análise retrossintética para a obtenção dos sais triazólicos.

Uma vez sintetizados os complexos MICs-BH₃ do tipo **40**, a etapa seguinte consiste na avaliação destes em reações de redução de compostos carbonílicos e em reações de hidroboração.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síntese dos sais triazólicos

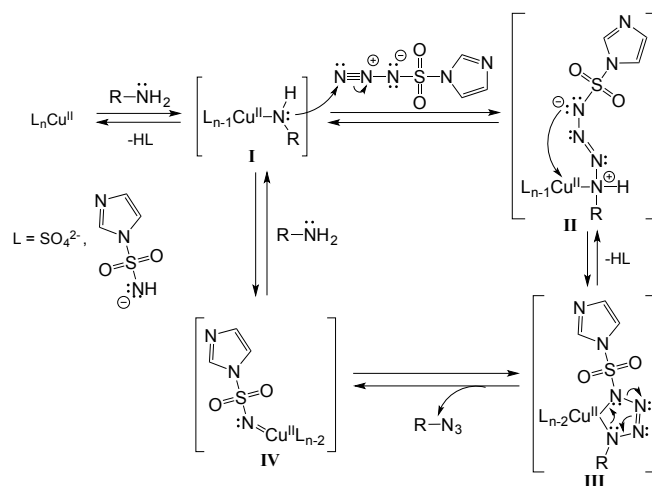
A primeira etapa do trabalho consistiu na síntese dos triazóis **42a-c**, 1,4-dissubstituídos (Esquema 49). Estes foram obtidos através da reação de ciclização de Huisgen catalisada por Cu(I) entre o fenilacetileno e alquil azidas (reação “click”). O triazol **42a** foi obtido em reação *one-pot* com geração *in situ* da benzilazida a partir do brometo de benzila (LADOUCCER *et al.*, 2011), seguido da reação de cicloadição. As azidas **43b** e **43c** foram obtidas a partir das aminas quirais (*S*)-(α)-metilbenzilamina ou (*S*)-1-(naftalen-1-il)etan-1-amina (GODDARD-BORGER & STICK, 2007), respectivamente.



Esquema 49 - Síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.

O uso de reagentes transferidores de grupos diazo para a síntese de azidas a partir de aminas foi durante um bom tempo limitado ao uso de azida triflica ($\text{N}_3\text{SO}_2\text{CF}_3$). Devido à alta reatividade desta e ao perigo de manuseá-la, uma alternativa foi encontrada empregando-se a imidazol-1-sulfonilazida que, além de ser mais estável que a azida triflica, possui reatividade semelhante a esta (GODDARD-BORGER & STICK, 2007). O mecanismo da conversão de grupo amino a azido usando transferidores de grupos diazo é ainda desconhecido. Sabe-se que sulfato de cobre (CuSO_4) ou outros sais de metais de transição, como por exemplo cloreto de zinco (ZnCl_2), são usados como catalisadores, acelerando a velocidade da reação. Algumas propostas mecanísticas são sugeridas (NYFFELER *et al.*, 2002; ANSELME & FISCHER, 1969; GODDARD-BORGER & STICK, 2007), mas nenhuma é muito bem aceita ou comprovada. Um mecanismo proposto usando ZnCl_2 como catalisador foi descrito por NYFFELER e colaboradores (2002) e serviu de inspiração para a proposta simplificada apresentada no Esquema 50 (pág. 104). Assim, a complexação da amina ao catalisador de Cu^{II} , sob condições

básicas, pode levar à formação de **I**. Devido ao caráter eletrofílico do N terminal da imidazol-1-sulfonilazida, ocorre o ataque nucleofílico da amina **I** ao transferidor de grupo diazo, seguido de formação de nova complexação N-Cu e desprotonação, formando o tetrazeno estabilizado por Cu^{II}, **III**. A quebra de **III**, possivelmente via retro-cicloadição dipolar [3 + 2], levaria à formação do produto com o grupo azido e o complexo cobre-imido-imidazol-1-sulfonila **IV**. Este complexo poderia estar em equilíbrio com **I**, e a partir daí reiniciar o ciclo catalítico.

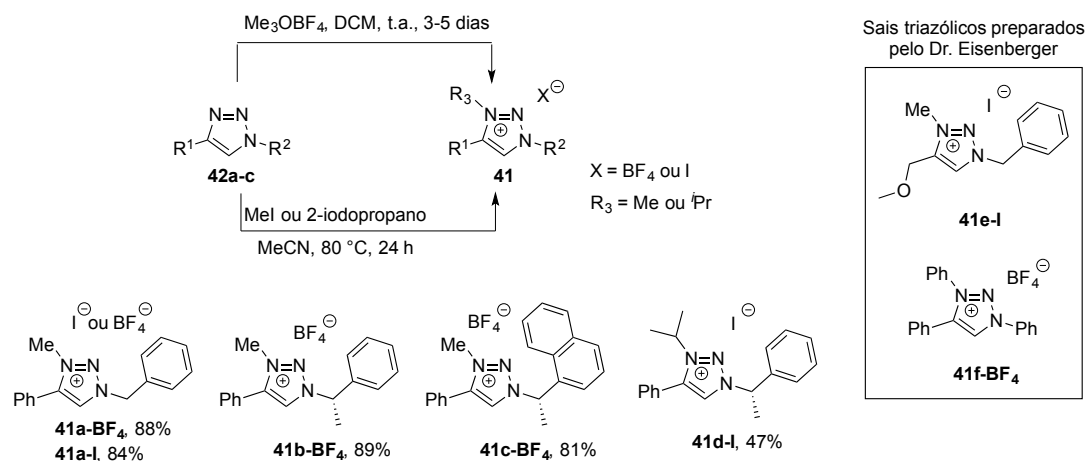


Esquema 50 - Proposta do mecanismo da reação de conversão de amina a azida usando reagente diazo-transferidor catalisada por Cu^{II}.

O uso dessa reação neste trabalho levou à obtenção do (*S*)-(1-azidoetil)benzeno (**43b**) e do (*S*)-1-(1-azidoetil)naftaleno (**43c**) com 88% e 90% de rendimento, respectivamente (Esquema 49 pág. 103). Os seus derivados triazólicos, o (*S*)-4-fenil-1-(1-feniletil)-1*H*-1,2,3-triazol **42b** e o (*S*)-1-(1-(naftalen-1-il)etil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol **42c** foram obtidos em rendimentos iguais a 97% e 87%, respectivamente, na reação “click” com fenilacetileno (mecanismo discutido no Capítulo 1, pág. 28-29). O 1-benzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol **42a**, que foi obtido em duas etapas sequenciais no mesmo balão de reação (procedimento *one pot*), foi obtido com 65% de rendimento. Apesar do modo de obtenção do triazol via *one-pot* ser mais seguro e mais rápido, por evitar o tempo gasto com a purificação da azida orgânica, o rendimento global para a síntese do triazol é menor.

Uma vez obtidos os triazóis, a etapa seguinte consistiu na obtenção dos sais triazólicos **41a-BF₄**, **41a-I**, **41b-BF₄**, **41c-BF₄** e **41d-I**, que são precursores para os MICs (Esquema 51, pág. 105). Os sais triazólicos **41e-I** e **41f-BF₄** foram sintetizados e fornecidos pelo doutor Patrick

Eisenberger, do laboratório da Profa. Cathleen M. Crudden, com quem este trabalho foi executado em colaboração. As sínteses destes sais, em específico, não estão descritas neste trabalho, embora estejam descritas no artigo publicado (FREITAS *et al.*, 2013).

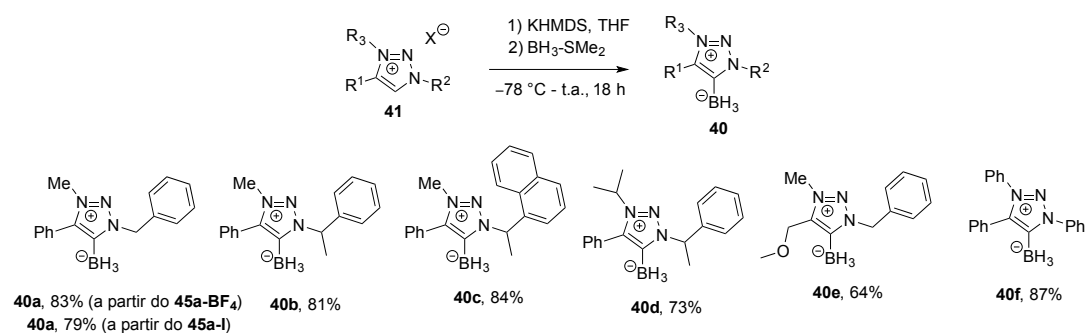


Esquema 51 - Obtenção dos sais triazólicos **41**.

A alquilação dos triazóis **41a-c** usando excesso do sal de Meerwein (MeO_3BF_4) à temperatura ambiente resultou na obtenção dos correspondentes sais tetrafluoroborato de 1,2,3-triazol *N*-3-metilados, com rendimentos entre 80-90%. A alquilação de triazóis é usualmente regioselectiva, na posição *N*-3, e isso pode ser comprovado por experimentos de HMBC (como apresentado nos espectros de **40b** e **40e**, Figuras 28 e 38, Anexo III), NOE (*nuclear Overhauser experiments*) (MATHEW *et al.*, 2008; BOUFFARD *et al.* 2011) ou por cristalografia de raios-X (como será mostrado adiante para **40a**, **40b**, **40d** e **40f**, pág. 108). Alternativamente, outro procedimento de alquilação mais barato foi investigado, como a alquilação promovida por haletos de alquila (MeI ou 2-iodopropano). A reação de **41a** com MeI em MeCN necessitou de condição um pouco mais drástica para levar à formação do produto **41a-I** em bom rendimento (84%), como aquecimento da mistura de reação a 80 °C. A alquilação de **41d** com o 2-iodopropano foi ainda mais difícil porque se trata de um haleto de alquila secundário, sendo assim um substrato menos reativo do que o MeI para reações do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$. Mesmo sob condições mais drásticas de aquecimento e maiores tempos de reação, o sal triazólico **41d-I** foi obtido em baixos rendimentos: aproximadamente 20% de rendimento em cada etapa, e após três ciclos de recuperação do material de partida e preparo de nova reação, o produto **41d-I** foi obtido com um total de apenas 47% de rendimento.

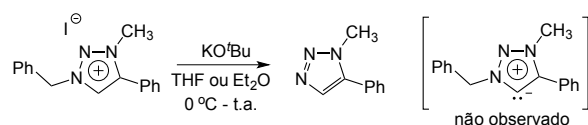
4.2 Síntese *one-pot* dos MIC-BH₃ com base forte

Com um número razoável de sais 1,2,3-triazólicos sintetizados, a etapa seguinte consistiu na síntese dos complexos MIC-BH₃ **40a-f** (Esquema 52). Optou-se por fazer a síntese *one-pot* destes complexos, sem isolar o carbeno mesoiônico livre, pois, como citado anteriormente, 1,2,3-triazol-5-ilidenos *N*-alquilados de pequeno impedimento estérico são conhecidos por sofrerem uma série de reações de decomposição no estado livre (BOUFFARD *et al.*, 2011; GUIADO-BARRIOS *et al.*, 2010). Assim, optou-se por gerar o carbeno do tipo triazolilideno pela desprotonação do anel triazólico usando KHMDS como base, seguido da adição de uma fonte de borano, o BH₃-SMe₂ (Esquema 52). A estereoquímica dos produtos será discutida mais adiante.



Esquema 52 - Síntese dos complexos MIC-BH₃ **40a-f**.

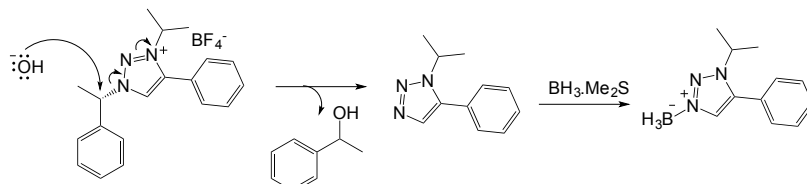
O sucesso do uso de base volumosa como KHMDS (bis(trimetilsilil)amideto de potássio) foi previamente demonstrado nas sínteses *one-pot* de NHC-boranos (LINDSAY & McARTHUR, 2010). Essa reação deve ser realizada a baixa temperatura e com rigorosa exclusão de umidade para evitar a decomposição do MIC nas condições de reação (Esquema 53) (BOUFFARD *et al.*, 2011) ou através de um processo de “auto-canibalização” (Esquema 32, pág. 91) (GUIADO-BARRIOS *et al.*, 2010).



Esquema 53 - Degradação do MIC durante tentativa de obtenção do MIC livre.

A fim de se evitar o isolamento do carbeno livre, a adição de base ao sal triazólico foi seguida pela adição imediata do borano, ainda a baixa temperatura (5 a 20 min após a adição de base, a -78 °C), permitindo, em seguida, o aumento gradual da temperatura, até alcançar a temperatura ambiente. Os complexos MIC-BH₃ foram obtidos, de uma maneira geral, em bons

rendimentos (64-87%). Na única vez em que o frasco de reação não estava completamente seco, houve a formação de um sub-produto resultante da degradação do sal triazólico devido ao ataque nucleofílico de íons hidróxido (gerados a partir da reação do KHMDS com a água) ao carbono benzílico, levando à formação de um álcool benzílico e quebra da ligação C-N (Esquema 54).



Esquema 54 - Degradação do sal triazólico quando água estava presente no meio de reação.

A grande maioria das purificações foi realizada por filtração em sílica gel e eluição com DCM. Apenas o produto **40a** não se mostrou muito estável frente à sílica, e por isso foi purificado com coluna de alumina básica seguida de recristalização. Todos os complexos MIC- BH_3 são estáveis à temperatura ambiente por pelo menos um mês, e são sólidos cristalinos, exceto o composto **40e**, que era um material ceroso incolor. O menor rendimento obtido para o complexo menos estericamente impedido **40e** pode ser atribuído à decomposição de parte deste antes da coordenação ao boro ou devido à baixa solubilidade do sal **41e-I** em THF, quando comparado aos demais sais triazólicos.

Os sinais de deslocamento químico de **40a-f** nos espectros de RMN de ^{11}B apareceram na faixa típica relatada para complexos tetracoordenados do tipo NHC-BH_3 , como quartetos entre δ -34,9 e -36,7 ppm, com $J_{\text{B-H}}$ variando entre 85,3 e 87,2 Hz (BRAHMI *et al.*, 2010; LINDSAY & McARTHUR, 2010; CURRAN *et al.*, 2011). O núcleo do átomo de boro do MIC- BH_3 tipicamente ressona como um quarteto na proporção de 1:3:3:1 devido ao acoplamento com três prótons equivalentes com $J_{\text{B-H}}$ na faixa de 80-90 Hz (CURRAN *et al.*, 2011). Por exemplo, o sinal de RMN de ^{11}B de **40a** apareceu como um quarteto a $\delta_{\text{B}} = -36,1$ ($^1J_{\text{B-H}} = 85,9$ Hz). A ressonância dos hidrogênios do MIC- BH_3 **40a** resulta em um quarteto largo característico, de proporção 1:1:1:1, que pode ser explicado pelo número de spin de ^{11}B , que é $3/2$ (isto é, $2nI + 1 = 2 \times 1 \times 3/2 + 1 = 4$) e pelo momento elétrico quadrupolo de ^{11}B (CURRAN *et al.*, 2011). O valor de deslocamento químico do sinal dos hidrogênios ligados ao boro de **40a** é deslocado para a direita ($\delta_{\text{H}} = 1,22$; q , $^1J_{\text{B,H}} = 86,5$ Hz) quando comparado ao $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ ($\delta_{\text{H}} = 1,50$; q , $^1J_{\text{B,H}} = 104$ Hz) (SDBS No.: 17159). Essa observação é explicada pelo aumento da blindagem

devido à natureza mais rica na doação de elétrons do MIC ao boro (maior efeito doador σ). Em todos os complexos MIC-BH₃, o sinal de ressonância do C-carbênico não foi observado nos espectros de ¹³C devido ao efeito quadrupolar alargador resultante da sua coordenação ao átomo de boro (CURRAN *et al.*, 2011). Todos os dados de RMN são consistentes com as estruturas propostas para os complexos MIC-BH₃. Para elucidar inequivocamente a estrutura e confirmar a presença da ligação C-5 com o B, cristais de **40a**, **40b**, **40d** e **40f** foram obtidos pela difusão de hexano em uma solução concentrada do MIC-BH₃ em DCM puro ou em solução de DCM com gotas de MeOH. As suas estruturas foram determinadas por cristalografia de raios-X (Figura 45).

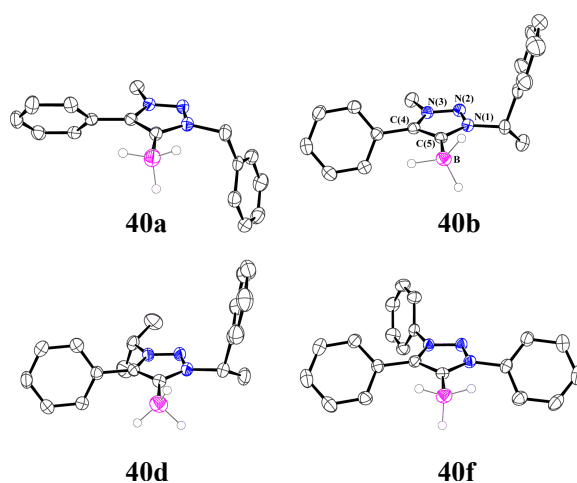


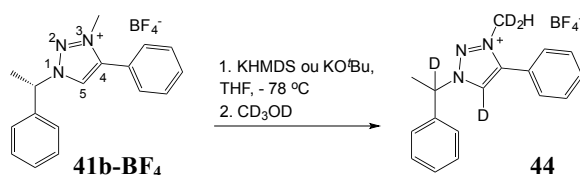
Figura 45 - ORTEP 3 (*Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations*) representação das estruturas de raios-X de cristais únicos de **40a**, **40b**, **40d** e **40f**. As estruturas de **40b** e **40d** foram refinadas sem confirmar a estereoquímica absoluta e assim a representação do enantiômero-(*S*) é arbitrária. Os elipsóides são plotados a 50% de ocupância e as ligações C-H foram omitidas para maior clareza. Os átomos de nitrogênio estão representados em azul, os de boro em rosa e os de carbono em cinza. Distâncias de ligação [Å] e ângulos de ligação [°] selecionados: **40a**: C(5)-B 1,606(2), N(1)-C(5) 1,3696(17), C(4)-C(5) 1,3940(18), N(1)-C(5)-C(4) 102,03(12); **40b**: C(5)-B 1,610(3), N(1)-C(5) 1,365(2), C(4)-C(5) 1,393(2), N(1)-C(5)-C(4) 102,06(14); **40d**: C(5)-B 1,604(3), N(1)-C(5) 1,376(2), C(4)-C(5) 1,390(2), N(1)-C(5)-C(4) 101,95(14); **40f**: C(5)-B 1,600(3), N(1)-C(5) 1,369(2), C(4)-C(5) 1,396(2), N(1)-C(5)-C(4) 102,42(15).

As distâncias das ligações C(5)-B (Figura 45) são comparáveis àquelas descritas para os adutos NHC-BH₃; por exemplo: 2-borano-1,3-dimetilimidazol 1,600(4) Å (BISSINGER *et al.*,

2010) e 2-borano-1,3-dietil-4,5-dimetilimidazol 1,603(3) Å, (KUHN *et al.*, 1993). O ângulo de ligação entre N(1)-C(5)-C(4), de valor igual a 102,03(12)° em **40a** é menor se comparado ao de **41a-PF₆**, igual a 106,02(18)° (KILPIN *et al.*, 2011). Essas tendências para a geometria dos C-carbênicos são típicas para compostos de coordenação do tipo NHC ou MIC com metais de transição (ARDUENGO *et al.*, 1991; CURRAN *et al.*, 2011; KILPIN *et al.*, 2011; MATHEW *et al.*, 2008). A redução do ângulo de ligação do C-carbênico reflete no aumento do caráter *s* do C-carbênico tipicamente observado para outros carbenos singletos (MELAIMI *et al.*, 2010).

4.3 Estudos-modelo para a avaliação da possibilidade de racemização de sais triazólicos enantiomericamente puros durante a obtenção de MIC-BH₃ quiral com o uso de base forte

Uma vez que a síntese de complexos MICs-BH₃ contendo grupos quirais é objetivada, teve-se como preocupação a integridade do estereocentro quando os sais enantiomericamente puros eram expostos a bases fortes, como o KHMDS. Medidas de $[\alpha]_D^{22}$ dos complexos MIC-BH₃ **40a-f** não foram possíveis de serem obtidas, então foi proposto o experimento de marcação isotópica a partir do sal triazólico quiral enantiomericamente puro **41b-BF₄** (Esquema 55).

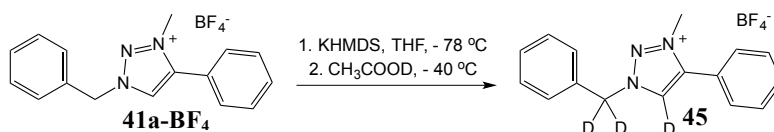


Esquema 55 - Avaliação da retenção da pureza enantiomérica usando CD₃OD.

Nesta reação, uma mistura equimolar de **41b-BF₄** e KHMDS (1 equiv.) a -78 °C foi tratada com excesso de CD₃OD (Esquema 55). Após 5 minutos de reação, foi verificada completa incorporação de deutério em C-5, como esperado, e na posição benzílica C(sp³), como pôde ser observado nos espectros de RMN de ²H, de ¹H e de ¹³C (**44**, Figuras 54, 55 e 56, Anexo III). Além disso, incorporação parcial foi observada no grupo *N*-metílico (~66%). Esses resultados mostram que o uso de bases fortes para a geração de MIC livres não é uma opção viável quando triazóis contendo hidrogênios racemizáveis são desejados. Esses mesmos resultados foram encontrados num segundo experimento, ao se usar uma base mais fraca que o KHMDS, como o KO^tBu.

Outro experimento de marcação isotópica foi realizado com o sal **41a-BF₄** que, apesar de não ser quiral, serve como um modelo mais barato para este tipo de estudo. Desta vez, usou-se CH₃COOD no lugar de CD₃OD (Esquema 56, pág. 110). O motivo da troca foi que na presença

de KHMDS, íons metóxidos eram gerados, e como estes atuam como base também, eles poderiam desprotonar facilmente outros hidrogênios, como os benzílicos e metilênicos. No caso do ácido acético deuterado ($pK_a = 4,75$), a base conjugada gerada é bem mais fraca, o que reduziria a desprotonação destes hidrogênios. Neste experimento, uma mistura equimolar de **41a-BF₄** e KHMDS (1 equiv.) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi tratada com excesso de CH₃COOD. Após uma hora de reação, nenhuma incorporação de deutério foi observada. Provavelmente, o KHMDS foi todo consumido pelo CH₃COOD. No entanto, outro experimento foi realizado (Esquema 56), onde a adição de excesso de CH₃COOD ocorreu apenas quando o sistema atingiu uma temperatura de $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Neste caso, quase completa incorporação de deutério em C-5 e na posição benzílica foram observados (**45**, Figuras 57, 58 e 59, Anexo III). Dessa maneira, os resultados destes estudos sugerem, por analogia aos modelos experimentais, que o uso de bases fortes com sais triazólicos quirais contendo hidrogênios racemizáveis tais como **41b-BF₄**, **41c-BF₄** e **41d-I** poderiam levar à perda parcial ou total da pureza enantiomérica destes.



Esquema 56 - Avaliação da marcação isotópica num modelo não quiral usando CH₃COOD.

Os valores de pK_a de compostos que apresentam certo grau de similaridade aos modelos experimentais, tais como **46** (ZHANG *et al.*, 1993), **47** (MASSEY *et al.*, 2012) (Figura 46), sugerem a facilidade de se remover tanto um próton triazólico quanto um benzílico pela base KHMDS (FRASER *et al.*, 1985), ainda que os solventes sejam diferentes.

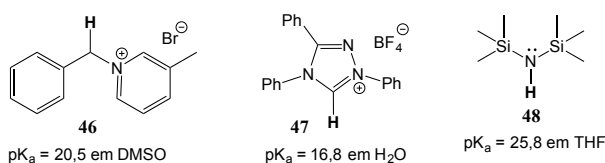


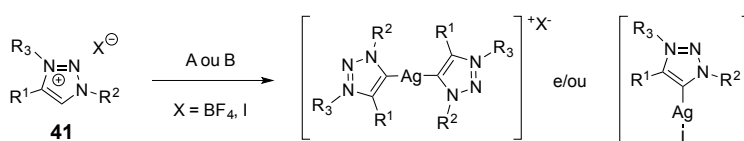
Figura 46 – Valores de pK_a de alguns compostos que apresentam certo grau de similaridade com os modelos experimentais.

4.4 Síntese dos MIC-BH₃ via transmetalração de Ag-MIC

Devido à possível perda da pureza enantiomérica durante a síntese dos adutos MIC-BH₃ com o uso de base forte, optou-se por uma metodologia alternativa de síntese, via transmetalração de complexos de prata com MIC. A transmetalração entre complexos do tipo Ag-NHC ou Ag-

MIC é muito empregada na síntese de complexos de metais de transição como Ru, Rh, Pd e Ir (GARRISON & YOUNGS, 2005; LIN & VASAN, 2007; KESKE *et al.*, 2012, MATHEW *et al.*, 2008; MORMUL *et al.*, 2013). A ativação da ligação C-H promovida por Ag₂O tem grandes vantagens como: a) pode ser conduzida na presença de ar, apesar de que deve ser protegida da luz; b) o pré-tratamento de solventes é dispensável; c) o Ag₂O promove um meio levemente básico, o que minimiza problemas de desprotonação de outros hidrogênios ácidos (LIN & VASAN, 2007).

Dentre os diversos métodos de preparar complexos do tipo Ag-MIC, dois métodos diferentes foram testados (métodos A ou B, Esquema 57), a partir dos sais triazólicos **41a-BF₄**, **41a-I**, **41b-BF₄**, **41c-BF₄**, **41d-I** e **41e-I**. A escolha do método A (CANSECO-GONZALES *et al.*, 2012) se deu pela maior simplicidade e menor tempo de reação, enquanto o método B (KESKE *et al.*, 2012) foi escolhido porque já era uma metodologia em uso no laboratório da Profa. Cathleen M. Crudden.



A) Ag₂O, DCM, t.a., 3 h; B) Ag₂O, KBr, MeCN, t.a., 3 dias.

Esquema 57 - Síntese dos complexos Ag-MIC.

Os dois métodos testados para a síntese de Ag-MICs levaram ao consumo total do material de partida, uma vez que pelo espectro de RMN de ¹H já não se via mais o sinal referente ao hidrogênio H-5 do anel triazólico (δ ¹H ~ 9 ppm) (Figuras 42, 44, 46, 48, 50 e 52, Anexo III). Uma vez que os complexos do tipo Ag-MIC são sensíveis à luz e se decompõem com facilidade, a caracterização destes só foi realizada por RMN de ¹H e de ¹³C RMN e por espectrometria de massas de alta resolução. Uma vez que a natureza do complexo formado depende muito dos contra-íons dos sais, da fonte de prata e condições de reação, da temperatura e concentração (GARRISON & YOUNGS, 2005; LIN & VASAN, 2007; SU *et al.*, 2012), a proposta das estruturas de monômeros ou dímeros para a série de complexos **49** foi baseada nos dados obtidos a partir da análise dos espectros de massas de alta resolução (Figura 47, pág. 112). Mais uma vez a estereoquímica dos produtos foi omitida por razões que serão discutidas adiante.

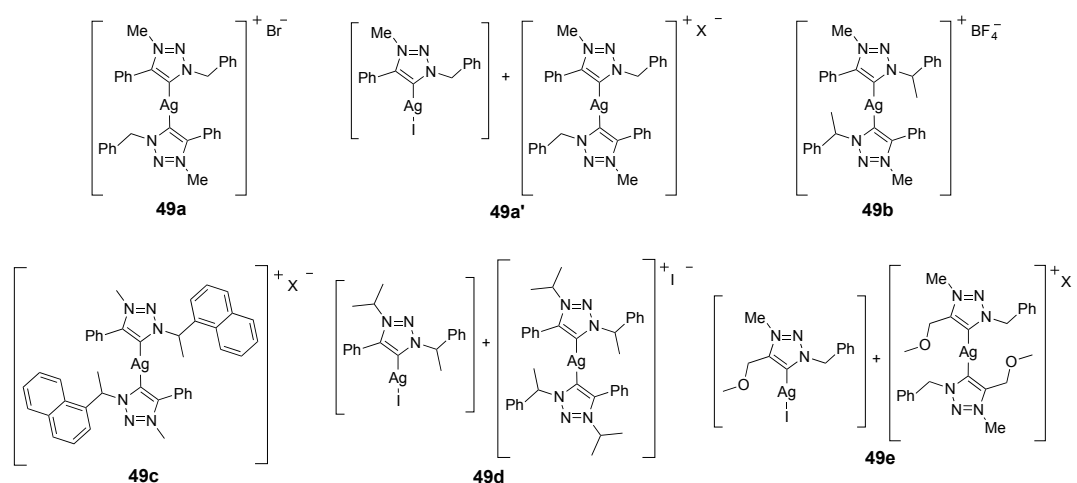
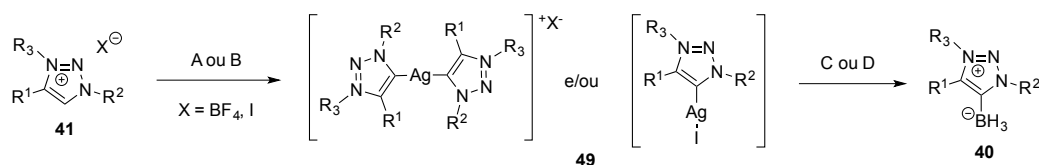
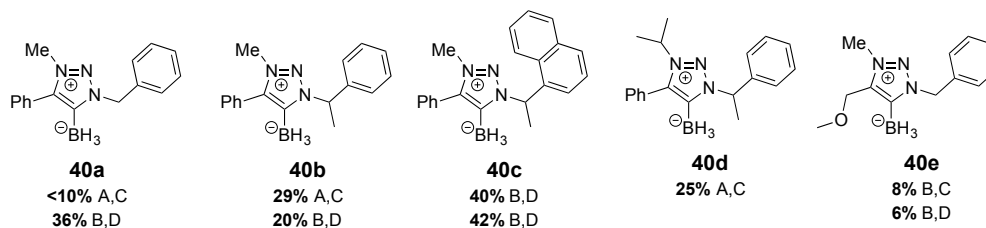


Figura 47 - Estruturas propostas para os complexos do tipo Ag-MIC baseado nos dados de espectrometria de massas de alta resolução.

A etapa de transmetalção (métodos C ou D, Esquema 58) foi realizada imediatamente após a obtenção dos complexos Ag-MIC, e esta foi alcançada pela adição de $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ à solução do complexo Ag-MIC em THF ou 1,2-dicloroetano.



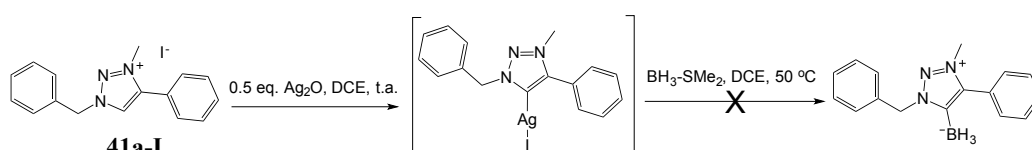
A) Ag_2O , DCM, t.a., 3 h; B) Ag_2O , KBr, MeCN, t.a., 3 dias; C) $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$, THF, t.a., 3-5 dias; D) $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$, 1,2-dicloroetano, 50 °C, 24 h.



Esquema 58 - Síntese dos complexos MIC- BH_3 via transmetalção de Ag-MIC (os rendimentos destacados representam os rendimentos das duas etapas sequenciais).

O tempo de reação inicial variou de 3 a 5 dias, à temperatura ambiente, quando o solvente era o THF (método C), no entanto os rendimentos eram muito baixos (de 8 a 29% de rendimento). Uma pequena melhora dos rendimentos foi obtida usando 1,2-dicloroetano como solvente, e aquecendo a reação a 50 °C, por 24 h (método D). Apesar das condições de reação

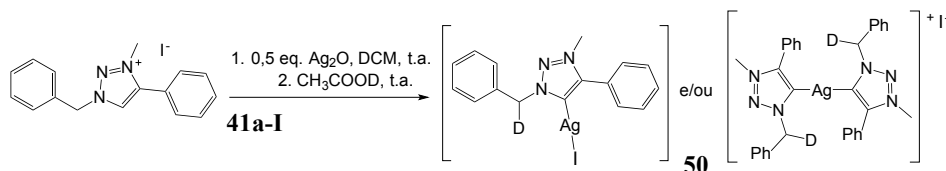
não terem sido otimizadas, esses primeiros resultados já são promissores, uma vez que a transmetalção de Ag-NHC ou Ag-MIC com hidroboranos não foi ainda descrita na literatura. Uma hipótese para explicar os baixos rendimentos da obtenção dos complexos MIC-BH₃ é que durante a etapa de elaboração dos complexos do tipo Ag-MIC, parte destes sofrem degradação, por mais cuidado que se tenha ao tentar proteger a amostra de luz e ao remover o solvente da primeira reação usando aquecimento brando. Pensou-se então na tentativa de obtenção deste complexo via procedimento *one-pot* (Esquema 59), sem o isolamento do Ag-MIC. No entanto, nem traços do produto foram obtidos, mesmo após três dias de reação.



Esquema 59 - Tentativa de síntese dos complexos MIC-BH₃ *one-pot*, via transmetalção.

4.5 Estudo-modelo para a avaliação da possibilidade de racemização de sais triazólicos enantiomericamente puros durante a obtenção de complexos Ag-MIC

Para avaliar se poderia ocorrer a desprotonação de hidrogênios benzílicos dos sais triazólicos durante a síntese dos Ag-MIC, por analogia ao estudo anterior, foi proposto um experimento com o sal triazólico não quiral **41a-I** e CH₃COOD (Esquema 60).



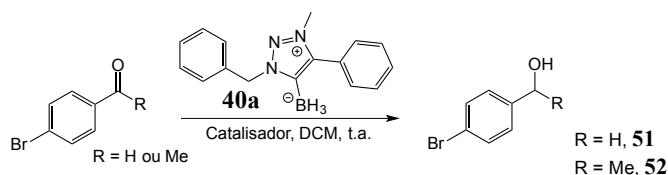
Esquema 60 - Avaliação da desprotonação de hidrogênios benzílicos na obtenção do Ag-MIC.

Neste experimento, inicialmente o complexo Ag-MIC foi preparado, seguido da adição do CH₃COOD. A análise do espectro de RMN de ²H de **50** (Figura 60, Anexo III) revelou incorporação de deutério no carbono benzílico, o que mostra que o meio de reação contendo óxido de prata foi básico o suficiente para promover a desprotonação do carbono benzílico. O meio se torna básico devido ao intermediário AgOH formado nessas reações com Ag₂O (MONNEY *et al.* 2012). Concluindo, este modelo experimental sugere que durante a síntese de complexos Ag-MIC usando Ag₂O e os sais triazólicos quirais **41b-BF₄**, **41c-BF₄** ou **41d-I**, possa ocorrer a desprotonação da posição benzílica e consequentemente perda da informação de quiralidade.

4.6 Avaliação da reatividade dos MIC-boranos

Uma vez obtida uma série de complexos MIC-BH₃ (**40a-f**, pág. 106), a etapa seguinte foi avaliar a aplicação destes em reações de redução de compostos carbonílicos e reações de hidroboração. O complexo **40a** foi sintetizado em escala maior (1g) para ser objeto de estudo nas reações descritas a seguir. Primeiramente, avaliou-se a reatividade de **40a** para a redução da carbonila da 4-bromoacetofenona e do 4-bromobenzaldeído (Tabela 5), empregando-se uma metodologia inspirada nos trabalhos de LINDSAY & McARTHUR (2010) e TANIGUCHI & CURRAN (2012).

Tabela 5 - Redução da 4-bromoacetofenona e do 4-bromo-benzaldeído com o MIC-borano **40a**.



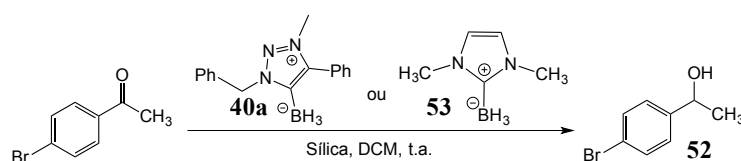
Reações	R	Relação 40a:substrato	Catalisador ^a	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b	40a recuperado (%) ^c
1	Me	1:1	-	24	-	-
2	H	1:1	-	24	-	-
3	Me	1:1	Sc(OTf) ₃	3	93 (89)	53
4	H	1:1	Sc(OTf) ₃	1	99 (89)	49
5	H	1:2	Sc(OTf) ₃	3	83 (80)	33
6	H	1:3	Sc(OTf) ₃	3	98 (94)	0
7	Me	1:1	Sílica	3	98 (85)	47
8	H	1:1	Sílica	3	100 (91)	45
9	H	1:2	Sílica	3	100 (91)	26
10	H	1:3	Sílica	1	90 (88)	0

^a 0,1 equiv. de Sc(OTf)₃; 520 mg de sílica; ^b Rendimento calculado com por RMN de ¹H usando hexametilbenzeno como padrão interno, rendimento do produto isolado entre parênteses; ^c Rendimento do **40a** isolado.

Consistente com os relatos da capacidade redutora dos NHC boranos (TANIGUCHI & CURRAN, 2012), nenhum dos compostos carbonílicos foi reduzido por **40a** na ausência de um catalisador. Entretanto, a redução ocorreu de forma suave após a adição de 10 mol% do ácido de Lewis Sc(OTf)₃, com alta conversão dos substratos entre 1-3 h, à temperatura ambiente. As reações ocorreram sem nenhuma precaução especial com ar ou umidade, em frascos abertos. É interessante ressaltar que no artigo original de LINDSAY & McARTHUR (2010) eles usaram quantidades equimolares de Sc(OTf)₃ para promover a redução da acetofenona.

De maneira similar, o uso da sílica como ácido também permitiu o isolamento dos álcoois benzílicos correspondentes (**51** e **52**) em altos rendimentos após 1-3 h de reação. É interessante ressaltar que, conforme mostrado nas reações 6 e 10, redução praticamente quantitativa foi observada quando uma relação de 1:3 entre borano e aldeído foi empregada, o que comprova que todos os hidretos do complexo MIC-borano são disponíveis para a redução de aldeído. Quando a relação entre borano e aldeído foi de 1:1 ou 1:2, o MIC-BH₃ **40a** foi recuperado (reações 3-5 e 7-9), o que sugere que o MIC-benziloxiborano inicialmente formado, resultado da redução do primeiro composto carbonílico, é um agente redutor mais reativo do que o MIC-BH₃ **40a**.

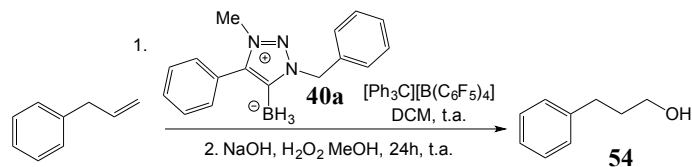
A fim de comparar o poder redutor de **40a** na presença de sílica diretamente com os resultados previamente descritos por TANIGUCHI & CURRAN (2012) usando o NHC-borano derivado do 1,3-dimetilimidazol-2-ilideno, os complexos **40a** e 1,3-dimetilimidazol-2-ilideno borano **53** reagiram paralelamente com a 4-bromoacetofenona usando quantidades idênticas de sílica (Esquema 61).



Esquema 61 – Comparação da reatividade do MIC-BH₃ **40a** com o NHC-BH₃ **53**.

Após 3 h de reação à temperatura ambiente, usando uma relação de borano:cetona de 1:3, **40a** forneceu o produto com rendimento de 71%, enquanto **53** com 62% (calculado por RMN de ¹H usando hexametilbenzeno como padrão interno). Dessa maneira, fica demonstrado que maior rendimento é obtido com o complexo MIC-BH₃ **40a**, ainda que ele seja mais impedido estericamente do que **53**. Além disso, o complexo **40a** que não reage pode ser recuperado da mistura de reação após purificação em coluna de sílica gel, eluída com DCM.

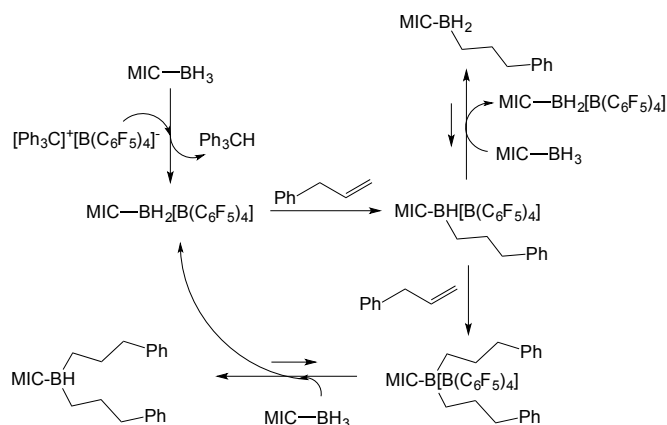
A utilização do MIC-borano **40a** também foi testada para reações de hidroboração com o alilbenzeno (Tabela 6, pág. 116). Como já foi discutido por PROKOFJEVS e colaboradores (2012), para que a hidroboração ocorra, é necessário que o NHC-BH₃ reaja com um eletrófilo forte tal como o Tf₂NH ou o sal de tritila [Ph₃C][[(C₆F₅)₄] para levar à formação *in situ* de íon NHC-borênio, que é isoeletrônico a um “borano livre”, conseguindo assim promover reações de hidroboração. De maneira análoga, planejou-se a hidroboração do alilbenzeno com o MIC-BH₃ **40a**, catalisada pelo sal de tritila [Ph₃C][[(C₆F₅)₄] (Tabela 6, pág. 116).

Tabela 6 - Reação de hidroboração/oxidação do alilbenzeno.

Reações	Catalisador (mol %)	Tempo (h)	Rendimento ^a (%)
1	6 + 6 ^b	20 + 4	61 (60)
2	10	24	80 (77)
3	15	5	74 (70)

^a Rendimento calculado por RMN usando hexametilbenzeno como padrão interno, rendimento do produto isolado entre parênteses; ^b A segunda adição de $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ ocorreu após 20 h de reação, e a reação durou mais 4 h.

A hidroboração ocorreu de forma suave à temperatura ambiente para fornecer exclusivamente o produto linear, após oxidação do organoborano ao álcool **54**. De acordo com os resultados apresentados na Tabela 6, a reação ocorreu mais rapidamente com uma quantidade maior de catalisador (15 mol%, reação 3). No entanto, o rendimento do álcool neste caso foi levemente inferior ao da reação utilizando 10 mol% de catalisador (reação 2). Pode ter havido alguma pequena diferença durante o processo de oxidação, uma vez que a etapa de oxidação só era realizada após completo desaparecimento do quarteto do MIC-BH_3 no espectro de RMN de ^{11}B . Um mecanismo proposto para esta reação de hidroboração está representado no Esquema 62, que foi baseado no mecanismo de PROKOFJEVS e colaboradores (2012).

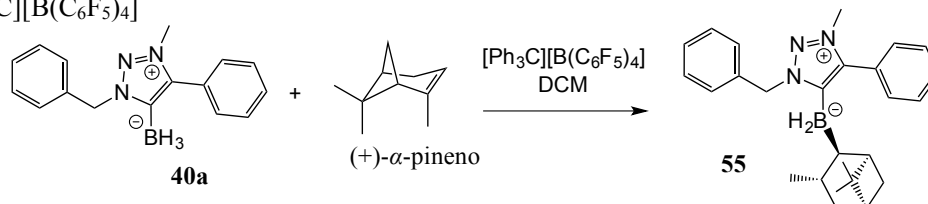


Esquema 62 – Proposta mecanística para a hidroboração do alilbenzeno com o MIC-BH_3 **40a** catalisada por $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$.

4.7 Tentativa de obtenção de outro tipo de complexo MIC-borano quiral

Conforme os resultados apresentados até agora, a obtenção de complexos MIC-borano quirais a partir de sais triazólicos contendo hidrogênio racemizável tais como **41b-BF₄**, **41c-BF₄** e **41d-I** parece ser um grande desafio. Dessa maneira, outra estratégia de síntese foi planejada, partindo-se do complexo MIC-BH₃ **40a**, não quiral. Essa estratégia consistiu na obtenção do complexo MIC-organoborano quiral **55** (MIC-BH₂Ipc, Ipc = isopinocanfeila) por meio da hidroboração de **40a** com uma olefina quiral, o (+)- α -pineno (Tabela 7). Um complexo do tipo NHC-BH₂Ipc descrito na literatura foi obtido a partir da reação de um NHC livre (o 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno) com o complexo comercialmente disponível (*S*)-alpino boramina (BRHAMI *et al.*, 2010). Uma vez que o isolamento de um MIC livre é difícil (pág. 91 e 106, BOUFFARD *et al.* 2011; GUIADO-BARRIOS *et al.*, 2010), essa estratégia mostrada na literatura parece mais difícil e portanto a síntese do complexo quiral MIC-BH₂Ipc foi testada via reação de hidroboração, em quatro condições diferentes (Tabela 7).

Tabela 7 - Reações de hidroboração do (+)- α -pineno com o MIC-BH₃ **40a**, catalisada por [Ph₃C][B(C₆F₅)₄]



Reações	Proporção dos reagentes MIC-BH ₃ : (+)- α -pineno : [Ph ₃ C][B(C ₆ F ₅) ₄]	Tempo de reação
1	1,0 : 1,0 : 0,10	Incompleta em 2 semanas
2	1,0 : 2,0 : 0,10	Incompleta em 2 semanas
3	1,0 : 3,5 : 0,15	20 h, com formação de sub-produto
4	1,0 : 5,0 : 0,15	~ 6 h, sem formação de sub-produto

De acordo com os dados da Tabela 7, quanto maior a quantidade de catalisador e olefina, maior a velocidade da reação. O progresso da reação foi monitorado pelos espectros de RMN de ¹¹B. À medida que o quarteto de **40a** em $\delta_B = -36,1$ ppm ia desaparecendo, um tripleto em $\delta_B = -21$ ppm ia surgindo (provavelmente o produto) (Figuras 48-50, pág. 118). Curiosamente, quando a reação se tornava muito longa, um subproduto com um sinal a $\delta_B = -24$ ppm ia sendo formado. O simpleto fino em $\delta = -17$ ppm corresponde ao íon [B(C₆F₅)₄]⁻ (DE VRIES & VEDEJS, 2007).

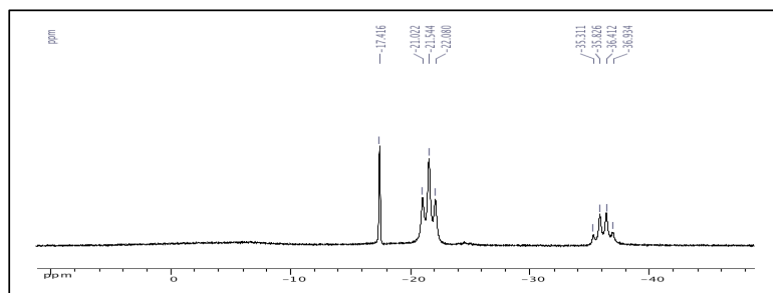


Figura 48 - Condição 3, após 4 h de reação.

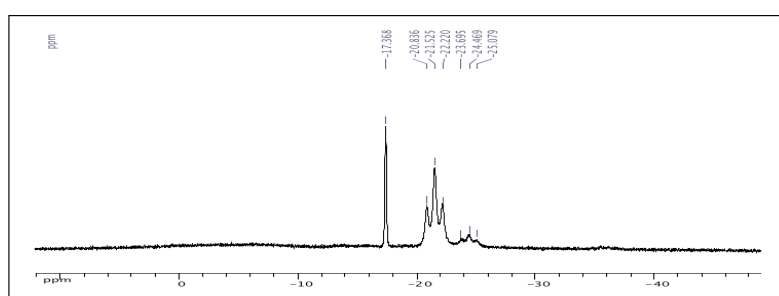


Figura 49 - Condição 3, após 28 h de reação.

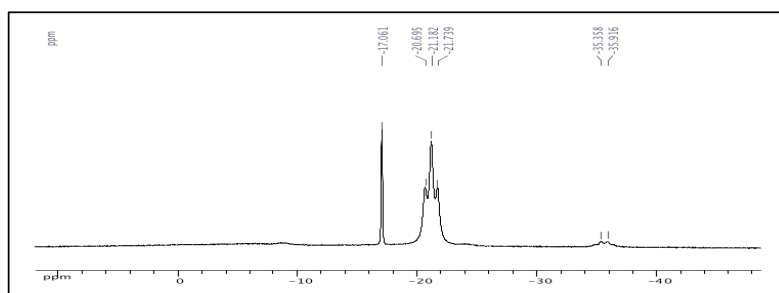


Figura 50 - Condição 4, após 5 h de reação.

O isolamento e a purificação do produto e sub-produto de hidroboração do α -pineno não foram conseguidos devido à instabilidade do derivado formado. Cristais foram obtidos por recristalização em glovebox, mas não estavam puros e não foram adequados para cristalografia de raios-X. Tentativas de purificação em coluna de sílica ou alumina exposta ao ar levaram à degradação do produto.

4.8 Estudos visando à síntese de triazóis quirais sem hidrogênios epimerizáveis em meio básico

Como demonstrado no tópico anterior, mais uma vez a estratégia de síntese de um

complexo MIC-borano quiral falhou. Diante das dificuldades relacionadas tanto à falta de estabilidade do complexo formado (como exemplo o **55**, pág. 117) quanto à possível perda da pureza enantiomérica dos sais triazólicos **41b-BF₄**, **41c-BF₄** e **41d-I** com o uso de meio básico, outra estratégia de síntese foi pensada buscando-se obter um produto estável e sem nenhum hidrogênio passível de ser racemizado em condições básicas. Dessa maneira, planejou-se a síntese dos triazóis quirais **56**, **57** e **58**, contendo o esqueleto 1,1'-binaftila (Figura 51). Vários derivados de compostos binaftalênicos dissimétricos são utilizados na síntese de ligantes opticamente ativos e são muito empregados em catálise enantiosseletiva (VELDHUIZEN *et al.*, 2002; dos SANTOS *et al.*, 2007). Esses triazóis, por sua vez, poderiam ser precursores de sais triazólicos que, em presença de meio básico e BH₃-SMe₂, levariam à obtenção dos MIC-BH₃ quirais correspondentes, sem o comprometimento da pureza enantiomérica.

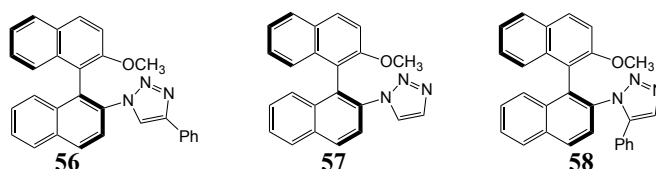
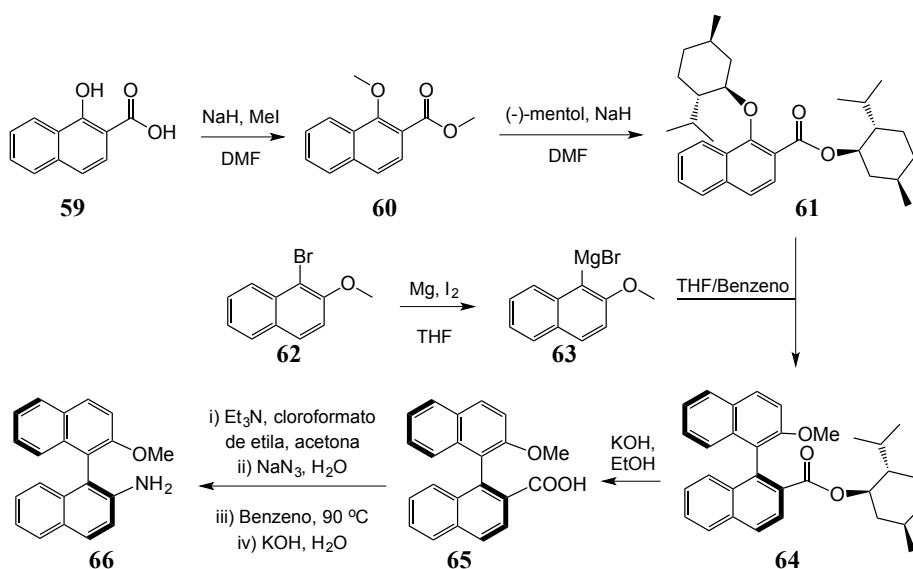


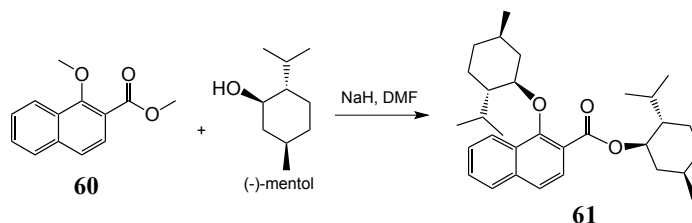
Figura 51 - Triazóis quirais propostos para a síntese de MIC-BH₃ quirais.

Dessa maneira, a primeira parte da rota consistiu na obtenção do (*aS*)-2-amino-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno **66** (Esquema 63) a partir de procedimentos da literatura (VELDHUIZEN *et al.*, 2002).



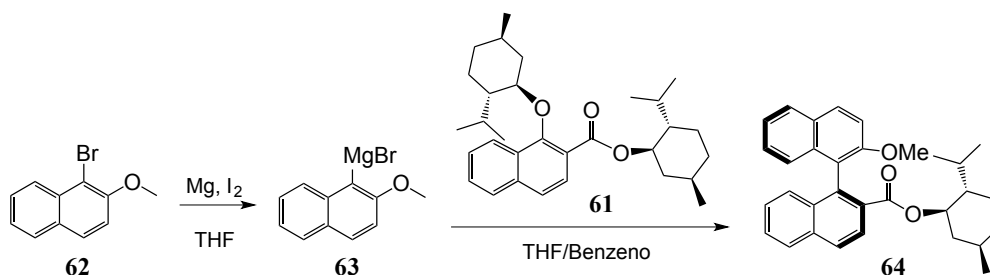
Esquema 63 - Rota de obtenção do (*aS*)-2-amino-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno.

A primeira reação da rota consistiu no acoplamento do (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentol com o 1-metoxi-2-naftoato de metila **60**, de forma a se obter o composto quiral **61** (Esquema 64).



Esquema 64 - Obtenção do 1-(-)-mentiloxi-2-naftoato de (-)-mentila.

O alcóxido derivado do mentol gerado *in situ* com o uso do hidreto de sódio levou não apenas à reação de transesterificação, mas também a uma reação do tipo S_NAr com liberação do grupo metoxila. O produto quiral **61** foi obtido com 64% de rendimento. A importância de se obter **61** foi pelo fato deste produto promover uma indução assimétrica durante o acoplamento com o reagente de Grignard **63** na formação do bi-naftol **64** (Esquema 65). Essa indução assimétrica leva à formação preferencial de um dos atropisômeros, no caso, o *aS*.



Esquema 65 - Obtenção do (*aS*)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno-2-carboxilato de (-)-mentila.

A alta estereosseletividade desta reação é devido à presença de dois substituintes quirais (grupos mentila) e à formação de um intermediário contendo um anel de seis membros, onde o átomo de magnésio se coordena a um átomo de oxigênio do grupo *O*-mentila diretamente ligado ao anel aromático e ao átomo de oxigênio da carbonila (Figura 52). HATTORI e colaboradores (1993), por exemplo, conseguiram, nesta reação de acoplamento dos dois anéis naftalênicos, uma estereosseletividade de 98%.

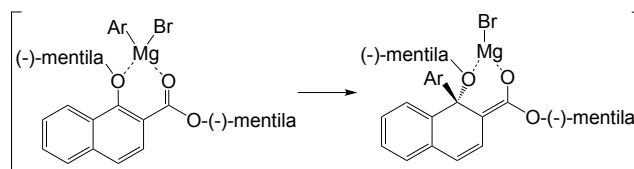
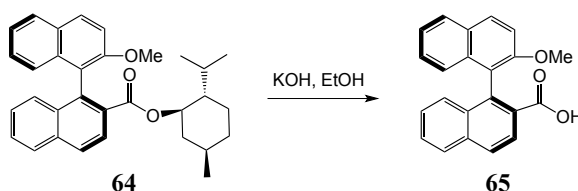


Figura 52 - Intermediários que contribuem para a alta estereosseletividade da formação do sistema binaftílico.

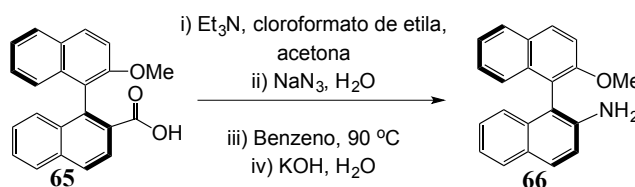
Sabe-se que a reação de um reagente de Grignard com um éster é uma das rotas clássicas para se obter um álcool terciário, mas, neste caso, o carbânion naftílico fez uma adição conjugada do tipo S_NAr , deslocando assim um grupo mentóxi, e deixando intacta a carbonila do éster. Acredita-se que o oxigênio do grupo mentoxila se liga ao magnésio do reagente de Grignard, e isso é a força motriz para torná-lo o grupo abandonador nesta reação, além de contribuir para a alta estereosseletividade deste acoplamento (HATTORI *et al.*, 1993).

A etapa seguinte consistiu na conversão do éster **64** ao ácido carboxílico **65** (Esquema 66). A hidrólise alcalina foi completada após 48 h a 85 °C, com 96% de rendimento. Alternativamente, um rendimento de 98% foi obtido após aquecimento a 95 °C, por 24 h.



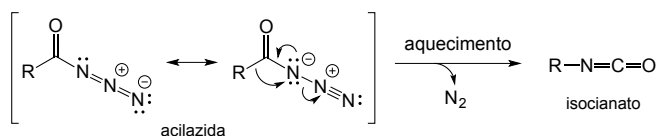
Esquema 66 - Obtenção do ácido (*aS*)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno-2-carboxílico.

Após a obtenção do derivado de ácido carboxílico **65**, este foi convertido ao (*aS*)-2-amino-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno **66** (Esquema 67), de acordo com o procedimento descrito por VELDHUIZEN e colaboradores (2002).



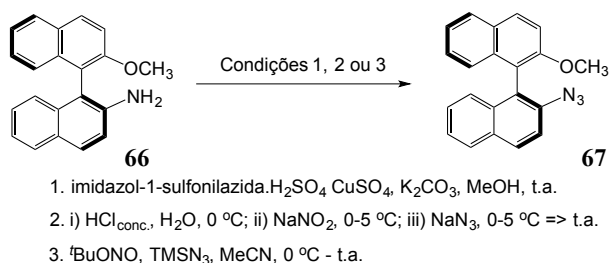
Esquema 67 - Obtenção do (*aS*)-2-amino-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno.

Nesta metodologia, o ácido carboxílico primeiramente reage com o cloroformato de etila para gerar um anidrido misto, convertendo o grupo OH em um bom grupo abandonador. Em seguida, o ataque nucleofílico da azida à carbonila aromática levou à formação da acil azida, a qual foi aquecida para forçar as condições para que ocorresse o rearranjo de Curtius. Este rearranjo consiste na decomposição térmica de uma acilazida em isocianato, com liberação de N_2 (Esquema 68, pág. 122; KÜRTI & CZAKÓ, 2005). O isocianato formado, quando tratado em meio básico, é hidrolisado, levando à formação da amina correspondente.



Esquema 68 – Rearranjo de Curtius: conversão da acil azida a isocianato.

Após estas quatro etapas de reações sequenciais, o produto **66** foi obtido com 72% de rendimento. Em seguida, três condições para a conversão do grupo amino em azida foram testadas a fim de se avaliar em qual delas o produto **67** seria obtido em maior rendimento (Esquema 69).



Esquema 69 - Condições de obtenção do (*aS*)-2-azido-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno **67**.

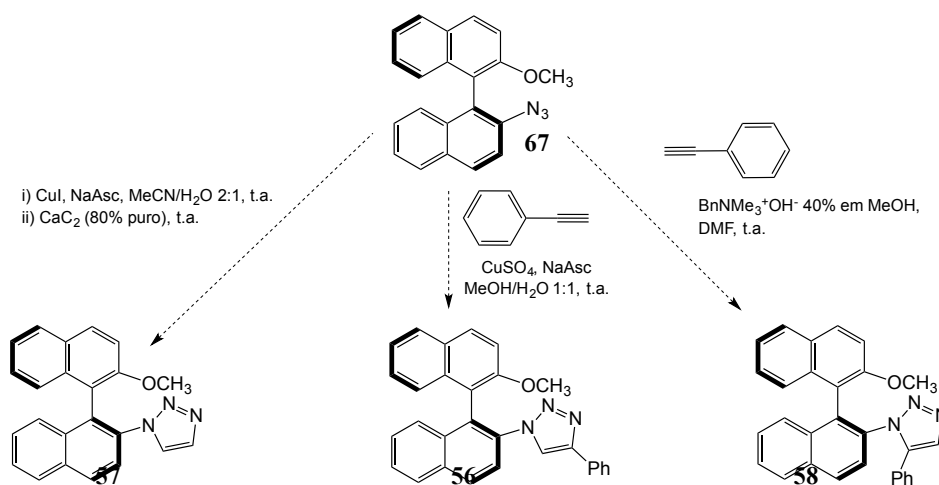
Na primeira tentativa de conversão do grupo amino em azida (condição 1 do Esquema 69) foi usado o reagente transferidor de diazo, o imidazol-1-sulfonil azida (GODDARD-BORGER & STICK, 2007). Essa reação levou à obtenção do produto **67** em apenas 10% de rendimento, provavelmente devido à baixa solubilidade do material de partida em MeOH. Mesmo alterando o solvente para MeCN, o rendimento ainda permaneceu muito baixo (12%).

A segunda tentativa de obtenção da azida foi via formação de sal de diazônio (condição 2 do Esquema 69; KWOK *et al.*, 2010). A etapa de diazotação foi dificultada pela baixa solubilidade da amina no meio aquoso ácido. Quase todo o material de partida foi recuperado, e apenas traços de **67** ainda contaminado eram obtidos (rendimento < 6%). Mesmo colocando um pouco de MeOH (proporção MeOH:H₂O igual a 1:9) para tentar aumentar a solubilidade, o rendimento ainda foi ruim (11%).

Por último, uma metodologia usando nitrito de *terc*-butila e azida de trimetilsilila foi testada (condição 3 do Esquema 69; BARRAL *et al.*, 2007). Após 1,5 h de reação, todo material de partida havia sido consumido por análise de CCD, fornecendo a azida **67** como um cristal

amarelo em 91% de rendimento. Desta maneira, este foi o melhor método para a síntese da (*aS*)-2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-azida **67**.

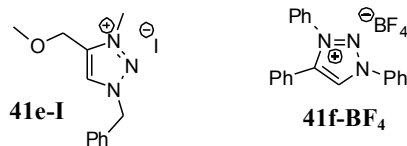
A etapa seguinte consistiria na obtenção de 1,2,3-triazóis do tipo 1-substituído **57** (JIANG *et al.*, 2009), 1,4-dissubstituído **56** e 1,5-dissubstituído **58** (KWOK *et al.*, 2010), conforme ilustrado no Esquema 70. A síntese destes triazóis e seus complexos com borano está em andamento no laboratório de pesquisa da Profa. Cathleen M. Crudden.



Esquema 70 - Obtenção de 1,2,3-triazóis do tipo 1-substituído, 1,4-dissubstituído e 1,5-dissubstituído.

5.1 Sínteses, métodos e reagentes

As reações foram realizadas em vidrarias secas em estufa (160 °C), e algumas foram feitas usando um sistema Schlenk (sistema de vácuo/gás inerte) ou dentro de uma glove box (câmara seca), sob atmosfera de N₂. O tolueno e o THF foram purificados por filtração em coluna de óxido de alumínio ativada, seguido de destilação com Na metálico e benzofenona como indicador. O diclorometano foi destilado com CaH₂. Os solventes usados na glove box, além de passarem pelo processo de remoção da água, foram desgaseificados por meio de três ciclos de congelamento-bomba de vácuo-descongelamento e estocados em peneiras moleculares de 4 Å e alumina básica anidra. A DMF e a MeCN utilizadas foram “DrySolv-quality” (tipo de solvente anidro comercial) e usadas diretamente dos frascos. Os solventes para cromatografia e outras sínteses foram utilizados diretamente do frasco e eram no mínimo grau reagente da A.C.S.. Os solventes para espectroscopia de RMN foram utilizados diretamente do frasco, como recebidos. A sílica gel 60 (tamanho de partícula 0,040-0,063 mm, 230-400 mesh) foi comprada da Silicycle e utilizada para cromatografia flash. Para cromatografia em camada delgada (CCD) foram usadas plaquinhas de alumínio revestidas de sílica-gel com indicador de UV (F254) adquiridos da EMD Chemicals, Inc. e analisadas por UV/VIS e reveladas com solução ácida de CAM (Molibdato Cérico Amoniacal), seguido de aquecimento a 100 °C. Os reagentes para a síntese dos triazóis foram usados como recebidos sem nenhuma purificação, a não ser que mencionado. O complexo BH₃-SMe₂ foi destilado antes do uso. Os sais triazólicos iodeto de 1-benzil-4-(metoximetil)-3-metil-1H-1,2,3-triazo-3-lio (**41e-I**) e tetrafluoroborato de 1,3,4-trifenil-1H-1,2,3-triazo-3-lio (**41f-BF₄**) foram cedidos pelo Dr. Eisenberger, colaborador neste trabalho.



5.2 Caracterização

Os pontos de fusão foram medidos em equipamento Electrothermal Mel-temp® conectado a um termômetro Fluke 51II. As temperaturas foram fornecidas em graus Celsius (°C) e não foram corrigidas.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ¹H, de ²H, de ¹³C e de ¹¹B foram registrados em espectrômetros Bruker Avance 300 (¹H: 300,13; ¹³C: 75,47; sonda QXI), Bruker Avance 400 (¹H: 400,13; ²H: 61,44; ¹¹B: 128,38; ¹³C: 100,62; sondas BBI, BBFO e QNP), Bruker

Avance 500 (^1H : 500,19; ^2H : 76,75; ^{11}B : 160,27; ^{13}C : 125,62; sondas BBI e BBFO), ou Bruker Avance 600 (^1H : 600,17; ^{11}B : 192,56; ^{13}C : 150,93; sonda TBI) operando na frequência fornecida no título do espectro, em mega Hertz (MHz) para o núcleo especificado. As amostras foram analisadas em solução, à temperatura ambiente. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J), em Hertz (Hz). As multiplicidades estão abreviadas da seguinte maneira: s (simpleto), sl (sinal largo), d (duplete), dd (duplete duplo), dt (duplete triplo), dsept (duplete séptuplo), t (triplete), m (multiplete), q (quarteto), ql (quarteto largo), qn (quinteto), sept (septeto) e ap (aparente). Os espectros foram calibrados em relação ao sinal residual do solvente ou o próprio sinal do solvente, para os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C (FULMER *et al.*, 2010). Os sinais de RMN de ^{11}B foram calibrados com uma referência externa de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$. A numeração adotada para os átomos nas estruturas não corresponde à numeração da nomenclatura IUPAC.

As medidas de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-MS) foram feitas em equipamento Agilent Technologies GC 6850N/ MS 5975N VL MSD equipado com uma coluna Agilent Technologies HP-5MS (comprimento: 30 m; 0,25 mm diâmetro interno; 0,25 μm de espessura do revestimento) acoplado a um analisador de massas do tipo quadrupolo. Hélio foi usado como gás carreador com um fluxo constante de 1,2 mL/min. Os tempos de retenção (t_R) são expressos em minutos (min).

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em espectrômetros de massas Applied Biosystems/MDS Sciex QStar XL QqTOF, na Queen's University, Kingston, Ontário, Canadá. Os sinais são fornecidos na forma de razão massa/carga (m/z). EI = impacto eletrônico; ESI = ionização por electrospray.

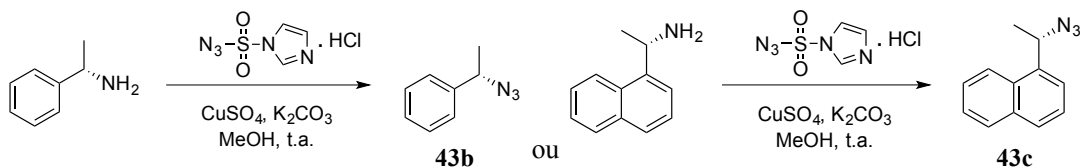
A análise elementar foi realizada em Analisador Elementar Orgânico FLASH 2000. O teor específico de cada elemento foi expresso em porcentagem (%).

A rotação ótica foi medida em polarímetro da Perkin-Elmer 241MC. A amostra foi solubilizada em diclorometano a uma concentração de 0,01 g/mL, a 22 °C, a 589 nm em uma célula de 0,5 dm. O resultado foi dado como rotação específica, $[\alpha]_D^{22}$ ($^\circ \text{cm}^2 \text{g}^{-1}$).

A aquisição dos dados de raios-X foi feita em difratômetro de raio-X da Bruker SMART APEX II, na Queen's University, Kingston, Ontário, Canadá.

5.3 Sínteses dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos 42a-c

5.3.1 Síntese das azidas 43b e 43c (adaptado de GODDARD-BORGER & STICK, 2007)

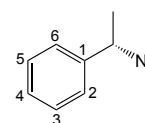


A um balão de fundo redondo de 200 mL foram adicionados CuSO_4 (26 mg, 0,165 mmol), K_2CO_3 (3,43 g, 24,80 mmol) e MeOH (60 mL). Em seguida, adicionaram-se 16,5 mmol de (*S*)-1-(1-fenil)etilamina ou (*S*)-1-(1-naftalil)etilamina e cloridrato de imidazol-1-sulfonil azida (4,14 g, 19,80 mmol). A mistura de reação foi agitada, à temperatura ambiente, por 2 h (a evolução da reação foi acompanhada por CCD). Após a remoção do solvente, o bruto da reação foi diluído em água (60 mL), acidificado com HCl conc. e extraído com EtOAc (3 x 20 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica, eluída com Hex/EtOAc 9:1 \rightarrow 7:3.

(*S*)-1-(1-azidoetil)benzeno, 43b**Rendimento:** 88%**Aspecto físico:** óleo incolor**MS(EI):** m/z 147 $[\text{M}]^+$

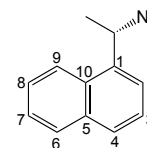
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, Anexo III, Figura 1) δ 1,58 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6,8$ Hz, 3H, CH_3), 4,66 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6,8$ Hz, 1H, CHN_3), 7,34-7,44 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$)

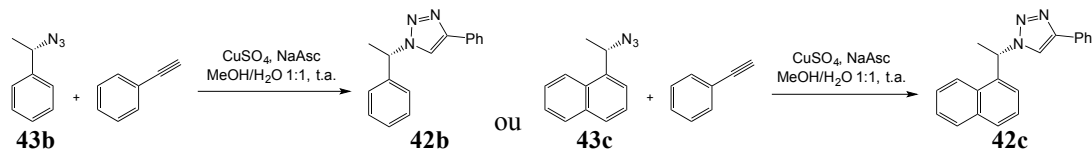
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, Anexo III, Figura 2) δ 21,7 (CH_3), 61,2 (CHN_3), 126,5 (C-2 e C-6), 128,2 (C-4), 128,9 (C-3 e C-5), 141,0 (C-1)

**(*S*)-1-(1-azidoetil)naftaleno, 43c****Rendimento:** 90%**Aspecto físico:** óleo amarelo claro**MS(EI):** m/z 197 $[\text{M}]^+$

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, Anexo III, Figura 3) δ 1,82 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6,8$ Hz, 3H, CH_3), 5,44 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6,8$ Hz, 1H, CHN_3), 7,57-7,71 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7,93 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 8,00 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 8,21 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$)

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, Anexo III, Figura 4) δ 20,7 (CH_3), 57,6 (CHN_3), 123,1, 123,6, 125,4, 125,9, 126,5, 128,8, 129,1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 130,7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134,0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 136,2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$)



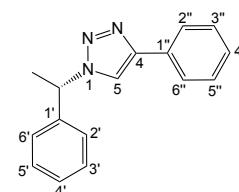
5.3.2 Síntese dos triazóis **42b** e **42c** (adaptado de LADOU CER *et al.*, 2011)

A um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados CuSO_4 (30 mg, 0,19 mmol), ascorbato de sódio (69 mg, 0,35 mmol) e H_2O (2 mL). Quando essa mistura se tornou amarela, uma mistura de fenilacetileno (270 μL , 2,38 mmol) e 2,38 mmol de (*S*)-(1-azidoetil)benzeno **43b** ou (*S*)-1-(1-azidoetil)naftaleno **43c** em MeOH (2 mL) foi adicionada e agitada vigorosamente, à temperatura ambiente, por 18 h. A mistura de reação foi diluída com H_2O e extraída com EtOAc (3 x 8 mL). A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica, eluída com DCM/MeOH 1:0 \rightarrow 8:2.

(*S*)-4-fenil-1-(1-feniletil)-1*H*-1,2,3-triazol, 42b**Rendimento:** 97% **Aspecto físico:** sólido branco $[\alpha]_D^{22} +52$ (c 0,01, CH_2Cl_2)**MS(EI):** m/z 249 $[\text{M}]^+$

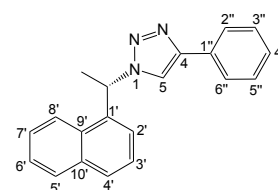
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, Anexo III, Figura 7) δ 2,03 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6,8$ Hz, 3H, CHCH_3), 5,86 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6,8$ Hz, 1H, CHCH_3), 7,29-7,41 (m, 8H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7,64 (s, 1H, H-5), 7,80 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,0$ Hz, 1H, H-2'' e H-6'')

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, Anexo III, Figura 8) δ 21,4 (CHCH_3), 60,4 (CHCH_3), 118,5 (C-5), 125,8, 126,7, 128,2, 128,7, 128,9 e 129,2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 130,8 (C-1''), 140,1 (C-1'), 147,9 (C-4)

**(*S*)-1-(1-(naftalen-1-il)etil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol, 42c****Rendimento:** 87% **Aspecto físico:** sólido branco $[\alpha]_D^{22} +200$ (c 0,01, CH_2Cl_2)**MS(EI):** m/z 299 $[\text{M}]^+$

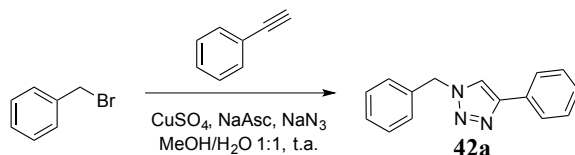
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, Anexo III, Figura 10) δ 2,17 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6,8$ Hz, 3H, CHCH_3), 6,71 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6,8$ Hz, 1H, CHCH_3), 7,27-7,38 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7,51-7,59 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7,77 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7,92 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 8,05 (sl, 1H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$)

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, Anexo III, Figura 11) δ 21,3 (CH_3), 56,6 (CHCH_3), 118,6 (C-5), 122,6, 124,0, 125,4, 125,7, 126,3, 127,3, 128,1, 128,8, 129,1 e 129,8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 130,7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 130,9



(C_{arom.}), 134,0 (C_{arom.}), 134,7 (C_{arom.}), 147,7 (C-4)

5.3.3 Síntese do triazol **42a** (adaptado de LADOU CER *et al.*, 2011)

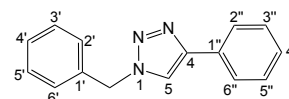


A um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados CuSO₄ (325 mg, 2,03 mmol), ascorbato de sódio (790 mg, 3,99 mmol), NaN₃ (722 mg, 11,10 mmol) e uma mistura de MeOH/H₂O 1:1 (50 mL). A essa mistura adicionou-se fenilacetileno (1,1 mL, 10 mmol), seguido do brometo de benzila (1,3 mL, 12,09 mmol). A mistura de reação foi agitada vigorosamente, à temperatura ambiente, por 21 h. Em seguida, ela foi diluída com H₂O e extraída com DCM (3 x 8 mL). A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto **42a** foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica, eluída com DCM/MeOH 1:0 → 9:1.

1-benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol, **42a**

Rendimento: 65%

Aspecto físico: sólido branco



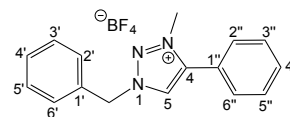
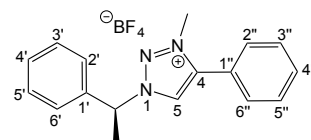
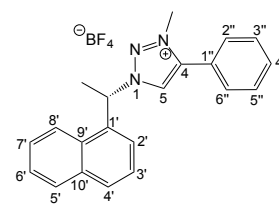
HRMS(EI): m/z calc.: 235,1109 [M]⁺, encontrado: 235,1118

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz, Anexo III, Figura 5) δ 5,59 (s, 2H, CH₂), 7,33-7,44 (m, 8H, CH_{arom.}), 7,70 (s, 1H, H-5), 7,83 (d, ³J_{H,H} = 8,0 Hz, 2H, H-2'' e H-6'')

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz, Anexo III, Figura 6) δ 54,3 (CH₂), 119,6 (C-5), 125,6 (CH_{arom.}), 128,1 (CH_{arom.}), 128,2 (CH_{arom.}), 128,8 (CH_{arom.}), 128,9 (CH_{arom.}), 129,2 (CH_{arom.}), 130,6 (C_{arom.}), 134,8 (C_{arom.}), 148,3 (C-4)

5.4 Sínteses dos sais triazólicos **41a-BF₄**, **41a-I**, **41b-BF₄**, **41c-BF₄** e **41d-I**

5.4.1 Método geral para alquilação com sal de Meerwein (Me₃OBF₄) (adaptado de KILPIN *et al.*, 2011): a um tubo Schlenk de 50 mL foram adicionados Me₃OBF₄ (1,154 g, 7,80 mmol), 4,42 mmol do 1,2,3-triazol **42a**, **42b** ou **42c** e DCM (10 mL). Após agitação vigorosa à temperatura ambiente por 3-5 dias, os compostos voláteis foram removidos a vácuo (a evolução da reação foi acompanhada por CCD). O bruto da reação foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica, eluída com DCM/MeOH 1:0 → 8:2.

Tetrafluoroborato de 1-benzil-3-metil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazo-3-lio, 41a-BF₄**Rendimento:** 88% **Aspecto físico:** sólido branco**HRMS(ESI):** *m/z* calc.: 250,1344 [M - BF₄]⁺, encontrado: 250,1336**RMN de ¹H** (CDCl₃, 500 MHz, Anexo III, Figura 12) δ 4,19 (s, 3H, NCH₃), 5,71 (s, 2H, CH₂), 7,38-7,56 (m, 10H, CH_{arom.}), 8,51 (s, 1H, H-5)**RMN de ¹³C** (CDCl₃, 125 MHz, Anexo III, Figura 13) δ 38,6 (NCH₃), 57,7 (CH₂), 122,0 (C_{arom.}), 128,4 (C-5), 129,5 (CH_{arom.}), 129,6 (CH_{arom.}), 129,8 (CH_{arom.}), 129,9 (CH_{arom.}), 130,0 (CH_{arom.}), 131,4 (C_{arom.}), 132,0 (CH_{arom.}), 143,6 (C-4)**Tetrafluoroborato de (S)-3-metil-4-fenil-1-(1-feniletil)-1*H*-1,2,3-triazo-3-lio, 41b-BF₄****Rendimento:** 89% **Aspecto físico:** sólido branco**[α]_D²²** -8 (c 0,01, CH₂Cl₂)**HRMS(ESI):** *m/z* calc.: 264,1501 [M - BF₄]⁺, encontrado: 264,1513**RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz, Anexo III, Figura 14) δ 2,05 (d, ³J_{H,H} = 7,2 Hz, 3H, CHCH₃), 4,22 (s, 3H, NCH₃), 6,08 (q, ³J_{H,H} = 7,2 Hz, 1H, CHCH₃), 7,35-7,70 (m, 10H, CH_{arom.}), 8,40 (s, 1H, H-5)**RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz, Anexo III, Figura 15) δ 20,4 (CHCH₃), 38,7 (NCH₃), 65,3 (CHCH₃), 122,1 (C_{arom.}), 127,5 (C-5), 127,6 (2 x CH_{arom.}), 129,6 (4 x CH_{arom.}), 129,7 (2 x CH_{arom.}), 129,9 e 131,9 (CH_{arom.}), 136,8 (C_{arom.}), 143,4 (C-4)**Análise elementar:** calculado para C₁₇H₁₈BF₄N₃ (%): C, 58,15; H, 5,17; N, 11,97; encontrado: C, 57,39; H, 5,36; N, 11,93.**Tetrafluoroborato de (S)-3-metil-1-(1-(naftalen-1-il)etil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazo-3-lio, 41c-BF₄****Rendimento:** 81% **Aspecto físico:** sólido branco**[α]_D²²** +136 (c 0,01, CH₂Cl₂)**HRMS(ESI):** *m/z* calc.: 314,1657 [M - BF₄]⁺, encontrado: 314,1650**RMN de ¹H** (CDCl₃, 500 MHz, Anexo III, Figura 16) δ 2,24 (d, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, 3H, CHCH₃), 4,23 (s, 3H, NCH₃), 6,86 (q, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, 1H, CHCH₃), 7,45-7,63 (m, 9H, CH_{arom.}), 7,72 (d, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, 1H, CH_{arom.}), 7,90 (m, 2H, CH_{arom.}), 8,13 (d, ³J_{H,H} = 10,5 Hz, 1H, CH_{arom.}), 8,32 (s, 1H, H-5)**RMN de ¹³C** (CDCl₃, 125 MHz, Anexo III, Figura 17) δ 20,5 (CHCH₃), 38,8 (NCH₃), 61,1 (CHCH₃), 122,0 (C_{arom.}), 122,0 (CH_{arom.}), 125,6 (CH_{arom.}), 125,8 (CH_{arom.}), 126,6 (CH_{arom.}), 127,6 (C-5), 127,9 (CH_{arom.}), 129,3 (CH_{arom.}), 129,5 (CH_{arom.}), 129,6 (3 x CH_{arom.}), 130,4 (C_{arom.}), 130,6

(CH_{arom.}), 131,8, (CH_{arom.}), 132,0 e 134,0 (C_{arom.}), 143,5 (C-4).

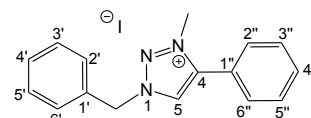
Análise elementar: calculado para C₂₁H₂₀BF₄N₃ (%): C, 62,87; H, 5,02; N, 10,47; encontrado: C, 61,95; H, 5,27; N, 10,10.

5.4.2 Alquilação de 42a com MeI: a um tubo resistente a altas pressões foram adicionados 5,10 mmol do triazol **42a**, iodometano (0,9 mL, 14,46 mmol) e MeCN (5 mL). O tubo foi vedado e colocado em banho de óleo a 80 °C por 24 h, sob agitação magnética. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e os compostos voláteis foram removidos em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica, eluída com DCM/MeOH 100:1 → 20:1.

Iodeto de 1-benzil-3-metil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazolo-3-lio, 41a-I

Rendimento: 84% **Aspecto físico:** sólido branco

HRMS(ESI): *m/z* calc.: 250,1344 [M - I]⁺, encontrado: 250,1335



RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz, Anexo III, Fig. 18) δ 4,28 (s, 3H, NCH₃), 6,00 (s, 2H, CH₂), 7,36-7,37 (m, 3H, CH_{arom.}), 7,48-7,49 (m, 3H, CH_{arom.}), 7,66-7,69 (m, 4H, CH_{arom.}), 9,40 (s, 1H, H-5)

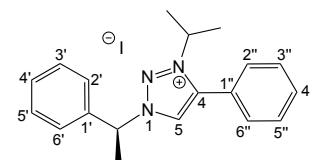
RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz, Anexo III, Figura 19) δ 39,6 (NCH₃), 57,5 (CH₂), 121,7 (C_{arom.}), 129,3 (C-5), 129,4 (2 x CH_{arom.}), 129,6 (2 x CH_{arom.}) e 129,7 (3 x CH_{arom.}), 130,0 (2 x CH_{arom.}), 131,3 (C_{arom.}), 132,0 (CH_{arom.}), 143,0 (C-4)

5.4.3 Alquilação de 42b com 2-iodopropano: a um tubo resistente a altas pressões foram adicionados (*S*)-4-fenil-1-(1-feniletil)-1*H*-1,2,3-triazol **42b** (0,800 g, 3,21 mmol), 2-iodopropano (0,8 mL, 8,02 mmol) e MeCN (5 mL). O tubo foi vedado e mergulhado em banho de óleo a 80 °C por 24 h, sob agitação magnética. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e os compostos voláteis foram removidos em evaporador rotatório. O bruto resultante foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica, eluída com DCM/MeOH 1:0 → 7:3. O material de partida recuperado foi submetido às mesmas condições de reação por mais duas vezes consecutivas a fim de obter maior quantidade do produto **41d-I**, uma vez que o rendimento a cada etapa era de apenas 20% aproximadamente (mas recuperava-se em média 95 % do material que não reagia).

Iodeto de (*S*)-3-isopropil-4-fenil-1-(1-feniletil)-1*H*-1,2,3-triazolo-3-lio, 41d-I

Rendimento: 47% após 3 ciclos utilizando o material de partida recuperado

Aspecto físico: sólido branco [α]_D²² +24 (c 0,01, CH₂Cl₂)



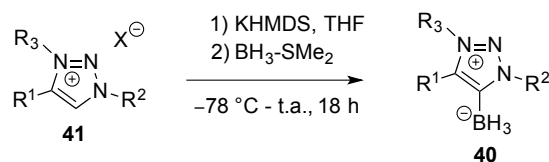
HRMS(ESI): m/z calc.: 292,1814 $[M - I]^+$, encontrado: 292,1818

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, Anexo III, Figura 20) δ 1,65 (d, $^3J_{H,H} = 6,8$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 1,66 (d, $^3J_{H,H} = 6,8$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 2,14 (d, $^3J_{H,H} = 7,2$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 4,95 (sept, $^3J_{H,H} = 6,8$ Hz, 1H, $CH(CH_3)_2$), 6,65 (q, $^3J_{H,H} = 7,2$ Hz, 1H, $CHCH_3$), 7,38-7,65 (m, 10H, $CH_{arom.}$), 9,20 (s, 1H, H-5)

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, Anexo III, Figura 21) δ 20,7 ($CHCH_3$), 22,9 e 23,0 ($CH(CH_3)_2$), 55,7 ($CH(CH_3)_2$), 65,2 ($CHCH_3$), 121,9 ($C_{arom.}$), 127,7 (2 x $CH_{arom.}$), 129,3 (C-5), 129,5 (2 x $CH_{arom.}$), 129,8 (5 x $CH_{arom.}$) e 131,9 ($CH_{arom.}$), 136,9 ($C_{arom.}$), 141,9 (C-4)

Análise elementar: calculado para $C_{19}H_{22}IN_3$ (%): C, 54,42; H, 5,29; N, 10,02; encontrado: C, 55,07; H, 5,37; N, 9,91.

5.5 Sínteses dos 1,2,3-triazol-5-ídeno boranos 1,3,4-trissubstituídos via uso de KHMDS



5.5.1 Procedimento geral para a síntese dos complexos MIC-BH₃ 40a-f: dentro de uma glove box, em um tubo Schlenk foi preparada uma solução do sal triazólico **41a-BF₄**, **41a-I**, **41b-BF₄**, **41c-BF₄**, **41d-I**, **41e-I** ou **41f-BF₄** (1 equiv.) em THF (0,1 mol/L). O tubo foi selado, removido da glove box e conectado a uma linha de argônio de um sistema Schlenk, mantendo a mistura de reação protegida de umidade. A solução foi resfriada a -78 °C (banho de gelo seco/acetona). A essa solução foi adicionado KHMDS (1 equiv. dissolvido em 1 mL de THF), gota-a-gota. Após 20 minutos, uma solução de BH₃-SMe₂ (1,2 equiv. em 1 mL de THF) foi adicionada lentamente. A temperatura da mistura de reação não foi mais controlada, e esta foi subindo gradualmente até atingir a temperatura ambiente. A reação ficou sob agitação magnética durante 18 h. Em seguida, o solvente foi removido a vácuo para fornecer um sólido branco, que foi purificado em uma pequena quantidade de sílica (**1b-e**) ou celite (**1a**), eluída com DCM/MeOH 1:0 → 9:1.

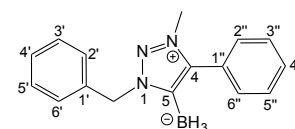
(1-Benzil-3-metil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-íli)tri-hidroborato, **40a**

Rendimento: 83% (partindo do **41a-BF₄**) e 79% (partindo do **41a-I**)

Aspecto físico: cristais incolores (cristais para cristalografia de raios-X)

foram obtidos pela lenta difusão de hexano em uma solução concentrada de **40a** em DCM)

P.F.: 142 - 143 °C (sólido recristalizado em Hex/DCM)



HRMS(EI): m/z calc.: 263,1594 $[M]^+$, encontrado: 263,1605

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz, Anexo III, Figura 23) δ 1,22 (ql, $J_{B,H} = 86,5$ Hz, 3H, BH_3), 3,97 (s, 3H, NCH_3), 5,74 (s, 2H, CH_2), 7,36-7,57 (m, 10H, $CH_{arom.}$)

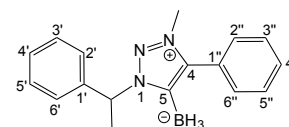
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz, Anexo III, Figura 24) δ 37,3 (NCH_3), 54,1 (CH_2), 126,5 ($C_{arom.}$), 128,7 (3 x $CH_{arom.}$), 128,9 (2 x $CH_{arom.}$), 129,4 (2 x $CH_{arom.}$), 129,9 ($CH_{arom.}$), 130,4 (2 x $CH_{arom.}$), 134,6 ($C_{arom.}$), 142,8 (C-4), CBH_3 sinal não observado

RMN de ^{11}B ($CDCl_3$, 160 MHz, Anexo III, Figura 22): δ -36,1 (q, $^1J_{B,H} = 85,9$ Hz)

Análise elementar: calculado para $C_{16}H_{18}BN_3$ (%): C, 73,03; H, 6,89; N, 15,97; encontrado: C, 72,98; H, 6,94; N, 15,79.

(3-Metil-4-fenil-1-(1-feniletil)-1H-1,2,3-triazo-3-lio-5-il)tri-hidroborato, 40b

Rendimento: 81% **Aspecto físico:** cristais incolores (cristais para cristalografia de raios-X foram obtidos pela lenta difusão de hexano em uma solução concentrada de **40b** em DCM)



P.F.: 158 - 159 °C (sólido recristalizado em Hex/DCM)

HRMS(EI): m/z calc.: 277,1750 $[M]^+$, encontrado: 277,1738

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, Anexo III, Figura 26) δ 1,20 (ql, $J_{B,H} = 86,4$ Hz, 3H, BH_3), 1,98 (d, $^3J_{H,H} = 7,2$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 3,99 (s, 3H, NCH_3), 6,59 (q, $^3J_{H,H} = 7,2$ Hz, 1H, $CHCH_3$), 7,33-7,40 (m, 3H, $CH_{arom.}$), 8,40 (m, 5H, $CH_{arom.}$), 7,58-7,60 (m, 2H, $CH_{arom.}$)

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, Anexo III, Figura 27) δ 20,9 ($CHCH_3$), 37,4 (NCH_3), 59,7 ($CHCH_3$), 126,6 ($C_{arom.}$), 127,9 (2 x $CH_{arom.}$), 128,6 ($CH_{arom.}$), 128,7 (2 x $CH_{arom.}$), 128,8 (2 x $CH_{arom.}$), 129,8 ($CH_{arom.}$), 130,5 (2 x $CH_{arom.}$), 139,2 (C-1'), 142,5 (C-4), CBH_3 sinal não observado

RMN de ^{11}B ($CDCl_3$, 128 MHz, Anexo III, Figura 25): δ -36,3 (q, $^1J_{B,H} = 85,3$ Hz)

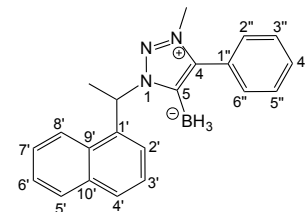
Análise elementar: calculado para $C_{17}H_{20}BN_3$ (%) C, 73,67; H, 7,27; N, 15,16; encontrado: C, 73,41; H, 7,36; N, 15,21.

(3-Metil-1-(1-(naftalen-1-il)etil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazo-3-lio-5-il)tri-hidroborato, 40c

Rendimento: 84% **Aspecto físico:** cristais incolores

HRMS(EI): m/z calc.: 327,1907 $[M]^+$, encontrado: 327,1922

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, Anexo III, Figura 30) δ 1,32 (ql, $J_{B,H} = 82,4$ Hz, 3H, BH_3), 2,02 (d, $^3J_{H,H} = 6,8$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 3,85 (s, 3H, NCH_3), 7,22 (q, $^3J_{H,H} = 6,8$ Hz, 1H, $CHCH_3$), 7,47-7,59 (m, 8H,



CH_{arom.}), 7,83 (d, ³J_{H,H} = 7,2 Hz, 1H, CH_{arom.}), 7,89 (t, ³J_{H,H} = 8,4 Hz, 2H, CH_{arom.}), 8,22 (d, ³J_{H,H} = 8,4 Hz, 1H, CH_{arom.})

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, Anexo III, Figura 31) δ 20,5 (CH₃), 37,4 (NCH₃), 56,3 (CHCH₃), 123,9, 125,2, 125,4 e 126,1 (CH_{arom.}), 126,5 (C_{arom.}), 127,4 (CH_{arom.}), 128,7 (2 x CH_{arom.}), 128,8, 129,6 e 129,8 (CH_{arom.}), 130,6 (2 x CH_{arom.}), 131,5, 133,9 e 134,3 (C_{arom.}), 142,6 (C-4), CBH₃ sinal não observado

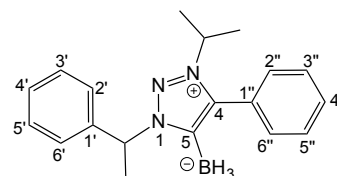
RMN de ¹¹B (CDCl₃, 160 MHz, Anexo III, Figura 29): δ -36,3 (q, ¹J_{B,H} = 87,2 Hz)

Análise elementar: calculado para C₂₁H₂₂BN₃ (%): C, 77,08; H, 6,78; N, 12,84; encontrado: C, 76,44; H, 6,79; N, 12,57.

(3-Isopropil-4-fenil-1-(1-feniletil)-1H-1,2,3-triazo-3-lio-5-il)tri-hidroborato, 40d

Rendimento: 73% **Aspecto físico:** cristais incolores (cristais para cristalografia de raios-X foram obtidos pela lenta difusão de hexano em uma solução concentrada de **40d** em DCM e gotas de MeOH)

P.F.: 147 - 148 °C (sólido recristalizado em Hex/DCM/MeOH)



HRMS(EI): *m/z* calc.: 305,2063 [M]⁺, encontrado: 305,2054

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, Anexo III, Figura 33) δ 1,12 (ql, *J*_{B,H} = 87,0 Hz, 3H, BH₃), 1,47 (d, ³J_{H,H} = 6,5 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1,55 (d, ³J_{H,H} = 6,5 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1,97 (d, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, 3H, CHCH₃), 4,75 (sept, ³J_{H,H} = 6,5 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 6,55 (q, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, 1H, CHCH₃), 7,29-7,55 (m, 10H, CH_{arom.})

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, Anexo III, Figura 34) δ 21,4 (CH₃), 22,8 e 22,9 (CH(CH₃)₂), 53,1 (CH(CH₃)₂), 60,1 (CHCH₃), 127,0 (C_{arom.}), 127,7 (2 x CH_{arom.}), 128,4 (CH_{arom.}), 128,8 (2 x CH_{arom.}), 128,8 (2 x CH_{arom.}), 129,8 (CH_{arom.}), 130,6 (2 x CH_{arom.}), 139,6 (C_{arom.}), 141,5 (C-4), CBH₃ sinal não observado

RMN de ¹¹B (CDCl₃, 160 MHz, Anexo III, Figura 32): δ -36,5 (q, ¹J_{B,H} = 86,7 Hz)

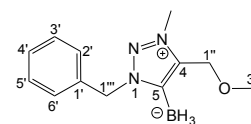
Análise elementar: calculado para C₁₉H₂₄BN₃ (%): C, 74,77; H, 7,93; N, 13,77; encontrado: C, 74,85; H, 7,95; N, 13,41.

(1-Benzil-4-(metoximetil)-3-metil-1H-1,2,3-triazo-3-lio-5-il)tri-hidroborato, 40e

Rendimento: 64% **Aspecto físico:** óleo incolor

HRMS(EI): *m/z* calc.: 231,1543 [M]⁺, encontrado: 231,1533

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz, Anexo III, Figura 36) δ 1,21 (ql, *J*_{B,H} = 86,0



Hz, 3H, BH₃), 3,36 (s, 3H, H-3''), 4,07 (s, 3H, NCH₃), 4,69 (s, 2H, H-1''), 5,64 (s, 2H, H-1'''), 7,32-7,37 (m, 3H, CH_{arom.}), 7,47-7,49 (m, 2H, CH_{arom.})

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz, Anexo III, Figura 37) δ 36,9 (NCH₃), 54,1 (C-1'''), 58,5 (C-3''), 62,7 (C-1''), 128,8 (CH_{arom.}), 128,9 (2 x CH_{arom.}), 129,3 (2 x CH_{arom.}), 134,5 (C-1'), 138,8 (C-4); CBH₃ sinal não observado

RMN de ¹¹B (CDCl₃, 160 MHz, Anexo III, Figura 35): δ -36,7 (q, ¹J_{B,H} = 87,2 Hz)

Análise elementar: calculado para C₁₂H₁₈BN₃O (%) C, 62,37; H, 7,85; N, 18,18; encontrado: C, 61,38; H, 7,83; N, 18,06.

(1,3,5-trifenil-1H-1,2,3-triazol-3-lio-4-il)tri-hidroborato, 40f

Rendimento: 87% **Aspecto físico:** sólido branco

P.F.: 156 - 158 °C (sólido recristalizado em Hex/DCM)

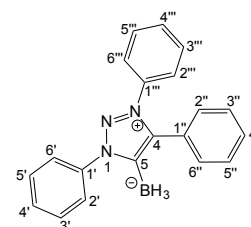
HRMS(EI): m/z calc.: 311,1605 [M]⁺, encontrado: 311,1594

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz, Anexo III, Figura 40) δ 1,26 (ql ap., J_{B,H} = 80,0 Hz, 3H, BH₃), 7,36-7,59 (m, 13H, CH_{arom.}), 7,98-7,99 (m, 2H, H-2'' e H-6'')

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz, Anexo III, Figura 41) δ 125,4 (2 x CH_{arom.}), 125,6 (2 x CH_{arom.}), 126,5 (C_{arom.}), 128,4 (2 x CH_{arom.}), 129,0 (2 x CH_{arom.}), 129,7 (CH_{arom.}), 129,8 (2 x CH_{arom.}), 130,3 CH_{arom.}), 131,0 (3 x CH_{arom.}), 135,4 (C_{arom.}), 137,6 (C_{arom.}), 143,1 (C-4), CBH₃ sinal não observado

RMN de ¹¹B (CDCl₃, 160 MHz, Anexo III, Figura 39): δ -34,9 (q, ¹J_{B,H} = 86,5 Hz)

Análise elementar: calculado para C₂₀H₁₈BN₃ (%) C, 77,19; H, 5,83; N, 13,50; encontrado: C, 74,32; H, 5,69; N, 13,41.



5.6 Sínteses dos 1,2,3-triazol-5-idenos de prata 1,3,4-trissubstituídos (Ag-MIC) 49a-e

Método A (adaptado de CANSECO-GONZALES *et al.* 2012): a um balão de fundo redondo de 15 mL, revestido por papel alumínio, foram adicionados o sal triazólico **41a-BF₄**, **41b-BF₄** ou **41d-I** (1,0 equiv.), Ag₂O (0,5 equiv.) e 5 mL de DCM. A mistura de reação foi protegida da luz e agitada por 3 h à temperatura ambiente. A solução opaca resultante foi diluída com 5 mL de DCM, filtrada através de uma pequena camada de celite, e concentrada em evaporador rotativo, protegido da luz. O produto, um sólido branco, rapidamente decompõe (fica rosa escuro ou marrom) após exposição à luz. O produto foi caracterizado por RMN de ¹H e de ¹³C e HRMS e foi imediatamente usado para a etapa de transmetalização com borano.

Método B (adaptado de KESKE *et al.* 2012): a um balão de fundo redondo de 15 mL, revestido por

papel alumínio, foram adicionados o sal triazólico **41a-I**, **41b-BF₄**, **41c-BF₄** ou **41e-I** (1,0 equiv.), Ag₂O (1,75 equiv.), KBr (5,0 equiv.) e 5 mL de MeCN. A mistura de reação foi protegida da luz e agitada por 3 dias, à temperatura ambiente. A elaboração e a caracterização foram feitas como descrito para o Método A.

Para os dois métodos realizados, após o tempo relatado para o experimento, fez-se a análise do espectro de RMN de ¹H do bruto da reação para assegurar que o sinal do H triazólico havia desaparecido, ou seja, que todo o material de partida havia sido consumido. As formas monoméricas ou diméricas dos complexos obtidos foram sugeridas de acordo com a análise dos espectros de massas. Nenhum cristal foi obtido para que a estrutura do complexo pudesse ser inequivocamente elucidada por cristalografia de raios-X. Alguns complexos de prata estão contaminados com solvente, como pode ser verificado nos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C. Isso ocorreu porque procurou-se minimizar a manipulação destes complexos ou deixá-los secando por um período de tempo muito longo, uma vez que eles são bastante instáveis.

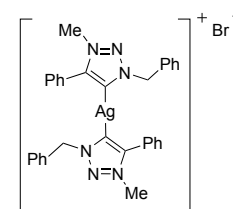
49a: O complexo foi obtido como um sólido branco usando o Método B.

HRMS(ESI): *m/z* calc.: 605,1583 [M - Br]⁺, encontrado: 605,1569

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz, Anexo III, Figura 42) δ 4,08 (s, 3H, NCH₃), 5,53 (s, 2H, CH₂), 7,32-7,52 (m, 10H, CH_{arom})

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz, Anexo III, Figura 43) δ 37,5 (NCH₃),

59,9 (CH₂), 127,2 (C_{arom.}), 128,8 (2 x CH_{arom.}), 129,2 (3 x CH_{arom.}), 129,3 (2 x CH_{arom.}), 129,5 (2 x CH_{arom.}), 130,3 (CH_{arom.}), 134,1 (C_{arom.}), 149,1 (C=C_{AgN}), 165,8 (C_{carbeno})



49a': Os complexos foram obtidos como um sólido branco usando o Método A.

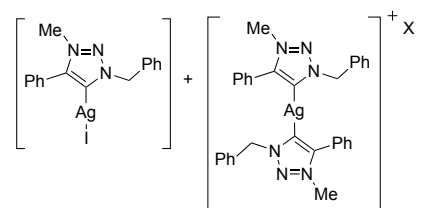
HRMS(EI): *m/z* calc.: 482,9362 [M]⁺, encontrado: 482,9339;

m/z calc.: 356,0317 [M - I]⁺, encontrado: 356,0323; *m/z* calc.:

605,1582 [M dímero]⁺, encontrado: 605,1574

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, Anexo III, Figura 44) δ 4,09 (s, 3H, NCH₃), 5,65 (s, 2H, CH₂), 7,36-7,55 (m, 10H, CH_{arom.})

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, Anexo III, Figura 45) δ 37,7 (NCH₃), 59,8 (CH₂), 127,5 (C_{arom.}), 128,7 (2 x CH_{arom.}), 128,8 (CH_{arom.}), 129,0 (2 x CH_{arom.}), 129,1 (2 x CH_{arom.}), 129,7 (2 x CH_{arom.}), 130,0 (CH_{arom.}), 134,6 (C_{arom.}), 149,0 (C=C_{AgN}), 167,1 (C_{carbeno})

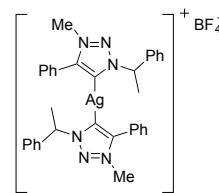


49b: O complexo foi obtido como um sólido branco usando o Método B.

HRMS(ESI): m/z calc.: 633,1885 [M dímero]⁺, encontrado: 633,1896; m/z calc.: 87,0029 [BF₄]⁻, encontrado: 87,0033 [BF₄]⁻

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, Anexo III, Fig. 46) δ 1,99 (d, ³J_{H,H} = 6,8 Hz, 3H, CHCH₃), 4,11 (s, 3H, NCH₃), 5,88 (q, ³J_{H,H} = 7,2 Hz, 1H, CHCH₃), 7,28-7,53 (m, 10H, CH_{arom.})

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, Anexo III, Figura 47) δ 21,3 (CHCH₃), 37,6 (NCH₃), 66,0 (CHCH₃), 127,0 (2 x CH_{arom.}), 127,4 (C_{arom.}), 128,9 (CH_{arom.}), 129,00 (2 x CH_{arom.}), 129,1 (2 x CH_{arom.}), 129,4 (2 x CH_{arom.}), 130,1 (CH_{arom.}), 138,9 (C_{arom.}), 148,5 (C=C_{Ag}N), 163,8 (C_{carbeno})

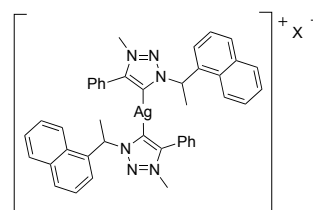


49c: O complexo foi obtido como um sólido branco usando o Método B.

HRMS(ESI): m/z calc.: 733,2209 [M dímero]⁺, encontrado: 733,2189; m/z calc.: 78,9183 [Br]⁻, encontrado: 78,9181; m/z calc.: 87,0029 [BF₄]⁻, encontrado: 87,0022

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz, Anexo III, Figura 48) δ 2,13 (d, ³J_{H,H} = 6,9 Hz, 3H, CHCH₃), 4,26 (s, 3H, NCH₃), 6,69 (q ap., ³J_{H,H} = 6,8 Hz, 1H, CHCH₃), 7,43-7,61 (m, 10H, CH_{arom.}), 7,91-8,03 (m, 3H, CH_{arom.})

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, Anexo III, Figura 49) δ 21,5 (CHCH₃), 37,6 (NCH₃), 61,0 (CHCH₃), 122,1 (CH_{arom.}), 124,7 (CH_{arom.}), 125,3 (CH_{arom.}), 125,9 (CH_{arom.}), 127,1 (CH_{arom.}), 127,2 (C_{arom.}), 128,8 (2 x CH_{arom.}), 129,1 (3 x CH_{arom.}), 129,5 (CH_{arom.}), 129,8 (CH_{arom.}), 130,5 (C_{arom.}), 133,6 (C_{arom.}), 133,7 (C_{arom.}), 148,5 (C=C_{Ag}N), 164,3 (C_{carbeno})

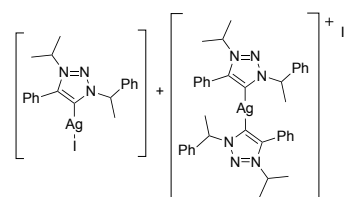


49d: Os complexos foram obtidos como um sólido branco usando o Método A.

HRMS(ESI): m/z calc.: 398,0786 [M monômero - I]⁺, encontrado: 398,0793; 126,9045 [I]⁻, encontrado: 126,9040; m/z calc.: 689,2522 [M dímero - I]⁺, encontrado: 689,2569

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz, Anexo III, Figura 50) δ 1,57 (d, ³J_{H,H} = 6,9 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1,60 (d, ³J_{H,H} = 6,9 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 2,02 (d, ³J_{H,H} = 7,2 Hz, 3H, CHCH₃), 4,81 (sept ap., ³J_{H,H} = 6,6 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 5,96 (q ap., ³J_{H,H} = 6,9 Hz, 1H, CHCH₃), 7,28-7,29 (sl, 5H, CH_{arom.}), 7,48 (sl, 5H, CH_{arom.})

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, Anexo III, Figura 51) δ 21,7 (CH₃), 23,0 (CH(CH₃)₂), 23,1 (CH(CH₃)₂), 53,5 (CH(CH₃)₂), 66,0 (CHCH₃), 126,8 (2 x CH_{arom.}), 127,9 (C_{arom.}), 128,6 (CH_{arom.}), 129,0 (2 x CH_{arom.}), 129,2 (2 x CH_{arom.}), 129,7 (2 x CH_{arom.}), 130,1 (CH_{arom.}), 139,5 (C_{arom.}), 147,4



($\underline{\text{C}}=\text{CAgN}$), 165,5 ($\text{C}_{\text{carbeno}}$)

49e: Os complexos foram obtidos como um sólido branco usando o Método A.

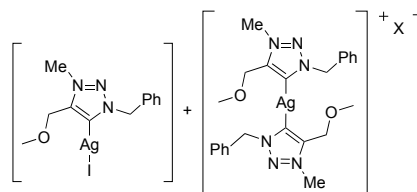
HRMS(ESI): m/z calc.: 541,1481 [M dímero - X^+],

encontrado: 541,1478, m/z calc.: 324,0266 [M monômero - I^+], encontrado: 324,0263

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, Anexo III, Figura 52) δ 3,37 (s, 3H, OCH_3), 4,12 (s, 3H, NCH_3), 4,81 (s, 2H,

OCH_2), 5,75 (s, 2H, NCH_2), 7,26 (sl, 3H, *o*- e *p*- $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7,50 (sl, 2H, *m*- $\text{CH}_{\text{arom.}}$)

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, Anexo III, Figura 53) δ 37,0 (NCH_3), 58,7 (NCH_2), 59,4 (OCH_3), 65,6 (OCH_2), 128,6 (3 x $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128,9 (2 x $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 135,0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 145,2 ($\underline{\text{C}}=\text{CAgN}$), 167,5 ($\text{C}_{\text{carbeno}}$)

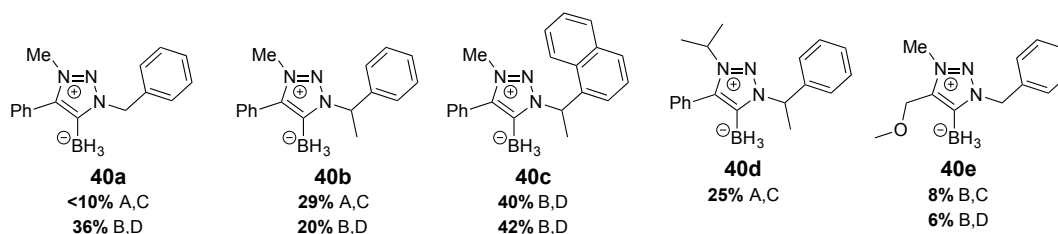


5.7 Sínteses dos 1,2,3-triazol-5-idenos boranos 1,3,4-trissubstituídos 40a-e via transmetalção dos complexos Ag-MIC com $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$

Método C: a uma solução de complexo Ag-triazol-5-lideno **49a'**, **49b**, **49d** ou **49e** (1 equiv.) em 4 mL de THF, dentro de um tubo Schlenk, sob atmosfera de argônio, adicionou-se $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ (~3 equiv.). A mistura de reação foi agitada, à temperatura ambiente, por 3-5 dias, protegida da luz. A mistura resultante foi filtrada em pequena quantidade de sílica, eluída com DCM/MeOH 1:0 \rightarrow 9:1.

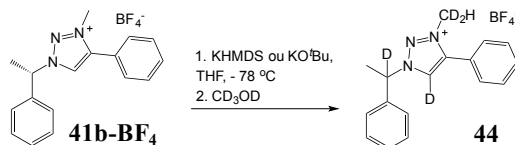
Método D: a uma solução de complexo Ag-triazol-5-lideno **49a**, **49b**, **49c** ou **49e** (1 equiv.) em 4 mL de 1,2-dicloroetano, dentro de um tubo Schlenk, sob atmosfera de argônio, adicionou-se $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ (~3 equiv.). A mistura de reação foi agitada, a 50 °C, por 24 h, protegida da luz. A mistura resultante foi filtrada em pequena quantidade de sílica, eluída com DCM/MeOH 1:0 \rightarrow 9:1.

Os rendimentos obtidos estão descritos na Figura 53, juntamente com os métodos empregados na síntese de cada um dos complexos.



A) Ag_2O , DCM, t.a., 3 h; B) Ag_2O , KBr, MeCN, t.a., 3 dias; C) $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$, THF, t.a., 3-5 dias; D) $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$, 1,2-dicloroetano, 50 °C, 24 h.

Figura 53 - Métodos empregados e rendimentos na síntese dos MIC- BH_3 via transmetalção.

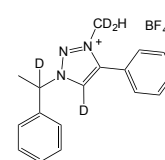
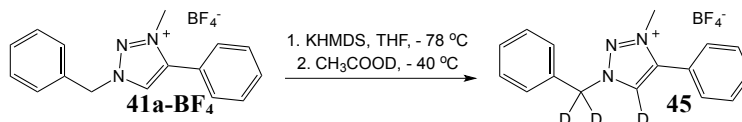
5.8 Estudo da troca dos H ácidos de 41b-BF₄ por deutério na presença de bases fortes

Dentro de uma glove box, em um tubo Schlenk foi preparada uma solução do sal triazólico **41b-BF₄** (100 mg, 0,28 mmol) em THF (3 mL). O tubo foi selado, removido da glove box e conectado a uma linha de argônio de um sistema Schlenk, mantendo a mistura de reação protegida de umidade. A solução foi resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (banho de gelo seco/acetona). A essa solução foi adicionado KHMDS (57 mg, 0,28 mmol, dissolvido em 1,5 mL de THF) ou KO^tBu (32 mg, 0,28 mmol, dissolvido em 1,5 mL de THF), gota-a-gota. Após agitar a mistura de reação por 20 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se CD₃OD (103 mg, 2,84 mmol), gota-a-gota à solução do carbeno. A mistura de reação foi agitada e a temperatura foi aumentada gradualmente até atingir a temperatura ambiente. Após agitar por 2 h, o solvente foi removido a vácuo, para fornecer um sólido branco. O bruto foi re-suspendido em CDCl₃ para fazer aquisição dos espectros de RMN. Para ambas as reações, a proporção de incorporação de deutério foi aproximadamente de 100% para o hidrogênio triazólico H-5, 100% para o hidrogênio benzílico, e de 66% dos hidrogênios metílicos.

RMN de ²H (CDCl₃, 76,75 MHz, Anexo III, Fig. 54) δ 9,81 (D_{triazólico}), 6,65 (CDCH₃), 4,27 (NCD₂H)

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz, Anexo III, Fig. 55) δ 2,08 (sl, 3H, CHCH₃), 4,26-4,28 (m, 1H, NCH₂D), 7,36-7,69 (m, 10H, CH_{arom.})

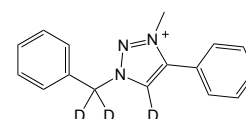
RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz, Anexo III, Fig. 56) δ 20,3 (CHCH₃), 38,5-38,8 (m, NCD₂H), 64,8 (CDCH₃ ou CHCH₃), 122,0 (C_{arom.}), 127,8 (2 x CH_{arom.}), 129,2 (C=C_{DN}), 129,4 (2 x CH_{arom.}), 129,5 (2 x CH_{arom.}), 129,7 (CH_{arom.}), 129,8 (2 x CH_{arom.}), 131,9 (CH_{arom.}), 137,0 (C_{arom.}), 142,9 (C=CHN)

5.9 Estudo da troca dos H ácidos de 41a-BF₄ por deutério na presença de KHMDS

Dentro de uma glove box, em um tubo Schlenk foi preparada uma solução do sal triazólico **41a-BF₄** (75 mg, 0,22 mmol) em THF (3 mL). O tubo foi selado, removido da glove box e conectado a uma linha de argônio de um sistema Schlenk, mantendo a mistura de reação protegida de umidade. A solução foi resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (banho de gelo seco/acetona). A essa solução foi

adicionado KHMDS (44 mg, 0,22 mmol, dissolvido em 1,5 mL de THF), gota-a-gota. Após 20 minutos, as pastilhas de gelo seco foram removidas e a temperatura do banho começou a subir lentamente. Quando a temperatura atingiu $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se CH_3COOD (100 μL , 1,73 mmol), gota-a-gota, à solução do carbeno. A mistura de reação foi agitada e a temperatura foi aumentada gradualmente até atingir a temperatura ambiente. Após agitar por 2 h, o solvente foi removido a vácuo, para fornecer um sólido branco, que foi re-suspenso em CDCl_3 para fazer aquisição dos espectros de RMN de ^2H , ^1H e ^{13}C (Figuras 57, 58 e 9, Anexo III).

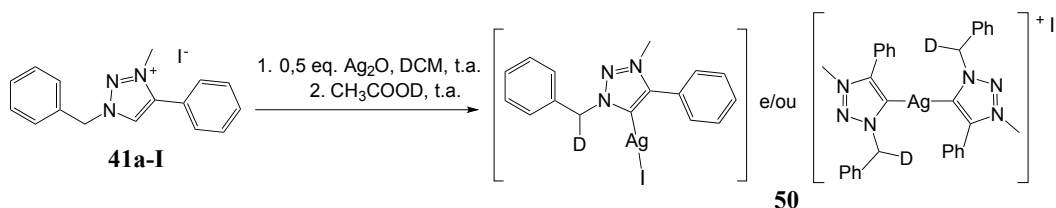
RMN de ^2H (CDCl_3 , 76,75 MHz, Anexo III, Figura 57) δ 9,26 ($\text{D}_{\text{triazólico}}$), 5,89 (CD_2)



RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, Anexo III, Figura 58) δ 4,26 (s, 1H, NCH_3), 5,89 (s, <2H, $\text{CH}_2 + \text{CHD}$), 7,04-7,60 (m, 10H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 9,24 (s, <1H, $\text{CH}_{\text{triazólico}}$)

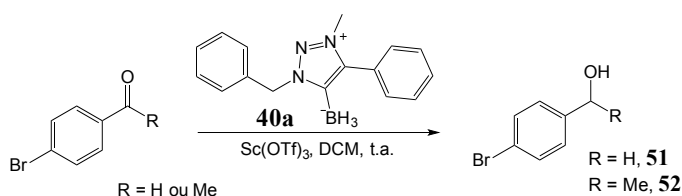
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz, Anexo III, Figura 59) δ 36,6 (NCH_3), 57,7 (CHD e CH_2), 122,2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 129,4 (4 x $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129,6 (2 x $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129,7 (2 x $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129,8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 131,8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 131,9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 143,3 ($\text{C}=\text{CHN}$)

5.10 Estudo da facilidade da troca dos H ácidos de 41a-I por deutério na presença de Ag_2O



A um balão de reação de 25 mL foram adicionados Ag_2O (17 mg, 0,074 mmol), o sal triazólico **41a-I** (50 mg, 0,148 mmol) e 2 mL de DCM anidro. A mistura foi agitada à temperatura ambiente, protegida de luz, por 2 h. No espectro de RMN da mistura de reação observou-se o completo desaparecimento do sinal do H-triazólico. Em seguida, CH_3COOD (60 μL , 1,04 mmol) foi adicionado à mistura de reação, que foi agitada por mais 2 h, à temperatura ambiente. O solvente da mistura foi removido a vácuo para fornecer o bruto, que foi re-suspenso em CDCl_3 para fazer aquisição do espectro de RMN de ^2H (Figura 60, Anexo III).

RMN de ^2H (CDCl_3 , 76,75 MHz, Anexo III, Figura 57) δ 5,72 ($\text{D}_{\text{benzílico}}$)

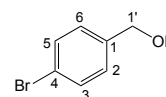
5.11 Reações de redução usando o MIC-BH₃ 40a5.11.1 Procedimento geral para a redução com Sc(OTf)₃ (adaptado de LINDSAY & McARTHUR, 2010)

A um frasco pequeno foram adicionados 4'-bromoacetofenona ou 4-bromobenzaldeído (0,350 mmol), Sc(OTf)₃ (17 mg, 0,035 mmol) e DCM (2 mL). Em seguida, adicionaram-se diferentes quantidades de **40a** em cada frasco de reação, para conseguir relações de MIC-BH₃:substrato iguais a 1:3, 1:2 e 1:1 (24 mg, 0,088 mmol; 46 mg, 0,175 mmol; ou 92 mg, 0,350 mmol, respectivamente). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente e o progresso da reação foi acompanhado por CCD. Após agitar pelo tempo indicado, foi adicionado uma solução aquosa de NaOH 2 mol/L (2,5 mL). A fase aquosa foi extraída com DCM (4 x 3 mL). A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada, e os voláteis foram removidos em um evaporador rotatório. O bruto da reação foi re-suspendido em CDCl₃ (0,5 mL) contendo hexametilbenzeno (0,116 mol/L) como padrão interno para calcular o rendimento baseado na integração dos sinais correspondentes a cada substância no espectro de RMN de ¹H. O produto foi isolado após purificação em uma coluna de sílica eluída com Hex/EtOAc 1:0 → 1:1, seguido da eluição com DCM para recuperar o **40a** que não reagiu. Os rendimentos estão apresentados na Tabela 5, pág. 114.

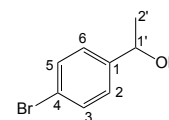
(4-bromofenil)metanol, 51

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, Anexo III, Figura 61) δ 1,82 (sl, 1H, OH), 4,67 (s, 2H, H-1'), 7,26 (d, ³J_{H,H} = 8,4 Hz, 2H, H-2 e H-6), 7,50 (d, ³J_{H,H} = 8,4 Hz, 2H, H-3 e H-5)

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, Anexo III, Figura 62) δ 64,7 (C-1'), 121,6 (C-4), 128,7 (C-2 e C-6), 131,7 (C-3 e C-5), 139,9 (C-1)

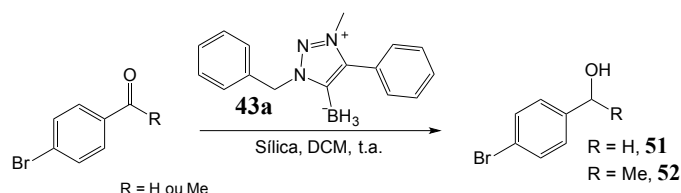
**1-(4-bromofenil)etanol, 52**

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz, Anexo III, Figura 63) δ 1,46 (d, ³J_{H,H} = 6,5 Hz, 3H, H-2') 2,29 (sl, 1H, OH), 4,84 (q, ³J_{H,H} = 6,5 Hz, 2H, H-1'), 7,23 (d, ³J_{H,H} = 8,5 Hz, 2H, H-2 e H-6), 7,47 (d, ³J_{H,H} = 8,5 Hz, 2H, H-3 e H-5)



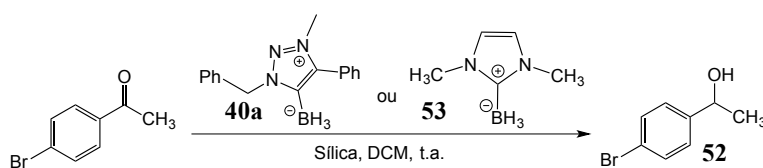
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz, Anexo III, Figura 64) δ 25,3 (C-2'), 69,8 (C-1'), 121,2 (C-4), 127,2 (C-2 e C-6), 131,6 (C-3 e C-5), 144,9 (C-1)

5.11.2 Procedimento geral para a redução com sílica (adaptado de TANIGUCHI & CURRAN, 2010)



A um frasco pequeno foram adicionados 4'-bromoacetofenona ou 4-bromobenzaldeído (0,350 mmol), sílica gel (230 - 400 mesh, 700 mg) e DCM (2 mL). Em seguida, adicionaram-se diferentes quantidades de **40a** em cada frasco de reação, para conseguir relações de MIC-BH₃:substrato iguais a 1:3, 1:2 e 1:1 (24 mg, 0,088 mmol; 46 mg, 0,175 mmol; ou 92 mg, 0,350 mmol, respectivamente). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente e o progresso da reação foi acompanhado por CCD. Após agitar pelo tempo indicado, a sílica foi removida por filtração e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O bruto da reação foi re-suspendido em CDCl_3 (0,5 mL) contendo hexametilbenzeno (0,116 mol/L) como padrão interno para calcular o rendimento baseado na integração dos sinais correspondentes a cada substância no espectro de RMN de ^1H . O produto foi isolado após purificação em coluna de sílica eluída com Hex/EtOAc 1:0 \rightarrow 1:1, seguido da eluição com DCM para recuperar o **40a** que não reagiu. Os rendimentos estão apresentados na Tabela 5, pág. 114.

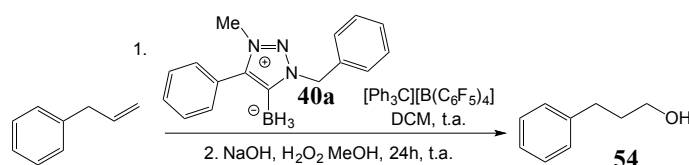
5.11.3 Comparação direta entre MIC-BH versus NHC-BH₃ na redução de cetona com sílica



A dois frascos pequenos foram adicionados 4-bromoacetofenona (103 mg, 0,52 mmol, em cada frasco), carbeno-borano (frasco 1: **40a**, 44,5 mg, 0,169 mmol; frasco 2: 1,3-dimetilimidazol-2-ilideno borano **53**, 19,0 mg, 0,172 mmol), sílica gel (230 - 400 mesh, 520 mg em cada frasco) e DCM (2 mL cada). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 3 h, a sílica foi removida por filtração e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Ao bruto da reação foi adicionado hexametilbenzeno como padrão interno para calcular o rendimento da reação pelas relações das integrais no espectro de RMN de ^1H . O produto foi isolado após purificação em coluna

de sílica eluída com Hex/EtOAc 1:0 → 1:1. Rendimento da reação com **40a**: 71% (isolado: 67%); com **53**: 62% (isolado: 62%).

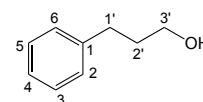
5.12 Procedimento geral para as reações de hidroboração



A um frasco pequeno, dentro da glove box, foram adicionados **40a** (1,0 equiv.), alilbenzeno (3,5 equiv.) e DCM (0,15 mol/L com relação a **40a**). Em seguida, uma solução de $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ (6, 10 ou 15 mol%) em DCM (0,5 mL) foi adicionada. A mistura reagente foi transferida para um tubo de RMN e o progresso da reação foi monitorado por RMN de ^{11}B . A reação foi completada após total desaparecimento do quarteto característico de **40a** em $\delta_{\text{B}} = -36,1$ ppm (os tempos de reação variaram entre 5 e 24 h, conforme mostrado na tabela 6, pág. 116). Na reação em que apenas 6 mol% de catalisador tinha sido empregado, mais 6 mol% de $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ foram adicionados e a reação se prolongou por mais 4 horas. No espectro de RMN de ^{11}B da mistura de reação observou-se a presença de dois produtos, evidenciados pela presença de dois dupletos alargados centrados em $\delta_{\text{B}} = -15$ ppm (majoritário) e $\delta_{\text{B}} = -18$ ppm (minoritário). Ao final de cada reação, à mistura reagente foram adicionados MeOH (1,5 mL), solução aquosa de NaOH a 20% p/v (1,5 mL), e solução aquosa de H_2O_2 a 35% v/v (1,5 mL). Em seguida, a solução foi acidificada com solução aquosa de HCl a 3% v/v e extraída com DCM (4 x 3 mL). A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada em evaporador rotatório. O óleo resultante foi dissolvido em CDCl_3 , e hexametilbenzeno foi adicionado como padrão interno para calcular o rendimento baseado na integração dos sinais correspondentes a cada substância no espectro de RMN de ^1H . Os rendimentos foram calculados assumindo uma estequiometria de **40a**:alqueno de 1:2. Apesar de dois dupletos terem aparecidos no espectro de ^{11}B da mistura de reação, o 3-fenilpropan-1-ol foi o único produto isolado após purificação, que foi feita em coluna de sílica eluída com DCM/MeOH 95:5 → 9:1. Os rendimentos de cada reação estão mostrados na Tabela 6, pág. 116.

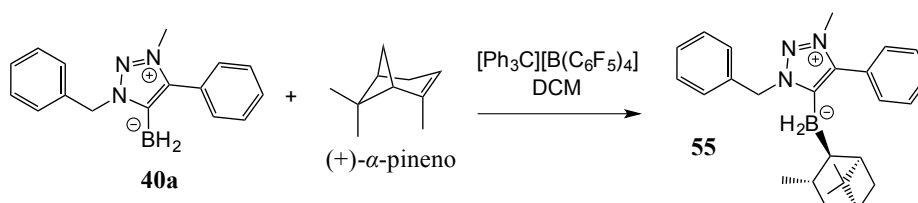
3-fenilpropan-1-ol, **54** (SAKAI *et al.*, 2011)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, Anexo III, Figura 65) δ 1,90-1,95 (m, 3H, H-2' e OH), 2,73 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6,0$ Hz, 2H, H-1'), 3,69 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5,2$ Hz, 2H, H-3'), 7,21-7,34 (m, 5H, H_{arom})



RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, Anexo III, Figura 66) δ 32,2 (C-1'), 34,3 (C-2'), 62,3 (C-3'), 125,9 (C-4), 128,5 (C-2, C-3, C-5 e C-6), 141,9 (C-1)

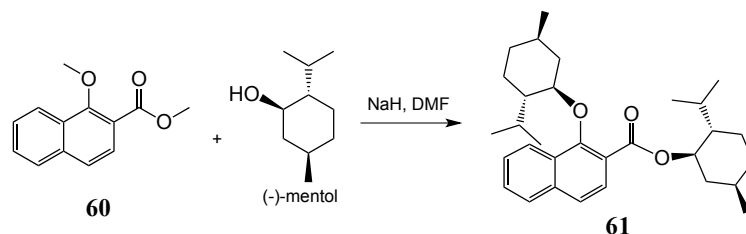
5.13 Síntese de complexo MIC-BH₂Ipc via hidroboração do (+)- α -pineno com o MIC-BH₃ **40a**



Em um pequeno frasco, dentro da glove box, foram adicionados o MIC-BH₃ **40a** (50 mg, 0,19 mmol, 1,0 equiv.), (+)- α -pineno (1,0; 2,2; 3,5 ou 5,0 equiv.) e DCM (0,2 mol/L com relação a **40a**). Em seguida, uma solução de $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ (0,10 ou 0,15 equiv.) em DCM (0,5 mL) foi adicionada (Tabela 8). A mistura de reação foi transferida para um tubo de RMN e o progresso da reação foi monitorado por RMN de ^{11}B . À medida que o quarteto de **40a** em $\delta_{\text{B}} = -36,1$ ppm ia desaparecendo, um tripleto em $\delta_{\text{B}} = -21$ ppm ia surgindo (provavelmente o produto). Quando a reação estava quase chegando ao fim, um subproduto a $\delta_{\text{B}} = -24$ ppm ia surgindo. O isolamento e purificação do produto e sub-produto de hidroboração não foi conseguido. Cristais foram obtidos por recristalização (difusão lenta de pentano no bruto de reação concentrado), dentro da glove box, mas não estavam puros e não foram adequados para cristalografia de raios-X. Tentativas de purificar o produto **55** em coluna de sílica ou alumina levaram à degradação deste.

Tabela 8 – Condições das reações de hidroboração do (+)- α -pineno com o MIC-BH₃ **40a**, catalisada por $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$

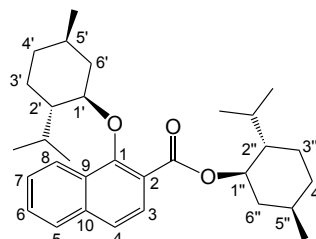
Reação	Proporção dos reagentes: MIC-BH ₃ : (+)- α -pineno : $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$	Tempo de reação
1	1,0 : 1,0 : 0,1	Incompleta em 2 semanas
2	1,0 : 2,0 : 0,1	Incompleta em 2 semanas
3	1,0 : 3,5 : 0,15	22 h, mas com formação de sub-produto
4	1,0 : 5,0 : 0,15	~ 6 h, sem formação de sub-produto

5.14 Rota de síntese da (*aS*)-2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-azida5.14.1 Síntese do 1-(-)-mentiloxi-2-naftoato de (-)-mentila (**61**) (HATTORI *et al.*, 1993)

Em um balão de fundo redondo de 500 mL contendo duas saídas, sendo uma adaptada a um condensador de refluxo e outra a um septo de borracha, uma mistura de NaH (3,35 g, 139,66 mmol) e *l*-mentol (25 g, 162,31 mmol) foi aquecida a 65 °C, sob atmosfera de argônio. A dissolução gradual do mentol e a evolução de gás H₂ indicou a formação do mentóxido de sódio. Ao longo da reação, a mistura ficou muito espessa, e então a temperatura foi elevada a 90 °C. Maior liberação de gás foi observada. Somente uma hora após completa liberação de gás (no total foram necessárias cinco horas de reação), a mistura de reação foi resfriada a 50 °C e então DMF (20 mL) foi adicionado por meio de uma seringa, formando uma suspensão. A esta suspensão foi adicionado 1-metoxi-2-naftoato de metila **60** (10 g, 46,24 mmol) e a agitação continuou por mais 1,5 h, a 50 °C. À mistura de reação foram lentamente adicionados 80 mL de solução aquosa de HCl a 2 mol/L. Após o final da adição a mistura foi extraída com Et₂O (5 x 40 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas três vezes sucessivamente com solução aquosa de HCl a 2 mol/L, solução aquosa de Na₂CO₃ a 2 mol/L, e solução aquosa saturada de NaCl. Por fim, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto **61** foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica, eluída com hexano. Inicialmente todo o óleo mineral do NaH foi eluído, seguido do produto desejado. O restante do produto foi eluído com Hex/EtOAc 95:5. O produto **61** foi recristalizado em EtOH e obtido com 64% de rendimento.

1-(-)-mentiloxi-2-naftoato de (-)-mentila (**61**):

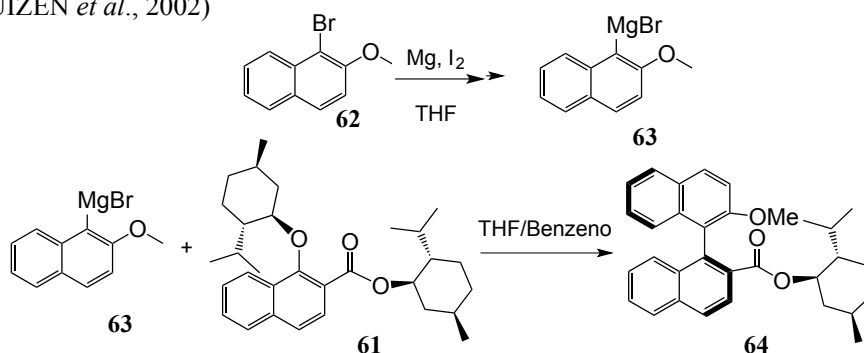
RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz, Anexo III, Figura 67) δ 0,74 (d, ³J_{H,H} = 6,5 Hz, 3H, CH₃), 0,86-1,20 (m, 35H, CH₃, CH(CH₃)₂, CH e CH₂ mentila), 0,85 (d, ³J_{H,H} = 6,0 Hz, CH(CH₃)₂), 1,54-1,76 (m, 8H, CH-mentila), 2,05 (dhept ap., ³J_{H,H} = 7,0 e 2,5 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 2,17-2,20 (m, 1H, H-6''b), 2,67 (dhept ap., ³J_{H,H} = 7,5 e 4,5 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 4,33 (dt, ³J_{H,H} = 10,5 e 4,0 Hz, 1H, H-1'), 5,04 (dt, ³J_{H,H} = 11,0 e 4,5 Hz,



1H, H-1''), 7,49-7,55 (m, 3H, H_{arom.}), (d, ³J_{H,H} = 8,5 Hz, 1H, H_{arom.}), 7,80 (d, ³J_{H,H} = 8,0 Hz, 1H, H_{arom.}), 8,32 (d, ³J_{H,H} = 8,0 Hz, 1H, H-8)

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz, Anexo III, Figura 68) δ 16,6 (CH(CH₃)₂), 16,8 (CH(CH₃)₂), 21,0 (CH(CH₃)₂), 21,6 (CH(CH₃)₂), 22,2 (CH₃), 23,4 (C-3' ou C-3''), 23,5 (C-3' ou C-3''), 25,8 (CH(CH₃)₂), 26,4 (CH(CH₃)₂), 31,6 (C-5' ou C-5''), 31,7 (C-5' ou C-5''), 34,5 (C-4' ou C-4''), 34,6 (C-4' ou C-4''), 40,0 (C-6''), 41,2 (C-6'), 47,3 (C-2'), 49,6 (C-2''), 74,6 (C-1''), 82,1 (C-1'), 121,1 (C-2), 122,4 (C-8), 124,4 (CH_{arom.}), 126,0 (CH_{arom.}), 126,2 (C-3), 127,7 (C-5), 127,9 (CH_{arom.}), 130,1 (C_{arom.}), 136,2 (C_{arom.}), 154,1 (C-1), 166,8 (C=O)

5.14.2 Síntese do (*aS*)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno-2-carboxilato de (-)-mentila (**64**) (VELDHUIZEN *et al.*, 2002)

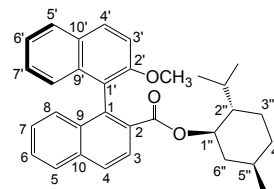


A um balão de fundo redondo de 250 mL contendo duas saídas, sendo uma adaptada a um condensador de refluxo e outra a um septo de borracha, foram adicionados pedacinhos de Mg (1,30 g, 58,2 mmol, deixados em estufa a 120 °C por 24 horas) e 5 mL de THF anidro. Em seguida, uma solução de 1-bromo-2-metoxinaftaleno **62** (4,60 g, 19,4 mmol) em 20 mL de THF foi lentamente adicionada. A mistura começou a entrar em refluxo após adição de um cristal de iodo. O refluxo foi mantido pela imersão do balão a um banho de óleo a 85 °C, por 2,5 h. Após esfriar a mistura de reação contendo o reagente de Grignard **63** à temperatura ambiente, 25 mL de benzeno foram adicionados. Esta solução foi transferida através de uma cânula para uma solução de 1-(-)-mentiloxi-2-naftoato de (-)-mentila **61** (7,64 g, 16,4 mmol) em 15 mL de benzeno, gota-a-gota, a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a solução resultante foi agitada a 22 °C por 5 dias. Durante este período, não houve muita mudança nas cromatoplaças obtidas por CCD, as quais mostravam ainda a presença do 1-(-)-mentiloxi-2-naftoato de (-)-mentila. O produto foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica, eluída com Hex/Et₂O 20:1 → 10:1. O produto desejado **64**, o

atropisômero de configuração (*aS*), foi obtido com 72% de rendimento, e apenas uma pequena fração contendo uma mistura dos diastereoisômeros foi obtida (eluiu primeiro).

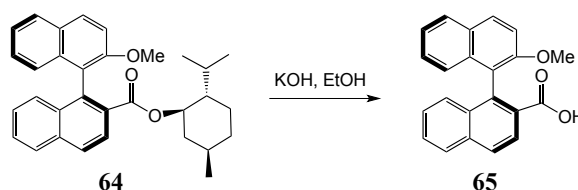
(*aS*)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno-2-carboxilato de (-)-mentila (64):

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, Anexo III, Figura 76) δ -0,21 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 12$ Hz, 1H, H-6a''), 0,49 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,53-0,58 (m, 1H, H-6b''), 0,65 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6,5$ Hz, 3H, CH_3), 0,71 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,78-0,84 (m, 1H, CH -mentila), 1,19-1,20 (m, 1H, CH -mentila), 1,33-1,35 (m, 1H, CH -mentila), 1,45-1,51 (m, 3H, CH -mentila), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 4,48 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 11,0$ e 4,5 Hz, 1H, H-1''), 6,96 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,17 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,26-7,30 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,35 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,41 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9,0$ Hz, 1H, H-3'), 7,53 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,84 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,93 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,98 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9,0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,99 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8,14 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,5$ Hz, 1H, H-3)



RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz, Anexo III, Figura 77) δ 15,8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21,1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21,9 (CH_3), 22,9 (C-3''), 25,6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 31,1 (C-5''), 34,2 (C-4''), 39,7 (C-6''), 46,7 (C-2''), 56,5 (OCH_3), 74,4 (C-1''), 113,3 (C-3'), 122,4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 123,6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 125,0 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126,5 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126,6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126,7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127,6 (2 x $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127,8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128,0 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128,1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129,1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 129,4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129,9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 133,1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134,3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 135,2 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 136,6 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 154,3 (C-2'), 167,6 (C=O)

5.14.3 Síntese do ácido (*aS*)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno-2-carboxílico (65) (adaptado de VELDHUIZEN *et al.*, 2002)

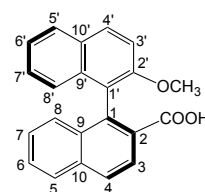


Uma solução de KOH (10,0 g, 180,0 mmol) em etanol absoluto (90 mL) foi adicionada a um balão de fundo redondo de 250 mL contendo (*aS*)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno-2-carboxilato de (-)-mentila **64** (4,2 g, 9,0 mmol). Ao balão foi adaptado um condensador de refluxo acoplado à linha de argônio. À medida que a solução era aquecida, o éster se dissolvia melhor, até gerar uma solução clara. A solução foi mantida sob refluxo a 85 °C, por 48 h (a evolução da reação foi

acompanhada por CCD). A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e depois concentrada em um evaporador rotatório a um volume menor que 15 mL. Essa solução foi diluída com 140 mL de água e lavada com Et₂O (3 x 80 mL). A fase aquosa foi então acidificada a pH < 2 usando uma solução aquosa de HCl conc., resultando na formação de um precipitado branco. Este sólido foi extraído da fase aquosa com Et₂O (3 x 80 mL). A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O sólido amarelo escuro obtido foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica, eluída com DCM/MeOH 1:0 → 8:2, para fornecer o produto **65** como um sólido cristalino amarelo, com 96% de rendimento. Alternativamente, **65** foi obtido com 98% de rendimento, realizando-se o aquecimento a 95 °C, por 24 h.

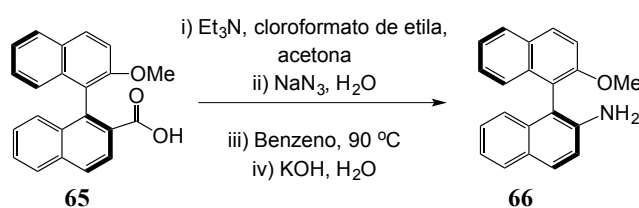
ácido (*aS*)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno-2-carboxílico (65):

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz, Anexo III, Figura 82) δ 3,67 (s, 3H, OCH₃), 6,88 (d, ³J_{H,H} = 8,5 Hz, 1H, H_{arom.}), 7,15 (t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 1H, H_{arom.}), 7,16-7,37 (m, 4H, H_{arom.}), 7,53 (dt ap., ³J_{H,H} = 8,0 e 1,5 Hz, 1H, H_{arom.}), 7,88 (d, ³J_{H,H} = 8,0 Hz, 1H, H_{arom.}), 7,93 (d, ³J_{H,H} = 8,0 Hz, 1H, H_{arom.}), 7,98 (d, ³J_{H,H} = 8,5 Hz, 2H, H_{arom.}), 8,14 (d, ³J_{H,H} = 8,5 Hz, 1H, H_{arom.})



RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz, Anexo III, Figura 83) δ 56,7 (OCH₃), 113,7 (C-3'), 121,5 (C_{arom.}), 123,6 (CH_{arom.}), 124,9 (CH_{arom.}), 126,6 (CH_{arom.}), 126,7 (CH_{arom.}), 126,9 (CH_{arom.}), 127,7 (C_{arom.}), 127,8 (CH_{arom.}), 128,0 (CH_{arom.}), 128,1 (4 x CH_{arom.}), 129,1 (C_{arom.}), 129,8 (CH_{arom.}), 133,0 (C_{arom.}), 133,9 (C_{arom.}), 135,6 (C_{arom.}), 138,0 (C_{arom.}), 154,3 (C-2'), 171,4 (COOH)

5.14.4 Síntese da (*aS*)-2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-amina (66) (VELDHUIZEN *et al.*, 2002)



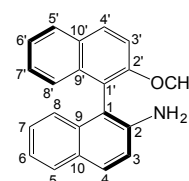
A um balão de fundo redondo de 250 mL foram adicionados o ácido (*aS*)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno-2-carboxílico **65** (2,80 g, 8,52 mmol), acetona (43 mL) e Et₃N (1,3 mL, 9,38 mmol), e a solução resultante foi resfriada a -15 °C (banho de gelo seco com etilenoglicol). Em seguida, adicionou-se o cloroformato de etila (1,11 g, 10,23 mmol) lentamente, levando à formação de uma suspensão, que foi agitada por mais 30 minutos nesta mesma temperatura. Adicionou-se uma

solução de NaN_3 (1,663 g, 5,58 mmol) em água (8 mL) e a agitação permaneceu por mais 90 min a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Depois, a mistura de reação foi diluída com 80 mL de água gelada e extraída com benzeno (3 x 65 mL). A fase orgânica foi lavada com 220 mL de solução saturada de NaCl gelada, depois secada com Na_2SO_4 , e filtrada diretamente para um balão de fundo redondo de 500 mL contendo 1,0 g de peneira molecular 4Å ativada. Ao balão foi acoplado um condensador de refluxo e a solução amarelada foi aquecida sob refluxo a $90\text{ }^\circ\text{C}$ por 2 h. Após resfriar a mistura a $22\text{ }^\circ\text{C}$, esta foi filtrada para outro balão de 500 mL contendo uma solução de KOH em 45 mL de água. A mistura bifásica resultante foi agitada vigorosamente por 16 h e transferida para um funil de separação. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com benzeno (3 x 80 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secadas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em um evaporador rotatório. O sólido amarelo claro obtido foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica eluída com Hex/EtOAc 9:1 \rightarrow 1:1 para fornecer o produto como um sólido branco, que foi recristalizado em etanol absoluto. O produto **66** foi obtido com 72% de rendimento nas quatro etapas sequenciais.

(*aS*)-2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-amina (66):

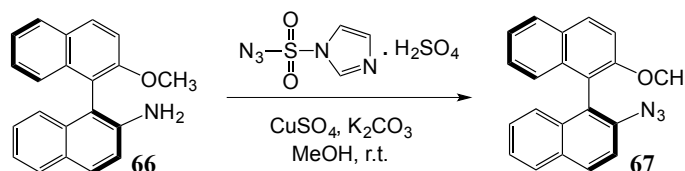
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, Anexo III, Figura 84) δ 3,54 (sl, 2H, NH_2), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 6,96 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,4\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,09-7,26 (m, 5H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,32 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7,2\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,45 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9,2\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,75-7,78 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,86 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,4\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,98 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9,3\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$)

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, Anexo III, Figura 85) δ 57,0 (OCH_3), 114,5 (C-3'), 118,3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 119,0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 122,2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 124,0 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 124,4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 125,1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126,4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127,0 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128,1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128,2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128,3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 129,1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129,7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 130,1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 133,7 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134,3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 142,2 (C-2), 155,6 (C-2')



5.14.5 Síntese da (*aS*)-2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-azida (67)

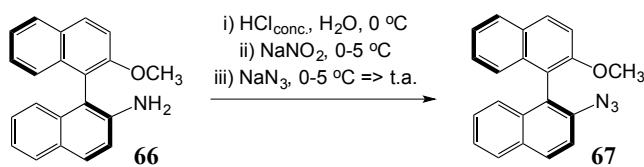
Método 1 (adaptado de GODDARD-BORGER & STICK, 2007):



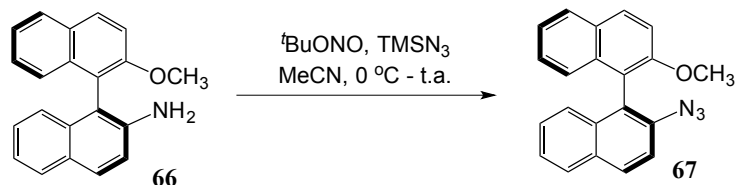
A um balão de fundo redondo de 150 mL foram adicionados (*aS*)-2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-amina **66** (500 mg, 1,67 mmol), K_2CO_3 (576 mg, 4,17 mmol), CuSO_4 (3 mg, 0,02 mmol) e

metanol (8 mL). A esta suspensão foi adicionado, lentamente, imidazol-1-sulfonilazida.H₂SO₄ (543 g, 2,00 mmol) e a reação foi agitada por 24 h, à temperatura ambiente. Uma vez que ainda havia material de partida por análise de CCD, mais transferidor de grupo diazo (100 mg, 0,368 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por mais 20 h. A mistura de reação foi concentrada em evaporador rotatório, diluída com solução aquosa de HCl a 2% v/v (60 mL) e extraída com EtOAc (3 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada mais uma vez com H₂O (40 mL), secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada no evaporador rotatório para fornecer um óleo amarelo claro, que foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica, eluída com Hex/EtOAc 1:0 → 9:1. O produto, um cristal amarelo claro, foi obtido com 10% de rendimento. Tentou-se aumentar o rendimento da reação com o uso de acetonitrila como solvente, no entanto o rendimento do produto **67** nessa segunda reação foi de apenas 12%.

Método 2 (KWOK *et al.*, 2010):



A um balão de fundo redondo de 250 mL adicionaram-se a (aS)-2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-amina (500 mg, 1,67 mmol) **66** e H₂O (5,7 mL). A esta mistura foi adicionado HCl conc. (290 µL, 3,51 mmol), gota-a-gota, sob banho de gelo. A solubilidade da amina era mínima. Após 20 min de agitação a 0 °C, uma solução gelada de NaNO₂ (115 mg, 1,67 mmol) em H₂O (500 µL) foi adicionada gota-a-gota (a mistura, antes incolor, ficou laranja). A mistura de reação foi agitada a 0 °C por mais 15 min, e em seguida a solução gelada de NaN₃ (108 mg, 1,67 mmol) em H₂O (700 µL) foi adicionada lentamente, ainda em banho de gelo (neste momento, houve formação de bolhas, devido à evolução de N₂). Após completa adição da azida, a mistura foi agitada em banho de gelo por mais 20 min, seguido de mais 5 h à temperatura ambiente, protegida da luz. A mistura de reação foi extraída com EtOAc (3 x 8 mL). A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em um evaporador rotatório para fornecer o bruto, que foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica, eluída com Hex/EtOAc 1:0 → 9:1. O produto **67** foi obtido com aproximadamente 6% de rendimento (ainda com alguma contaminação). Uma segunda tentativa para esta reação foi realizada utilizando-se um pouco de metanol para tentar aumentar a solubilidade da amina (proporção MeOH:H₂O igual a 1:9), mas ainda assim o rendimento foi baixo (11%).

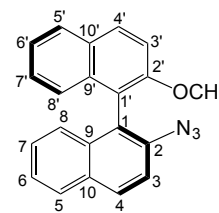
Método 3 (adaptado de BARRAL *et al.*, 2007)

A um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados a (*aS*)-2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-amina **66** (200 mg, 0,67 mmol) e MeCN (2,0 mL). A mistura de reação foi resfriada em banho de gelo a 0 °C, e a ela foi adicionado o nitrito de *tert*-butila (^tBuONO, 103 mg, 1,00 mmol), seguido da azida de trimetilsilila (TMSN₃, 92 mg, 0,80 mmol), gota-a-gota. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h. A mistura reacional foi concentrada em evaporador rotatório e o bruto foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica, eluída com Hex/EtOAc 1:0 → 9:1). O produto **67** foi obtido com 91% de rendimento, como cristais amarelo-claros.

(aS)-2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-azida (67):

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz, Anexo III, Figura 86) δ 3,84 (s, 3H, OCH₃), 7,09 (d, ³J_{H,H} = 8,0 Hz, 1H, H_{arom.}), 7,21 (d, ³J_{H,H} = 8,5 Hz, 1H, H_{arom.}), 7,28-7,33 (m, 2H, H_{arom.}), 7,39 (t, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, 1H, H_{arom.}), 7,46 (t, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, 1H, H_{arom.}), 7,51 (d, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, 1H, H_{arom.}), 7,54 (d, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, 1H, H_{arom.}), 7,93-7,96 (m, 2H, H_{arom.}), 8,04 (d, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, 1H, H_{arom.}), 8,07 (d, ³J_{H,H} = 9,5 Hz, 1H, H_{arom.})

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz, Anexo III, Figura 87) δ 56,8 (OCH₃), 113,7 (C-3'), 117,7 (CH_{arom.}), 118,7 (C_{arom.}), 123,9 (CH_{arom.}), 124,1 (C_{arom.}), 124,9 (CH_{arom.}), 125,3 (CH_{arom.}), 126,0 (CH_{arom.}), 126,9 (CH_{arom.}), 127,1 (CH_{arom.}), 128,2 (CH_{arom.}), 128,3 (CH_{arom.}), 129,1 (C_{arom.}), 129,8 (CH_{arom.}), 130,4 (CH_{arom.}), 131,2 (C_{arom.}), 133,8 (C_{arom.}), 134,0 (C_{arom.}), 136,0 (C_{arom.}), 155,0 (C-2').



CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

- Nesta parte do trabalho, seis complexos inéditos e estáveis do tipo carbenos mesoiônico-borano (MIC-BH₃) foram obtidos (**40a-f**, pág. 106);
- Rotas diferentes para a obtenção dos complexos MIC-boranos a partir de sais triazólicos foram desenvolvidas, e a estrutura de alguns desses complexos foi determinada por cristalografia de raios-X;
- A aplicação destes complexos foi demonstrada na redução da carbonila de cetona e aldeído usando sílica ou Sc(OTf)₃ como catalisadores, além de na reação de hidroboração do alilbenzeno por meio da geração *in situ* de íons borênio empregando sais de tritila;
- As reações de redução mostraram que até três equivalentes de hidretos podem ser transferidos por complexo MIC-BH₃;
- Como esperado, o aumento da capacidade doadora σ dos MICs em comparação com os NHCs resultou que os adutos MIC-BH₃ são agentes redutores mais reativos, apresentando assim maior capacidade doadora de hidretos na redução de cetonas e aldeídos;
- Nenhuma das tentativas de obtenção de complexos MICs-borano quirais levou ao produto desejado, seja por causa de racemização total ou parcial do centro estereogênico durante a obtenção destes ou pela impossibilidade de purificar e isolar o complexo quiral formado.
- A síntese de derivados de borano estáveis na bancada e de fácil manuseio para a redução de carbonila representou um grande alcance deste trabalho.
- A síntese dos triazóis via cicloadição de Huisgen catalisada por Cu^I promove uma diversidade estrutural considerável, e de fácil acesso, o que pode ser usado para a futura obtenção de novos complexos.
- O estudo da reatividade dos MIC-BH₃ ainda foi bastante preliminar, mas serviu como prova do grande potencial destes reagentes. O estudo das influências dos fatores estéricos e eletrônicos sobre a reatividade do complexo borano-carbeno está em andamento, com a colaboração de outros dois alunos do laboratório da Profa. Crudden. Além disso, as reações de hidrogenação catalítica catalisadas por íons borênio (gerados *in situ* a partir da reação do MIC-BH₃ com [Ph₃C][B(C₆F₅)₄]) estão em andamento no laboratório do Prof. Douglas W. Stephan, da University of Toronto.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANSELME, J.-P.; FISCHER, W. The reaction of anions of primary amines and hydrazones with p-toluenesulfonyl azide. *Tetrahedron*, vol. 25, p. 855-859, **1969**.
- ARDUENGO, A. J.; HARLOW, R. L.; KLINE, M. A stable crystalline carbene. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 113, p. 361-363, **1991**.
- ASHLEY, A. E.; THOMPSON, A. L.; O'HARE, D. Non-metal-mediated homogeneous hydrogenation of CO₂ to CH₃OH. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 48, p. 9839-9843, **2009**.
- BARRAL, K.; MOORHOUSE, A. D.; MOSES, J. E. Efficient conversion of aromatic amines into azides: a one-pot synthesis of triazole linkages. *Organic Letters*, vol. 9, p. 1809-1811, **2007**.
- BISSINGER, P.; BRAUNSCHWEIG, H.; KUPFER, T.; RADACKI, K. Monoborane NHC adducts in the coordination sphere of transition metals. *Organometallics*, vol. 29, p. 3987-3990, **2010**.
- BÖHM, V. P. W.; HERRMANN, W. A. The "Wanzlick equilibrium". *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 39, p. 4036-4038, **2000**.
- BOUFFARD, J.; KEITZ, B. K.; TONNER, R.; LAVALLO, V.; GUISADO-BARRIOS, G.; FRENKING, G. Synthesis of highly stable 1,3-diaryl-1H-1,2,3-triazol-5-ylidenes and their applications in ruthenium-catalyzed olefin metathesis. *Organometallics*, vol. 30, p. 2617-2627, **2011**.
- BOURISSOU, D.; GUERRET, O.; GABBAI, F. P.; BERTRAND, G. Stable carbenes. *Chemical Reviews*, vol. 100, p. 39-91, **2000**.
- BRAHMI, M. M.; MONOT, J.; MURR, M. D.-E.; CURRAN, D. P.; FENSTERBANK, L.; LACÔTE, E.; MALACRIA, M. Preparation of NHC borane complexes by Lewis base exchange with amine- and phosphine-boranes. *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 75, p. 6983-6985, **2010**.
- CANSECO-GONZALES, D.; GNIEWEK, A.; SZULMANOWICZ, M.; MULLER-BUNZ, H.; TRZECIAK, A. M.; ALBRECHT, M. PEPPSI-type palladium complexes containing basic 1,2,3-triazolylidene ligands and their role in Suzuki-Miyaura catalysis. *Chemistry an European Journal*, vol. 18, p. 6055-6062, **2012**.
- CAZIN, C. S. N-heterocyclic carbenes in transition metal catalysis and organocatalysis. Ed. Springer: Dordrecht Heidelberg, London, New York, vol. 32, **2011**.
- CHASE, P. A.; STEPHAN, D. W. Hydrogen and amine activation by a frustrated Lewis pair of a bulky N-heterocyclic carbene and B(C₆F₅)₃. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 47, p. 7433-7437, **2008**.
- CHAUVIN, Y. Olefin metathesis: the early days (Nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 45, p. 3741-3747, **2006**.
- COLACINO, E.; MARTINEZ, J.; LAMATY, F. Preparation of NHC-ruthenium complexes and their catalytic activity in metathesis reaction. *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 251, p. 726-764, **2007**.

- COUTERMANCHE, M.-A.; LÉGARÉ, M.-A.; MARON, L.; FONTAINE, F.-G. A highly active phosphine-borane organocatalyst for the reduction of CO₂ to methanol using hydroboranes. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 135, p. 9326-9329, **2013**.
- CURRAN, D. P.; SOLOVYEV, A.; BRAHMI, M. M.; FENSTERBANK, L.; MALACRIA, M.; LACÔTE, E. Synthesis and reactions of N-heterocyclic carbene boranes. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 50, p. 10294-10317, **2011**.
- CRABTREE, R. H. Abnormal, mesoionic and remote N-heterocyclic carbene complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 257, p. 755-766, **2013**.
- CRUDDEN, C. M.; HORTON, J. H.; EBRALIDZE, I. I.; ZENKINA, O. V.; KESKE, E. C.; LEAKE, J. D.; ROUSINA-WEBB, A.; McLEAN, A. B.; DREVNIOK, B.; SEKI, T.; WU, G.; MOSEY, N. J. Ultra stable self-assembled monolayers of N-heterocyclic carbenes on gold. Submetido para *Nature Chemistry*, em revisão, **2013**.
- DE VRIES, T. S.; VEDEJS, E. Electrophilic activation of Lewis base complexes of borane with trityl tetrakis(pentafluorophenyl)borate. *Organometallics*, vol. 26, p. 3079-3081, **2007**.
- DE VRIES, T. S.; PROKOFJEVS, A.; VEDEJS, E. Cationic tricoordinate boron intermediates: borenium chemistry from the organic perspective. *Chemical Reviews*, vol. 112, p. 4246-4282, **2012**.
- DKHAR, P. G. S.; LYNGDOH, D. Transition states for hydride and methyl 1,2-migrations in carbene rearrangements to alkenes: an AM1 SCF-MO study. *Indian Journal of Chemistry*, vol. 44B, p. 2138-2148, 2005.
- DOUTHWAITE, R. E. Metal-mediated asymmetric alkylation using chiral N-heterocyclic carbenes from chiral amines. *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 251, p. 702-717, **2007**.
- DOYLE, M. P.; DUFFY, R.; RATNIKOV, M.; ZHOU, L. Catalytic carbene insertion into C-H bonds. *Chemical Reviews*, vol. 110, p. 704-724, **2010**.
- EISENBERGER, P.; BAILEY, A. M.; CRUDDEN, C. M. Taking the F out FLP: simple Lewis acid-base pairs for mild reductions with neutral boranes via borenium ion catalysis. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 134, p. 17384-17387, **2012**.
- ENDERS, D.; NIEMEIER, O.; HENSELER, A. Organocatalysis by N-heterocyclic carbenes. *Chemical Reviews*, vol. 107, p. 5606-5655, **2007**.
- FAN, C.; MERCIER, L. G.; PIERS, W. E.; TUONONEN, H. M.; PARVEZ, M. Dihydrogen activation by pentaarylboroles. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 132, p. 9604-9606, **2010**.
- FARRELL, J. M.; HATNEAN, J. A.; STEPHAN, D. W. Activation of hydrogen and hydrogenation catalysis by a borenium cation. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 134, p. 15728-15731, **2012**.
- FRASER, R. R.; MANSOUR, T. S.; SAVARD, S. Acidity measurements on pyridines in tetrahydrofuran using lithiated silylamines. *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 50, p. 3232-3234, **1985**.
- FREITAS, L. B. O.; EISENBERGER, P.; CRUDDEN, C. M. Mesoionic carbene-boranes. *Organometallics*, vol. 32, p.

6635-6638, **2013**.

FULMER, G. R.; MILLER, A. J.; SHERDEN, N. H.; GOTTLIEB, H. E.; NUDELMAN, A.; STOLTZ, B. M.; BERCAW, J. E.; GOLDBERG, K. I. NMR chemical shifts of trace impurities: common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist. *Organometallics*, vol. 29, p. 2176-2179, **2010**.

GARRISON, J. C. & YOUNGS, W. J. Ag(I) N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, structure, and application. *Chemical Reviews*, vol. 105, p. 3978-4008, **2005**.

GAUTIER, A.; CISNETTI, F. Advances in metal-carbene complexes as potent anti-cancer agents. *Metallomics*, vol. 4, p. 23-32, **2012**.

GODDARD-BORGER, E. D. & STICK, R. V. An Efficient, Inexpensive and shelf-stable diazotransfer reagent: imidazole-1-sulfonyl azide hydrochloride. *Organic Letters*, vol. 9, p. 3797-3800, **2007**.

GRUBBS, R. H. Olefin-metathesis catalysis for the preparation of molecules and materials (Nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 45, p. 3760-3765, **2006**.

GRUBBS, R. H.; BERTRAND, G. Synthesis of highly stable 1,3-diaryl-1H-1,2,3-triazol-5-ylidenes and their applications in ruthenium-catalyzed olefin metathesis. *Organometallics*, vol. 30, p. 2617-2627, **2011**.

GUISADO-BARRIOS, G.; BOUFFARD, J.; DONNADIEU, B.; BERTRAND, G. Crystalline 1H-1,2,3-triazol-5-ylidenes: new stable mesoionic carbenes (MICs). *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 49, p. 4759-4762, **2010**.

HAHN, F. E.; JAHNKE, M. C. Heterocyclic carbenes: synthesis and coordination chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 47, p. 3122-3172, **2008**.

HATTORI, T.; HOTTA, H.; SUZUKI, T.; MIYANO, S. Nucleophilic aromatic substitution on 1-alkoxy-2-naphthoates with 1-naphthyl grignard reagents. A practical and convenient asymmetric synthesis of 1,1'-binaphthyl-2-carboxylates. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, vol. 66, p. 613-622, **1993**.

HERRMANN, W. A.; KÖCHER, C. N-Heterocyclic carbenes. *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 36, p. 2162-2187, **1997**.

HINDI, K. M.; PANZNER, M. J.; TESSIER, C. A.; CANNON, C. L.; YOUNGS, W. J. The medicinal applications of imidazolium carbene-metal complexes. *Chemical Reviews*, vol. 109, p. 3859-3884, **2009**.

HORN, M.; MAYR, H.; LACÔTE, E.; MERLING, E.; DEANER, J.; WELLS, S.; McFADDEN, T. CURRAN, D. N-heterocyclic carbene boranes are good hydride donors. *Organic Letters*, vol. 14, p. 82-85, **2012**.

INÉS, B.; PATIL, M.; CARRERAS, J.; GODDARD, R.; THIEL, W.; ALCARAZO. Synthesis, structure, and reactivity of a dihydro borenium cation. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 50, p. 8400-8403, **2011**.

JACOBSEN, H.; CORREA, A.; POATER, A.; COSTABILE, C.; CAVALLO, L. Understanding the M-(NHC) (NHC = N-heterocyclic carbene) bond. *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 253, p. 687-703, **2009**.

- JIANG, Y.; KUANG, C.; YANG, Q. The use of calcium carbide in the synthesis of 1-monosubstituted aryl 1,2,3-triazole via click chemistry. *Synlett*, vol. 19, p. 3163-3166, **2009**.
- KANTCHEV, E. A. B.; O'BRIEN, C. J.; ORGAN, M. G. Pd-N-heterocyclic carbene (NHC) catalysts for cross-coupling reactions. *Aldrichimica ACTA*, vol. 39, p. 97-111, **2006**.
- KANTCHEV, E. A. B.; O'BRIEN, C. J.; ORGAN, M. G. Palladium complexes of N-heterocyclic carbenes as catalysts for cross-coupling reactions – a synthetic chemist's perspective. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 46, p. 2768-2813, **2007**.
- KE, C.-H.; KUO, B.-C.; NANDI, D.; LEE, H. M. Monodentate palladium complexes bearing abnormal and normal carbene ligands with a formally identical steric environment. *Organometallics*, vol. 32, p. 4775-4784, **2013**.
- KEATING, A. E.; MERRIGAN, S. R.; SINGLETON, D. A.; HOUK, K. N. Experimental proof of the non-least cycloadditions of dichlorocarbene to alkenes: kinetic isotope effects and quantum mechanical transition states. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 121, p. 3933-3938, **1999**.
- KEITZ, B. K.; BOUFFARD, J.; BERTRAND, G.; GRUBBS, R. H. Protonolysis of a ruthenium-carbene bond and applications in olefin metathesis. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 133, p. 8498-8501, **2011**.
- KESKE, E. C.; ZENKINA, O. V.; WANG, R.; CRUDDEN, C. M. Synthesis and structure of silver and rhodium 1,2,3-triazol-5-ylidene mesoionic carbene complexes. *Organometallics*, vol. 31, p. 456-461, **2012**.
- KESKE, E. C.; ZENKINA, O. V.; WANG, R.; CRUDDEN, C. M. Synthesis and structure of palladium 1,2,3-triazol-5-ylidene mesoionic carbene PEPSI complexes and their catalytic applications in the Mizoroki-Heck reaction. *Organometallics*, vol. 31, p. 6215-6221, **2012**.
- KILPIN, K. J.; PAUL, U. S. D.; LEE, A.-L.; CROWLEY, J. D. Gold(I) "click" 1,2,3-triazolylienes: synthesis, self-assembly and catalysis. *Chemical Communications*, vol. 47, p. 328-330, **2011**.
- KUHN, N.; HENKEL, G.; KRATZ, T.; KREUTZBERG, J.; BOESE, R.; MAULITZ, A. H. Derivate des imidazols, VI. stabile carben-borane. *Chemische Berichte*, vol. 126, p. 2041-2045, **1993**.
- KWOK, S. W.; FOTSING, J. R.; FRASER, R. J.; RODIONOV, V. O.; FOKIN, V. V. 1,5-diaryl-1,2,3-triazoles. *Organic Letters*, vol. 12, p. 4217-4219, **2010**.
- LADOU CER, S.; SOLIMAN, A. M.; ZYSMAN-COLMAN, E. One-pot click synthesis of 1N-4-aryl-1,2,3-triazoles from protected arylalkynes and alkyl bromides. *Synthesis*, p. 3604-3611, **2011**.
- LALÉVÉE, J.; TELITEL, S.; TEHFE, M. A.; FOUASSIER, J. P.; CURRAN, D. P.; LACÔTE, E. N-heterocyclic carbene boranes accelerate type I radical photopolymerizations and overcome oxygen inhibition. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 51, p. 5958-5961, **2012**.
- LALREMPUIA, R.; McDANIEL, N. D.; MULLER-BUNZ, H.; BERNHARD, S.; ALBRECHT, M. Water oxidation catalyzed by strong carbene-type donor-ligand complexes of iridium. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 49, p. 9765-9768, **2010**.

- LANE, C. F. Ammonia-borane and related N-B-H compounds and materials: safety aspects, properties and applications. Northern Arizona University, **2006**.
- LAROK, R. C. *Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations*. 2nd Edition, Canada, Ed. John Wiley & Sons, 2583 p., **1999**.
- LIN, I. J. B.; VASAN, C. S. Preparation and application of N-heterocyclic carbene complexes of Ag(I). *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 251, p. 642-670, **2007**.
- LINDSAY, D. M. & McARTHUR, D. The synthesis of chiral N-heterocyclic carbene-borane and -diorganoborane complexes and their use in the asymmetric reduction of ketones. *Chemical Communications*, vol. 46, p. 2474-2476, **2010**.
- LIU, M. T. H. Laser flash photolysis studies: 1,2-hydrogen migration to a carbene. *Accounts of Chemical Research*, vol. 27, p. 287-294, **1994**.
- MARTIN, D.; MELAIMI, M.; SOLEILHAVOUP, M.; BERTRAND, G. A brief survey of our contribution to stable carbene chemistry. *Organometallics*, vol. 30, p. 5304-5313, **2011**.
- MASSEY, R. S.; COLLETT, C. J.; LINDSAY, A. G.; SMITH, A. D.; O'DONOGHUE, A. C. Proton transfer reactions of triazol-3-ylidenes: kinetic acidities and carbon acid pK_a values for twenty triazolium salts in aqueous solution. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 134, p. 20421-20432, **2012**.
- MATHEW, P.; NEELS, A.; ALBRECHT, M. 1,2,3-Triazolylidenes as versatile abnormal carbene ligands for late transition metals. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 130, p. 15343-15355, **2008**.
- McARTHUR, D.; CRAIG, P. B.; LINDSAY, D. M. A dialkylborenium ion *via* reaction of N-heterocyclic carbene-organoboranes with Bronsted acids-synthesis and DOSY NMR studies. *Chemical Communications*, vol. 47, p. 6650-6652, **2011**.
- MELAIMI, M.; SOLEILHAVOUP, M.; BERTRAND, G. Stable cyclic carbenes and related beyond diaminocarbenes. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 49, p. 8810-8849, **2010**.
- MERCS, L.; ALBRECHT, M. Beyond catalysis: N-heterocyclic carbene complexes as components for medicinal, luminescent, and functional material applications. *Chemical Society Reviews*, vol. 39, p. 1903-1912, **2010**.
- MERLING, E.; LAMM, V.; GEIB, S. J.; LACÔTE, E.; CURRAN, D. P. [3+2]-Dipolar cycloaddition reactions of an N-heterocyclic carbene boryl azide. *Organic Letters*, vol. 14, p. 2690-2693, **2012**.
- MONNEY, A.; ALBREICO, E.; ORTIN, Y.; MULLER-BUNZ, H.; GLADIALI, S.; ALBRECHT, M. Stereospecific synthesis and catalytic activity of L-histidylidene metal complexes. *Dalton Transactions*, vol. 41, p. 8813-8821, **2012**.
- MONOT, J.; BRAHMI, M. M.; UENG, S.-H.; ROBERT, C.; MURR, M. D.-EL; CURRAN, D. P.; MALACRIA, M.; FENSTERBANK, L.; LACÔTE, E. Suzuki-Miyaura coupling of NHC-boranes: a new addition to the C-C coupling toolbox. *Organic Letters*, vol. 11, p. 4914-4917, **2009**.
- MORMUL, J.; STEIMANN, M.; MAICHLE-MOSSMER, C.; NAGEL, U. Chiral transition-metal complexes of phenanthro-annulated N-heterocyclic carbenes – Synthesis and reactivity. *European Journal of Inorganic Chemistry*, p.

3421-3428, **2013**.

NYFFELER, P. T.; LIANG, C.-H.; KOELLER, K. M.; WONG, C.-H. The chemistry of amine-azide interconversion: catalytic diazotransfer and regioselective azide reduction. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 124, p. 10773-10778, **2002**.

PASTRE, J. C.; CORREIA, C. R. D. Catalizadores contendo carbenos *N*-heterocíclicos como ligantes: propriedades, sínteses, aplicações e comparação com outros ligantes. *Química Nova*, vol. 31, p. 872-884, **2008**.

PAULING, L. The structure of singlet carbene molecules. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, p. 668-669, **1980**.

PIERS, W. E.; BOURKE, S. C.; CONROY, K. D. Borinium, borenium, and boronium ions: synthesis, reactivity, and applications. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 44, p. 5016-5036, **2005**.

POWELL, M. T.; HOU, D.-R.; PERRY, M. C.; CUI, X.; BURGESS, K. Chiral imidazolylidine ligands for asymmetric hydrogenation of aryl alkenes. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 123, p. 8878-8879, **2001**.

PROKOFJEVS, A.; BOUSSONNIERE, A.; LI, L. F.; BONIN, H.; LACOTE, E.; CURRAN, D. P. VEDEJS, E. Borenium ion catalyzed hydroboration of alkenes with *N*-heterocyclic carbene-boranes. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 134, p. 12281-12288, **2012**.

RABLEN, P. R. Large effect on borane bond dissociation energies resulting from coordination by Lewis bases. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 119, p. 8350-8360, **1997**.

SAKAI, N.; KAWANA, K.; IKEDA, R.; NAKAIKE, Y.; KONAKAHARA, T. InBr₃-catalyzed deoxygenation of carboxylic acids with a hydrosilane: reductive conversion of aliphatic or aromatic carboxylic acids to primary alcohols or diphenylmethanes. *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 2011, p. 3178-3183, **2011**.

SARAVANAKUMAR, R.; RAMKUMAR, V.; SANKARARAMAN, S. Synthesis and structure of 1,4-diphenyl-3-methyl-1,2,3-triazol-5-ylidene palladium complexes and application in catalytic hydroarylation of alkynes. *Organometallics*, vol. 30, p. 1689-1694, **2011**.

Dos SANTOS, A. R.; PINHEIRO, A. C.; SODERO, A. C. R.; da CUNHA, A. S.; PADILHA, M. C.; de SOUSA, P. M.; FONTES, S. P.; VELOSO, M. P.; FRAGA, C. A. Atropoisomerismo: o efeito da quiralidade axial em substâncias bioativas. *Química Nova*, vol. 30, p. 125-135, **2007**.

SHI, L.; LIU, Y.; LIU, Q.; WEI, B.; ZHANG, G. Selective reduction of aldehydes and ketones to alcohols with ammonia borane in neat water. *Green Chemistry*, vol. 14, p. 1372-1375, **2012**.

SCHMIDT, A.; WIECHMANN, S.; FREESE, T. Recent advances in neutral and anionic *N*-heterocyclic carbene-betaine interconversions. Synthesis, characterization, and applications. *Arkivoc*, p. 424-469, **2013**.

SCHULZE, B.; ESCUDERO, D.; FRIEBE, C.; SIEBERT, R.; GORLS, H.; KOHN, U.; ALTUNTAS, E.; BAUMGAERTEL, A.; HAGER, M. D.; WINTER, A.; DIETZEK, B.; POPP, J.; GONZÁLEZ, L.; SCHUBERT, U. S. A

heteroleptic bis(tridentate) ruthenium(II) complex of a click-derived abnormal carbene pincer ligand with potential for photosensitizer application. *Chemistry – A European Journal*, vol. 17, p. 5494-5498, **2011**.

SCHUSTER, O.; YANG, L.; RAUBENHEIMER, H. G.; ALBRECHT, M. Beyond conventional N-heterocyclic carbenes: abnormal, remote and other classes of NHC ligands with reduced heteroatom stabilization. *Chemical Reviews*, vol. 109, p. 3445-3478, **2009**.

SCHROCK, R. R. Multiple metal-carbon bonds for catalytic metathesis reactions (Nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 45, p. 3748-3759, **2006**.

SDBS No.: 17159, disponível em <http://sdbs.riodb.aist.go.jp>, acesso em novembro de 2013.

SHI, L.; LIU, Y.; LIU, Q.; WEI, B.; ZHANG, G. Selective reduction of aldehydes and ketones to alcohols with ammonia borane in neat water. *Green Chemistry*, vol. 14, p. 1372-1375, **2012**.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. Rio de Janeiro, Ed. LTC, **2007**.

STEPHAN, D. W. "Frustrated Lewis pairs": a concept for new reactivity and catalysis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, vol. 6, p. 1535-1539, **2008**.

STEPHAN, D. W.; GREENBERG, S.; GRAHAM, T. W.; CHASE, P.; HASTIE, J. J.; GEIER, S. J.; FARRELL, J. M.; BROWN, C. C.; HEIDEN, Z. M.; WELCH, G. C.; ULLRICH, M. Metal-free hydrogenation of polar substrates by frustrated Lewis pairs. *Inorganic Chemistry*, vol. 50, p. 12338-12348, **2011**.

STEPHAN, D. W. "Frustrated Lewis pair" hydrogenations. *Organic & Biomolecular Chemistry*, vol. 10, p. 5740-5746, **2012**.

SU, H.-L.; PÉREZ, L. M.; LEE, S.-J.; REIBENSPIES, J.-H.; BAZZI, H. S.; BERGBREITER, D. E. Studies of ligand exchange in N-heterocyclic carbene silver (I) complexes. *Organometallics*, vol. 31, p. 4063-4071, **2012**.

TANIGUCHI, T.; CURRAN, D. P. Silica gel promotes reductions of aldehydes and ketones by N-heterocyclic carbene boranes. *Organic Letters*, vol. 14, p. 4540-4543, **2012**.

THEUERGARTEN, E.; SCHLUNS, D.; GRUNENBERG, J.; DANILIUC, C. G.; JONES, P. G.; TAMM, M. Intramolecular heterolytic dihydrogen cleavage by a bifunctional frustrated pyrazolylborane Lewis pair. *Chemical Communications*, vol. 46, p. 8561-8563, **2010**.

TOURE, M.; CHUZEL, O.; PARRAIN, J.-L. Asymmetric rhodium-directed anti-Markovnikov regioselective boracyclopentannulation. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 134, p. 17892-17895, **2012**.

UENG, S.-H.; BRAHMI, M. M.; DERAT, É.; FENSTERBANK, L.; LACÔTE, E.; MALACRIA, M.; CURRAN, D. P. Complexes of borane and N-heterocyclic carbenes: a new class of radical hydrogen atom donor. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 130, p. 10082-10083, **2008**.

UENG, S.-H.; FENSTERBANK, L.; LACÔTE, E.; MALACRIA, M.; CURRAN, D. P. Radical reductions of alkyl halides bearing electron withdrawing groups with N-heterocyclic carbene boranes. *Organic & Biomolecular Chemistry*, vol. 9, p. 3415-3420, **2011**.

VELDHUIZEN, J. J.; GARBER, S. B.; KINGSBURY, J. S.; HOVEYDA, A. H. A recyclable chiral Ru catalyst for enantioselective olefin metathesis. Efficient catalytic asymmetric ring-opening/cross metathesis in air. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 124, p. 4954-4955, **2002**.

VIGNOLLE, J.; TILLEY, T. D. N-heterocyclic carbene-stabilized gold nanoparticles and their assembly into 3D superlattices. *Chemical Communications*, p. 7230-7232, **2009**.

WANZLICK, H.-W., SCHÖNHERR, H.-J. Direct synthesis of a mercury salt-carbene complex. *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 7, p. 141-142, **1968**.

WELCH, G. C.; JUAN, R. R. S.; MASUDA, J. D.; STEPHAN, D. W. Reversible, metal-free hydrogen activation. *Science*, vol. 314, p. 1124-1126, **2006**.

ZHANG, X. M.; BORDWELL, F. G.; PUY, V. D.; FRIED, H. E. Equilibrium acidities homolytic bond dissociation energies of the acidic C-H bonds in N-substituted trimethylammonium and pyridinium cations. *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 58, p. 3060-3066, **1993**.

ANEXO I

Espectros Capítulo I

ANEXO I

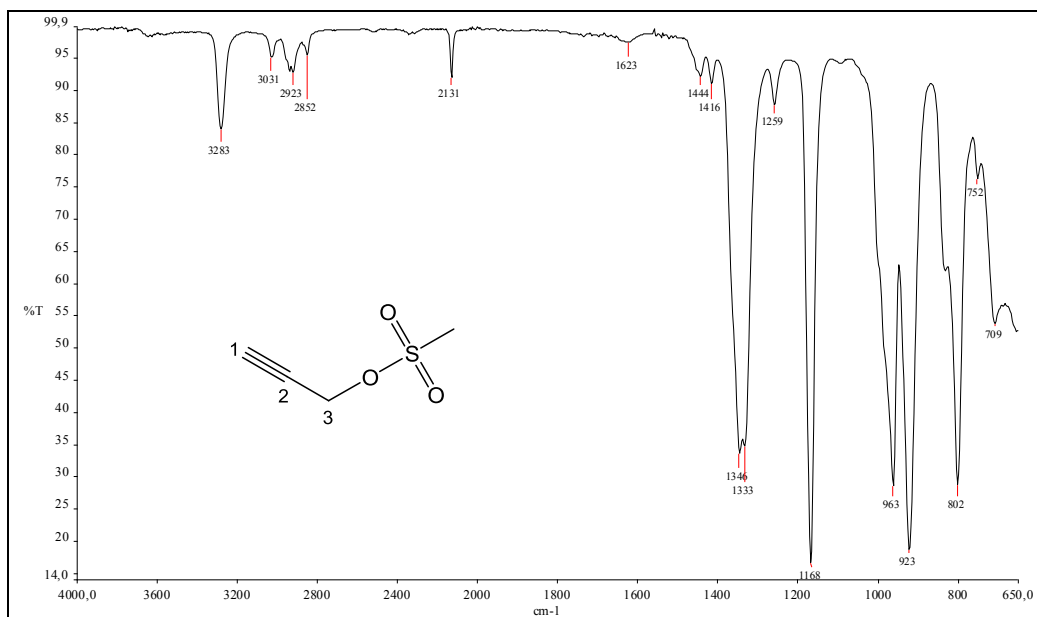
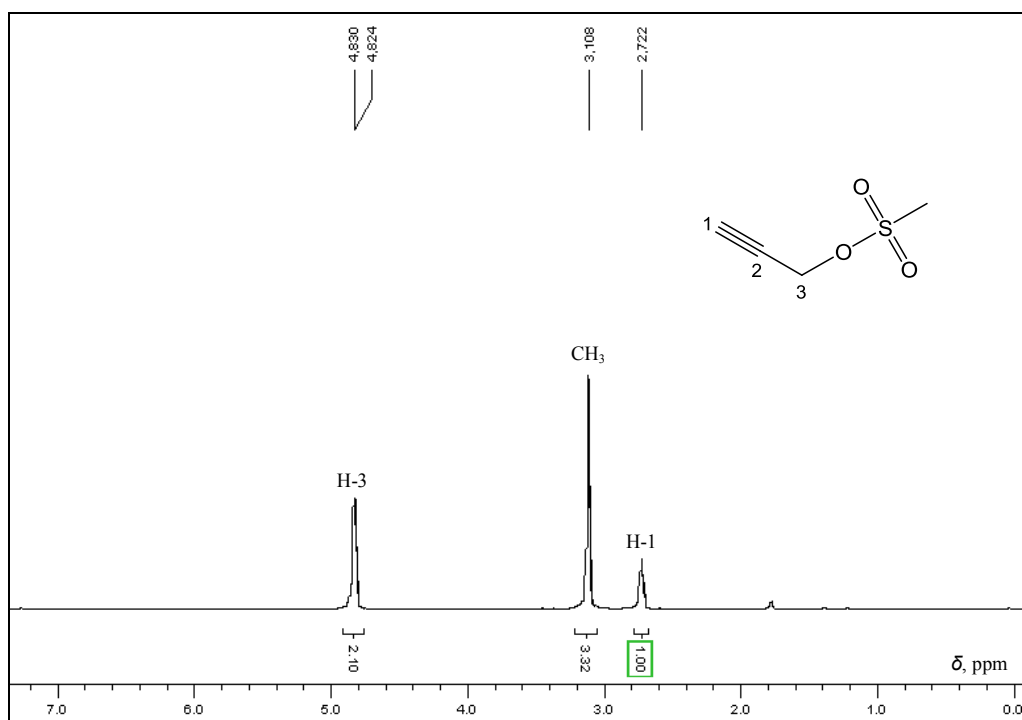


Figura 1 – Espectro de absorção na região do IV de 3 (ATR).

Figura 2 - RMN de ¹H de 3 (CDCl₃, 200 MHz).

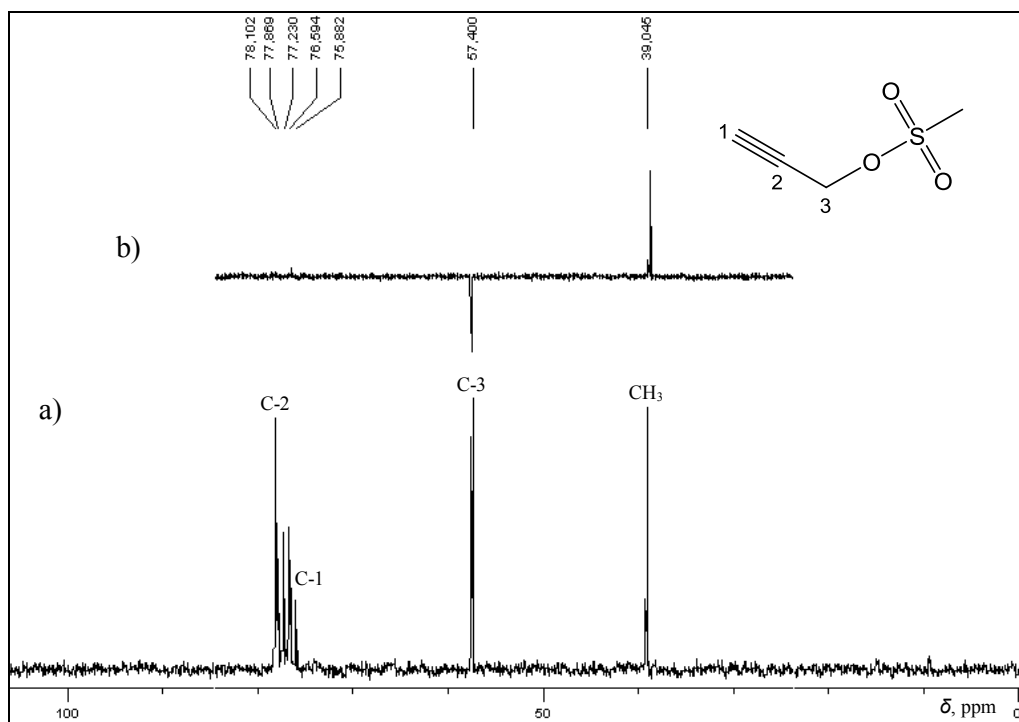


Figura 3 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **3** (CDCl_3 , 50 MHz).

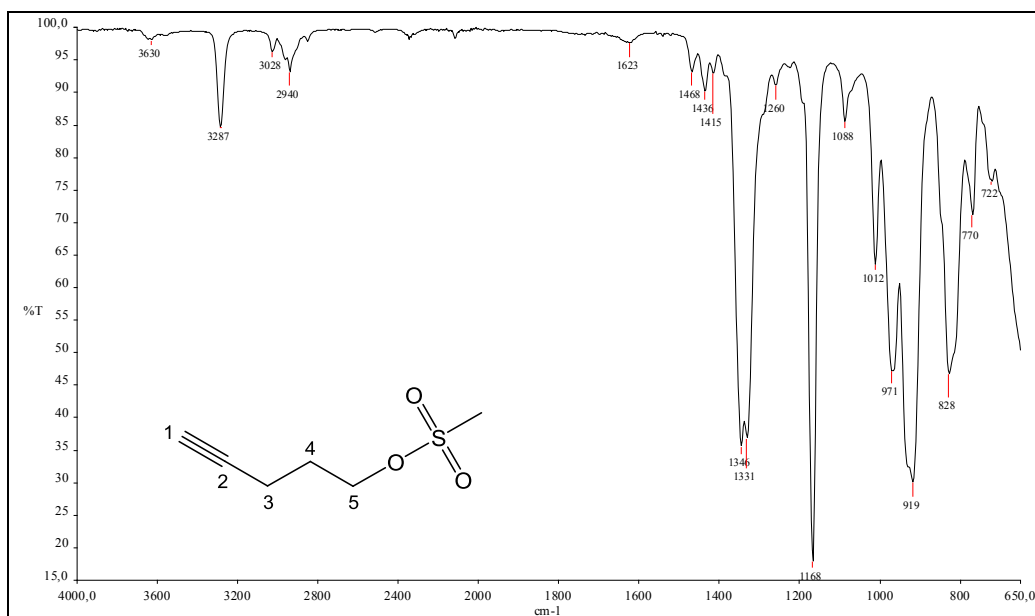


Figura 4 – Espectro de absorção na região do IV de **3'** (ATR).

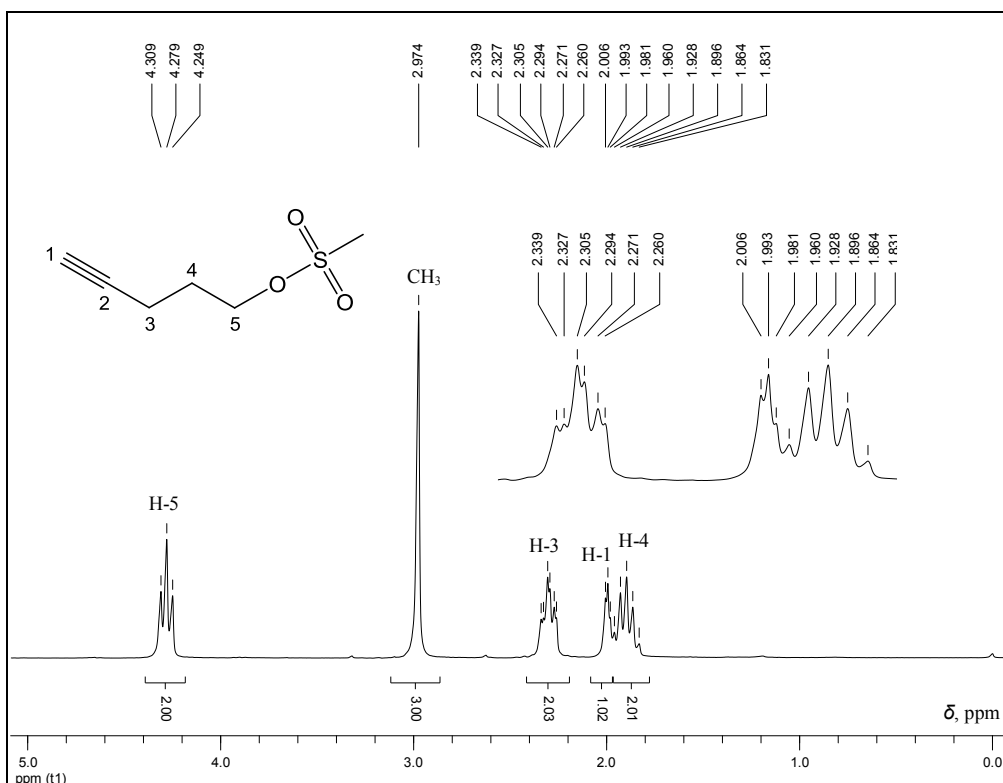


Figura 5 - RMN de ^1H de **3'** (CDCl_3 , 200 MHz).

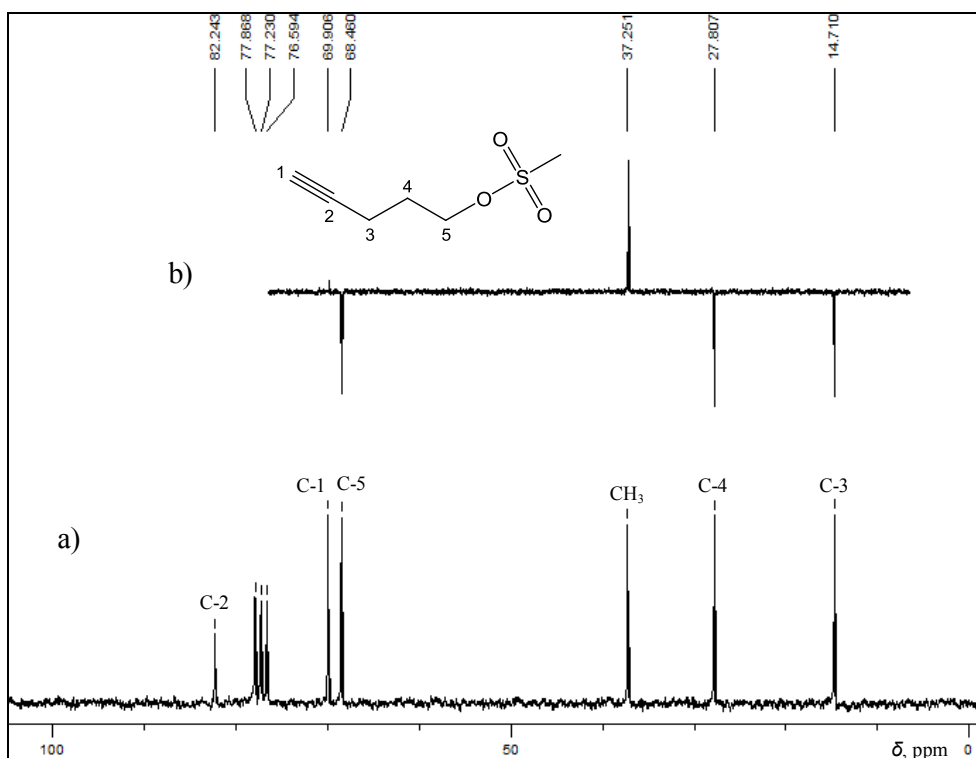


Figura 6 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **3'** (CDCl_3 , 50 MHz).

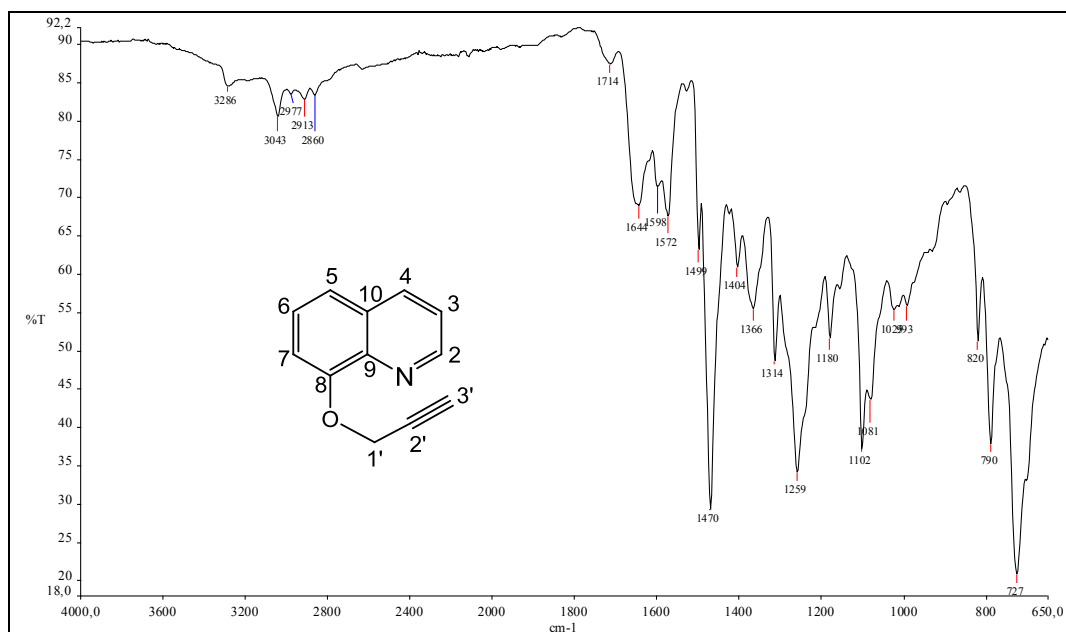


Figura 7 – Espectro de absorção na região do IV de 4 (ATR).

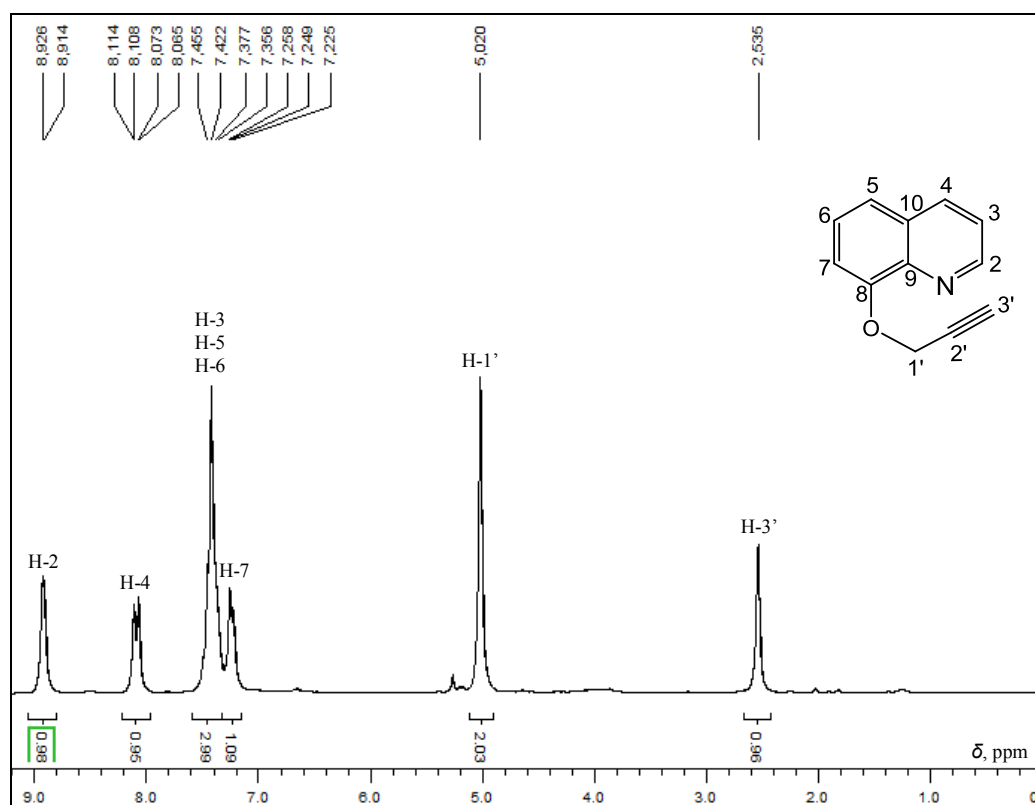


Figura 8 - RMN de ^1H de 4 (CDCl_3 , 200 MHz).

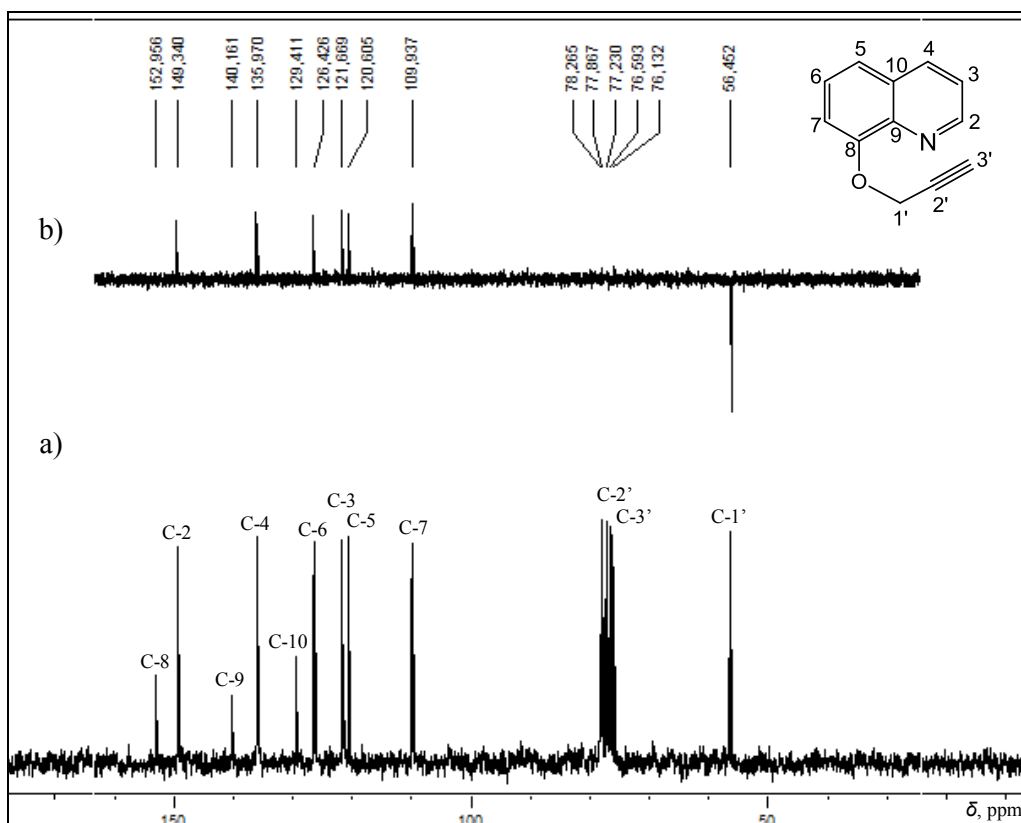


Figura 9 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de 4 (CDCl_3 , 50 MHz).

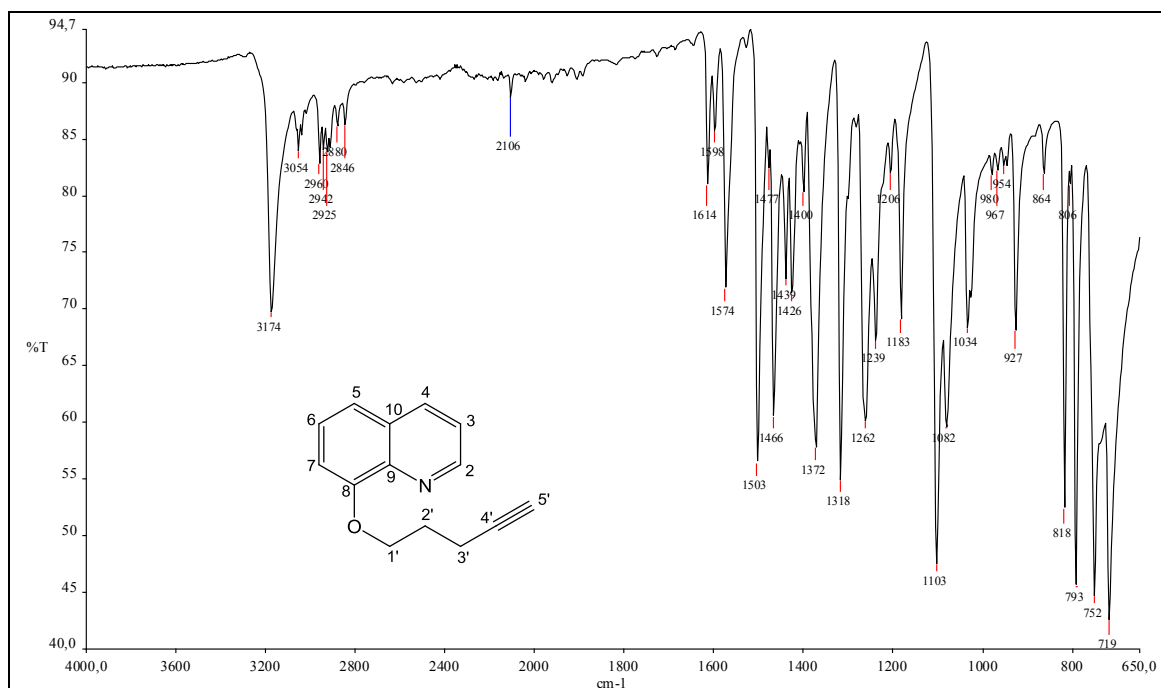


Figura 10 – Espectro de absorção na região do IV de 4' (ATR).

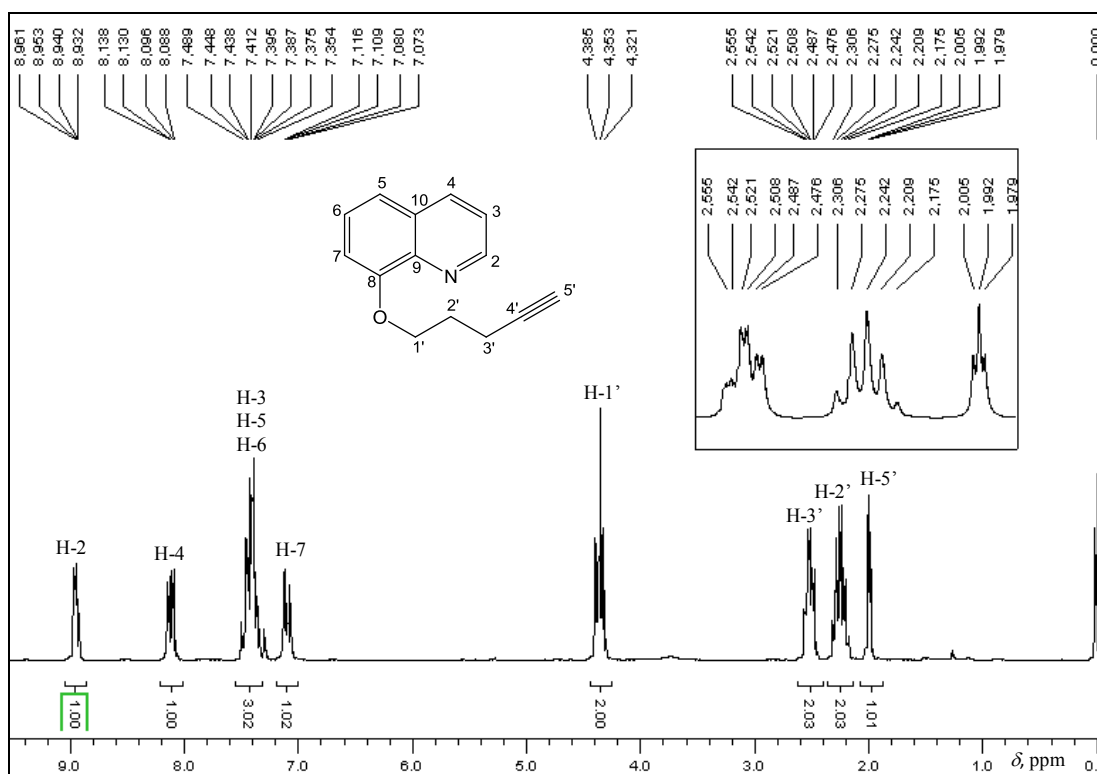


Figura 11 - RMN de ^1H de 4' (CDCl_3 , 200 MHz).

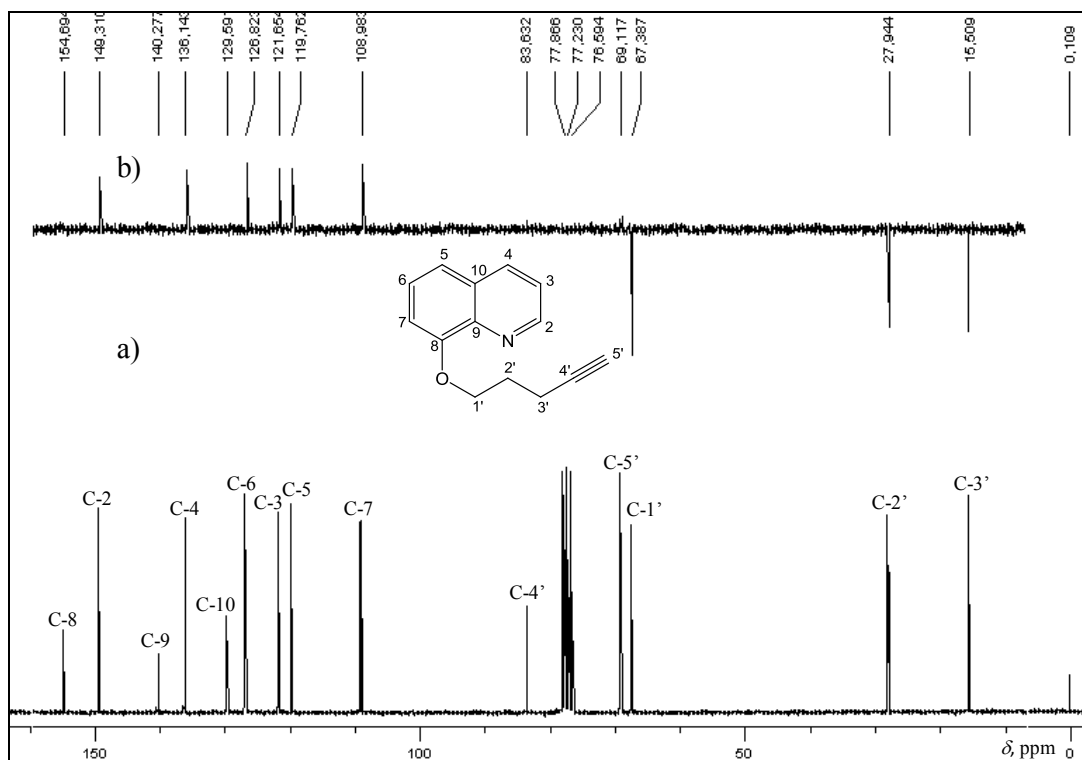


Figura 12 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de 4' (CDCl_3 , 50 MHz).

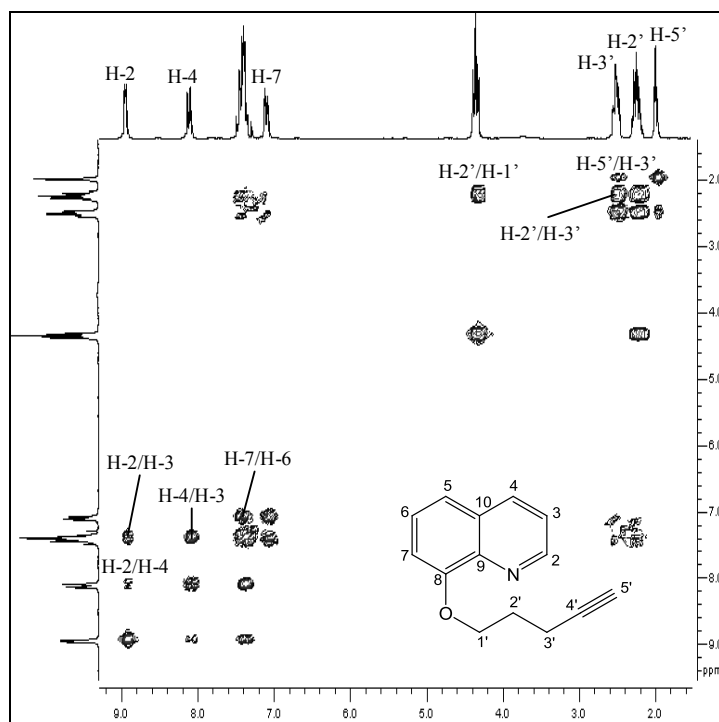


Figura 13 – Mapa de contornos COSY de 4' (CDCl₃, 200 MHz).

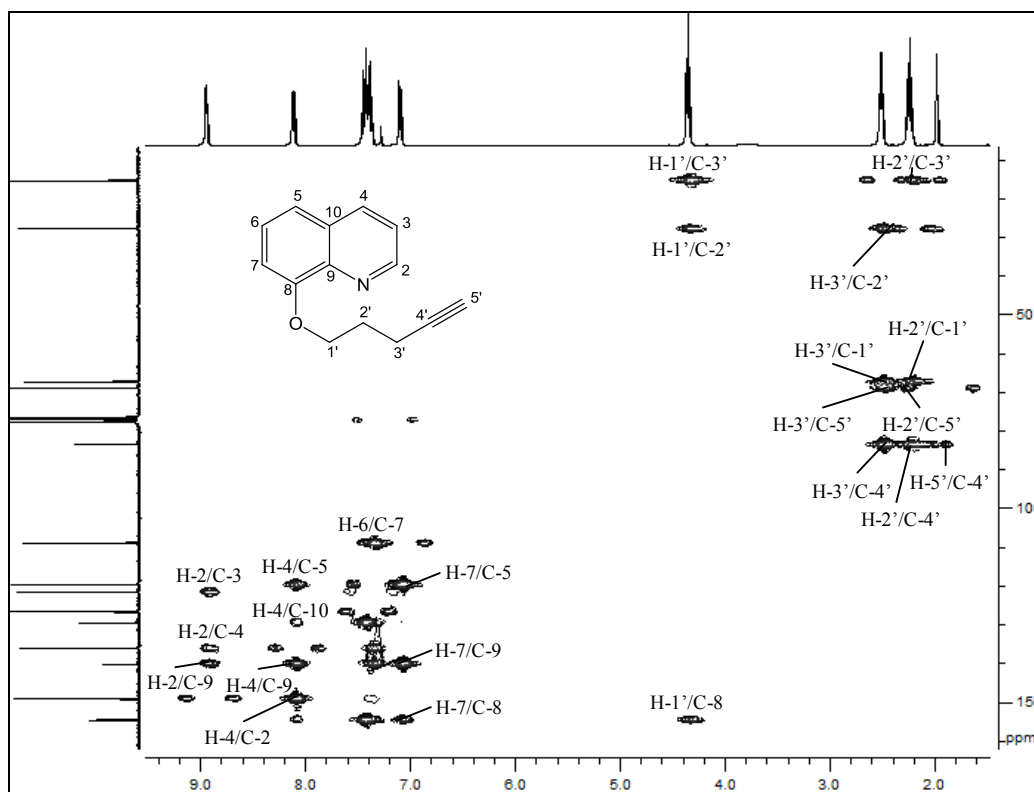


Figura 14 – Mapa de contornos HMBC de 4' (CDCl₃, 200 MHz).



Figura 15 – Espectro de absorção na região do IV de **5** (ATR).

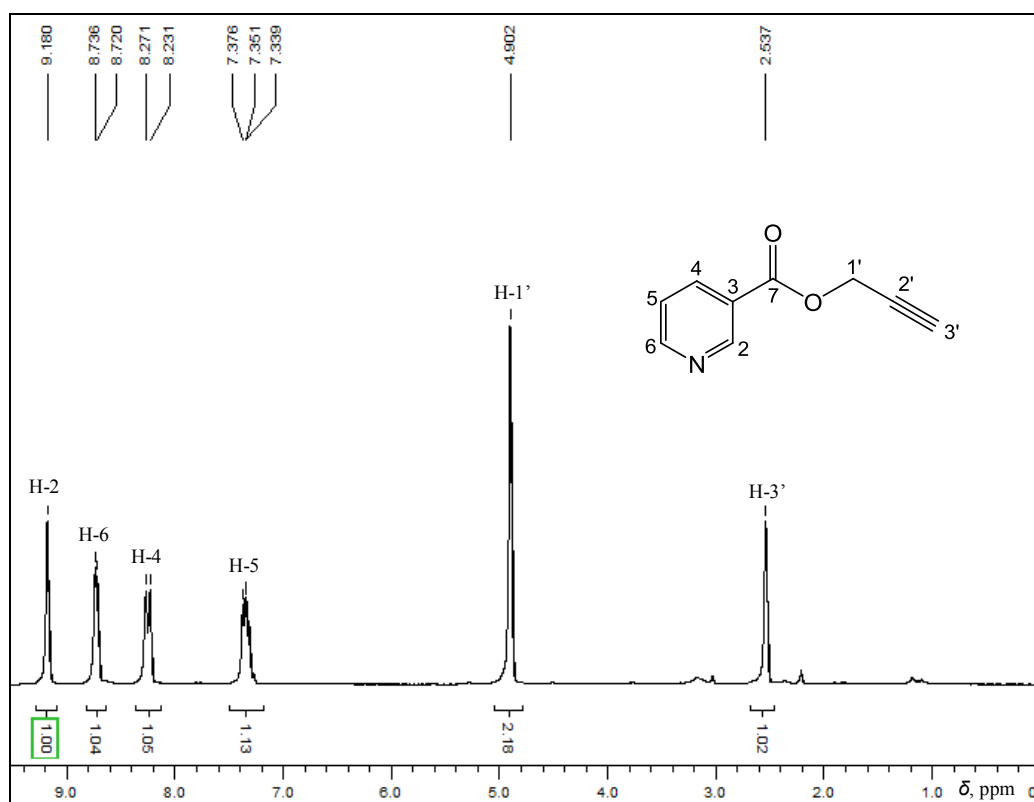


Figura 16 - RMN de ^1H de **5** (CDCl_3 , 200 MHz).

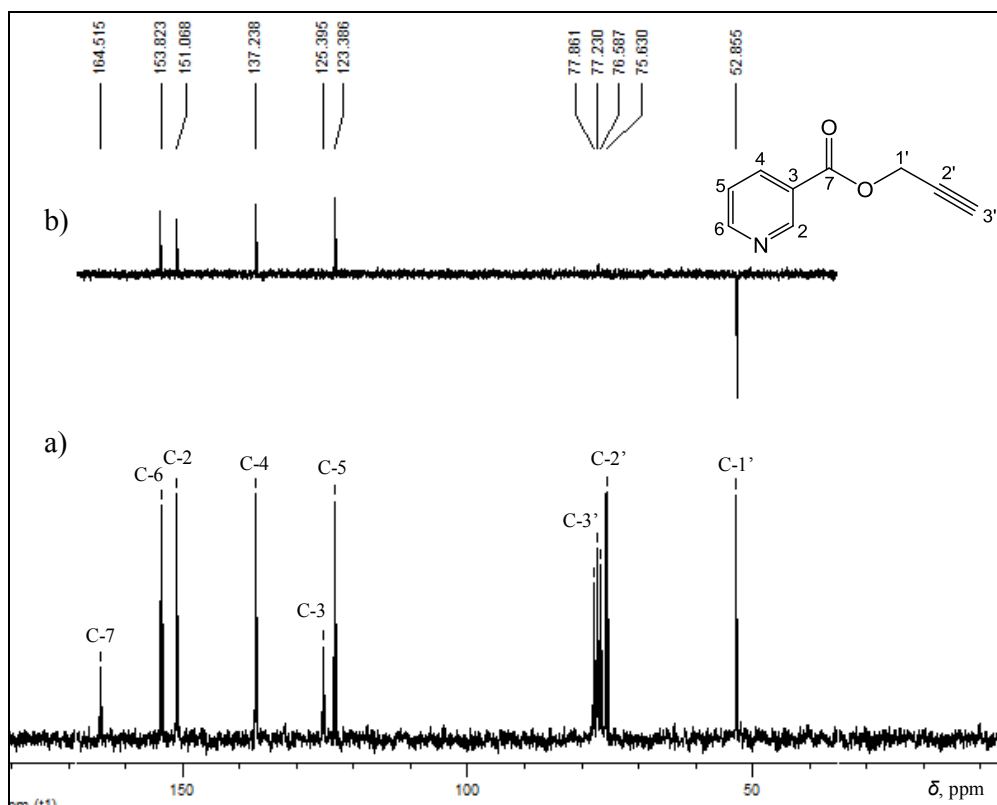


Figura 17 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **5** (CDCl_3 , 50 MHz).

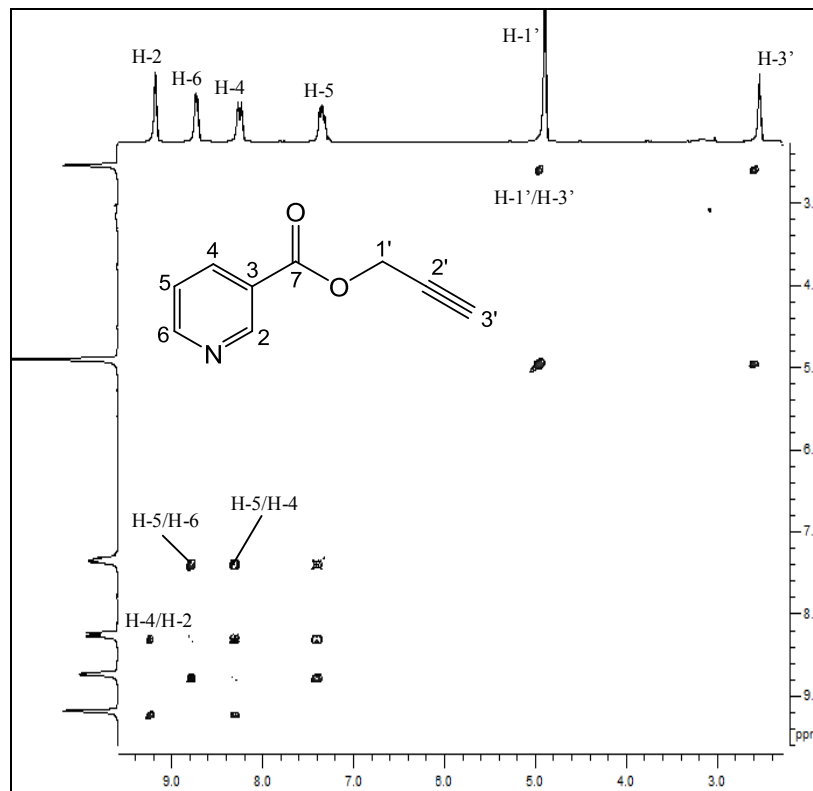


Figura 18 – Mapa de contornos COSY de **5** (CDCl_3 , 200 MHz).

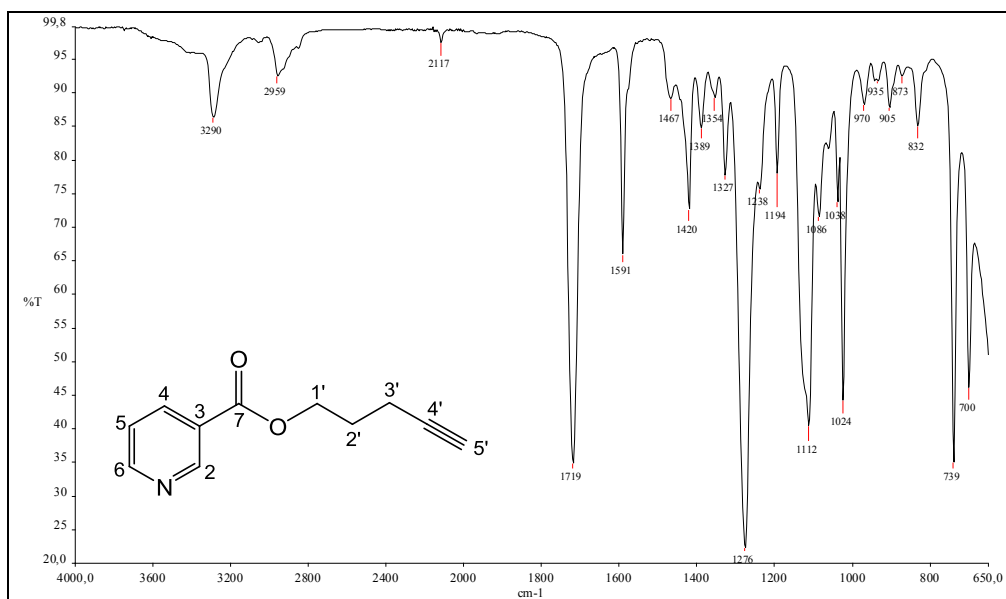


Figura 19 – Espectro de absorção na região do IV de 5' (ATR).

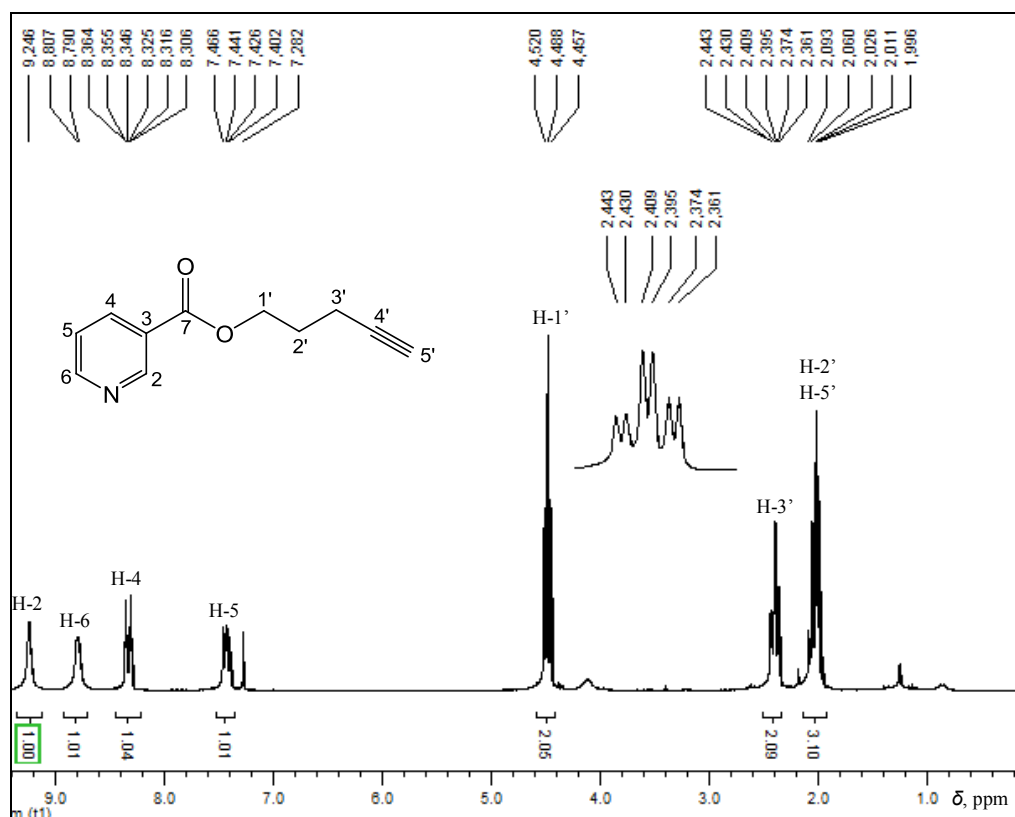


Figura 20 - RMN de ^1H de 5' (CDCl_3 , 200 MHz).

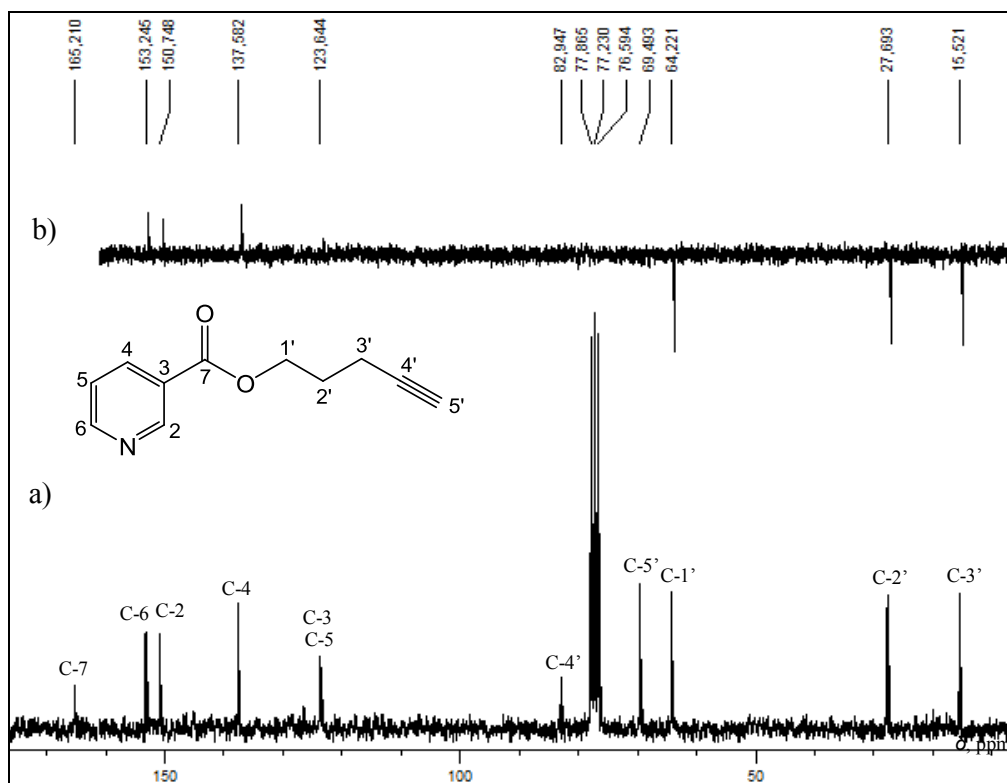


Figura 21 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de 5' (CDCl_3 , 50 MHz).

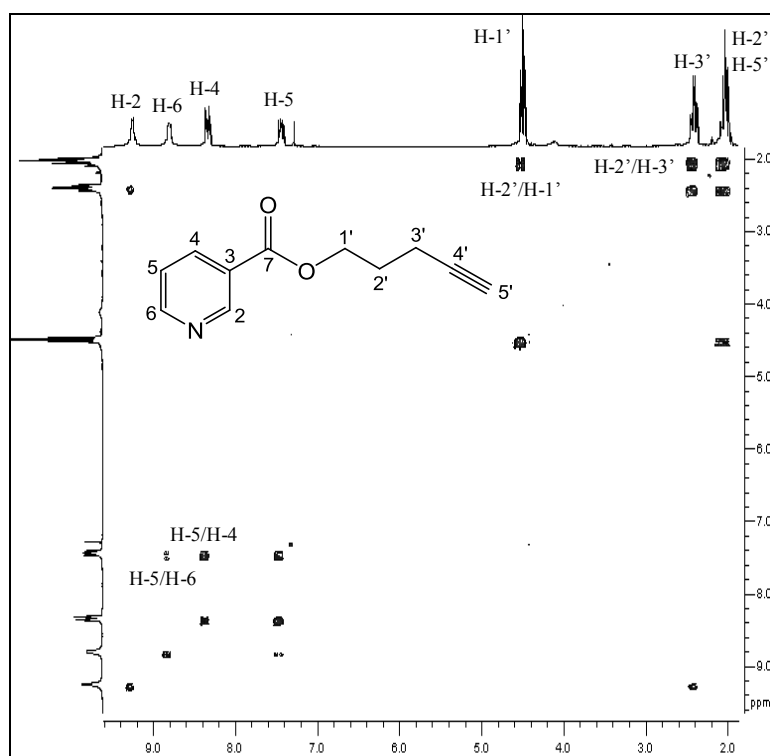


Figura 22 – Mapa de contornos COSY de 5' (CDCl_3 , 200 MHz).

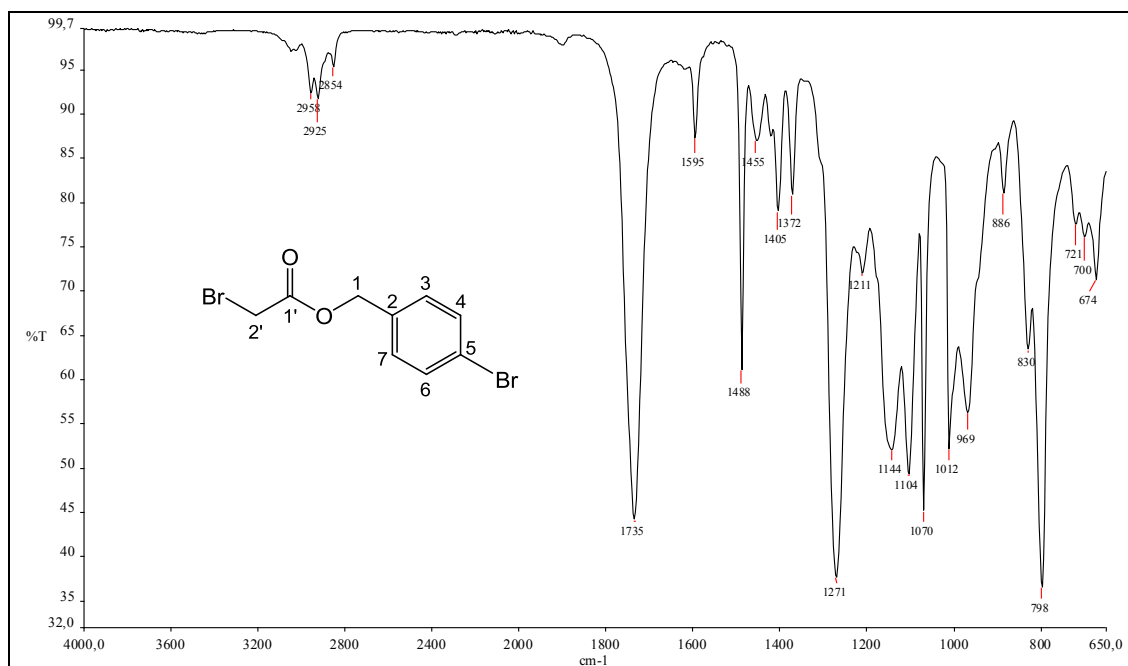


Figura 23 – Espectro de absorção na região do IV de **7d** (ATR).

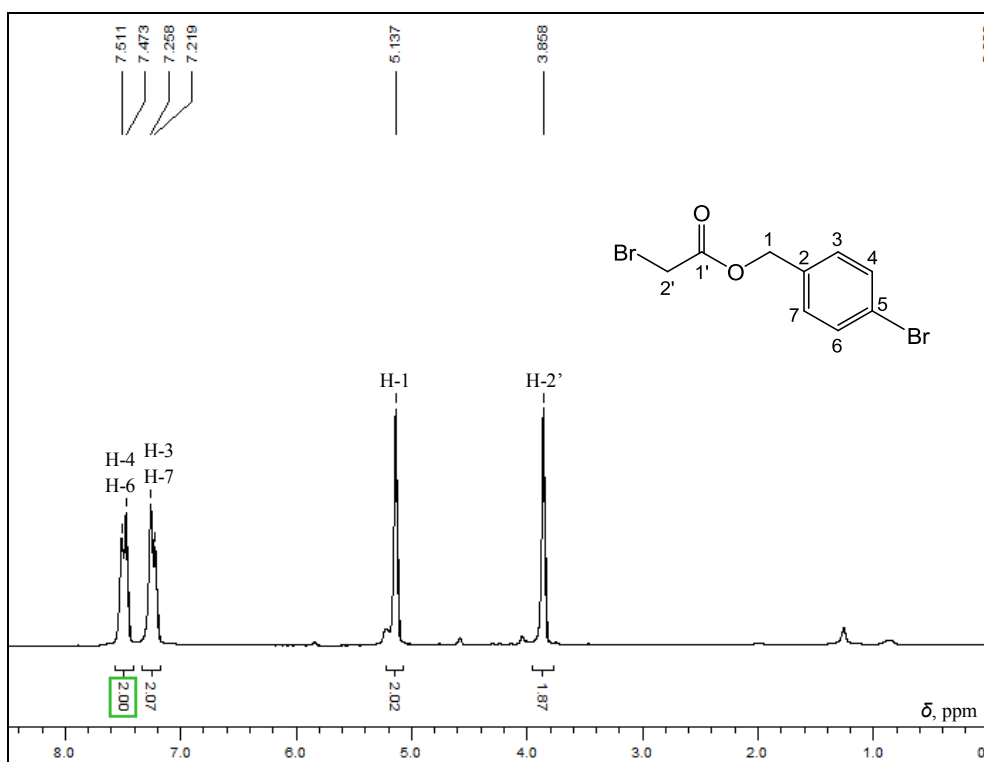


Figura 24 - RMN de ^1H de **7d** (CDCl_3 , 200 MHz).

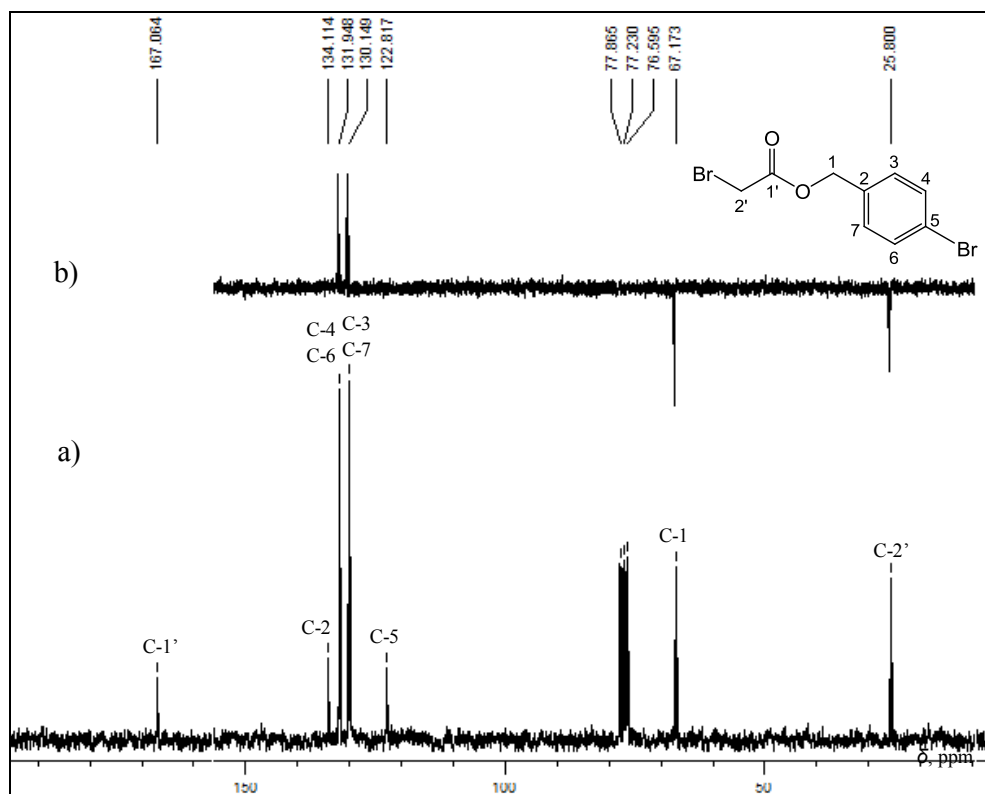


Figura 25 – a) RMN de ^{13}C ; d) Subespectro DEPT-135 de **7d** (CDCl_3 , 50 MHz).

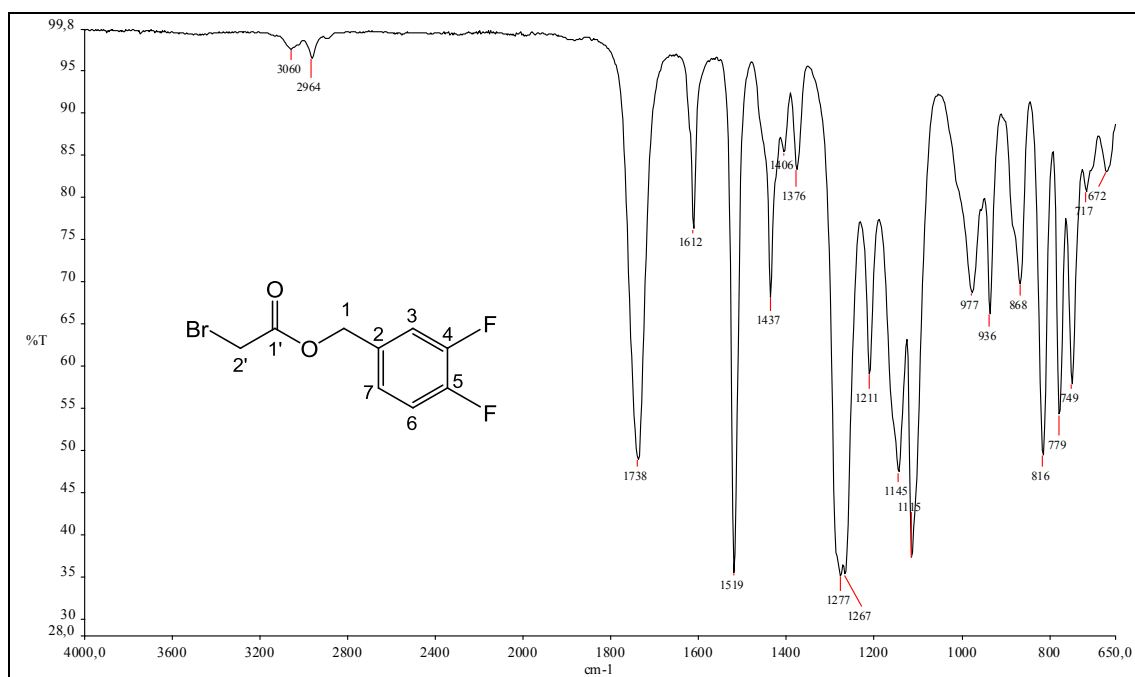


Figura 26 – Espectro de absorção na região do IV de **7f** (ATR).

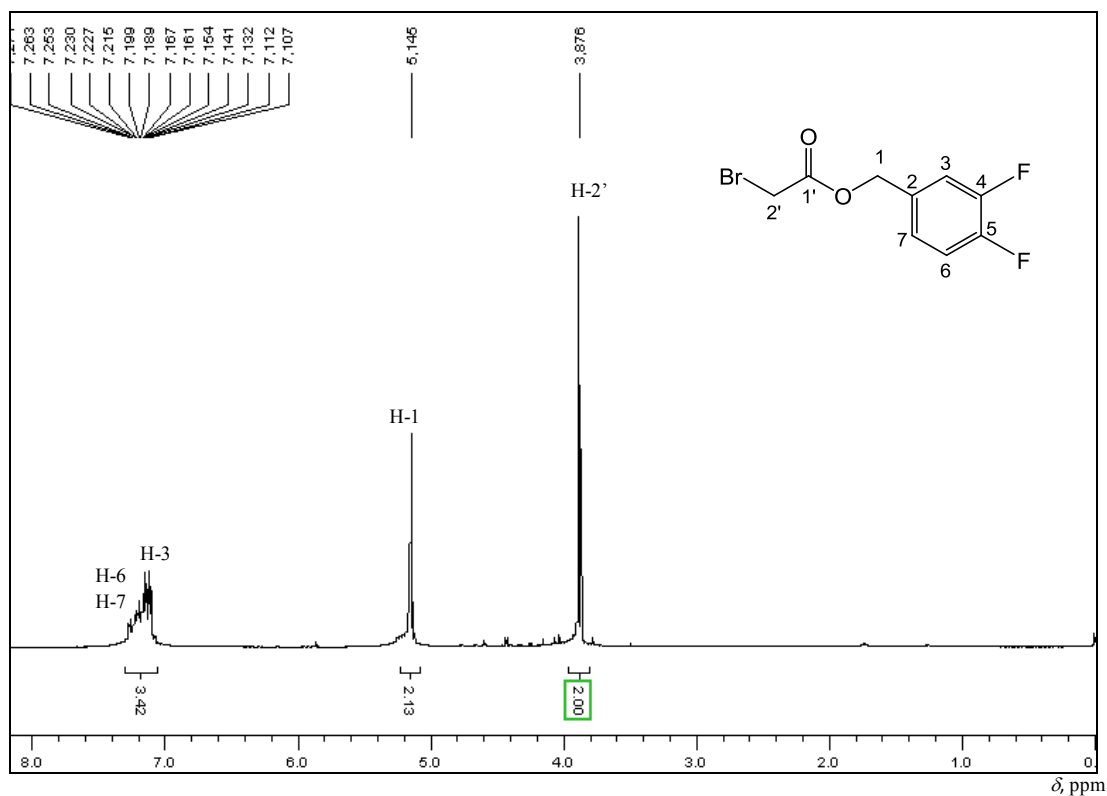


Figura 27 - RMN de ^1H de **7f** (CDCl_3 , 200 MHz).

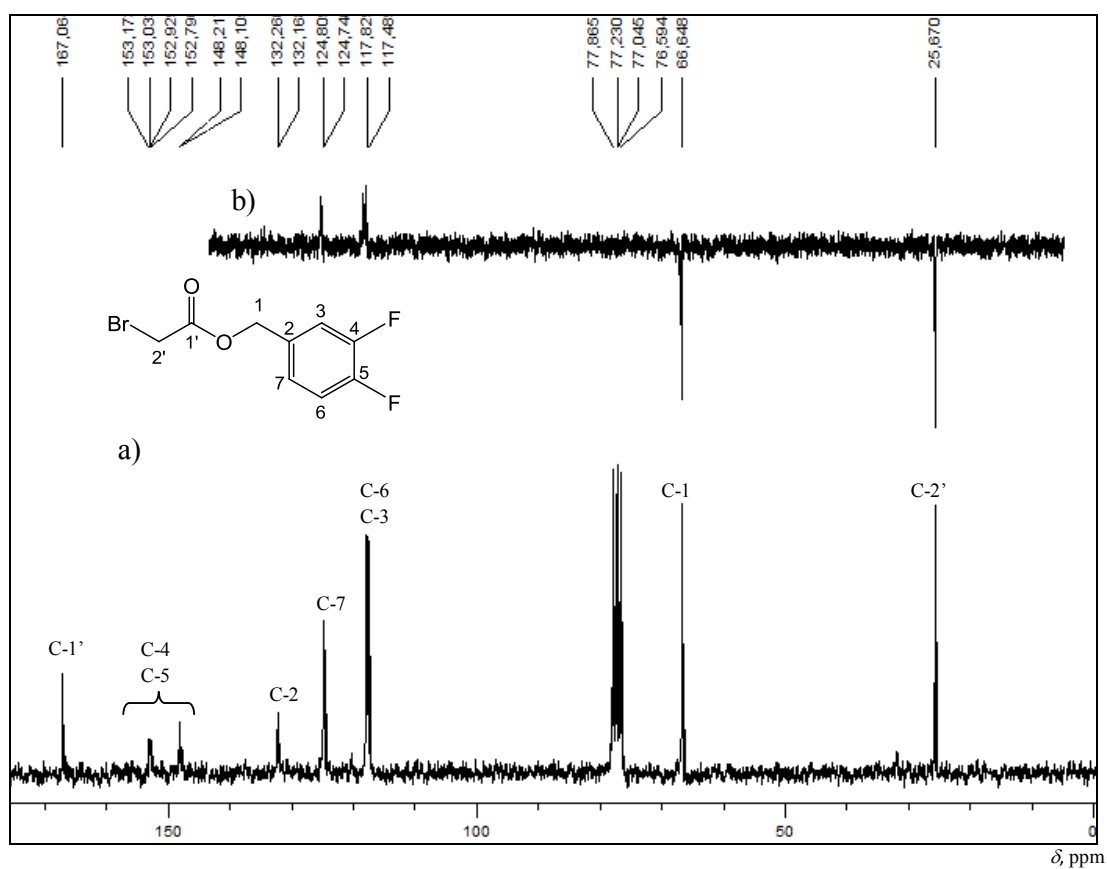


Figura 28 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **7f** (CDCl_3 , 50 MHz).

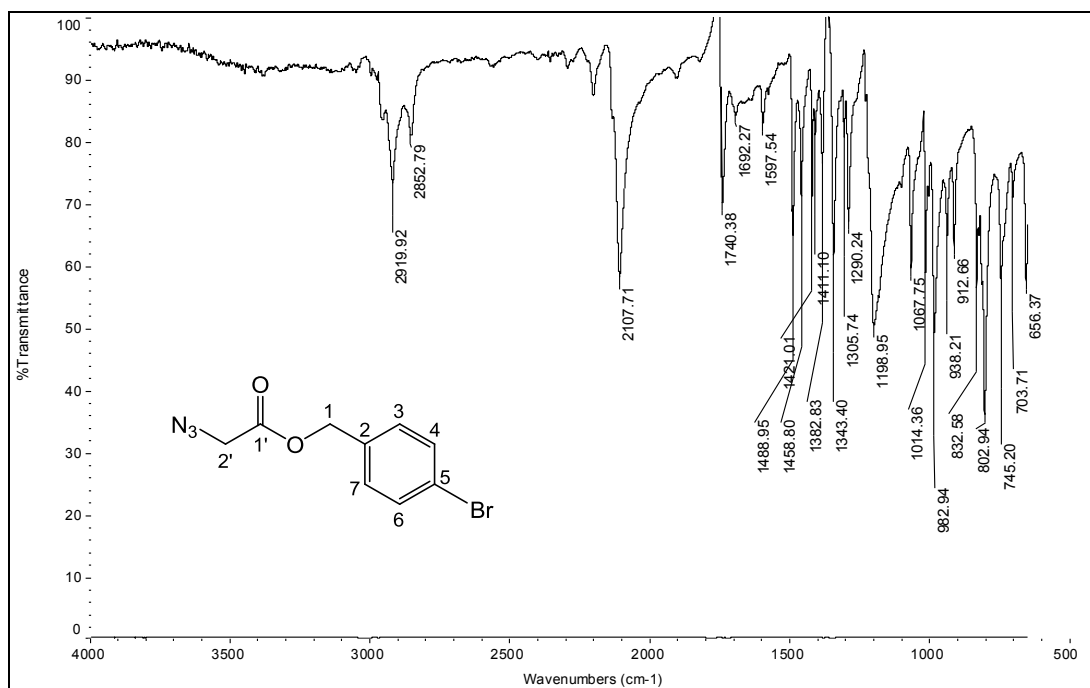


Figura 29 – Espectro de absorção na região do IV de **8d** (ATR).

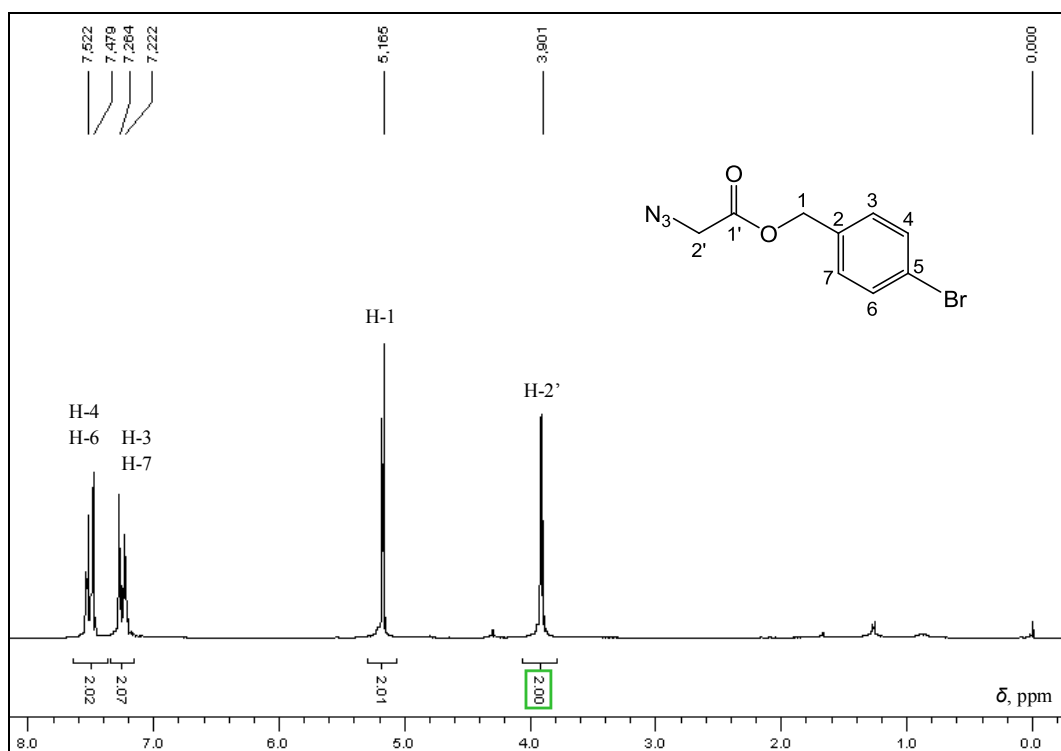


Figura 30 - RMN de ¹H de **8d** (CDCl₃, 200 MHz).

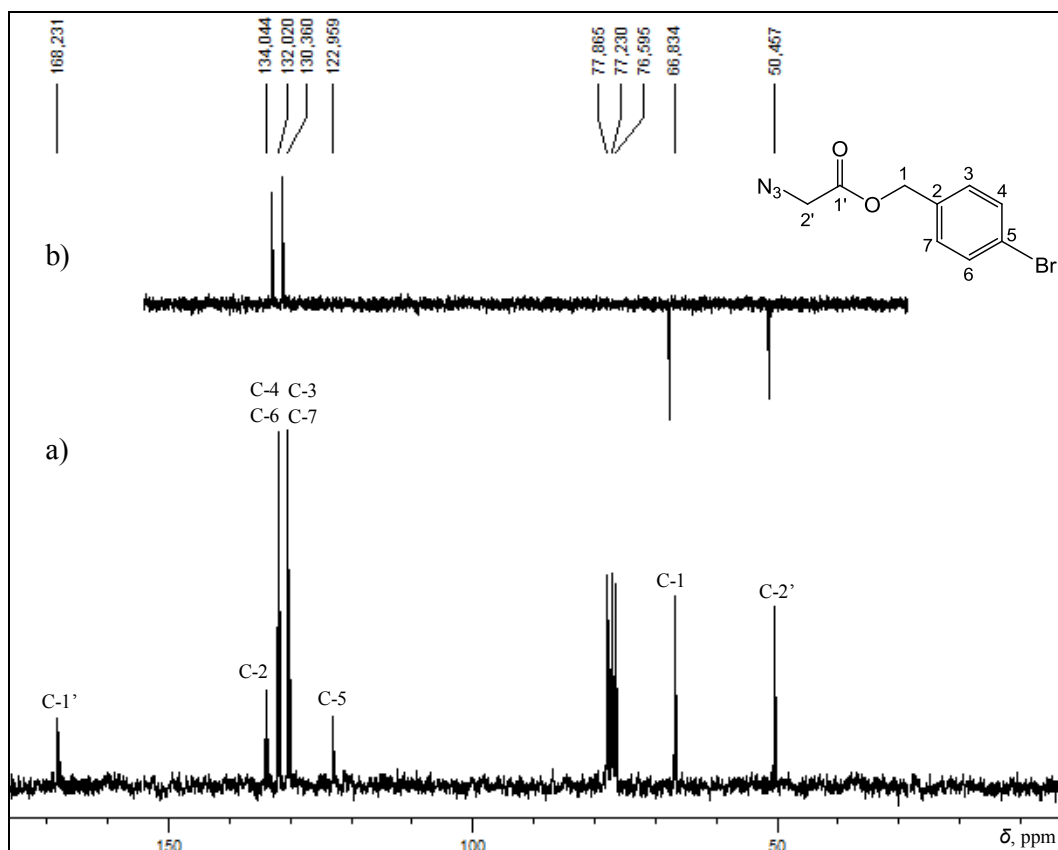


Figura 31 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **8d** (CDCl_3 , 50 MHz).

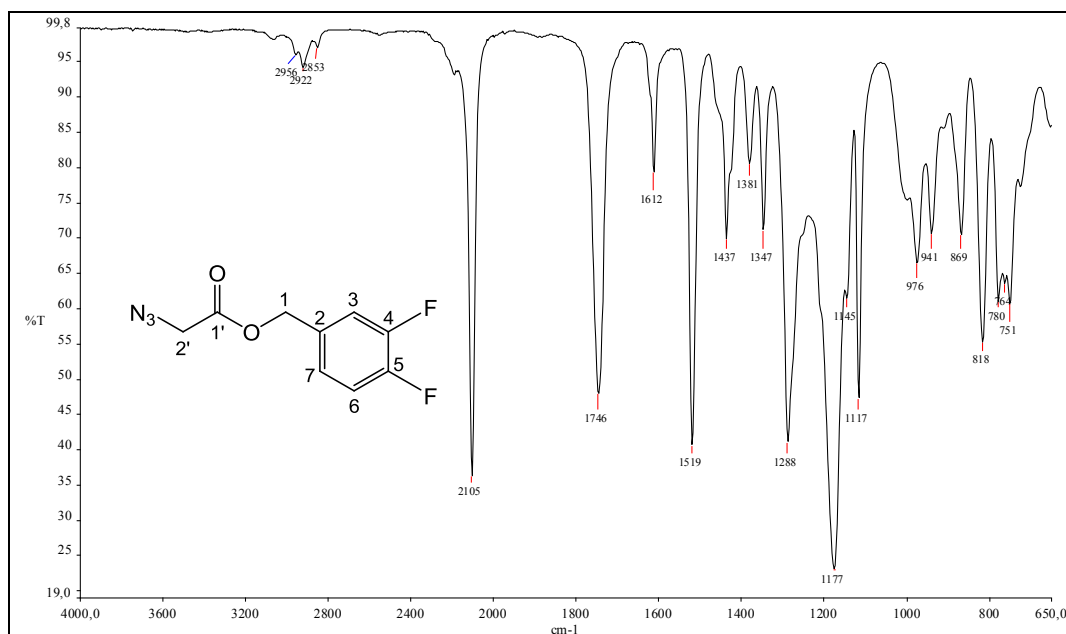


Figura 32 – Espectro de absorção na região do IV de **8f** (ATR).

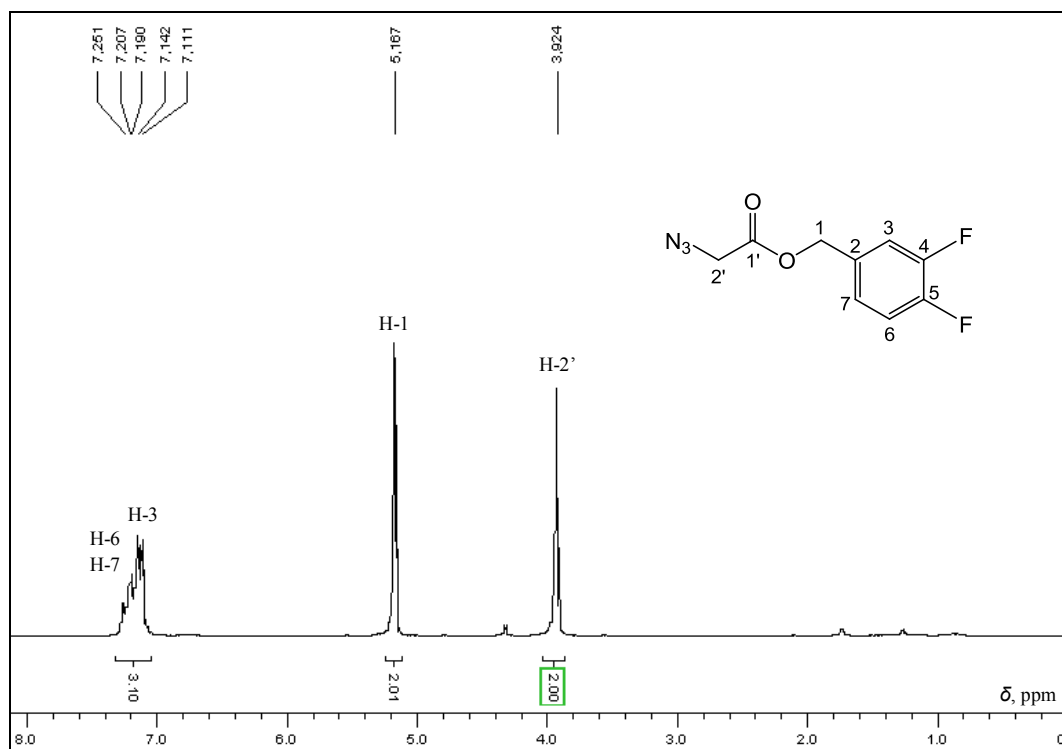


Figura 33 - RMN de ^1H de **8f** (CDCl_3 , 200 MHz).

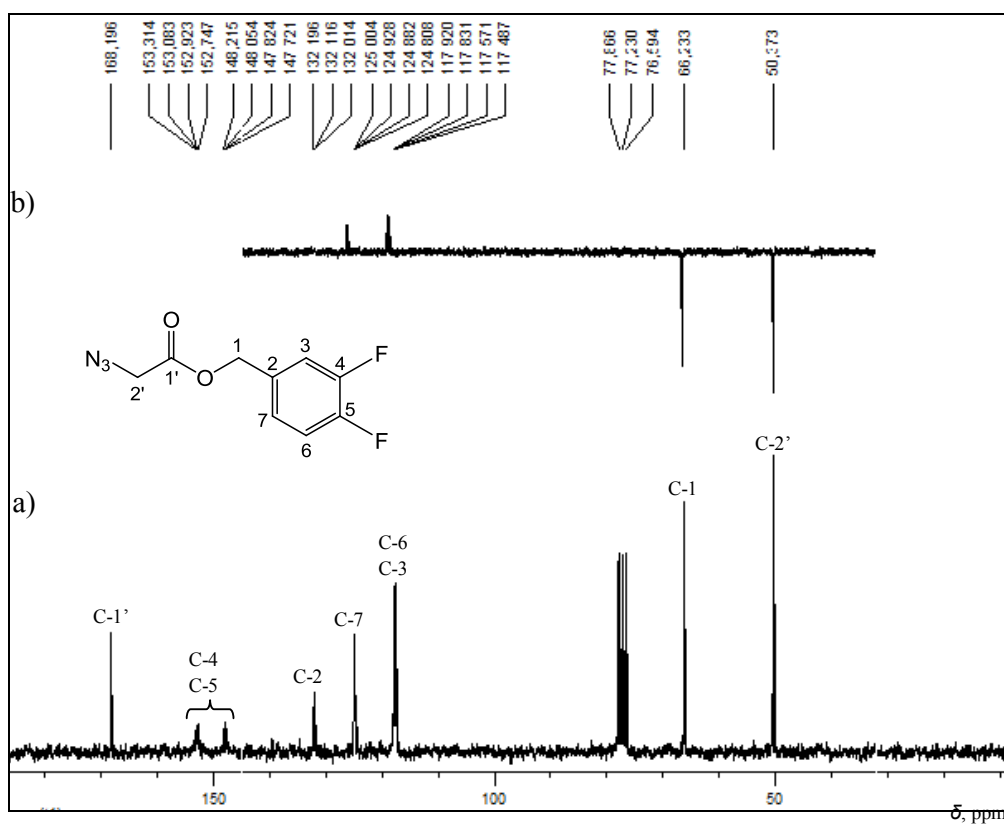


Figura 34 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **8f** (CDCl_3 , 50 MHz).

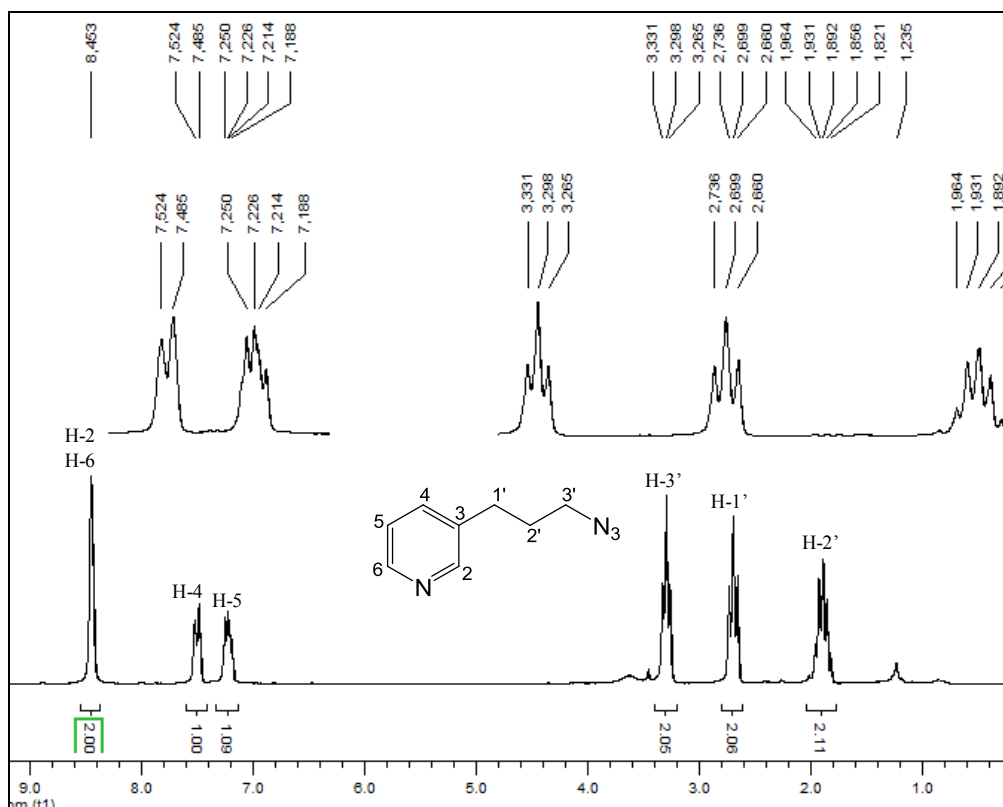


Figura 35 – RMN de ^1H de **11** (CDCl_3 , 200 MHz).

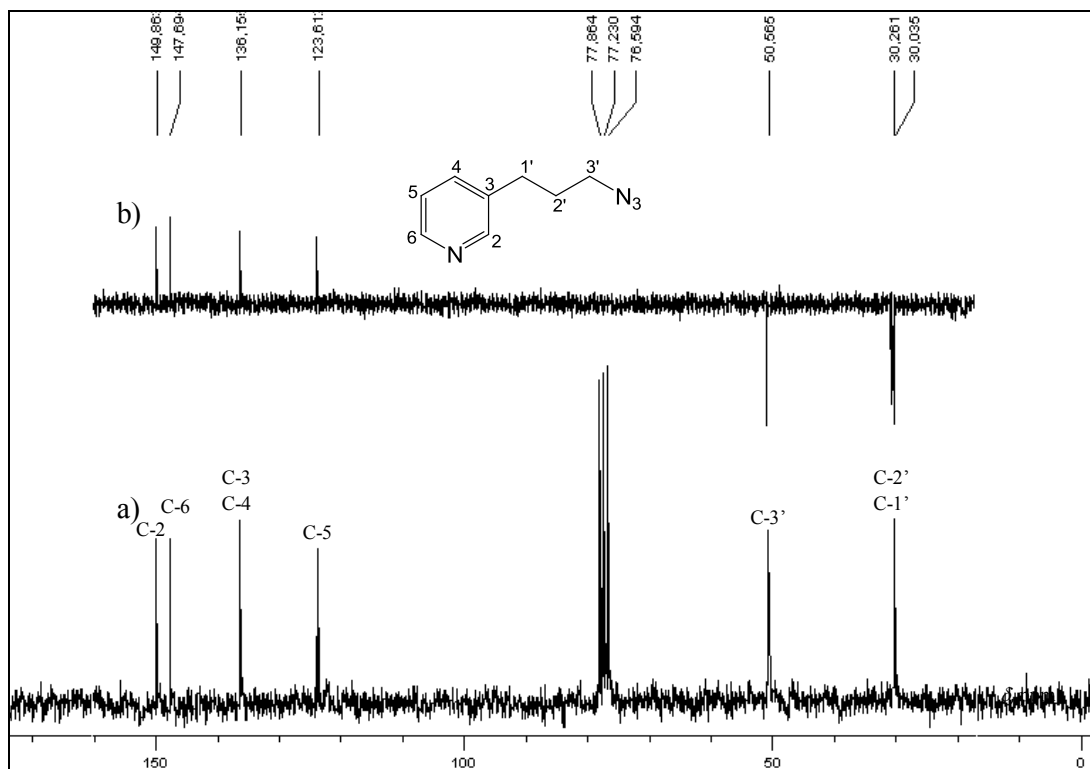


Figura 36 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **11** (CDCl_3 , 50 MHz)

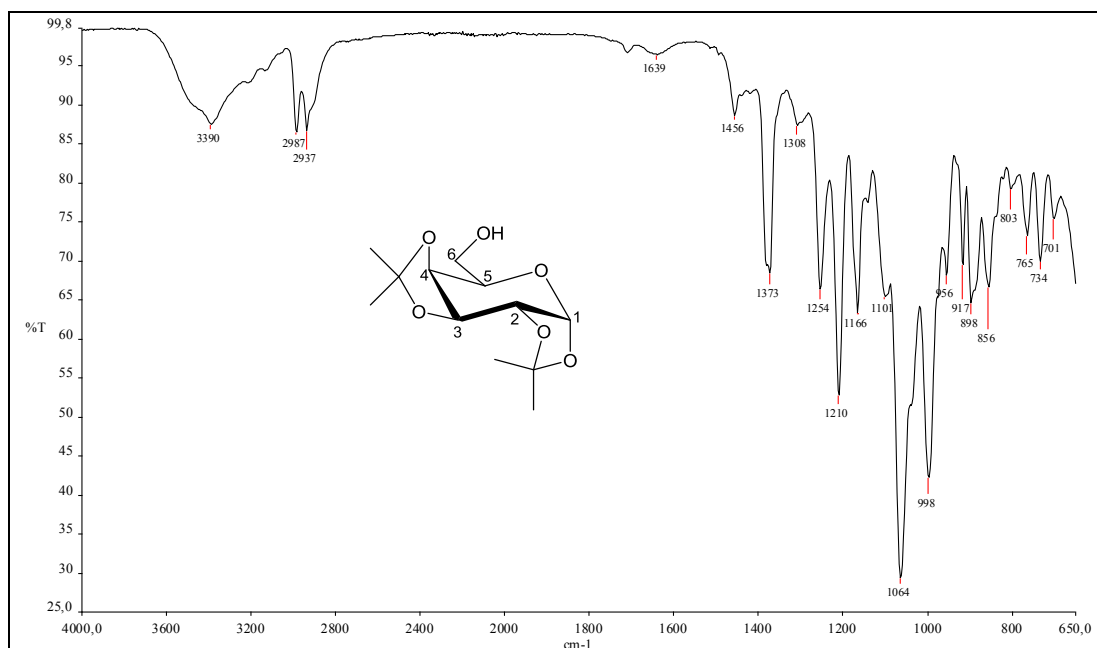


Figura 37 – Espectro de absorção na região do IV de **13** (ATR).

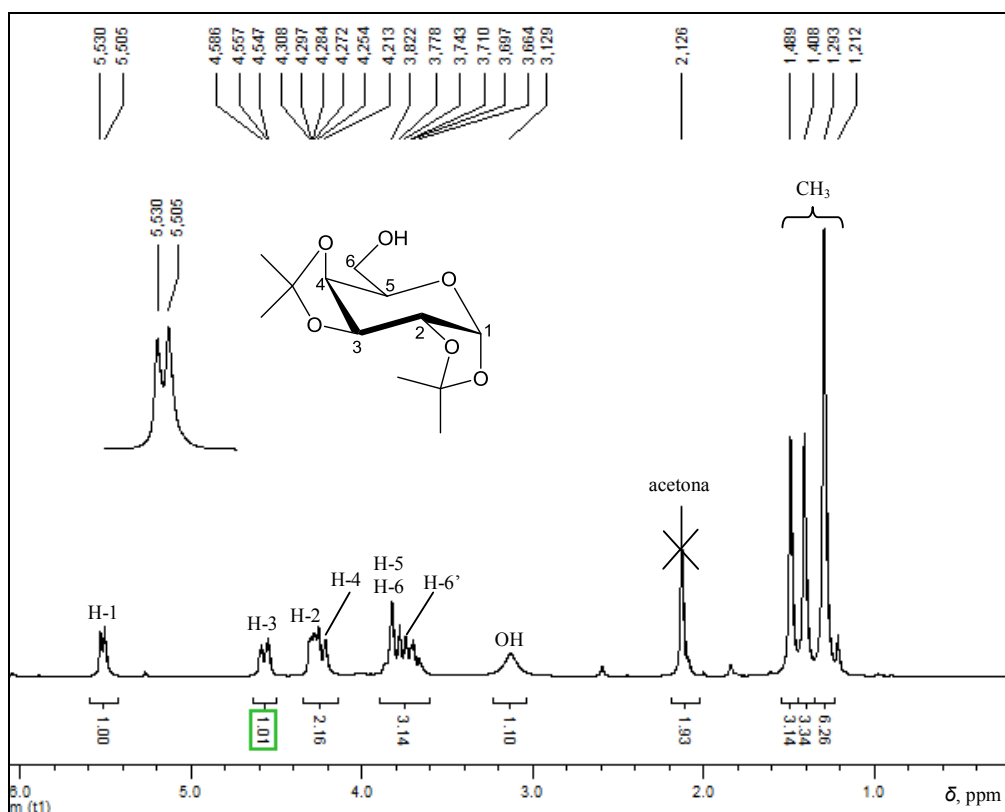


Figura 38 - RMN de ^1H de **13** (CDCl_3 , 200 MHz).

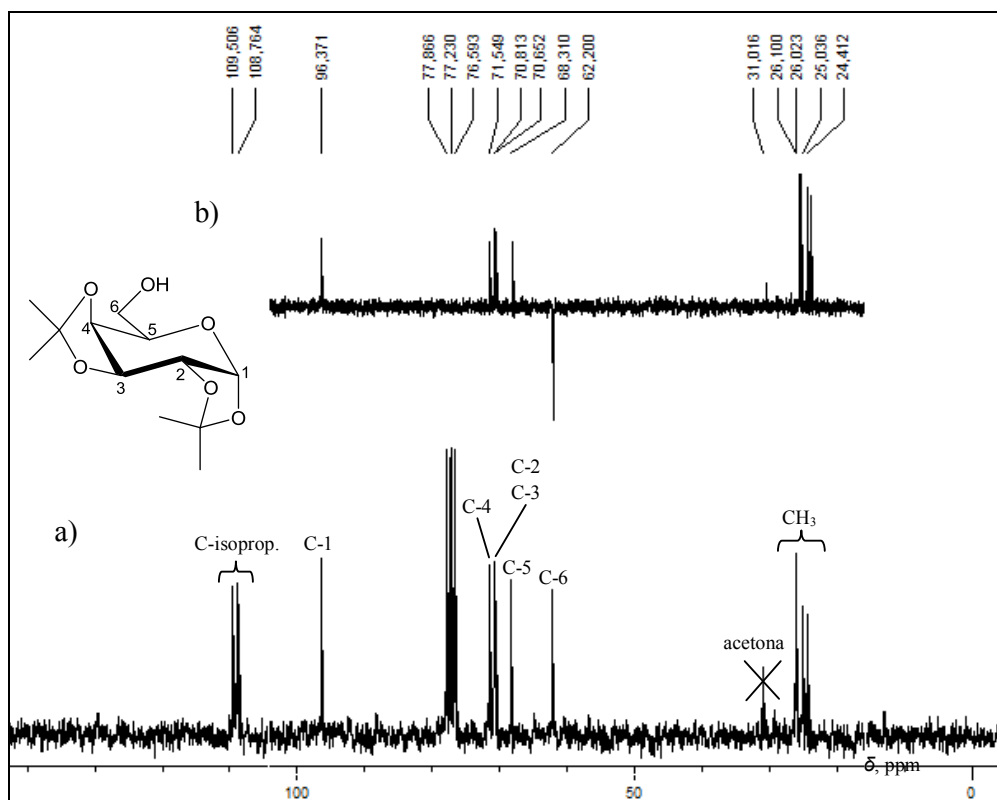


Figura 39 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 **13** (CDCl_3 , 50 MHz).

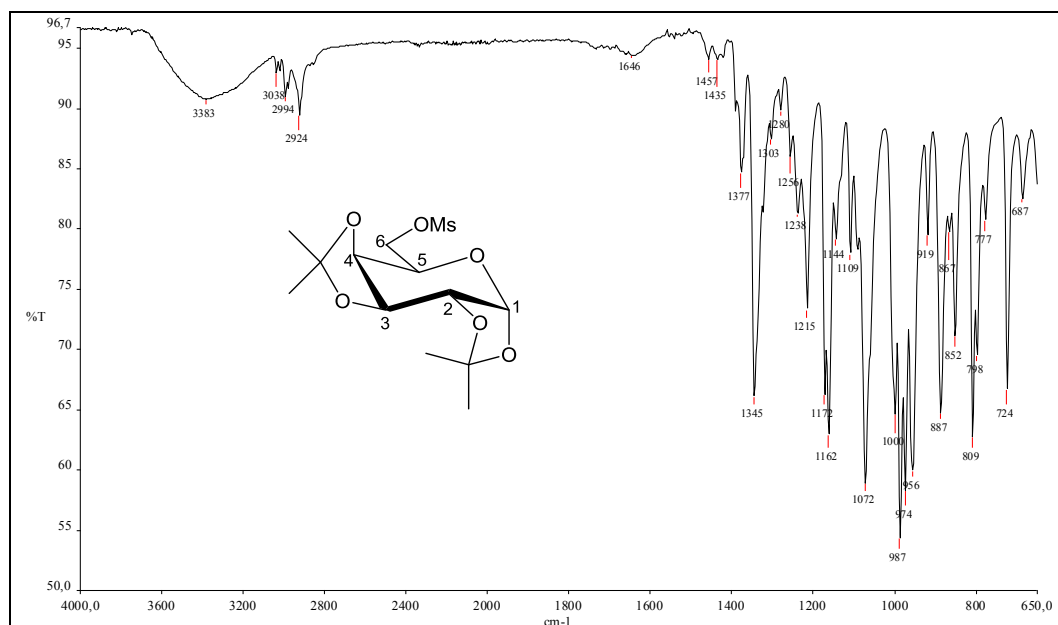


Figura 40 – Espectro de absorção na região do IV de **14** (ATR).

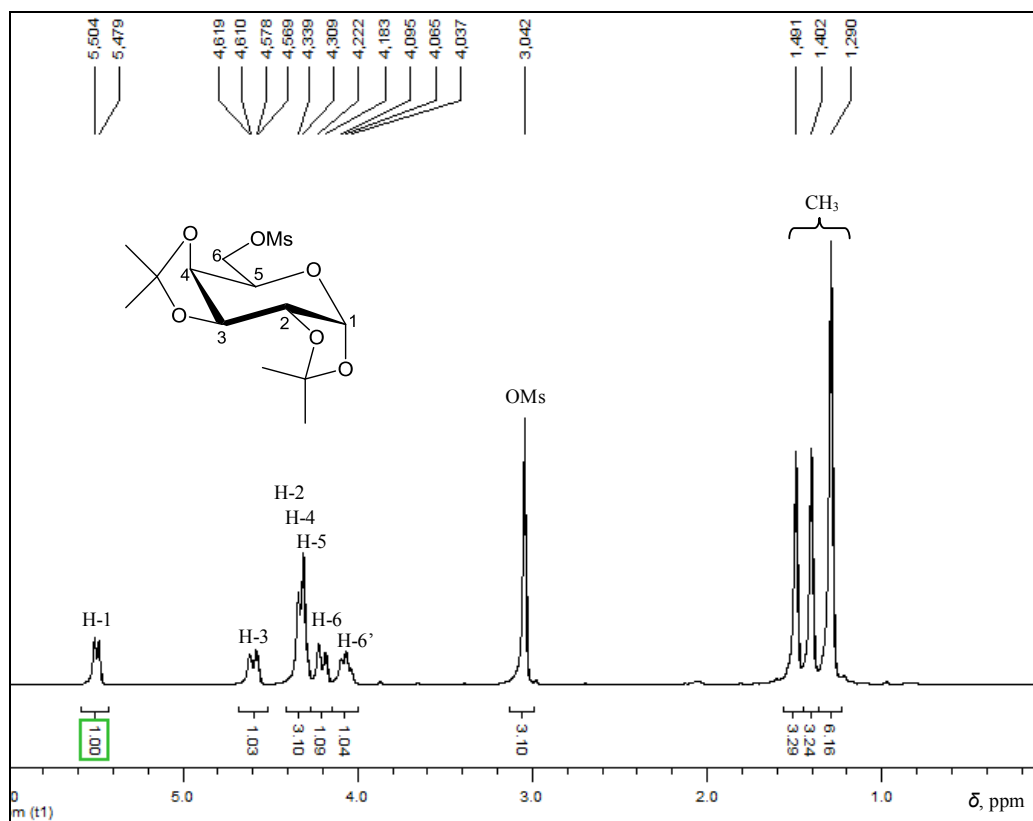


Figura 41 - RMN de ^1H de **14** (CDCl_3 , 200 MHz).

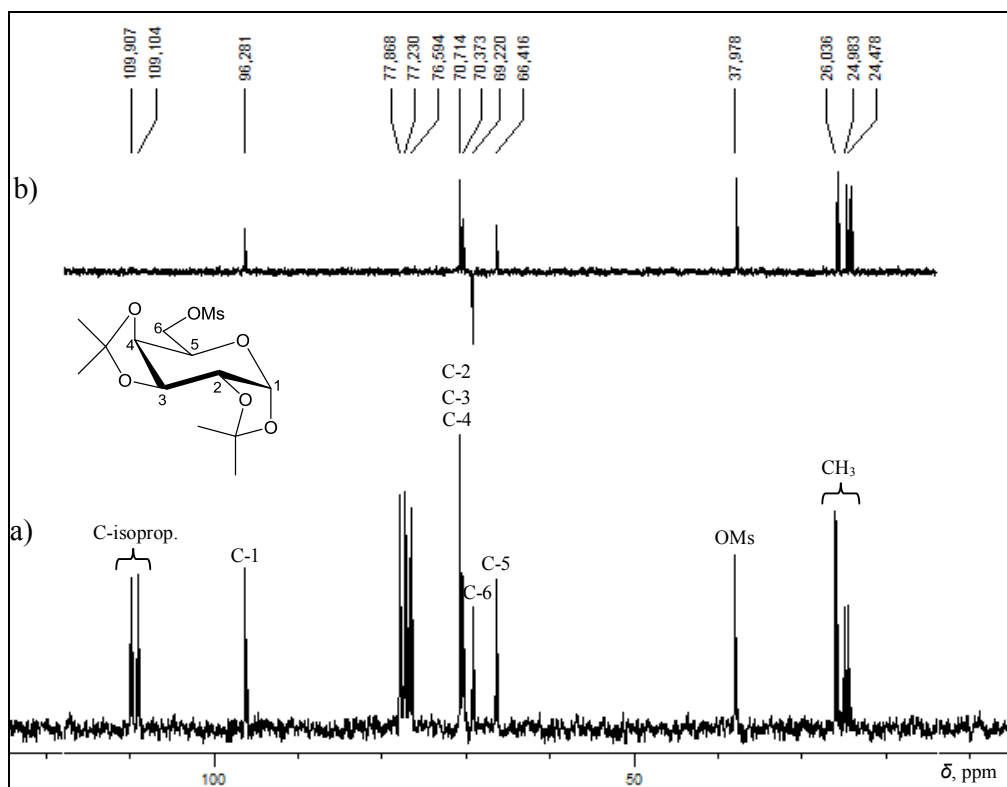


Figura 42 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **14** (CDCl_3 , 50 MHz).

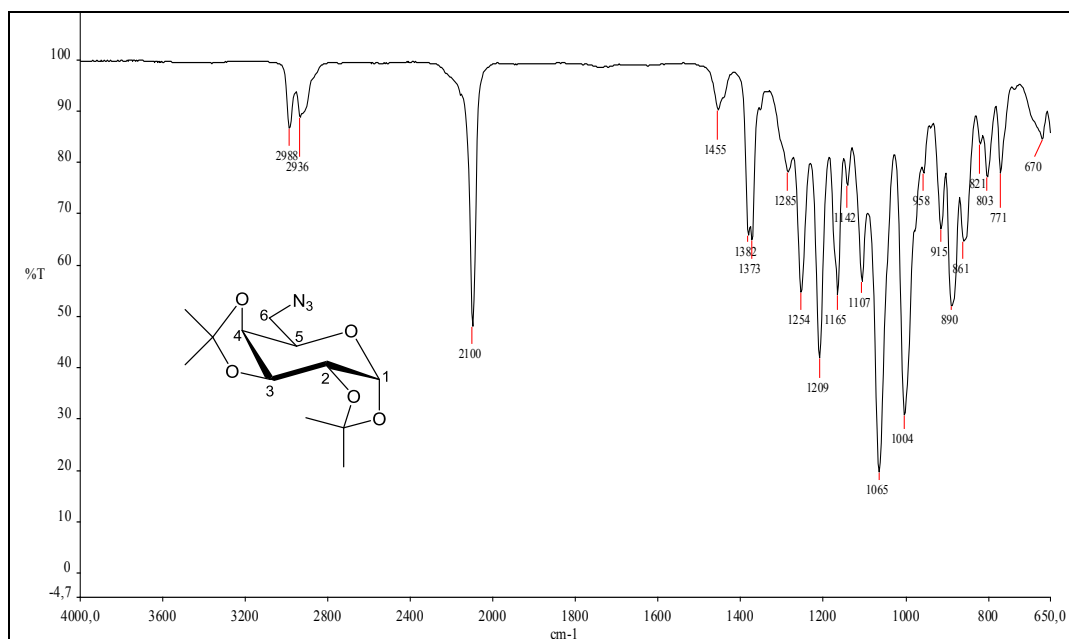


Figura 43 – Espectro de absorção na região do IV de **15** (ATR).

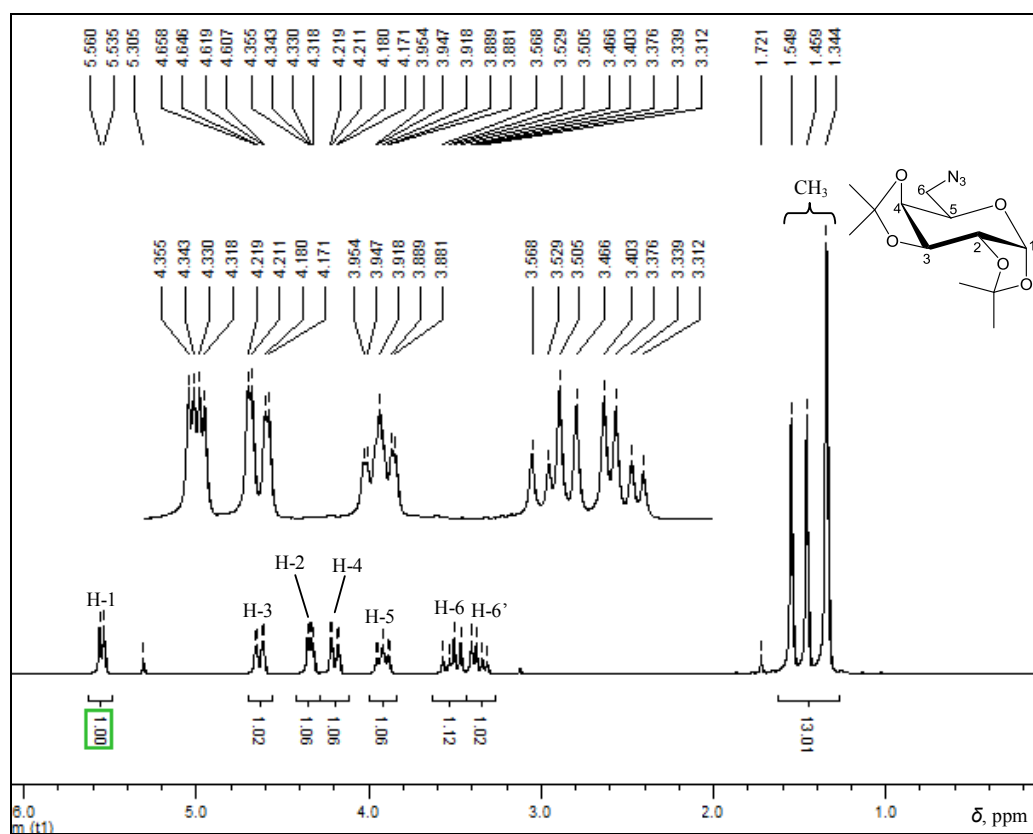
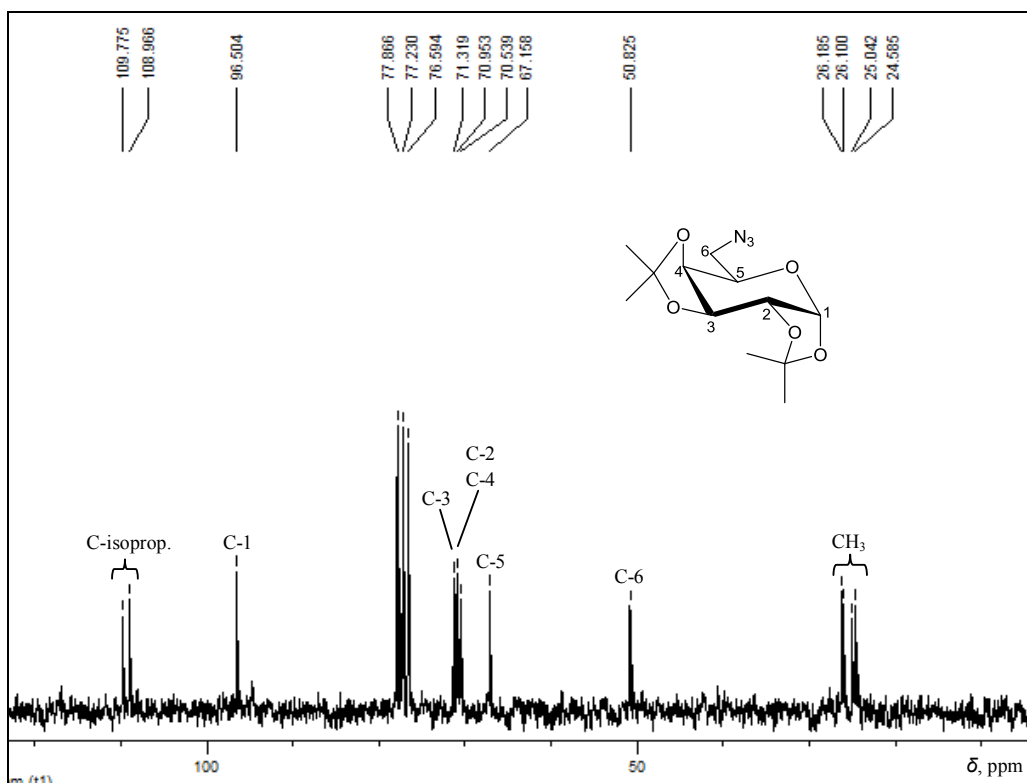
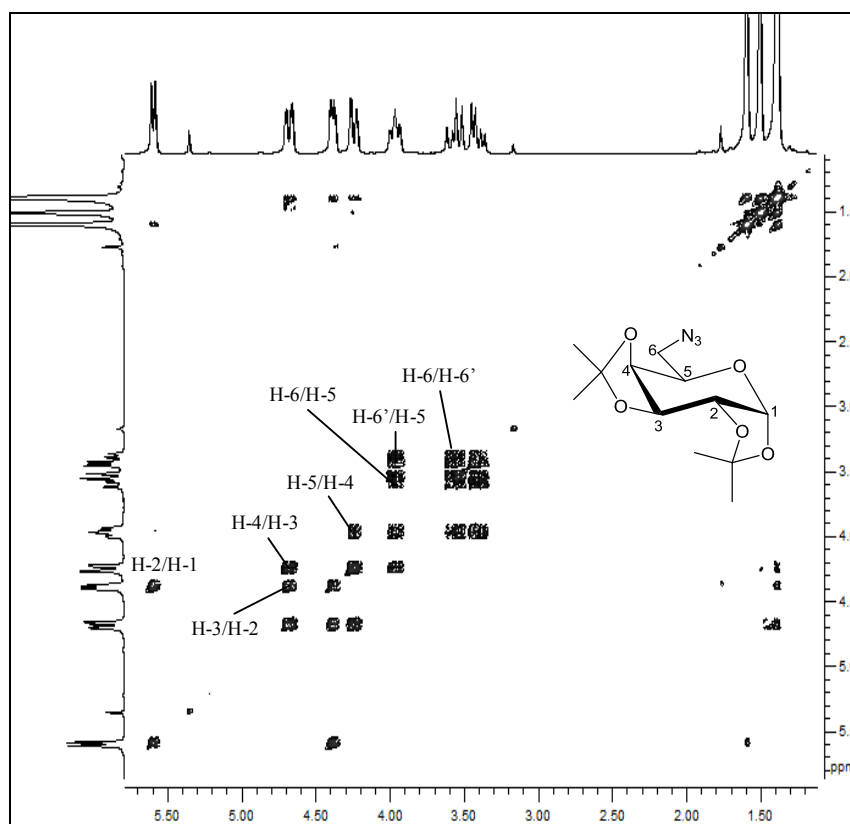


Figura 44 - RMN de ^1H de **15** (CDCl_3 , 200 MHz).

Figura 45 - RMN de ^{13}C de **15** (CDCl_3 , 50 MHz).Figura 46 – Mapa de contornos COSY de **15** (CDCl_3 , 200 MHz).

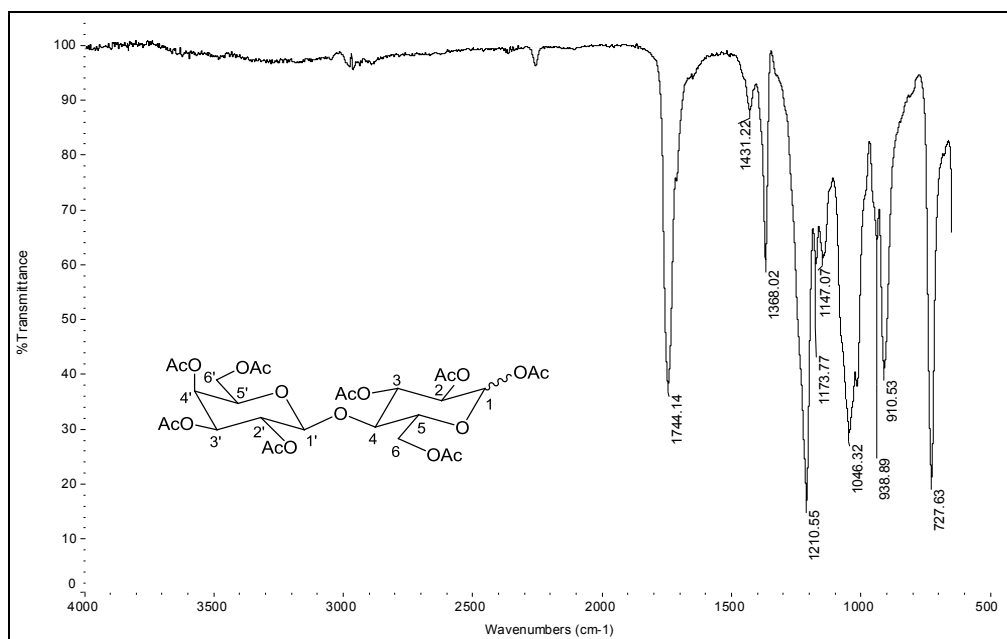


Figura 47 – Espectro de absorção na região do IV de **17** (ATR).

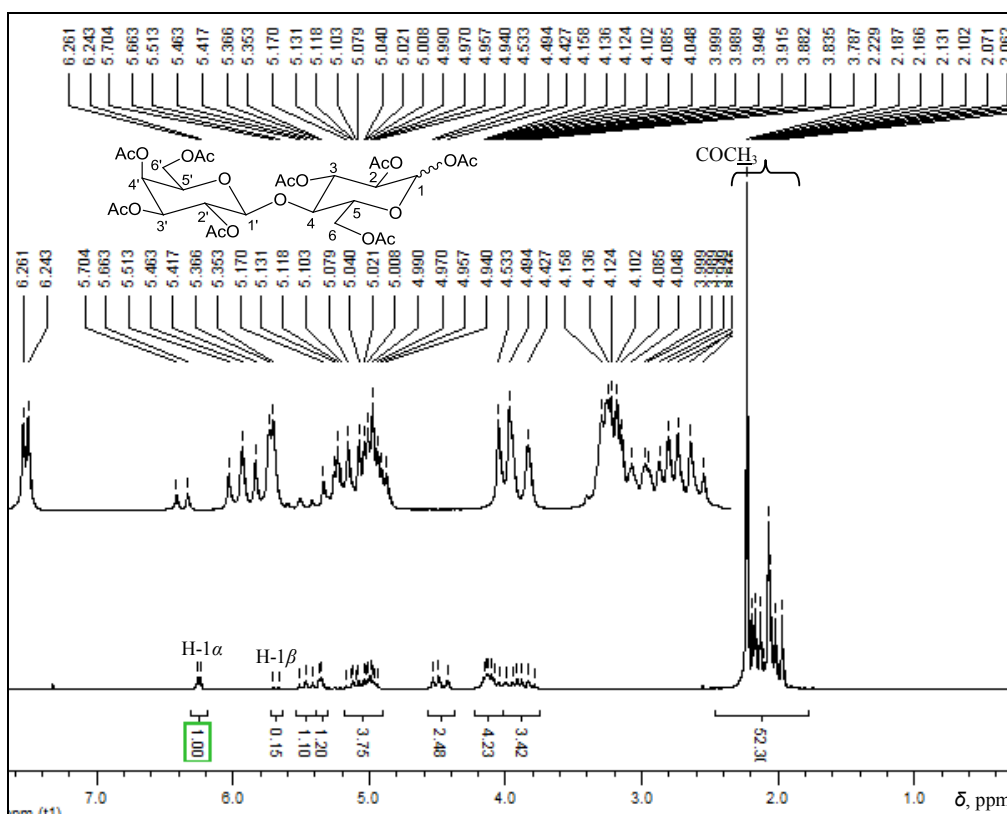
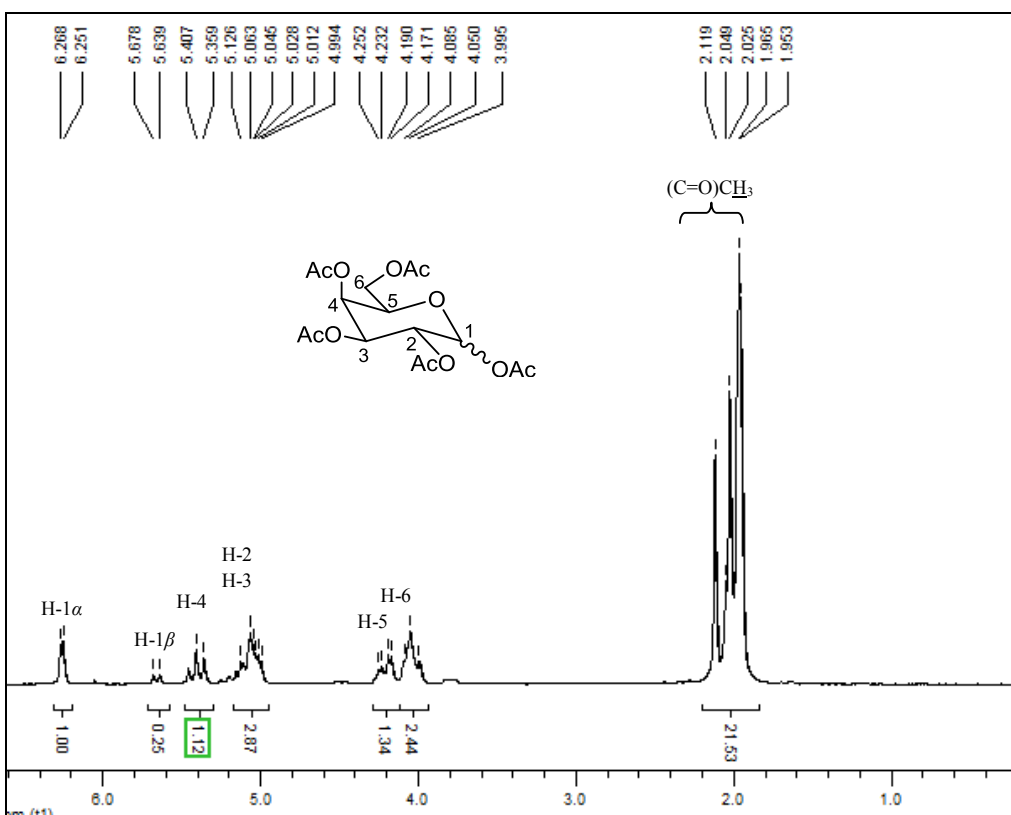
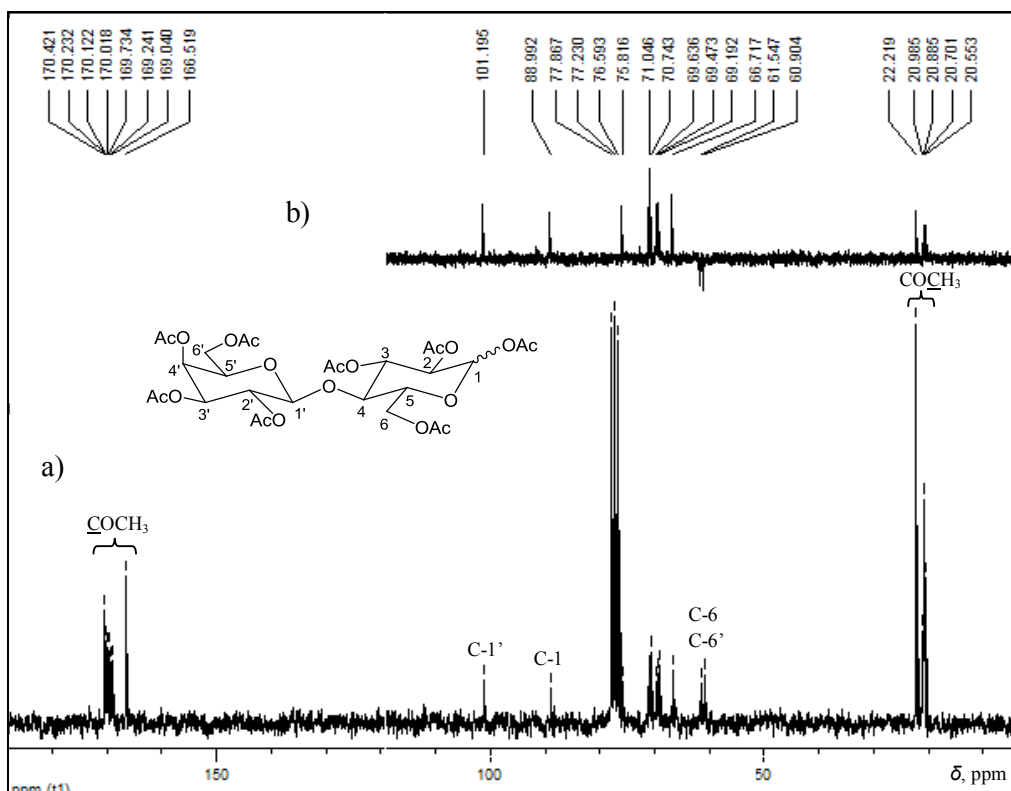


Figura 48 – Espectro de RMN de ^1H de **17** (CDCl_3 , 200 MHz).



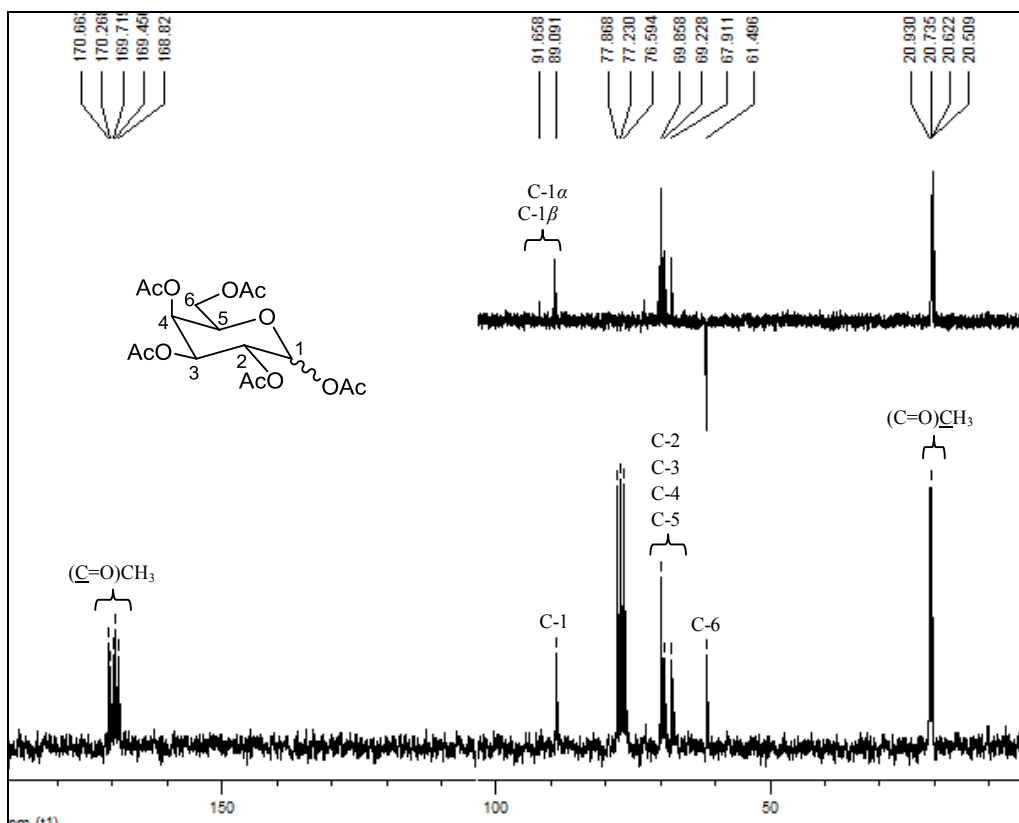


Figura 51 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **20** (CDCl_3 , 50 MHz).

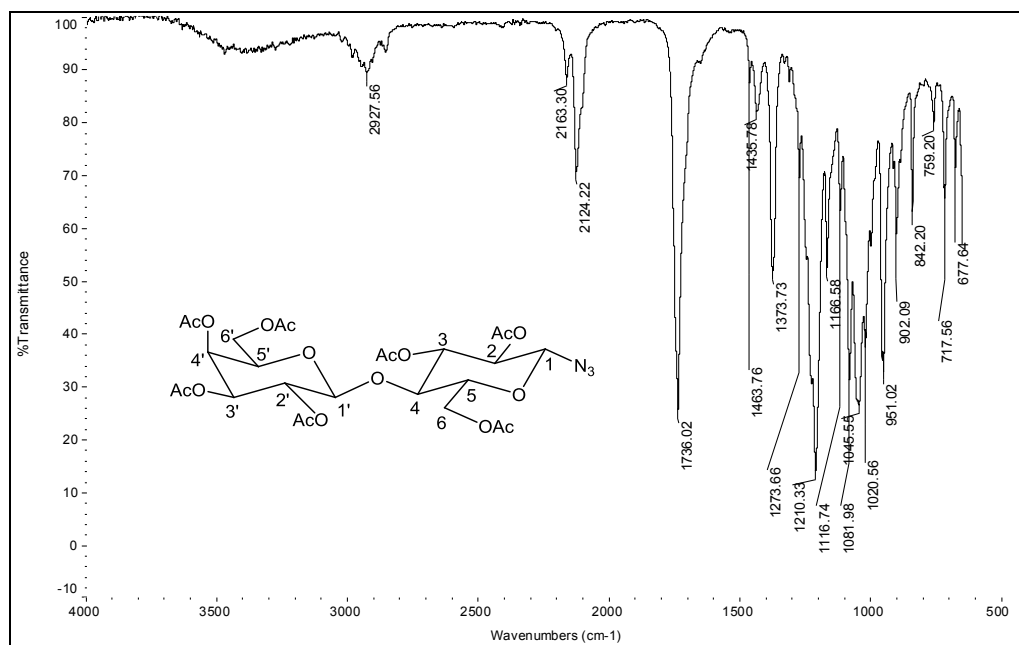


Figura 52 – Espectro de absorção na região do IV de **19** (ATR).

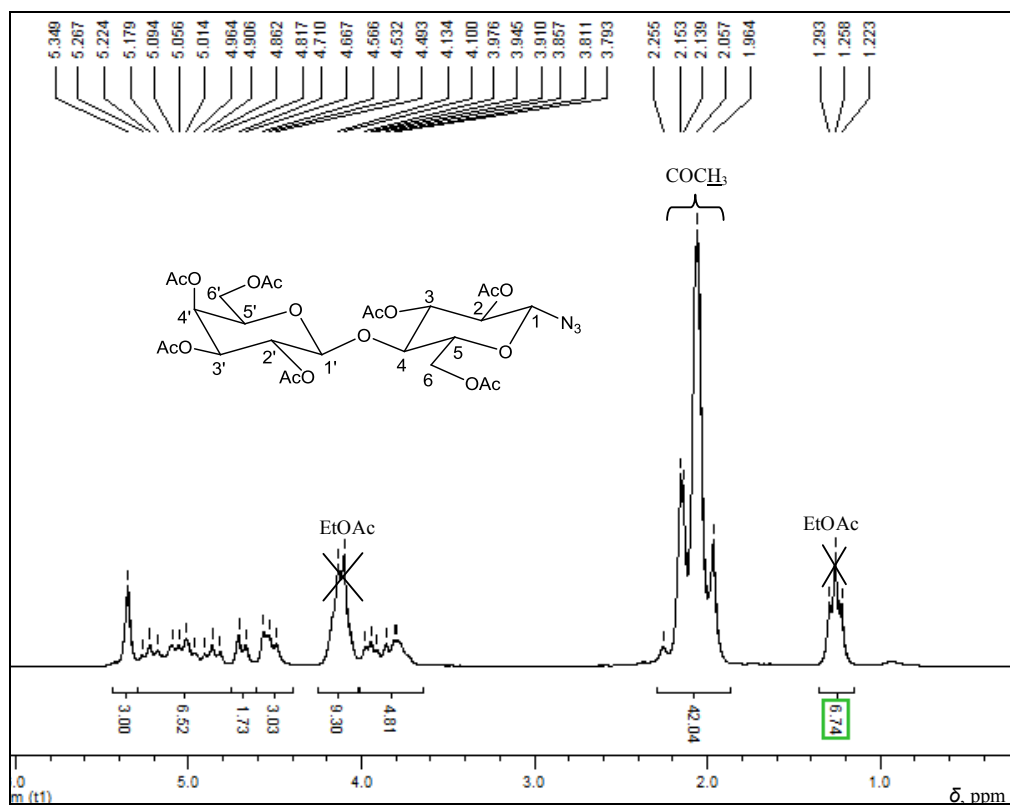


Figura 53 – Espectro de RMN de ^1H de **19** (CDCl₃, 200 MHz).

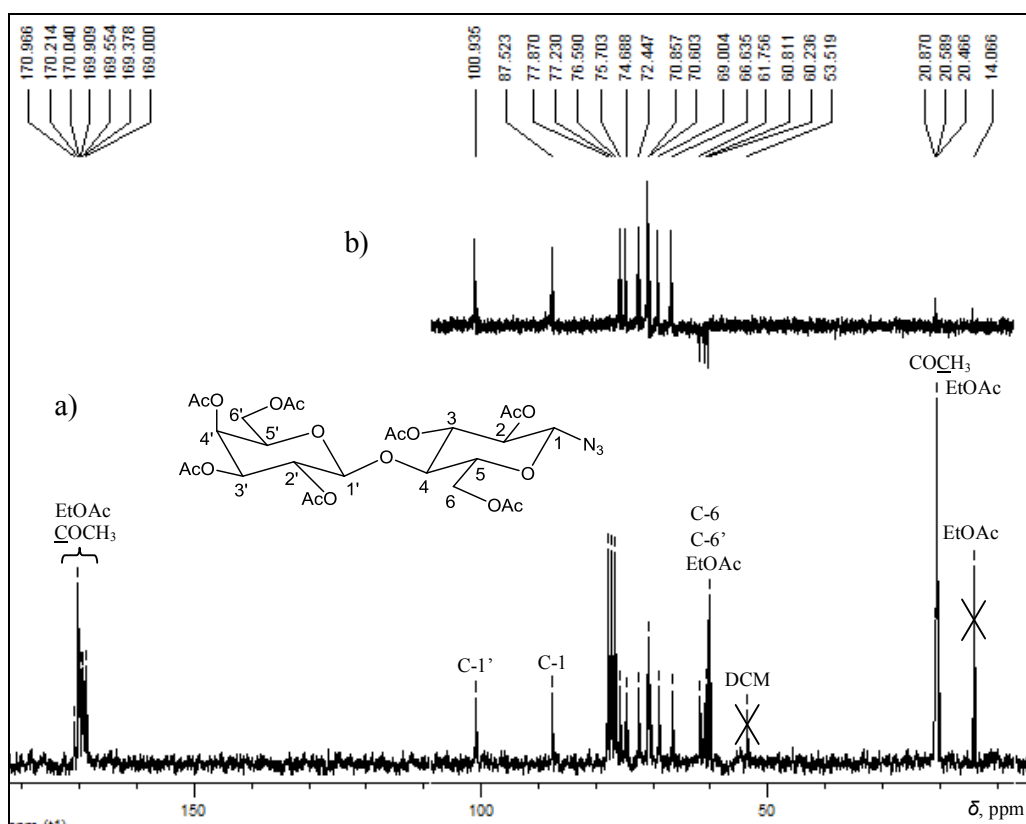


Figura 54 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **19** (CDCl₃, 50 MHz).

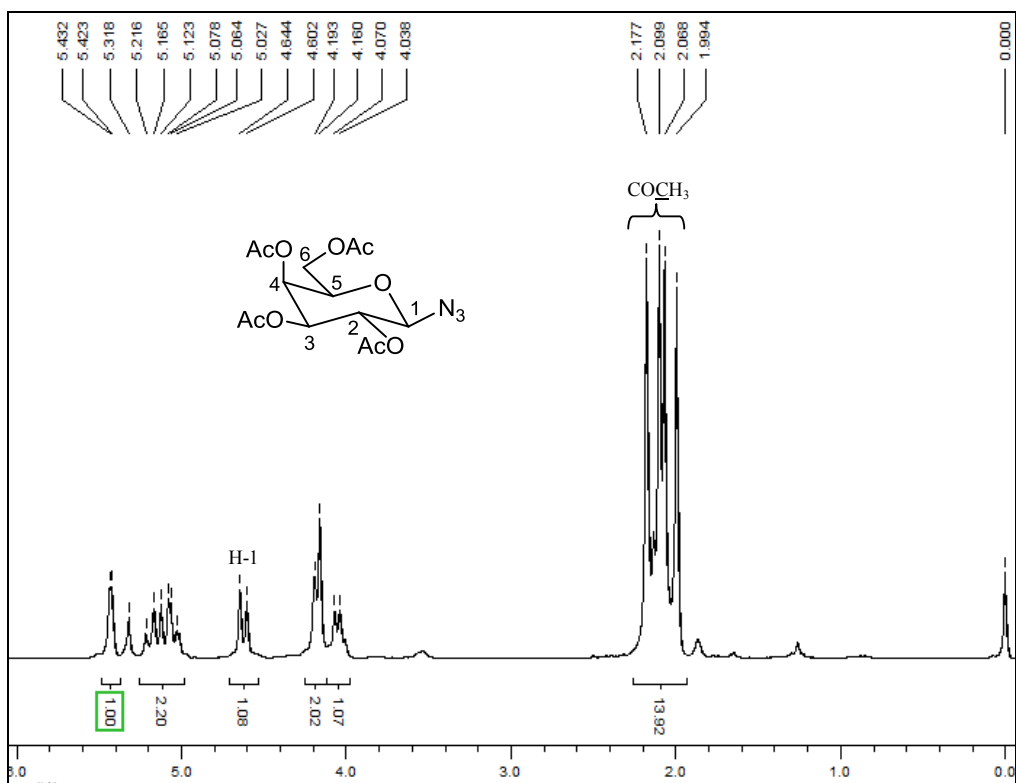


Figura 55 – Espectro de RMN de ^1H de **22** (CDCl_3 , 200 MHz).

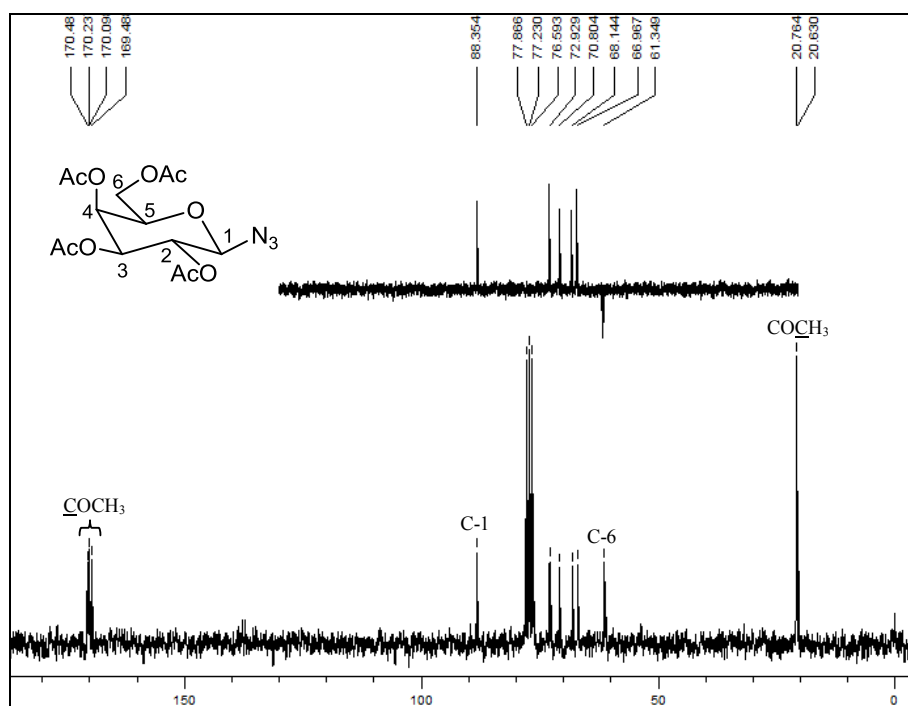


Figura 56 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **22** (CDCl_3 , 50 MHz).

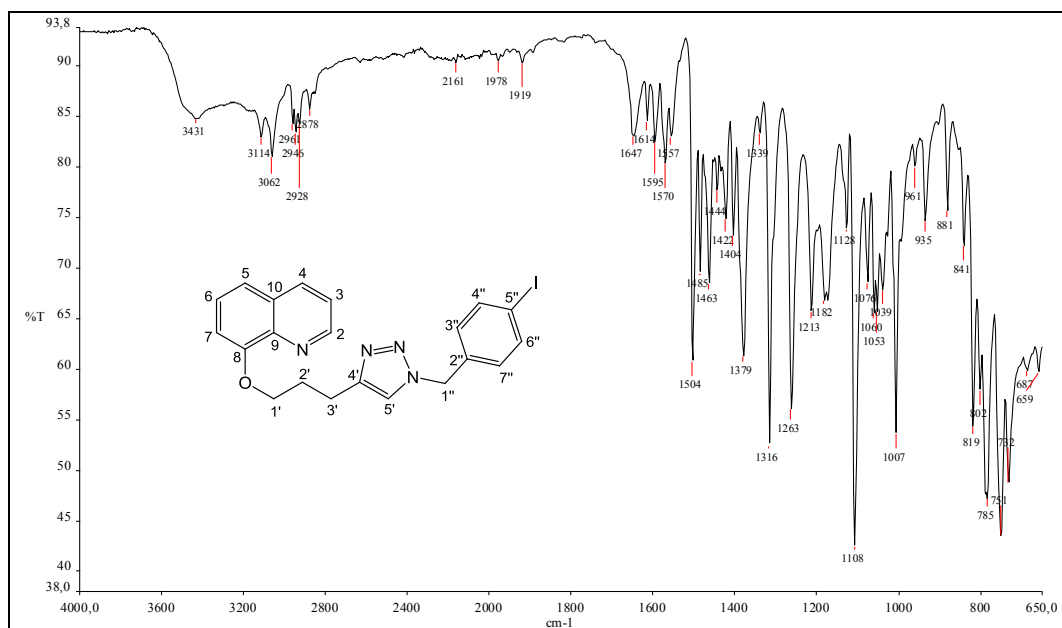


Figura 57 – Espectro de absorção na região do IV de **23a** (ATR).

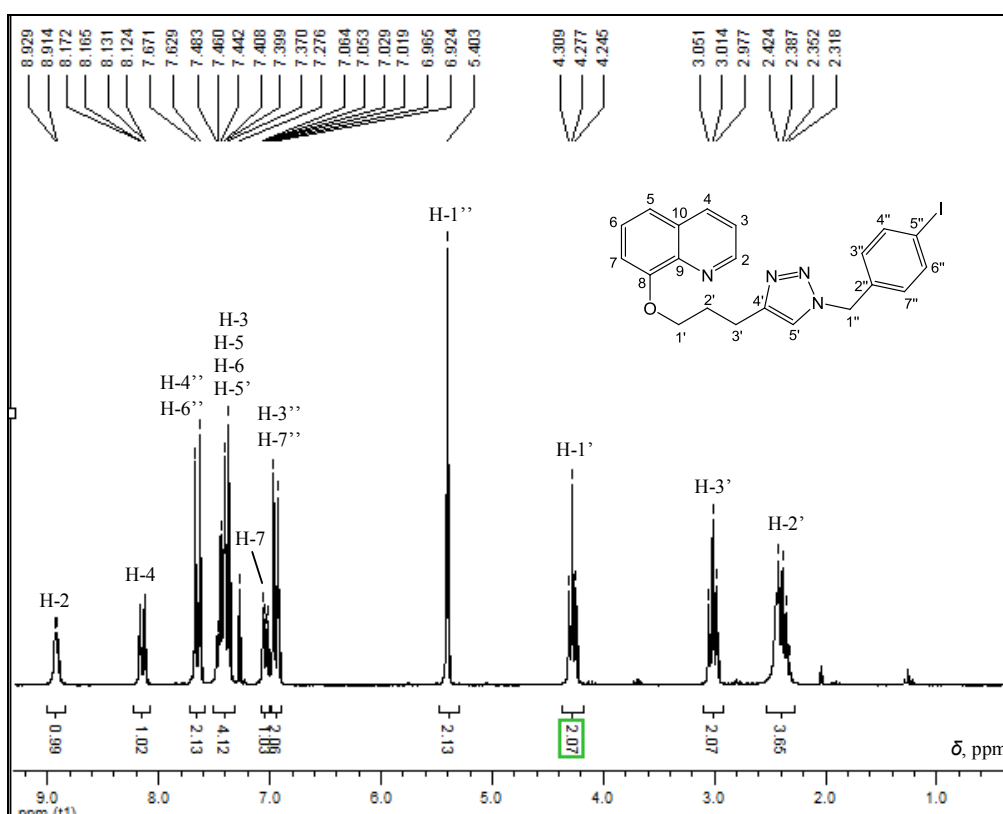


Figura 58 – RMN de ^1H de **23a** (200 MHz, CDCl_3).

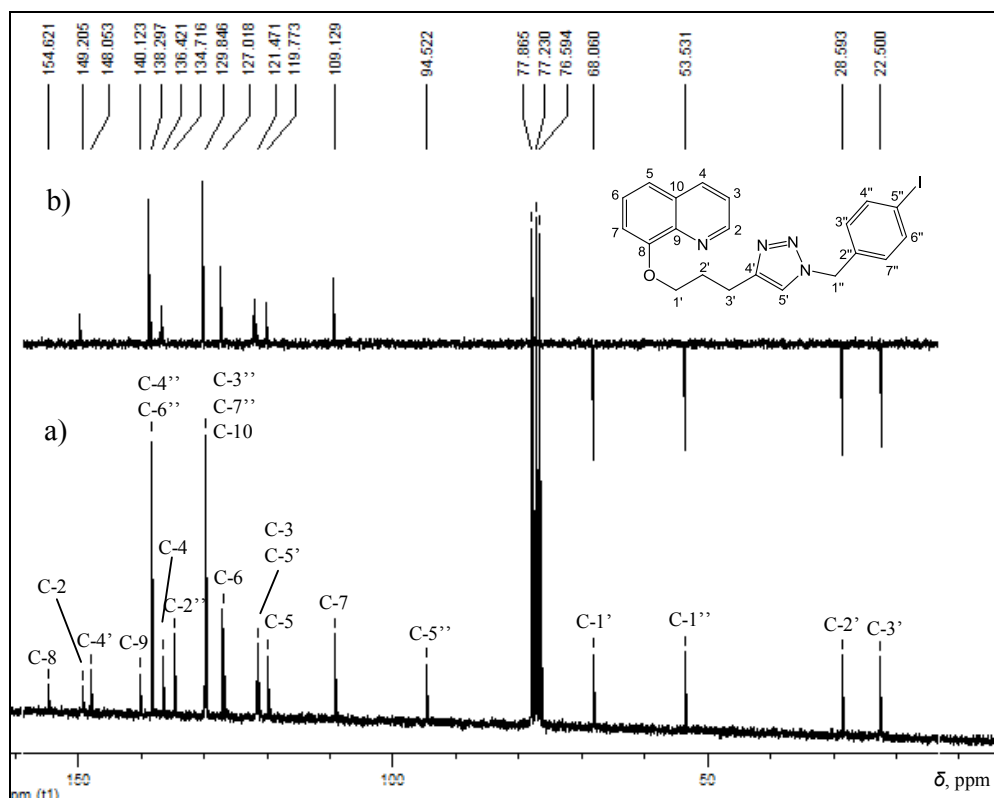


Figura 59 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **23a** (100 MHz, CDCl_3).

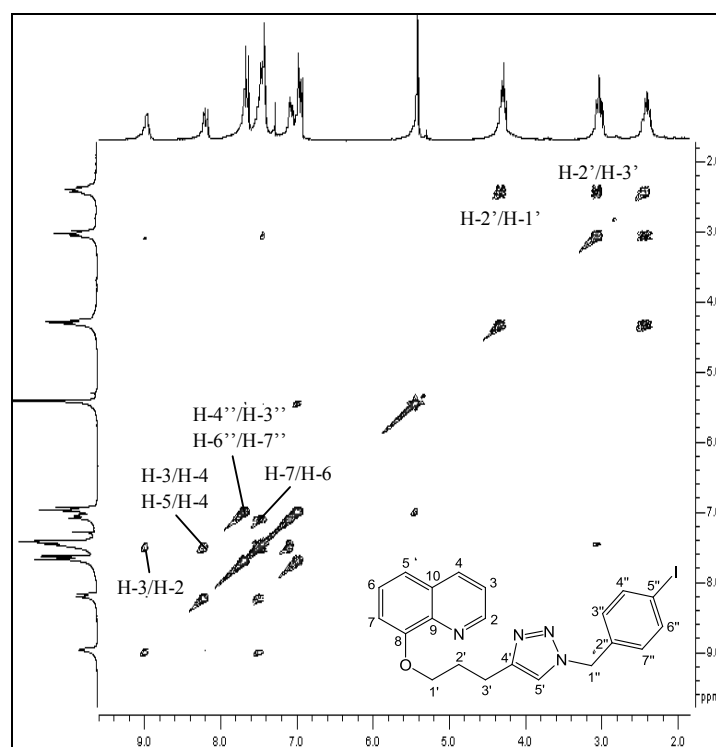


Figura 60 – Mapa de contornos COSY de **23a** (400 MHz, CDCl_3).

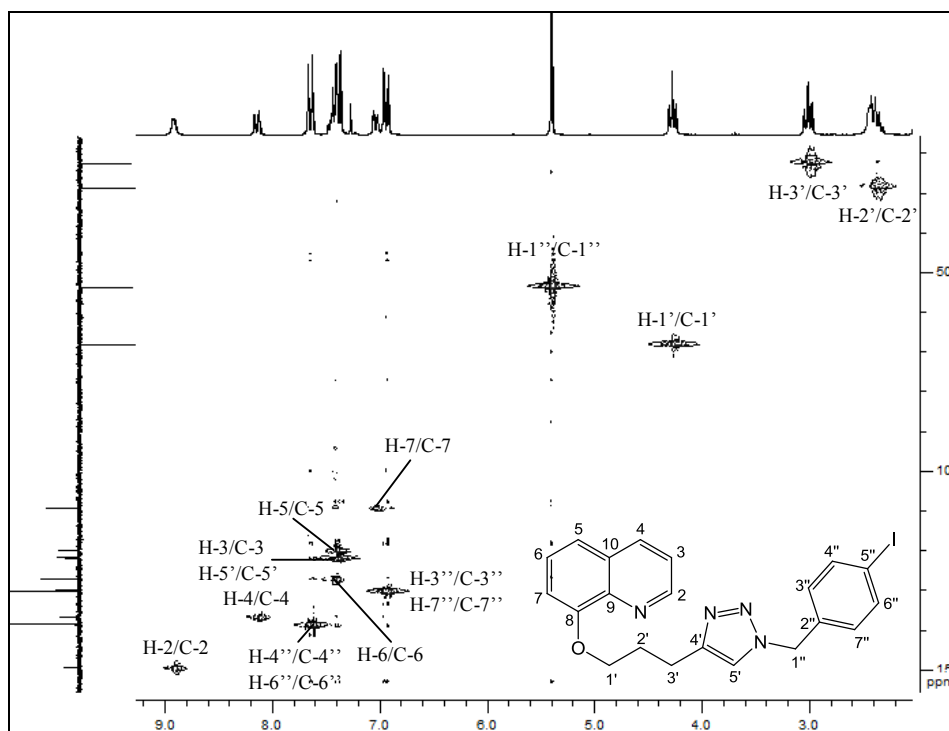


Figura 61 – Mapa de contornos HMQC de **23a** (400 MHz, CDCl_3).

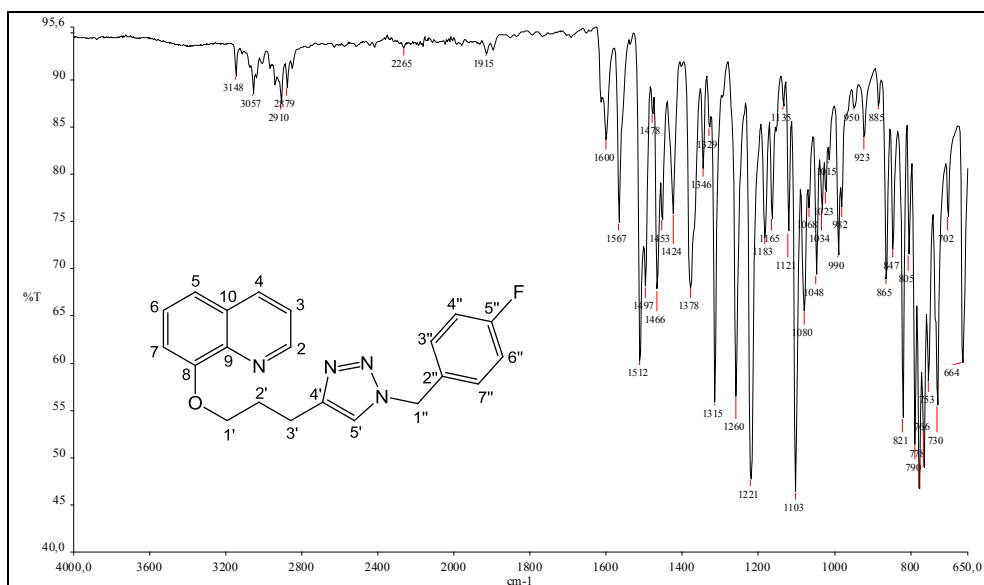


Figura 62 – Espectro de absorção na região do IV de **23b** (ATR).

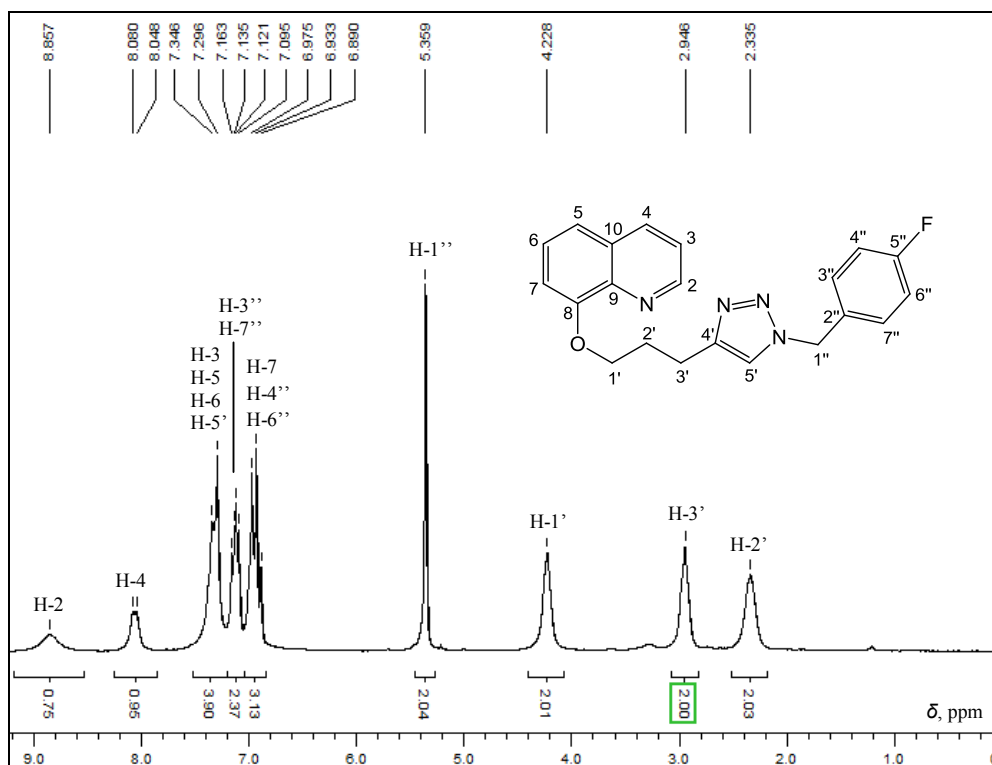


Figura 63 - RMN de ¹H de **23b** (CDCl₃, 200 MHz).

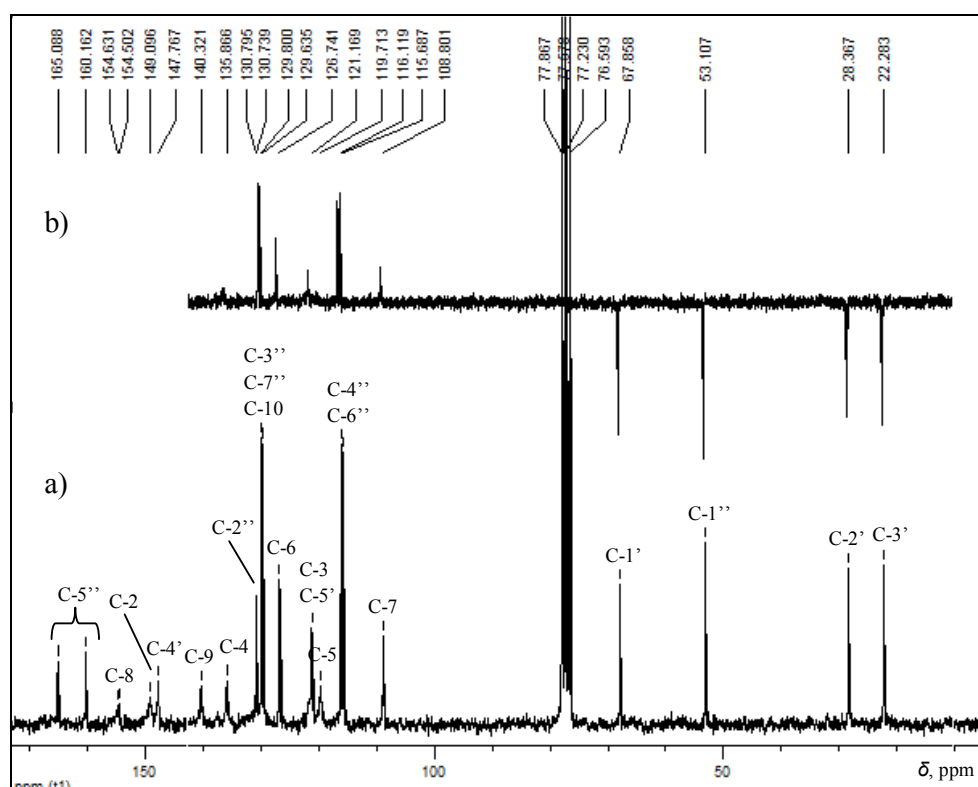


Figura 64 – a) RMN de ¹³C; b) Subespectro DEPT-135 de **23b** (CDCl₃, 50 MHz).

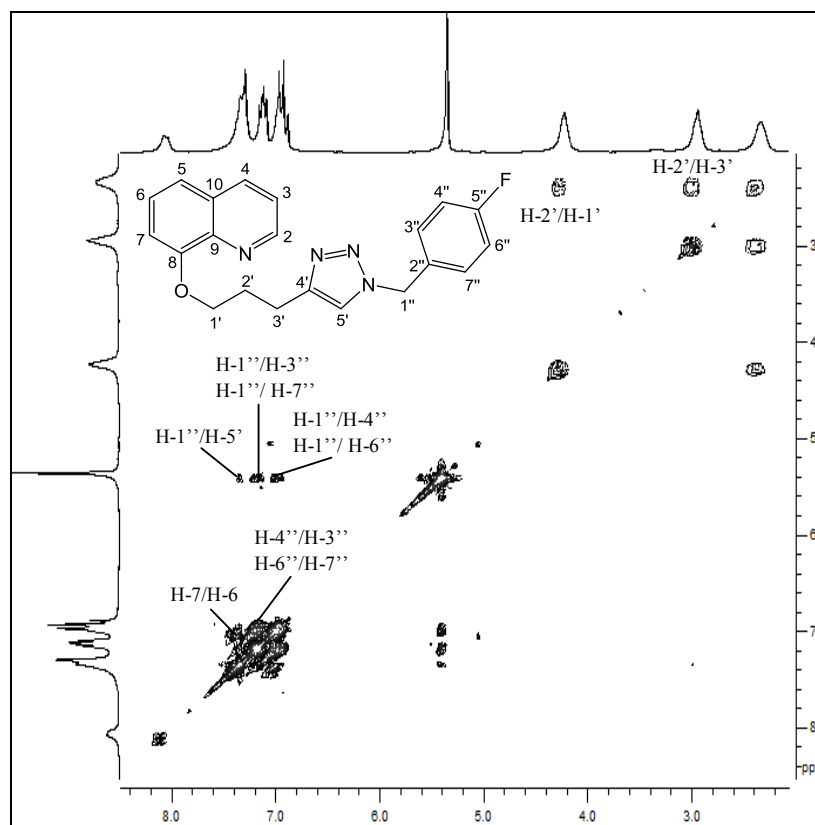


Figura 65 – Mapa de contornos COSY de **23b** (CDCl₃, 200 MHz).

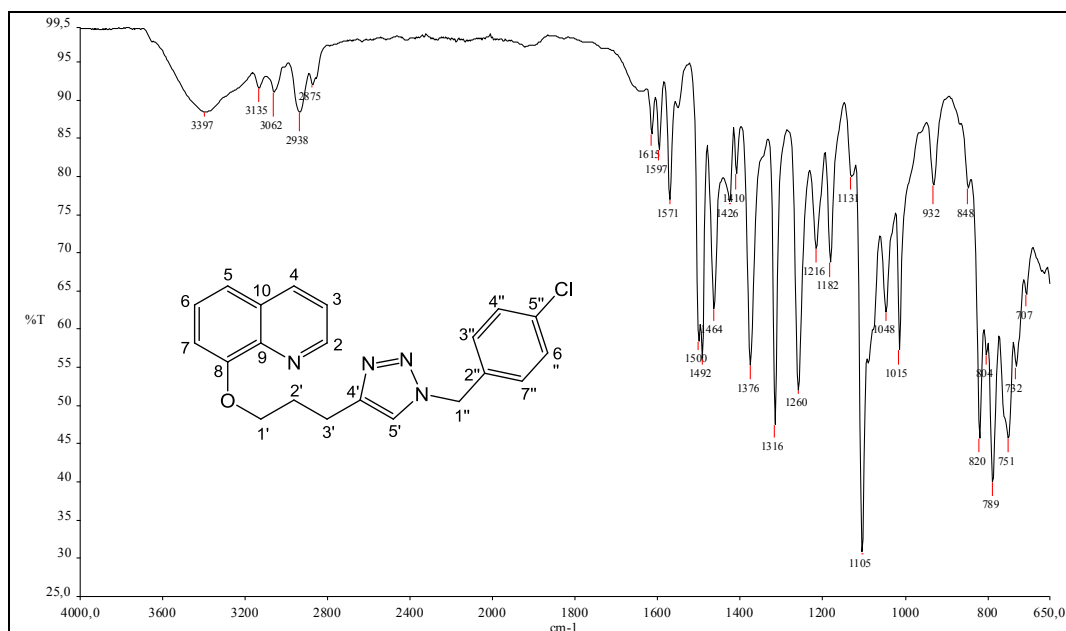


Figura 66 – Espectro de absorção na região do IV de **23c** (ATR).

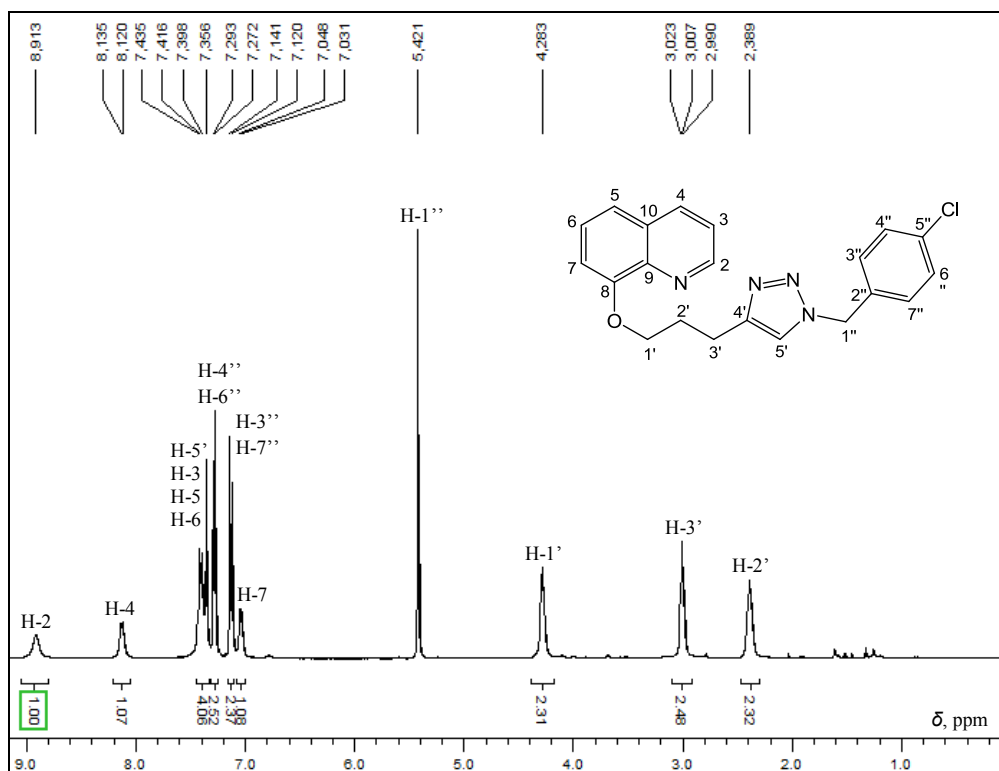


Figura 67 – RMN de ^1H de **23c** (CDCl_3 , 400 MHz).

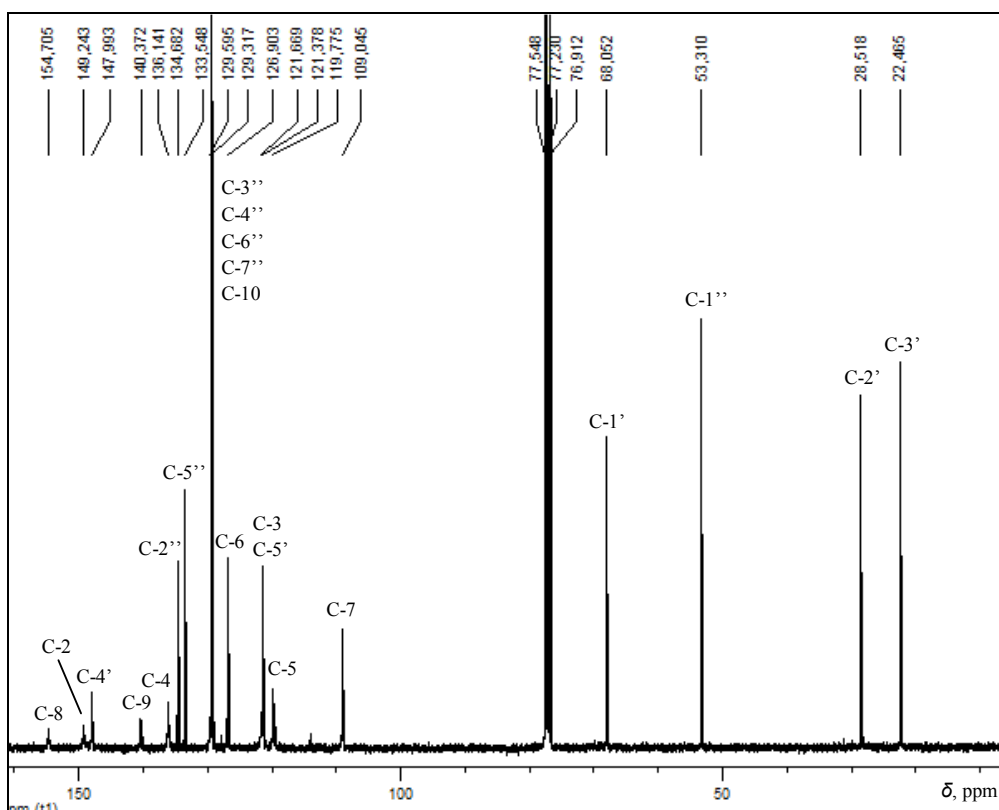


Figura 68 – RMN de ^{13}C de **23c** (CDCl_3 , 100 MHz).

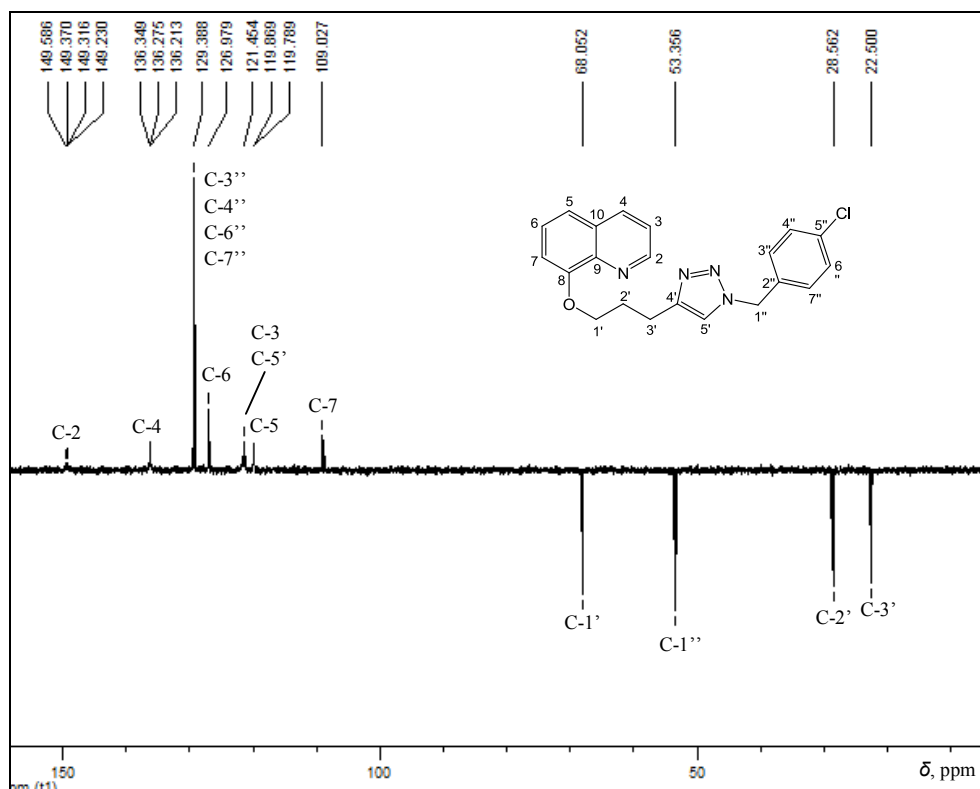


Figura 69 – Subespectro DEPT-135 de **23c** (CDCl₃, 100 MHz).

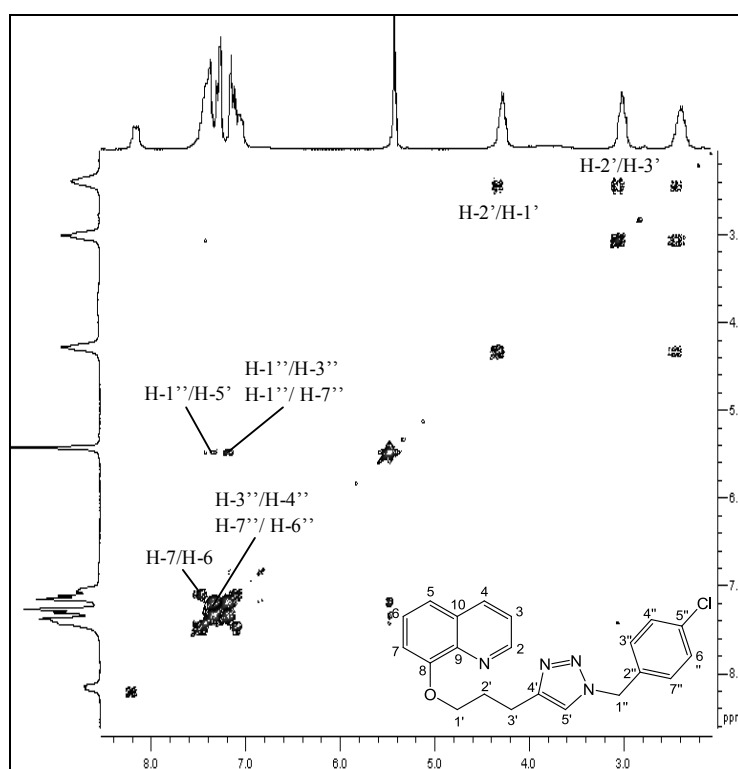


Figura 70 – Mapa de contornos COSY de **23c** (CDCl₃, 400 MHz).

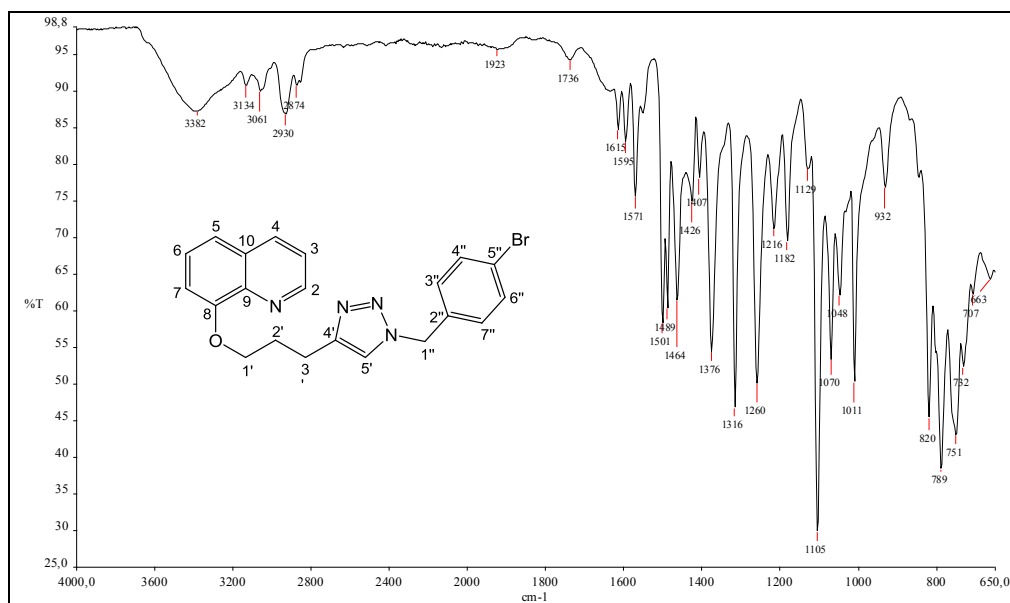


Figura 71 – Espectro de absorção na região do IV de **23d** (ATR).

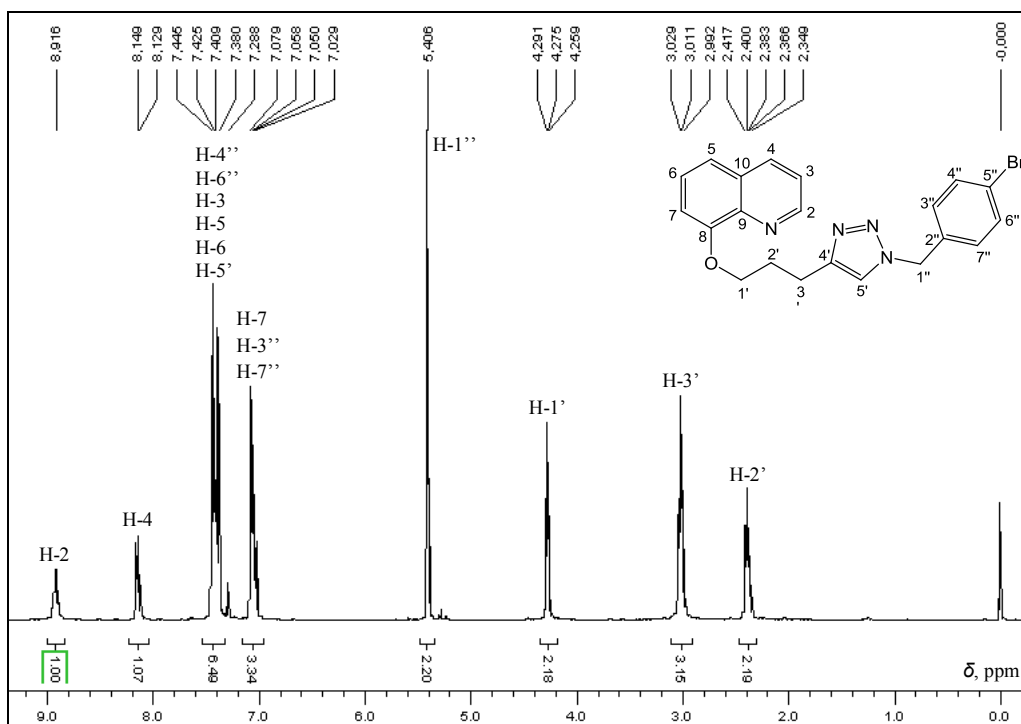


Figura 72 – RMN de ^1H de **23d** (CDCl_3 , 400 MHz).

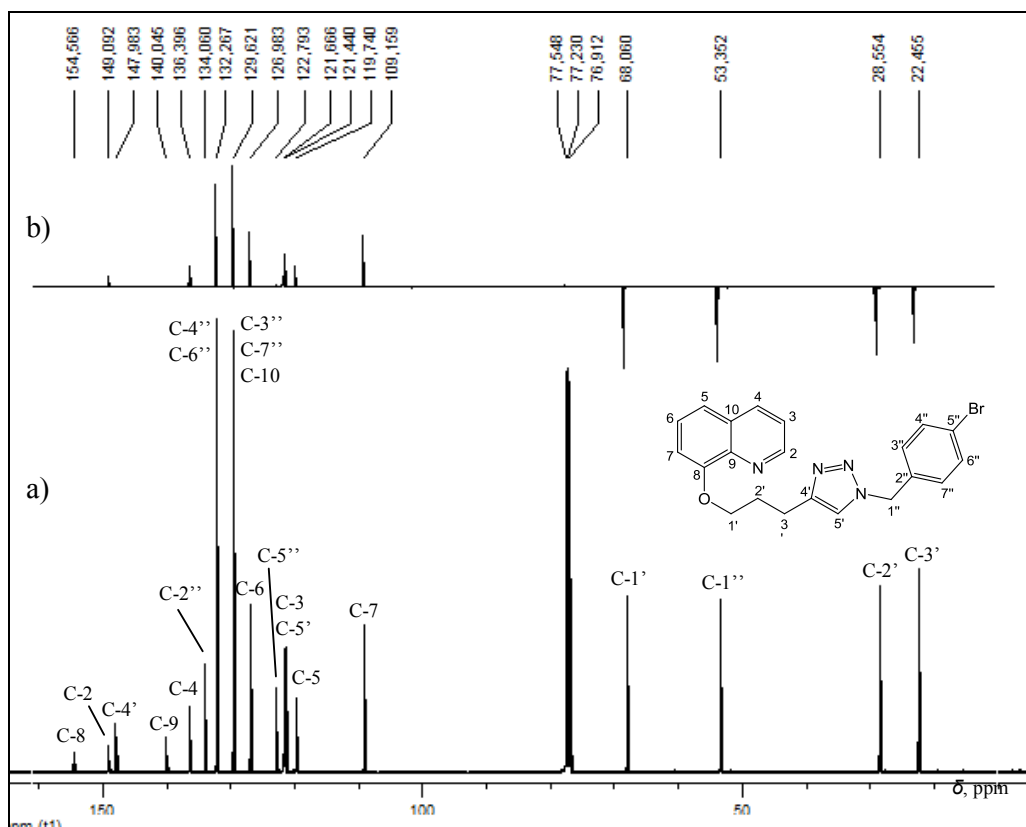


Figura 73 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **23d** (CDCl_3 , 100 MHz).

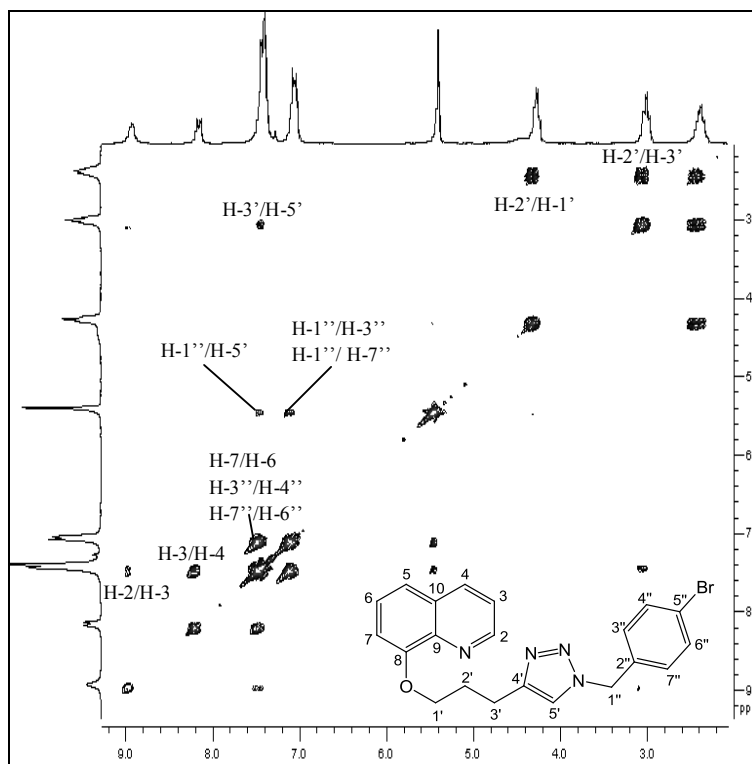


Figura 74 – Mapa de contornos COSY de **23d** (CDCl_3 , 200 MHz).

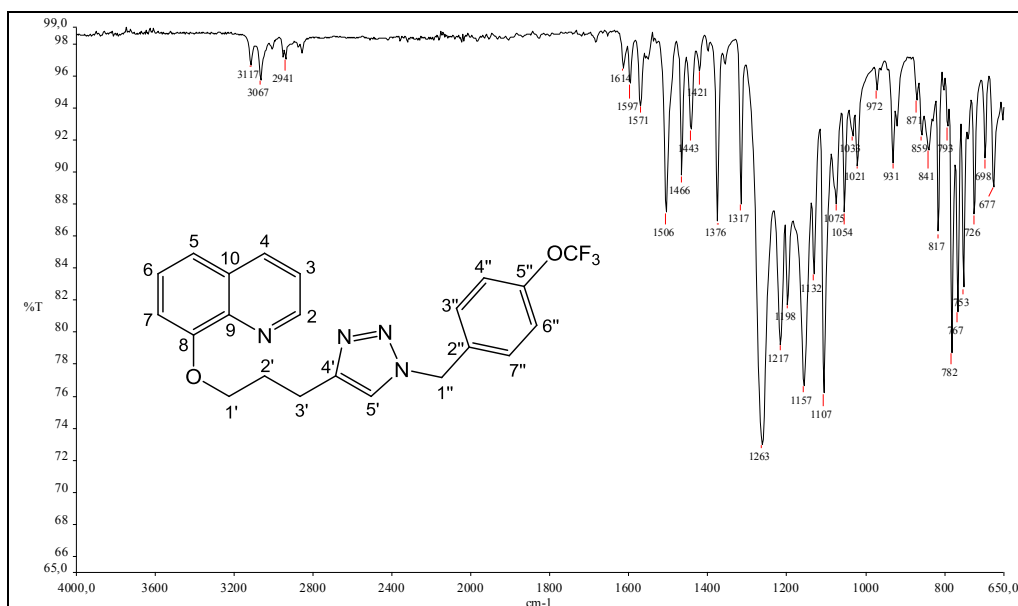


Figura 75 – Espectro de absorção na região do IV de **23e** (ATR).

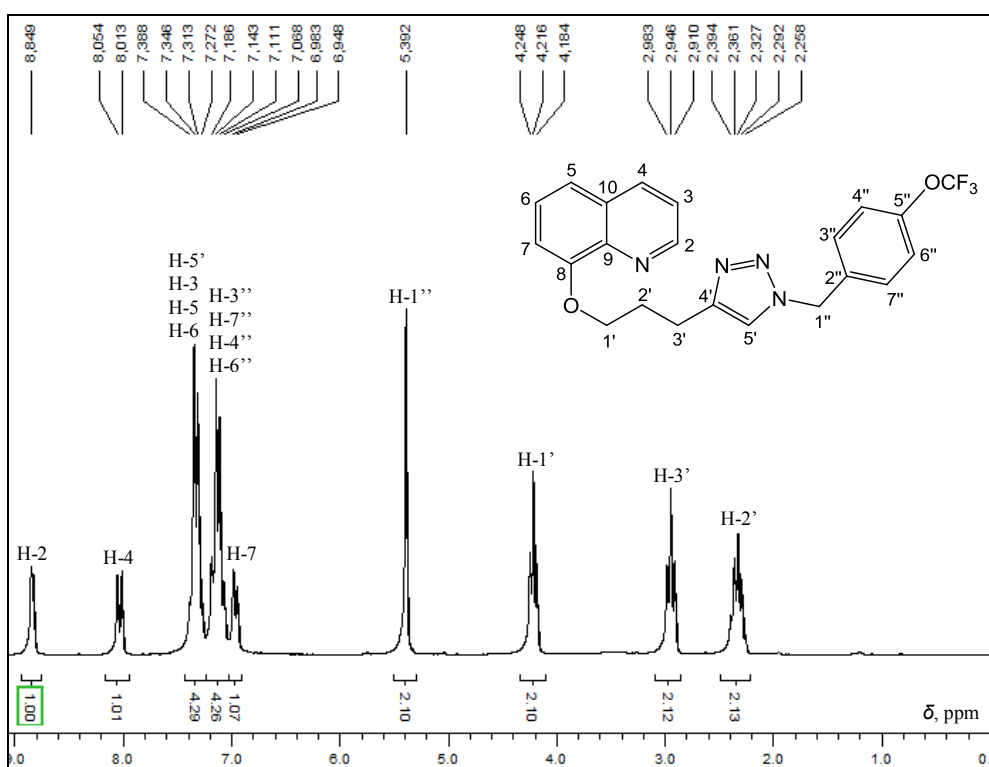


Figura 76 - RMN de ^1H de **23e** (CDCl_3 , 200 MHz).

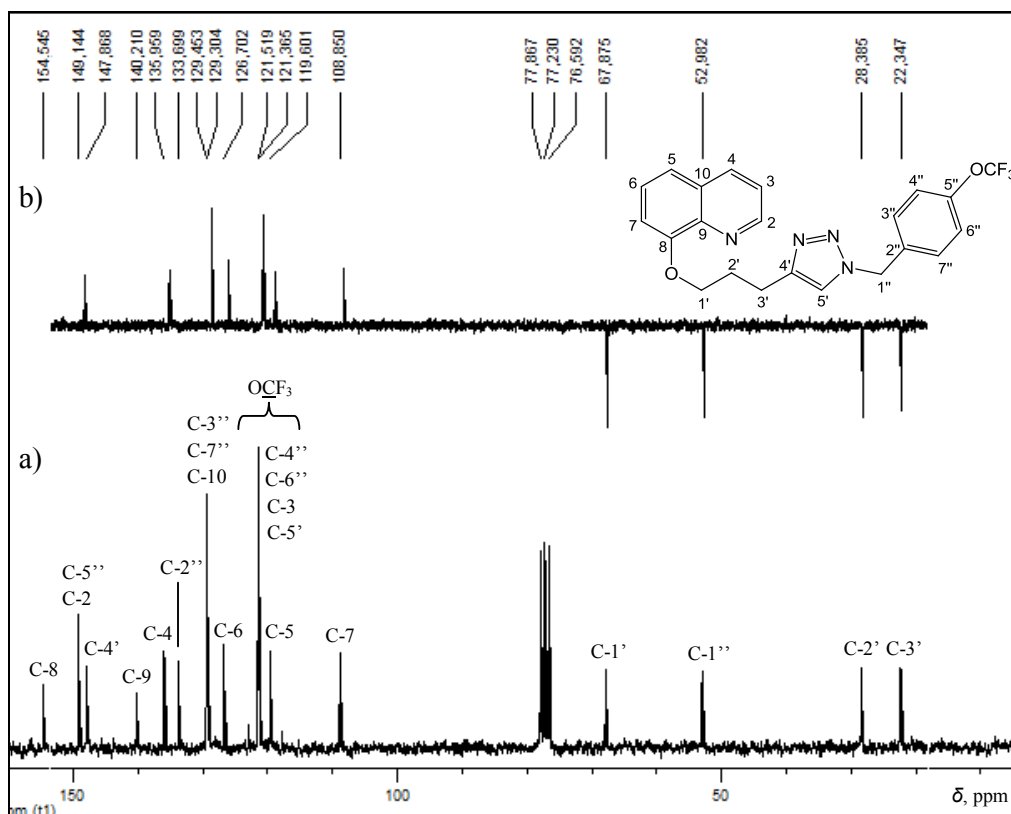


Figura 77 – a) RMN de ¹³C; b) Subespectro DEPT-135 de **23e** (CDCl₃, 50 MHz).

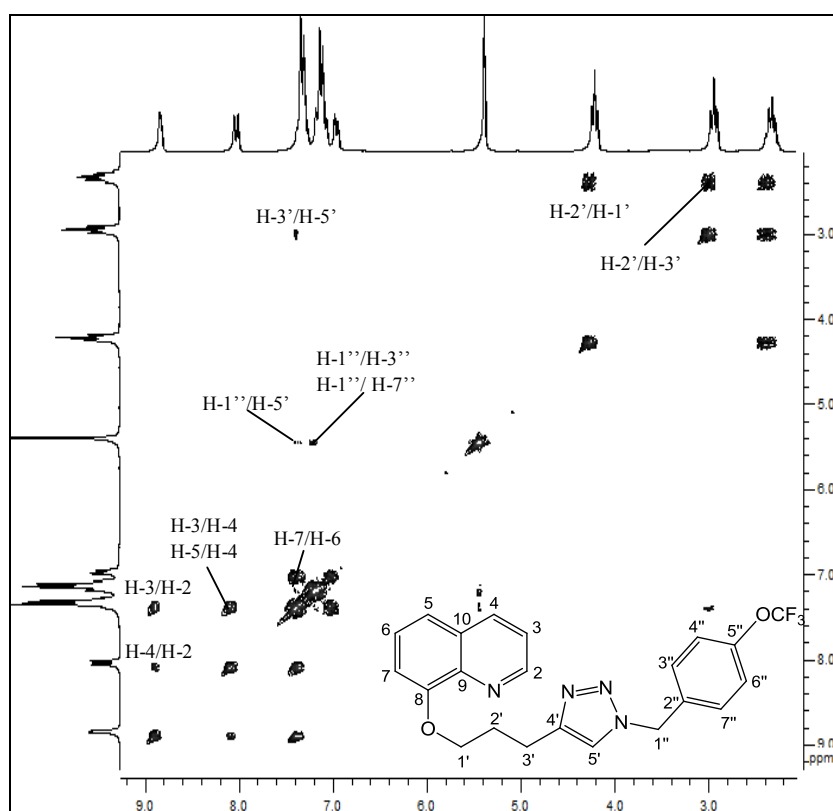


Figura 78 – Mapa de contornos COSY de **23e** (CDCl₃, 200 MHz).

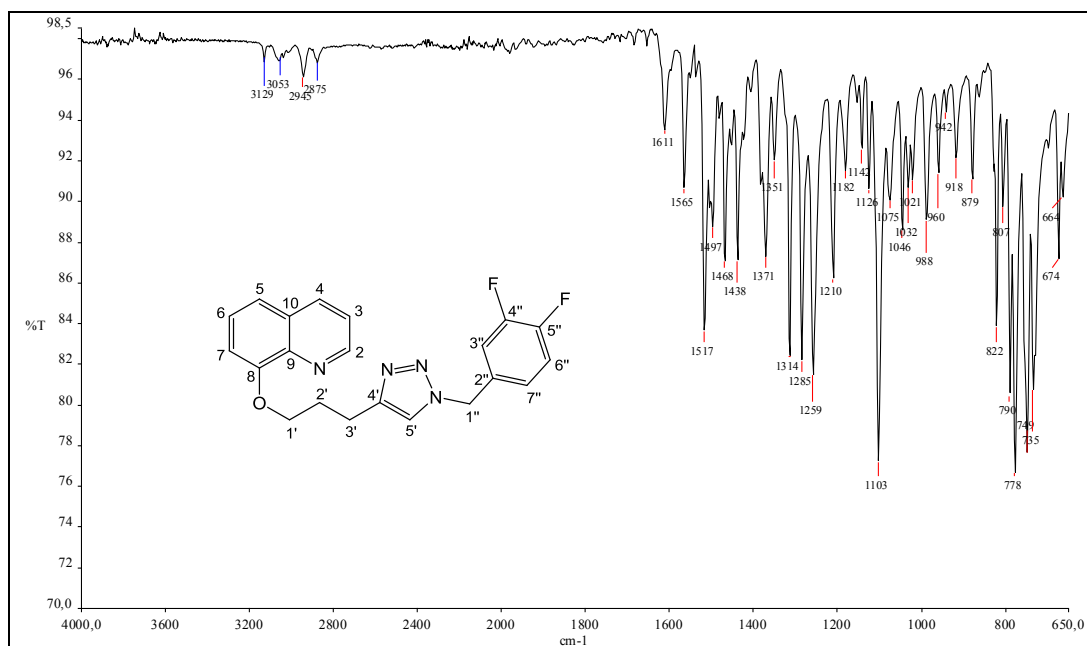


Figura 79 – Espectro de absorção na região do IV de **23f** (ATR).

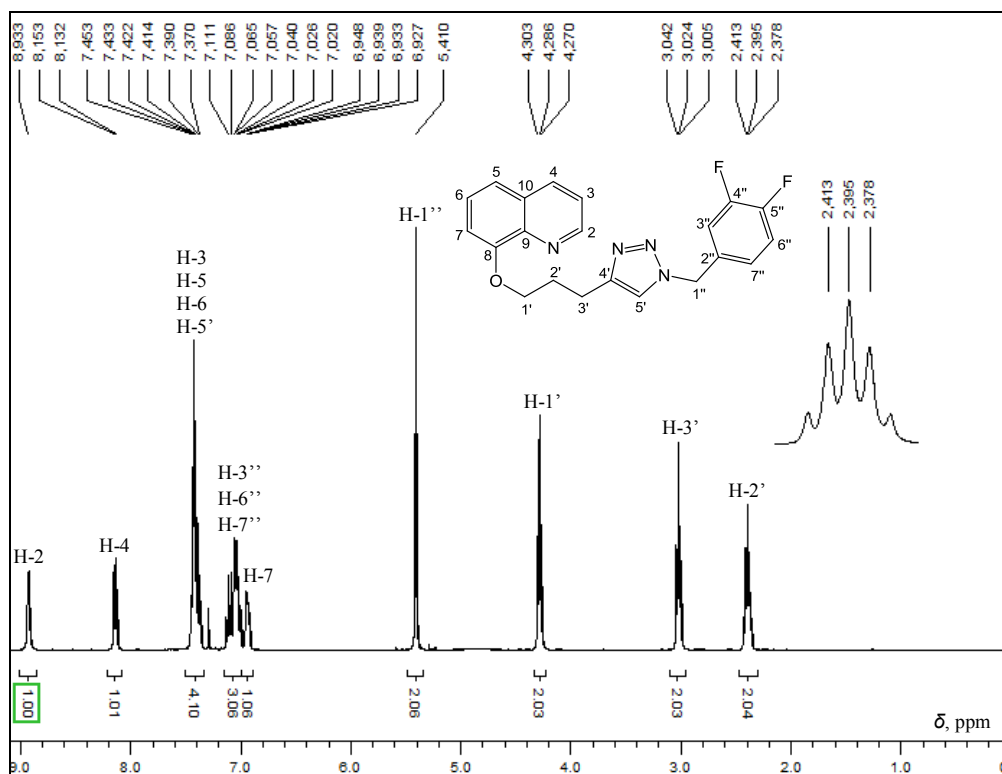


Figura 80 - RMN de ^1H de **23f** (CDCl_3 , 400 MHz).

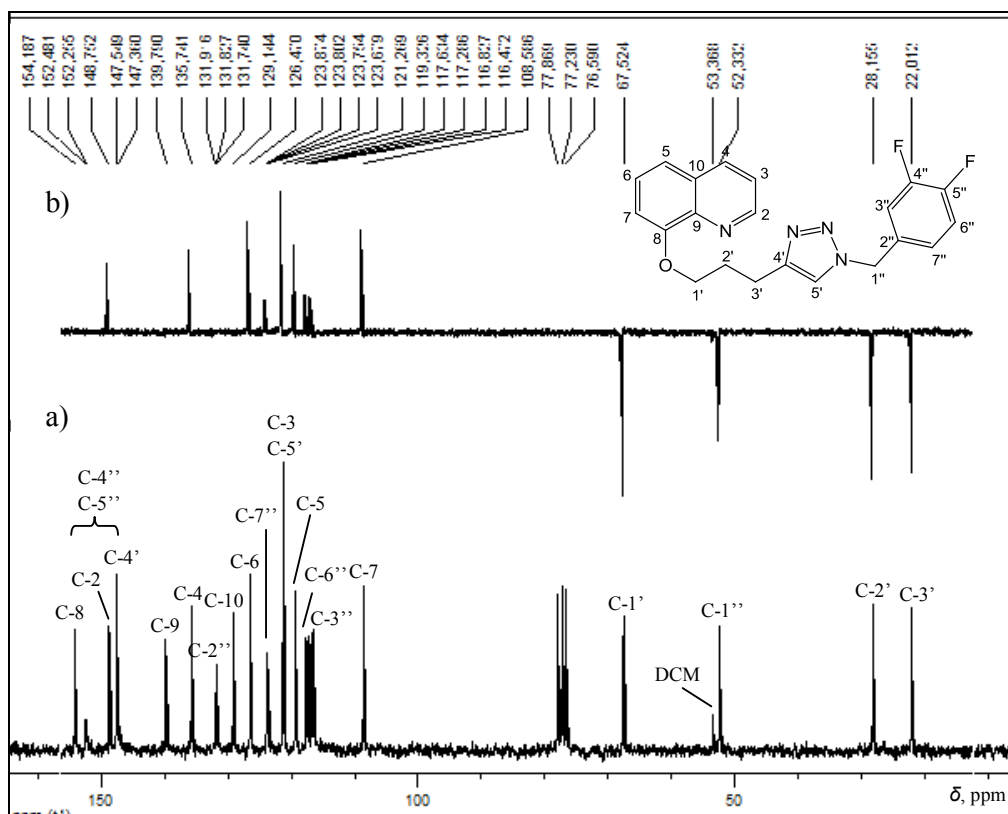


Figura 81 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **23f** (CDCl₃, 50 MHz).

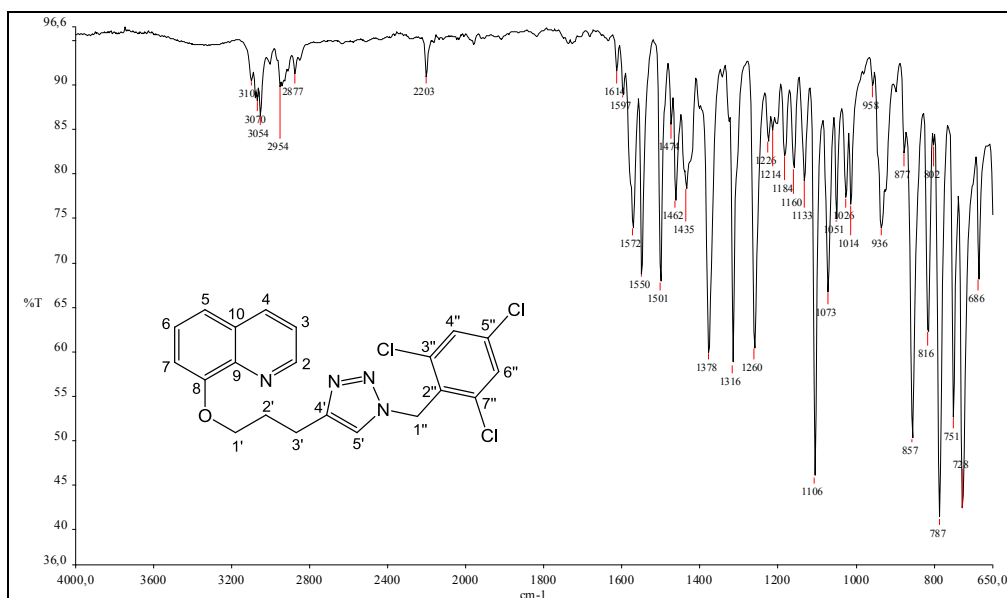


Figura 82 – Espectro de absorção na região do IV de **23g** (ATR).

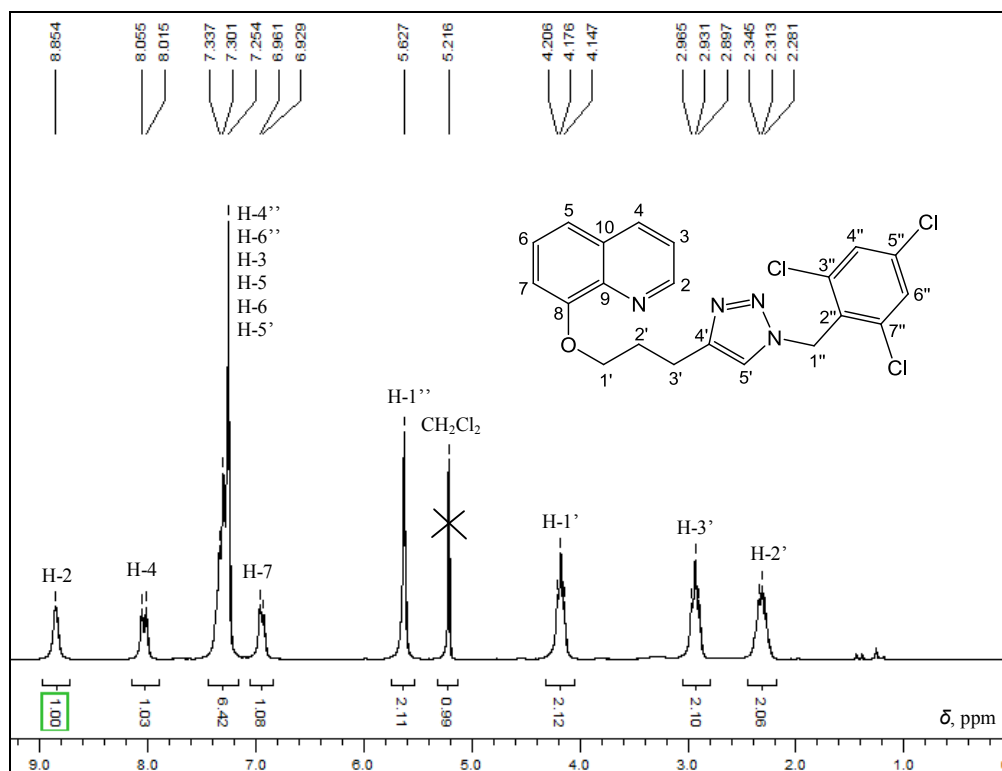


Figura 83 - RMN de ¹H de **23g** (CDCl₃, 200 MHz).

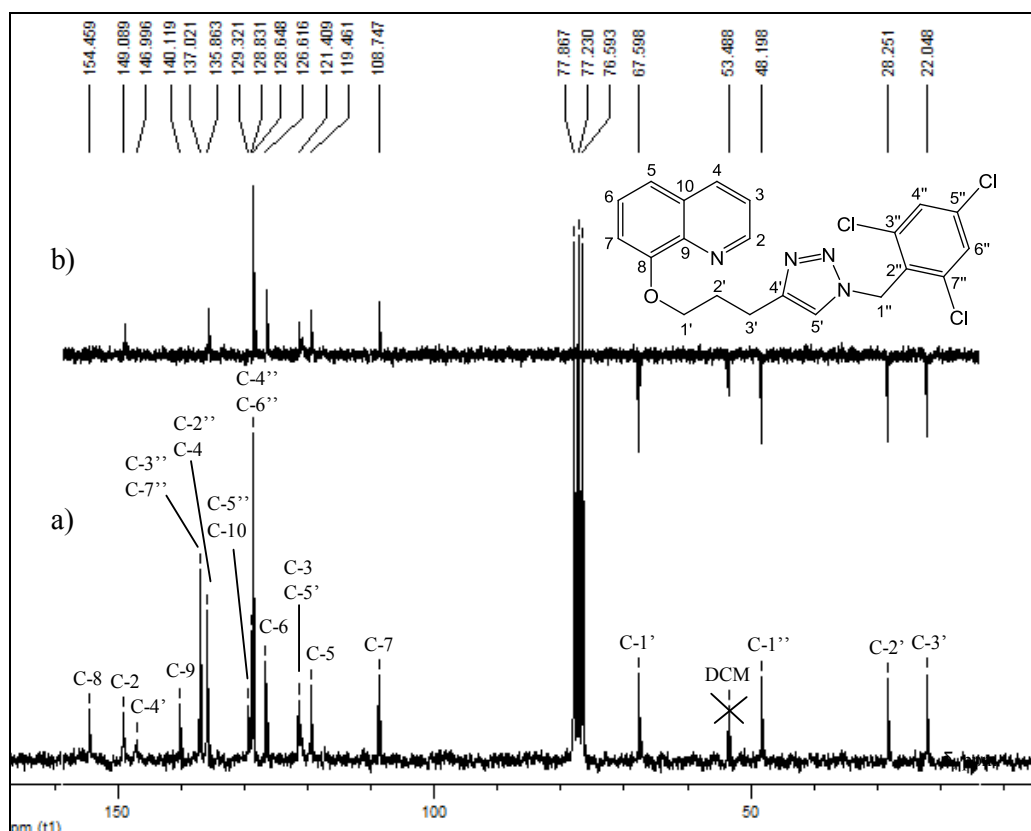


Figura 84 – a) RMN de ¹³C; b) Subespectro DEPT-135 de **23g** (CDCl₃, 50 MHz).

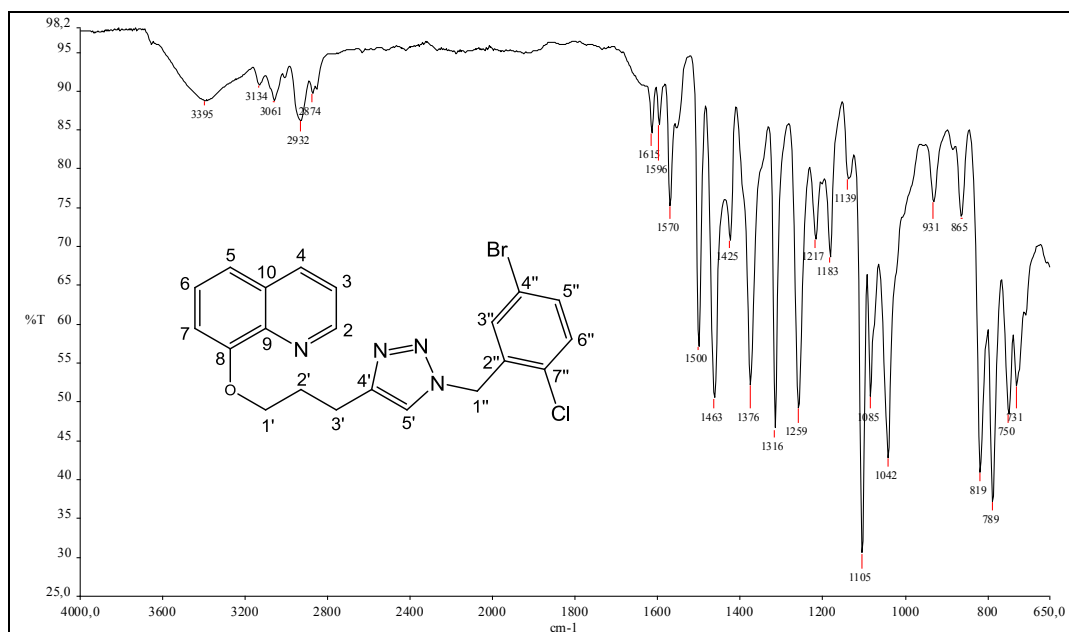


Figura 85 – Espectro de absorção na região do IV de **23h** (ATR).

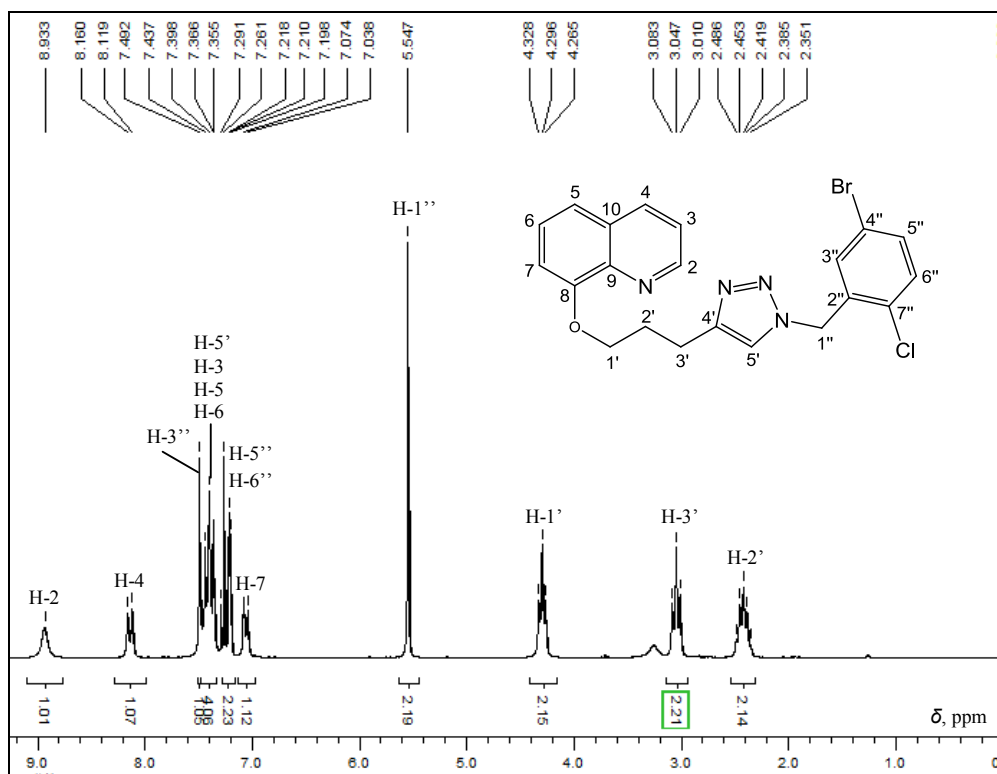


Figura 86 - RMN de ^1H de **23h** (CDCl_3 , 400 MHz).

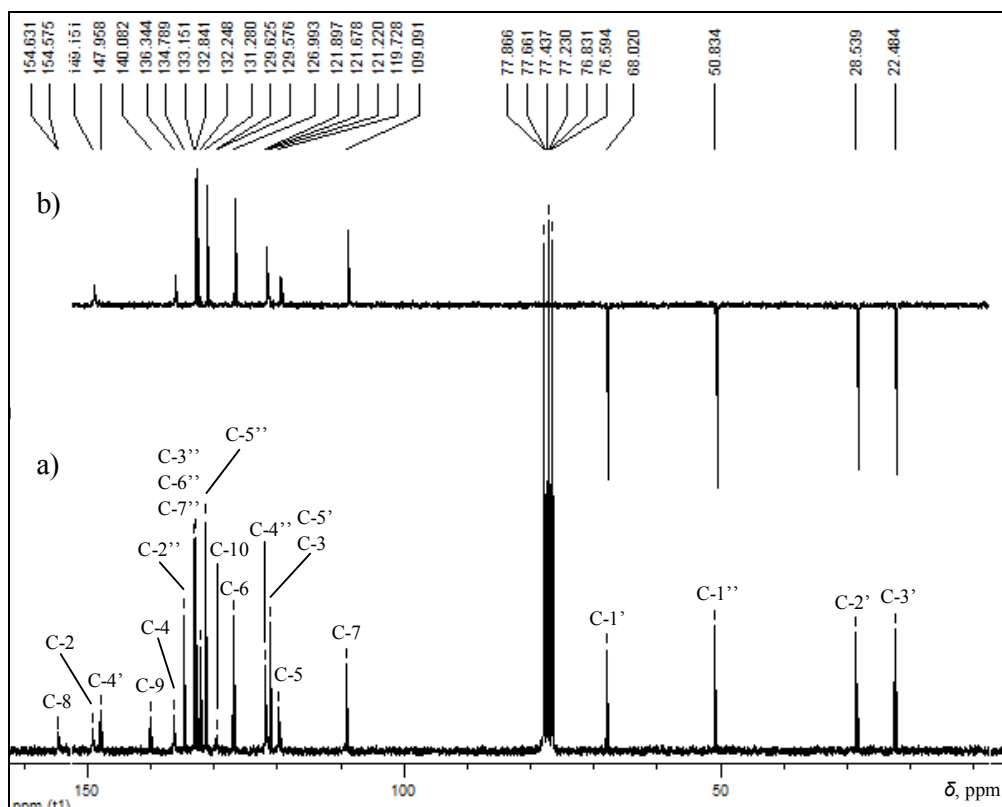


Figura 87 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **23h** (CDCl_3 , 100 MHz).

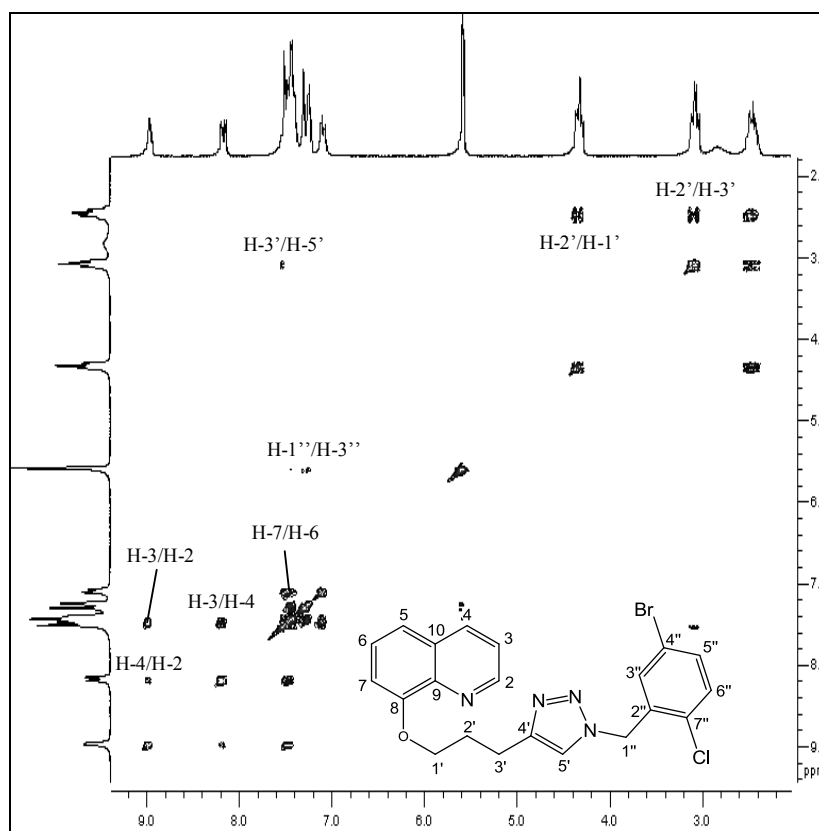


Figura 88 – Mapa de contornos COSY de **23h** (CDCl_3 , 400 MHz).

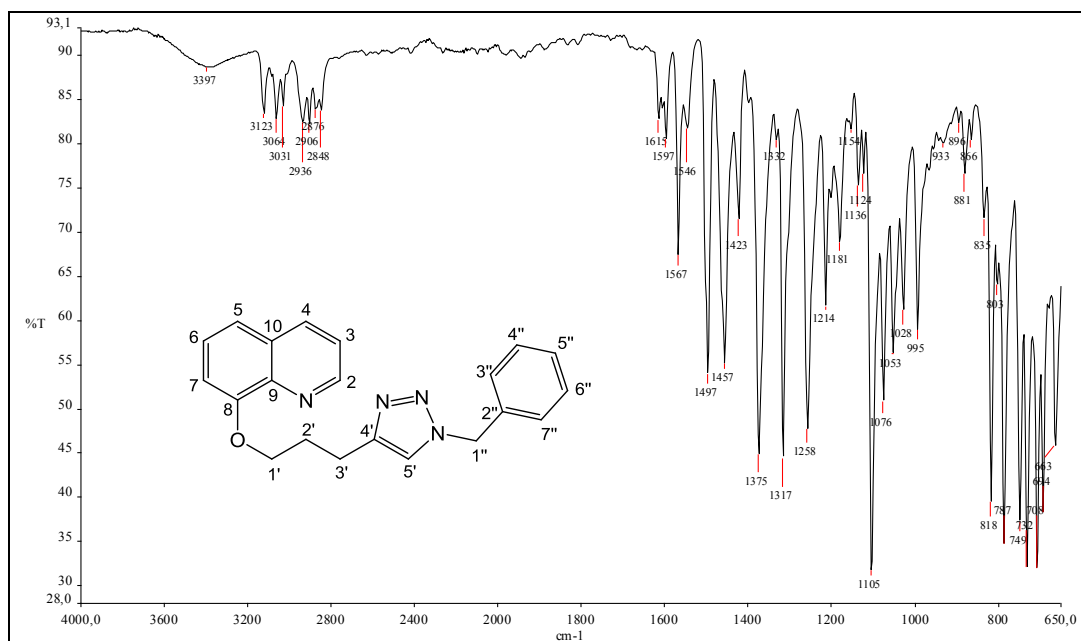


Figura 89 – Espectro de absorção na região do IV de **23i** (ATR).

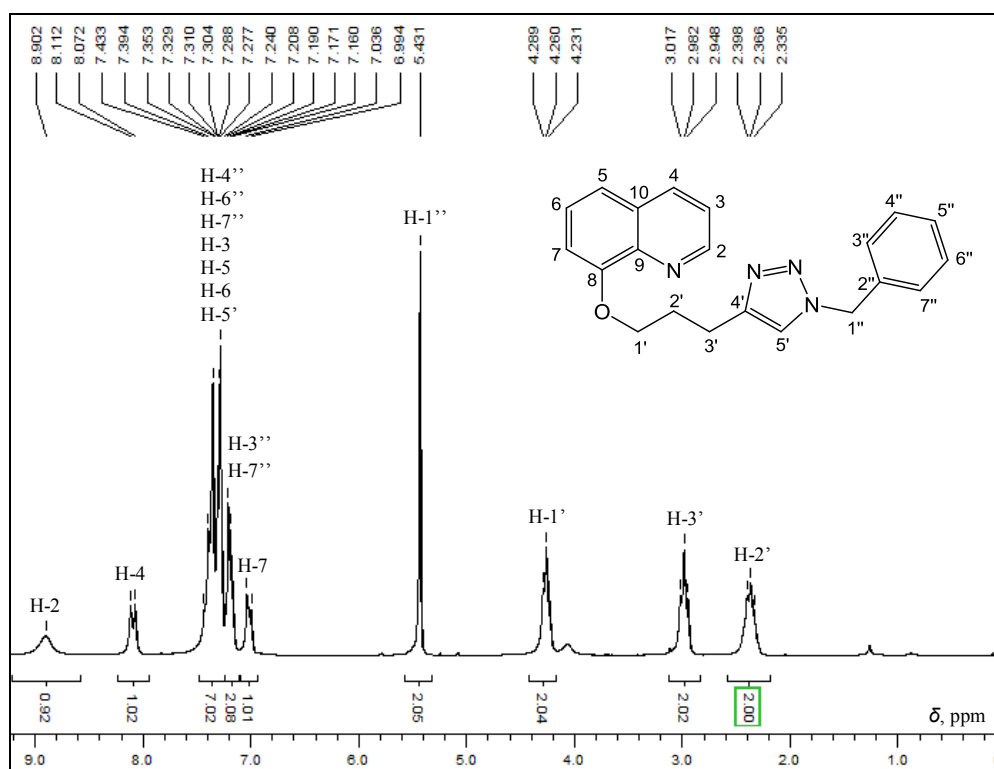


Figura 90 - RMN de ^1H de **23i** (CDCl_3 , 200 MHz).

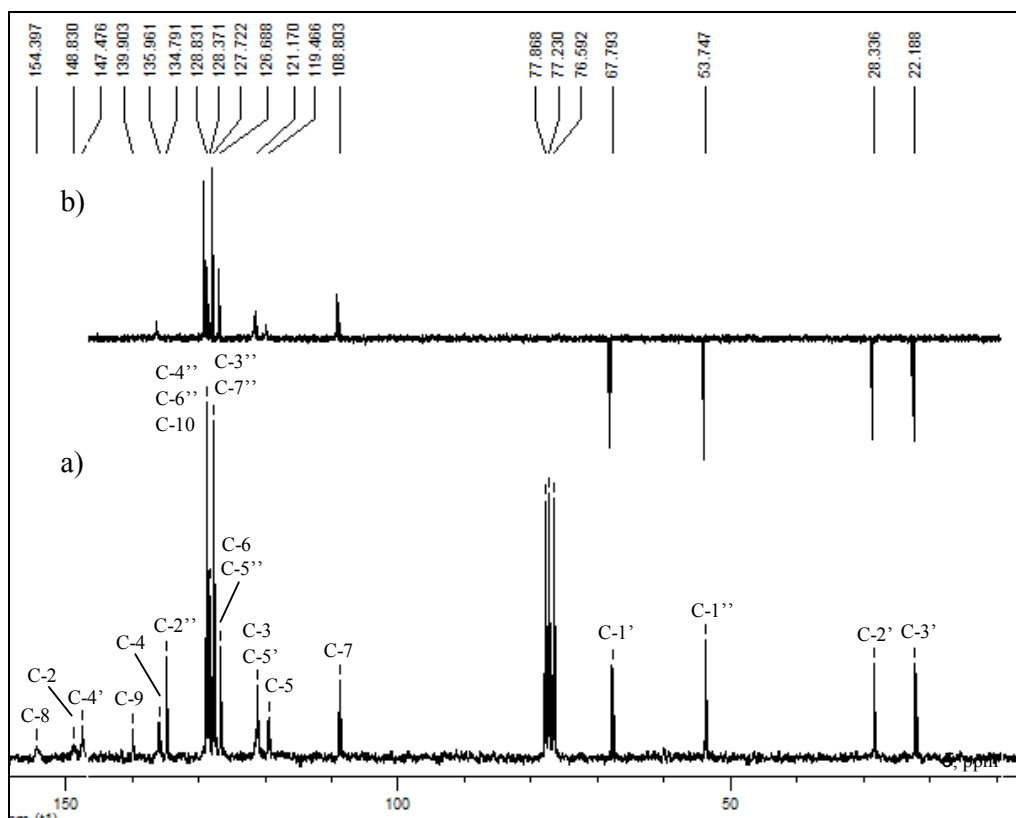


Figura 91 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **23i** (CDCl_3 , 50 MHz).

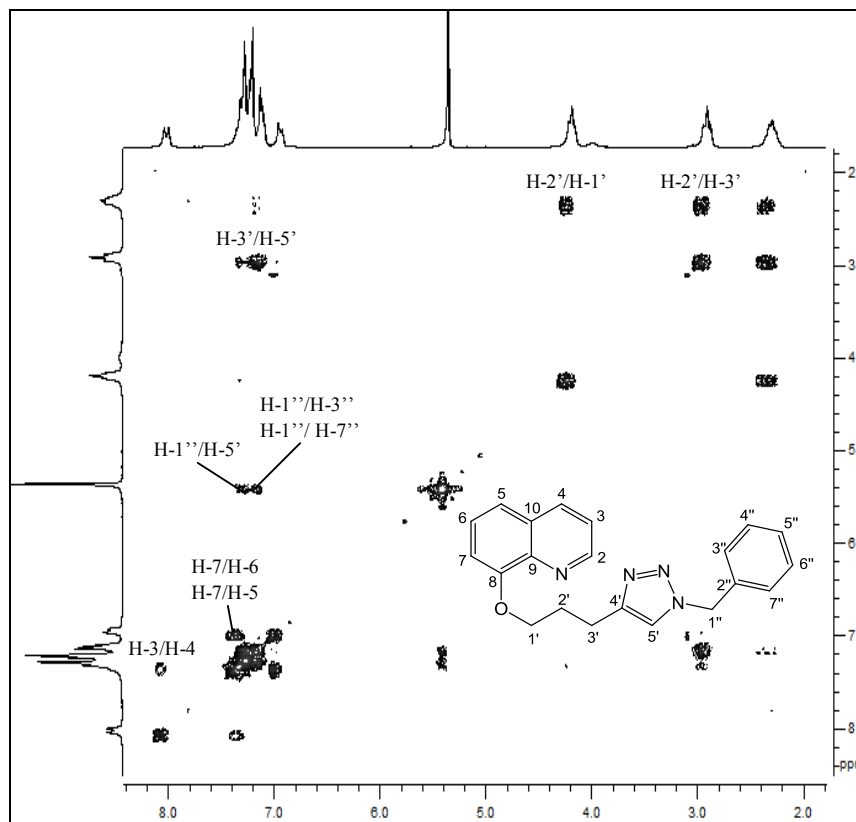


Figura 92 – Mapa de contornos COSY de **23i** (CDCl_3 , 200 MHz).

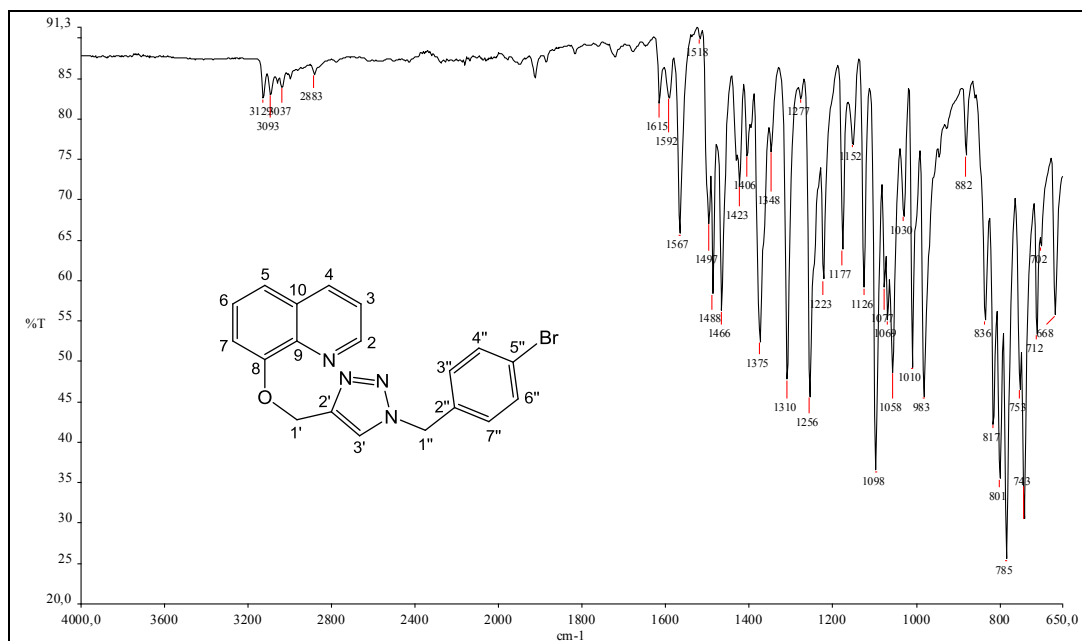


Figura 93 – Espectro de absorção na região do IV de **24d** (ATR).

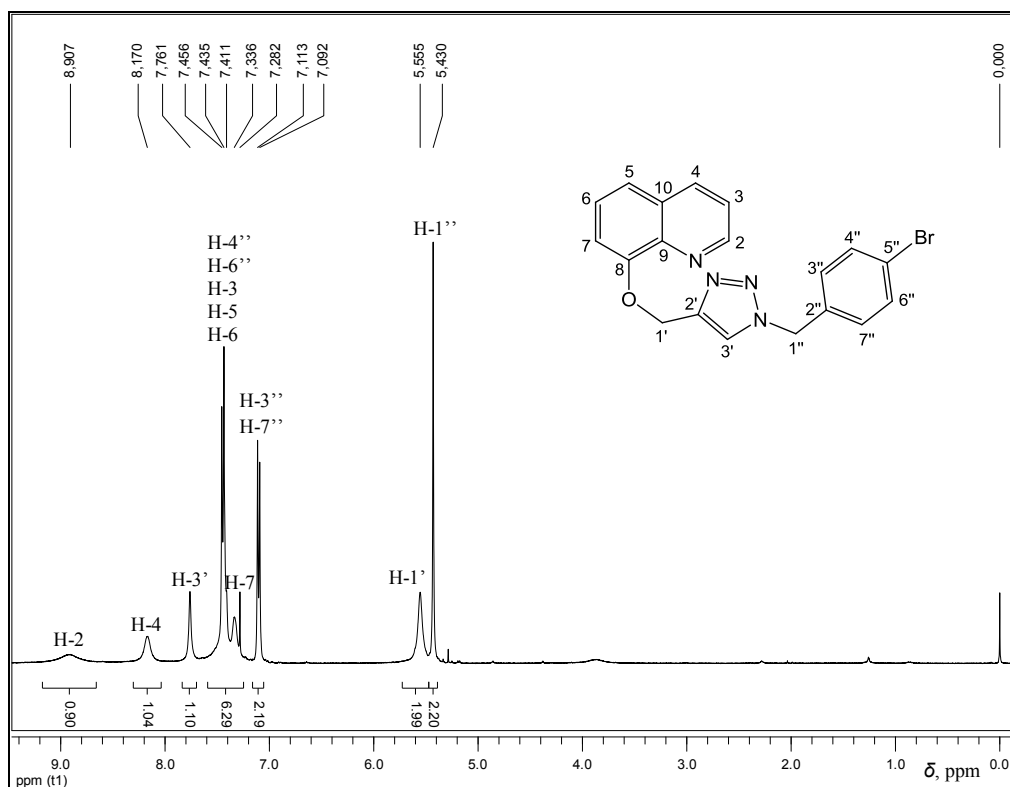


Figura 94 - RMN de ¹H de **24d** (CDCl₃, 400 MHz).

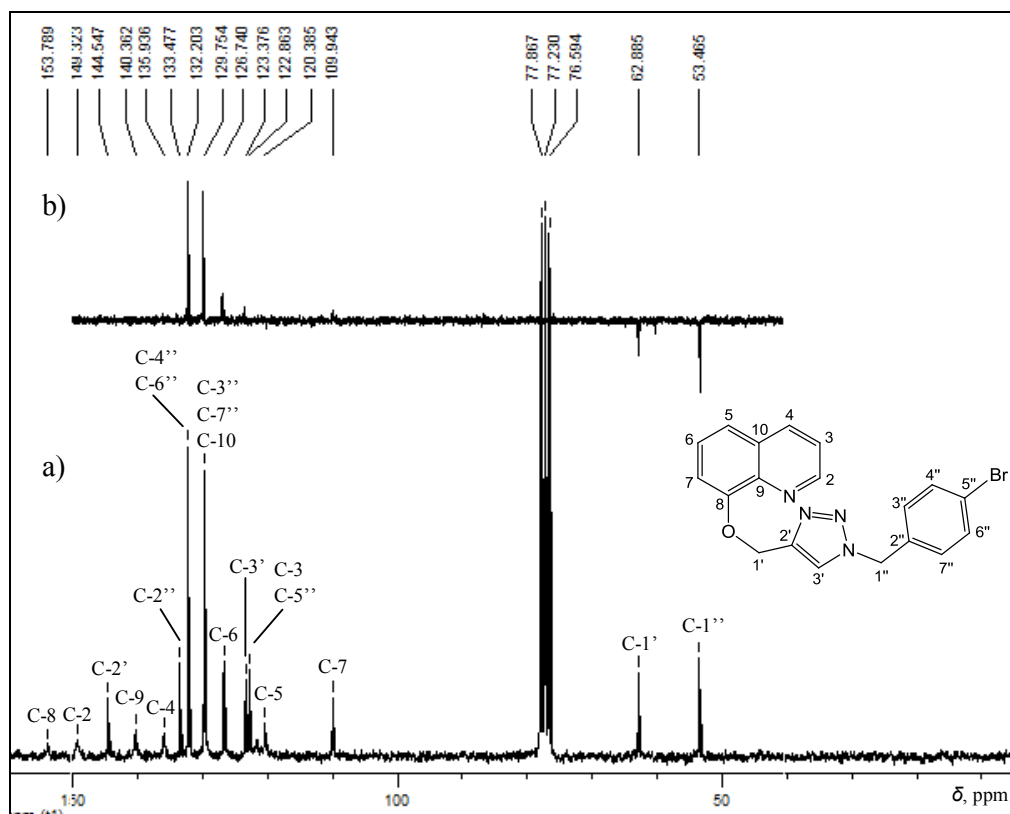


Figura 95 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **24d** (CDCl_3 , 50 MHz).

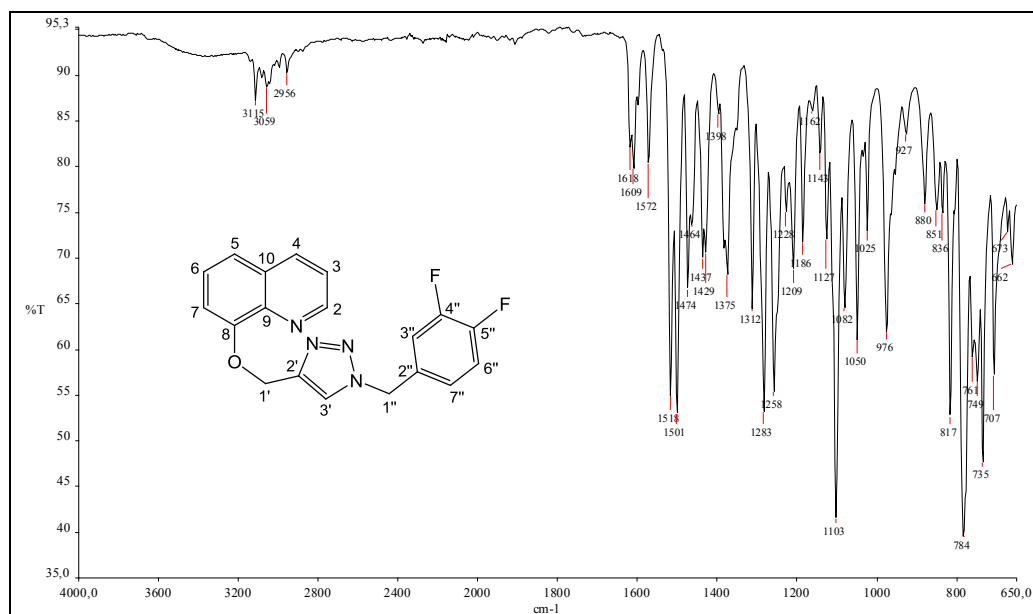


Figura 96 – Espectro de absorção na região do IV de **24f** (ATR).

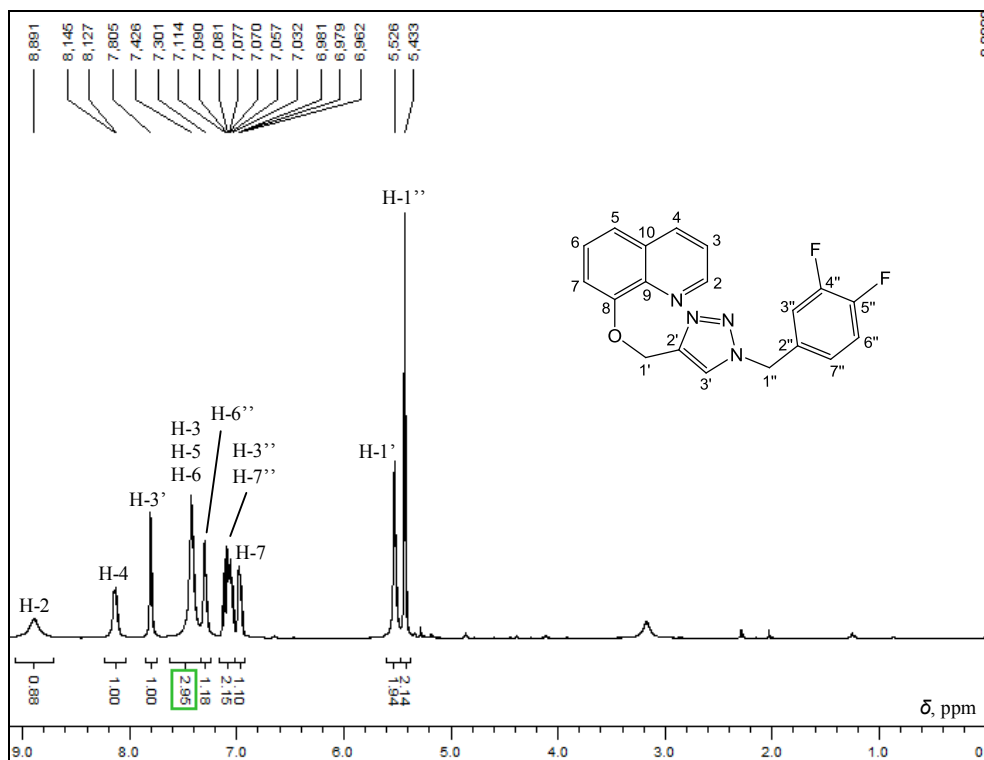


Figura 97 - RMN de ^1H de **24f** (CDCl_3 , 400 MHz).

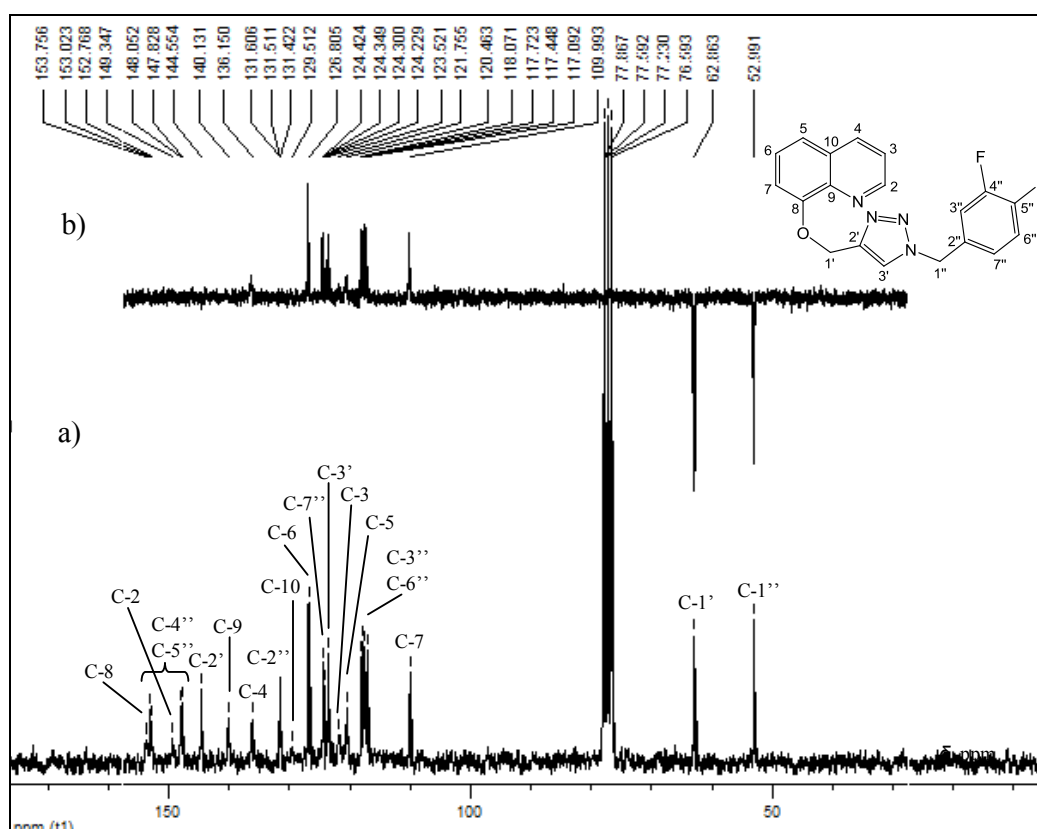


Figura 98 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **24f** (CDCl_3 , 50 MHz).

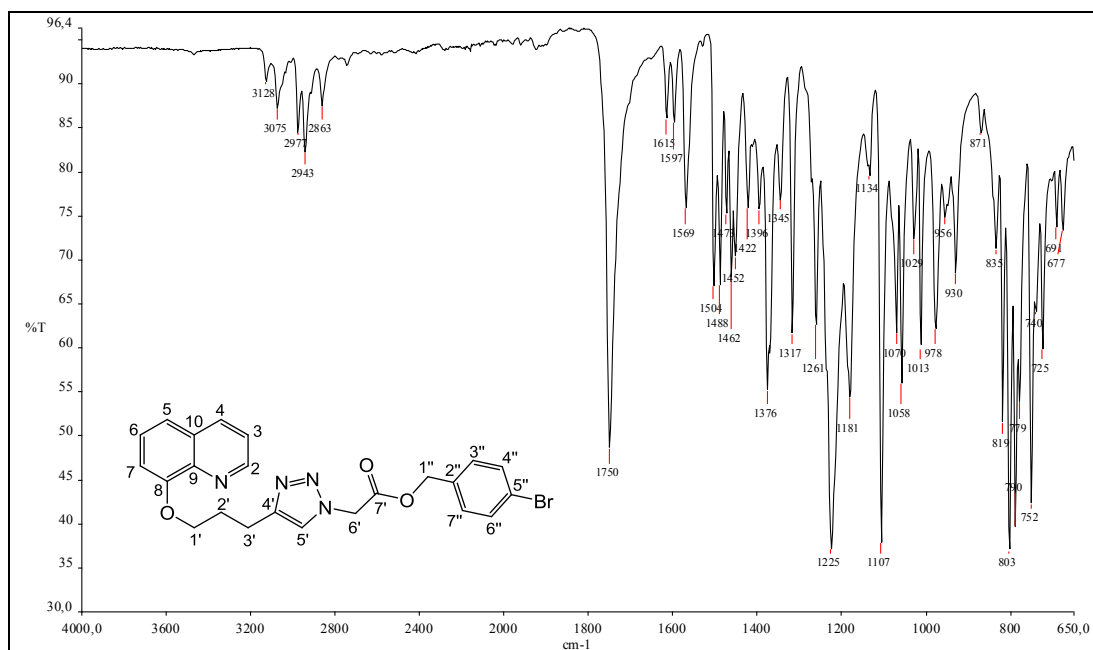


Figura 99 – Espectro de absorção na região do IV de **25d** (ATR).

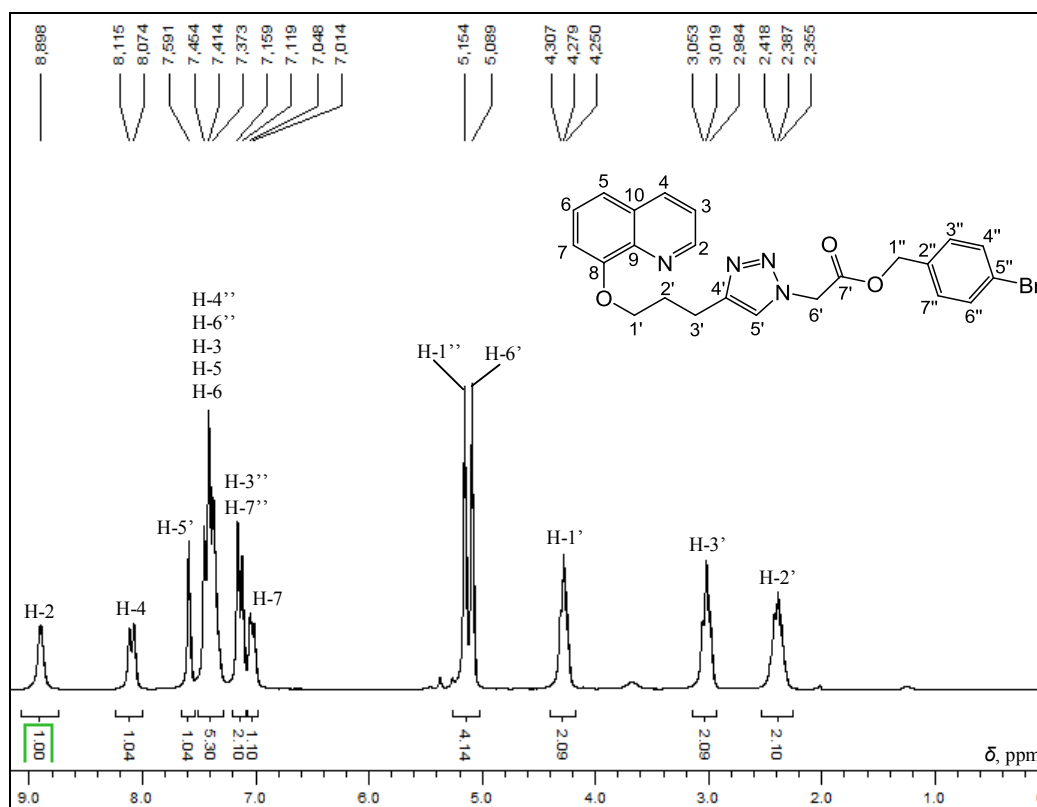


Figura 100 - RMN de ^1H de **25d** (CDCl_3 , 200 MHz).

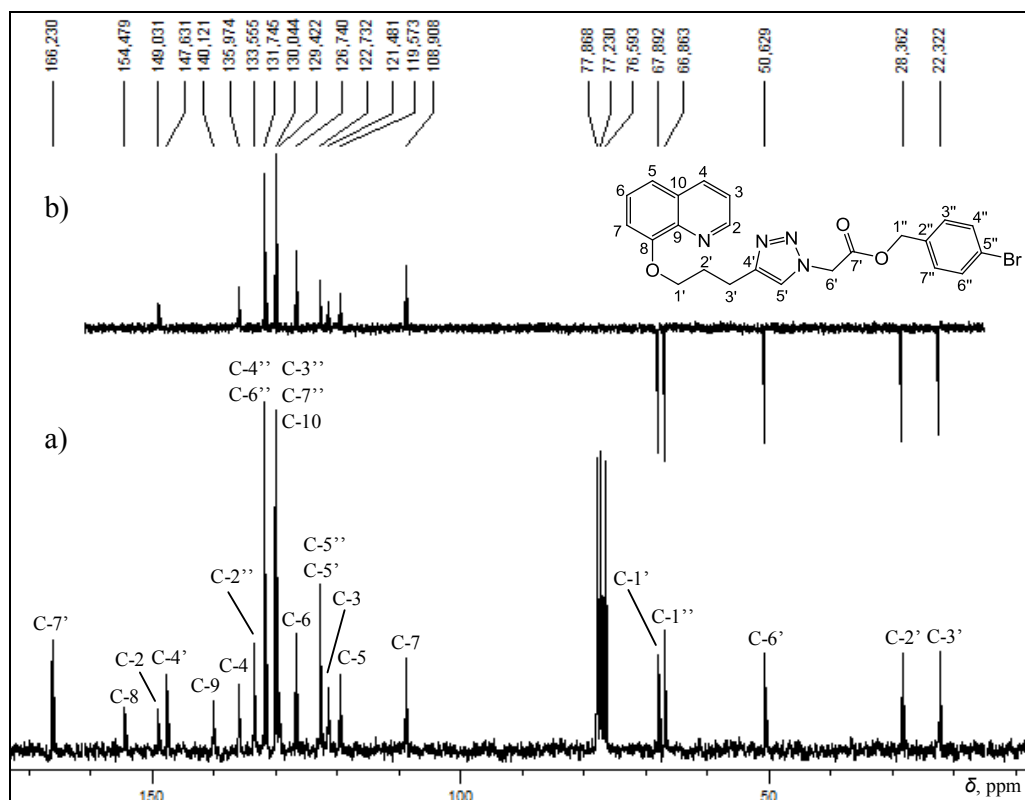


Figura 101 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **25d** (CDCl₃, 50 MHz).

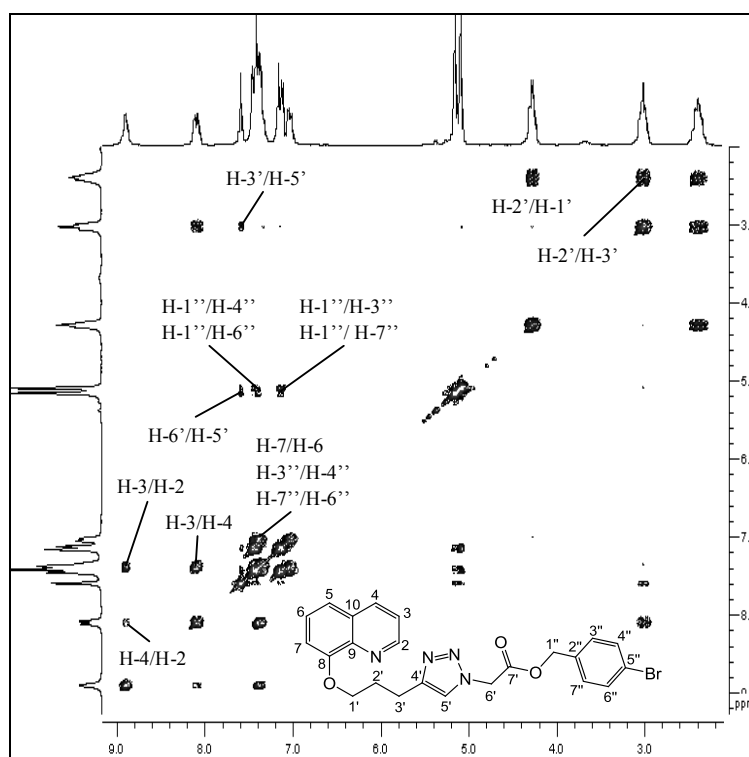


Figura 102 – Mapa de contornos COSY de **25d** (CDCl₃, 200 MHz).

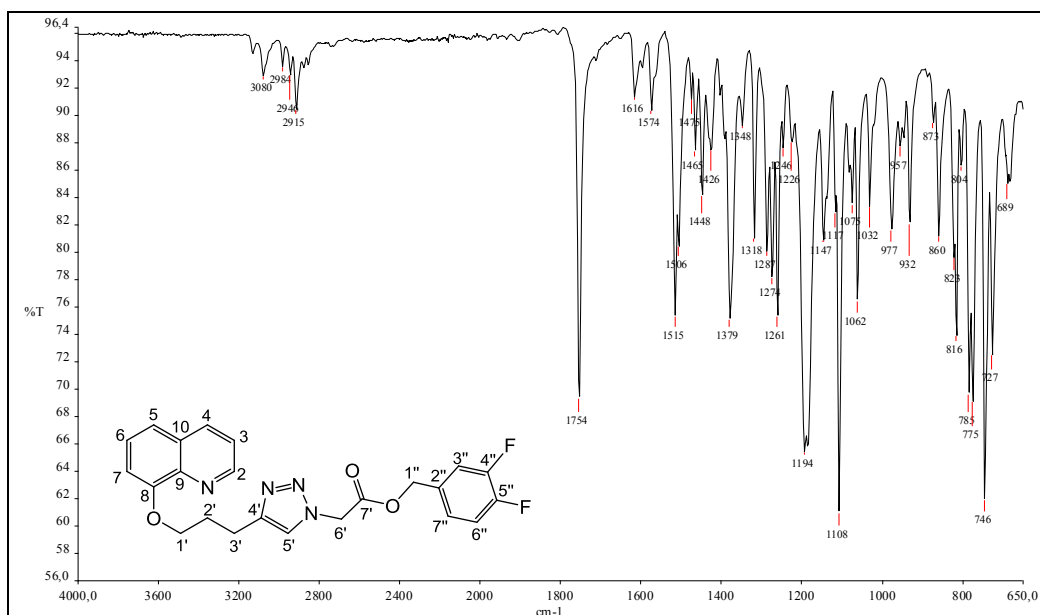


Figura 103 – Espectro de absorção na região do IV de **25f** (ATR).

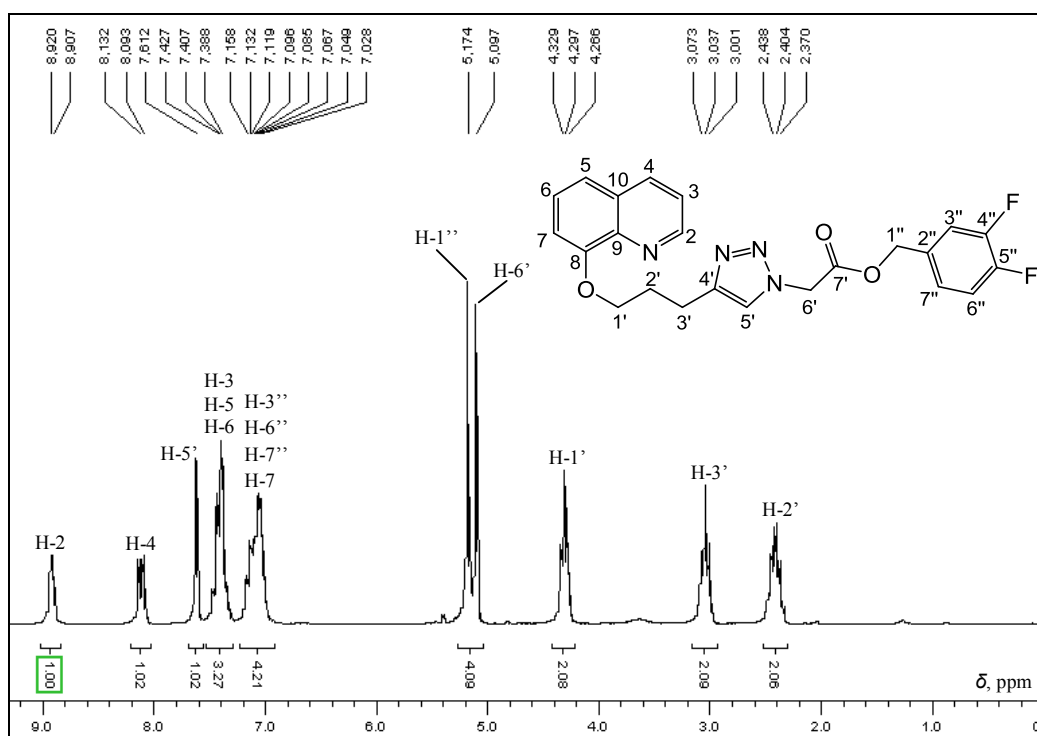


Figura 104 - RMN de ^1H de **25f** (CDCl_3 , 200 MHz).

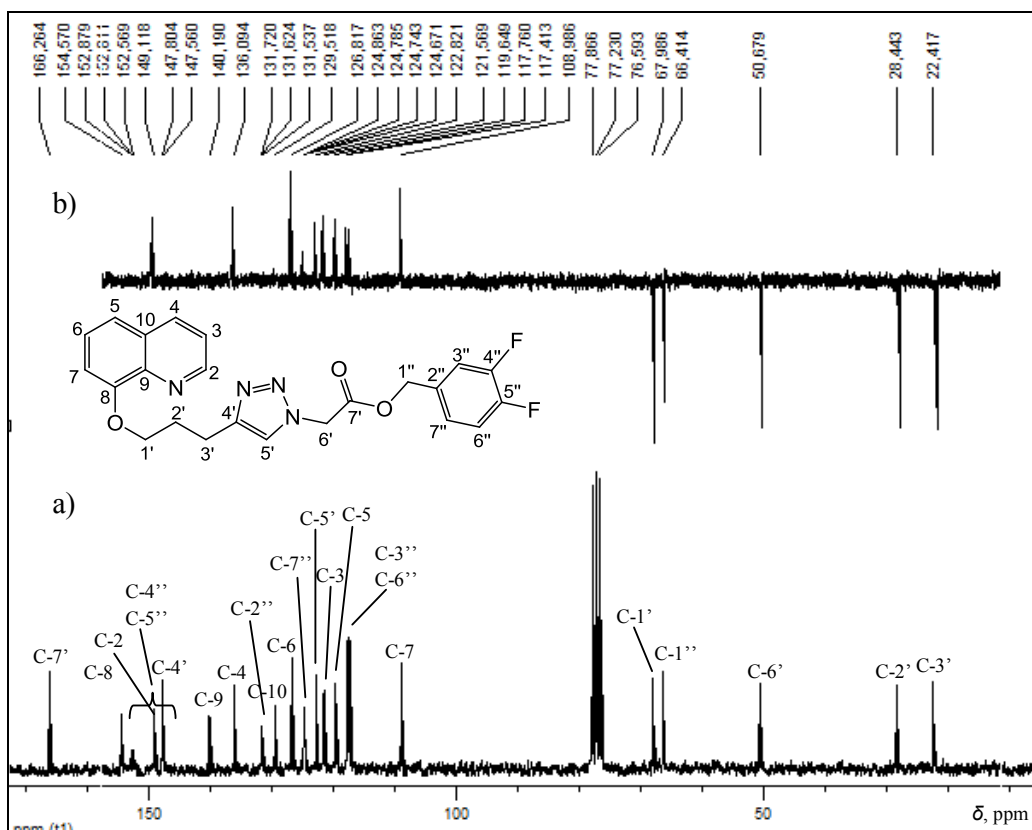


Figura 105 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **25f** (CDCl_3 , 50 MHz).

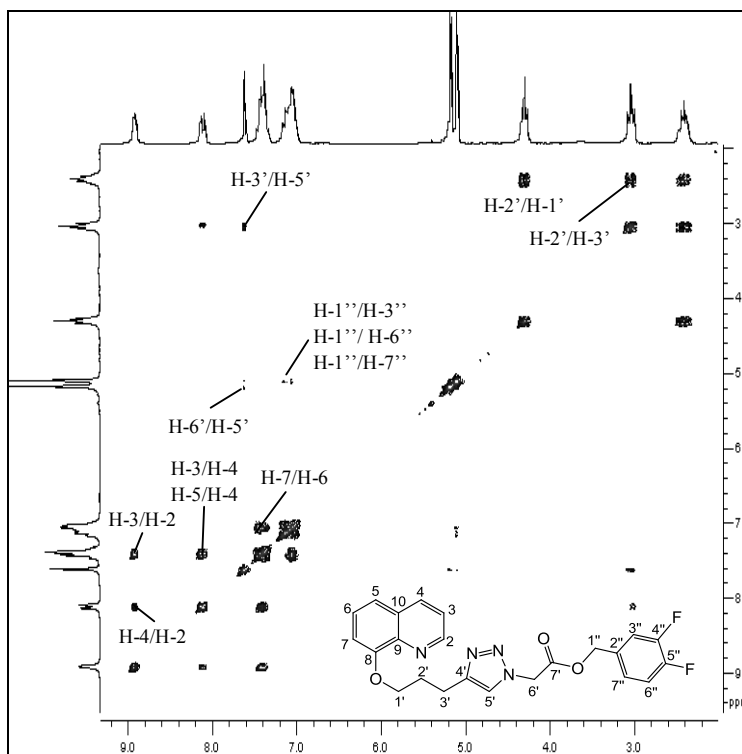


Figura 106 – Mapa de contornos COSY de **25f** (CDCl_3 , 200 MHz).

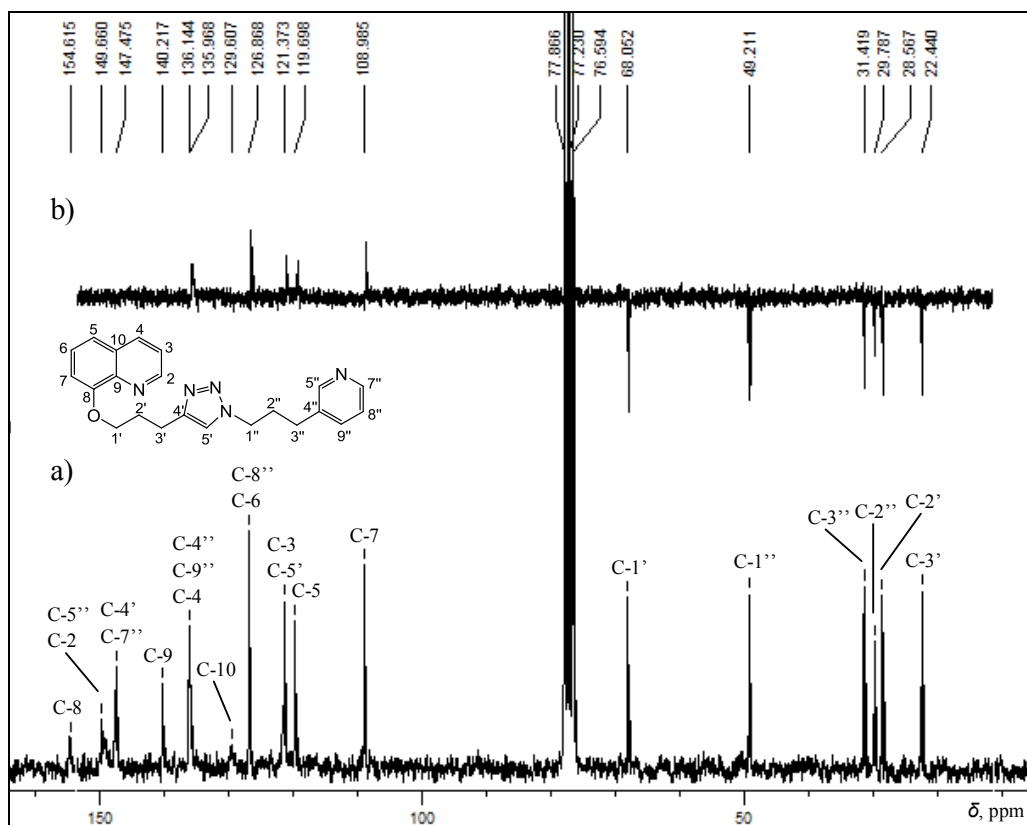


Figura 109 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **26** (CDCl_3 , 50 MHz).

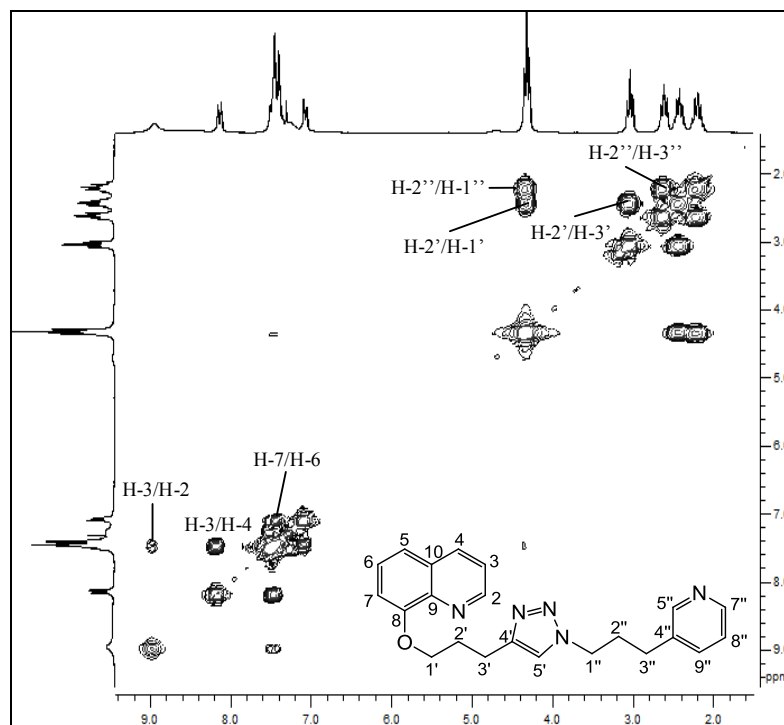


Figura 110 – Mapa de contornos COSY de **26** (CDCl_3 , 200 MHz).

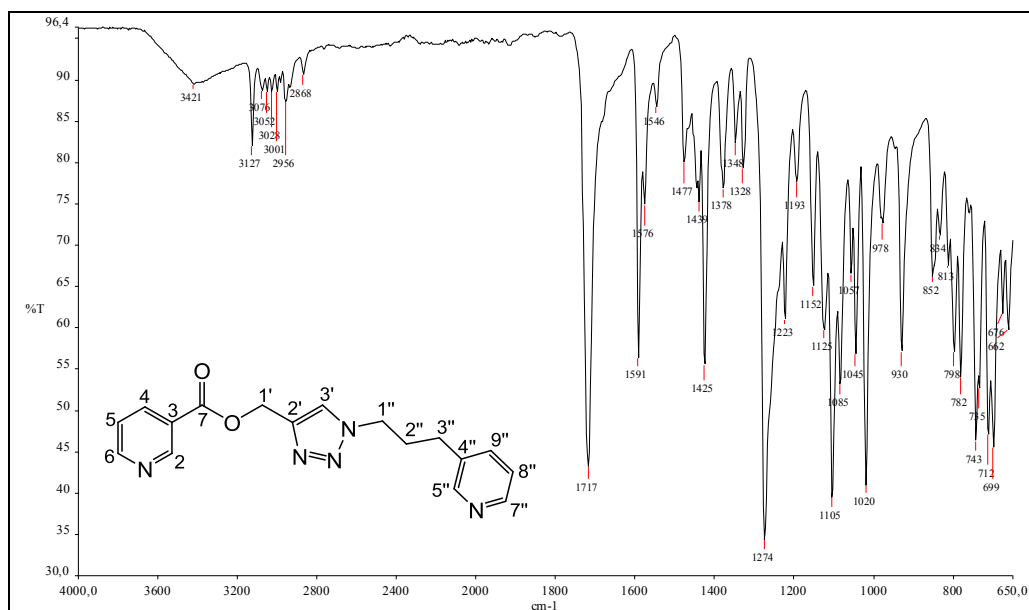


Figura 111 – Espectro de absorção na região do IV de **27** (ATR).

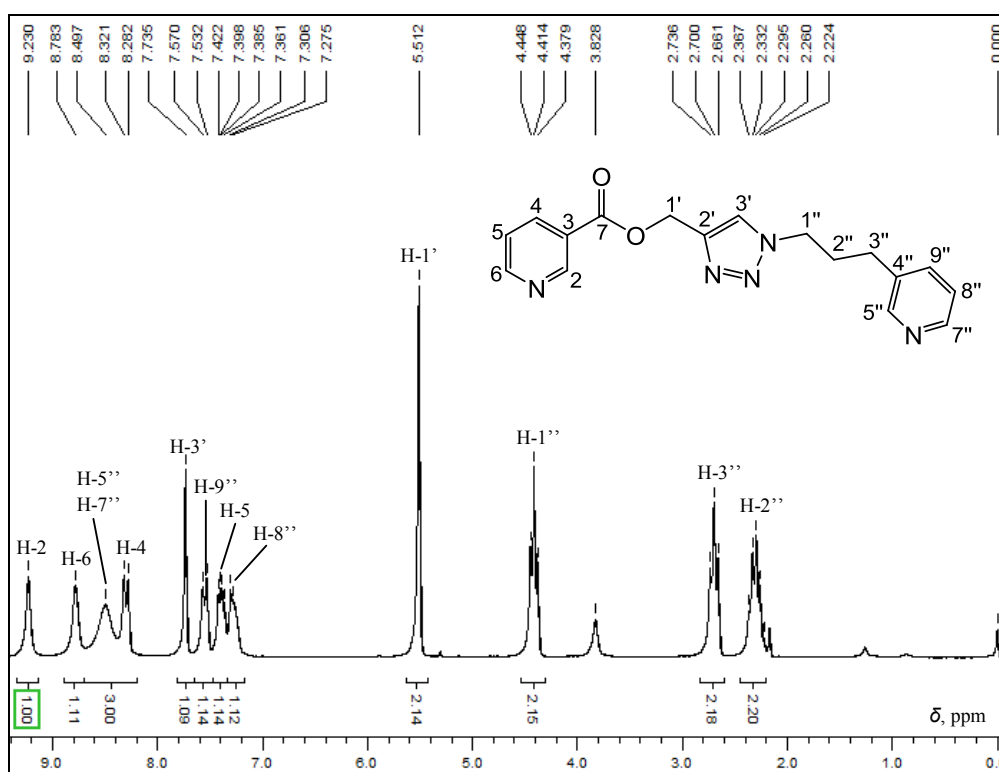


Figura 112 - RMN de ^1H de **27** (CDCl_3 , 200 MHz).

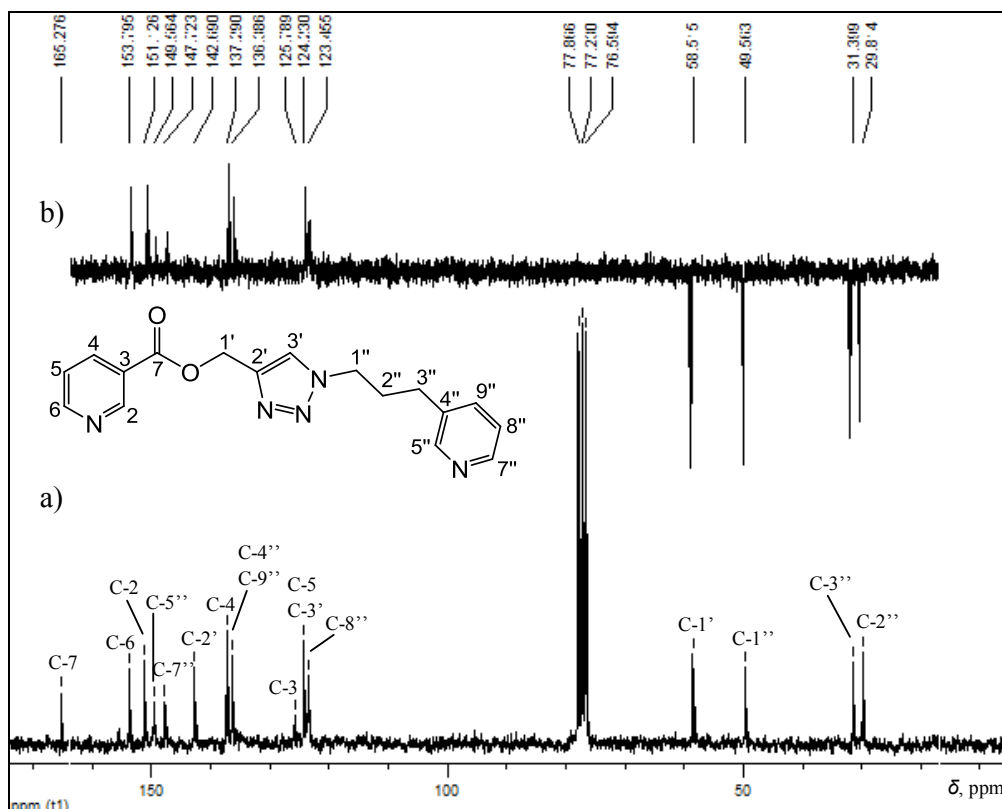


Figura 113 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 **27** (CDCl_3 , 50 MHz).

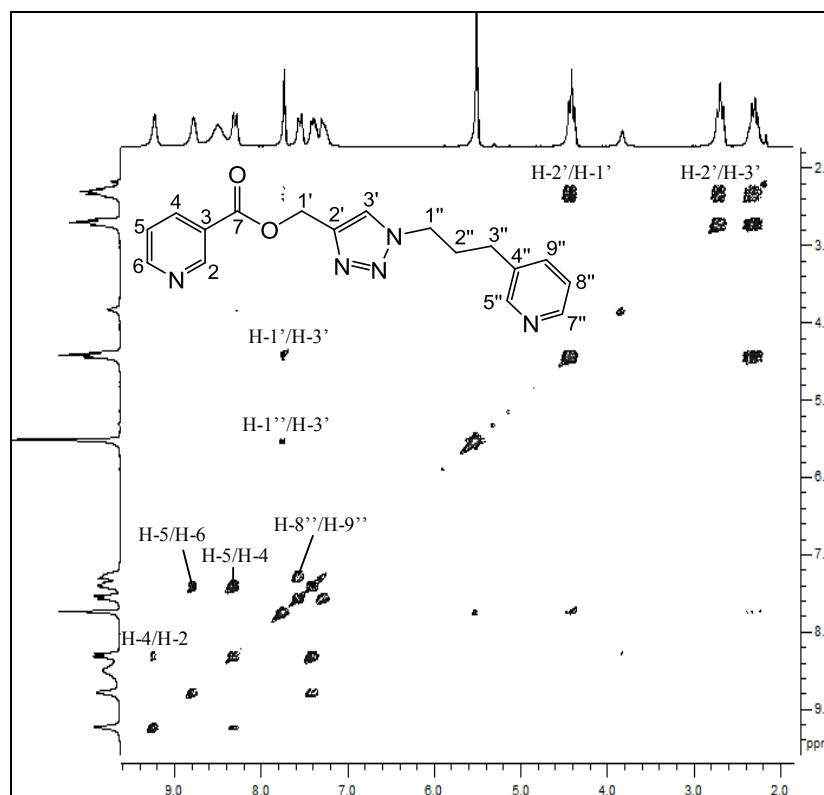


Figura 114 – Mapa de contornos COSY de **27** (CDCl_3 , 200 MHz).

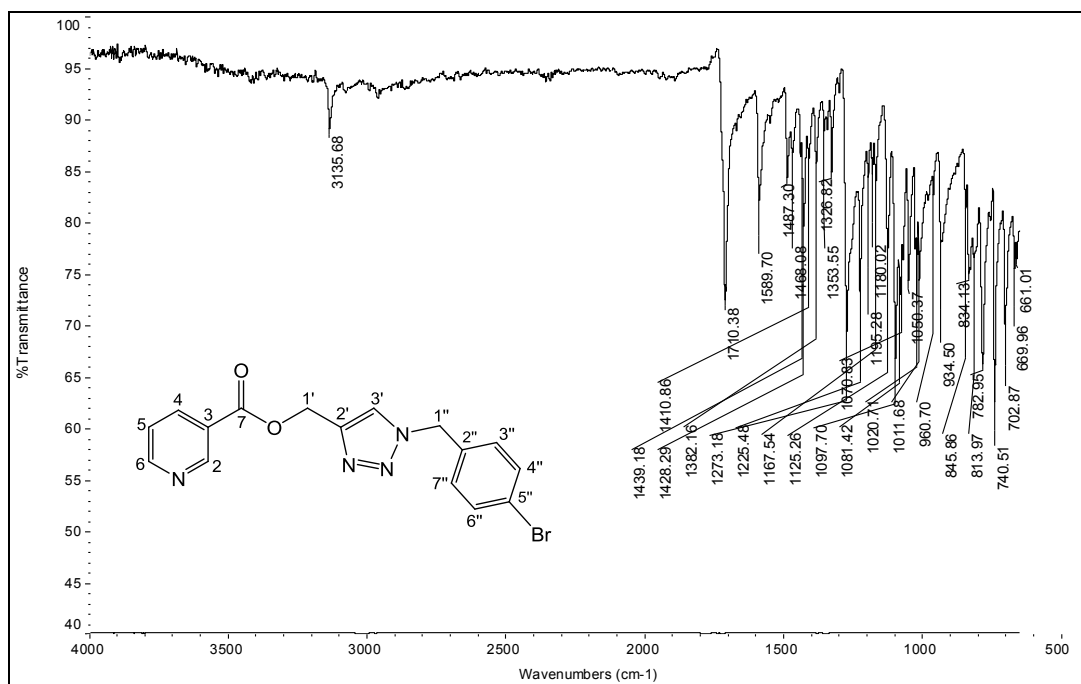


Figura 115 – Espectro de absorção na região do IV de **28d** (ATR).

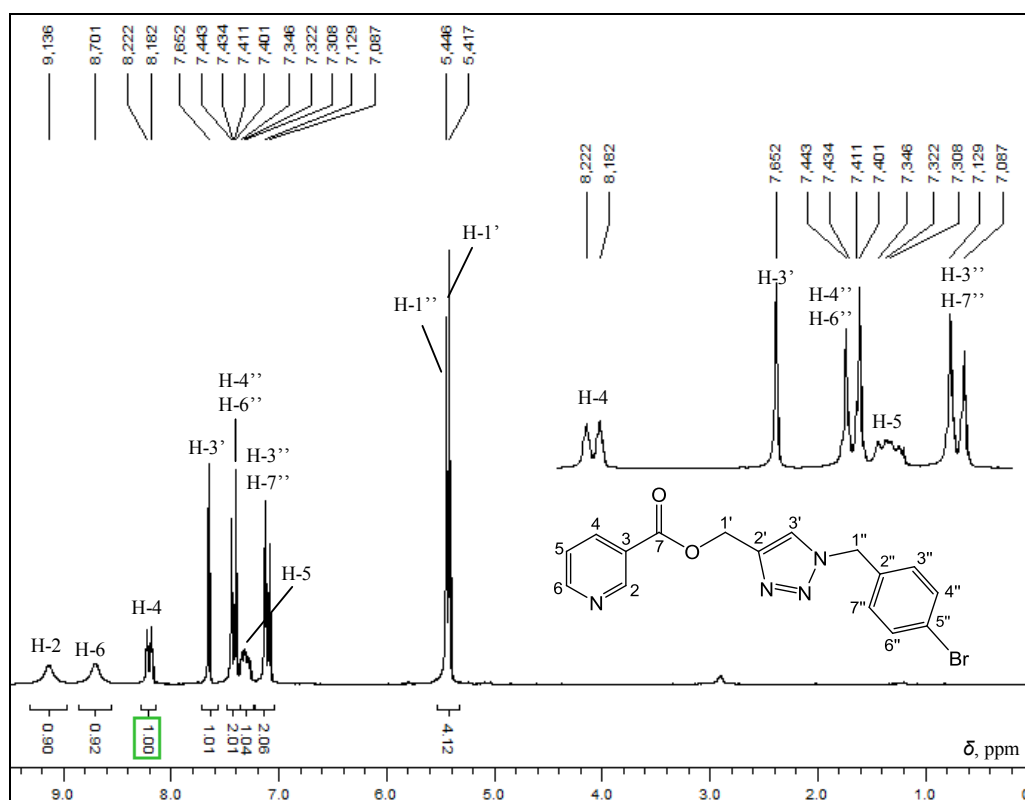


Figura 116 - RMN de ¹H de **28d** (CDCl₃, 200 MHz).

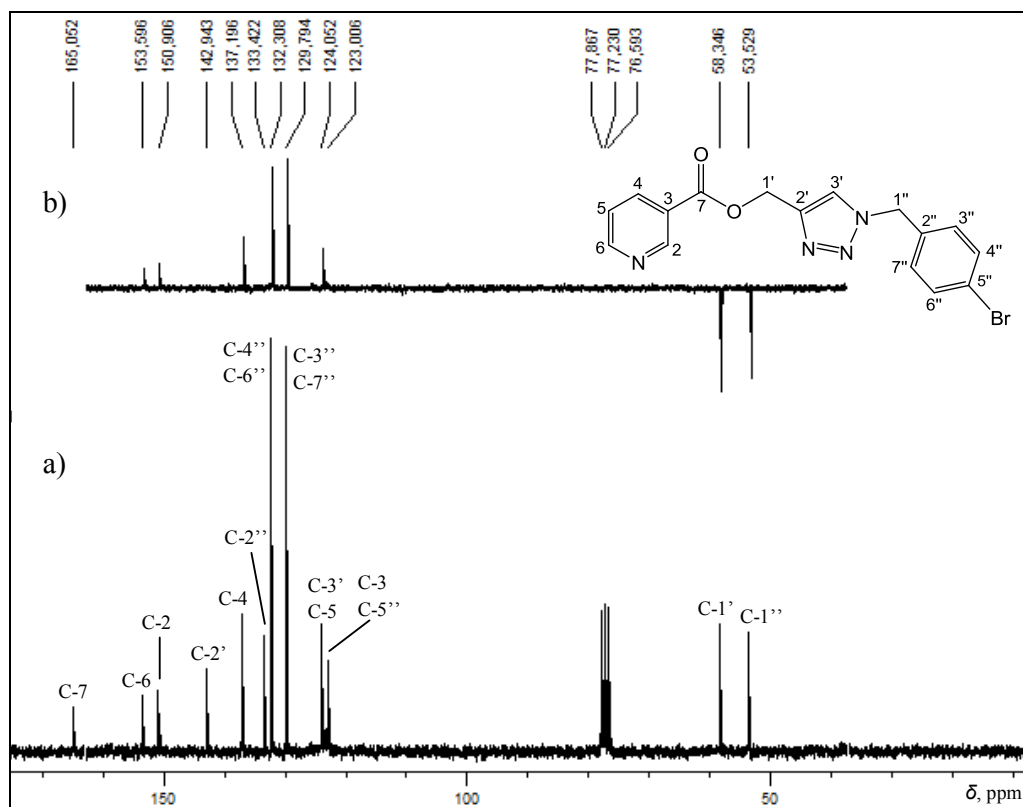


Figura 117 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **28d** (CDCl_3 , 50 MHz).

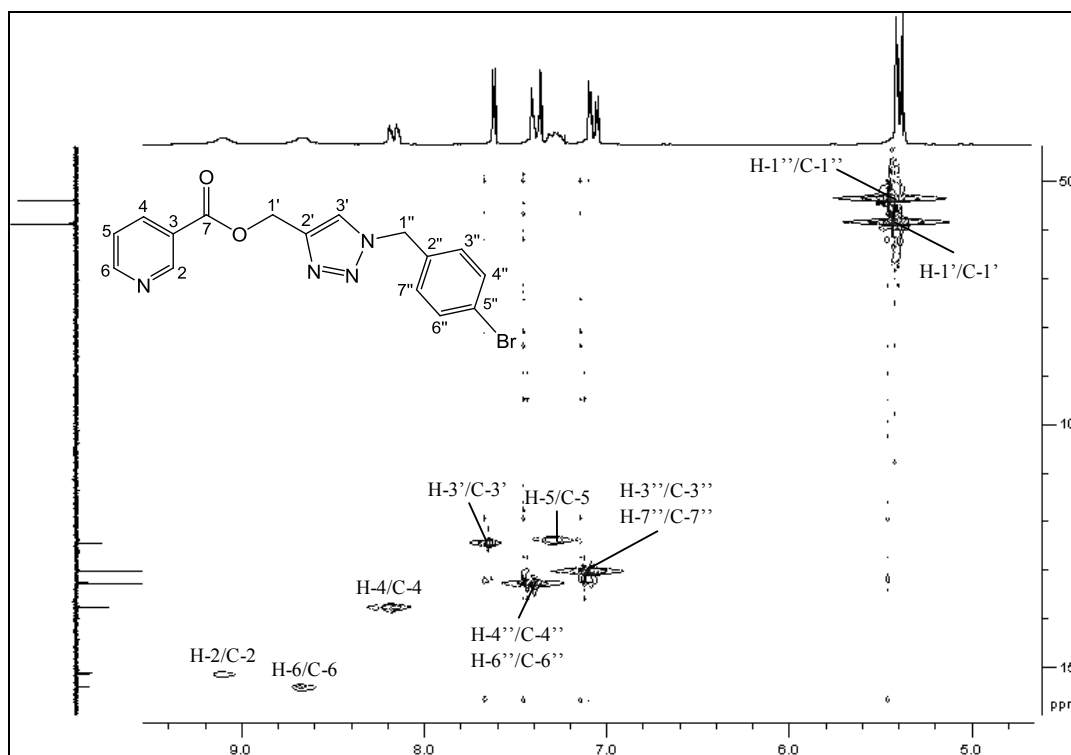


Figura 118 – Mapa de contornos HMQC de **28d** (CDCl_3 , 200 MHz).

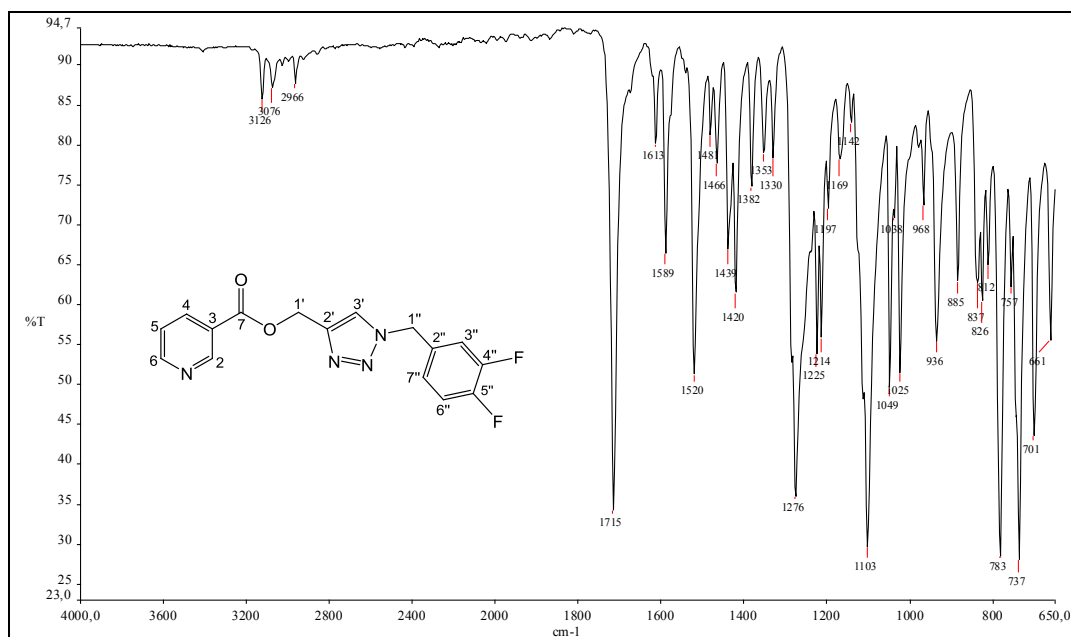


Figura 119 – Espectro de absorção na região do IV de **28f** (ATR).

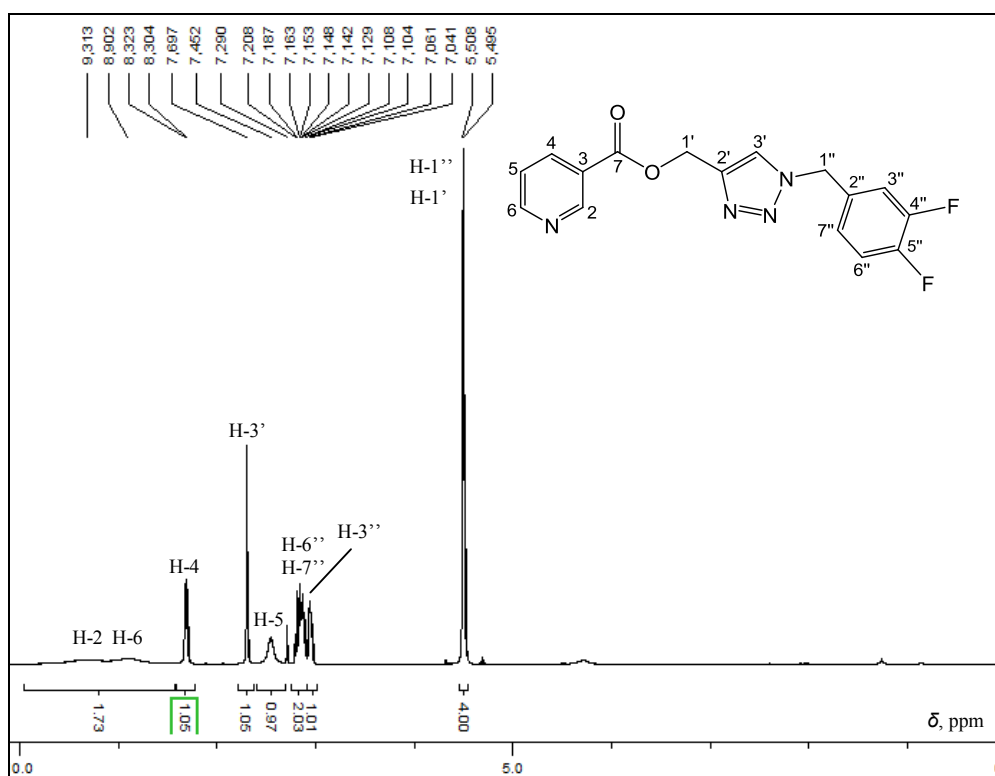


Figura 120 - RMN de ^1H **28f** (CDCl_3 , 400 MHz).

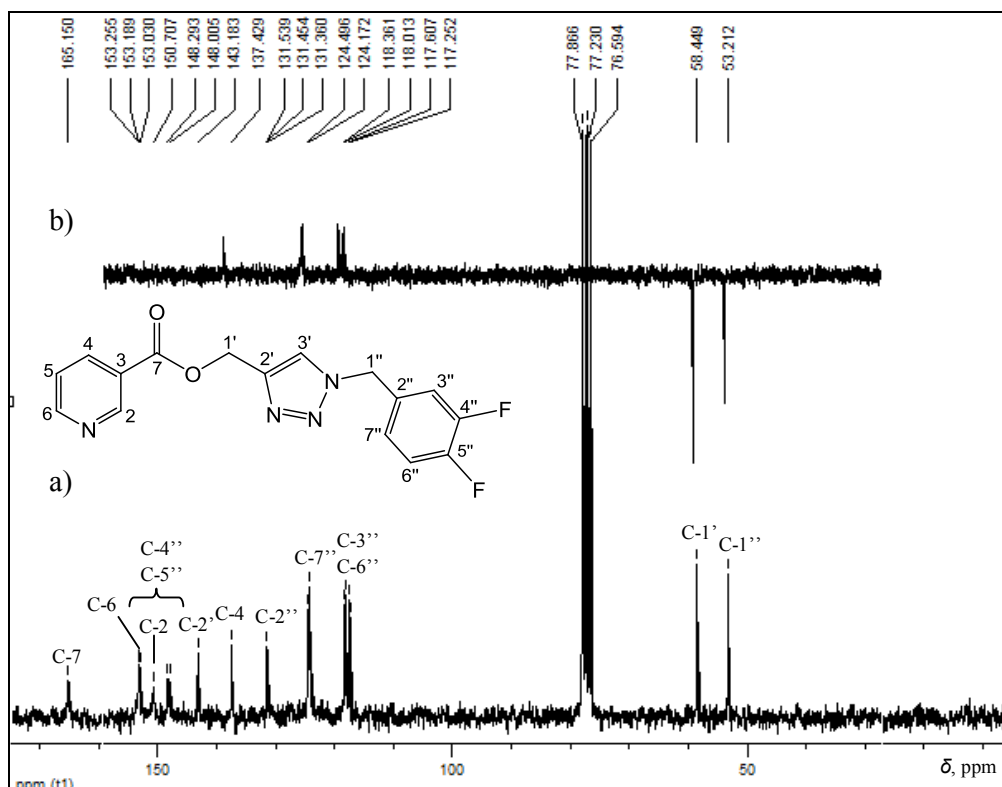


Figura 121 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 **28f** (CDCl_3 , 50 MHz).

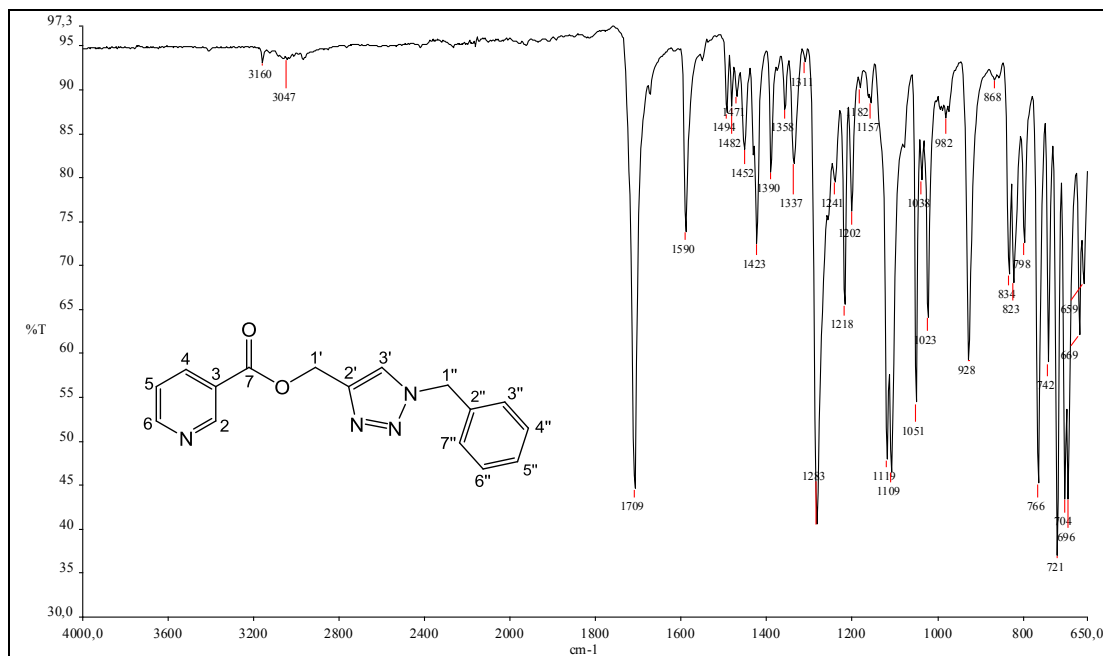


Figura 122 – Espectro de absorção na região do IV de **28i** (ATR).

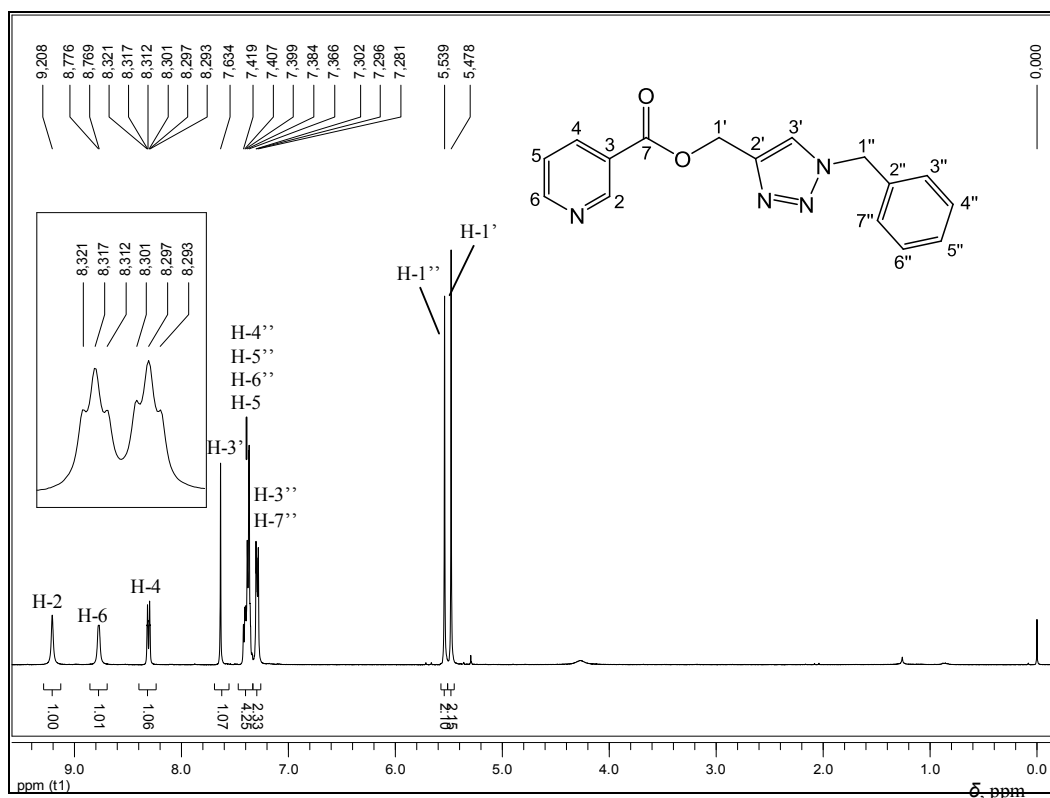


Figura 123 - RMN de ^1H de **28i** (CDCl_3 , 400 MHz).

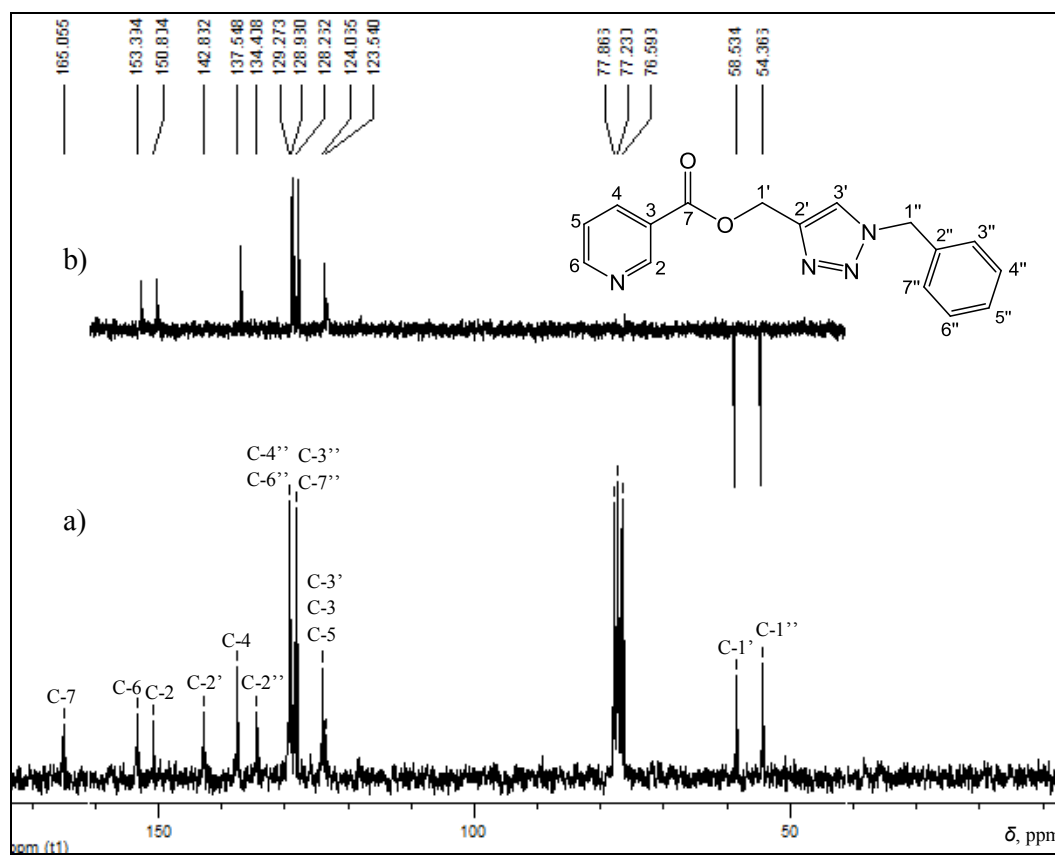


Figura 124 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **28i** (CDCl_3 , 50 MHz).

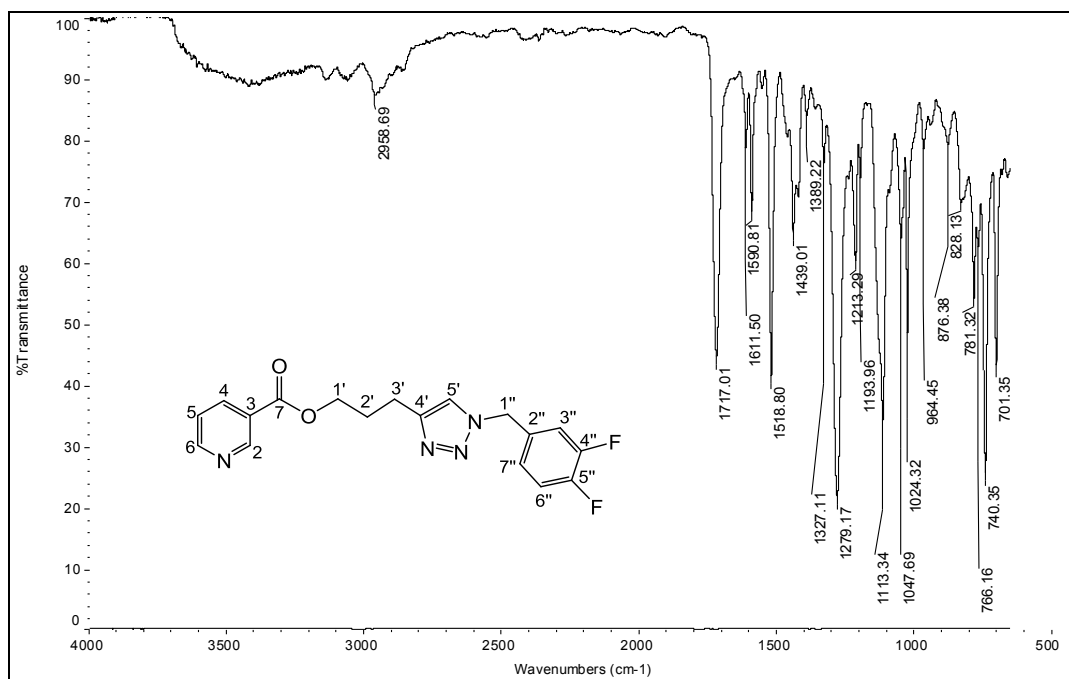


Figura 125 – Espectro de absorção na região do IV de **29f** (ATR).

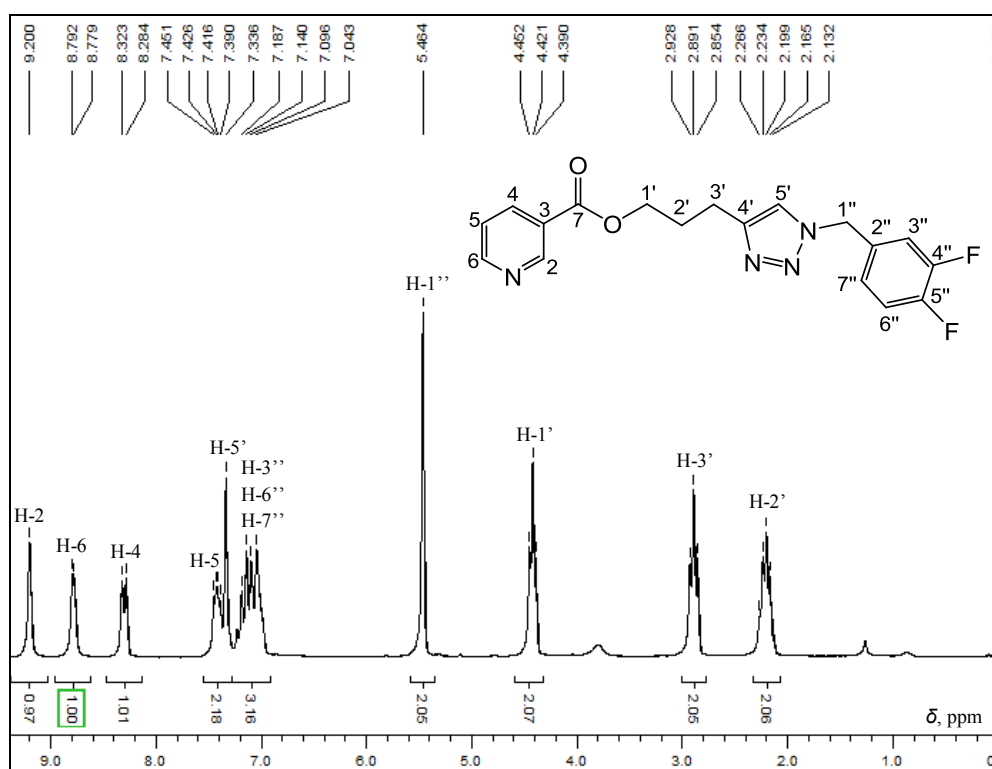


Figura 126 - RMN de ^1H de **29f** (CDCl_3 , 200 MHz).

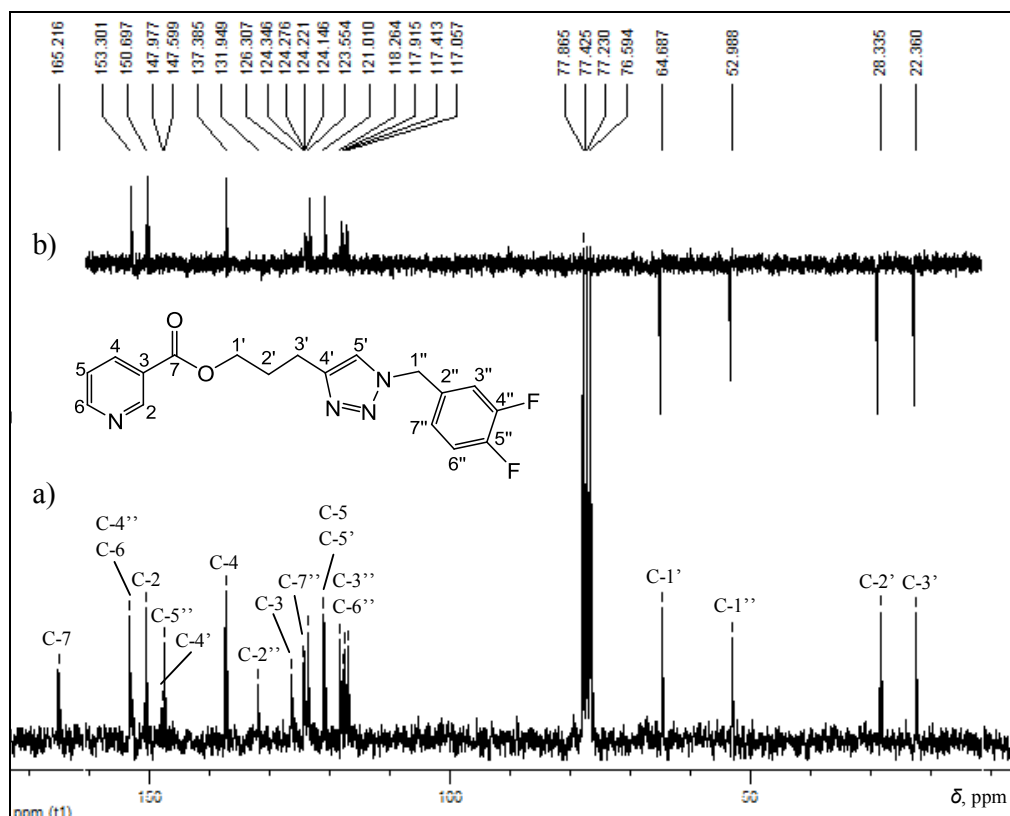


Figura 127 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **29f** (CDCl_3 , 50 MHz).

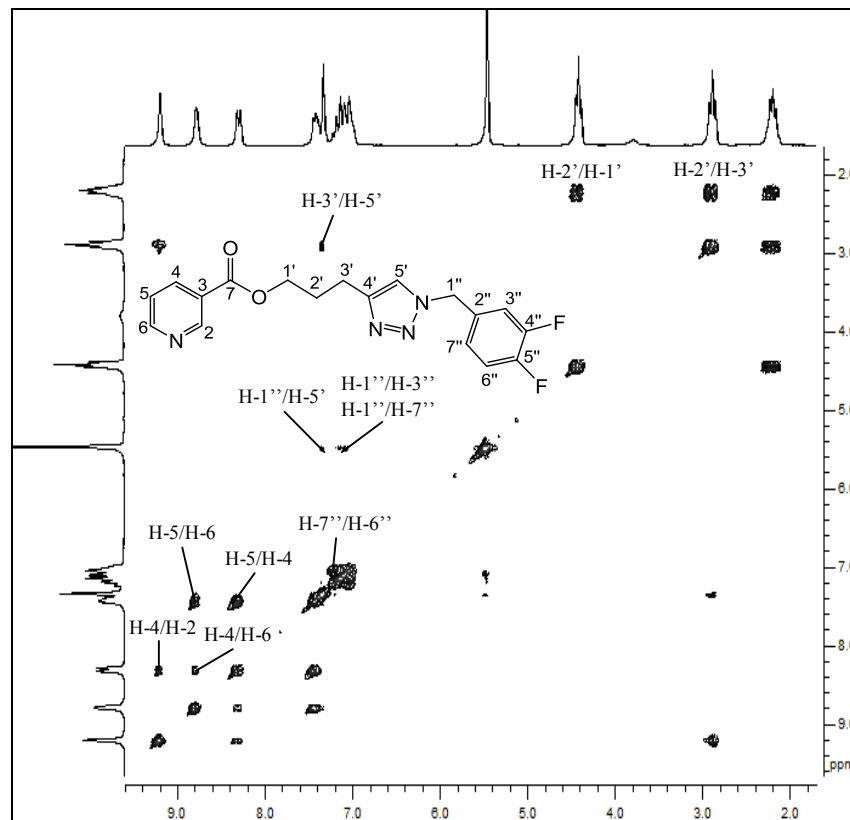


Figura 128 – Mapa de contornos COSY de **29f** (CDCl_3 , 200 MHz).

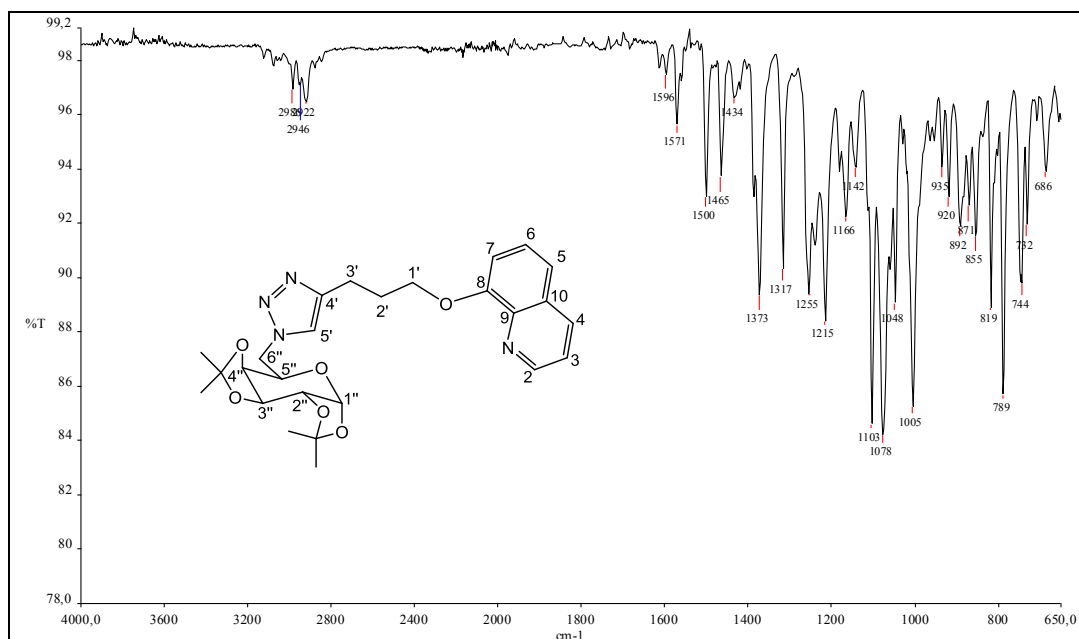


Figura 129 – Espectro de absorção na região do IV de **30** (ATR).

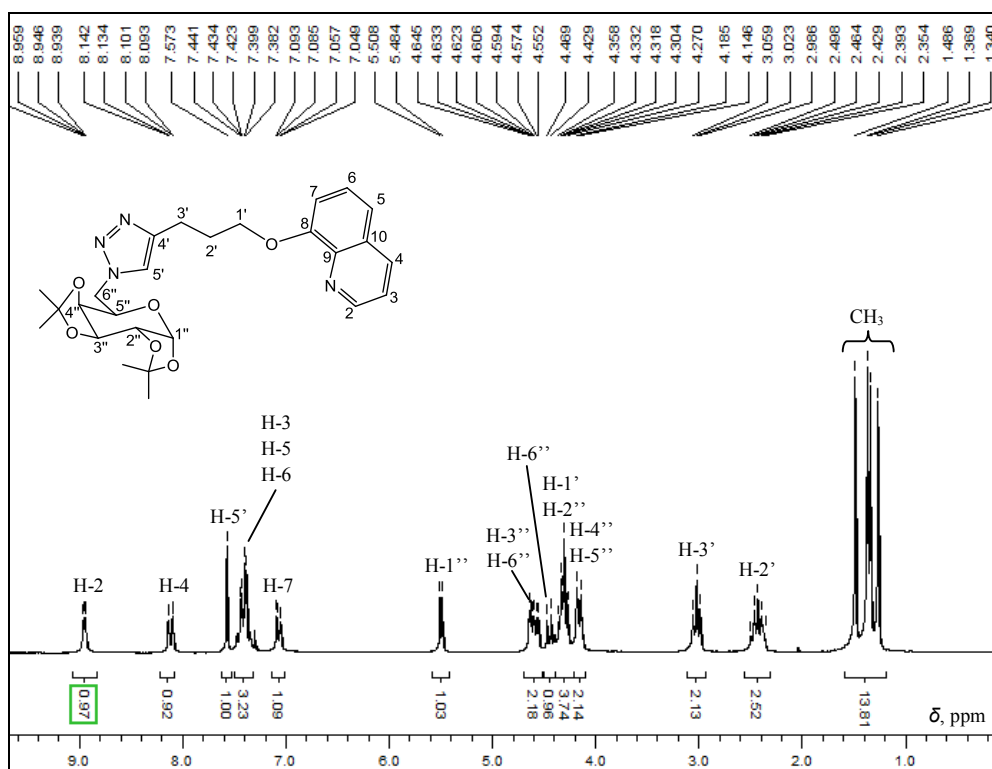


Figura 130 - RMN de ^1H de **30** (CDCl_3 , 200 MHz).

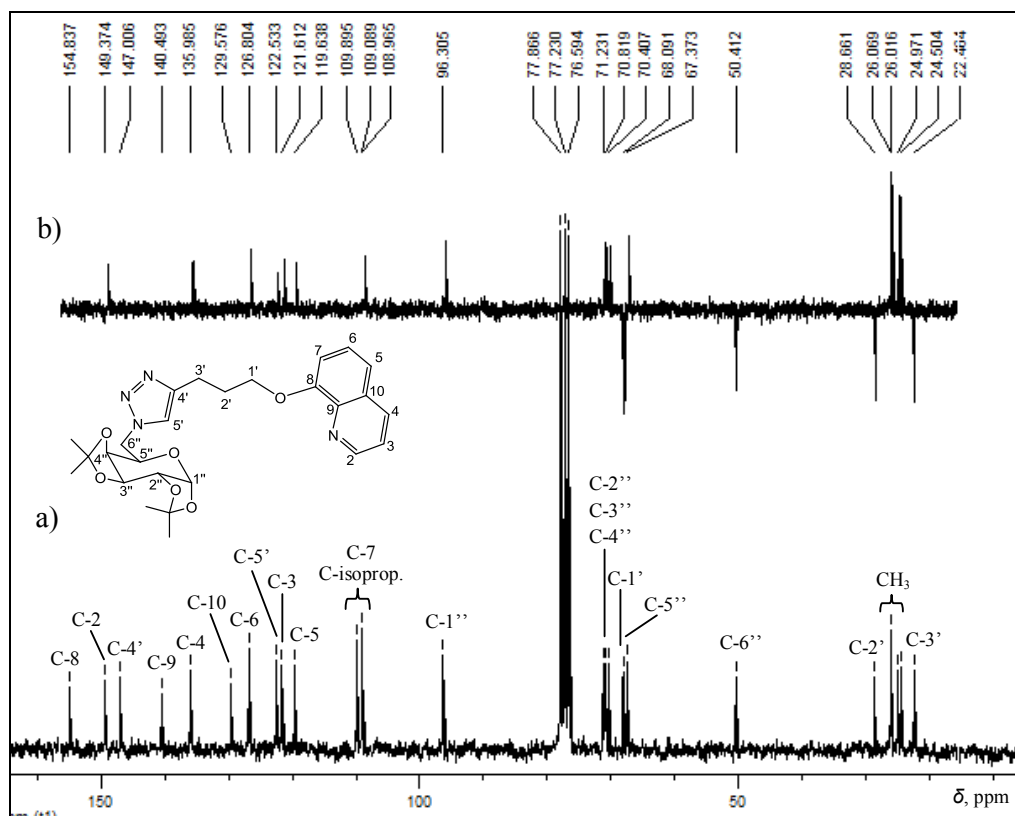


Figura 131 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **30** (CDCl_3 , 50 MHz).

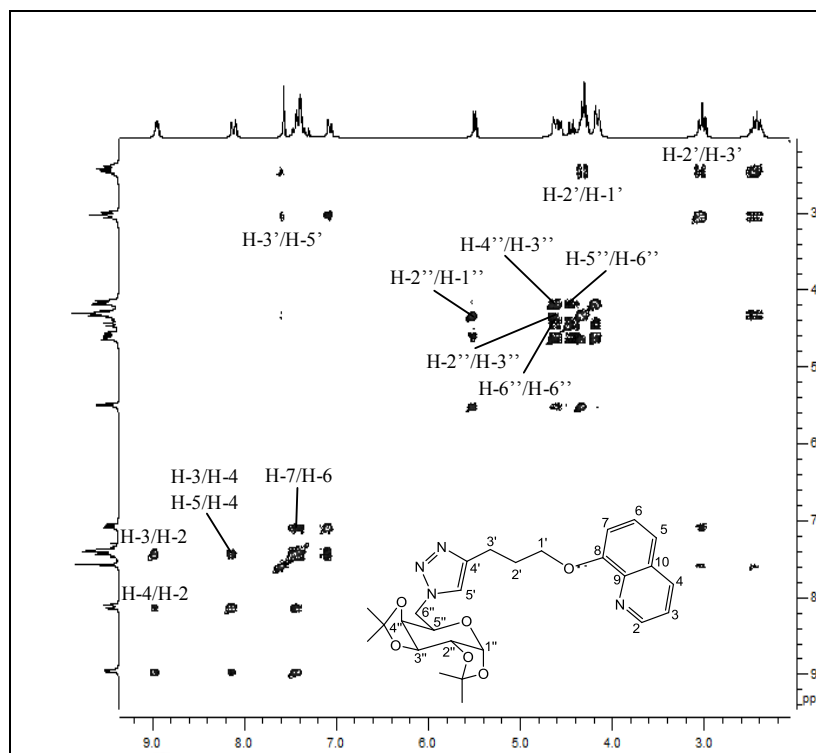


Figura 132 – Mapa de contornos COSY de **30** (CDCl_3 , 200 MHz).

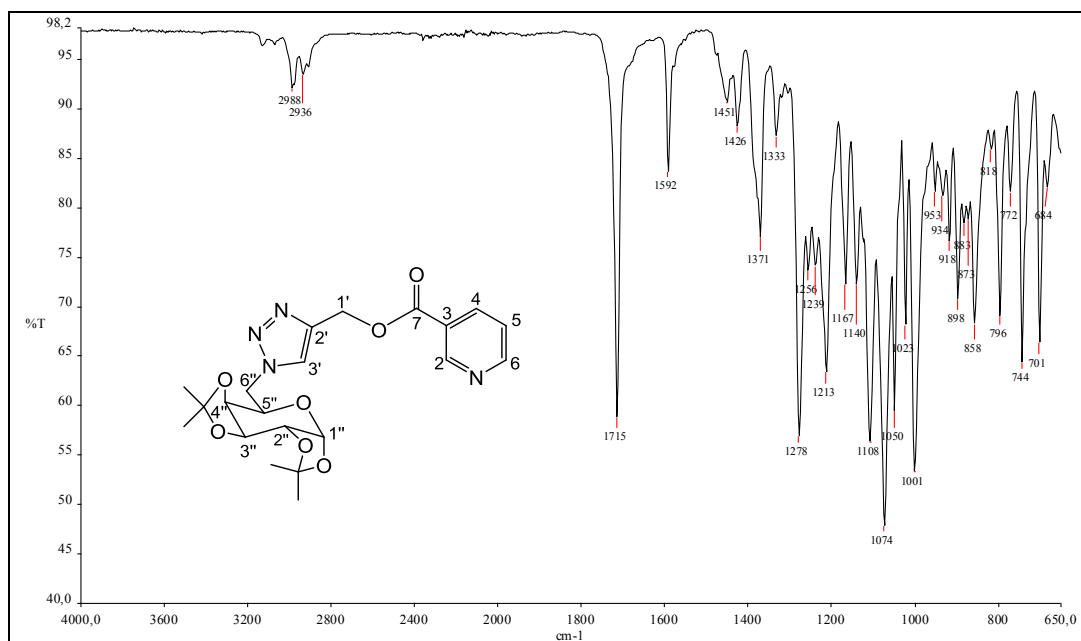


Figura 133 – Espectro de absorção na região do IV de **31** (ATR).

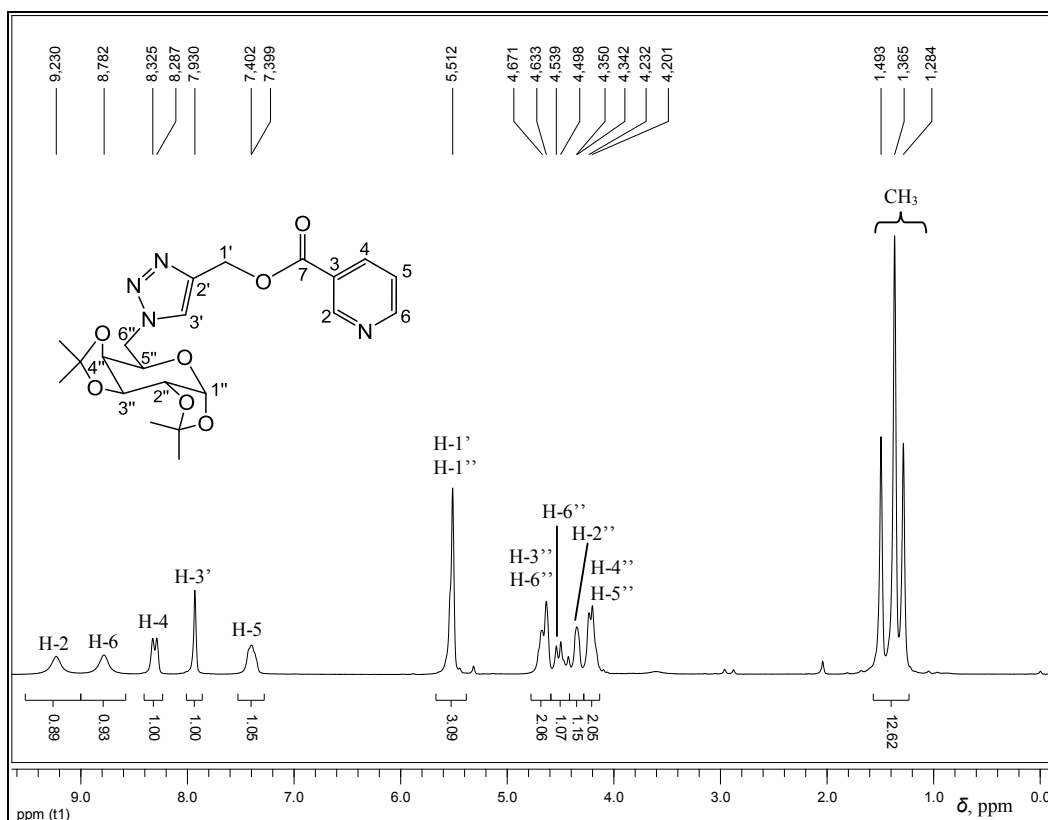


Figura 134 - RMN de ^1H de **31** (CDCl_3 , 200 MHz).

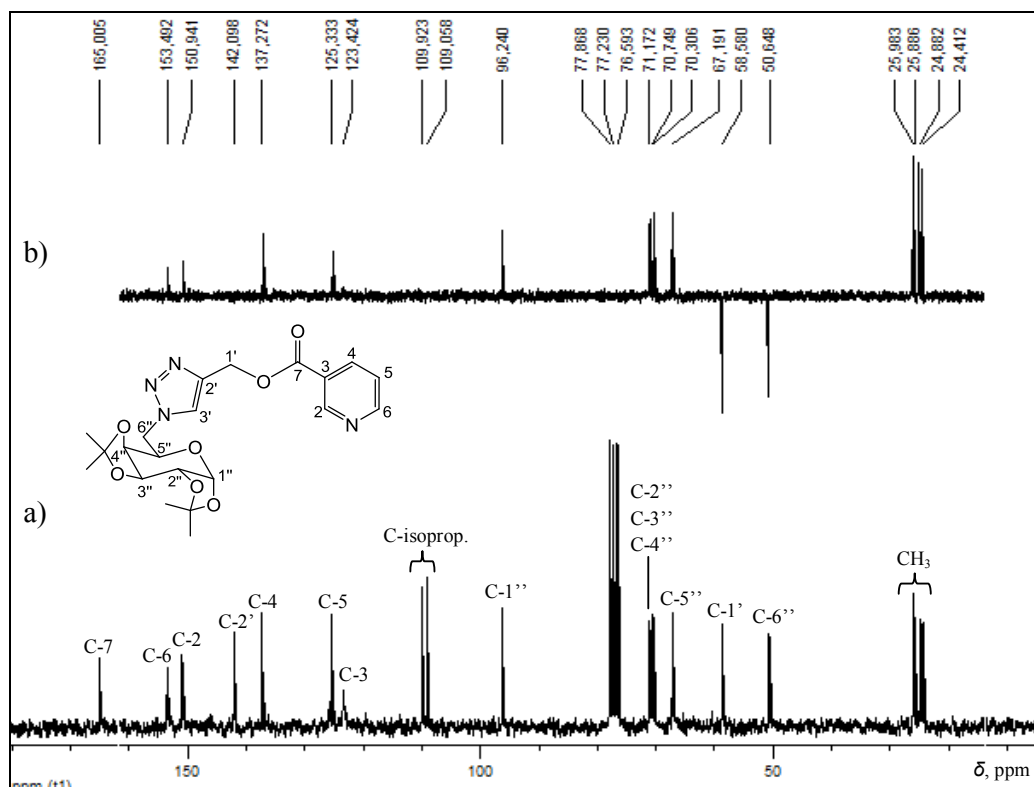


Figura 135 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **31** (CDCl_3 , 50 MHz).

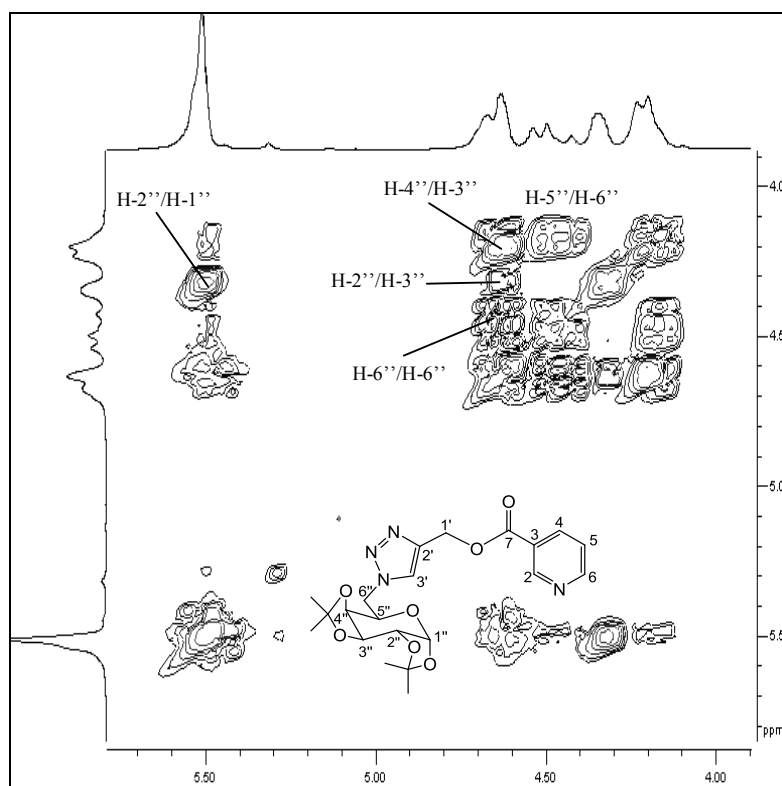


Figura 136 – Expansão do mapa de contornos COSY de **31** (CDCl_3 , 200 MHz).

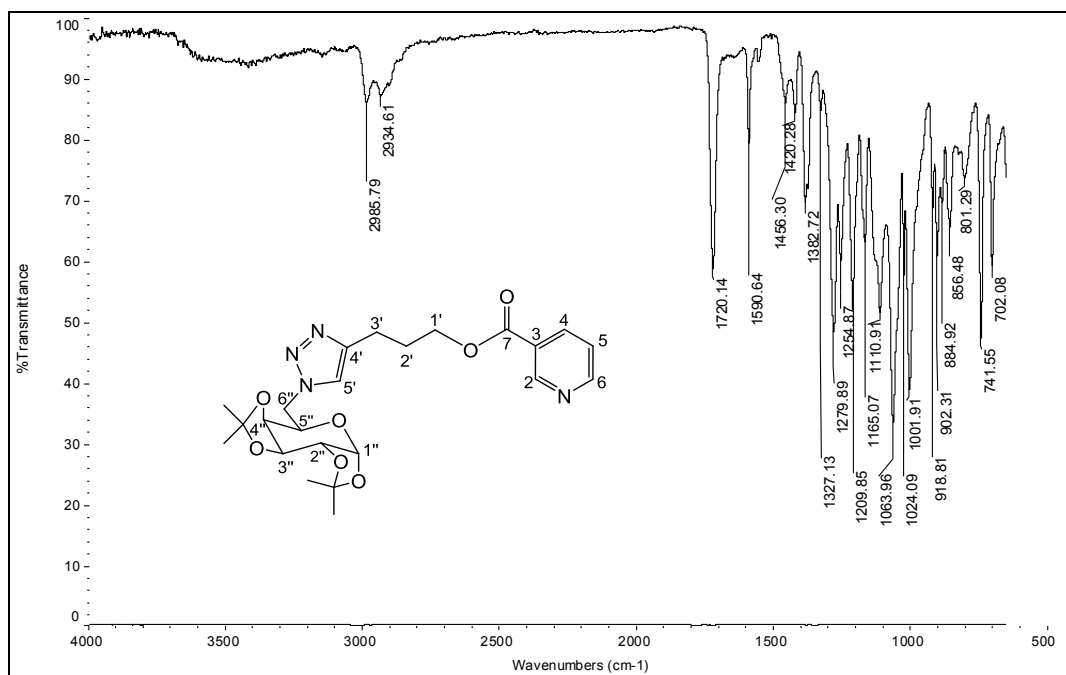


Figura 137 – Espectro de absorção na região do IV de **32** (ATR).

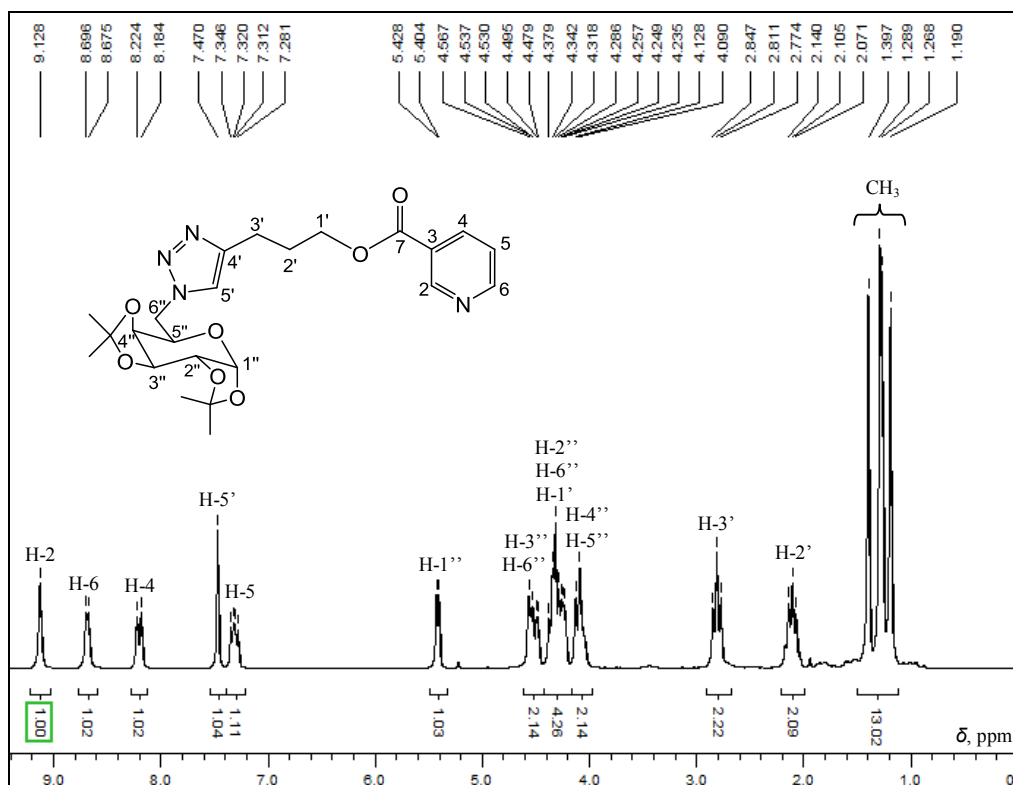


Figura 138 – Espectro de RMN de ^1H de **32** (CDCl_3 , 200 MHz).

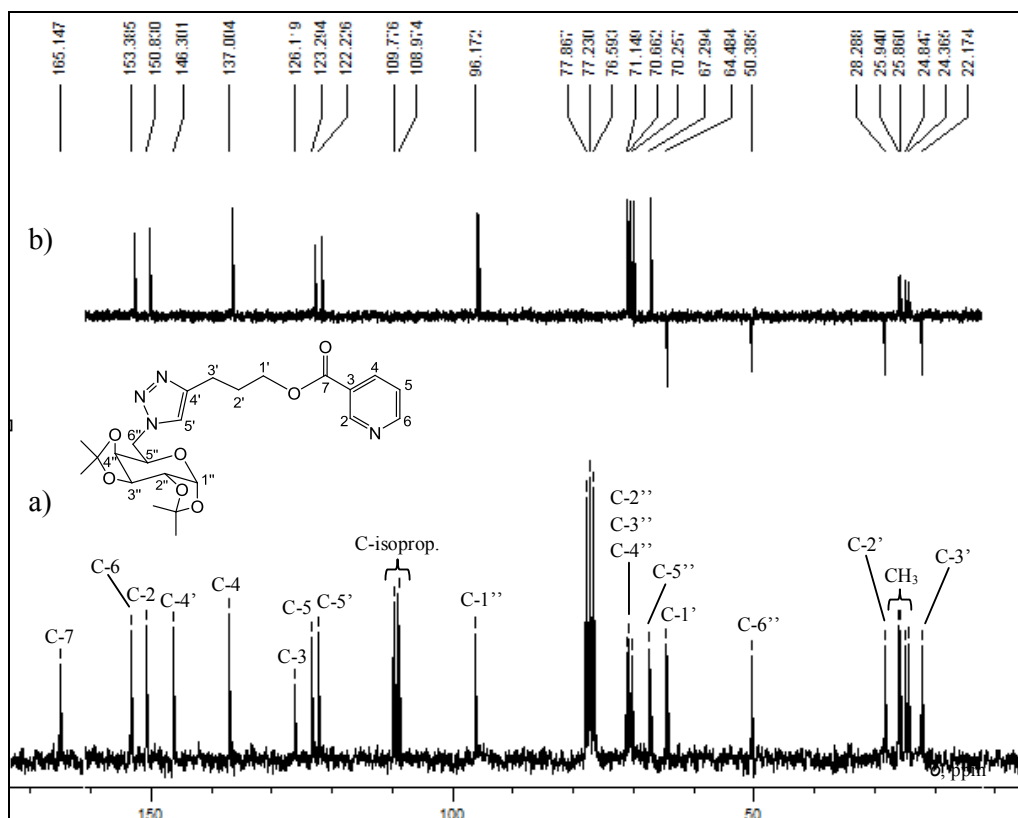


Figura 139 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **32** (CDCl_3 , 50 MHz).

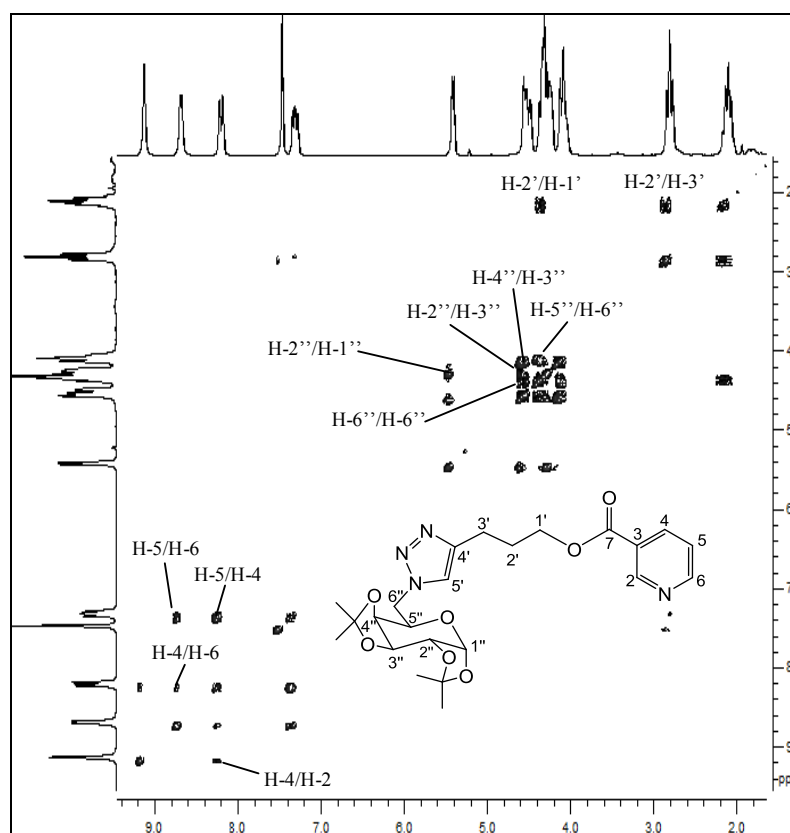


Figura 140 – Mapa de contornos COSY de **32** (CDCl_3 , 200 MHz).

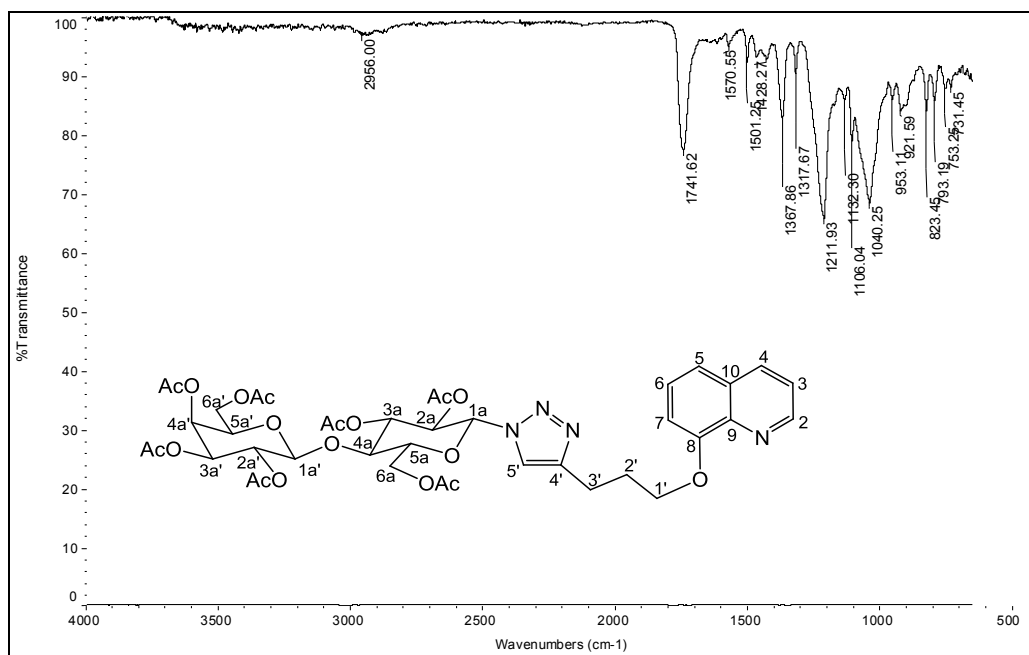


Figura 141 – Espectro de absorção na região do IV de **33** (ATR).

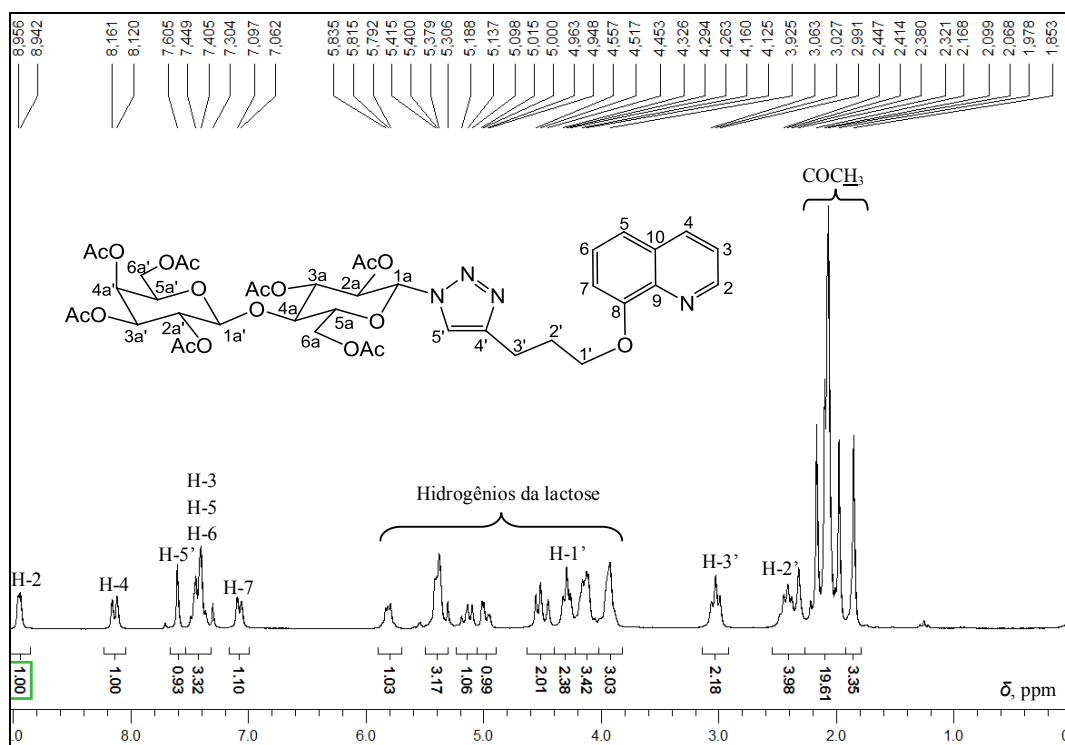


Figura 142 – Espectro de RMN de ^1H de **33** (CDCl_3 , 200 MHz).

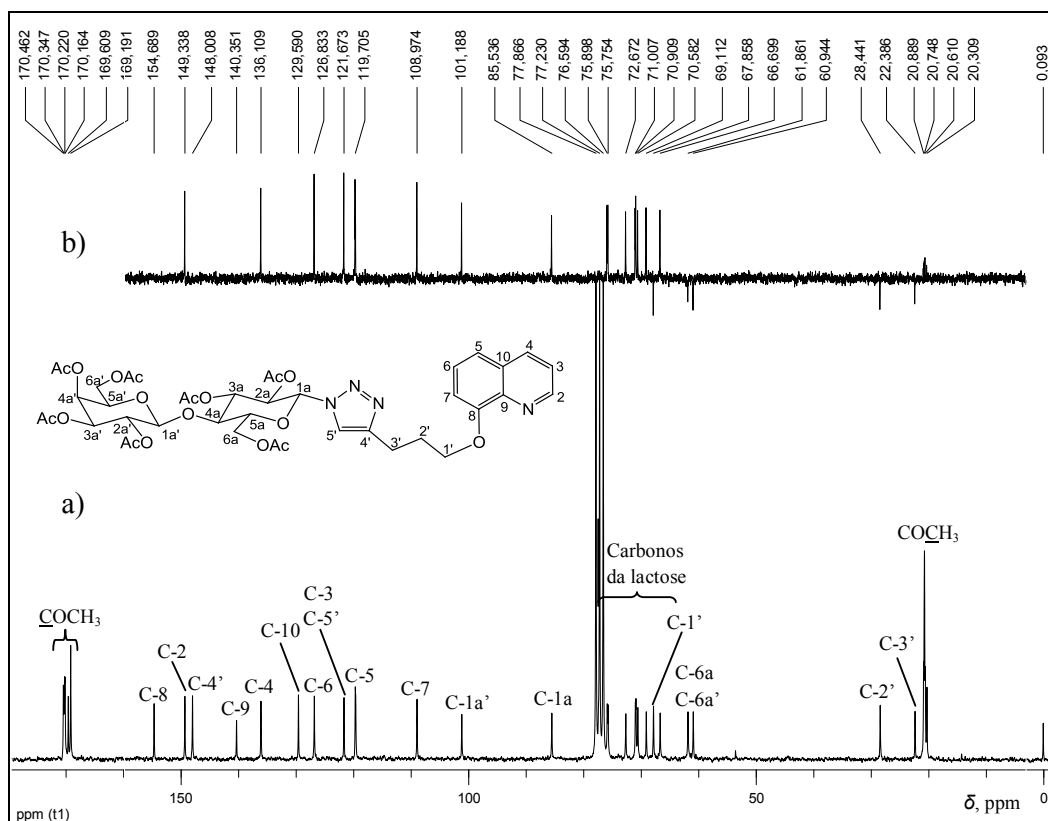


Figura 143 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **33** (CDCl_3 , 50 MHz).

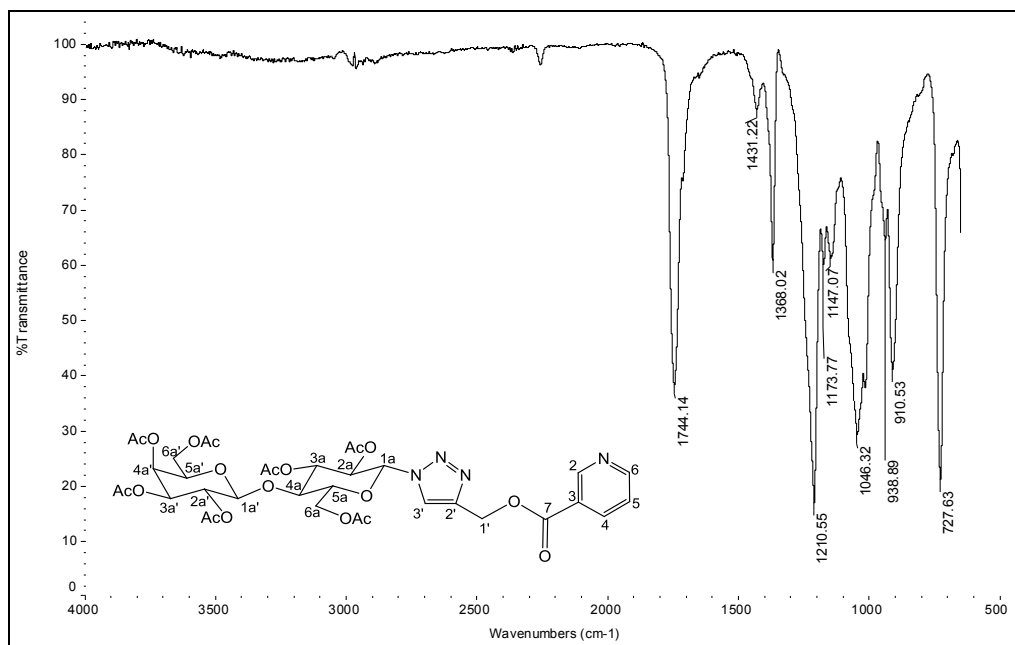


Figura 144 – Espectro de absorção na região do IV de **34** (ATR).

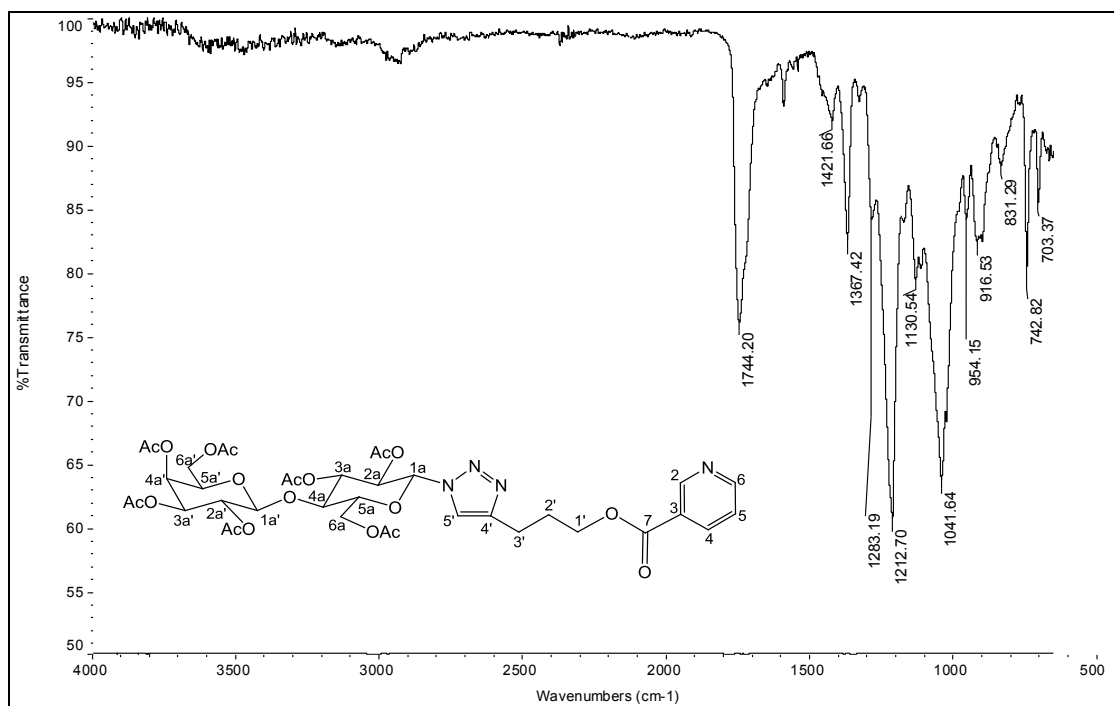


Figura 147 – Espectro de absorção na região do IV de **35** (ATR)

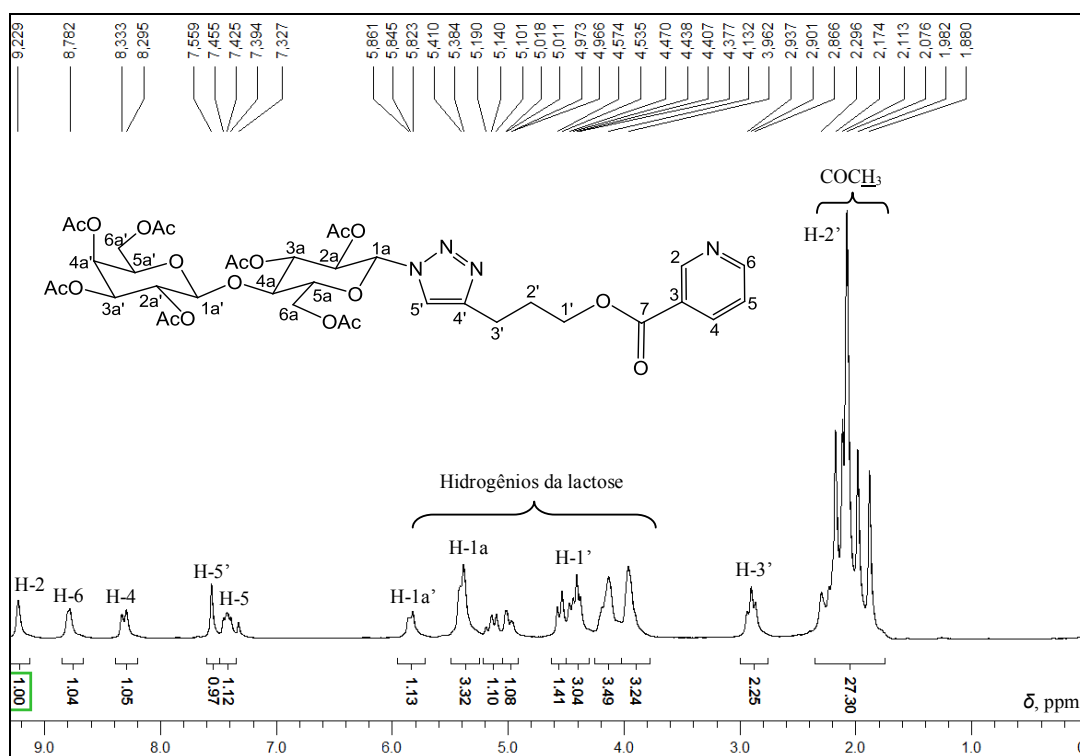


Figura 148 – Espectro de RMN de ^1H de **35** (CDCl_3 , 200 MHz).

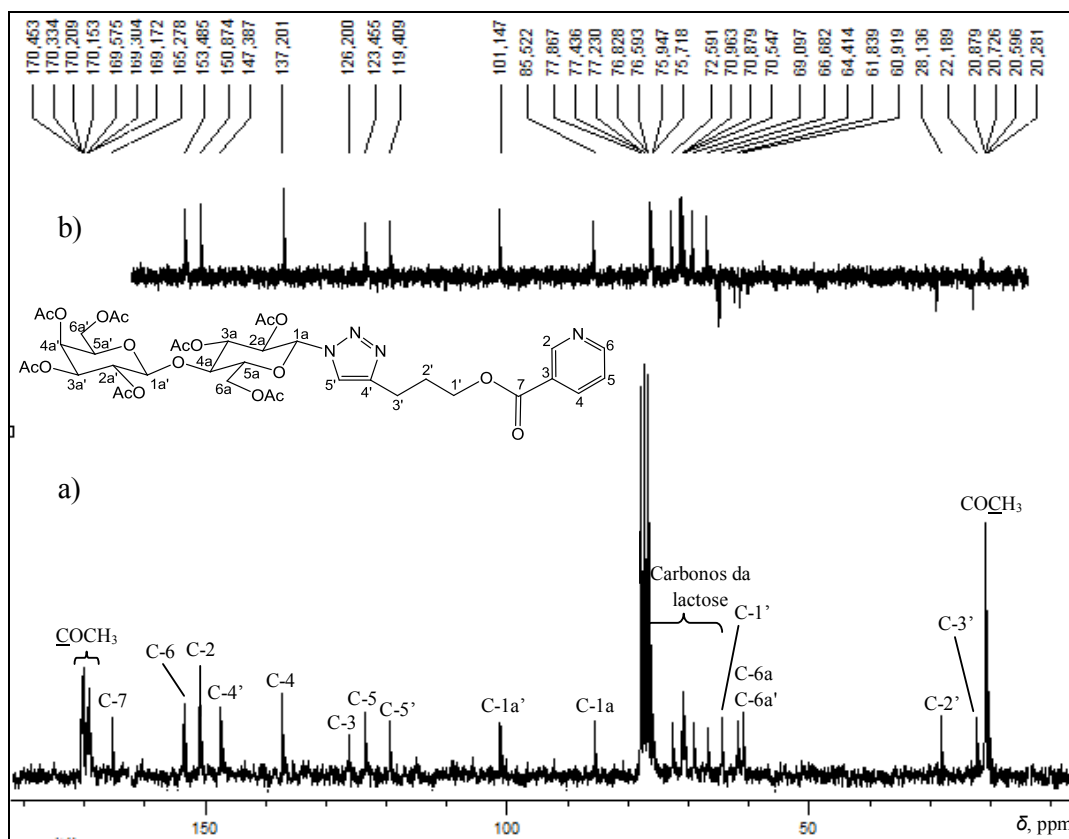


Figura 149 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **35** (CDCl₃, 50 MHz).

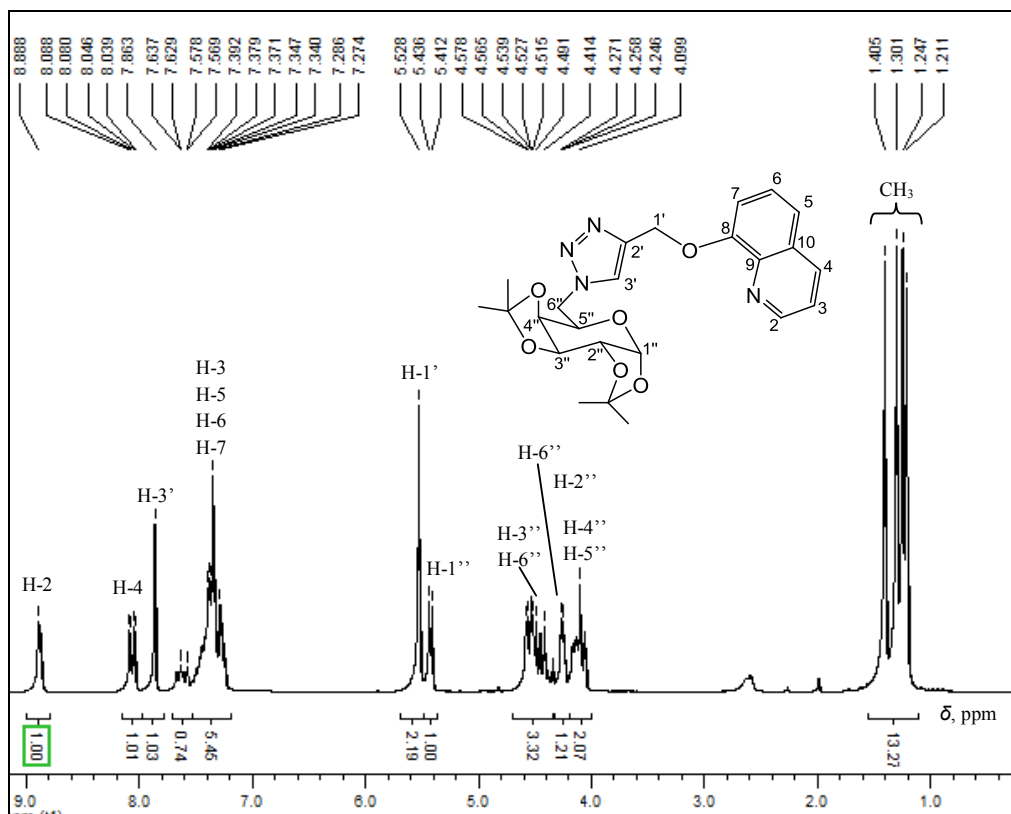


Figura 150 - RMN de ^1H de **36** (CDCl₃, 200 MHz).

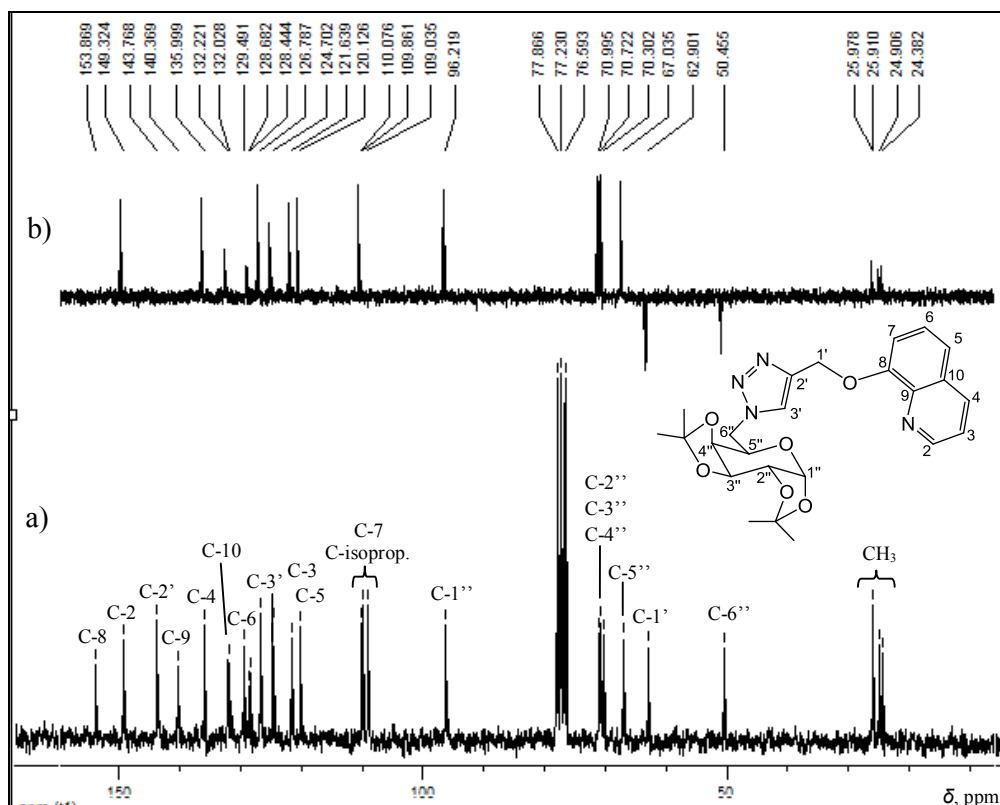


Figura 151 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **36** (CDCl_3 , 50 MHz).

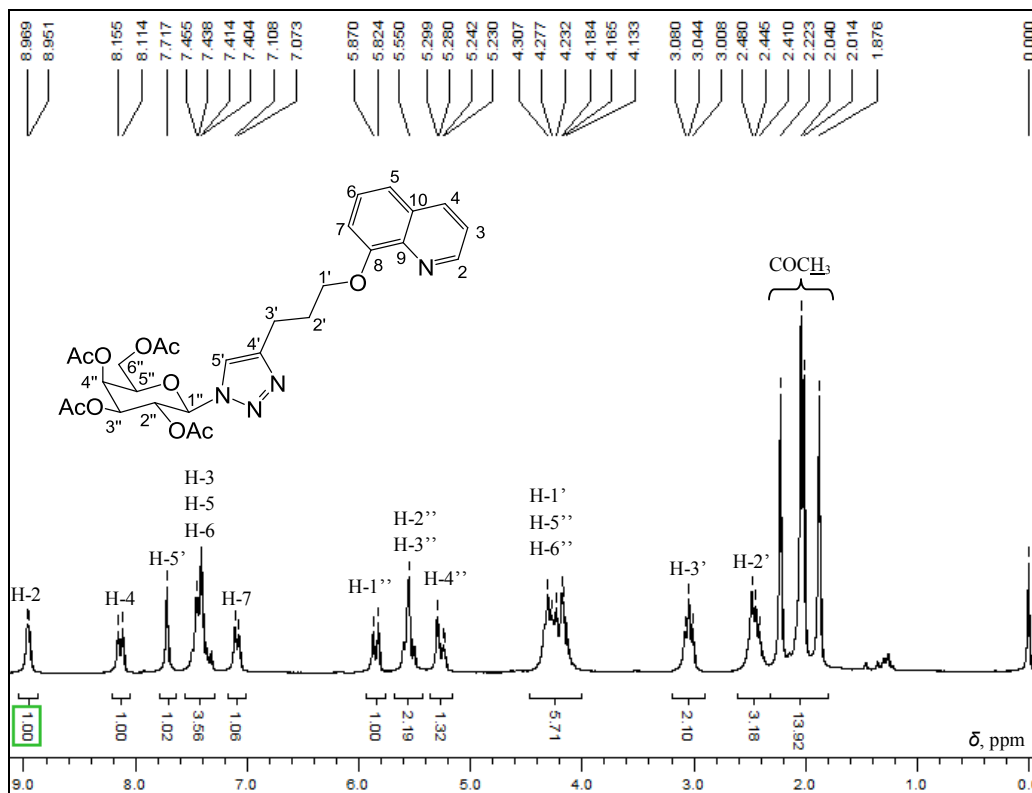


Figura 152 – Espectro de RMN de ^1H de **37** (CD_3OD , 200 MHz).

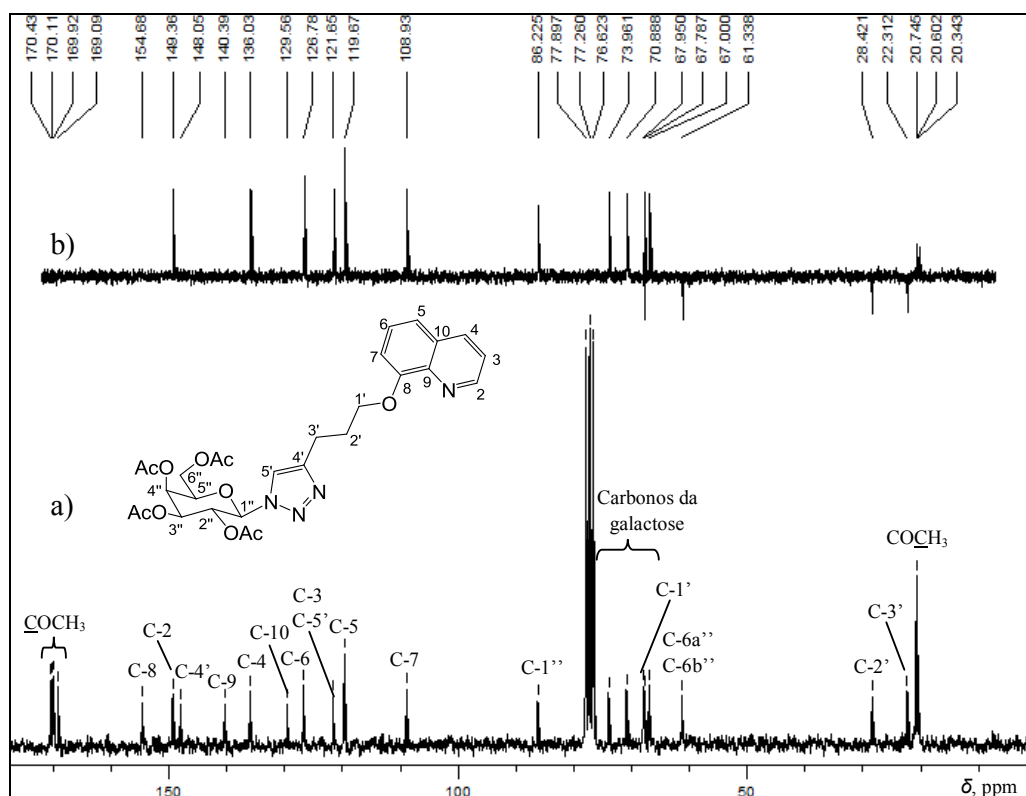


Figura 153 – a) RMN de ^{13}C ; b) Subespectro DEPT-135 de **37** (CD_3OD , 50 MHz).

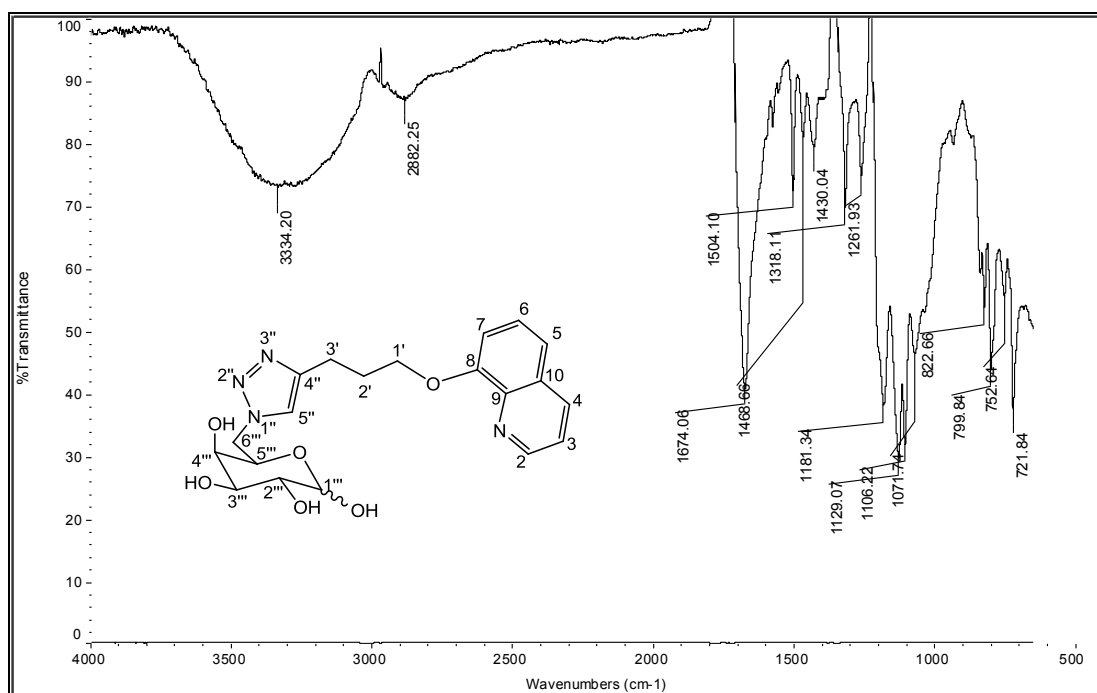


Figura 154 – Espectro de absorção na região do IV de **38** (ATR).

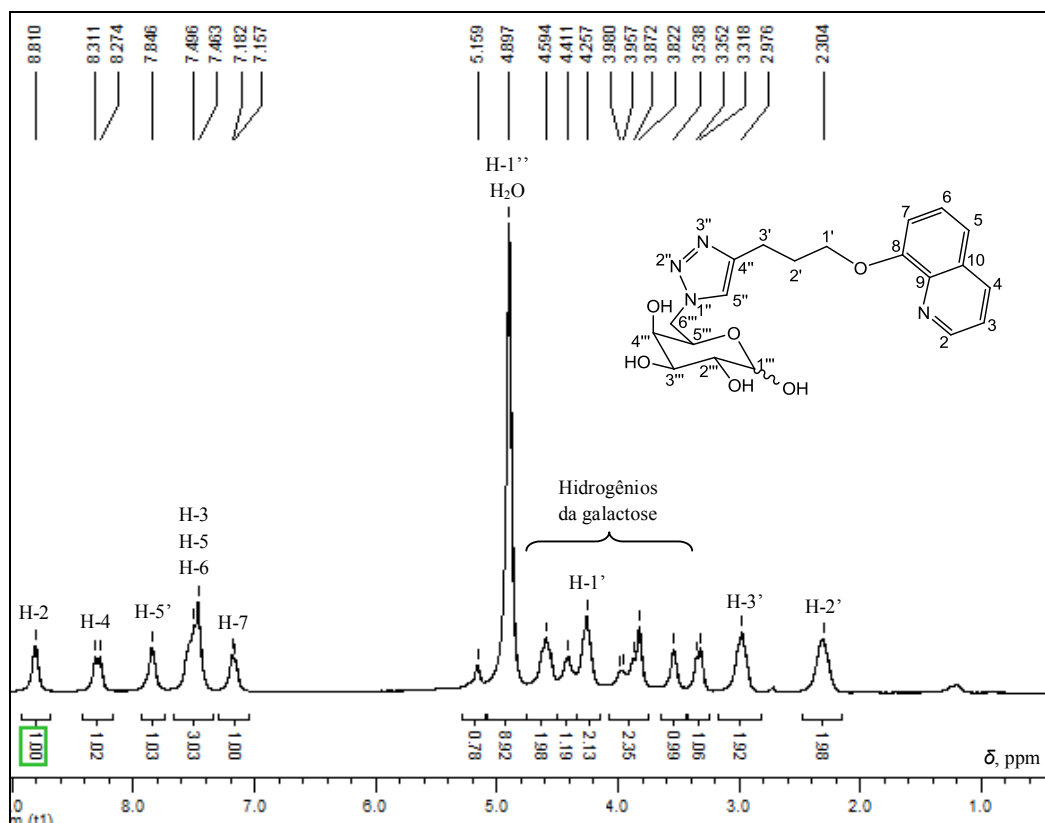


Figura 155 – Espectro de RMN de ^1H de **38** (CD_3OD , 200 MHz).

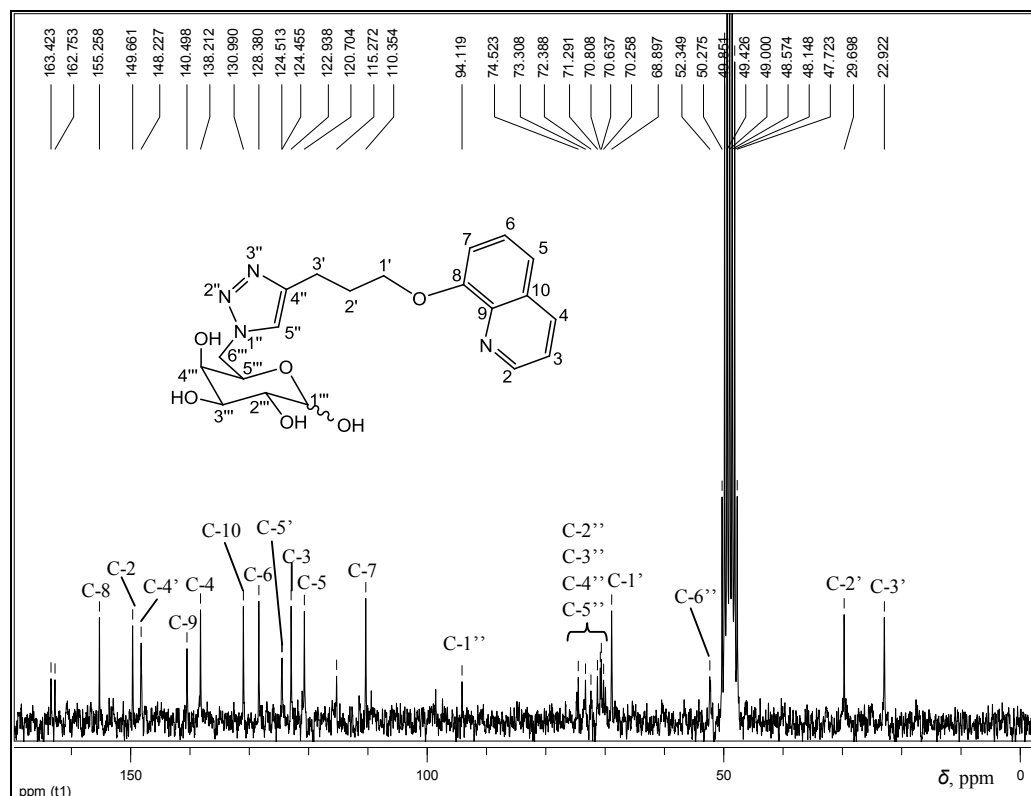
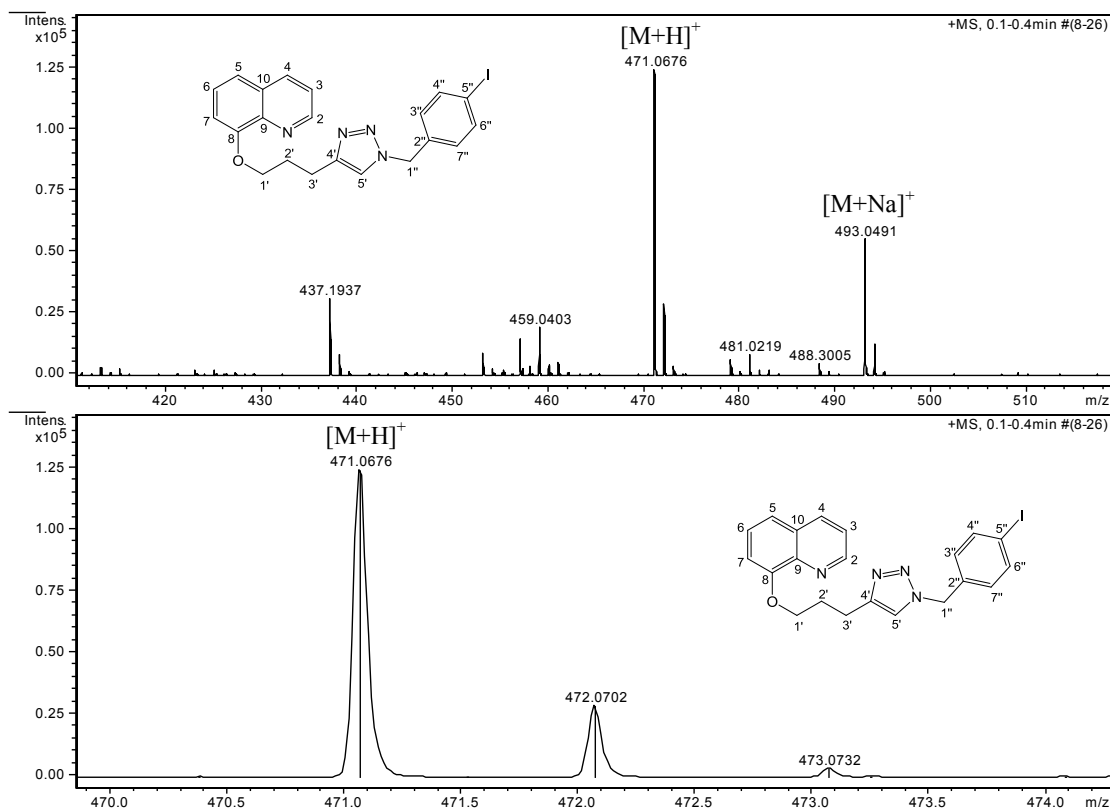
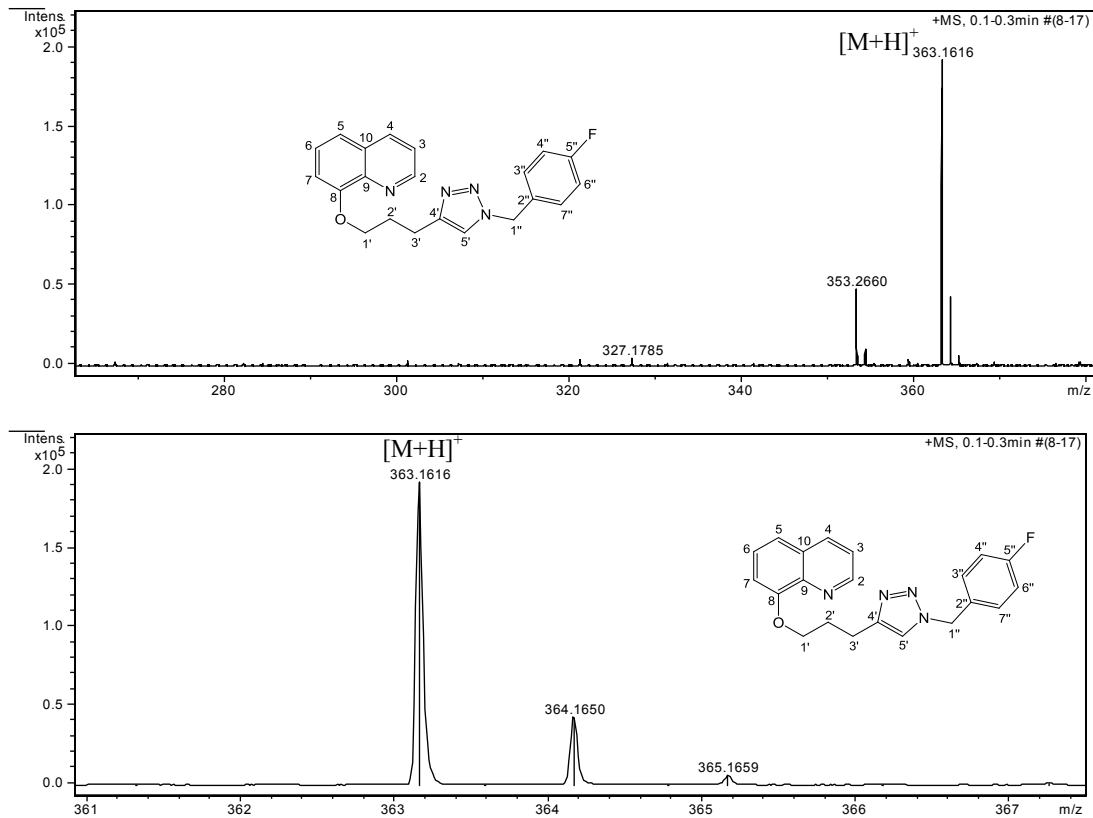
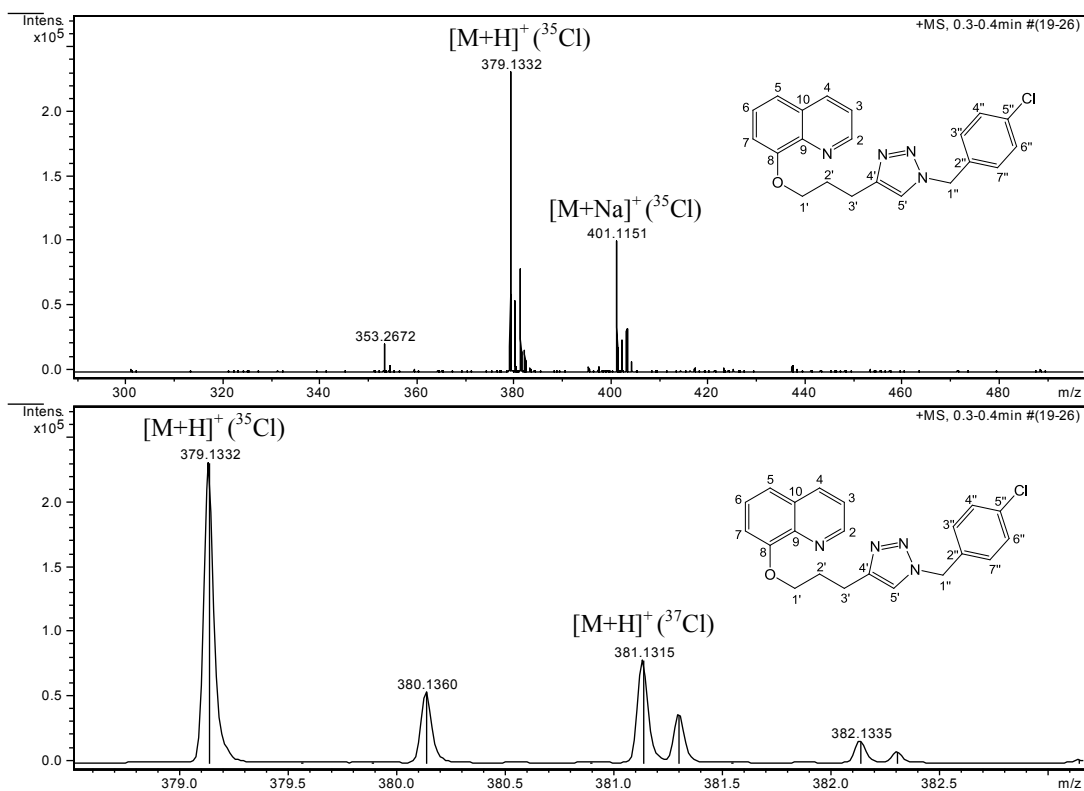
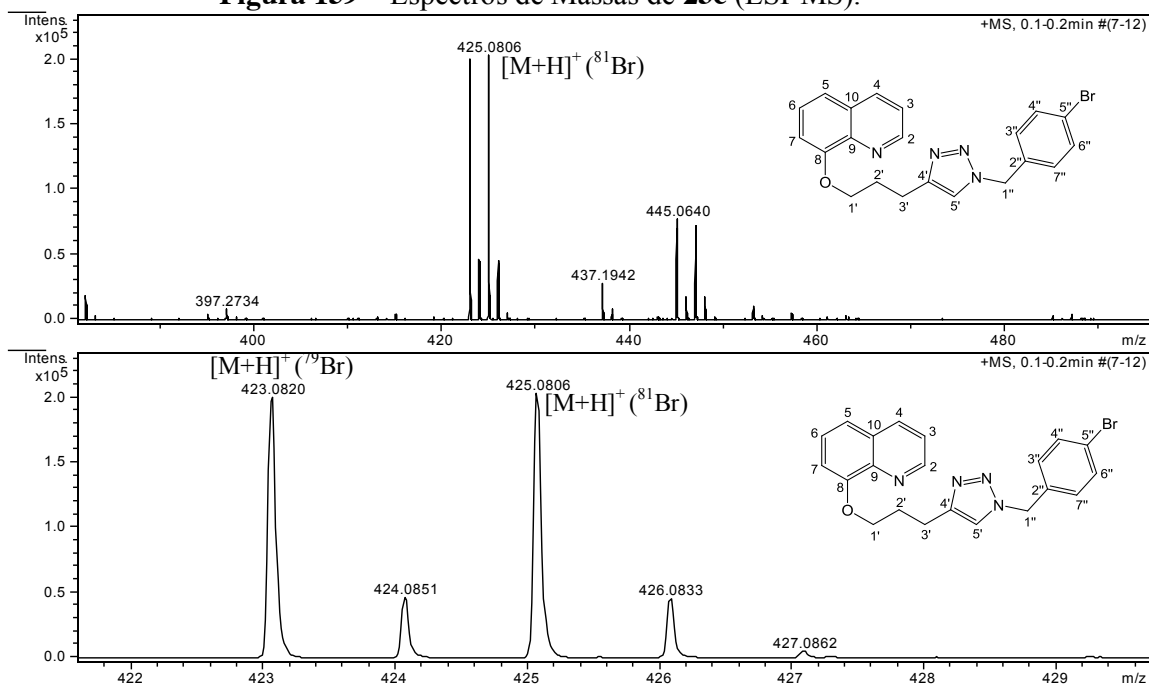


Figura 156 – Espectro de RMN de ^{13}C de **38** (CD_3OD , 50 MHz).

Figura 157 – Espectros de Massas de **23a** (ESI-MS).Figura 158 – Espectros de Massas de **23b** (ESI-MS).

Figura 159 – Espectros de Massas de **23c** (ESI-MS).Figura 160 – Espectros de Massas de **23d** (ESI-MS).

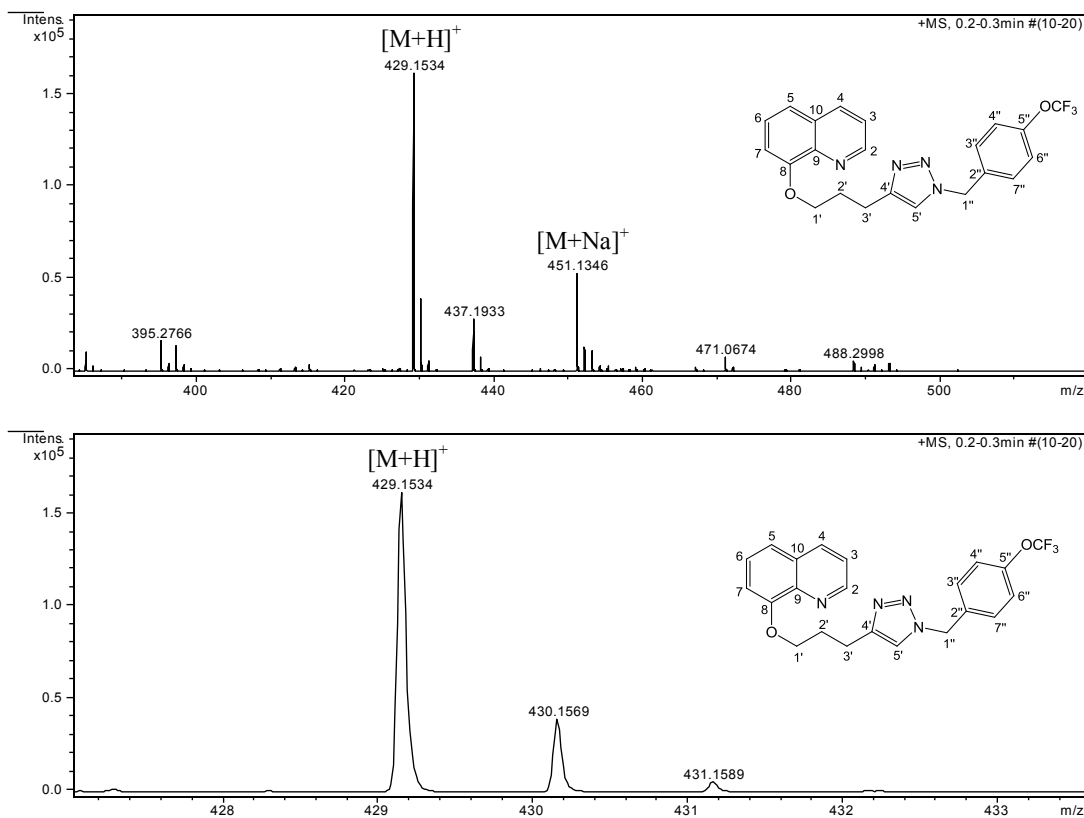


Figura 161 – Espectros de Massas de **23e** (ESI-MS).

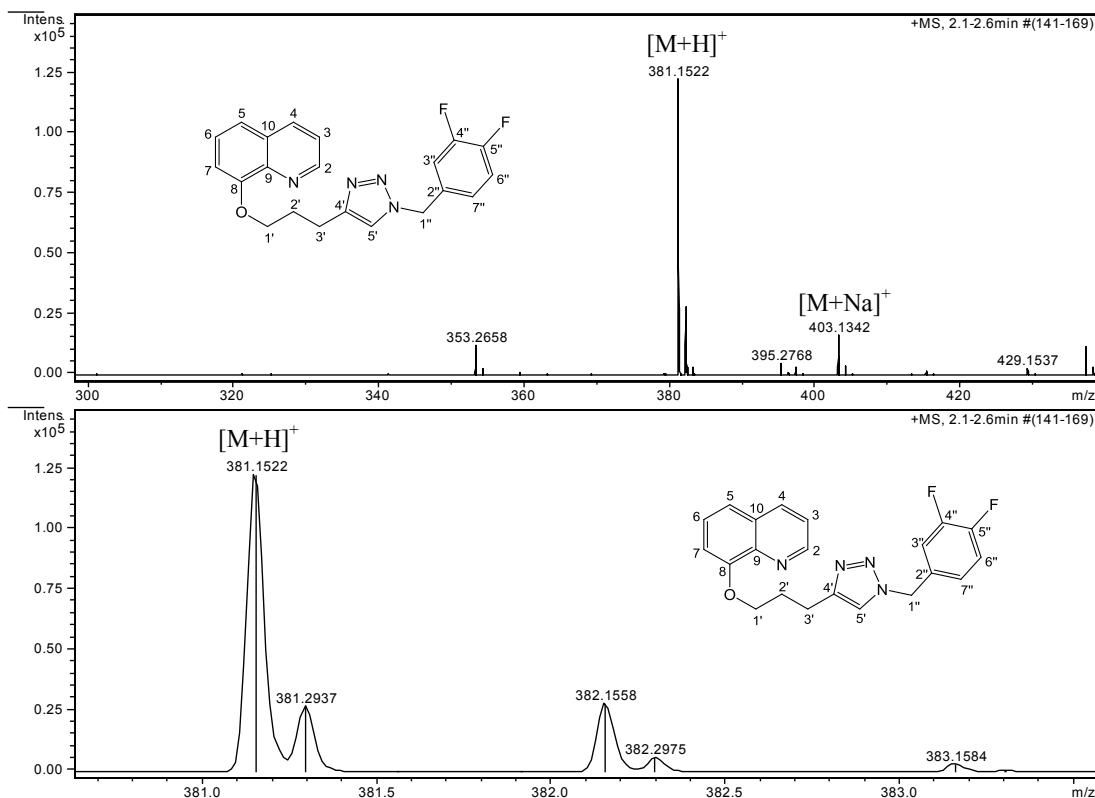


Figura 162 – Espectros de Massas de **23f** (ESI-MS).

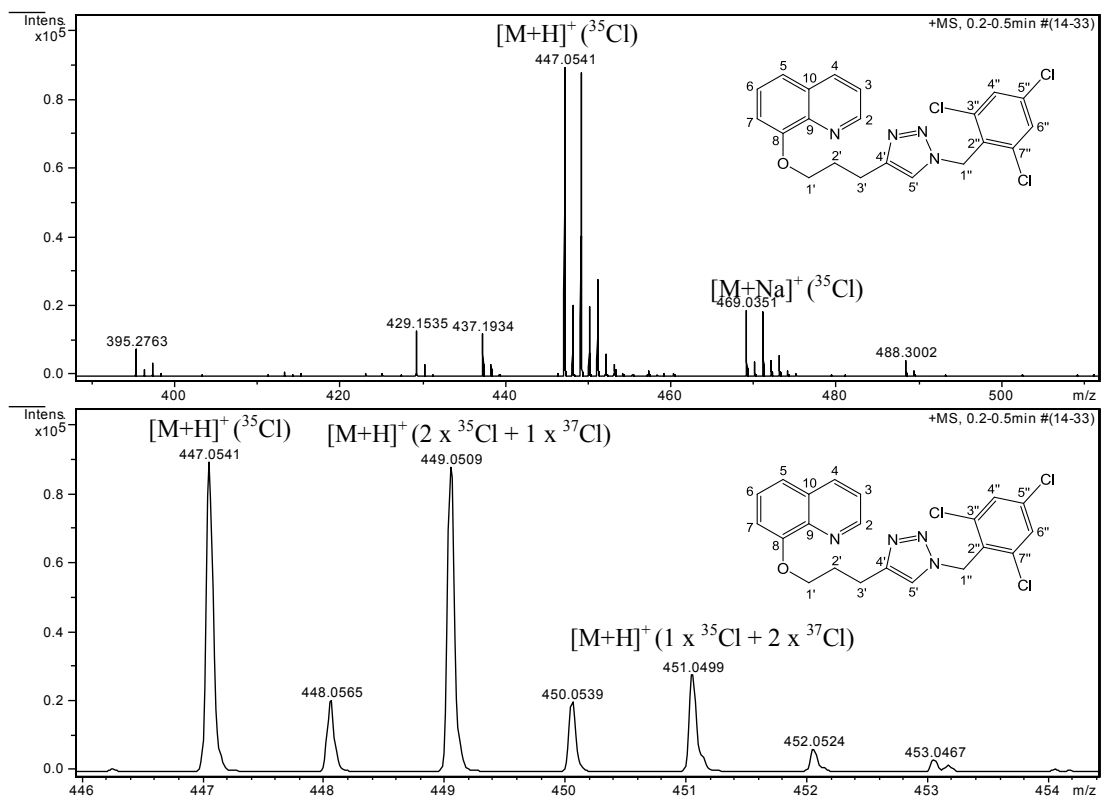


Figura 163 – Espectros de Massas de **23g** (ESI-MS).

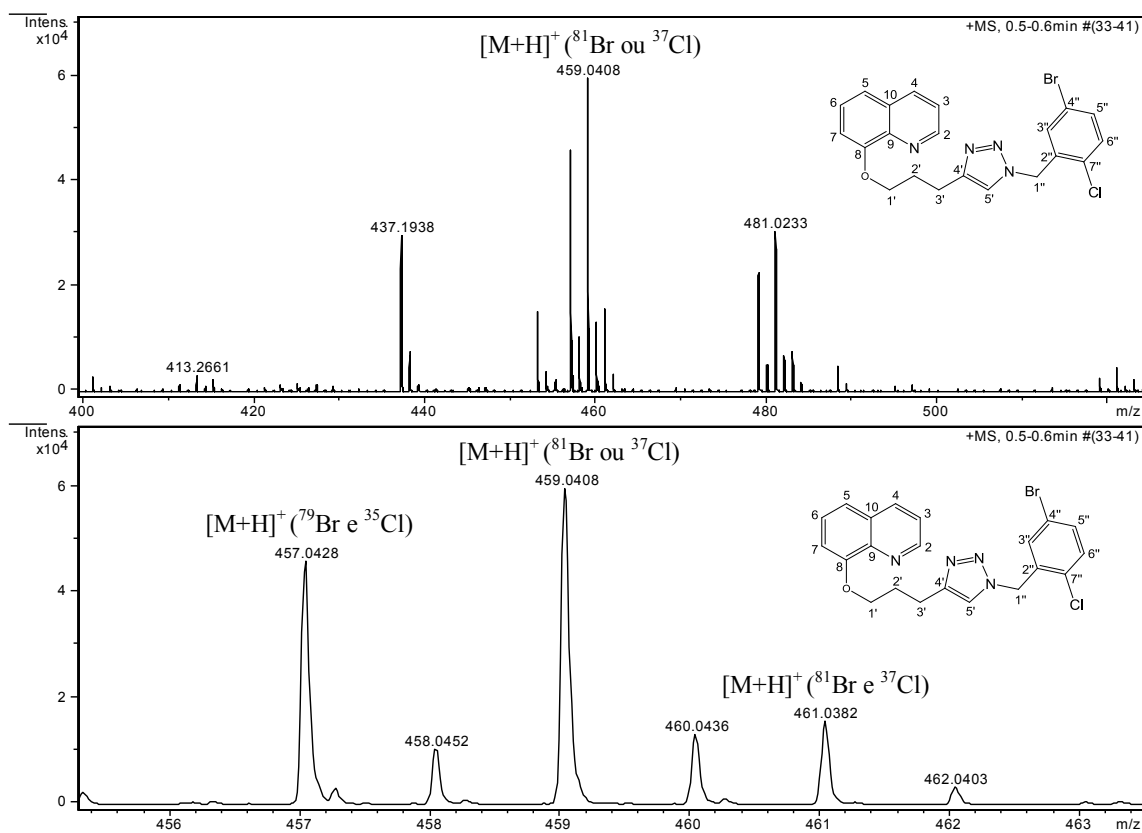
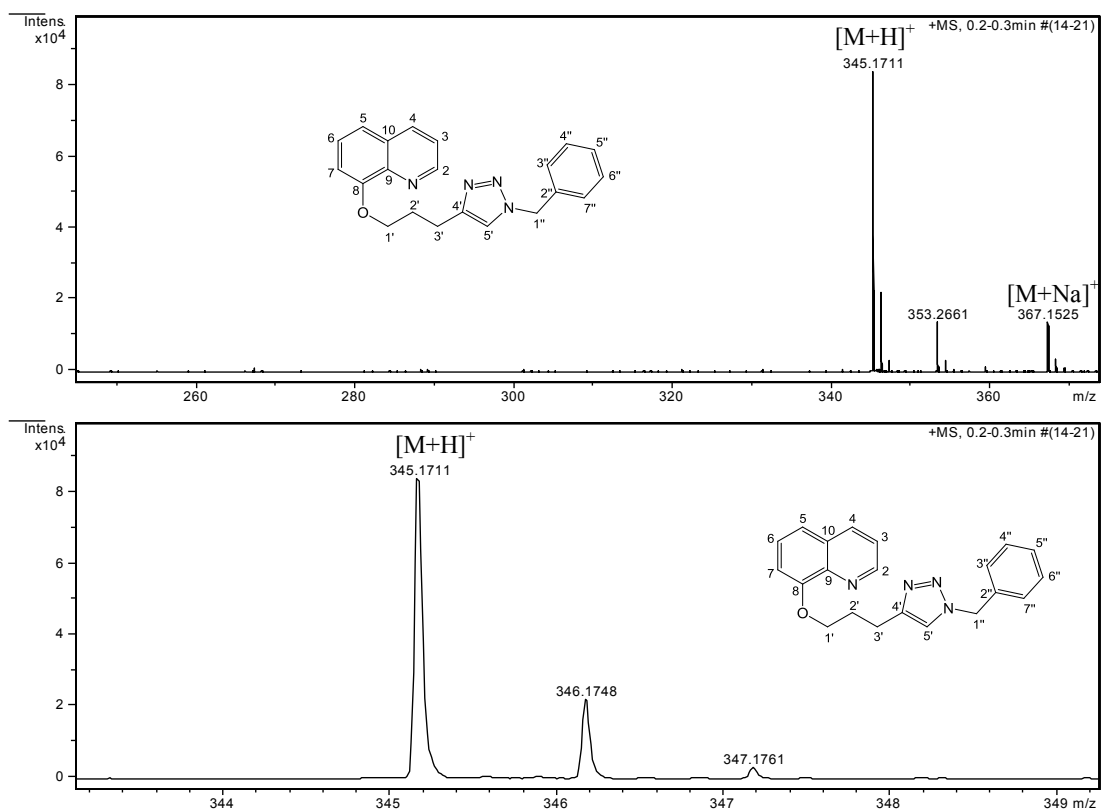
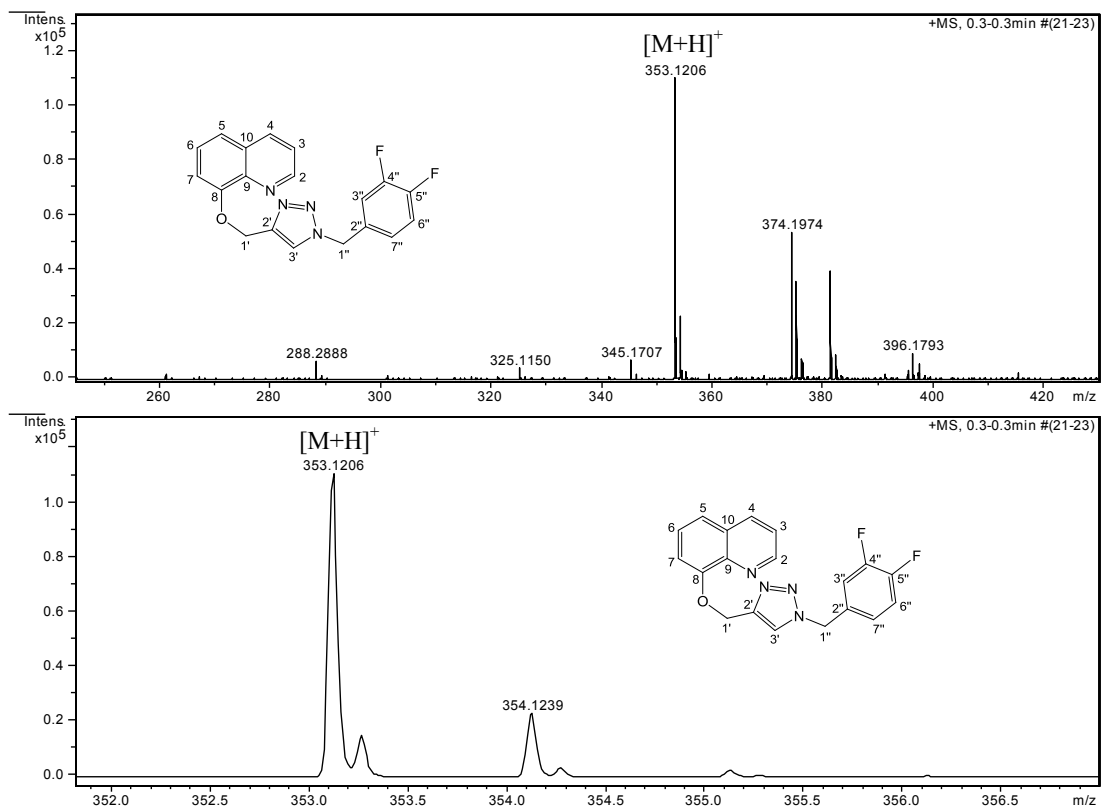
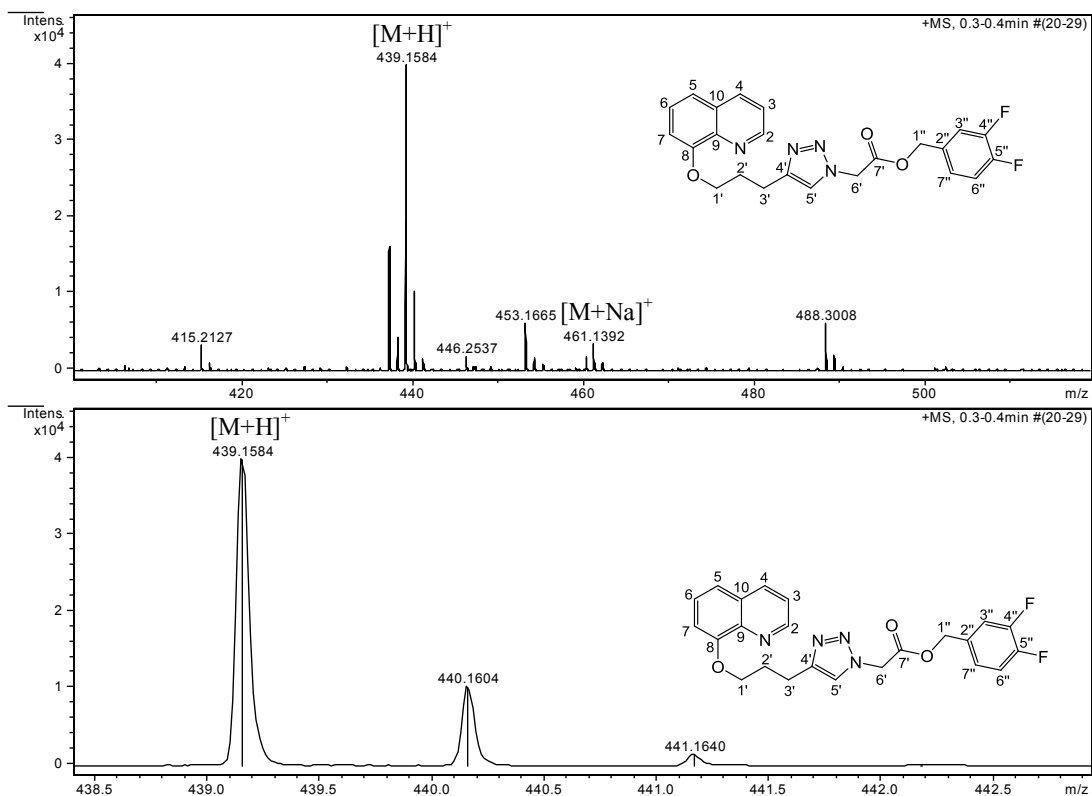
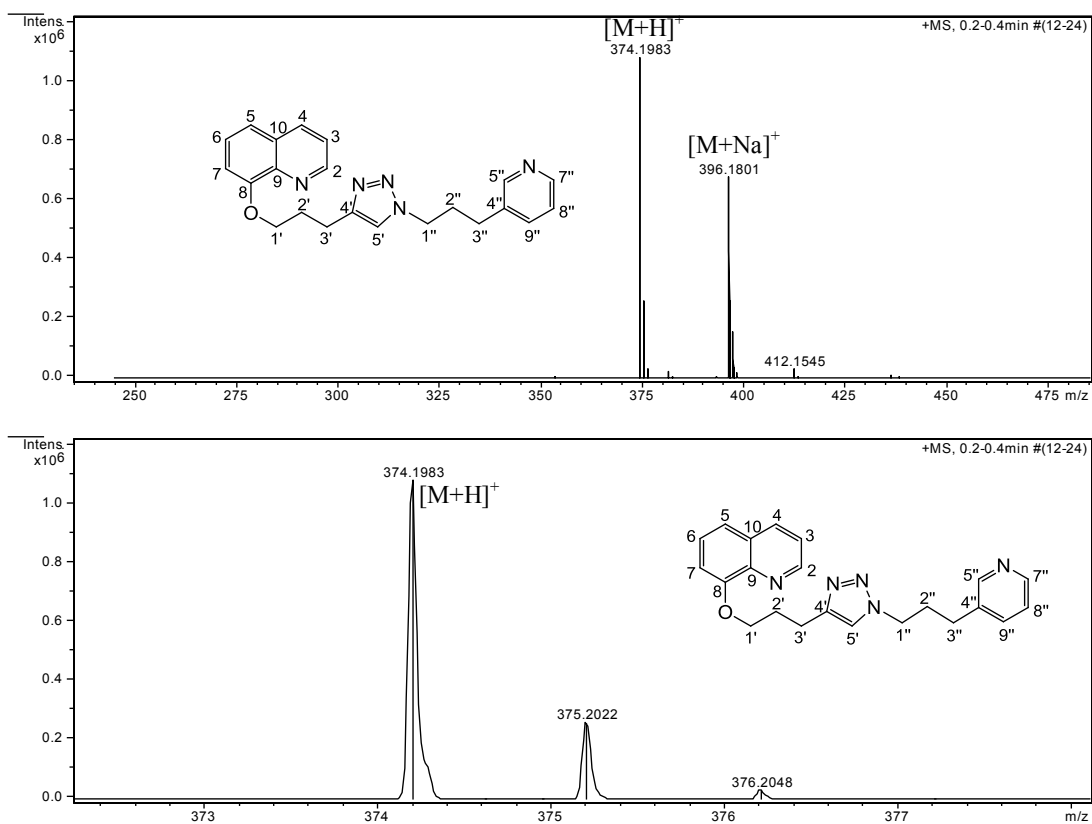
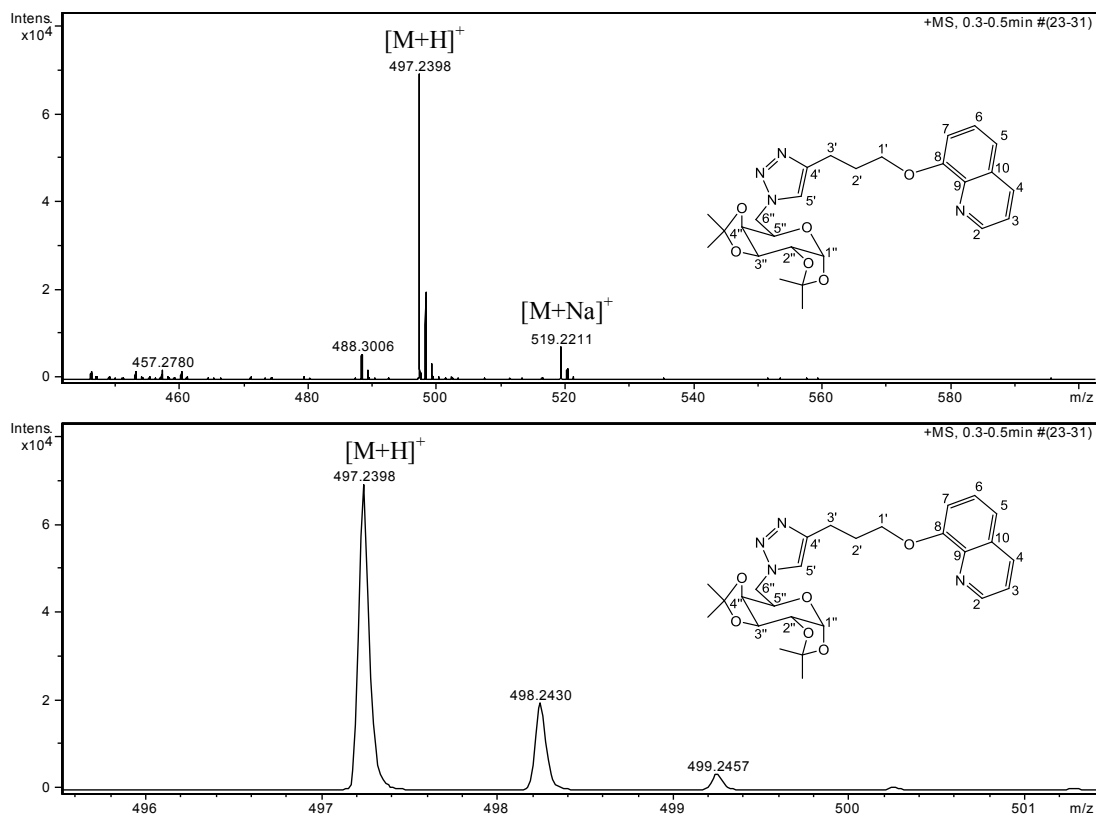
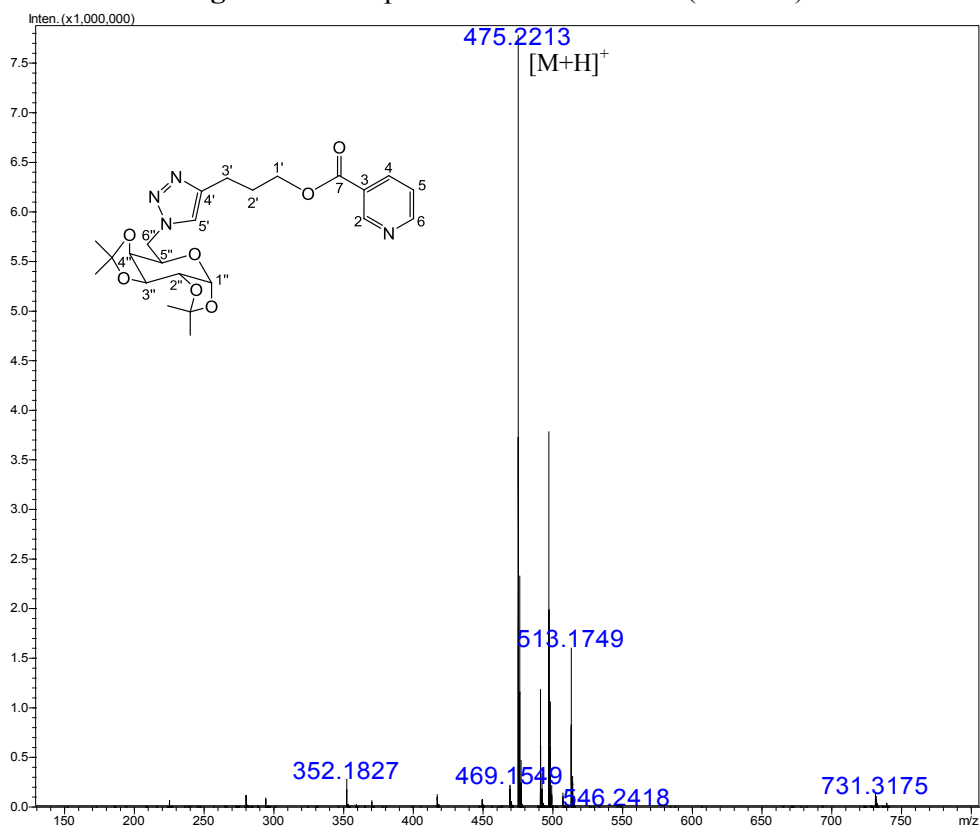
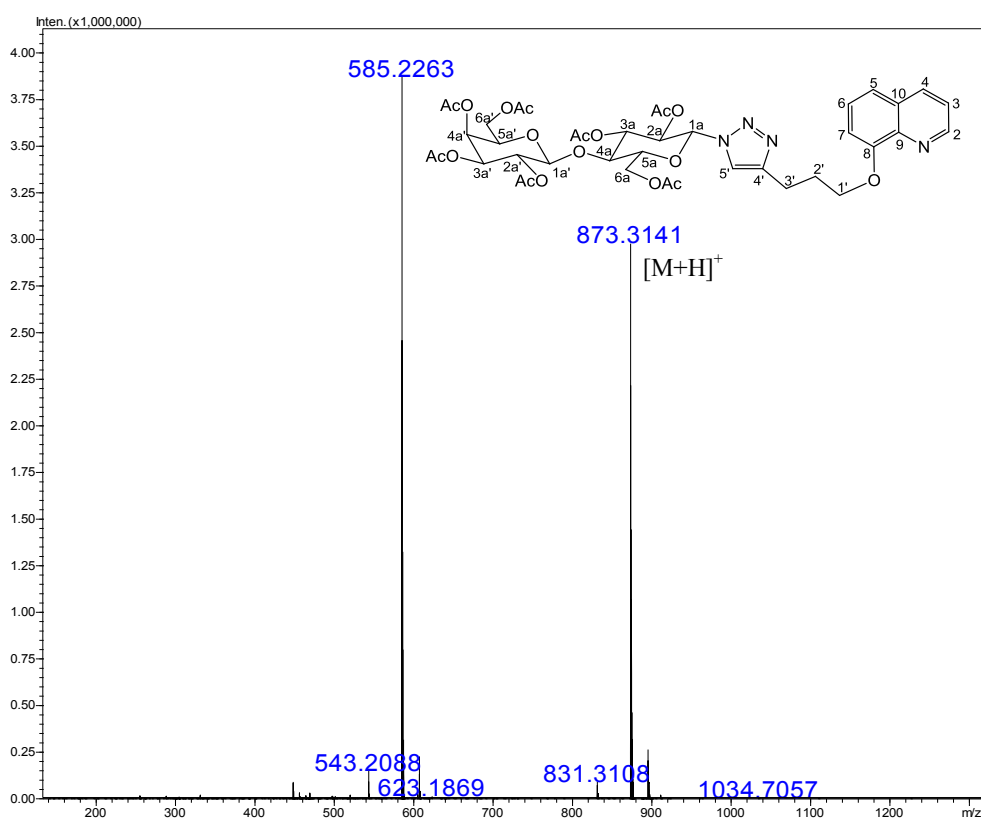
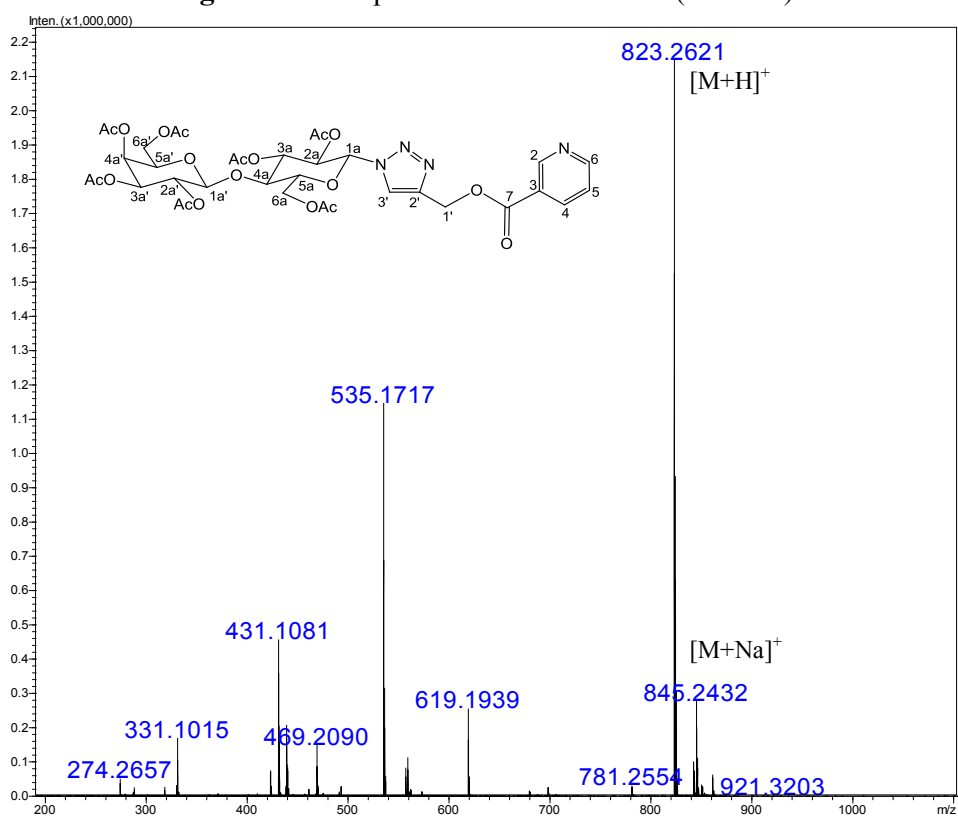


Figura 164 – Espectros de Massas de **23h** (ESI-MS).

Figura 165 – Espectros de Massas de **23i** (ESI-MS).Figura 166 – Espectros de Massas de **24f** (ESI-MS).

Figura 167 – Espectros de Massas de **25f** (ESI-MS).Figura 168 – Espectros de Massas de **26** (ESI-MS).

**Figura 169** – Espectros de Massas de **30** (ESI-MS).**Figura 170** – Espectros de Massas de **32** (ESI-MS).

Figura 171 – Espectros de Massas de **33** (ESI-MS).Figura 172 – Espectros de Massas de **34** (ESI-MS).

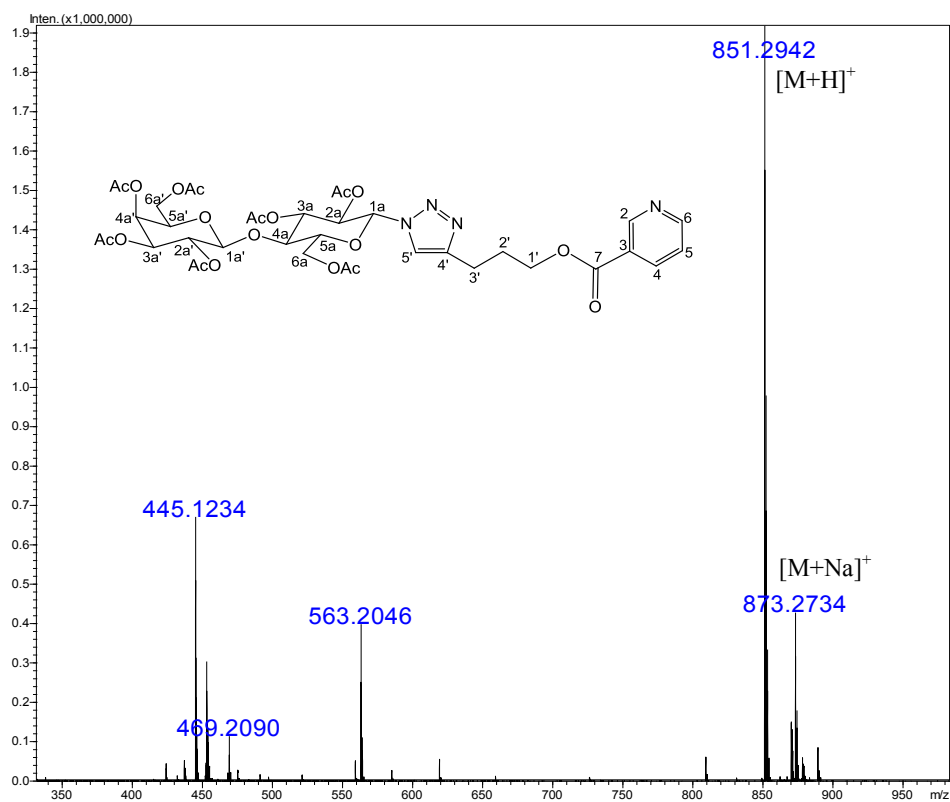


Figura 173 – Espectros de Massas de **35** (ESI-MS).

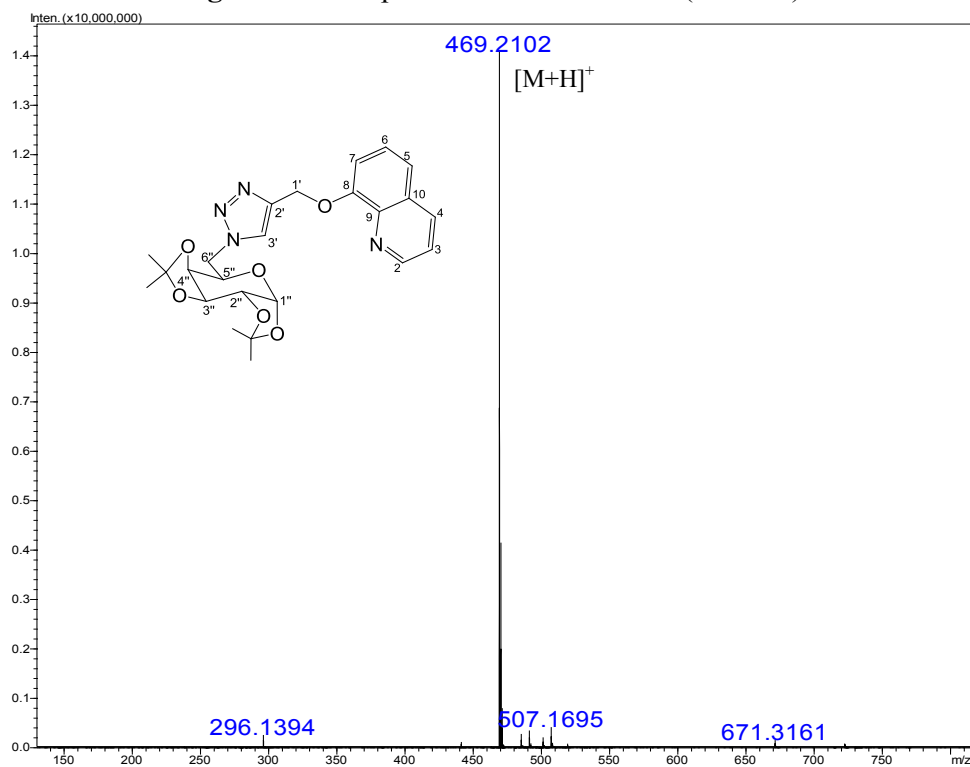


Figura 174 – Espectros de Massas de **36** (ESI-MS).

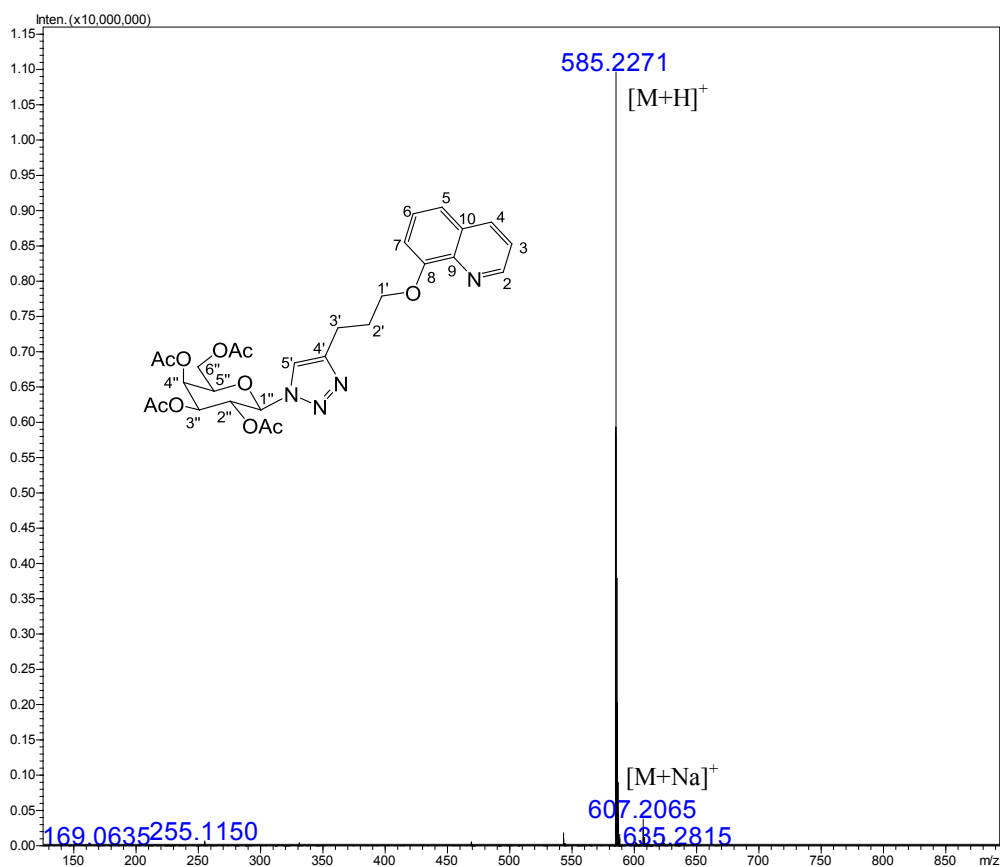


Figura 175 – Espectros de Massas de **37** (ESI-MS).

ANEXO II

Tabelas dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C do Capítulo I

Anexo II

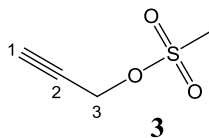


Tabela 1 - Comparação dos dados de RMN de ^1H de **3** com aqueles relatados por JACKSON e colaboradores (1988) (CDCl_3)

Hidrogênio	δ (ppm), M, J (Hz) 3 (200 MHz)	δ (ppm), M, J (Hz) lit. (60 MHz)
H-1	2,72, sl	2,66, t, $J_{1,3} = 3$
H-3	4,83, sl	4,86, d, $J_{3,1} = 3$
CH_3	3,11, s	3,10, s

M=multiplicidade

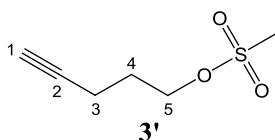


Tabela 2 - Comparação dos dados de RMN de ^1H de **3'** com aqueles relatados por BUNDY e colaboradores (1981) (CDCl_3)

Hidrogênio	δ (ppm), M, J (Hz) 3' (200 MHz)	δ (ppm), M, J (Hz) lit. (60 MHz)
H-1	1,98-2,06, m	2,70-1,70, m
H-3	2,30, dt, $J_{3,4} = 6,8$ e $J_{3,1} = 2,4$	2,70-1,70, m
H-4	1,90, qn, $J_{4,3}$ ou $J_{4,5} = 6,4$	2,70-1,70, m
H-5	4,28, t, $J_{5,4} = 6,4$	4,37, t, $J = 5,5$
CH_3	2,97, s	3,03, s

M=multiplicidade

Tabela 3 - Comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **3'** com aqueles relatados por BUNDY e colaboradores (1981) (CDCl_3)

Carbono	δ (ppm) 3' (50 MHz)	δ (ppm) lit. (15 MHz)
C-1	69,9	69,8
C-2	82,2	82,1
C-3	14,7	14,7
C-4	27,8	27,9
C-5	68,5	68,3
CH_3	37,3	37,3

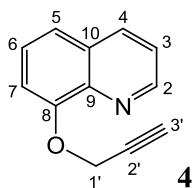


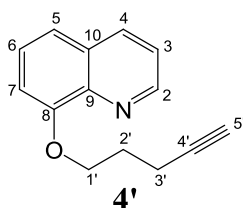
Tabela 4 - Comparação dos dados de RMN de ^1H de **4** com aqueles relatados por HAO e colaboradores (2011) (CDCl_3)

Hidrogênio	δ (ppm), M, J (Hz) 4 (200 MHz)	δ (ppm), M, J (Hz) lit. (300 MHz)
H-2	8,91 - 8,93, m	8,82, d, J = 4,1
H-3	7,36 - 7,46, m	7,26 - 7,37, m
H-4	8,09, dd, $J_{4,3} = 8,2$ e $J_{4,2} = 1,2$	7,97, d, J = 8,3
H-5	7,36 - 7,46, m	7,26 - 7,37, m
H-6	7,36 - 7,46, m	7,26 - 7,37, m
H-7	7,22 - 7,26, m	7,14, d, J = 7,2
H-1'	5,02, s	4,92, s
H-3'	2,53, s	2,44, sl

M=multiplicidade

Tabela 5 - Comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **4** com aqueles relatados por HAO e colaboradores (2011) (CDCl_3)

Carbono	δ (ppm) 4 (50 MHz)	δ (ppm) lit. (75 MHz)
C-2	149,3	149,2
C-3	121,7	121,5
C-4	136,0	135,7
C-5	120,6	120,5
C-6	126,4	126,2
C-7	109,9	109,7
C-8	152,9	152,8
C-9	140,2	141,6
C-10	129,4	129,2
C-1'	56,4	56,3
C-2'	76,6	78,1
C-3'	76,1	76,0

**Tabela 6** - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **4'** (CDCl_3)

Hidrogênio	δ (ppm), M, J (Hz) (200 MHz)
H-2	8,95, dd, $J_{2,3} = 4,2$ e $J_{3,4} = 1,6$
H-3	7,35 - 7,49, m
H-4	8,11, dd, $J_{4,3} = 8,4$ e $J_{4,2} = 1,6$
H-5	7,35 - 7,49, m
H-6	7,35 - 7,49, m
H-7	7,09, dd, $J_{7,6} = 7,2$ e $J_{7,5} = 1,4$
H-1'	4,35, t, $J_{1',2'} = 6,6$
H-2'	2,24, qn, $J_{2',1'} = 6,6$ e $J_{2',3'} = 6,6$
H-3'	2,51, dt, $J_{3',2'} = 6,6$ e $J_{3',5'} = 2,6$
H-5'	1,99, t, $J_{5',3'} = 2,6$

M=multiplicidade

Tabela 7 - Dados de RMN de ^{13}C de **4'** (CDCl_3)

Carbono	δ (ppm) 4 (50 MHz)
C-2	149,3
C-3	121,6
C-4	136,1
C-5	119,7
C-6	126,8
C-7	109,0
C-8	154,7
C-9	140,3
C-10	129,6
C-1'	67,4
C-2'	27,9
C-3'	15,5
C-4'	83,6
C-5'	69,1

Tabela 8 - Comparação dos dados de RMN de ¹H de **5** e **5'** (CDCl₃, 200 MHz) com aqueles relatados para o nicotinato de but-3-inila por SUKSIRIWORAPONG e colaboradores (2010) (DMSO-*d*₆, 200 MHz)

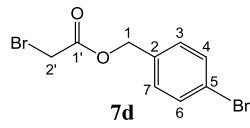
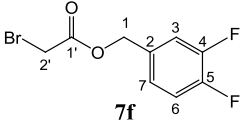
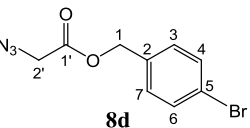
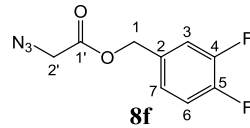
Hidrogênio	δ (ppm), M, <i>J</i> (Hz)	δ (ppm), M, <i>J</i> (Hz)	δ (ppm), M, <i>J</i> (Hz) lit.
H-2	9,18, s	9,18, s	9,08, s
H-4	8,25, d, <i>J</i> _{4,5} = 8,0	8,25, d, <i>J</i> _{4,5} = 8,0	8,28, dt, <i>J</i> _{4,5} = 6,5
H-5	7,34 - 7,38, m	7,34 - 7,38, m	7,57, m
H-6	8,73, d, <i>J</i> = 3,2	8,73, d, <i>J</i> = 3,2	8,80, s
H-1'	4,90, s	4,49, t, <i>J</i> _{1',2'}} = 6,8	4.35, t, <i>J</i> _{1',2'}} = 6,5
H-2'	-	2,00-2,09, m	2.65, m
H-3'	2,54, s	2,40, dt, <i>J</i> _{3',2'}} = 6,8 e <i>J</i> _{3',5'}} = 2,6	-
H-4'	-	-	2.86, t, <i>J</i> _{4',2'}} = 2,6
H-5'	-	2,00-2,09, m	-

M=multiplicidade

Tabela 9 - Comparação dos dados de RMN de ¹³C de **5** e **5'** (CDCl₃, 50 MHz) com aqueles relatados para o nicotinato de but-3-inila por SUKSIRIWORAPONG e colaboradores (2010) (DMSO-*d*₆, 50 MHz)

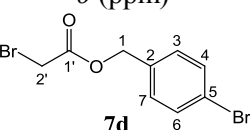
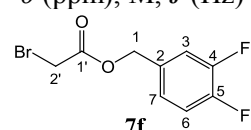
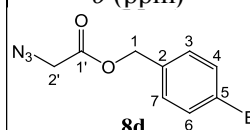
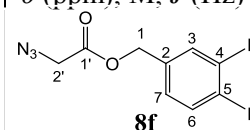
Carbono	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm) lit.
C-2	151,1	150,7	149,9
C-3	125,4	123,6	125,5
C-4	137,2	137,6	136,8
C-5	123,4	123,6	123,9
C-6	153,8	153,2	153,7
C-7	164,5	165,2	164,5
C-1'	52,9	64,2	62,8
C-2'	75,6	27,7	18,3
C-3'	77,2	15,5	80,6
C-4'	-	82,9	72,5
C-5'	-	69,5	-

Tabela 10 - Dados de RMN de ^1H de **7d** e **7f** (CDCl_3 , 200 MHz)

H	δ (ppm), M, J (Hz)	δ (ppm), M, J (Hz)	δ (ppm), M, J (Hz)	δ (ppm), M, J (Hz)
				
H-1	5,14, s	5,14, s	5,16, s	5,17, s
H-3	7,22-7,26, m	7,11-7,27, m	7,22-7,26, m	7,11-7,25, m
H-4	7,47-7,51, m	-	7,48-7,52, m	-
H-6	7,47-7,51, m	7,11-7,27, m	7,48-7,52, m	7,11-7,25, m
H-7	7,22-7,26, m	7,11-7,27, m	7,22-7,26, m	7,11-7,25, m
H-2'	3,86, s	3,88, s	3,90, s	3,92, s

M=multiplicidade

Tabela 11 - Dados de RMN de ^{13}C de **7d** e **7f** (CDCl_3 , 50 MHz)

C	δ (ppm)	δ (ppm), M, J (Hz)	δ (ppm)	δ (ppm), M, J (Hz)
				
C-1	67,2	66,6	66,8	66,2
C-2	134,1	132,2, d, $J_{\text{C-F}} = 4,6$	134,0	132,0-132,2, m
C-3	130,1	117,7, d, $J_{\text{C-F}} = 17,0$	130,4	117,5-117,9, m
C-4	131,9	148,1-153,2, m	132,0	147,7-153,3, m
C-5	122,8	148,10-153,17, m	123,0	147,7-153,3, m
C-6	131,9	117,7, d, $J_{\text{C-F}} = 17,0$	132,0	117,5-117,9, m
C-7	130,1	124,8, d, $J_{\text{C-F}} = 3,5$	130,4	124,8-125,0, m
C-1'	167,1	167,1	168,2	168,2
C-2'	25,8	25,7	50,5	50,4

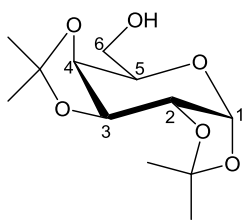


Tabela 12 - Comparação dos dados de RMN de ^1H da 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (**13**) com aqueles relatados por FERREIRA e colaboradores (2010) (CDCl_3)

Hidrogênio	δ (ppm), M, J (Hz) 13 (200 MHz)	δ (ppm), M, J (Hz) lit. (300 MHz)
H-1	5,51, d, $J_{1,2} = 5,0$	5,58, d, $J = 5,1$
H-2	4,21-4,31, m	4,34, dd, $J = 5,1$ e 2,4
H-3	4,57, dd, $J_{2,3} = 2,2$ e $J_{3,4} = 8,0$	4,62, dd, $J = 7,8$ e 2,4
H-4	4,21-4,31, m	4,28, dd, $J = 7,8$ e 1,5
H-5	3,66-3,82, m	3,90-3,81, m
H-6	3,66-3,82, m	3,90-3,81, m
H-6'	3,66-3,82, m	3,90-3,81, m
$\underline{\text{CH}}_3$	1,29; 1,41 e 1,49; s	1,34; 1,35; 1,46 e 1,54; s
$\underline{\text{OH}}$	3,13, sl	-

M=multiplicidade

Tabela 13 - Comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **13** com aqueles relatados por FERREIRA e colaboradores (2010) (CDCl_3)

Carbono	δ (ppm) 13 (50 MHz)	δ (ppm) lit. (75 MHz)
C-1	96,4	96,1
C-2	70,6	70,3
C-3	70,8	70,5
C-4	71,5	71,3
C-5	68,3	68,0
C-6	62,2	61,9
$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$	108,8 e 109,5	108,5 e 109,2
$\underline{\text{CH}}_3$	24,4; 25,0; 26,0 e 26,1	24,1; 24,7; 25,7 e 25,8

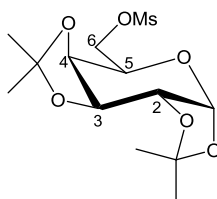


Tabela 14 - Comparação dos dados de RMN de ^1H da 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-6-*O*-metanosulfonil- α -D-galactopiranosose (**14**) com aqueles relatados por FERREIRA e colaboradores para o derivado tosilado de **14** (2010) (CDCl_3)

Hidrogênio	δ (ppm), M, J (Hz) 14 (200 MHz)	δ (ppm), M, J (Hz) lit. (300 MHz)
H-1	5,49, d, $J_{1,2} = 5,0$	5,47, d, $J_{1,2} = 5,1$
H-2	4,31-4,34, m	4,31, dd, $J_{2,3} = 5,1$ e $J_{2,1} = 2,7$
H-3	4,59, dd, $J_{3,4} = 8,2$ e $J_{3,2} = 1,8$	4,60, dd, $J_{3,4} = 7,8$ e $J_{3,2} = 2,7$
H-4	4,31-4,34, m	4,24-4,19, m
H-5	4,31-4,34, m	4,24-4,19, m
H-6	4,18-4,22, m	4,04-4,13, m
H-6'	4,04-4,09, m	4,04-4,13, m
$\underline{\text{CH}}_3$	1,29; 1,40 e 1,49; s	1,30; 1,33; 1,36 e 1,52; s
$\underline{\text{CH}}_3\text{SO}_3$	3,04, s	-

M=multiplicidade

Tabela 15 - Comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **14** com aqueles relatados por FERREIRA e colaboradores para o derivado tosilado de **14** (2010) (CDCl_3)

Carbono	δ (ppm) 14 (50 MHz)	δ (ppm) lit. (75 MHz)
C-1	96,3	96,0
C-2	70,7 ou 70,4	70,2; 70,3 ou 70,4
C-3	70,7 ou 70,4	70,2; 70,3 ou 70,4
C-4	70,7 ou 70,4	70,2; 70,3 ou 70,4
C-5	66,4	68,1
C-6	69,2	65,8
$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$	109,1 e 109,9	108,8 e 109,4
$\underline{\text{CH}}_3$	24,5; 25,0 e 26,0	24,2; 24,8; 25,7 e 25,8
$\underline{\text{CH}}_3\text{SO}_3$	38,0	-

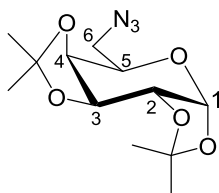


Tabela 16 - Comparação dos dados de RMN de ^1H da 6-azido-6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (**15**) com aqueles relatados por FERREIRA e colaboradores (2010) (CDCl_3)

Hidrogênio	δ (ppm), M, J (Hz) 15 (200 MHz)	δ (ppm), M, J (Hz) lit. (300 MHz)
H-1	5,55, d, $J_{1,2} = 5,0$	5,55, d, $J = 5,1$
H-2	4,34, dd, $J_{2,3} = 2,4$ e $J_{2,1} = 5,0$	4,35, dd, $J = 2,4$ e $5,1$
H-3	4,63, dd, $J_{2,3} = 2,4$ e $J_{3,4} = 7,8$	4,65, dd, $J = 2,4$ e $7,8$
H-4	4,20, dd, $J_{4,3} = 7,8$ e $J_{4,5} = 1,8$	4,21, dd, $J = 7,8$ e $2,1$
H-5	3,88-3,95, m	3,93, ddd, $J = 1,8; 5,4$ e $7,8$
H-6	3,51, dd, $J_{6,5} = 7,8$ e $J_{6,6'} = 12,7$	3,53, dd, $J = 7,8$ e $12,6$
H-6'	3,36, dd, $J_{6',5} = 5,4$ e $J_{6,6'} = 12,7$	3,38, dd, $J = 5,4$ e $12,9$
CH_3	1,34; 1,46 e 1,55; s	1,34; 1,35; 1,46 e 1,55; s

M=multiplicidade

Tabela 17 - Comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **15** com aqueles relatados por FERREIRA e colaboradores (2010) (CDCl_3)

Carbono	δ (ppm) 15 (50 MHz)	δ (ppm) lit. (75 MHz)
C-1	96,5	96,2
C-2	70,5 ou 70,9 ou 71,3	70,3; 70,7 ou 71,00
C-3	70,5 ou 70,9 ou 71,3	70,3; 70,7 ou 71,00
C-4	70,5 ou 70,9 ou 71,3	70,3; 70,7 ou 71,00
C-5	67,2	66,9
C-6	50,8	50,5
$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	109,0 e 109,8	108,7 e 109,5
CH_3	24,6; 25,0; 26,1 e 26,2	24,3; 24,8; 25,8 e 25,9

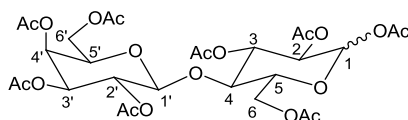


Tabela 18 - Comparação dos dados de RMN de ^1H da lactose per-*O*-acetilada (**17**) com aqueles descritos por GENG e colaboradores (2007) (CDCl_3)

Hidrogênio	δ (ppm), M, <i>J</i> (Hz) 17 (200 MHz)	δ (ppm), M, <i>J</i> (Hz) lit. (400 MHz)
COCH_3	1,97; 2,02; 2,06; 2,13; 2,17; 2,19 e 2,23	1,88; 1,89; 1,94; 1,96; 1,97; 1,98; 2,01 e 2,11
CH	3,79-4,16, m	3,71-3,79, m
CH	3,79-4,16, m	3,81-3,89, m
CH	3,79-4,16, m	3,91-4,06, m
CH	3,79-4,16, m	4,33, s
CH_2	3,79-4,16, m	4,34-4,40, m
CH_2	4,43-4,53, m	4,41-4,51, m
CH	4,94-5,17, m	4,85-4,92, m
CH	4,94-5,17, m	4,86-4,99, m
CH	4,94-5,17, m	4,99-5,15, m
CH	5,35-5,37, m	5,25, t, <i>J</i> = 9,0
CH	5,46, t, <i>J</i> = 9,6	5,39, t, <i>J</i> = 9,3
H-1 β	5,68, d, <i>J</i> _{1,2} = 8,2	5,61, d, <i>J</i> _{1,2} = 8,0
H-1 α	6,25, d, <i>J</i> _{1,2} = 3,6	6,18, d, <i>J</i> _{1,2} = 3,8

M=multiplicidade

Tabela 19 - Comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **17** com aqueles descritos por GENG e colaboradores (2007) (CDCl_3)

Carbono	δ (ppm) 17 (50 MHz)	δ (ppm) lit. (100 MHz)
COCH_3	20,5; 20,7; 20,8; 20,9 e 22,2	20,6; 20,7; 21,8; 20,8; 20,8; 20,9; 21,0 e 21,1
CH_2OAc	60,9	60,9
CH_2OAc	61,5	60,6
CH	66,7	66,7
CH	69,2	69,2
CH	69,5	69,7
CH	69,6	70,0
CH	70,7	70,1
CH	70,7	70,2
CH	71,0	70,7
CH	75,6	75,2
C-1	89,0	91,6
C-1'	101,2	101,3
COCH_3	170,4; 170,2; 170,1; 170,0; 169,7; 169,2 e 169,0.	169,0; 169,2; 169,7; 169,7; 169,8; 169,8; 169,9 e 169,9.

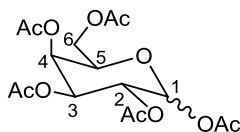
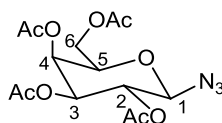


Tabela 20 - Comparação dos dados de RMN de ^1H da D-galactose per-*O*-acetilada (**20**) com aqueles descritos por de ANDRADE (2008) (CDCl_3)

Hidrogênio	δ (ppm), M, <i>J</i> (Hz) 25 (200 MHz)	δ (ppm), M, <i>J</i> (Hz) lit. (400 MHz)
COCH_3	2,12-1,95	2,17-2,01
H-6a, H-6b	4,09-4,00, m	4,10, dd, $J_{5,6} = 6,8$, $J_{6a,6b} = 10,6$
H-5	4,25-4,17, m	4,35, ddd, $J_{4,5} = 1,3$, $J_{5,6} = 6,6$ e $7,8$
H-2, H-3	5,13-4,99, m	5,34, t, $J_{2,3} = 1,7$
H-4	5,41-5,36, m	5,51, dd, $J_{3,4} = 2,5$, $J_{4,5} = 1,3$
H-1 β	5,66, d, $J_{1,2} = 7,8$	-
H-1 α	6,26, d, $J_{1,2} = 3,4$	6,38, d, $J_{1,2} = 1,7$

M=multiplicidade

Tabela 21 - Comparação dos dados de RMN de ^1H de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-azido-1-desoxi- β -D-galactopiranosose (**22**) com aqueles descritos por de SALUNKE *et al.* (2011) (CDCl_3)



Hidrogênio	δ (ppm), M, <i>J</i> (Hz) 22 (200 MHz)	δ (ppm), M, <i>J</i> (Hz) lit. (400 MHz)
COCH_3	2,18-1,99	2,16-1,98
H	4,07-4,04, m	4,00, td, $J = 6,8$ e $0,6$
H	4,19-4,16, m	4,18-4,14, m
H-1	4,62, d, $J = 8,4$	4,59, d, $J = 8,8$
H	5,22-5,03, m	5,02, dd, $J = 10,4$ e $3,6$
H	5,22-5,03, m	5,15, dd, $J = 10,0$ e $8,8$
H	5,43, sl	5,41, d, $J_{1,2} = 2,4$

M=multiplicidade

Tabela 22 - Comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **22** com aqueles descritos por SALUNKE *et al.* (2011) (CDCl_3)

Carbono	δ (ppm) 22 (50 MHz)	δ (ppm) lit. (100 MHz)
COCH_3	20,6; 20,8	20,3; 20,4; 20,5
CH_2OAc	61,3	61,2
CH	67,0	66,8
CH	68,1	67,9
CH	70,8	70,6
CH	72,9	72,7
CH	88,3	88,1
COCH_3	169,5; 170,1; 170,2; 170,5	169,2; 169,9; 170,0; 170,3

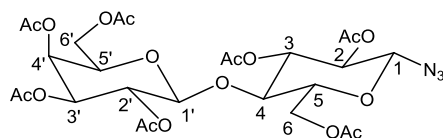


Tabela 23 - Comparação dos dados de RMN de ^1H da β -azido-D-lactose heptaacetato ou 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)-1-azido-1-desoxi-2,3,6-tri-*O*-acetil- β -D-glicopiranosose (**19**) com aqueles descritos por GENG e colaboradores (2007) (CDCl_3)

Hidrogênio	δ (ppm), M, <i>J</i> (Hz) 19 (200 MHz)	δ (ppm), M, <i>J</i> (Hz) lit. (400 MHz)
COCH_3	1,96; 2,05; 2,14 e 2,15	1,88; 1,89; 1,94; 1,96; 1,97; 1,98; 2,01; 2,11
CH	3,79-4,10, m	3,71-3,79, m
CH	3,79-4,10, m	3,81-3,89, m
CH	3,79-4,10, m	3,91-4,06, m
CH	3,79-4,10, m	4,33, s
CH_2	4,11-4,13, m	4,34-4,40, m
CH_2	4,49-4,57, m	4,41-4,51, m
CH	4,67-4,71, m	4,85-4,92, m
CH	4,82-5,27, m	4,86-4,99, m
CH	4,49-4,57, m	4,99-5,15, m
CH	4,49-4,57, m	5,25, t, <i>J</i> = 9,0
CH	5,35, sl	5,39, t, <i>J</i> = 9,3
CH	5,35, sl	5,38, d, <i>J</i> = 2,8

M=multiplicidade

Tabela 24 - Comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **19** com aqueles descritos por GENG e colaboradores (2007) (CDCl_3)

Carbono	δ (ppm) 19 (50 MHz)	δ (ppm) lit. (100 MHz)
COCH_3	20,5; 20,6 e 20,9	20,6; 20,7; 21,8; 20,8; 20,8; 20,9; 21,0 e 21,1
CH_2OAc	60,2	60,6
CH_2OAc	60,8	60,9
CH	66,6	66,7
CH	69,0	69,2
CH	70,6	69,7
CH	70,9	70,0
CH	70,9	70,1
CH	72,4	70,2
CH	74,7	70,7
CH	75,7	75,2
CHN_3	87,5	87,8
C-1'	100,9	101,2
COCH_3	169,0; 169,4; 169,5; 169,9; 170,0; 170,2 e 171,0.	169,3; 169,4; 169,4; 169,7; 169,9; 170,0; 170,2 e 170,5.

Tabela 25 - Dados de RMN de ¹H de 23a, 23b, 23c, 23d e 23e (CDCl₃, 200 MHz)

Hidrogênio	δ (ppm), M, J (Hz)				
	23a	23b	23c (400 MHz)	23d (400 MHz)	23e
H-2	8,91-8,93, m	8,86, sl	8,91, sl	8,92, sl	8,85, sl, H-2
H-3	7,37-7,48, m	7,30-7,35, m	7,36-7,44, m	7,29-7,44, m	7,27-7,39, m
H-4	8,15, dd, J = 8,2 e 1,4	8,06, sl	8,13, sl	8,14, d, J = 8,0	8,03, d, J = 8,2
H-5	7,37-7,48, m	7,30-7,35, m	7,36-7,44, m	7,29-7,44, m	7,27-7,39, m
H-6	7,37-7,48, m	7,30-7,35, m	7,36-7,44, m	7,29-7,44, m	7,27-7,39, m
H-7	7,04, dd, J = 7,0 e 2,2	6,89-6,98, m	7,03-7,05, m	7,03-7,08, m	6,95-6,98, m
H-1'	4,28, t, J = 7,4	4,23, sl	4,28, sl	4,28, t, J = 6,8	4,22, t, J = 6,8
H-2'	2,32-2,42, m	2,34, sl	2,39, sl	2,38, qn, J = 6,8	2,33, qn, J = 6,8
H-3'	3,01, t, J = 7,4	2,95, sl	3,01, t, J = 6,8	3,01, t, J = 6,8	2,95, t, J = 6,8
H-5'	7,37-7,48, m	7,30-7,35, m	7,36-7,44, m	7,29-7,44, m	7,27-7,39, m
H-1''	5,40, s	5,36, s	5,42, s	5,41, s	5,39, s
H-3''	6,94, d _{ap} , J = 8,3	7,10-7,16, m	7,12-7,14, m	7,03-7,08, m	7,07-7,19, m
H-4''	7,65, d _{ap} , J = 8,3	6,89-6,98, m	7,27-7,29, m	7,29-7,44, m	7,07-7,19, m
H-6''	7,65, d _{ap} , J = 8,3	6,89-6,98, m	7,27-7,29, m	7,29-7,44, m	7,07-7,19, m
H-7''	6,94, d _{ap} , J = 8,3	7,10-7,16, m	7,12-7,14, m	7,03-7,08, m	7,07-7,19, m

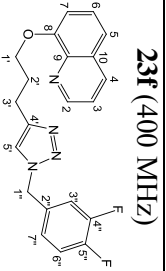
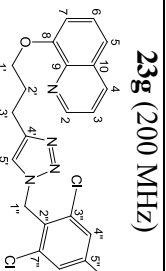
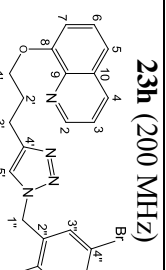
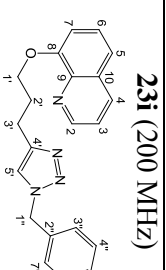
M=multiplicidade

Tabela 26- Dados de RMN de ¹³C de **23a**, **23b**, **23c**, **23d** e **23e** (CDCl₃, 50 MHz)

Carbono	δ (ppm), M, J (Hz)				
	23a	23b	23c	23d (100 MHz)	23e
C-2	149,2	149,1	149,2	149,1	149,1
C-3	121,5	121,2	121,4 ou 121,7	121,4 ou 121,7	121,4 ou 121,5
C-4	136,4	135,9	136,1	136,4	136,0
C-5	119,8	119,7	119,8	119,7	119,6
C-6	127,0	126,7	126,9	127,0	126,7
C-7	109,1	108,8	109,0	109,1	108,8
C-8	154,6	154,6	154,7	154,6	154,5
C-9	140,1	140,3	140,4	140,0	140,2
C-10	129,8	129,7	129,6	129,6	129,3
C-1'	68,1	67,7	68,0	68,1	67,9
C-2'	28,6	28,4	28,5	28,5	28,4
C-3'	22,5	22,3	22,5	22,4	22,3
C-4'	148,0	147,7	148,0	148,0	147,9
C-5'	121,5	121,2	121,4 ou 121,7	121,4 ou 121,7	121,4 ou 121,5
C-1''	53,5	53,1	53,3	53,3	53,0
C-2''	134,7	130,8, d, J_{CF} = 2,8 Hz	134,7	134,1	133,7
C-3''	129,8	129,7, d, J_{CF} = 8,2 Hz	129,3 ou 129,6	129,6	129,3
C-4''	138,3	115,9, d, J_{CF} = 21,6 Hz	129,3 ou 129,6	132,3	121,4 ou 121,5
C-5''	94,5	162,6, d, J_{CF} = 246,3 Hz	133,5	122,8	149,1
C-6''	138,3	115,9, d, J_{CF} = 21,6 Hz	129,3 ou 129,6	132,3	121,4 ou 121,5
C-7''	129,8	129,7, d, J_{CF} = 8,2 Hz	129,3 ou 129,6	129,6	129,3
OCF ₃	-	-	-	-	120,3, q, J_{CF} = 255,7

M=multiplicidade

Tabela 27 - Dados de RMN de ¹H de **23f**, **28g**, **23h**, **23i** (CDCl₃)

Hidrogênio	δ (ppm), M, J (Hz)			
	23f (400 MHz)	23g (200 MHz)	23h (200 MHz)	23i (200 MHz)
H-2	 8,93, sl	 8,85, sl	 8,93, sl	 8,90, sl
H-3	7,37-7,45, m	7,25-7,34, m	7,36-7,49, m	7,28-7,43, m
H-4	8,14, d, J = 8,4	8,04, d, J = 8,0	8,14, d, J = 8,2	8,09, d, J = 8,0
H-5	7,37-7,45, m	7,25-7,34, m	7,36-7,49, m	7,28-7,43, m
H-6	7,37-7,45, m	7,25-7,34, m	7,36-7,49, m	7,28-7,43, m
H-7	6,93-6,95, m	6,93-6,96, m	7,04-7,07, m	6,99-7,04, m
H-1'	4,29, t, J = 7,2	4,18, t, J = 6,4	4,30, t, J = 6,8	4,26, t, J = 6,4
H-2'	2,40, qn, J = 7,2	2,28-2,35, m	2,42, qn, J = 6,8	2,34-2,40, m
H-3'	3,02, t, J = 7,2	2,93, t, J = 6,4	3,05, t, J = 6,8	2,98, t, J = 6,4
H-5'	7,37-7,45, m	7,25-7,34, m	7,36-7,49, m	7,28-7,43, m
H-1''	5,41, s	5,63, s	5,55, s	5,43, s
H-3''	7,02-7,11, m	-	7,49, s	7,16-7,24, m
H-4''	-	7,25-7,34, m	-	7,28-7,43, m
H-5''	-	-	7,20-7,29, m	7,28-7,43, m
H-6''	7,02-7,11, m	7,25-7,34, m	7,20-7,29, m	7,28-7,43, m
H-7''	7,02-7,11, m	-	-	7,16-7,24, m

M=multiplicidade

Tabela 28 - Dados de RMN de ¹³C de **23f**, **23g**, **23h**, **23i** (CDCl₃, 50 MHz)

Carbônio	δ (ppm), M, J (Hz)			
	23f	23g	23h	23i
C-2	148,7	149,1	149,1	148,8
C-3	121,3	121,4	121,2 ou 121,7	121,2
C-4	135,7	135,9	136,3	136,0
C-5	119,3	119,5	119,7	119,5
C-6	126,5	126,6	127,0	126,7
C-7	108,6	108,7	109,1	108,8
C-8	154,2	154,5	154,6	154,4
C-9	139,8	140,1	140,1	139,9
C-10	129,1	128,8 ou 129,3	129,6	128,4 ou 128,8
C-1'	67,5	67,6	68,0	67,8
C-2'	28,2	28,2	28,5	28,3
C-3'	22,0	22,0	22,5	22,2
C-4'	147,5	147,0	147,9	147,5
C-5'	121,3	121,4	121,2 ou 121,7	121,2
C-1''	52,3	48,2	50,8	53,7
C-2''	131,4-131,6, m	135,9	134,8	134,8
C-3''	116,6, d, $J_{CF} = 17,8$	137,0	132,8	127,7
C-4''	147,4-152,5, m	128,6	121,9	128,4 ou 128,8
C-5''	147,4-152,5, m	128,8 ou 129,3	131,3	126,7
C-6''	117,5, d, $J_{CF} = 17,4$	128,6	132,8	128,4 ou 128,8
C-7''	123,8, dd, $J_{CF} = 6,2$ e 3,6	137,0	132,2	127,7

M=multiplicidade

Tabela 29 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **25d** e **25f** (CDCl_3)

Hidrogênio	δ (ppm), M, J (Hz)		Carbono	δ (ppm), M, J (Hz)	
	25d (200Hz)	25f (200Hz)		25d (50 Hz)	25f (50 Hz)
H-2	8,90, sl	8,91, sl	C-2	149,0	149,1
H-3	7,37-7,45, m	7,39-7,61, m	C-3	121,5	121,6
H-4	8,07-8,11, m	8,09-8,13, m	C-4	136,0	136,1
H-5	7,37-7,45, m	7,39-7,61, m	C-5	119,6	119,6
H-6	7,37-7,45, m	7,39-7,61, m	C-6	126,7	126,8
H-7	7,01-7,05, m	7,03-7,16, m	C-7	108,9	109,0
H-1'	4,25-4,31, m	4,30, t, J = 6,8	C-8	154,5	154,6
H-2'	2,36-2,42, m	2,37-2,44, m	C-9	140,1	140,2
H-3'	2,98-3,05, m	3,02, t, J = 6,8	C-10	129,4	129,5
H-5'	7,59, s	7,61, s	C-1'	67,9	68,0
H-6'	5,09, s	5,09, s	C-2'	28,4	28,4
H-1''	5,15, s	5,17, s	C-3'	22,3	22,4
H-3''	7,12-7,16, m	7,03-7,16, m	C-4'	147,6	147,8
H-4''	7,37-7,45, m	-	C-5'	122,7	122,8
H-6''	7,37-7,45, m	7,03-7,16, m	C-6'	50,6	50,7
H-7''	7,12-7,16, m	7,03-7,16, m	C-7'	166,2	166,3
			C-1''	66,9	66,4
			C-2''	133,6	131,5-131,7, m
			C-3''	130,0	117,6, d, $J_{\text{C-F}} = 17,4$
			C-4''	131,7	147,6-152,9, m
			C-5''	122,7	147,6-152,9, m
			C-6''	131,7	117,6, d, $J_{\text{C-F}} = 17,4$
			C-7''	130,0	124,8, dd, $J_{\text{C-F}} = 6,0$ e 3,9

M = multiplicidade

Tabela 30 - Dados do RMN de ^1H e de ^{13}C de **26** (CDCl_3)

Hidrogênio	δ (ppm), M, J (Hz)	Carbono	δ (ppm), J (Hz)
	26 (200 Hz)		26 (50 Hz)
H-2	8,95, sl	C-2	149,7
H-3	7,26-7,51, m	C-3	121,4
H-4	8,12-8,16, m	C-4	136,0 ou 136,1
H-5	7,26-7,51, m	C-5	119,7
H-6	7,26-7,51, m	C-6	126,9
H-7	7,07, dd, J = 7,2 e 1,8	C-7	109,0
H-1'	4,32, t, J = 7,0	C-8	154,6
H-2'	2,19, qn, J = 7,0	C-9	140,2
H-3'	2,69, t, J = 7,0	C-10	129,6
H-5'	7,26-7,51, m	C-1'	68,0
H-1''	4,32, t, J = 7,0	C-2'	28,6
H-2''	2,42, qn, J = 7,0	C-3'	22,4
H-3''	3,04, t, J = 7,0	C-4'	147,5
H-5''	8,56, sl, H-5''	C-5'	121,4
H-7''	8,56, sl, H-5''	C-1''	49,2
H-8''	7,26-7,51, m	C-2''	29,8
H-9''	7,26-7,51, m	C-3''	31,4
		C-4''	136,0 ou 136,1
		C-5''	149,7
		C-7''	147,5
		C-8''	126,9
		C-9''	136,0 ou 136,1

M=multiplicidade

Tabela 31 - Dados do RMN de ¹H de **30**, **43**, **33** e **42** (CDCl₃, 200 MHz)

Hidrogênio	δ (ppm), M, J (Hz)			
	30	38	33	37
H-2	8,95, dd, <i>J</i> = 8,2 e 1,6	8,81, sl	8,94-8,96, m	8,97-8,95, m
H-3	7,38-7,44, m	7,46-7,50, m	7,41-7,45, m	7,46-7,40, m
H-4	8,12, dd, <i>J</i> = 4,2 e 1,6	8,29, d, <i>J</i> = 7,4	8,14, d, <i>J</i> = 8,2	8,13, d, <i>J</i> = 7,0
H-5	7,38-7,44, m	7,46-7,50, m	7,41-7,45, m	7,46-7,40, m
H-6	7,38-7,44, m	7,46-7,50, m	7,41-7,45, m	7,46-7,40, m
H-7	7,07, dd, <i>J</i> = 7,2 e 1,6	7,16-7,18, m	7,08, d, <i>J</i> = 7,0	7,09, d, <i>J</i> = 7,0
H-1'	4,27-4,36, m	4,26, sl	4,29, t, <i>J</i> = 6,8	4,31-4,13, m
H-2'	2,39-2,46, m	2,30, sl	2,38-2,45, m	2,48-2,41, m
H-3'	3,02, t, <i>J</i> = 7,2	2,98, sl	3,03, t, <i>J</i> = 6,8	3,04, t, <i>J</i> = 7,2
H-5'	7,57, s	7,85, sl	7,60, s	7,72, s
H-1''	5,49, d, <i>J</i> = 4,8	4,90, sl [#]	-	5,85, d, <i>J</i> = 9,2
H-2''	4,27-4,36, m	3,32-4,59*, m	-	5,55, sl ou 5,30-5,23, m
H-3''	4,55-4,64, m	3,32-4,59*, m	-	5,55, sl ou 5,30-5,23, m
H-4''	4,15-4,18, m	3,32-4,59*, m	-	5,55, sl ou 5,30-5,23, m
H-5''	4,15-4,18, m	3,32-4,59*, m	-	4,31-4,13, m
H-6''a	4,45, d, <i>J</i> = 8,0	3,32-4,59*, m	-	4,31-4,13, m
H-6''b	4,55-4,64, m	3,32-4,59*, m	-	4,31-4,13, m
CH ₃	1,28, 1,34, 1,37 e 1,49, s	-	-	-
H-lactose	-	-	3,93-5,83, m	-
COCH ₃	-	-	1,85; 1,97; 2,07; 2,10 e 2,17	2,22; 2,04; 2,01 e 1,88

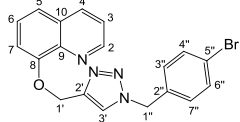
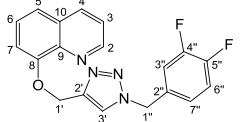
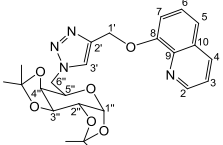
M=multiplicidade; [#] Sobreposto ao sinal da água.

* Região de impurezas, podendo haver também sinais referentes a hidrogênios de grupos hidroxila.

Tabela 32 - Dados do RMN de ^{13}C de **30**, **43**, **38** e **42** (CDCl_3 , 50 MHz)

Carbono	δ (ppm), M , J (Hz)			
	30	38	33	37
C-2	149,4	149,3	149,4	149,4
C-3	121,6	121,6	121,6	121,6
C-4	136,0	136,0	136,1	136,0
C-5	119,6	120,1	119,7	119,7
C-6	126,8	126,8	126,8	126,8
C-7	109,0	109,0, 109,9 ou 110,1	109,0	108,9
C-8	154,8	153,9	154,7	154,7
C-9	140,5	140,4	140,3	140,4
C-10	129,6	129,5	129,5	129,6
C-1'	68,1	62,9	67,9	67,9
C-2'	28,7	143,8	28,4	28,4
C-3'	22,5	124,7	22,4	22,3
C-4'	147,0	-	148,0	148,0
C-5'	122,5	-	121,6	121,6
C-1''	96,3	96,2	-	86,2
C-2''	70,4, 70,8 ou 71,2	71,0: 70,7 ou 70,3	-	-
C-3''	70,4, 70,8 ou 71,2	71,0: 70,7 ou 70,3	-	-
C-4''	70,4, 70,8 ou 71,2	71,0: 70,7 ou 70,3	-	-
C-5''	67,4	67,0	-	-
C-6''	50,4	50,5	-	61,3
$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$	24,5, 25,0, 26,0 e 26,1	-	-	-
$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$	109,1 e 109,9	-	-	-
C-1a / C-	-	-	85,5 / 101,2	-
C-6a / C-	-	-	68,7-72,7 / 60,9 ou 61,9	-
C-lactose	-	-	60,9 ou 61,9	-
COCH_3	-	-	20,3; 20,6; 20,7 e 20,9	20,7; 20,6 e 20,3
$\underline{\text{COCH}}_3$	-	-	169,19; 169,61; 170,16; 170,22; 170,35 e 170,46	170,43; 170,11; 169,92 e 169,09

Tabela 33 - Dados do RMN de ^1H de **24d**, **24f** e **36** (CDCl_3 , 200 MHz)

Hidrogênio	δ (ppm), M, J (Hz)		
	24d 	24f 	36 
H-2	8,90, sl	8,89, sl	8,89, sl
H-3	7,41-7,46, m	7,43, sl	7,39-7,27, m
H-4	8,17, sl	8,13-8,15, m	8,06, dd, $J = 8,4$ e $1,6$
H-5	7,41-7,46, m	7,43, sl	7,39-7,27, m
H-6	7,41-7,46, m	7,43, sl	7,39-7,27, m
H-7	7,28-7,34, m	6,96-6,98, m	7,39-7,27, m
H-1'	5,56, sl	5,53, s	5,53, sl
H-3'	7,76, sl	7,80, s	7,86, s
H-1''	5,43, s	5,43, s	5,42, d, $J = 4,8$
H-2''	-	-	4,58-4,10, m
H-3''	7,09-7,11, m	7,03-7,11, m	4,58-4,10, m
H-4''	7,41-7,46, m	-	4,58-4,10, m
H-5''	-	-	4,58-4,10, m
H-6''	7,41-7,46, m	7,03-7,11, m	4,58-4,10, m
H-7''	7,09-7,11, m	7,03-7,11, m	-
$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	-	-	1,41; 1,30; 1,25 e 1,21, s

M=multiplicidade

Tabela 34 - Dados do RMN de ^{13}C de **24d**, **24f** e **36** (CDCl_3 , 50 MHz)

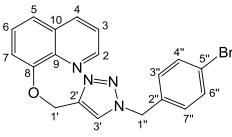
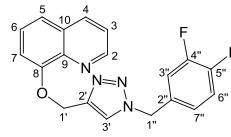
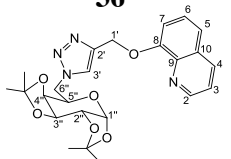
Carbono	δ (ppm), M, J (Hz)		
	24d 	24f 	36 
C-2	149,3	149,3	149,3
C-3	122,9	121,8	121,6
C-4	135,9	136,1	136,0
C-5	120,4	120,5	120,1
C-6	126,7	126,8	126,8
C-7	109,9	110,0	109,0, 109,9 ou 110,1
C-8	153,8	153,8	153,9
C-9	140,4	140,1	140,4
C-10	129,7	129,5	129,5
C-1'	62,9	62,9	62,9
C-2'	144,5	144,5	143,8
C-3'	123,4	123,5	124,7
C-1''	53,5	53,0	96,2
C-2''	135,5	131,4-131,6, m	71,0; 70,7 ou 70,3
C-3''	129,7	117,2, d, $J_{\text{C-F}} = 17,8$	71,0; 70,7 ou 70,3
C-4''	132,2	147,8-153,0, m	71,0; 70,7 ou 70,3
C-5''	122,9	147,8-153,0, m	67,0
C-6''	132,2	117,9, d, $J_{\text{C-F}} = 17,4$	50,5
C-7''	129,7	124,3, dd, $J_{\text{C-F}} = 6,2$ e $3,8$	-
$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$	-	-	26,0; 25,9; 24,9 e 24,4
$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$	-	-	109,0; 109,9 e/ou 110,1

Tabela 35 - Dados de RMN de ^1H de **28d**, **28f** e **28i** (CDCl_3)

Hidrogênio	δ (ppm), M, J (Hz)		
	28d (200 MHz)	28f (400 MHz)	28i (400 MHz)
H-2	9,14, sl	9,31, sl	9,21, s
H-4	8,20, d, $J = 8,0$	8,30-8,32, m	8,29-8,32, m
H-5	7,31-7,35, m	7,45, sl	7,37-7,42, m
H-6	8,70, sl	8,90, sl	8,77-8,78, m
H-1'	5,42, s	5,50 ou 5,51, s	5,48, s
H-3'	7,65, s	7,70, s	7,63, s
H-1''	5,45, s	5,50 ou 5,51, s	5,54, s
H-3''	7,09-7,13, m	7,04-7,06, m	7,28-7,30, m
H-4''	7,40-7,44, m	-	7,37-7,42, m
H-5''	-	-	7,37-7,42, m
H-6''	7,40-7,44, m	7,10-7,21, m	7,37-7,42, m
H-7''	7,09-7,13, m	7,10-7,21, m	7,28-7,30, m

M=multiplicidade

Tabela 36 - Dados de RMN de ^{13}C de **28d**, **28f** e **28i** (CDCl_3 , 50 MHz)

Carbono	δ (ppm), M, J (Hz)		
	28d	28f	28i
C-2	150,9	150,7	150,8
C-3	123,0	124,2 ou 124,5	123,5
C-4	137,2	137,4	137,5
C-5	124,0	124,2 ou 124,5	124,1
C-6	153,6	153,3 ou 153,2 ou 153,0	153,4
C-7	165,1	165,1	165,0
C-1'	58,3	58,4	58,5
C-2'	142,9	143,2	142,8
C-3'	124,0	124,2 ou 124,5	124,1
C-1''	53,2	53,2	54,4
C-2''	133,4	131,4-131,5, m	134,4
C-3''	129,8	117,2-118,4, m	128,3
C-4''	132,3	148,0-153,3, m	129,0 ou 129,3
C-5''	123,0	148,0-153,3, m	128,3
C-6''	132,3	117,2-118,4, m	129,0 ou 129,3
C-7''	129,8	124,3, d, $J = 16,2$	128,3

Tabela 37 - Dados do RMN de ^1H de **27**, **31** e **34** (CDCl_3 , 200 MHz)

Hidrogênio	δ (ppm), M, <i>J</i> (Hz)		
	27 	31 	34
H-2	9,23, sl	9,23, sl	9,23, sl
H-4	8,28-8,32, m	8,29-8,33, m	8,29-8,33, m
H-5	7,36-7,42, m	7,40, sl	7,42-7,44, m
H-6	8,78, sl	8,78, sl	8,80, sl
H-1'	5,51, s	5,51, s	5,51, s
H-3'	7,74, s	7,93, s	7,94, s
H-1''	4,41, t, <i>J</i> = 7,0	5,51, s	-
H-2''	2,30, qn, <i>J</i> = 7,0	4,34-4,35, m	-
H-3''	2,70, t, <i>J</i> = 7,0	4,63-4,67, m	-
H-4''	-	4,20-4,23, m	-
H-5''	8,50, sl	4,20-4,23, m	-
H-6''	-	-	-
H-6''a	-	4,50-4,54, m	-
H-6''b	-	4,63-4,67, m	-
H-7''	8,50, sl	-	-
H-8''	7,28-7,31, m	-	-
H-9''	7,55, d, <i>J</i> = 7,6	-	-
CH ₃	-	1,28; 1,37 e 1,49	-
H-1a	-	-	5,42-5,44, m
H-1a'	-	-	5,92, sl
H-lactose	-	-	4,00-5,44
COCH ₃	-	-	1,85; 1,98; 2,08 e 2,17

M=multiplicidade

Tabela 38 - Dados do RMN de ^{13}C de **27**, **31** e **34** (CDCl_3 , 50 MHz)

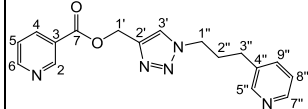
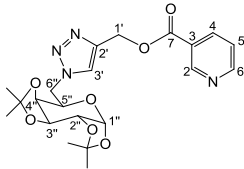
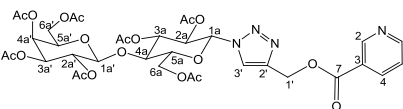
Carbono	δ (ppm), M, J (Hz)		
	27 	31 	34 
C-2	151,1	150,9	151,0
C-3	125,8	123,4	125,6
C-4	137,3	137,3	137,2
C-5	123,4	125,3	123,4
C-6	153,8	153,5	153,7
C-7	165,3	165,0	165,0
C-1'	58,5	58,6	58,2
C-2'	142,7	142,1	143,0
C-3'	124,2	125,3	122,7
C-1''	49,6	96,2	-
C-2''	29,8	70,3; 70,7 ou 71,2	-
C-3''	31,4	70,3; 70,7 ou 71,2	-
C-4''	136,4	70,3; 70,7 ou 71,2	-
C-5''	149,6	67,2	-
C-6''	-	50,6	-
C-7''	147,7	-	-
C-8''	124,2	-	-
C-9''	136,4	-	-
$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$	-	24,4; 24,9; 25,9 e 26,0	-
$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$	-	109,0 e 109,9	-
C-1a	-	-	85,5
C-1a'	-	-	101,1
C-6a	-	-	60,4 ou 60,9
C-6a'	-	-	60,4 ou 60,9
C-lactose	-	-	66,7-75,6
$\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$	-	-	20,2; 20,5; 20,7 e 21,1
$\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$	-	-	168,9; 169,1; 169,5; 170,1; 170,1; 170,2 e 170,4

Tabela 39 - Dados do RMN de ^1H de **29f**, **32** e **40** (CDCl_3 , 200 MHz)

Hidrogênio	δ (ppm), M, J (Hz)		
	29f	32	35
H-2	9,20	9,13, s	9,23, s
H-4	8,30, d, $J = 7,8$	8,20, d, $J = 8,0$	8,31, d, $J = 7,6$
H-5	7,39-7,45, m	7,28-7,35, m	7,39-7,46, m
H-6	8,78, d, $J = 2,6$	8,69, d, $J = 4,2$	8,78, sl
H-1'	4,21, t, $J = 6,8$	4,29-4,34, m	4,38-4,44, m
H-2'	2,20, qn, $J = 6,8$	2,07-2,14, m	sinal sobreposto aos dos COCH_3
H-3'	2,89, t, $J = 6,8$	2,81, t, $J = 7,2$	2,90, t, $J = 7,2$
H-5'	7,34, s	7,40, s	7,56, s
H-1''	5,46, s	5,41, d, $J = 4,8$	-
H-2''	-	4,24-4,38, m	-
H-3''	7,04-7,19, m	4,48-4,57, m	-
H-4''	-	4,09-4,12, m	-
H-5''	-	4,09-4,12, m	-
H-6''	7,04-7,19, m	-	-
H-6''a	-	4,24-4,38, m	-
H-6''b	-	4,48-4,57, m	-
H-7''	7,04-7,19, m	-	-
CH_3	-	1,19; 1,27; 1,29 e 1,40	-
H-1a	-	-	5,38-5,41, m
H-1a'	-	-	5,82-5,86, m
H-lactose	-	-	3,96-5,41
COCH_3	-	-	1,88; 1,98; 2,08; 2,11 e 2,17

M=multiplicidade

Tabela 40 - Dados do RMN de ^{13}C de **29f**, **32** e **40** (CDCl_3 , 50 MHz)

Carbono	δ (ppm), M, J (Hz)		
	29f	32	35
C-2	150,7	150,8	150,9
C-3	126,3	126,1	126,2
C-4	137,4	137,0	137,2
C-5	123,5	123,4	123,4
C-6	153,3	153,4	153,5
C-7	165,2	165,1	165,3
C-1'	64,7	64,5	64,4
C-2'	28,3	28,3	28,1
C-3'	22,4	22,2	22,2
C-4'	148,0	146,3	147,4
C-5'	121,0	122,2	119,4
C-1''	53,0	96,2	-
C-2''	131,9	70,3; 70,7 ou 71,1	-
C-3''	117,7, dd, $J = 42,6$ e $17,8$	70,3; 70,7 ou 71,1	-
C-4''	147,6-153,3, m	70,3; 70,7 ou 71,1	-
C-5''	147,6-153,3, m	67,3	-
C-6''	117,7, dd, $J = 42,6$ e $17,8$	50,4	-
C-7''	124,1-124,3, m	-	-
$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$	-	24,4; 24,8; 25,9 e 25,9	-
$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$	-	109,0 e 109,8	-
C-1a	-	-	85,5
C-1a'	-	-	101,1
C-6a	-	-	60,9 ou 61,8
C-6a'	-	-	60,9 ou 61,8
C-lactose	-	-	66,7-76,8
$\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$	-	-	20,3; 20,6; 20,7 e 20,9
$\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$	-	-	169,2; 169,3; 169,6; 170,1; 170,2; 170,3; 170,4

ANEXO III

Espectros Capítulo II

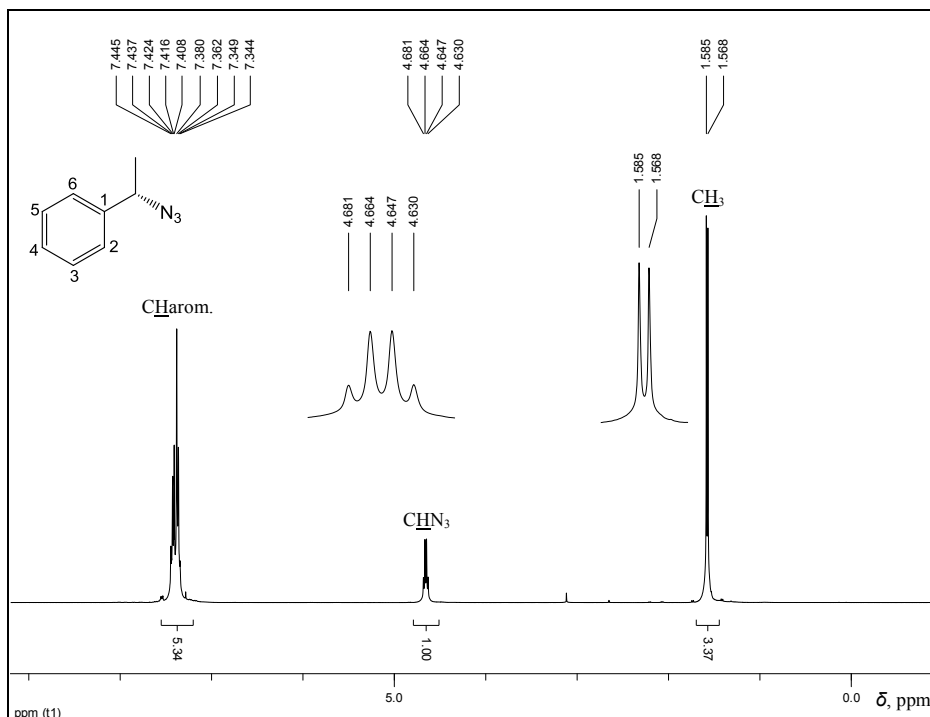


Figura 1 - RMN de ^1H de **43b (CDCl_3 , 400 MHz).**

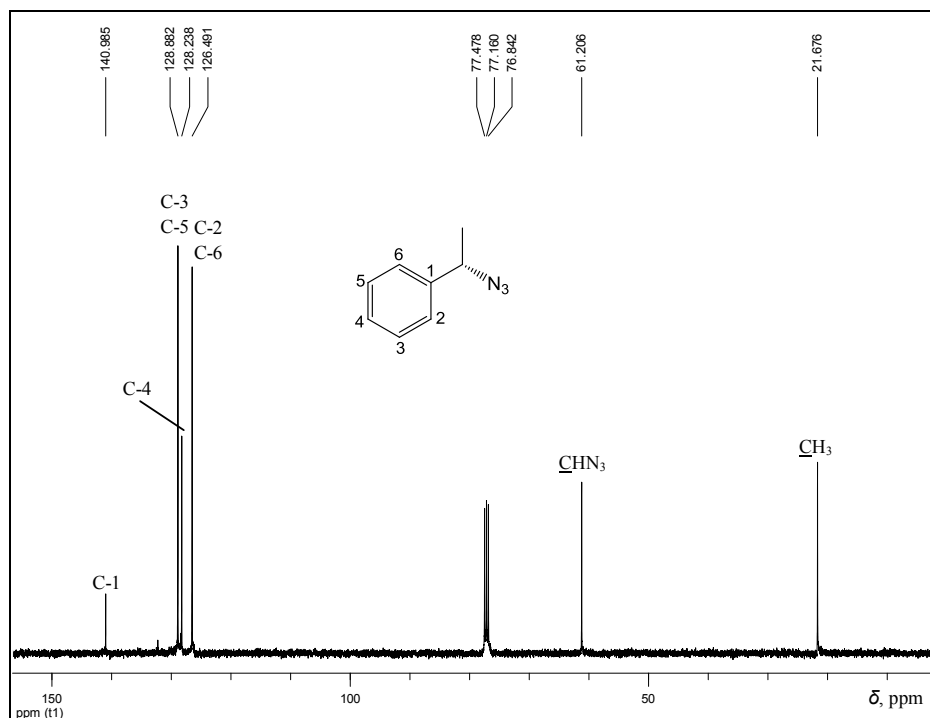


Figura 2 - RMN de ^{13}C de **43b (CDCl_3 , 100 MHz).**

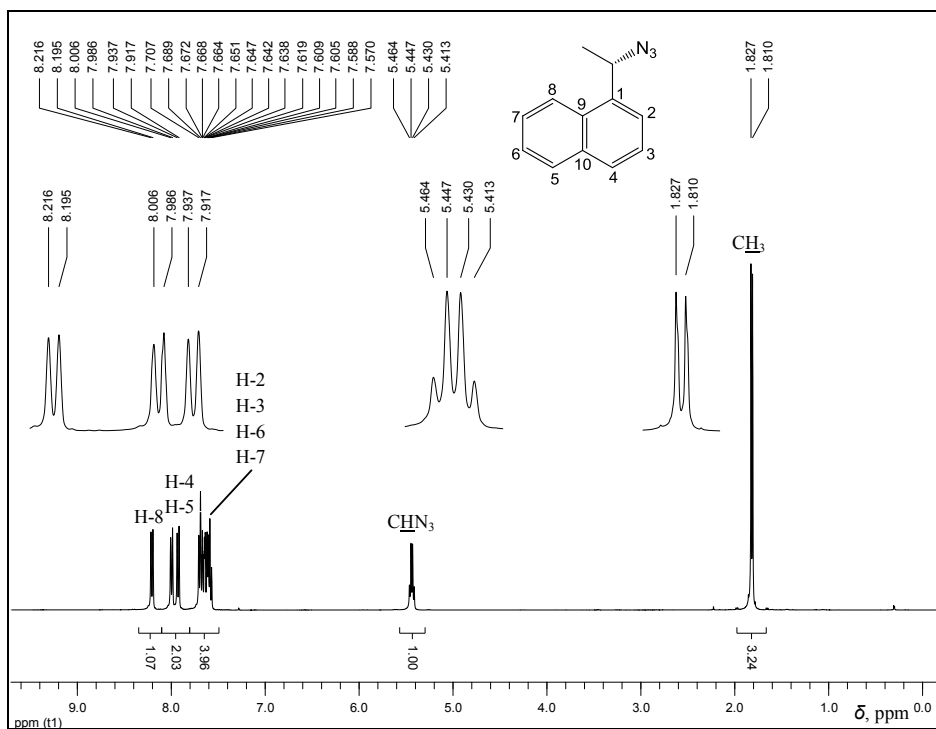


Figura 3 - RMN de ^1H de **43c (CDCl_3 , 400 MHz).**

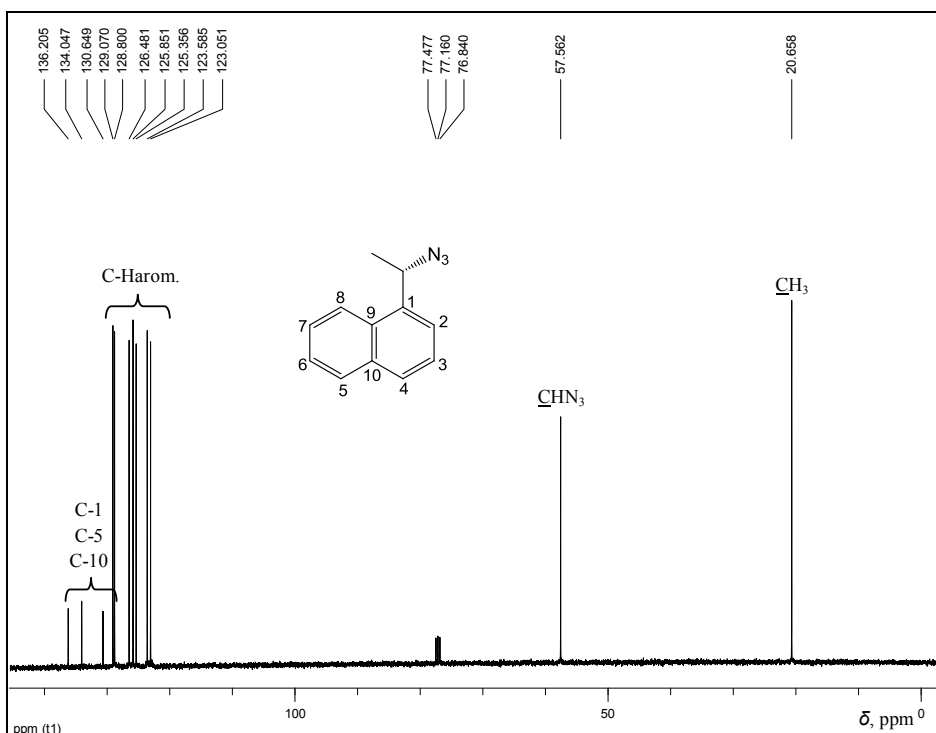


Figura 4 - RMN de ^{13}C de **43c (CDCl_3 , 100 MHz).**

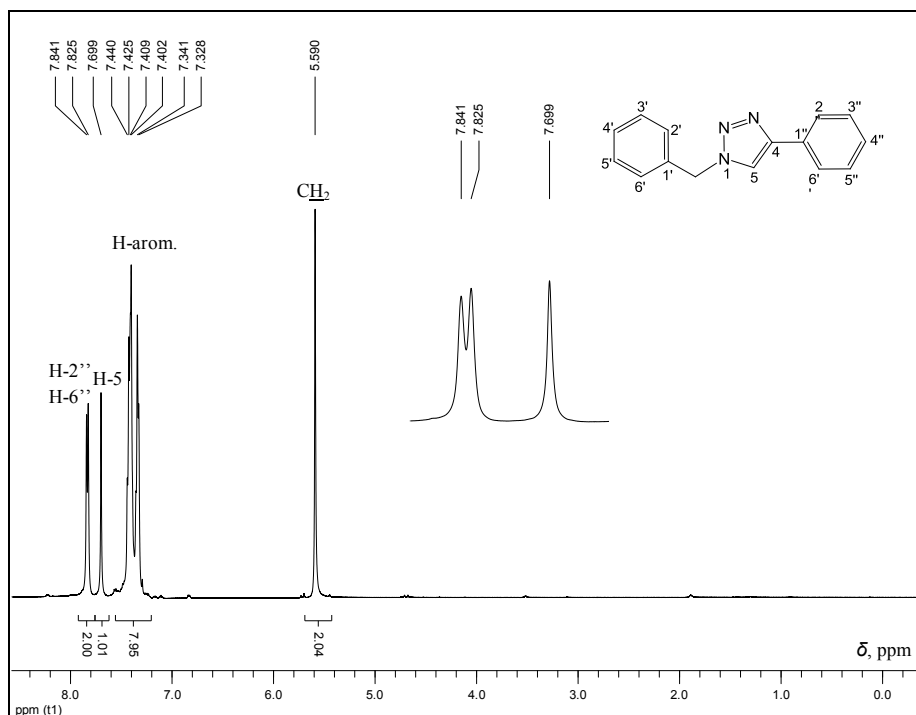


Figura 5 - RMN de ^1H de **42a** (CDCl_3 , 500 MHz).

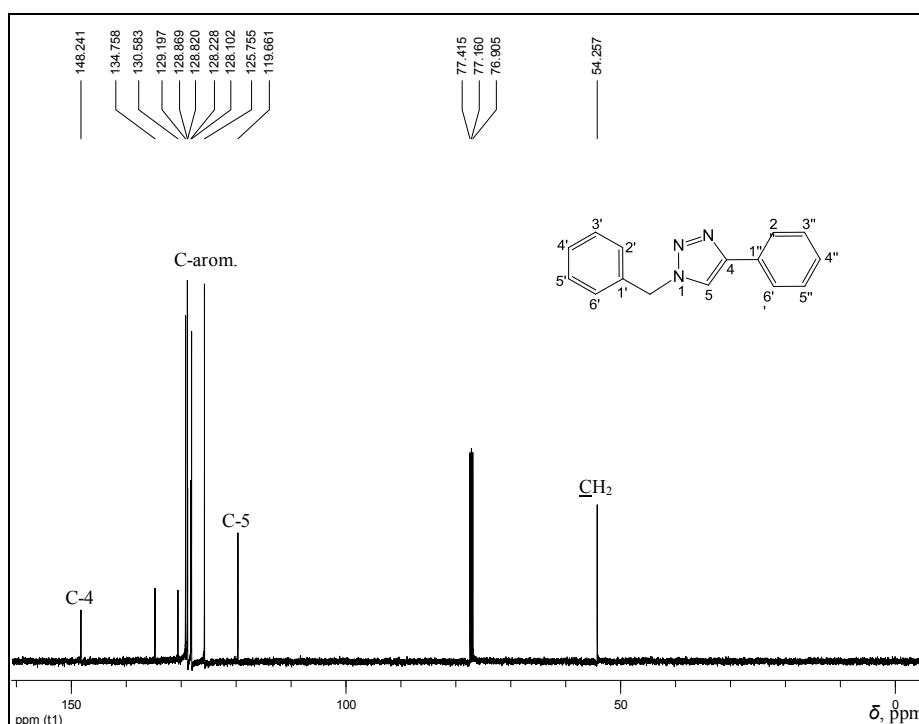


Figura 6 - RMN de ^{13}C de **42a** (CDCl_3 , 125 MHz).

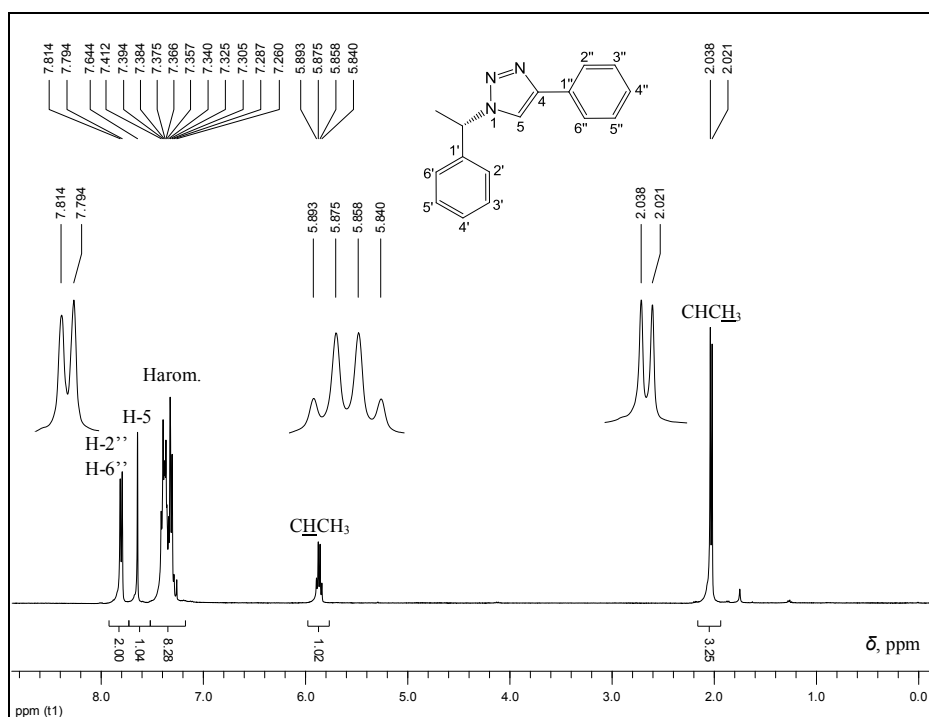


Figura 7 - RMN de ^1H de **42b (CDCl_3 , 400 MHz).**

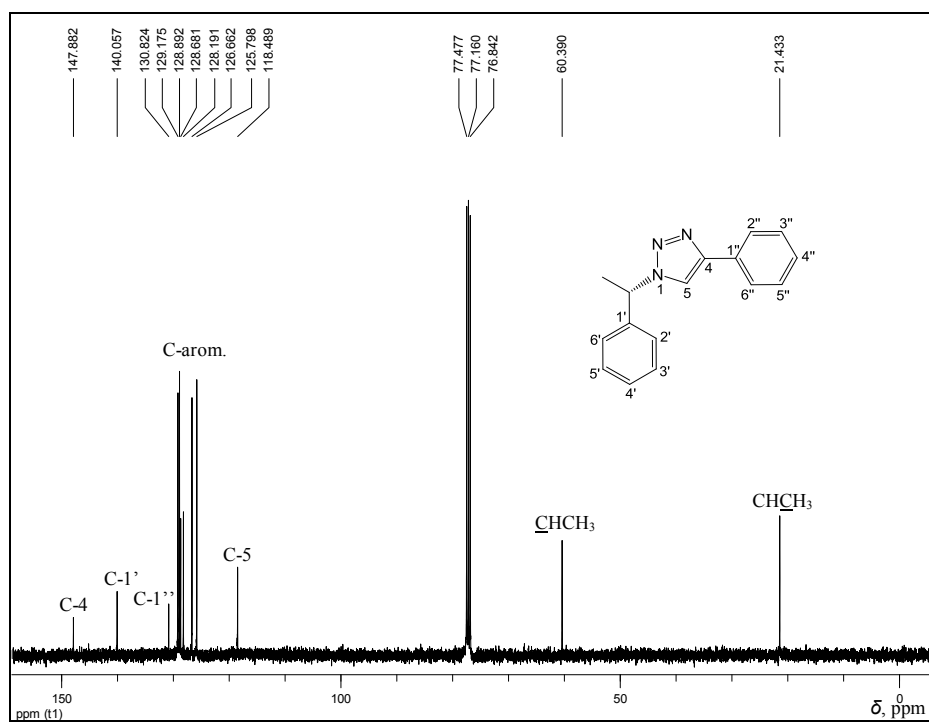


Figura 8 - RMN de ^{13}C de **42b (CDCl_3 , 100 MHz).**

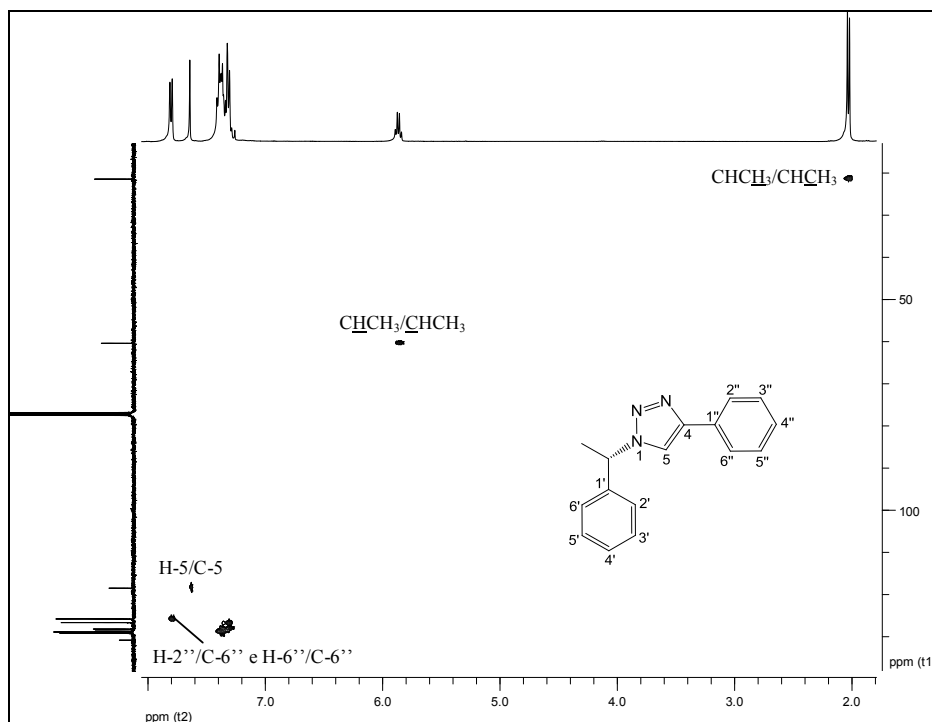


Figura 9 – Mapa de contornos HSQC de **42b** (CDCl₃, 400 MHz).

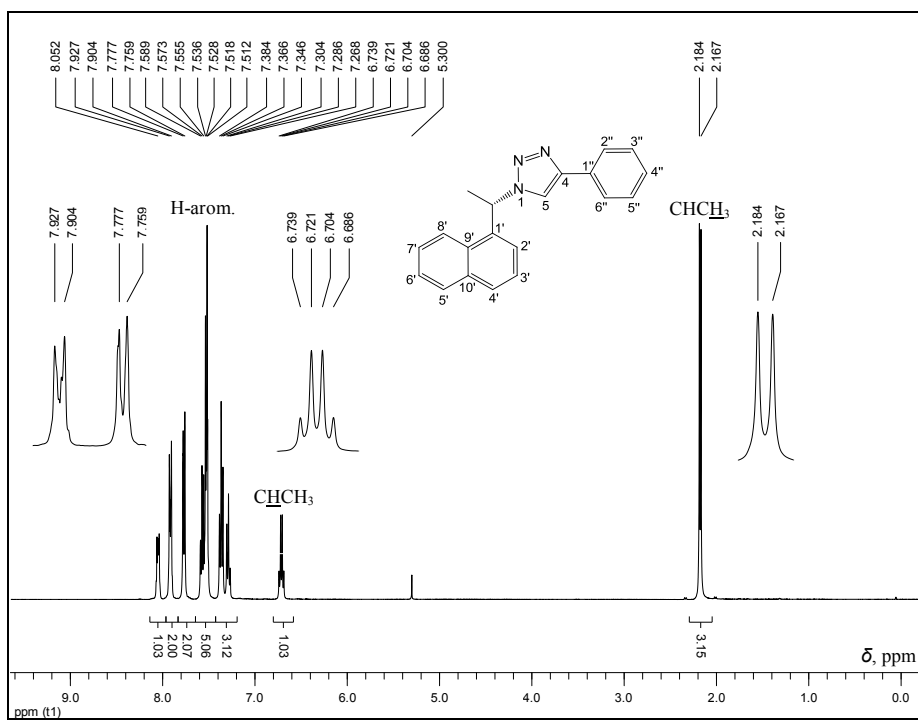


Figura 10 - RMN de ¹H de **42c** (CDCl₃, 400 MHz).

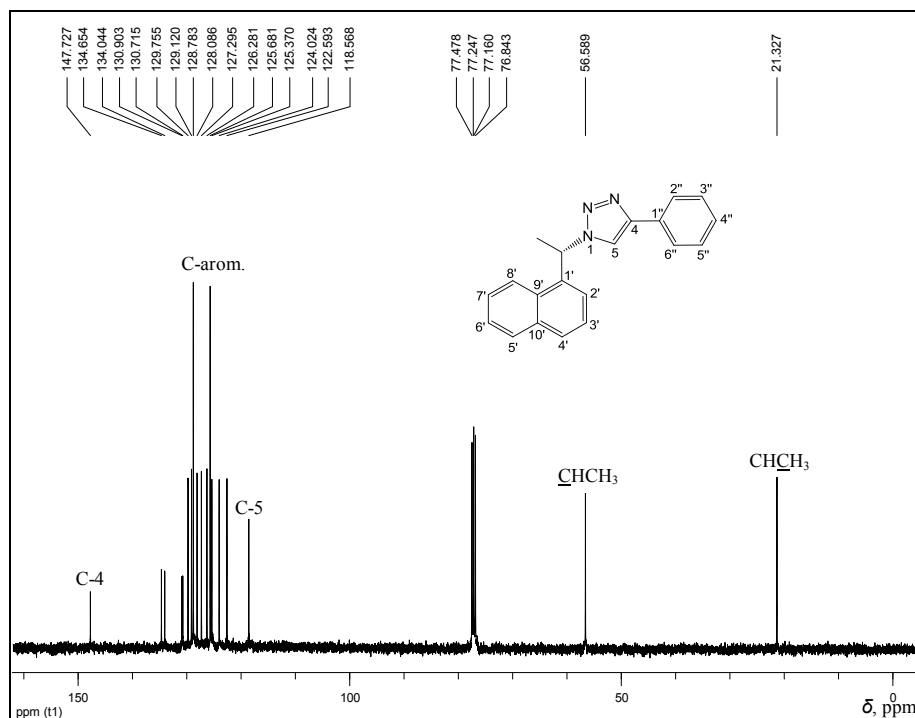


Figura 11 - RMN de ^{13}C de **42c** (CDCl_3 , 100 MHz).

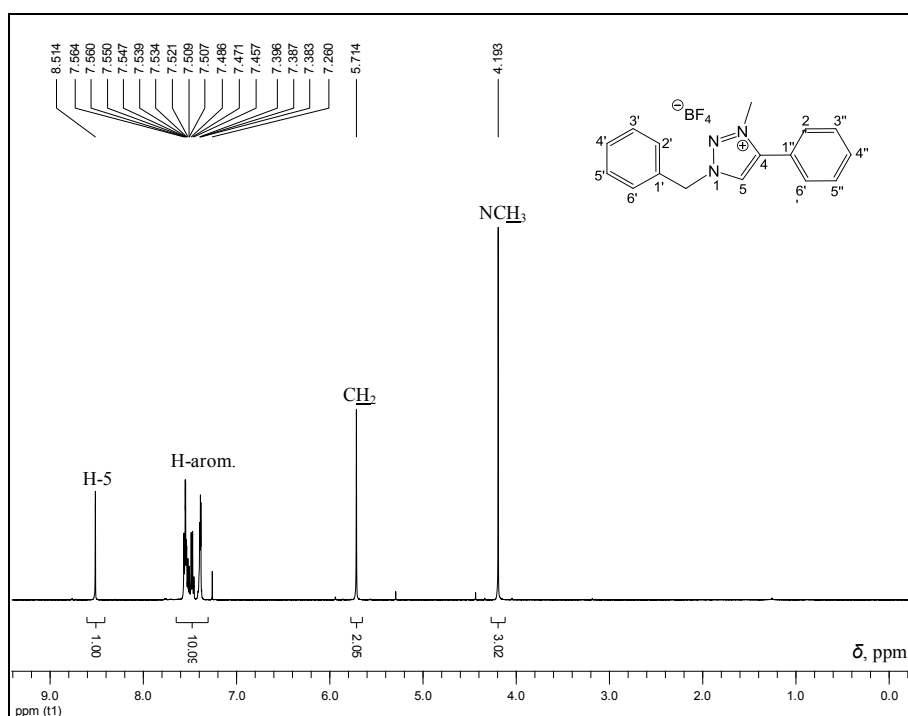
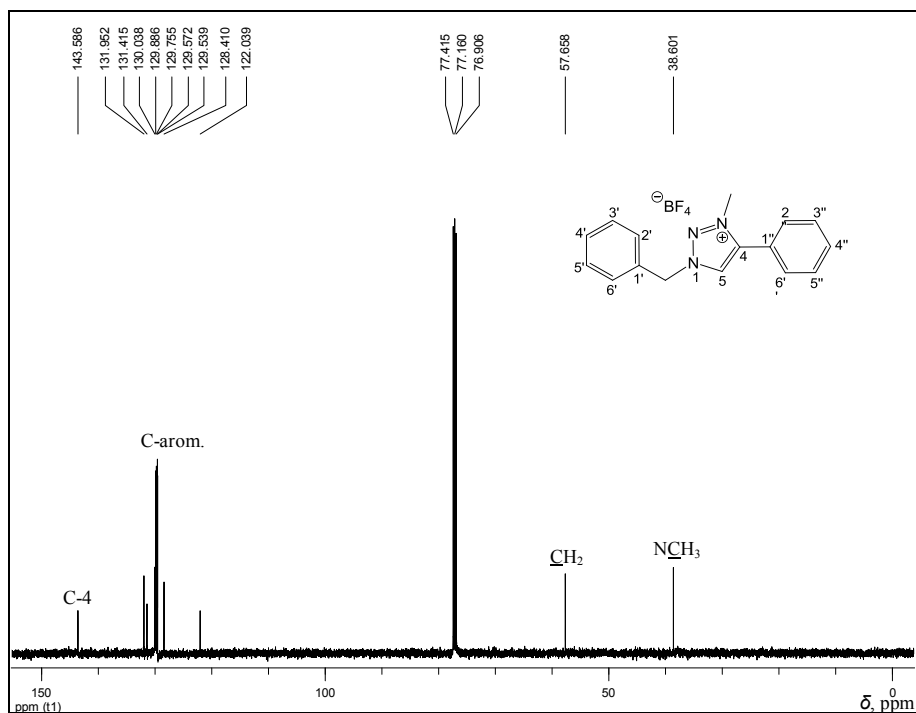
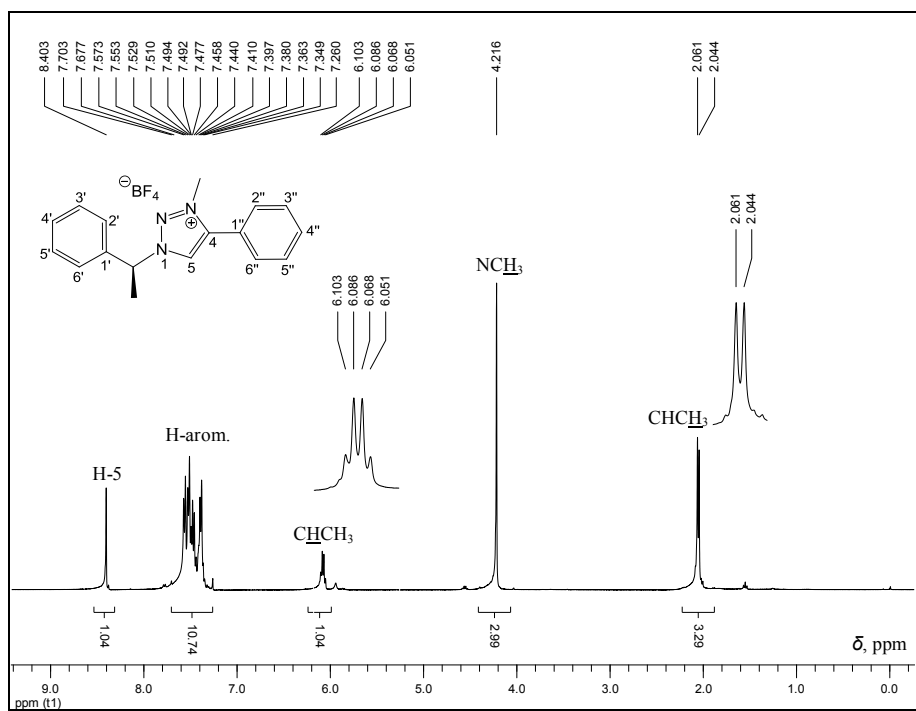
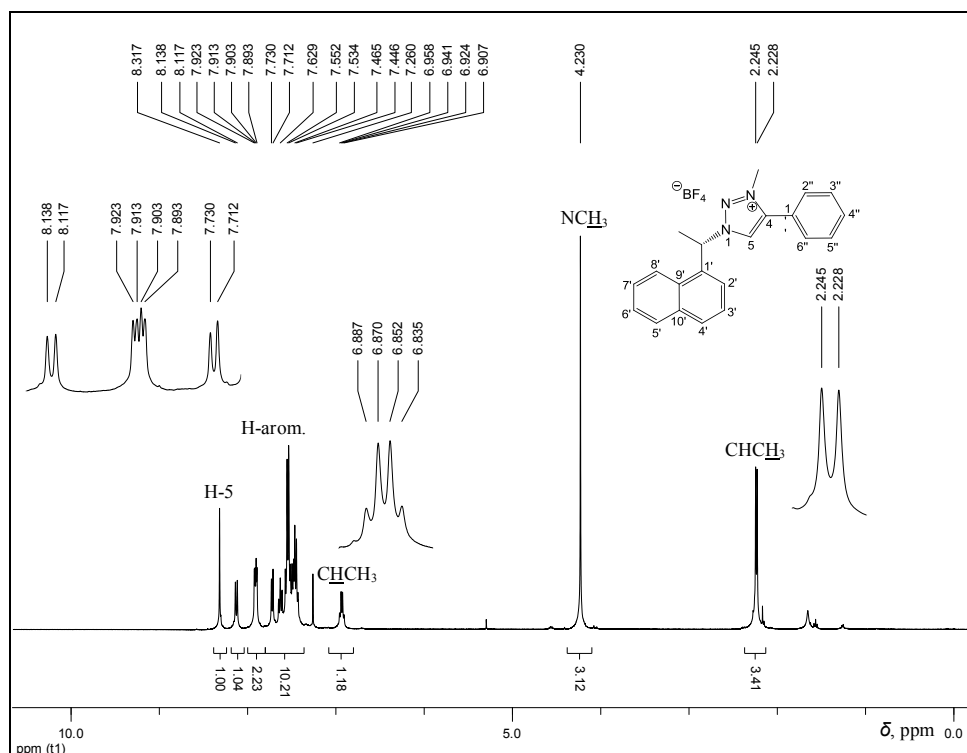
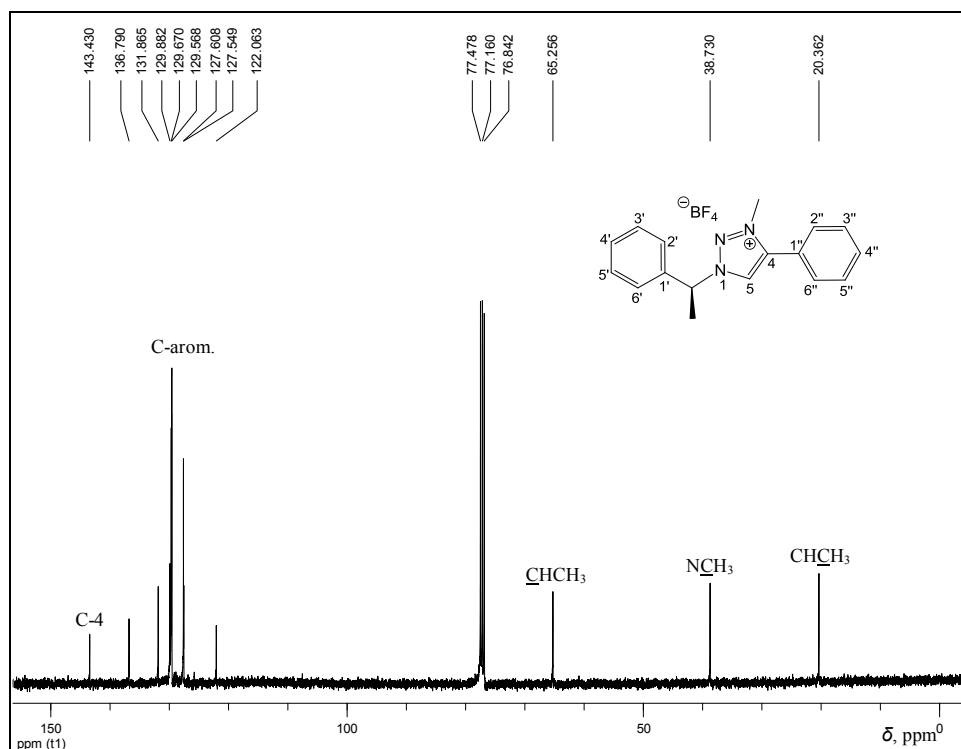


Figura 12 - RMN de ^1H de **41a-BF₄** (CDCl_3 , 500 MHz).

Figura 13 - RMN de ^{13}C de **41a-BF₄** (CDCl₃, 125 MHz).Figura 14 - RMN de ^1H de **41b-BF₄** (CDCl₃, 500 MHz).



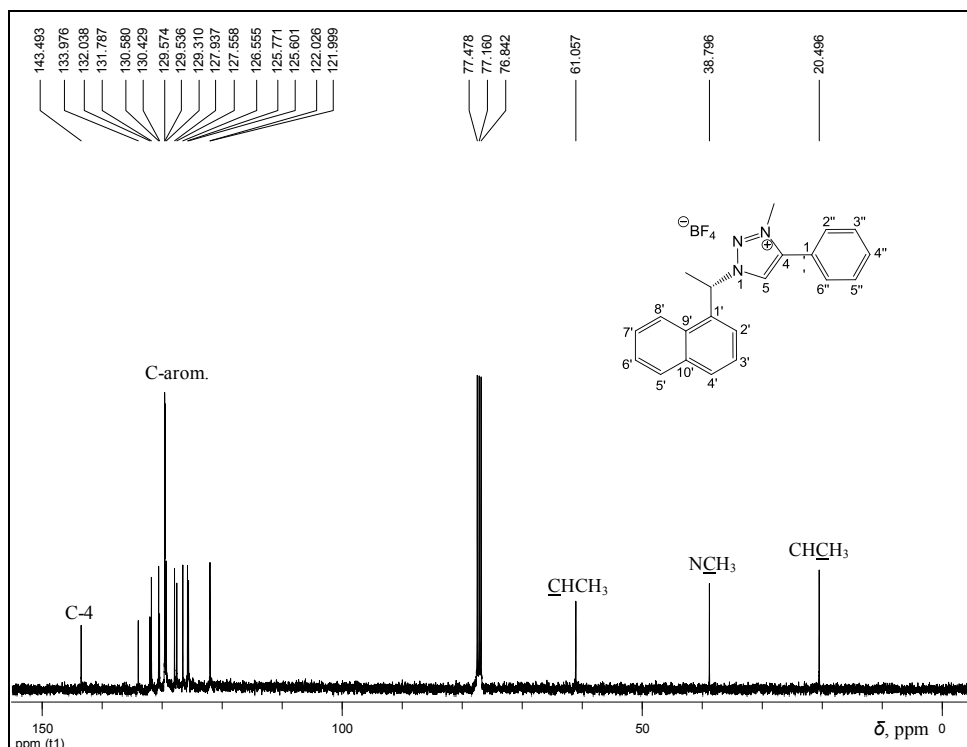


Figura 17 - RMN de ^{13}C de **41c-BF₄** (CDCl_3 , 125 MHz).

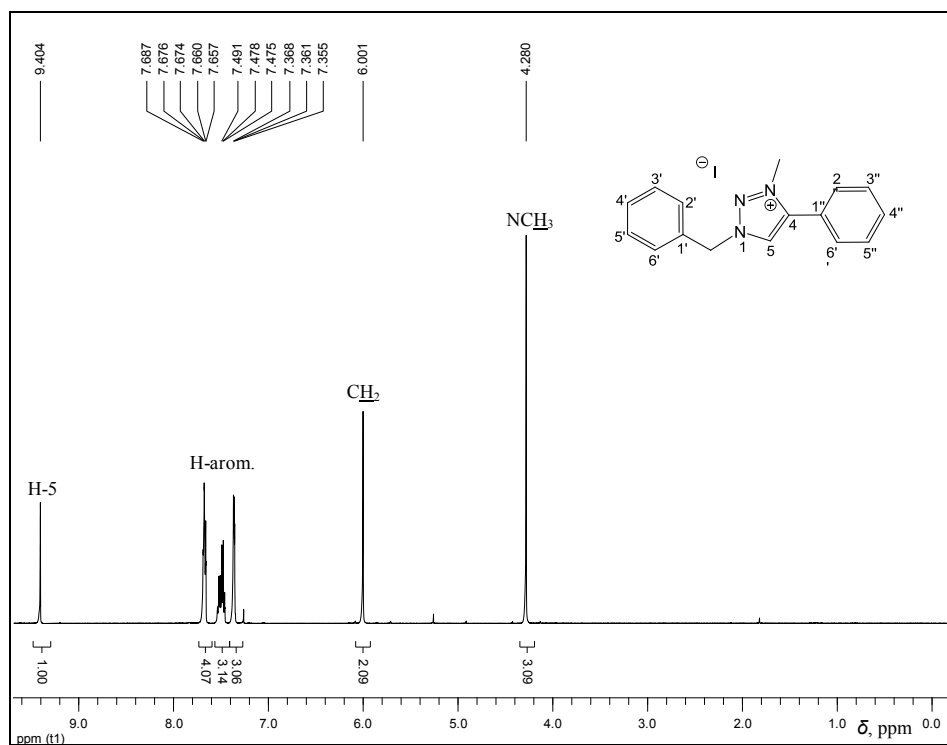
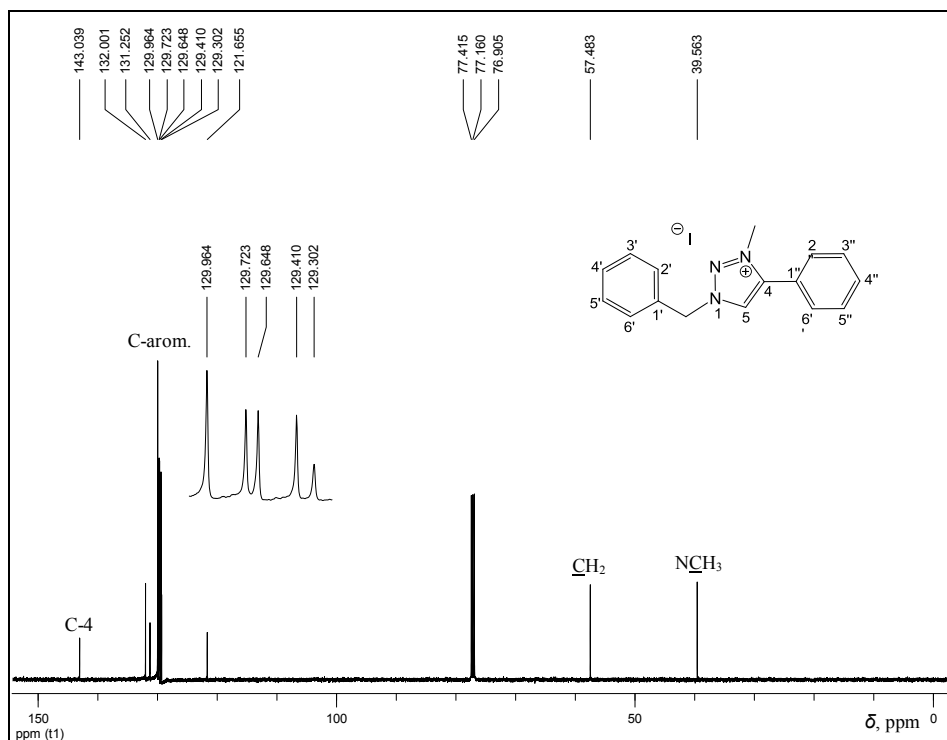
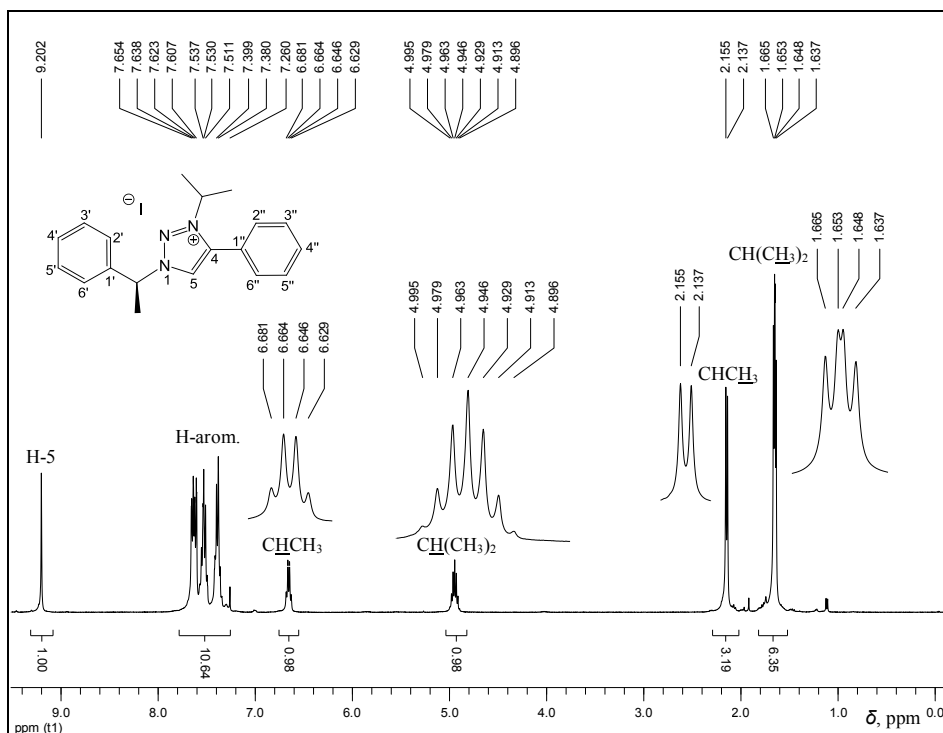


Figura 18 - RMN de ^1H de **41a-I** (CDCl_3 , 500 MHz).

Figura 19 - RMN de ^{13}C de 41a-I (CDCl₃, 125 MHz).Figura 20 - RMN de ^1H de 41d-I (CDCl₃, 400 MHz).

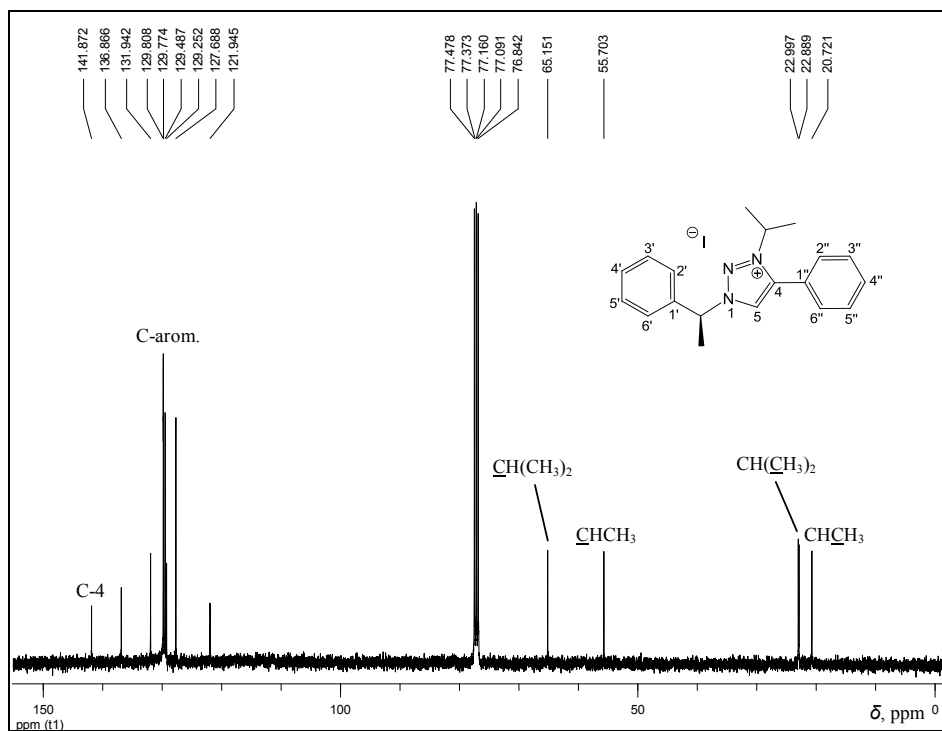


Figura 21 - RMN de ¹³C de 41d-I (CDCl₃, 100 MHz).

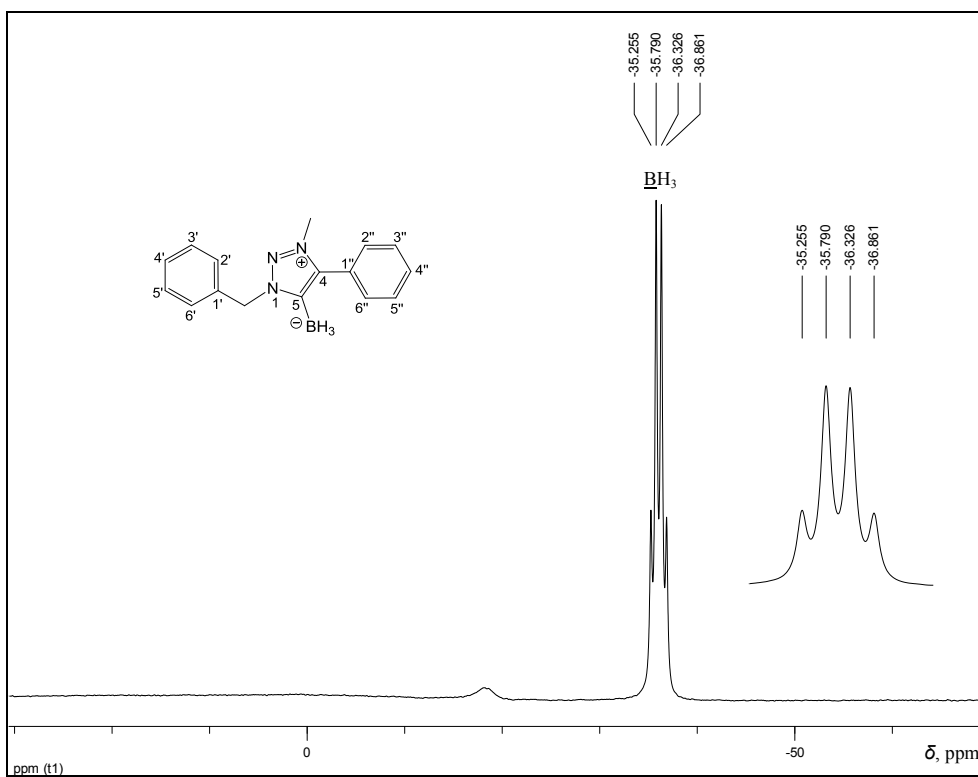


Figura 22 - RMN de ¹¹B de 40a (CDCl₃, 160 MHz).

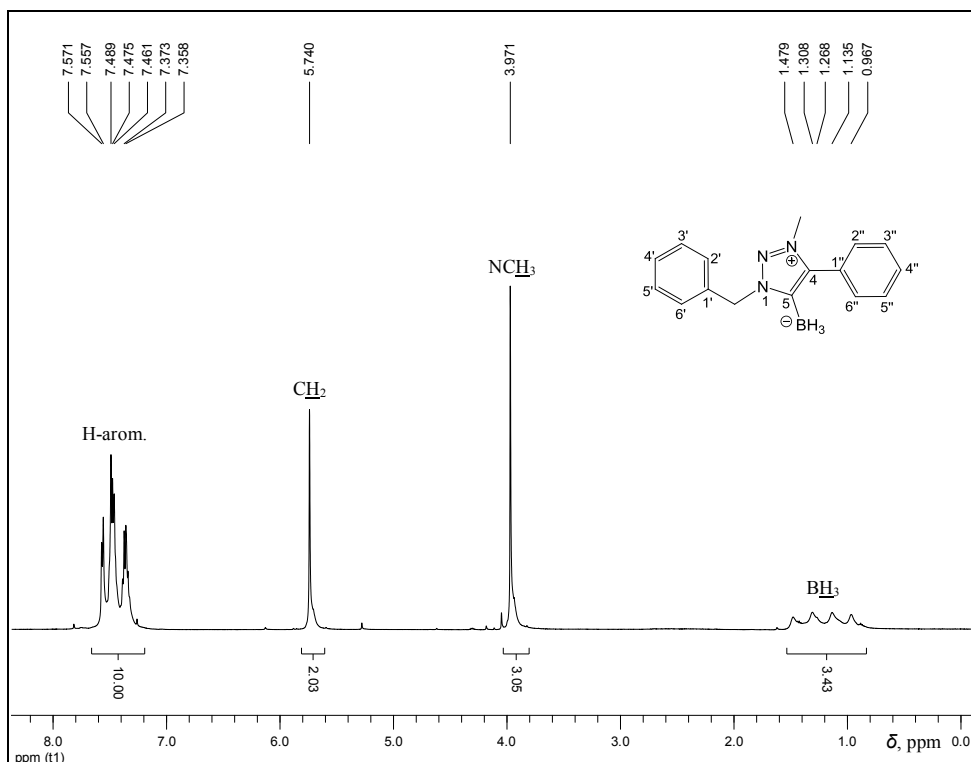


Figura 23 - RMN de ¹H de **40a** (CDCl₃, 500 MHz).

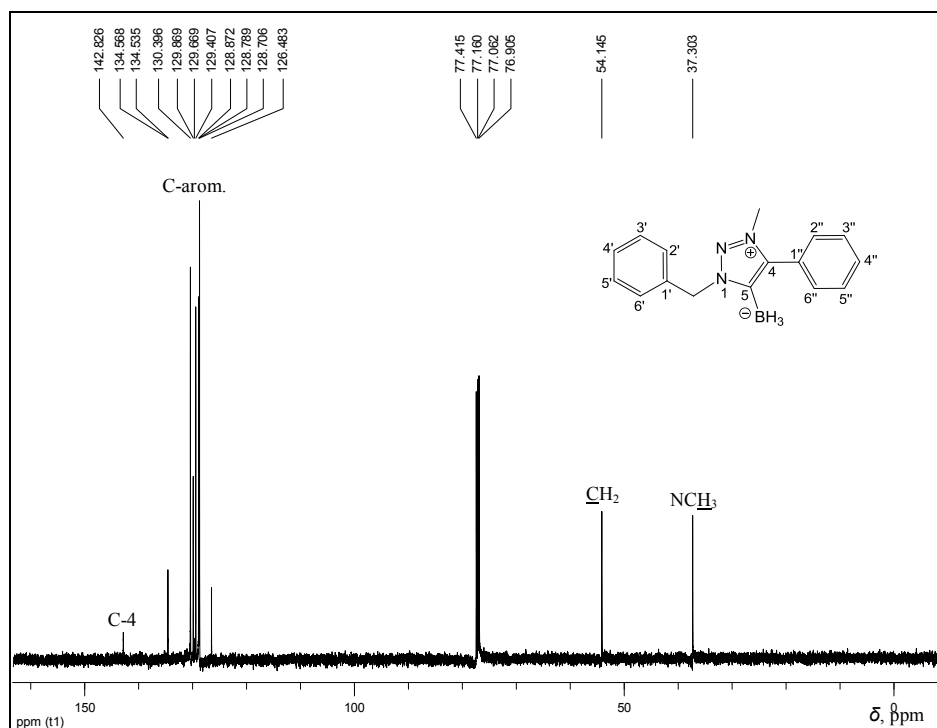


Figura 24 - RMN de ¹³C de **40a** (CDCl₃, 125 MHz).

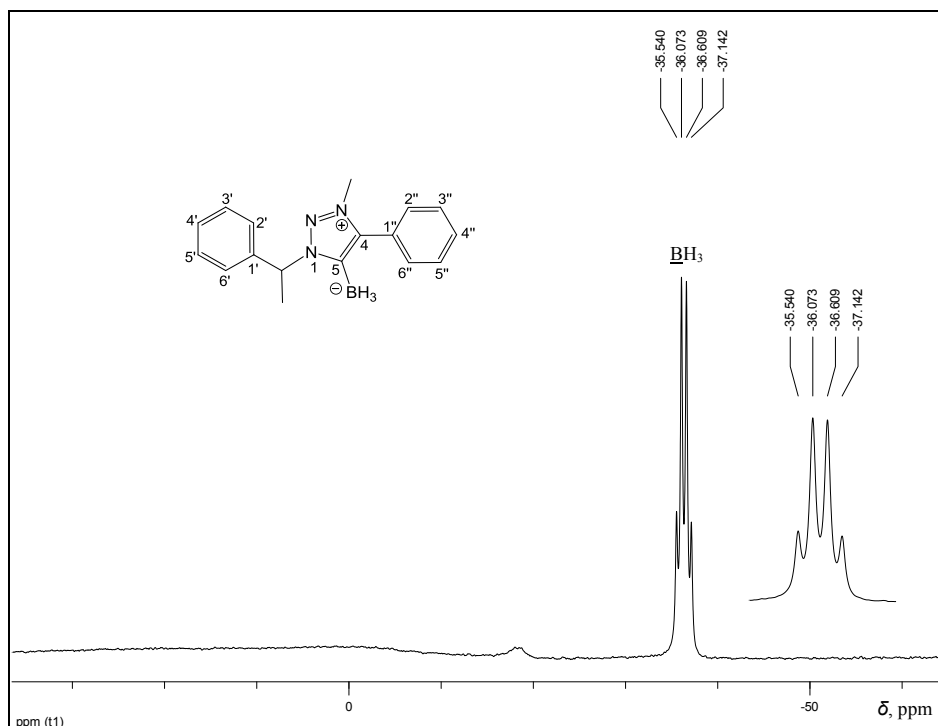


Figura 25 - RMN de ¹¹B de **40b** (CDCl₃, 160 MHz).

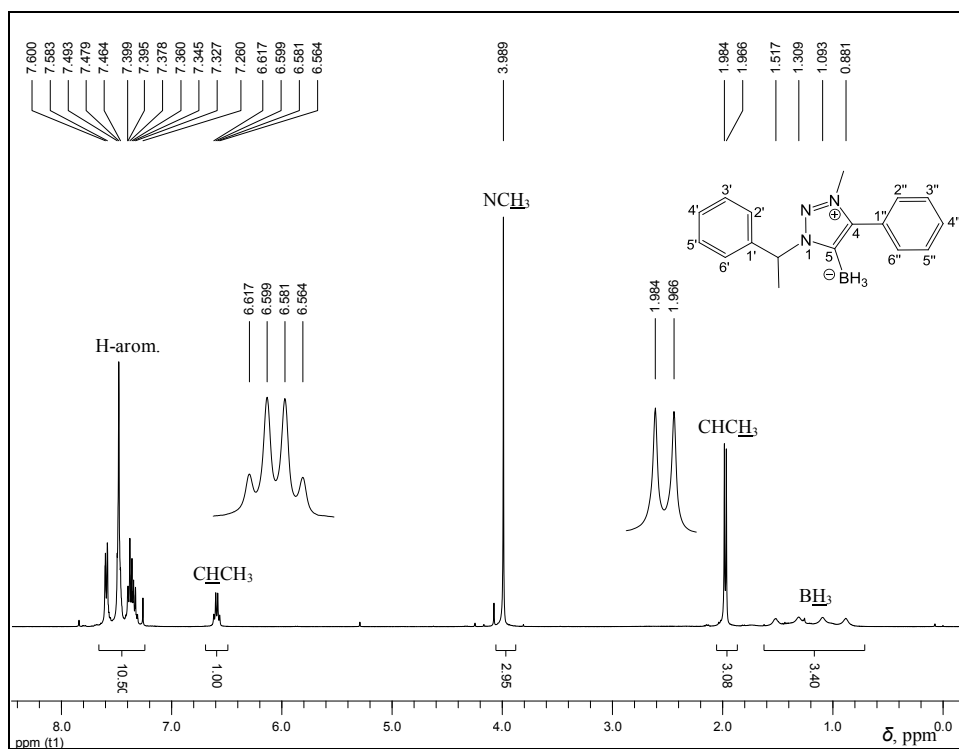


Figura 26 - RMN de ¹H de **40b** (CDCl₃, 400 MHz).

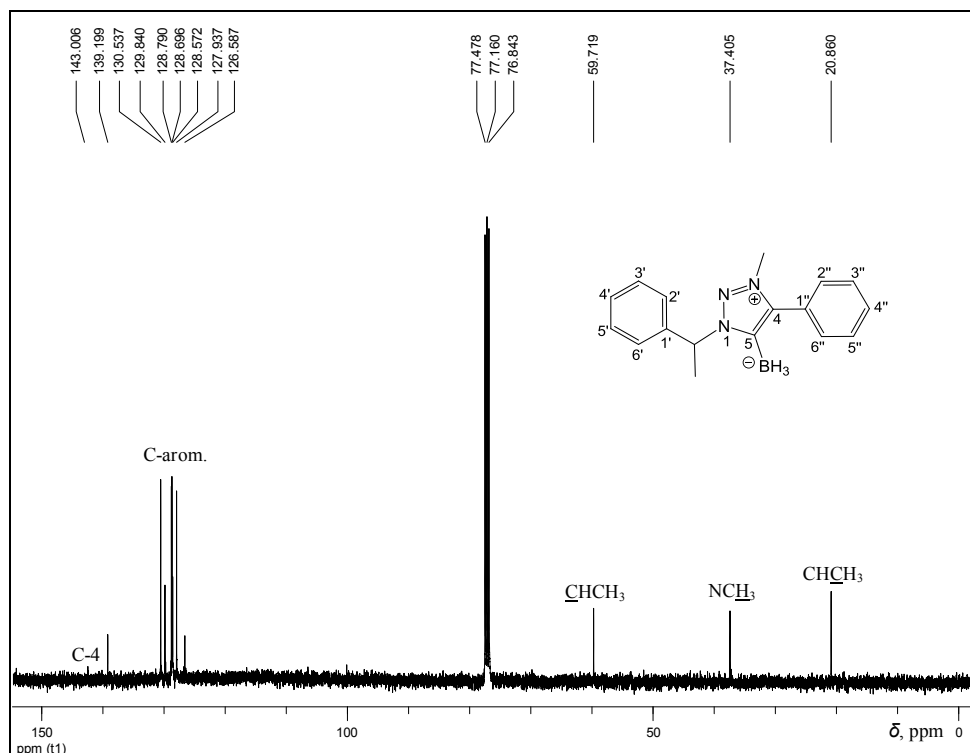


Figura 27 - RMN de ¹³C de **40b** (CDCl₃, 100 MHz).

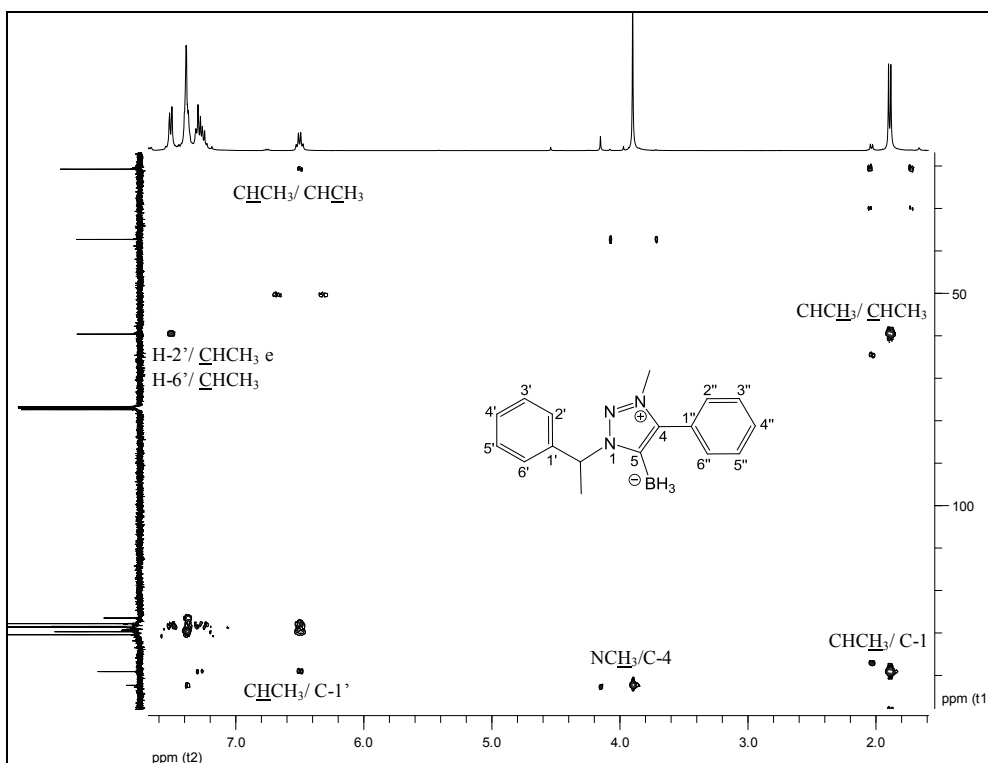


Figura 28 – Mapa de contornos de **40b** (CDCl₃, 400 MHz).

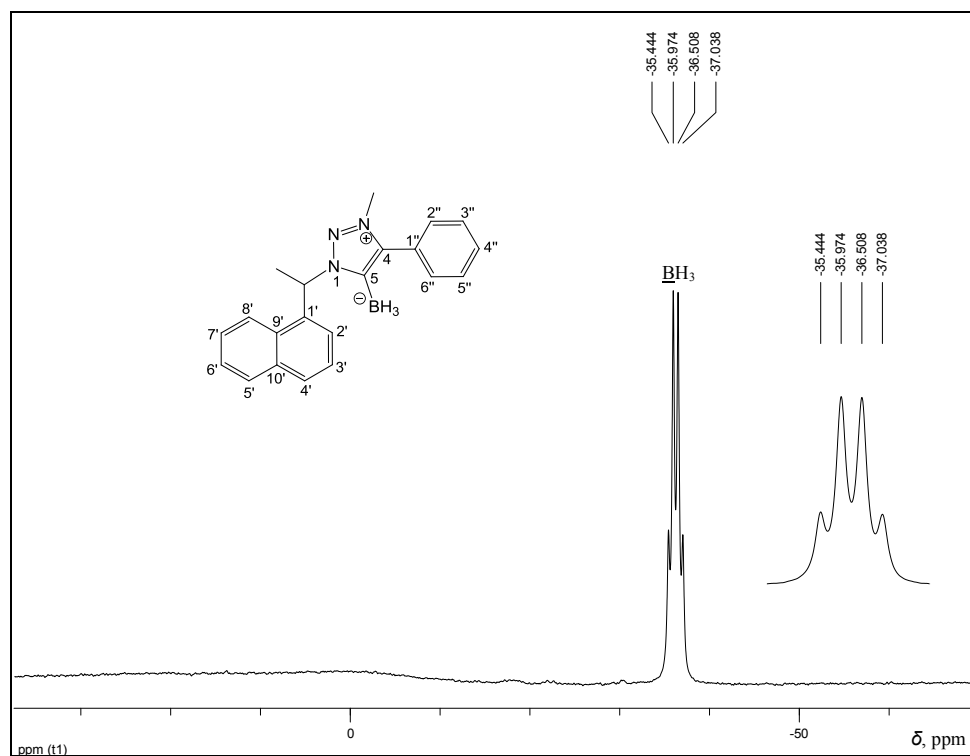


Figura 29 - RMN de ^{11}B de **40c** (CDCl_3 , 160 MHz).

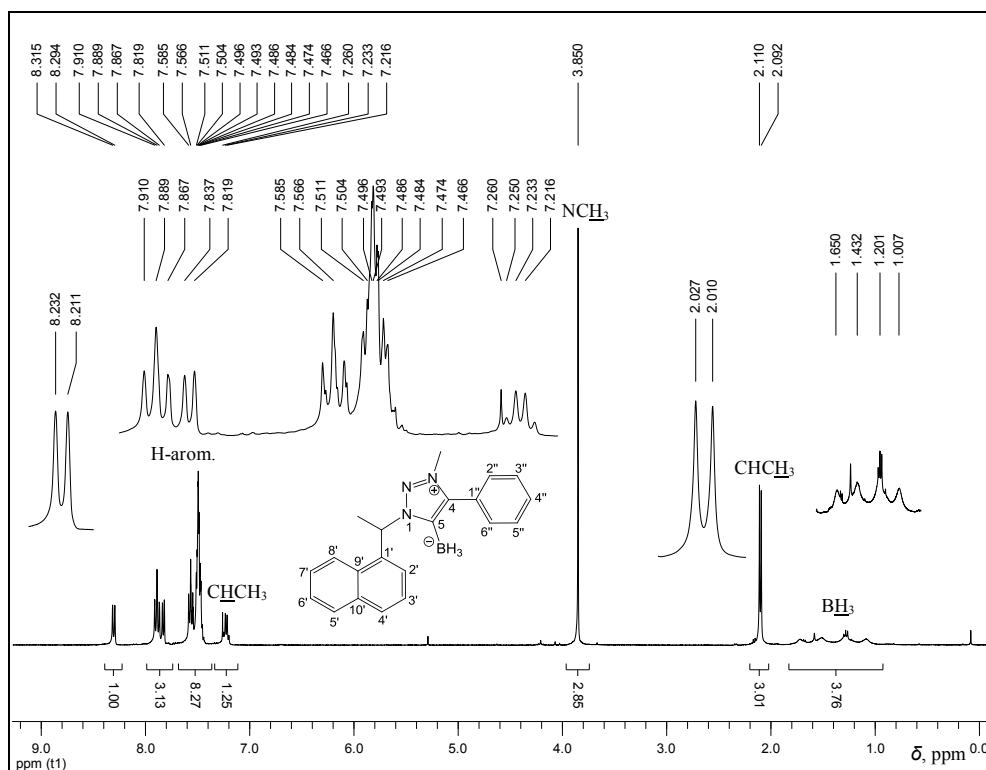


Figura 30 - RMN de ^1H de **40c** (CDCl_3 , 400 MHz).

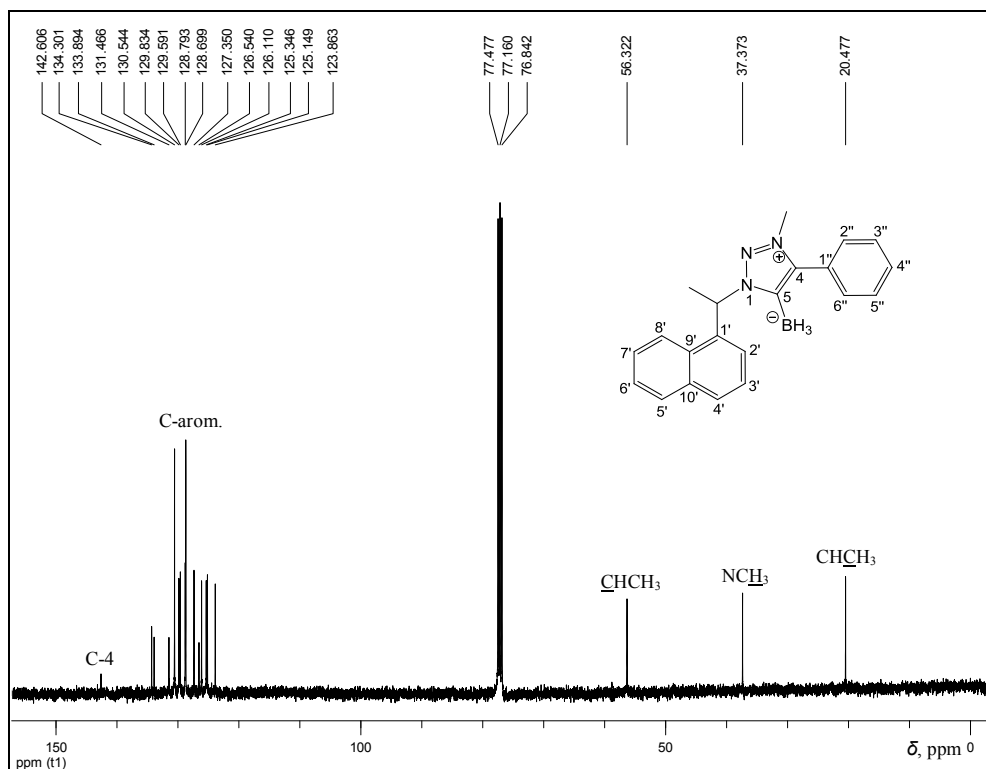


Figura 31 - RMN de ¹³C de **40c** (CDCl₃, 100 MHz).

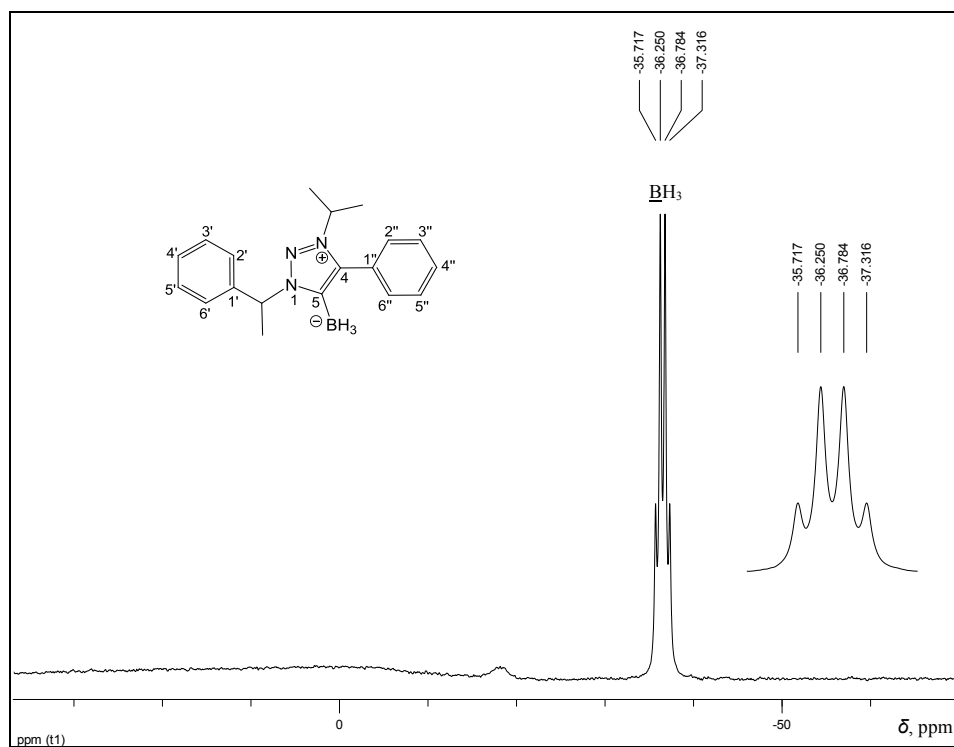


Figura 32 - RMN de ¹¹B de **40d** (CDCl₃, 160 MHz).

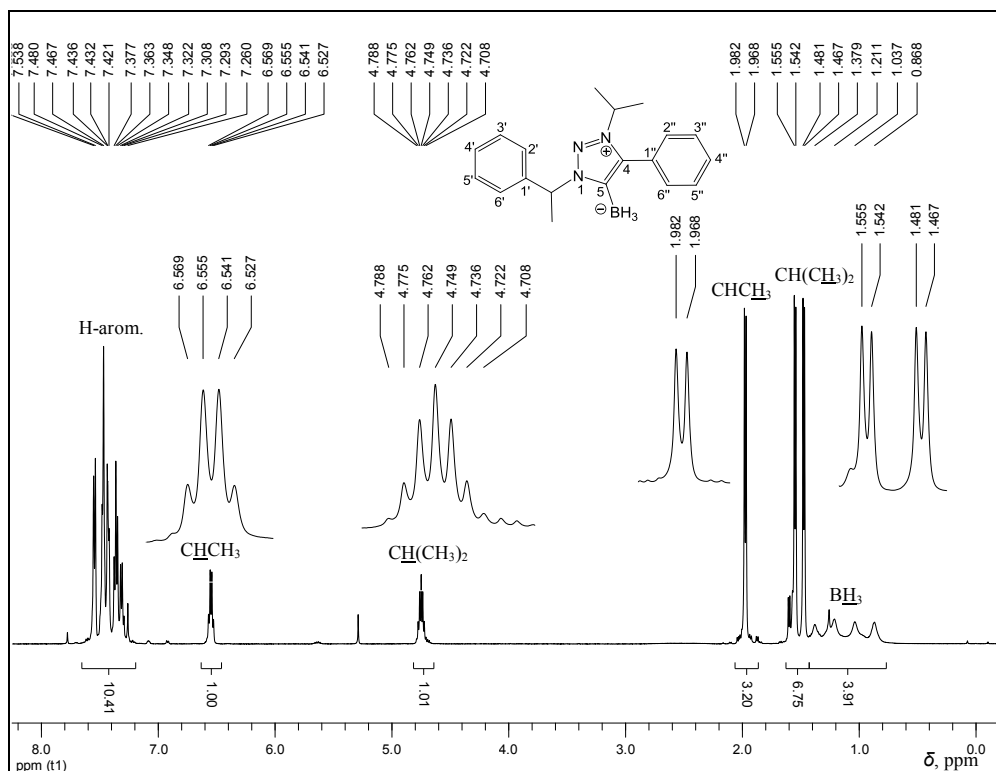


Figura 33 - RMN de ^1H de **40d (CDCl_3 , 400 MHz).**

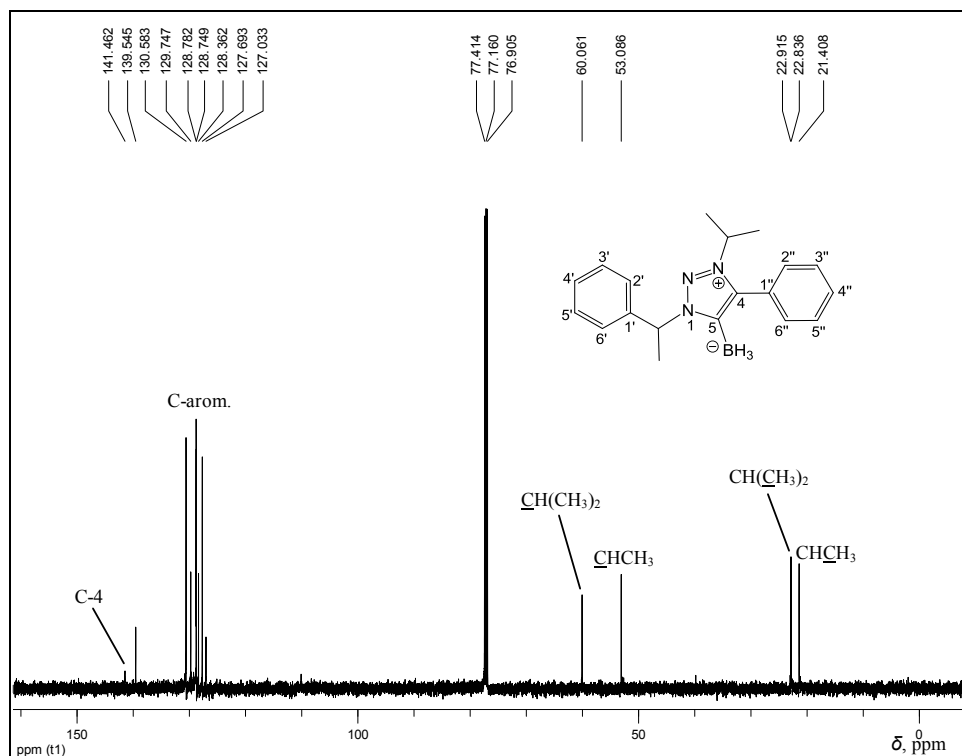
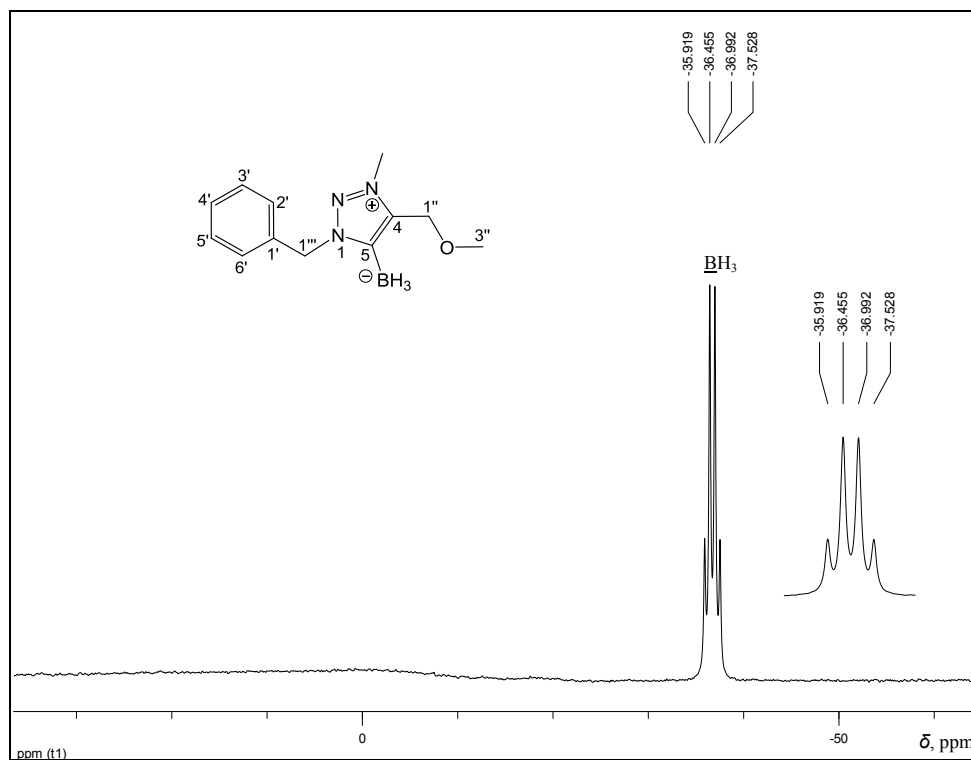
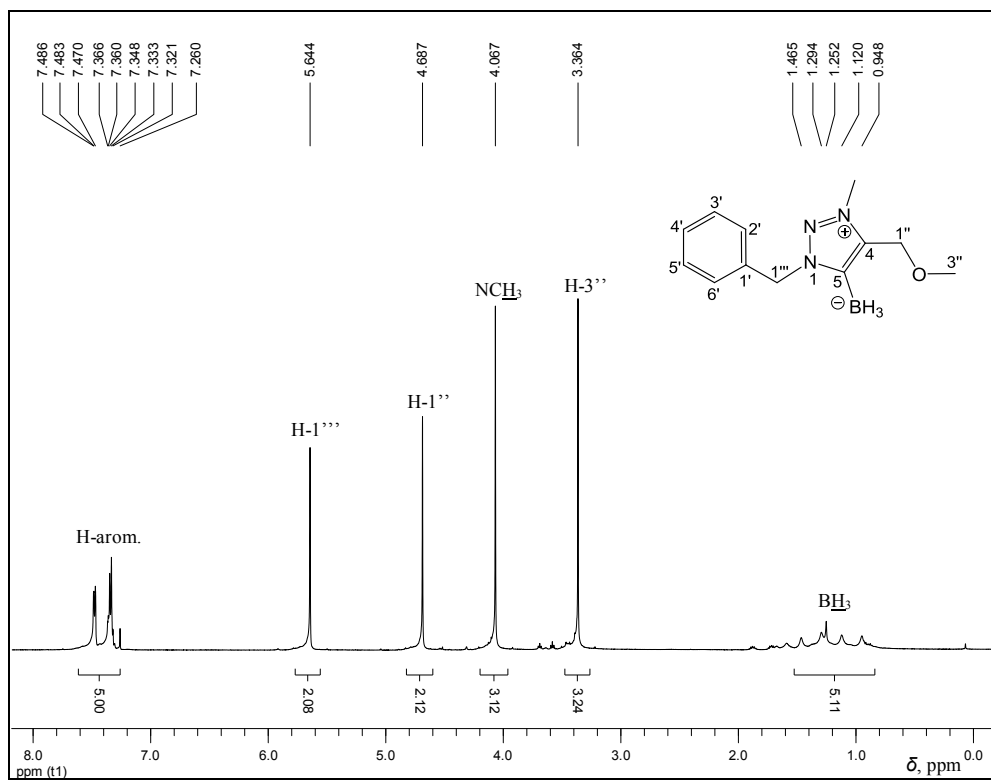


Figura 34 - RMN de ^{13}C de **40d (CDCl_3 , 100 MHz).**

Figura 35 - RMN de ^{11}B de 40e (CDCl_3 , 160 MHz).Figura 36 - RMN de ^1H de 40e (CDCl_3 , 500 MHz).

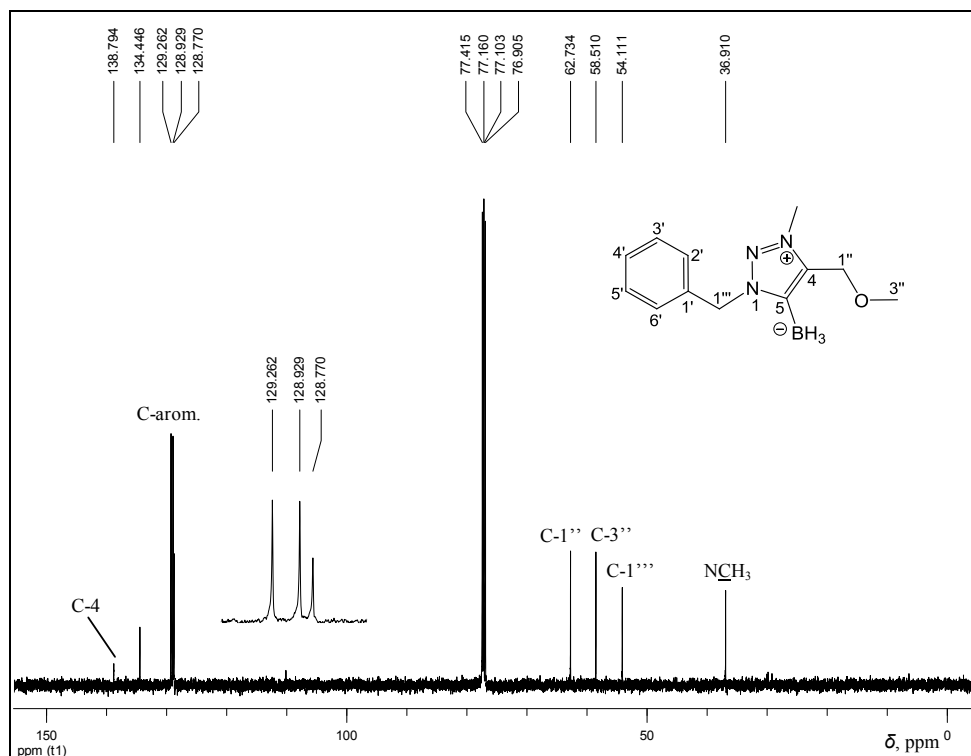


Figura 37 - RMN de ¹³C de **40e** (CDCl₃, 125 MHz).

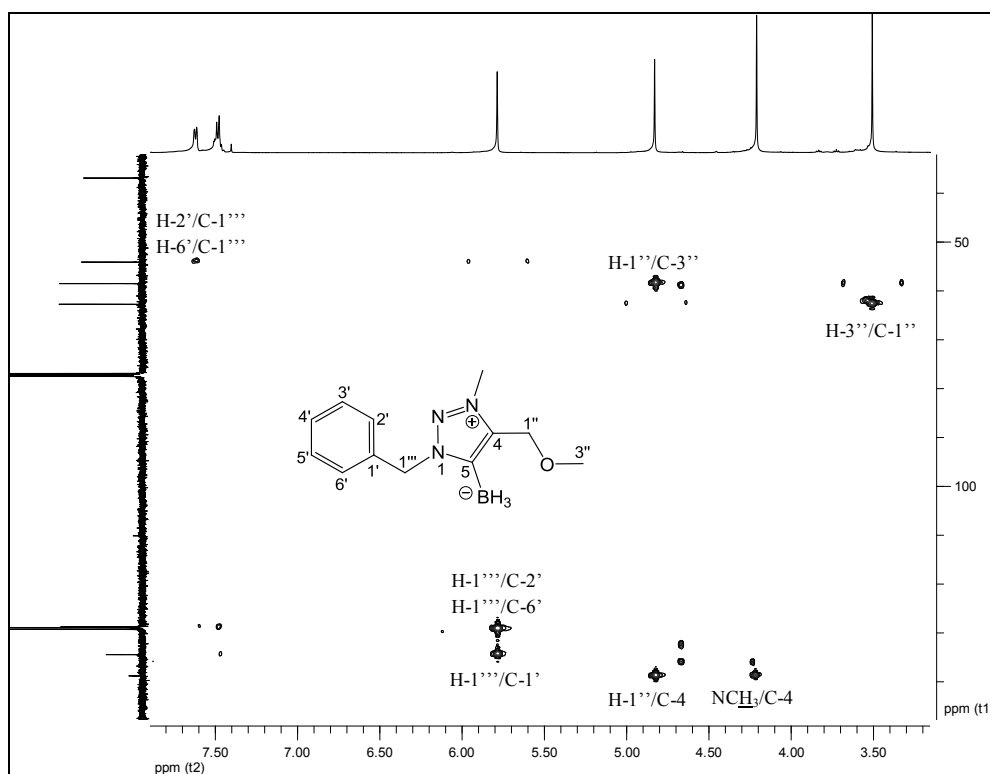


Figura 38 – Mapa de contornos HMBC de **40e** (CDCl₃, 400 MHz).

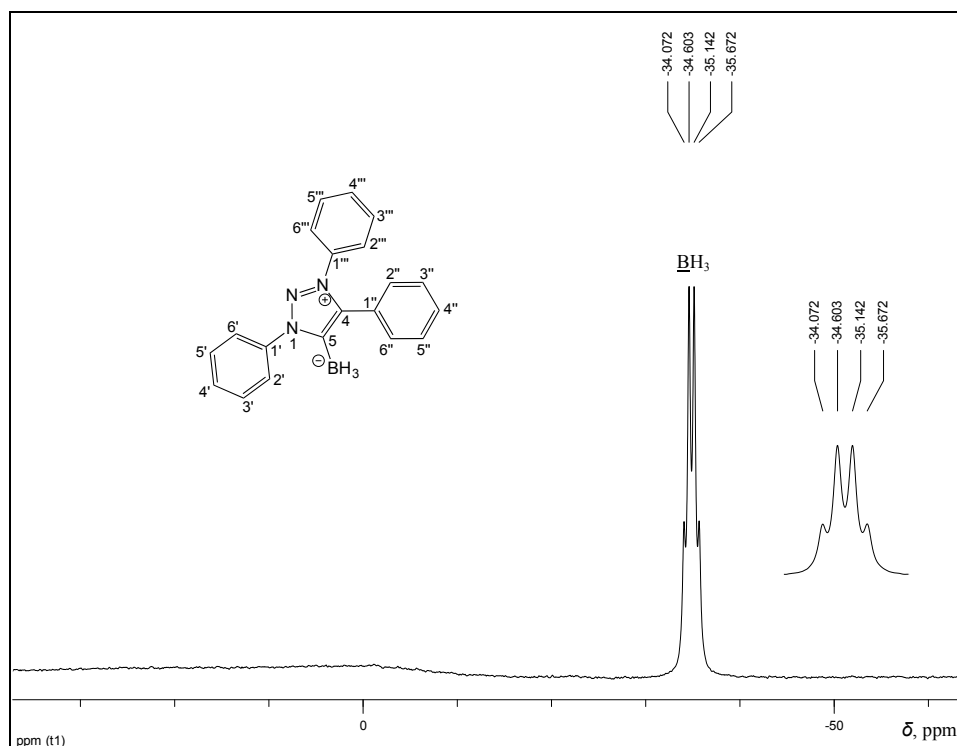


Figura 39 - RMN de ^{11}B de **40f** (CDCl_3 , 160 MHz).

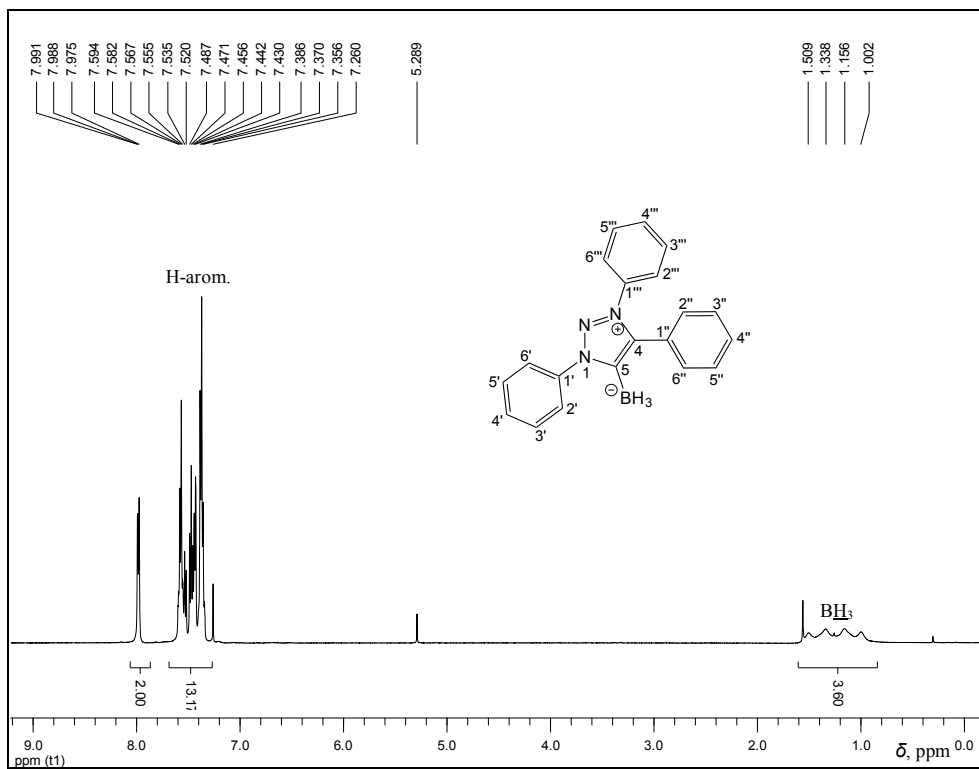


Figura 40 - RMN de ^1H de **40f** (CDCl_3 , 500 MHz).

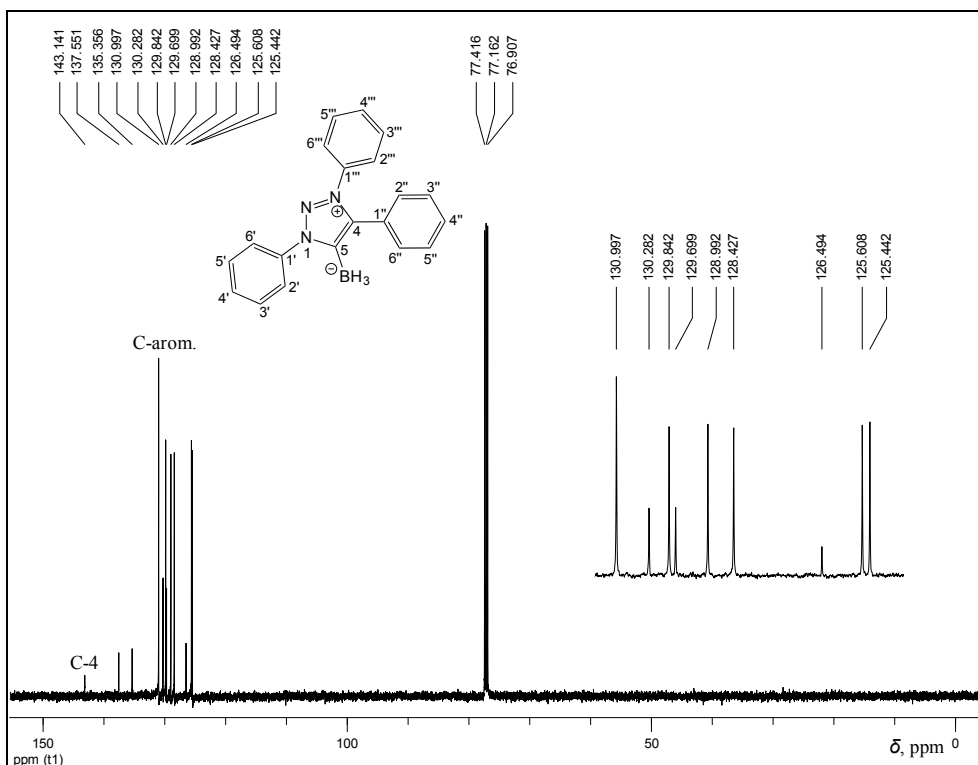


Figura 41 - RMN de ^{13}C de **40f** (CDCl₃, 125 MHz).

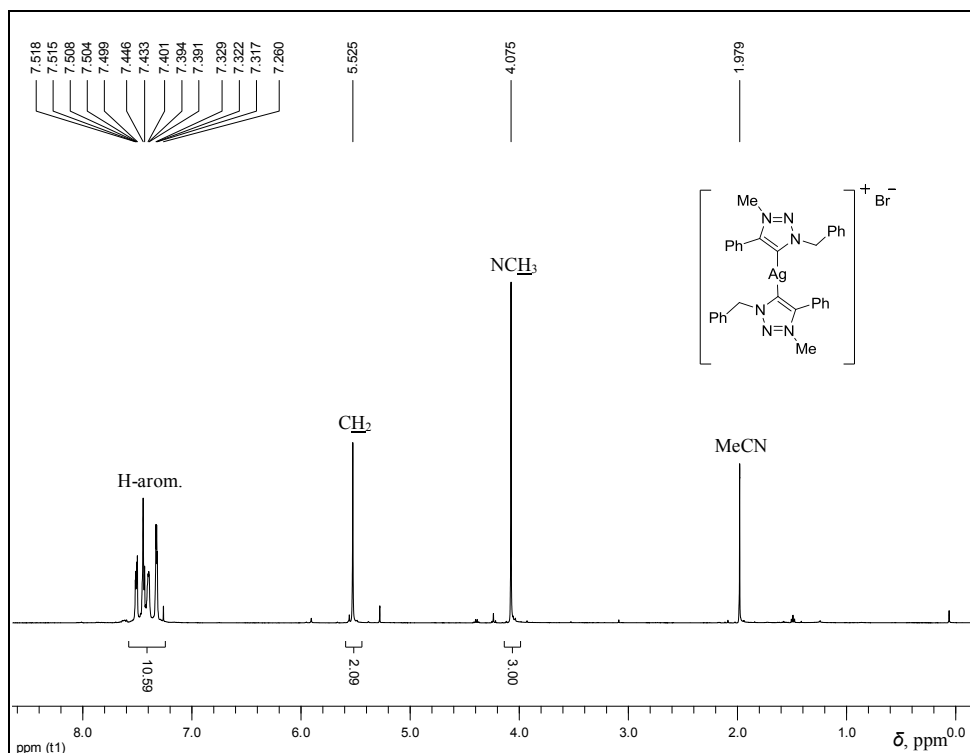
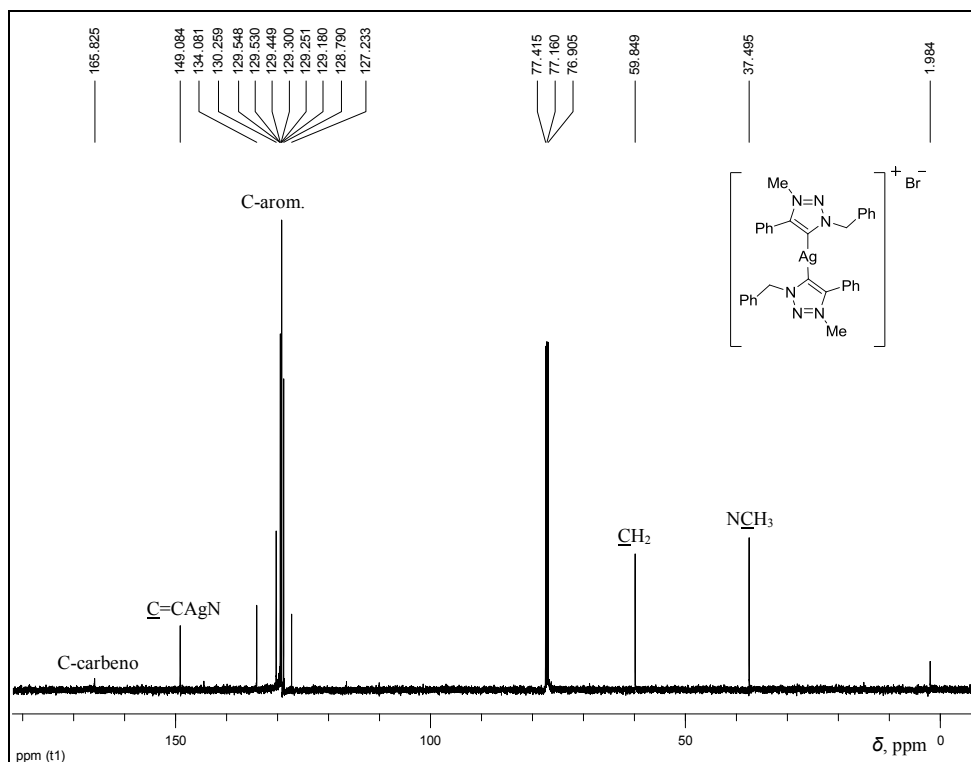
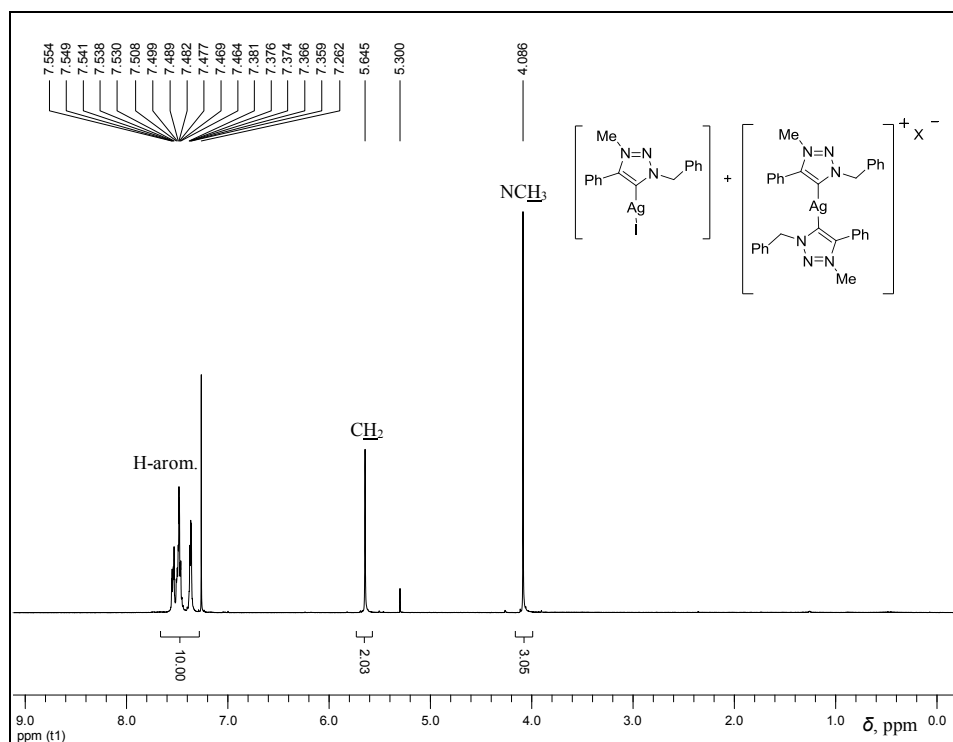


Figura 42 - RMN de ^1H de **49a** (CDCl₃, 500 MHz).

Figura 43 - RMN de ¹³C de **49a** (CDCl₃, 125 MHz).Figura 44 - RMN de ¹H de **49a'** (CDCl₃, 400 MHz).

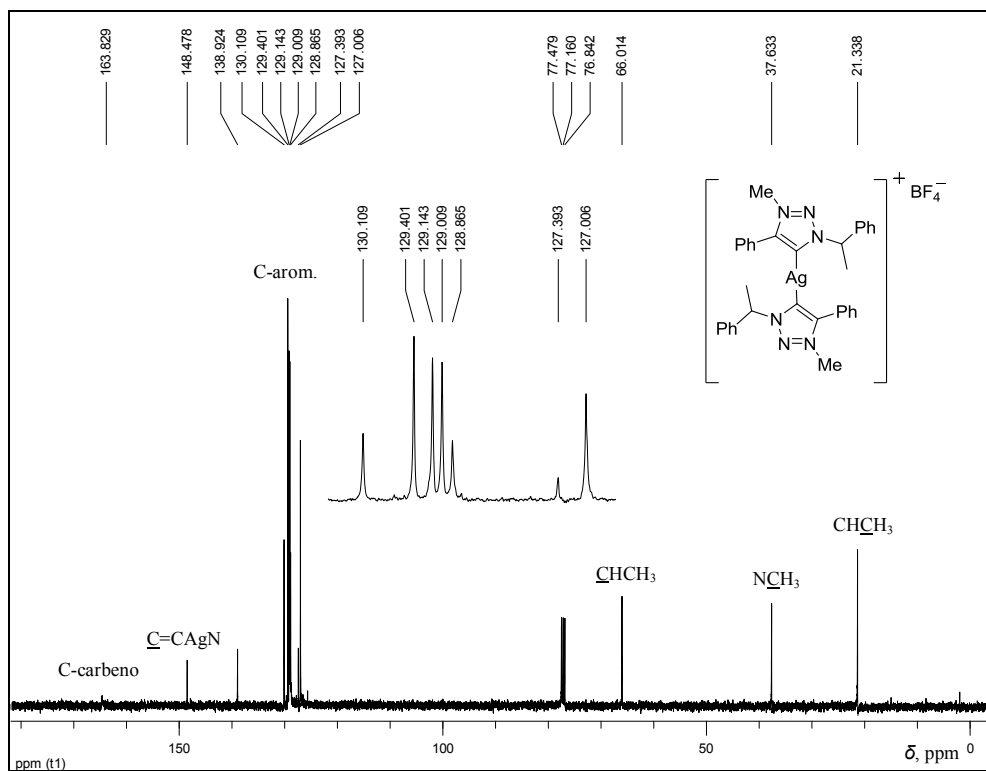


Figura 47 - RMN de ^{13}C de **49b** (CDCl_3 , 100 MHz).

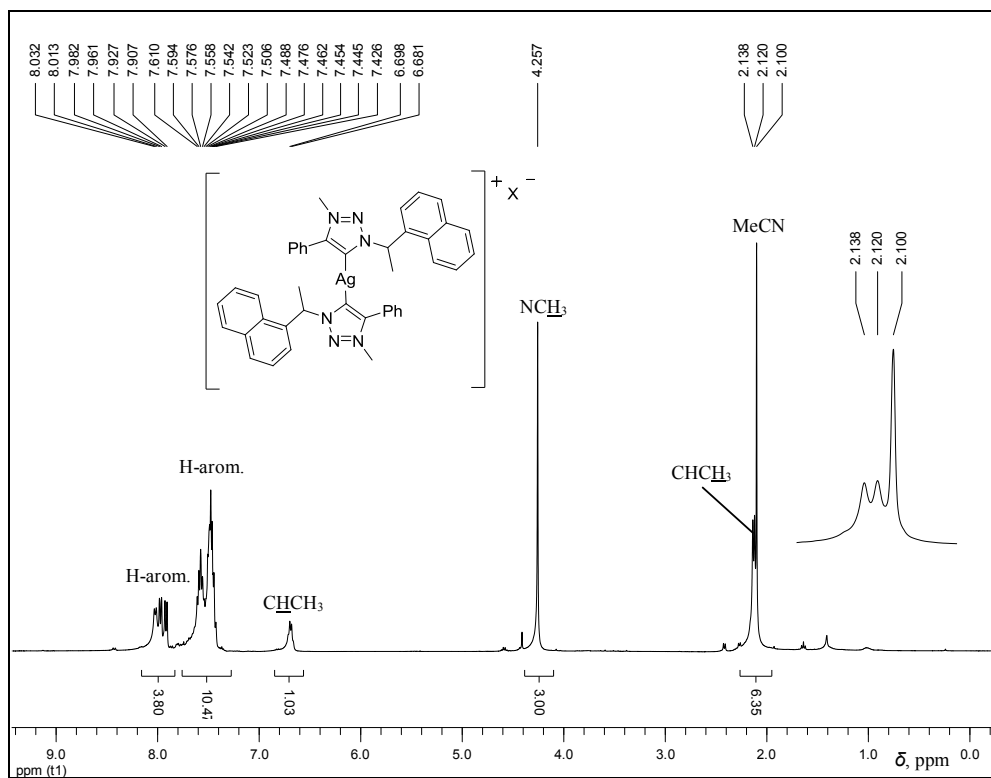


Figura 48 - RMN de ^1H de **49c** (CDCl_3 , 300 MHz).

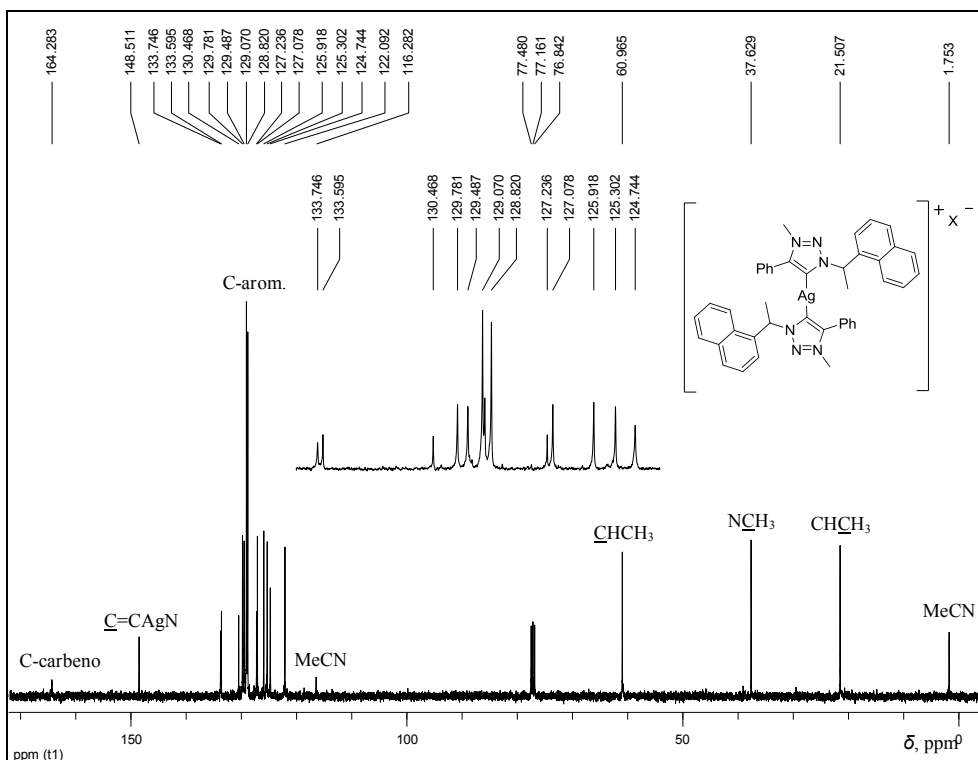


Figura 49 - RMN de ¹³C de **49c** (CDCl₃, 75 MHz).

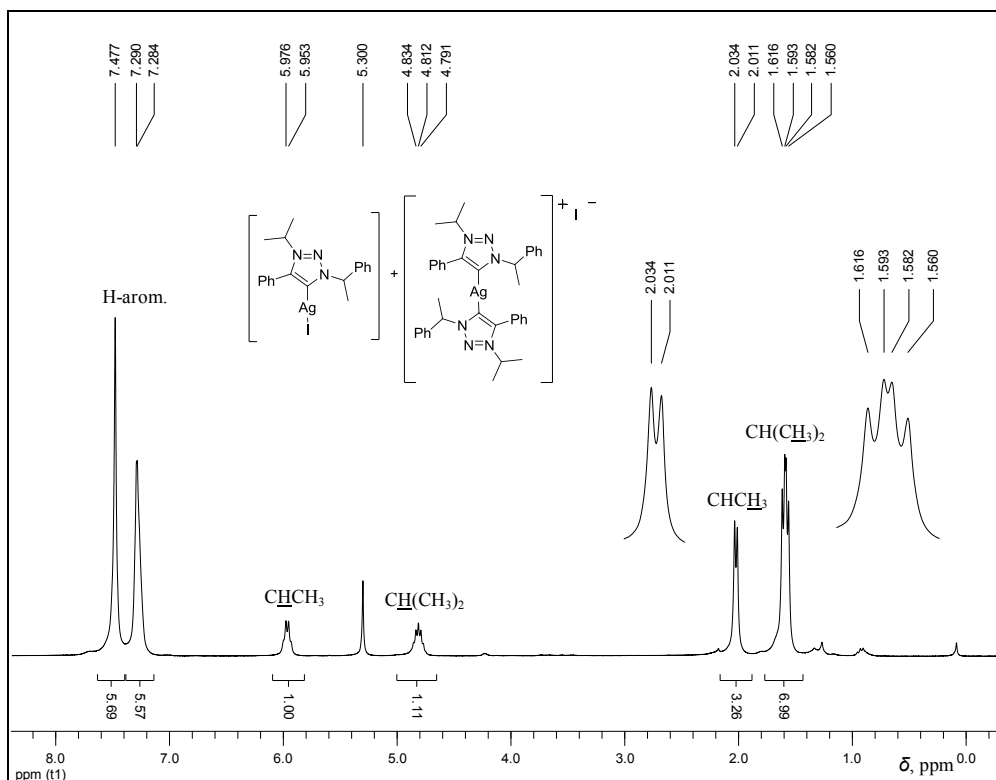


Figura 50 - RMN de ¹H de **49d** (CDCl₃, 300 MHz).

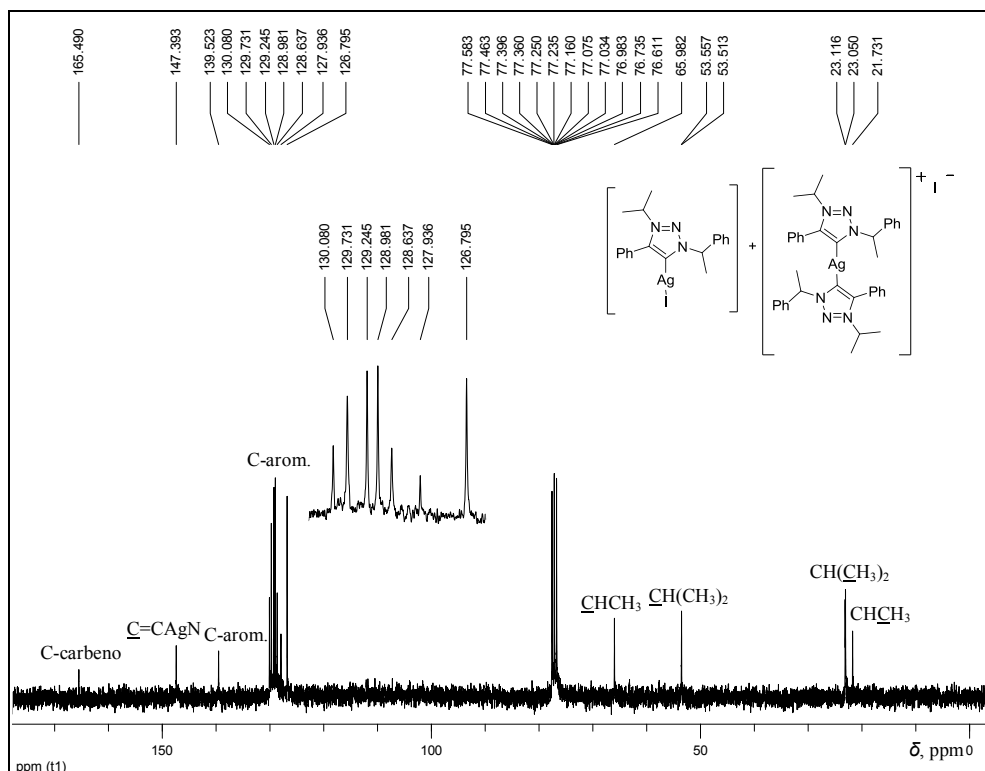


Figura 51 - RMN de ^{13}C de **49d** (CDCl_3 , 75 MHz).

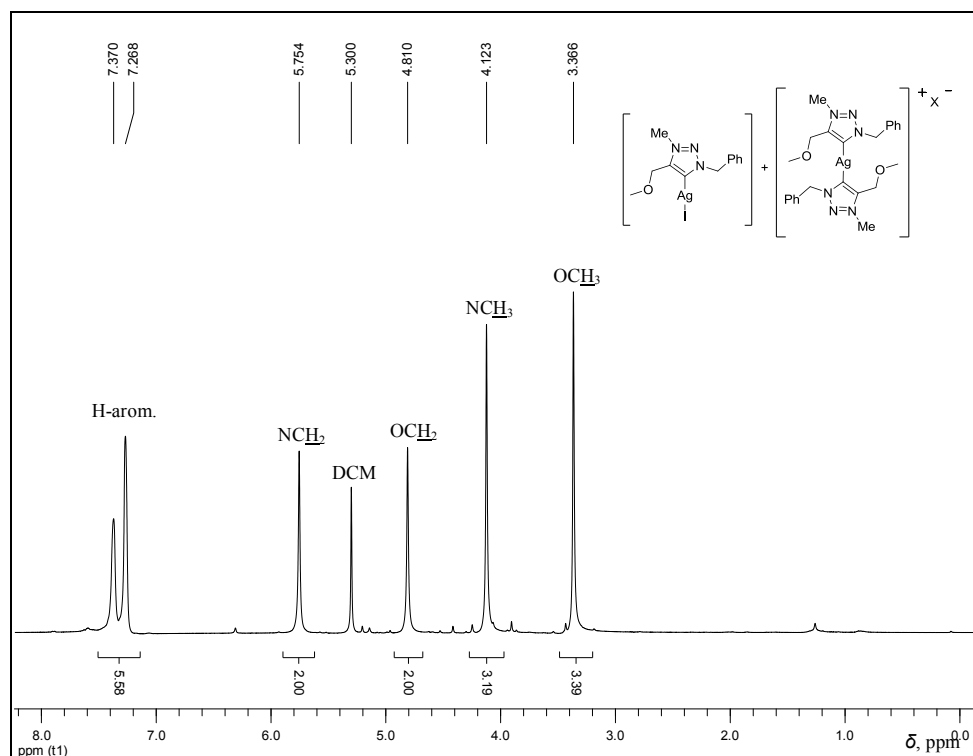


Figura 52 - RMN de ^1H de **49e** (CDCl_3 , 400 MHz).

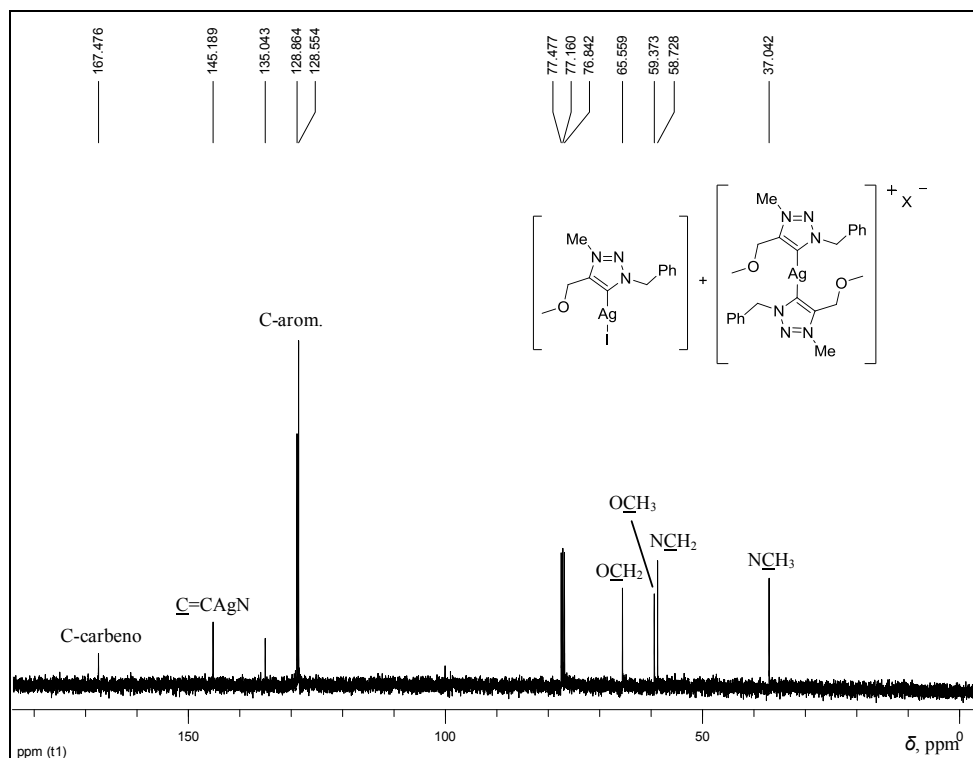


Figura 53 - RMN de ^{13}C de **49e** (CDCl_3 , 100 MHz).

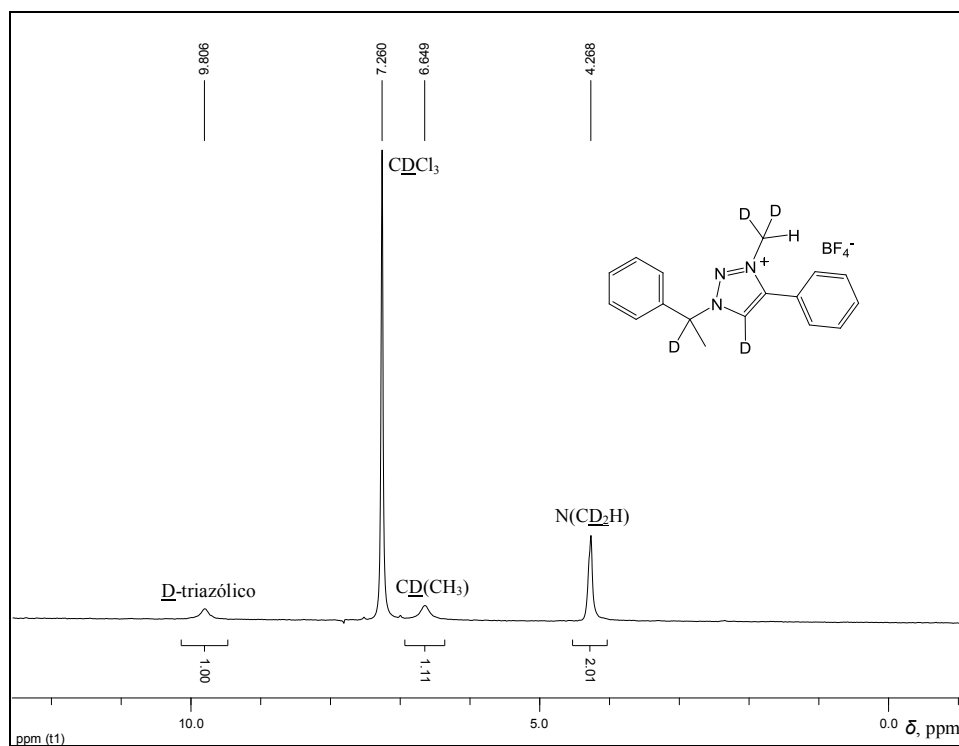


Figura 54 - RMN de ^2H de **44** (CDCl_3 , 76,75 MHz).

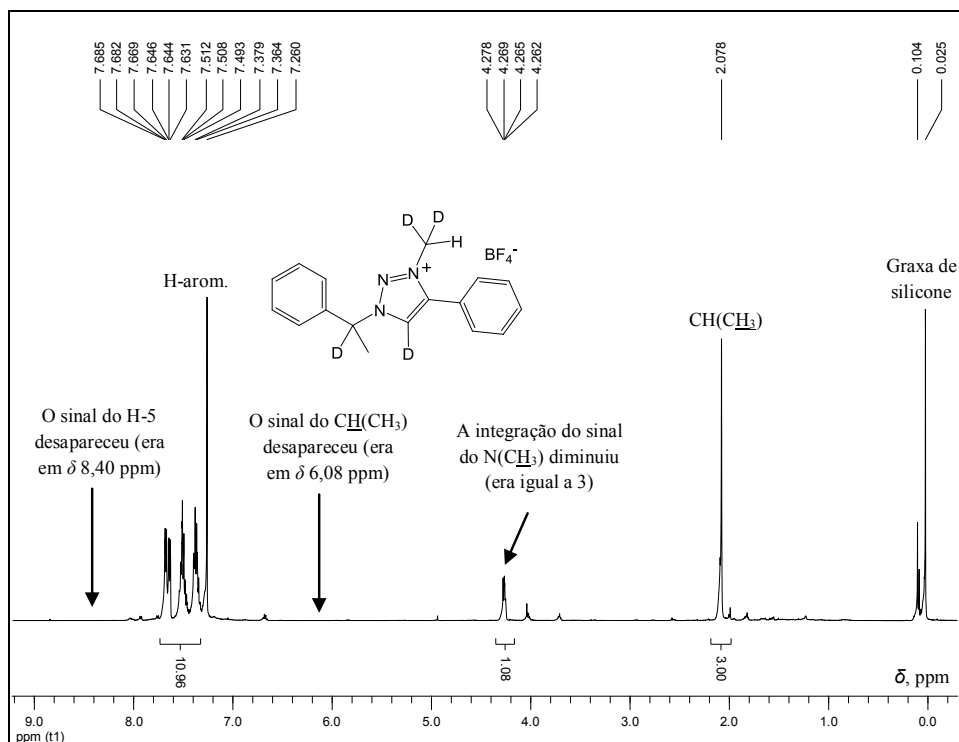


Figura 55 - RMN de ^1H de **44** (CDCl_3 , 500 MHz).

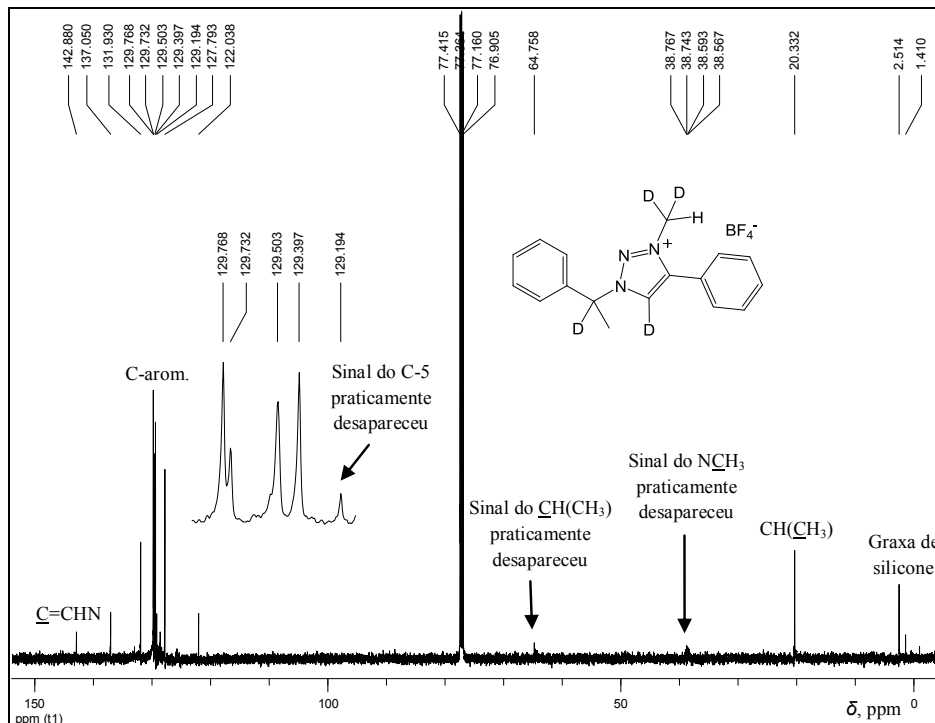


Figura 56 - RMN de ^{13}C de **44** (CDCl_3 , 125 MHz).

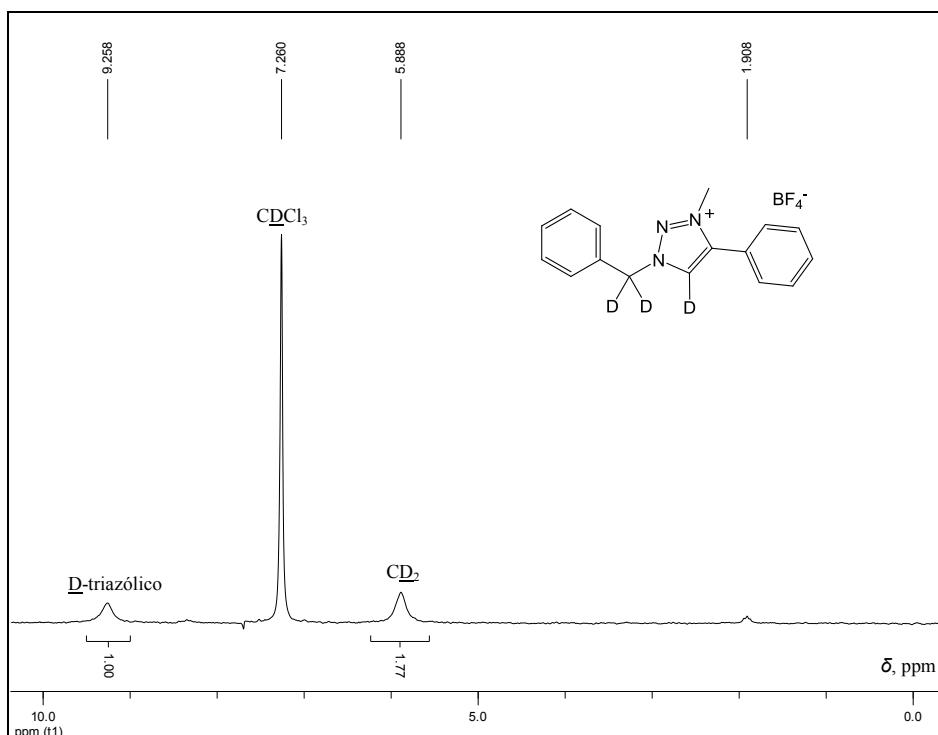


Figura 57 - RMN de ^2H de **45** (CDCl_3 , 76,75 MHz).

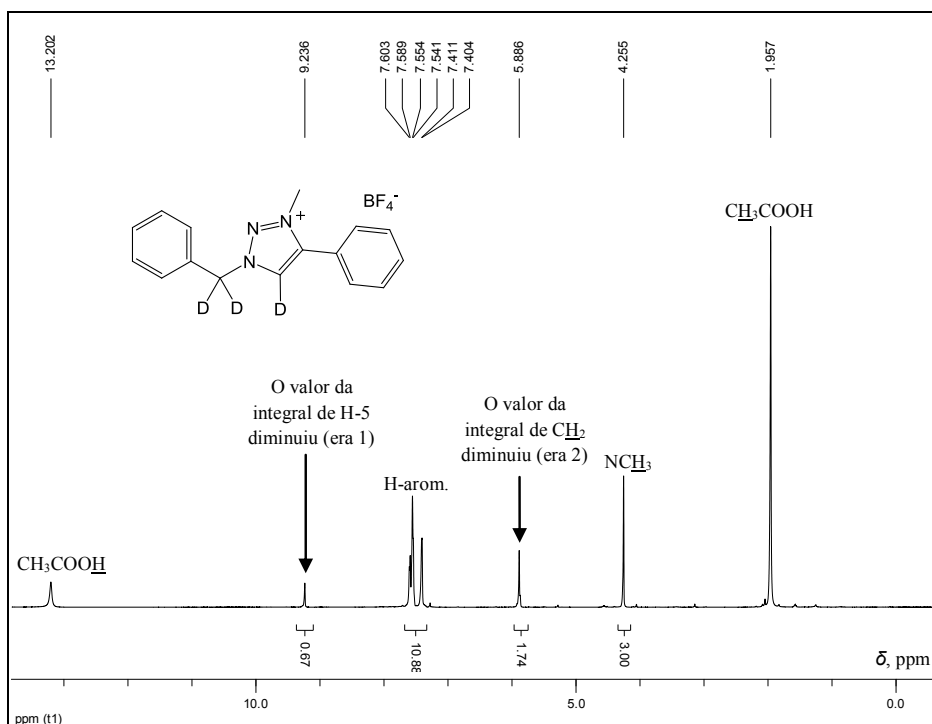


Figura 58 - RMN de ^1H de **45** (CDCl_3 , 500 MHz).

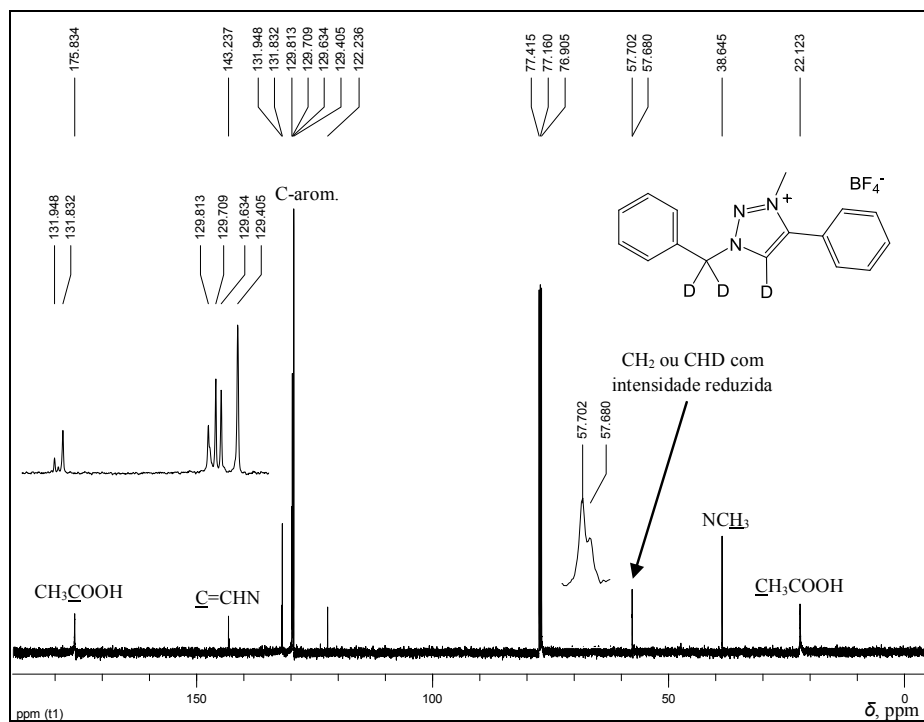


Figura 59 - RMN de ¹³C de **45** (CDCl₃, 125 MHz).

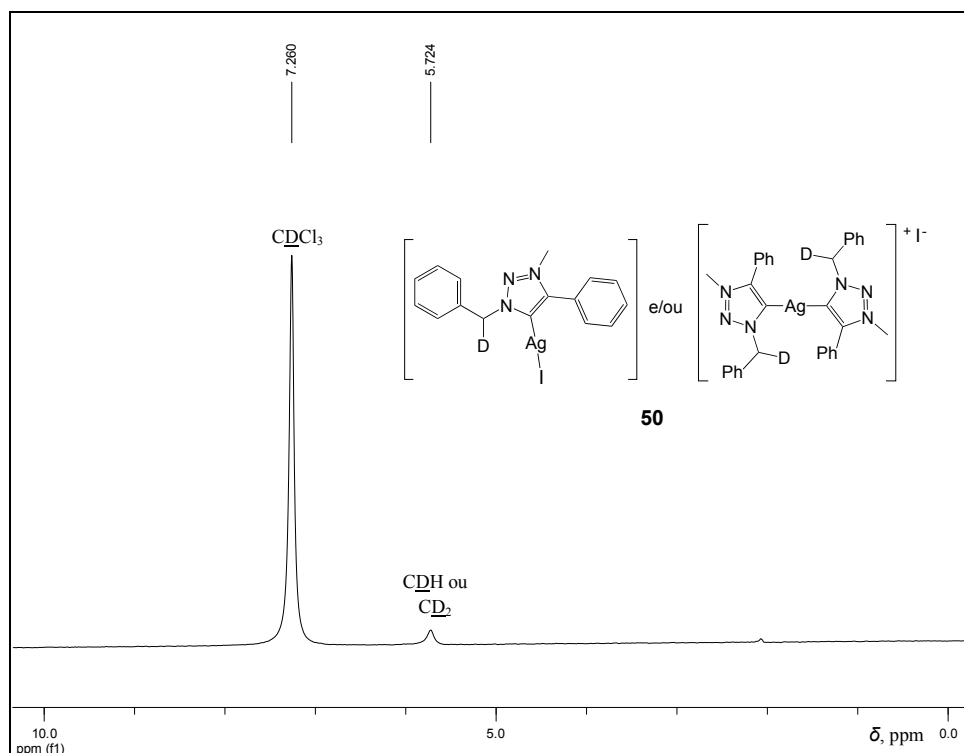
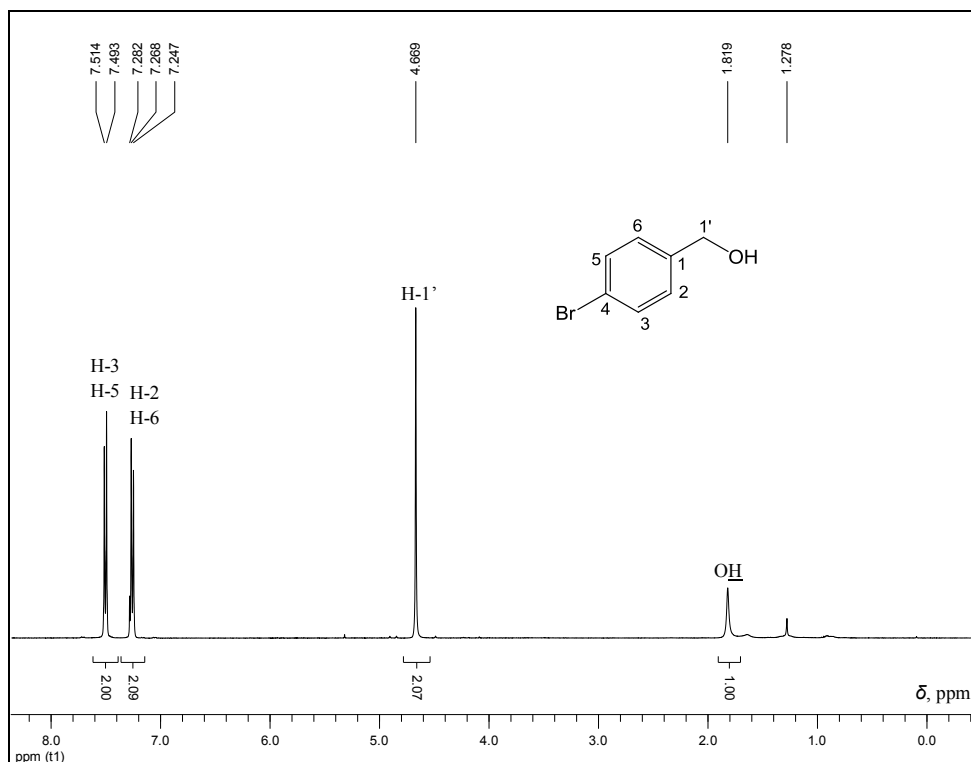
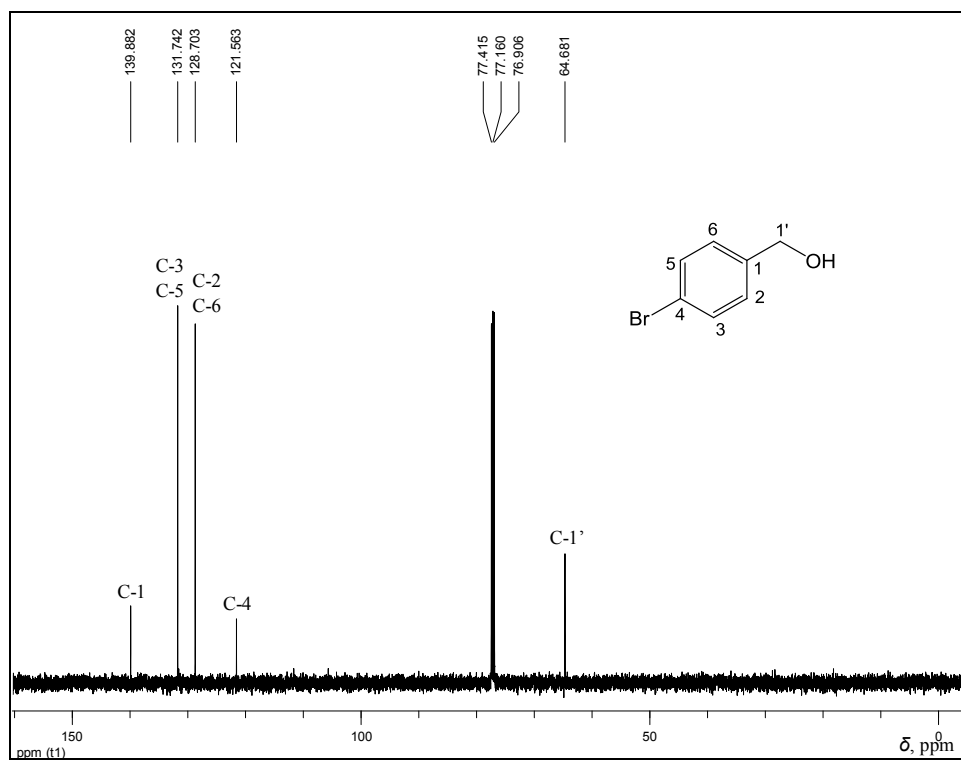
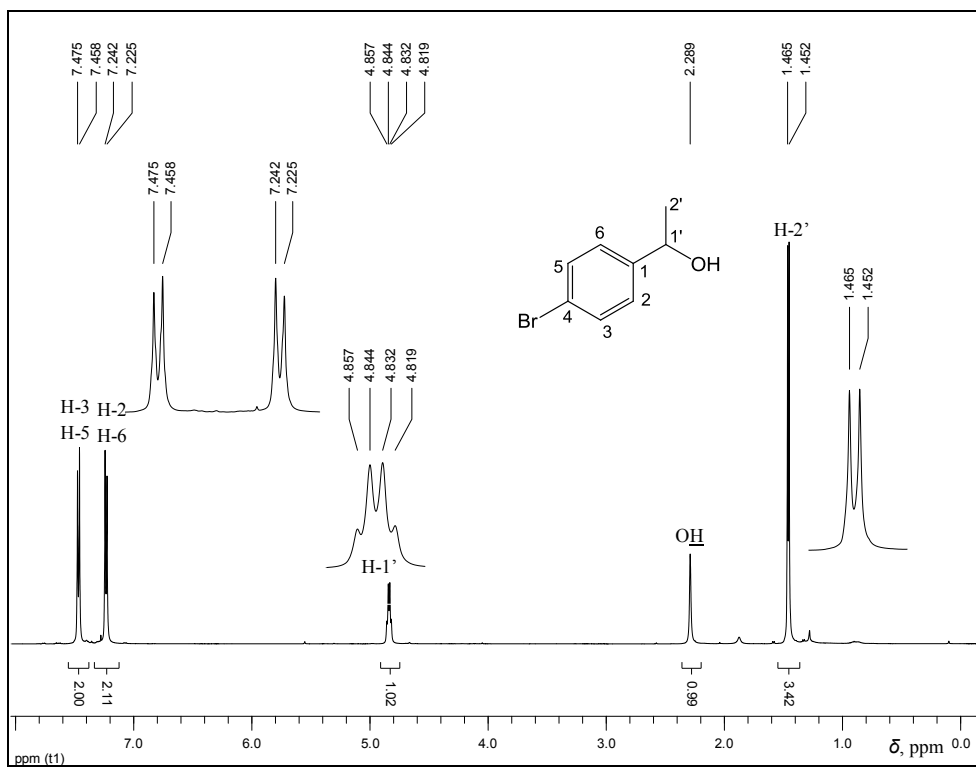
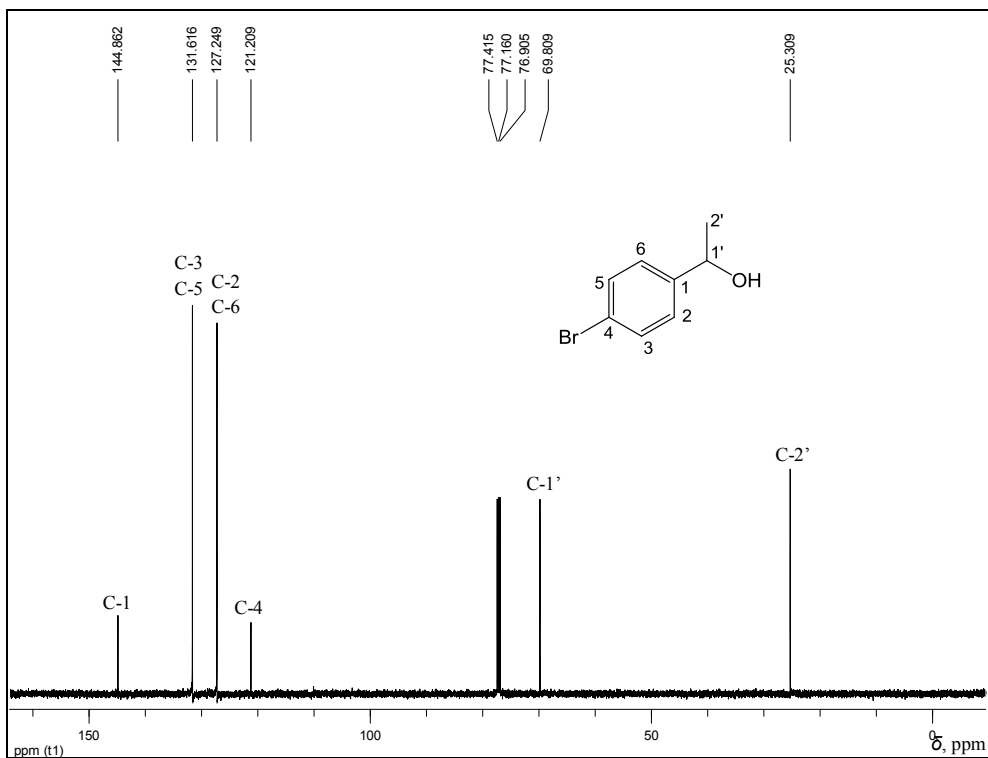


Figura 60 - RMN de ²H de **50** (CDCl₃, 61,44 MHz).

Figura 61 - RMN de ^1H de **51** (CDCl_3 , 400 MHz).Figura 62 - RMN de ^{13}C de **51** (CDCl_3 , 100 MHz).

Figura 63 - RMN de ^1H de **52** (CDCl_3 , 500 MHz).Figura 64 - RMN de ^{13}C de **52** (CDCl_3 , 125 MHz).

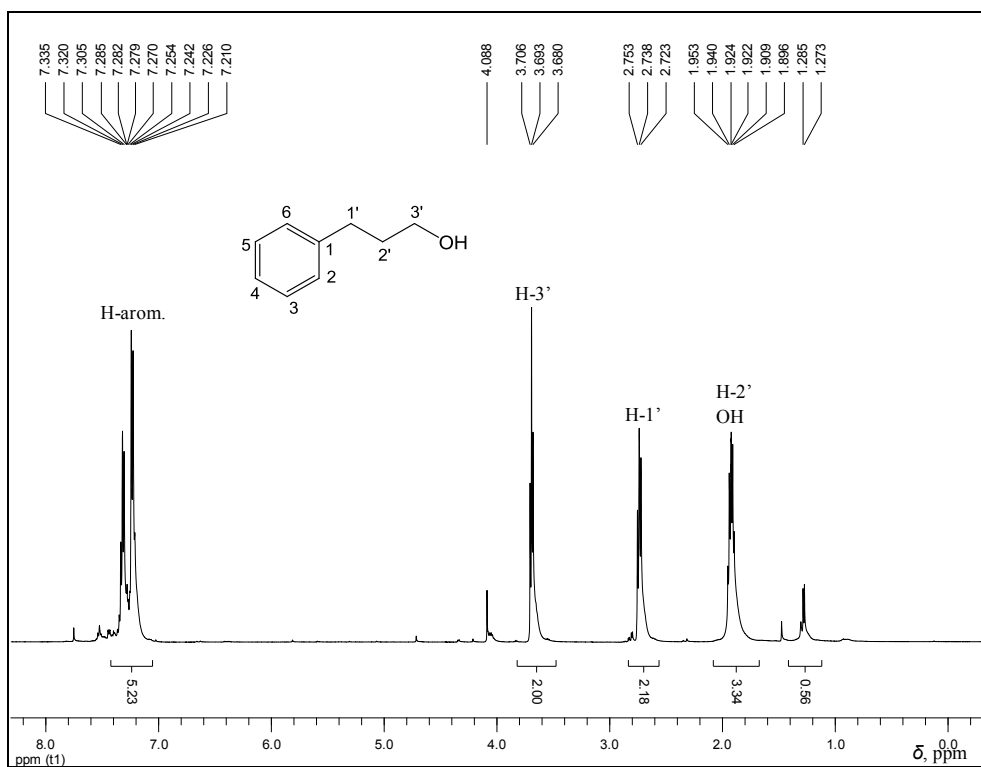


Figura 65 - RMN de ¹H de **54** (CDCl₃, 400 MHz).

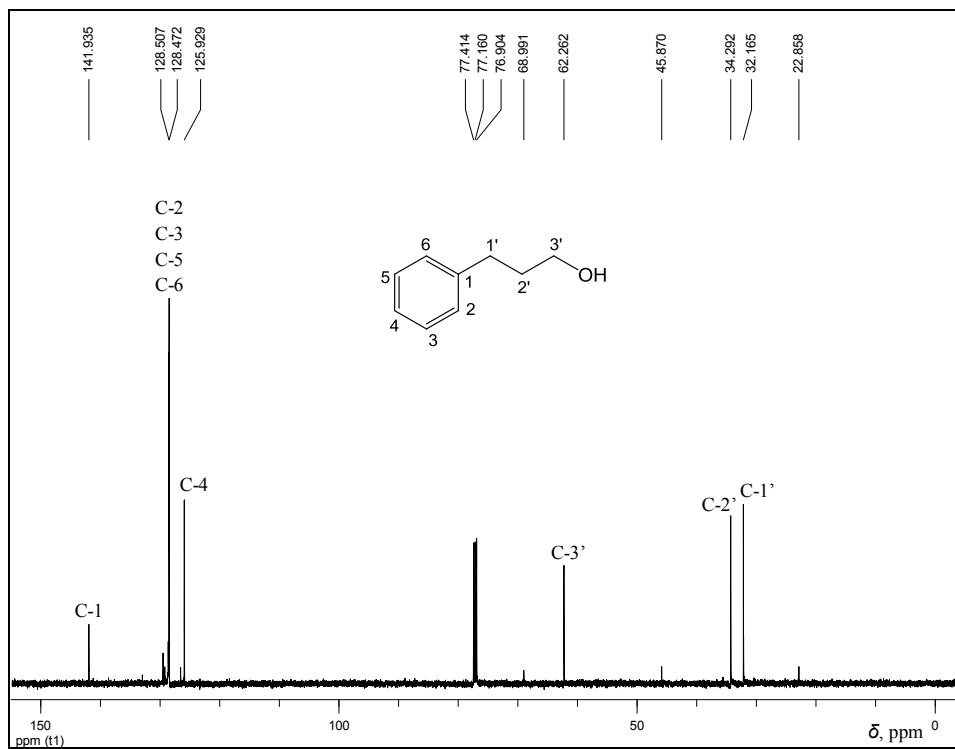


Figura 66 - RMN de ¹³C de **54** (CDCl₃, 100 MHz).

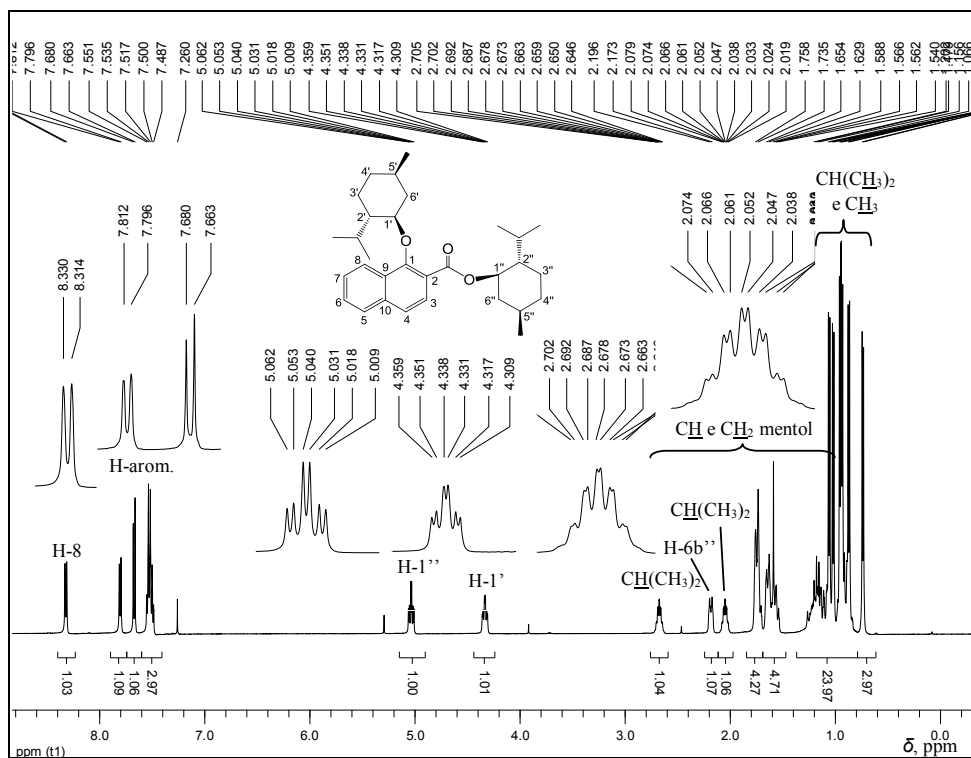


Figura 67 - RMN de ^1H de **61** (CDCl_3 , 500 MHz).

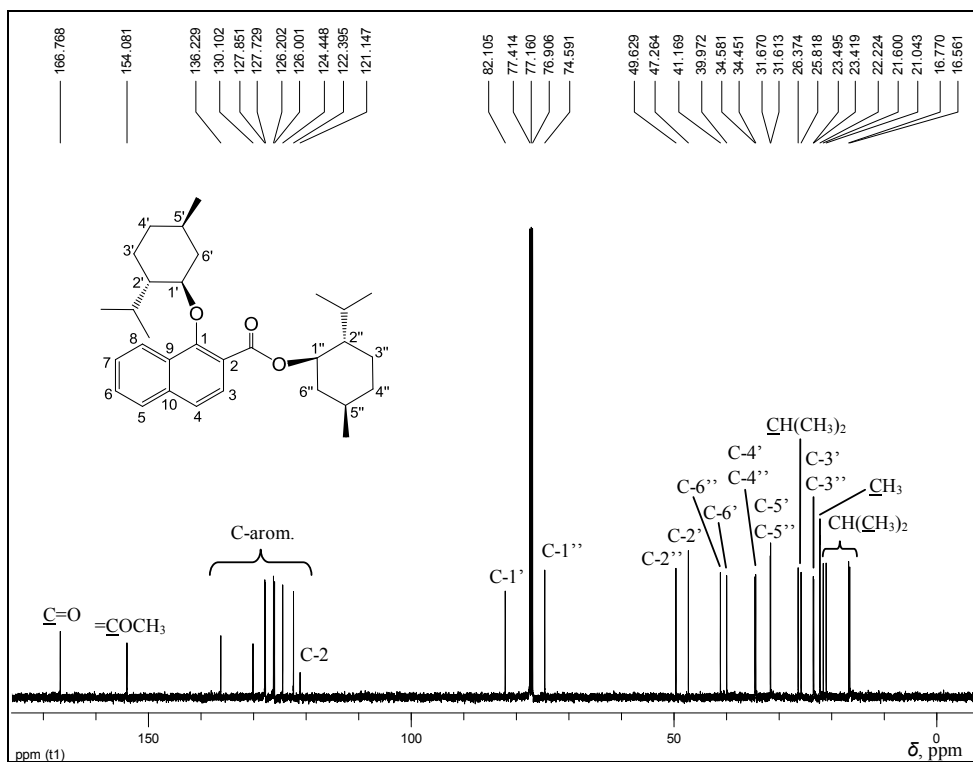


Figura 68 - RMN de ^{13}C de **61** (CDCl_3 , 125 MHz).

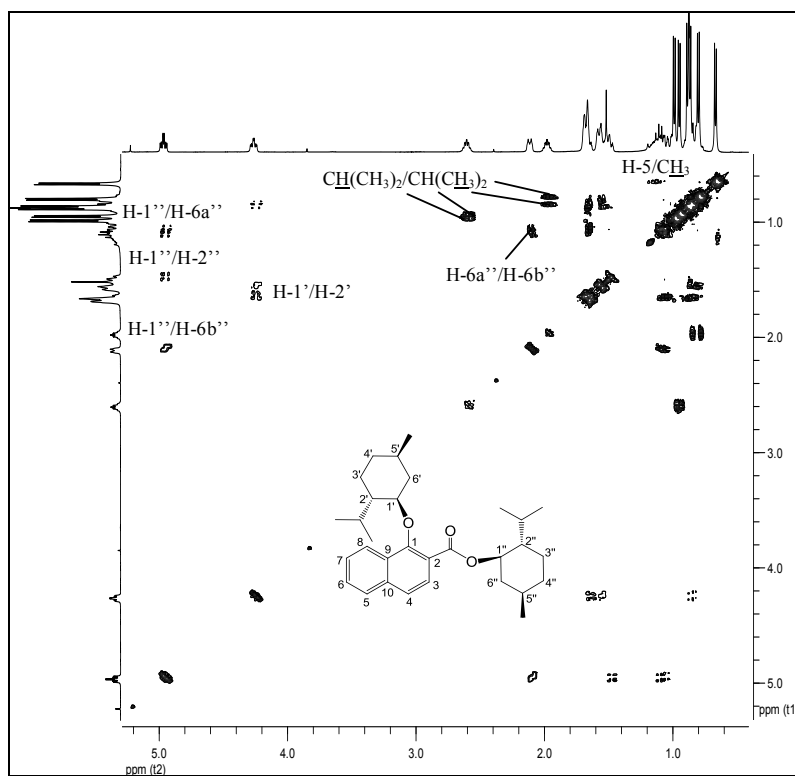


Figura 69 – Mapa de contornos COSY de **61** (CDCl_3 , 500 MHz).

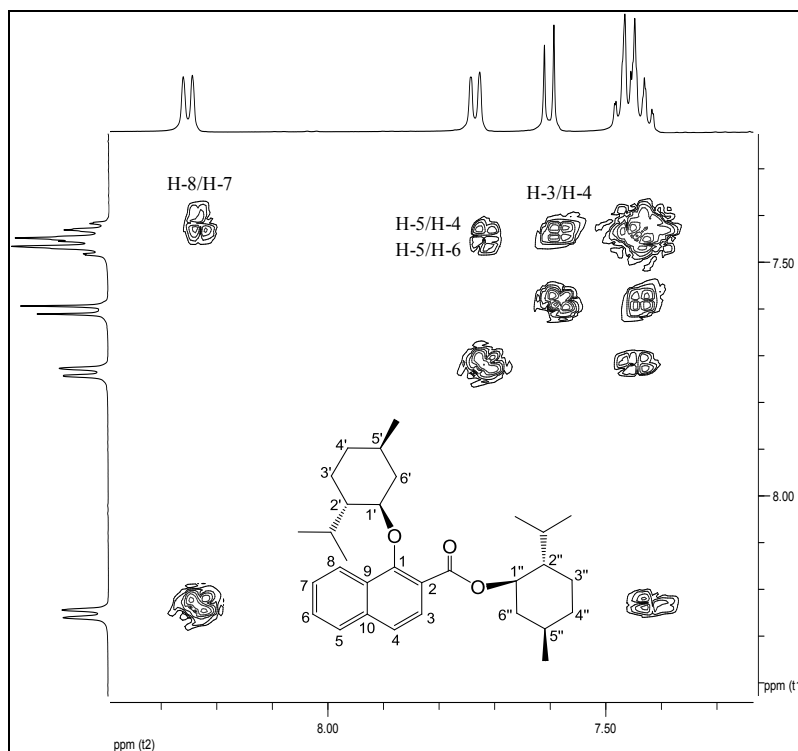


Figura 70 – Mapa de contornos COSY de **61** (CDCl_3 , 500 MHz).

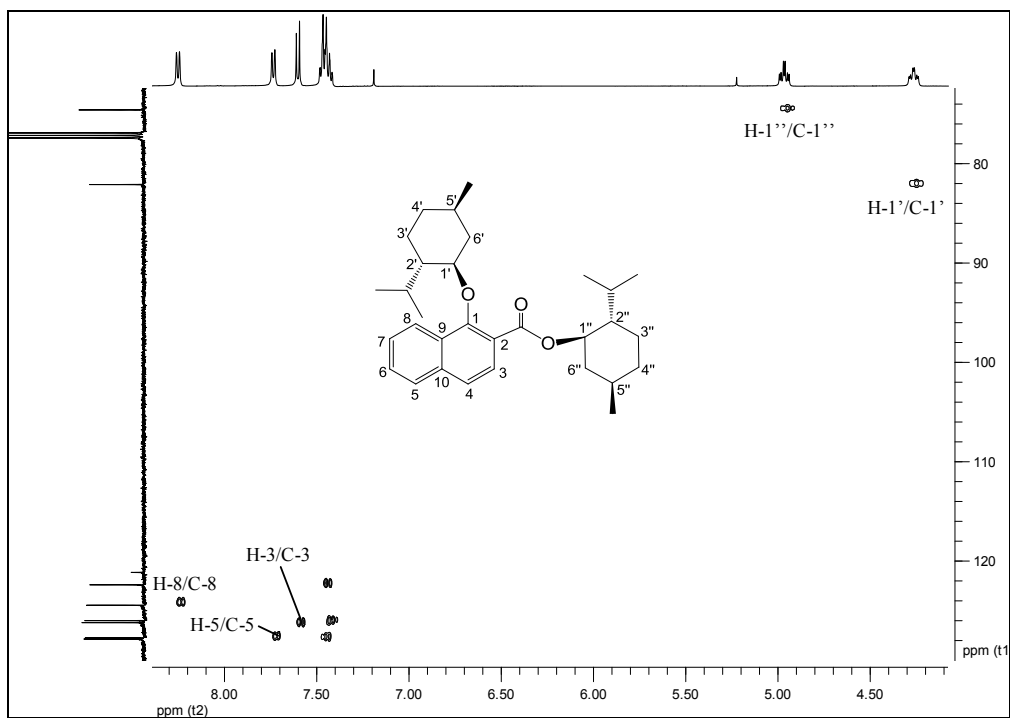


Figura 71 – Mapa de contornos HSQC de **61** (CDCl₃, 500 MHz).

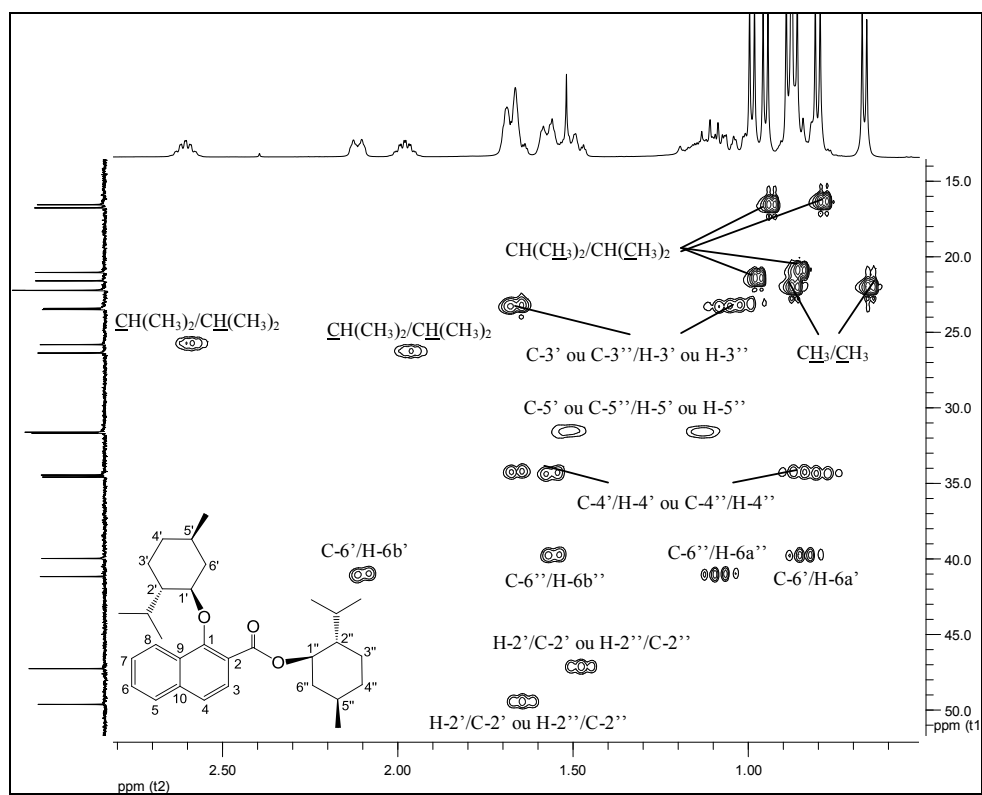


Figura 72 – Mapa de contornos HSQC de **61** (CDCl₃, 500 MHz).

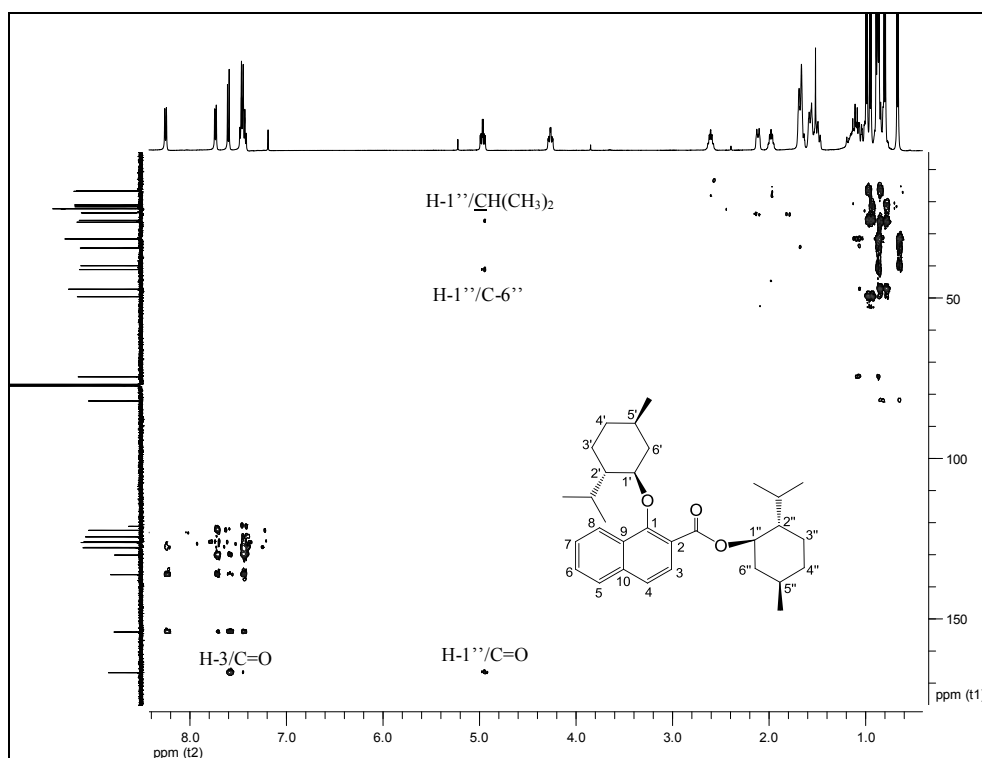


Figura 73 – Mapa de contornos HMBC de **61** (CDCl_3 , 500 MHz).

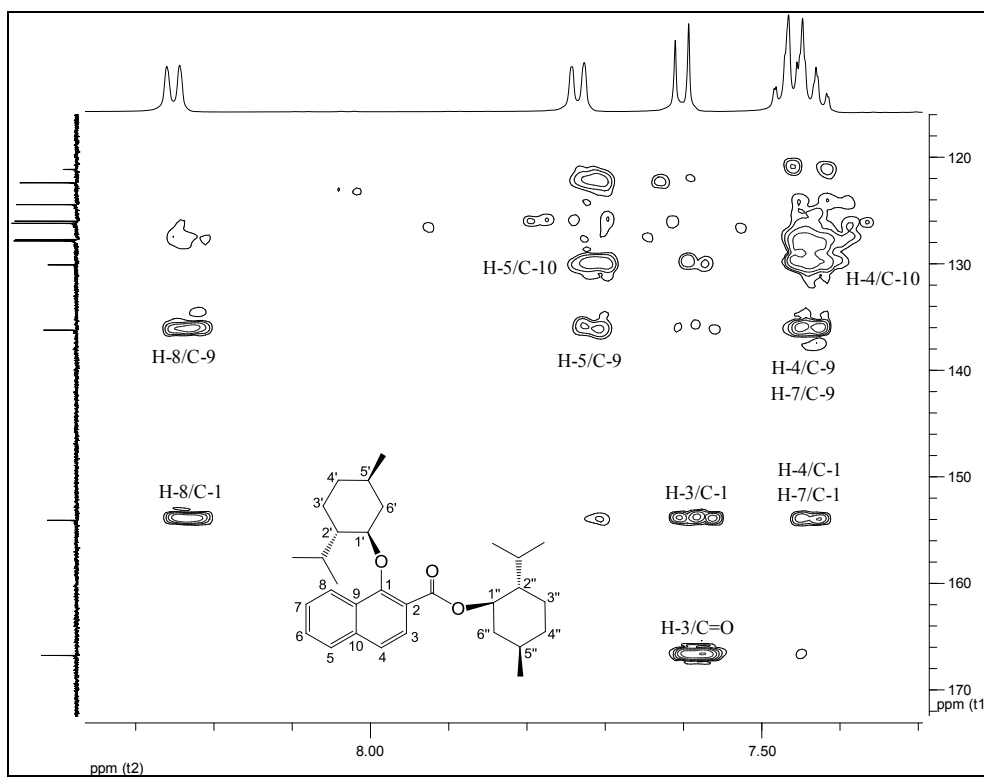


Figura 74 – Mapa de contornos HMBC de **61** (CDCl_3 , 500 MHz).

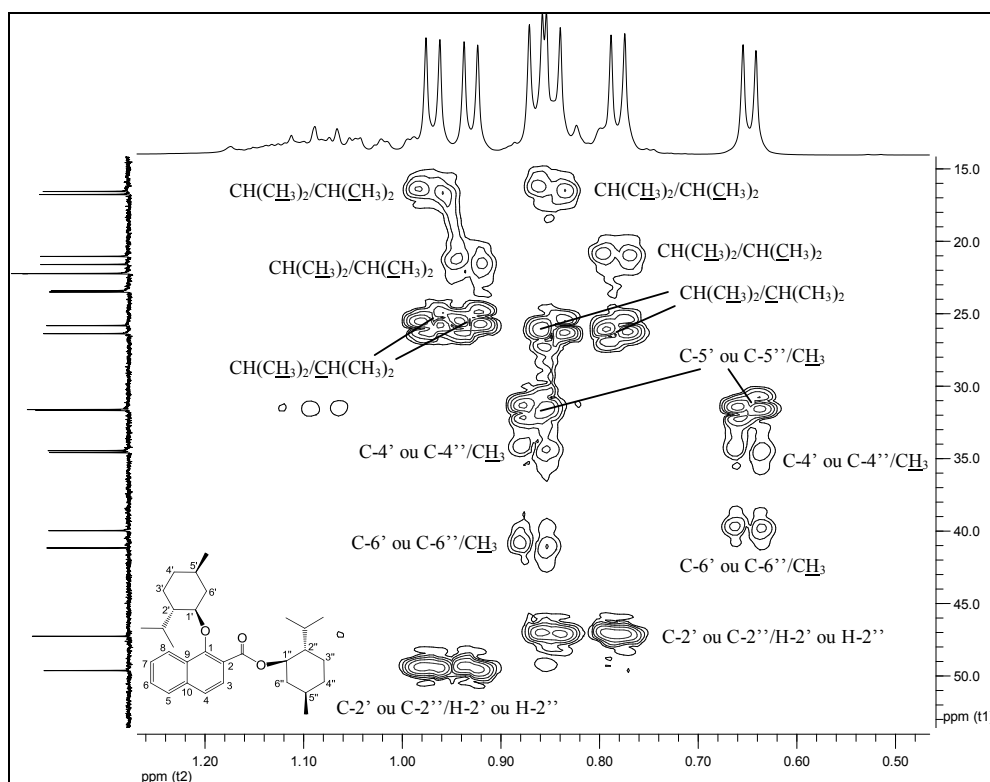


Figura 75 – Mapa de contornos HMBC de **61** (CDCl₃, 500 MHz).

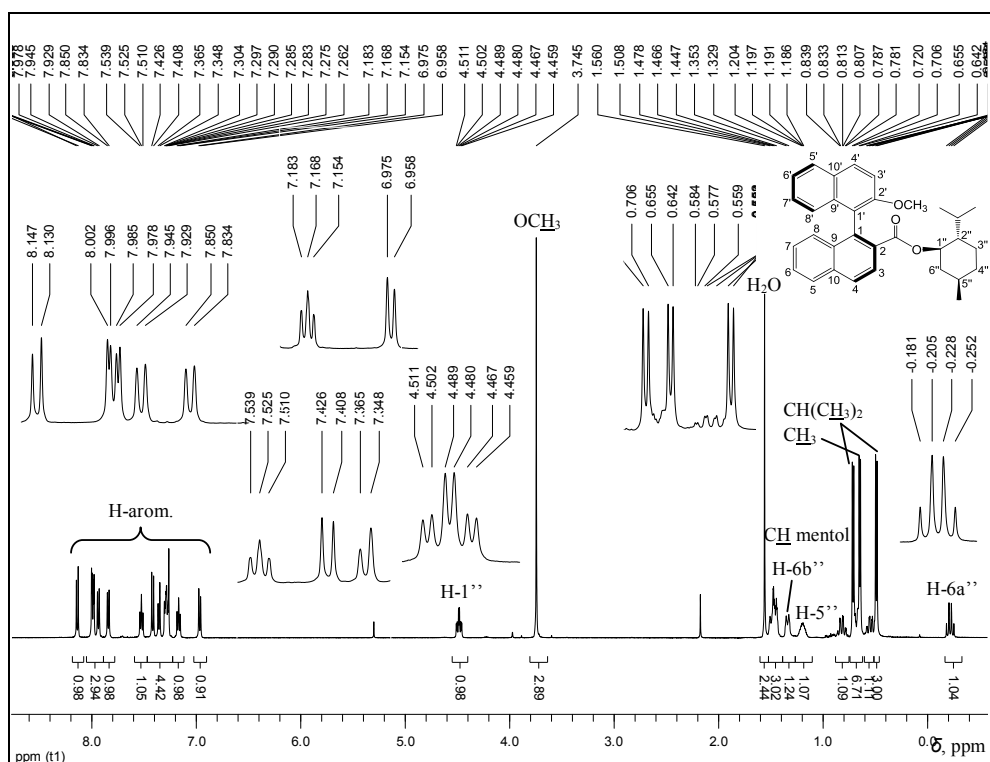


Figura 76 - RMN de ¹H de **64** (CDCl₃, 500 MHz).

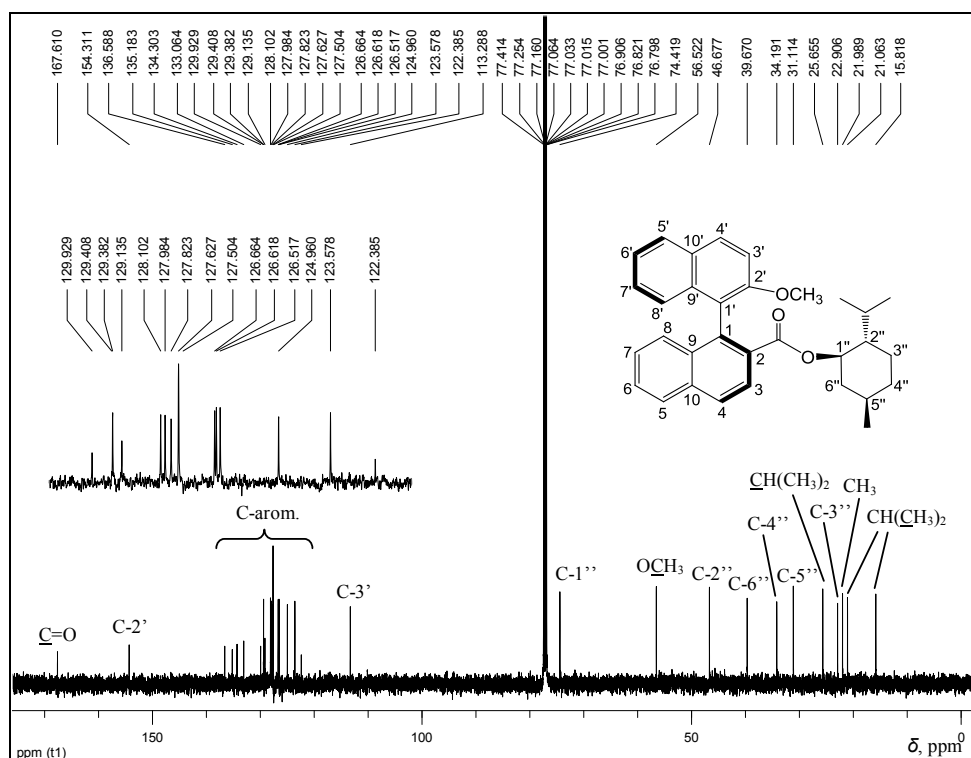


Figura 77 - RMN de ¹³C de **64** (CDCl₃, 125 MHz).

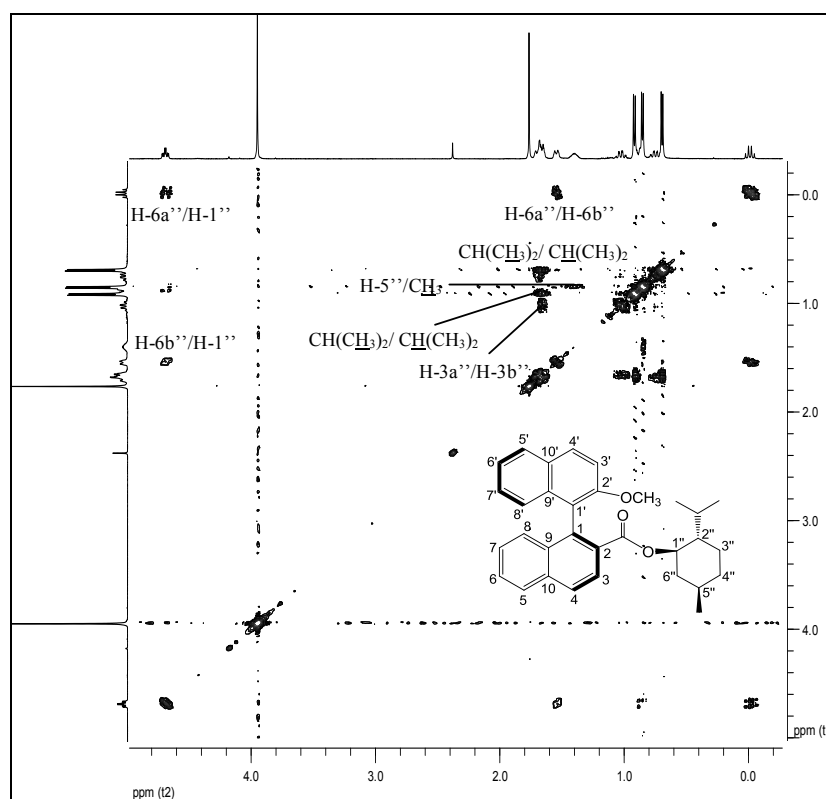


Figura 78 – Mapa de contornos COSY de **64** (CDCl₃, 500 MHz).

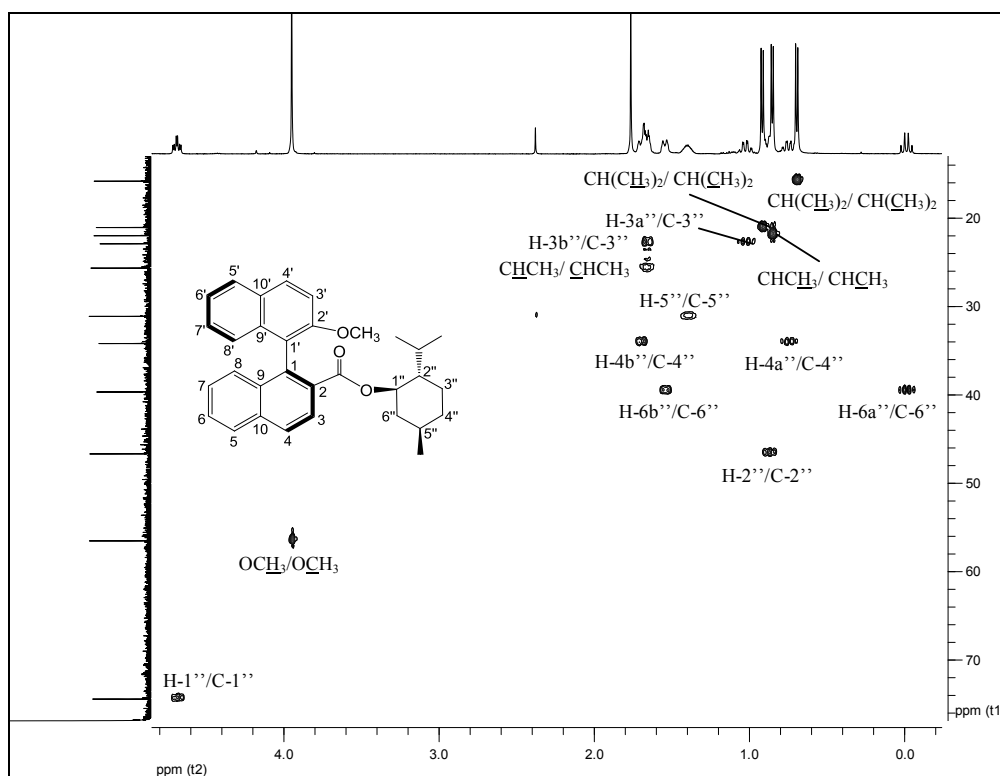


Figura 79 – Mapa de contornos HSQC de **64** (CDCl_3 , 500 MHz).

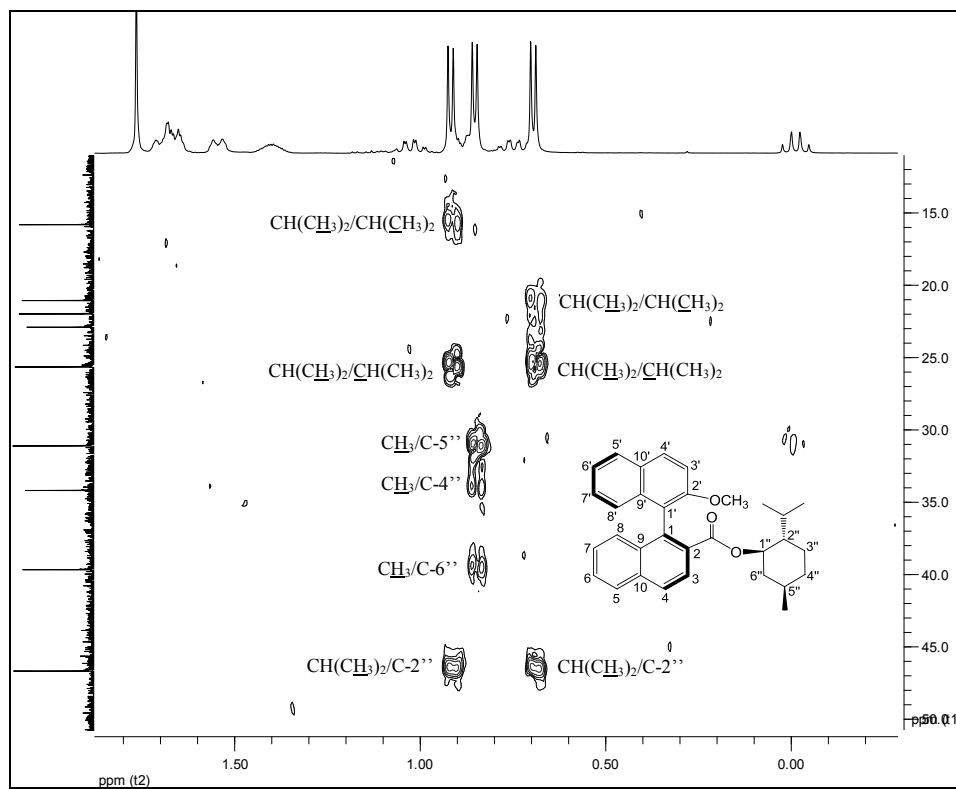


Figura 80 – Mapa de contornos HMBC de **64** (CDCl_3 , 500 MHz).

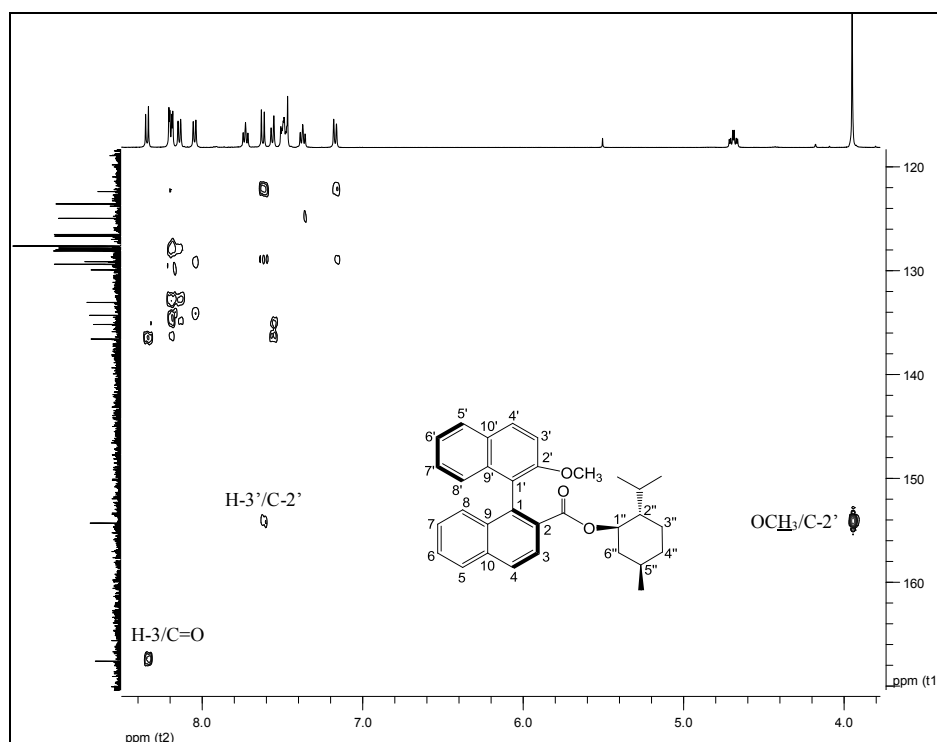


Figura 81 – Mapa de contornos HMBC de **64** (CDCl₃, 500 MHz).

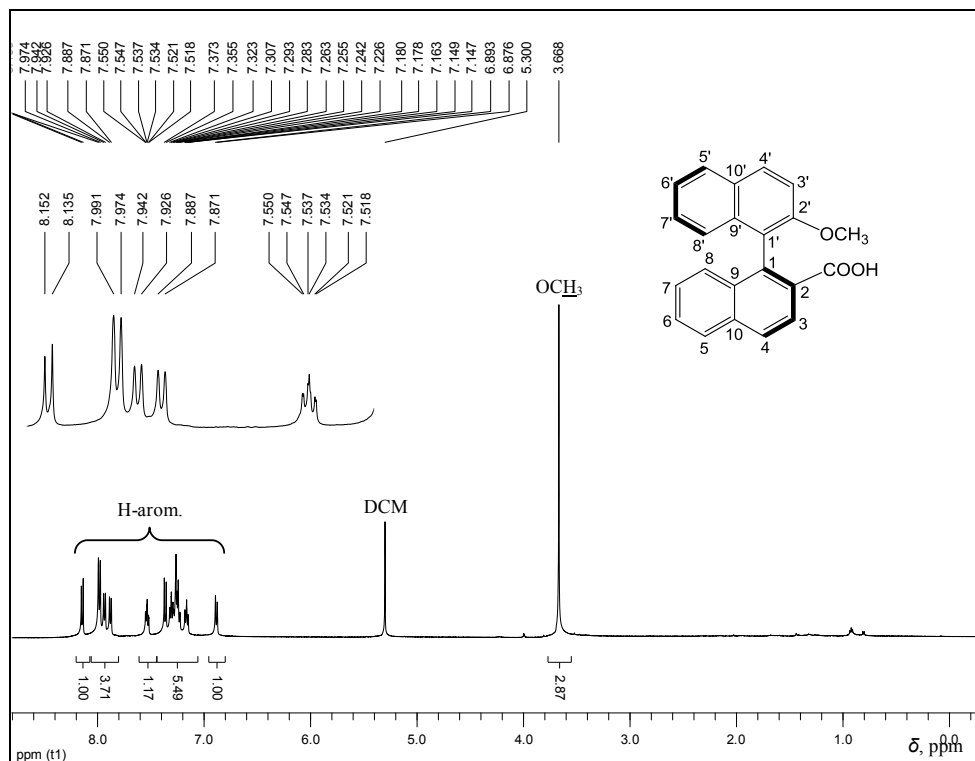


Figura 82 - RMN de ¹H de **65** (CDCl₃, 500 MHz).

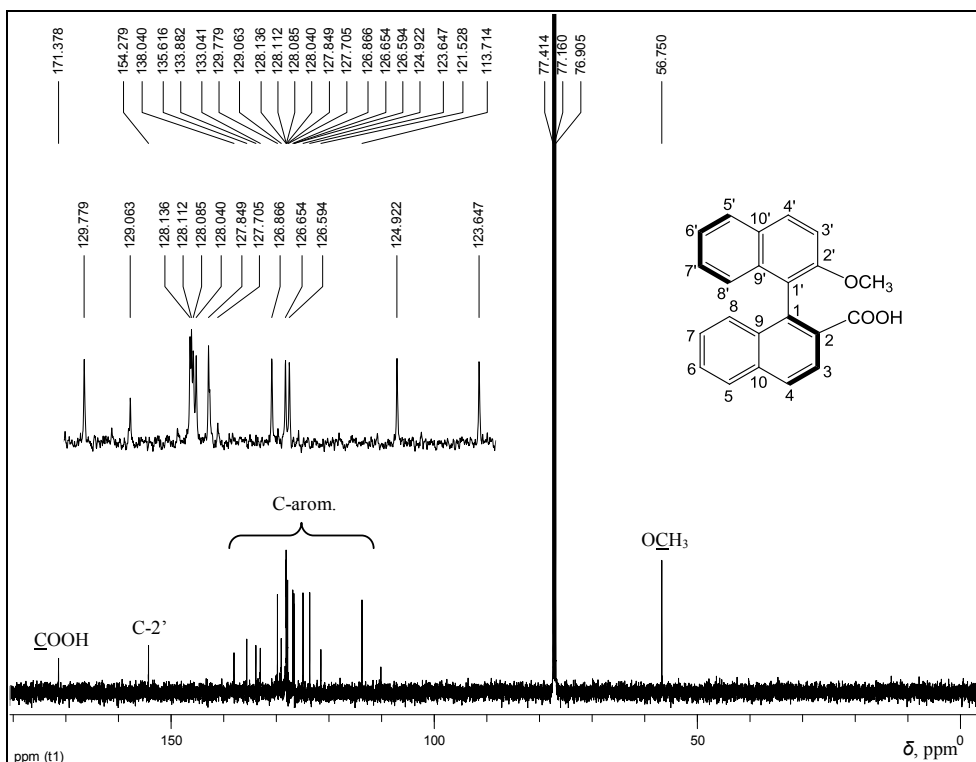


Figura 83 - RMN de ¹³C de **65** (CDCl₃, 125 MHz).

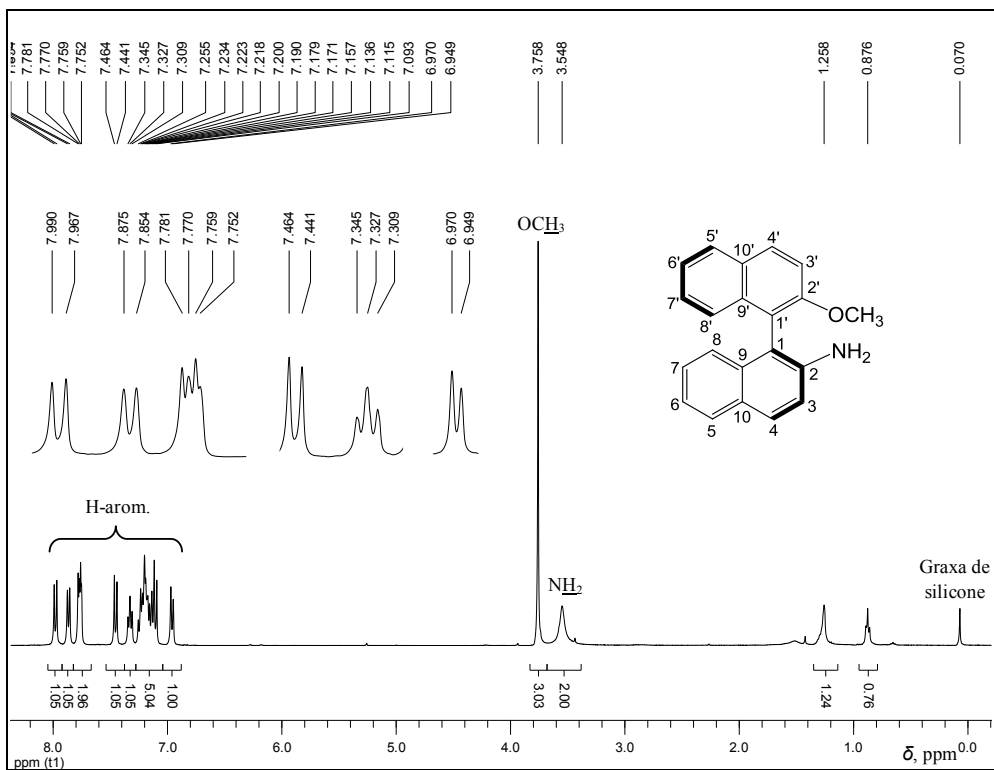


Figura 84 - RMN de ¹H de **66** (CDCl₃, 400 MHz).

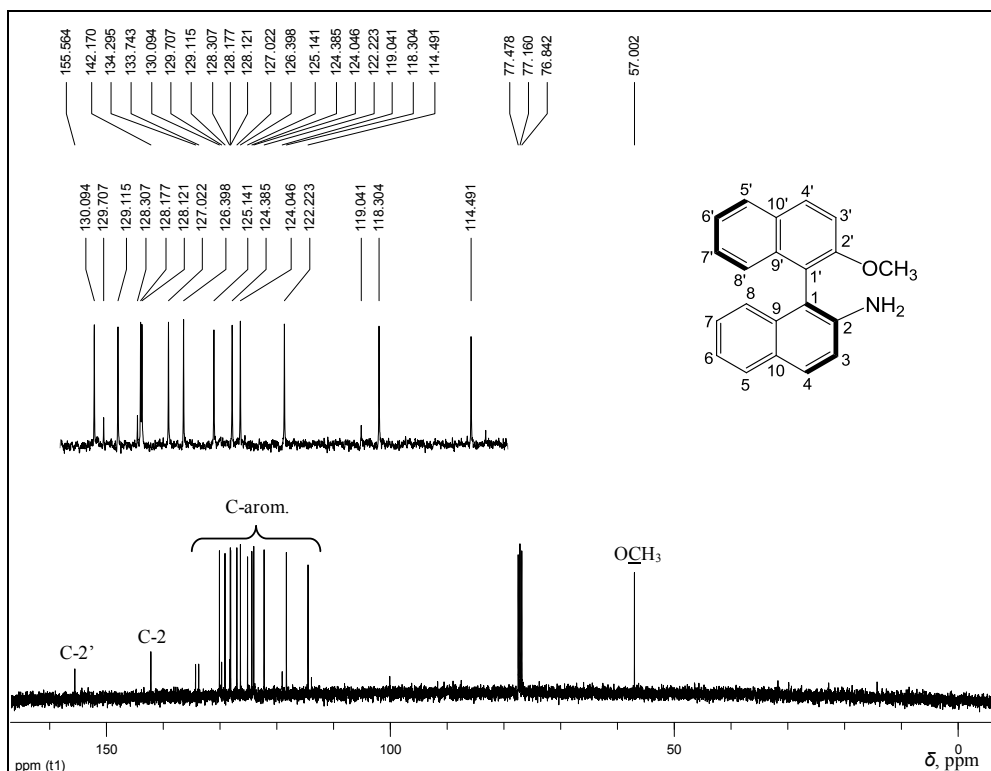


Figura 85 - RMN de ¹³C de **66** (CDCl₃, 100 MHz).

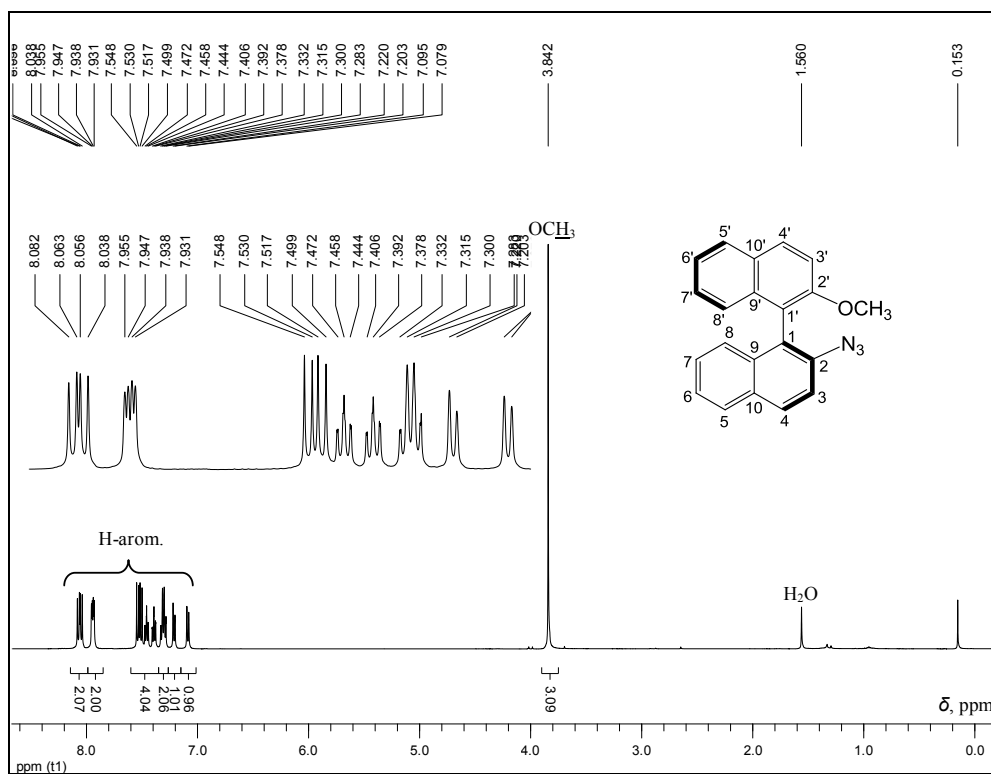


Figura 86 - RMN de ¹H de **67** (CDCl₃, 500 MHz).

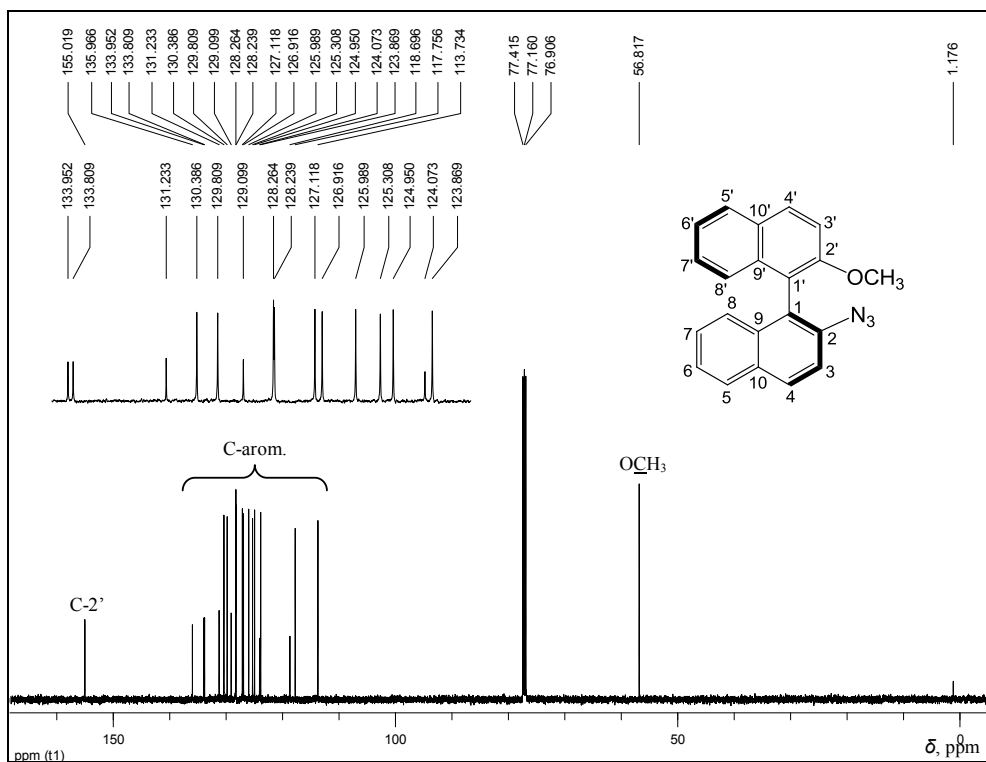


Figura 87 - RMN de ^{13}C de **67** (CDCl_3 , 125 MHz).