

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Wallace Júnio Reis

**DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA SEGURA PARA Pd⁰-
CARBONILAÇÃO E SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS BIS-1,2,3-TRIAZÓLICOS
COM ATIVIDADE ANTITUMORAL**

Belo Horizonte

2020

Wallace Júnio Reis

UFMG/ICEx/DQ. 1.427

T. 653

**DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA SEGURA PARA Pd⁰-
CARBONILAÇÃO E SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS BIS-1,2,3-TRIAZÓLICOS
COM ATIVIDADE ANTITUMORAL**

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 em Ciências - Química.

Orientadora: Profa. Dra. Rossimiriam Pereira de Freitas

Coorientadora: Profa. Dra. Rosemeire Brondi Alves

Belo Horizonte

2020

Ficha Catalográfica

R375d Reis, Wallace Júnio
2020 Desenvolvimento de metodologia segura para pd^0 -
T carbonilação e síntese de novos compostos bis-1,2,3-
triazólicos com atividade antitumoral [manuscrito] /
Wallace Júnio Reis. 2020.
[xx], 206 f. : il.

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

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

1. Química orgânica - Teses. 2. Triazóis - Teses.
3. Compostos alifáticos - Teses. 4. Compostos
halogenados - Teses. 5. Agentes antineoplásicos -
Teses. 6. Espectroscopia de infravermelho - Teses. 7.
Ressonância magnética nuclear - Teses. 8.
Espectrometria de massa - Teses. I. Freitas,
Rossimiriam Pereira de, Orientadora. II. Alves,
Rosemeire Brondi, Coorientadora. III. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



"Desenvolvimento de Metodologia Segura Para Pd0-carbonilação e Síntese de Novos Compostos Bis-1,2,3-triazólicos Com Atividade Antitumoral"

Wallace Júnio Reis

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Rosimíriam Pereira de Freitas - Orientadora
UFMG

Profa. Rosemeire Brondi Alves - Coorientadora
UFMG

Prof. Cleiton Moreira da Silva
UFMG

Prof. Diogo Montes Vidal
UFMG

Prof. Laurent Frédéric Gil
UFOP

Prof. Mauricio Moraes Victor
UFBA

Belo Horizonte, 11 de dezembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Maurício Moraes Victor, Usuário Externo**, em 11/12/2020, às 18:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **LAURENT FREDERIC GIL, Usuário Externo**, em 11/12/2020, às 18:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rosemeire Brendi Alves, Membro de comissão**, em 11/12/2020, às 18:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cleiton Moreira da Silva, Membro de comissão**, em 11/12/2020, às 23:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Diogo Montes Vidal, Professor do Magistério Superior**, em 12/12/2020, às 11:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rosimíriam Pereira de Freitas, Professora do Magistério Superior**, em 14/12/2020, às 12:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0455044** e o código CRC **0392C9EF**.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guiar sempre pelos caminhos que possibilitaram continuar a minha jornada.

À minha família, tios, tias, meus avós e todos aqueles que torceram por mim durante toda a minha jornada.

Aos meus pais e minha irmã, apoio sem o qual nada disso seria possível.

Às minhas orientadoras Rossimiriam e Rosemeire, pela orientação e suporte em todas as horas de dificuldade. Admiração que levarei para sempre em meu percurso de vida.

A todos os amigos do LABSINTO pela amizade, apoio e ajuda nessa jornada: Lucas, Ana Carolina, Talita, Fabíola, Inácio, Phillipe, Fernanda, Angélica, Rafael Chapadeiro, Matheus Langanke, Sarah, Débora e Júlia Monteiro.

Agradeço especialmente a Isabel Valero, Wagner Valença, Daniel Batista, Lineu Victor e Kelly Goddi pela amizade e conselhos em toda a minha jornada.

Ao Prof. Troels Skrsdstrup e seu grupo de pesquisa, pela parceria na realização desse trabalho. Aos alunos Dennis Nielsen, Steffan Kvist, Hugo Oliveira e Danielle Lobo pela amizade durante a minha jornada na Dinamarca.

À minha namorada Pétala pelo apoio, compreensão e carinho nessa etapa final.

Aos amigos do departamento pela apoio e amizade.

À comunidade de brasileiros na Dinamarca, que me receberam bem e me apoiaram em todos os momentos e dificuldades que enfrentei na minha estadia no país.

Aos professores do departamento que contribuem e contribuíram para minha formação.

Aos amigos do departamento pela apoio e amizade.

Aos demais laboratórios de pesquisa do DQ pela contribuição direta ou indireta com o trabalho.

À central analítica e a todos os funcionários do departamento de Química da UFMG que possibilitam o funcionamento do DQ.

À banca examinadora por aceitar o convite.

Ao CNPQ, FAPEMIG e PRPq-UFMG pela bolsa concedida e financiamento à pesquisa.

Agradeço à CAPES pela bolsa de doutorado-sanduiche que me permitiu aumentar o meu horizonte de pesquisa e realizar esse trabalho.

Resumo

Este trabalho é constituído de dois capítulos distintos.

No Capítulo I foi desenvolvida uma nova metodologia de carbonilação por meio da obtenção de pílulas geradoras de gás CO *in situ*, permitindo assim a eliminação do uso de um equipamento específico normalmente usado nessa reação, a chamada *Glovebox*. Foram sintetizados doze compostos usando esta nova metodologia, obtidos por meio de um sistema envolvendo duas câmaras de reação, denominado *COware*. As reações de carbonilação foram realizadas dentro da *Glovebox* e na capela de exaustão, visando a comparação dos resultados, e comprovaram a eficiência da metodologia desenvolvida. Os compostos foram obtidos usando as metodologias de acoplamento carbonilativas (Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Heck-Mizoroki e aminocarbonilação) e utilizando substratos arila ou heteoarila halogenados. Dentre os compostos obtidos, destaca-se um derivado carbonilado do núcleo 5-iodo-1,2,3-triazólico, o que abre uma nova possibilidade para carbonilação de compostos obtidos via cicloadições do tipo *click*.

No Capítulo II foram sintetizados dezenove compostos bis-1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos inéditos, contendo espaçadores alifáticos e oxigenados, com diversos substituintes no anel 1,2,3-triazólico. Todos os compostos foram obtidos via reação de cicloadição 1,3 dipolar de Huisgen, catalisada por Cu(I), entre uma bis-azida (alifática ou oxigenada) e um alcino terminal (com diversos substituintes). A maioria dos compostos foi submetida a ensaios antitumorais frente a linhagens celulares humanas tumorais **MDA-MB-231** (adenocarcinoma de mama **ATCC HTB-26**), **TOV-21g** (adenocarcinoma de ovário **ATCC CRL-11730**) e de citotoxicidade frente a células normais **WI-26VA4** (fibroblasto pulmonar **ATCC CCL-75**). Os melhores resultados de CIM e IS foram obtidos para dois compostos **114j** e **114q**, promissores candidatos a agentes antitumorais, que encontram-se em fase de estudo do seu mecanismo de ação. A caracterização de todos os compostos obtidos no trabalho foi feita por ponto de fusão, espectroscopia na região do IV e RMN de ¹H, de ¹³C e DEPT-135 e espectrometria de massas de alta resolução.

Palavras chave: reações de carbonilação, 1,2,3-bis-triazóis, atividade antitumoral, geração de CO *in situ*, Pd⁰-catálise.

Abstract

This work is composed by two different chapters

In the first chapter, a new methodology for carbonylation was developed, using bench-stable tablets (COtabs) to generate carbon monoxide *in situ*, without the use of glovebox apparatus. The carbonylation reactions were carried inside and outside of glovebox, and the results were compared, proving the applicability of the methodology. Twelve compounds were synthesized using the tablets and a two-chamber system known as COware. The compounds were obtained using carbonylative methods as Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Heck-Mizoroki and aminocarbonylation, with aryl or heteroaryl halogenated substrates. Among compounds obtained, a 5-iodo-1,2,3-triazole derivative represents an important intermediate to the synthesis of carbonylated compounds obtained via click chemistry.

In the second one, a serie of nineteen novel bis-1,2,3-triazole-1,4-disubstituted compounds containing aliphatic and oxygenated linkers, with several substituents on the 1,2,3-triazole ring, were synthesized. All the compounds were obtained by 1,3-dipolar reaction between an azide (aliphatic or oxygenated) and a terminal alkyne (with several substituents) catalyzed by Cu(I), using *click* chemistry methodology. The compounds were evaluated in antitumor assays against human tumor cell lines (**ATCC HTB-26** breast adenocarcinoma and **TOV-21g ATCC** ovary adenocarcinoma **CRL-11730**) and normal cells **WI-26VA4** (pulmonary fibroblast **ATCC CCL -75**). The better MIC and IS results were obtained *in vitro* assay for the compounds **114j** and **114q**, which are promising antitumor agent candidates that are in the study phase of their mechanism of action. The characterization of all the compounds was also done by melting point, IR region spectroscopy and ^1H NMR, ^{13}C and DEPT-135 and high resolution mass spectrometry.

Keywords: carbonylation reactions, bis-1,2,3-triazole, antitumor activity, CO-generation *in situ*, Pd⁰-catalysis.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS.....	viii
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE ESQUEMAS	xviii
CAPÍTULO I	1
1 Introdução	1
1.1 Reações de carbonilação utilizando metais de transição e monóxido de carbono (CO)	1
1.2 Mecanismo das reações de carbonilação catalisadas por paládio (0) e suas aplicações.....	5
2 Objetivos	17
2.1 Objetivos Específicos.....	17
3 Resultados e discussão	20
3.1 Desenvolvimento das pílulas de CO	20
3.2 Reações de carbonilação	23
3.3 Carbonilação Heck-Mizoroki	23
3.4 Carbonilação de Sonogashira	28
3.5 Carbonilação Suzuki-Miyaura	32
3.6 Reações de aminocarbonilação.....	37
4 Parte Experimental	44
4.1 Materiais e equipamentos	44
4.1.1 Sistema de duas câmaras (COware)	44
4.1.2 Produção das pílulas de CO (COpil)	45
4.2 Sínteses.....	46
4.2.1 Procedimentos gerais utilizados nas reações de carbonilação dentro do equipamento de Glovebox.³².....	46

4.2.2	Procedimentos gerais utilizados nas reações de carbonilação fora do equipamento de <i>Glovebox</i> (capela de exaustão). ³²	46
4.2.3	Reações utilizando o procedimento do acoplamento cruzado Heck-Mizoroki. ³⁹	47
4.2.4	Reações utilizando o procedimento do acoplamento cruzado Sonogashira. ⁴⁴	49
4.2.5	Reações utilizando o procedimento de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura. ³¹	51
4.2.6	Reações utilizando o procedimento de acoplamento de aminocarbonilação. ^{26,54}	52
4.2.7	Síntese do 1-benzil-5-iodo-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (57) ⁵⁰	54
5	Conclusões e Perspectivas	56
CAPÍTULO II		60
1.	Introdução	60
1.1	O núcleo 1,2,3-triazólico: síntese e desenvolvimento de novas metodologias.	60
1.2	Estratégias de síntese e aplicações de compostos bis-1,2,3-triazólicos.....	67
1.3	Aplicação de compostos bis-1,2,3-triazólicos na química de antitumorais ...	71
2	Objetivos do trabalho	74
2.1	Objetivo Geral	74
2.2	Objetivos Específicos.....	74
3	Resultados e discussão	76
3.1	Síntese de bis-azidas.	76
3.2	Síntese dos alcinos utilizados nas reações.....	83
3.3	Síntese dos derivados bis-1,2,3-triazólicos simétricos	86
3.3.1	Bis-1,2,3-triazóis: caracterização do derivado 112q	89
4	Testes biológicos	93
4.1	Testes de atividade antitumoral	93
5	Conclusões e perspectivas.....	98
6	Parte Experimental	99
6.1	Materiais e Equipamentos.....	99

6.2	Sínteses.....	99
6.2.1	Síntese de 1,6-dibromo-hexano (106a), 1,9-dibromononano (106b), 1,10-dibromodecano (106c), 1,12-dibromododecano (106d).⁸⁴	99
6.2.2	Síntese de 1,6-bis-azido-hexano (107a), 1,9-bis-azidononano (107b), 1,10-bis-azidodecano (107c), 1,12-bis-azidododecano (107d).^{84,85}	100
6.2.3	Síntese de bis-metanossulfonato de tetraetilenoglicol (106e). ⁸⁶.....	102
6.2.4	Síntese de bis-azida do tetraetilenoglicol (107e) ⁸⁶	103
6.2.5	Síntese dos derivados bis-1,2,3-triazólicos (112a-112x)-Procedimento Geral.⁸⁹	

105

6.3	Testes de atividade biológica antitumoral.....	117
6.3.1	Solubilização dos compostos para testes com atividade biológica	117
6.4	Ensaio Biológicos.....	117
6.4.1	Cultivo das linhagens celulares	117
6.4.2	Ensaio de Citotoxicidade	118
6.4.3	Índice de Seletividade.....	120
7.0	Considerações Finais.....	121
	ANEXOS	123
	ANEXO I: Tabelas de RMN de ¹H e ¹³C	124
	ANEXO II: Espectros de RMN de ¹H e de ¹³C.	144
	ANEXO III: Espectros na região do IV dos compostos obtidos	189
	ANEXO IV: Produções oriundas deste trabalho até o momento.....	202

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

CCD	cromatografia em camada delgada
d	duplete
DCM	diclorometano
dd	duplete duplo
DEPT-135	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer 135</i>
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
h	hora
HSQC	<i>Heteronuclear-Multiple-Bond-Correlation Spectroscopy</i>
IV	espectroscopia na região do infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar (Hz)
m	multiplete
min	minuto
mmol	milimol
MsCl	cloreto de mesila
nm	nanômetros
ppm	parte por milhão
q	quarteto
qui	quinteto
Rf	fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	simpleto
sl	sinal largo
t	triplete
td	triplete duplo

t.a.	temperatura ambiente
TBAB	brometo de tetrabutilamônio
THF	tetraidrofurano
δ	deslocamento químico (ppm)
CIM	concentração inibitória mínima
IS	índice de seletividade
°C	grau celsius

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores obtidos de m/z $[M+H]^+$ para os compostos (18, 40-43, 47-49, 52, 54, 58, 60) e m/z $[M+Na]^+$ para o composto 47.....	42
Tabela 2. Valores obtidos de m/z $[M+H]^+$ para os compostos (112a-112r).....	92
Tabela 3. Inibição do crescimento de 50% das linhagens celulares (CI₅₀) e seletividade (IS) para os compostos (112a-112r).....	95

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas canônicas de ressonância para a molécula de monóxido de carbono.	1
Figura 2: Diagrama do orbital molecular (CO) e retrodoação π para complexos carbonílicos metal-CO. ^{3,4}	2
Figura 3: Carbonilação de haletos de arila utilizando metais de transição em atmosfera de CO, CO/H ₂ ou CO ₂ (Adaptação do trabalho de Peng e colaboradores). ⁵	3
Figura 4. Reações processo Monsanto (ácido acético) e Fischer-Tropsch (hidrocarbonetos, aldeídos, parafinas ou alcóois). ^{8,9}	3
Figura 5. Resumo de reagentes e catalisadores sensíveis ao ar encapsulados.	16
Figura 6. Testes iniciais para obtenção de pílulas de geração de CO a partir de COgen (9). ³⁶	21
Figura 7: Prensa manual utilizada na prensagem das pílulas de CO e pílulas de ¹² C e ¹³ C obtidas.	21
Figura 8: Fotografia da <i>Glovebox</i> onde foram realizadas as reações de carbonilação e a reação realizada fora da <i>Glovebox</i> , na capela do laboratório.....	23
Figura 9. Espectro de RMN de ¹ H do composto 42 (400 MHz, CDCl ₃).....	27
Figura 10. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 42 (100 MHz, CDCl ₃).	28
Figura 11. Espectro de RMN de ¹ H do composto 48 (400 MHz, CDCl ₃).....	31
Figura 12. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 48 (100 MHz, CDCl ₃).	32
Figura 13. Estrutura dos compostos Tricor (18) e do Suprofen (50).	33
Figura 14. Espectro de RMN de ¹ H do composto 18 (400 MHz, CDCl ₃).....	35
Figura 15. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 18 (100 MHz, CDCl ₃).	36
Figura 16. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 52 (100 MHz, CDCl ₃).	37
Figura 17. Espectro de RMN de ¹ H do composto 58 (400 MHz, CDCl ₃).....	41
Figura 18. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 58 (100 MHz, CDCl ₃).	42

Figura 19. Derivados obtidos via metodologia inédita com paládio catalisando carbonilações com pílulas que geram CO <i>in situ</i> (18, 40-43, 47-49, 52, 54, 58 e 60).	44
Figura 20. Sistema duas câmaras (<i>COware</i>) utilizado para reações de carbonilação com geração de monóxido de carbono <i>in situ</i>	45
Figura 21. Prensa manual utilizada na produção das pílulas de CO e as pílulas de ¹² CO e ¹³ CO obtidas.....	46
Figura 22. Estruturas gerais dos 12 compostos sintetizados por reações de carbonilação catalisadas por Pd(0).	57
Figura 23. Estrutura dos 5 derivados inéditos sintetizados por reações de carbonilação catalisadas por Pd(0) (40, 43, 47, 49, 58).	57
Figura 24. Compostos 1,2,3-triazóis funcionando como bioisósteros não-clássicos de amidas (Adaptado de Hou e colaboradores) ⁵⁸	61
Figura 25. Compostos bis-1,2,3-triazólicos (93-96) e suas aplicações na química. ^{73,74,75,76}	71
Figura 26. Doxorrubicina (97): fármaco mais utilizado no mundo como antitumoral. ⁸²	72
Figura 27. Espectro de RMN de ¹ H da bis-azida 107c (400 MHz, CDCl ₃).....	78
Figura 28. Espectro de RMN de ¹³ C da bis-azida de 107c (100 MHz, CDCl ₃).....	79
Figura 29. Espectro na região do infravermelho da bis-azida de 107c (ATR).....	80
Figura 30. Espectro de RMN de ¹ H da bis-azida 107e (400 MHz, CDCl ₃).....	81
Figura 31. Espectro de RMN de ¹³ C da bis-azida 107e (100 MHz, CDCl ₃).....	82
Figura 32. Espectro de RMN de ¹ H do composto 111 (CDCl ₃ , 400 MHz).....	84
Figura 33. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 111 (CDCl ₃ , 100 MHz).	85
Figura 34. Espectro na região do infravermelho do composto 112q (ATR).	90
Figura 35. Espectro de RMN de ¹ H do composto 112q (400 MHz, CDCl ₃).	91
Figura 36. a) Sub-espectro de DEPT-135 do composto 112q. b) Espectro de RMN de ¹³ C do composto 112q (100MHz, CDCl ₃).	92
Figura 37. Compostos bis-1,2,3-triazólicos sintetizados no trabalho (112a-112x)..	94

Figura 38. Compostos bis-1,2,3-triazólicos utilizados nos ensaios <i>in vivo</i> para testes antitumorais (112a-112r).	94
Figura 39. Compostos bis-1,2,3-triazólicos utilizados nos ensaios <i>in vivo</i> para testes antitumorais mais ativos (112j e 112q) e doxorrubicina 97.	96
Figura 40. Apoptose celular induzida pelo composto 112q nas linhagens tumorais MDA-MB 231 e TOV-21G (A e C) Controle; Células tratadas com o composto 112q e tratadas com BrdU (B e D) . P2 significa as células em apoptose. O composto foi efetivo para induzir a morte celular nas duas linhagens com 28% para MDA-MB 231 (B) e 48,8% para TOV-21G (D).	97
Figura 41. Apoptose celular induzida pelo compost 112j nas linhagens tumorais MDA-MB 231 e TOV-21G (A e C) Controle; Células tratadas com o composto 112j e tratadas com BrdU (B e D) . P2 significa as células em apoptose. O compost foi efetivo para induzir a morte celular nas duas linhagens: não foi efetivo para MDA-MB 231 (B) e mostrou 22,2% para TOV-21G (D).	97
Figura 42: Estruturas gerais dos produtos de carbonilação obtidos no Capítulo I da Tese (18, 40-43, 47-49, 52, 54, 58, 60)	121
Figura 43. Estruturas gerais dos compostos bis-1,2,3-triazóis obtidos no Capítulo II da Tese (112a-112x).	122
Figura 44. Espectro de RMN de ¹H do composto 40 (400 MHz, CDCl₃).	145
Figura 45. Espectro de RMN de ¹³C do composto 40 (100 MHz, CDCl₃).	145
Figura 46. Espectro de RMN de ¹H do composto 41 (400 MHz, CDCl₃).	146
Figura 47. Espectro de RMN de ¹³C do composto 41 (100 MHz, CDCl₃).	146
Figura 48. Espectro de RMN de ¹H do composto 42 (400 MHz, CDCl₃).	147
Figura 49. Espectro de RMN de ¹³C do compostto 42 (100 MHz, CDCl₃).	147
Figura 50. Espectro de RMN de ¹H do composto 43 (400 MHz, CDCl₃).	148
Figura 51. Espectro de RMN de ¹³C do compostto 43 (100 MHz, CDCl₃).	148
Figura 52. Espectro de RMN de ¹H do composto 47 (400 MHz, CDCl₃).	149
Figura 53. Espectro de RMN de ¹³C do composto 47 (100 MHz, CDCl₃).	149
Figura 54. Espectro de RMN de ¹H do composto 48 (400 MHz, CDCl₃).	150
Figura 55. Espectro de RMN de ¹³C do composto 48 (100 MHz, CDCl₃).	150

Figura 56. Espectro de RMN de ^1H do composto 49 (400 MHz, CDCl_3).....	151
Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 49 (100 MHz, CDCl_3).	151
Figura 58. Espectro de RMN de ^1H do composto 18 (400 MHz, CDCl_3).....	152
Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 18 (100 MHz, CDCl_3).	152
Figura 60. Espectro de RMN de ^1H do composto 52 (400 MHz, CDCl_3).....	153
Figura 61. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 52 (100 MHz, CDCl_3).	153
Figura 62. Espectro de RMN de ^1H do composto 54 (400 MHz, CDCl_3).....	154
Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 54 (100 MHz, CDCl_3).	154
Figura 64. Espectro de RMN de ^1H do composto 57 (400 MHz, CDCl_3).....	155
Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 57 (100 MHz, CDCl_3).	155
Figura 66. Espectro de RMN de ^1H do composto 58 (400 MHz, CDCl_3).....	156
Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 58 (100 MHz, CDCl_3).	156
Figura 68. Espectro de RMN de ^1H do composto 60 (400 MHz, CDCl_3).....	157
Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 60 (100 MHz, CDCl_3).	157
Figura 70. Espectro de RMN de ^1H do composto 107a (400 MHz, CDCl_3).....	158
Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 107a (100 MHz, CDCl_3).....	158
Figura 72. Espectro de RMN de ^1H do composto 107b (400 MHz, CDCl_3).	159
Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 107b (100 MHz, CDCl_3).	159
Figura 74. Espectro de RMN de ^1H do composto 107c (400 MHz, CDCl_3).....	160
Figura 75. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 107c (100 MHz, CDCl_3).....	160
Figura 76. Espectro de RMN de ^1H do composto 107d (400 MHz, CDCl_3).	161
Figura 77. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 107d (100 MHz, CDCl_3).	161
Figura 78. Espectro de RMN de ^1H do composto 106e (200 MHz, CDCl_3).....	162
Figura 79. Espectro de RMN de ^1H do composto 107e (400 MHz, CDCl_3).....	163
Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 107e (100 MHz, CDCl_3).....	163
Figura 81. Espectro de RMN de ^1H do composto 109 (400 MHz, CDCl_3).....	164
Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 109 (100 MHz, CDCl_3).....	164
Figura 83. Espectro de RMN de ^1H do composto 111 (400 MHz, CDCl_3).....	165
Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 111 (100 MHz, CDCl_3).....	165
Figura 85. Espectro de RMN de ^1H do composto 112a (400 MHz, CDCl_3).....	166

Figura 86. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112a (100 MHz, CDCl_3).....	166
Figura 87. Espectro de RMN de ^1H do composto 112b (400 MHz, CDCl_3).	167
Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112b (100 MHz, CDCl_3).....	167
Figura 89. Espectro de RMN de ^1H do composto 112c (400 MHz, CD_3OD).....	168
Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112c (100 MHz, CD_3OD).....	168
Figura 91. Espectro de RMN de ^1H do composto 112d (400 MHz, CD_3OD).	169
Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112d (100 MHz, CD_3OD).	169
Figura 93. Espectro de RMN de ^1H do composto 112e (400 MHz, CDCl_3).....	170
Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112e (100 MHz, CDCl_3).....	170
Figura 95. Espectro de RMN de ^1H do composto 112f (400 MHz, CDCl_3).	171
Figura 96. Subespectro de Dept 135 e Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112f (100 MHz, CDCl_3).....	171
Figura 97. Espectro de RMN de ^1H do composto 112g (400 MHz, CD_3OD).....	172
Figura 98.a) Subespectro de Dept 135 e Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112g (100 MHz, CD_3OD).....	172
Figura 99. Espectro de RMN de ^1H do composto 112h (400 MHz, CDCl_3).	173
Figura 100. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112h (100 MHz, CDCl_3).	173
Figura 101. Espectro de RMN de ^1H do composto 112i (400 MHz, CDCl_3).	174
Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112i (100 MHz, CDCl_3).	174
Figura 103. Espectro de RMN de ^1H do composto 112j (400 MHz, CDCl_3).	175
Figura 104. Subespectro de Dept 135 e Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112j (100 MHz, CDCl_3).....	175
Figura 105. Espectro de RMN de ^1H do composto 112k (400 MHz, CD_3OD).	176
Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112k (100 MHz, CD_3OD).	176
Figura 107. Espectro de RMN de ^1H do composto 112l (400 MHz, CDCl_3).	177
Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112l (100 MHz, CDCl_3).	177
Figura 109. Espectro de RMN de ^1H do composto 112m (400 MHz, CDCl_3).	178
Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112m (100 MHz, CDCl_3).	178
Figura 111. Espectro de RMN de ^1H do composto 112n (400 MHz, CDCl_3).	179
Figura 112. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112n (100 MHz, CDCl_3).	179

Figura 113. Espectro de RMN de ^1H do composto 112o (400 MHz, CDCl_3).....	180
Figura 114. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112o (100 MHz, CDCl_3).	180
Figura 115. Espectro de RMN de ^1H do composto 112p (400 MHz, CDCl_3).	181
Figura 116. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112p (100 MHz, CDCl_3).	181
Figura 117. Espectro de RMN de ^1H do composto 112q (400 MHz, CDCl_3).	182
Figura 118. Sub-espectro de Dept 135 e Espectro de de RMN de ^{13}C do composto 112q (100 MHz, CDCl_3).	182
Figura 119. Espectro de RMN de ^1H do composto 112r (400 MHz, CDCl_3).....	183
Figura 120. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112r (100 MHz, CDCl_3).....	183
Figura 121. Espectro de RMN de ^1H do composto 112s (400 MHz, CDCl_3).....	184
Figura 122. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112s (100 MHz, CDCl_3).....	184
Figura 123. Espectro de RMN de ^1H do composto 112t (400 MHz, CDCl_3).	185
Figura 124. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112t (100 MHz, CDCl_3).	185
Figura 125. Espectro de RMN de ^1H do composto 112u (400 MHz, CDCl_3).	186
Figura 126. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112u (100 MHz, CDCl_3).	186
Figura 127. Espectro de RMN de ^1H do composto 112v (400 MHz, CDCl_3).....	187
Figura 128. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112v (100 MHz, CDCl_3).	187
Figura 129. Espectro de RMN de ^1H do composto 112x (400 MHz, CDCl_3).....	188
Figura 130. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112x (100 MHz, CDCl_3).	188
Figura 131 . Espectro na região do IV do composto 107a (ATR).	190
Figura 132. Espectro na região do IV do composto 107b (ATR).	190
Figura 133 . Espectro na região do IV do composto 107c (ATR).....	191
Figura 134. Espectro na região do IV do composto 107d (ATR).	191
Figura 135. Espectro na região do IV do composto 107e (ATR).....	192
Figura 136 . Espectro na região do IV do composto 112a (ATR).	192
Figura 137 . Espectro na região do IV do composto 112b (ATR).	193
Figura 138. Espectro na região do IV do composto 112c (ATR).....	193
Figura 139. Espectro na região do IV do composto 112d (ATR).	194
Figura 140. Espectro na região do IV do composto 112e (ATR).....	194
Figura 141 . Espectro na região do IV do composto 112f (ATR).	195

Figura 142 . Espectro na região do IV do composto 112g (ATR).	195
Figura 143 . Espectro na região do IV do composto 112h (ATR).	196
Figura 144 . Espectro na região do IV do composto 112i (ATR).	196
Figura 145. Espectro na região do IV do composto 112j (ATR).	197
Figura 146. Espectro na região do IV do composto 112k (ATR).	197
Figura 147. Espectro na região do IV do composto 112l (ATR).	198
Figura 148. Espectro na região do IV do composto 112m (ATR).	198
Figura 149. Espectro na região do IV do composto 112n (ATR).	199
Figura 150. Espectro na região do IV do composto 112o (ATR).	199
Figura 151 . Espectro na região do IV do composto 112p (ATR).	200
Figura 152. Espectro na região do IV do composto 112q (ATR).	200
Figura 153. Espectro na região do IV do composto 112r (ATR).....	201
Figura 154. Espectro na região do IV do composto 112s (ATR).....	201

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Paládio catalisando reações de carbonilação (Adaptação de Feng e colaboradores). ^{11,12,13,14}	5
Esquema 2: Esquema catalítico geral de carbonilação utilizando Pd(0) (ligante X=I, Cl, Br, OTf)-Adaptação da dissertação de mestrado de Savmarker. ²⁰	7
Esquema 3. Rota de síntese do fomoidrido B (4), obtido via carbonilação catalisada por paládio. ^{23,24}	8
Esquema 4. Rota para síntese do composto 1,4-benzodiazepínico (6) obtido via aminocarbonilação. ²⁵	9
Esquema 5. Rota para síntese do COgen (9) a partir do 9-metil-9H-fluoreno (7). ²⁶	10
Esquema 6: Ciclo catalítico da descarboxilação do COgen (9) para geração de CO usado nas reações de carbonilação.....	11
Esquema 7. Detalhamento das etapas envolvidas na geração de CO durante a descarboxilação.....	12
Esquema 8: Síntese do Saquinavir (15) usando a metodologia de carbonilação em <i>COware</i> . ²⁸	13
Esquema 9. Reação carbonilativa de Suzuki-Miyaura para síntese do Tricor (18) e Nordazepam (23). ³¹	15
Esquema 10. Ciclo catalítico utilizando cápsulas de parafina na proteção de reagentes sensíveis ao ar. (AO=adição oxidativa, TM=transmetalção, ER=eliminação redutiva)-Adaptado de artigo de Sather e colaboradores. ³³	17
Esquema 11. Estruturas dos compostos planejados via reação de carbonilação de Heck-Mizoroki (40, 41, 42 e 43).....	18
Esquema 12. Estruturas dos compostos planejados via reação de carbonilação de Sonogashira (47, 48 e 49).....	18
Esquema 13. Estruturas dos compostos planejados via reação de carbonilação de Suzuki-Miyaura (18, 52 e 54).....	19
Esquema 14. Estruturas dos compostos planejados via reação de aminocarbonilação (58 e 60).....	19

Esquema 15: Reação teste de aminocarbonilação com pílulas de CO (Reação da tese de Mongensen). ³⁶	22
Esquema 16: Reações para obtenção das chalconas (31,33) e 1,3-cetoaldeído monoprotetido (36) por meio da carbonilação de Heck-Mizoroki. ^{37,38,39}	24
Esquema 17: Reação de carbonilação Heck-Mizoroki para obtenção dos produtos (40, 41, 42 e 43) usando o sistema Gb ou COpil. ³⁹	25
Esquema 18: Reações de carbonilação Sonogashira (Gb) e COpil para a síntese dos compostos (47, 48 e 49). ⁴⁴	30
Esquema 19: Reações de carbonilação Suzuki-Miyaura para a síntese dos compostos (18, 52 e 54). ³¹	34
Esquema 20. Reações de aminocarbonilação do composto 5-iodo-triazólico (57) para obtenção do composto (58). ^{26,53}	39
Esquema 21. Reação de aminocarbonilação para obtenção do derivado 60. ⁵⁴	40
Esquema 22. Síntese regioseletiva do anel 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído catalisada por Cu(I) (63). ⁶⁵	62
Esquema 23. Primeira proposta do ciclo catalítico para formação do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído catalisado por Cu(I). ⁶⁰	62
Esquema 24. Ciclos catalíticos para a formação do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído por meio da coordenação de duas espécies de Cu(I) (Adaptado de Bertrand e colaboradores). ⁶⁷	63
Esquema 25. Complexos de rutênio (II) na catálise para obtenção do composto triazólico 1,4,5-trissubstituído (65) e do composto 1,5-dissubstituído (66). ⁶⁸	64
Esquema 26. Síntese do derivado 5-amido-1,2,3-triazólico 58 obtido via aminocarbonilação do precursor 5-iodo-1,2,3-triazólico 57. ^{26,53}	65
Esquema 27. Ciclo catalítico de formação do 5-iodo-1,2,3-triazol catalisado pela formação de Cu(I), proposto por Brotherton. ⁵³	66
Esquema 28. Síntese de compostos bis-1,2,3-triazólicos simétricos contendo ésteres como espaçadores via reação do tipo química <i>click</i> e sua atividade frente à linhagens bacterianas e fúngicas (71-74). ⁷²	68
Esquema 29. Síntese do ligante monomérico não-simétrico heterobifuncional via química <i>click</i> sequencial (85). ⁷³	69

Esquema 30. Síntese de bis-1,2,3-triazóis a partir de bis-alcinos com diferentes reatividades em reação do tipo química <i>click</i> para obtenção de bis-triazóis não-simétricos (90, 91 e 92).⁷⁴.....	70
Esquema 31. Síntese de bis-1,2,3-triazóis-1,4-dihidropiridínicos (103 e 104) via reação de Hantzsh e reação do tipo química <i>click</i>.⁸³	73
Esquema 32. Estruturas dos compostos bis-1,2,3-triazólicos obtidos via reação do tipo química <i>click</i> (112a-112k).....	74
Esquema 33. Estruturas dos compostos bis-1,2,3-triazólicos obtidos via reação do tipo química <i>click</i> (112l-112x).....	75
Esquema 34. Etapas de reação para a síntese das bis-azidas planejadas no trabalho (107a-107e).^{84,85,86}	76
Esquema 35. Síntese dos alcinos 109 e 111.⁸⁷	83
Esquema 36. Compostos bis-1,2,3-triazólicos (112a-112k) obtidos a partir da reação do tipo química <i>click</i> com bis-azidas alifáticas (107a-107d) e alcinos terminais.⁸⁹.⁸⁷	87
Esquema 37. Compostos bis-1,2,3-triazólicos (112l-112x) obtidos a partir da reação do tipo química <i>click</i> com a bis-azida oxigenada 107e e alcinos terminais.⁸⁹.....	88

CAPÍTULO I

1 Introdução

1.1 Reações de carbonilação utilizando metais de transição e monóxido de carbono (CO)

O termo carbonilação é comumente utilizado na literatura para descrever reações nas quais ocorre a inserção de uma molécula de monóxido de carbono (CO) em um grupo arila contendo uma ligação C-X (X=Cl, Br, I, F, OTf), ou em compostos insaturados (por exemplo alquenos ou alquinos), em presença de diversos nucleófilos.¹

O monóxido de carbono é um gás tóxico, inodoro e incolor, descoberto e descrito pela primeira vez por Lassonne em 1776.² Este gás diatômico é caracterizado por apresentar em sua estrutura um átomo de carbono conectado por uma ligação tripla a um átomo de oxigênio (duas ligações π e uma ligação σ), e apresenta três estruturas canônicas de ressonância (**Figura 1**). O monóxido de carbono é eletronicamente similar ao nitrogênio molecular, porém apresenta maior estabilidade quando comparados os valores de energia de dissociação entre os dois compostos (CO=1.072 kJ e N₂=942 kJ).³

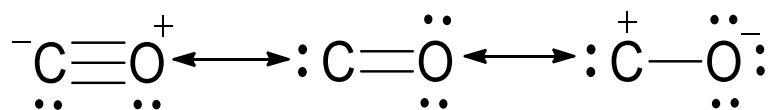


Figura 1. Estruturas canônicas de ressonância para a molécula de monóxido de carbono.

O CO é frequentemente usado na química de organometálicos, e isso se deve a interação entre o metal e o ligante (CO) observada em complexos carbonílicos. Nesses complexos, o CO doa elétrons para o metal pelo seu orbital não-ligante 3σ (**Figura 2-**

1 Beller, M.; Feng Wu, X. Transition Metal Catalyzed Carbonylation Reactions. 1 ed. Berlin: Editora Springer, 2013.

2 Falbr, J. Carbon Monoxide in Organic Synthesis. 1 ed. Berlin: Editora Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1970.

3 Peng, J. B.; Geng, H. Q.; Fengwu, X. The chemistry of CO: Carbonylation. *Chem.* 2019, 5, 526-552.

Teoria do Orbital Molecular) enquanto o metal doa densidade eletrônica para o orbital π^* do CO, com diminuição da carga sobre o metal e adicional estabilidade do complexo metálico, efeito conhecido como retrodoação π (**Figura 2-Retrodoação π**).^{2,4}

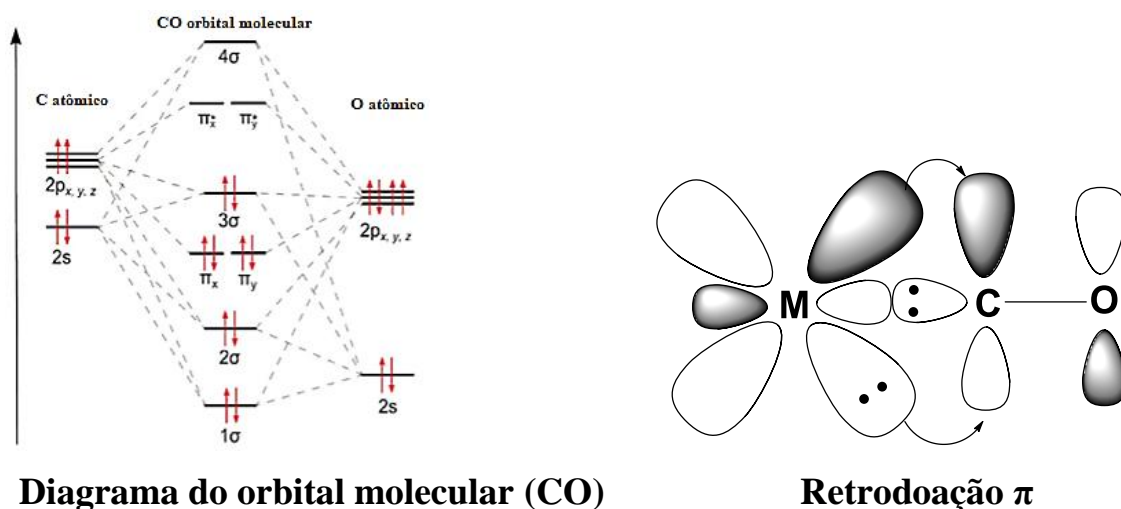


Figura 2: Diagrama do orbital molecular (CO) e retrodoação π para complexos carbonílicos metal-CO.^{3,4}

Baseado nessa estabilidade, na maioria das reações de carbonilação observa-se a utilização de complexos formados a partir de metais de transição. Em geral, nessas reações utiliza-se o tratamento de haletos de arila com nucleófilos apropriados em uma atmosfera de monóxido de carbono (CO), dióxido de carbono (CO₂) ou de uma mistura de gases chamada gás de síntese ou “syngas” (CO/H₂). Estas reações são catalisadas por complexos de metais de transição, dentre eles, paládio, níquel, cobalto, cromo, ferro, ródio, manganês e rutênio.⁵ Na **Figura 3** é representada a reação de carbonilação e os principais metais utilizados.

4 Montgomery, C. D.; Backbonding in carbonyl complexes and carbonyl-oxygen stretching frequencies: A molecular modeling exercise. *J. Chem. Educ.* **2007**, 84, 102-105.

5 Peng, J.; Peng Wu, F.; Feng Wu, X. First-row transition-metal-catalyzed carbonylative transformations of carbon electrophiles. *Chem. Rev.* **2019**, 4, 2090-2127.

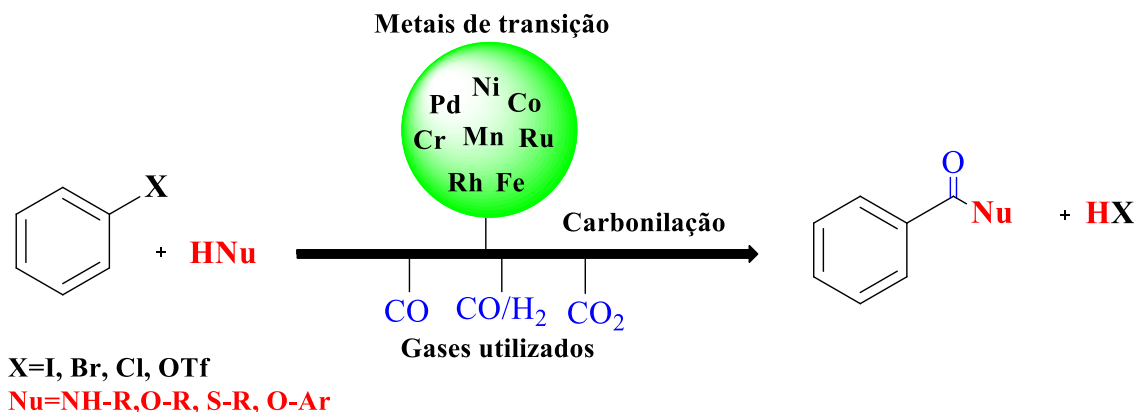


Figura 3: Carbonilação de haletos de arila utilizando metais de transição em atmosfera de CO, CO/H₂ ou CO₂ (Adaptação do trabalho de Peng e colaboradores).⁵

O desenvolvimento da química de carbonilação permitiu o surgimento de inúmeros processos industriais importantes como por exemplo, os da Monsanto⁶ e da Fischer-Tropsch.⁷ O processo Monsanto utiliza complexos de ródio na oxidação do metanol, em atmosfera de CO, para a obtenção de ácido acético. Já o processo conhecido como Fischer-Tropsch envolve a reação do gás de síntese (CO/H₂), catalisada por complexos de ferro ou cobalto, para obtenção de parafinas, mistura de hidrocarbonetos, aldeídos ou alcóois. Esse processo também está envolvido em reações de hidroformilação para obtenção de aldeídos de alto valor comercial a partir de alquenos (**Figura 4**).⁸

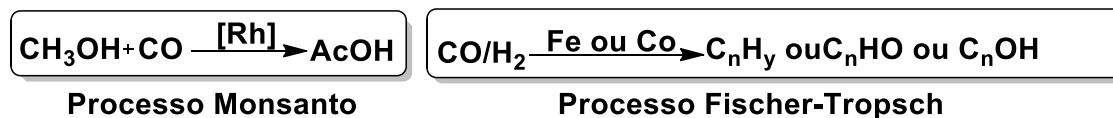


Figura 4. Reações processo Monsanto (ácido acético) e Fischer-Tropsch (hidrocarbonetos, aldeídos, parafinas ou alcóois).^{8,9}

6 Jones, J. H. The Cativa process for the manufacture of acetic acid. *Platinum Metals Rev.*, **2000**, 44, 94-105.

7 Dry, M. E.; The Fischer-Tropsch process: 1950–2000. *Catalysis Today*, **2002**, 71, 227-241.

8 Clarke, M. L. Hydroformylation. Fundamentals, Processes, and Applications in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Intern. Ed.* **2016**, 55, 13377–13377.

Um dos metais mais utilizados na catálise de reações de carbonilação é o paládio (Pd). Este metal de transição é um elemento da tabela periódica de número atômico 46, sendo eficiente nas reações de carbonilação devido à sua alta seletividade e rendimentos, aliados a condições brandas de reação. Além disso, possui compatibilidade com a maioria dos grupos funcionais no uso das metodologias convencionais para obtenção dos produtos de interesse.⁹

O primeiro trabalho com paládio catalisando reações de carbonilação foi descrito por Schoenbe e colaboradores na década de 70.¹⁰ Nesse artigo os autores descrevem a reação de alcóxicarbonilação de iodetos ou brometos de arila e vinila tratados com monóxido de carbono (1 bar=0,98 atm) e usando 1,5 % mol de catalisador com um pequeno excesso de tributilamina como base, à temperatura de 100°C em butanol. Nessas condições, foram obtidos ésteres, ácidos e aldeídos dos respectivos substratos utilizados.

A partir desse trabalho pioneiro, diversas metodologias utilizando complexos de paládio descritas na literatura foram aplicadas nas reações de carbonilação. Dentre elas podemos destacar a aminocarbonilação,¹¹ a carbonilação de Suzuki-Miyaura¹² (a partir de ácidos borônicos e haletos de arila), a carbonilação de Sonogashira¹³ (a partir de alcinos terminais e haletos de arila) e a própria carbonilação de Heck-Mizoroki (a partir de alquenos e haletos de arila, usualmente) (**Esquema 1**).¹⁴

9 Úrban, B.; Papp, M.; Skoda-Foldes, R. Carbonylation of aryl halides in the presence of heterogeneous catalysts. *Curr. Green Chem.*, **2019**, 6, 78-95.

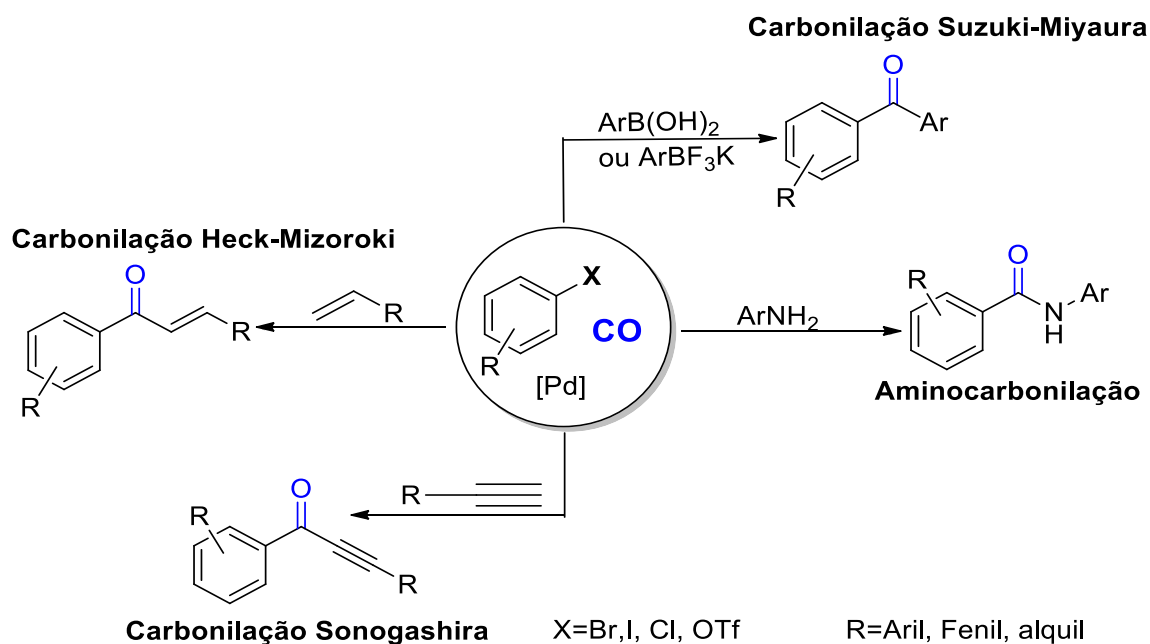
10 Schoenbe, A.; Heck, R. F. Palladium-Catalyzed Amidation of Aryl, Heterocyclic, and Vinylic Halides. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3327.

11 Martinelli, J. R.; Freckmann, D. M. M.; Buchwald, S. L. Convenient method for the preparation of Weinreb amides via Pd-catalyzed aminocarbonylation of aryl bromides at atmospheric pressure. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4843-4846.

12 Neumann, H.; Brennfuhrer, A.; Beller, M. A general synthesis of dialkylketones by means of a three-component cross-coupling of aryl and heteroaryl bromides, carbon monoxide, and boronic acid. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 3645–3652.

13 Liang, B.; Huang, M.; Liang, B.; Huang, M.; You, Z.; Xiong, Z.; Lu, K.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. Pd-catalyzed copper-free carbonilative sonogashira reaction of aryl iodides with alkynes and for the synthesis of alkynyl ketones and flavones by using water as a solvent. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6097–6100.

14 Feng Wu, X.; Neumann, H.; Spannenberg, A.; Schuls, T.; Jiao, H.; Beller, M. Development of a general palladium-catalyzed carbonylative heck reaction of aryl halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 41, 14596-14602.



Esquema 1. Paládio catalisando reações de carbonilação (Adaptação de Feng e colaboradores).^{11,12,13,14}

1.2 Mecanismo das reações de carbonilação catalisadas por paládio (0) e suas aplicações

A evolução da química de carbonilação utilizando complexos de paládio permitiu o desenvolvimento de propostas mecanísticas para o estudo das reações. De uma maneira simplificada, o ciclo catalítico de tais reações é constituído de: adição oxidativa, coordenação e inserção do monóxido de carbono, coordenação nucleofílica e eliminação reductiva.¹⁵

15 Barnard, C. F. J. Palladium-catalyzed carbonylation-A reaction come of age. *Organomet.*, **2008**, *27*, 5402-5422.

Essa reação pode ocorrer com vários substratos (haletos de arila,¹⁶ alquenos e alquinos¹⁷) sendo que, dentre eles, os mais comuns são os haletos de arila. Para a representação do ciclo catalítico da carbonilação (**Esquema 2**) foi considerado um substrato geral como um haleto arila ou alquila. Na etapa I do ciclo catalítico ocorre a adição oxidativa entre o complexo de Pd(0) e o haleto de arila: o paládio é a espécie que ataca o haleto de arila originando um complexo halo-aril de paládio (II) com geometria quadrado planar (**complexo a**). Nas reações de carbonilação utiliza-se como catalisadores os complexos de Pd(0). Os complexos utilizados na adição oxidativa podem ser obtidos da redução de complexos de Pd (II) *in situ* por uma base (por exemplo, trietilamina) ou pela adição direta de complexos de Pd(0) ao meio de reacional. Posteriormente, ocorre na etapa II a coordenação da molécula de CO à esfera de coordenação do complexo halo-aril de paládio(II) por meio da substituição de um ligante X do **complexo a**, originando o complexo aroil-paládio (II) (**complexo b**). Em uma etapa III acontece a migração do grupo arila, formando o complexo acil-paládio (**complexo c**) com a restituição do ligante X à esfera de coordenação. Assim, na etapa IV acontece a coordenação com o nucleófilo presente no meio de reação para formação do **complexo d**, seguida pela etapa V na qual ocorre a eliminação redutiva com a formação do composto desejado e a restituição do complexo de paládio (0).^{13,18,19,20}

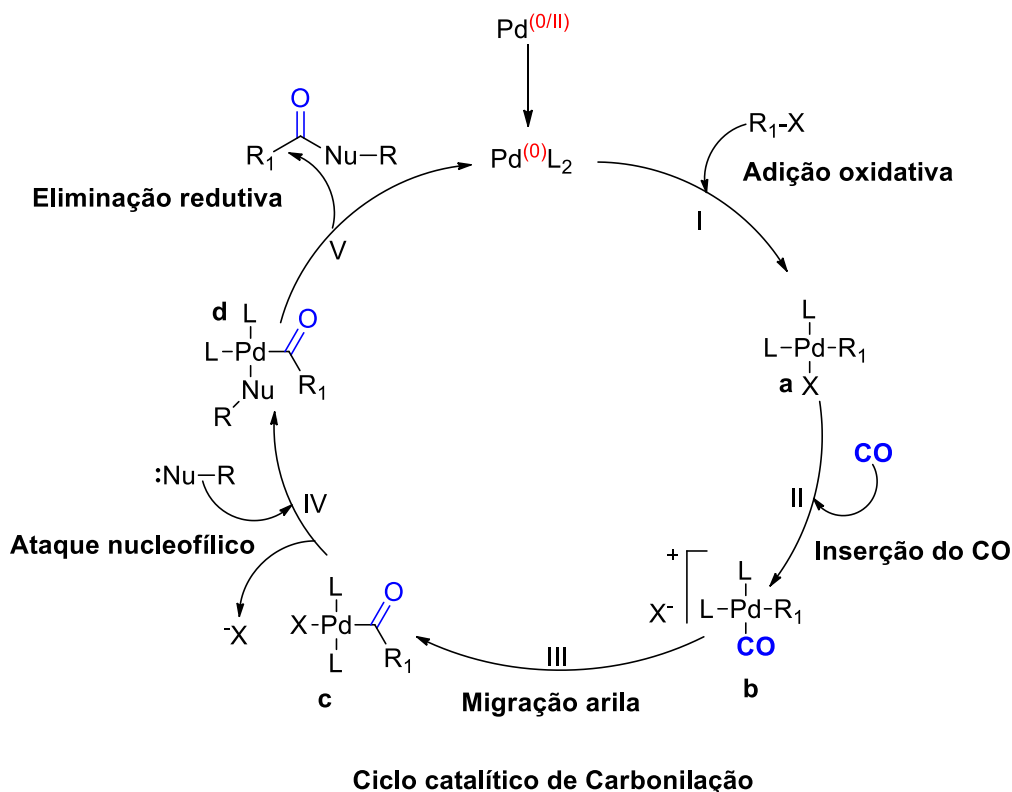
16 Brennführer, A.; Neumann, H.; Beller, M.; Palladium-Catalyzed carbonylation reactions of aryl halides and related compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4114 – 4133.

17 Brennführer, A.; Neumann, H.; Beller, M.; Palladium-Catalyzed carbonylation reactions of alkenes and alkynes. *Chem.Cat. Chem.* **2009**, 1, 28-41.

18 Senn, H. M.; Ziegler, T.; Oxidative addition of aryl halides to palladium(0) complexes: A density-functional study including solvation. *Organometallics*, **2004**, 23, 2980-2988.

19 Suleiman, R.; Ibdah, A.; El Ali, B.; A DFT study of the mechanism of palladium-catalyzed alkoxy carbonylation and aminocarbonylation of alkynes: Hydride versus amine pathways. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 2355-2363.

20 Savmarker, J.; **Palladium-catalyzed carbonylation and arylation reactions**, **2012**. Dissertação de Mestrado. Departamento de Química Medicinal, Química Orgânica Farmacêutica-Uppsala Universitet, Sweden.



Esquema 2: Esquema catalítico geral de carbonilação utilizando Pd(0) (ligante X=I, Cl, Br, OTf)-Adaptação da dissertação de mestrado de Savmarker.²⁰

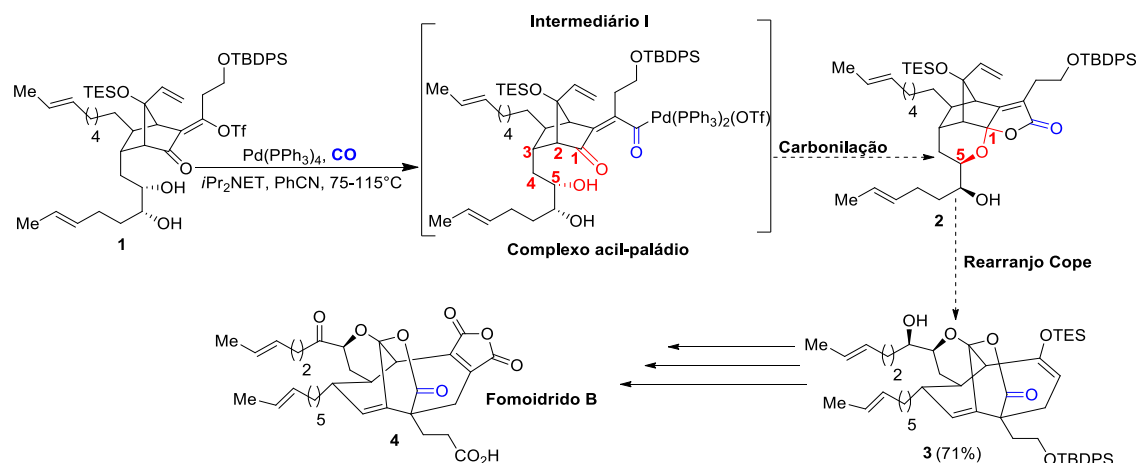
Com o desenvolvimento da química de carbonilação utilizando paládio, sua aplicação na obtenção de intermediários sintéticos e produtos naturais foi amplamente explorada. Podemos citar como exemplos dessas aplicações reações para ciclização e obtenção de lactonas e lactamas,²¹ ésteres e amidas cíclicas respectivamente, encontradas na natureza e utilizadas como intermediários sintéticos ou compostos de interesse medicinal. Essas estruturas são ainda encontradas em produtos de origem natural, sendo que em muitos casos são de interesse na síntese total.²²

Como um primeiro exemplo, podemos citar o estudo para a síntese de moléculas de fomoidridos, uma família de produtos de origem natural que possuem atividade

21 Bai, Y.; Davis, C.D.; Dai, M. Natural Product Synthesis via Palladium-Catalyzed Carbonylation. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2319-2328.

22 Hollman, F.; Kara, S.; Opperman, D. J.; Wang, Y. Biocatalytic synthesis of lactones and lactams. *J. Amer. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14596-14602.

inibitória da enzima farnesil transferase. Em um artigo publicado por Leighton e colaboradores, o composto fomoidrido B (**Esquema 3**) foi sintetizado via uma cascata de reações. Inicialmente, ocorre a formação do intermediário **I** (complexo acil-paládio), seguida pela coordenação do grupo hidroxila do hemiacetal (formado pelo ataque do álcool secundário na posição **5** à cetona na posição **1**) com posterior eliminação redutiva e obtenção do composto **2**. Posteriormente, por meio de um rearranjo de Cope, o composto **2** foi convertido no composto **3**. Com esse precursor, após algumas etapas de reação foi possível obter o **fomoidrido B (4)**.^{23, 24}



Esquema 3. Rota de síntese do fomoidrido B (**4**), obtido via carbonilação catalisada por paládio.^{23,24}

Um exemplo de lactamas obtidas via reação de carbonilação é a síntese de 1,4 benzodiazepinas, que podem ser isoladas de fungos e bactérias. No **Esquema 4** é apresentada a síntese do derivado 1,4-benzodiazepínico **6**, desenvolvida por Lu e Alper.

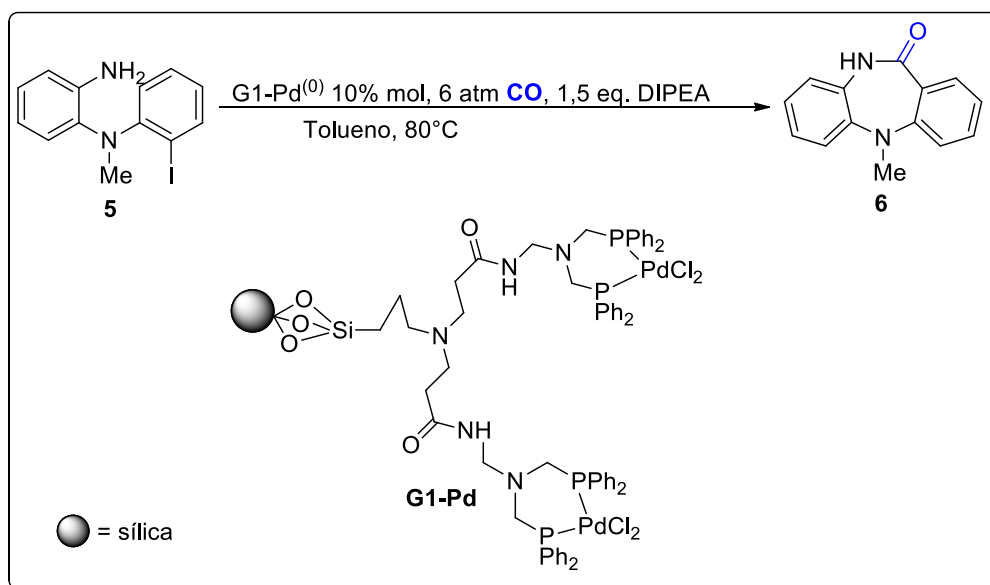
²⁵ Nesse trabalho, o catalisador **G1-Pd** resultou nas melhores atividades catalíticas em

23 Leighton, J. L.; Bio, M. M. An approach to the Synthesis of the Phomoidrides. *J. Org. Chem.* **2003**, *5*, 1693-1700.

24 Bio, M. M.; Leighton, J. L.; An Approach to the Synthesis of CP-263,114: A Remarkably Facile Silyloxy-Cope Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 890-891.

25 Lu, S.M.; Alper, H. Intramolecular carbonylation reactions with recyclable palladium-complexed dendrimers on silica: Synthesis of oxygen, nitrogen, or sulfur-containing medium ring fused heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14776-14784.

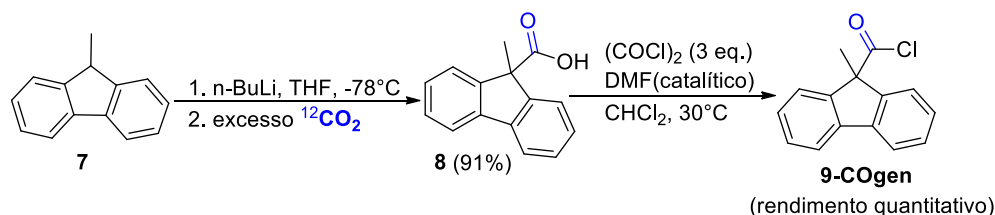
sistemas de ciclizações de anéis heterocíclicos fundidos de 7 membros, além de ser reciclável por mais de 8 ciclos de catálise, com conversões de 95%. O composto **6** foi sintetizado pelo tratamento do precursor **5**, usando-se 10% mol do catalisador **G1-Pd** e a base diisopropiletilamina (DIPEA) (1,5 eq.), usando-se uma pressão de CO de 6 atmosferas e o solvente tolueno (**Esquema 4**).



Esquema 4. Rota para síntese do composto 1,4-benzodiazepínico (**6**) obtido via aminocarbonilação.²⁵

Apesar de ser uma metodologia muito eficiente e versátil, a utilização de cilindros pressurizados e equipamentos de autoclaves nas reações de carbonilação elevam o custo e a periculosidade desse tipo de reação. No ano de 2011, o grupo de pesquisa do Prof. Troels Skrydstrup desenvolveu uma metodologia para carbonilações, catalisadas por complexos de Pd(0), utilizando a geração do CO *in situ* a partir da descarboxilação de um cloreto de acila, o chamado COgen **9** (**Esquema 5**). A síntese do COgen **9** inicia-se pelo tratamento do 9-metil-9H-fluoreno (**7**) com *n*-BuLi, seguida pela adição de excesso de CO₂ em THF a baixa temperatura, para obtenção do ácido carboxílico **8** com 91% de rendimento. O tratamento do composto **8** com cloreto de oxalila (3 eq.),

dimetilformamida (catalítico) em diclorometano a 30°C, fornece o COgen **9** com rendimento quantitativo.²⁶



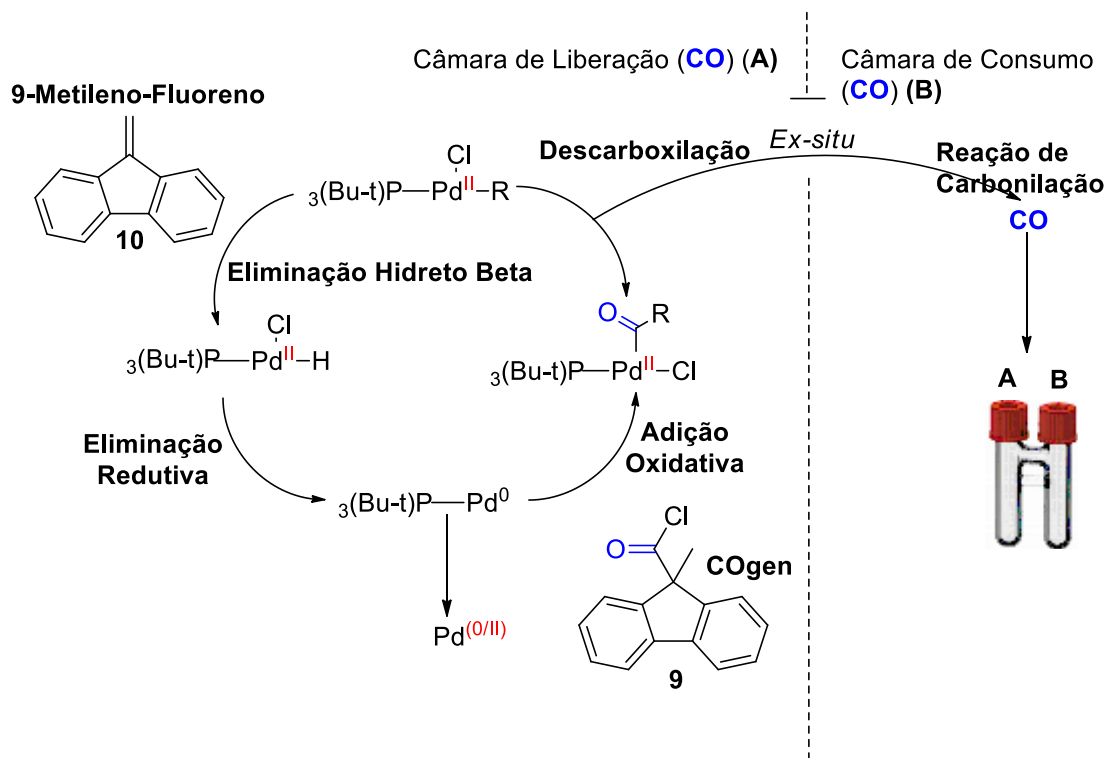
Esquema 5. Rota para síntese do COgen (**9**) a partir do 9-metil-9H-fluoreno (**7**).²⁶

O mecanismo proposto para a etapa de descarboxilação do COgen e geração de CO é apresentado no **Esquema 6**. Juntamente com o COgen, no mesmo trabalho o grupo desenvolveu um sistema vítrico de duas câmaras (*COware*), o qual permite, a partir do COgen, a geração estequiométrica de CO em uma das câmaras (**A**) e o consumo do gás gerado na câmara **B** adjacente, onde estarão os materiais envolvidos na reação de carbonilação. Para geração de CO na câmara A, o ciclo inicia-se com a etapa de adição oxidativa do COgen **9** ao complexo formado pelo ligante tri-*terc*butilfosfina, P(*t-Bu*)₃ e o catalisador de Pd(0). Nas reações de catálise com metais de transição, as fosfinas são as melhores escolhas para acelerar o passo de adição oxidativa. Na presença das fosfinas observa-se o aumento da solubilidade dos cátions metálicos nos solventes orgânicos usuais e, além disso, a coordenação das fosfinas ao centro metálico aumenta a sua densidade eletrônica, aumentando a sua nucleofilia e o potencial da etapa de adição oxidativa.²⁷ Posteriormente, ocorre a etapa de descarboxilação com a liberação de CO para a câmara de consumo. Com a eliminação de um hidreto na posição β, obtêm-se o 9-

26 Hermange, P.; Lindhardt, A. T.; Taaning, R. H.; Bjerglund, K.; Lupp, D.; Skrydstrup, T. Ex-situ generation of stoichiometric and substoichiometric ¹²CO and ¹³CO and its incorporation in palladium catalyzed aminocarbonylations. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6061–6071.

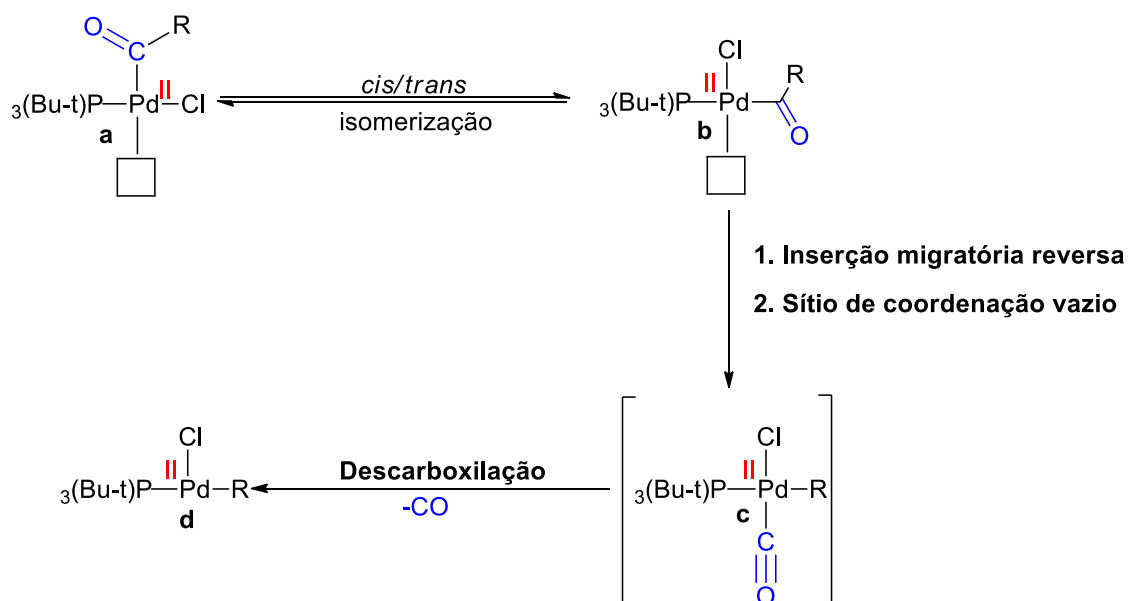
27 Fang, W.; Zhu, H.; Deng, Q.; Liu, S.; Liu, X.; Shen, Y.; Tao Tu. Design and development of ligands for palladium-catalyzed carbonylation reactions. *Synthesis*. **2014**, 13, 1689-1708.

metileno-fluoreno e o complexo de paládio contendo o hidreto. Por meio da eliminação reductiva, em uma etapa posterior, obtém-se novamente o complexo de Pd(0).



Esquema 6: Ciclo catalítico da descarboxilação do COgen (9) para geração de CO usado nas reações de carbonilação.

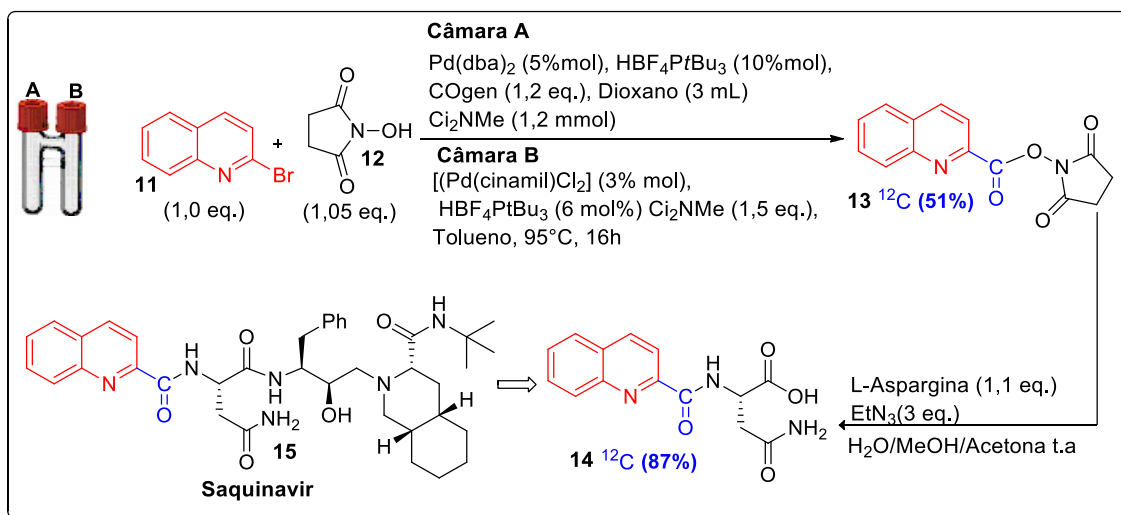
No **Esquema 7** são mostradas as etapas de adição oxidativa e descarboxilação do complexo de paládio formado com o COgen. Esta síntese apresenta em sua primeira etapa a coordenação do paládio somente à um ligante, o **complexo a** possui um sítio de coordenação vazio. Posteriormente, uma etapa de isomerização *cis/trans* (**complexo b**) permite uma inserção migratória inversa do grupo CO ao sítio vazio, formando o **intermediário c**. Na etapa final, ocorre a descarboxilação, liberando o CO e formando o **complexo d** (etapa de descarboxilação do ciclo catalítico).



Esquema 7. Detalhamento das etapas envolvidas na geração de CO durante a descarboxilação.

O desenvolvimento dessa metodologia de carbonilação permitiu a síntese de inúmeros compostos de interesse farmacêutico de maneira eficiente e segura, aplicando-se metodologias de acoplamentos com complexos de paládio já descritas na literatura. Como exemplo, a metodologia de hidrocarbonilação usando o sistema de duas câmaras é descrita no **Esquema 8**. Em uma primeira etapa de carbonilação, adicionou-se à câmara **A** o COgen, o catalisador de Pd(dba)₂, o ligante HBF₄⁺P(*t*-Bu)₃ e a base *N,N*-dícicloexilmetilamina (C₁₂NMe) em dioxano. Na câmara **B** adicionaram-se a 2-bromoquinolina **11**, a hidroxissuccinimida **12**, o catalisador Pd(cinamil)Cl₂, o ligante HBF₄⁺P(*t*-Bu)₃ e a base C₁₂NMe, em tolueno. Os autores relatam que o sistema com o catalisador Pd(cinamil)Cl₂ e o ligante HBF₄⁺P(*t*-Bu)₃ aumentou o potencial da etapa de adição oxidativa, mostrando a melhor conversão e seletividade nos testes catalíticos nas reações realizadas. Foram preparados ésteres derivados de isoquinolina, como por exemplo o composto **13**, sendo este modificado posteriormente em poucas etapas de

síntese para a preparação do Saquinavir **15** (**Esquema 8**), um medicamento aprovado para o tratamento de pacientes portadores do vírus HIV.²⁸



Esquema 8: Síntese do Saquinavir (**15**) usando a metodologia de carbonilação em COware.²⁸

A reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura representa uma das metodologias mais utilizadas empregando catálise com metais de transição.²⁹ Em geral, a reação é representada pela formação de uma ligação carbono-carbono entre dois substratos, tipicamente um derivado de um ácido aril borônico e um haleto de arila, levando à formação de um sistema bis-arílico.¹² Nas últimas décadas, o desenvolvimento da metodologia de Suzuki-Miyaura com acréscimo de CO para carbonilações vem sendo estudada principalmente na síntese de benzofenonas. Estas estruturas são amplamente

28 de Almeida, A. M.; Andersen, T. L.; Lindhardt, A. T.; de Almeida, M. V.; Skrydstrup, T. A general method for the preparation of active esters by palladium-catalyzed alkoxy-carboxylation of aryl bromides. *J. Org. Chem.* **2015**. DOI: 10.1021/jo5025464.

29 Miyaura, N. Cross-coupling reaction of organoboron compounds via base-assisted transmetalation to palladium (II) complexes. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 54.

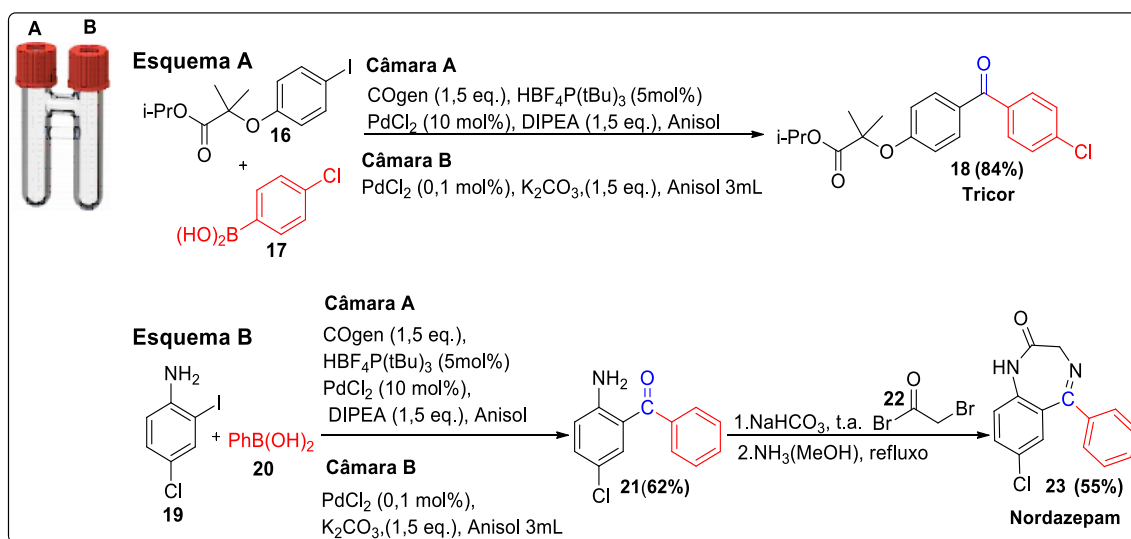
utilizadas, por exemplo, em protetores solares e cosméticos comercializados mundialmente.³⁰

Ahlburg e colaboradores descreveram a versão carbonilativa da reação de Suzuki-Miyaura utilizando o sistema de geração de CO *in situ* via sistema de duas câmaras.³¹ A simplicidade dessa metodologia permitiu a síntese do fenofibrato **18** (Tricor®), usado como regulador dos níveis sanguíneos de colesterol e triglicerídeos. Em uma única etapa acoplou-se o iodeto de arila **16** com o ácido 4-cloro-fenilborônico **17**, levando à obtenção do Tricor (**18**) com rendimentos acima de 84% (**Esquema 9A**).

Além de outros núcleos diazepínicos sintetizados no trabalho, foi obtido também o Nordazepam, medicamento utilizado no tratamento de pacientes com ansiedade. Na primeira etapa de reação ocorre o acoplamento carbonilativo via Suzuki-Miyaura da 4-cloro-2-iodo-anilina **19** com o ácido fenilborônico **20**, obtendo-se o sistema bis-arílico **21**. Em uma segunda etapa, ocorre a acilação de **21** com o brometo de 2-bromoacetila **22** em carbonato de sódio, com posterior ciclização, em solução metanólica de amônia sob refluxo, para a obtenção do Nordazepam **23** (**Esquema 9B**).

30 Ishiyama, T.; Kizaki, H.; Hayashi, T.; Suzuki, A.; Miyaura, N. Palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling reaction of arylboronic acids with aryl electrophiles: Synthesis of biaryl ketones. *J. Org. Chem.* **1998**, 14, 4726-4731.

31 Ahlburg, A.; Lindhardt, A. T.; Taaning, R. H.; Modvig, A. E.; Skrydsstrup, T. An air-tolerant approach to the carbonilative Suzuki-Miyaura coupling: Applications in isotope labeling. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10310-10318.



Esquema 9. Reação carbonilativa de Suzuki-Miyaura para síntese do Tricor (**18**) e Nordazepam (**23**).³¹

Apesar do avanço nas reações de carbonilação catalisadas por paládio, era necessário a utilização de *Glovebox* para a maioria das reações descritas, o que restringia seu uso em diversas situações. Nesse contexto, tornou-se essencial o desenvolvimento de uma metodologia de carbonilação sem a utilização deste equipamento.

Na literatura podem ser encontradas alternativas para a utilização de compostos sensíveis ao ar, por meio da submersão do reagente em uma matriz de proteção. Um primeiro exemplo bem simples dessa aplicação é a comercialização do hidreto de sódio (NaH) em uma mistura 60% em óleo mineral. Similar a esse conceito, reagentes pirofóricos ou mesmo catalisadores sensíveis ao ar podem ser protegidos com óleo mineral e misturados à parafina.³² Na **Figura 5** são apresentados alguns exemplos de reagentes e catalisadores encapsulados e utilizados em trabalhos encontrados na literatura:

32 Collin, H. P.; Reis, W. J.; Nielsen, D. U.; Lindhardt, A. T.; Valle, M. S.; Freitas, R. P.; Skrydstrup, T. COtab: Expedient and Safe Setup for Pd-Catalyzed Carbonylation Chemistry. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5775–5778.

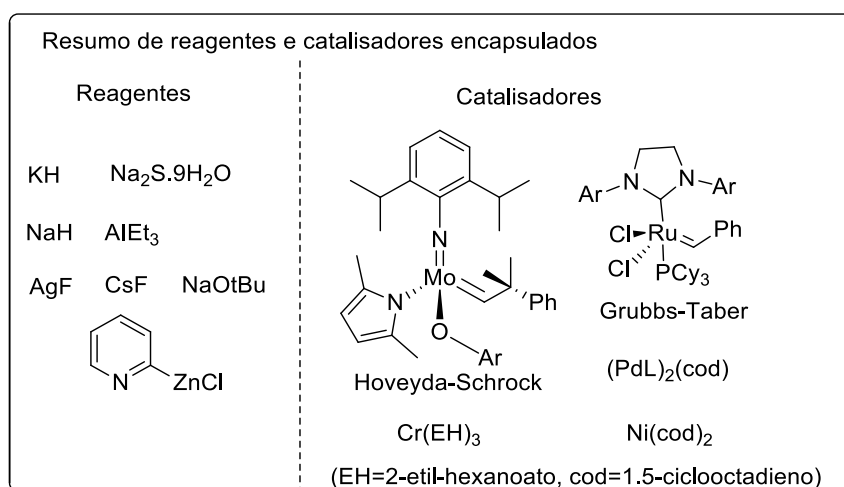


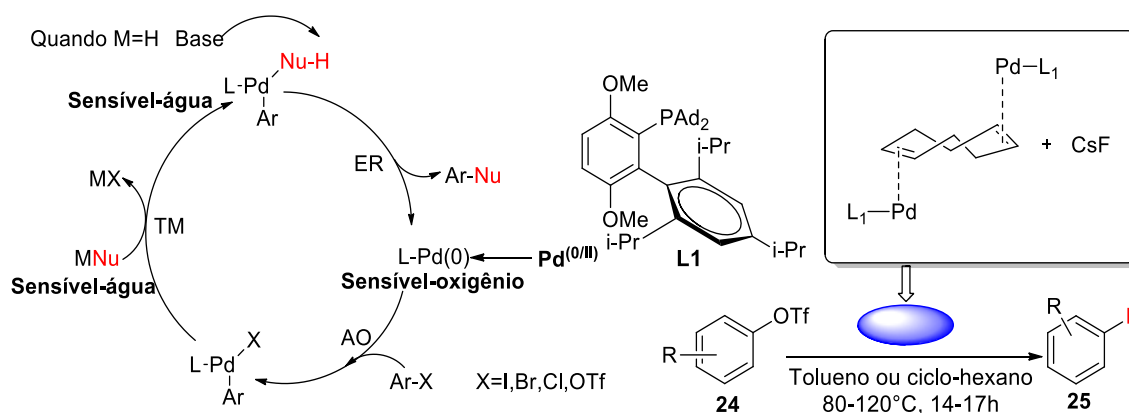
Figura 5. Resumo de reagentes e catalisadores sensíveis ao ar encapsulados.

Dentro deste contexto, em 2015 Sather e colaboradores utilizaram cápsulas de parafina para proteção de reagentes e catalisadores de paládio sensíveis ao ar, que foram aplicados à carbonilações realizadas fora do equipamento de *Glovebox* (**Esquema 10**).³³ Seguindo essa estratégia, Dander e colaboradores prepararam também cápsulas de parafina para proteção de catalisadores de Ni(0) e Ni(cod)₂.³⁴ No trabalho de Shen e colaboradores também é observada a proteção de reagentes sensíveis ao ar em reações multicomponentes utilizando catalisadores de paládio.³⁵

33 Sather, A. C.; Lee, H. G.; Colombe, J. R.; Zhang, A.; Buchwald, S. L. Dosage delivery of sensitive reagent enables glove-box-free synthesis. *Nature*. **2015**, 524, 208–211.

34 Dander, J. E.; Weires, N. A.; Garg, N. K. Benchtop delivery of Ni(cod)₂ using paraffin capsules. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3934–3936.

35 Shen, C.; Spannenberg, A.; Wu, X.-F. Palladium-catalyzed carbonylative four-component synthesis of thiochromenones: The advantages of a reagent capsule. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 5067–5070.



Esquema 10. Ciclo catalítico utilizando cápsulas de parafina na proteção de reagentes sensíveis ao ar. (AO=adição oxidativa, TM=transmetalação, ER=eliminação redutiva)- Adaptado de artigo de Sather e colaboradores.³³

Apesar dos trabalhos recentes realizados na tentativa de eliminar o uso da *Glovebox* e equipamentos que simulam atmosfera inerte e evitam a degradação dos reagentes de carbonilação, ainda não se dispunha de uma metodologia aplicável a todos os sistemas. Tornava-se portanto necessário desenvolver um método que permitisse abranger desde as metodologias sintéticas mais simples até as reações de acoplamentos mais sofisticadas. Além disso, os trabalhos citados de Sather, Dander e Shen descrevem a síntese em pequena escala e em poucas etapas e bons rendimentos, mas ainda existe a necessidade de uma avaliação da aplicação dessas metodologias quando utilizadas em sínteses de larga escala.

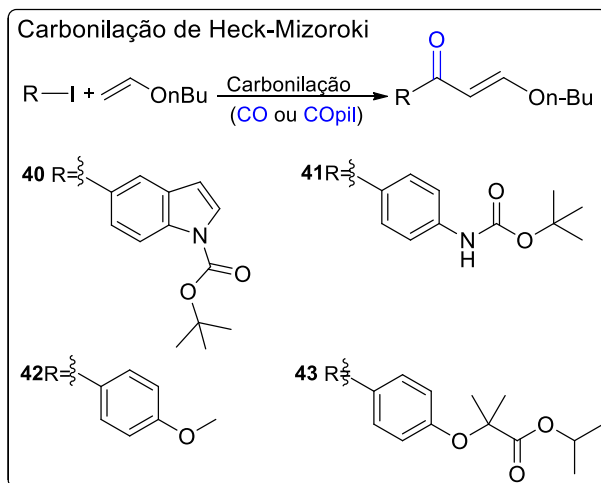
2 Objetivos

O objetivo dessa parte do trabalho foi desenvolver uma metodologia segura que permitisse a realização de reações de carbonilação sem a utilização da *Glovebox* e que pudesse ser aplicada à maioria dos sistemas (reprodutível em pequena e larga escala). Para este objetivo, tornou-se necessária a investigação de um sistema no qual os reagentes deveriam ser estáveis ao oxigênio e a umidade do ar, permitindo eliminar a utilização de tal equipamento. O presente trabalho foi realizado em conjunto com o Prof. Troels Skrydstrup, durante um período de doutorado sanduíche realizado na Universidade de Aarhus (Dinamarca).

2.1 Objetivos Específicos

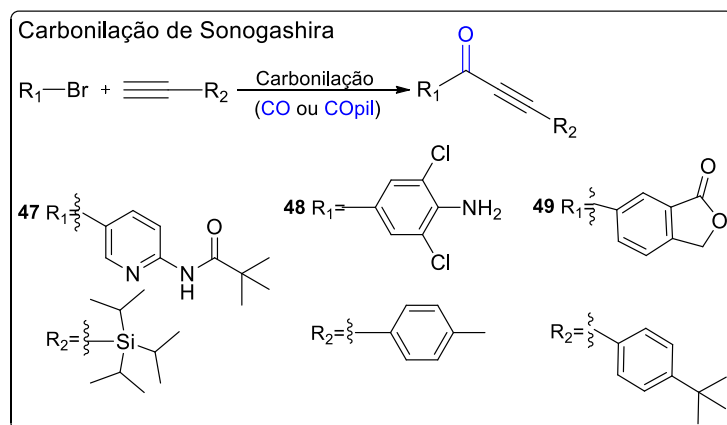
- Desenvolver uma pílula, baseada em COgen, com todos os componentes necessários para a liberação de CO. A pílula deveria ser estável ao oxigênio e à umidade, permitindo a montagem do sistema de reação fora do equipamento de *Glovebox*;
- Aplicar a metodologia sintética desenvolvida para outros sistemas ainda não testados na literatura;
- Analisar a confiabilidade do sistema desenvolvido em comparação com a metodologia já utilizada na literatura, sendo necessário realizar as reações de carbonilação em duplicata nos dois sistemas (uma reação dentro da *Glovebox*-Gb e outra reação fora da *Glovebox*-Gb usando a pílula desenvolvida, chamada COpil).

- Sintetizar e caracterizar compostos obtidos via carbonilação de Heck-Mizoroki, como **40**, **41**, **42** e **43** (Esquema 11).



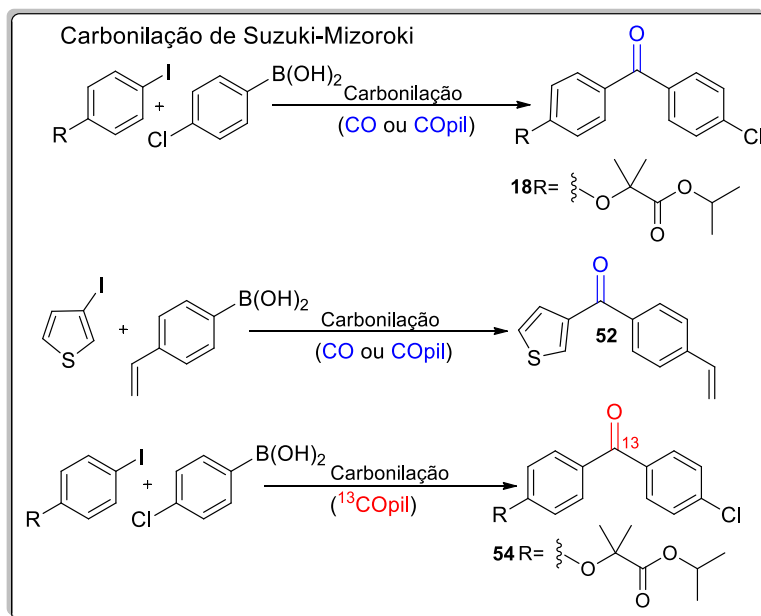
Esquema 11. Estruturas dos compostos planejados via reação de carbonilação de Heck-Mizoroki (**40**, **41**, **42** e **43**).

- Sintetizar e caracterizar compostos obtidos via reação de carbonilação de Sonogashira, como **47**, **48** e **49** (Esquema 12).



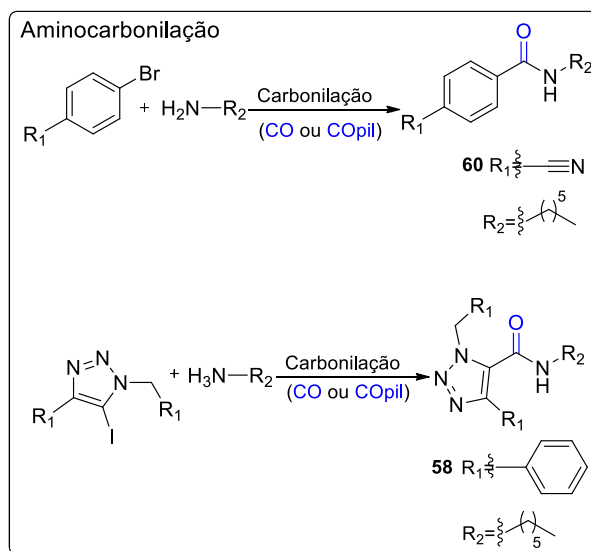
Esquema 12. Estruturas dos compostos planejados via reação de carbonilação de Sonogashira (**47**, **48** e **49**).

- Sintetizar e caracterizar compostos obtidos via carbonilação de Suzuki-Miyaura, como **18**, **52** e **54** (Esquema 13).



Esquema 13. Estruturas dos compostos planejados via reação de carbonilação de Suzuki-Miyaura (**18**, **52** e **54**).

- Sintetizar e caracterizar compostos obtidos via aminocarbonilação, como **58** e **60** (Esquema 14).



Esquema 14. Estruturas dos compostos planejados via reação de aminocarbonilação (**58** e **60**)

3 Resultados e discussão

3.1 Desenvolvimento das pílulas de CO

A inspiração do projeto deve-se a um artigo publicado na revista *Nature*, em 2015, pelo grupo do Prof. Buchwald, no qual os autores utilizam cápsulas de parafina como forma de desenvolver uma metodologia que permita realizar reações sensíveis ao oxigênio sem necessidade de utilizar *Glovebox*.²⁹ Nesse contexto, as cápsulas de parafina serviriam como proteção dos componentes utilizados nas reações envolvendo complexos de paládio catalisando acoplamentos do tipo: carbono-flúor, carbono-nitrogênio e carbono-carbono. Além da vantagem de não utilizar a *Glovebox*, a técnica possibilita a minimização de erros na pesagem de diversos reagentes, aliada a uma economia de tempo no procedimento das reações.

Os testes iniciais das reações com acoplamentos carbonilativos visando a utilização de pílulas de CO que serão abordados nesse trabalho foram desenvolvidos pelos alunos Mathias Flinker, Nicolai Morgensen e Jakob Kumke no grupo de pesquisa do Prof. Troels Skrydstrup. As primeiras pílulas surgiram a partir de cápsulas de parafina contendo o COgen, Pd(dba)₂, o ligante de fosfina HBF₄⁺P(*t*-Bu)₃ e a base Ts-Pip-Ci (toluenossulfonil-piperidina-ciclo-hexano) (**26**), sendo todos estes reagentes sólidos (**Figura 6**). Entretanto, durante o desenvolvimento desses testes iniciais, surgiram problemas associados ao resíduo da parafina no final das reações, ao alto custo para a síntese da base Ts-Pip-Ci, bem como o tamanho exagerado das pílulas devido ao alto peso molecular da base, dificultando a utilização das duas câmaras no *COware* disponíveis para as reações.^{3,36}

36 Morgensen, N. **The Search for New Methodologies in Transition Metal Catalysis & Theirs Application in Organic Synthesis**. 2017, Dissertação de Mestrado (Mestrado em Química Medicinal)-Departamento de Química-Centro Interdisciplinar de Nanociência (INANO), Aarhus Universitet, Dinamarca.

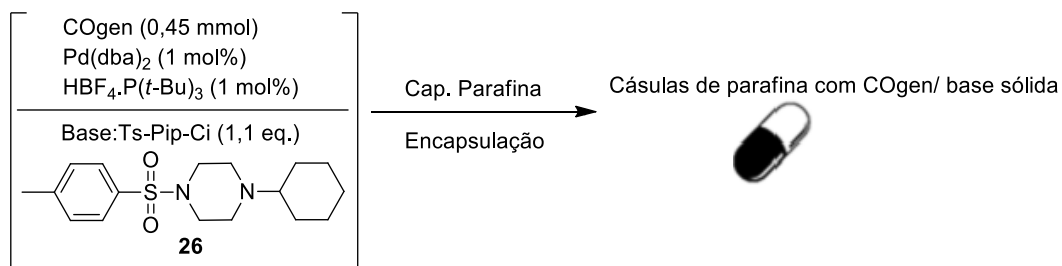


Figura 6. Testes iniciais para obtenção de pílulas de geração de CO a partir de COgen (**9**).³⁶

Em continuidade a discussão outras condições de reação foram definidas no trabalho de Morgensen.³⁶ Inicialmente foram misturados em um cadinho o COgen (1 eq.), HBF₄⁺P(t-Bu)₃ (0,5 mol %) e Pd(OAc)₂ (0,5 mol %), reagentes sólidos e estáveis em condições ambientes. Obteve-se o chamado “COgen premix” sendo este estável ao oxigênio e à umidade, sem a necessidade de *Glovebox*. Após isso, o “COgen premix” foi submetido à uma prensa hidráulica de 3 toneladas por 2 minutos, obtendo-se as pílulas homogêneas (d=8,00 mm e h=2,3 mm) utilizadas no presente trabalho (**Figura 7**) e denominadas COpil.³⁶

Foram utilizados para preparação do COgen premix tanto o ¹²COgen quanto o ¹³COgen, para liberação de ¹²CO e ¹³CO, respectivamente, nas reações posteriores de carbonilação. Uma solução contendo 0,25 M de Ci₂NMe no solvente utilizado nas reações foi previamente preparada e adicionada posteriormente ao sistema de duas câmaras de reação, o *COware*.

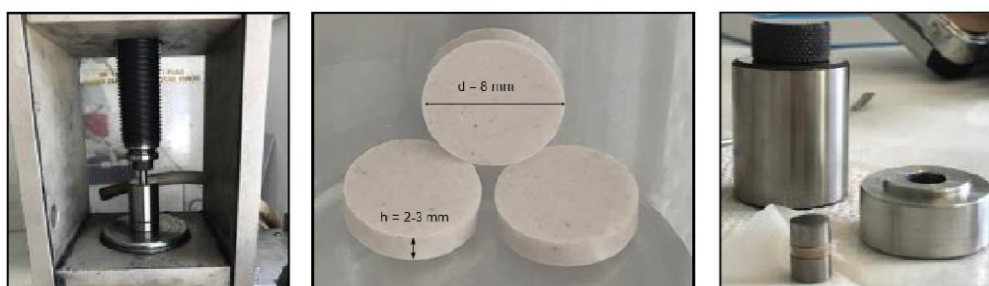
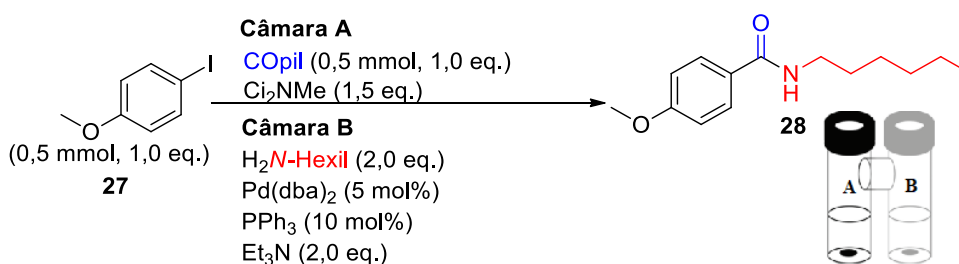


Figura 7: Prensa manual utilizada na prensagem das pílulas de CO e pílulas de ¹²CO e ¹³CO obtidas.

Após a obtenção das primeiras pílulas de CO (COpil), usou-se uma reação controle (aminocarbonilação) para testar a eficiência e a reprodutibilidade da metodologia

desenvolvida em um sistema fora da *Glovebox*. Como apresentado no **Esquema 15**, as pílulas preparadas foram testadas na reação de aminocarbonilação do *para*-iodoanisol.

Na primeira câmara de reação (**A**) (**Esquema 15**) foram adicionadas a pílula de CO (**COpil**) contendo COgen (1 eq.), Pd(OAc)₂ (0,5 mol%) e HBF₄⁺P(*t*-Bu)₃ (0,5 mol%) e na segunda câmara (**B**) foram adicionados *para*-iodoanisol, o nucleófilo *N*-hexilamina, o catalisador de Pd(*dba*)₂ e o ligante de fosfina PPh₃ em dioxano. Posteriormente, as duas câmaras foram seladas e com a inserção de uma seringa foi realizado fluxo de argônio no interior das mesmas, e inserido na câmara **A** o solvente contendo a base (3mL). A reação foi deixada sob refluxo, durante 17 horas (em uma chapa de aquecimento desenvolvida pelo grupo especialmente para a vidraria) e posteriormente o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O produto **28** foi purificado e caracterizado, obtendo-se um rendimento de 87% na primeira reação e, na repetição, 86%, garantindo a reprodutibilidade da metodologia aplicada (as duas reações foram realizadas sem o auxílio da *Glovebox*).³⁶



Esquema 15: Reação teste de aminocarbonilação com pílulas de CO (Reação da tese de Mongensen).³⁶

Com as pílulas em mãos, decidiu-se testar a sua eficiência frente a outras reações de carbonilação relatadas na literatura. As reações a seguir foram realizadas neste trabalho, sendo que uma delas seria realizada conforme a metodologia original dentro do equipamento de *Glovebox* e a outra dentro da capela, utilizando as pílulas desenvolvidas anteriormente e apresentadas no trabalho (**Figura 8**).



Figura 8: Fotografia da *Glovebox* onde foram realizadas as reações de carbonilação e a reação realizada fora da *Glovebox*, na capela do laboratório.

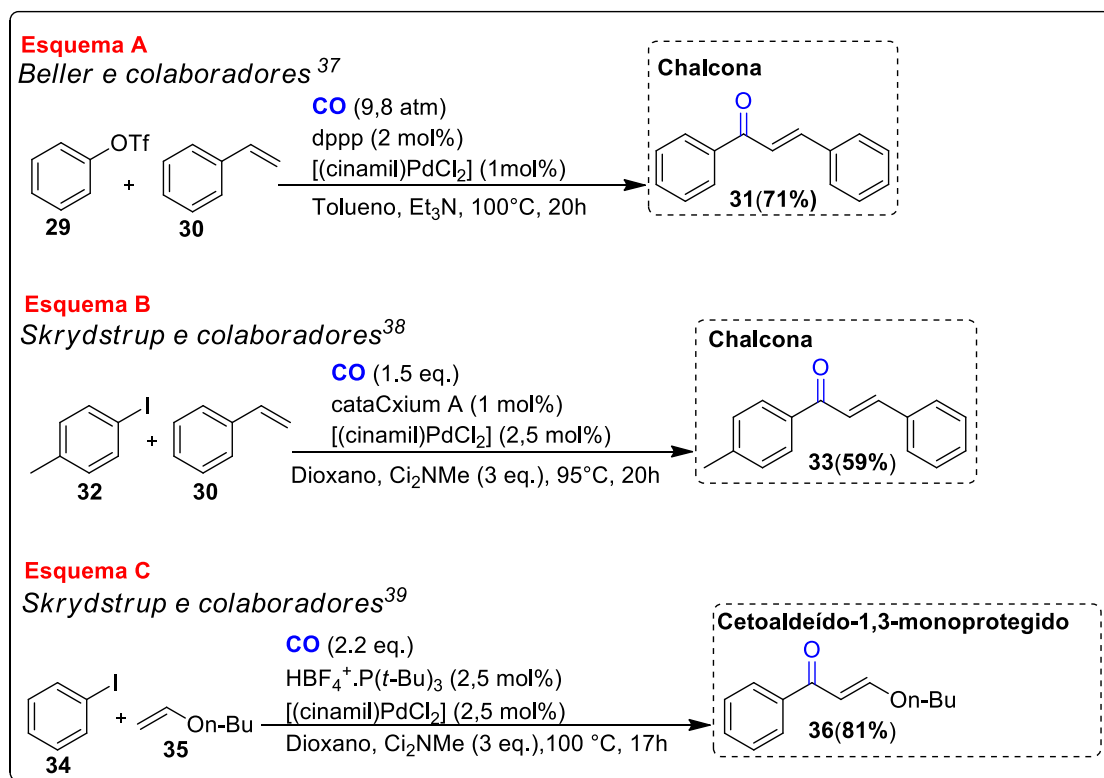
3.2 Reações de carbonilação

Como apresentado anteriormente, após a preparação das pílulas de CO e verificação de sua aplicabilidade na reação de aminocarbonilação, partiu-se para testar outras reações de carbonilação já descritas na literatura. O grupo do Prof. Troels Skrydstrup possui uma vasta experiência em reações de acoplamento carbonilativo, empregando catalisadores de metais de transição, em especial o paládio. Além de desenvolver metodologias mais eficientes em catálises com metais de transição e carbonilação, o grupo tem um vasto conhecimento na aplicabilidade de metodologias na síntese de potenciais substratos para indústria farmacêutica. Baseando-se nisso e em trabalhos anteriores relatados na literatura, as principais reações de carbonilação avaliadas no trabalho foram: reação de carbonilação de Heck-Mizoroki, Sonogashira, Suzuki-Miyaura e aminocarbonilação.

3.3 Carbonilação Heck-Mizoroki

As reações de carbonilação Heck-Mizoroki foram as primeiras a serem descritas na literatura, depois da publicação do trabalho pioneiro de carbonilação de Richard Heck nos anos 1970.⁸ Explorando a reação de carbonilação de Heck-Mizoroki, o grupo de

Beller e colaboradores sintetizou chalconas de interesse farmacêutico, reagindo-se o triflato arílico (**29**) com estireno (**30**) em atmosfera de CO (5-9,8 atm) e usando o ligante bidentado 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp) e como catalisador da reação [(cinamil)PdCl₂] na obtenção de chalconas, como exemplo o composto (**31**) (**Esquema 16A**).³⁷ Seguindo essa metodologia, o grupo de Skrydstrup publicou dois artigos referentes a reações carbonilativas de Heck-Mizoroki. Em um primeiro exemplo reagiu o iodeto arílico (**32**) com estireno (**30**), usando-se como ligante CataCxium A e como catalisador [(cinamil)PdCl₂] para a obtenção da chalcona, como exemplo o composto (**33**) (**Esquema 16B**).³⁸ Por fim, o **Esquema 16C** apresenta a síntese de cetoaldeídos-1,3-monoprotetidos usando-se iodeto arílico e butil vinil éter (**35**), o ligante HBF₄P(*t*-Bu)₃ e, como catalisador, o [(cinamil)PdCl₂], para obtenção de cetoaldeídos-1,3-monoprotetidos, como exemplo o composto (**36**).³⁹



Esquema 16: Reações para obtenção das chalconas (**31,33**) e 1,3-cetoaldeído monoprotetido (**36**) por meio da carbonilação de Heck-Mizoroki.^{37,38,39}

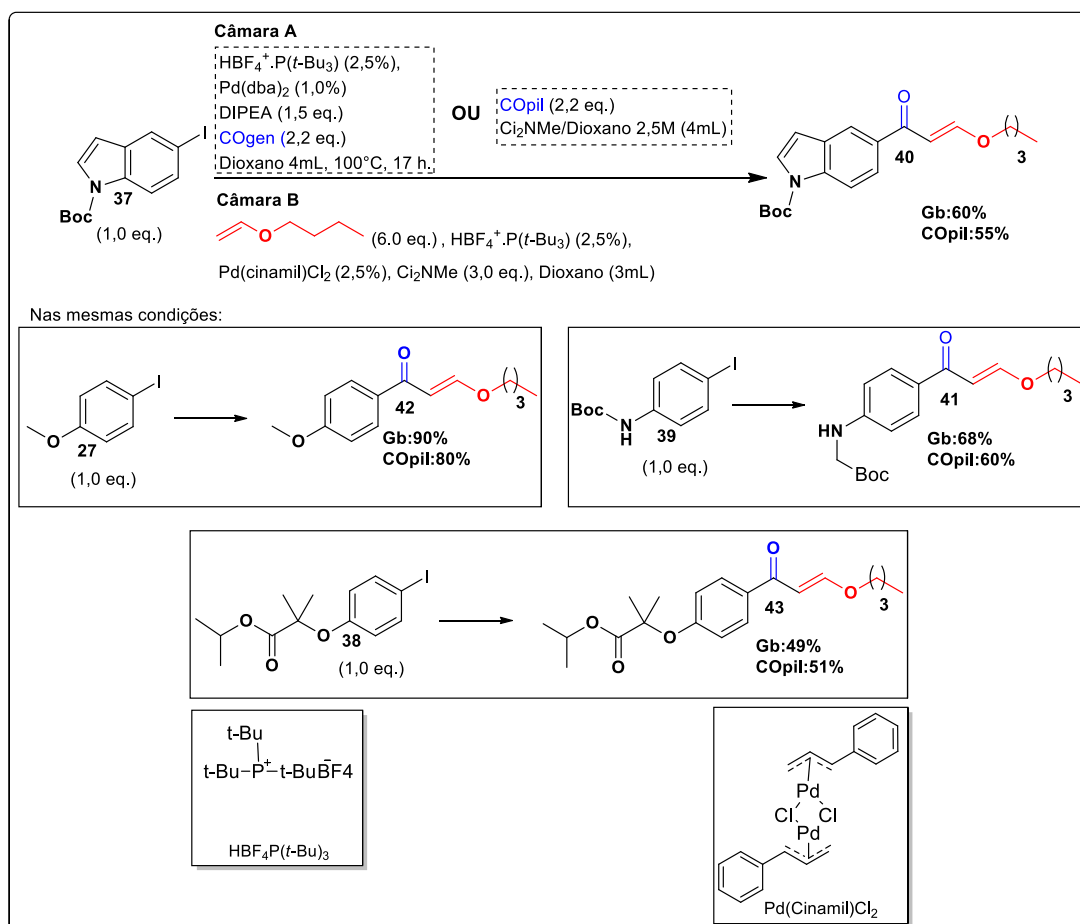
³⁷ Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. Palladium-catalyzed coupling reactions: Carbonilative Heck reactions to give chalcones. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 5284-5288.

³⁸ Hermange, P.; Gøgsig, T. M.; Lindhardt, A. T.; Taaning, R. H.; Skrydstrup, T. Carbonylative Heck reactions using CO generated ex situ in a two-chamber system. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2444.

³⁹ Gøgsig, T. M.; Nielsen, D. U.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. Carbonylative Heck reaction affording monoprotected 1,3-ketoaldehydes. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2536-2539.

Na obtenção de 1,3-cetoaldeídos monoprotetidos o grupo de Skrydstrup realizou vários testes catalíticos e observou que a melhor condição de reação foi o uso do ligante de fosfina $\text{HBF}_4\text{P}(t\text{-Bu})_3$ e do catalisador $\text{Pd}(\text{cinamil})\text{Cl}_2$, que conduziu às melhores conversões dos iodetos arílicos, sem ocorrer a redução da α,β -insaturação dos cetoaldeídos-1,3-monoprotetidos.³⁹

Baseando-se na metodologia descrita no **Esquema 16C** (página 24) pelo grupo de Skrydstrup, usou-se o mesmo sistema catalítico para obtenção dos produtos (**40**, **41**, **42** e **43**). Na câmara **B** foram adicionados os substratos arílicos iodados (**27**, **37**, **38** ou **39**) e, como nucleófilo, uma olefina oxigenada (éter butilvinílico), usando como catalisador $\text{Pd}(\text{cinamil})\text{Cl}_2$, o ligante $\text{HBF}_4^+\text{P}(t\text{-Bu})_3$ e, como base, a C_{12}NMe . Na câmara **A** foram colocados o COgen ou a (COpil + solução 0,25 M de C_{12}NMe), $\text{HBF}_4^+\text{P}(t\text{-Bu})_3$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ e DIPEA em dioxano (**Esquema 17**).³⁹



Esquema 17: Reação de carbonilação Heck-Mizoroki para obtenção dos produtos (**40**, **41**, **42** e **43**) usando o sistema Gb ou COpil.³⁹

Os compostos (**40**, **41**, **42** e **43**) sintetizados (*Glovebox* e capela) foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . Como exemplo de caracterização serão utilizados os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **42**, que foi obtido com 90% de rendimento em Gb e 80% usando a COPil.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **42** são apresentados nas **Figuras 8 e 9**, respectivamente. No espectro de RMN de ^1H (**Figura 8**) pode-se ressaltar os sinais referentes aos hidrogênios olefínicos, o sinal do hidrogênio **H5** em δ 7,75 ppm e com $^3J=12,0$ Hz e o sinal do hidrogênio **H6** em δ 6,36 ppm e com $^3J=12,0$ Hz, como dois dupletos, que acoplam entre si com constante de acoplamento J característico de olefina em configuração *trans* (10-15 Hz). Destacam-se também os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos como dupletos, o sinal do hidrogênio **H9** observado em δ 7,90 ppm com $^3J=9,0$ Hz e o sinal do hidrogênio **H10** em δ 6,92 ppm com $^3J=9,0$ Hz. Observa-se o hidrogênio **H10** (6,92 ppm) mais blindado comparando-se o hidrogênio **H9** (7,90 ppm), devido ao efeito de ressonância da metoxila que doa elétrons para o anel aromático, tornando as posições *orto/para* com maior densidade eletrônica.

Além disso, observa-se o tripleto relativo aos hidrogênios **H1** em δ 0,96 ppm e com $^3J=7,6$ Hz e o sexteto dos hidrogênios **H2** em δ 1,44 ppm e com $^3J=7,6$ Hz. Os hidrogênios **H3** são observados como um quinteto em δ 1,72 ppm e com $^3J=7,6$ Hz, assim como o tripleto de **H4** em δ 3,97 ppm e com $^3J=7,6$ Hz. O hidrogênio **H12** não possui acoplamento, observando-se um simpleto em δ 3,85 ppm (**Figura 9**).

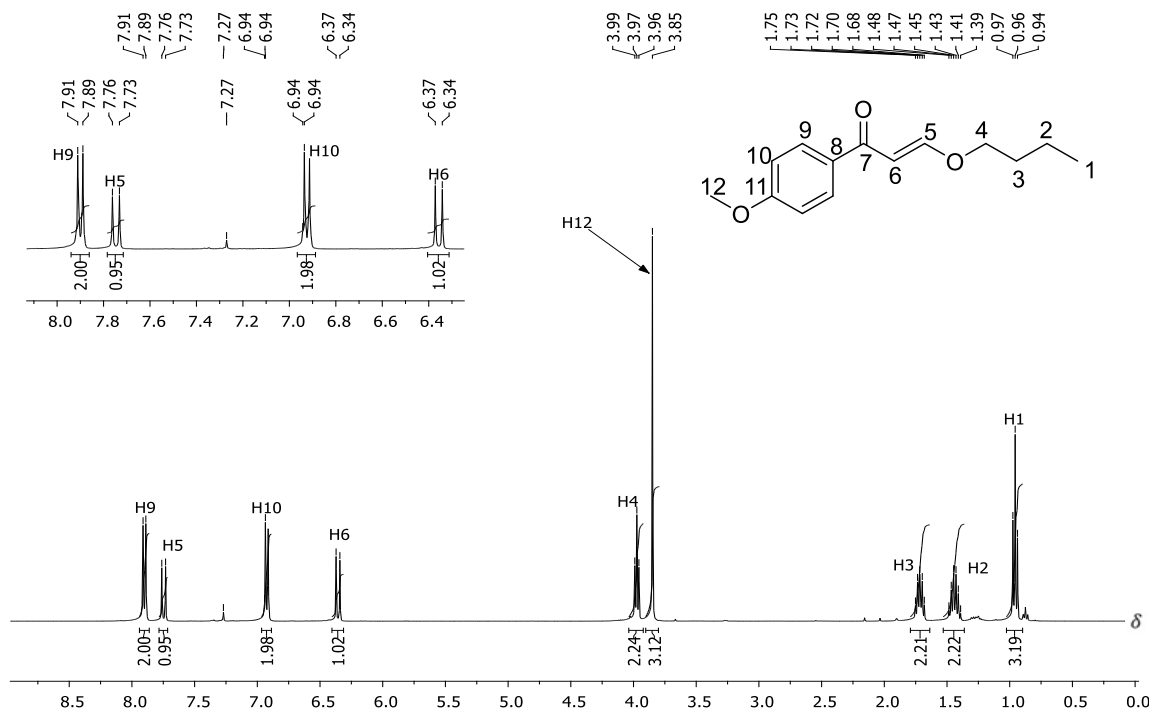


Figura 9. Espectro de RMN de ¹H do composto **42** (400 MHz, CDCl₃).

No espectro de RMN de ¹³C do composto **42** (**Figura 9**) observam-se os sinais dos carbonos da região alifática, com destaque para o sinal do carbono **C12** em δ 55,5 ppm, referente ao grupo metoxila. Na região dos carbonos aromáticos destacam-se os sinais dos carbonos **C5** em δ 163,0 ppm e do carbono **C6** em δ 101,6 ppm. Observa-se no espectro o sinal referente ao carbono **C5** com maior valor de deslocamento químico (163 ppm), devido ao efeito de ressonância da carbonila **C7** e ao efeito eletronegativo exercido pelo oxigênio adjacente. Observa-se o sinal do carbono **C7** da carbonila em 189,1 ppm, região onde se localizam os sinais de carbonos carbonílicos de cetonas. Os demais sinais referentes aos carbonos aromáticos são atribuídos na **Figura 10**.

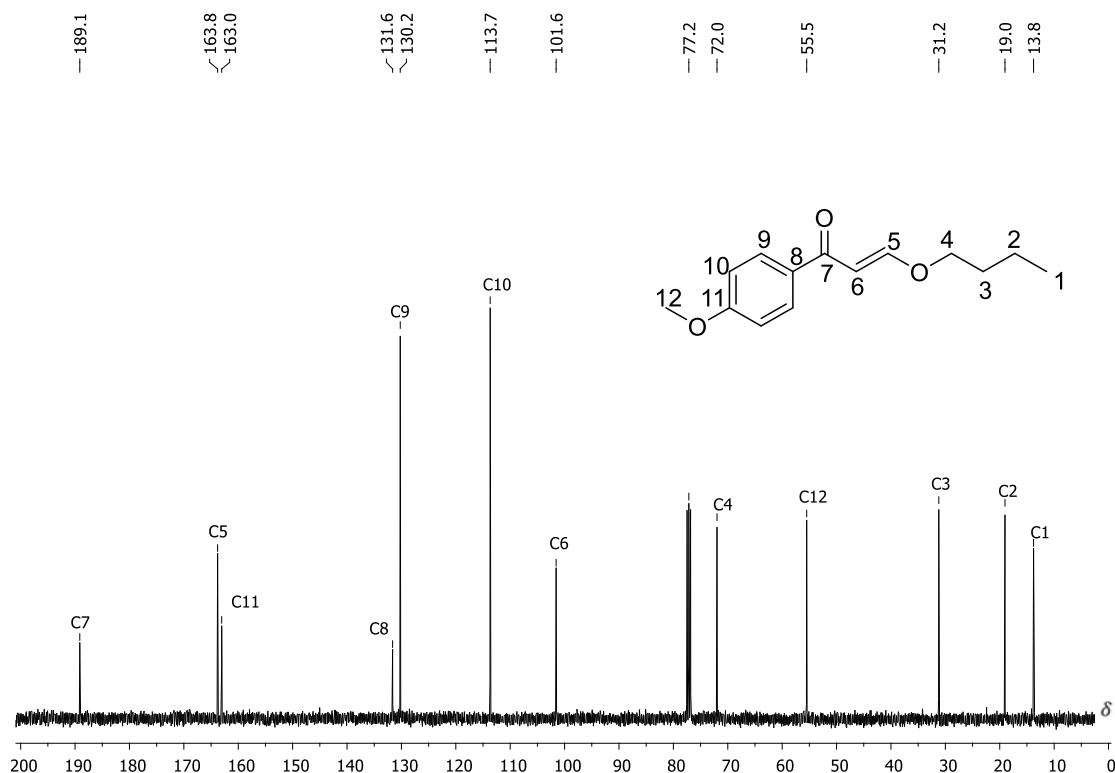


Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **42** (100 MHz, CDCl_3).

Os demais sinais referentes ao RMN de ^{13}C dos compostos (**40**, **41**, **42** e **43**) estão descritos na Tabela de RMN de ^1H e de ^{13}C (Anexo I, páginas 123-124) e os espectros correspondentes no Anexo II, páginas 143-146.

3.4 Carbonilação de Sonogashira

As reações de carbonilação de Sonogashira usando paládio como catalisador permitem a construção de alquinonas, substratos para a síntese de estruturas heterocíclicas como benzodiazepinas⁴⁰ e triazóis.⁴¹ Esta metodologia de síntese elimina a necessidade da co-catálise com o cobre (I), normalmente utilizado nos acoplamentos de Sonogashira.⁴²

40 Batlle, E.; Lizano, E.; Vinas, M.; Dolors Pujol, M. 1,4-Benzodiazepines and new derivatives: description, analysis, and orgânica synthesis. *Med. Chem.* **2019**, doi:10.5772/intechopen.79879.

41 Darbem, M. P.; Esteves, C. H. A.; de Oliveira, I. M.; Reis, J. S.; Pimenta, D. C.; Stefani, H. A. Synthesis of d-glycoalkynone derivatives via carbonilative Sonogashira reaction. *RSC Adv.*, **2019**, 9, 9468–9474

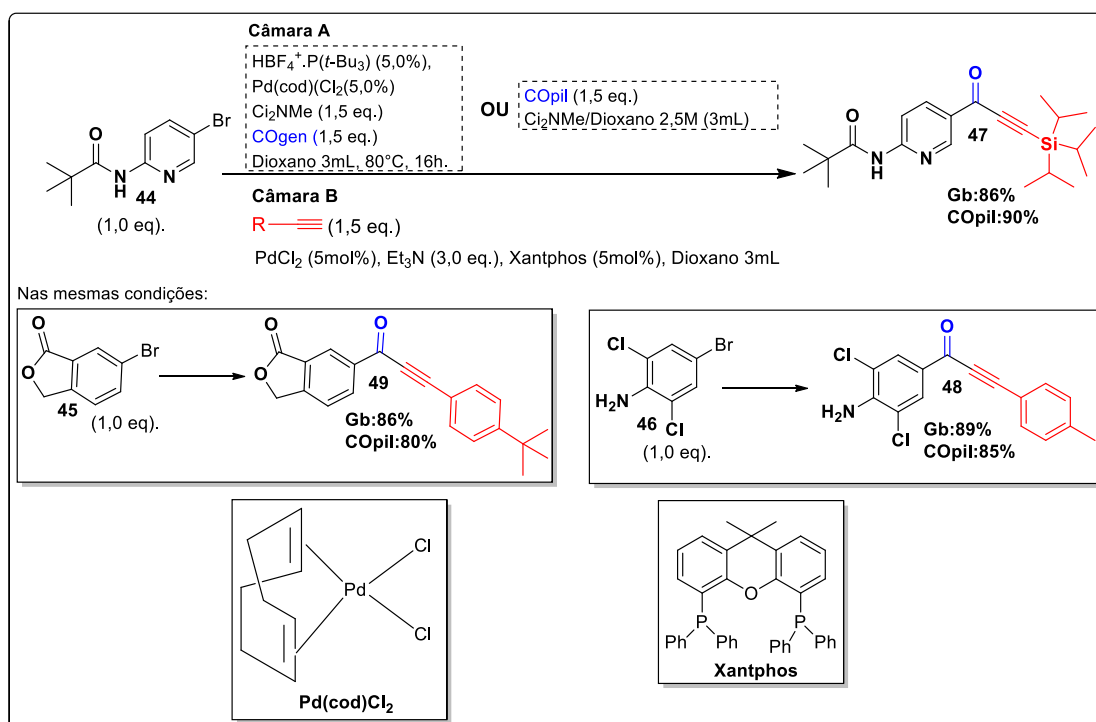
42 Chinchila, R.; Nájera, C. The sonogashira reaction: a booming methodology in synthetic organic chemistry. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874-922.

A primeira reação de carbonilação de Sonogashira foi descrita por Kobayashi e colaboradores,⁴³ que utilizaram como substratos iodetos e brometos arílicos com diversos alcinos terminais, obtendo-se alquinonas com moderados a bons rendimentos (46-92%). Diante da aplicabilidade dessa metodologia, Neumann e colaboradores também investigaram a síntese de alquinonas sob pressão atmosférica de CO, a partir de diferentes brometos de arila e alcinos terminais, obtendo compostos com rendimentos entre 45-81%.⁴⁴

Baseando-se nesses resultados da literatura, foram sintetizadas as alquinonas (**47**, **48** e **49**) por meio da reação carbonilativa de Sonogashira. Para a reação de carbonilação, reagiu-se brometos de arila contendo grupos doadores e retiradores de elétrons, submetidos à reação de carbonilação, na presença de diversos alcinos nucleofílicos, usando PdCl₂ como catalisador, o ligante bidentado Xantphos e a base Et₃N, em dioxano. A metodologia escolhida foi desenvolvida por Neumann e colaboradores, na qual o uso do catalisador de PdCl₂ e o ligante de fosfina Xantphos demonstraram os melhores resultados de conversão e seletividade, devido ao aumento de densidade eletrônica do complexo de paládio pelo ligante de fosfina Xantphos, aumentando o potencial na etapa de adição oxidativa.⁴⁴ Na câmara **B** foram adicionados os substratos arílicos bromados (**44**, **45** e **46**), como nucleófilos os alcinos terminais adquiridos comercialmente, o catalisador PdCl₂, o ligante Xantphos e, como base, a Et₃N em dioxano. Na câmara **A** foram colocados COgen ou (CO)pil + solução 0,25 M de C₁₂NMe), HBF₄⁺P(*t*-Bu)₃, Pd(cod)Cl₂ e C₁₂NMe (**Esquema 18**).

43 Kobayashi, T.; Tanaka, M. Carbonylation of organic halides in the presence of terminal acetylenes: Novel acetylenic ketone synthesis. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 333.

44 Neumann, K. T.; Laursen, S. R.; Lindhardt, A. T.; Bang-andersen, B.; Bang-Andersen.; Skrdsstrup, T.; Palladium-catalyzed carbonylative sonogashira coupling of aryl bromides using near stoichiometric. *Org. Lett.*, **2011**, 8, 2216–2219. doi:10.1021/ol5007289.



Esquema 18: Reações de carbonilação Sonogashira (Gb) e COpil para a síntese dos compostos (**47**, **48** e **49**).⁴⁴

Os compostos foram obtidos com bons rendimentos e caracterizados via espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C. Como exemplo de caracterização serão utilizados os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C do composto **48**, que foi obtido com 89% de rendimento em Gb e 85% usando COpil.

Nas **Figuras 10** e **11** são apresentados os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C, respectivamente, para o composto **48**. No espectro de RMN de ¹H (**Figura 11**) pode-se ressaltar o simpleto referente aos hidrogênios metílicos **H1** em δ 2,41 ppm, bem como o simpleto em δ 5,09 ppm, referente aos hidrogênios da grupamento (NH₂). Destacam-se também o duplete dos hidrogênios **H3** em δ 7,23 ppm com ³J=8,0 Hz e o duplete dos hidrogênios **H4** em δ 7,57 ppm com ³J=8,0 Hz. O sinal do hidrogênio **H4** é observado com maior valor de deslocamento químico, devido ao efeito retirador de elétrons pela proximidade da ligação tripla e à anisotropia magnética do anel aromático. Observa-se o simpleto do hidrogênio **H10** em δ 8,06 ppm, devido ao efeito retirador de elétrons da carbonila **C8** ligada ao anel aromático.

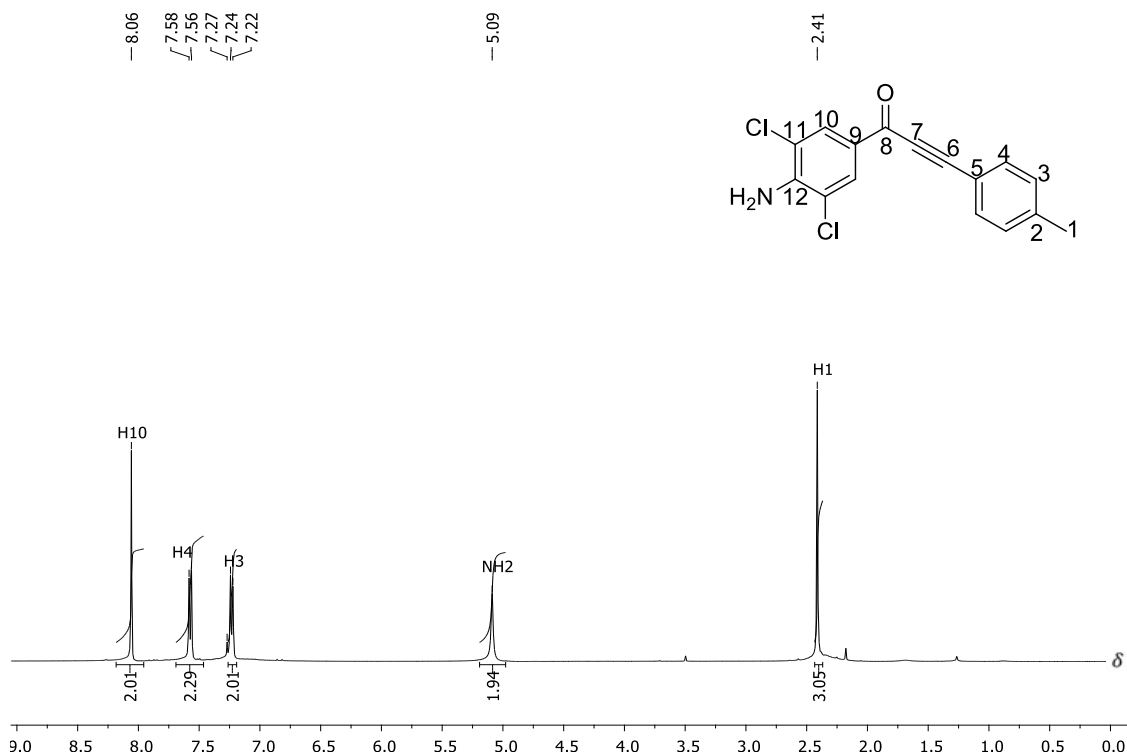


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H do composto **48** (400 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **48** (**Figura 11**) pode-se observar o sinal do carbono **C1** (21,9 ppm) na região de carbonos alifáticos, referente ao grupo metila na posição *para* de um dos anéis aromáticos. Destacam-se também o sinal do carbono **C6** (δ 93,8 ppm) e o sinal do carbono **C7** (δ 86,2 ppm), com maior valor de deslocamento químico para o sinal do carbono **C7**, devido ao efeito de ressonância da carbonila **C8**. O sinal do carbono **C8** da carbonila pode ser observado em δ 174,6 ppm no espectro, região normalmente onde se encontram os carbonos carbonílicos de cetonas (nesse caso de alquinonas). Os demais sinais referentes aos carbonos aromáticos são atribuídos na **Figura 12**.

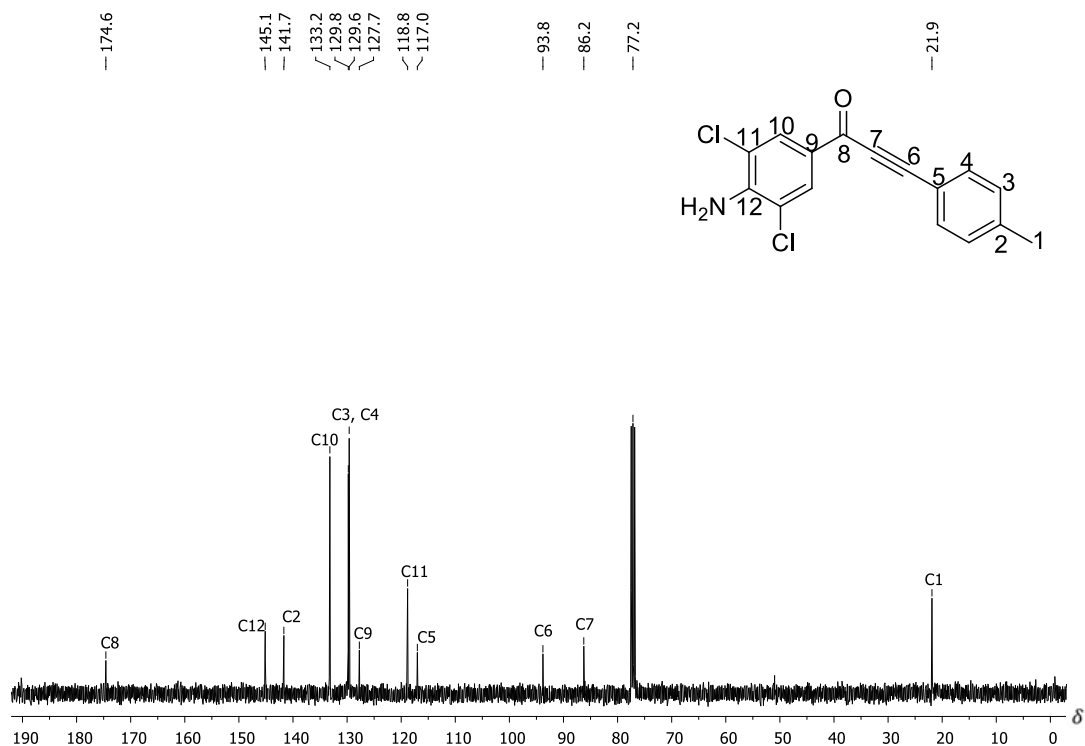


Figura 12. Espectro de RMN de ¹³C do composto **48** (100 MHz, CDCl₃).

Os demais sinais referentes aos compostos (**47**, **48** e **49**) estão descritos na Tabela de RMN de ¹H e de ¹³C (Anexo I, páginas 124-125) e os espectros correspondentes no Anexo II páginas 147-149.

3.5 Carbonilação Suzuki-Miyaura

As diarilcetonas constituem uma classe importante de compostos, estando presentes em antiinflamatórios não estereoidais como o Suprofen (**50**),⁴⁵ e medicamentos reguladores dos níveis sanguíneos de colesterol e triglicerídeos, à exemplo o fenofibrato (**18**), comercializado como Tricor® (**Figura 13**).⁴⁶

45 Todd, P. A.; Heel, R. C. Suprofen: A review of its pharmacodynamic and Pharmacokinetic properties, and analgesic efficacy. *Drugs*, **1985**, 30, 514-538.

46 Mckeage, K.; Keating, G. M. Fenofibrate. *Drugs*, **2011**, 71, 1971-1946.

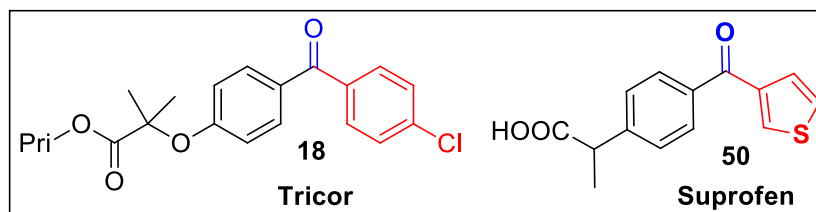


Figura 13. Estrutura dos compostos Tricor (**18**) e do Suprofen (**50**).

Estes compostos podem ser preparados por meio de reações clássicas, como exemplo, a partir da reação de acilação de Friedel-Crafts de *orto-para* arenos com cloretos de acila.⁴⁷ Dentro desse contexto, a síntese de diarilcetonas via carbonilação de Suzuki-Miyaura tornou-se uma ótima alternativa para superar os empecilhos apresentados pela síntese via Friedel-Crafts e outras demais metodologias disponíveis. Por meio da versão carbonilativa da reação de Suzuki-Miyaura, utilizando o sistema de geração de CO *in situ* via *COware*, o grupo de Skrydstrup sintetizou derivados benzofenonas (**Esquema 9**, página 14), em especial o fenofibrato e sua versão isotópica.³¹

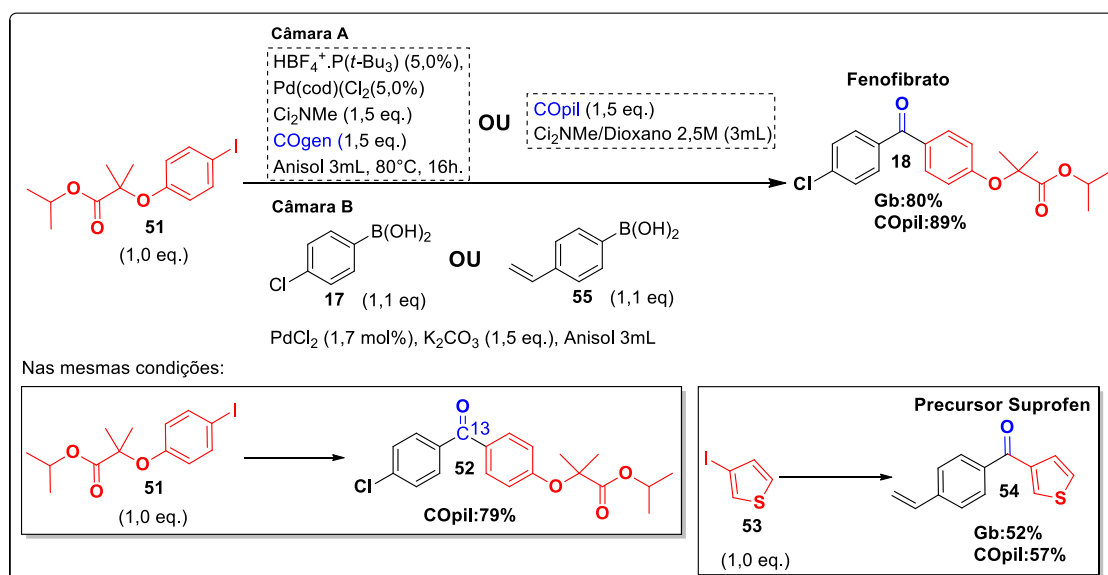
Diante da importância e aplicabilidade apresentada por esses dois trabalhos, as sínteses de um precursor do Suprofen e a do Fenofibrato e sua versão isotópica foram investigadas no trabalho aqui descrito. Foi usada a metodologia do grupo de Skrydstrup para a síntese dos dois derivados, com o uso do catalisador PdCl₂, a base K₂CO₃ e o solvente anisol, condições nas quais foram obtidos os melhores rendimentos para as benzofenonas planejadas, comparando-se com o acoplamento sem a carbonilação em que se obtém um derivado bisfenila. As reações foram realizadas na *Glovebox*, ao contrário do sistema aplicado no artigo base, para verificar a eficiência da metodologia aplicada.³¹

O **Esquema 19A** apresenta as condições de reação para a síntese do precursor do fenofibrato (**18**) e sua versão isotópica (**52**): foram adicionados na câmara **B** o ácido fenilborônico **17** e o iodeto arílico **51**, o catalisador PdCl₂, a base K₂CO₃ e como solvente da reação, o anisol. Na câmara **A** foram colocados COgen ou (COpil + solução 0,25 M C₁₂NMe), HBF₄⁺P(*t*-Bu)₃, Pd(cod)Cl₂ e C₁₂NMe. Nesse sistema catalítico foi

47 March, J. Advanced Organic Chemistry, 3 ed., Wiley, 1985.

possível obter o produto **18** com 80% Gb e 89% COpil. Com o uso da pílula de ^{13}C foi obtido também o produto com carbono marcado **52**, com rendimento de 79%.

O precursor do Suprofen (**54**) (**Esquema 19B**) foi sintetizado usando-se na câmara **B** o substrato iodo-tiofeno (**53**) e o ácido fenilborônico (**55**) com uma substituição olefinica na posição *para* do anel, catalisador PdCl_2 , a base K_2CO_3 e como solvente da reação o anisol. Na câmara **A** foram colocados COgen ou (COpil + solução 0,25 M Ci_2NMe), $\text{HBF}_4^+\text{P}(t\text{-Bu})_3$, $\text{Pd}(\text{cod})\text{Cl}_2$ e Ci_2NMe . Usando-se o mesmo sistema catalítico discutido acima, o precursor (**54**) foi obtido com rendimento de 52% em Gb e 57% usando COpil. Assim, o fenofibrato (**18**) e (**52**) e o precursor do Suprofen (**54**) foram sintetizados usando uma metodologia eficiente e reprodutível (**Esquema 19**).



Esquema 19: Reações de carbonilação Suzuki-Miyaura para a síntese dos compostos (**18**, **52** e **54**).³¹

Como exemplo de caracterização, serão discutidos os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **18**, que foi obtido com 80% de rendimento em Gb e 89% usando COpil.

Nas **Figuras 14** e **15** são representados os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , respectivamente, para o composto **18**. No espectro de RMN de ^1H (**Figura 14**) podemos ressaltar o duplete dos hidrogênios **H1** em δ 1,19 ppm e com $^3J=6,0$ Hz. Destaca-se também o hepteto do hidrogênio **H2** em δ 5,07 ppm e com $^3J=6,0$ Hz, devido ao acoplamento com os hidrogênios **H1** adjacentes. Observa-se o simpleto dos hidrogênios

H4 em δ 1,65 ppm, assim como o duplete dos hidrogênios **H7** em δ 6,86 ppm e com $^3J=8,8$ Hz. O duplete do hidrogênio **H13** pode ser observado em δ 7,43 ppm e com $^3J=8,8$ Hz, devido ao acoplamento com o hidrogênio **H12**. Os hidrogênios **H8** e **H12** podem ser observados como dois dupletos com **H12** em δ 6,68 ppm e com $^3J=8,8$ Hz, e **H8** em δ 7,72 ppm e com $^3J=8,8$ Hz mais distante do TMS devido a proximidade da carbonila **C10** e o efeito retirador do grupo na posição para do anel (**Figura 14**).

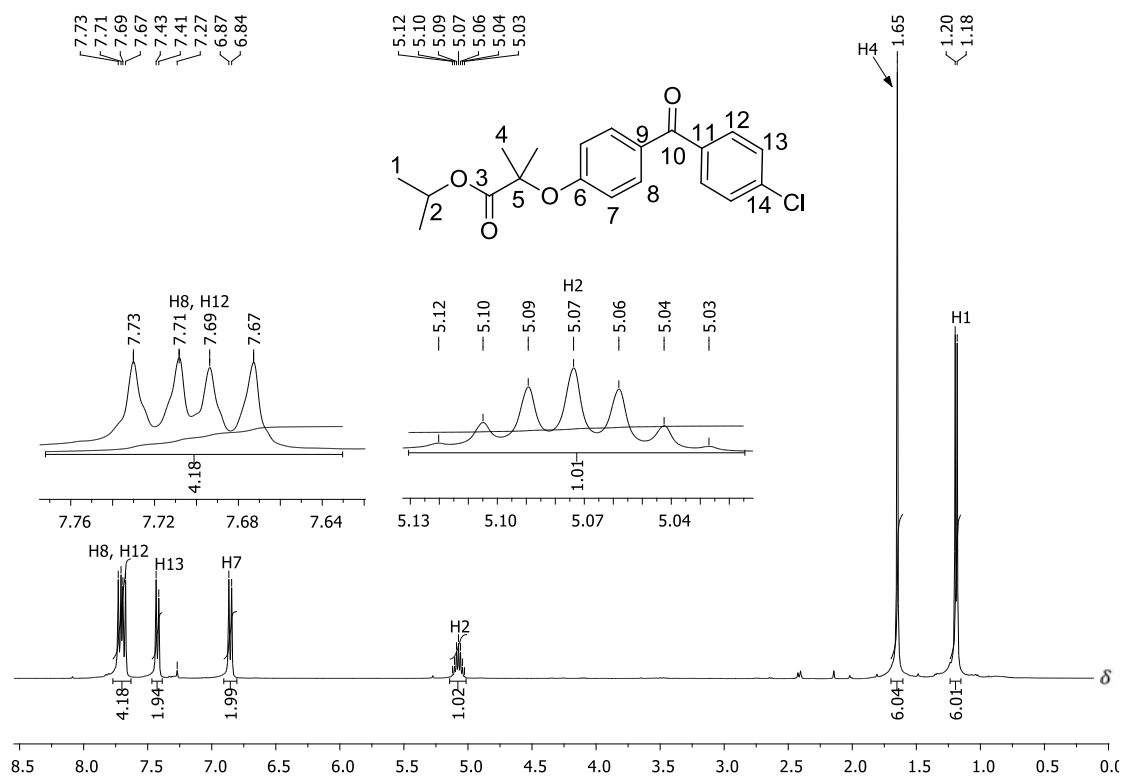


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do composto **18** (400 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C da (**Figura 15**) observam-se os sinais dos carbonos **C1** (δ 21,6 ppm) e o sinal do carbono **C2** (δ 69,4 ppm) sendo o **C2** mais desblindado devido ao efeito eletronegativo causado pelo átomo de oxigênio do éster adjacente. Adicionalmente, observa-se o sinal do carbono **C4** em δ 25,4 ppm, em região referente a carbonos alifáticos. Destacam-se também, o sinal do carbono **C3** em δ 173,1 ppm e o sinal do carbono carbonílico **C10** em δ 194,2 ppm. O sinal do carbono carbonílico **C10** é observado com alto valor de deslocamento químico, devido ao efeito anisotrópico dos dois anéis aromáticos e o efeito eletronegativo do átomo de oxigênio ligado adjacente. Os demais sinais referentes aos carbonos do composto **18** são atribuídos na **Figura 15**.

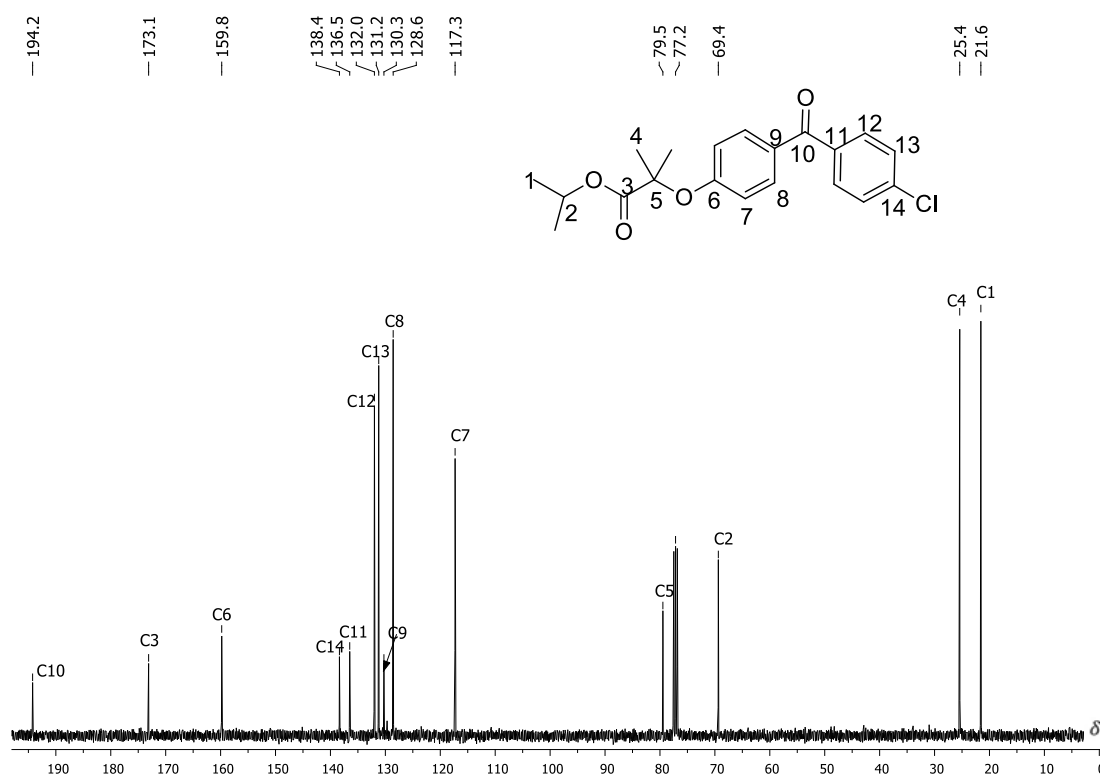


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **18** (100 MHz, CDCl_3).

Conforme mostrado no **Esquema 19** (página 33), por meio da reação de carbonilação de Suzuki-Miyaura o composto **52** com carbono marcado isotopicamente (^{13}C) foi sintetizado com um bom rendimento de 79%. A obtenção de compostos marcados isotopicamente permite aplicações em medição da função pancreática, metabolismo da glicose, crescimento bacteriano, dentre outras.⁴⁸ O espectro de RMN de ^1H do composto **52** (**Anexo II**, página 181) possui deslocamentos químicos e multiplicidades semelhantes ao espectro discutido do composto **18** (**Figura 12**, página 59), assim discutiremos somente o seu espectro de RMN de ^{13}C .

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 16**), devido à sua abundância isotópica por causa do ^{13}C marcado, observa-se um sinal de elevada intensidade para o carbono **C10** (δ 194,2 ppm) da carbonila. Observam-se no espectro também sinais relativos a acoplamentos do carbono **C10** marcado com os carbonos adjacentes e os sinais (δ **C7**=117,3 ppm, δ **C8**=128,6 ppm, δ **C9**=130,5 ppm, δ **C11**=136,2 ppm, **C12**=132,0

48 Tando, Y.; Matsumoto, A.; Matsuhashi, Y.; Tanaka, H.; Yanagimachi, M.; Nakamura, T. *Carbon-13 and Its Clinical Application. Gas Biol. Res. Clin. Practice*, **2011**, 112–118. Doi:101159/000321950.

ppm, C13=131,2 ppm). Os demais sinais referentes aos carbonos do composto **52** são atribuídos na **Figura 16**.

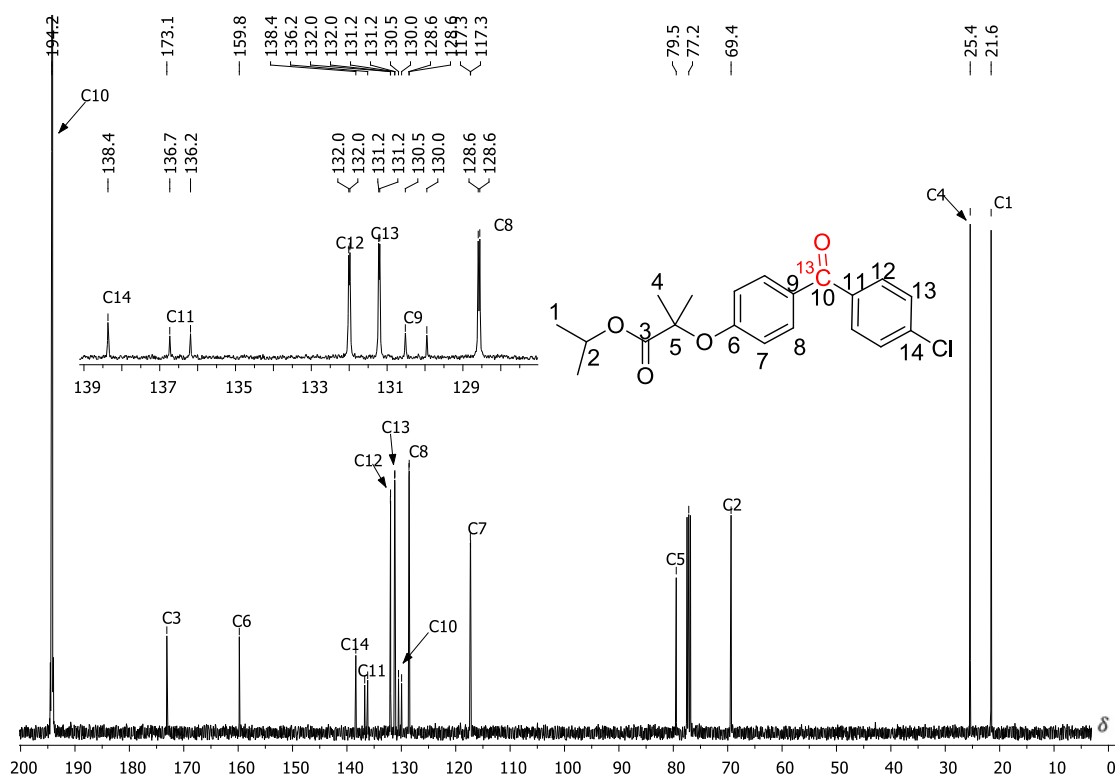


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **52** (100 MHz, CDCl_3).

Os demais sinais referentes aos compostos (**18**, **52** e **54**) estão descritos na Tabela de RMN de ^1H e de ^{13}C (Anexo I, páginas 125-126) e os espectros correspondentes no Anexo II, página 150-152.

3.6 Reações de aminocarbonilação

As reações para formação de ligações amídicas constituem umas das mais importantes metodologias na indústria farmacêutica, devido à grande ocorrência deste tipo de ligação em produtos naturais e compostos biologicamente ativos. O grupo amida

pode ser encontrado em polímeros, detergentes e peptídeos, que são uns dos principais constituintes da estrutura celular e biologicamente essenciais ao corpo humano.⁴⁹

Classicamente as amidas podem ser preparadas pelas reações de substituição nucleofílica em cloretos de ácidos, ésteres e anidridos. Outra alternativa para a preparação de amidas é o uso de reagentes de acoplamento tais como carbodiimidas, nas reações entre ácidos carboxílicos e grupos amino.⁵⁰ Mais recentemente, a partir do desenvolvimento da carbonilação, essa metodologia passou a ser empregada para a preparação de amidas com aplicações sintéticas e medicinais.²⁶

Diante dos resultados obtidos no projeto para a síntese de amidas usando a reação de aminocarbonilação, resolveu-se aplicar esta metodologia a outros substratos não explorados na literatura. A classe escolhida para o teste foram os compostos 1,2,3-triazólicos. Os compostos 1,2,3-triazólicos apresentam uma extensiva literatura, sendo descritos como intermediários de síntese, compostos com atividade biológica e usados em estratégias de hibridização molecular visando a melhora de atividades biológicas de substâncias com potencial farmacológico já conhecido.⁵¹

Dentro dessa classe de estruturas privilegiadas estão os compostos 5-iodo-1,2,3-triazólicos, no qual o átomo de iodo está inserido na posição 5 do anel triazólico.⁵² Além desses compostos apresentarem inúmeras atividades biológicas, podem ser usados como precursores em síntese uma vez que o átomo de iodo no anel aromático pode ser substituído em reações de acoplamento, incluindo carbonilações que foram abordadas nesse trabalho.

Assim, para investigar a aplicabilidade da metodologia de aminocarbonilação, foram sintetizados dois derivados aminocarbonilados (**Esquema 20**, composto **58**) e (**Esquema 21**, composto **60**).

No **Esquema 20** são apresentadas as condições de reação empregadas para obtenção do derivado **58**. Inicialmente a benzilazida **55** foi reagida com o fenilacetileno **56** (ambos obtidos comercialmente) em uma reação catalisada por $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$, KI, Et_3N como base e THF como solvente da reação. Posteriormente à etapa de purificação, o

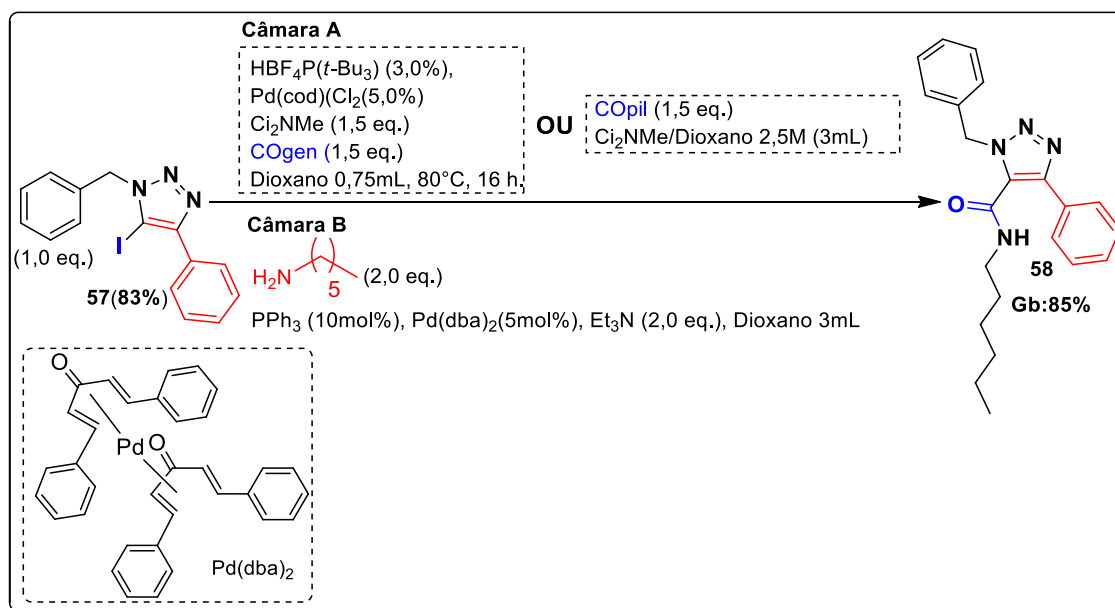
49 Greenberg, A. The amide linkage: structural significance in chemistry, biochemistry, and materials Science. John Wiley and Sons, **2000**.

50 Rajput, P.; Sharma, A. Synthesis and biological importance of amide analogues. *J. Pharmacol. Med. Chem.* **2018**; 2, 22-31.

51 Schulze, B.; Schubert, U. S.; Beyond click chemistry-supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2522-2571.

52 Bundy, G. L.; Lin, C. H.; Sih, J. C. The synthesis of 2,3-dinorprostacyclin metabolites -a new approach to spiro lactone hemiacetals. *Tetrahedron*, **1981**, 37, 4419-4429.

composto **57** foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C (**Anexo II**, página 184), sendo obtido com um bom rendimento, de 83%.⁵³ Após a síntese e caracterização, o composto **57** foi submetido à reação de aminocarbonilação catalisada por paládio. Usando-se o sistema de duas câmaras de reação, *COware*, foi adicionado à câmara **B** o composto **57**, a *N*-hexilamina, a PPh_3 , a base Et_3N e o catalisador $\text{Pd}(\text{dba})_2$ em dioxano. Na câmara **A** foi adicionado o *COgen*, $\text{Pd}(\text{cod})\text{Cl}_2$, $\text{HBF}_4\text{P}(\text{t-Bu})_3$ e a base C_2NMe em dioxano. A reação foi aquecida a 80°C durante 36h, com posterior purificação e obtenção do produto **58** desejado com 85% de rendimento. A metodologia aplicada foi baseada no trabalho de aminocarbonilação de Hermange e colaboradores, no qual aminas (primárias, secundárias, alifáticas e anilinas) mostraram as melhores conversões dos substratos aril halogenados e os melhores rendimentos, perante ao sistema catalítico descrito no **Esquema 20**.²⁶



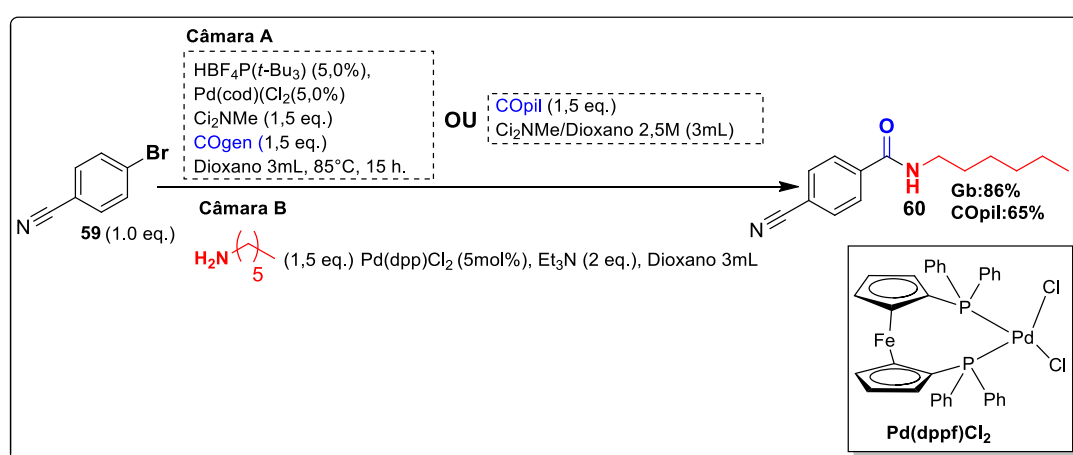
Esquema 20. Reações de aminocarbonilação do composto 5-iodo-triazólico (**57**) para obtenção do composto (**58**).^{26,53}

No **Esquema 21** são apresentadas as condições de reação empregadas para obtenção do derivado **60**. Usando-se o sistema de duas câmaras de reação foram adicionados à câmara **B** o brometo arílico **59**, o nucleófilo *N*-hexilamina, a base Et_3N e

53 Brotherton, W. S.; Clark, R. J.; Zhu, L. Synthesis of 5-iodo-1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles mediated by in situ generated copper(I) catalyst and electrophilic triiodide ion. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6443-6455.

o catalisador Pd(dppf)Cl₂ em dioxano. Na câmara **A** foram adicionados o COgen ou (COpil + solução 0,25 M Ci₂NMe), Pd(cod)Cl₂, HBF₄⁺P(*t*-Bu)₃ e a base Ci₂NMe em dioxano. A reação foi aquecida a 80°C durante 36h, com posterior purificação e obtenção do produto **60** desejado com 85% de rendimento.⁵⁴

Brometos de arila são menos susceptíveis a etapa de adição oxidativa comparando-se a iodetos de arila, com demanda de altas temperaturas e um sistema catalítico mais reativo. Com o uso do catalisador (Pd(dppf)Cl₂) foi observada alta conversão dos substratos aril bromados utilizados, assim, a metodologia foi aplicada ao nosso sistema, obtendo-se o produto **60** com rendimento moderado.⁵⁴



Esquema 21. Reação de aminocarbonilação para obtenção do derivado **60**.⁵⁴

Como exemplo de caracterização serão discutidos os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C do composto **58**, que foi obtido com 85% de rendimento em Gb.

Nas figuras **17** e **18** são apresentados os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C, respectivamente, do composto **58**. No espectro de RMN de ¹H (**Figura 17**) podemos ressaltar o tripleto do hidrogênio metílico **H18** em δ 0,86 ppm e com ³J=6,8 Hz, devido ao acoplamento com os hidrogênios vizinhos **H17**. Ainda na região alifática, destaca-se o simpleto do hidrogênio **H7** em δ 5,88 ppm, pois não possui hidrogênios vizinhos para acoplamentos. Podemos também ressaltar o multiplete do hidrogênio aromático **H3** entre δ 7,59-7,65 ppm, com maior valor de deslocamento químico no espectro devido a

54 Nordeman, P.; Odell, L. R.; Larhed, M.; Aminocarbonylations Employing Mo(CO)₆ and a Bridged Two-Vial System: Allowing the Use of Nitro Group Substituted Aryl Iodides and Aryl Bromides. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11393–11398.

anisotropia magnética causada pelos anéis triazólico e fenílico. Os demais sinais referentes aos hidrogênios do composto **58** são atribuídos na **Figura 17**.

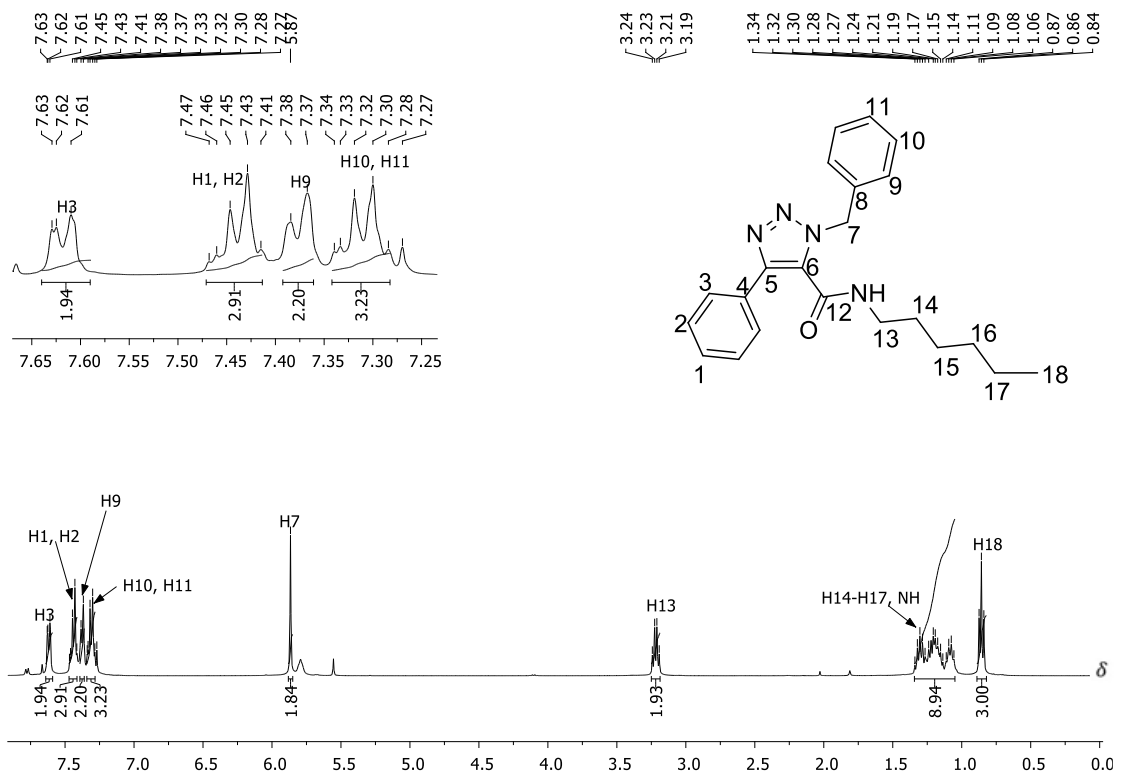


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H do composto **58** (400 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 18**) observa-se o sinal do carbono **C7** em δ 53,4 ppm, com maior valor de deslocamento químico devido ao efeito eletronegativo do nitrogênio do anel triazólico e do efeito anisotrópico do anel benzílico. Observa-se o sinal relativo ao carbono **C6** em δ 146,2 ppm e o sinal do carbono **C12** em δ 158,8 ppm. Destaca-se também o sinal do carbono carbonílico **C12** (δ 158,8 ppm) com maior valor de deslocamento químico no espectro, devido ao efeito anisotrópico do anel triazólico e o efeito eletronegativo do átomo de oxigênio adjacente. O sinal do carbono **C12** pode ser observado em uma região característica para compostos carbonílicos (δ 155-185 ppm), contribuindo para evidenciar o sucesso da reação. Os demais sinais referentes aos carbonos do composto **58** são atribuídos na **Figura 18**.

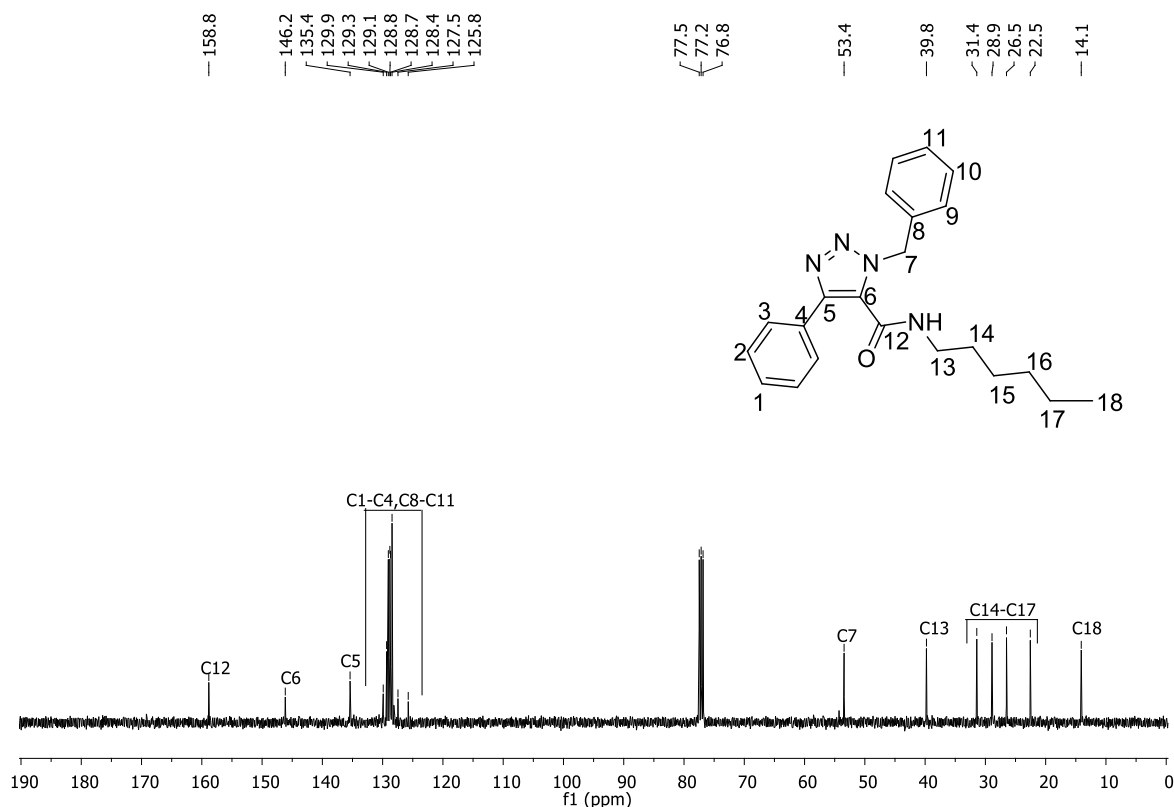


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **58** (100 MHz, CDCl_3).

Os demais sinais referentes aos compostos (**57**, **58** e **60**) estão descritos na Tabela de RMN de ^1H e de ^{13}C (Anexo I, páginas 126-128) e os espectros correspondentes no Anexo II, página 153-155.

Os compostos obtidos via metodologia de carbonilação (**18**, **40-43**, **47-49**, **52**, **54**, **58**, **60**) também foram caracterizados via espectrometria de massas de alta resolução (LC-TOF-ESI). Foi observado o pico do íon m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ para todos os compostos, exceto para **52**, no qual observou-se o pico do íon m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Tabela 1).

Tabela 1. Valores obtidos de m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ para os compostos (**18**, **40-43**, **47-49**, **52**, **54**, **58**, **60**) e m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ para o composto **47**.

Composto	$[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado	$[\text{M}+\text{H}]^+$ obtido	Erro relativo (ppm)*
40	344,1856	344,1847	2,61
41	320,1856	320,1860	1,25
42	235,1329	235,1330	0,42
43	349,4511	349,4501	2,86
47	387,2462	387,2469	1,80
48	304,0290	304,0304	4,60
49	319,1329	319,1328	0,31
18	361,1201	361,1203	0,55

54	215,0525	215,0530	2,32
58	363,4758	363,4758	0
60	231,3203	231,3233	13
Composto	[M+Na]⁺ calculado	[M+Na]⁺ obtido	Erro relativo (ppm)*
52	384,1054	384,1058	1,04

$$\text{*Erro (ppm)} = [(m/z \text{ obtida} - m/z \text{ calculada})/m/z \text{ calculada}] \times 10^6.$$

A metodologia de carbonilação aplicada a sistemas heterocíclicos 1,2,3-triazólicos abre inúmeras possibilidades para a síntese de compostos de interesse farmacêutico e intermediários sintéticos para outras metodologias. Posteriormente à finalização desta parte do trabalho, foram descritas na literatura carbonilações realizadas pelo grupo de pesquisa do Prof. Schwab⁵⁵ e Prof. Kollár,⁵⁶ os quais relatam a carbonilação de iodo-triazóis utilizando o mesmo sistema de duas câmaras desenvolvido pelo grupo de Skrydstrup. A química dos compostos 1,2,3-triazólicos será discutida no capítulo II da tese, com uma abordagem sintética, mecanística e de aplicações medicinais.

Na **Figura 19** estão representados todos os compostos obtidos via carbonilação neste capítulo.

55 Albuquerque, D. Y.; de Moraes, J. R.; Schwab, R. S., Palladium-catalyzed aminocarbonylation reaction to access 1,2,3-triazole-5-carboxamides using dimethyl carbonate as sustainable solvent. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6673–6681

56 Szuroczki, P.; Molnár, L.; Dörnyei, A.; Kollár, L. Facile, high-yielding synthesis of 4-functionalised 1,2,3-triazoles via amino- and aryloxycarbonylation. *ChemistrySelect*, **2020**, 5, 448–451

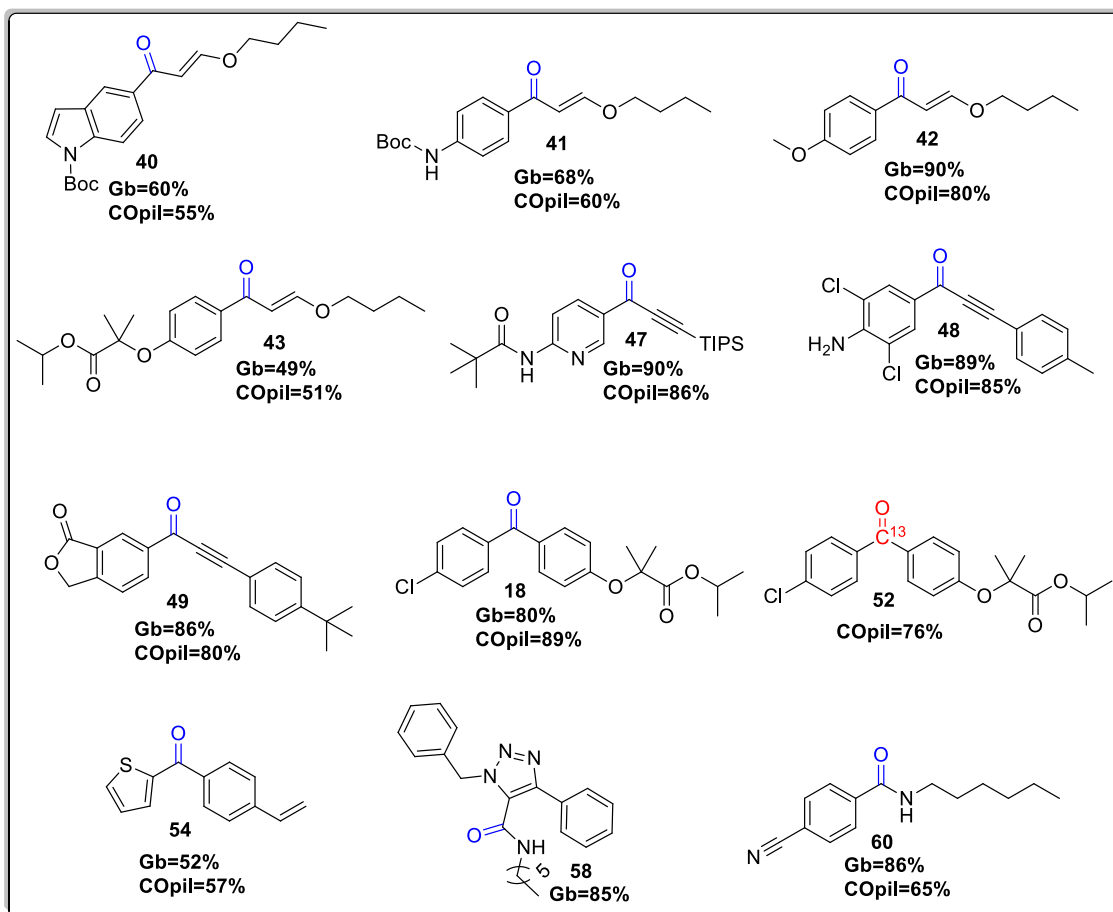


Figura 19. Derivados obtidos via metodologia inédita com paládio catalisando carbonilações com pílulas que geram CO *in situ* (18, 40-43, 47-49, 52, 54, 58 e 60).

4 Parte Experimental

4.1 Materiais e equipamentos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C foram obtidos no espectrômetro BRUKER AVANCE DRX 400 (Centro Interdisciplinar de Nanociência, Centro de Ativação de Dióxido de Carbono, Universidade de Aarhus). Como referência interna foram utilizados os sinais residuais do solvente deuterado tetrametilsilano (TMS) presente no clorofórmio deuterado (δ ^1H 7,27 e δ ^{13}C 77,16 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), qui (quinteto), qt (quarteto), hep (hepteto). Os solventes foram secos de acordo com os procedimentos padrões e as colunas flash realizadas com sílica gel 60 (230-400 mesh). Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram adquiridos em um espectrômetro de massas LC-qTOF-MS Bruker (Departamento de Química – Centro Analítico – Universidade de Aarhus).

Todas as reações de carbonilação desenvolvidas nesse capítulo foram realizadas utilizando-se o sistema de duas câmaras (*COware*) fornecido pela SyTracks, juntamente com o COgen utilizado para a fabricação das “Pílulas de CO” (COtabs). As reações descritas nesse capítulo foram realizadas em duplicata, sendo que uma delas foi feita dentro do equipamento de *Glovebox* com controle de oxigênio e água (abaixo de 0,1 ppm) e a outra em sistema aberto na capela de ventilação do laboratório do Prof. Dr. Troels Skrydstrup.

4.1.1 Sistema de duas câmaras (*COware*)

A vidraria denominada *COware* trata-se de duas câmaras de vidro com uma conexão que permite a passagem de $\text{CO}_{(g)}$ gerado de uma câmara para a outra. O sistema é selado usando-se uma tampa de rosca de Teflon revestida de silicone (**Figura 20**). Todo o equipamento antes de ser utilizado para reações no laboratório passa por um

teste para suportar uma pressão acima de 15 atm, mas não é indicado trabalhar com a pressão do sistema acima de 5 atm por questões de segurança (os testes de pressão se encontram disponíveis na referência 26).



Figura 20. Sistema duas câmaras (*COware*) utilizado para reações de carbonilação com geração de monóxido de carbono *in situ*.

4.1.2 Produção das pílulas de CO (COpil)

Para obtenção das pílulas utilizadas no trabalho, inicialmente foi produzido o ^{12}CO premix, uma mistura de ^{12}CO gen (100,0g, 412 mmol, 1,0 eqv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (463 mg, 2,1 mmol, 0,5 mol%) e $\text{HBF}_4\text{P}(\text{tBu})_3$ (598 mg, 2,1 mmol, 0,5 mol%), adicionados em um mini liquidificador comercial (Sjobo Minihakker CH1110, 500 mL) e homogeneizados por 45 segundos.

Para a obtenção de pílulas de ^{13}CO , foram adicionados a um cadinho ^{13}CO gen (1,0 g, 4,1 mmol, 1,0 eqv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mg, 0,021 mmol, 0,5 mol%) e $\text{HBF}_4\text{P}(\text{tBu})_3$ (6,0 mg, 0,021 mmol, 0,5 mol%) sendo moído por 1 minuto até obter um pó homogêneo, ^{13}CO premix.

Posteriormente à obtenção do ^{12}CO premix (123 mg, 0,5 mmol) ou ^{13}CO premix (123 mg, 0,5 mmol) estes foram submetidos a uma prensa hidráulica manual com pressão de 3 toneladas por 2 minutos. Com isso foram obtidas as pílulas de ^{12}CO e ^{13}CO utilizadas nas reações do presente trabalho e denominadas COpil (**Figura 21**).

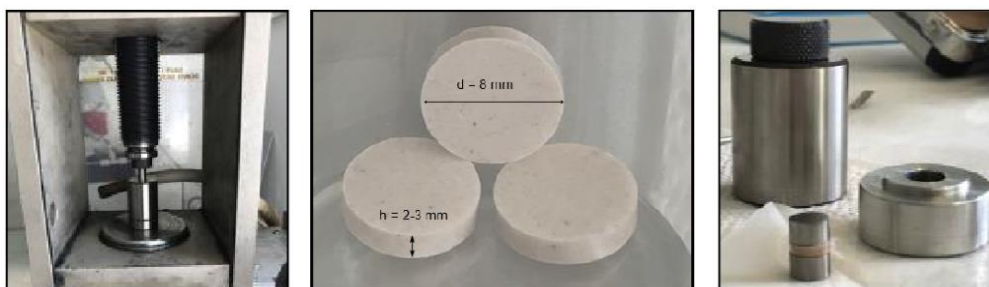


Figura 21. Prensa manual utilizada na produção das pílulas de CO e as pílulas de ^{12}CO e ^{13}CO obtidas.

4.2 Sínteses

4.2.1 Procedimentos gerais utilizados nas reações de carbonilação dentro do equipamento de *Glovebox*.³²

Dentro da *Glovebox*, em fluxo de argônio e utilizando o sistema de duas câmaras, foi realizado o procedimento abaixo:

Método A: Na câmara **A** do sistema foram adicionados COgen (0,5 mmol, 121,4 mg) ou (1,00 mmol, 243,2 mg), $\text{HBF}_4\text{P}(t\text{-Bu})_3$ (0,025 mmol, 7,3 mg), $\text{Pd}(\text{cod})\text{Cl}_2$ (0,025 mmol, 7,1 mg) ou $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0,010 mmol, 3,61 mg), dioxano (3,0 mL) e C_2NMe (0,75 mmol, 161 μL), seguindo essa sequência. O sistema foi fechado com uma tampa de rosca contendo Teflon e removido da *Glovebox*. Deixou-se em agitação constante sob aquecimento de acordo com o procedimento da literatura.³²

Dentro da câmara **B**, do sistema de duas câmaras (20 mL de volume total), foram adicionados o nucleófilo, haleto de arila, o catalisador de paládio, ligante, solvente e base. A câmara B foi fechada com uma tampa de rosca contendo um Teflon, para evitar vazamentos de gás.³²

4.2.2 Procedimentos gerais utilizados nas reações de carbonilação fora do equipamento de *Glovebox* (capela de exaustão).³²

Na capela de exaustão do laboratório, sem fluxo de argônio, foi realizado o seguinte procedimento:

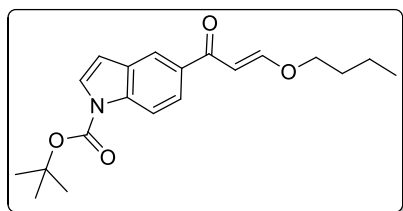
Método B: Na câmara **A**, do sistema duas câmaras, foi adicionada a pílula de ^{12}CO ou ^{13}CO (0,5 mmol ou 1,00 mmol). A câmara **B** foi fechada com uma rosca equipada com Teflon. O sistema então foi deixado sob fluxo de argônio por 10 minutos, seguido da adição da solução estoque de 0,25 mol/L C_2NMe em dioxano. Deixou-se em agitação magnética e aquecimento de acordo com o procedimento da literatura.³²

Dentro da câmara **B**, do sistema de duas câmaras (20 mL de volume total), foram adicionados o nucleófilo, haleto de arila, o catalisador de paládio, ligante, solvente e base. A câmara B foi fechada com uma tampa de rosca contendo um Teflon, para evitar vazamentos de gás.³²

4.2.3 Reações utilizando o procedimento do acoplamento cruzado Heck-Mizoroki.³⁹

Dentro da câmara **B**, do sistema duas câmaras (20 mL de volume total), foram adicionados 1-iodo-4-metoxibenzeno (0,45 mmol, 105,3 mg) ou *tert*-butil-4-iodofenil-carbamato (0,45 mmol, 143,6 mg) ou *tert*-butil-5-iodo-1-*H*-indol-1-carboxilato (0,45 mmol, 154,4 mg), 1-(viniloxi)butano (2,72 mmol, 347 μL), $[\text{cinamil}(\text{PdCl}_2)]_2$ (0,011 mmol, 5,8 mg), $\text{HBF}_4(\text{tBu})_3$ (0,011 mmol, 7,3 mg), C_2NMe (0,68 mmol, 145 mL) e dioxano (4 mL). A câmara **B** foi fechada com uma tampa de rosca contendo Teflon. Após o fim da reação, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma mistura de solventes (eluente: Pentano/Acetato de Etila 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 50/50, 0/100), gerando os produtos **40**, **41**, **42** e **43**.

(E)-5-(3-butoxiacrilóil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butila (40).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

Massa Molar: 343,42 g mol^{-1} .

Aspecto: óleo amarelo claro

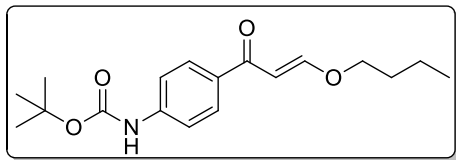
Rendimento: 60% Gb e 55 % COpil

RMN de ^1H :(400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C :(100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344,1856, encontrada 344,1847.

(E)-(4-(3-butoxiacrilóil)fenil)carbamato de *tert*-butila (41).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

Massa Molar: 319,40 g mol^{-1} .

Aspecto: óleo amarelo claro.

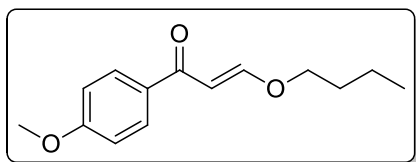
Rendimento: 68% Gb e 60 % COpil

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320,1856, encontrada 320,1860

(E)-3-butoxi-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (42).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$

Massa Molar: 234,29 g mol^{-1} .

Aspecto: óleo amarelo claro.

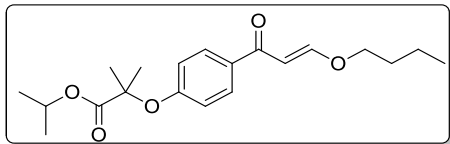
Rendimento: 90% Gb e 80 % COpill

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235,1329, encontrada 235,1330.

**(E)-2-(4-(3-butoxyacriloil) fenoxi)-2-metilpropanoato de isopropila
(43).**



Fórmula Molecular: C₂₀H₂₈O₅

Massa Molar: 348,43 g mol⁻¹.

Aspecto: óleo amarelo claro

Rendimento: 52% Gb e 57% COpil

RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹H.

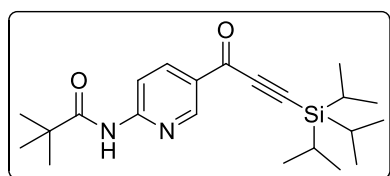
RMN de ¹³C: (100 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹³C.

HRMS (H-ESI-MS) m/z= calculado [M+H]⁺ 349,4511, encontrada 349,4501.

**4.2.4 Reações utilizando o procedimento do acoplamento cruzado
Sonogashira.⁴⁴**

Dentro da câmara **B**, do sistema de duas câmaras (20 mL de volume total), foram adicionados 4-bromo-2,6-dicloroanilina (0,33 mmol, 80,2 mg) ou 5-bromo-benzoisofuran-1(3*H*)-ona (0,33 mmol, 70,3 mg) ou *N*-5-bromopiridin-2-il) pivalamida (0,33 mmol, 84,9 mg), 1-etinil-4-metilbenzeno (0,50 mmol, 58,1 mg), PdCl₂ (0,017 mmol, 2,9 mg), Xantphos (0,017 mmol, 9,6 mg), Et₃N (1,00 mmol, 139 mL) e dioxano (3 mL). A câmara **A** foi fechada com uma tampa de rosca contendo Teflon. Após o fim da reação, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma mistura de solventes (eluente: pentano/acetato de etila 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 50/50, 0/100), gerando os produtos **47**, **48** e **49**.

***N*-(5-(triisopropilsilil)propinoil)piridin-2-il)pivalamida (47).**



Fórmula Molecular: C₂₂H₃₄N₂O₂Si

Massa Molar: 386,60 g mol⁻¹.

Aspecto: óleo amarelo claro.

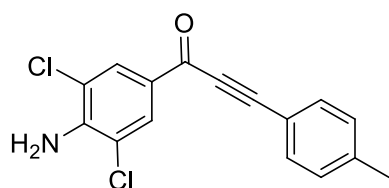
Rendimento: 90% Gb e 86 % COpil

RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹H

RMN de ¹³C: (100 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹³C

HRMS (H-ESI-MS) m/z= calculado [M+H]⁺ 387,2462, encontrada 387,2469.

1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-3-(*p*-tolil)prop-2-in-1-ona (48).



Fórmula Molecular: C₁₆H₁₁Cl₂NO

Massa Molar: 303,02 g mol⁻¹.

Aspecto: sólido amarelo.

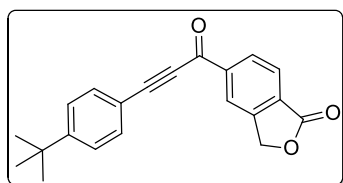
Rendimento: 90 % Gb e 85 % COpil

RMN de ¹H:(400 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹H.

RMN de ¹³C: (100 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹³C.

HRMS (H-ESI-MS) m/z= calculado [M+H]⁺ 304,0290, encontrado 304,0304.

5-(3-(4-(*tert*-Butil)fenil)propioil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (49).



Fórmula Molecular: C₂₁H₁₈O₃

Massa Molar: 318,37 g mol⁻¹.

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 86% Gb e 80% COpil

RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹H.

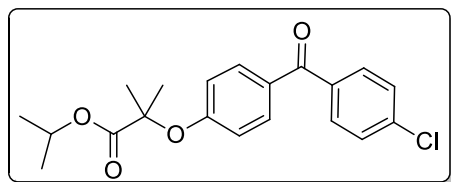
RMN de ¹³C: (100 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹³C.

HRMS (H-ESI-MS) m/z= calculado [M+H]⁺ 319,1329, encontrada 319,1328.

4.2.5 Reações utilizando o procedimento de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura.³¹

Dentro da câmara **B**, do sistema duas câmaras (20 mL de volume total), foram adicionados 2-iodotiofeno (0,33 mmol, 69,3 mg) ou isopropil 2-(4-iodofenoxi)-2-metilproprionato (0,33 mmol, 114,9 mg), ácido (4-vinilfenil) borônico (0,36 mmol, 53,7 mg) ou ácido (4-clorofenil) borônico, [cinamil(PdCl₂)₂] (0,0056 mmol, 1,0 mg), K₂CO₃ (0,99 mmol, 136,9 mg) e anisol (3,0 mL). A câmara A foi fechada com uma tampa de rosca contendo Teflon. Após o fim da reação, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando silica gel e uma mistura de solventes (eluente: pentano/acetato de etila 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 50/50, 0/100), gerando os produtos **18**, **52** e **54**.

2-(4-(4-clorobenzoil)fenoxi)-2-metilpropanoato de isopropila (Fenofibrato) (**18**)



Fórmula Molecular: C₂₀H₂₁ClO₄

Massa Molar: 360,83 g mol⁻¹.

Aspecto: óleo amarelo claro.

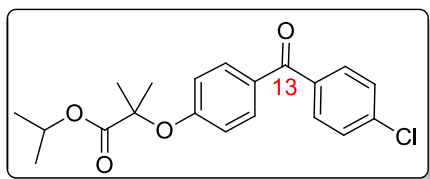
Rendimento: 80% Gb e 89% COpil

RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹H.

RMN de ¹³C: (100 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹³C.

HRMS (H-ESI-MS) m/z= calculado [M+H]⁺ 361,1201, encontrado 361,1203.

2-(4-(4-clorofenil)fenoxi)-2-metilpropanoato de isopropila (Fenofibrato ¹³C) (**52**).



Fórmula Molecular: C₁₉¹³CH₂₁ClO₄.

Massa Molar: 361,82 gmol⁻¹.

Aspecto: óleo amarelo claro

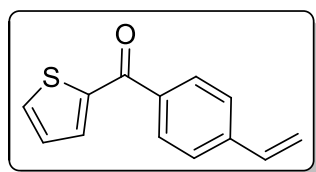
Rendimento: 72% COpil

RMN de ¹H: (400 MHz, CD₃OD), Anexo I-Tabela de RMN de ¹H.

RMN de ¹³C: (100 MHz, CD₃OD), Anexo I-Tabela de RMN de ¹³C.

HRMS (H-ESI-MS) m/z= calculado [M+Na⁺] 384,1054, encontrado 384,1058.

Tiofen-2-il(4-vinilfenil)metatona (58)



Fórmula Molecular: C₁₃H₁₀OS

Massa Molar: 214,28 gmol⁻¹.

Aspecto: óleo amarelo claro

Rendimento: 52% Gb e 57% COpil

RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹H.

RMN de ¹³C: (100 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹³C.

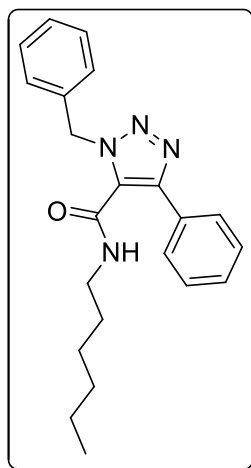
HRMS (H-ESI-MS) m/z= calculado [M+H]⁺ 215,0525, encontrada 215,0530.

4.2.6 Reações utilizando o procedimento de acoplamento de aminocarbonilação.^{26,54}

Dentro da câmara **B**, do sistema de duas câmaras (20 mL de volume total), foram adicionados *N*-hexilamina (0,30 mmol, 39,5 mL), 1-benzil-5-iodo-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (0,33 mmol, 114,9 mg) ou 4-bromo-benzonitrila, Pd(dpp)Cl₂ ou Pd(dba)₂ (5% mol), K₂CO₃ (0,99 mmol, 136,9 mg) e anisol (3,0 mL). A câmara **A** foi fechada com

uma tampa de rosca contendo Teflon. Após o fim da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma mistura de solventes (eluente: pentano/acetato de etila 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 50/50, 0/100), gerando os produtos **58** e **60**.

1-benzil-N-hexil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxamida (**58**)



Fórmula Molecular: C₂₂H₂₆N₄O

Massa Molar: 362,46 g mol⁻¹.

Aspecto: óleo incolor

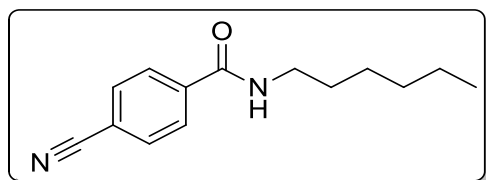
Rendimento: 85% Gb

RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹H.

RMN de ¹³C: (100 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹³C

HRMS (H-ESI-MS) *m/z*= calculado [M+H]⁺ 363,4758, encontrada 363,4758.

4-Ciano-N-Hexilbenzamida (**60**)



Fórmula Molecular: C₁₄H₁₈N₂O

Massa Molar: 230,30 g mol⁻¹.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 85% Gb, 65% COpil

RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹³C.

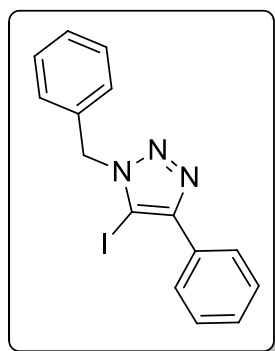
RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 231,3203, encontrada 231,3233.

4.2.7 Síntese do 1-benzil-5-iodo-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (57)⁵⁰

Em um balão de fundo redondo de 10 mL adicionaram-se benzilazida (0,40 mmol, 53,2 mg), fenilacetileno (0,42 mmol, 52,9 mg), $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ (0,80 mmol, 296,0 mg), KI (1,6 mmol, 264,0 mg), Et_3N (0,40 mmol, 40,0 mg) em THF (2 mL). A mistura de reação foi deixada sob agitação magnética, sem aquecimento, durante 24 h. Posteriormente, realizou-se uma extração líquido-líquido com acetato de etila/água (1:1) obtendo-se a fase orgânica, que foi destilada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma mistura de solventes (eluente: pentano/acetato de etila 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 50/50, 0/100), gerando o produto **57**.

1-benzil-5-iodo-4-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol (57)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{IN}_3$

Massa Molar: 361,18 g mol^{-1} .

Aspecto: óleo amarelo claro

Rendimento: 83%

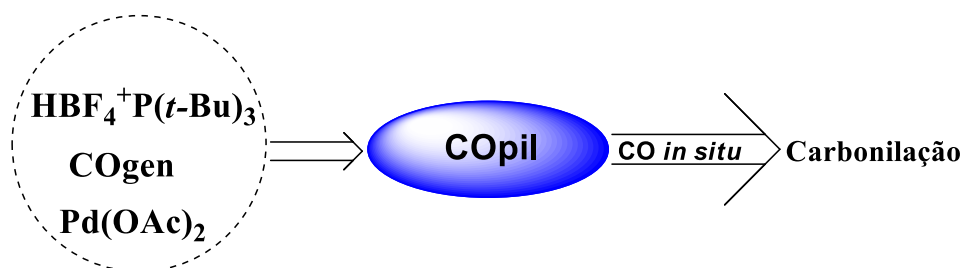
RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362,1883, encontrada 362,18

5 Conclusões e Perspectivas

Podemos concluir, a partir dos resultados obtidos nesse capítulo, que o desenvolvimento de um sistema de carbonilação seguro, mais acessível e eficiente foi desenvolvido. As reações de acoplamento carbonilativo em sua grande maioria dependem de sistemas de alta pressão e aparelhos específicos com equipamentos altamente regulados (*Glovebox*). Neste trabalho, foi obtida uma pílula que pode gerar CO em quantidades estequiométricas para as reações de carbonilação e dispensa o uso da *Glovebox*, e o sistema pode ser utilizado em condições seguras e em diferentes contextos. As pílulas geradoras de CO mostraram-se compatíveis ou melhores, quando submetidas às mesmas condições de reação realizadas na *glovebox*.



Foram sintetizados **12** compostos diferentes, resultantes de reação de carbonilação com diferentes substratos (e em duplicata) com rendimentos para Gb entre (52-90%) e para COpil entre (55-89%) (Figura 22).

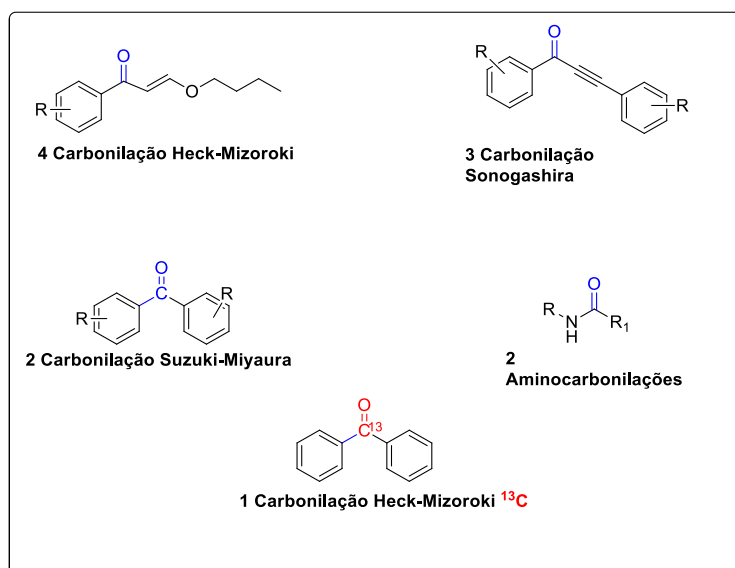


Figura 22. Estruturas gerais dos **12** compostos sintetizados por reações de carbonilação catalisadas por Pd(0).

Podemos destacar nesse trabalho a síntese do derivado **58**, obtido a partir da aminocarbonilação do 5-iodo-1,2,3-triazol **57** com alto rendimento na reação realizada em *Glovebox*. Além disso, cinco dos produtos obtidos neste trabalho são inéditos **40**, **43**, **47**, **49**, **58** (**Figura 23**).

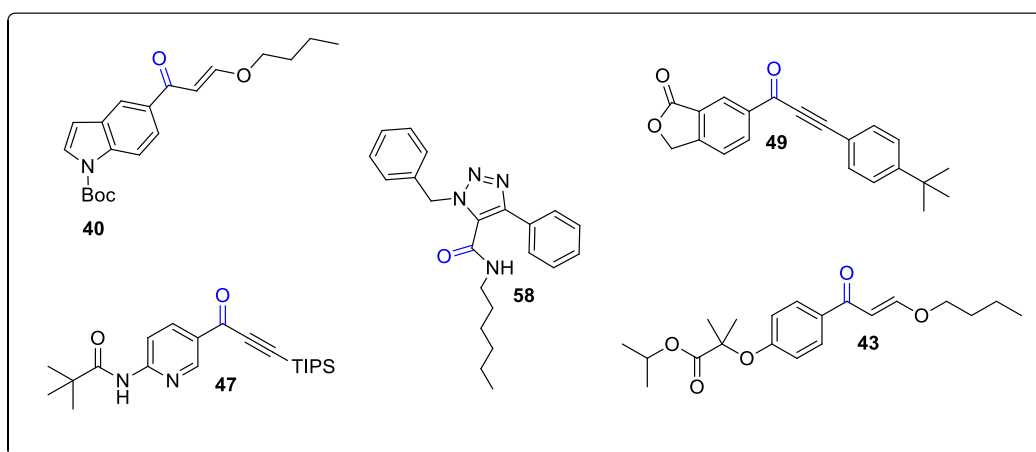


Figura 23. Estrutura dos **5** derivados inéditos sintetizados por reações de carbonilação catalisadas por Pd(0) (**40**, **43**, **47**, **49**, **58**).

A síntese do composto **58** obtido via aminocarbonilação nesse capítulo da tese abre fronteiras para a preparação de novos derivados obtidos a partir de 5-iodo-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, como por exemplo, a obtenção de novos derivados aminocarbonilados biologicamente ativos.

CAPÍTULO II

SÍNTESE DE DERIVADOS E BIS-1,2,3-TRIAZÓLICOS
CONTENDO ESPAÇADORES ALIFÁTICOS E
OXIGENADOS: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
ANTITUMORAL DE BISTRIAZÓIS

CAPÍTULO II

1. Introdução

1.1 O núcleo 1,2,3-triazólico: síntese e desenvolvimento de novas metodologias.

O anel 1,2,3-triazólico é de origem exclusivamente sintética e vem sendo, principalmente nos últimos anos, muito empregado na obtenção de compostos com potencial atividade biológica. Devido à sua alta estabilidade metabólica, pode ser aplicado em estratégias de hibridação molecular, potencializando assim a ação de compostos que já possuem atividade comprovada.⁵⁷

Uma outra característica importante deste núcleo para a química medicinal é a capacidade do anel 1,2,3-triazólico em atuar como bioisótero de alguns grupos funcionais, como por exemplo amidas, em relação às suas propriedades eletrônicas, distância entre os substituintes e capacidade de funcionar como acceptor de ligação de hidrogênio (**Figura 24**).⁵⁸ Atualmente encontra-se em estudo o seu provável efeito bioisostérico com grupos fosfonatos,^{59,60} abrindo uma nova fronteira para a substituição desse grupo funcional pelo núcleo triazólico e a síntese de novos compostos bioativos.

57 Viegas-Junior, C.; Danuello, A.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Fraga, C.A.; Molecular Hybridization: A useful tool in the design of new drug prototypes. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829-1852.

58 Hou, J.; Liu, X.; Shen, J.; Zhao, G.; Wang, P.G.; The impact of click chemistry in medicinal chemistry. *Expert Opin. Drug Discov.* **2012**, *7*, 489-501.

59 Stroppa, P. H. F.; Antinarelli, L. M. R.; Carmo, A. M. L.; Gameiro, J.; Coimbra, E. S.; da Silva, A. D.; Effect of 1,2,3-Triazole salts, non-classical bioisosteres of miltefosine, on *Leishmania amazonensis*. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 3034-3045.

60 Gontijo, V. S.; Espuri, P. F.; Alves, R. B.; de Camargos, L. F.; dos Santos, F. V.; Judice, V. A. S.; Marques, M. J.; Freitas, R. P.; Leishmanicidal, antiproteolytic, and mutagenic evaluation of alkyltriazoles and alkylphosphocholines. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 24-33.

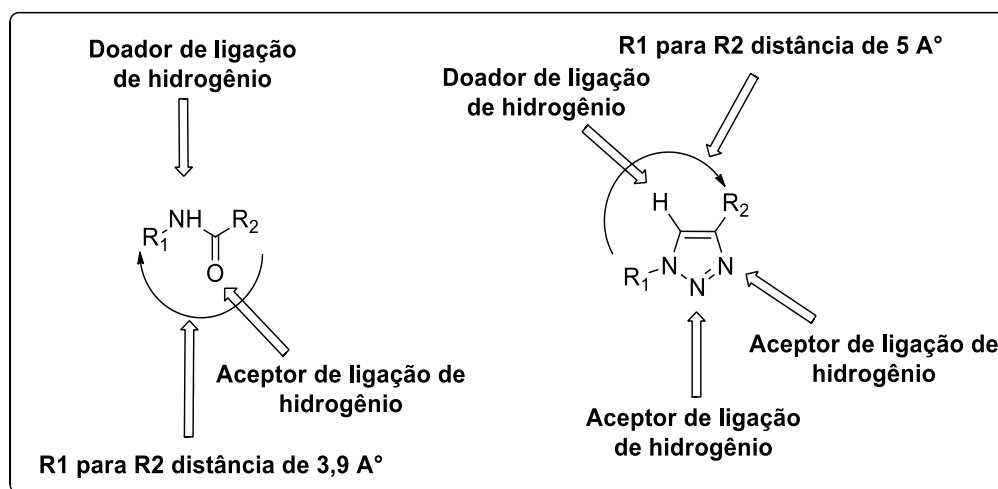


Figura 24. Compostos 1,2,3-triazóis funcionando como bioisómeros não-clássicos de amidas (Adaptado de Hou e colaboradores)⁵⁸.

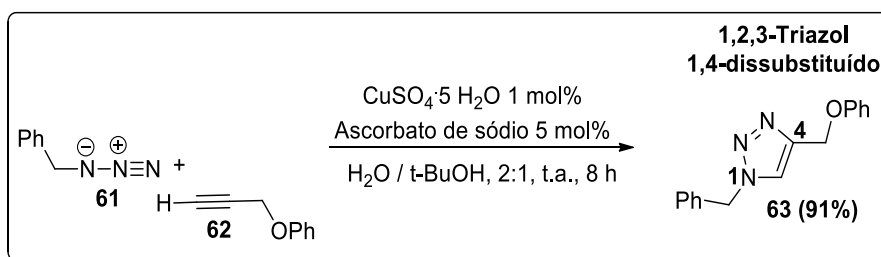
A reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre azidas e alcinos terminais é uma das metodologias que pode ser usada para a síntese de anéis 1,2,3-triazólicos. Este tipo de cicloadição foi relatado em um trabalho pioneiro de Huisgen,⁶¹ em 1963, no qual obtinha-se uma mistura de isômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos. A introdução de sais de Cu(I) como catalisadores para esta antiga reação levou à obtenção de um único regioisômero 1,4-dissubstituído e com altos rendimentos, o que possibilitou uma vasta aplicabilidade para esta metodologia (**Esquema 22**).⁶² Esse avanço se deveu a dois grupos de pesquisadores, o grupo de Sharpless⁶⁰ e o de Meldal,⁶³ e a reação tornou-se a mais popular entre aquelas conhecidas como reações do tipo química *click*. O termo *click* foi introduzido por Sharpless em 2001 e se refere a reações termodinamicamente favoráveis, que fornecem altos rendimentos, são estereoespecíficas, são de fácil purificação, além de gerarem subprodutos inofensivos que podem ser removidos preferencialmente sem o uso de cromatografia.⁶⁴

61 Huisgen, R.; 1,3-dipolar cycloadditions. Past and future. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565-598.

62 Rostovtsev, 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. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

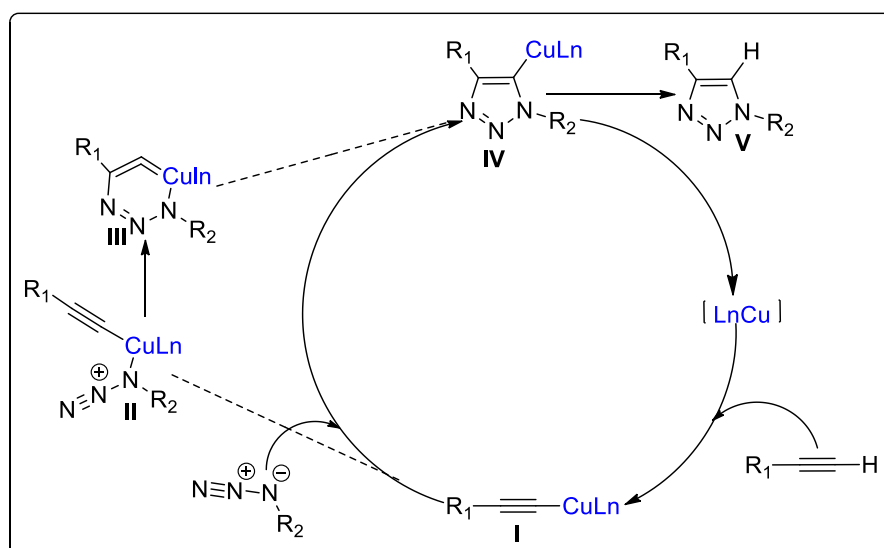
63 Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M.; Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper (I)-catalyzed 1,3 dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3057-3062.

64 Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K.B.; Click Chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.



Esquema 22. Síntese regioseletiva do anel 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído catalisada por Cu(I) (**63**).⁶⁵

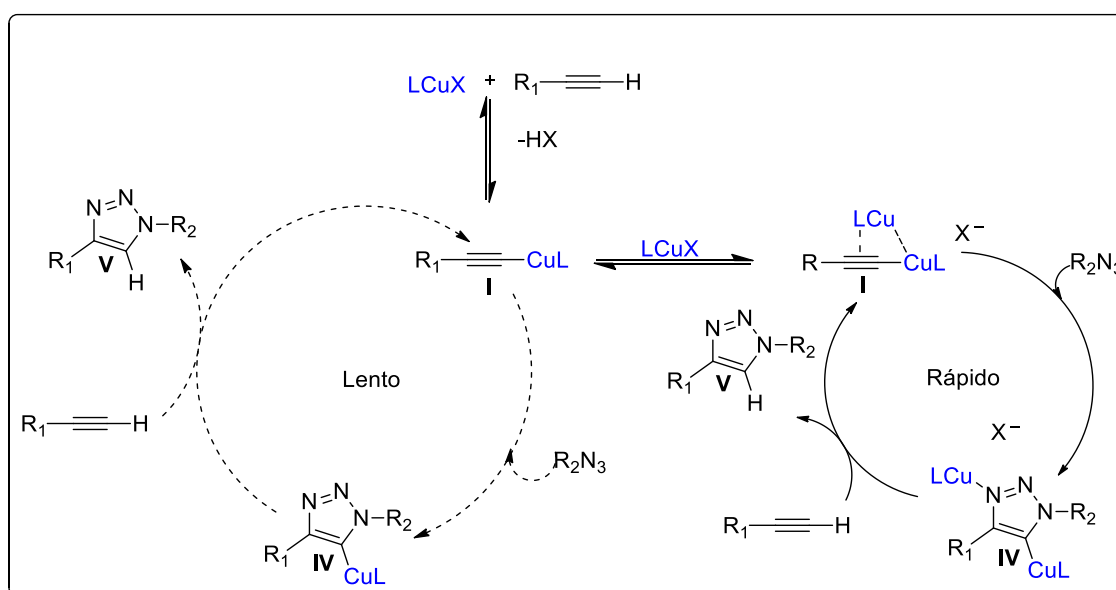
Na primeira proposta mecanística descrita por Sharpless e Fokin em 2002 para a formação de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos a partir de azidas e alcinos terminais, catalisada por cobre, inicialmente ocorre a formação da **espécie I** (acetilato de cobre) que, em uma segunda etapa de reação, coordena-se à azida orgânica gerando a **espécie II**. Posteriormente, ocorre uma cicloadição entre a azida e o alcino com a formação da **espécie III** (intermediário de 6 membros), no qual uma contração de anel leva à formação da **espécie IV** (triazolídeo de cobre). Na etapa final do processo ocorre uma protólise, liberando o anel 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído (**espécie V**) conforme visto no **Esquema 23**.



Esquema 23. Primeira proposta do ciclo catalítico para formação do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído catalisado por Cu(I).⁶⁰

O mecanismo foi revisto posteriormente por meio de novos estudos baseados em cálculos teóricos de densidade eletrônica e o isolamento de espécies intermediárias. Assim, foi possível provar a participação de dois átomos de Cu(I) ao invés de um, como proposto no mecanismo apresentado no **Esquema 24**.^{65,66}

Mais recentemente, Jin e colaboradores publicaram um trabalho no qual descrevem o ciclo catalítico da reação do tipo química *click* em duas etapas (etapa lenta e rápida). O ciclo da etapa lenta é semelhante ao descrito no **Esquema 23**. No ciclo da etapa rápida, a espécie dinuclear de Cu(I) (**espécie I, ciclo rápido**) é cineticamente favorecida, sendo o caminho preferencial de reação. Ainda no mesmo trabalho foi descrito um intermediário triazolídeo bimetálico de cobre (**espécie IV, ciclo rápido**) identificado pela primeira vez no meio reacional, sendo essa espécie essencial para formação do anel 1,2,3-triazólico (**espécie V**) **Esquema 24**.⁶⁷



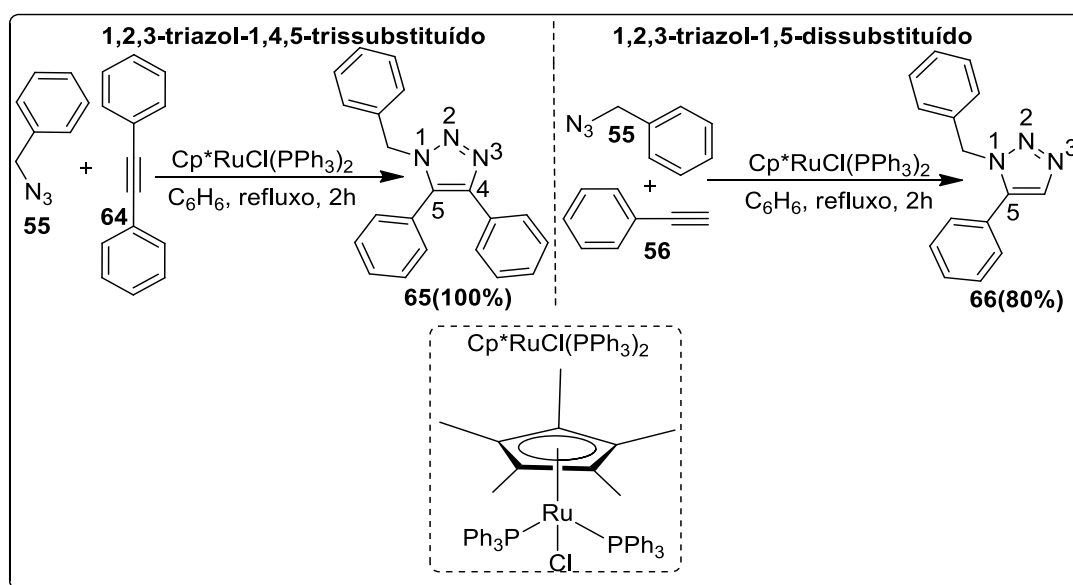
Esquema 24. Ciclos catalíticos para a formação do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído por meio da coordenação de duas espécies de Cu(I) (Adaptado de Bertrand e colaboradores).⁶⁷

65 Straub, B. F.; μ -Acetylide and μ -alkenylidene ligands in “click” triazole synthesis. *Chem. Commun.* **2007**, 37, 3868–3870

66 Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V.; Direct evidence of dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science* **2013**, 340, 457-460.

67 Jin, L.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M.; Bertrand, G.; Isolation of bis(copper) key intermediates in Cu-catalyzed azide-alkyne “click reaction”. *Sci. Adv.* **2015**, 1, 1-5

Com a obtenção regioespecífica do isômero 1,4-dissubstituído bem estabelecida, intensificaram-se os estudos para a obtenção seletiva do regioisômero 1,5-dissubstituído.⁶⁸ A catálise para formação seletiva do anel 1,2,3-triazol-1,5-dissubstituído foi realizada por Zhang e colaboradores em 2005,⁶⁹ que utilizaram complexos de rutênio (II) para obtenção deste regioisômero. Além disso esses autores também descreveram a síntese do derivado 1,2,3-triazol-1,4,5-trissubstituído a partir de um alcino interno, sendo este protocolo descrito pela primeira vez na literatura (**Esquema 25**).



Esquema 25. Complexos de rutênio (II) na catálise para obtenção do composto triazólico 1,4,5-trissubstituído (**65**) e do composto 1,5-dissubstituído (**66**).⁶⁸

O desenvolvimento da reação do tipo química *click* e a obtenção seletiva dos regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos motivou a procura por novas metodologias para a síntese de compostos 1,2,3-triazólicos. A utilização de novos metais como ouro, prata, níquel, zinco, irídio e os lantanídeos permitiu a obtenção dos regioisômeros 1,4 e 1,5

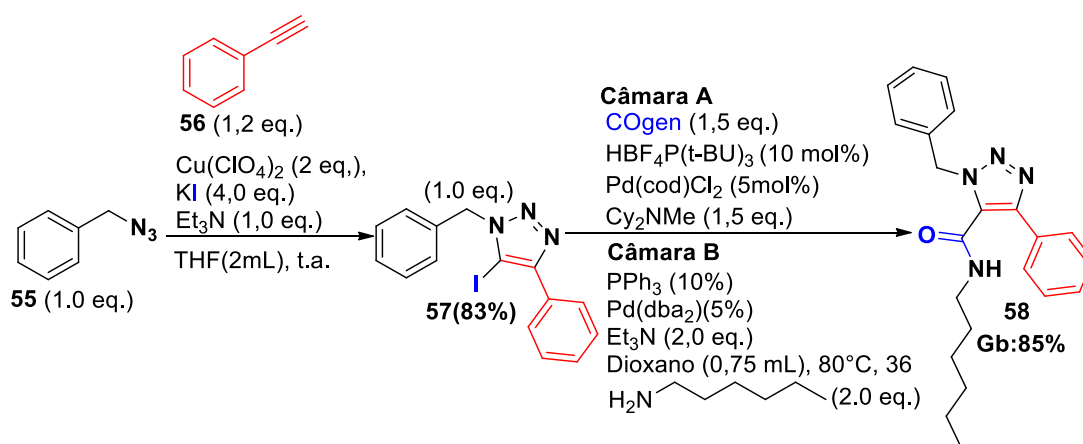
68 Creary, X.; Anderson, A.; Brophy, C.; Crowell, F.; Funk, Z.; Method for assigning structure of 1,2,3-Triazoles *J.O.C.* **2012**, *77*, 8756-8761.

69 Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G.; Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.

dissubstituídos, além da síntese de 1,2,3-triazol-1,4,5-trissubstituídos, inclusive com a inserção de halogênios na posição 5 do anel.⁷⁰

O uso de 1,2,3-triazóis-trissubstituídos tem despertado interesse nos químicos sintéticos, em especial os triazóis contendo o átomo de iodo na posição 5 do anel. Por exemplo, compostos 5-iodo-1,2,3-triazólicos podem ser posteriormente funcionalizados com o uso de metodologias de acoplamento cruzado (Heck, Suzuki-Miyaura e Sonogashira) para a obtenção de moléculas com diversas aplicações.⁷¹

Ainda no que se refere à síntese e exemplo de aplicação de derivados 5-iodo-1,2,3-triazólicos, no capítulo I (**Esquema 20**, página 38) foi descrita a reação de aminocarbonilação do precursor iodo-triazólico **57** para obtenção do derivado 5-amido-1,2,3-triazólico **58**. Utilizando-se a metodologia de Brotherton e colaboradores, o derivado 5-iodo-1,2,3-triazol (**57**) foi obtido com rendimento de 83%.⁵³ Posteriormente, em uma etapa de aminocarbonilação seguindo a metodologia do grupo de Skrydstrup e colaboradores, foi possível a obtenção do derivado (**58**) (**Esquema 26**).²⁴



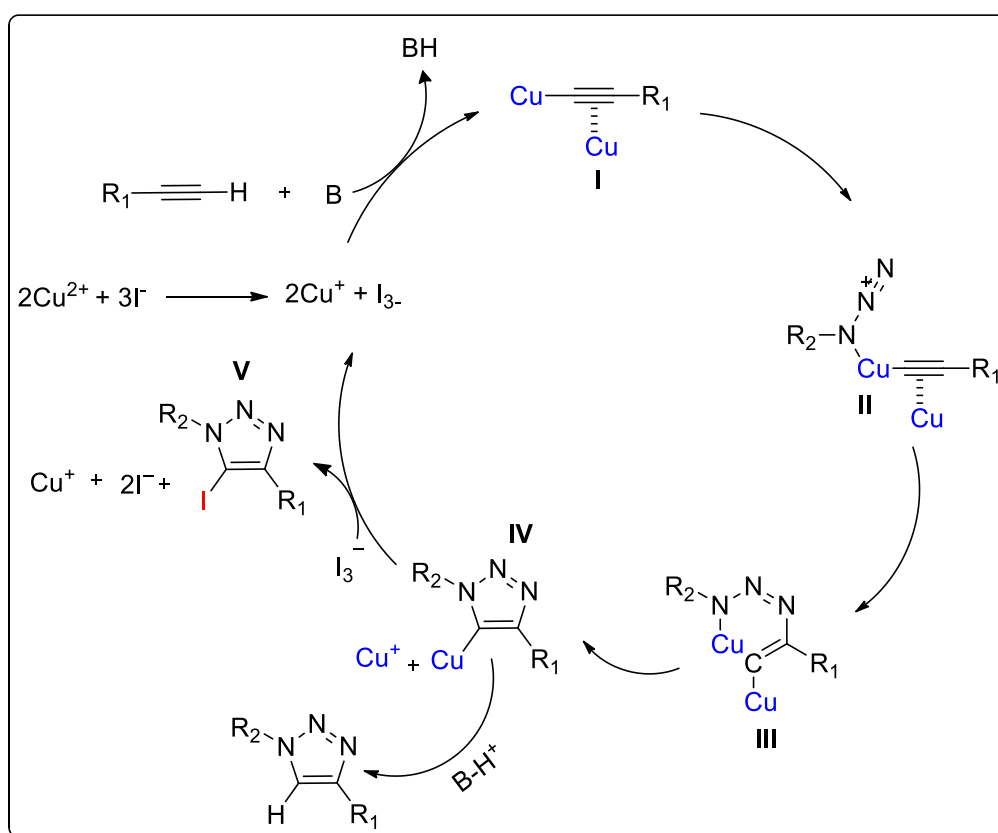
Esquema 26. Síntese do derivado 5-amido-1,2,3-triazólico **58** obtido via aminocarbonilação do precursor 5-iodo-1,2,3-triazólico **57**.^{26,53}

Brotherton e colaboradores sugerem que o mecanismo de formação do 5-iodo-1,2,3-triazol passa pela reação entre o sal de cobre (II) com o iodeto de sódio, gerando

70 Wang, C.; Ikhlef, D.; Kahlal, S.; Saillard, J.; Astruc, D.; Metal-catalyzed azide-alkyne “click” reactions: Mechanistic overview and recent trends. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 316, 1-20.

71 Bogdan, A. R.; James, K.; Synthesis of 5-iodo-1,2,3-triazole-containing macrocycles using copper flow reactor technology. *Org. Lett.* **2011**, 15, 4060-4063.

in situ as espécies I_2 , I_3^- e $Cu(I)$. Em seguida, ocorre a desprotonação do alcino por uma base, como por exemplo, DBU ou TEA, seguido da formação do complexo π entre o alcino e o $Cu(I)$, gerando o intermediário **I**. Em um próximo passo ocorre a coordenação da azida ao alquino levando à formação do vinil-ilideno **II** como intermediário. Posterior contração redutiva do anel **III** leva à formação do triazolídeo de $Cu(I)$, o intermediário **IV**. A participação de I_3^- é fundamental, ocorrendo a captura do triazolídeo de $Cu(I)$, levando ao respectivo 5-iodo-1,2,3-triazol **V** (**Esquema 27**).⁵³



Esquema 27. Ciclo catalítico de formação do 5-iodo-1,2,3-triazol catalisado pela formação de $Cu(I)$, proposto por Brotherton.⁵³

Com o crescente número de aplicações de compostos triazólicos nas áreas medicinal, supramolecular, organometálica e outras, nos últimos anos aumentou-se também o interesse da comunidade química em geral pela síntese de bis-1,2,3-triazóis simétricos e não-simétricos contendo espaçadores oriundos de bis-alcinos ou bis-azidas.

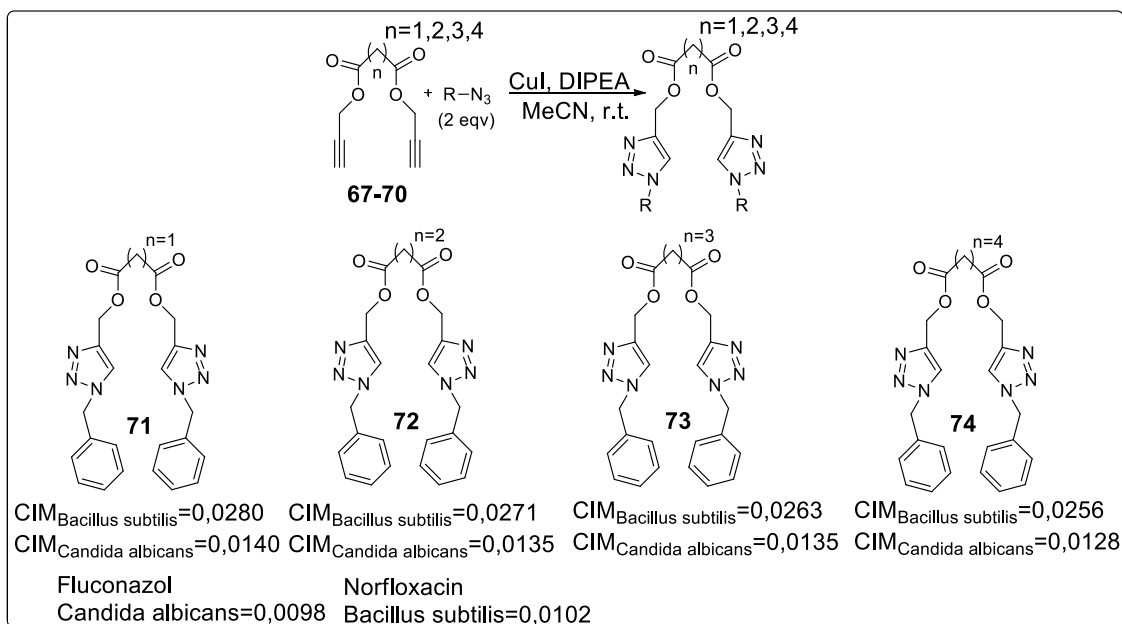
1.2 Estratégias de síntese e aplicações de compostos bis-1,2,3-triazólicos.

Basicamente, na literatura são encontradas três principais metodologias para a construção de compostos bis-1,2,3-triazólicos: 1) Em uma reação envolvendo um substrato bis-alcino ou bis-azida que, submetido às condições de reações do tipo química *click* para cicloadição com 2 equivalentes de azida ou alcino geram o correspondente bis-triazol não-simétrico; 2) Em uma reação sequencial *click*-desproteção-*click*, que gera bis-triazóis não-simétricos; 3) É um terceiro método envolvendo a utilização de um substrato do tipo bis-azida ou bis-alcino no qual as extremidades possuam reatividades diferentes para sucessivas reações de cicloadição de Huisgen. Nesse caso, uma primeira reação do tipo química *click* ocorre com o alcino ou azida ativado, seguido de uma cicloadição de Huisgen com o alcino ou azida desativado, levando à formação do correspondente bis-triazol, também assimétrico.⁷²

Um exemplo do primeiro tipo é descrito no trabalho de Lal e colaboradores,⁷³ que em 2012 realizaram a síntese de compostos bis-1,2,3-triazólicos utilizando ésteres como espaçadores. A síntese dos derivados, os quais foram testados posteriormente como antimicrobianos e antifúngicos, inicia-se com o tratamento de dicloreto de ácidos com álcool propargílico na presença de DMAP, gerando os correspondentes bis-alcinos do tipo **67-70**. Em uma próxima etapa, foi realizada a cicloadição de Huisgen entre os bis-alcinos e diversas azidas, utilizando Cu(I) como catalisador na presença de DIPEA em acetonitrila, obtendo-se assim os bis-triazóis **71-74** com bons rendimentos. Os compostos obtidos mostraram-se eficazes em ensaios *in vitro*, com potente atividade frente à linhagens bacterianas (*Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*) e fúngicas (*Candida albicans*, *Aspergillus niger*), apresentando índices de concentração mínima inibitória (CMI) em µmol/mL significativos, quando comparados ao fluconazol (*Candidas albicans*) e norfloxacin (*Bacillus subtilis*) (**Esquema 28**).

72 Zheng, Z.; Wang, G.; Xu, Z.; Xu, L.; Synthesis of bi- and bis-triazoles by copper catalyzed Huisgen cycloaddition: A family of valuable products by *click* chemistry. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 2557-2576.

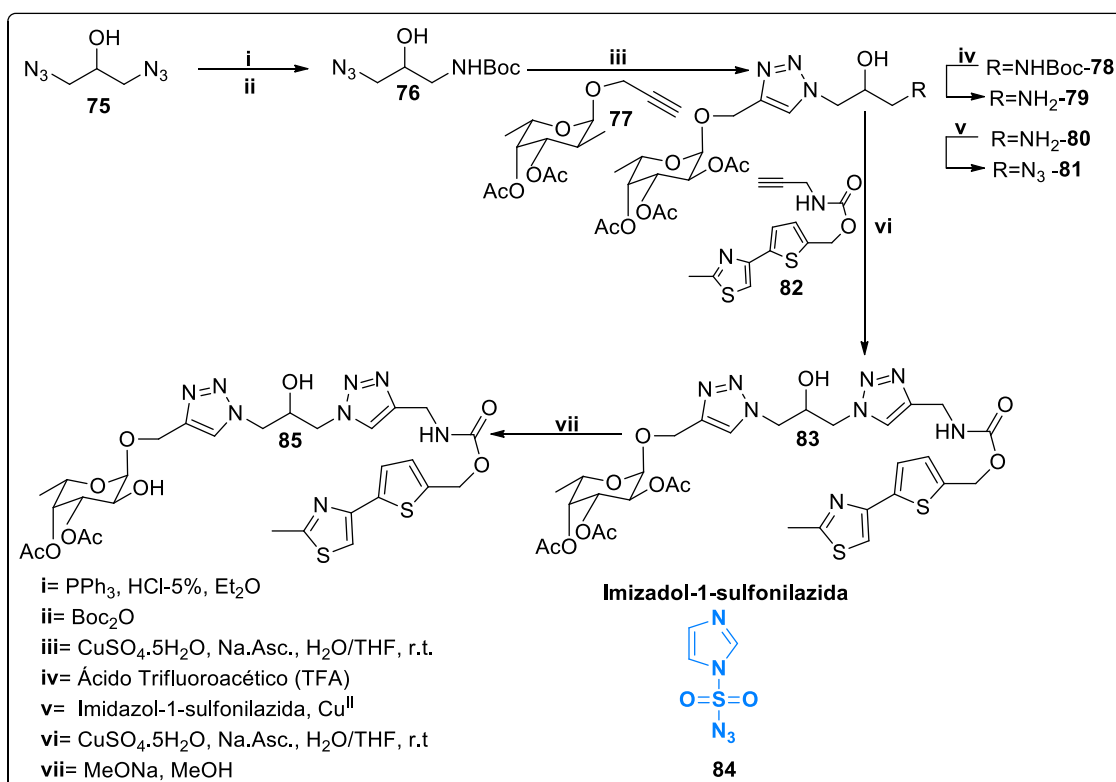
73 Lal, K.; Kumar, A.; Pavan, M. S.; Kaushik, C. P. Regioselective synthesis and antimicrobial studies ester linked 1,4-disubstituted 1,2,3-bis-triazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 4353-4357.



Esquema 28. Síntese de compostos bis-1,2,3-triazólicos simétricos contendo ésteres como espaçadores via reação do tipo química *click* e sua atividade frente à linhagens bacterianas e fúngicas (**71-74**).⁷²

Como aplicação em síntese de novos materiais funcionalizados e como exemplo de segunda estratégia para a obtenção de bis-triazóis não-assimétricos, podemos citar o trabalho publicado por Guiard e colaboradores em 2011.⁷⁴ Por meio da metodologia de cicloadição de *click* sequencial, foi possível obter compostos bis-1,2,3-triazólicos não-simétricos, que foram empregados posteriormente como materiais poliméricos, ligantes heterofuncionais e compostos bioativos. No **Esquema 29** podemos observar a síntese de um dos ligantes heterobifuncionais descritos no trabalho. Inicialmente, o composto 1,3-diazido propan-2-ol **75** foi convertido em um azido aminoálcool *N*-protegido com o grupo carbamato (Boc). Em uma etapa posterior foi aplicada a metodologia de cicloadição do tipo química *click* para a síntese do primeiro triazol e, em seguida, o grupo protetor Boc foi removido com TFA. Por fim foi obtida uma nova azida utilizando-se um reagente transferidor de diazo (**84**), e uma segunda reação do tipo química *click* levou ao bis-1,2,3-triazol (**85**).

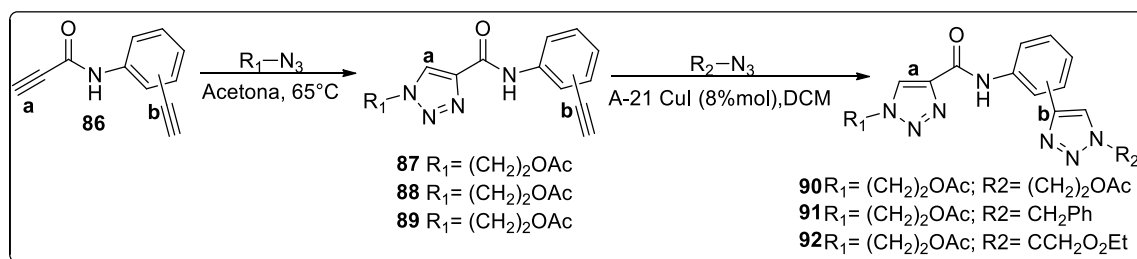
74 Guiard, J.; Fiege, B.; Kitov, P. I.; Peters, T.; Bundle, D. R.; “Double-click” protocol for synthesis heterobifunctional multivalent ligands: Toward a focused library of specific Norovirus inhibitors. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7438 – 7441.



Esquema 29. Síntese do ligante monomérico não-simétrico heterobifuncional via química *click* sequencial (**85**).⁷³

Ainda seguindo a linha de metodologias aplicadas na síntese de compostos bis-1,2,3-triazólicos, o trabalho publicado por Elamari e colaboradores⁷⁵ descreve a síntese de compostos não-simétricos por meio da diferença de reatividade das extremidades do bis-alcino. Assim, a primeira etapa consistiu na reação de cicloadição de Huisgen alcino-azida diretamente no substrato **86**, sem utilizar a catálise por $\text{Cu}(\text{I})$, o que levou à reação seletiva no alcino **a** para obtenção, em excelentes rendimentos, do isômero 1,4-dissubstituído (**87**, **88** e **89**). Posteriormente, em uma etapa de cicloadição *click* no alcino **b**, dessa vez catalisada por um sistema Amberlist-A-21/ CuI em DCM, obteve-se o segundo núcleo 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído (**90**, **91** e **92**), com bons rendimentos (**Esquema 30**).

75 Elamari, H.; Meganem, F.; Herscovici, J.; Girard, C.; Chemoselective preparation of dissymmetric bistriazoles from bisalkynes. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 658–660.



Esquema 30. Síntese de bis-1,2,3-triazóis a partir de bis-alcinos com diferentes reatividades em reação do tipo química *click* para obtenção de bis-triazóis não-simétricos (**90**, **91** e **92**).⁷⁴

Conforme apresentado, a química envolvendo a síntese de compostos bis-1,2,3-triazólicos vem aumentando gradativamente nos últimos anos, principalmente no que se refere ao uso de diferentes espaçadores, que podem influenciar na solubilidade, atividade e conformação dos compostos obtidos. Assim, derivados bis-1,2,3-triazólicos encontram diversas aplicações como sensores **93**,⁷⁶ na complexação de metais **94**,⁷⁷ como compostos antimaláricos **95**,⁷⁸ antitumorais **96**,⁷⁹ dentre outras aplicações (**Figura 25**).

⁷⁶ Midya, G. C.; Paladhi, S.; Bhowmik, S.; Saha, S.; Dash, J.; Design and synthesis of a on-off "click" fluorophore that executes a logic operation and detects heavy and transition metal ions in water and living cells. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 3057–3063

⁷⁷ Camp, C.; Dorbes, S.; Picard, C.; Benoist, E.; Efficient and tunable synthesis of new polydentate bifunctional chelating agents using click chemistry. *Tetrah. Lett.* **2008**, 49, 1979–1983

⁷⁸ Singh, P.; Singh, P.; Kumar, M.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Kumar, K.; Kumar, V.; Mahajan, M. P.; Bisetty, K.; Synthesis, docking and in vitro antimalarial evaluation of bifunctional hybrids derived from β -lactams and 7-chloroquinoline using click chemistry. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 57–61.

⁷⁹ Jurásek, M.; Dzubák, P.; Dvoraková, H.; Hajduch, M.; Bartunek, P.; Drasar, P.; Preparation, preliminary screening of new types of steroid conjugates and their activities on steroid receptor. *Steroids*. **2013**, 78, 356-361.

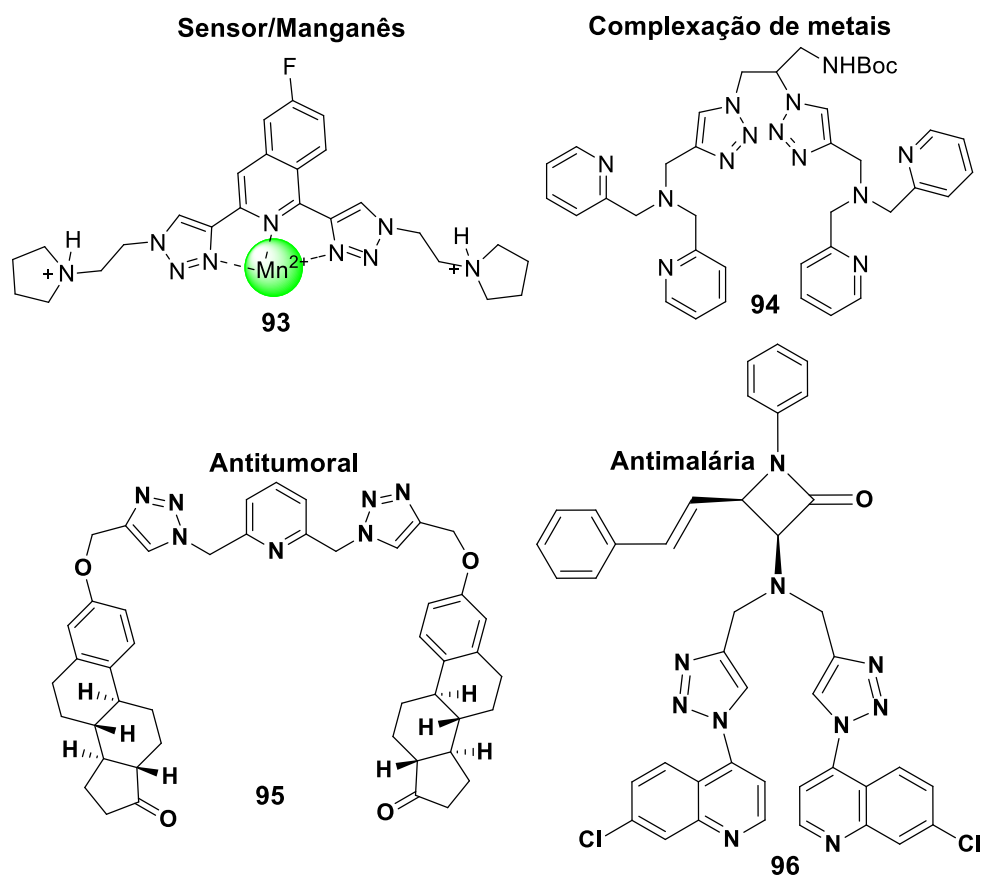


Figura 25. Compostos bis-1,2,3-triazólicos (**93-96**) e suas aplicações na química.^{73,74,75,76}

1.3 Aplicação de compostos bis-1,2,3-triazólicos na química de antitumorais

O câncer é um problema de saúde global e representa a segunda causa de mortes no mundo. De acordo com os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), somente no ano de 2018 cerca de 9,6 milhões de pessoas no mundo morreram devido a esta doença. Entre os homens são mais comuns câncer de pulmão, próstata, colo-retal, estômago e fígado, enquanto que o câncer de mama, colo-retal, pulmão, colo de útero e tireóide são mais comuns nas mulheres.⁸⁰

⁸⁰ World Health Organization (WHO). National Cancer Control Programme. Manuals for Training in Cancer Control. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/en/index.html>. Acessado em 05 de Junho, 2020

Basicamente, o câncer se inicia quando ocorre uma série de sucessivas mutações nos genes as quais resultam em disfunções, levando a distúrbios no ciclo celular com posterior proliferação anormal das células.⁸¹

Atualmente existem diversos processos terapêuticos envolvidos no tratamento do câncer (quimioterapia, radioterapia, cirurgia, imunoterapia e fototerapia dinâmica), sendo que a quimioterapia constitui umas das estratégias mais utilizadas no combate a tumores sólidos. A partir do conhecimento do ciclo celular e do mecanismo de ação dos agentes quimioterápicos para inibir a proliferação das células tumorais, novos compostos tem sido estudados para funcionar como fármacos no tratamento de pacientes com câncer.⁸²

Dentro da classe de agentes quimioterápicos, podemos destacar a doxorrubicina (**Figura 26**, estrutura **97**), o fármaco mais potente que tem sido utilizado nos últimos 30 anos no combate ao câncer em todo mundo. Utilizado em diversos alvos tumorais, o seu mecanismo de ação baseia-se na ligação com o DNA, danificando as suas funções na célula e levando a uma morte celular programada, chamada apoptose.⁸³

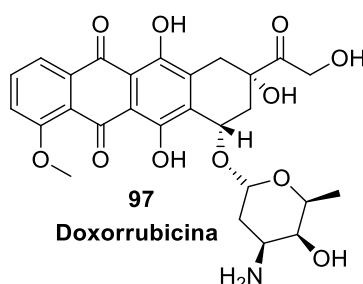


Figura 26. Doxorrubicina (**97**): fármaco mais utilizado no mundo como antitumoral.⁸²

Apesar da extensa lista de aplicações em terapias antitumorais da doxorrubicina (**97**), ela possui inúmeros efeitos colaterais (apoptose de células saudáveis, taquicardia, toxicidade para o cérebro),⁷⁹ incentivando assim o desenvolvimento de novos agentes antitumorais menos tóxicos ao paciente. No campo de aplicação como compostos

81 Hassanpour, S. H.; Dehghani, M.; Review of cancer from perspective of molecular. *J. C. R. P.*, **2017**, 4, 127–129.

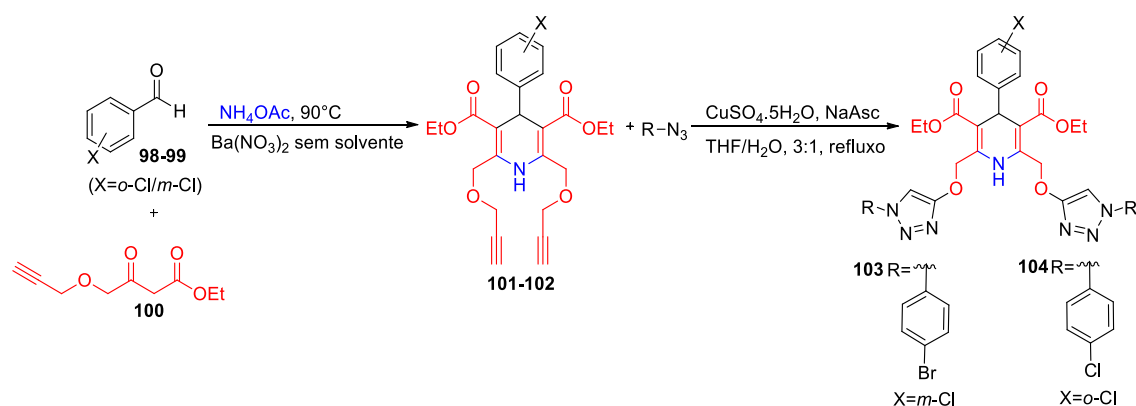
82 Oliveira, R.; Alves, R. J.; Agentes Antineoplásicos Biorredutíveis: Uma Nova Alternativa para o Tratamento de Tumores Sólidos. *Quim. Nova.* **2002**, 25, 976-984.

83 Tacar, O.; Sriamornsak, P.; Dass, C. R.; Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J. Pharm. Pharmacol.*, **2012**, 65, 157–170.

antitumorais, os bis-triazóis, em especial os simétricos, possuem poucos exemplos descritos.

Kumar e colaboradores sintetizaram bis-1,2,3-triazóis-1,4-diidropiridínicos com propriedades fluorescentes. Os compostos foram obtidos com a metodologia de síntese de Hantzsch, por meio da condensação dos benzaldeídos *orto/meta*-cloro substituídos **98** e **99** com 3-oxo-4-(prop-2-in-1-iloxi)butanoato de etila **100** e acetato de amônio na presença do catalisador de Ba(NO₃)₂. Posteriormente, os alcinos **101-102** obtidos foram reagidos com azidas alifáticas em uma reação do tipo química *click*, para obtenção dos derivados bis-triazólicos fluorescentes **103-104** (Esquema 31).⁸⁴

Os produtos obtidos foram avaliados frente a células tumorais de mama, obtendo-se resultados promissores para os compostos **103** (CI₅₀ = 5,00 μM) e **104** (CI₅₀ = 7,00 μM), avaliados em ensaio de atividade biológica *in vitro* na cepa de carcinoma (MDA-MB231). Os resultados obtidos foram melhores que o padrão usado Tamoxifeno=11,2 μM, além dos compostos mostrarem uma aplicabilidade em imageamento de células tumorais.⁸³



Esquema 31. Síntese de bis-1,2,3-triazóis-1,4-diidropiridínicos (**103** e **104**) via reação de Hantzsh e reação do tipo química *click*.⁸³

Nesse contexto e considerando todo o exposto, a obtenção de novos compostos bis-1,2,3-triazólicos torna-se uma estratégia eficaz para a busca de novas moléculas com potencial aplicação em química sintética e medicinal.

84 Kumar, R.; Gahlyan, P.; Verma, A.; Jain, R.; Sharmistha Das, Konwar, R.; Prasad, A.; K.; Design and synthesis of fluorescent symmetric bistriazolylated-1,4-dihydropyridines as potent antibreast cancer agents, *Synthetic Communications*, **2018**, 48, 778-785.

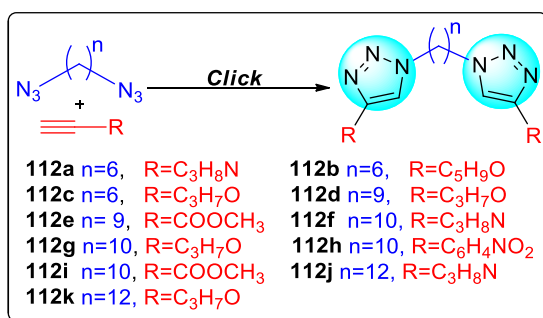
2 Objetivos do trabalho

2.1 Objetivo Geral

Observa-se que o interesse pela síntese de novos compostos 1,2,3-triazólicos com diferentes aplicações é grande e o número de modificações que podem ser introduzidas nesse tipo de unidade estrutural tem sido objeto de estudo por diferentes grupos de pesquisa em todo o mundo. Assim, o objetivo deste trabalho consiste na síntese de novos derivados bis-1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos contendo cadeias alifáticas longas, visando a sua avaliação como substâncias bioativas.

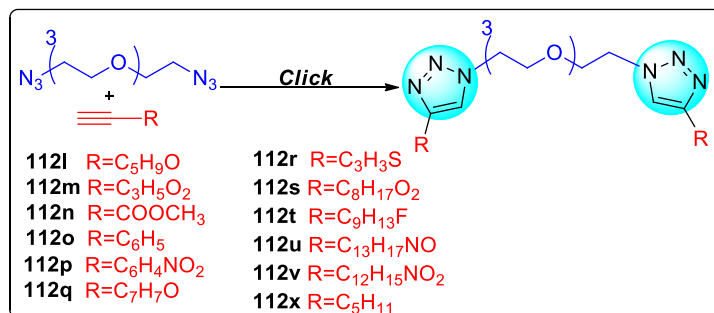
2.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar e caracterizar novos compostos do tipo bis-1,2,3-triazóis contendo espaçadores alifáticos como **112a** a **112k** (Esquema 32).



Esquema 32. Estruturas dos compostos bis-1,2,3-triazólicos obtidos via reação do tipo química *click* (**112a-112k**).

- Síntetizar e caracterizar novos compostos do tipo bis-1,2,3-triazóis contendo espaçadores oxigenados como **112l-112x** (Esquema 33).



Esquema 33. Estruturas dos compostos bis-1,2,3-triazólicos obtidos via reação do tipo química *click* (**112l-112x**).

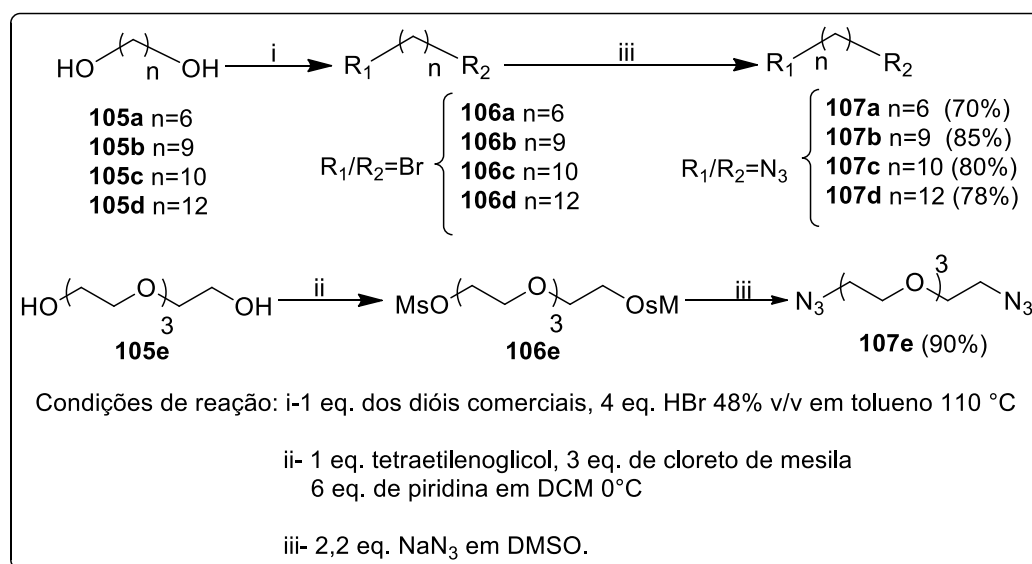
- Avaliar a atividade antitumoral dos compostos bis-1,2,3-triazólicos (**112a-112r**) frente as linhagens celulares humanas tumorais **MDA-MB-231** (adenocarcinoma de mama ATCC HTB-26), **TOV-21g** (adenocarcinoma de ovário ATCC CRL-11730) e a células normais **WI-26VA4** (fibroblasto pulmonar ATCC CCL-75), por meio de colaboração com grupo de pesquisa do Prof. Dr. Fernando de Pilla Varotti da Universidade Federal de São João Del Rey - Campus Dona Lindu/ Divinópolis.

3 Resultados e discussão

A discussão dos resultados obtidos nesse trabalho será dividida em quatro partes: em uma primeira parte será discutida a síntese das bis-azidas simétricas. Na segunda parte será apresentada uma breve discussão dos alcinos sintetizados e usados nas reações do tipo química *click*. Na terceira será discutida a síntese dos derivados bis-triazólicos, bem como sua caracterização usando as técnicas espectroscópicas usuais. Na última parte serão discutidos os testes para avaliação da atividade citotóxica de bis-triazóis selecionados do trabalho.

3.1 Síntese de bis-azidas.

A síntese das bis-azidas planejadas foi realizada a partir de dióis comerciais com espaçadores alifáticos e oxigenados conforme apresentado no **Esquema 34**.



Esquema 34. Etapas de reação para a síntese das bis-azidas planejadas no trabalho (**107a-107e**).^{84,85,86}

Inicialmente para a síntese das azidas alifáticas **107a** a **107d**, reagiram-se os dióis 1,6-hexanodiol (**105a**), 1,9-nonanodiol (**105b**), 1,10-decanodiol (**105c**) ou 1,12-dodecanodiol (**105d**) com HBr 48% v/v utilizando-se como solvente o tolueno. Nessa etapa de reação ocorre a protonação da hidroxila dos dióis comerciais, com o posterior ataque nucleofílico bimolecular do brometo e eliminação de uma molécula de água no meio. Foi adicionado um excesso de ácido (relação estequiométrica de HBr/diol-4:1) para favorecer a síntese do produto dibromado em detrimento do monobromado, em uma adaptação da reação descrita na Tese de Doutorado da autora Vanessa Gontijo.⁸⁵ Para deslocar o equilíbrio da reação no sentido da formação do produto dibromado, foi utilizado um sistema extrator de água (denominado Dean-Stark), acoplado a um condensador. O término da reação foi acompanhado por C.C.D, tendo em vista que o Rf do material de partida e do produto formado são diferentes.

Conforme descrito nessa mesma tese, é realizada uma purificação em coluna cromatográfica utilizando-se sílica como fase estacionária, separando-se o produto mono e dibromado da reação, para posterior inserção da função azida. Optou-se por não realizar tal tipo de purificação nesse trabalho, prosseguindo-se então para a próxima etapa de formação das azidas correspondentes. Assim, após destilação sob pressão reduzida do solvente e elaboração, os produtos impuros obtidos na dibromação dos reagentes de partida **106a-106d (etapa i)** foram reagidos com 2,2 equivalentes de azida de sódio em uma solução de DMSO de concentração 0,5 mol/L a temperatura ambiente por 24 horas.⁸⁶ Nesta etapa ocorre uma reação S_N2 na qual a azida atua como nucleófilo, deslocando os dois brometos e obtendo-se as bis-azidas (**107a** a **107d**) em rendimentos entre 70% e 85 %.

No processo de purificação em coluna cromatográfica em sílica foi possível obter o produto esperado majoritariamente bis-azida/**107a-107d** e a monoazida de forma minoritária. A escolha da purificação no final das duas reações deve-se à diminuição de etapas para obter os produtos de interesse, devidamente caracterizados pelas técnicas de espectroscopia na região do Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e de

85 Gontijo, V. S.; Estudos visando a síntese de análogos da hexadecilfosfocolina (Miltefosina), candidatos a protótipos de fármacos leishmanicidas e antitumorais. Tese de Doutorado (Doutorado em Ciências-Química)- Belo Horizonte: UFMG/ICEx/Química, p.128. 2015.

86 Alvarez, S. G.; Alvarez, M. T.; A practical procedure for the synthesis of alkyl azides at ambiente temperature in dimethyl sulfoxide in high purity and yield. *Synth.* **1997**, 4, 413-414.

¹³C. Para exemplificar a caracterização das bis-azidas discutir-se-ão os espectros da substância **107c**.

Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C da bis-azida **107c** são apresentados nas Figuras **26** e **27**, respectivamente. No espectro de RMN de ¹H (**Figura 27**) pode-se observar um triplete, localizado em δ 3,25 ppm, com $^3J=6,8$ Hz, atribuído aos hidrogênios **H1** (molécula simétrica). Esta multiplicidade é resultado do acoplamento dos hidrogênios **H1** com os hidrogênios **H2**, sendo o sinal com maior valor de deslocamento químico no espectro devido ao efeito de desblindagem do nitrogênio do grupo azido. No espectro são observados também o quinteto referente aos hidrogênios **H2** em δ 1,59 ppm com $^3J=6,8$ Hz, bem como o multipletto dos hidrogênios **H3**, **H4** e **H5** entre δ 1,25-1,44 ppm.

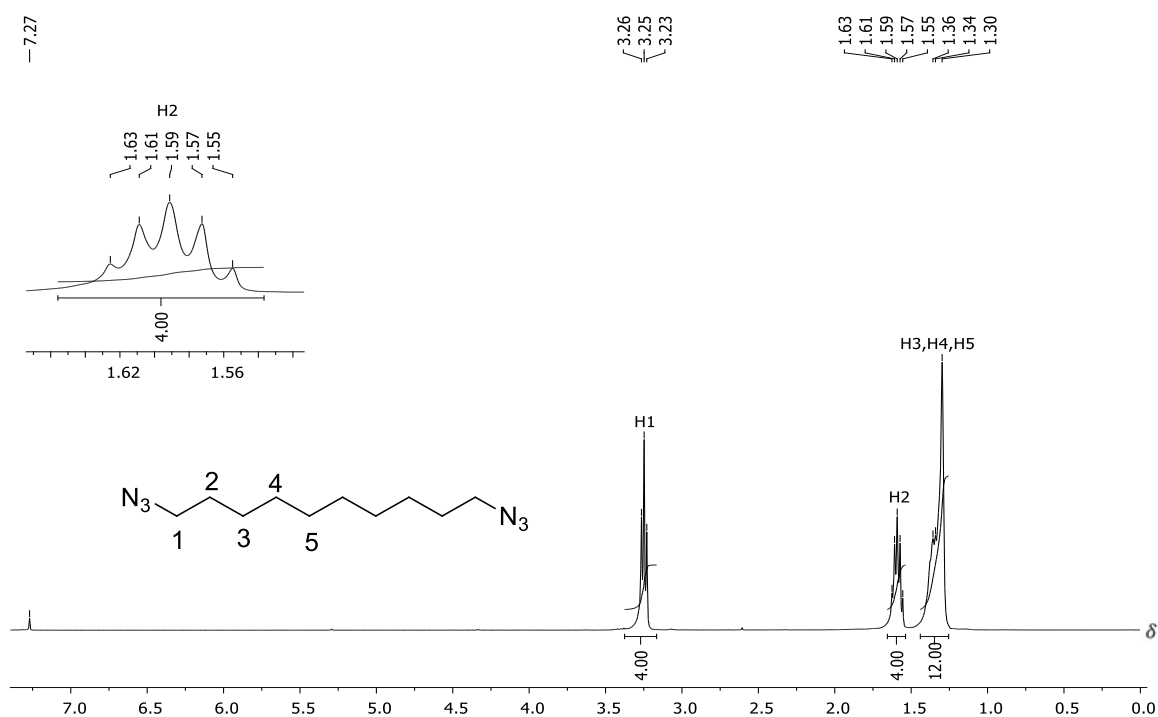


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H da bis-azida **107c** (400 MHz, CDCl₃).

Analisando-se o espectro de RMN de ¹³C do mesmo composto (**Figura 28**), podemos tirar a informação com relação à simetria, pois obtêm-se somente um sinal referente aos carbonos **C1** em δ 51,5 ppm, eliminando a probabilidade de ser a monoazida. Os sinais dos carbonos **C2** (29,4 ppm), **C3** (29,2 ppm), **C4**(28,9 ppm) e **C5**

(26,6 ppm), aparecem em uma região com menor valor de deslocamento químico, devido à diminuição do efeito eletronegativo exercido pelo grupo azido.

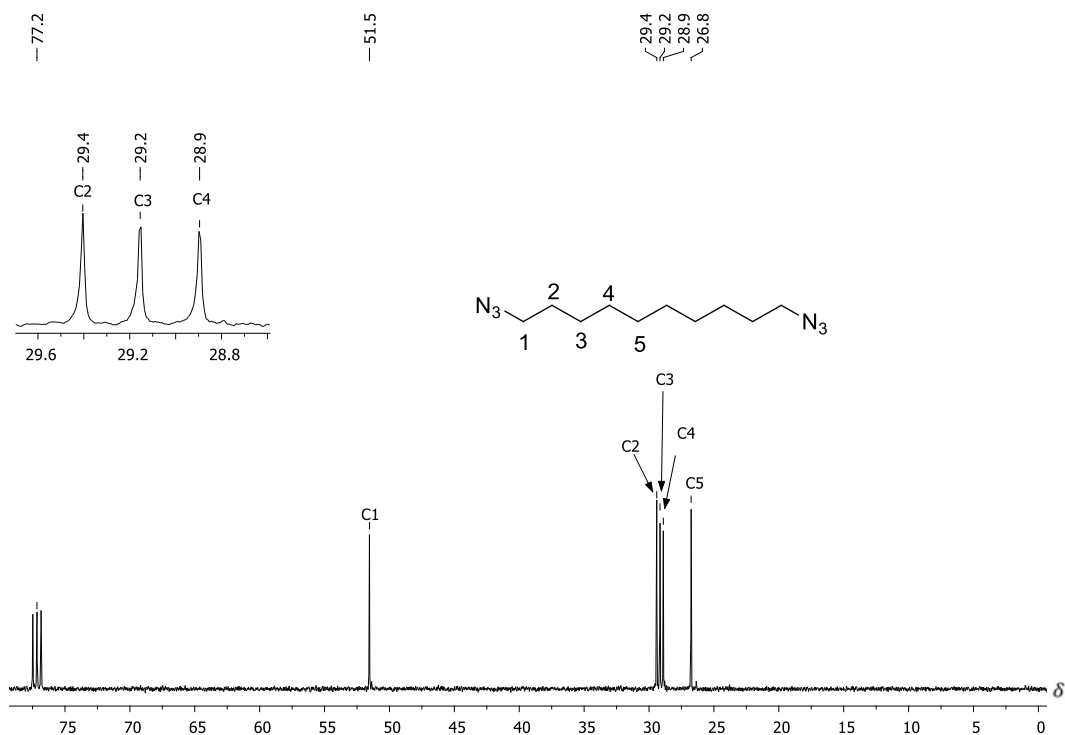


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C da bis-azida de **107c** (100 MHz, CDCl_3).

Para confirmar a inserção da azida, foi utilizada a técnica de espectroscopia na região do infravermelho no aparelho de (ATR). As principais informações retiradas do espectro de **107c** (**Figura 29**) são referentes à banda de estiramento do grupo $-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}$, situada em 2087 cm^{-1} , de forte intensidade e característica deste grupo funcional, bem como o estiramento da ligação C-H da cadeia alifática em 2927 cm^{-1} e 2855 cm^{-1} (simétrico e assimétrico), além do estiramento C-N em 1257 cm^{-1} confirmando a obtenção do composto **107c**.

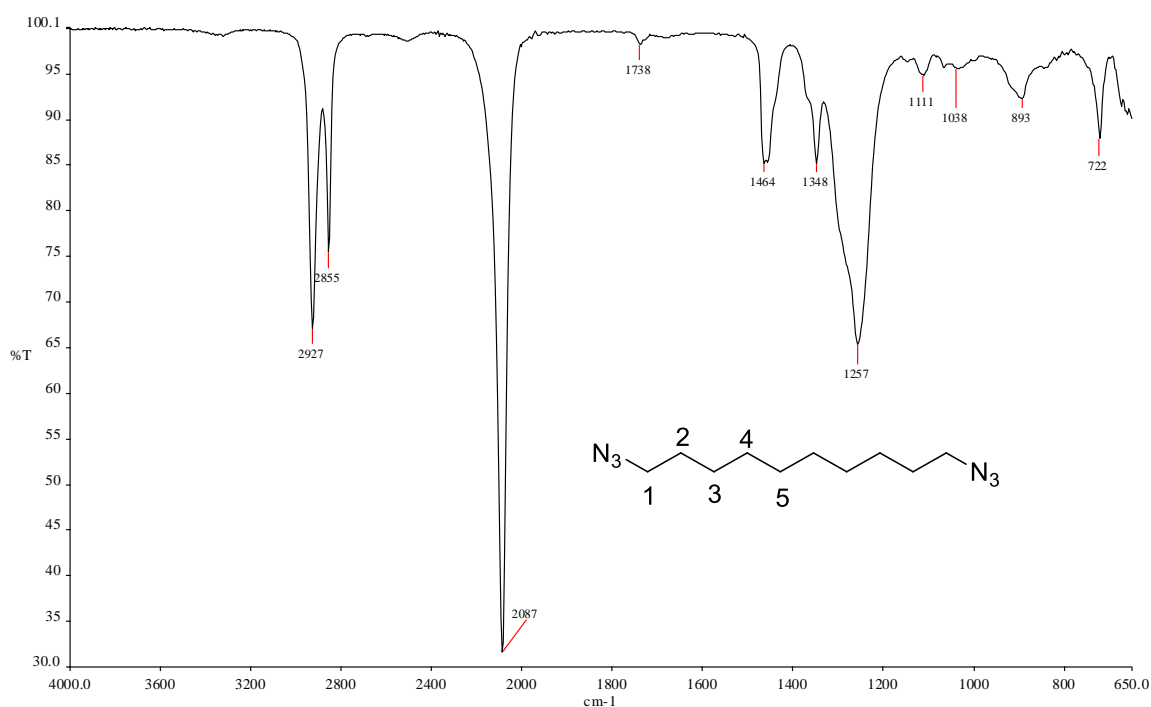


Figura 29. Espectro na região do infravermelho da bis-azida de **107c** (ATR).

Para a síntese da diazida **107e** derivada de **105e** utilizou-se a metodologia de mesilação das hidroxilas do diol (**Esquema 34**, página **76**), descrita anteriormente na Tese do autor Gustavo Viana.⁸⁷ Esta metodologia foi utilizada pois poderia ocorrer a quebra do éter do tetraetilenoglicol, via protonação do oxigênio, por meio do próton ácido do HBr. Nessa reação adicionou-se o tetraetilenoglicol em DCM com o cloreto de mesila, resfriando-se o sistema em banho de gelo até temperatura de 0°C. A piridina foi adicionada ao balão de reação gota a gota, deixando-se em agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas. Posteriormente, ao término da reação e realizando-se a extração líquido-líquido, o produto **107e** foi obtido por purificação por coluna cromatográfica em sílica, em rendimento quantitativo. O objetivo dessa reação era transformar a hidroxila do composto **106e** (tetraetilenoglicol) em um bom grupo abandonador, substituído via reação de *S_N2* pela função azida em uma etapa posterior de síntese.

⁸⁷ 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. Tese de Doutorado (Doutorado em Ciências-Química) Belo Horizonte: UFMG/ICEx/Química, p.168. **2008**.

Assim, em uma próxima etapa o produto obtido foi reagido com azida de sódio previamente solubilizada em DMSO à temperatura ambiente durante um tempo de 24 horas, originando-se o correspondente produto bis-azida **107e**.

O derivado obtido foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C (Anexo I e Anexo II), ressaltando-se que, no caso da bis-azida, a técnica de espectroscopia no infravermelho se torna fundamental, pela banda do estiramento $-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$, característica dessa função.

Nas figuras **30** e **31**, respectivamente, são apresentados os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **107e**. No espectro de RMN de ^1H (**Figura 30**) podemos ressaltar o tripleto (largo) dos hidrogênios **H1** (molécula simétrica) em δ 3,31 ppm e com $^3J=6,0\text{Hz}$. Além disso, observa-se no espectro o multipletto relativo aos hidrogênios **H2**, **H3** e **H4** entre δ 3,52-3,72 ppm, mais desblindados devido ao efeito eletronegativo ocasionado pela proximidade ao oxigênio.

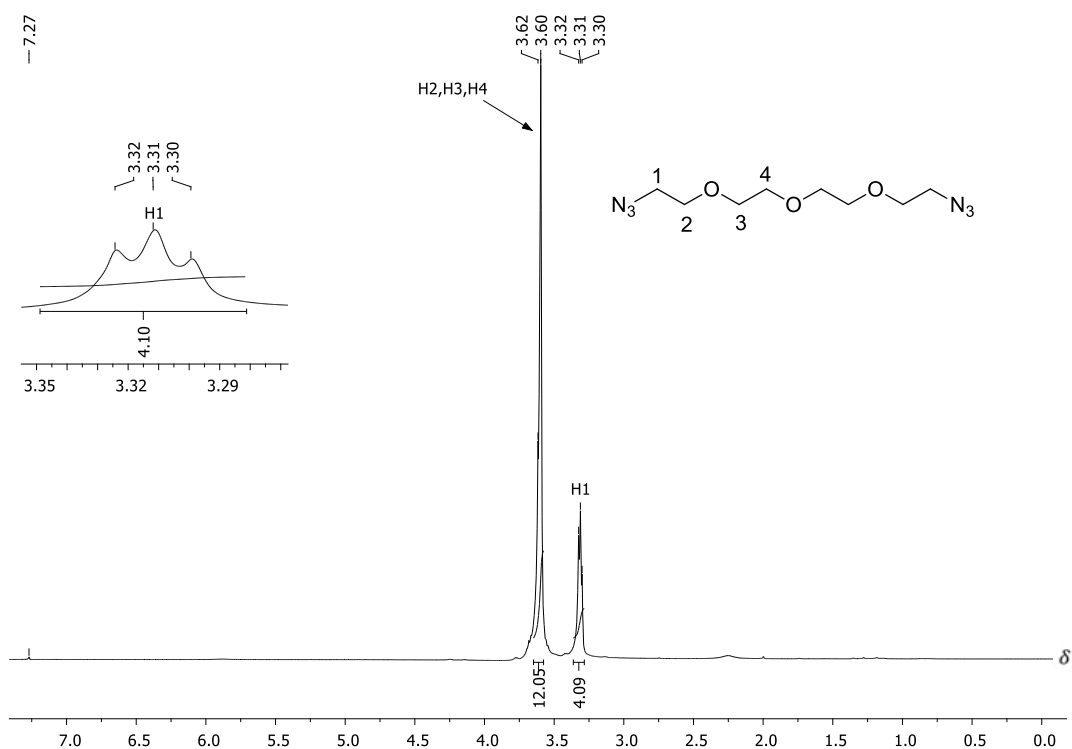


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H da bis-azida **107e** (400 MHz, CDCl_3).

Na **Figura 31**, é apresentado o espectro de RMN de ^{13}C de **107e**, no qual destaca-se o sinal dos carbonos **C1**, com deslocamento δ 50,5 ppm, o que evidencia a simetria da molécula. Os sinais dos carbonos **C2** (69,8 ppm), **C3** e **C4** (70,5 ppm) aparecem em uma região de maior deslocamento químico devido ao efeito eletronegativo do oxigênio.

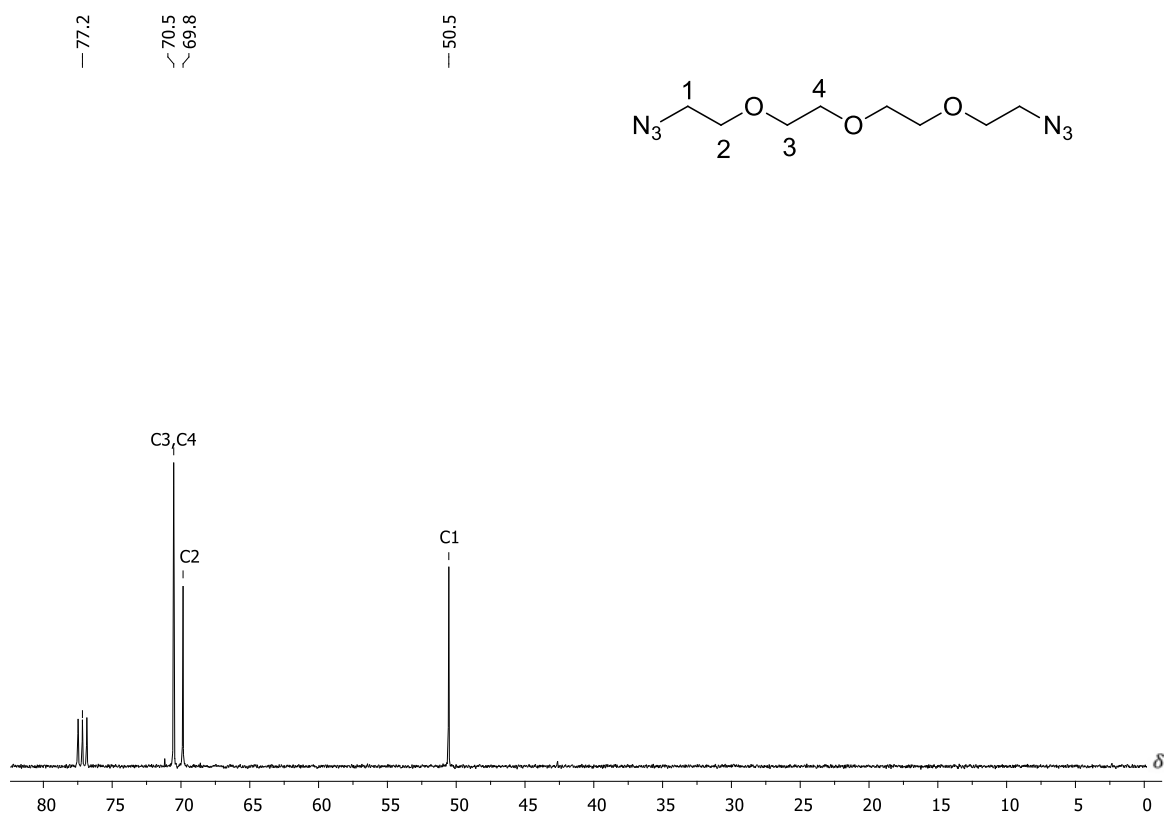


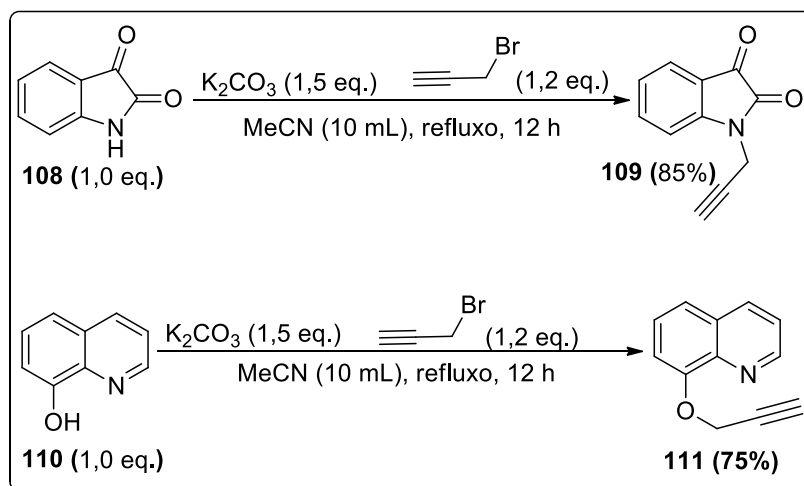
Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C da bis-azida **107e** (100 MHz, CDCl₃).

Para confirmar a inserção da função azido foi utilizada a técnica de espectroscopia na região do infravermelho, conforme descrito anteriormente para o composto obtido. Os espectros na região do infravermelho das bis-azidas (**107a-107e**) encontram-se no (Anexo III, páginas 188-190) e as demais caracterizações encontram-se nas Tabelas de RMN de ^1H e ^{13}C (Anexo I, páginas 129-130), (Anexo II, páginas 156-161).

3.2 Síntese dos alcinos utilizados nas reações

A maioria dos alcinos utilizados para a síntese dos derivados triazólicos nesse trabalho foi de origem comercial, porém, dois alcinos sintetizados para as reações do tipo química *click* serão discutidos nessa etapa, os alcinos **109** e **111** (**Esquema 35**).

Inicialmente, foram adicionados os reagentes de partida isatina (**108**) ou hidroxiquinolina (**110**) com o carbonato de potássio em acetonitrila com agitação por 3 minutos, sem aquecimento. Posteriormente, adicionou-se o brometo de propargila em gotas e iniciou-se o aquecimento da reação até a temperatura de refluxo do solvente. Verificando-se o consumo do reagente de partida (**108** ou **110**) por meio de CCD, filtrou-se o carbonato em excesso e extraiu-se a reação com uma solução (DCM/H₂O-1:1). O resíduo obtido foi purificado via coluna cromatográfica obtendo-se os produtos **109** com rendimento de 85% e **111** com rendimento de 75%.⁸⁸



Esquema 35. Síntese dos alcinos **109** e **111**.⁸⁷

Nas **Figuras 32** e **33** são apresentados os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C do composto **111**. Na **Figura 32** do espectro de RMN de ¹H do composto **111** podemos

88 Anand, A.; Kulkarn, M. V.; Click chemistry approach for the regioselective synthesis of iso-indoline-1,3-dione linked 1,4 and 1,5 coumarinyl 1,2,3-triazoles and their photophysical properties. *Synthetic Commun.*, **2017**, *7*, 722-73

ressaltar o tripleto do hidrogênio **H1** em δ 2,31 ppm e com $^3J=2,4$ Hz, resultante do acoplamento com os hidrogênios **H3**. Observa-se o duplete dos hidrogênios **H3** em δ 4,53 ppm e com $^3J=2,4$ Hz, resultante do acoplamento com **H1**.

Na região do espectro correspondente a hidrogênios aromáticos, é observado o multiplete dos hidrogênios **H8** e **H9** entre δ 7,10 a 7,20 ppm, devido ao acoplamento com **H7** e **H10**. O multiplete dos hidrogênios **H7** e **H10** são atribuídos entre δ 7,61 a 7,68 ppm. Devido ao efeito eletronegativo exercido pela proximidade da carbonila **C5** e o nitrogênio do anel da isatina, os sinais de **H7** e **H10** apresentam maior valor de deslocamento químico no espectro.

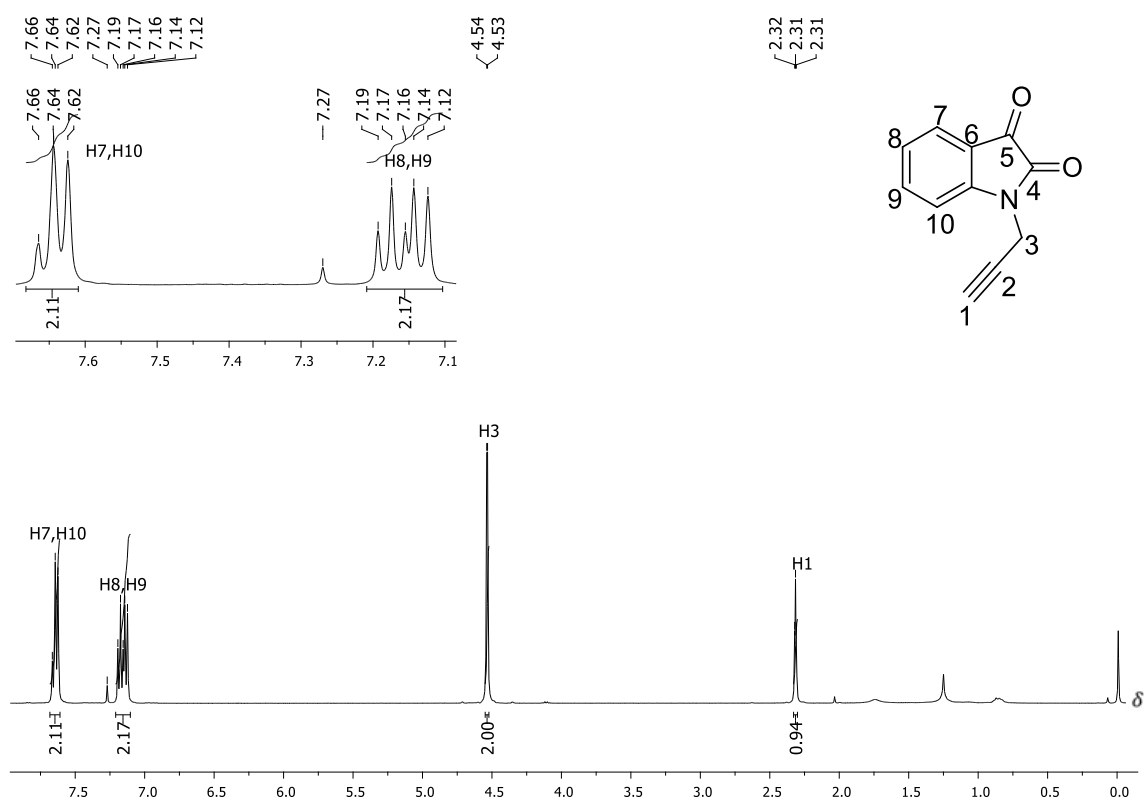


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H do composto **111** (CDCl_3 , 400 MHz).

Na **Figura 33** apresenta-se o espectro de RMN de ^{13}C do mesmo composto, do qual podem ser retiradas mais informações sobre a elucidação estrutural. Observam-se os sinais dos carbonos alifáticos **C1** (δ 75,8 ppm), **C2** (δ 73,5 ppm) e **C3** (δ 29,6 ppm), reafirmando a inserção do alcino no núcleo isatínico.

Pode-se também destacar os sinais dos carbonos **C4** e **C5** das carbonilas do núcleo isatínico, atribuídos em δ 157,3 ppm e δ 182,6 ppm, respectivamente. Observa-se o sinal da carbonila **C4** em uma região de menor deslocamento químico, devido ao efeito de ressonância atribuído ao nitrogênio do anel da isatina. E por fim, pode-se destacar os sinais dos carbonos **C6** (δ 117,8 ppm), **C7** (δ 138,6 ppm), **C8** (δ 124,3 ppm), **C9** (δ 111,2 ppm), **C10** (δ 125,6 ppm) e **C11** (δ 111,2 ppm), com deslocamentos químicos conforme a influência dos efeitos de anisotropia e eletronegatividade apresentados pelo anel aromático e pelas carbonilas **C4** e **C5**.

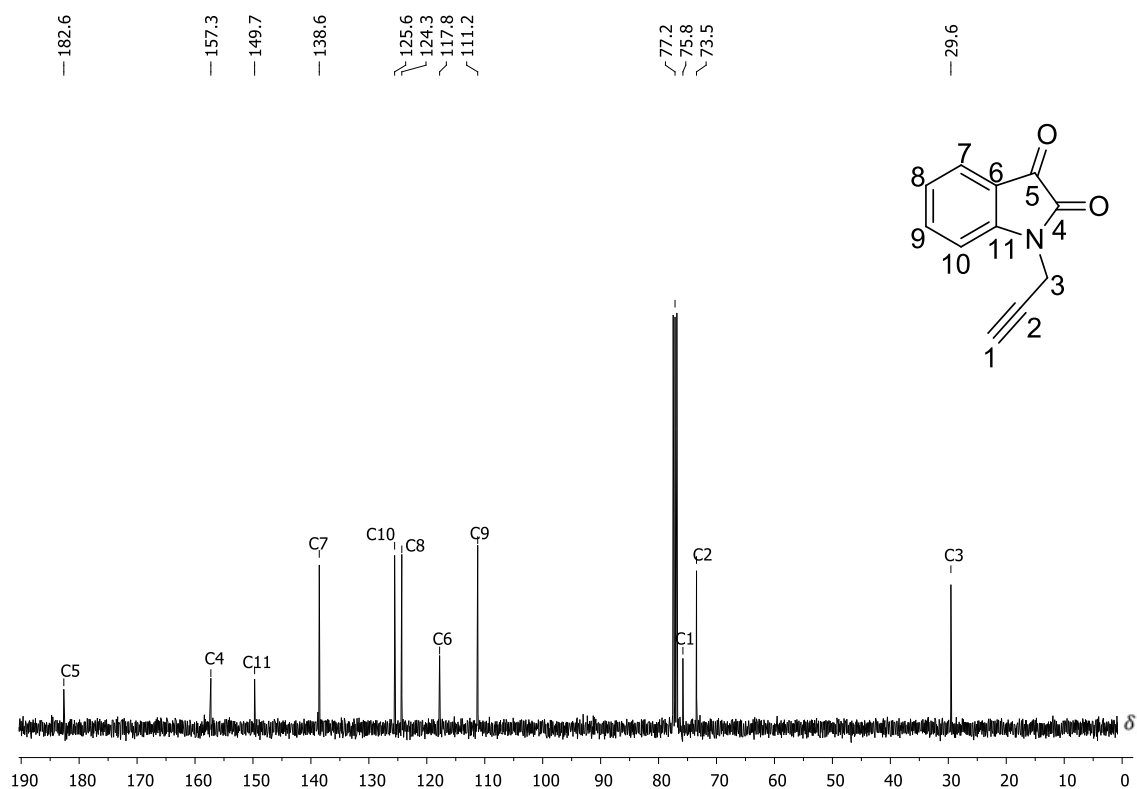


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **111** (CDCl_3 , 100 MHz).

Como **109** e **111** são compostos já descritos na literatura,⁸⁹ descartou-se o uso de demais técnicas para caracterização dos mesmos. As caracterizações do composto **111** e

89 Irfan, M.; Alam, S.; Manzoor, N.; Abid, M.; Effect of quinoline based 1,2,3-triazole and its structural analogues on growth and virulence attributes of *Candida Albicans*. *PLoS One*, **2019**, 4, 1-23.

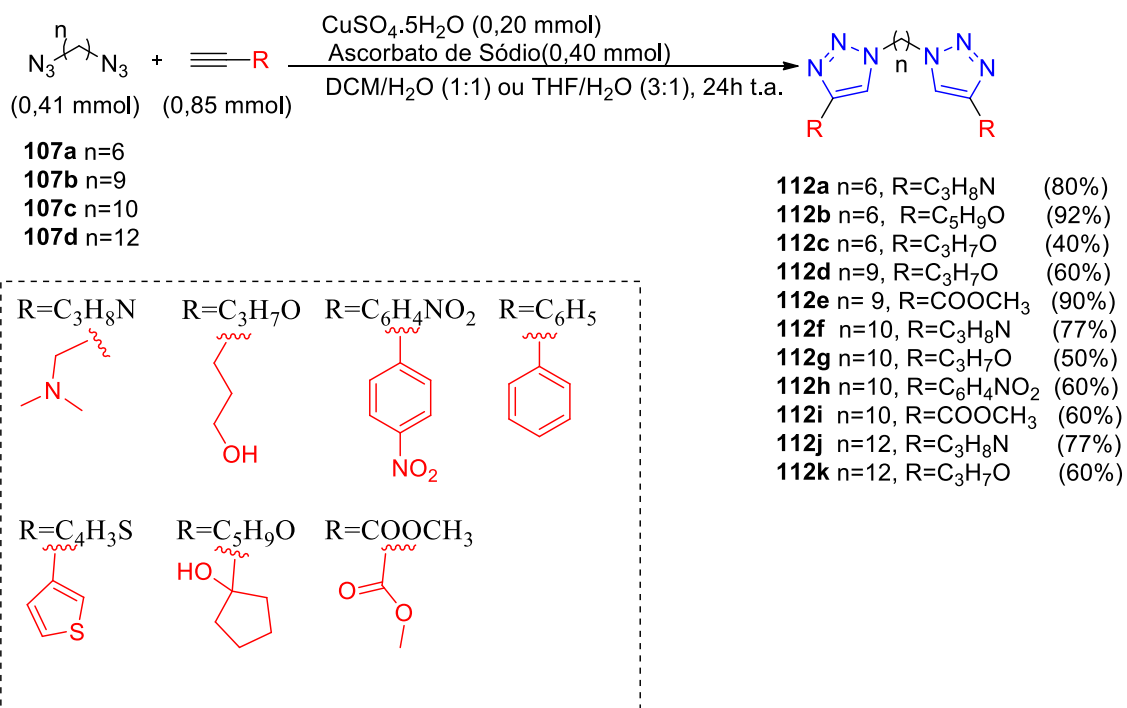
os dados referentes aos dois alcinos sintetizados nessa etapa encontram-se no Anexo I, páginas 131 e no Anexo II, páginas 162-163 desse trabalho.

3.3 Síntese dos derivados bis-1,2,3-triazólicos simétricos

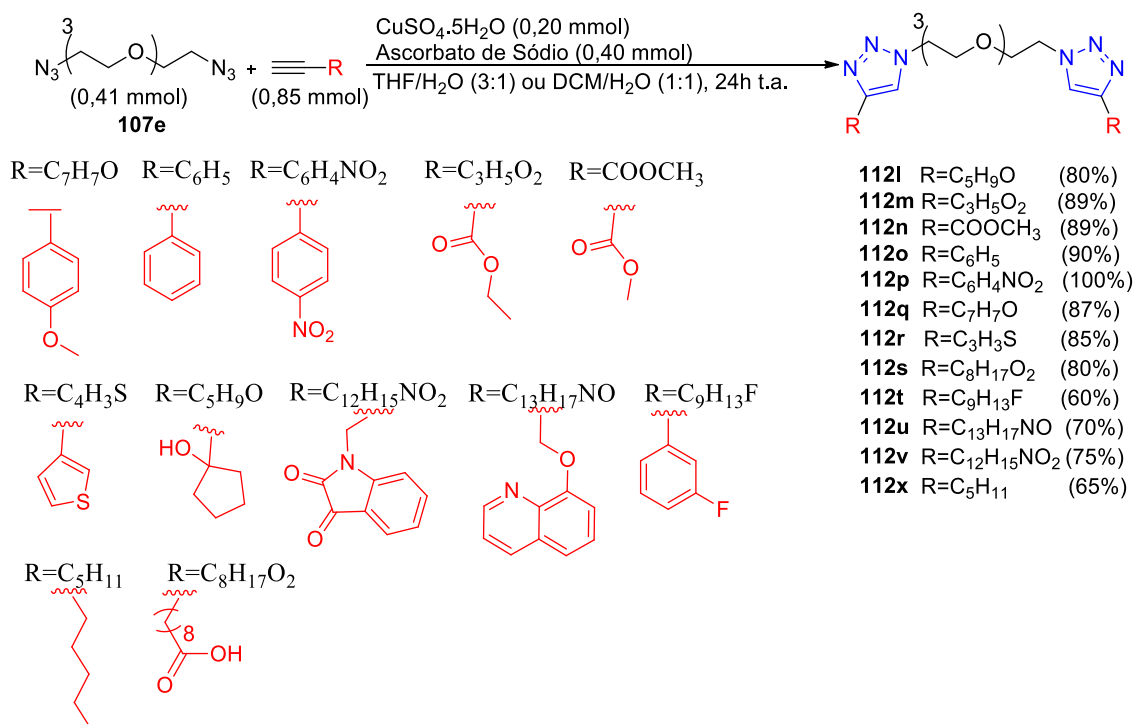
A terceira parte da discussão dos resultados obtidos nesse trabalho será focada na síntese e discussão das caracterizações dos compostos bis-1,2,3-triazólicos obtidos via metodologia de reação do tipo química *click*. Nessa etapa ocorreu a reação de cicloadição 1,3 dipolar de Huisgen catalisada por Cu(I) das bis-azidas apresentadas na primeira parte da discussão de resultados, juntamente com os alcinos descritos na segunda parte da discussão e os alcinos adquiridos comercialmente.

As reações entre as bis-azidas **107a-107e** e os alcinos foram realizadas usando sulfato de cobre (II) e ascorbato de sódio, utilizando como solvente misturas de solvente (DCM/H₂O-1:1 ou THF/H₂O-3:1), o que levou aos produtos finais planejados com rendimentos entre 40 e 100%. Utilizou-se nessa reação como fonte de Cu(I) o sal de sulfato de cobre (II), sendo que este foi reduzido *in situ* pelo ascorbato de sódio, liberando o íon Cu(I) responsável pela cicloadição. Os **Esquemas 36 e 37** apresentam as estruturas dos **23** compostos bis-1,2,3-triazólicos inéditos sintetizados nesta parte do trabalho e os rendimentos obtidos após purificação.⁹⁰

90 Freitas, L.B.O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. R.; Santos, L. J. ; A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: Aspectos químicos e aplicações. **2011**, *Quim. Nova*. 34, 1791-1804



Esquema 36. Compostos bis-1,2,3-triazólicos (**112a-112k**) obtidos a partir da reação do tipo química *click* com bis-azidas alifáticas (**107a-107d**) e alcinos terminais.⁸⁹



Esquema 37. Compostos bis-1,2,3-triazólicos (**112i-112x**) obtidos a partir da reação do tipo química *click* com a bis-azida oxigenada **107e** e alcinos terminais.⁸⁹

O ciclo catalítico para a geração do anel triazólico é idêntico ao representado no **Esquema 24** da introdução deste trabalho (página 62). Nesse caso temos uma única modificação, pois serão gerados dois núcleos 1,2,3-triazólicos. No acompanhamento por CCD das reações para a formação dos bis-1,2,3-triazóis notou-se a formação de um subproduto. Não discutiremos em detalhes os dados de caracterização do subproduto obtido, mas posteriormente foi constatado que ocorria também a formação do derivado monotriazol que não foi observada em todas as reações. Os rendimentos foram inferiores a 10%, mas esse fato pode evidenciar a formação dos anéis não ser concomitante, conforme descrito por Finn e colaboradores.⁹¹

Nos **Esquemas 36 e 37**, pode-se observar que, entre os produtos bis-triazólicos obtidos, há uma variação da cadeia alifática (ou espaçador entre os núcleos triazólicos nesse caso), planejados intencionalmente com o objetivo de se avaliar a relação entre a variação do tamanho de cadeia e a atividade biológica. A variação dos alcinos teve como

91 Rodinov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G.; Mechanism of the Ligand-Free Cu^I-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2210–2215.

objetivo avaliar a influência de diversos grupos funcionais substituintes em uma potencial atividade biológica. Como os compostos tem estruturas muito semelhantes, discutir-se-ão aqui somente os dados espectroscópicos obtidos para o composto **112q** (bis-triazol-**Esquema 37**). As demais caracterizações dos derivados bis-1,2,3-triazólicos sintetizados nesse trabalho encontram-se disponíveis nos Anexo I, páginas 133-141, Anexo II, páginas 164-186 e Anexo III, páginas 190-199.

3.3.1 Bis-1,2,3-triazóis: caracterização do derivado **112q**

Na **Figura 34** é apresentado o espectro na região do infravermelho referente ao composto bis-1,2,3-triazólico **112q**. Podem-se retirar algumas informações importantes na caracterização desse tipo de estrutura, como por exemplo a observação do estiramento da ligação C-O de éter, que aparece como uma banda de absorção intensa em 1110 cm^{-1} ; a informação sobre a cadeia alifática com estiramento simétrico (C-H alifático) que é dada pelo estiramento em 2887 cm^{-1} ; pode ser observada também uma banda de absorção característica C=C de compostos aromáticos em 1498 cm^{-1} . As demais bandas apresentadas no espectro são efeitos de dobramentos e estiramentos presentes na estrutura do derivado e que não podem ser avaliadas com precisão para fins de caracterização.

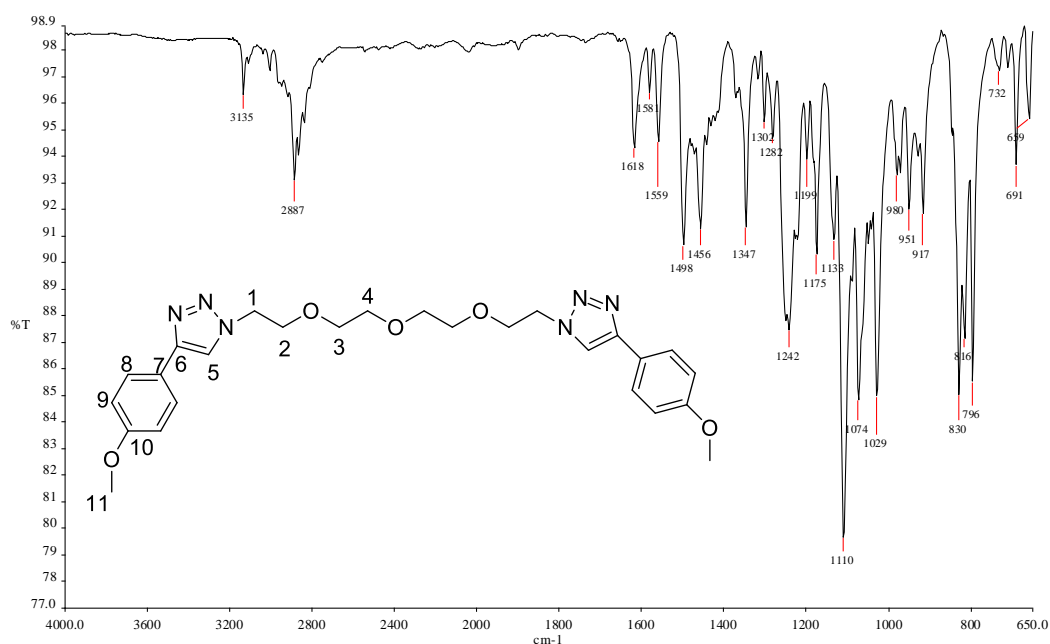


Figura 34. Espectro na região do infravermelho do composto **112q** (ATR).

Na **Figura 35** é apresentado o espectro de RMN de ¹H de **112q**, que contribuiu com mais algumas informações para sua elucidação estrutural. Pode-se basicamente separar a análise do espectro em duas regiões distintas, aquela resultante dos sinais dos hidrogênios da cadeia alifática oxigenada e aquela resultante dos sinais dos hidrogênios provenientes do anel aromático. Na região alifática destaca-se o tripleto atribuído aos hidrogênios **H1** em δ 4,50 ppm e com ³J=5,0 Hz. Comparando-se com o espectro de RMN de ¹H da bis-azida **107e** (**Figura 29**, página 81), esse sinal aparece em uma região de maior valor de deslocamento químico devido ao aumento do efeito eletronegativo, promovido pela inserção do anel 1,2,3-triazólico.

Na região referente a sinais de hidrogênios aromáticos, vale a pena destacar o simpleto dos hidrogênios **H5** dos anéis 1,2,3-triazólicos em δ 7,83 ppm, o que evidencia a formação do anel triazólico. Os demais sinais referentes aos hidrogênios alifáticos e aromáticos são atribuídos na **Figura 35** abaixo:

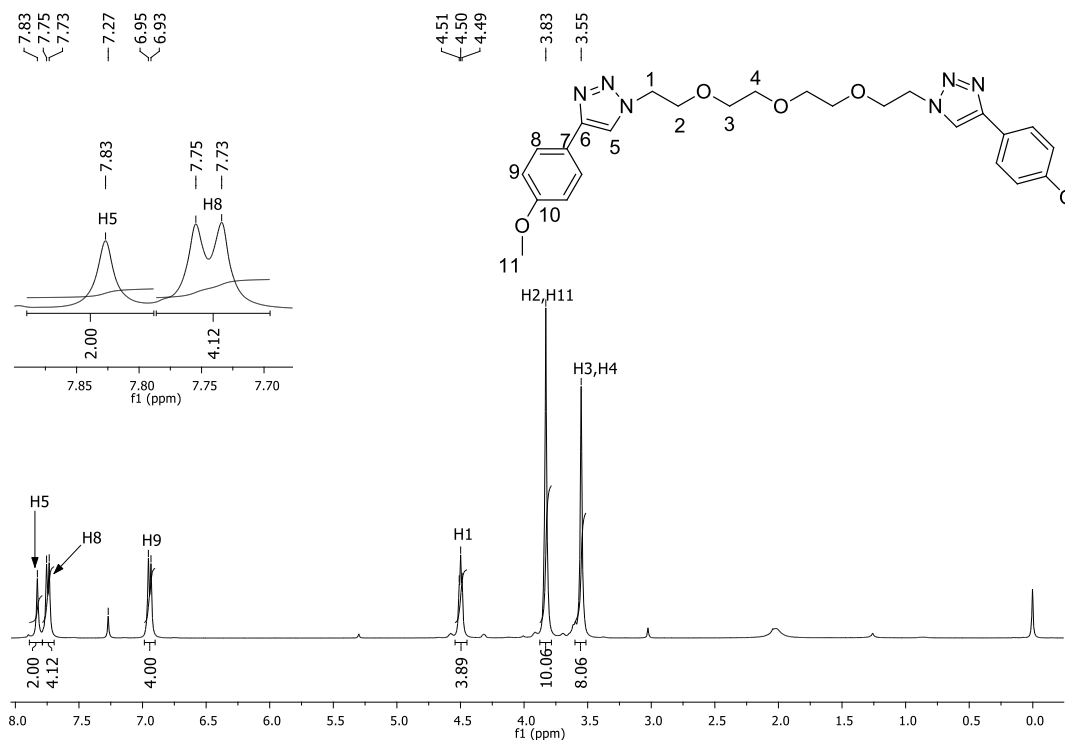


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H do composto **112q** (400 MHz, CDCl_3).

Na **Figura 36** são apresentados os espectros de RMN de ^{13}C (**espectro b**) e Dept 135 (**espectro a**) do mesmo composto, do qual podem ser retiradas mais informações sobre a elucidação estrutural. Observam-se os sinais dos carbonos da cadeia alifática oxigenada, destacando-se os sinais dos carbonos **C1** (molécula simétrica) em δ 50,4 ppm. Pode-se também destacar os sinais dos carbonos **C5** do anel 1,2,3-triazólico em δ 120,3 ppm no **espectro b**. E por fim, pode-se destacar os sinais dos carbonos **C11** em δ 55,5 ppm, com o auxílio do **espectro a**. Os outros sinais de ^{13}C apresentados na **Figura 36** foram atribuídos por comparação com dados dos espectros dos materiais de partida. Os demais sinais referentes aos carbonos alifáticos e aromáticos são atribuídos na **Figura 36**.

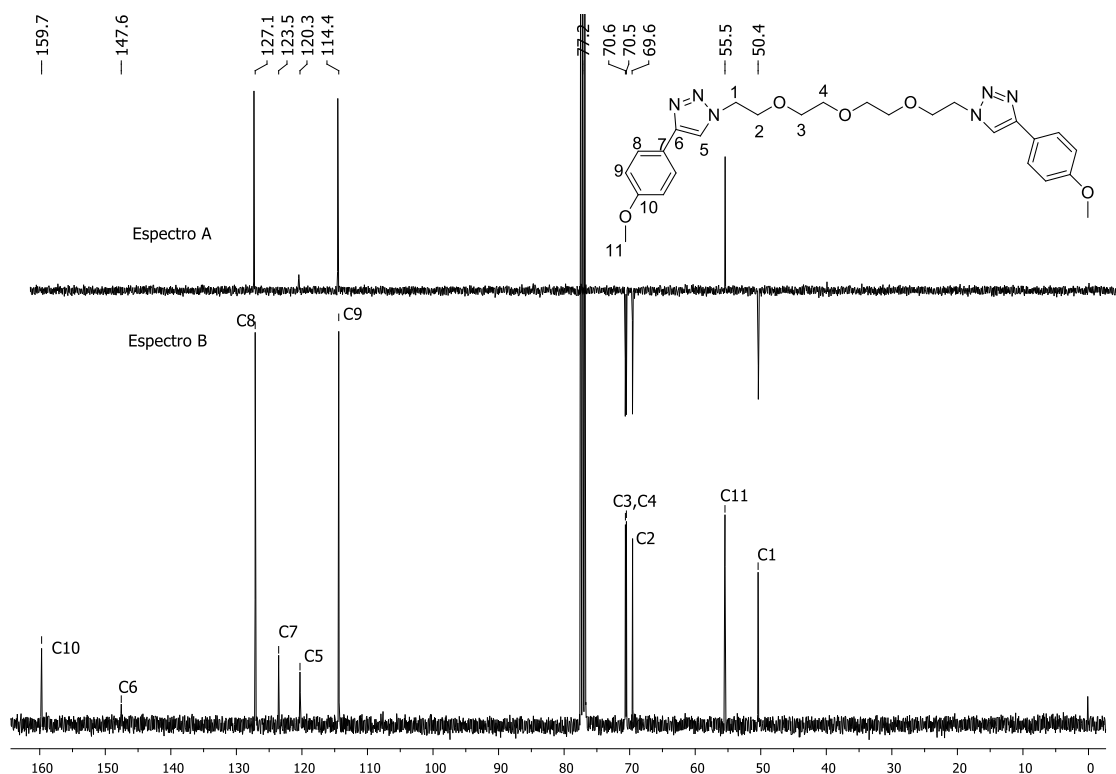


Figura 36. a) Sub-espectro de DEPT-135 do composto **112q**. b) Espectro de RMN de ¹³C do composto **112q** (100MHz, CDCl₃).

Os espectros na região do infravermelho dos compostos (**112a-112r**) encontram-se no (Anexo III, páginas 190-199) e os dados referentes ao RMN de ¹H e de ¹³C dos compostos estão descritos na Tabela de RMN de ¹H e de ¹³C (Anexo I, páginas 132-141) e os espectros correspondentes no (Anexo II, páginas 164-186).

Os compostos obtidos via metodologia de reação do tipo química *click* (**112a-112r**) também foram caracterizados via espectrometria de massas de alta resolução (LC-ESI). Foi observado o pico do íon m/z [M+H]⁺ para todos os compostos (**Tabela 2**).

Tabela 2. Valores obtidos de m/z [M+H]⁺ para os compostos (**112a-112r**).

Composto	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ obtido	Erro relativo (ppm)*
112a	335,2671	335,2663	2,38
112b	389,2664	389,2667	0,77
112c	337,2351	337,2349	0,59
112d	379,2821	379,2812	2,37
112e	379,2093	379,2087	1,58
112f	391,3297	391,3291	1,53

112g	393,2977	393,2974	0,76
112h	519,2468	519,2463	0,94
112i	393,2250	393,2245	1,27
112j	419,3610	419,3600	2,38
112k	421,3290	421,3279	2,61
112l	465,2285	465,2285	0
112m	441,2019	441,2087	15,4
112n	413,1784	413,1778	1,45
112o	449,2301	449,2298	0,66
112p	539,2002	539,1988	2,59
112q	509,2512	509,2500	2,35
112r	461,1429	461,1429	0

*Erro (ppm) = $[(m/z \text{ obtida} - m/z \text{ calculada})/m/z \text{ calculada}] \times 10^6$.

Neste capítulo, foram sintetizados **23** novos compostos bis-triazólicos. A metodologia do tipo química *click* para obtenção dos anéis triazólicos foi eficiente, o que permitiu a síntese de derivados com diferentes substituintes e tamanhos de espaçadores. Na **Figura 37** são apresentadas as estruturas de todos os compostos sintetizados.

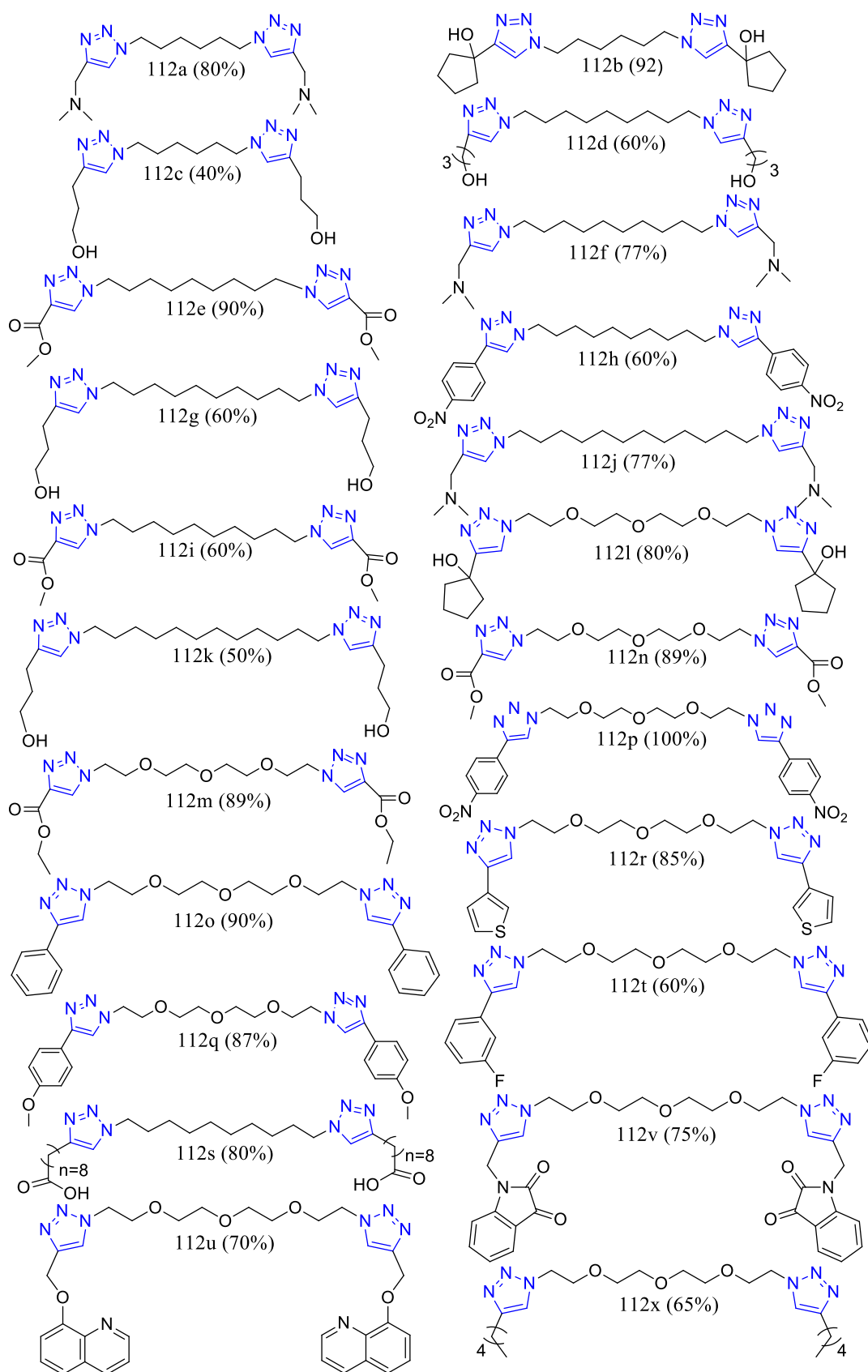


Figura 37. Compostos bis-1,2,3-triazólicos sintetizados no trabalho (112a-112x).

4 Testes biológicos

A quarta parte da etapa de discussão de resultados do presente trabalho irá apresentar os testes de atividade antitumoral dos compostos bis-1,2,3-triazólicos selecionados (**18 compostos**).

4.1 Testes de atividade antitumoral

Os testes foram realizados sob a coordenação do Prof. Dr. Fernando Varotti, da Universidade Federal de São João Del Rei-Laboratório de Bioquímica Medicinal (LBqM)-Campus Dona Lindu-Divinópolis MG. Os compostos bis-1,2,3-triazólicos foram testados frente as linhagens celulares humanas tumorais **MDA-MB-231** (adenocarcinoma de mama **ATCC HTB-26**), **TOV-21g** (adenocarcinoma de ovário **ATCC CRL-11730**) e a células normais **WI-26VA4** (fibroblasto pulmonar **ATCC CCL-75**). Essas linhagens fazem parte do banco de células animais do Serviço de Biologia Celular (SBC) da Fundação Ezequiel Dias (FUNED)-Belo Horizonte. Todos os 18 compostos tiveram a citotoxicidade avaliada por meio do teste de MTT, que consiste na avaliação colorimétrica rápida do crescimento de linhagens celulares *in vitro*.

Na **Figura 38** são apresentados todos os compostos testados nos ensaios *in vitro*.

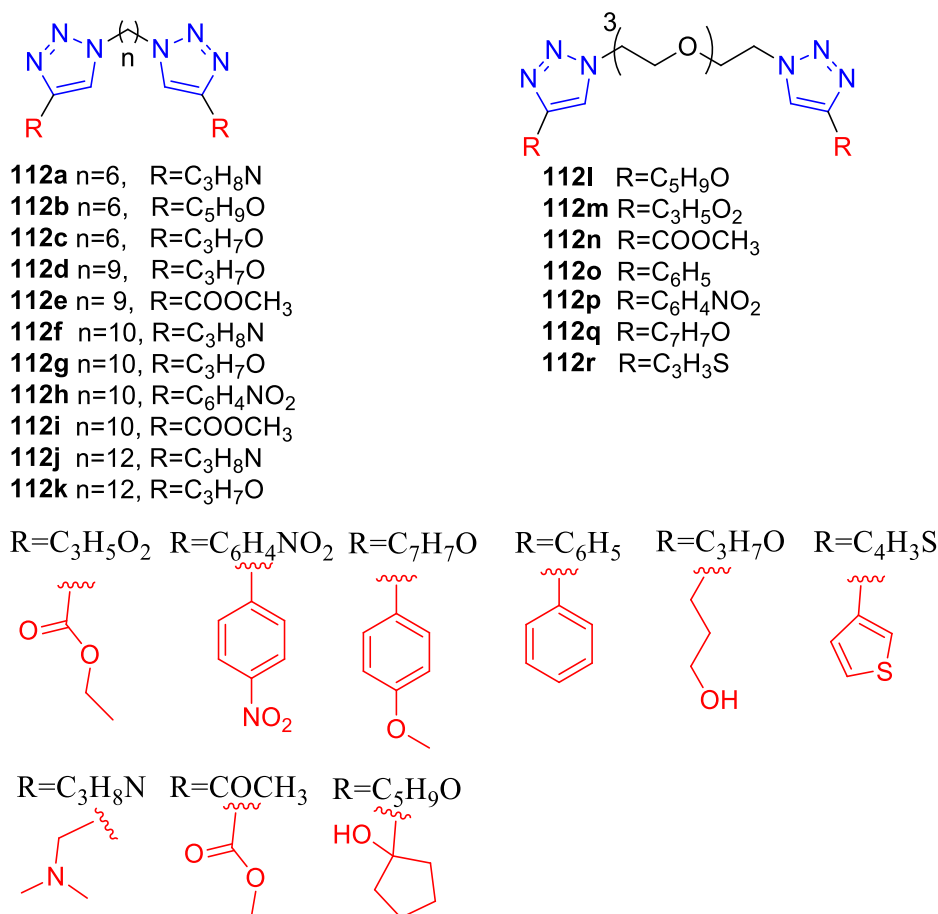


Figura 38. Compostos bis-1,2,3-triazólicos utilizados nos ensaios *in vivo* para testes antitumorais (**112a-112r**).

A concentração média que inibe em 50% (CI₅₀) o crescimento das células na presença dos compostos testes foi determinada em comparação com células cultivadas sem a presença dos compostos (considerada 100% de crescimento), sendo que a doxorrubicina foi a droga antitumoral utilizada como controle positivo. O índice de seletividade, no qual é estabelecido a relação entre as células normais afetadas e as células tumorais, foi calculado conforme a fórmula abaixo:

$$IS = \frac{CI_{50} \text{ do composto em linhagem de células normais}}{CI_{50} \text{ do composto em linhagem de células tumorais}}$$

De acordo com a **Tabela 3**, pode-se observar que todos os compostos testados (**112a-112r**) contra as linhagens de células tumorais **MDA-MB231** e **TOV-21g** apresentaram atividades citotóxicas para as linhagens. Os resultados obtidos pelo ensaio de MTT mostram que o composto **112j**, que possui um espaçador alifático de 12 carbonos e uma amina terciária no anel triazólico foi o mais ativo contra a linhagem de TOV 21 g ($CI_{50} = 7,29 \mu M$), com índice de seletividade (IS) = 9,51 (IS doxorrubicina=0,76).

O composto **112q**, contendo um espaçador do tetraetilenoglicol como espaçador e um grupo *p*-metoxifenila como substituinte no anel triazólico, foi o mais ativo contra a linhagem celular **MDA-MB 231** ($CI_{50} = 5,07 \mu M$), com índice de seletividade de 4,74 (IS para doxorrubicina para esta célula foi 0,23). Este composto possui uma viabilidade celular comparável à doxorrubicina utilizado como controle positivo.

Tabela 3. Inibição do crescimento de 50% das linhagens celulares (CI_{50}) e seletividade (IS) para os compostos (**112a-112r**).

Composto	$CI_{50} (\mu M) \pm DP^a$			Índice de Seletividade (IS)	
	MDA-MB 231	TOV-21G	WI-26VA	MDA-MB 231	TOV-21g
112a	93,61±16,57	31,16±19,91	44,00±1,51	0,47	1,41
112b	79,72±18,12	33,89±10,70	146,67±27,99	1,84	4,33
112c	77,99±37,29	43,5±11,92	184,04±43,48	2,36	4,23
112d	21,03±7,25	32,35±8,67	39,17±16,02	1,86	1,21
112e	64,81±26,12	58,43±8,59	126,43±44,45	1,95	2,16
112f	49,00±5,84	33,72±12,99	149,43±31,36	3,05	4,43
112g	37,09±9,75	21,45±6,33	90,63±1,61	2,44	4,22
112h	30,80±4,90	23,53±4,34	53,17±18,25	1,73	2,26
112i	34,53±17,39	26,07±8,90	45,25±23,34	1,31	1,74
112j	28,83±14,20	7,29±3,63	69,36±15,76	2,41	9,51
112k	29,57±6,30	76,72±9,40	18,81±0,64	0,64	0,25
112l	148,03±23,46	34,72±5,93	126,77±24,76	0,74	3,15
112m	78,03±18,74	29,32±6,91	215,82±7,66	2,77	7,36
112n	78,40±4,82	30,52±8,05	164,77±3,19	2,10	5,40
112o	46,04±9,29	37,13±2,02	169,49±11,16	3,68	4,56
112p	53,64±7,59	22,44±7,97	47,38±12,54	0,88	2,11
112q	5,07±1,75	31,64±9,40	24,03±6,78	4,74	0,76
112r	42,67±12,25	26,28±4,58	121,8±9,15	2,85	4,6
Doxorrubicina	7,22±0,77	3,68±2,78	1,67±1,73	0,23	0,45

^aDP= desvio padrão.

Assim, pode-se concluir que os compostos bis-1,2,3-triazólicos **112j** e **112q** foram os mais ativos nos testes de atividade antitumoral e com resultados equivalentes ou melhores quando comparados ao controle doxorrubicina **97** (**Figura 39**).

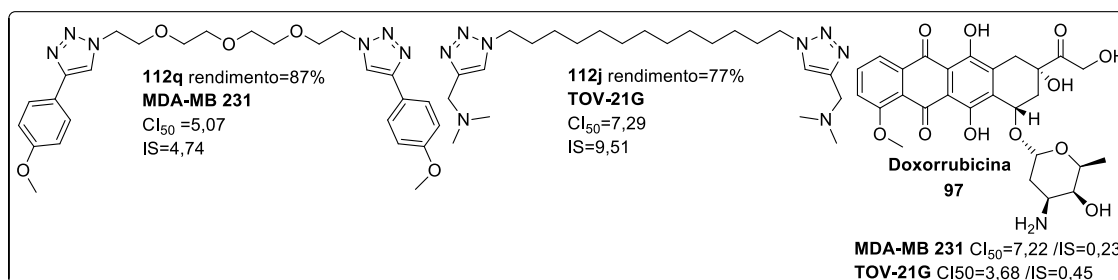


Figura 39. Compostos bis-1,2,3-triazólicos utilizados nos ensaios *in vivo* para testes antitumorais mais ativos (**112j** e **112q**) e doxorrubicina **97**.

No ano de 2010, Kamal e colaboradores publicaram um trabalho no qual bis-triazóis do tipo 1,2,3-triazol-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina poderiam interagir seletivamente na hélice dupla do DNA.⁹² O DNA é um importante alvo celular para compostos com atividades citotóxica, e um dano a sua estrutura pode levar a uma morte celular programada, conhecida como apoptose.⁹³ Assim, os compostos **112j** e **112q** foram selecionados para o teste de verificação de indução da apoptose, por meio do ensaio de BrdU.

Os testes para o ensaio de BrdU com o composto **112j** e **112q** foram realizados no Laboratório de Biologia Celular da FUNED, pelo grupo de pesquisa da Dra. Luciana Maria Silva. O BrdU é um ensaio de detecção de replicação do DNA por meio do tratamento e incorporação do 5-bromo-2'-deoxi-uridina (BrdU) ao mesmo, que permite mapear e distinguir os ciclos celulares.⁹⁴

92 Kamal, A.; Shankarajah, N.; Reddy, C. R.; Prabhakar, S.; Markandeya, N.; Srivastava, H. K.; Satry, G. N.; Synthesis of bis-1,2,3-triazolo-bridged unsymmetrical pyrrolobenzodiazepine trimers via 'click' chemistry and their DNA-binding studies. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 5498-5506.

93 Adiguzel, Z.; Ozalp-Yaman, S.; Celik, G.; Salem, S.; Bagci-Onder, T.; Senbabaoglu, F.; Cetin, Y.; Acilan, C., A platinum blue complex exerts its cytotoxic activity via DNA damage and induces apoptosis in cancer cells. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2017**, *90*, 210-224.

94 Ligasova, A.; Konečný, P.; Frydrych, I.; Koberna, K. Cell cycle profiling by image and flow cytometry: The optimised protocol for the detection of replicational activity using 5-Bromo-2'-deoxyuridine, low concentration of hydrochloric acid and exonuclease III. *Plos One*, **2017**, *12*, 1-18.

O teste BrdU foi realizado com as linhagens tumorais celulares **MDA-MB 231** e **TOV-21G** tratadas com **112j** e **112q**. O composto **112q** induziu a apoptose celular em ambas as linhagens tumorais (**Figura 40**). Entretanto, o composto **112j** não foi efetivo em induzir a apoptose celular na linhagem tumoral **MDA-MB 231** (**Figura 41**).

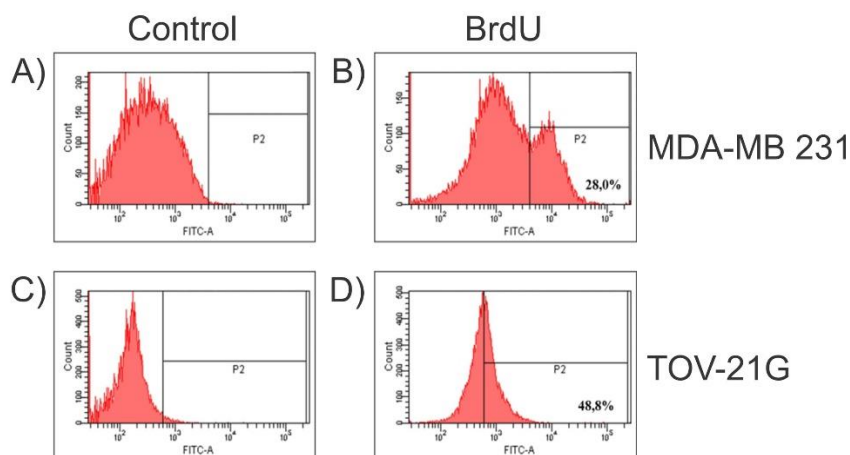


Figura 40. Apoptose celular induzida pelo composto **112q** nas linhagens tumorais MDA-MB 231 e TOV-21G (A e C) Controle; Células tratadas com o composto **112q** e tratadas com BrdU (B e D) . P2 significa as células em apoptose. O composto foi efetivo para induzir a morte celular nas duas linhagens com 28% para MDA-MB 231 (B) e 48,8% para TOV-21G (D).

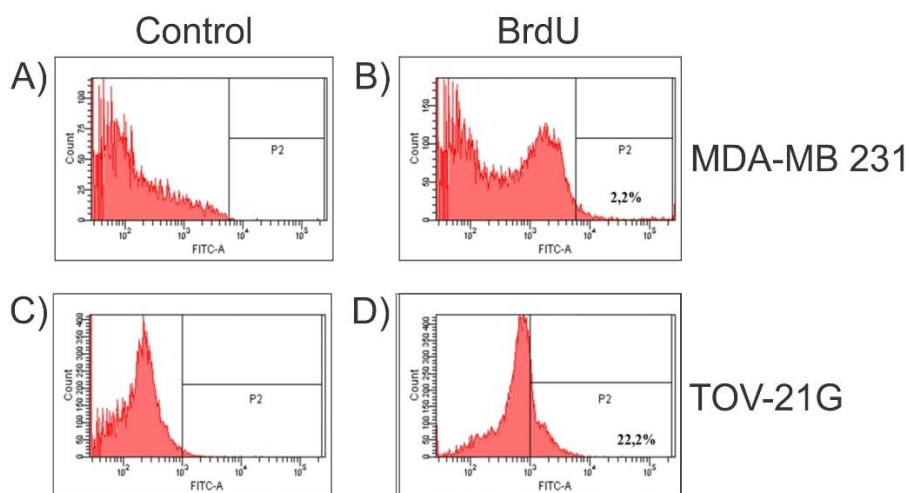
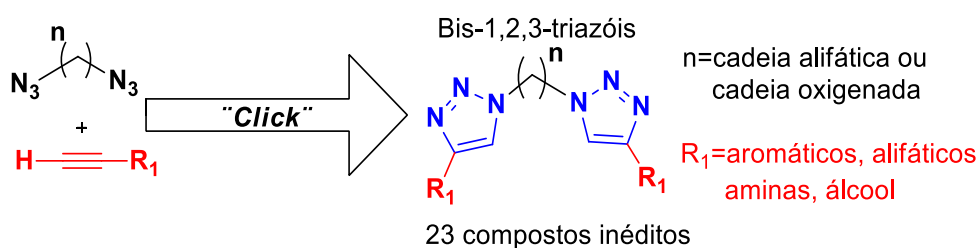


Figura 41. Apoptose celular induzida pelo compost **112j** nas linhagens tumorais MDA-MB 231 e TOV-21G (A e C) Controle; Células tratadas com o composto **112j** e tratadas com BrdU (B e D) . P2 significa as células em apoptose. O compost foi efetivo para induzir a morte celular nas duas linhagens: não foi efetivo para MDA-MB 231 (B) e mostrou 22,2% para TOV-21G (D).

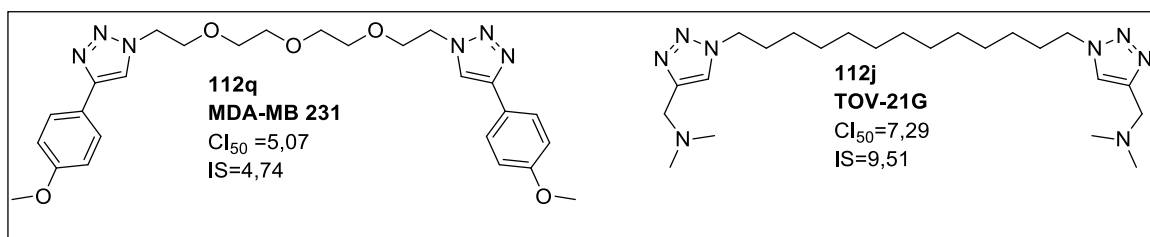
. O restante dos bis-triazóis sintetizados no trabalho, encontram-se em fase de testes de atividade biológica (antifúngica, antimalárica e antileishmania).

5 Conclusões e perspectivas

Como conclusão, pode-se afirmar que a síntese dos compostos bis-1,2,3-triazólicos planejados foi bem sucedida, obtendo-se **23** compostos inéditos com variação do tamanho do espaçador e substituintes no anel 1,2,3-triazólico. Todos os compostos foram obtidos por meio da reação do tipo química *click* clássica usando a geração de Cu^{I} *in situ* para preparação dos anéis triazólicos planejados.



Foram selecionados **18** compostos bis-1,2,3-triazólicos para avaliação da atividade biológica frente a linhagens tumorais humanas. Entre os melhores resultados, podemos destacar os compostos **112j** com ($\text{CIM}=5,07$, $\text{IS}=4,74$) para **MDA-MB 231**(adenocarcinoma de mama **ATCC HTB-26**) e **114q** com ($\text{CIM}=7,29$, $\text{IS}=9,51$) para **TOV-21g** (adenocarcinoma de ovário **ATCC CRL-11730**). Esses dois compostos apresentaram excelente atividade antitumoral, e ainda foram mais seletivos comparados ao controle utilizado (doxorubicina). Com o estudo do mecanismo de ação de atividade biológica dos compostos **112j** e **112q**, pode-se observar que o composto **112q** age por apoptose para ocasionar a destruição das células tumorais, não sendo possível realizar a mesma análise para o composto **112j**.



6 Parte Experimental

6.1 Materiais e Equipamentos

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, Universidade Federal de Minas Gerais). Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano (TMS) presente no clorofórmio deuterado (δH 7,27 e δC 77,16ppm), ou o metanol (δH 3,31 ppm e δC 49,00 ppm), ou DMSO (δH 2,50ppm e δC 39,52ppm). 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), qui (quinteto), dt (duplete triplo) e td (triplete duplo). As atribuições das substâncias no espectro foram determinadas a partir de dados espectrais e tabelas de acordo com a literatura consultada.^{95,96} As atribuições nos sinais de hidrogênio e carbono podem estar invertidas, devido ao fato que não foram realizados experimentos de dupla dimensão, para atribuir os sinais obtidos com precisão.

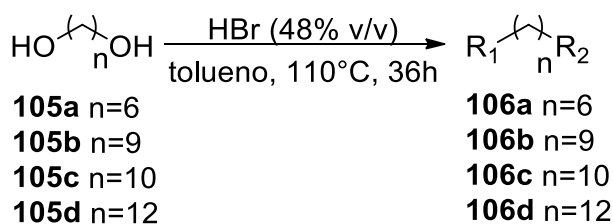
Os pontos de fusão foram determinados em aparelho Büchi (Departamento de Química, UFMG).

6.2 Sínteses

6.2.1 Síntese de 1,6-dibromo-hexano (106a), 1,9-dibromononano (106b), 1,10-dibromodecano (106c), 1,12-dibromododecano (106d).⁸⁴

95 Pavia, D.L., Lampman, G.M., Kriz, G.S., Vyvyan, J.R., Introdução à Espectroscopia, Cengage Learning, 2010.

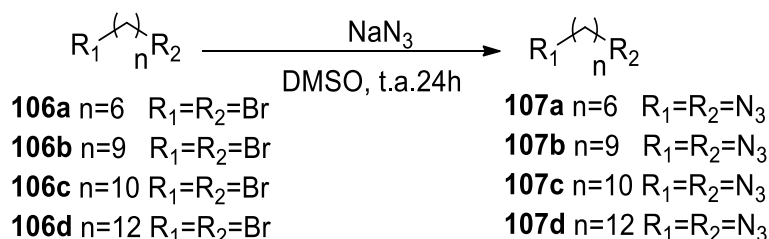
96 Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, T.C., Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos, 5a edição, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1994.



Em um balão de fundo redondo, contendo uma barra magnética, foram adicionados o diól comercial 1,6-hexanodiol (3,00 mmol, 1 eq.) **105a**, 1,9-nonadiol (3,00 mmol, 1 eq.) **105b**, 1,10-decanodiol (3,00 mmol, 1 eq.) **105c** e 1,12-dodecanodiol (3,00 mmol, 1 eq.) **105d** e HBr 48% v/v (4 eq.) em 40 mL de tolueno conectado a um aparato extrator de água denominado Dean-Stark. A reação foi mantida sob agitação magnética constante, aquecida até a temperatura de 110°C e mantida sob refluxo por 36 h.

O término da reação foi verificado por CCD (eluente: hexano/acetato-80/20 e revelador de iodo). O sistema foi resfriado até alcançar a temperatura ambiente e o solvente foi destilado a pressão reduzida, obtendo-se um óleo de coloração marrom como resíduo utilizado na próxima etapa de síntese, sem demais purificações.

6.2.2 Síntese de 1,6-bis-azido-hexano (**107a**), 1,9-bis-azidononano (**107b**), 1,10-bis-azidodecano (**107c**), 1,12-bis-azidododecano (**107d**).^{84,85}

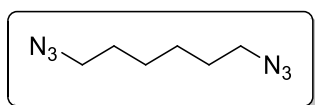


Inicialmente preparou-se uma solução estoque de concentração 0,5 mol.L⁻¹ de azida de sódio em DMSO. Manteve-se a mistura reagente sob agitação magnética em um balão de fundo redondo, a temperatura ambiente por 24 h.

Posteriormente, em um balão de fundo redondo contendo uma barra magnética, foram adicionados (2,2eq.) da solução estoque de azida de sódio C=0,5 mol.L⁻¹ preparada anteriormente e o haleto 1,6-dibromohexano (3 mmol, 1.0 eq.) **106a**, 1,9-dibromononano

(3,00 mmol, 1.0 eq.) **106b**, 1,10-dibromodecano (3,00 mmol, 1.0 eq.) **106c** ou 1,12-dibromododecano (3,00 mmol, 1.0 eq.) **106d**. A mistura reagente foi mantida sob agitação constante, a temperatura ambiente, por 24 horas. Após verificar o término da reação por CCD, foi adicionado ao balão de reação 30 mL de água e manteve-se a reação em agitação por 20 minutos adicionais. A mistura foi extraída com éter etílico (3x25mL) e a fase orgânica obtida foi lavada com água destilada (2x25mL). Secou-se as fases orgânicas obtidas com sulfato de sódio anidro e o solvente foi destilado a pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado via coluna cromatográfica em sílica (eluente: hexano/acetato de Etila 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 50/50). Eliminando-se o solvente a pressão reduzida foram obtidos os produtos 1,6-diazido-hexano (**107a**), 1,9-diazidononano (**107b**), 1,10-diazidodecano (**107c**) e 1,12-diazidododecano (**107d**).

1,6-Bis-azido-hexano (**107a**)



Fórmula Molecular: C₆H₁₂N₆

Massa Molar: 168,20 g mol⁻¹.

Aspecto: óleo amarelo claro.

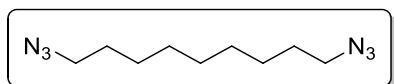
Rendimento: 70%

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2937-2862($\nu_{\text{assim, sim}}$ C-H alifático), 2085 (ν N₃).

RMN de ¹H:(400 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹H.

RMN de ¹³C: (100 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹³C.

1,9-Bis-azidononano (**107b**)



Fórmula Molecular: C₉H₁₈N₆

Massa Molar: 210,28 g mol⁻¹.

Aspecto: óleo amarelo claro.

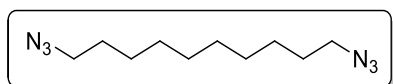
Rendimento: 85%

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2929-2857 ($\nu_{\text{assim,sim}}$ C-H alifático), 2086 (ν N_3).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

1,10-Bis-azidodecano (107c)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_6$

Massa Molar: 224,31 g mol^{-1} .

Aspecto: óleo amarelo claro.

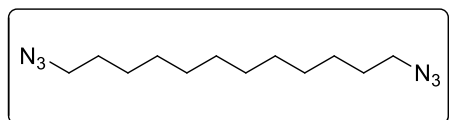
Rendimento: 80%

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2987-2855 ($\nu_{\text{assim,sim}}$ C-H alifático), 2087 (ν N_3).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C

1,12-Bis-azidododecano (107d)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_6$

Massa Molar: 252,36 g mol^{-1} .

Aspecto: óleo amarelo claro.

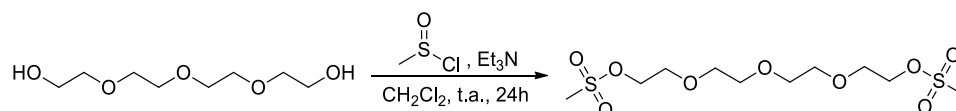
Rendimento: 78%

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2985-2854 ($\nu_{\text{assim,sim}}$ CH alifático), 2087 (ν N_3).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

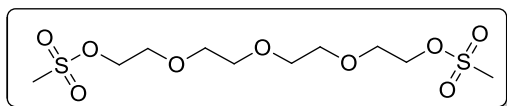
RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

6.2.3 Síntese de bis-metanossulfonato de tetraetilenoglicol (106e).⁸⁶



Em um balão de fundo redondo, contendo uma barra magnética, foram adicionados o tetraetilenoglicol **105e** (2 mmol, 350,07 mg) obtido comercialmente e o cloreto de mesila (6 mmol, 243,65mg) em DCM (10 mL). A mistura foi resfriada em banho de gelo, até a temperatura de 0°C. Após isso, a trietilamina (6 mmol, 607,14 mg) foi adicionada, gota a gota, mantendo-se o sistema em agitação constante até alcançar a temperatura ambiente. Deixou-se a mistura reagente em agitação constante por 24 h. Verificando-se o término da reação, o balão foi vertido em gelo picado e extraiu-se a fase orgânica com DCM (3x25mL). Secou-se a fase orgânica obtida com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e o solvente foi destilado à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado via coluna cromatográfica em sílica (eluente: acetato de etila/metanol-100/0,80/20,70/30,50/50,30/70,0/100) e obteve-se o produto como um óleo amarelo.

((Oxibis(etano-2,1-dil))bis(oxi))bis(etano-2,1-dil)dimetanossulfonato (**106e**)



Fórmula Molecular: C₁₀H₂₂O₉S₂.

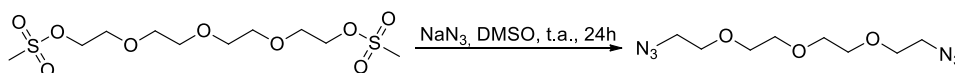
Massa Molar: 350,07 g mol⁻¹.

Aspecto: óleo amarelo claro.

Rendimento: 100%

RMN de ¹H: (200 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹H e ¹³C.

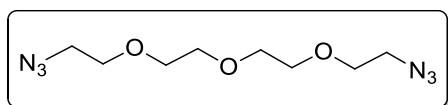
6.2.4 Síntese de bis-azida do tetraetilenoglicol (**107e**)⁸⁶



Inicialmente preparou-se uma solução estoque de concentração 0,5 mol/L de azida de sódio em DMSO. Manteve-se a mistura reacional em agitação magnética em um balão de fundo redondo, a temperatura ambiente por 24 horas.

Posteriormente, em um balão de fundo redondo contendo uma barra magnética, foram adicionados a solução estoque de azida de sódio $C=0,5 \text{ mol/L}$ (2,2eq.) preparada anteriormente e o produto mesilado (38e) (2,0 mmol, 1.0 eq.) do tetraetilenoglicol. A mistura reagente foi mantida sob agitação constante, em temperatura ambiente por 24 h, adicionaram-se 30 mL de água para finalizar a reação, mantendo-se em agitação por mais 20 minutos. A mistura foi extraída com éter etílico (3x25 mL) e as fase orgânica obtida foi lavada com água destilada (2x25 mL). Secou-se a fase orgânicas obtida com sulfato de sódio anidro e o solvente foi destilado a pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado via coluna cromatográfica em sílica (eluente: Hexano/Acetato de Etila 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 50/50). Eliminando-se o solvente a pressão reduzida obteve-se o produto **107e**, como um óleo amarelo.

1-Azido-2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etano (**107e**)



Fórmula Molecular: $C_8H_{16}N_6O_3$.

Massa Molar: $244,25 \text{ gmol}^{-1}$.

Aspecto: óleo amarelo claro.

Rendimento: 90 %.

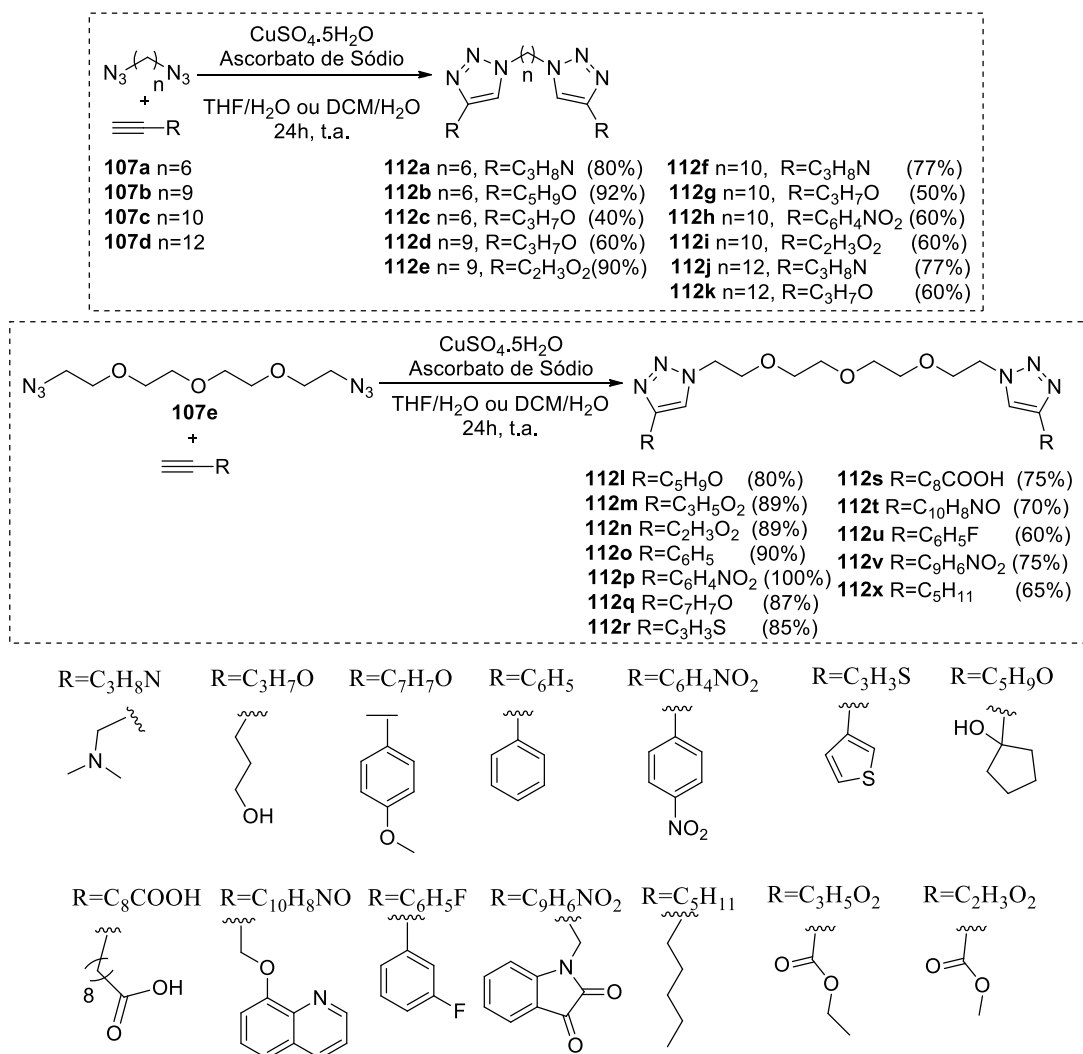
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2868 (ν_{sim} CH alifático), 1115 (ν C-O), 2093 (ν N_3).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

6.2.5 Síntese dos derivados bis-1,2,3-triazólicos (112a-112x)-

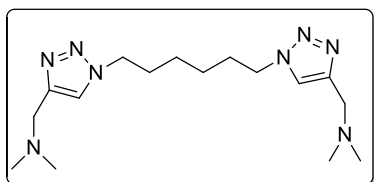
Procedimento Geral.⁸⁹



Em um balão de fundo redondo, contendo uma barra magnética, foram adicionados 0,41 mmol da azida (1,0 eq.), 0,85 mmol dos alcinos comerciais (2,07 eq.) e 2mL do solvente (THF ou DCM). Em seguida, adicionaram-se 23 mg (0,20mmol) de CuSO₄.5H₂O, 36 mg (0,40 mmol) de ascorbato de sódio em 2mL de água destilada. A mistura foi mantida sob agitação durante 24 h a temperatura ambiente, e o progresso da reação foi acompanhado por CCD. Após o fim da reação foi feita a extração com diclorometano, a fase orgânica foi recolhida e lavada com solução de EDTA 50% m/v e NH₄OH concentrado, na proporção de 1:1 para se retirar o cobre residual. Em seguida, a

fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado. O resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma mistura (eluente: Hexano/Acetato de Etila 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 50/50, 0/100) e (eluente: Acetato de Etila/ Metanol 95/5, 90/10) gerando os respectivos produtos planejados.

1,1'-(Hexano-1,6,diil)(bis(1H-1,2,3-triazol-4,1diil))bis(N,N-dimetilmetanoamino)
(112a)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_8$.

Massa Molar: $334,26 \text{ g mol}^{-1}$.

Aspecto: óleo pastoso amarelo

Rendimento: 80%

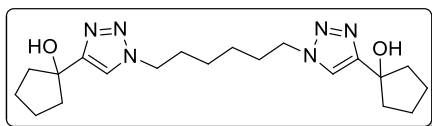
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2934-2856 ($\nu_{\text{ass, sim}}$ C-H alifático), 1329 (ν C-N), 1469 (ν C=C).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z =calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335,2671, encontrada 335,2663.

1,1-(((Oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(1H-1,2,3-triazol-4-diil)diciclopentanol (112b).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$.

Massa Molar: $388,51 \text{ g mol}^{-1}$.

Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: 123,2-124,00 °C

Rendimento: 92%.

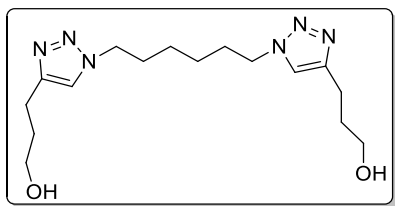
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2932-2869 ($\nu_{\text{ass, sim}}$ C-H alifático), 1732 (ν C=O), 1230 (ν C-O).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389,2664, encontrada 389,2667.

3,3'-(1,1-(Hexano-1,3-diil)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil)bis(propano-1-ol) (112c).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$.

Massa Molar: 336,43 g mol^{-1} .

Aspecto: óleo pastoso amarelo.

Rendimento: 40%.

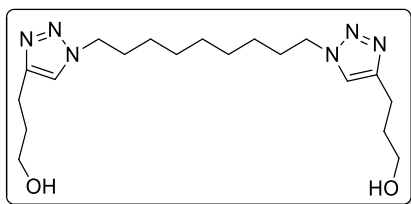
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2931-2855 ($\nu_{\text{ass, sim}}$ C-H alifático), 1055 (ν C-O), 3138 (ν O-H).

RMN de ^1H : (400 MHz, CD_3OD), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CD_3OD), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337,2351, encontrada 337,2349.

3,3'-(1,1-(Nonano-1,9-diil)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil)bis(propano-1-ol) (112d).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$.

Massa Molar: 378,51 g mol^{-1} .

Aspecto: sólido amarelo claro

Faixa de Fusão: 99,5-100,0°C

Rendimento: 60%.

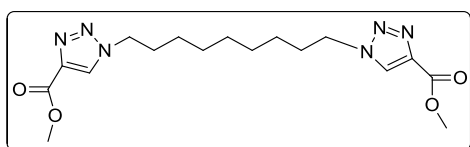
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2916-2846 ($\nu_{\text{ass, sim}}$ C-H alifático), 1059 (ν C-O), 3140 (ν O-H).

RMN de ^1H : (400 MHz, CD_3OD), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CD_3OD), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,2821, encontrada 379,2812.

Dimetil-1,1-(nonano-1,9-diil)bis(1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato) (112e).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4$.

Massa Molar: 378,43 g mol^{-1} .

Aspecto: sólido branco

Faixa de fusão: 155,8-156,7 $^{\circ}\text{C}$.

Rendimento: 90%

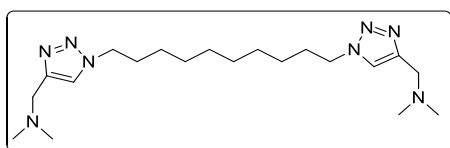
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2916-2848 ($\nu_{\text{ass, sim}}$ C-H alifático), 1716 (ν C=O), 1227 (ν C-O).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,2093, encontrada 379,2087.

1,1'-(Decano-1,10-diil)(bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil)bis(*N,N*-dimetilmetanoamino) (112f)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_8$

Massa Molar: 390,57 g mol^{-1} .

Aspecto: sólido amarelo claro

Faixa de Fusão: 85,3-86,2 $^{\circ}\text{C}$

Rendimento: 77%

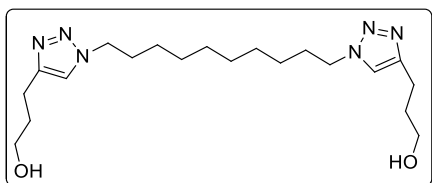
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2916-2846 ($\nu_{\text{ass, sim}}$ C-H alifático), 1329 (ν C-N), 1469 (ν C=C).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z =calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 391,3297, encontrada 391,3291.

3,3'-(1,1-(Decano-1,3-diil)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil)bis(propano-1-ol) (112g).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_2$.

Massa Molar: 392,54 g mol^{-1} .

Aspecto: sólido branco.

Faixa Fusão: 113,9-114,3°C

Rendimento: 50%

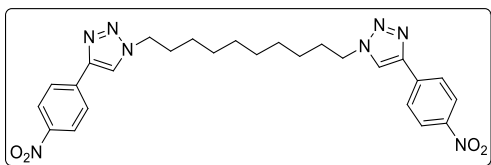
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2917-2846 ($\nu_{\text{ass, sim}}$ C-H alifático), 1053 (ν C-O), 3274 (ν O-H).

RMN de ^1H : (400 MHz, CD_3OD), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CD_3OD), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393,2977, encontrada 393,2974.

1,10-Bis(4-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)decano (112h).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_4$.

Massa Molar: 518,57 g mol^{-1} .

Aspecto: sólido amarelo.

Faixa de fusão: 148,9-149,5 °C.

Rendimento: 60%

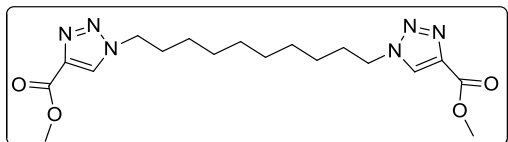
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2923-2851 ($\nu_{\text{ass, sim}}$ C-H alifático), 1337-1505 ($\nu_{\text{ass, sim}}$ NO_2), 1605 (ν C=C).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 519,2468, encontrada 519,2463.

Dimetil-1,1-(decano-1,10-diil)bis(1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (112i)).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$.

Massa Molar: 392,22 g mol^{-1} .

Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: 158,-159,1°C.

Rendimento: 60%

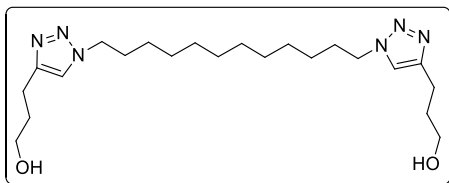
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2932-2869 ($\nu_{\text{ass-sim}}$ C-H alifático), 1732 (ν C=O), 1230 (ν C-O).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393,2250, encontrada 393,2245.

3,3'-(1,1-(Dodecano-1,12-diil)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil)bis(propano-1-ol) (112k).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_2$.

Massa Molar: 430,32 g mol^{-1} .

Aspecto: sólido branco.

Rendimento: 60%.

Faixa de Fusão: 114,0-115,0 °C

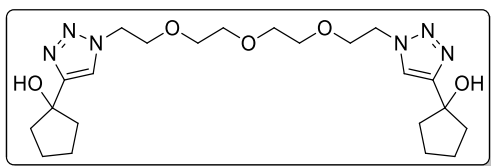
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2918-2846 ($\nu_{\text{ass,sim}}$ C-H alifático), 1056 (ν C-O), 3135 (ν O-H).

RMN de ^1H : (400 MHz, CD_3OD), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CD_3OD), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421,3290, encontrada 421,3279.

1,1-(Hexano-1,6-diil)bis(1H-1,2,3-triazol-1,4-diil))bis(ciclopenta-1-ol) (112l).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_5$.

Massa Molar: 466,28 g mol^{-1} .

Aspecto: óleo viscoso amarelo claro.

Rendimento: 80%

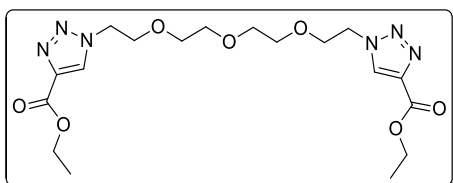
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2957-2872 ($\nu_{\text{ass, sim}}$ C-H alifático), 1102 (ν C-O), 3376 (ν O-H).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465,2885, encontrada 465,2885.

Dietil-1,1-(((oxibis(etano-2,1-diil))bos(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(1H-1,2,3-triazol-carboxilato) (112m).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_7$.

Massa Molar: 440,45 g mol^{-1} .

Aspecto: sólido amarelo.

Faixa de fusão: 96,8-97,1 $^{\circ}\text{C}$.

Rendimento: 89%

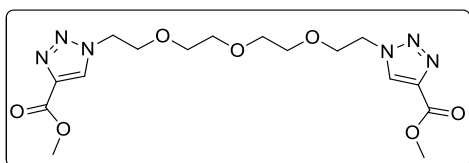
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2932-2869 ($\nu_{\text{ass, sim}}$ C-H alifático), 1732 (ν C=O), 1230 (ν C-O).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441,2019, encontrada 441,2087.

Dimetil-1,1-(((oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (112n).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_7$.

Massa Molar: 412,17 g mol^{-1} .

Aspecto: sólido amarelo.

Rendimento: 89%

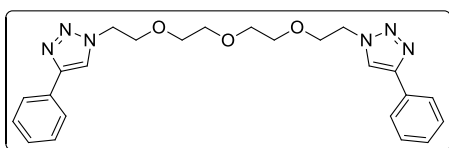
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2932-2869 ($\nu_{\text{ass-sim}}$ C-H alifático), 1732 (ν C=O), 1230 (ν C-O).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I- Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413,1784, encontrada 413,1778.

1,1-(((Oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(4-fenil-1H-1,2,3-triazol) (112o).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$.

Massa Molar: 448,52 g mol^{-1} .

Aspecto: sólido branco.

Rendimento: 90%.

Faixa Fusão: 93,6-93,8 $^{\circ}\text{C}$

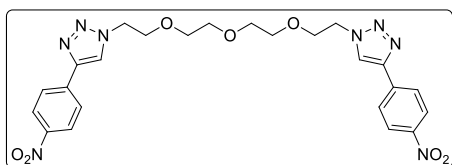
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2865-2885 ($\nu_{\text{ass-sim}}$ C-H alifático), 1109 (ν C-O), 1463 (ν C=C).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449,2301, encontrada 449,2298.

1,1-(((Oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(4-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol) (112p).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_7$.

Massa Molar: $538,51 \text{ gmol}^{-1}$.

Aspecto: sólido amarelo

Faixa de fusão: $76,3$ a $81,1^\circ\text{C}$.

Rendimento: 100%.

Faixa de Fusão: $123,6$ - $125,00^\circ\text{C}$

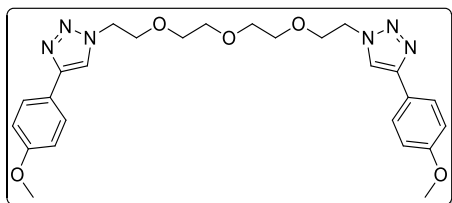
IV ($\bar{\nu}, \text{cm}^{-1}$): 2876 ($\nu_{\text{assim}}\text{C-H}$ alifático), 1510-1342 ($\nu_{\text{ass-sim}} \text{NO}_2$), 1605 ($\nu \text{C}=\text{C}$).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 539,2002, encontrada 539,1988.

1,1-(((Oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol) (112q).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$.

Massa Molar: $508,24 \text{ gmol}^{-1}$.

Aspecto: sólido branco.

Faixa de Fusão: $107,0$ - $108,3^\circ\text{C}$.

Rendimento:87%.

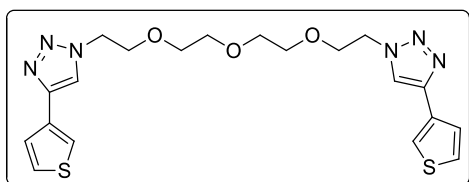
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2887 (ν_{ass} C-H alifático), 1110(ν C-O), 1498 (ν C=C).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 509,2512, encontrada 509,2500.

1,1-(((Oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol) (112r).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$.

Massa Molar: 460,57 g mol^{-1} .

Aspecto:sólido amarelo escuro.

Faixa de fusão:87,3-87,9 °C

Rendimento: 85%.

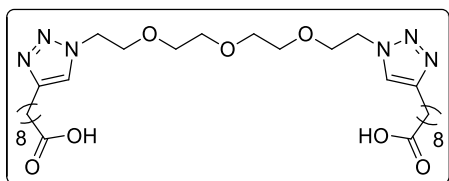
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2887-2865 ($\nu_{\text{ass, sim}}$ C-H alifático), 1455 (ν C=C).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

HRMS (H-ESI-MS) m/z = calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461,1429, encontrada 461,1429.

9,9'-(1,1'-(((oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))dinonanoico acido (112s)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_7$.

Massa Molar: 608,77 g mol^{-1} .

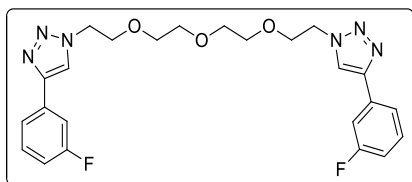
Aspecto: óleo amarelo

Rendimento: 80%

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I- Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

1,1'-(((Oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol) (112t).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$.

Massa Molar: $484,50 \text{ g mol}^{-1}$.

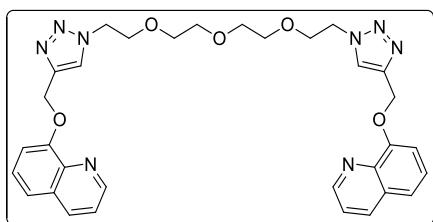
Aspecto: sólido branco

Rendimento: 60%

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I- Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

8,8'-(((1,1'-(((Oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(metileno))bis(oxi))diquinolina (112u).



Fórmula Molecular: $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_5$.

Massa Molar: $610,66 \text{ g mol}^{-1}$.

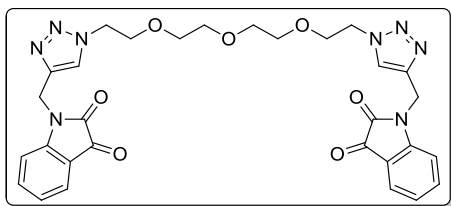
Aspecto: óleo amarelo

Rendimento: 70%

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3), Anexo I- Anexo I-Tabela de RMN de ^1H .

RMN de ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3), Anexo I-Tabela de RMN de ^{13}C .

1,1'-((1,1'-(((Oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(metileno))bis(indol-2,3-diona) (112v)



Fórmula Molecular: C₃₀H₃₀N₈O₇.

Massa Molar: 614,61 g mol⁻¹.

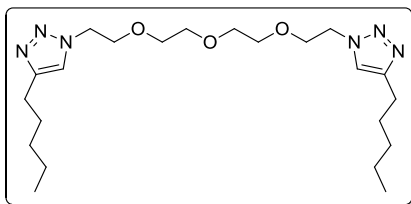
Aspecto: sólido laranja.

Rendimento: 75%

RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃), Anexo I- Anexo I-Tabela de RMN de ¹H.

RMN de ¹³C: (100 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹³C.

1,1'-(((Oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(4-pentil-1H-1,2,3-triazol) (112x)



Fórmula Molecular: C₂₂H₄₀N₆O₃.

Massa Molar: 436,59 g mol⁻¹.

Aspecto: óleo amarelo .

Rendimento: 65%

RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃), Anexo I- Anexo I-Tabela de RMN de ¹H

RMN de ¹³C: (100 MHz, CDCl₃), Anexo I-Tabela de RMN de ¹³C.

6.3 Testes de atividade biológica antitumoral

6.3.1 Solubilização dos compostos para testes com atividade biológica

Para realização dos testes biológicos, os compostos foram solubilizados de acordo com as especificações e informações fornecidas pelo colaborador químico. Para o preparo da solução estoque foi utilizado o solvente dimetilsulfóxido (DMSO) resultando numa concentração inicial de 10000 µg/mL. Essa solução é mantida em geladeira a aproximadamente 4°C. A doxorubicina, a droga antitumoral utilizada como controle positivo foi diluída em DMSO, resultando em uma concentração inicial de 5000 µg/mL. No dia da realização dos testes de citotoxicidade, foram feitas diluições utilizando RPMI, resultando nas seguintes concentrações a partir da solução estoque: 1000 µg/mL, 100 µg/mL, 10 µg/mL, 1 µg/mL e 0,1 µg/mL. No controle as concentrações foram de 500 µg/mL, 50 µg/mL, 5 µg/mL, 0,5 µg/mL e 0,05 µg/mL. O volume final da concentração de DMSO foi de 0,01%.

6.4 Ensaios Biológicos

6.4.1 Cultivo das linhagens celulares

As linhagens celulares humanas utilizadas para análise de toxicidade foram MDA-MB-231 (adenocarcinoma de mama ATCC HTB-26), TOV-21g (adenocarcinoma de ovário ATCC CRL-11730) e WI-26VA4 (fibroblasto pulmonar ATCC CCL-75). Essas linhagens fazem parte do banco de células animais do Serviço de Biologia Celular (SBC) da Fundação Ezequiel Dias (FUNED) em Belo Horizonte, que possui um laboratório com certificação ABNT NBR ISO9001/2008 e se destaca no suporte ao desenvolvimento de projetos de pesquisa que requerem o acesso às técnicas de cultivo de células e tecidos, consolidando-se como referência no cultivo de células animais.

As células foram cultivadas a partir de ampola crio preservada, as mesmas foram descongeladas a 37°C, seu conteúdo transferido para um tubo de 15mL com 10mL de meio RPMI 1640. As células foram centrifugadas a 1200rpm por cinco minutos, o

sobrenadante descartado e o sedimento ressuspensionado em meio RPMI 1640 suplementado com 10% de Soro Bovino Fetal (SBF) inativado pelo calor (meio completo). As células foram transferidas para garrafas plásticas de cultivo celular tratada para promover a adesão celular, T75 (75cm²) 15mL (Corning Costar Inc., EUA) e mantidas como monocamadas a 37°C em estufa (Thermo electron co. EUA) com uma atmosfera úmida de 5% de CO₂. O meio de cultura é substituído a cada 48 horas de incubação. Contaminações, morfologia celular e formação da monocamada foram observadas ao microscópio invertido em aumento de 100x (modelo Olympus, CKX 41). O congelamento dessas células foi realizado em ampolas de criopreservação com uma solução contendo meio RPMI completo com 5% de DMSO e estas são mantidas em nitrogênio líquido no banco de criopreservação (CryoPlus 7405 / Thermo Scientific, EUA). Após confluência de 80% a cultura na garrafa T75 as células foram repicadas ou utilizada nos ensaios de citotoxicidade.^{97,98}

6.4.2 Ensaios de Citotoxicidade

O teste de químio-sensibilidade mais utilizados atualmente na prática pré-clínica é o teste MTT, referente à sigla do reagente utilizado na avaliação final, ou seja, brometo 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol).⁹⁹ Este teste consiste na avaliação colorimétrica rápida do crescimento de linhagens celulares *in vitro*. O ensaio baseia-se na redução do sal tetrazolato pela enzima succinato desidrogenase presente na mitocôndria das células eucarióticas viáveis, formando um cristal insolúvel em água conhecido como

97 Patra, N.; De Umasankar.; Kang, J.; Kim, J. M.; Ahn, M. Y.; Lee, J.; Jung, J. H.; Chung, H. Y.; Moon, H. R.; Kim, H. S.; A novel epoxypropoxy flavonoid derivative and topoisomerase II inhibitor, MHY336, induces apoptosis in prostate cancer cells. *Eur. J. Pharm.*, **2011**, 658, 98–107.

98 Pereira, J. R. C.; Hilarío, F. F.; Lima, A. B.; Silveira, M. L. T.; Silva, M. L.; Alves, R. B.; de Freitas, R. P.; Varotti, F. P.; Viana, G. H. R.; Cytotoxicity evaluation of marine alkaloid analogues of viscosaline and theonelladin C. *Biom. Prev. Nut.*, **2012**, 2, 145–148.

99 Matsuzaki, W. S.; Rodrigues, F. C. M.; Malheiros, C. A.; Rahal, F. Uso de teste de químio-sensibilidade para escolha da quimioterapia adjuvante no câncer gástrico avançado. *Rev. Col. Bras. Cir.*, **2006**, 33, 4, 228-234.

cristal de formazan.^{100,101} Ao solubilizar o cristal com um solvente orgânico, adquire uma coloração violácea que é avaliada por espectrofotometria.

Após adquirir 80% de confluência as células foram tripsinizadas com 1,5mL de da enzima tripsina (1:250 Sigma), incubadas a 37°C por cinco minutos, ressuspensas em 10mL de meio completo e centrifugadas a 1200rpm por cinco minutos. O sobrenadante foi descartado e o sedimento ressuspensado com meio completo. As células foram distribuídas em microplacas de 96 poços a uma densidade de 4×10^5 células/100µL por poço e incubadas em estufa de CO₂ a 37°C por 24h para a adesão das mesmas à placa. Após esse período de adesão o meio foi retirado, adicionado 180 µL de meio RPMI suplementado com 1% de SFB e foram adicionados 20µL de composto diluído em meio RPMI contendo diferentes concentrações dos compostos testados a partir das diluições iniciais, os compostos foram adicionados em triplicata. As placas foram incubadas por mais 48 horas. No final do período de tratamento foram adicionados 100µL/poço de uma solução brometo 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol) ou (MTT) (Sigma), o sal tetrazólico, na concentração de 0,5mg/mL em RPMI 1640 sem fenol (Denizot e Lang, 1986). Após quatro horas de incubação a 37°C no escuro com o MTT, o sobrenadante foi aspirado e os cristais de formazan foram dissolvidos em 50µl por poço de DMSO e mantidos a 37°C durante 10 minutos. A absorbância por poço foi medida a um comprimento de onda de 550nm utilizando o Gen5 (Data Analysis Software -Bio-Tek). Os dados foram analisados a partir de três experimentos independentes. A dose letal mínima que inibe em 50% (IC₅₀) o crescimento das células na presença dos compostos testes foi determinada em comparação com células cultivadas sem a presença de compostos (considerada 100% de crescimento), o cálculos foram realizados a partir de curvas de concentração dose-resposta sigmoideal usando Software OriginPro versão 8.0 (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA).^{96,97}

100 Carmichael, J.; Degraff, W. G. Gazdar, A. F.; Minna, J. D.; Mitchell, J. B.; Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay: assessment of radiosensitivity. *Cancer Res.*, **1987**, 47, 943-946.

101 Park, J. G.; Kramer, J. G.; Steinberg, S. M.; Carmichael, J.; Collins, J. M.; Minna, J. M.; Gazdar, A. F. Chemosensitivity testing of human colorectal carcinoma cell lines using a tetrazolium-based colorimetric assay. *Cancer Res.*, **1987**, 47, 5875-5879.

6.4.3 Índice de Seletividade

O índice de seletividade tem por finalidade estabelecer a relação entre as células normais e as tumorais no que diz respeito ao direcionamento do composto. Assim, quando mais distante de 1 for a proporção, maior será a seletividade do composto para células tumorais. Isso significa uma ação menor do composto em células normais sugerindo uma proteção às mesmas, sendo essa uma característica positiva para antitumorais, visto a diminuição dos efeitos colaterais.¹⁰² O índice de seletividade é calculado de acordo com a fórmula abaixo.

$$IS = \frac{\text{IC}_{50} \text{ do composto em linhagem de células normais}}{\text{IC}_{50} \text{ do composto em linhagem de células tumorais.}}$$

102 Badisa, R. B.; Darling-reed, S. F.; Joseph, P.; Cooperwood, J. S.; Latinwo, L. M.; Goodman, C. B.; Selective Cytotoxic Activities of Two Novel Synthetic Drugs on Human Breast Carcinoma MCF-7 Cells. *Anticancer Res.*, **2009**, 29, 2993–2996.

7.0 Considerações Finais

Neste trabalho foram obtidos 35 compostos finais (**18**, **40-43**, **47-49**, **52**, **54**, **58**, **60**, **112a-112x**) dos quais discutiu-se em dois capítulos as estratégias sintéticas usadas para obtenção. No capítulo **I** foram sintetizados 12 compostos carbonilados (**18**, **40-43**, **47-49**, **52**, **54**, **58** e **60**) obtidos via reação de carbonilação em atmosfera de CO usando-se catalisadores de paládio. As reações foram feitas em duplicata, usando-se a metodologia de reação em glovebox e a metodologia desenvolvida no trabalho com o uso da pílula de CO com rendimentos entre (**Gb**=49-90%, **CO_{pil}**=51-86%) (**Figura 42**).

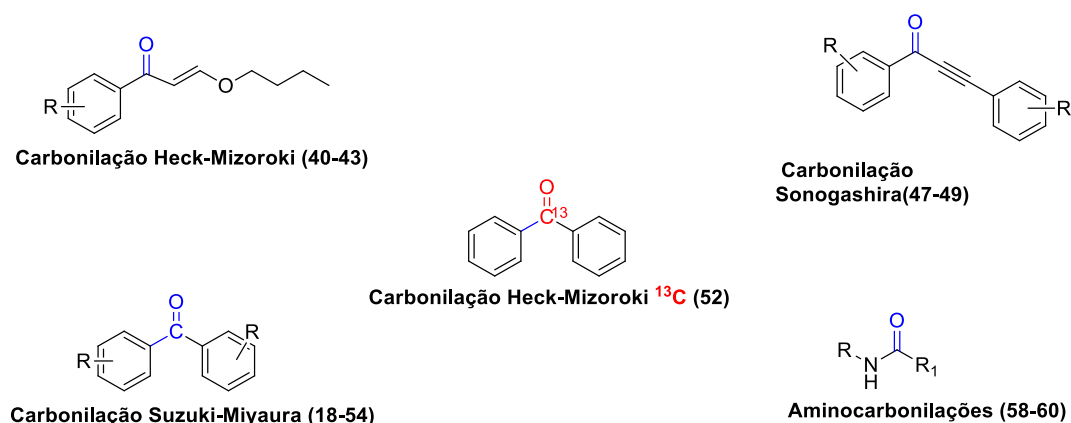


Figura 42: Estruturas gerais dos produtos de carbonilação obtidos no **Capítulo I** da Tese (**18**, **40-43**, **47-49**, **52**, **54**, **58**, **60**)

No capítulo **II** foram sintetizados 23 compostos bis-1,2,3-triazóis (**112a-112x**) obtidos via reação de cicloadição entre alcinos terminais (sintetizados e obtidos comercialmente) e azidas orgânicas (sintetizadas no trabalho) catalisada por cobre, conhecida como química “click”. Os rendimentos obtidos nessa etapa do trabalho ficaram entre (40-90%) para derivados da azida de cadeia alifática (**112a-112k**) e (60-100%) para derivados da azida de cadeia oxigenada (**112l-112x**) (**Figura 43**).



Figura 43. Estruturas gerais dos compostos bis-1,2,3-triazóis obtidos no **Capítulo II** da Tese (112a-112x).

Dos **23** compostos sintetizados no capítulo II, **18** (112a-112r) foram submetidos a testes de atividade biológica antitumoral com linhagens de células tumorais **MDA-MB-231** (adenocarcinoma de mama), **TOV-21g** (adenocarcinoma de ovário) e **WI-26VA4** (fibroblasto pulmonar **ATCC CCL-75**). Todos os compostos testados apresentaram atividade antitumoral, com destaque para o resultados de atividade biológica antitumoral do composto **112j** ($IC_{50}=7,29 \mu M$, $IS=9,51$) para a linhagem tumoral **MDA-MB-231** e **112q** ($IC_{50}=5,07 \mu M$, $IS= 4,74$) para a linhagem tumoral **WI-26VA4**, com o estudo do mecanismo de ação do qual mostrou a apoptose como mais provável para a eliminação das células tumorais.

ANEXOS

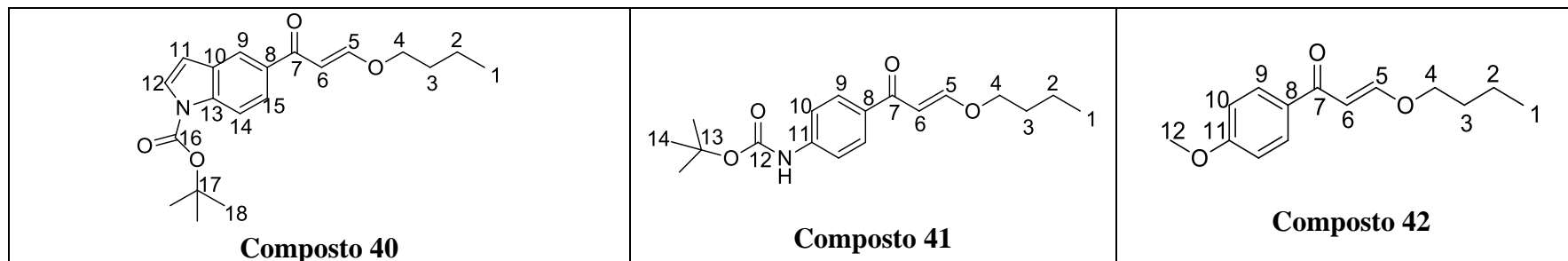
ANEXO I: Tabelas de RMN de ^1H e ^{13}C .

ANEXO II: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos obtidos.

ANEXO III: Espectros na região do IV dos compostos obtidos.

ANEXO IV: Produções oriundas deste trabalho até o momento.

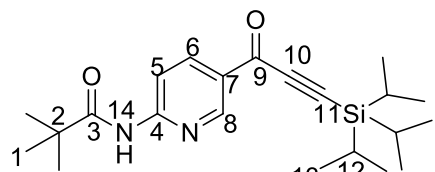
ANEXO I: Tabelas de RMN de ^1H e ^{13}C



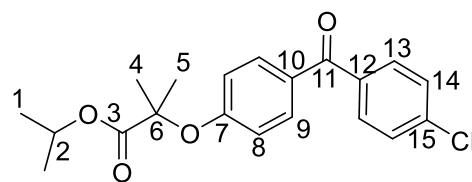
Nº	Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos	
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo
1	0,97	t	7,6	13,8	CH ₃	0,97	t	7,6	13,7	CH ₃	0,96	t	7,6	13,8	CH ₃
2	1,45	sext	7,6	19,0	CH ₂	1,45	sext	7,6	19,0	CH ₂	1,44	sext	7,6	19,0	CH ₂
3	1,70-1,77	m	-	31,2	CH ₂	1,73	qui	7,6	31,1	CH ₂	1,72	qui	7,6	31,2	CH ₂
4	4,00	t	7,6	71,9	CH ₂	3,99	t	7,6	72,0	CH ₂	3,97	t	7,6	72,0	CH ₂
5	7,79	d	12,0	164,0	CH	7,78	d	12,0	164,3	CH	7,75	d	12,0	163,0	CH
6	6,46	d	12,0	102,1	CH	6,38	d	12,0	101,6	CH	6,36	d	12,0	101,6	CH
7	-	-	-	190,4	C	-	-	-	189,4	C	-	-	-	189,1	C
8	-	-	-	133,7	C	-	-	-	133,1	C	-	-	-	131,6	C
9	8,15	d	1,6	124,4	CH	7,89	d	8,8	117,6	CH	7,90	d	8,8	130,2 ^a	CH
10	-	-	-	130,4	C	7,51	d	8,8	129,5	CH	6,92	d	8,8	113,7 ^a	CH
11	6,63	d	4,0	108,0	CH	-	-	-	142,7	C	-	-	-	163,8	C
12	7,63	d	4,0	127,2	CH	-	-	-	152,5	C	3,85	s	-	55,5	CH ₃
13	-	-	-	137,5	C	-	-	-	8,0	C	-	-	-	-	-
14	8,19	d	8,8	114,9	CH	1,52	s	-	28,3	CH ₃	-	-	-	-	-
15	7,90	dd	1,6 e 8,8	121,7	CH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	149,5	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	84,3	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	1,65-1,68	m	-	28,2	CH ₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^aPodem estar trocados.

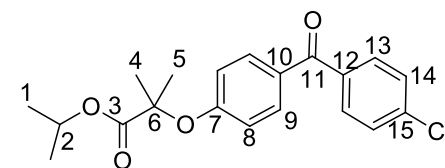
Composto 43						Composto 49					Composto 48				
Hidrogênios			Carbonos			Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos	
Nº	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo
1	0,95	t	7,6	13,8	CH ₃	1,32	s	-	31,0	CH ₃	2,41	s	-	21,9	CH ₃
2	1,43	sext	7,6	19,0	CH ₂	-	-	-	35,2	C	-	-	-	141,7	C
3	1,72	qui	7,6	31,2	CH ₂	-	-	-	155,3	C	7,23	d	8,0	129,8	CH
4	3,97	t	6,6	72,0	CH ₂	7,44	d	8,0	125,9	CH	7,57	d	8,0	129,6	CH
5	7,74	d	12,0	163,9	CH	7,62	d	8,0	133,2	CH	-	-	-	117,0	C
6	6,33	d	12,0	101,6	CH	-	-	-	116,3	C	-	-	-	93,8	C
7	-	-	-	189,2	C	-	-	-	86,6	C	-	-	-	86,2	C
8	-	-	-	117,4	C	-	-	-	95,7	C	-	-	-	174,6	C
9	7,83	d	8,8	129,8	CH	-	-	-	176,6	.C	-	-	-	127,7	C
10	6,83	d	8,8	132,1	CH	-	-	-	141,3	C	8,05	s	-	133,2	CH
11	-	-	-	159,3	C	8,34	d	7,6	129,9 ^a	CH	-	-	-	118,8	C
12	-	-	-	79,4	C	8,00	d	7,6	130,4 ^a	CH	-	-	-	145,1	C
13	1,63	s	-	25,4	CH ₃	-	-	-	126,0	C	5,09	s	NH ₂	-	-
14	-	-	-	173,4	C	-	-	-	169,9	C	-	-	-	-	-
15	5,07	sept	6,3	69,3	CH	1,52	s	-	69,8	CH ₂	-	-	-	-	-
16	1,18	d	6,3	21,6	CH ₃	-	-	-	146,7	C	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-	129,9	CH	-	-	-	-	-



Composto 47



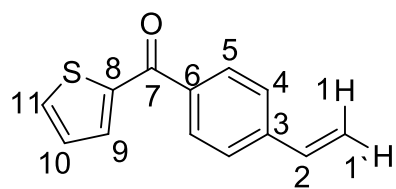
Composto 18



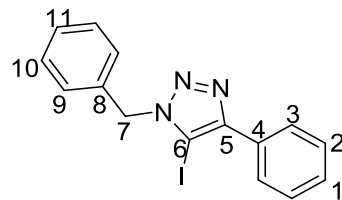
Composto 52*

Nº	Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos		
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	$J(\text{Hz})$	Tipo
1	1,30	s	-	27,4	CH ₃	1,18	d	6,0	21,6	CH ₃	1,19	d	6,0	21,6	-	CH ₃
2	-	-	-	40,1	C	5,07	hept	6,0	69,4	CH	5,07	hept	6,0	69,4	-	CH
3	-	-	-	174,8	C	-	-	-	173,2	C	-	-	-	173,1	-	C
4	-	-	-	155,4	CH	1,65	s	-	25,5	CH ₃	1,65	s	-	25,4	-	CH ₃
5	8,33-8,38	m	-	113,0	CH	-	-	-	79,5	CH ₃	-	-	-	79,5	-	CH ₃
6	8,33-8,38	m	-	139,2	CH	-	-	-	159,9	C	-	-	-	159,8	-	C
7	-	-	-	128,8	C	6,86	d	8,8	117,4 ^a	C	6,85	d	8,5	117,3 ^b	³ $J=4,0$	C
8	8,27-8,32	m	-	150,7	CH	7,72	d	8,8	128,6 ^a	CH	7,42	d	8,5	128,6 ^b	² $J=4,0$	CH
9	-	-	-	177,3	C	-	-	-	130,4	CH	-	-	-	130,5	¹ $J=60,0$	CH
10	-	-	-	102,4	C	-	-	-	194,3	CH	-	-	-	194,2	-	C
11	-	-	-	99,1	C	-	-	-	136,6	C	-	-	-	136,2	¹ $J=50,0$	C
12	1,07-1,18	m	-	18,6	CH	7,68	d	8,8	132,0	C	7,63-7,77	m	-	132,0	² $J=3,0$	CH
13	1,07-1,18	m	-	11,1	CH ₃	7,43	d	8,8	131,3	CH	7,63-7,77	m	-	131,2	³ $J=3,0$	CH
14	9,00	-	NH	-	-	-	-	-	138,4	CH	-	-	-	138,4	-	CH
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

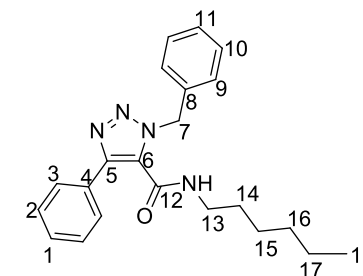
*Marcação isotópica no C11 (¹³C).



Composto 54



Composto 57

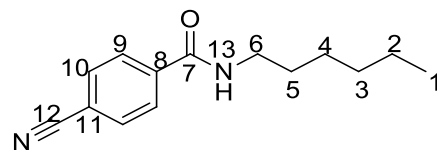


Composto 58

N°	Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos	
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo
1	5,41	d	11,2	116,6	CH ₂	7,29-7,43	m	-	128,6 ^a	CH	7,42-7,48	m	-	128,8 ^c	CH
1'	5,90	d	17,6	116,6	CH ₂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	6,79	dd	11,2 e 17,6	128,1	CH	7,29-7,43	m	-	128,7 ^a	CH	7,42-7,48	m	-	128,7 ^c	CH
3	-	-	-	137,4	C	7,93-7,98	m	-	129,0 ^a	CH	7,59-7,65	m	-	129,1 ^c	CH
4	7,53	d	8,0	126,3	CH	-	-	-	130,3	C	-	-	-	129,9	C
5	7,86	d	8,0	129,8	CH	-	-	-	150,3	C	-	-	-	146,2	C
6	-	-	-	141,6	C	-	-	-	134,4	C	-	-	-	135,4	C
7	-	-	-	187,7	C	5,68	s	-	54,5	CH ₂	7,87	s	-	53,4	CH ₂
8	-	-	-	143,8	C	-	-	-	130,3	C	-	-	-	129,9	C
9	7,72	dd	1,2 e 4,8	134,2	CH	7,44-7,49	m	-	128,6 ^b	CH	7,37-7,40	m	-	128,4 ^d	CH
10	7,17	dd	3,6 e 4,8	134,7	CH	7,29-7,43	m	-	127,9 ^b	CH	7,28-7,35	m	-	127,5 ^d	CH
11	7,66	dd	1,2 e 3,6	136,1	CH	7,29-7,43	m	-	127,5 ^b	CH	7,28-7,35	m	-	125,8 ^d	CH
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	158,8 ^d	C
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,22	qui	6,8	39,8	CH ₂
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,06-1,35	m	-	31,4	CH ₂
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,06-1,35	m	-	28,9	CH ₂

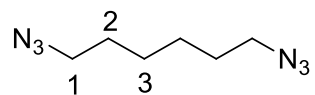
16											1,06-1,35	m	-	26,5	CH ₂
17											1,06-1,35	m	-	22,5	CH ₂
18											0,86	t	6,8	14,1	CH ₃

^aPodem estar trocados. ^bPodem estar trocados. ^cPodem estar trocados. ^dPodem estar trocados.

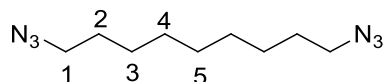


Composto 60

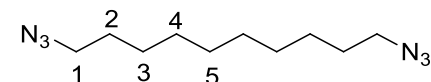
N°	Hidrogênios			Carbonos	
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo
1	0,87	t	7,0	14,1	CH ₃
2	1,26-1,37	m	-	22,6	CH ₂
3	1,26-1,37	m	-	26,7	CH ₂
4	1,26-1,37	-	-	29,5	CH ₂
5	1,26-1,37	-	-	31,5	CH ₂
6	3,42	qt	7,0	40,5	CH ₂
7	-	-	-	165,8	C
8	-	-	-	138,9	C
9	7,87	d	8,2	127,8	CH
10	7,69	d	8,2	132,4	CH
11	-	-	-	114,9	C
12	-	-	-	118,1	
13	6,58	s	NH		



Composto 107a

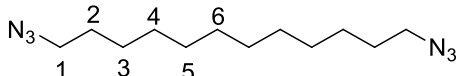
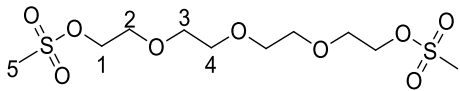
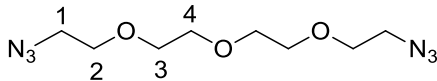


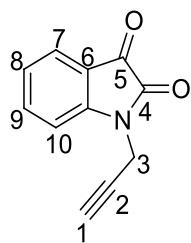
Composto 107b



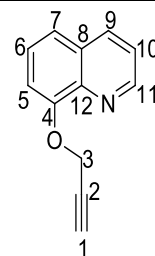
Composto 107c

N°	Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos	
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo
1	3,28	t	6,8	51,4	CH ₂	3,25	t	6,8	51,5	CH ₂	3,25	t	6,8	51,5	CH ₂
2	1,60	t	6,8	28,8	CH ₂	1,59	qui	6,8 6,8	29,4	CH ₂	1,59	qui	6,8 6,8	29,4	CH ₂
3	1,45-1,55	m	-	26,3	CH ₂	1,29-1,40	m	-	29,1	CH ₂	1,25-1,44	m	-	29,2	CH ₂
4	-	-	-	-	-	1,29-1,40	m	-	28,9	CH ₂	-	-	-	28,9	CH ₂
5	-	-	-	-	-	1,29-1,40	m	-	26,7	CH ₂	-	-	-	26,8	CH ₂

 <p style="text-align: center;">Composto 107d</p>						 <p style="text-align: center;">Composto 106e</p>						 <p style="text-align: center;">Composto 107e</p>					
Hidrogênios			Carbonos			Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos			
Nº	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo		
1	3,25	t	6,8	51,6	CH ₂	4,30-4,37	m	-	-	CH ₂	3,39	t	6,8	50,6	CH ₂		
2	1,60	qui	6,8 6,8	29,5	CH ₂	4,70-4,76	m	-	-	CH ₂	3,62-3,72	m	-	69,9	CH ₂		
3	1,24-1,41	m	-	29,2	CH ₂	3,58-3,66	m	-	-	CH ₂	3,62-3,72	m	-	70,5	CH ₂		
4	-	-	-	28,9	CH ₂	3,58-3,66	m	-	-		3,62-3,72	m	-	70,5	CH ₂		
5	-	-	-	26,8	CH ₂	3,04	s	-	-	CH ₃	-	-	-	-	-		

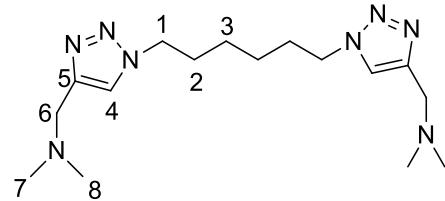


Composto 109

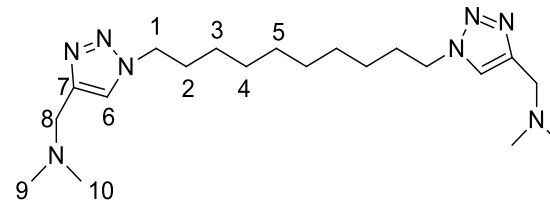


Composto 111

N°	Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos	
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo
1	2,31	t	2,4	28,6	CH ₂	1,68	t	2,4	76,2	CH
2	-	-	-	73,5	CH ₂	-	-	-	78,4	C
3	4,53	d	2,4	75,8	CH ₂	4,18	d	2,4	56,6	CH ₂
4	-	-	-	157,3	CH ₂	-	-	-	153,1	C
5	-	-	-	182,6	CH ₂	6,40-6,44	m	-	110,2	CH
6	-	-	-	149,7	CH	6,55-6,65	m	-	126,6	CH
7	7,61-7,68	m	-	138,6	C	6,55-6,65	m	-	120,7	CH
8	7,10-7,20	m	-	124,3	C	-	-	-	129,6	C
9	7,10-7,20	m	-	11,2	CH ₃	7,28	dd	8,3 e 1,7	136,2	CH
10	7,61-7,68	m	-	125,6	-	6,55-6,65	m	-	121,8	CH
11	-	-	-	117,8	-	8,09	dd	4,2 e 1,7	149,4	CH
12	-	-	-	-	-	-	-	-	140,2	C



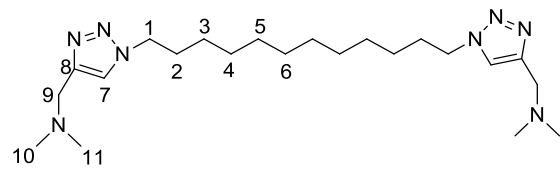
Composto 112a



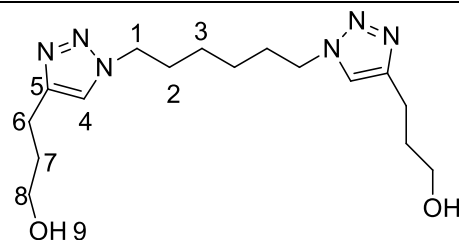
Composto 112f

N°	Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos	
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo
1	4,34	t	6,8	50,3	CH ₂	4,32	t	6,8	50,4	CH ₂
2	1,87-1,93	m	-	30,1	CH ₂	1,84-1,90	m	-	30,3	CH ₂
3	1,32-1,36	m	-	25,9	CH ₂	1,22-1,29	m	-	29,2 ^a	CH ₂
4	7,69	s	-	123,5	CH	1,22-1,29	m	-	28,9 ^a	CH ₂
5	-	-	-	143,4	C	1,22-1,29	m	-	26,5 ^a	CH ₂
6	3,77	s	-	54,1	CH ₂	7,62	s	-	123,1	CH
7	2,40	s	-	44,6	CH ₃	-	-	-	143,7	C
8	2,40	s	-	44,6	CH ₃	3,72	s	-	-	-
9	-	-	-	-	-	2,35	s	-	-	-
10	-	-	-	-	-	2,35	s	-	-	-

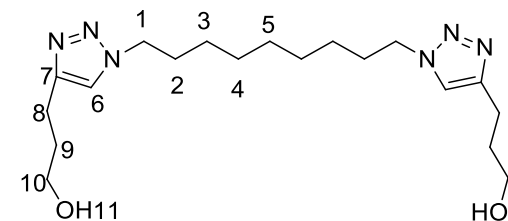
^aPodem estar trocados.



Composto 112j



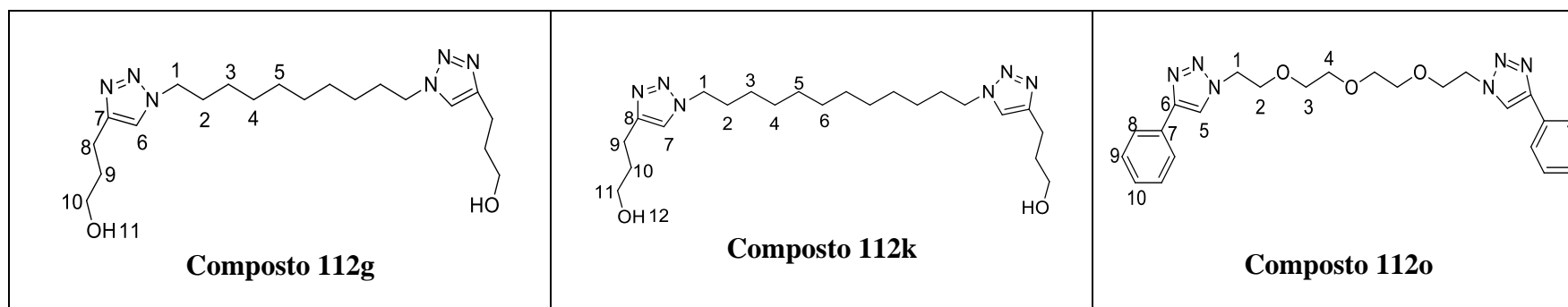
Composto 112c



Composto 112d

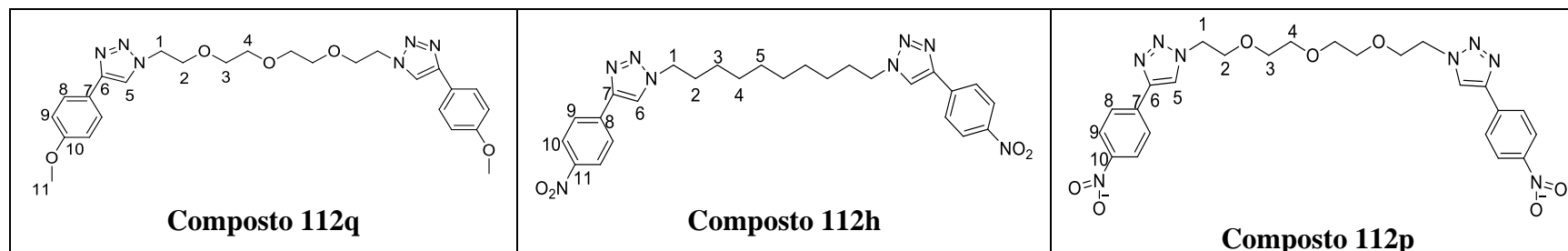
Nº	Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos	
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo
1	4,32	t	6,8	50,5	CH ₂	4,35	t	6,8	51,0	CH ₂	4,35	t	6,8	51,2	CH ₂
2	1,84-1,92	m	-	30,3	CH ₂	1,85-1,92	m	-	31,0	CH ₂	1,82	qui	6,8	31,2	CH ₂
3	1,20-1,30	m	-	29,4 ^a	CH ₂	1,31-1,36	m	-	26,8	CH ₂	1,26-1,35	m	-	30,2 ^b	CH ₂
4	1,20-1,30	m	-	29,4 ^a	CH ₂	7,74	s	-	123,2	CH	1,26-1,35	m	-	29,8 ^b	CH ₂
5	1,20-1,30	m	-	29,0 ^a	CH ₂	-	-	-	156,4	C	1,26-1,35	m	-	27,3 ^b	CH ₂
6	1,20-1,30	m	-	26,5	CH ₂	2,76	t	6,8	33,3	CH ₂	7,73	s	-	123,2	CH
7	7,64	s	-	123,2	CH	1,85-1,92	m	-	22,7	CH ₂	-	-	-	148,7	C
8	-	-	-	143,5	C	3,59	t	6,8	62,0	CH ₂	2,76	t	6,8	22,7	CH ₂
9	3,74	s	-	54,1	CH ₃	-	-	-	-	-	1,82	qui	6,8	33,3	CH ₂
10	2,37	s	-	54,1	CH ₃	-	-	-	-	-	3,59	t	6,8	62,0	CH ₂
11	2,37	s	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^aPodem estar trocados. ^bPodem estar trocados.



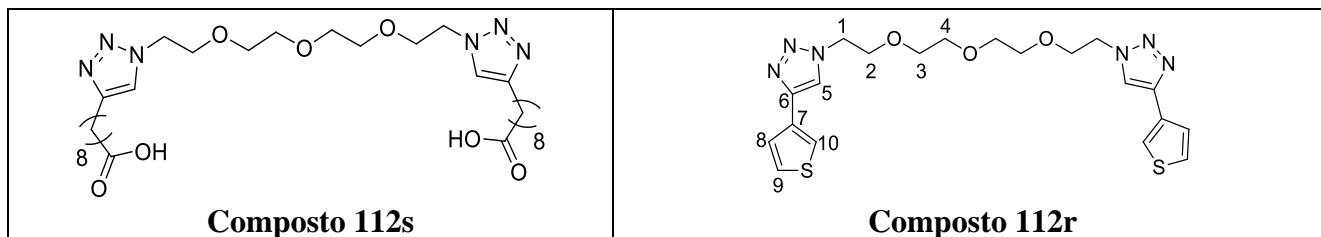
Nº	Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos	
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo
1	4,35	t	6,8	51,2	CH ₂	4,35	t	6,8	51,2	CH ₂	4,51	t	6,8	50,4	CH ₂
2	1,84-1,92	m	-	31,2	CH ₂	1,88	qui	6,8	31,2	CH ₂	3,82	t	6,8	69,5	CH ₂
3	1,25-1,33	m	-	30,3 ^a	CH ₂	1,25-1,35	m	-	30,5 ^b	CH ₂	3,51-3,57	m	-	70,5 ^c	CH ₂
4	1,25-1,33	m	-	29,9 ^a	CH ₂	1,25-1,35	m	-	30,5 ^b	CH ₂	3,51-3,57	m	-	70,6 ^c	CH ₂
5	1,23-1,33	m	-	27,4 ^a	CH ₂	1,25-1,35	m	-	30,0 ^b	CH ₂	7,92	s	-	121,2	CH
6	7,74	s	-	123,2	CH	1,25-1,35	m	-	27,4 ^b	CH ₂	-	-	-	147,6	C
7	-	-	-	148,7	C	7,73	s	-	123,2	CH	-	-	-	130,7	C
8	2,76	t	6,8	33,3	CH ₂	-	-	-	156,5	C	7,82	d	6,8	129,0	CH
9	1,84-1,92	m	-	22,7	CH ₂	2,77	t	6,8	33,3	CH ₂	7,41	t	6,8	128,2	CH
10	3,59	t	6,8	62,0	CH ₂	1,88	qui	6,8	22,7	CH ₂	7,32	t	6,8	125,8	CH
11	-	-	-	-	-	3,59	t	6,8	62,0	CH ₂	-	-	-	-	-

^aPodem estar trocados. ^bPodem estar trocados. ^cPodem estar trocados.



Nº	Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos	
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo
1	4,50	t	5,0	50,4	CH ₂	4,43	t	6,8	50,8	CH ₂	4,58	t	5,0	50,6	CH ₂
2	3,78-3,87	m	-	65,9	CH ₂	1,97	t	6,8	30,4	CH ₂	3,90	t	5,0	69,3	CH ₂
3	3,51-3,60	m	-	70,5 ^a	CH ₂	1,27-1,39	m	-	29,3 ^b	CH ₂	3,26-3,62	m	-	70,5 ^c	CH ₂
4	3,51-3,87	m	-	70,6 ^a	CH ₂	1,27-1,39	m	-	29,0 ^b	CH ₂	3,26-3,62	m	-	70,6 ^c	CH ₂
5	7,83	s	-	120,3	CH ₂	1,27-1,39	m	-	26,5 ^b	CH ₂	8,08	s	-	122,6	CH
6	-	-	-	147,6	C	7,92	s	-	121,1	CH	-	-	-	145,6	C
7	-	-	-	127,1	CH	-	-	-	145,1	C	-	-	-	137,1	C
8	7,74	d	8	123,5	CH	-	-	-	137,1	C	7,98	d	8,8	124,4	CH
9	6,94	d	8	114,4	CH	8,01	d	8,8	124,4	CH	8,26	d	8,8	126,2	CH
10	-	-	-	159,7	C	8,28	d	8,8	126,2	CH	-	-	-	147,4	C
11	3,78-3,87	m	-	55,5	CH ₃	-	-	-	147,4	C	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

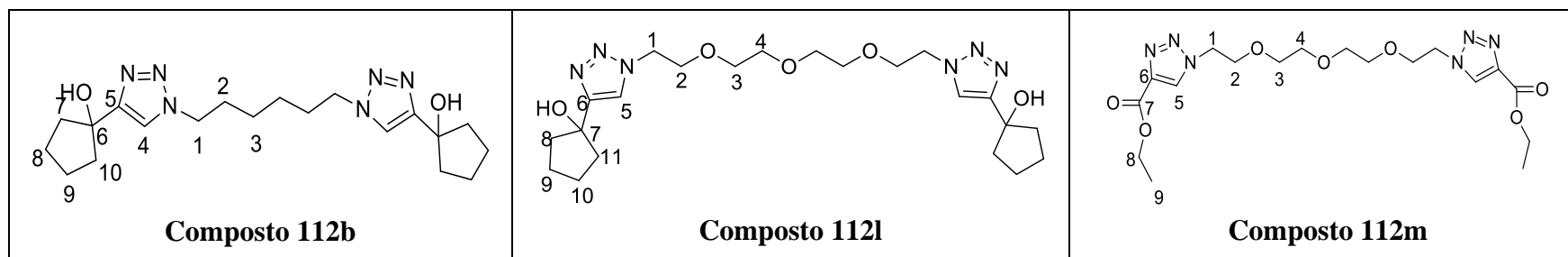
^aPodem estar trocados. ^bPodem estar trocados. ^cPodem estar trocados.



Nº	Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos	
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo
1	4,50	t	5,0	50,3	CH ₂	4,51	t	5,0	50,4	CH ₂
2	3,85	t	5,0	70,7 ^a	CH ₂	3,84	t	5,0	69,5	CH ₂
3	3,53-3,61	m	-	70,6 ^a	CH ₂	3,52-3,57	m	-	70,5 ^b	CH ₂
4	3,53-3,61	m	-	69,7	CH ₂	3,52-3,57	m	-	70,7 ^b	CH ₂
5	7,43	s	-	122,0	CH ₂	7,81	s	-	120,9	CH ₂
6	-	-	-	148,3	CH	-	-	-	144,0	C
7	2,70	t	7,6	24,8	CH	-	-	-	132,2	C
8	1,59-1,68	m	-	29,0	CH	7,37	dd	5,2 e 1,2	126,0	CH
9	1,28-1,37	m	-	29,1	CH	7,45	dd	5,2 e 3,2	121,0	CH
10	1,28-1,37	m	-	29,1	C	7,66	dd	3,2 e 1,2	126,4	CH
11	1,28-1,37	m	-	29,1	C	--	-	-	-	-
12	1,28-1,37	m	-	29,5	CH	-	-	-	-	-
13	1,59-1,68	m	-	25,6	CH	-	s	-	-	-
14	2,34	t	7,3	34,2	CH ₃	-	s	-	-	-

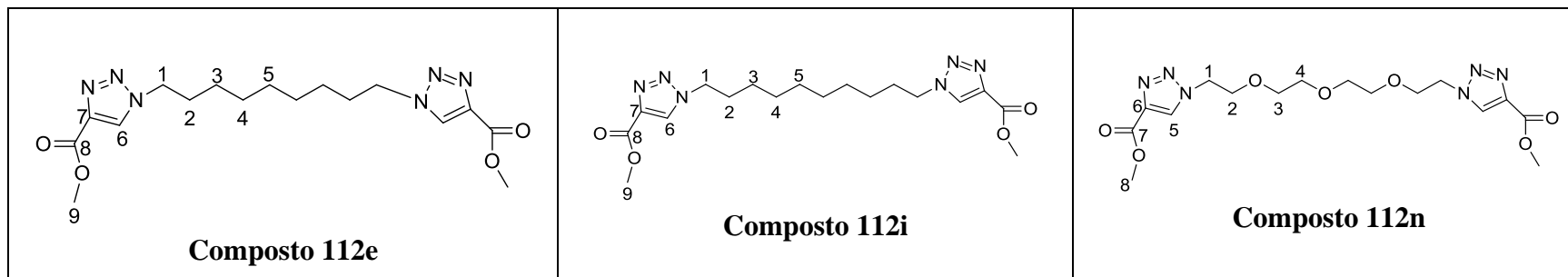
15	-	-	-	178,6						
-----------	---	---	---	-------	--	--	--	--	--	--

^aPodem estar trocados. ^bPodem estar trocados.



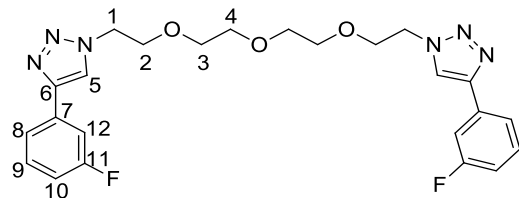
N°	Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos	
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo
1	4,28	t	6,8	49,9	CH ₂	4,50	t	5,0	50,3	CH ₂	4,59	t	5,0	50,5	CH ₂
2	1,76-2,13	m	-	30,0	CH ₂	3,85	t	5,0	69,5	CH ₂	3,87	t	5,0	69,0	CH ₂
3	1,26-1,53	m	-	25,7	CH ₂	3,49-3,54	m	-	70,5 ^a	CH ₂	3,52-3,58	m	-	70,5 ^b	CH ₂
4	7,44	s	-	119,9	CH ₂	3,55-3,60	m	-	70,7 ^a	CH ₂	3,59-3,63	m	-	70,5 ^b	CH ₂
5	-	-	-	154,5	C	7,66	s	-	121,4	CH	8,30	s	-	128,9	CH
6	-	-	-	79,0	C	-	-	-	154,3	C	-	-	-	140,3	C
7	1,76-2,13	m	-	41,3	CH ₂	-	-	-	78,9	C	-	-	-	161,0	C
8	1,76-2,13	m	-	23,7	CH ₂	1,72-2,14	m	-	41,3	CH ₂	4,39	qui	7,2	61,3	CH ₂
9	1,76-2,13	m	-	23,7	CH ₂	1,72-2,14	m	-	23,7	CH ₂	1,38	t	7,2	14,4	CH ₃
10	1,76-2,13	m	-	41,3	CH ₂	1,72-2,14	m	-	23,7	CH ₂	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	41,3	CH ₂	-	-	-	-	-

^aPodem estar trocados. ^bPodem estar trocados.

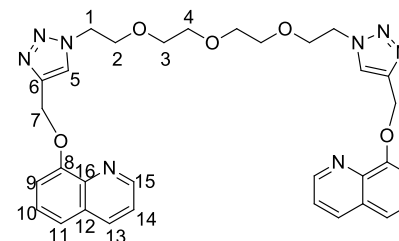


Nº	Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos	
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo
1	4,41	t	6,8	50,9	CH ₂	4,41	t	6,8	50,9	CH ₂	4,60	t	5,0	50,6	CH ₂
2	1,89-1,96	m	-	30,1	CH ₂	1,88-1,96	m	-	30,2	CH ₂	3,88	t	5,0	69,0	CH ₂
3	1,26-1,34	m	-	29,1 ^a	CH ₂	1,24-1,33	m	-	29,2 ^b	CH ₂	3,52-3,59	m	-	70,4 ^c	CH ₂
4	1,26-1,34	m	-	28,7 ^a	CH ₂	1,24-1,33	m	-	28,9 ^b	CH ₂	3,60-3,63	m	-	70,5 ^c	CH ₂
5	1,26-1,34	m	-	26,3 ^a	CH ₂	1,24-1,33	s	-	26,4 ^b	CH ₂	8,33	s	-	129,0	CH
6	8,15	s	-	127,5	CH	8,12	-	-	127,4	CH	-	-	-	140,0	C
7	-	-	-	140,2	C	-	-	-	140,1	C	-	-	-	161,4	C
8	-	-	-	161,4	C	3,96	s	-	161,4	C	3,92	s	-	52,2	CH ₂
9	3,96	s	-	52,3	CH ₃	-	-	-	52,3	CH ₃	-	-	-	-	-

^aPodem estar trocados. ^bPodem estar trocados. ^cPodem estar trocados.



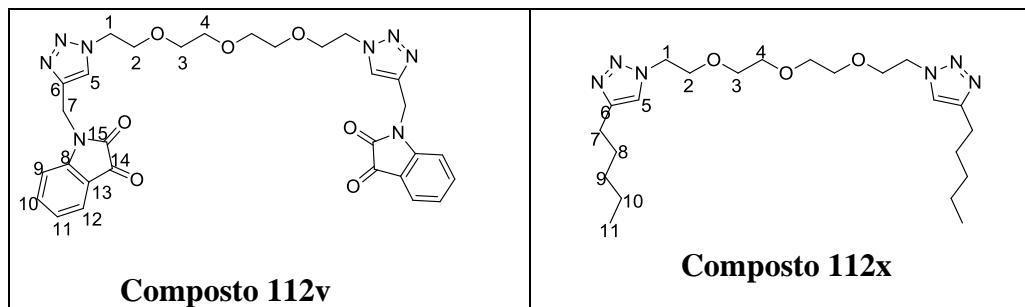
Composto 112t



Composto 112u

Nº	Hidrogênios			Carbonos			Hidrogênios			Carbonos		
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	
1	4,51	t	4,6	50,4	CH ₂	-	4,39-4,48	m	-	50,1	CH ₂	
2	3,83	t	4,6	69,3	CH ₂	-	3,70-3,80	m	-	70,3 ^b	CH ₂	
3	3,51-3,64	m	-	70,4 ^a	CH ₂	-	3,35-3,51	m	-	70,2 ^b	CH ₂	
4	3,51-3,64	m	-	70,5 ^a	CH ₂	-	-	-	-	69,1	CH ₂	
5	7,96	s	-	121,5	CH	-	8,88	s	-	129,3	CH ₂	
6	-	-	-	144,3	C	-	-	-	-	143,6	CH	
7	-	-	-	130,4	C	³ $J=10$	5,47-5,53	m	-	62,6	C	
8	7,48-7,60	m	-	121,3	CH	⁴ $J=2,8$	-	-	-	153,7	C	
9	7,29-7,39	m	-	132,9	CH	³ $J=10$	8,03-8,12	m	-	109,8	CH ₃	
10	7,48-7,60	m	-	112,5	CH	² $J=22,6$	7,28-7,44	m	-	126,6	-	
11	-	-	-	163,1	C	¹ $J=244$	-	-	-	120,0	-	
12	6,98	t	8,2	114,8	CH	² $J=21,1$	-	-	-	124,4		
13							7,28-7,44	m	-	135,8		
14							7,84-7,92	m	-	121,5		
15							8,00-8,12	m	-	149,1		
16									-	140,0		

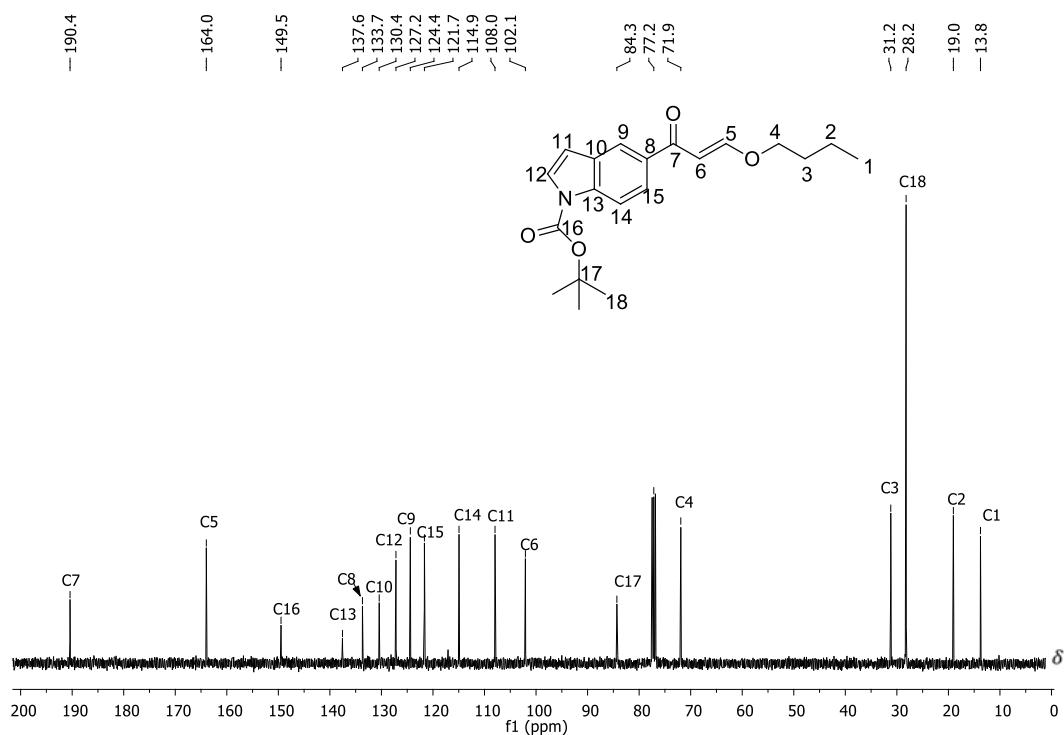
^aPodem estar trocados. ^bPodem estar trocados.



N°	Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos	
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	Tipo
1	4,50-4,71	m	-	50,6	CH ₂	4,44-4,46	m	-	50,0	CH ₂
2	3,81-3,87	m	-	70,6	CH ₂	3,75-3,83	m	-	70,4 ^c	CH ₂
3	3,52-3,57	m	-	70,5 ^a	CH ₂	3,47-3,55	m	-	70,4 ^c	CH ₂
4	3,45-3,51	m	-	69,2 ^a	CH ₂	3,47-3,55	m	-	69,5 ^c	CH ₂
5	7,95	s	-	121,2	CH ₂	7,39	s	-	121,7	CH
6	-	-	-	128,3	CH	-	-	-	148,1	C
7	5,01	s	-	35,5	C	2,62	t	6,8	31,4	CH ₂
8	-	-	-	117,6	C	1,54-1,65	m	-	29,1	CH ₂
9	7,53-7,60	m	-	125,3 ^b	CH ₃	1,23-1,32	m	-	25,5 ^d	CH ₂
10	7,07-7,12	m	-	124,0 ^b	-	1,23-1,32	m	-	25,3 ^d	CH ₂
11	7,28-7,34	m	-	111,7	-	0,79-0,86	m	-	13,9	CH ₂
12	7,53-7,60	m	-	138,7						
13	-	-	-	150,4	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	183,3	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	158,0	-	-	-	-	-	-

^aPodem estar trocados. ^bPodem estar trocados. ^cPodem estar trocados. ^dPodem estar trocados.

ANEXO II: Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C .



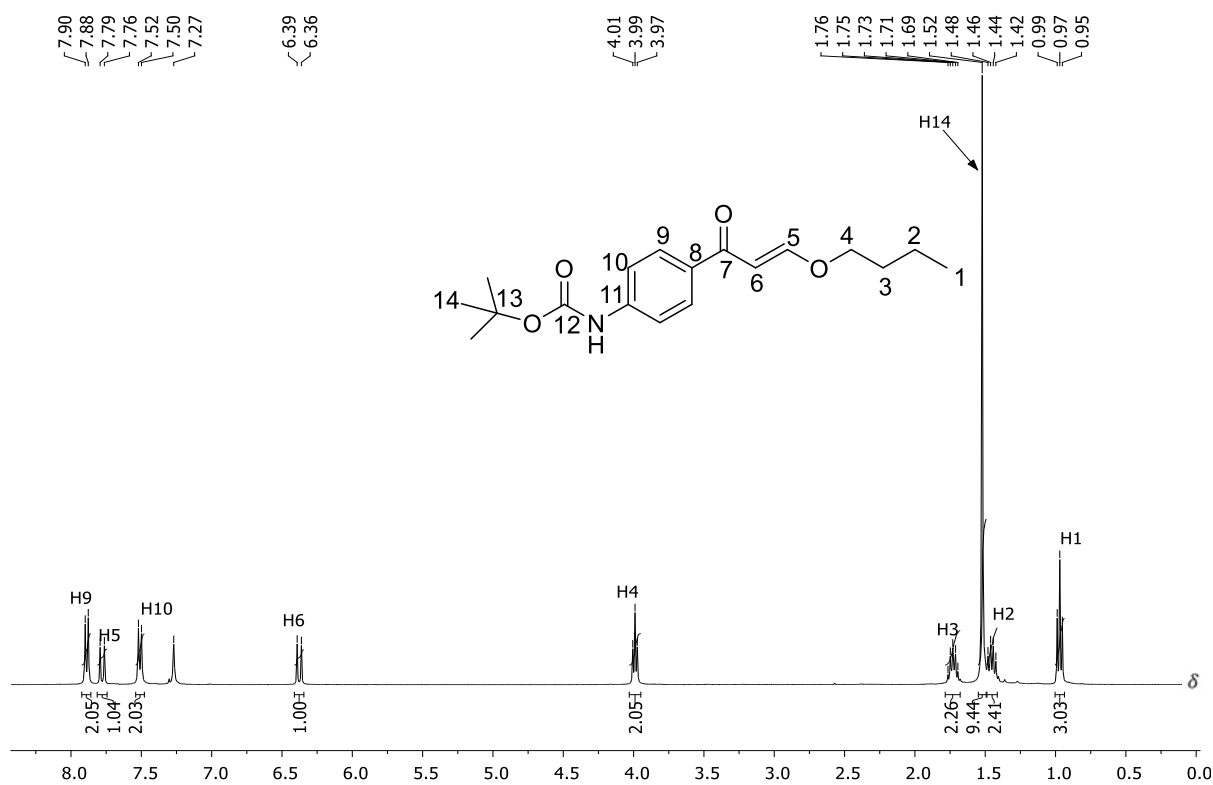


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H do composto **41** (400 MHz, CDCl_3).

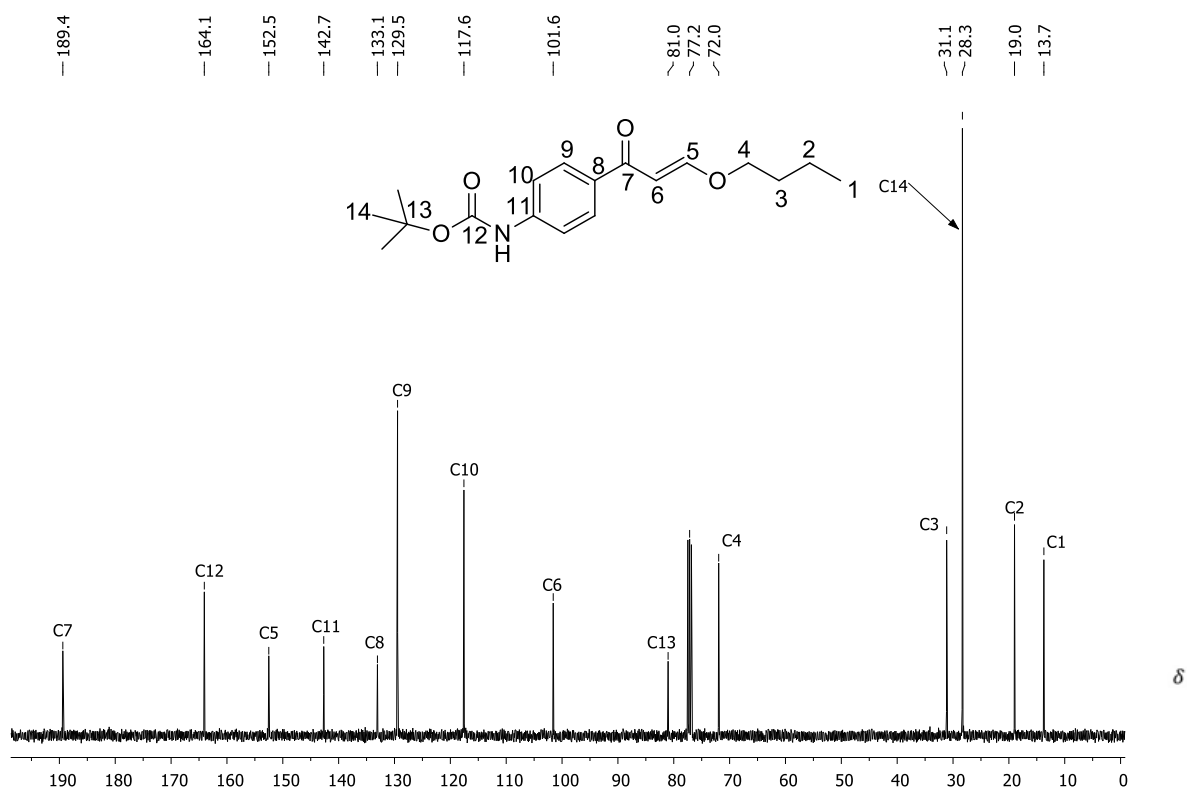


Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **41** (100 MHz, CDCl_3).

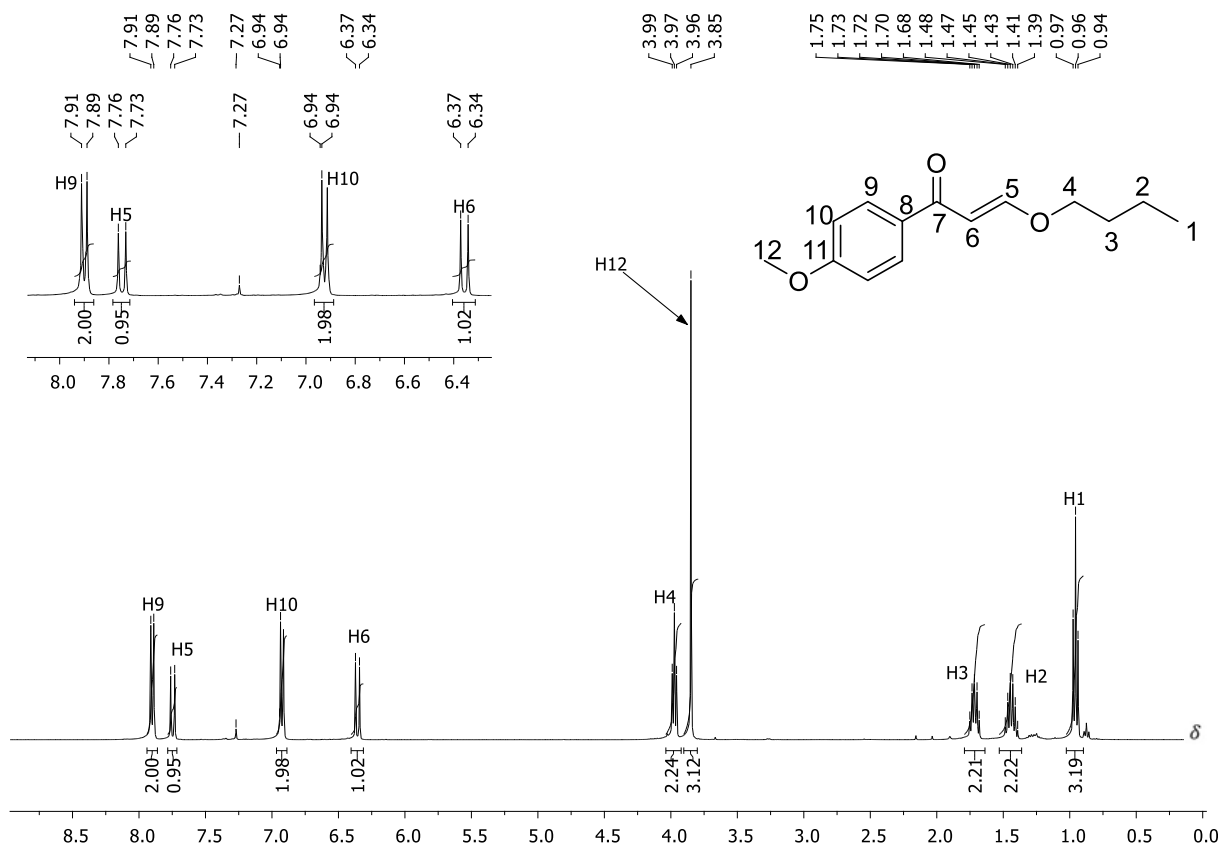


Figura 48. Espectro de RMN de ¹H do composto **42** (400 MHz, CDCl₃).

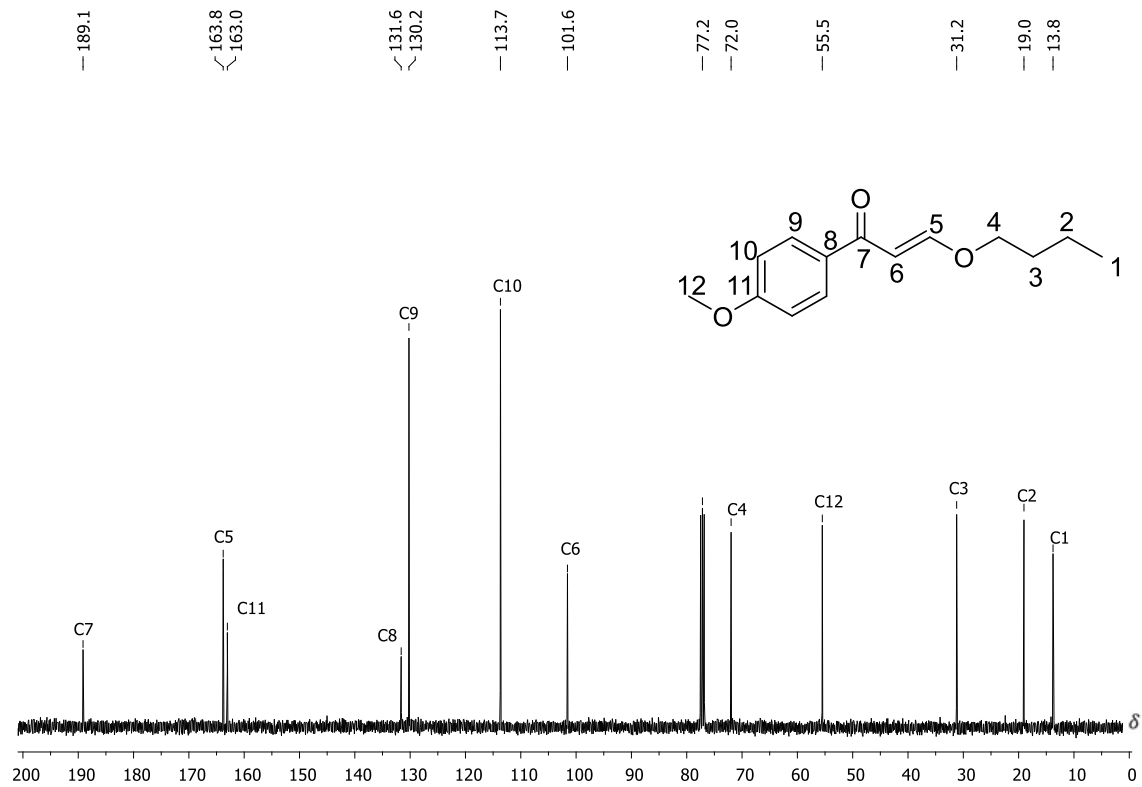


Figura 49. Espectro de RMN de ¹³C do composto **42** (100 MHz, CDCl₃).

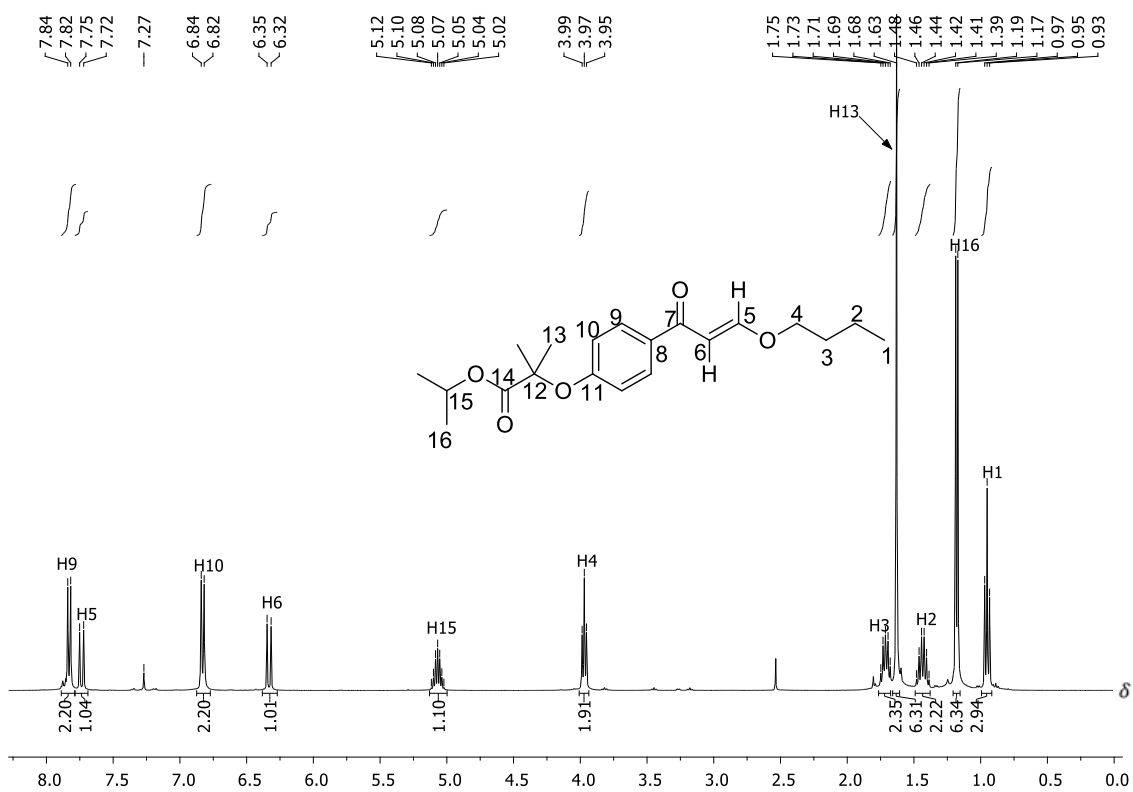


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H do composto 43 (400 MHz, CDCl_3).

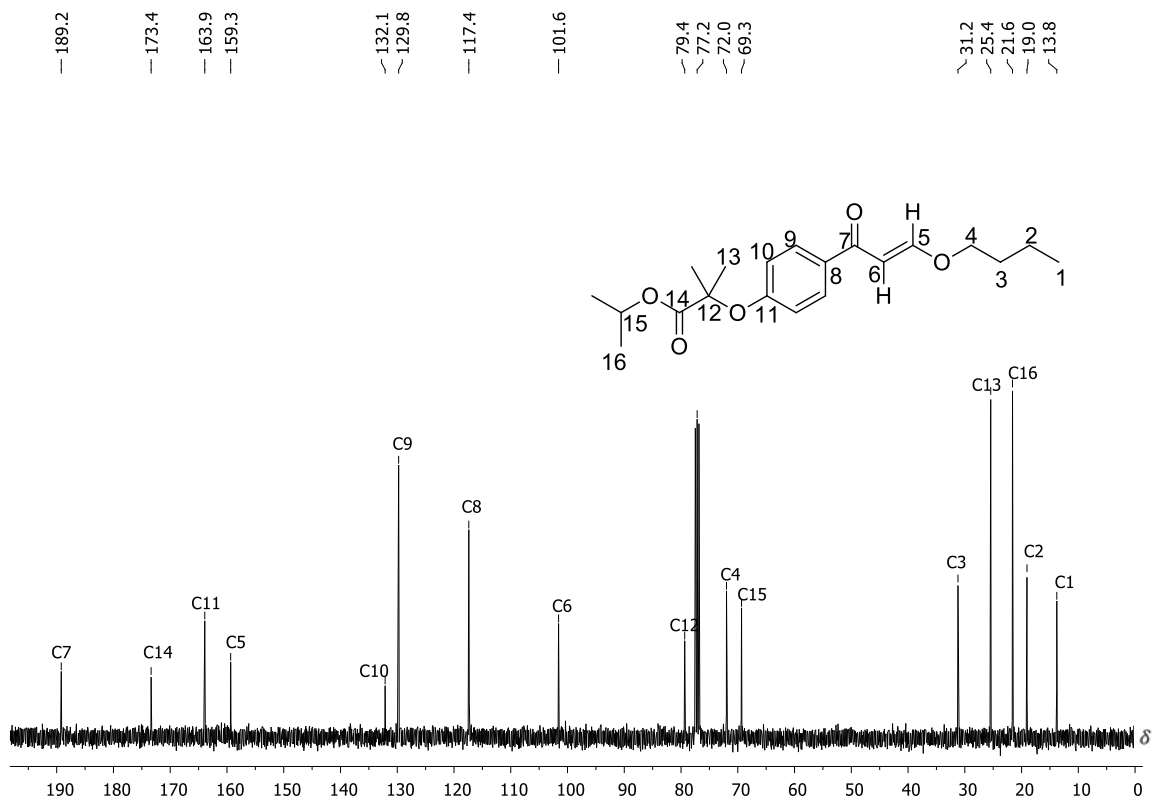
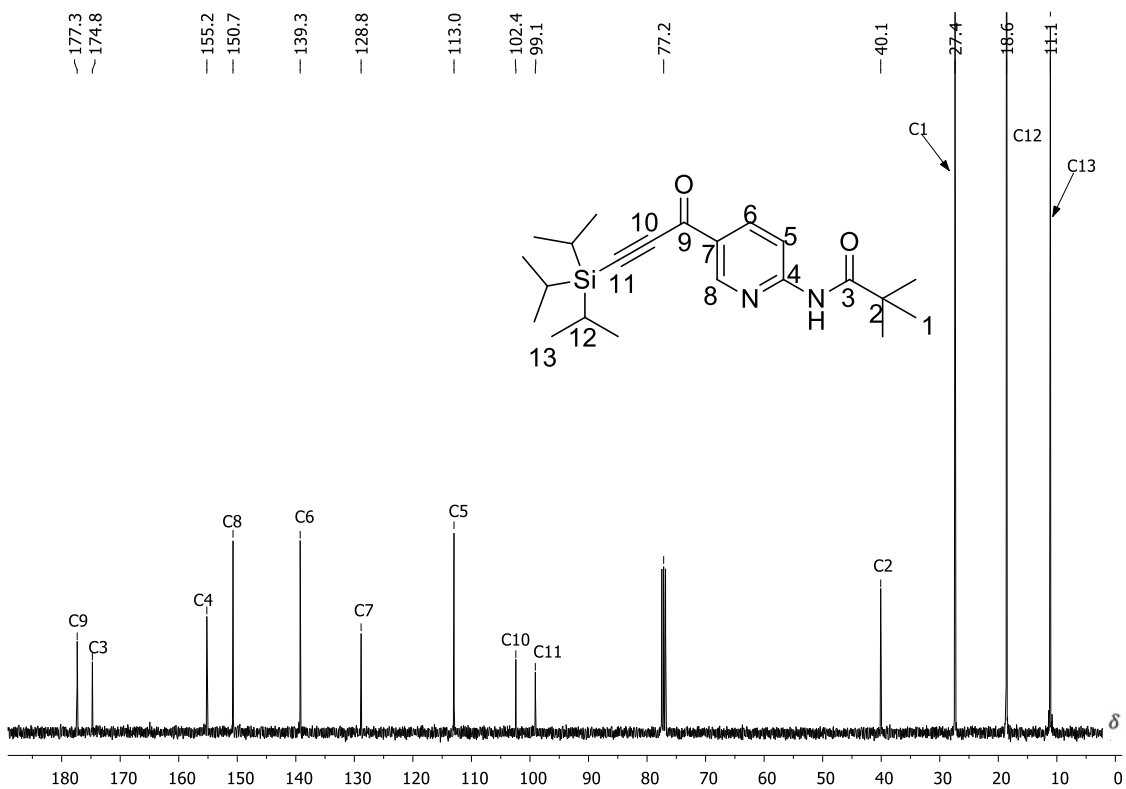
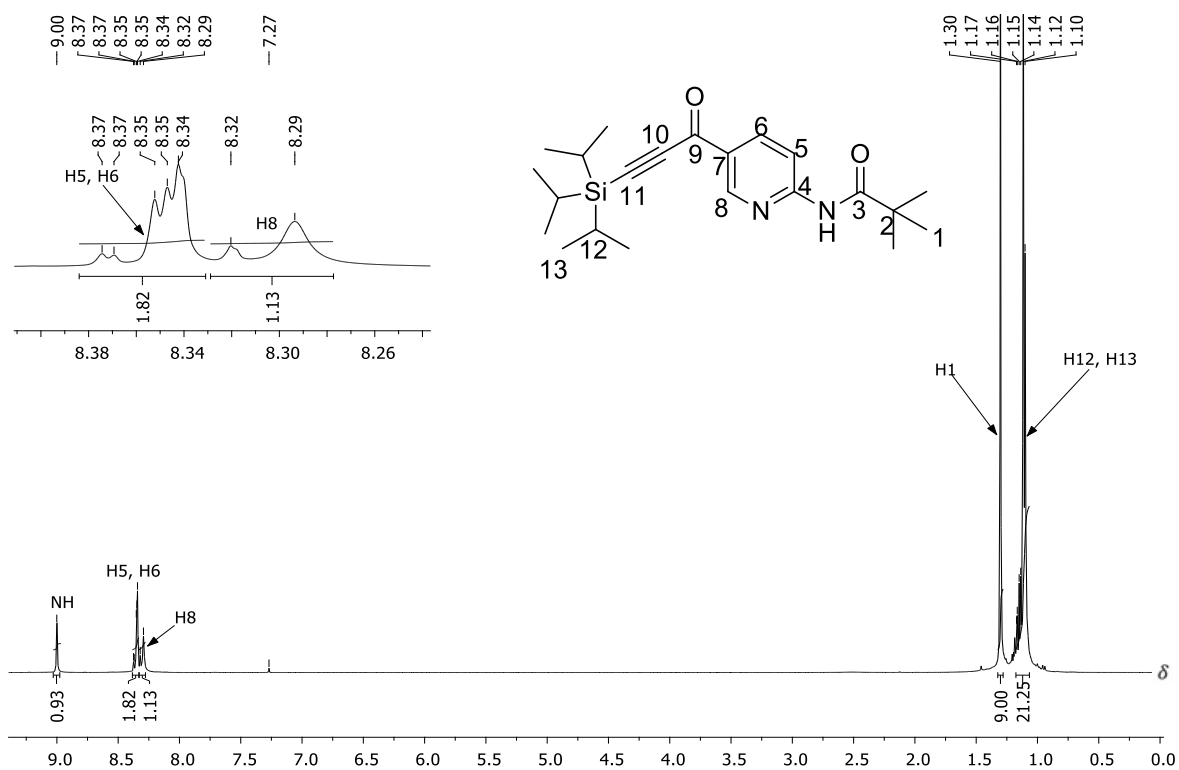
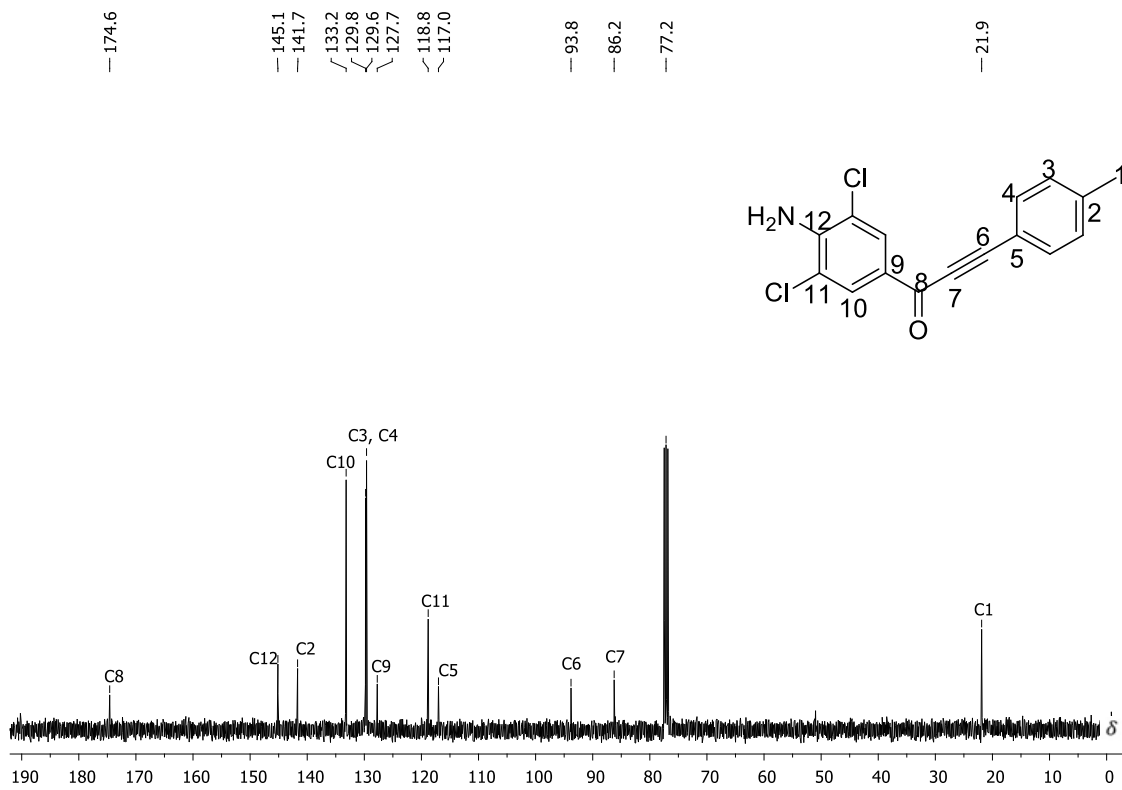
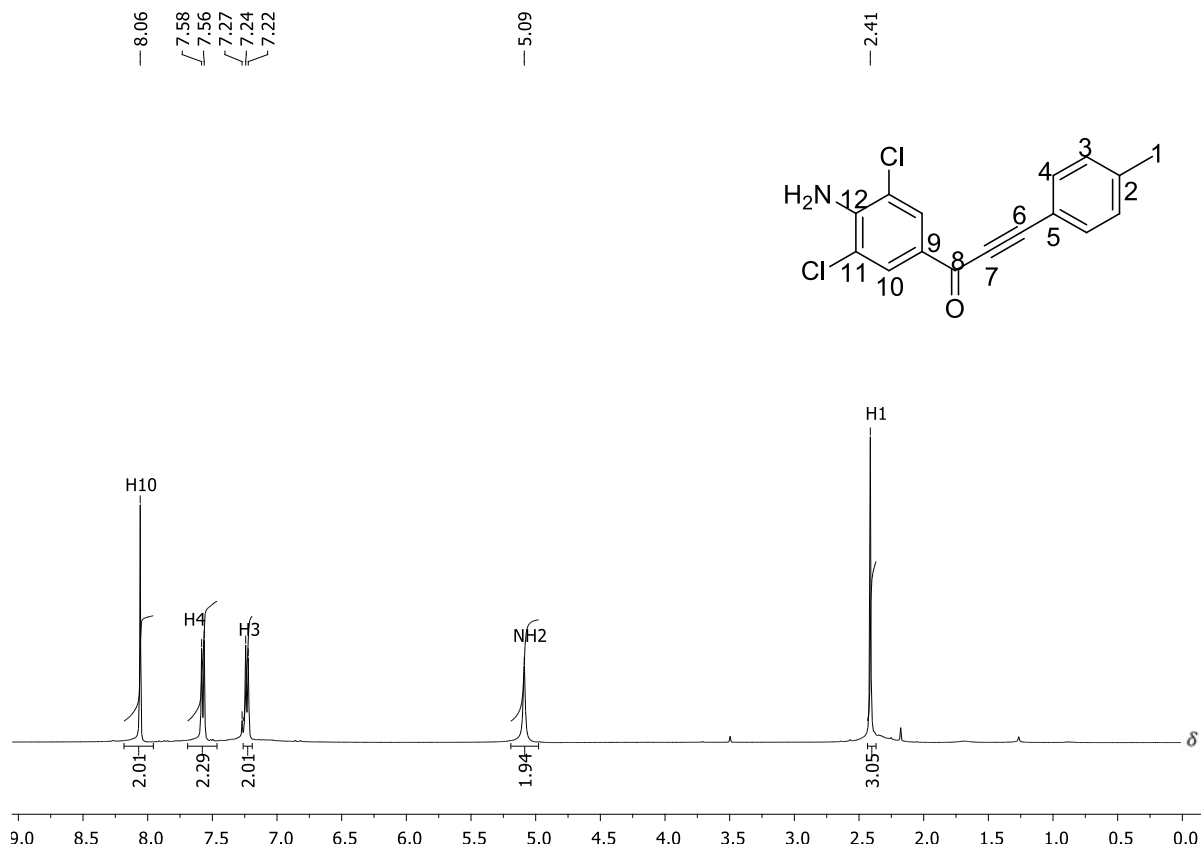
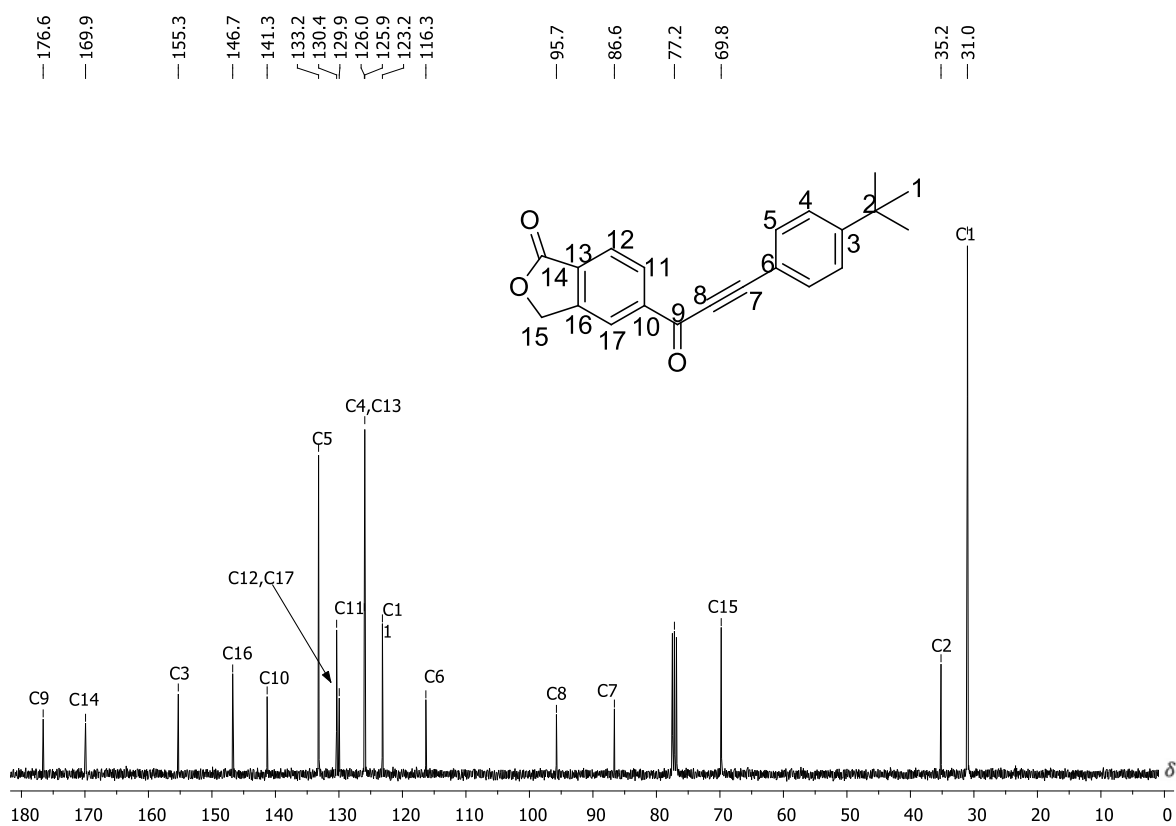
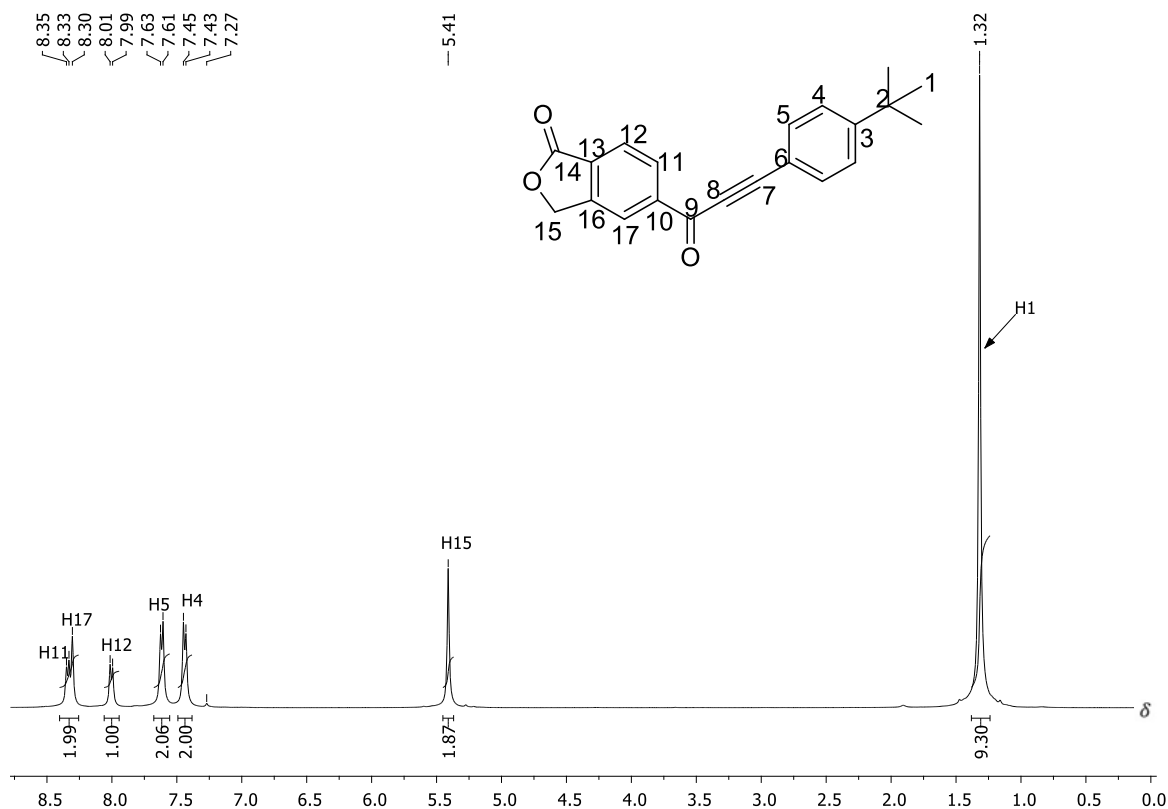


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 43 (100 MHz, CDCl_3).







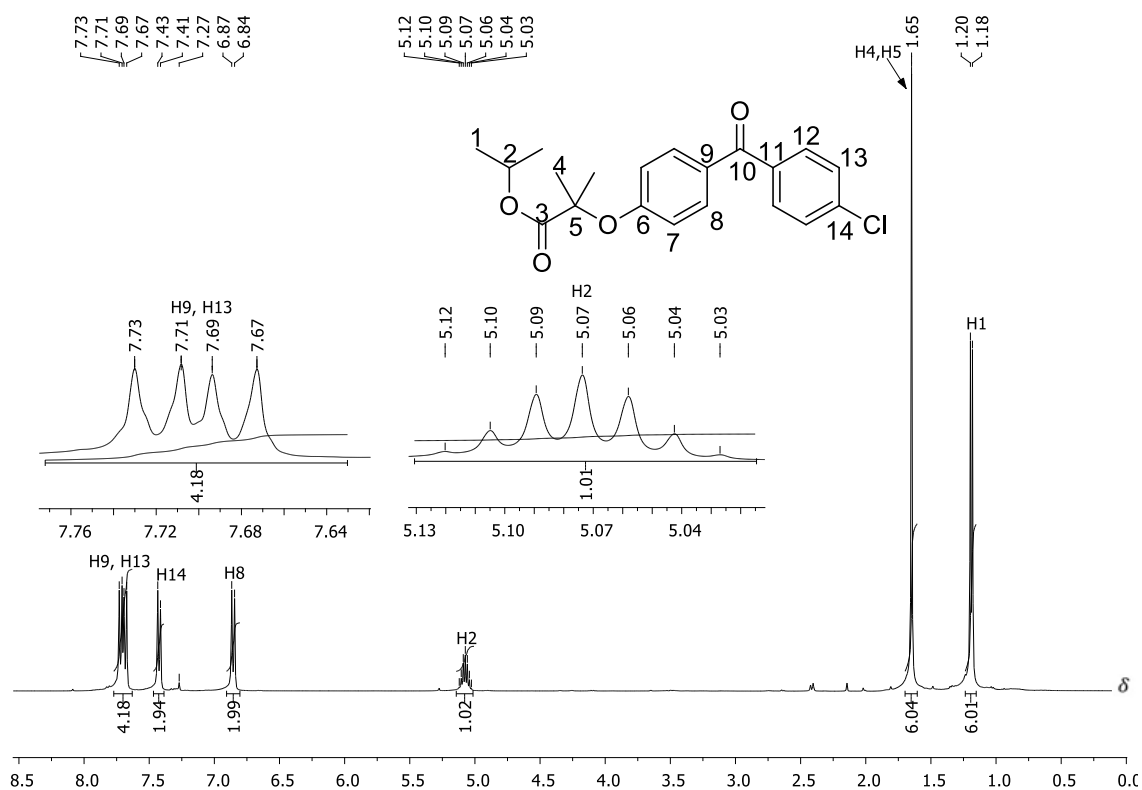


Figura 58. Espectro de RMN de ¹H do composto **18** (400 MHz, CDCl₃).

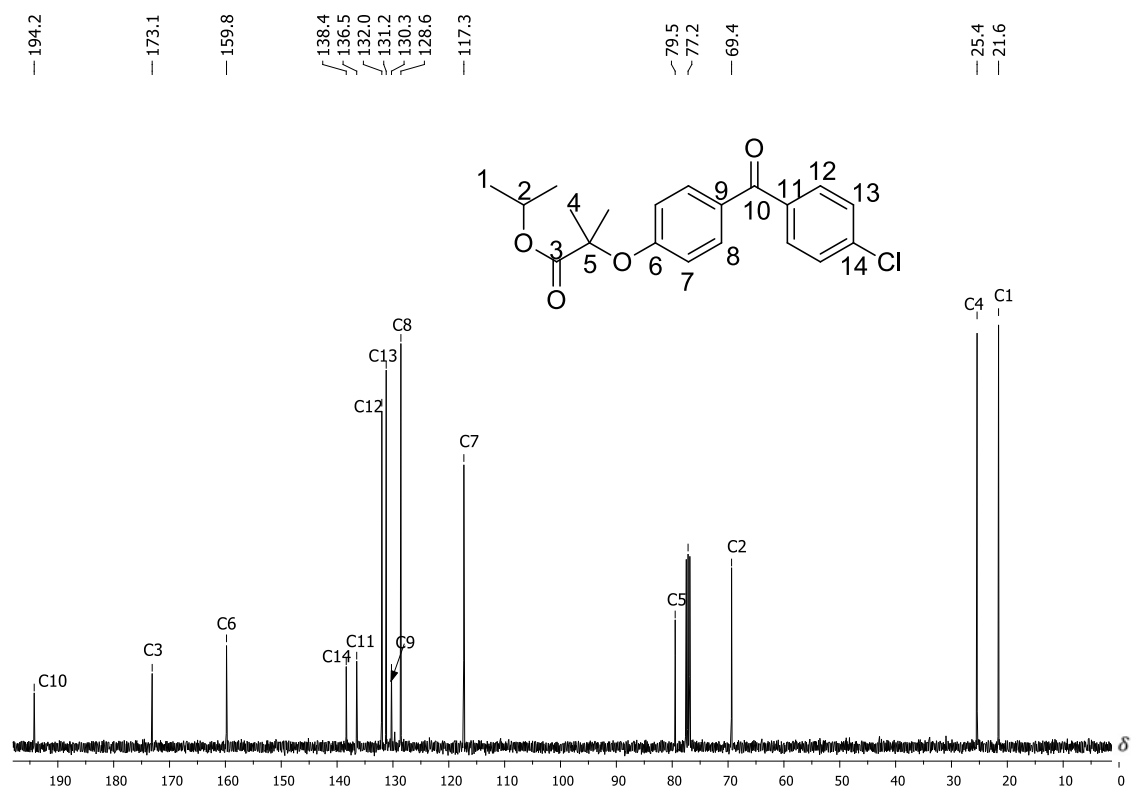


Figura 59. Espectro de RMN de ¹³C do composto **18** (100 MHz, CDCl₃).

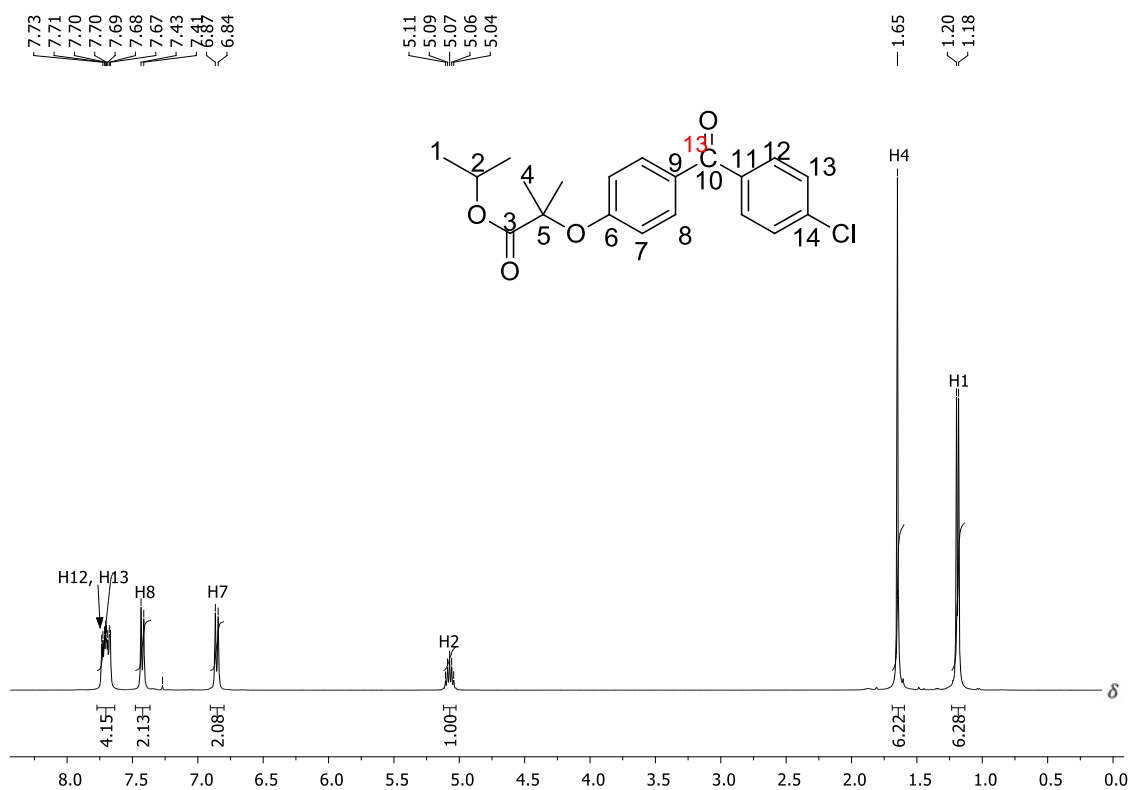


Figura 60. Espectro de RMN de ¹H do composto **52** (400 MHz, CDCl₃).

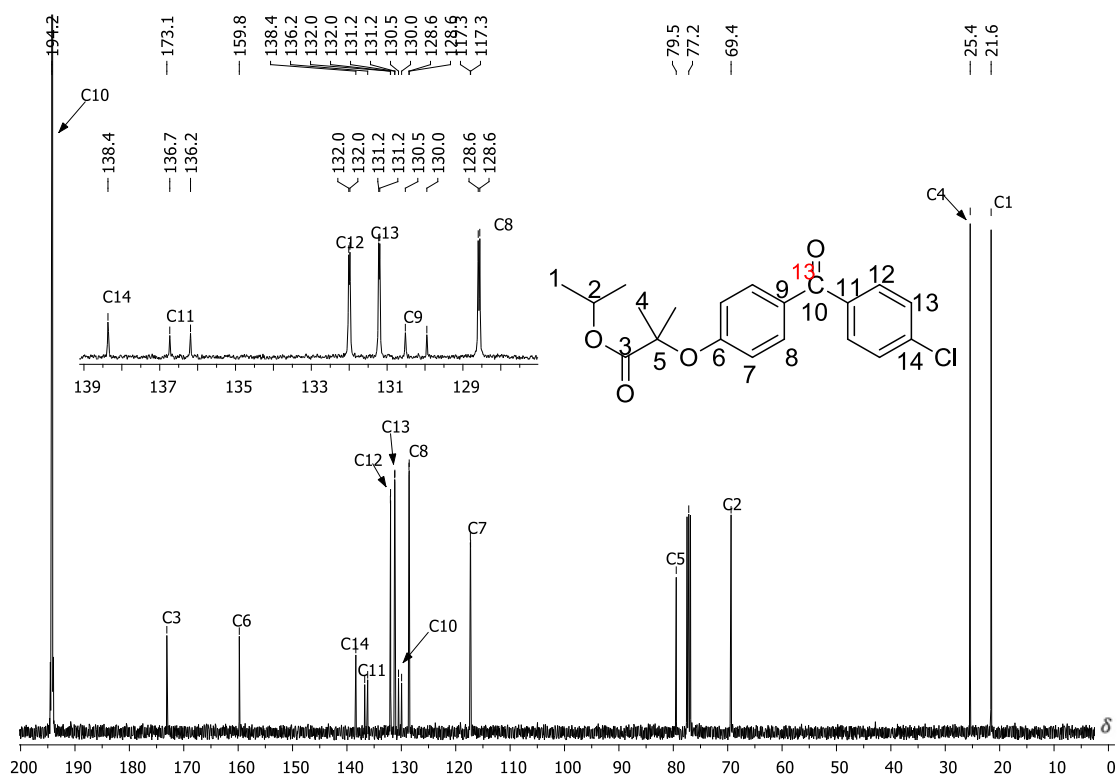
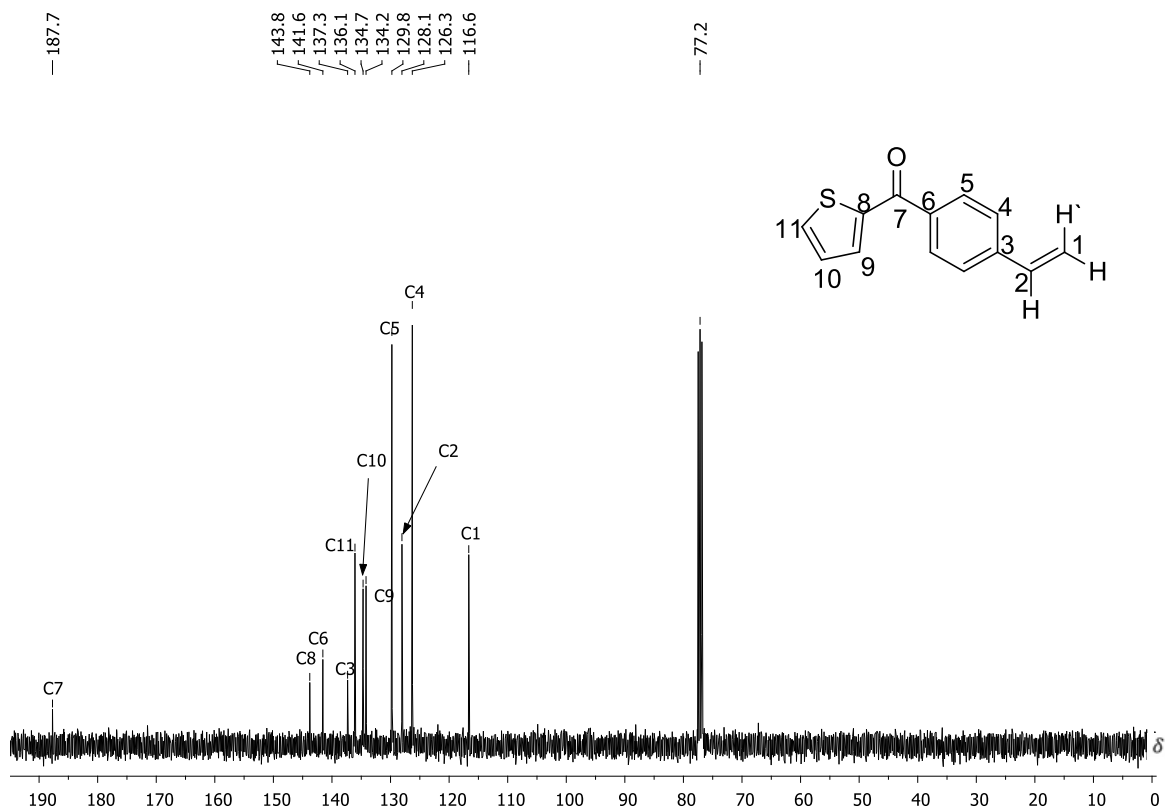
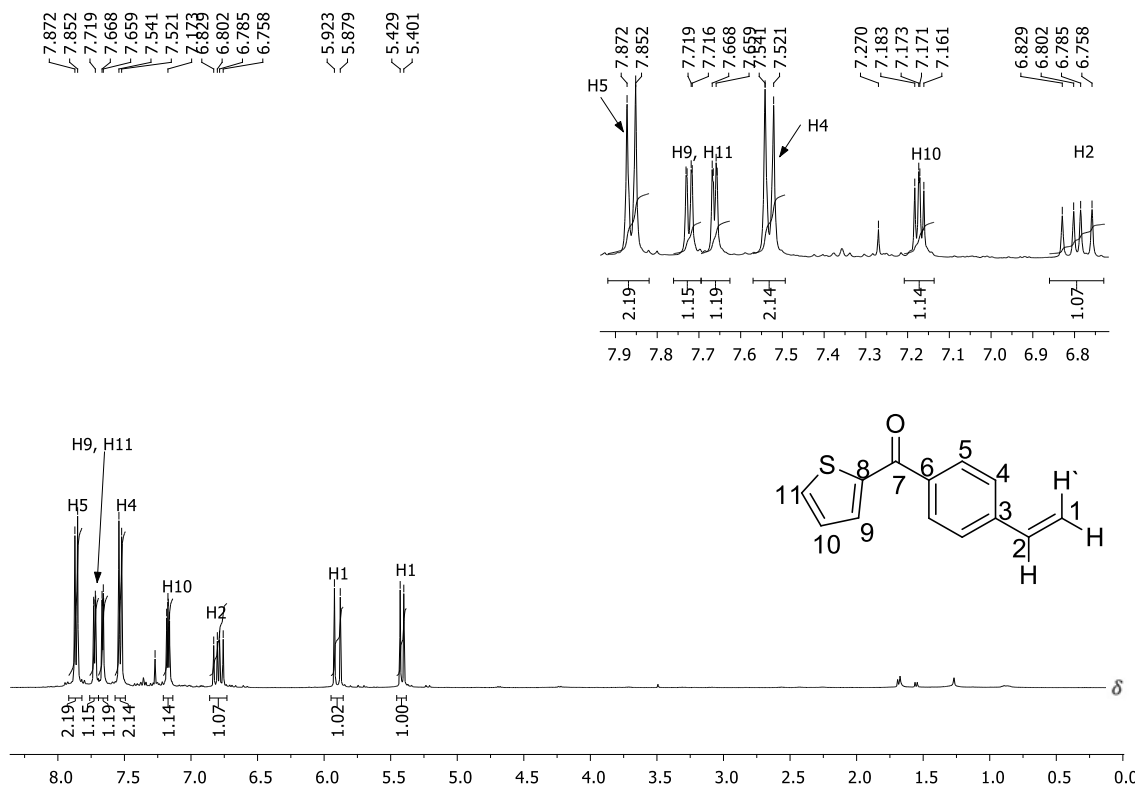


Figura 61. Espectro de RMN de ¹³C do composto **52** (100 MHz, CDCl₃).



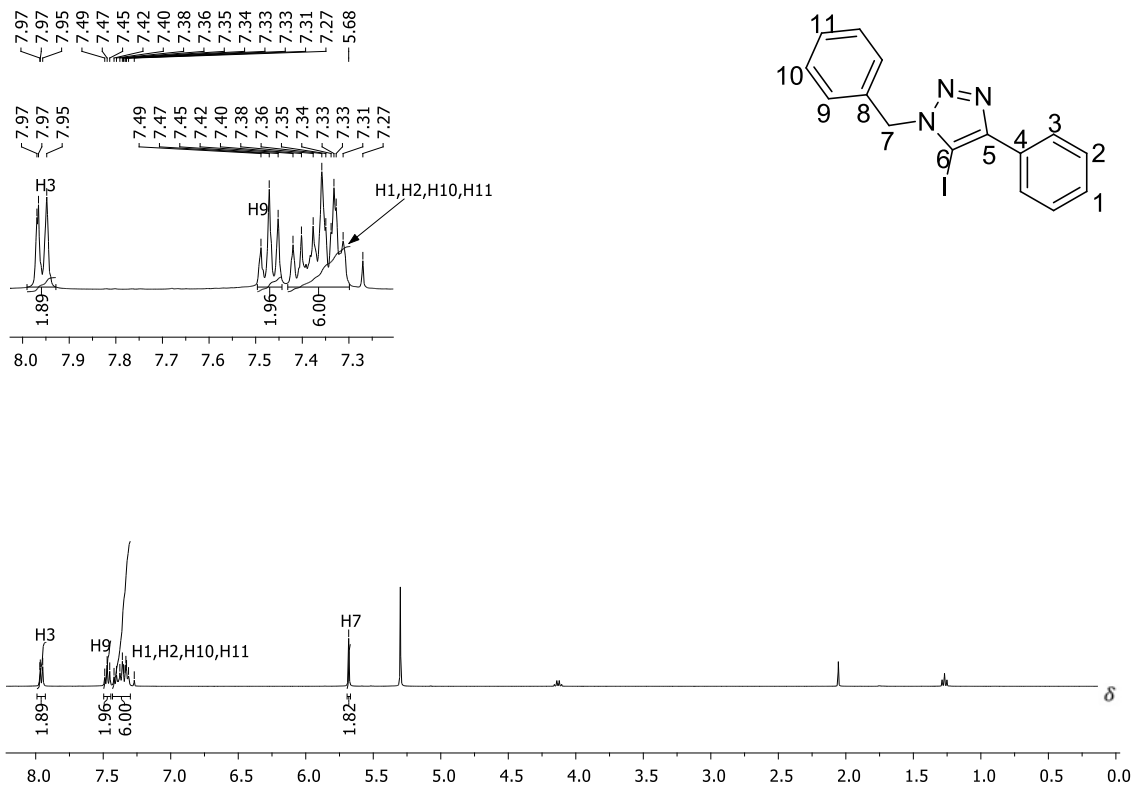


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H do composto **57** (400 MHz, CDCl_3).

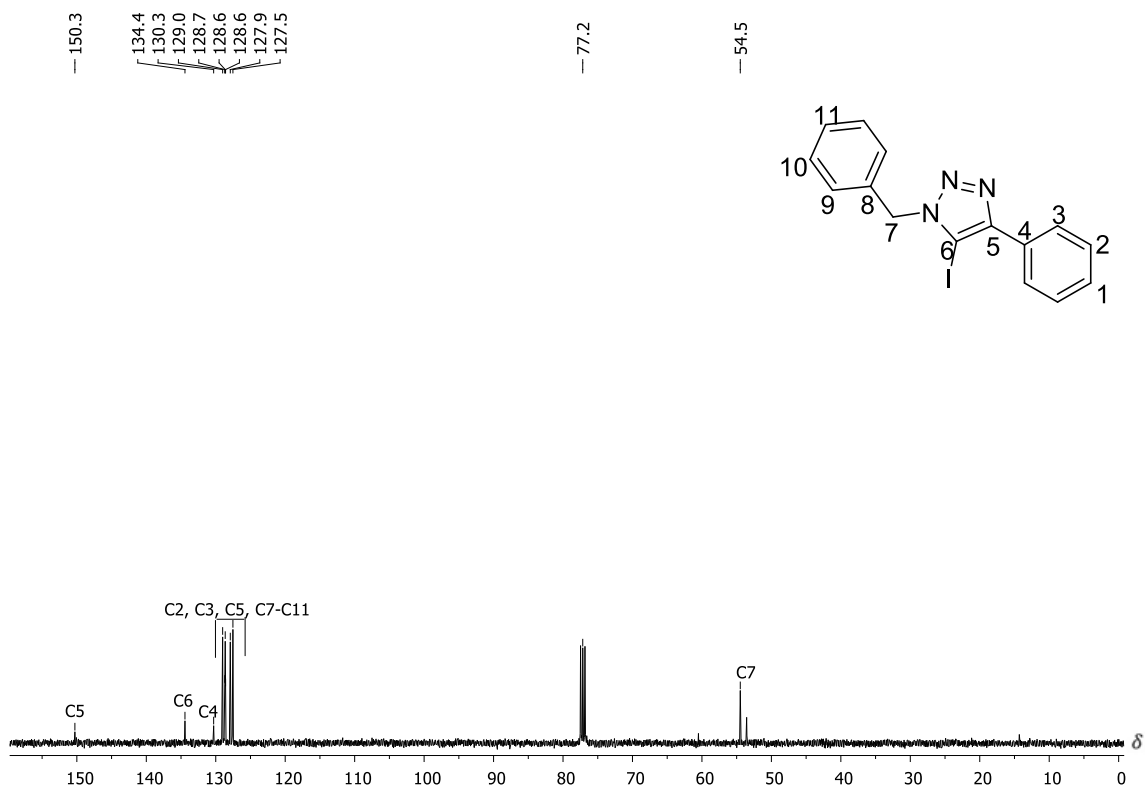


Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **57** (100 MHz, CDCl_3).

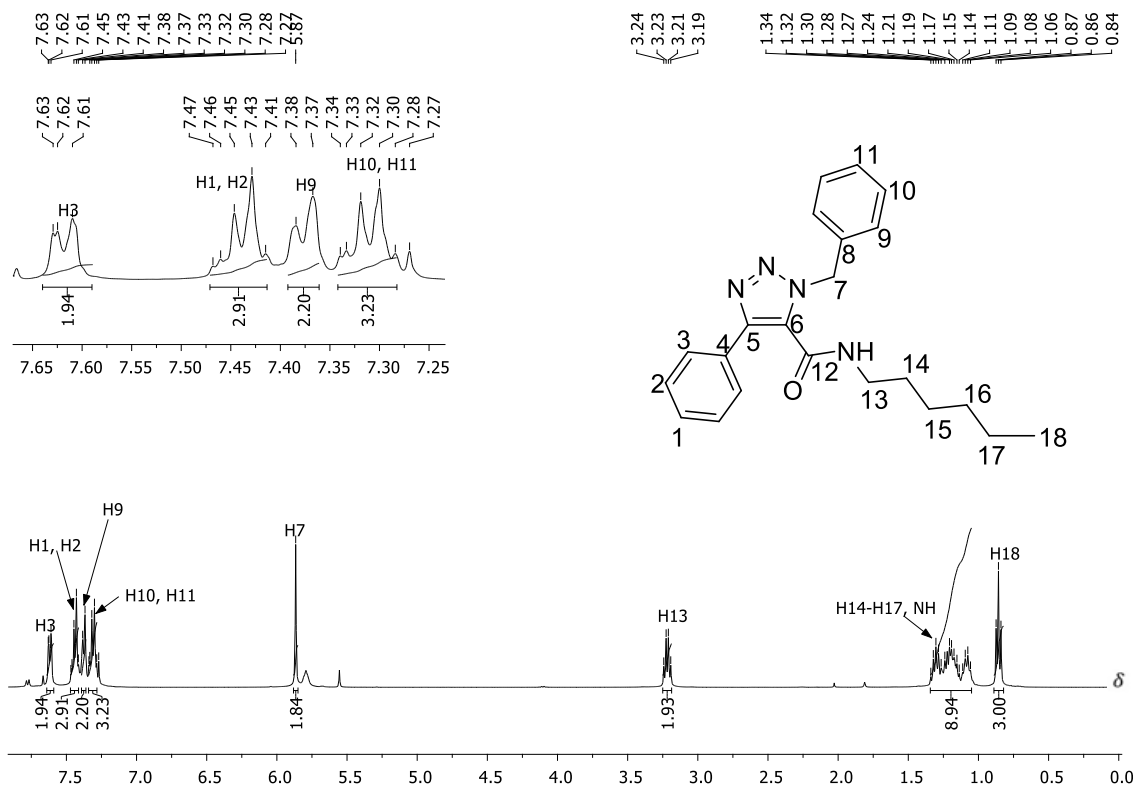


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H do composto **58** (400 MHz, CDCl_3).

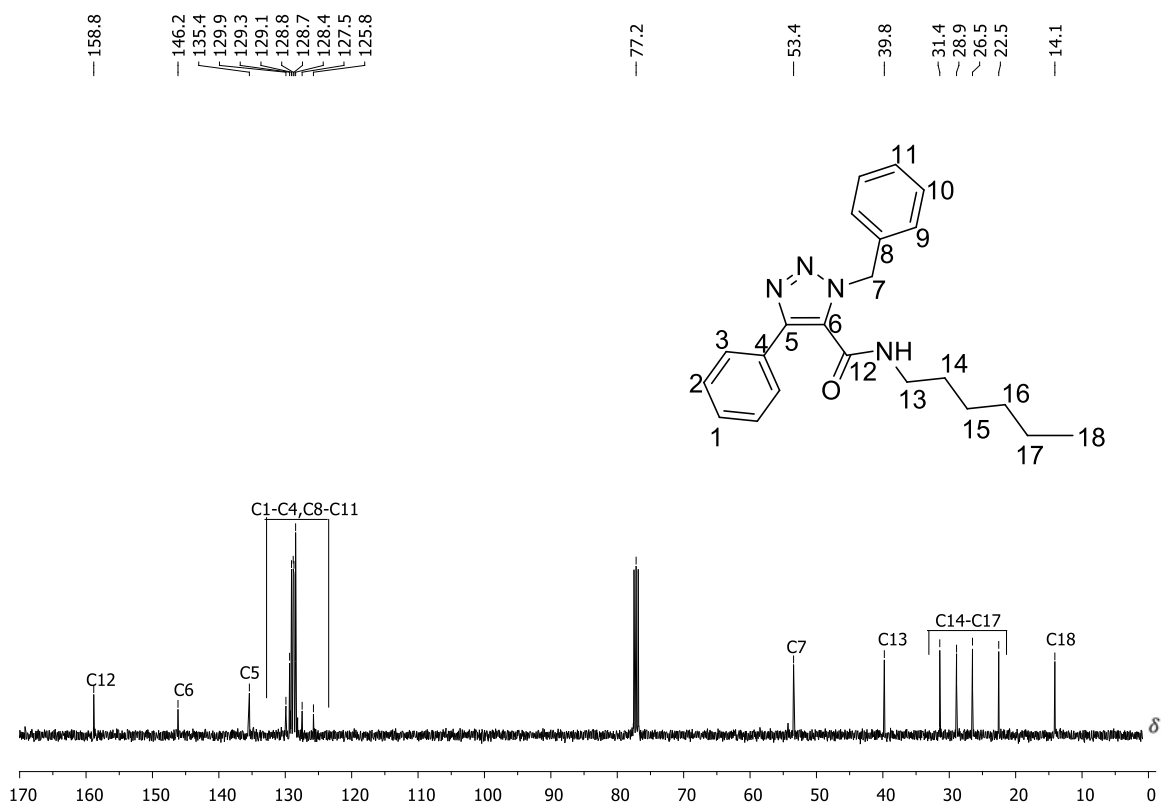


Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **58** (100 MHz, CDCl_3).

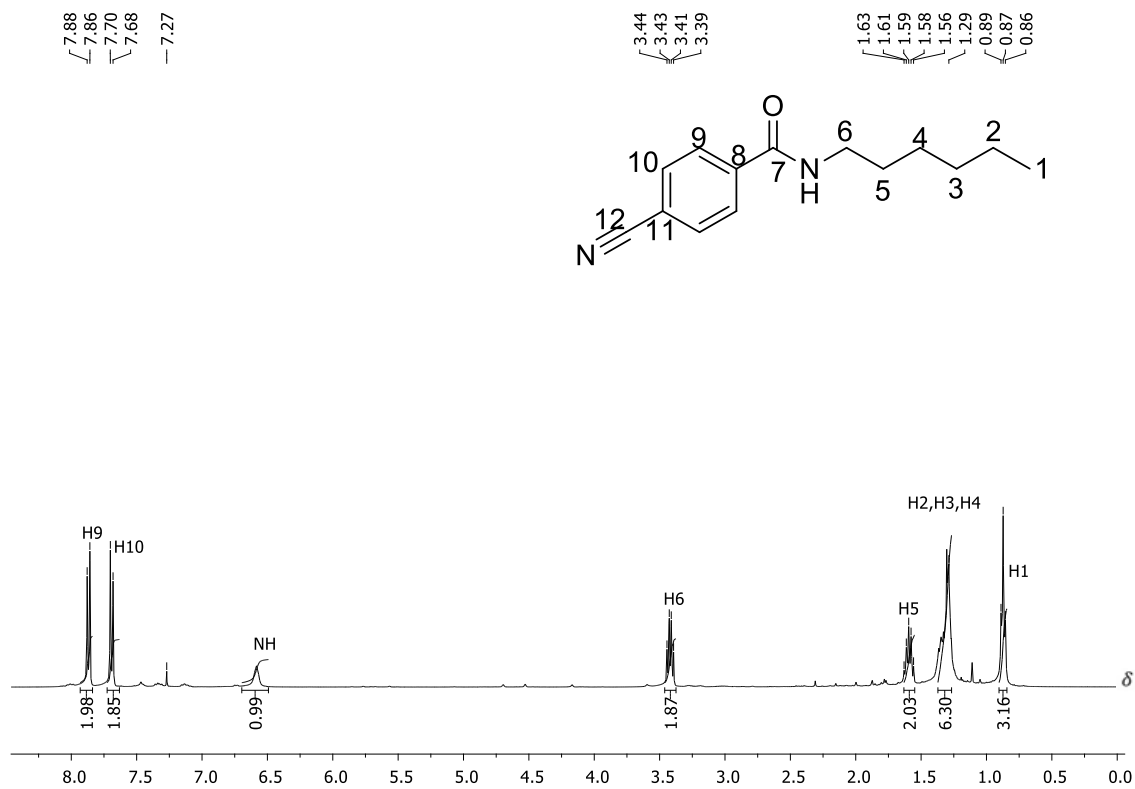


Figura 68. Espectro de RMN de ^1H do composto **60** (400 MHz, CDCl_3).

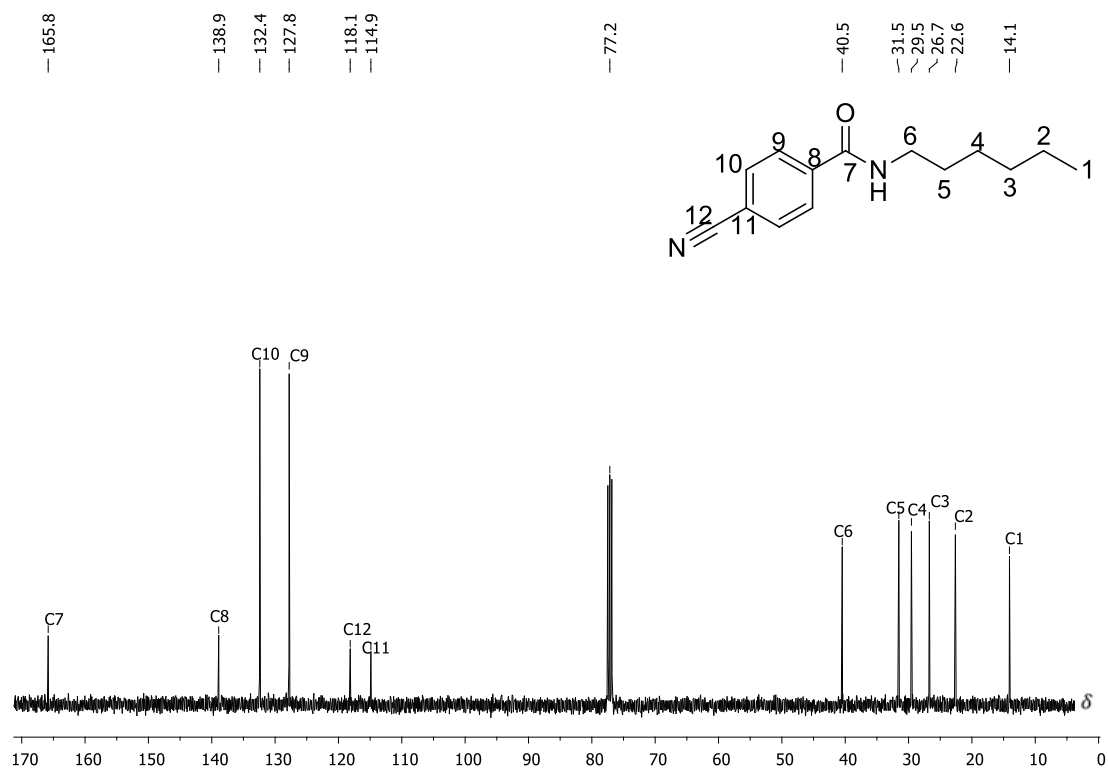


Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **60** (100 MHz, CDCl_3).

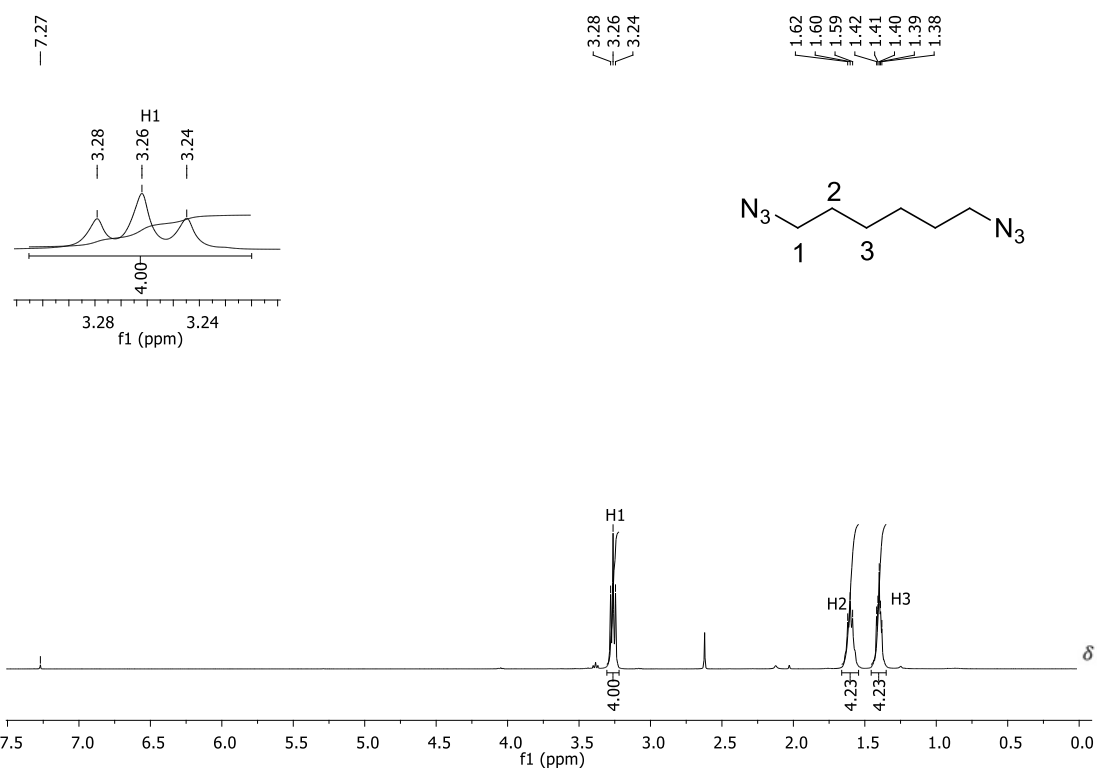


Figura 70. Espectro de RMN de ^1H do composto **107a** (400 MHz, CDCl_3).

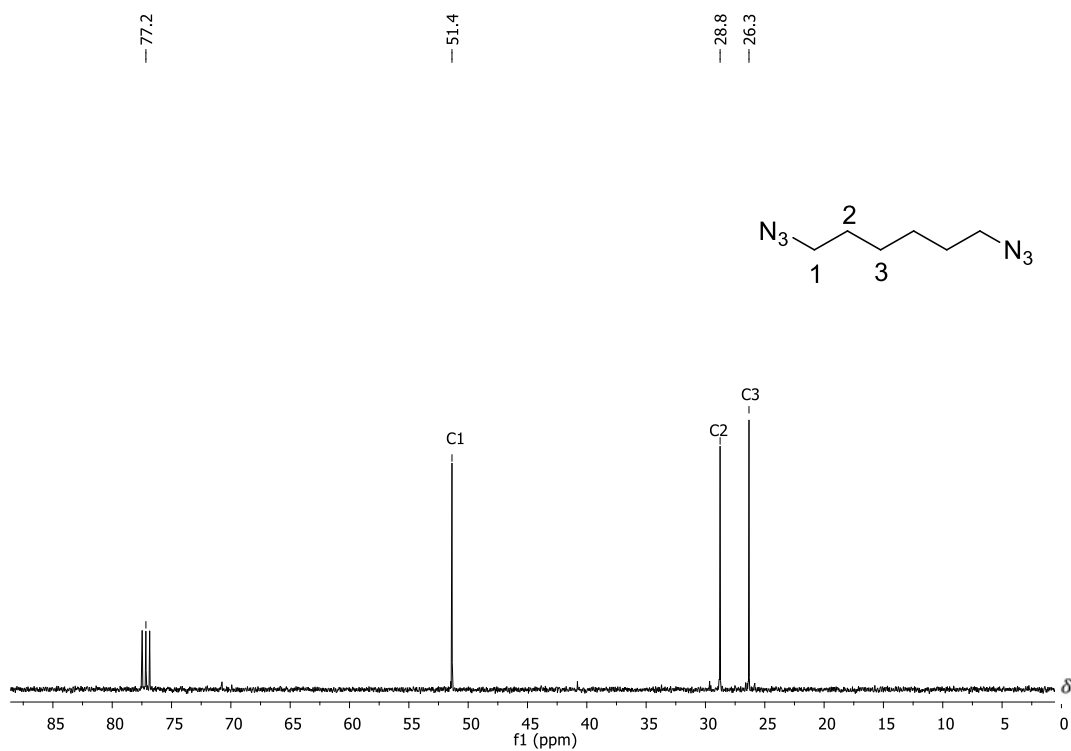


Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **107a** (100 MHz, CDCl_3).

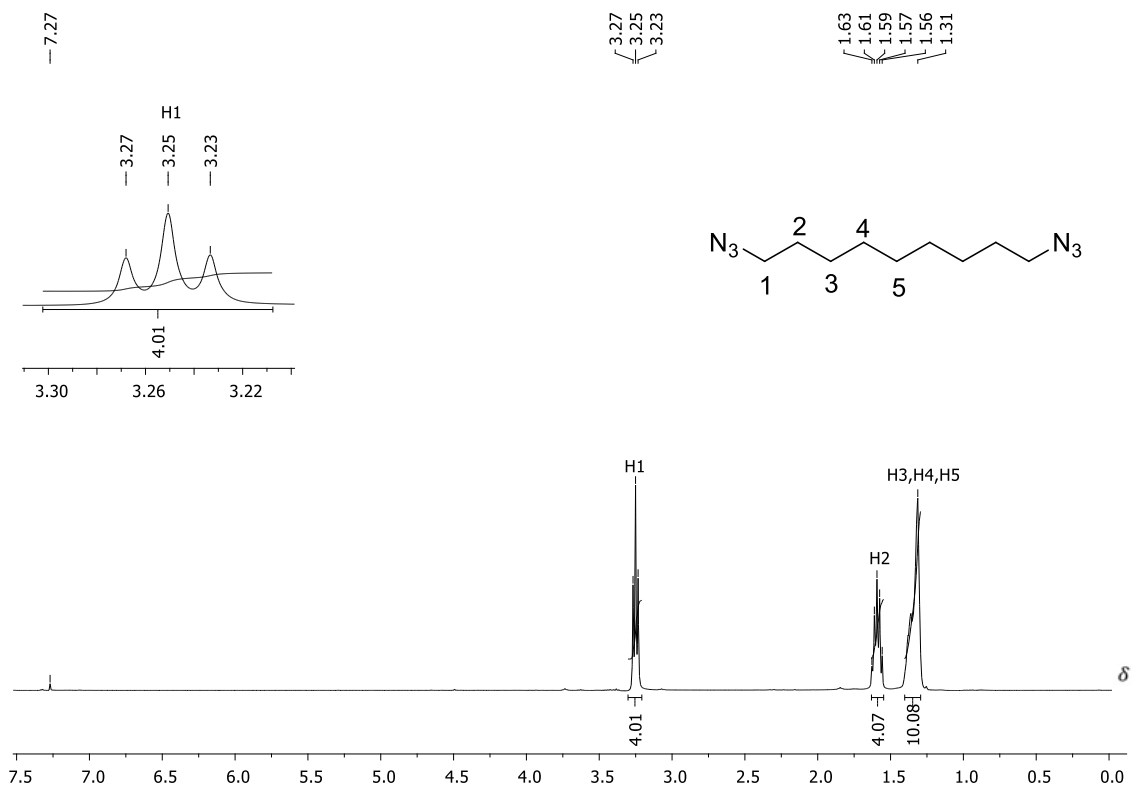


Figura 72. Espectro de RMN de ^1H do composto **107b** (400 MHz, CDCl_3).

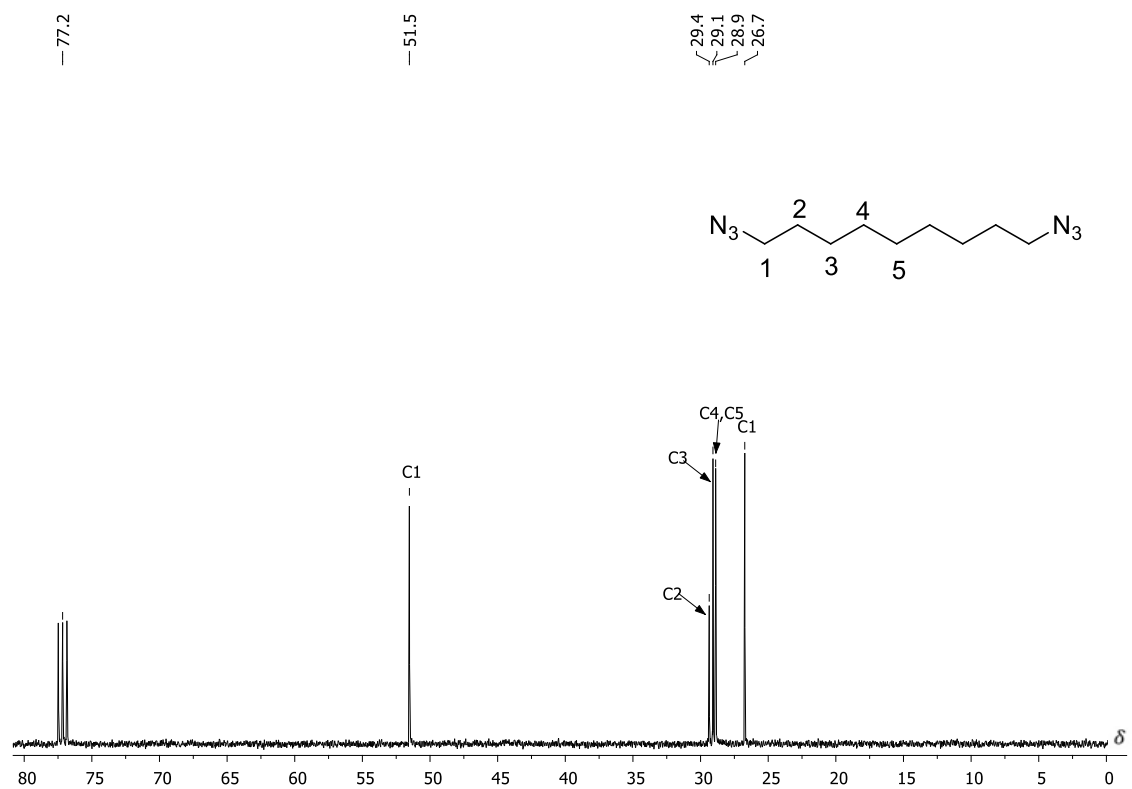


Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **107b** (100 MHz, CDCl_3).

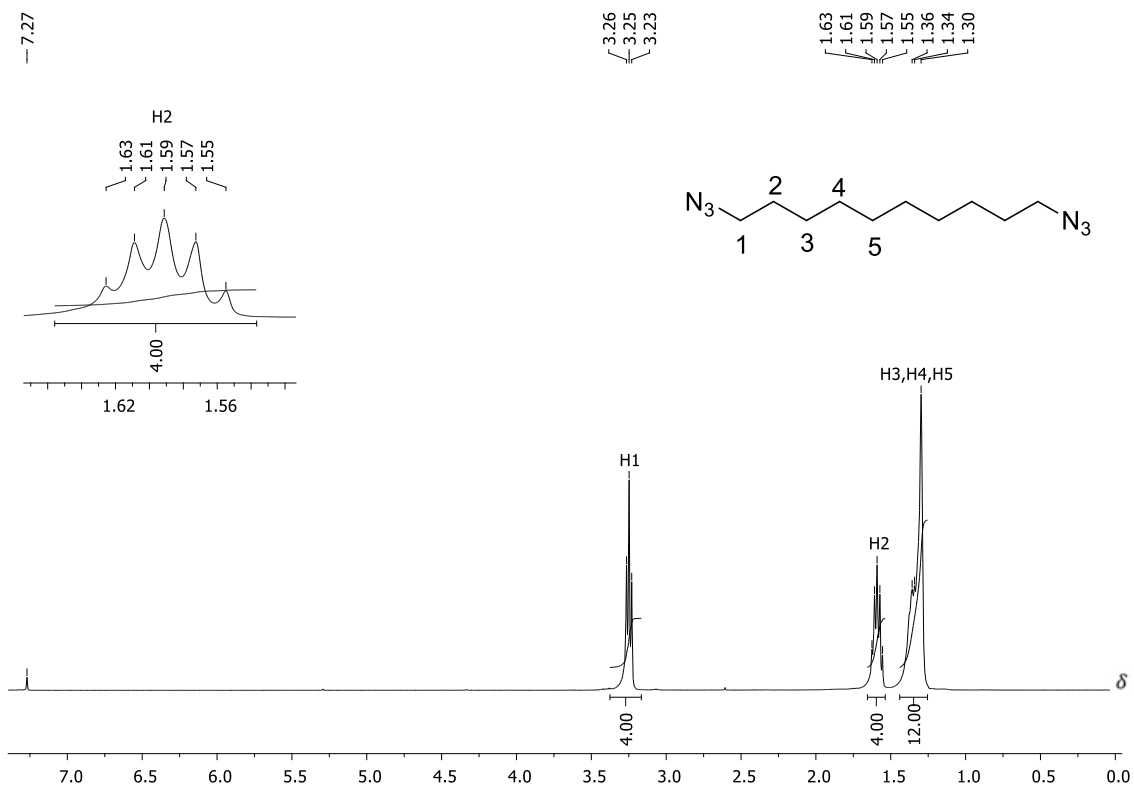


Figura 74. Espectro de RMN de ¹H do composto **107c** (400 MHz, CDCl₃).

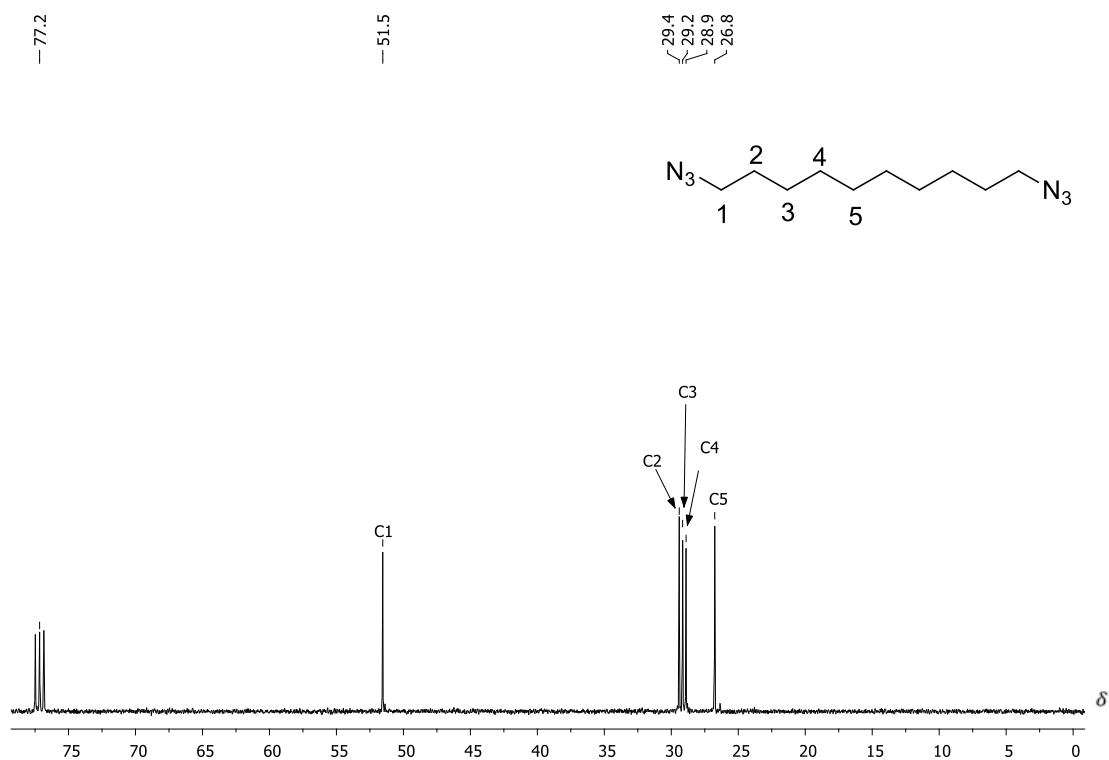


Figura 75. Espectro de RMN de ¹³C do composto **107c** (100 MHz, CDCl₃).

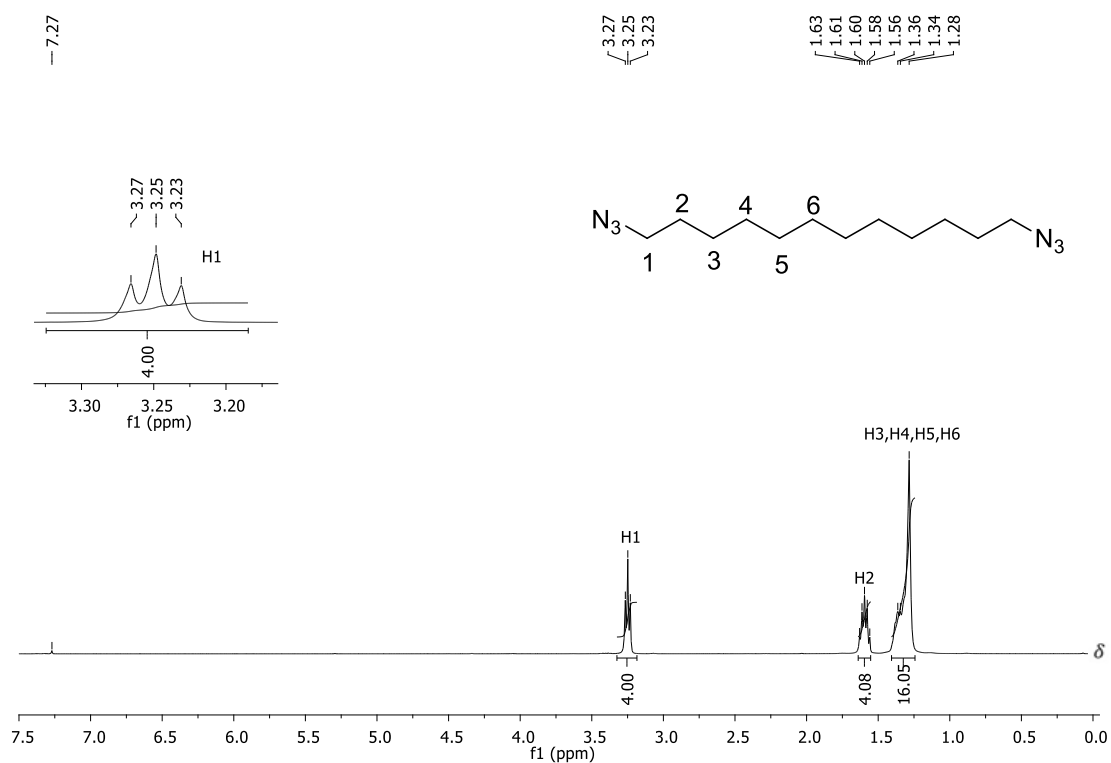


Figura 76. Espectro de RMN de ^1H do composto **107d** (400 MHz, CDCl_3).

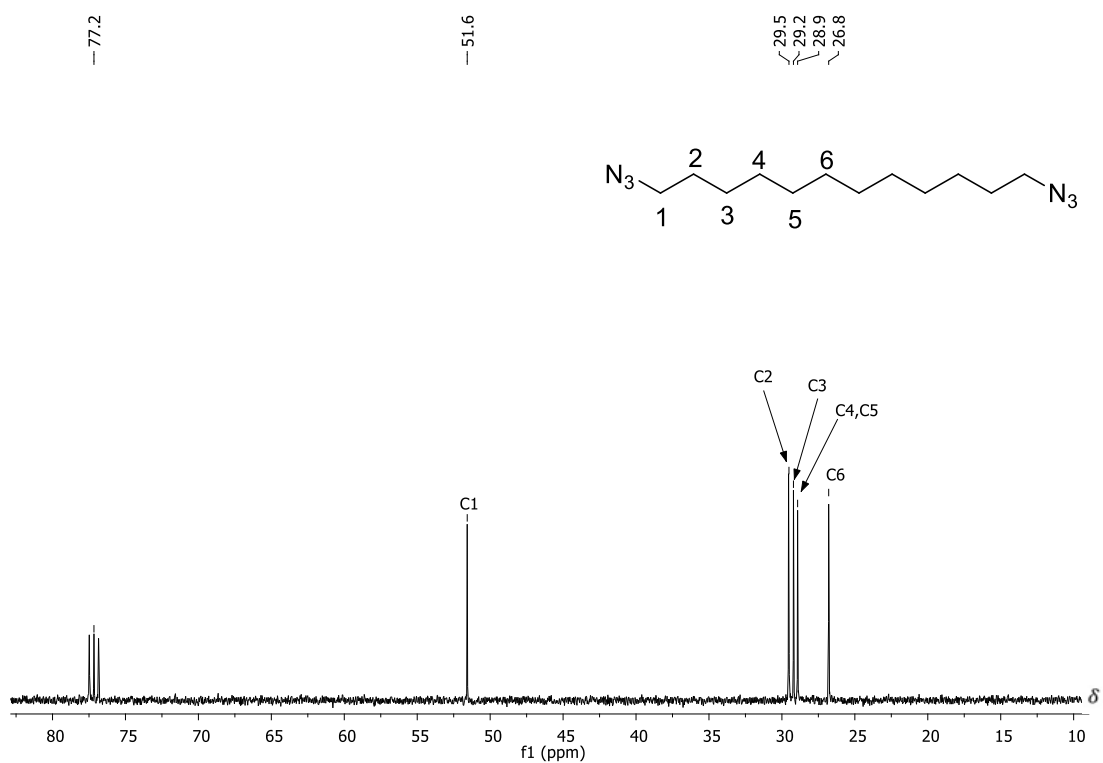


Figura 77. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **107d** (100 MHz, CDCl_3).

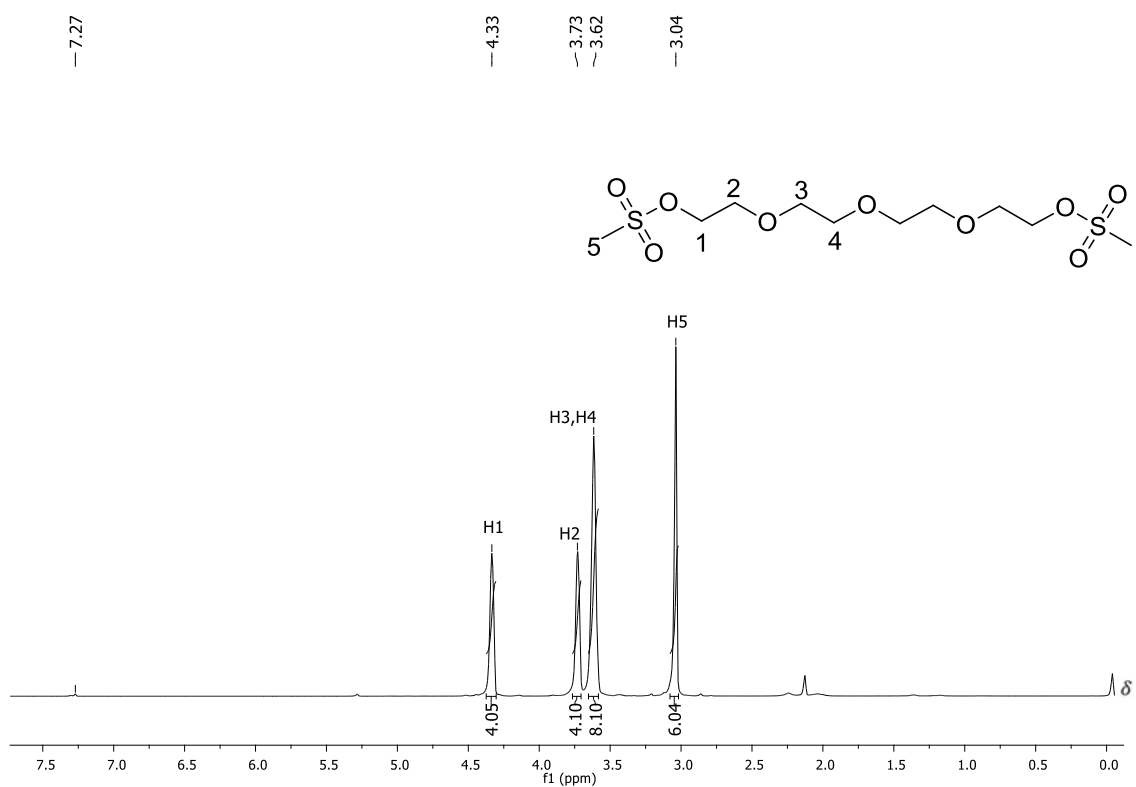


Figura 78. Espectro de RMN de ^1H do composto **106e** (200 MHz, CDCl_3).

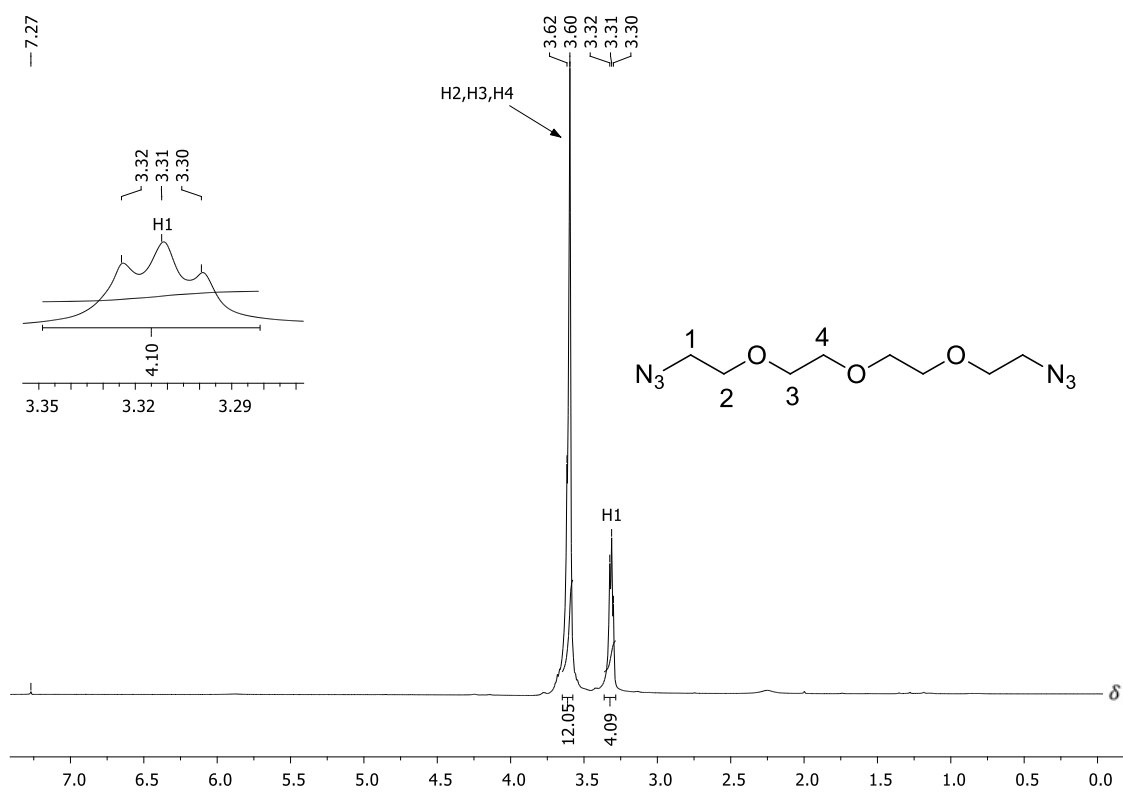


Figura 79. Espectro de RMN de ^1H do composto 107e (400 MHz, CDCl_3).

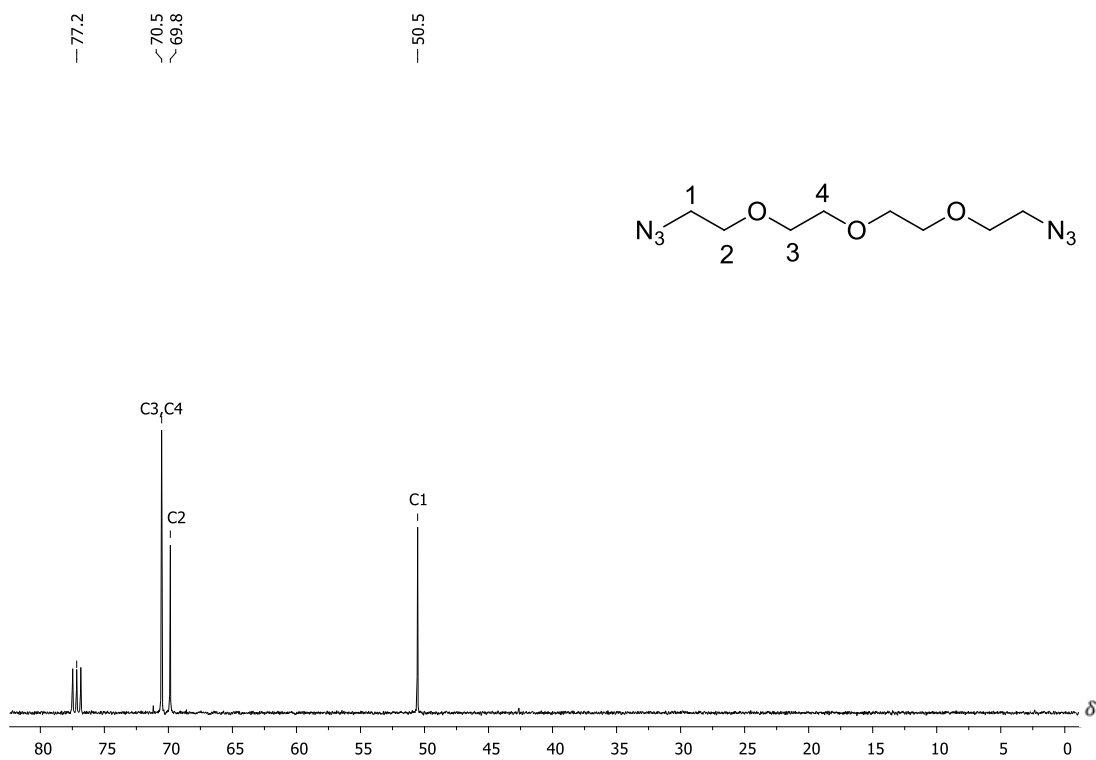


Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 107e (100 MHz, CDCl_3).

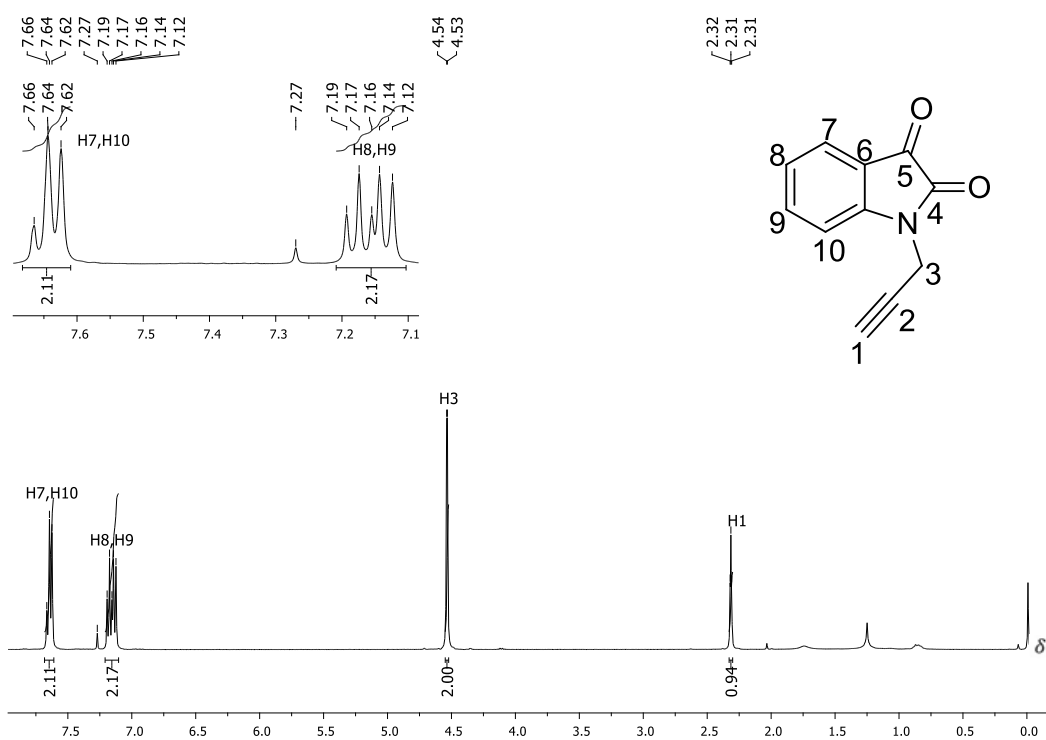


Figura 81. Espectro de RMN de ¹H do composto **109** (400 MHz, CDCl₃).

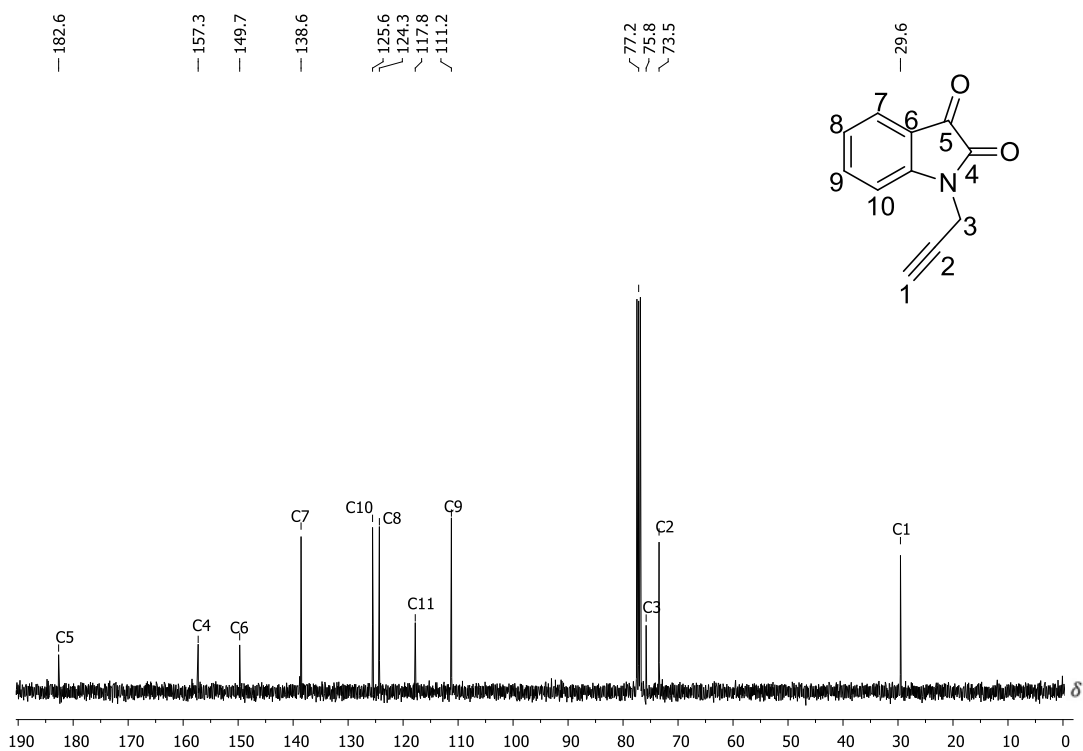


Figura 82. Espectro de RMN de ¹³C do composto **109** (100 MHz, CDCl₃).

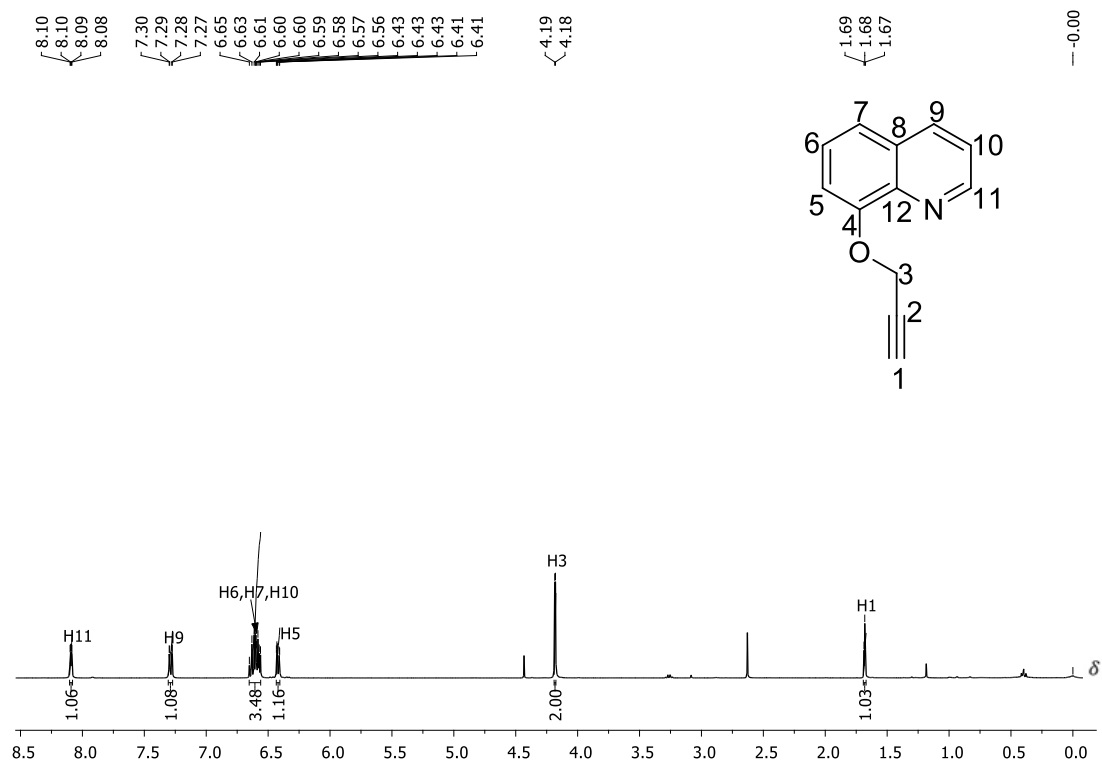


Figura 83. Espectro de RMN de ^1H do composto 111 (400 MHz, CDCl_3).

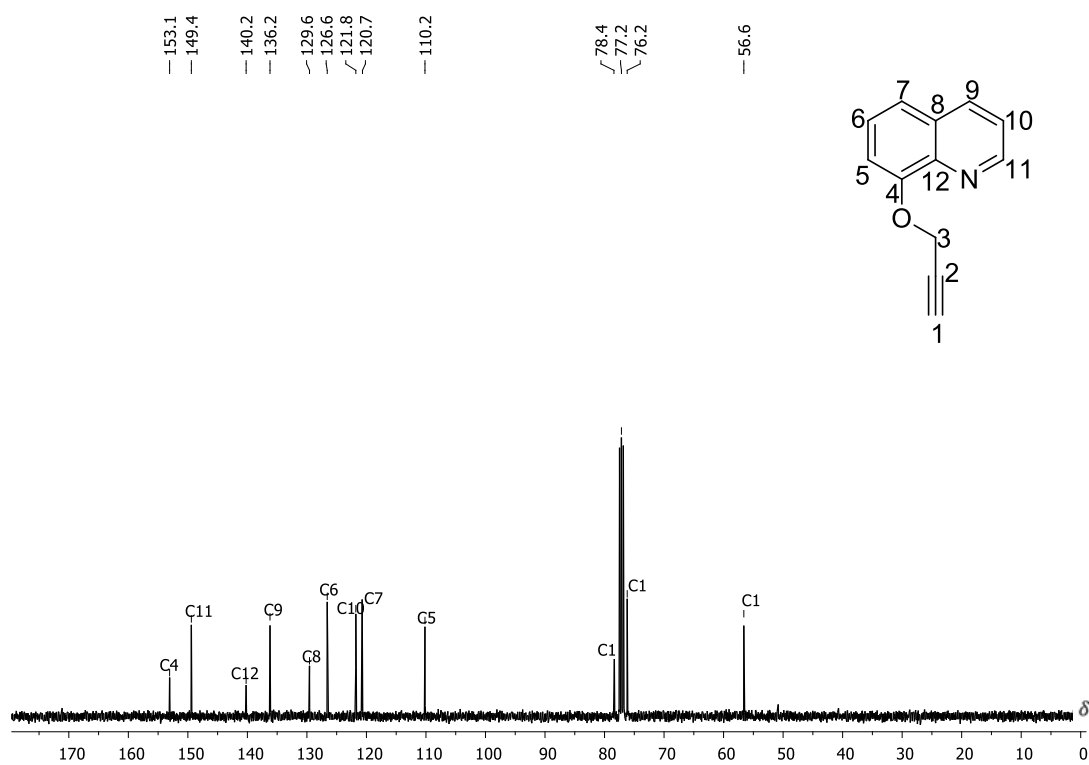


Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 111 (100 MHz, CDCl_3)

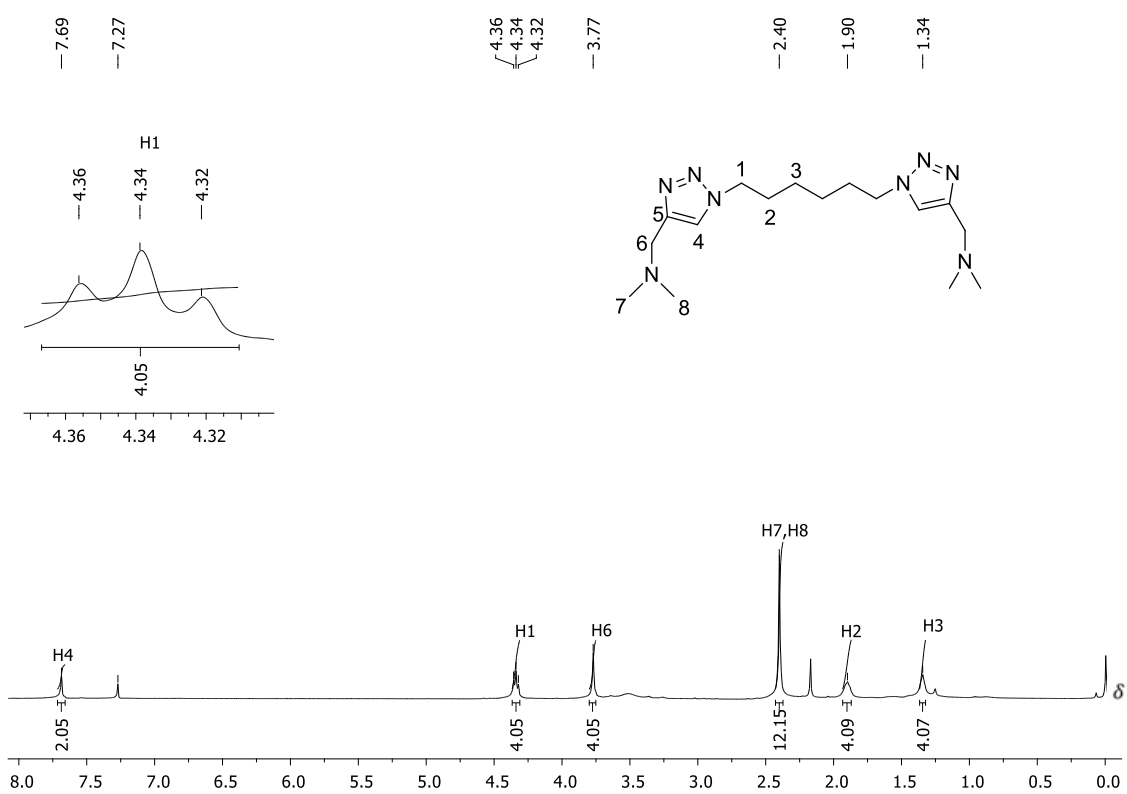


Figura 85. Espectro de RMN de ^1H do composto 112a (400 MHz, CDCl_3).

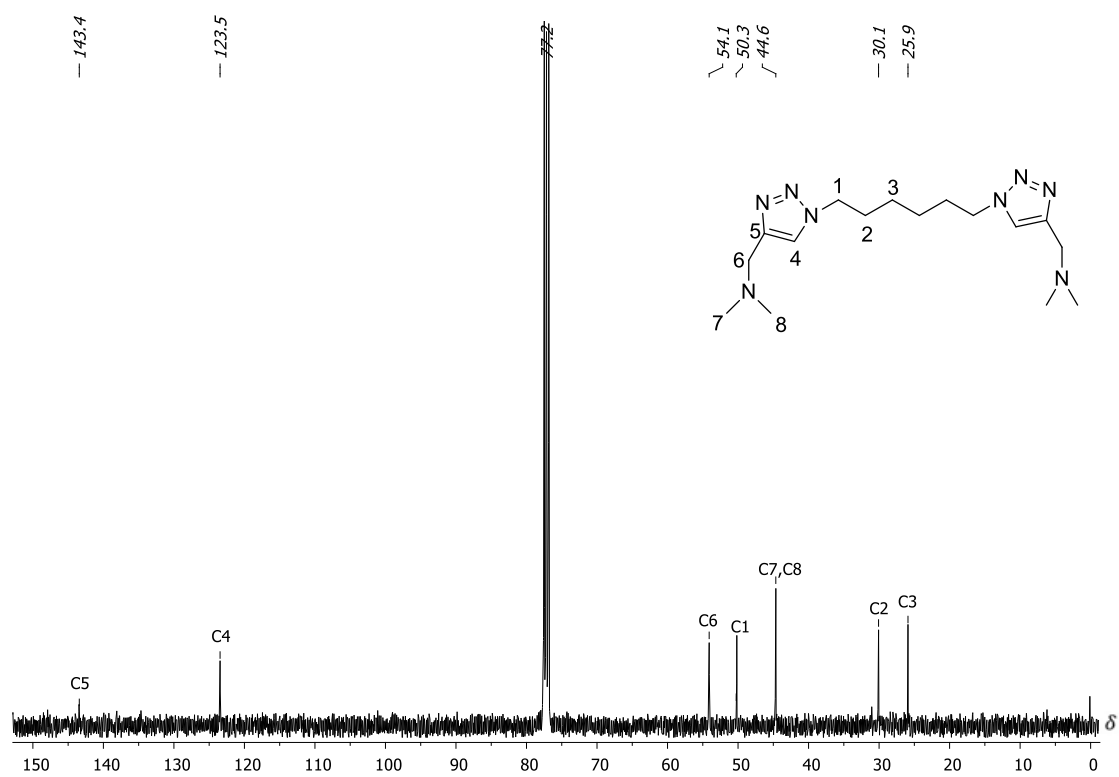


Figura 86. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112a (100 MHz, CDCl_3).

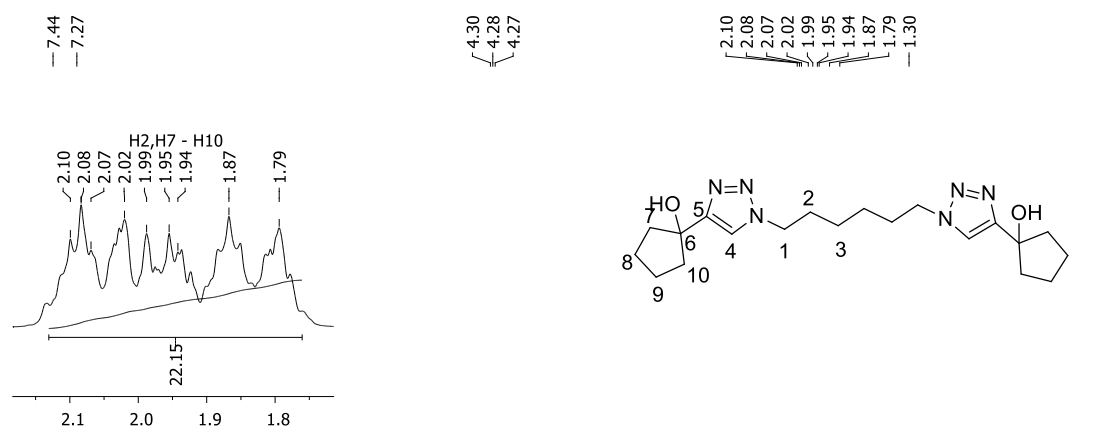


Figura 87. Espectro de RMN de ^1H do composto 112b (400 MHz, CDCl_3).

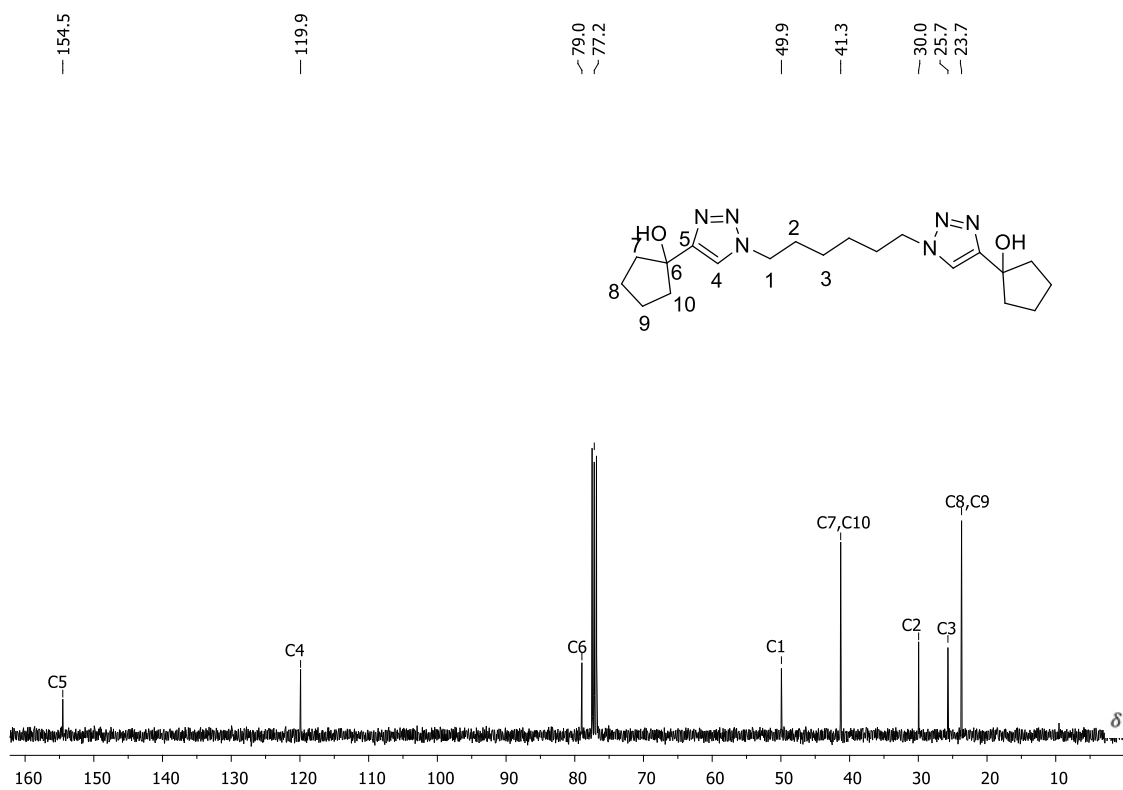


Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112b (100 MHz, CDCl_3).

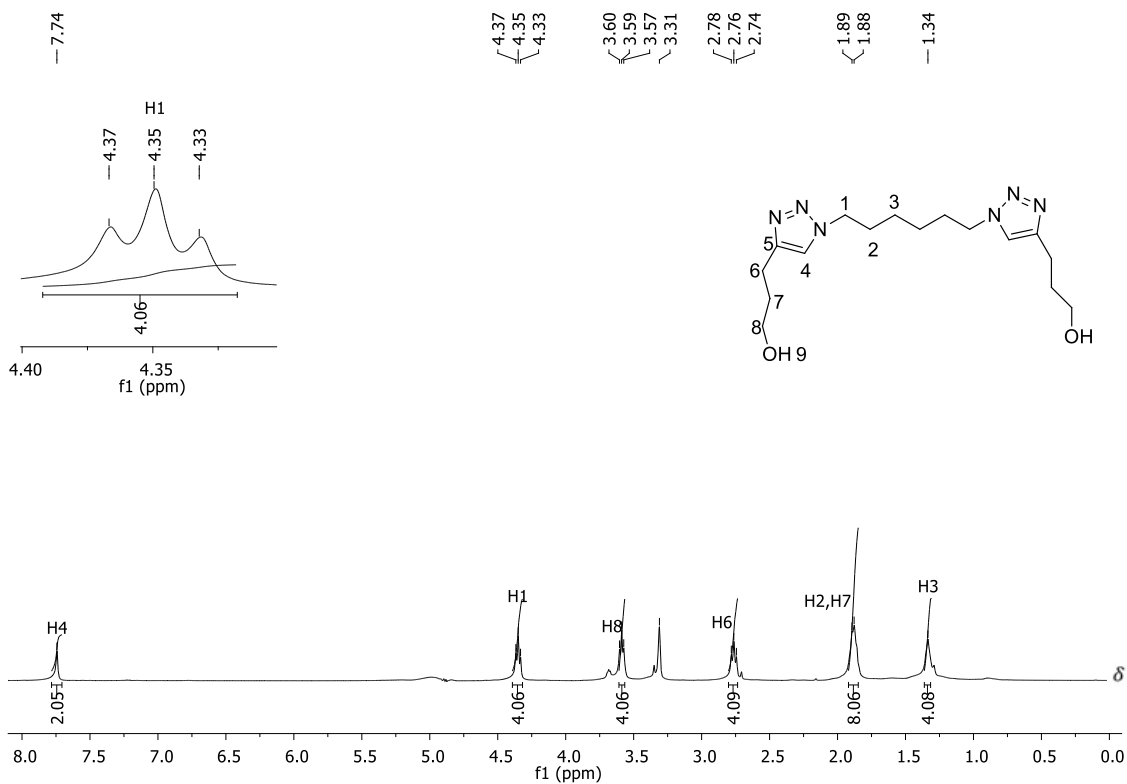


Figura 89. Espectro de RMN de ¹H do composto 112c (400 MHz, CD₃OD).

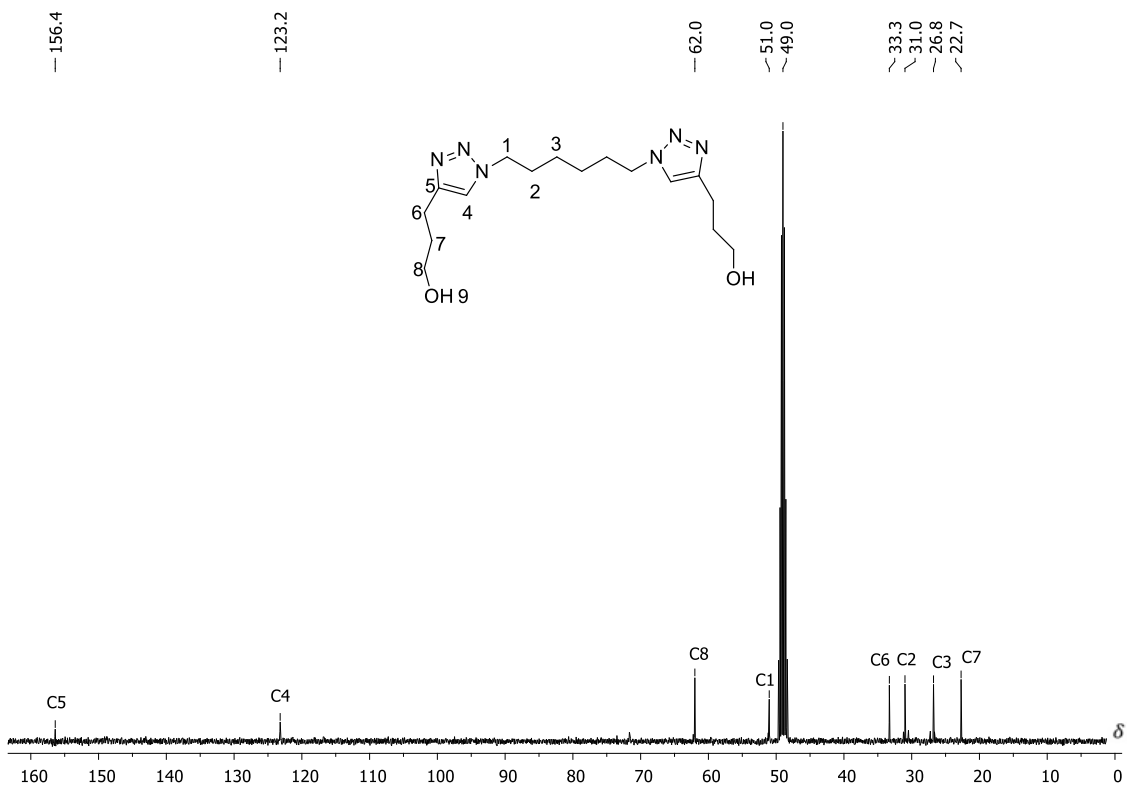
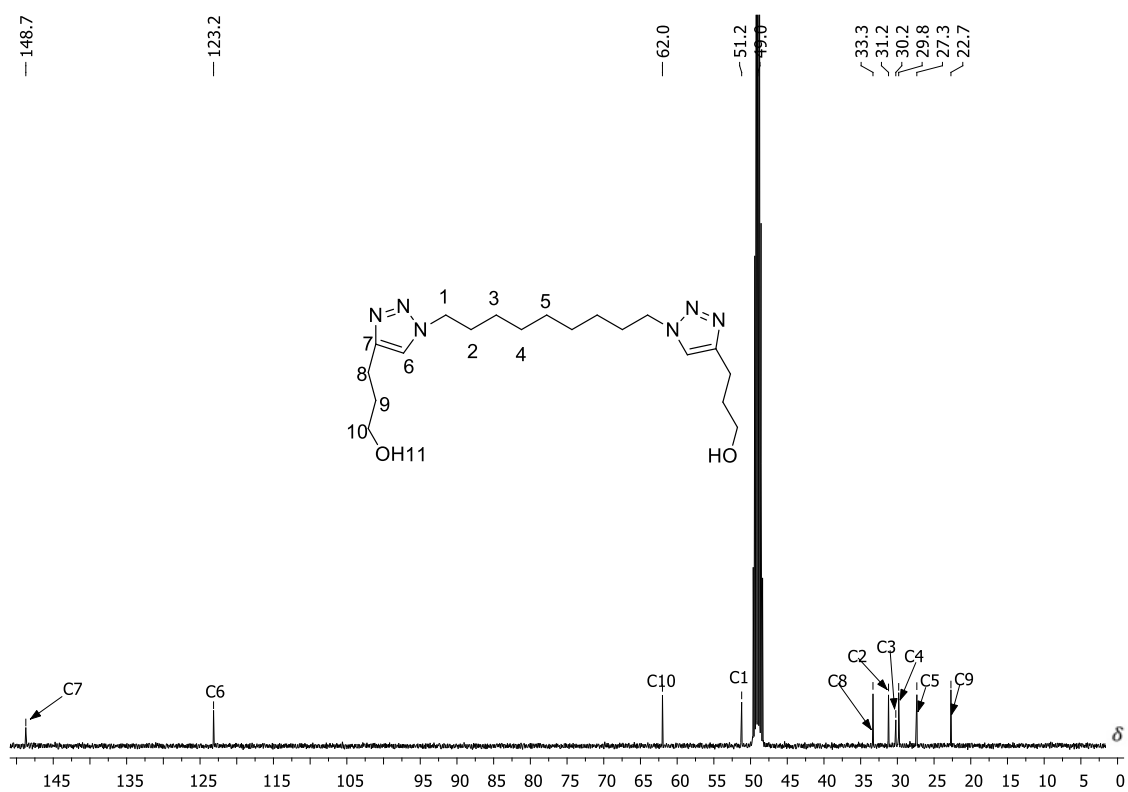
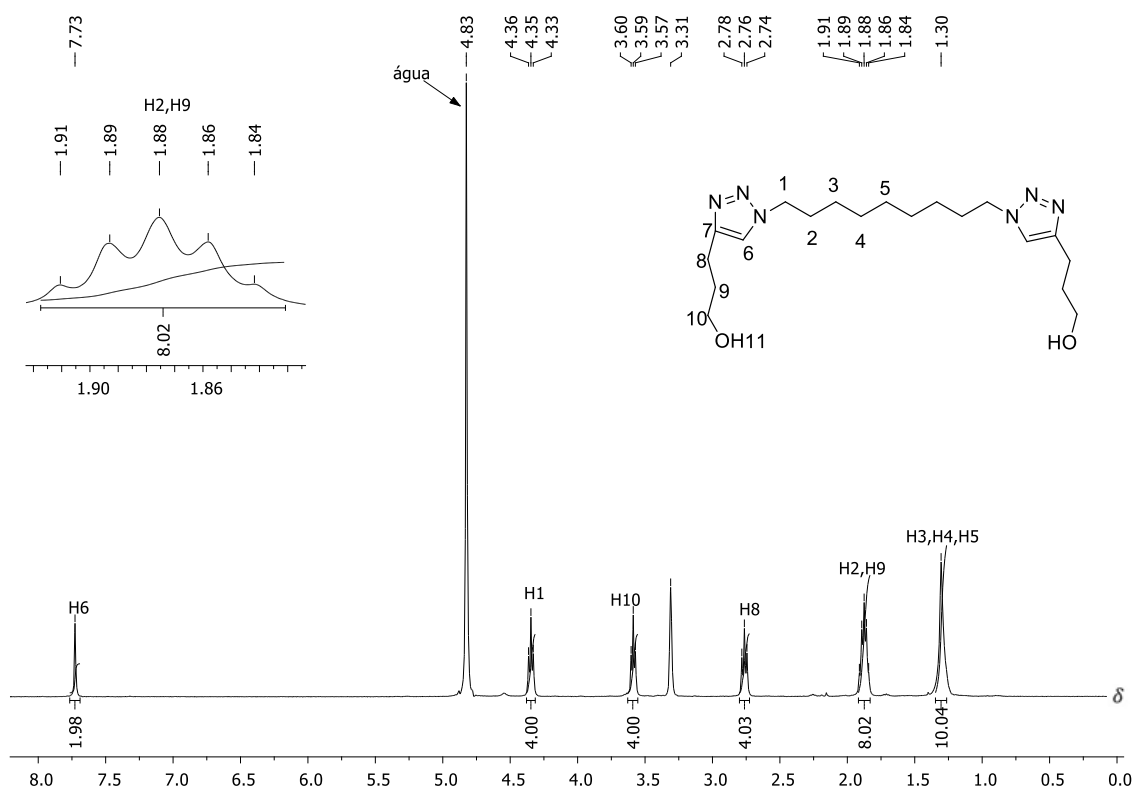


Figura 90. Espectro de RMN de ¹³C do composto 112c (100 MHz, CD₃OD).



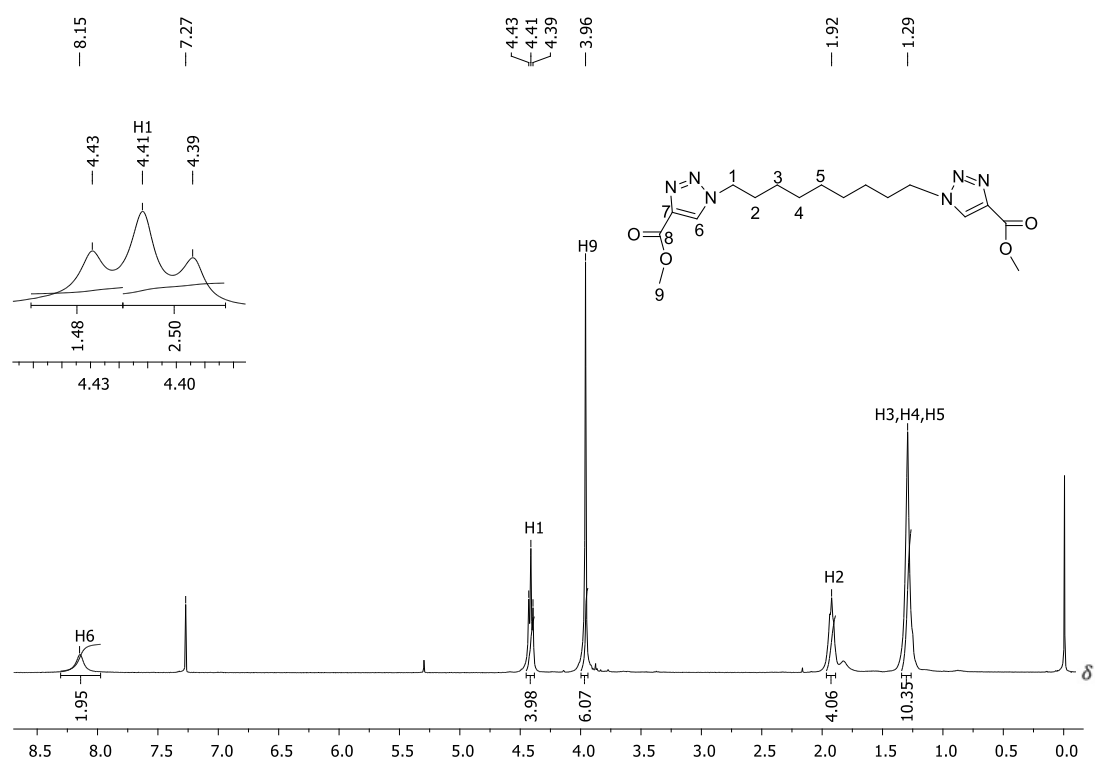


Figura 93. Espectro de RMN de ^1H do composto 112e (400 MHz, CDCl_3).

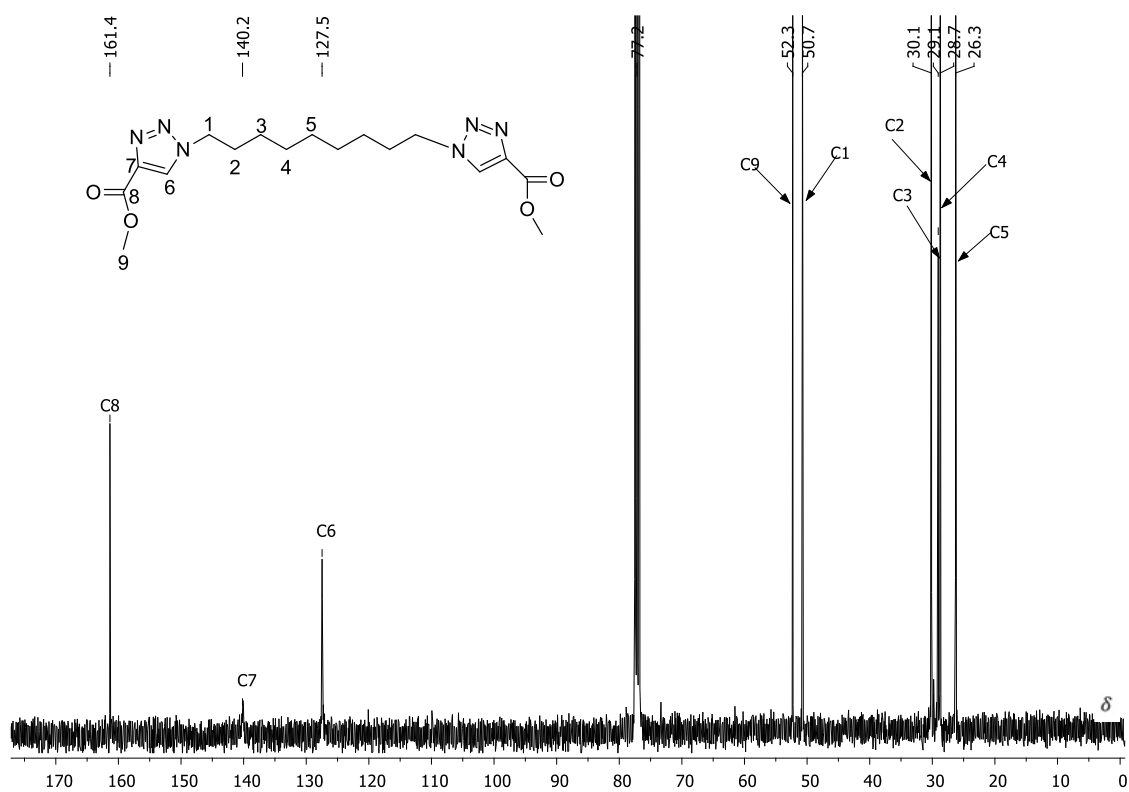


Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112e (100 MHz, CDCl_3).

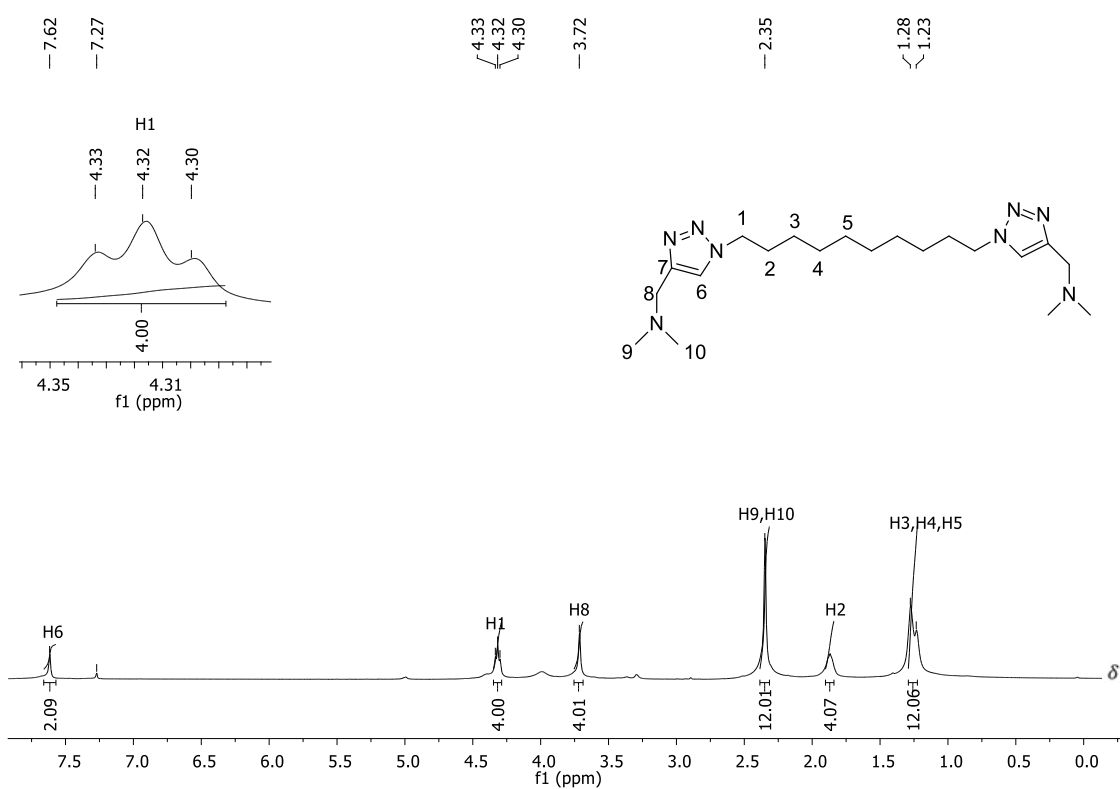


Figura 95. Espectro de RMN de ^1H do composto 112f (400 MHz, CDCl_3).

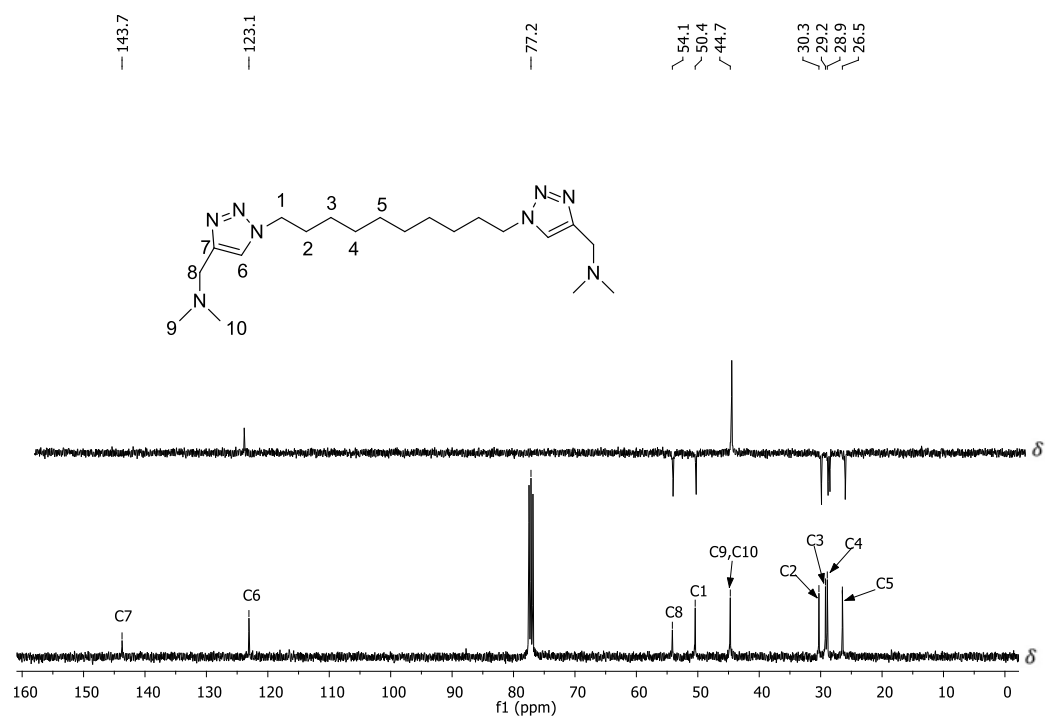


Figura 96. Subespectro de Dept 135 e Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112f (100 MHz, CDCl_3).

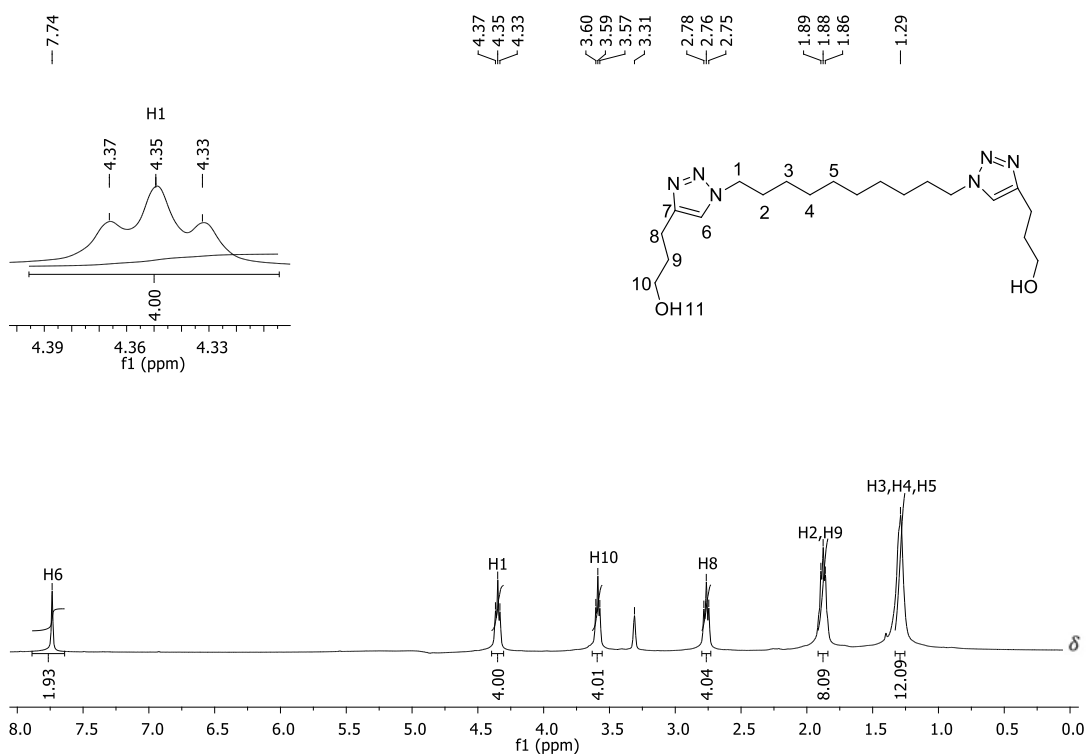


Figura 97. Espectro de RMN de ^1H do composto **112g** (400 MHz, CD_3OD).

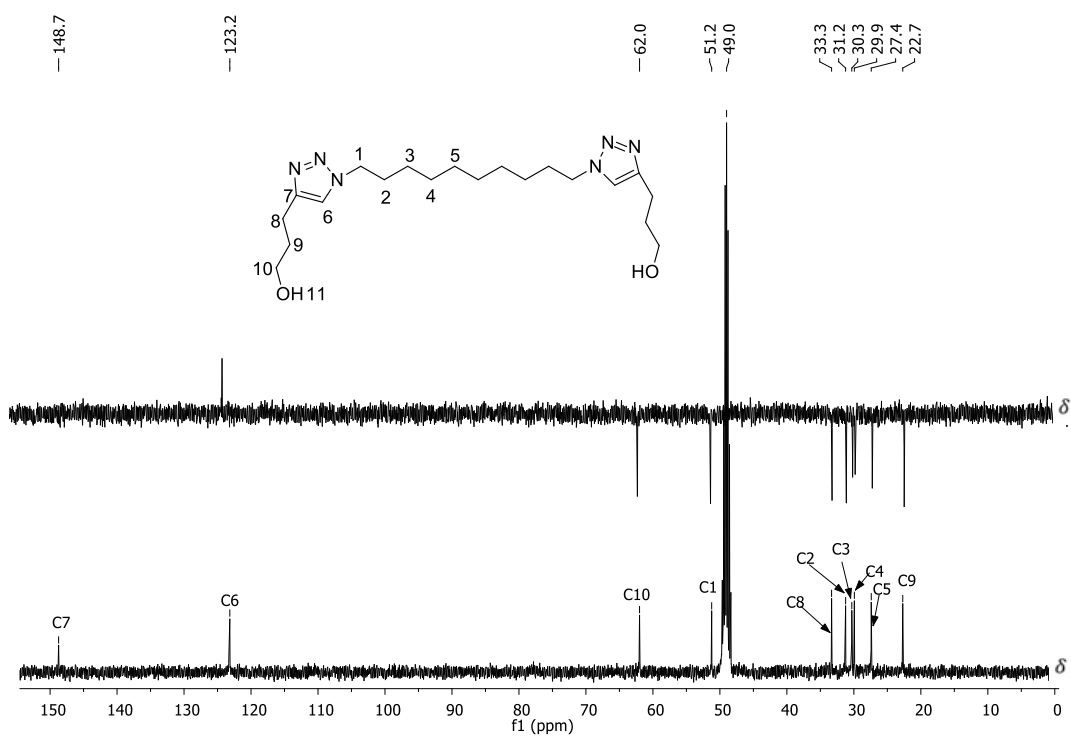


Figura 98.a) Subespectro de Dept 135 e Espectro de RMN de ^{13}C do composto **112g** (100 MHz, CD_3OD).

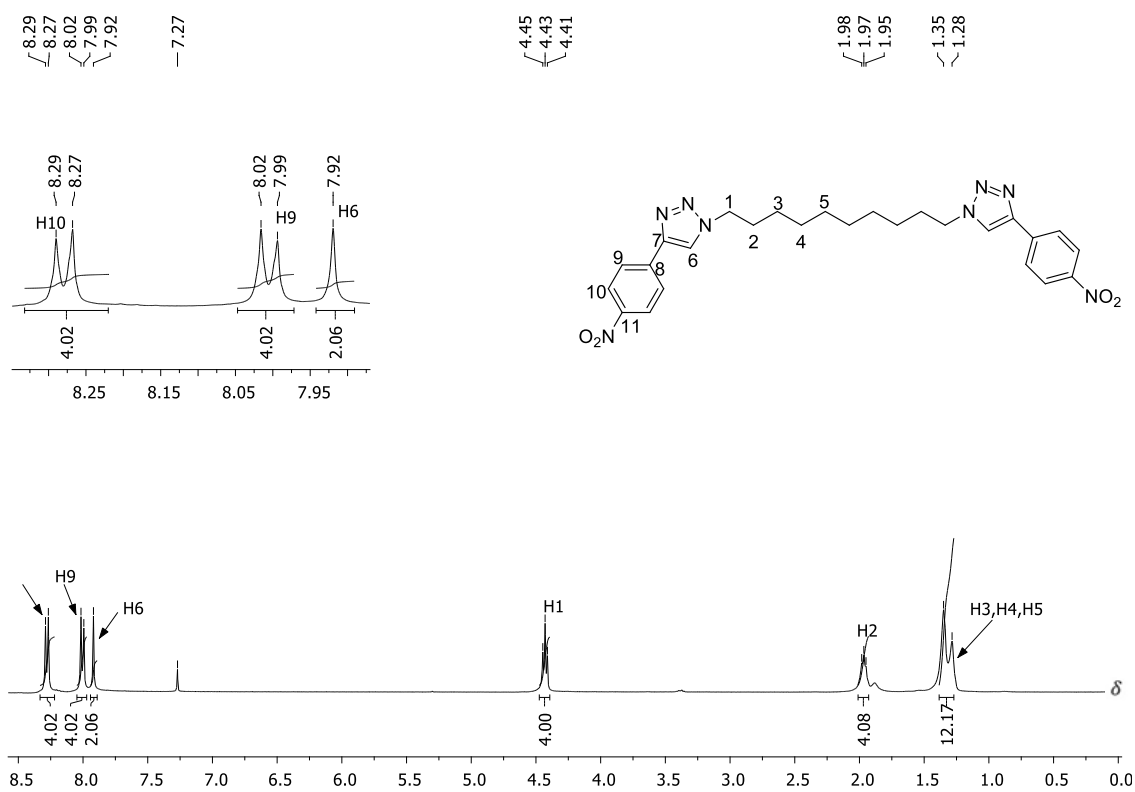


Figura 99. Espectro de RMN de ^1H do composto 112h (400 MHz, CDCl_3).

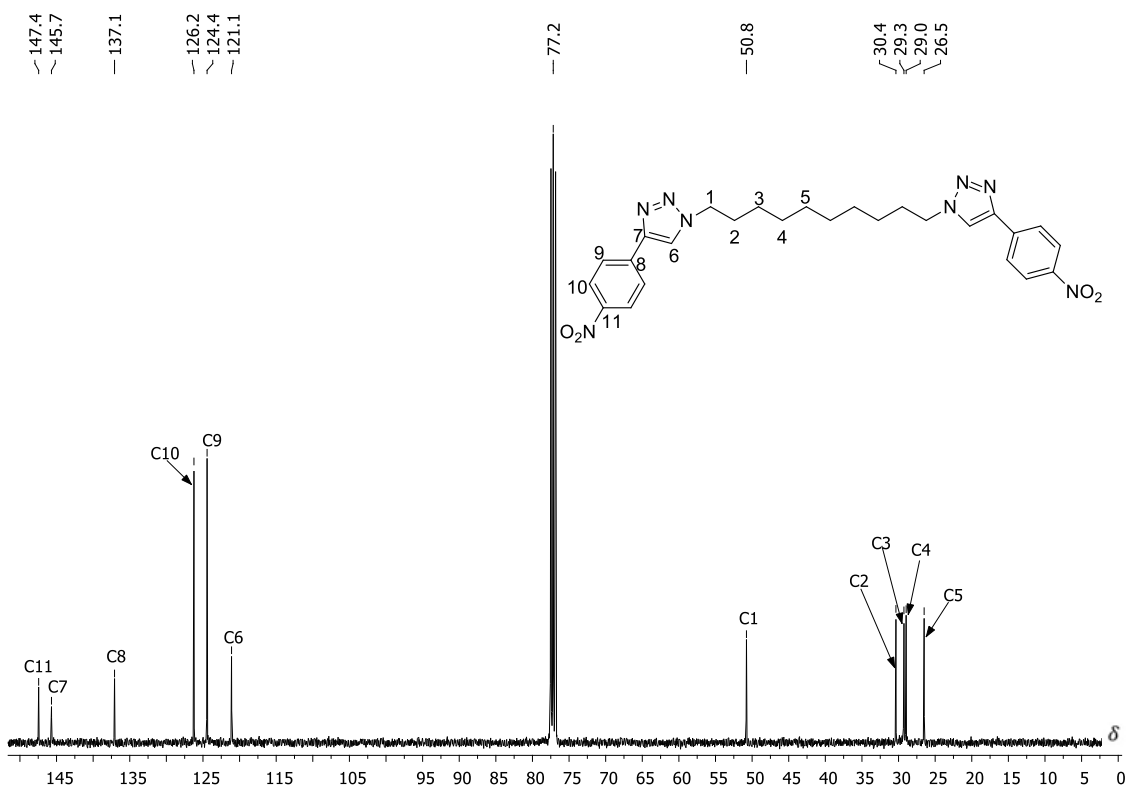


Figura 100. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112h (100 MHz, CDCl_3).

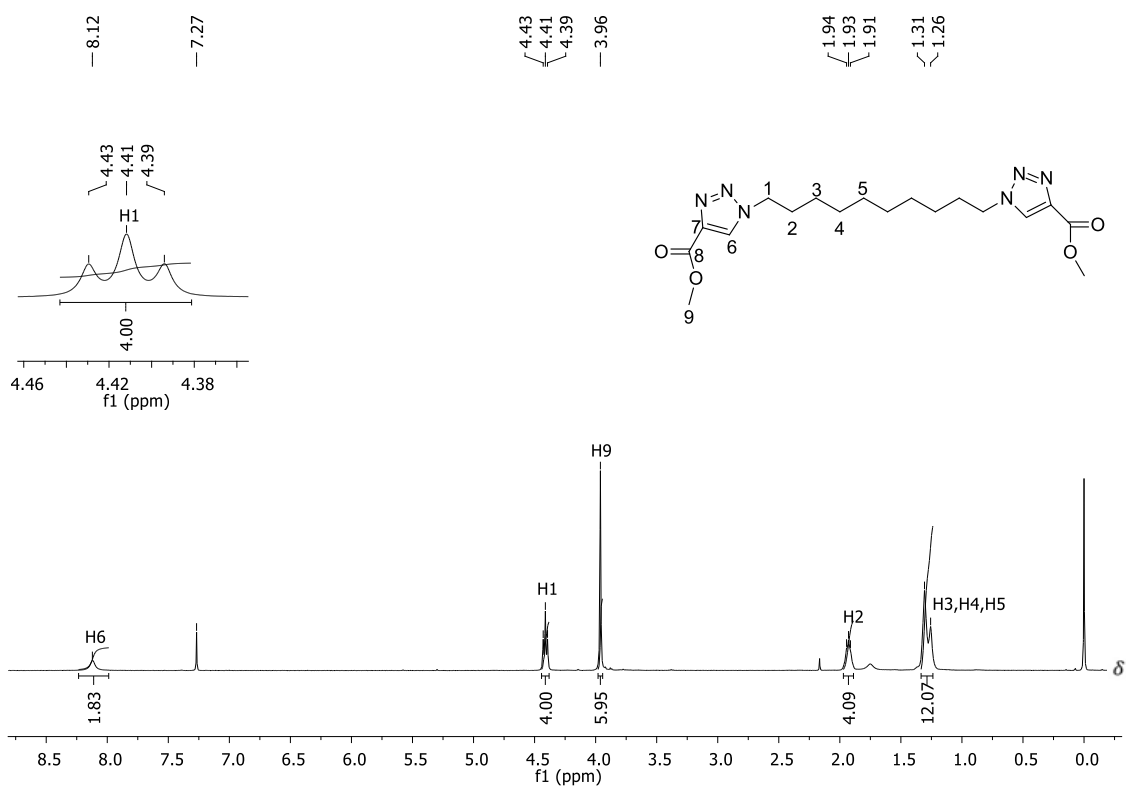


Figura 101. Espectro de RMN de ¹H do composto 112i (400 MHz, CDCl₃).

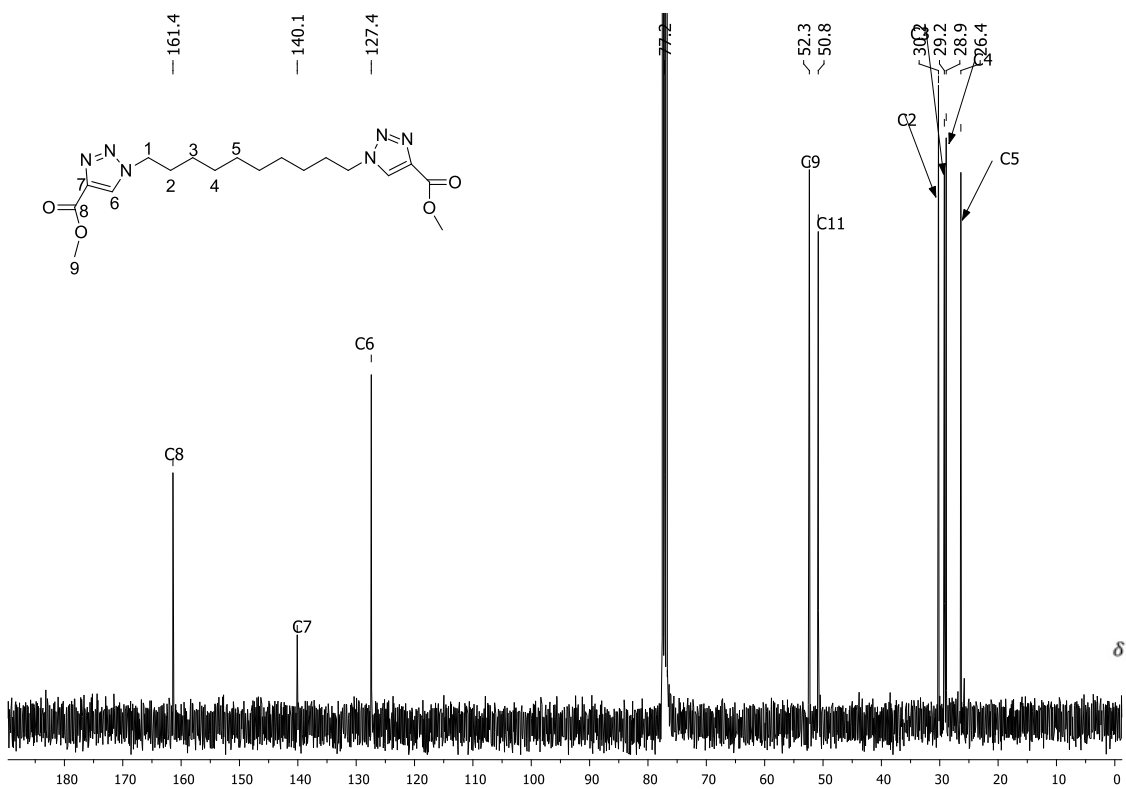


Figura 102. Espectro de RMN de ¹³C do composto 112i (100 MHz, CDCl₃).

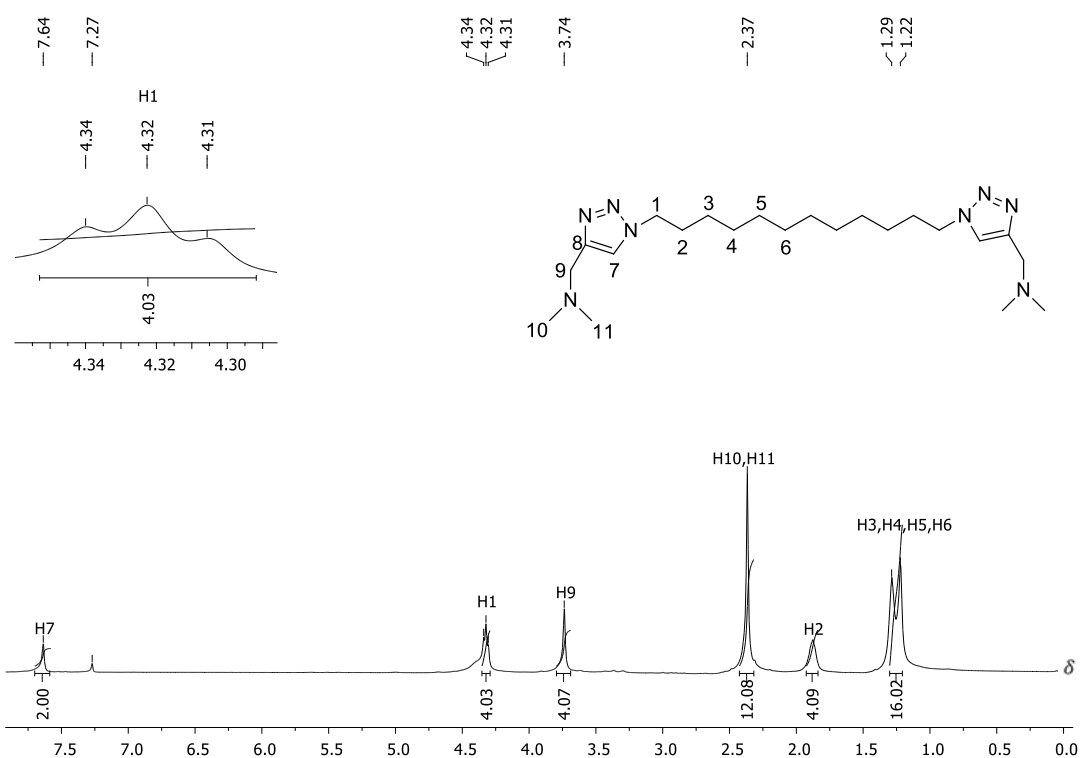


Figura 103. Espectro de RMN de ^1H do composto **112j** (400 MHz, CDCl_3).

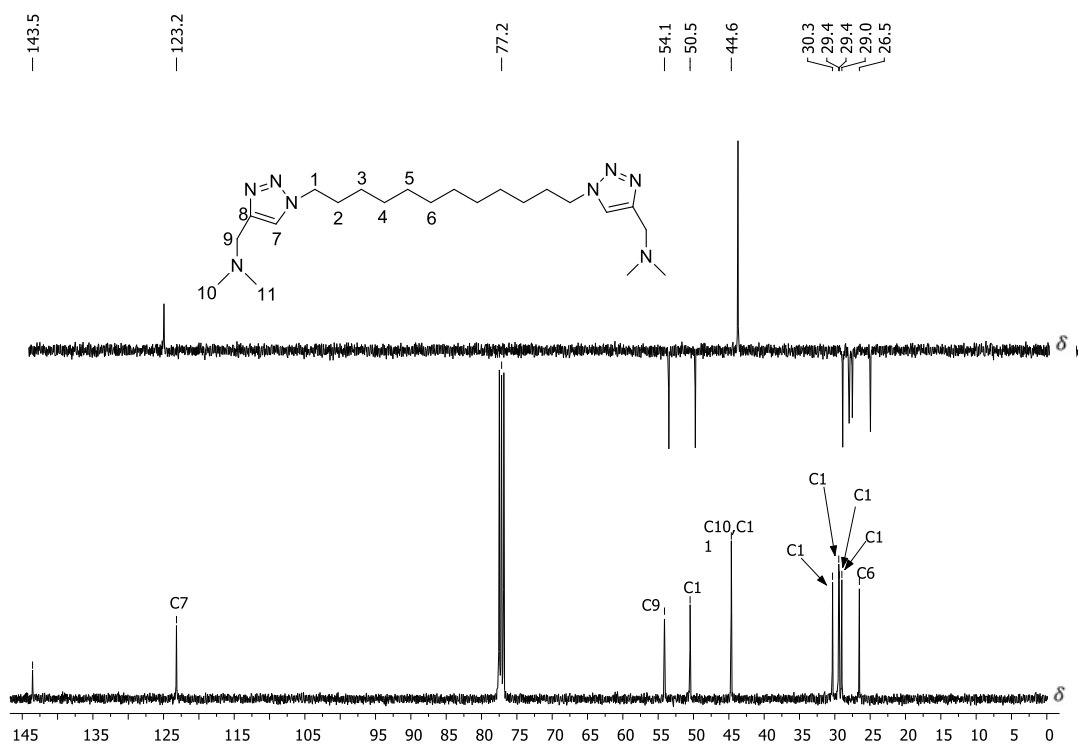


Figura 104. Subespectro de Dept 135 e Espectro de RMN de ^{13}C do composto **112j** (100 MHz, CDCl_3).

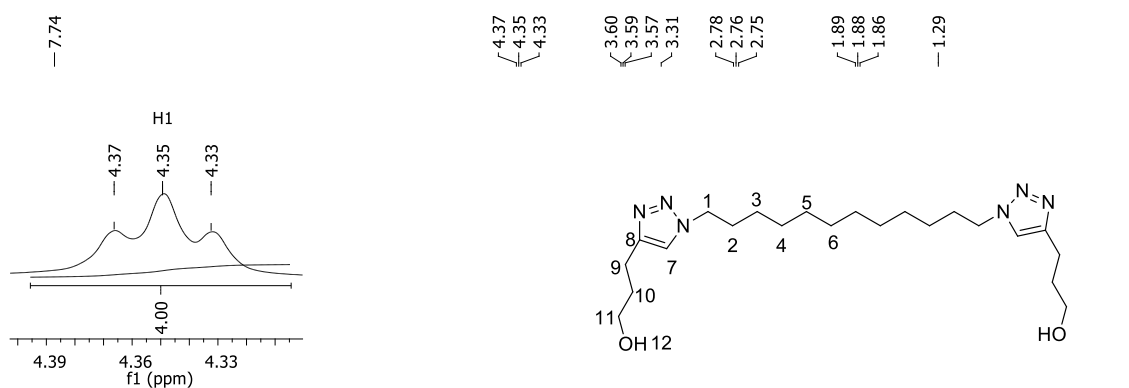


Figura 105. Espectro de RMN de ^1H do composto 112k (400 MHz, CD_3OD).

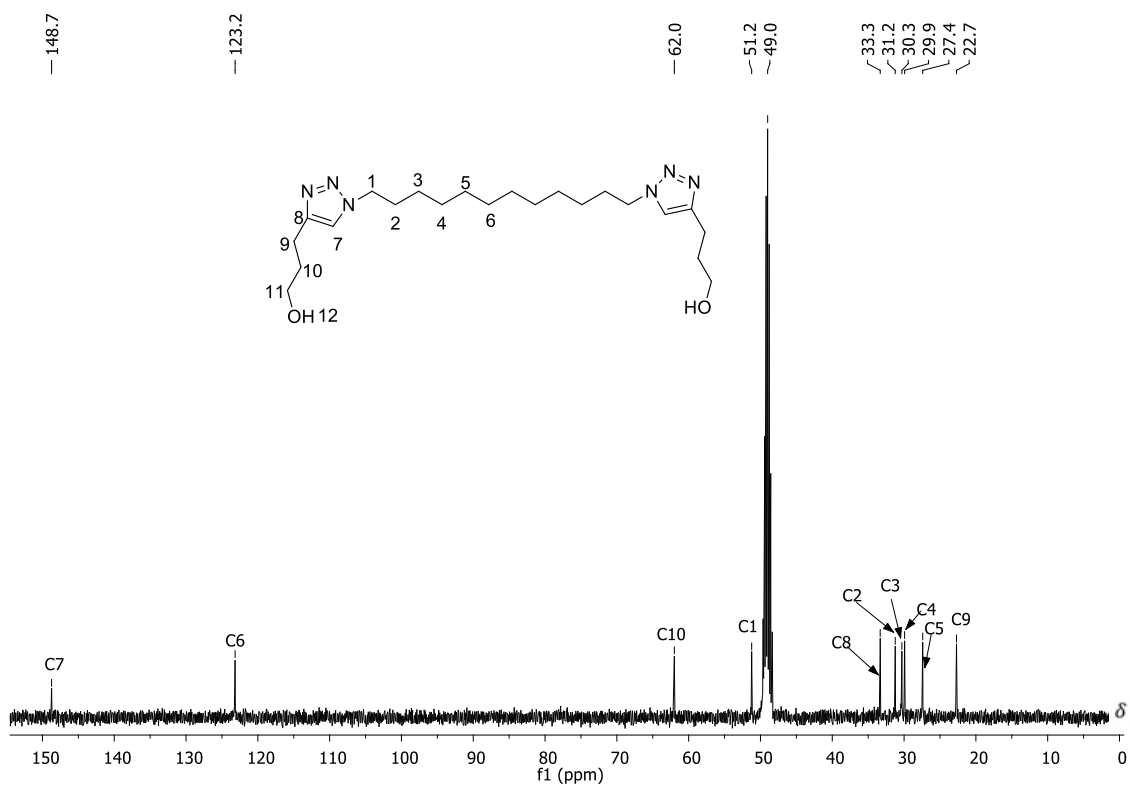


Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112k (100 MHz, CD_3OD).

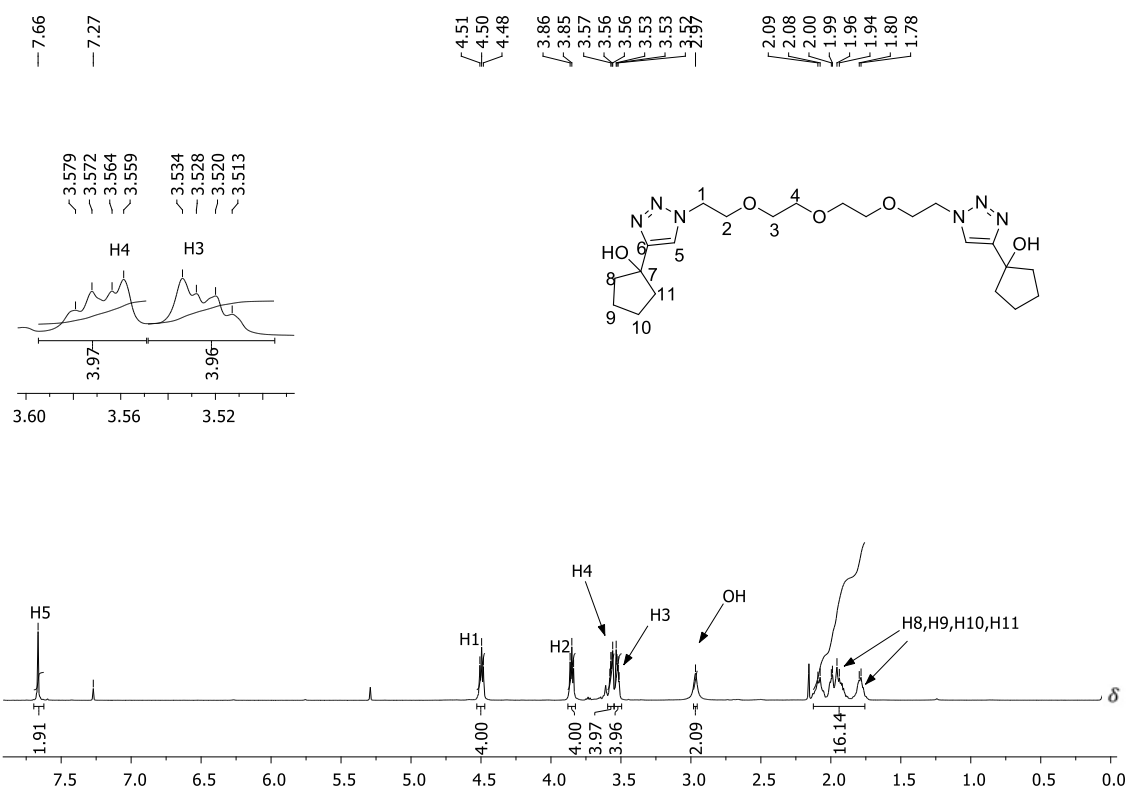


Figura 107. Espectro de RMN de ^1H do composto 112l (400 MHz, CDCl_3).

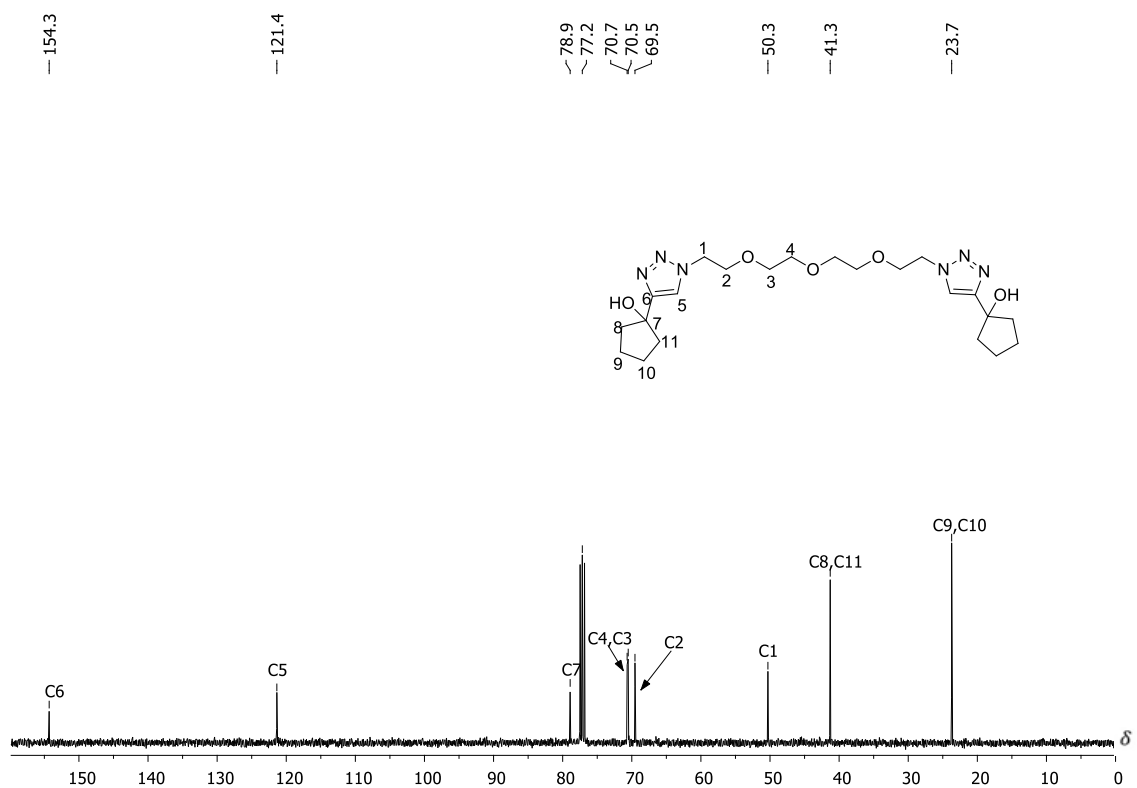


Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112l (100 MHz, CDCl_3).

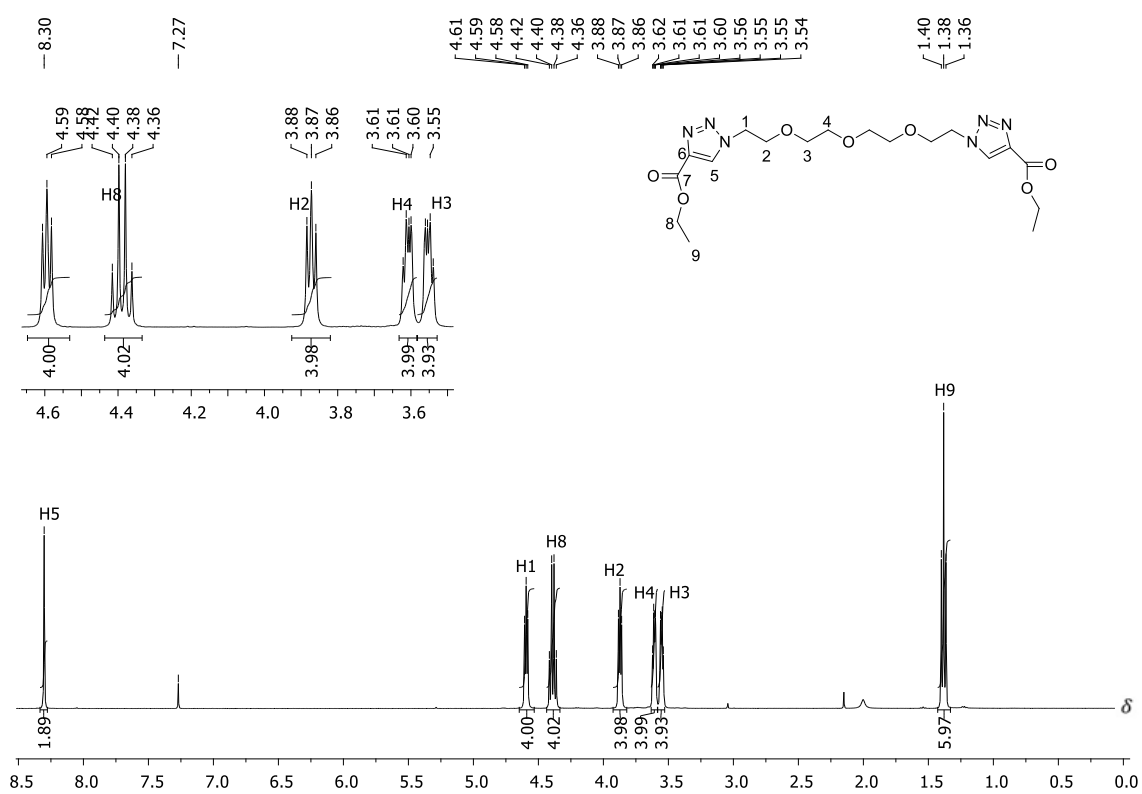


Figura 109. Espectro de RMN de ^1H do composto 112m (400 MHz, CDCl_3).

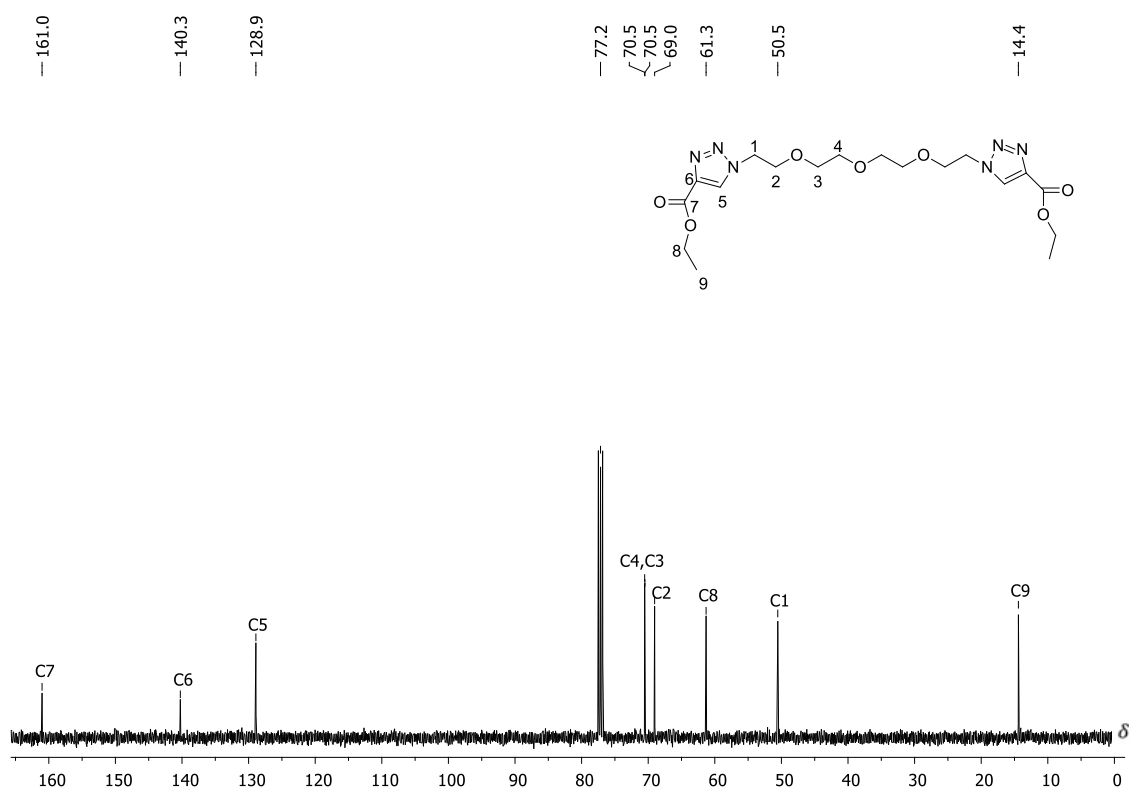


Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112m (100 MHz, CDCl_3).

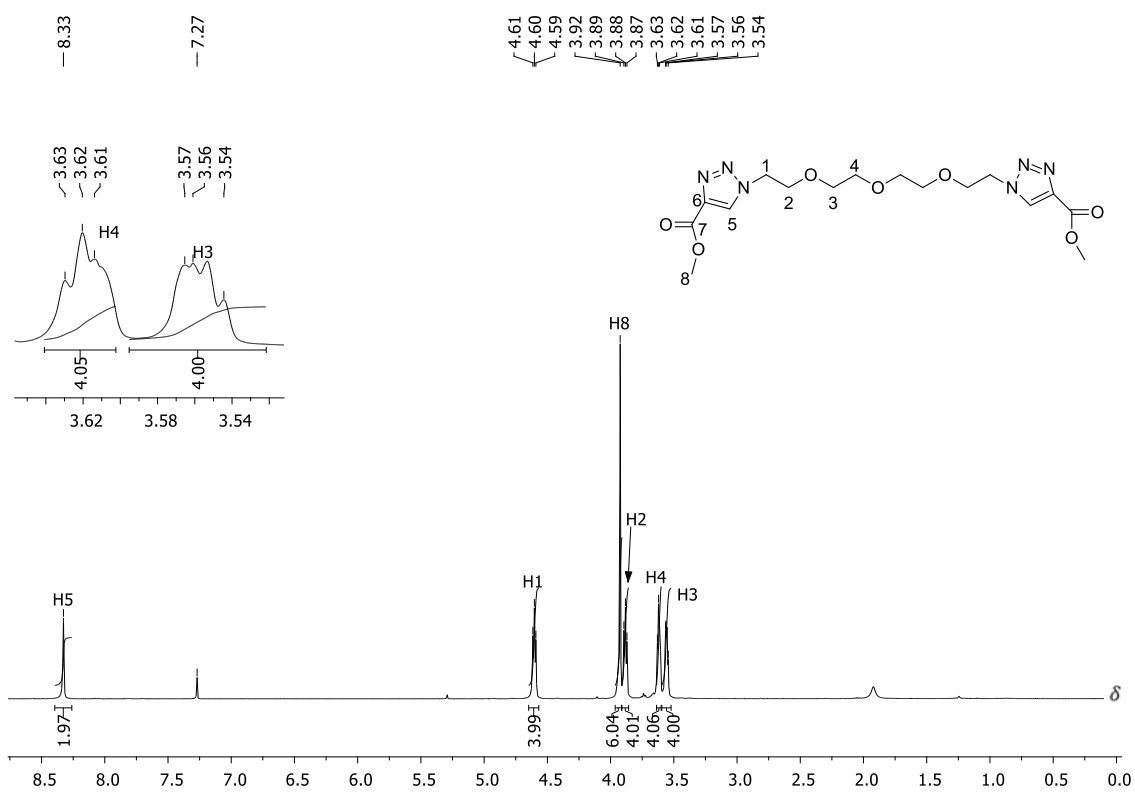


Figura 111. Espectro de RMN de ^1H do composto 112n (400 MHz, CDCl_3).

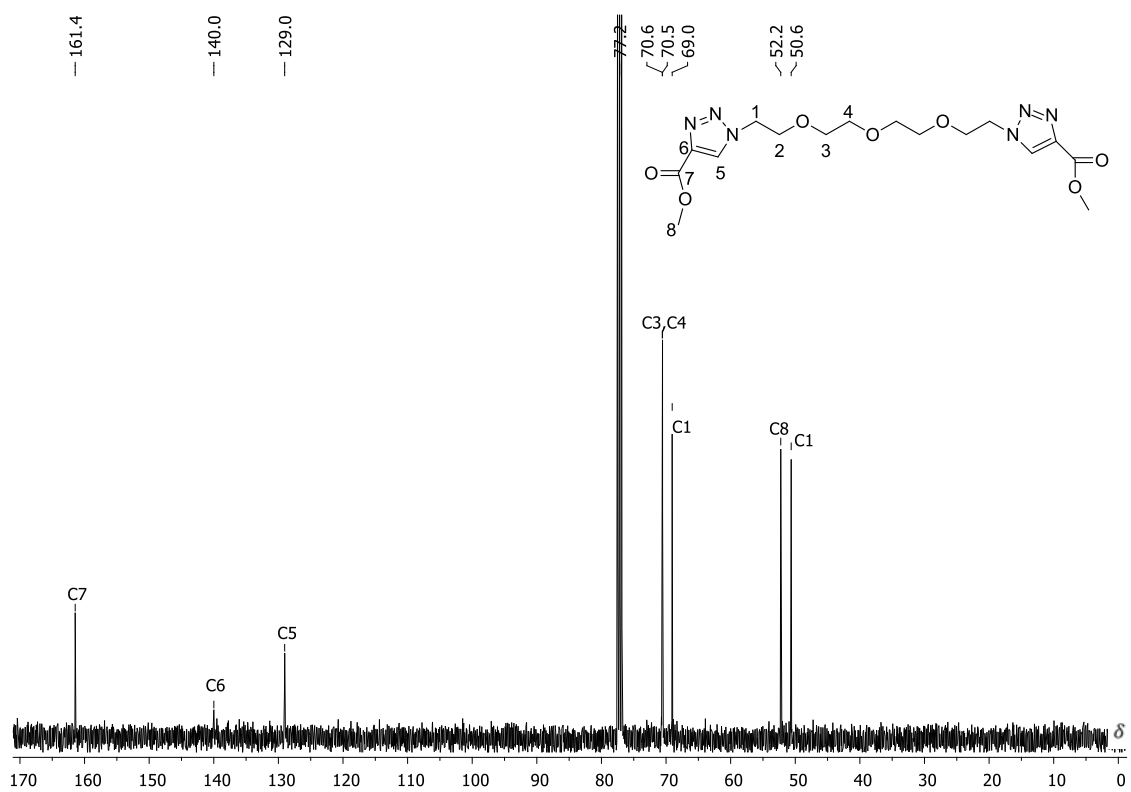


Figura 112. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112n (100 MHz, CDCl_3).

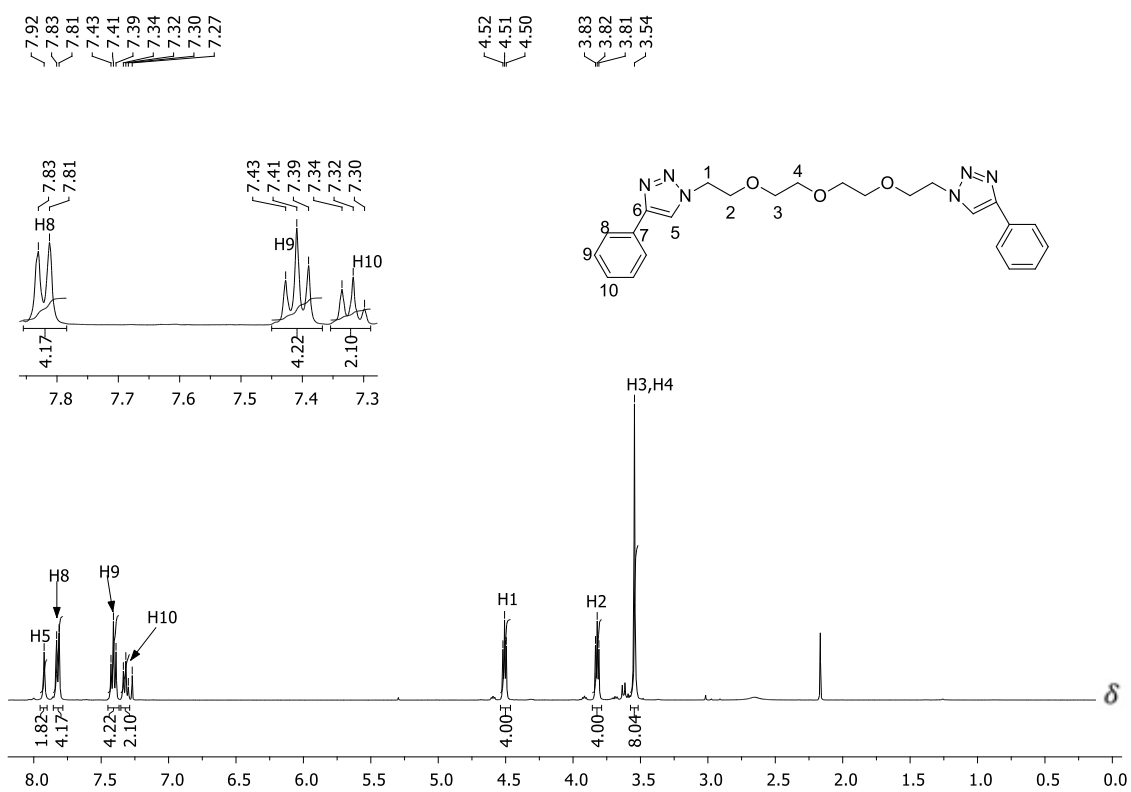


Figura 113. Espectro de RMN de ^1H do composto 112o (400 MHz, CDCl_3).

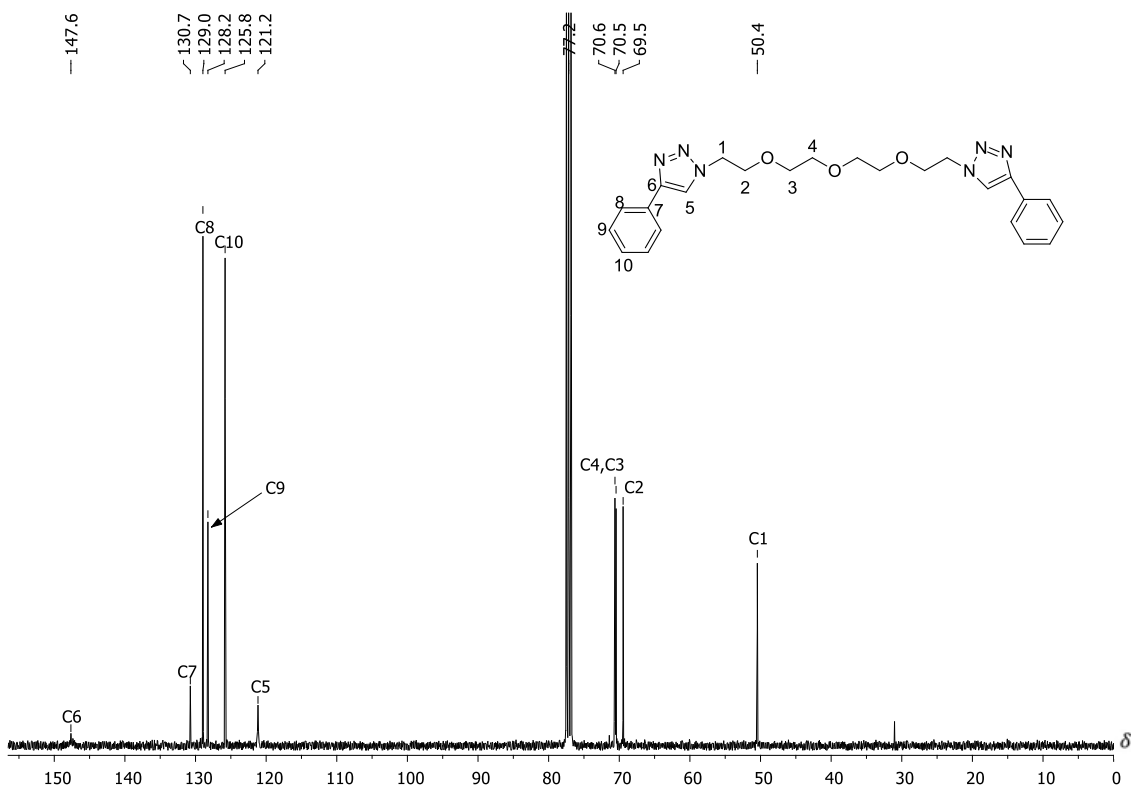


Figura 114. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112o (100 MHz, CDCl_3).

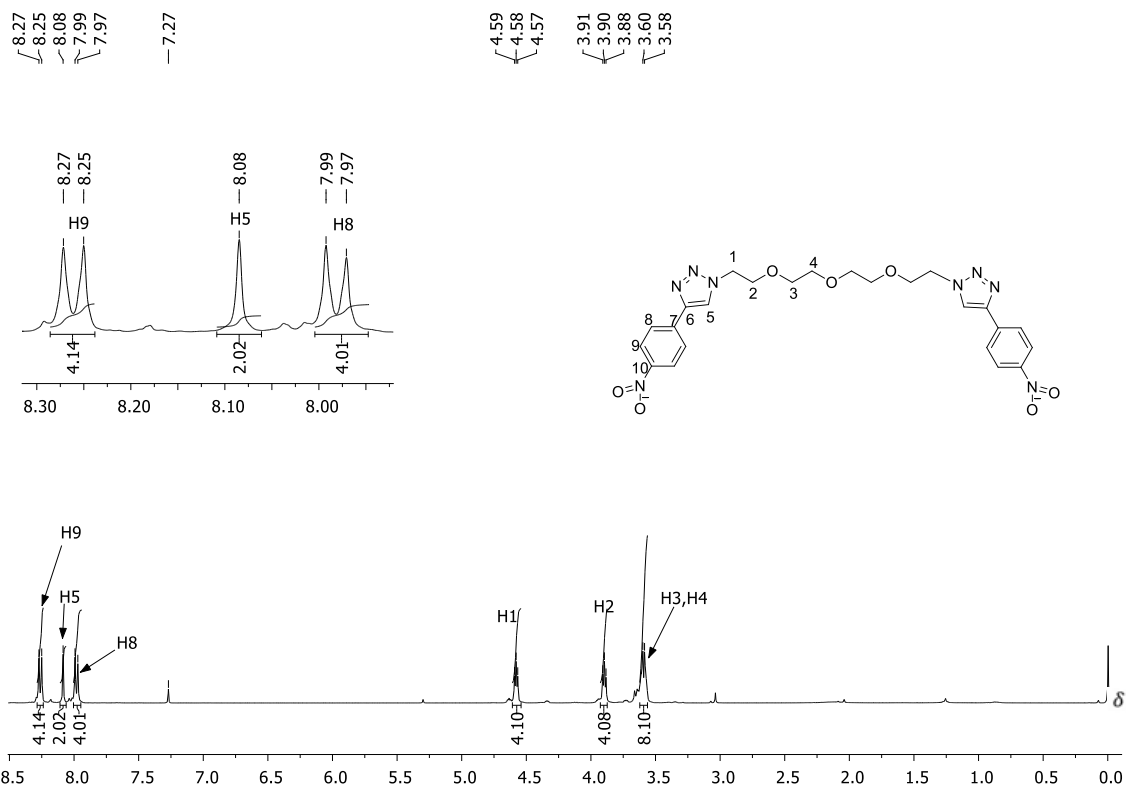


Figura 115. Espectro de RMN de ^1H do composto 112p (400 MHz, CDCl_3).

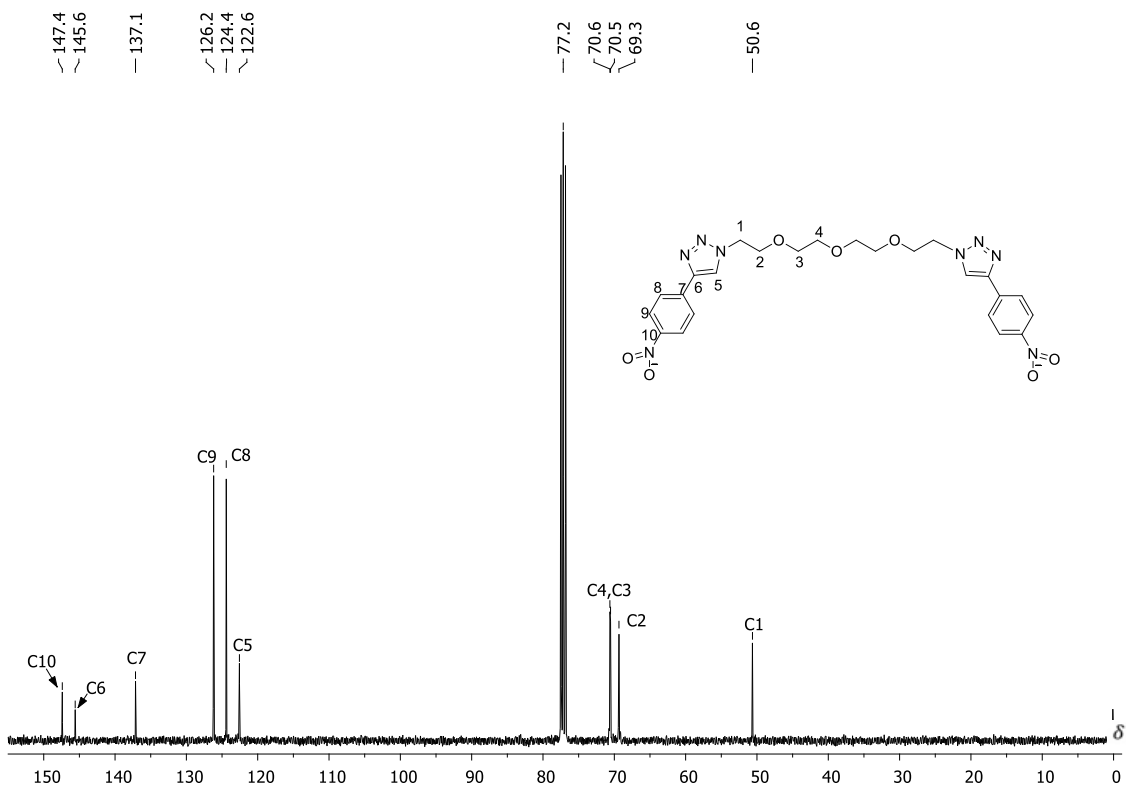


Figura 116. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112p (100 MHz, CDCl_3).

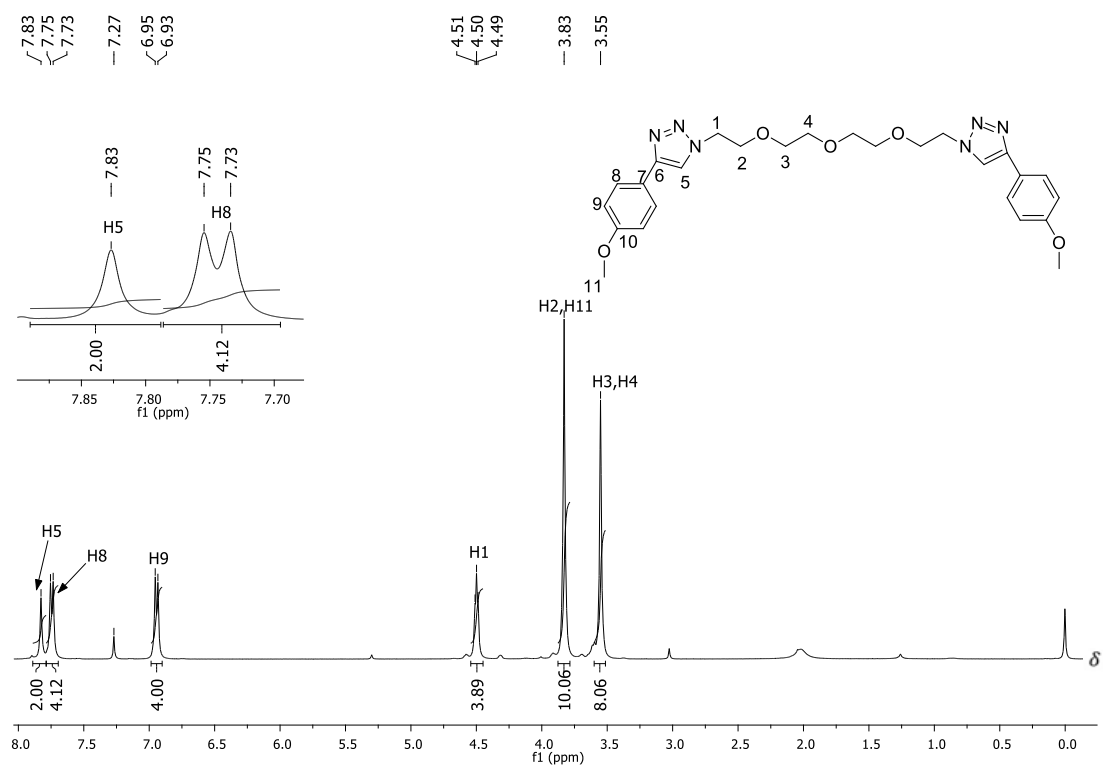


Figura 117. Espectro de RMN de ^1H do composto **112q** (400 MHz, CDCl_3).

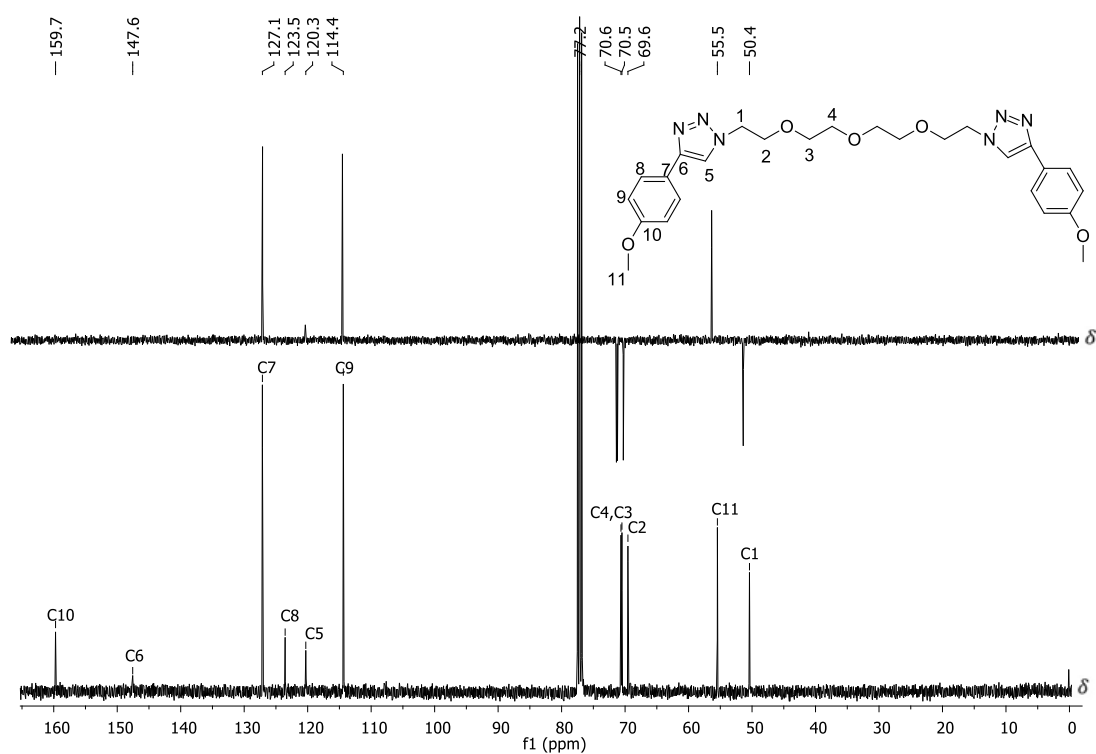


Figura 118. Sub-espectro de Dept 135 e Espectro de de RMN de ^{13}C do composto **112q** (100 MHz, CDCl_3).

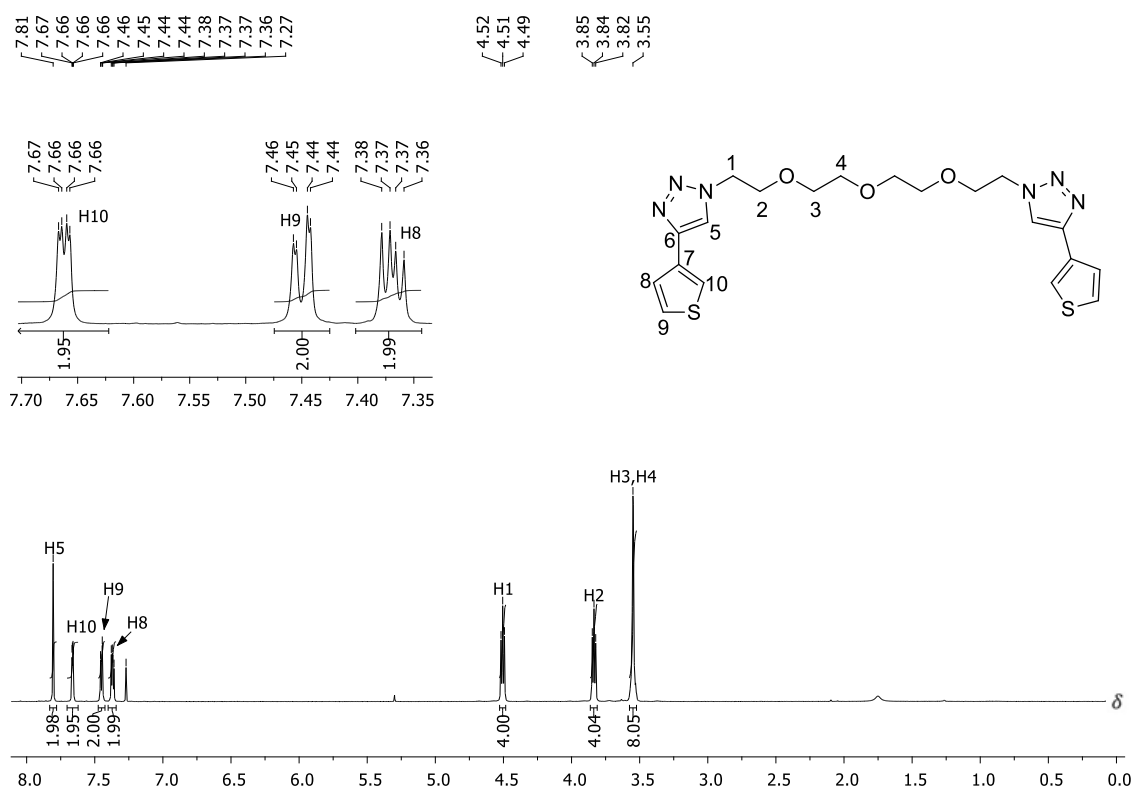


Figura 119. Espectro de RMN de ¹H do composto 112r (400 MHz, CDCl₃).

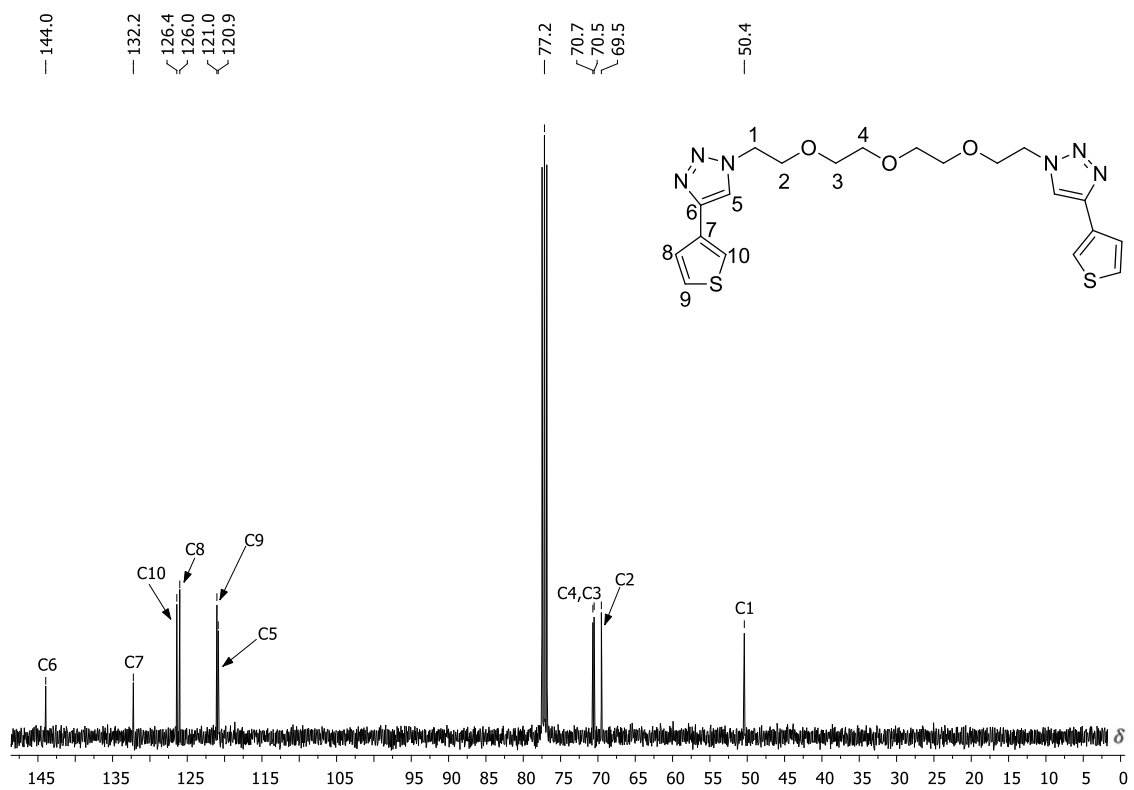


Figura 120. Espectro de RMN de ¹³C do composto 112r (100 MHz, CDCl₃).

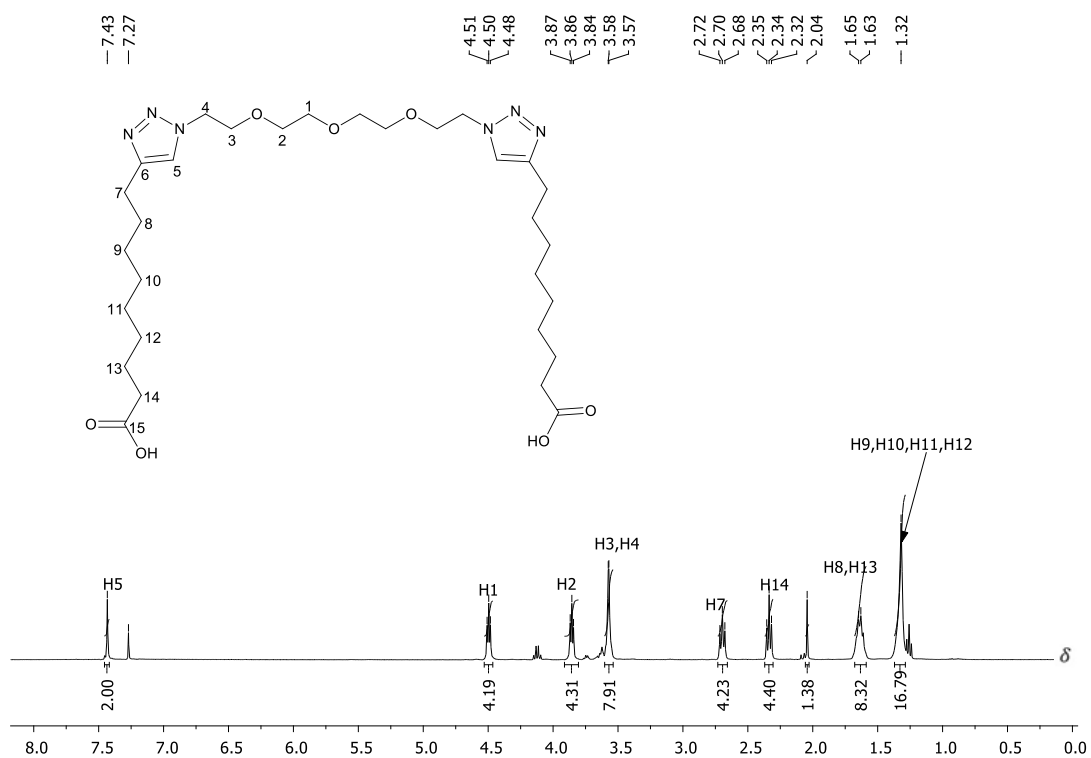


Figura 121. Espectro de RMN de ^1H do composto **112s** (400 MHz, CDCl_3).

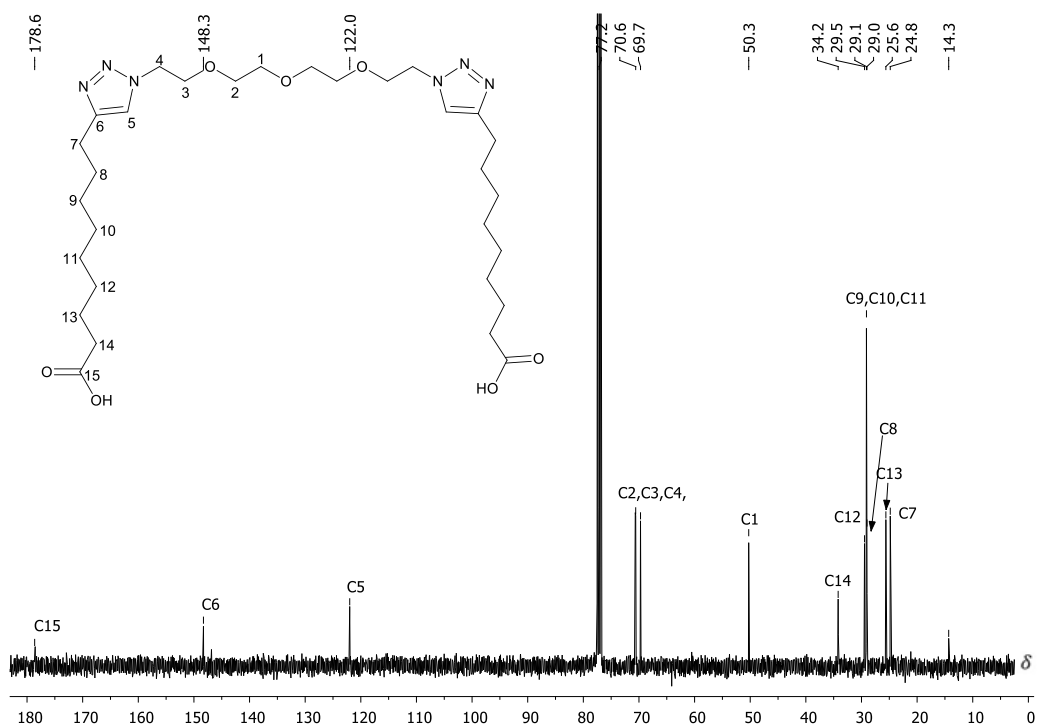


Figura 122. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **112s** (100 MHz, CDCl_3).

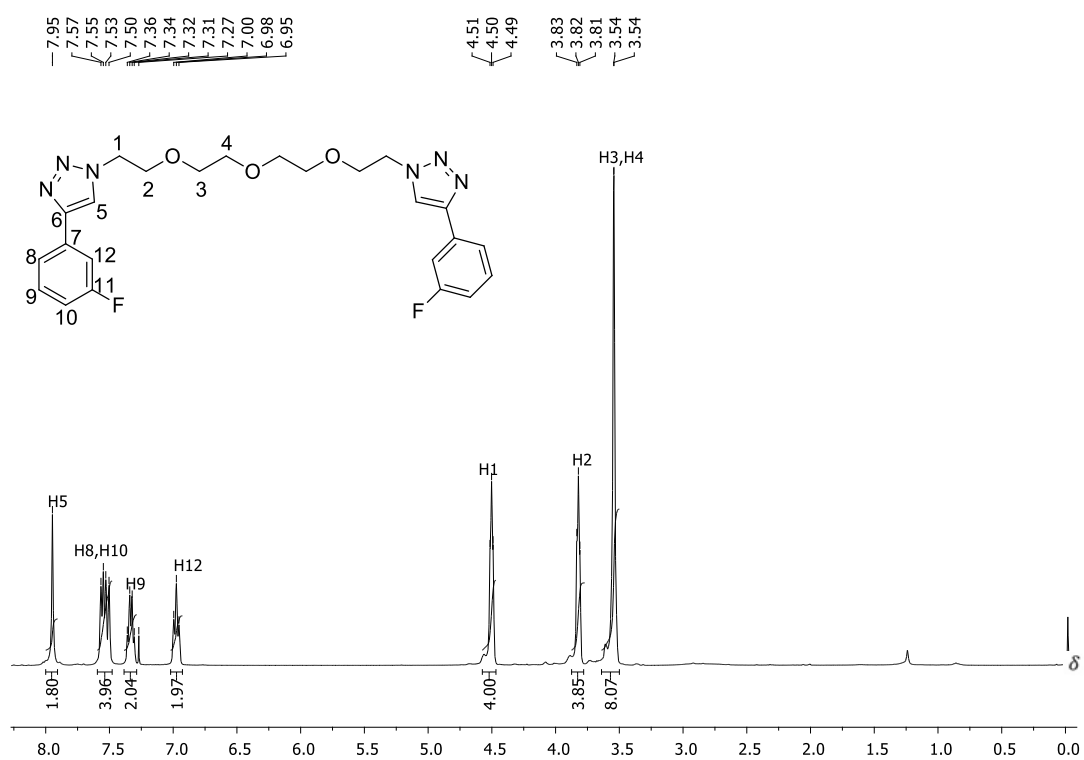


Figura 123. Espectro de RMN de ^1H do composto **112t** (400 MHz, CDCl_3).

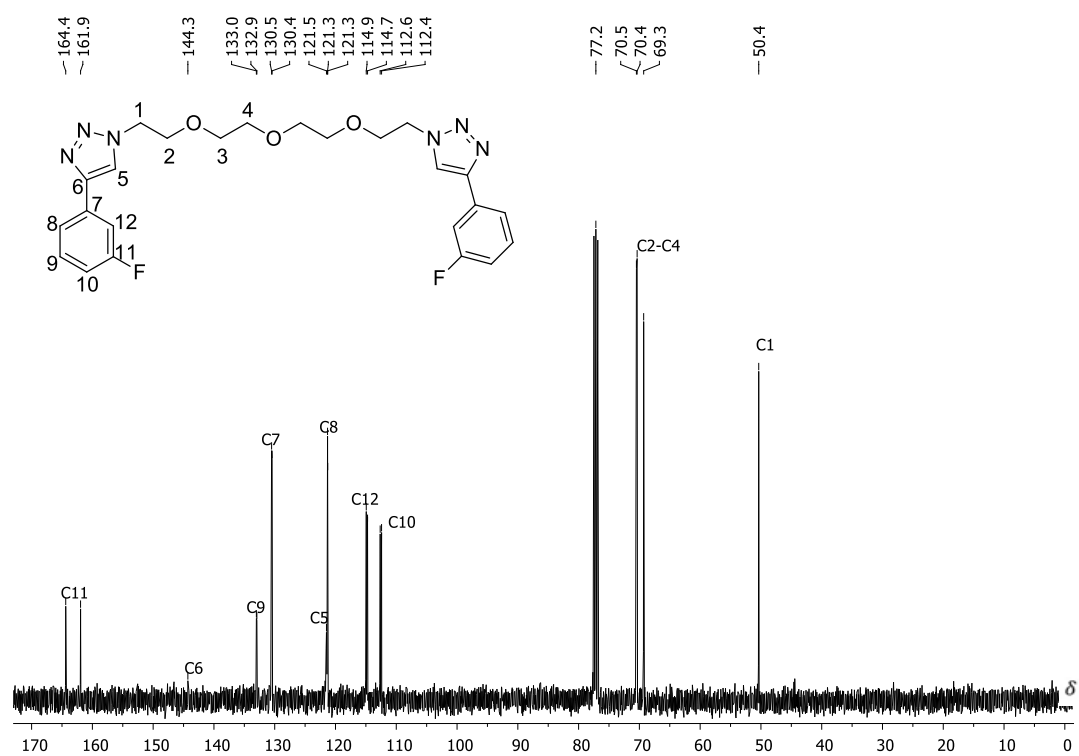


Figura 124. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **112t** (100 MHz, CDCl_3).

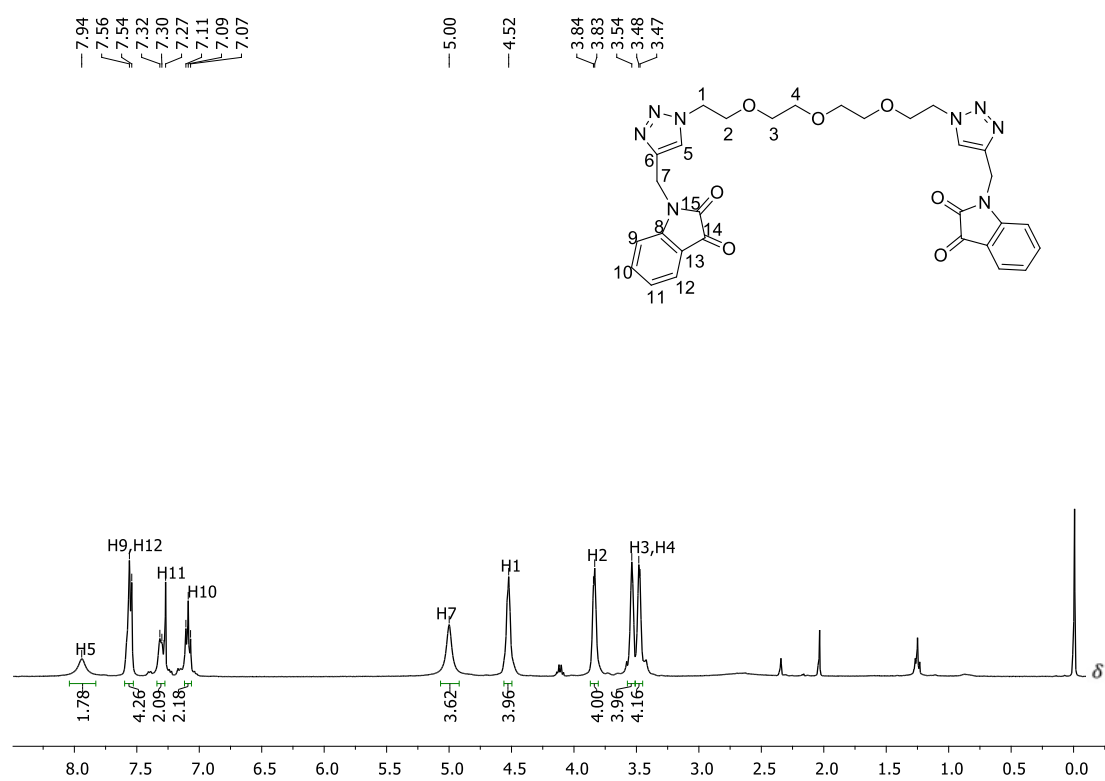


Figura 127. Espectro de RMN de ^1H do composto 112v (400 MHz, CDCl_3).

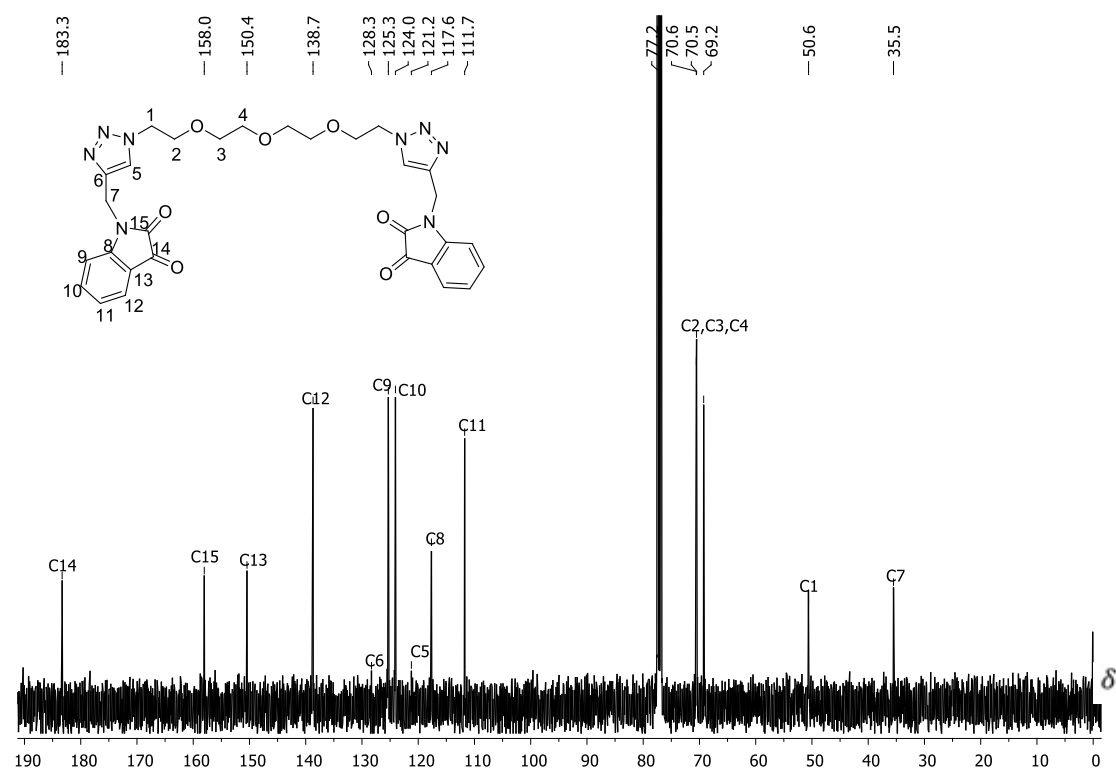


Figura 128. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112v (100 MHz, CDCl_3).

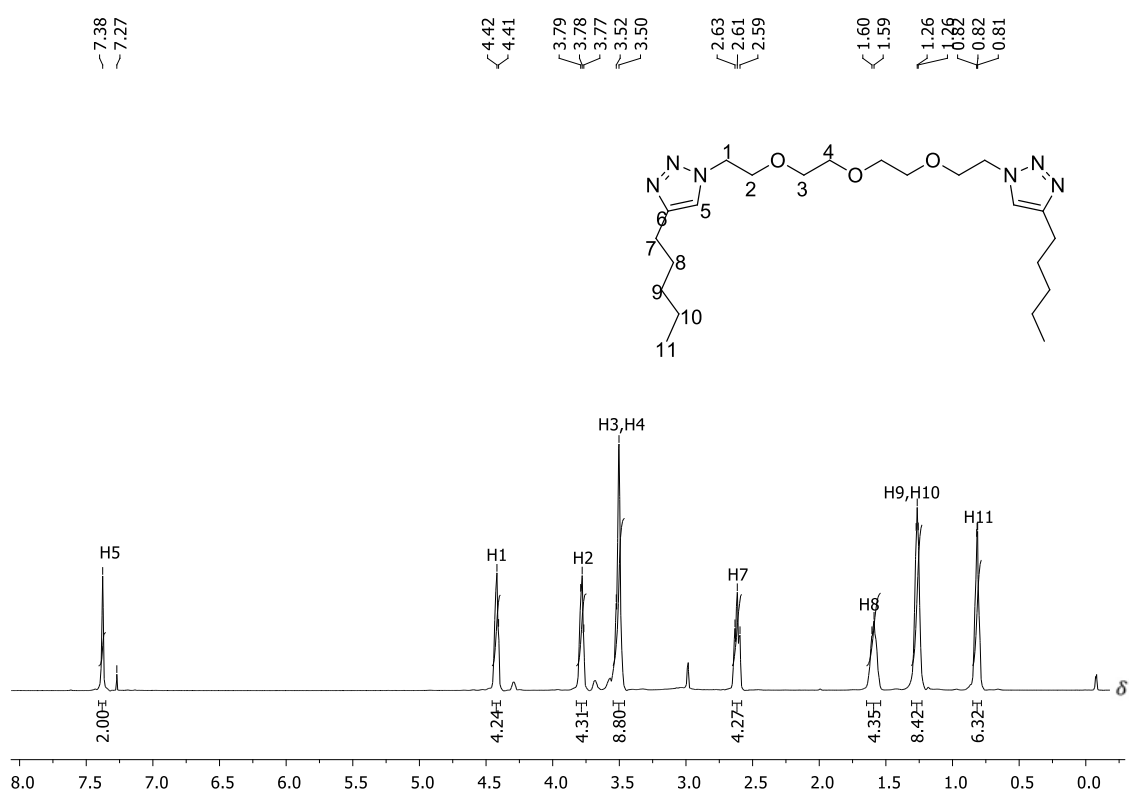


Figura 129. Espectro de RMN de ^1H do composto 112x (400 MHz, CDCl_3).

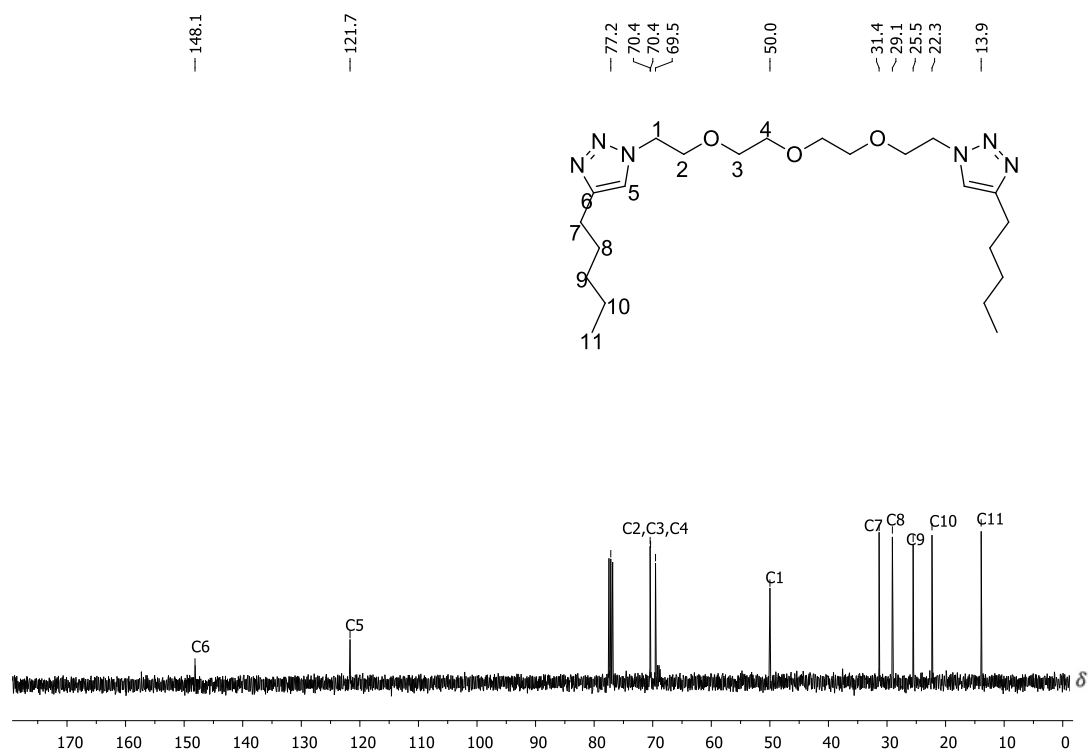


Figura 130. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112x (100 MHz, CDCl_3).

ANEXO III: Espectros na região do IV dos compostos obtidos

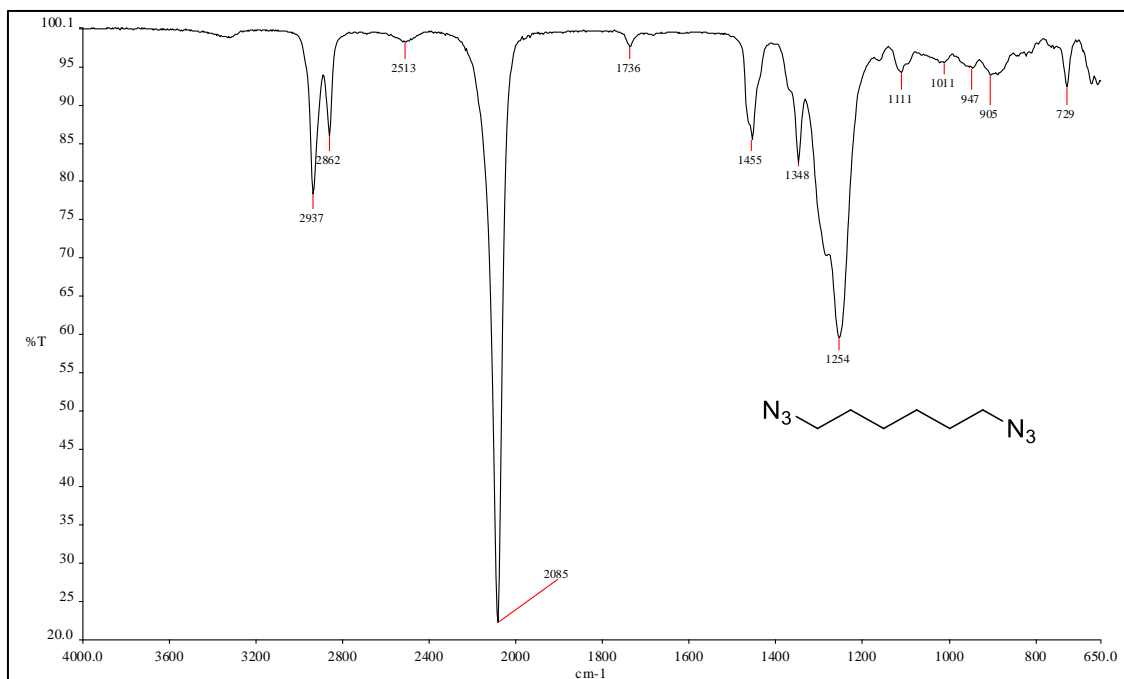


Figura 131 . Espectro na região do IV do composto **107a** (ATR).

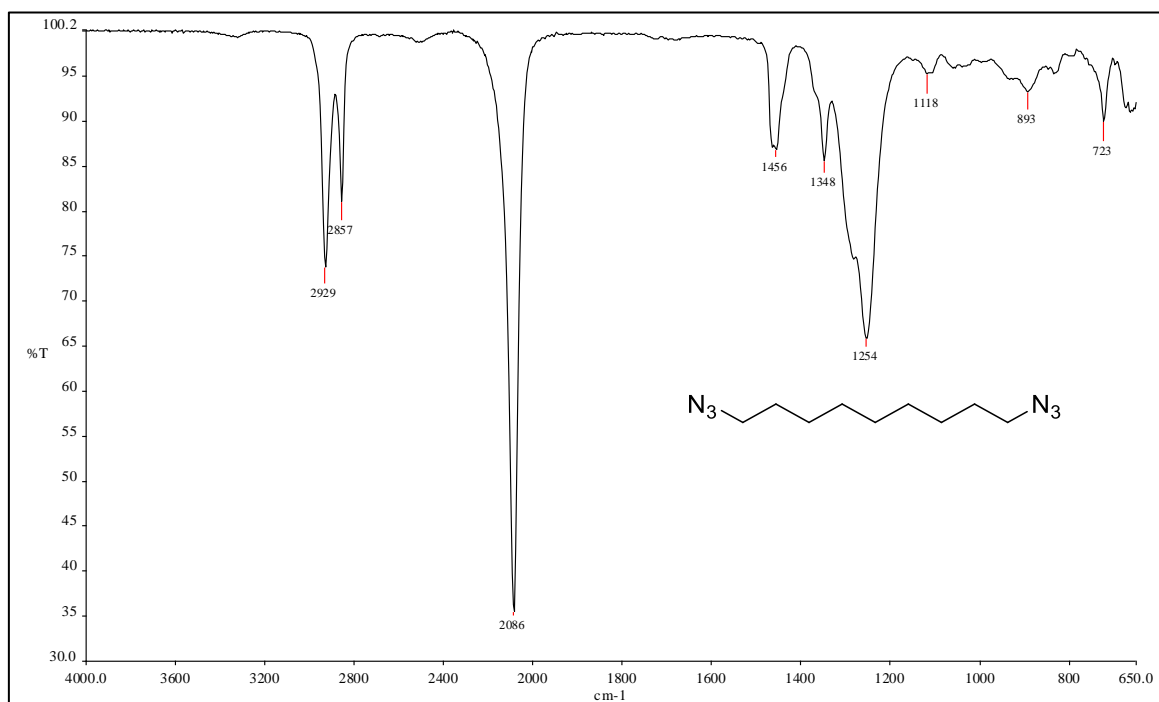


Figura 132. Espectro na região do IV do composto **107b** (ATR).

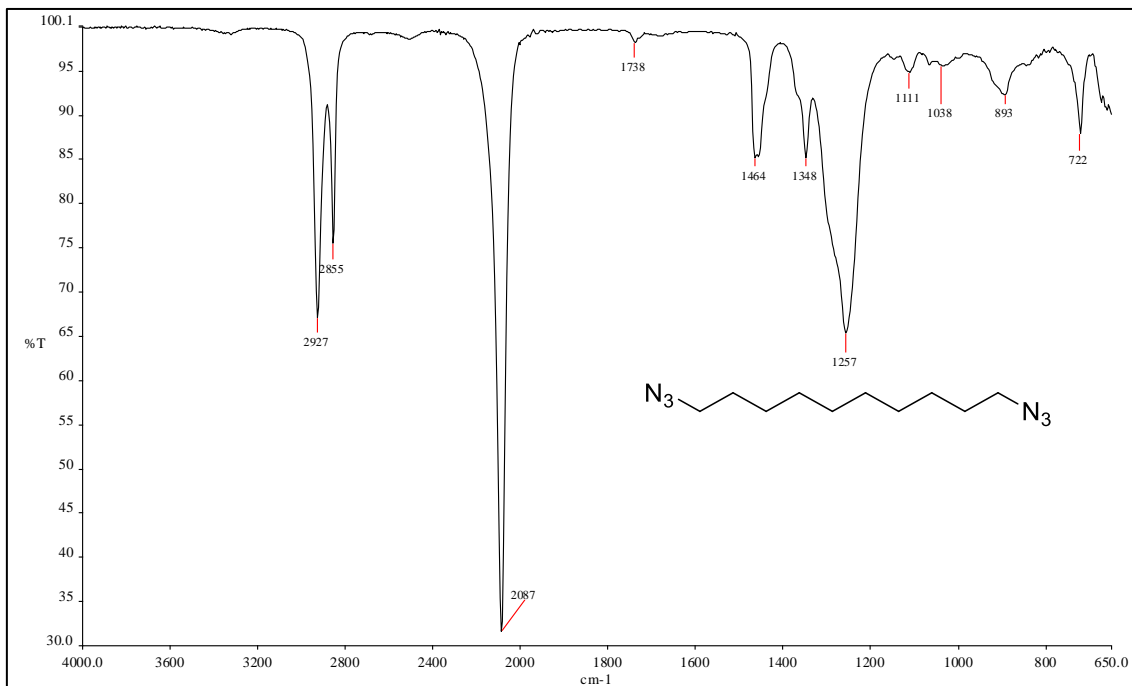


Figura 133 . Espectro na região do IV do composto **107c** (ATR).

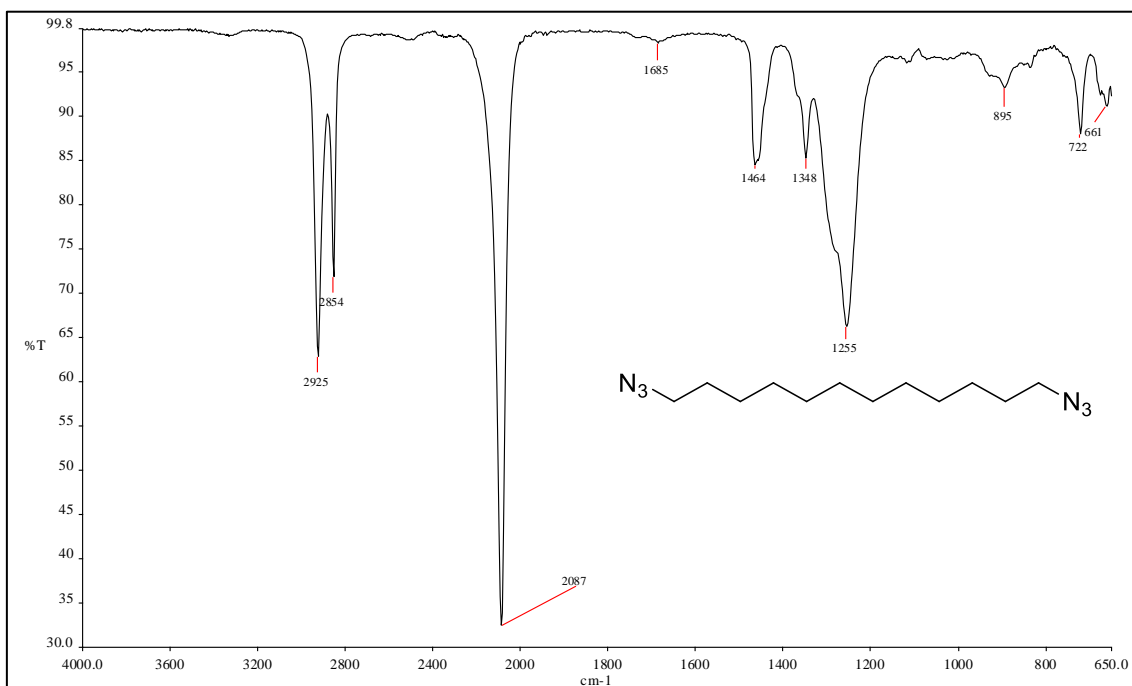


Figura 134. Espectro na região do IV do composto **107d** (ATR).

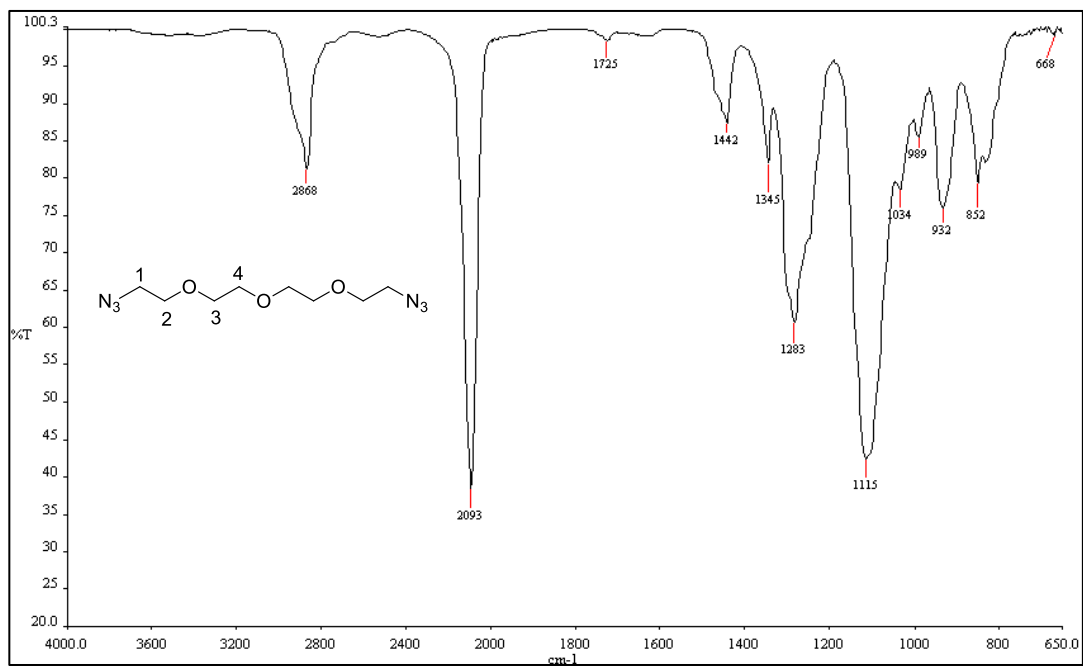


Figura 135. Espectro na região do IV do composto **107e** (ATR).

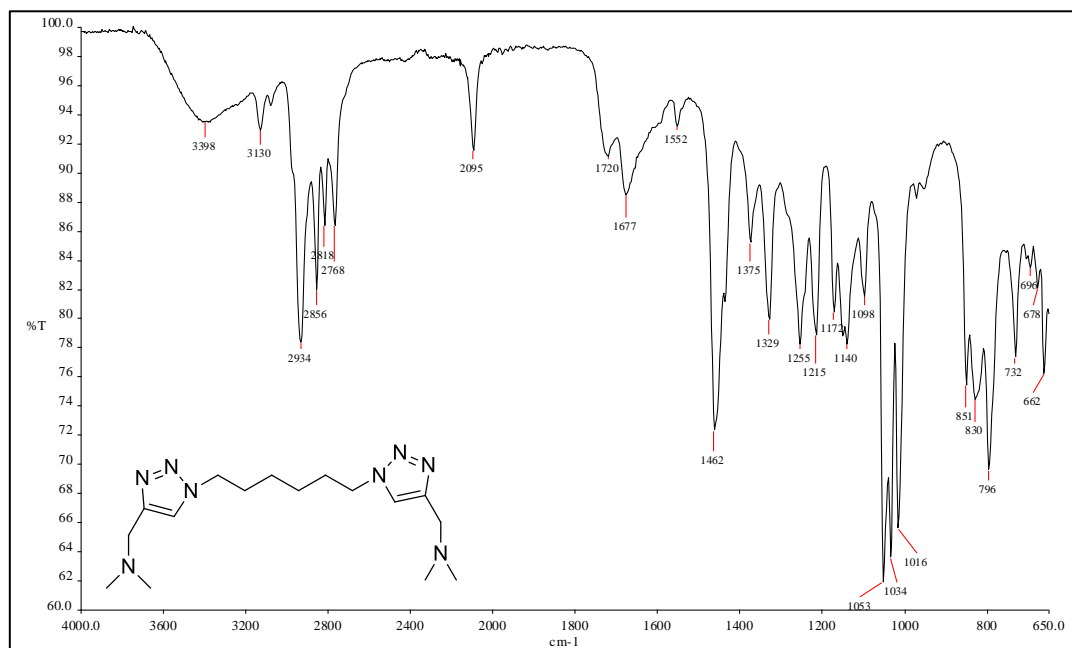


Figura 136 . Espectro na região do IV do composto **112a** (ATR).

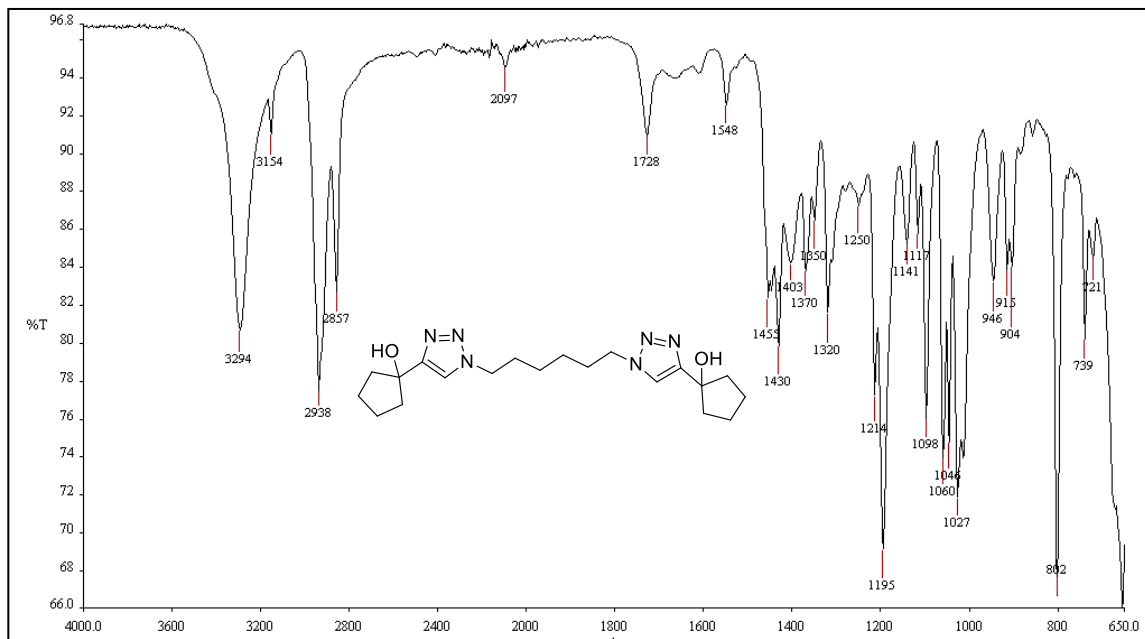


Figura 137 . Espectro na região do IV do composto 112b (ATR).

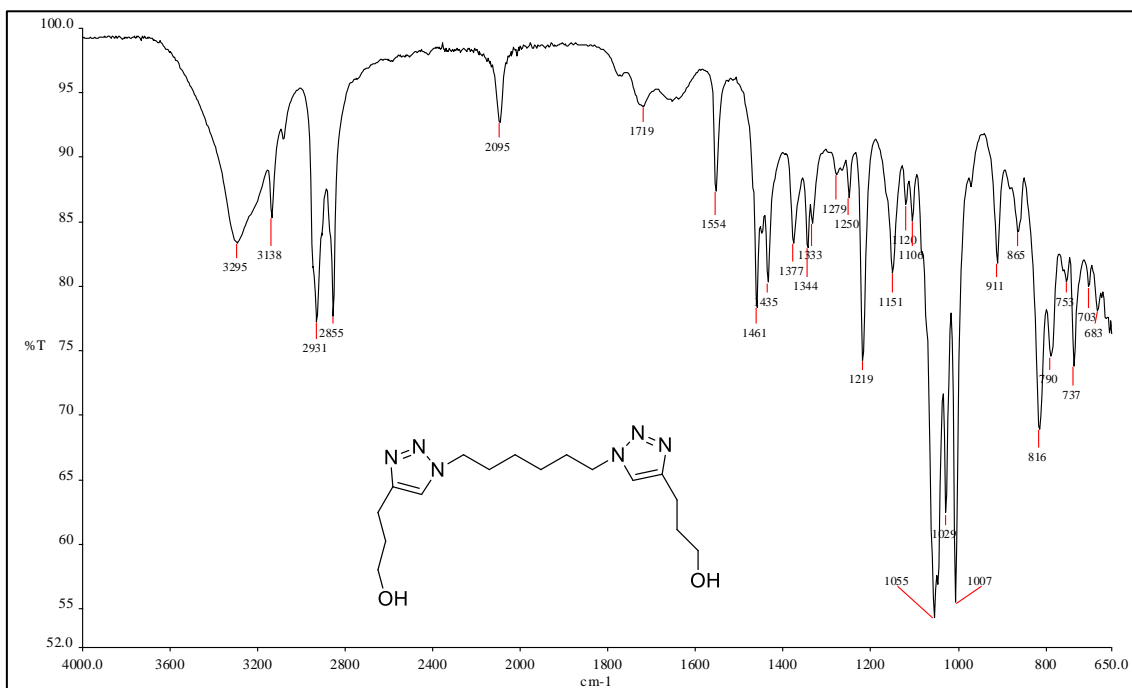


Figura 138. Espectro na região do IV do composto 112c (ATR).

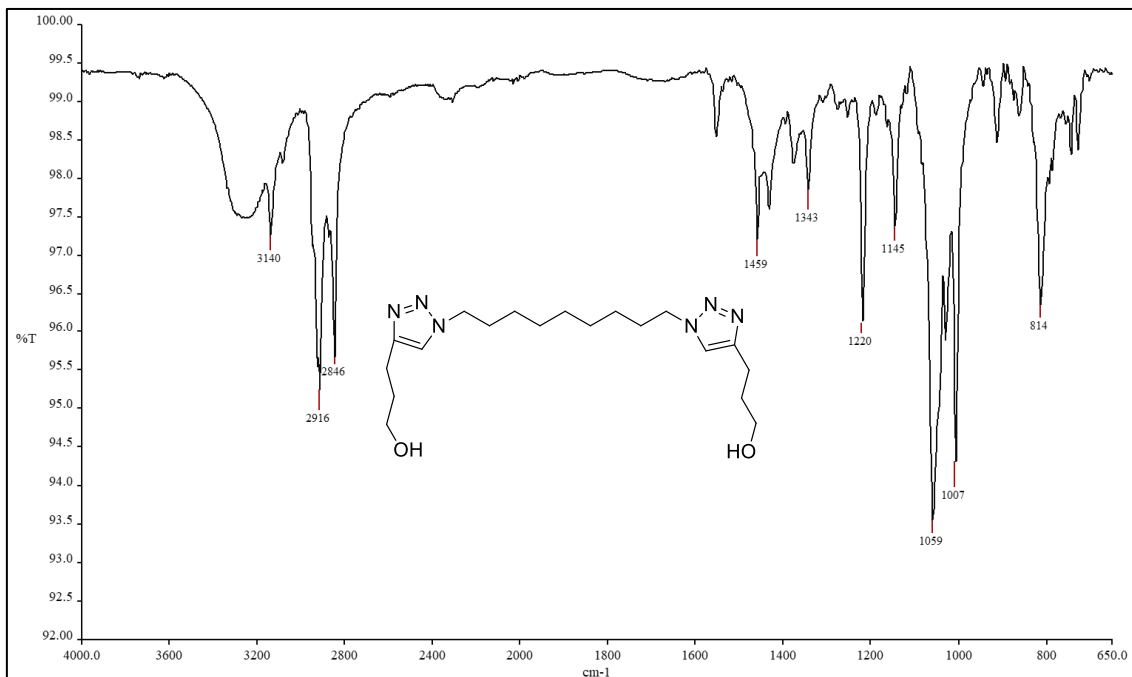


Figura 139. Espectro na região do IV do composto **112d** (ATR).

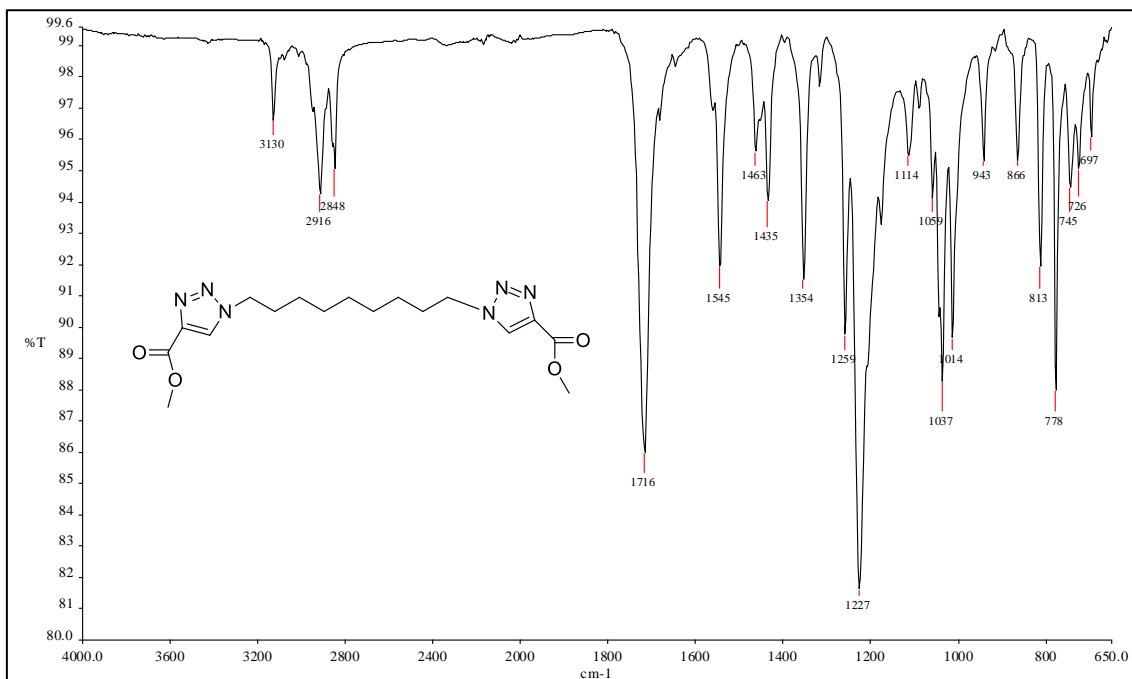


Figura 140. Espectro na região do IV do composto **112e** (ATR).

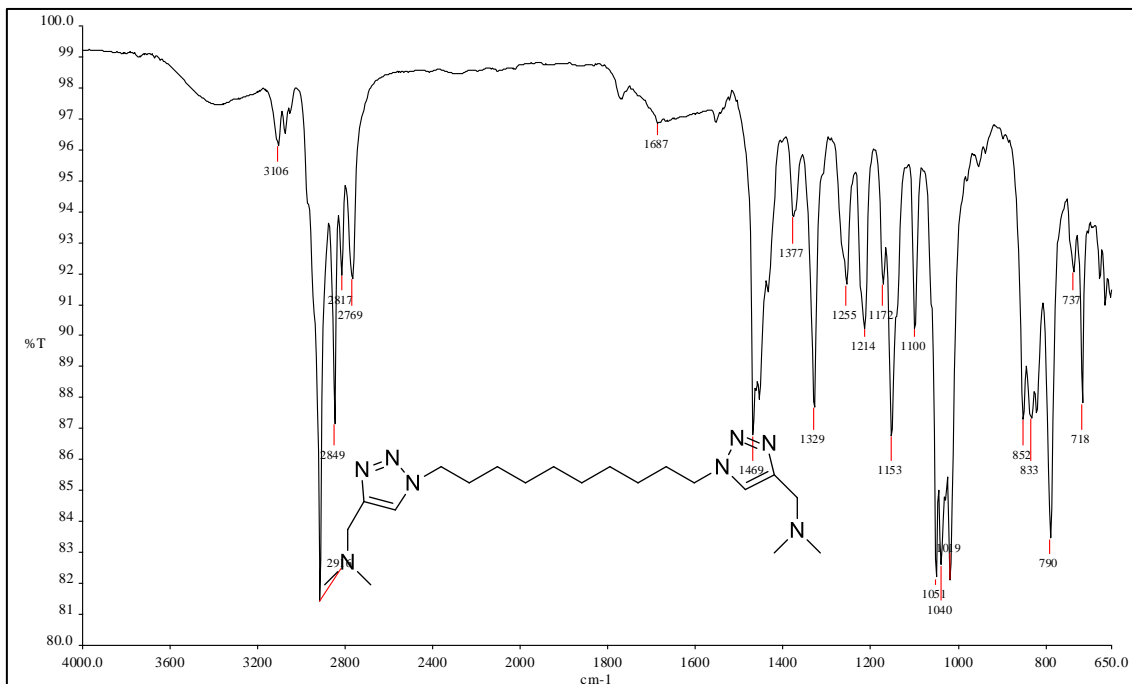


Figura 141 . Espectro na região do IV do composto **112f** (ATR).

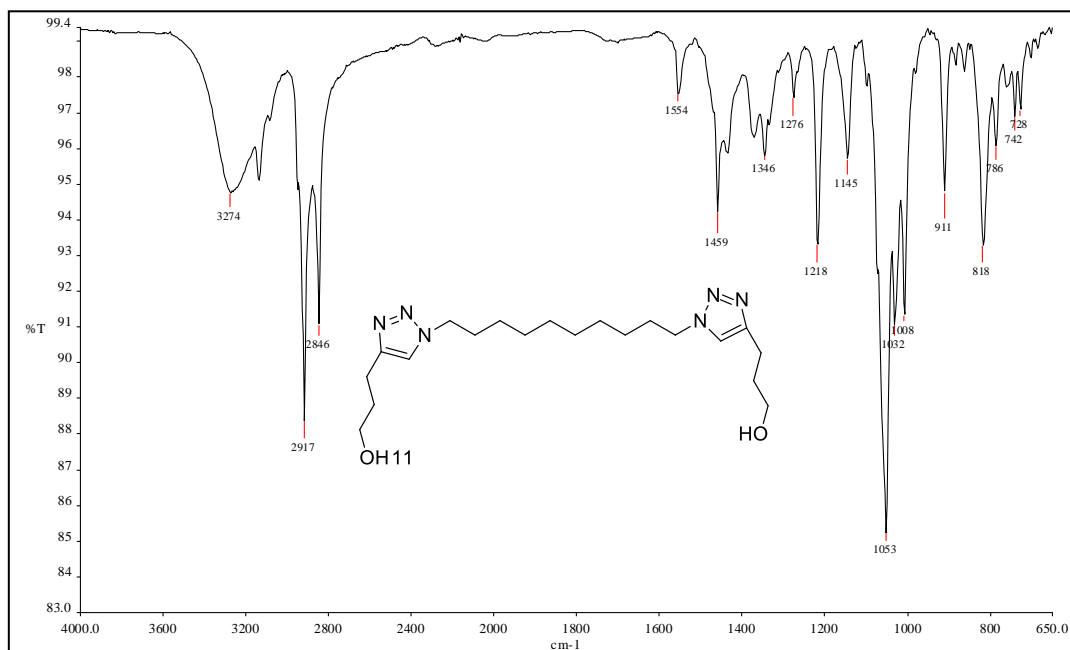


Figura 142 . Espectro na região do IV do composto **112g** (ATR).

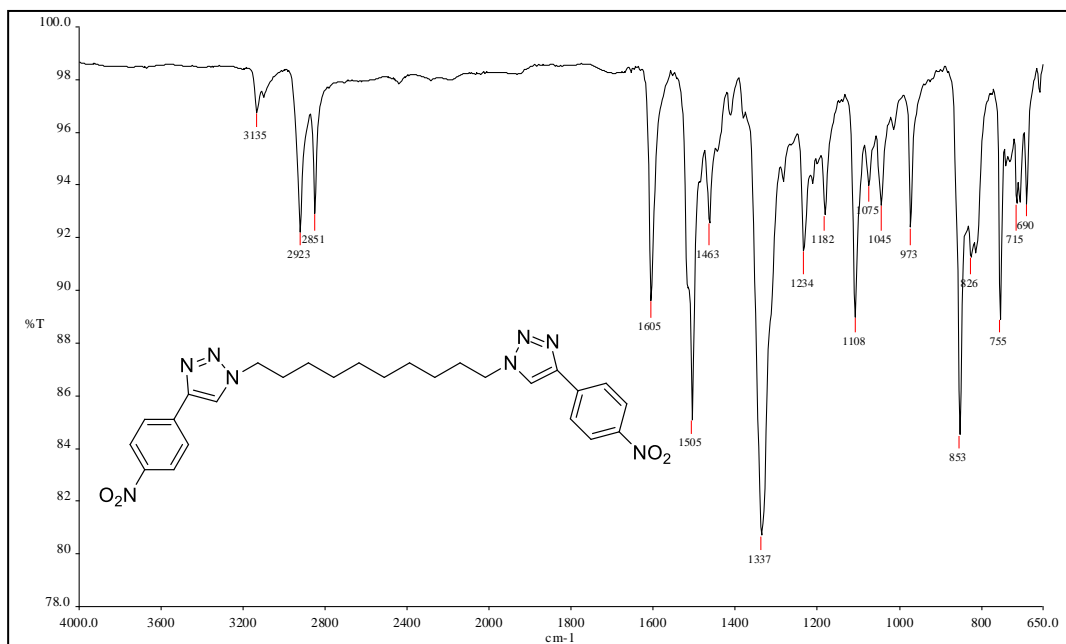


Figura 143 . Espectro na região do IV do composto **112h** (ATR).

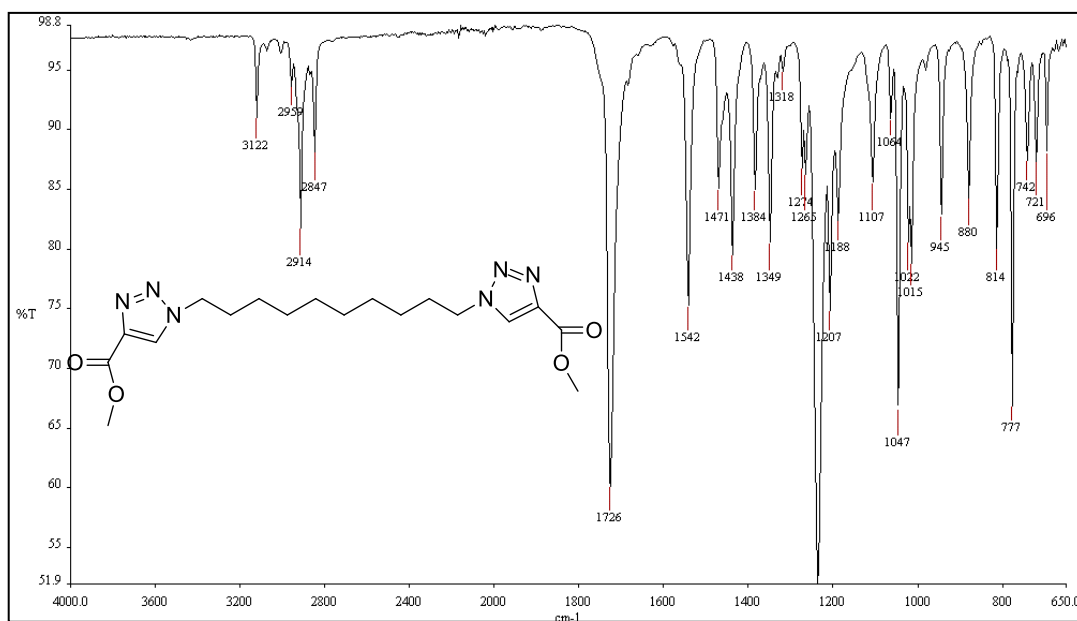


Figura 144 . Espectro na região do IV do composto **112i** (ATR).

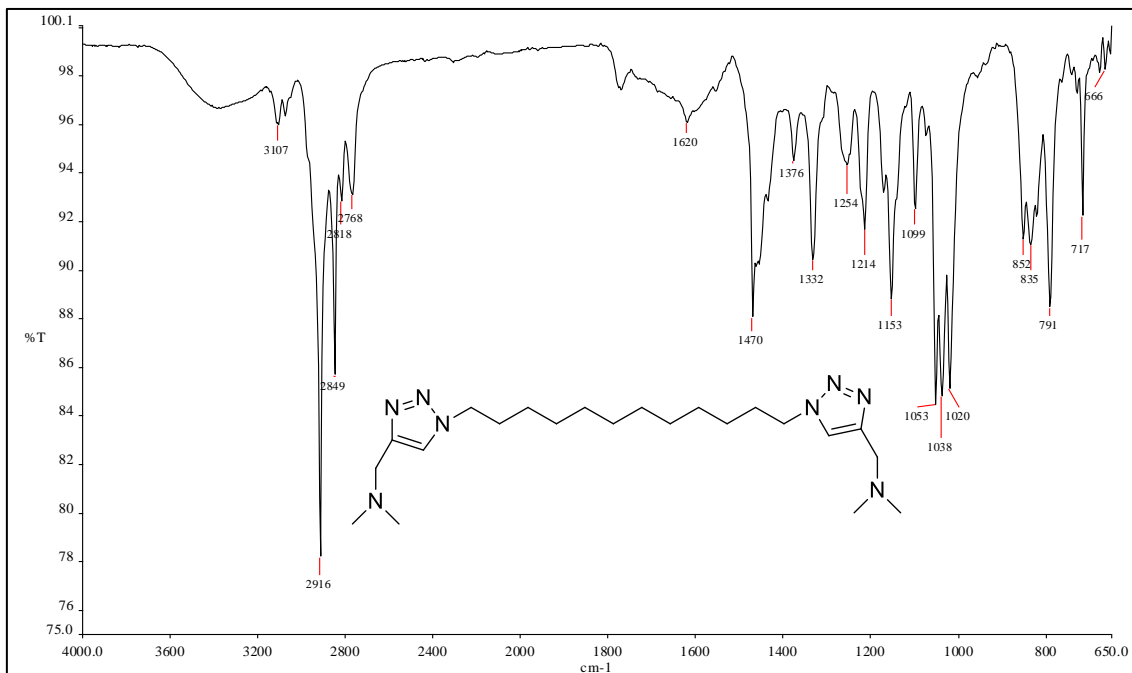


Figura 145. Espectro na região do IV do composto **112j** (ATR).

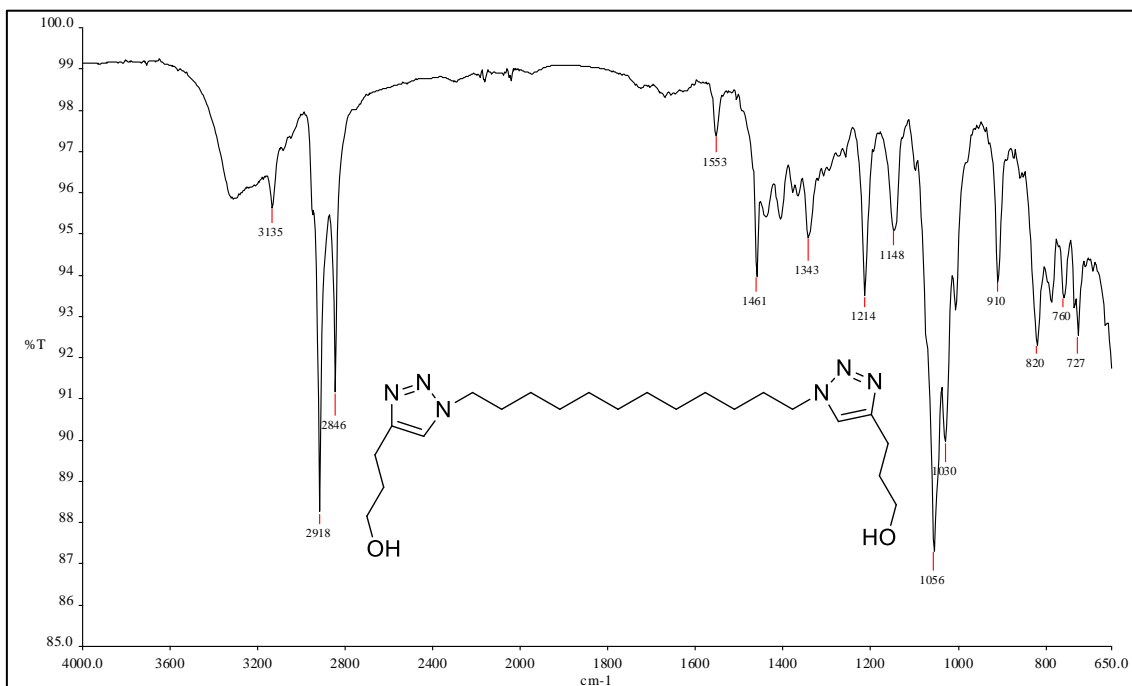


Figura 146. Espectro na região do IV do composto **112k** (ATR).

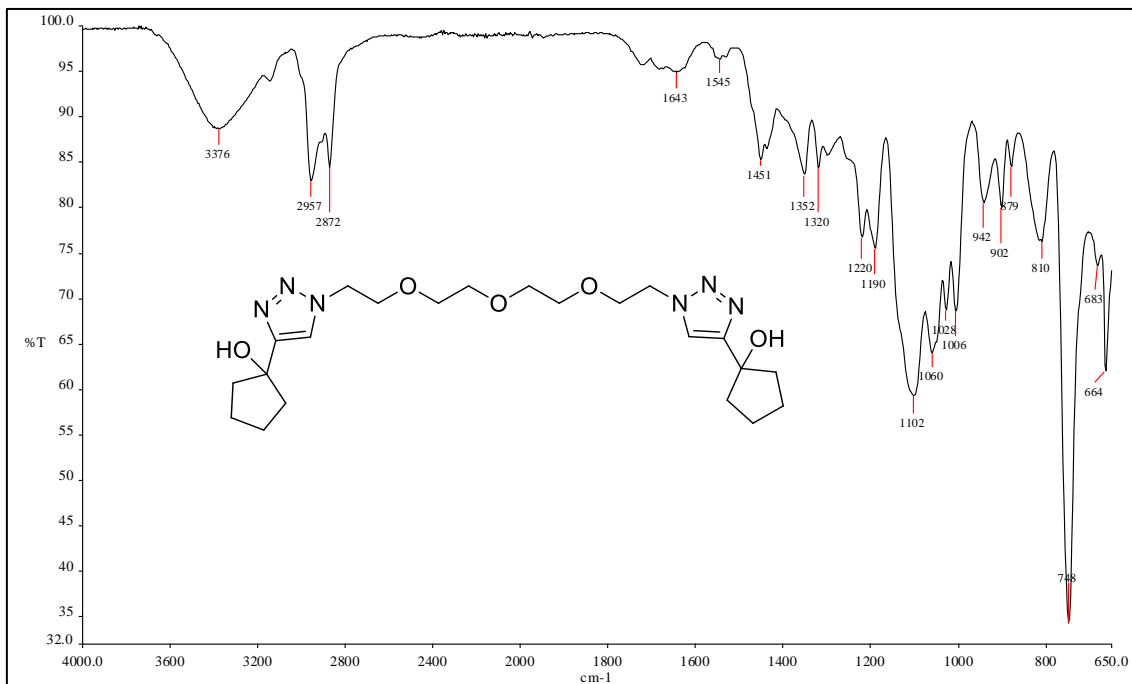


Figura 147. Espectro na região do IV do composto **112l** (ATR).

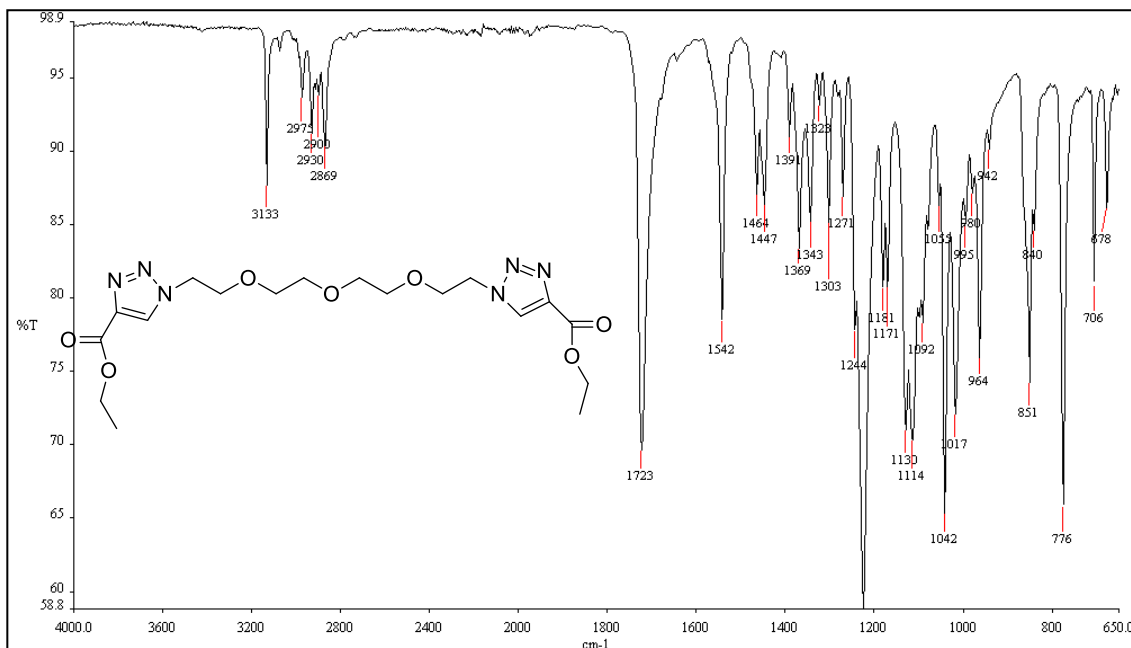


Figura 148. Espectro na região do IV do composto **112m** (ATR).

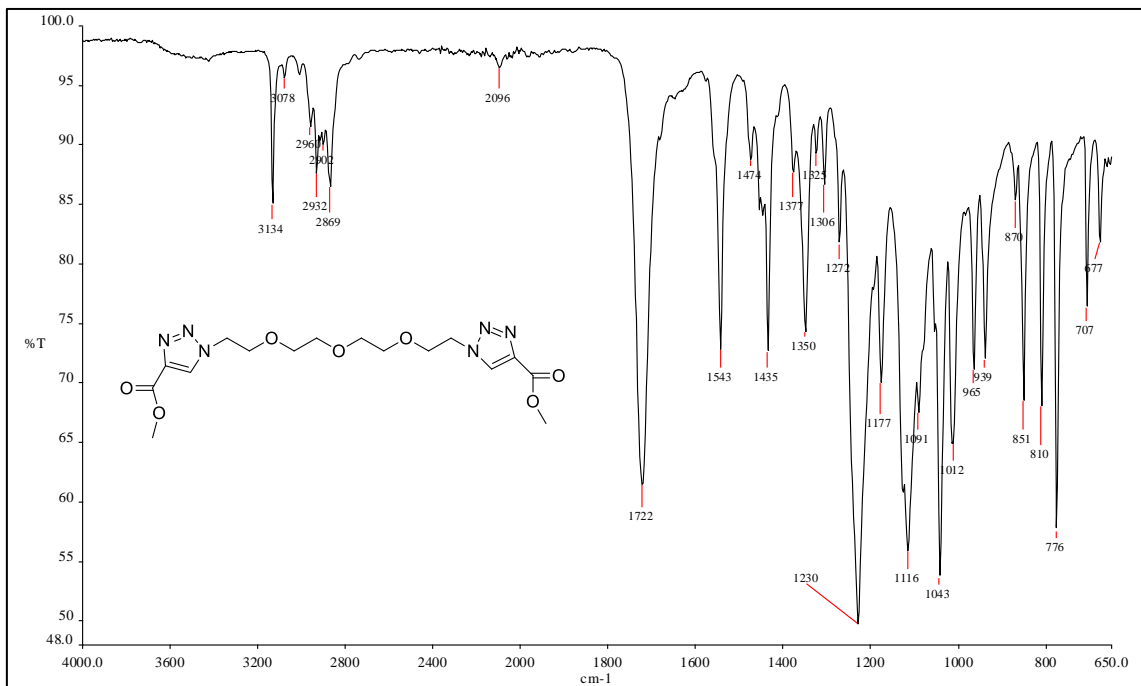


Figura 149. Espectro na região do IV do composto **112n** (ATR).

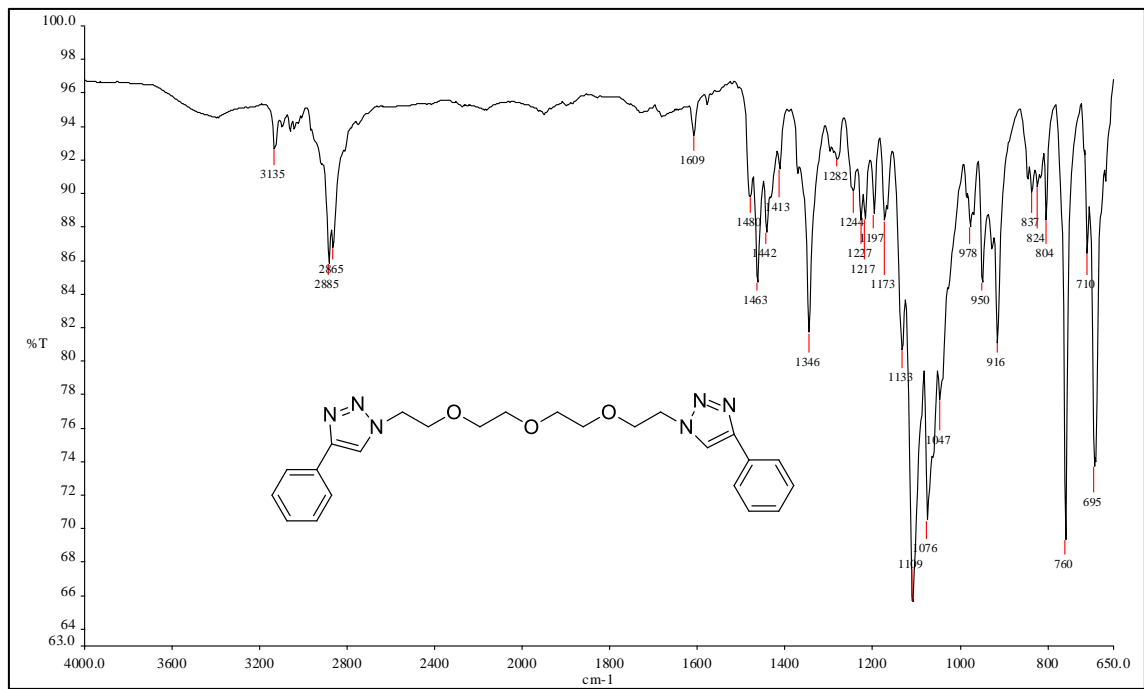


Figura 150. Espectro na região do IV do composto **112o** (ATR).

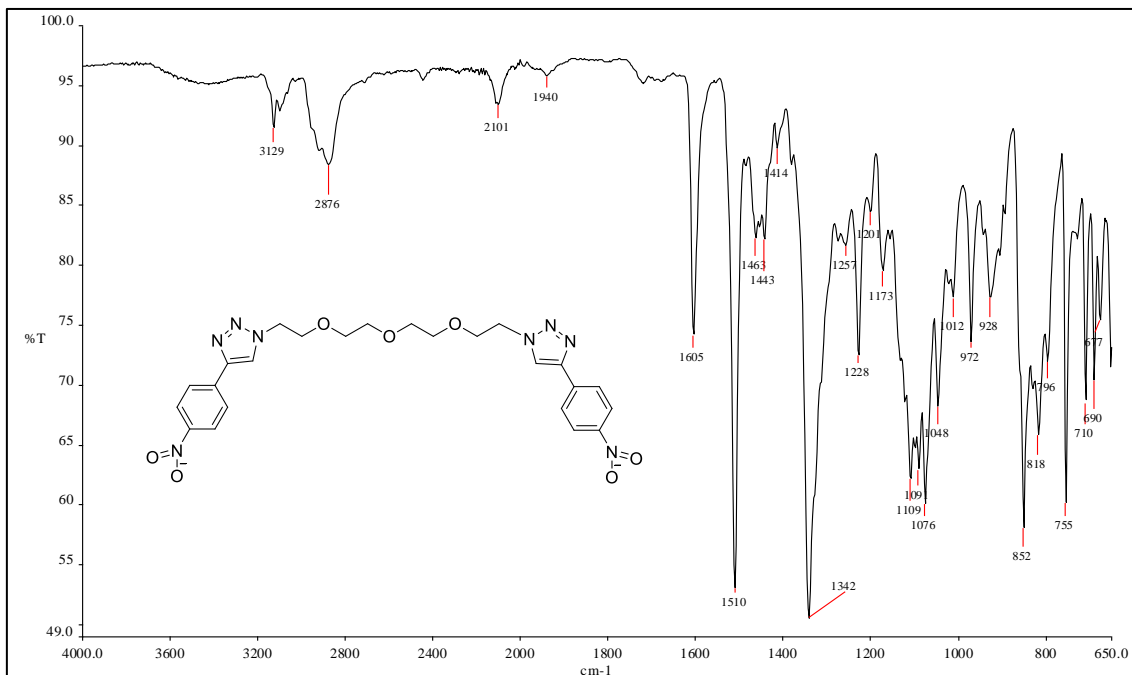


Figura 151 . Espectro na região do IV do composto **112p** (ATR).

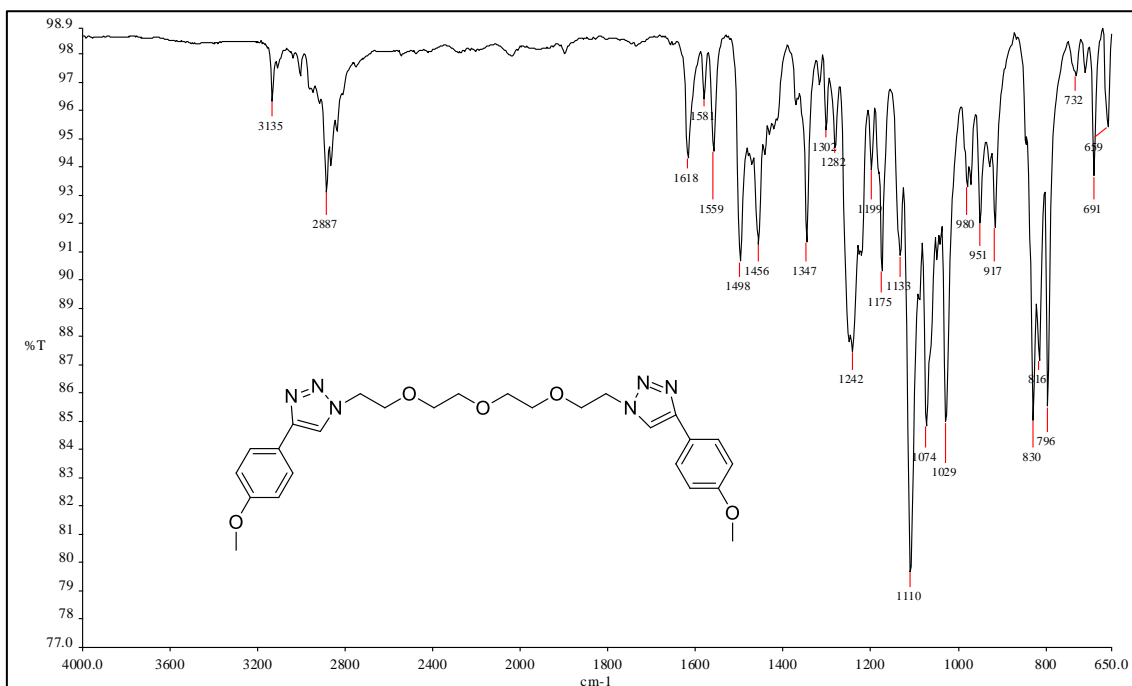


Figura 152. Espectro na região do IV do composto **112q** (ATR).

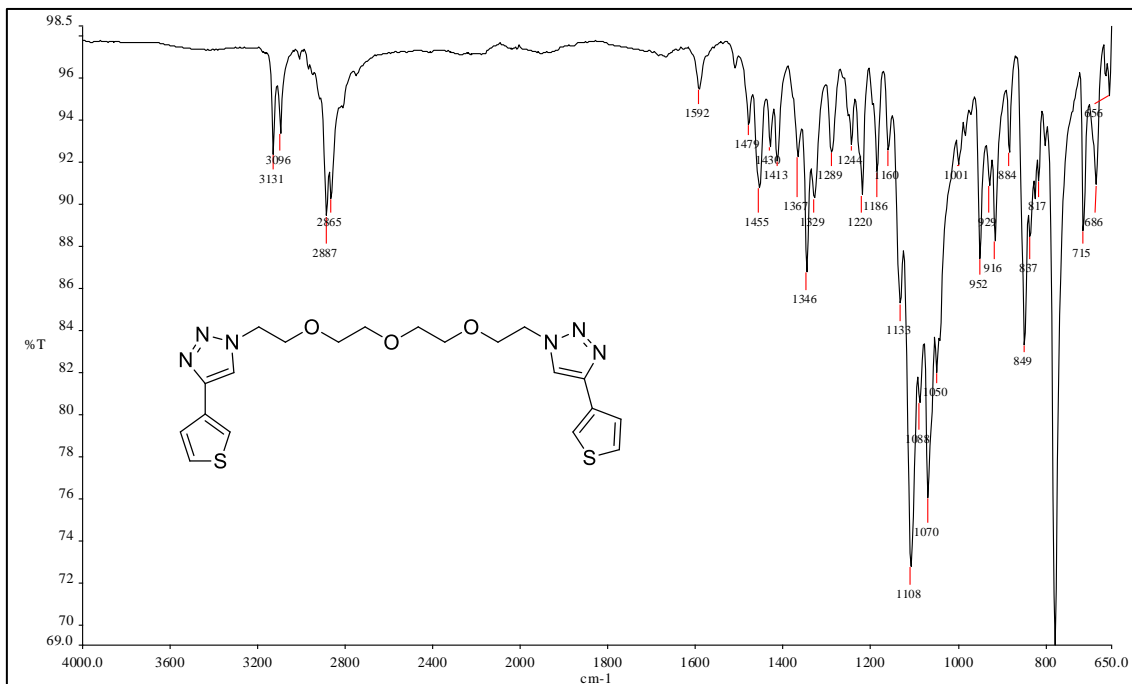


Figura 153. Espectro na região do IV do composto **112r** (ATR).

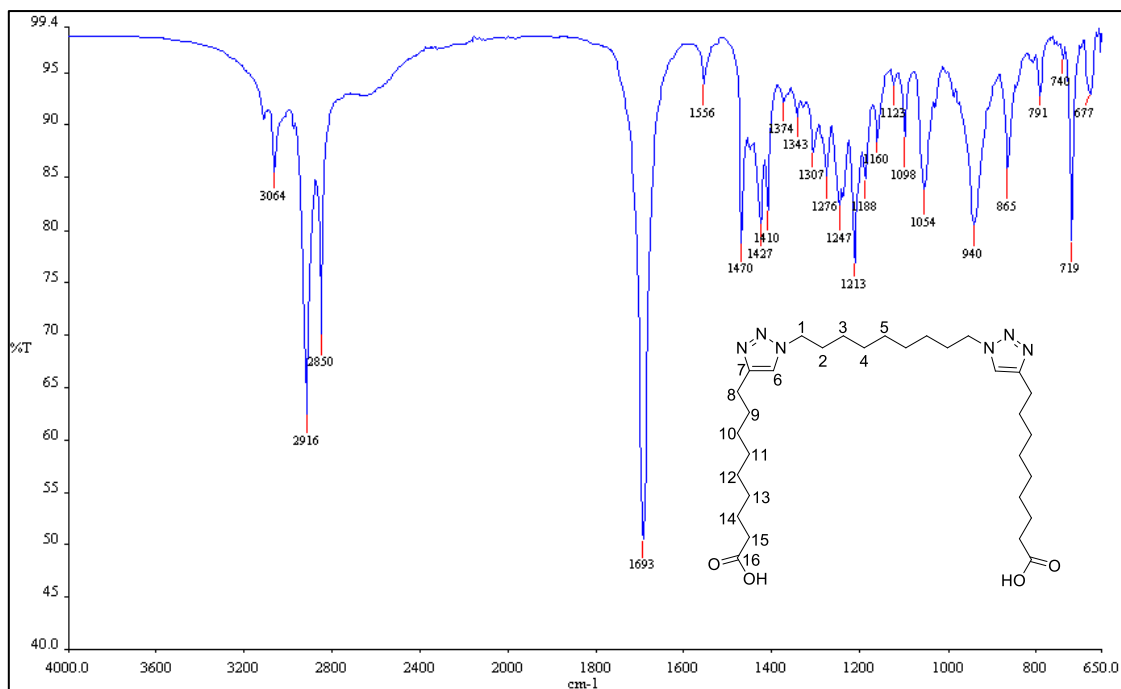


Figura 154. Espectro na região do IV do composto **112s** (ATR).

ANEXO IV: Produções oriundas deste trabalho até o momento.

RESEARCH ARTICLE



Novel Symmetrical 1,4-Disubstituted-bis-1,2,3-Triazoles: Synthesis by Double CuAAC and Cytotoxicity Evaluation



Wallace J. Reis¹, Paulo O.L. Moreira², Rosemeire B. Alves¹, Heloisa H.M. Oliveira³,
Luciana M. Silva³, Fernando P. Varotti² and Rossimiriam P. Freitas^{1,*}

¹Departamento de Química, ICEx, UFMG, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte - MG, 31270-901, Brazil; ²Núcleo de Pesquisa em Química Biológica, Universidade Federal de São João del-Rei - Campus Centro-Oeste, Av. Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Divinópolis - MG, 35501-296, Brazil; ³Fundação Ezequiel Dias, Laboratório de Biologia Celular, Belo Horizonte - MG, 30510-010, Brazil

ARTICLE HISTORY

Received: April 17, 2018
Revised: August 01, 2018
Accepted: October 02, 2018

DOI:
10.2174/1568026618666181022124847

Abstract: Background: A series of symmetrical 1,4-disubstituted bis-1,2,3-triazoles was prepared by double copper catalyzed Azide-alkyne Cycloaddition (CuAAC) from aliphatic bis-azides and a tetraethylene glycol bis-azide derivative. The eighteen novel compounds were evaluated *in vitro* for their cytotoxic activity against two human tumor cell lines: Human breast adenocarcinoma (MDA-MB 231) and ovarian adenocarcinoma (TOV-21G).

Results and Conclusion: The results of colorimetric MTT assays showed that compounds **4j** and **4q** exhibited a better selectivity index and cell viability comparable with the standard drug doxorubicin. These compounds induced apoptosis in both tested cell lines, as assessed by BrdU assay. The results suggest that these structurally simple compounds may be promising prototypes for antitumoral agents.

Keywords: Symmetrical bis-1,2,3-triazoles, Bis-azides, Double CuAAC, Cytotoxicity, BrdU, Apoptosis, Cancer.

OL Organic Letters

Cite This: Org. Lett. XXXX, XXX, XXX-XXX

Letter

pubs.acs.org/OrgLett

COtab: Expedient and Safe Setup for Pd-Catalyzed Carbonylation Chemistry

Hugo P. Collin,^{†,§,∇} Wallace J. Reis,^{†,∥,∇} Dennis U. Nielsen,^{*,†,⊕} Anders T. Lindhardt,[‡]
Marcelo S. Valle,[§] Rossimiriam P. Freitas,[∥] and Troels Skrydstrup^{*,†,⊕}

[†]Department of Chemistry, Interdisciplinary Nanoscience Center (iNANO), Carbon Dioxide Activation Center (CADIAC), Aarhus University, Gustav Wieds Vej 14, 8000 Aarhus C, Denmark

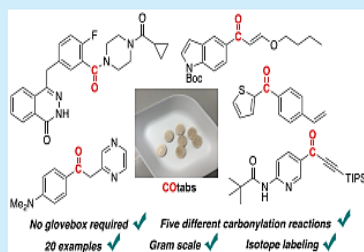
[§]Departamento de Ciências Naturais, Universidade Federal de São João del-Rei, São João del-Rei, MG 36301-160, Brazil

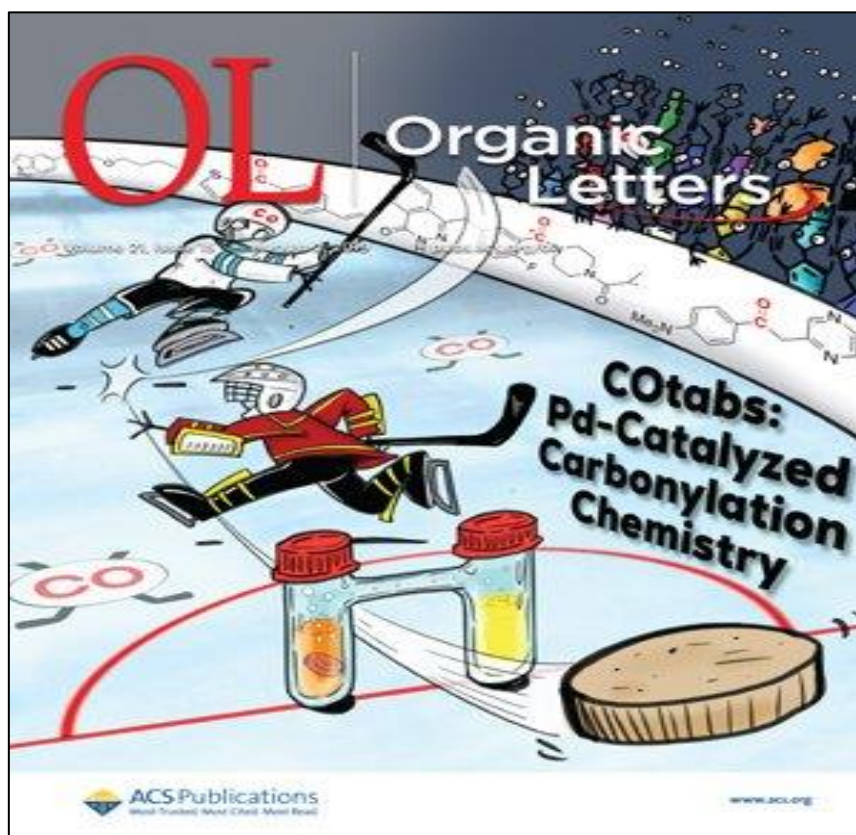
[∥]Departamento de Química, ICEx, UFMG, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG 31270-901, Brazil

[‡]Danish Technological Institute, Life Science Division, Kongsvang Allé 29, 8000 Aarhus C, Denmark

Supporting Information

ABSTRACT: Bench-stable tablets (COtabs) have been developed for the rapid and safe production of carbon monoxide. The tablets can be made in less than 5 min without the use of a glovebox and only require a stock solution of an amine base to liberate a specific quantity of CO in a two-chamber system. The COtabs were tested in five different carbonylation reactions and provided similar yields compared to literature procedures. Finally, a gram-scale reaction was conducted, as well as ¹³C-isotope labeling of the anticancer drug, olaparib.





1. COLLIN, HUGO P. ; **REIS, WALLACE J.**; NIELSEN, DENNIS U. ; LINDHARDT, ANDERS T. ; VALLE, MARCELO S. ; FREITAS, ROSSIMIRIAM P. ; SKRYDSTRUP, TROELS . COTab: Expedient and Safe Setup for Pd-Catalyzed Carbonylation Chemistry. *Organic Letters*, v. 21, p. 5775–5778, 2019.
2. **REIS, WALLACE J.**; MOREIRA, PAULO O.L. ; ALVES, ROSEMEIRE B. ; OLIVEIRA, HELOÍSA H.M. ; SILVA, LUCIANA M. ; VAROTTI, FERNANDO P. ; FREITAS, ROSSIMIRIAM P. . Novel Symmetrical 1,4-Disubstituted-bis-1,2,3-Triazoles: Synthesis by Double CuAAC and Cytotoxicity Evaluation. *CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY*, v. 18, p. 1475-1482, 2018.
3. **REIS, W. J.**; de FREITAS, R. P. ; ALVES, R. B. . Use of ultrasound for the synthesis of novel symmetric 1,2,3-bis-triazolyl fatty acid derivatives. In: 17th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2018, Salvador. 17th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (17th BMOS, 2018).
4. **REIS, W. J.**; de FREITAS, R. P. ; ALVES, R. B. . Synthesis of new bis-1,2,3-triazoles derivatives containing carboxylic acid groups: potential inhibitors of osteoclastogenesis. In: 41ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2018, Foz do Iguaçu. 41ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, (SBQ 2018), 2018.
5. **REIS, WALLACE J.**; BATISTA, A. C. S. ; GONTIJO, V. S. ; ALVES, R. B. ; de FREITAS, R. P. . SYNTHESIS OF NOVEL SYMMETRICAL BIS-1,2,3-TRIAZOLE DERIVATIVES WITH POTENTIALANTIMICROBIAL ACTIVITY. In: In: 46th World Chemistry Congress, 40ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química and IUPAC 49th General Assembly, 2017, 2017, São Paulo. Anais do 46th World Chemistry Congress, 40ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química and IUPAC 49th General Assembly, 2017., 2017.
6. ARTIGO PUBLICADO SELECIONADO PARA CAPA DA ORG.LETTERS (Org. Letters, 21, 5773-6178), AMERICAN CHEMICAL SOCIETY.

7. **REIS, W. J.**; de FREITAS, R. P. ; ALVES, R. B. . Use of ultrasound for the synthesis of novel symmetric 1,2,3-bis-triazolyl fatty acid derivatives. In: 17th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2018, Salvador. 17th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (17th BMOS, 2018)

8. **REIS, WALLACE J.** ; NIELSEN, DENNIS U. ; FREITAS, ROSSIMIRIAM P. ; SKRYDSTRUP, TROELS. Using COpils Pd-catalyzed carbonylation reactions without glovebox. **TOKS:Træf for Organisk Kemi-Studerende**, 2019 University Copenhagen, Denmark.