

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Instituto de Química

Programa de Pós-graduação em Química

Tese de Doutorado

**Cu/SiO₂: Um Versátil Catalisador Reciclável para
a Síntese *One Pot* de Triazóis**

Liliana do Amaral Soares

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Porto Alegre, Fevereiro de 2013.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Instituto de Química

Programa de Pós-graduação em Química

Liliana do Amaral Soares

**Cu/SiO₂: Um Versátil Catalisador Reciclável para
a Síntese *One Pot* de Triazóis**

Tese apresentada como requisito
parcial para a obtenção do título
de Doutor em Química.

Orientador: Professor Dr. Paulo Henrique Schneider

Porto Alegre, Fevereiro de 2013.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações, as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre setembro de 2009 e fevereiro de 2014, no Laboratório de Síntese Orgânica de Materiais Inteligentes da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação do Professor Dr. Paulo Henrique Schneider. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Dedico esta conquista a minha mãe Leí Garcia do Amaral.

"As boas intenções têm sido a ruína do mundo.
As únicas pessoas que realizaram qualquer coisa
foram as que não tiveram intenção alguma."
O.W.

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a minha família, minha mãe Leí, minha irmã Liliam, meu cunhado Julio, minha sobrinha Alice, minha falecida avó Vivaldina, meu falecido tio Carlos e meu sobrinho Pedro Henrique que está para chegar. Sem a ajuda, apoio, confiança e carinho de vocês estes 16 anos de estudo sempre cultivando o desejo de ser uma cientista nunca teriam se concretizado. Não Posso deixar de agradecer ao Kaka por sempre que possível me acordar com a maior fofura do universo.

Agradeço imensamente aos amigos tão incríveis que não me deixaram desistir nem nos piores momentos. Obrigada William, Lucia, Mariane, Eduardo, Guilherme e Carol. Valeu Casa Verde pelos ensinamentos, indiadas, lanchinhos, miojos e pela amizade enorme de vocês Leo, Carol, Pink, Bambu, Tofu, Tina e Canha.

Obrigada pela amizade, pelos cafés e reagentes aos colegas dos laboratórios K210, K215, K208 (a e b) e K102. Muito obrigada a Joyce pelas longas conversas e pelos RMNs. E muito obrigada aos colegas do laboratório K202, em especial a Jacque, Rodrigo, Mari, Rafa, Doug e Serginho.

Obrigada a colega Cátia Radaz e ao LASOL-CCQFA da Universidade Federal de Pelotas pelo suporte.

Agradeço aos Funcionários do PPGQ e DQO pela paciência competência bem como aos demais funcionários do Instituto de Química da UFRGS pela ajuda e serviços prestados sempre com eficiência.

Aos professores Renato Half e Aloir Merlo pelas contribuições e sugestões durante os seminários e no convívio de laboratório.

Aos Professores da banca muito obrigada pelas sugestões.

Ao meu orientador Paulo H. Schneider pelos ensinamentos e pela compreensão.

A CAPES pela bolsa e ao CNPq, INCT-CNM e FAPERGS pelo suporte financeiro.

RESUMO

A procura por novas tecnologias tem movido a ciência em todos seus setores. Na química um campo tecnológico que tem sido muito procurado nos últimos tempos é o dos compostos miméticos de produtos naturais. A busca de métodos simples e eficientes de síntese veio ao encontro desta busca com a *click chemistry* e sua cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre, com a qual é possível a síntese de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos de forma rápida e eficiente. Neste trabalho foi produzido um novo catalisador de cobre através do método sol-gel denominado Cu-sílica e testado o mesmo na cicloadição 1,3-dipolar frente a diferentes substratos e fontes de energia. Quando utilizados brometos de benzila em sistema *one pot* multicomponente obtivemos rendimentos de até 95% em sistema com fonte de calor após 12 horas de reação ou irradiação por microondas durante 10 minutos. Com o uso de ácidos borônicos azida e acetinolos como substrato chegamos a rendimentos de 91% com aquecimento e um tempo reacional de 48 horas a 50° C, outras fontes de energia não lograram êxito para este substrato. Finalmente foi desenvolvida uma metodologia *one pot* para síntese dos 1,2,3-triazóis a partir de álcoois, esta consiste de um sistema em 2 etapas reacionais que englobam três transformações em 25 horas de reação com rendimento de 60%.

ABSTRACT

The search for new technologies has inspired the science in all areas of chemistry and one of the most studied research fields lays on the search for natural product's mimetics. A good example, among different efforts for simple and efficient new methods of synthesis, is the click chemistry and its Cu catalysed 1,3-dipolar cycloaddition, once this reaction permits quick access to 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles. In this work we synthesized a copper catalyst through the sol-gel methodology, so called Cu-silica and tested it in the 1,3-cycloaddition reaction, using different starting materials and energy sources. At first we applied this catalyst in a multicomponent reaction in which benzyl bromides, sodium azide and different acetylenes and the reaction was heated for 12 hours or 10 minutes under microwave irradiation (50W), providing the 1,2,3-triazoles with 95% of yield. Further we changed the benzyl halides for boronic acids; we didn't have success using non-classical heating systems (microwave or ultrasound), however under traditional heating at 50° C for 48 hours we got the product in 91% yield. Finally we developed a new one-pot methodology to obtain 1,2,3-triazoles from alcohols. This procedure consists in a two-step continuous system embracing three transformations within 25 hours with an overall yield of 60%.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	VI
RESUMO	VIII
ABSTRACT	IX
ÍNDICE	X
LISTA DE ABREVIACÕES	XII
LISTA DE ESQUEMAS	XIII
LISTA DE FIGURAS	XIV
LISTA DE TABELAS	XV
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
2.1 SÍNTESE DOS 1,2,3-TRIAZÓIS	4
2.1 A SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS CATALISADA POR RUTÊNIO	10
2.2 O COBRE COMO CATALISADOR NA SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS.....	12
2.2 A REAÇÃO EM SISTEMAS NÃO CONVENCIONAIS	26
2.3 ALGUNS EXEMPLOS DE APLICAÇÕES DOS TRIAZÓIS	32
3 OBJETIVOS	40
3.1 OBJETIVO GERAL	40
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	41
4.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO CATALISADOR	41
4.2 ESTUDO DA REAÇÃO COM HALETOS DE BENZILA	45
4.3 A APLICAÇÃO DE ÁCIDOS BORÔNICOS COMO SUBSTRATOS EM CUAAC	59
4.4 A SÍNTESE ONE POT DE TRIAZÓIS A APARTIR DE ÁLCOOIS	65
4.5 UM PARALELO DA PERFORMANCE DOS DIFERENTES TIPOS DE CATALISADORES	67
5 CONCLUSÕES	70
6 METODOLOGIA	71
6.1 PROCEDIMENTO PADRÃO PARA SÍNTESE DO CATALISADOR CU/SIO₂	71
6.2 CARACTERIZAÇÃO DO COMPÓSITO METAL/SILICA	72
6.3 SÍNTESE MULTICOMPONENTE DOS 1,2,3-TRIAZÓIS COM AQUECIMENTO CONVENCIONAL	72
6.4 SÍNTESE MULTICOMPONENTE DOS 1,2,3-TRIAZÓIS EM MICROONDAS	72
1-benzil-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-Triazol (58):.....	73
1-benzil-4-butil-1 <i>H</i> -1,2,3-Triazol (88):.....	73
2-(1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propan-2-ol (57):.....	73
etil 1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato (76):	73
1-benzil-4-ciclohexenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (89):.....	73

1-benzil-4-octil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (90):.....	74
2-(1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)etanol (72):	74
1-(1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)ciclohexanol (74):	74
1-(4-clorobenzil)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (93):	74
1-(2-clorobenzil)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (94):	75
4-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (95):	75
1-(4-metilbenzil)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (96):.....	75
1-(2-metilbenzil)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (97):.....	75
6.5.....	75
PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS 1,2,3-TRIAZÓIS A PARTIR DE ÁCIDOS BORÔNICOS.	75
1-(4-metilfenil)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (65):	76
1-(4-metoxifenil)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (66):	76
1-(4-bromofenil)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (101):.....	76
1-(2,4,6-trimetilfenil)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (102):	77
1-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (103):	77
1-(3-trifluormetilfenil)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (104):	77
1,4-difenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (98):.....	77
6.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS 1,2,3-TRIAZÓIS A PARTIR DE ÁLCOOL BENZÍLICO.	77
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	79
8 ANEXOS	83

LISTA DE ABREVIações

Fuc-T: Fuconasoltransferase

GDP: Guanosina difosfato β -L-fucose

hMetAP2: Metionina aminopeptidase humana tipo 2

TGA: Thioglycolic acid

BSA: Bovine serum albumin

HOMO: High occupied molecular orbital

LUMO: Low occupied molecular orbital

THF: Tetrahidrofurano

CCCu: cicloadição catalisada por cobre

RuAAC: cicloadição ativada por rutenio

TBTA: tris-(Benzyltriazolylmethyl)amine

HT: Hidrotalcita

HAP: Hidroxiapatita

ACN: acetonitrila

TeOS: Tetraetil ortosilicato

MEC: Microscopia eletrônica de varredura

EDS: Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy

BET: Brunauer, Emmett and Teller

BJH: Barrett-Joyner-Halenda

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1: POSSÍVEIS FORMAS DE APROXIMAÇÃO AGENTES NA CICLOADIÇÃO 1,3	5
ESQUEMA 2: PROPOSTA MECANÍSTICA PARA A CUAAC ENVOLVENDO DOIS CENTROS METÁLICOS NO ESTADO DE TRANSIÇÃO.	8
ESQUEMA 3: FORMAÇÃO DE TRIAZÓIS CATALISADA POR COMPLEXOS DE RUTÊNIO.....	10
ESQUEMA 4: ESQUEMA DE FORMAÇÃO DO HÍBRIDO POLIMÉRICO CONTENDO COBRE...	16
ESQUEMA 5: RECICLAGEM DO CATALISADOR SUPORTADO.	18
ESQUEMA 6: CICLOADIÇÃO CATALISADA POR COBRE SUPORTADO EM ZEOLITA Cu ^I -USY. ^A	18
ESQUEMA 7: REAÇÕES UTILIZADAS PARA ESTUDAR O SISTEMA DEUTERADO.	24
ESQUEMA 8: SÍNTESE DE TRIAZÓIS SOC IRRADIAÇÃO DE MICROONDAS.	27
ESQUEMA 9: SÍNTESE <i>ONE POT</i> DE TRIAZÓIS EM ULTRASSOM.	31
ESQUEMA 10: SÍNTESE DOS INIBIDORES DE HIV ATRAVÉS DE QUÍMICA COMBINATÓRIA	33
ESQUEMA 11: SÍNTESE DE TRIAZOL EM PLACA DE MICROTITULAÇÃO PARA <i>SCREENING IN SITU</i>	34
ESQUEMA 12: SÍNTESE DE 4-ARIL-1,2,3-TRIAZÓIS.	35
ESQUEMA 13: SÍNTESE DOS POLIACRILATOS CONTENDO TRIAZÓIS.....	39
ESQUEMA 14: REAÇÃO MODELO - SÍNTESE DE TRIAZÓIS A PARTIR DE HALETOS DE BENZILA.	46
ESQUEMA 15: REAÇÃO REALIZADA SOB AQUECIMENTO CONVENCIONAL ENTRE CLORETO DE BENZILA, AZIDA DE SÓDIO E FENILACETILENO.	53
ESQUEMA 16: SISTEMA UTILIZADO NA AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES DE FORMAÇÃO DE 1,2,3-TRIAZOIS A PARTIR DE ÁLCOOIS. T REFERE-SE A TEMPERATURA ENQUANTO T AO TEMPO.....	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de análogos de nucleosídeos usados pela indústria farmacêutica: <i>Ribarín</i> anti viral de amplo espectro; <i>AICAR</i> : usado no tratamento de leucemia, diabetes e outras doenças metabólicas; <i>Pyrazomycin</i> : antibiótico produzido pelo <i>streptomyces candidus</i> ; <i>Tiazofurin</i> : potencial anti câncer e anti viral atualmente usado no tratamento da fase acelerada da leucemia mieloblástica.	2
Figura 2: Estrutura química dos triazóis e suas possíveis posições de substituição. 5: 1,2,3-triazol; 6: 1,2,4-triazol.	4
Figura 3: a- Primeiro ciclo catalítico proposto para a reação de cicloadição catalisada por Cu; b- Gráfico de energia x caminho reacional para o ciclo.	7
Figura 4: Estrutura do TBTA.	14
Figura 5: Triazóis sintetizados utilizando a Cu-HT como catalisador.	21
Figura 6: Produtos obtidos através da cicloadição [3+2] entre alcinos e azidas utilizando CuHAP como catalisador.	23
Figura 7: Derivados fluorescentes da adenosina.	28
Figura 8: Crescimento gradativo da bolha de gás e sua implosão em um sistema irradiado com ultrassom.	30
Figura 9: Polímero mecanóforo estudado na reação dita <i>unlick</i>	31
Figura 10: 10a: 6,7-dicloro-1,4-diidro-(1H,4H)-quinoxalino-2,3-diona; 10b: ...	36
Figura 11: Triazóis análogos do fluconazol. R proveniente do ácido biliar.	37
Figura 12: Imobilização da tripsina via cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre.	38
Figura 13: Modelo esquemático de como ocorre o processo de gelificação.	42
Figura 14: Obtenção e processamento do catalisador.	42
Figura 15: Análise de MEV-EDS.	43
Figura 16: Estudo do reuso do catalisador.	56
Figura 17: ¹ H RMN do 1-benzil-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol em CDCl ₃ , 300Mhz.	57
Figura 18: ¹³ C RMN do 1-benzil-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol em CDCl ₃ , 75 MHz.	58
Figura 19: ¹ H RMN da fenilazida em CDCl ₃ , 300MHz.	63

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: 1,2,3-TRIAZÓIS-1,5-DISSUBSTITUIDOS SINTETIZADOS UTILIZANDO CATALISADOR DE RUTÊNIO.	11
TABELA 2: SÍNTESE DOS TRIAZÓIS UTILIZANDO O POLÍMERO A-21 COMO CATALISADOR EM TEMPERATURA AMBIENTE. A E B REPRESENTAM OS RENDIMENTOS OBTIDOS UTILIZANDO O MÉTODO EQUIVALENTE.	17
TABELA 3: CONDIÇÕES REACIONAIS TESTADAS COM O CATALISADOR SUPORTADO EM CARVÃO ATIVO.	19
TABELA 4: ESTUDO DO CATALISADOR CU-HT.....	20
TABELA 5: REAÇÃO CUAAC CATALISADA* POR CUHAP.	22
TABELA 6: FORMAÇÃO EM DUAS ETAPAS DE 1,2,3-TRIAZÓIS A PARTIR DE ÁCIDOS BORÔNICOS CATALISADA POR NANOPARTÍCULAS DE CUO.	24
TABELA 7: ESTUDO DE SOLVENTES PARA A REAÇÃO CUAAC <i>ONE POT</i> A PARTIR DE ÁCIDOS BORÔNICOS.....	25
TABELA 8: REAÇÃO CUAAC COM CATALISADOR SUPORTADO EM CARVÃO ATIVO SOB MICROONDAS.	28
TABELA 9: DADOS OBTIDOS POR MEV-EDS DE DIFERENTES LOTES DA CU-SÍLICA. ...	44
TABELA 10: OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS PARA FORMAÇÃO DO 1,2,3-TRIAZOL.	47
TABELA 11: VARIAÇÃO DE ESCOPO REACIONAL COM BROMETOS DE BENZILA.....	48
TABELA 12: OTIMIZAÇÃO DA POTÊNCIA EM REAÇÃO SOB IRRADIAÇÃO POR MICROONDAS.	50
TABELA 13: OTIMIZAÇÃO DO TEMPO EM REAÇÃO SOB MICROONDAS.	50
TABELA 14: OTIMIZAÇÃO DA TEMPERATURA EM REAÇÃO SOB IRRADIAÇÃO POR MICROONDAS.	51
TABELA 15: OTIMIZAÇÃO DA CARGA DE CATALISADOR EM REAÇÃO SOB MICROONDAS.	51
TABELA 16: VARIAÇÃO DE ESCOPO REACIONAL COM BROMETOS DE BENZILA.....	52
TABELA 17: OTIMIZAÇÃO DO TEMPO DE REAÇÃO COM CLORETO DE BENZILA SOB MICROONDAS.	54
TABELA 18: VARIAÇÃO DE ESCOPO REACIONAL COM CLORETOS DE BENZILA.	55
TABELA 19: ESCOLHA DE SOLVENTE E TEMPERATURA PARA A REAÇÃO DE FORMAÇÃO DO 1,2,3-TRIAZOL A PARTIR DE ÁCIDO BORÔNICO.	61
TABELA 20: OTIMIZAÇÃO DO TEMPO DE REAÇÃO PARA FORMAÇÃO DO 1,2,3-TRIAZOL.	62
TABELA 21: VARIAÇÃO DO ESCOPO REACIONAL.	64
TABELA 22: OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO CUAAC A PARTIR DE ÁLCOOIS.....	67
TABELA 23: PARALELO ENTRE RESULTADOS ENCONTRADOS NA LITERATURA.	65
TABELA 24: COMPILAÇÃO DOS PRINCIPAIS RESULTADOS OBTIDOS COM O CATALISADOR CU-SÍLICA.....	66

1 INTRODUÇÃO

Quando se observa as moléculas criadas naturalmente pelos organismos vivos é notável que há uma preferência pelas ligações carbono/heteroátomo em relação às ligações carbono/carbono. Como exemplo, pode-se citar os ácidos nucleicos, proteínas e polissacarídeos, os quais são polímeros de subunidades ligadas por ligações carbono/heteroátomo.¹

Visando se aproximar da natureza, o homem e suas estratégias sintéticas avançam na busca de substâncias análogas àquelas que são encontradas nos organismos vivos. Um dos principais focos destas pesquisas são os heterociclos, podendo-se dar um especial destaque àqueles nitrogenados, devido as grandes semelhanças estruturais com compostos naturais, tais como os nucleosídeos, bem como, às suas muitas aplicações já comprovadas no campo biológico e farmacêutico.

Compostos cíclicos de cinco membros nitrogenados tem se mostrado muito promissores como agentes terapêuticos, *building blocks* para estruturas complexas entre outras aplicações. Um bom exemplo disto é a síntese de análogos de nucleosídeos para produção de sondas aplicadas em biotecnologia, DNA e RNA artificiais e marcados artificialmente para uso em análise genética (Figura 1).²

Dentre os heterociclos de cinco membros, os triazóis possuem lugar de destaque nesta busca por novas moléculas biologicamente ativas tanto por apresentarem varias aplicações quanto pela facilidade de sintetizá-los a partir de ³diferentes matérias primas.

¹ Moses J. E.; Moorhouse, A.D. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1249

² a) Driowya, M.; Puissant, A.; Robert, G.; Auburger, P.; Benhida, R.; Bougrin, K. *Ultrasonics Sonochem.*, **2012**, *19*, 1132. b) El-Sagheer, A. H.; Brown, T. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1388.

³

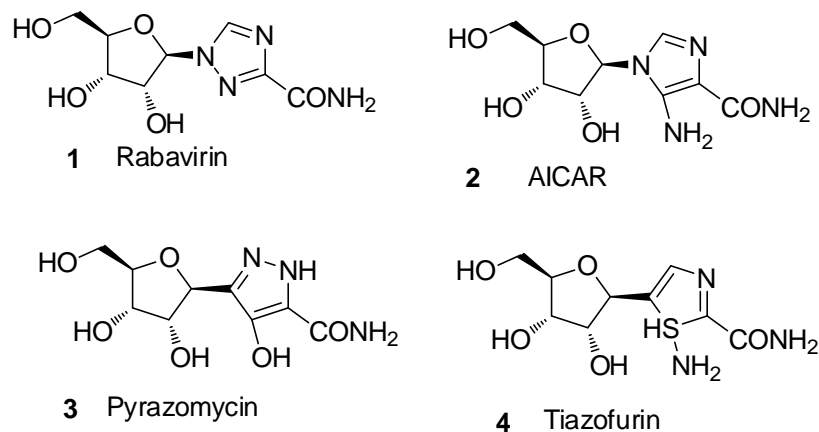


Figura 1: Exemplos de análogos de nucleosídeos usados pela indústria farmacêutica: *Ribarín* anti viral de amplo espectro; *AICAR*: usado no tratamento de leucemia, diabetes e outras doenças metabólicas; *Pyrazomycin*: antibiótico produzido pelo *streptomyces candidus*; *Tiazofurin*: potencial anti câncer e anti viral atualmente usado no tratamento da fase acelerada da leucemia mieloblástica.

Em 2001, Kolb, Finn e Sharpless publicaram um notável trabalho descrevendo uma nova estratégia para a síntese orgânica ou “uma reinvenção de um velho estilo de síntese orgânica” como dito por eles.⁴ Neste novo estilo, chamado de *click chemistry*, as reações se caracterizam por apresentarem elevados rendimentos, não necessitarem de purificação por cromatografia, serem estereoespecíficas, simples de realizar, possuírem grande escopo reacional e factíveis em solventes não poluentes e de fácil remoção. O principal exemplo deste tipo de reação é a síntese de 1,2,3-triazóis catalisada por Cu (I).⁵

Apesar de a formação de 1,2,3-triazóis 1,4 e 1,5 dissubstituídos ser uma reação já conhecida desde a década de 60 através dos trabalhos de Huisgen,⁶ o estudo da formação de 1,2,3-triazóis ganhou lugar de destaque na síntese orgânica após a utilização da reação de cicloadição catalisada por cobre em sua síntese. Inicialmente por ser esta uma reação regioespecífica que leva a formação exclusiva do produto 1,4 substituído e principalmente por apresentar muitas das

⁴ Kolb, H. C.; Finn M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2004.

⁵ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057.

⁶ Huisgen, R. *Angew. Chem.*, **1963**, 75, 604.

características das reações *click* e levar a formação de um anel aromático de 5 membros nitrogenado.

Neste contexto de explorar cada vez mais esta ferramenta para produção de 1,2,3-triazóis diversos estudos tem surgido a respeito de diferentes catalisadores, substratos, solventes, fontes de energia com variados tempos de reação, sempre visando otimizar rendimento e minimizar danos ambientais e custos, tem surgido.^{7, 8, 9, 10}

Sendo assim foi proposta a preparação de um compósito de CuCl_2 suportado em sílica através do método sol-gel e posterior utilização como catalisador na reação de formação de 1,2,3-triazóis. Inicialmente foi sintetizado o compósito Cu/SiO_2 e analisar algumas de suas principais características para, posteriormente, ser estudada sua eficiência catalítica frente a diferentes substratos, tais como haletos, ácidos borônicos e derivados de álcoois.

É de nosso interesse também estudar sua capacidade catalítica em diferentes condições energéticas, desde o tradicional aquecimento por fonte de calor (aquecimento convencional), bem como excitação das moléculas por microondas ou a cavitação fornecida por fontes de ultrassom. Nas próximas paginas discutiremos alguns aspectos importantes destas reações, substratos e catalisadores a elas aplicáveis, apresentando logo em seguida os resultados por nós obtidos no desenvolvimento deste projeto de pesquisa, as conclusões geradas a partir deste trabalho.

⁷ D'Anna, F.; Marullo, S.; Vitale, P.; Noto, R. *Ultrasonics Sonochem.*, **2012**, *19*, 136.

⁸ Xie, F.; Sivakumar, K.; Zeng, Q.; Bruckman, M. A.; Hodges, B.; Wang Q. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2906.

⁹ Zhang, Y.; Li, X.; Li, J.; Chen, J.; Meng, X.; Zhao, M.; Chen, B. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 26.

¹⁰ Mohammed, S.; Padala, A. K.; Dar, B. A.; Singh, B.; Sreedhar, B.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 8156.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os triazóis fazem parte de uma classe de heterociclos nitrogenados bastante empregada em síntese orgânica,¹ devido a sua estabilidade, baixa reatividade, versatilidade e principalmente facilidade de obtenção. Adicionalmente possui importantes aplicações em novos medicamentos, ligantes biomoleculares, marcação *in vivo*, reações de polimerização entre outras.

Quimicamente, os triazóis são constituídos por um anel de cinco membros, dos quais 3 são átomos de nitrogênio, estes nitrogênios podem estar conectados uns aos outros diretamente (1,2,3-triazol) ou intercalados por átomos de carbono (1,2,4-triazol). Os triazóis podem ter até 3 substituintes, no caso dos 1,2,4-triazóis estes estão nas posições 1, 3 e 5 do anel, já os 1,2,3-triazóis podem conter os 3 substituintes nas posições 1, 4 e 5. Os triazóis mais estudados são os 1,2,3-triazóis 1,4 dissubstituídos devido a grande facilidade de síntese destes via cicloadição catalisada por cobre e de suas interessantes propriedades (Figura 2).

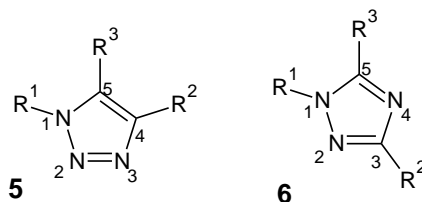


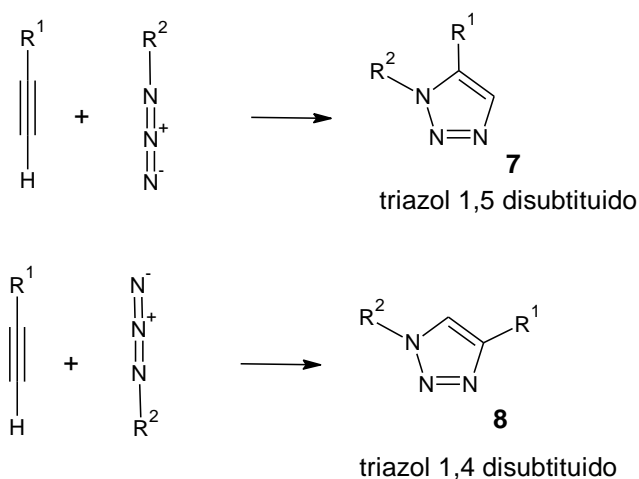
Figura 2: Estrutura química dos triazóis e suas possíveis posições de substituição. **5:** 1,2,3-triazol; **6:** 1,2,4-triazol.

2.1 Síntese dos 1,2,3-triazóis

As reações de cicloadição englobam alguns dos processos mais importantes em termos de síntese de heterociclos de cinco membros, fornecendo 4,5-dihidro-isoxazóis, isoxazóis, oxadiazóis e triazóis. Na década de 60, Huisgen

introduziu o conceito geral da reação de cicloadição 1,3-dipolar, onde se encontra a base para a compreensão do mecanismo das reações de cicloadição.¹¹ Nesta mesma década surgia o conceito de conservação da simetria dos orbitais, desenvolvido por Woodward e Hoffmann em 1965.¹² Este foi o marco da compreensão do mecanismo concertado das cicloadições, auxiliando também na racionalização da reatividade e da regioseletividade destas reações.¹³

O conceito descrito por Woodward e Hoffmann sobre a Teoria dos orbitais de fronteira enfatizava a sobreposição preferencial entre HOMO e LUMO de mesma simetria e dimensões próximas. Podendo ocorrer a interação $LUMO_{\text{dipolo}} HOMO_{\text{dipolarófilo}}$, bem como, $HOMO_{\text{dipolo}} LUMO_{\text{dipolarófilo}}$ dependendo apenas da diferença energética entre os orbitais. As diferenças energéticas entre os orbitais de fronteira de alcinos e azidas costumam ter magnitudes muito próximas o que leva a formação de mistura de regioisômeros.



Esquema 1: Possíveis formas de aproximação agentes na cicloadição 1,3 dipolar entre um Alcino e uma azida.

¹¹ Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1968**, 7, 321.

¹² a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1965**, 7, 395. b) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 2046. c) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 2511. d) Woodward, R. B. *Aromaticity. Special Publication. The Chemical Society*, **1967**, 21, 217.

¹³ Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem Rev.*, **1998**, 98, 863.

Apesar de esta ser uma reação muito interessante por levar a formação de poucos subprodutos, a metodologia tem desvantagens como o uso de altas temperaturas e a formação de ambos regioisômeros 1,4 e 1,5 dissubstituídos (Esquema 1).¹⁴

A reação térmica de Huisgen para a formação de triazóis é altamente exotérmica com ΔH° entre -50 e -65 kcal.mol⁻¹, porém, sua alta energia de ativação (em torno de 25 kcal.mol⁻¹ para a reação entre propino e metilazida) torna a reação extremamente lenta ou até inviável para reagentes não ativados mesmo em temperaturas elevadas.

Em 2001 os grupos de Sharpless e Meldal desenvolveram independentemente uma nova versão da já conhecida reação de Huisgen, que se desenvolve por um caminho reacional catalisado por cobre, que possui energia de ativação em torno de 10 kcal menor que a reação de cicloadição térmica.

Fokin e colaboradores realizaram um estudo combinando dados obtidos experimentalmente com estudos computacionais.¹⁵ Neste trabalho são feitas considerações iniciais a respeito da reação, tais como:

1- apresenta grande variedade de escopo tanto dos alcinos quanto das azidas, tolerando muito bem os diferentes grupos funcionais;

2- a reação funciona bem em uma grande variedade de solventes desde a água, misturas de solvente, THF, etc;

3- tolera bem uma ampla faixa de pH, sendo que a faixa ótima de trabalho se restringe entre 7 e 9 porém valores extremos como 4 e 12 foram testados sendo a reação ainda bem sucedida nestas condições;

4- se desenvolve igualmente bem em temperaturas na ampla faixa entre 0 °C e 160 °C;

¹⁴ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596.

¹⁵ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210.

5- ao fim da reação o produto não necessita de procedimentos de purificação mais complexos que uma simples extração do meio reacional e em poucos casos uma cristalização.

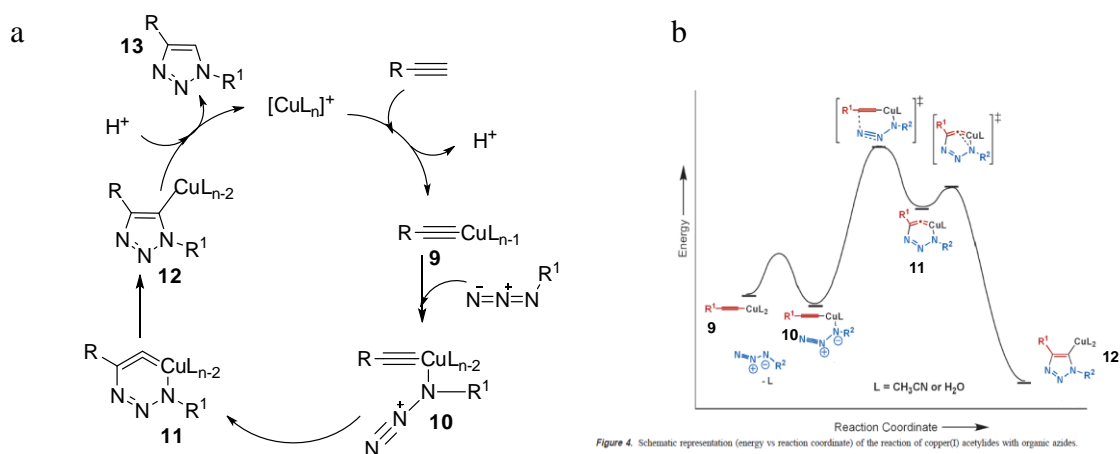


Figure 4. Schematic representation (energy vs reaction coordinate) of the reaction of copper(I) acetylides with organic azides.

Figura 3: a- Primeiro ciclo catalítico proposto para a reação de cicloadição catalisada por Cu; b- Gráfico de energia x caminho reacional para o ciclo.

A primeira proposta de mecanismo sugerida para esta reação era bastante simplificada (Figura 3), mas já apresentava algumas nuances do que seriam as propostas elaboradas posteriormente.^{16,17} Nela temos inicialmente a formação do acetileto de cobre **9** seguida pela complexação do N nucleofílico da azida ao metal. Esta estrutura **10** favorece um ataque do tipo β -vinilidênico do acetileto de cobre I **9** ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida orgânica, formando o metalociclo instável **11**, que apesar de pouco comum foi considerada em diversos estudos. Posteriormente há uma contração deste anel levando a triazola de cobre **12** que ao sofrer protonólise regenera a espécie catalítica inicial e libera o 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído **13** no meio reacional. Apesar de esclarecer algumas etapas importantes do mecanismo desta reação, vários estudos demonstraram que ela é mais complexa, talvez envolvendo intermediários dinucleares.^{18,19,20}

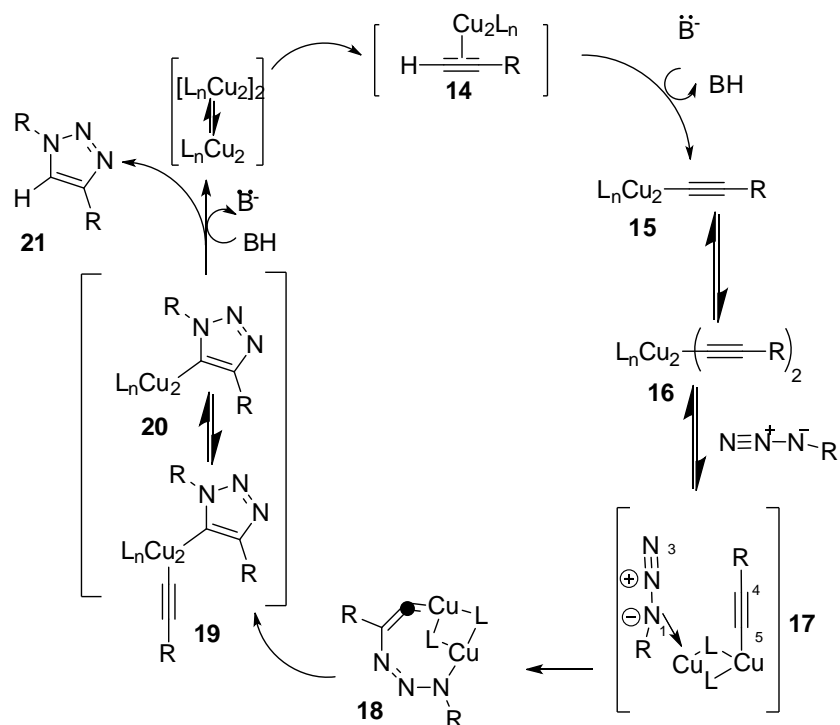
¹⁶ a) Punna, S.; Diaz, D. D.; Li, C.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)*, **2004**, 45, 778. b) Lee, L. V.; Mitchell, M. L.; Huang, S.-J.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 9588.

¹⁷ Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P. *Quim. Nova*, **2011**, 34, 1791.

¹⁸ Lundberg, P.; Hawker, C. J.; Hult, A.; Malkoch, M. *Macromol. Rapid Commun.*, **2008**, 29, 998.

¹⁹ Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 2952.

²⁰ Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1302.



Esquema 2: Proposta mecanística para a CuAAC envolvendo dois centros metálicos no estado de transição.

Em uma proposta mecanística mais detalhada (Esquema 2) cálculos teóricos sobre complexos de cobre dinucleares foram avaliados. Em estudos teóricos os autores encontraram indícios de que a complexação π entre Cu (I) e o alcino terminal leva a redução do pka do hidrogênio do alcino para 9,8 (pka do fenilacetileno: 28,8), fato este que permite a desprotonação em meio aquoso sem a necessidade de base facilitando assim a formação do acetileto de cobre. Muitas observações são feitas a respeito da natureza dos intermediários desta reação e algumas evidências levam a crer que podem estar envolvidos dois centro metálicos, um ou dois alcinos ligantes ou ainda outros ligantes mais lábeis que competem com a azida.

Como mostrado no esquema 2 após a formação do complexo alcino-Cu (14) há a formação do novo complexo azida-acetileto de cobre (15), sendo que a proporção de 1:1 entre alcino e azida neste complexo foi determinada experimentalmente através de acompanhamento da reação por análise de

infravermelho. Além disso outras propostas estruturais também são aceitas.²¹ No intermediário **22** o cobre age como um retirador de elétrons, tornando o nitrogênio vizinho ao metal mais eletrofílico, e como doador de elétrons, tornando o carbono β -vinilidênico mais nucleofílico, esta sinergia favorece muito a formação do metalociclo **18**. Embora alguns trabalhos sugiram que esta espécie contenha apenas um centro metálico^{5, 14,15} vários outros estudos defendem a presença de dois cobres neste intermediário.^{16a,22} Esta é a etapa que define a regioespecificidade da reação, com energia de ativação calculada em torno de 15 kcal/mol (cicloadição térmica tem E_a de 26 kcal/mol), e como já citado anteriormente, este fato é o que explica o grande incremento em termos da velocidade de reação.

Por fim, ocorre a contração do intermediário **18** através de uma associação transanular dos elétrons do nitrogênio vizinho ao metal com o orbital antiligante do carbono também ligado a um átomo de cobre fornecendo a triazola de cobre **20**. Este intermediário quando possui substituintes volumosos nos substratos pode ser isolado.²⁰ A formação do triazol se faz através da protonação do intermediário triazola por uma base protonada ou pelo próprio solvente. A presença de eletrófilos livres no meio reacional pode levar formação de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos.

A maior dificuldade que se encontra em estabelecer as estruturas exatas dos intermediários desta reação está na grande labilidade do cobre, ou seja, este metal tem uma forte tendência a formar complexos polinucleares, bem como, uma grande facilidade de troca de ligantes. O mais provável, contudo, é que diferentes espécies de organocobre coexistam em equilíbrios muito rápidos, o que dificulta bastante a determinação do exato mecanismo da reação. Por outro lado, é bastante plausível dizer que esta dinâmica particular do cobre é a responsável

²¹ Sun, S.; W, P. *J. Phys. Chem., A* **2010**, *114*, 8331.

²² a) Aragão-Leoneti, V.; Campo, V. L.; Gomes, A. S.; Field, R. A.; Carvalho, I. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2210.

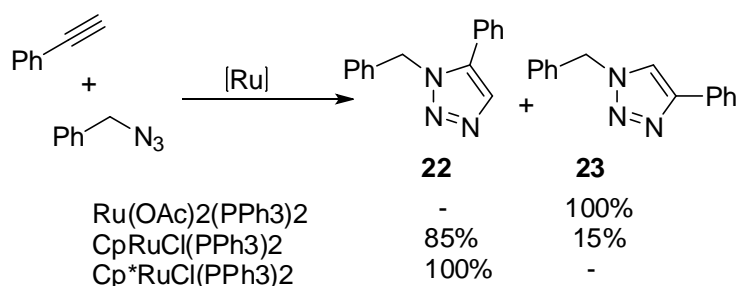
b) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 51.

pela grande adaptabilidade da reação *click* a diferentes meios e condições tão distintas.

2.1 A síntese de 1,2,3-triazóis catalisada por Rutênio

Alguns metais já são bastante reconhecidos como bons catalisadores para reações envolvendo alcinos, tais como paládio, platina, ouro e rutênio, (usados em reações de acoplamento) porém, apenas o último se mostrou eficiente na síntese de triazóis.²³

Diversos complexos de Ru foram estudados como possíveis catalisadores para formação de triazóis 1,4 ou 1,5 dissustituídos e apenas aqueles contendo ligante ciclopentadienila [CpRuCl(PPh₃)₂] obtiveram sucesso levando a mistura dos regioisômeros (Esquema 3). Quando foi usado o ligante pentametil-Cp observou-se elevada conversão com formação exclusiva do 1,2,3-triazol-1,5-dissustituído, outros complexos de rutênio tais como CpRuCl₂; CpRuCl(NBD); CpRuCl(COD) levaram a resultados similares aos obtidos com o CpRuCl(PPh₃)₂.



Esquema 3: Formação de triazóis catalisada por complexos de rutênio.

As condições reacionais para esta reação, chamada analogamente à reação catalisada por cobre de RuAAC, são bem mais drásticas. A condição padrão de trabalho empregada pelo grupo de Fokin foi sob refluxo de benzeno,

²³ Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15998.

porém outros solventes como tolueno, THF, 1,2-dicloroetano e dioxano mostraram-se eficientes. Solventes práticos levaram a um grande prejuízo na regioselectividade. Quando os autores utilizaram refluxo em 2-propanol (5 h, 2 mol% de Cp*RuCl(PPh₃)₂, 70% conversão) obtiveram uma mistura 7:1 dos triazóis 1,5 e 1,4-dissubstituídos.

Estudos de variação de escopo reacional também se mostraram diferentes daqueles geralmente encontrados para a CuAAC. A variação de grupamentos no alcino terminal aparentemente não influenciou o tempo de reação, seletividade ou conversão de forma significativa, porém a variação da cadeia orgânica das azidas levou a resultados extremos. Azidas alifáticas primárias levaram a excelentes rendimentos, já aquelas terciárias ou com grupamentos volumosos mostraram-se ineficientes como substratos desta reação. Arilazidas também apresentaram baixas conversões e grande formação de subprodutos, principalmente quando foram empregadas condições para forçar a reação. No entanto, as azidas aromáticas reagiram bem com álcoois propargílicos terciários levando a bons rendimentos. Na Tabela 1 vê-se alguns resultados selecionados para exemplificar os dados deste trabalho.

Tabela 1: 1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos sintetizados utilizando catalisador de rutênio.

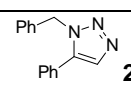
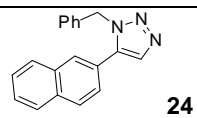
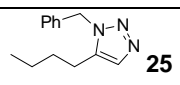
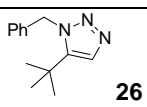
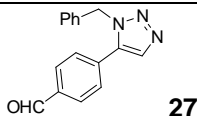
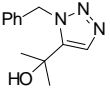
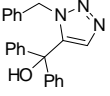
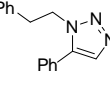
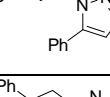
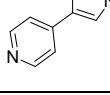
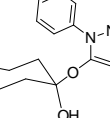
Produto	Tempo (h)	Rendimento (%)
 22	2	80
 24	4	93
 25	3	82
 26	4	82
 27	2	81

Tabela 1 (continuação): 1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos sintetizados utilizando catalisador de rutênio.

 28	2,5	94
 29	4	87
 30	2	89
 31	2	82
 32	6	80
 33	12	94

2.2 O Cobre como catalisador na síntese de 1,2,3-triazóis

A espécie catalítica ativa na reação CuAAC é o Cu (I), porém, muitas formas deste metal podem ser utilizadas como precursores deste. Inicialmente Meldal utilizou sais de Cu (I) como catalisador,⁵ já o grupo de Sharpless, utilizava Sais de Cu (II) na presença de redutores para a formar a espécie catalítica *in situ*.¹⁴ Posteriormente, muitas outras espécies foram estudadas, desde outros sais de cobre, diferentes redutores, complexos organometálicos e mais recentemente alguns estudos desenvolveram catalisadores de cobre suportados em diferentes matrizes.

O uso de sais cuprosos é bastante amplo, e geralmente nestas reações faz-se necessário o uso adicional de base nitrogenada ou aquecimento para promover a formação inicial do acetileno de cobre. Estes recursos se fazem

necessários principalmente quando se faz o uso de iodetos ou cloretos, pois a presença deste íon livre no meio reacional é prejudicial à reação e podem formar aglomerados (Cu_2I_3 , Cu_4I_5 , Cu_5I_6 , Cu_6I_7).²⁴ Alguns dos sais de Cu (I) também podem ser instáveis a temperatura levando a oxidação a Cu (II) ou ao desproporcionamento para Cu (0) e Cu (II) fazendo-se, assim, necessário o uso de atmosfera inerte.

Uma forma alternativa de se empregar o Cu (I) é o uso de complexos organometálicos. Apesar dos ligantes não serem necessários para o efeito catalítico, eles protegem o Cu (I) da oxidação, bem como, podem alterar a densidade eletrônica sobre o átomo de metal levando a uma maior eficiência catalítica. Dentre os muitos complexos utilizados os mais comuns são aqueles que contêm como ligantes fosfinas,²⁵ carbenos heterocíclicos e aminas terciárias, sendo que este último grupo tem importante destaque, pois há a possibilidade do nitrogênio da amina atuar como base favorecendo a etapa de formação do acetilato de cobre.^{17,26} O uso deste tipo de catalisadores é especialmente importantes no caso de reações envolvendo moléculas bioativas, cujas condições reacionais são bastante brandas, baixa concentração dos reagentes, meio aquoso e a temperatura ambiente.

O primeiro ligante utilizado em bioconjugação foi o TBTA (Figura 4),²⁶ em um rápido estudo mecanísticos os autores constataram que a velocidade de reação na presença de alguns substratos polivalentes era bastante rápida e que estas reações aparentavam ser autocatalíticas. Com base nisso, propuseram o uso de um politriazol como ligante para Cu (I) com objetivo de empregá-lo em reações em matrizes biológicas. A associação de uma amina terciária e o ciclo triazólico leva a propriedades como: maior basicidade e juntamente com o impedimento estérico levam a um aumento da eficiência catalítica, aumento da

²⁴ Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1302.

²⁵ a) Balderas, F. P.; Muñoz, M. O.; Sanfrutos, J. M.; Mateo, F. H.; Flores, F. G. C.; Asín, J. A. C.; García, J. I.; González, F. S. *Org Lett.*, **2003**, 11, 1951. b) Gonda, Z.; Novák, Z. *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 726.

²⁶ Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.*, **2004**, 17, 2853.

densidade eletrônica no centro metálico, que se altera apenas para a formação do complexo Cu(I)-acetileto-ligante.

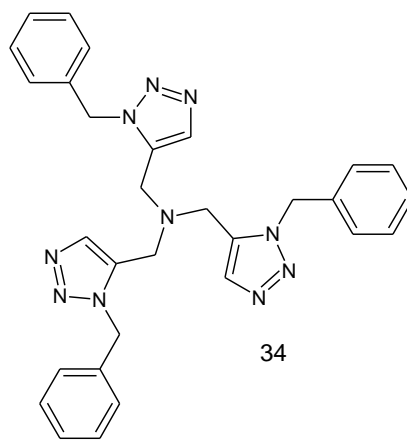


Figura 4: Estrutura do TBTA.

Já o Cu (II) apesar de não possuir tantas nuances e sutilezas é a forma mais popular e prática para a reação *click*, empregado na forma de sais estáveis de cobre (II), tais como o sulfato de cobre II penta hidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) ou o acetato de Cu (II), sempre associados a um redutor fraco como o ascorbato de sódio.¹⁴ Esta metodologia possui vantagens como a estabilidade em presença de oxigênio, visto que pequenas quantias deste, dissolvidas no meio reacional são rapidamente reduzidas. Outra vantagem é a possibilidade de execução em meio aquoso, visto que tanto os sais de Cu (II) quanto o agente redutor são hidrossolúveis e ressaltando ainda o fato de que esta condição é ideal para formação de acetiletos de cobre reativos (dificultando a formação de aglomerados). Esta metodologia reacional também é amplamente empregada em meio reacional misto, ou seja, empregando mistura de solvente, frequentemente, o sistema água/álcool.

Uma classe muito importante de catalisadores são os heterogêneos dentre os quais temos os sólidos cristalinos e os sólidos amorfos. Os sólidos cristalinos, como as zeólitas, possuem estrutura cristalina definida e sua ação catalítica costuma englobar propriedades ácido-base, incorporação de partículas e seletividade de forma e tamanho molecular. Já os catalisadores amorfos, como o

carvão ativado, não têm seus mecanismos de ação e estrutura muito compreendidos, porém, são os mais empregados na indústria.²⁷

Como já citado, os catalisadores heterogêneos, principalmente os amorfos, tem maior destaque na indústria, e os principais motivos para esta preferência são a maior atividade/seletividade. Apesar de não se conhecer a fundo os mecanismos de ação destes compostos, acredita-se que se deva a boa dispersão dos sítios reativos; as facilidades de engenharia tanto no desenvolvimento de reatores, que não requer sistemas muito diferentes dos já conhecidos, como nos processos extrativos e de purificação bastante simplificados; a maior estabilidade destes sistemas catalíticos no que se refere tanto a maior tolerância a diferentes meios reacionais quanto a condições drásticas de temperatura e pressão.

Como consequência destas características temos o grande apelo ecológico e econômico destes catalisadores, uma vez que não se decompõem no meio reacional e são facilmente removidos deste, podendo ser reciclados tantas vezes quanto seja possível, o que torna o processo barato e enquadra-o dentro dos preceitos da Química Verde.

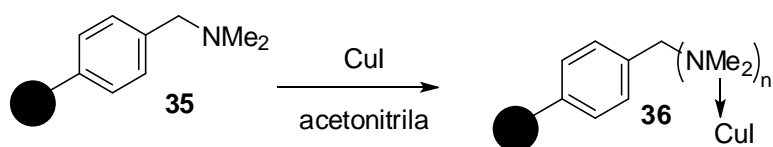
Outra forma de utilização dos sais de cobre é na forma de catalisadores suportados em matrizes sólidas. Dentre estes é observada a utilização tanto do Cu (I) quanto do Cu (II). A principal característica destes catalisadores é a facilidade de isolamento do produto por simples filtração bem como a possibilidade de reuso do catalisador.

Em um estudo publicado em 2006²⁸ foi realizada uma análise de solubilidade de haletos de Cu (I) em diferentes solventes para promover a imobilização deste no polímero Amberlyst A21 (Esquema 4). Este polímero é um poliestireno com aminometileno enxertado que possui a versatilidade de atuar

²⁷ Prado, A. G. S. *Quim. Nova*, **2003**, 26, 738.

²⁸ Girard, C.; Önen, E.; Aufort, M.; Beauvière, S.; Samson, E.; Herscovici, J. *Org Lett.*, **2006**, 8, 1689.

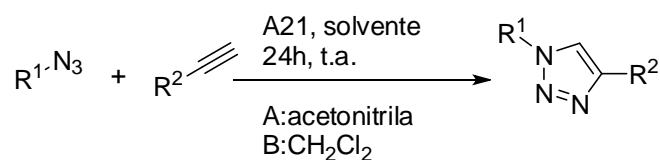
como um quelante, para promover a fixação do cobre ao polímero, e como base auxiliando a formação do acetileto de cobre. A síntese deste híbrido foi realizada em acetonitrila, devido à necessidade de um solvente hidrofóbico que dissolvesse um sal de Cobre e fosse de fácil remoção, com CuI. Após vários testes para determinar a melhor formulação do catalisador foi escolhida aquela que apresentou maior quantidade de Cu por massa de polímero. Esta formulação também foi escolhida por demonstrar possuir uma razão de 3 grupos amino para cada átomo de Cu, sugerindo que restaria ainda ao menos um grupo amino livre para atuar como base.



Esquema 4: Esquema de formação do híbrido polimérico contendo cobre.

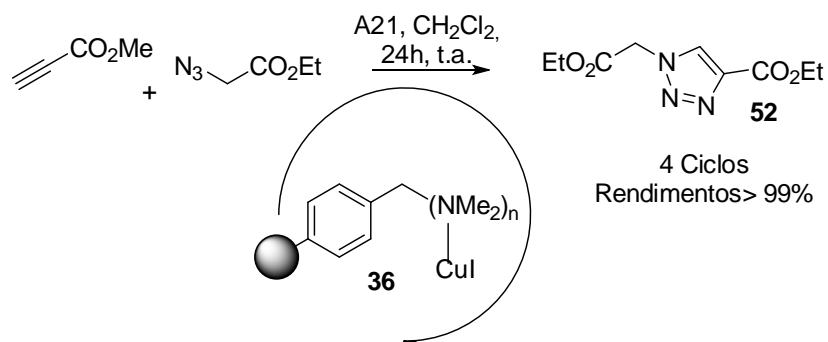
A reação CuAAC foi então testada em duas condições reacionais, inicialmente ela foi realizada em acetonitrila, porém, este sistema levou a formação de subprodutos sendo necessária purificação cromatográfica (rendimentos entre 27 e 91%), e houve ainda a lixiviação do Cu pelo solvente (Método A, Tabela 2). Em um segundo teste foi utilizado diclorometano como solvente, neste novo sistema os produtos foram isolados do meio reacional sem a necessidade de purificação (rendimentos entre 61 e 99%, descartando-se o resultado de 13% obtido com um material que apresentou problemas de solubilidade em diclorometano), também não foi observado lixiviação do metal no meio reacional (Método B, Tabela 2).

Tabela 2: Síntese dos triazóis utilizando o polímero A-21 como catalisador em temperatura ambiente. A e B representam os rendimentos obtidos utilizando o método equivalente.



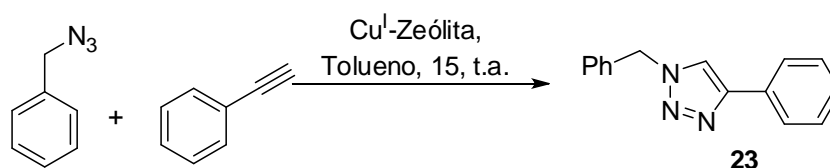
Alcino	Azida/ Bn-N ₃	(%)	Azida/ HO(CH ₂) ₃ N ₃	(%)	Azida EtO ₂ C(CH ₂) ₃ N ₃	(%)
	Produto		Produto		Produto	
		A:91 B:93		A:27 B:61		A:- B:76
		A:80 B:92		A:62 B:90		A:- B:99
		A:78 B:97		A:70 B:13		A: B:99
		A:50 B:99		A:37 B:99		A:- B:99
		A:74 B:99		A:87 B:84		A:- B:99

Foi realizado também um estudo de reciclagem do catalisador onde este foi utilizado na reação representada no Esquema 5 sem perder eficiência catalítica, que levou a rendimentos de 99% por 4 reações consecutivas utilizando o mesmo catalisador. Outro dado que merece ser destacado é o fato de uma amostra de catalisador guardada por mais de 4 meses apresentar a mesma atividade catalítica que uma amostra nova.



Esquema 5: Reciclagem do catalisador suportado.

O uso de Cu (I) suportado também foi relatado em zeólitas,²⁹ este suporte possui destacadas propriedades por apresentar estrutura com cavidades determinadas (canais ou gaiolas) de dimensões bem definidas (geralmente entre 6 e 8 Å) e acidez controlada pela relação Si/Al. Nestes trabalhos são sintetizadas diferentes zeólitas contendo Cu (I) as quais foram avaliadas quanto sua atividade catalítica na reação CuAAC como exemplificado no Esquema 6, em ambos trabalhos^{29a,29b} foram encontradas conversões de moderadas a boas. Em estudo de reciclagem do catalisador este se mostrou eficiente em 4 ciclos consecutivos sem perda de rendimento.



Esquema 6: Cicloadição catalisada por cobre suportado em zeólita Cu^I-USY.^{29a}

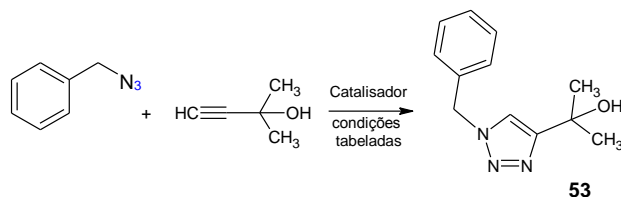
Um suporte muito interessante e que demonstrou excelente eficiência catalítica é o carvão ativo.³⁰ Um sistema barato que não necessita o uso de ligantes, agentes redutores, base, atmosfera inerte, em temperaturas de até 60°C, sem formação de sub produtos e com rendimentos acima de 65% com tempos entre 10 e 48 h de reação. O sistema se mostrou mais eficiente sob microondas com tempos entre 10 e 120 min e rendimentos acima de 92% para diferentes

²⁹ a) Chassaing, S.; Sido, A. S. S.; Alix, A.; Kumarraja, M.; Pale, P.; Sommer, J. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 6713. b) Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Pale, P.; Sommer, J. *Org. Lett.*, **2007**, *5*, 883.

³⁰ Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 8235.

substratos. A desvantagem deste catalisador é o uso de solventes tóxicos como o dioxano e o tolueno (Tabela 3).

Tabela 3: Condições reacionais testadas com o catalisador suportado em carvão ativo.



Entrada	Condições	Rendimento (%)
1	Dioxano, 60°C, 4h	99
2	Tolueno, Et ₃ N, t.a., 2h	98
3	Dioxano, Et ₃ N, t.a., 6h	99
4	Reciclagem do catalisador (3)	99
5	2ª reciclagem do catalisador (4)	99

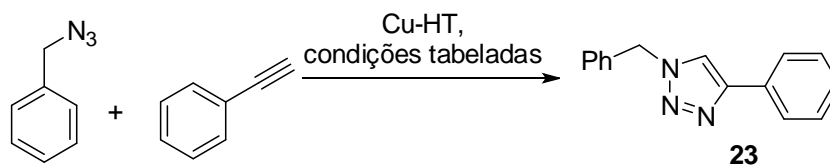
Alem disso, outro trabalho que merece atenção é aquele que utiliza Cu^{II}-hidrotalcitas.³¹ Compostos do tipo hidrotalcitas são parte dos materiais bi-dimensionais que possuem formula geral [M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)₂][A_{x/n}ⁿ⁻].mH₂O, onde M^{II} (ex: Mg²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺) é um metal bi-valente, M^{III} (ex: Al³⁺, Cr³⁺) é um metal tri-valente e x esta entre 0,2 e 0,4; A é o ânion interlamelar (com carga n) normalmente NO₃⁻ e CO₃²⁻. Esta Cu/Al-hidrotacita mostrou-se muito promissora como catalisador da reação de cicloadição 1,3-dipolar em sistema aberto e a temperatura ambiente.

Para comprovar sua eficiência, um estudo comparativo com diferentes condições foi realizado inicialmente para comprovar que apenas Cu-HT (cobre-hidrotalcita) apresenta atividade catalítica ao contrário de outras e até mesmos de alguns sais equivalente à parte da composição da Cu-HT. Posteriormente foram

³¹ Namitharan, K.; Kumarraja, M.; Pitchumani, K. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 2755.

investigados alguns solventes com intuito de buscar o melhor meio reacional, com o que se comprovou que a acetonitrila é mais eficiente (Tabela 4).

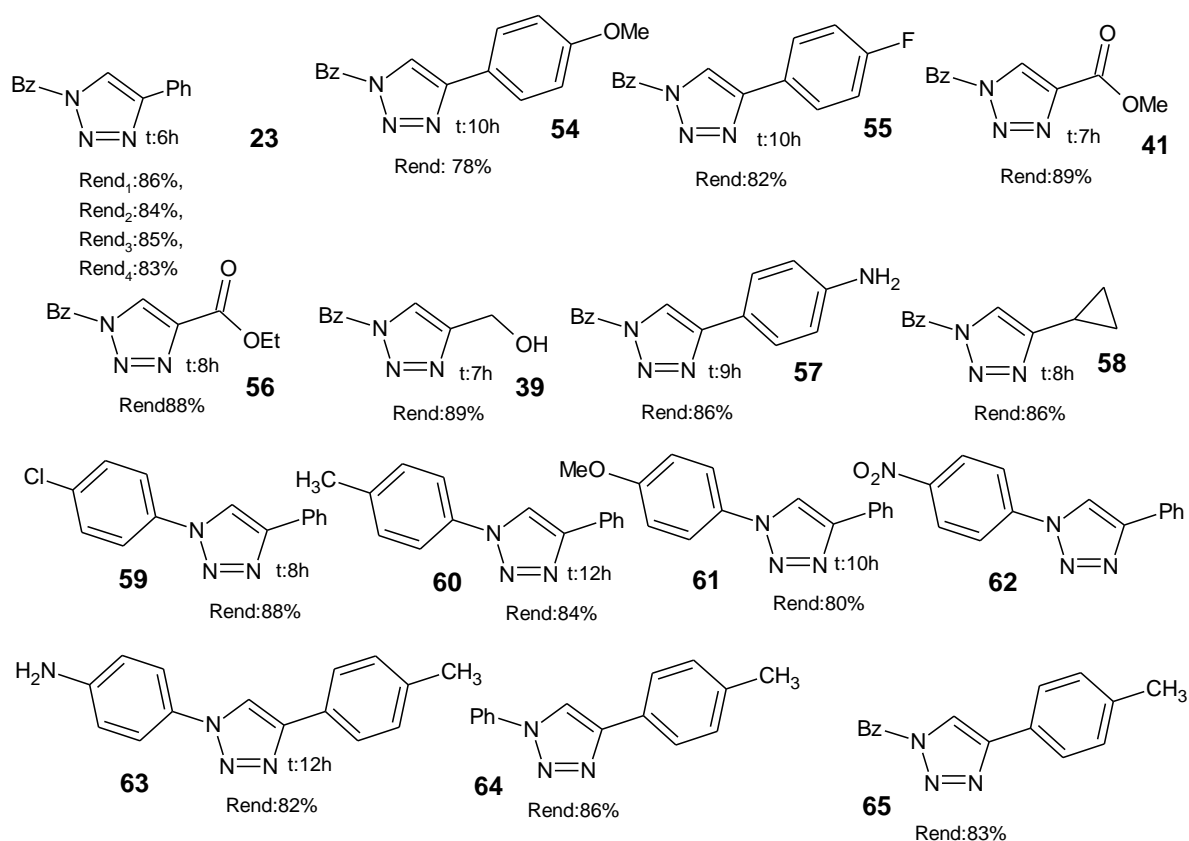
Tabela 4: Estudo do catalisador Cu-HT.



Catalisador	Solvente	Tempo(h)	Rendimento (%)
--	Acetonitrila	48	0
Cu/Al-HT	Acetonitrila	6	86
Cu(NO ₃) ₂ .H ₂ O	Acetonitrila	48	0
Al(NO ₃) ₃ .9H ₂ O	Acetonitrila	48	0
Mg/Al-HT	Acetonitrila	48	0
Zn/Al-HT	Acetonitrila	48	0
Cu/Al-HT	PhCH ₃	6	74
Cu/Al-HT	CH ₂ Cl ₂	6	72
Cu/Al-HT	MeOH	6	77
Cu/Al-HT	THF	6	53 + subprodutos

*condições reacionais: benzil azida 0,37 mmol; fenilacetileno 0,44 mmol; catalisador 10 mg; solvente 1,5 ml, sob temperatura ambiente.

Como forma de comprovar sua eficiência frente a diferentes substratos foram testados diferentes alcinos e azidas com substituintes tanto doadores quanto retiradores, todos apresentaram bons rendimentos na formação de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos exceto aquele em que foi utilizado a *p*-nitrobenzazida, na Figura 5 podemos observar os produtos obtidos, seus rendimentos e o tempo de reação.



*Rend1; 2; 3, n: referente ao número de ciclos de reação na reutilização do catalisador.

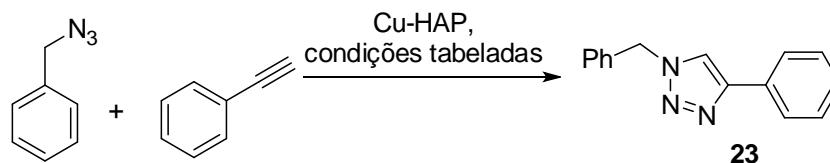
Figura 5: Triazóis sintetizados utilizando a Cu-HT como catalisador.

Um trabalho que se assemelha ao anteriormente citado é o que utiliza hidroxapatita como suporte para o Cu (II).³² A habilidade das hidroxapatitas de troca de cátions e adsorção são critérios fundamentais para sua escolha neste estudo. Existem ainda alguns relatos de metais como Ru, Pd e Ag suportados em HAP (hidroxapatita) com aplicação em catálise heterogênea de reações orgânicas. Assim sendo, síntese do composto foi realizada pela mistura de hidroxapatita de cálcio $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ e $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ em água seguida de etapas de lavagem e secagem.

³² Masuyama, Y.; Yoshikawa, K.; Suzuki, N.; Hara, K.; Fukuoka, A. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 6916.

A atividade catalítica do CuHAP na reação CuAAC foi investigada através da reação entre benzil azida e fenilacetileno (Tabela 5). Dentre os diferentes solventes testados a água mostrou-se o mais eficiente a uma temperatura de 50°C com 8h de reação. Quando realizada a reação com HAP, Cu(NO₃)₂ ou sem catalisador não foi observada conversão significativa.

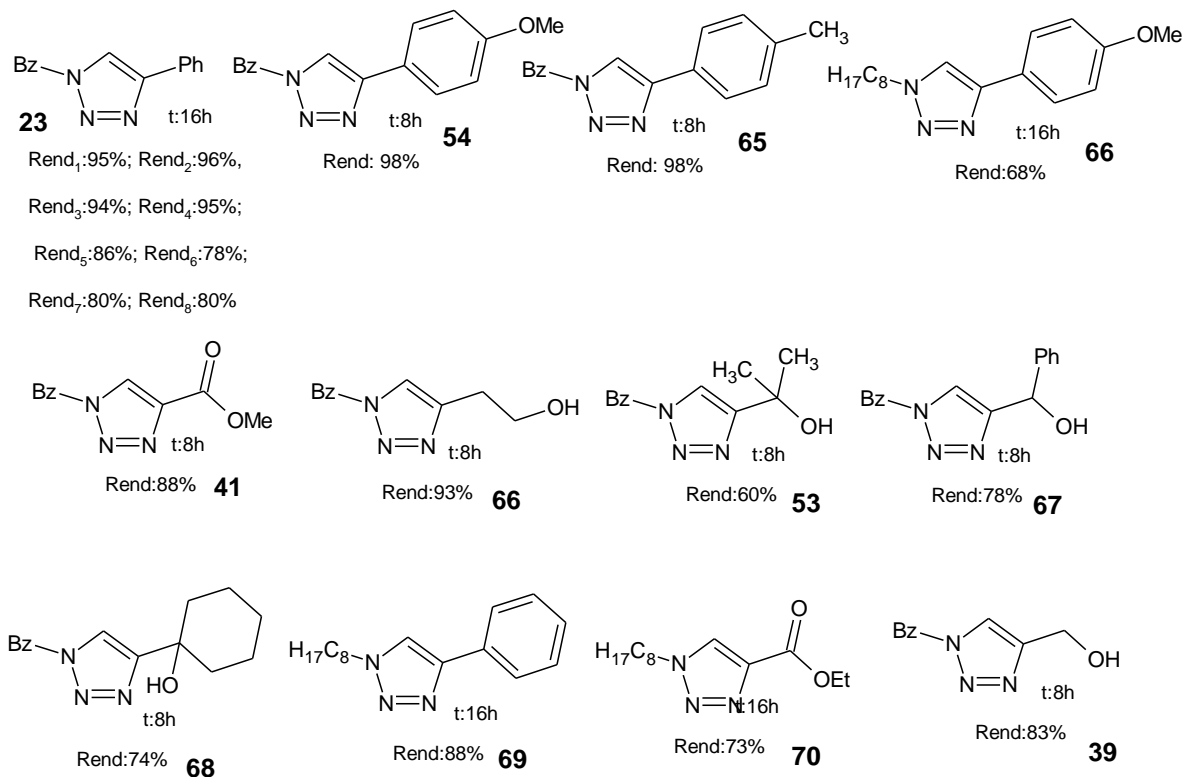
Tabela 5: Reação CuAAC catalisada* por CuHAP.



Catalisador	Cu (mmol)	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
CuHAP	0,02	H ₂ O	8	97
CuHAP	0,02	Etanol	8	37
CuHAP	0,02	Dioxano	8	4
CuHAP	0,02	Tolueno	8	13
Cu(NO ₃) ₂	0,02	H ₂ O	24	13
HAP	0	H ₂ O	24	14
--	0	H ₂ O	24	14

*Benzil azida 1 mmol; fenilacetileno 1,5 mmol; 50°C; 1 mL solvente.

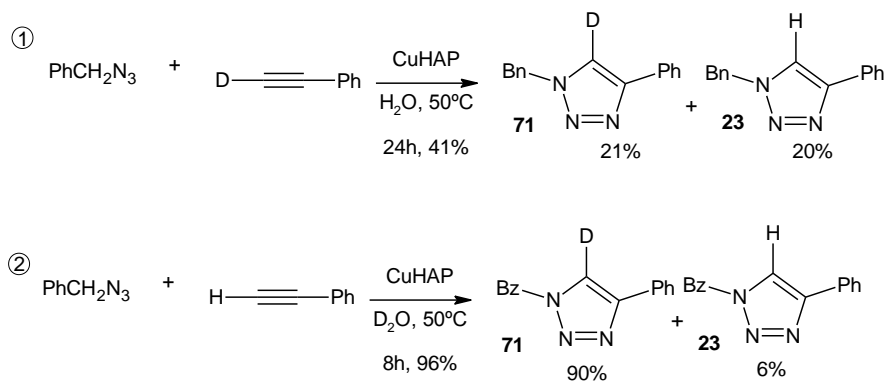
Um vasto estudo do escopo reacional foi realizado obtendo rendimentos de moderados a ótimos com diversos substituintes em ambos os reagentes (Figura 6). Em uma análise da viabilidade de reutilização do catalisador foi possível o reuso do mesmo catalisador em até 8 reações consecutivas, sendo que pequenas perdas de conversão foram observadas a partir do quinto ciclo.



*%1; 2; 3, n: referente ao numero da reação feita reutilização o catalisador em testes de reciclo.

Figura 6: Produtos obtidos através da cicloadição [3+2] entre alcinos e azidas utilizando CuHAP como catalisador.

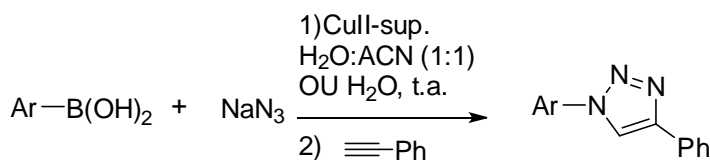
Outro dado interessante foi obtido da reação benzilazida e 1-deutero-2-fenilacetileno (50 °C, H₂O) onde se obteve apenas 41% de rendimento sendo 21% do produto deuteroado na posição 5 mesmo depois de 24 h (Esquema 7). Já quando a reação foi realizada entre o fenilacetileno e a benzilazida (50 °C) por 8h em D₂O foi obtido 96% de rendimento sendo 90% do produto deuteroado na posição 5.³⁴ Quando se observa o ciclo catalítico proposto no Esquema 6 é possível supor que este comportamento se deve ao fato de que o substituinte da posição 5 do anel vem da base presente no meio reacional, no caso 1 do Esquema 10 esta base é a H₂O, já no caso 2 temos a D₂O como base doadora do substituinte D⁺ para a formação do triazol **71**. Um fator que pode ainda ser considerado é a pouca labilidade do H da posição 5 do anel triazol.



Esquema 7: Reações utilizadas para estudar o sistema deuterado.

Recentemente um catalisador de nanopartículas de CuO veio acrescentar resultados nesta promissora área de pesquisa.^{33,34} Um catalisador baseado em nanopartículas de CuO suportadas em montimorilonita foi estudado com intuito de promover a reação de formação dos 1,2,3-triazóis a partir de ácidos borônicos utilizando azida de sódio como fonte de azida e agente redutor do Cu (II).

Tabela 6: Formação em duas etapas de 1,2,3-triazóis a partir de ácidos borônicos catalisada por nanopartículas de CuO.



Ar	Formação da Azida		Cicloadição	
	% (H ₂ O)	%(ACN:H ₂ O)	% (H ₂ O)	%(ACN:H ₂ O)
<i>p</i> -OH-Ph-	88 (8h)	97 (3h)	94 (1,5h)	98 (1h)
Ph-	84 (14h)	96 (6h)	88 (1,5h)	97 (1h)
<i>m</i> -CHO-Ph-	80 (12h)	95 (5h)	90 (2h)	97 (1h)
<i>p</i> -OMe-Ph-	78 (10h)	95 (8h)	90 (1,5h)	98 (0,75h)
<i>o</i> -OMe-Py-	82 (8h)	98 (3,5h)	92 (1,5h)	98 (0,75h)
3-Tiofenil	80 (8h)	96 (3,5h)	92 (1,5h)	98 (1h)

³³ Mohammed, S.; Padala, A. K.; Dar, B. A.; Singh, B.; Sreedhar, B.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *Tetrahedron*, **2012**, *39*, 8156.

³⁴ Zhang, Y.; Li, X.; Li, J.; Chen, J.; Meng, X.; Zhao, M.; Chen, B. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 26.

Foi testada a reação de formação das azidas orgânicas frente o catalisador de CuO suportado, de acordo com o esquema apresentado junto a Tabela 6, no meio reacional foram empregadas à mistura 1:1 água-acetonitrila e água pura como solventes, todos os testes foram realizados a temperatura ambiente e observou-se que apesar de se obter o produto em ambas condições reacionais a mistura água-acetonitrila necessitou menores tempos reacionais.

Com base nos resultados obtidos inicialmente os pesquisadores testaram a viabilidade de realizar a reação de forma *one pot*. Diversos solventes orgânicos foram testados, porém da mesma forma que no sistema em 2 etapas, uma mistura de solventes se mostrou mais eficiente no sistema *one pot*. (Tabela 7).

Tabela 7: Estudo de solventes para a reação CuAAC *one pot* a partir de ácidos borônicos.

Catalisador	Solvente	Tempo (h)	Rendimento
CuO-Suportado (10mol%)	H ₂ O	8	98
CuO-Suportado (10mol%)	<i>i</i> -PrOH	8	40
CuO-Suportado (10mol%)	THF	8	20
CuO-Suportado (10mol%)	MeOH	8	87
CuO-Suportado (10mol%)	DMF	8	65
CuO-Suportado (10mol%)	DMSO	8	62
CuO-Suportado (10mol%)	Acetona	8	30
CuO-Suportado (10mol%)	H ₂ O/ACN	4	98
CuO-Suportado (10mol%)	H ₂ O/ <i>t</i> -ButOH	8	90
CuO-Suportado (20mol%)	H ₂ O	6	97
CuO-Suportado (5mol%)	H ₂ O	8	75
CuO-Suportado (5mol%)	H ₂ O	12	96
CuO-Suportado (1mol%)	H ₂ O	5	50
CuO-Suportado (1mol%)	H ₂ O	12	95
CuSO ₄ (10mol%)	H ₂ O	6	97

Tabela 7 (continuação): Estudo de solventes para a reação CuAAC *one pot* a partir de ácidos borônicos.

CuSO ₄ (20mol%)	H ₂ O	4	98
CuSO ₄ (10mol%)	H ₂ O/ACN	4	98

2.2 A reação em sistemas não convencionais

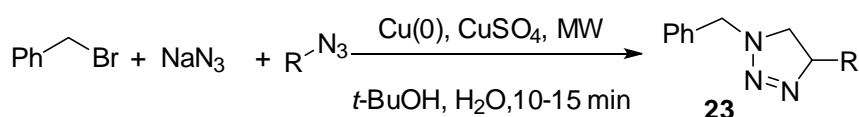
A utilização de microndas e ultrassom como alternativas às reações realizadas com aquecimento convencional (entenda-se este como o fornecimento exclusivo de calor), tem-se mostrado uma escolha bastante econômica em termos de tempos reacionais e gastos implícitos à reação. Isto se explica com a possibilidade de manipulação dos reagentes em sistemas com solventes ambientalmente limpos, bem como, reações livres de solventes. Alguns exemplos já relatados demonstram a possibilidade de redução nas proporções reacionais dos insumos proporcionando uma maior redução de gastos tanto de matéria prima, tratamento pós reacional e na eliminação de rejeitos.

As maiores velocidades de reação observadas em microondas em relação ao aquecimento convencional podem ser devidas ao superaquecimento de solventes, como a acetonitrila (P.E. 82 °C) que quando aquecida por microondas atinge 120 °C sem ebulição. Este fato poderia levar a aumentos de 10 a 50 vezes na velocidade da reação.³⁵

Como já assinalamos, a reação *click* ideal é pontuada pela conversão total, em poucos minutos, em temperatura ambiente, sem subprodutos nem necessidade de purificação. Porém sabemos que na realidade estes requisitos não são completamente atingidos e em alguns casos estão muito distantes do ideal. O aquecimento controlado em microndas pode reduzir drasticamente

³⁵ a) Strauss, C. R.; Trainor, R. W.; *Aust. J. Chem.*, **1995**, *48*, 1665; b) Sanseverino, A. M.; *Quim. Nova*, **2002**, *25*, 660. c) Zurer, P.; *Chem. Eng. News*, **2000**, *78*, 26; d) Sanseverino, A. M.; *Quim. Nova*, **2000**, *23*, 102.

tempos reacionais, aumentar rendimentos e pureza. Muitos exemplos de uso de microndas na CuAAC são encontrados, sendo o primeiro exemplo relatado em 2004.³⁶ Neste estudo diferentes triazóis foram sintetizados, em sistema reacional *one pot* usando como solvente a mistura água/*t*-butanol 1:1 a partir de haletos orgânicos, sob irradiação por microndas com tempos de 10 a 15 min e temperatura entre 70 e 125 °C apresentando rendimentos acima de 90% (Esquema 8).



Esquema 8: Síntese de triazóis soc irradiação de microondas.

Um exemplo da grande redução do tempo reacional é o estudos anteriormente abordado sobre o uso de complexos de rutênio na produção de 1,2,3-triazóis-1,5-disubstituídos²³ sobre o qual foi publicado um aprimoramento em que se aplica a reação em microndas.³⁷ Neste novo artigo, é demonstrado que o complexo [Cp**RuCl*]₄ é mais eficiente que o Cp**RuCl*(PPh₃)₂ utilizado anteriormente e que sua eficácia em microndas leva a uma redução do tempo reacional de horas para poucos minutos, além de reduzir a ocorrência de reações paralelas e aumentar o rendimento da reação.

Outro trabalho já discutido neste texto é aquele sobre a reação CuAAC utilizando Cu (II) suportado em carvão.³⁰ Nele podemos observar uma significativa redução do tempo reacional acompanhada do aumento no rendimento (Tabela 8).

³⁶ Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van DerEycken, E. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4223.

³⁷ Rasmussen, L. K.; Boren, B. C.; Fokin, V. V. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 5337.

Tabela 8: Reação CuAAC com catalisador suportado em carvão ativo sob microndas.

Tempo	Temperatura	Rendimento
Sistema de aquecimento convencional		
48h	23°C	65%
4h	60°C	99%
Irradiação por microndas		
10 min	120°C	99%
3 min	150°C	99%
3 min	150°C	--

(sem catalisador)

Grøtli *et. al.*³⁸ desenvolveram uma série de análogos de ácidos nucleicos fluorescentes derivados da adenosina (Figura 7) utilizando uma sequência de reações finalizada pela reação CuAAC em microondas, com tempo de apenas 5 minutos, a temperatura de 60°C com rendimentos elevados. A etapa final de cicloadição permitiu refinar as propriedades de fluorescência dos compostos gerados. Os comprimentos de onda de emissão puderam ser variados em até 60 nm utilizando diferentes azidas, sem alterar substancialmente as propriedades de absorção.

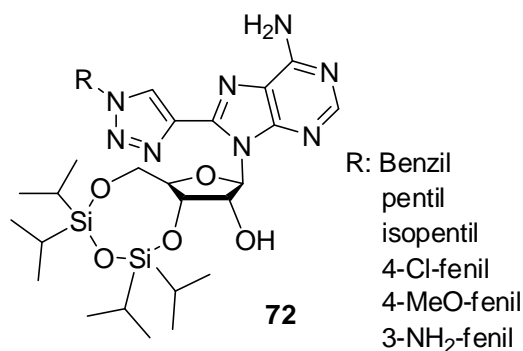


Figura 7: Derivados fluorescentes da adenosina.

³⁸ Dyrager, C.; Börjesson, K.; Dinér, P.; Elf, A.; Albinsson, B.; Wilhelmson L. M.; Grøtli, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 1515.

Em um estudo visando a avaliação de diferentes catalisadores de cobre suportado em carvão nas mais diversas condições reacionais, foi feita a avaliação da eficiência do sistema de irradiação simultânea com microondas e ultrassom de alta intensidade na reação entre fenilacetileno, heptadecil brometo e azida de sódio.³⁹ Na presença do catalisador de Cu (I) suportado sob irradiação exclusiva por microondas foi obtido rendimento de 89% em 10 min de reação, ao passo que quando foi utilizada a irradiação simultânea a cavitação no mesmo tempo de reação eles obtiveram rendimento de 93%.

O princípio de energização do ultrassom é baseado na pressão acústica gerada no meio de propagação que se faz em ciclos de compressão-expansão do meio devido à vibração sonora. Este processo consiste basicamente da criação, ampliação e implosão de cavidade de vapor e gases em um líquido, fenômeno este chamado cavitação. Em um líquido com partículas sólidas dispersas os gases tendem a estar adsorvidos nos poros das partículas. Com o processo de propagação da onda sonora ocorre a expansão dos gases presentes na cavidade. Nesta etapa, os gases dissolvidos no líquido próximo à cavidade evaporam e são direcionados para fora dela, resultando no aumento da “bolha”. Na etapa de compressão estes gases não retornam completamente ao estado inicial, gerando um aumento efetivo da bolha presente na cavidade. A repetição periódica deste ciclo leva a implosão da bolha dentro da cavidade com liberação de uma grande quantidade de energia pontualmente dentro do sistema (Figura 8).⁴⁰

³⁹ Cintas, P.; Martina, K.; Robaldo, B.; Garella, D.; Boffa L.; Cravotto, G. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2007**, 72, 1014.

⁴⁰ a) Lorimer, J. P.; Mason, T. J.; *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, 16, 239. b) Martines, M. A. U.; Davolos, M. R.; Jafelicci Jr, M. *Quim. Nova*, **2000**, 23, 251.

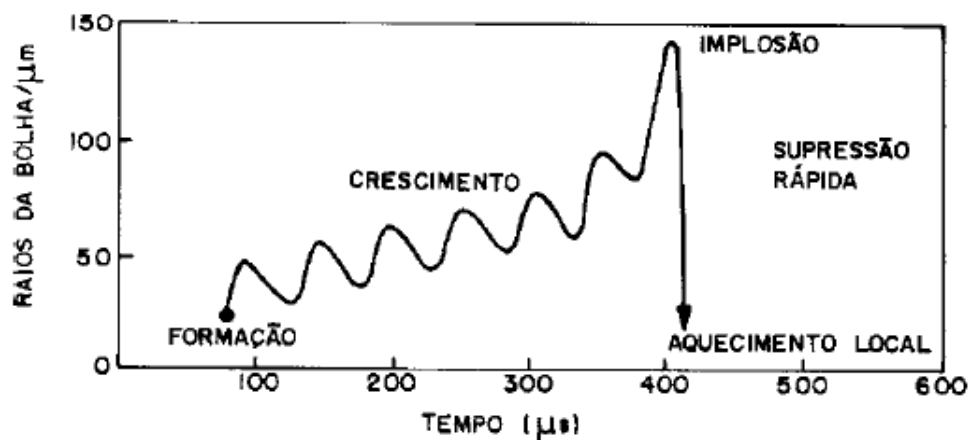
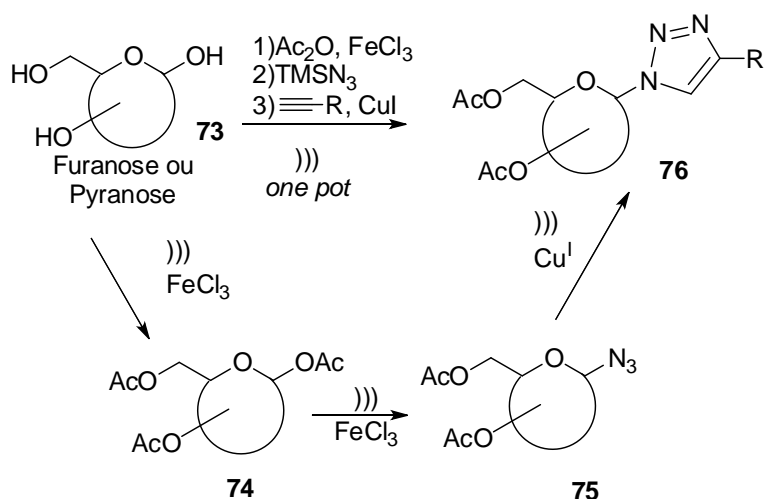


Figura 8: Crescimento gradativo da bolha de gás e sua implosão em um sistema irradiado com ultrassom.

O aquecimento local gerado por esta implosão pontual é extremamente difícil de ser medido e até calculado. No entanto existem estudos de medida indireta através da avaliação da dependência cinética de reações conhecidas em função da temperatura. Com este estudo foi estimada uma temperatura interna da bolha próxima de 5500 °C e em sua vizinhança de 2100 °C (valor comparável com o de uma chama de acetileno que chega a 2400 °C) com pressão em torno de 550 atm. Estas condições extremas em pontos muito definidos no sistema levam a comportamentos bastante particulares das reações orgânicas submetidas ao ultrassom.

O uso de ultrassom na reação de cicloadição 1,3-dipolar é menos conhecido que o de microondas, por este motivo muito controverso. Um estudo muito promissor utiliza a cavitação do ultrassom na síntese *one pot* de nucleosídeos a partir de açúcares através da sequência acetilação, azidação e cicloadição (Esquema 9).² A etapa de acetilação foi eficientemente realizada em apenas 12 min na presença de FeCl₃ com rendimento de 97% e a segunda etapa, de azidação e cicloadição, foi bem sucedida em 20 min na presença de CuI e DIEA com rendimento de 94%.



Esquema 9: Síntese *one pot* de triazóis em ultrassom.

Em contraponto a este trabalho, o estudo realizado por Bielawski e colaboradores⁴¹ utiliza-se da força mecânica para promover a reversão da clicoadição 1,3-dipolar. Esta força é gerada através da ação de *mecanóforos*, substituintes que respondem ao estresse mecânico. Tais forças podem ser aproveitadas através da aplicação de ultrassom em soluções poliméricas, em que a cavitação provoca gradientes de velocidade e stress contínuo do polímero solvatado.

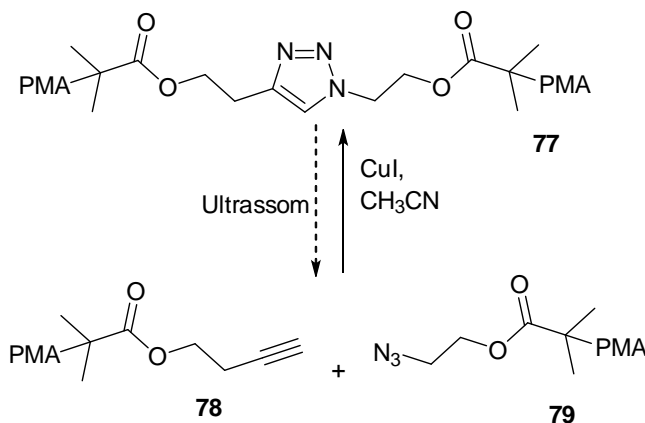


Figura 9: Polímero mecanóforo estudado na reação dita *unclick*.

⁴¹ Brantley, J. N.; Wiggins, K. M.; Bielawski, C. W. *Science*, **2011**, 333, 1606.

Podemos observar na Figura 9 a estrutura do triazol com cadeia lateral polimérica que proporciona a propriedade mecanofórica a molécula. Quando uma solução em acetonitrila deste composto é submetida a ultrassom por 2 horas a 0°C observou-se uma redução da massa molar média M_m dos 96kD iniciais para 48kD. Esta redução da massa é compatível com a quebra da estrutura no centro do mecanóforo, indicando a possível cicloreversão da reação *click*.

Para comprovar a chamada reação *unclick*, análises de infravermelho foram realizadas dentre vários outros testes comprobatórios. Sinais em 2133 cm^{-1} , referentes a deformação da ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ e em 3021 cm^{-1} , referente a deformação C-H de alcino terminal foram observadas no espectro de infravermelho.

2.3 Alguns Exemplos de Aplicações dos Triazóis

A facilidade de síntese dos 1,2,3-triazóis e a grande versatilidade desta reação têm gerado muitos estudos visando aprofundar o conhecimento de suas propriedades em novos materiais como polímeros para encapsulamento de fármacos de liberação controlada e marcados moleculares, moléculas análogas às encontradas em organismos vivos, etc.^{24, 42,43,44,45,46,47,48}

As reações *click* são uma grande aliada no estudo de novas moléculas com potencial farmacológico devido sua versatilidade, tolerância a diferentes grupos funcionais, condições reacionais brandas e facilidade de purificação. A cicloadição 1,3 dipolar usada para síntese de 1,2,3-triazóis é uma importante ferramenta nesta busca sendo usada como um complemento a estratégias como o desenho inteligente e a química combinatória.

⁴² Heins, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1302.

⁴³ Del Amo, D.S.; Wang, W.; Jiang, H.; Besanceney, C.; Yan, A. C.; Levy, M.; Liu, Y.; Marlow, F. L.; Wu, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 16893.

⁴⁴ Wu, P.; Malkoch, M.; Hunt, J. N.; Vestberg, R.; Kaltgrad, E.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Hawker, C. J. *Chem. Commun.*, **2005**, 5775.

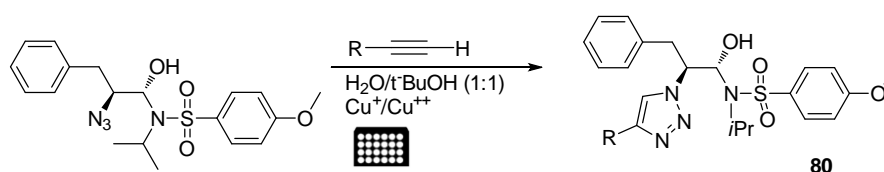
⁴⁵ Bouillon, C.; Meyer, A.; Vidal, S.; Jochum, A.; Chevolot, Y.; Cloarec, J-P.; Praly, J-P.; Vasseur, J-J.; Morvan, F. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 4700.

⁴⁶ Hu, X.; Yan, L.; Xiao, H.; Li, X.; Jing, X. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2013**, 3365.

⁴⁷ Holzhauser, C.; Wagenknecht, H-A. *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 7373.

⁴⁸ Binder, w. H.; Sachsenhofer, R. *Macromol. Rapid Commun.*, **2007**, 28, 15.

Um estudo visando à síntese de inibidores das proteases de HIV⁴⁹ aliou o conhecimento de desenho inteligente com a versatilidade da química combinatória. Utilizando-se das estruturas conhecidas de inibidores eficientes desta enzima é possível prever possíveis estruturas de moléculas com tal atividade, este constante aprimoramento é importante vista as frequentes mutações sofridas pelo vírus que o tornam resistente as proteases já desenvolvidas (Esquema 10). A principal barreira para o desenvolvimento de novos inibidores sempre foi a síntese das diferentes estruturas propostas e posteriores avaliação de suas atividades inibitórias.



Esquema 10: Síntese dos inibidores de HIV através de química combinatória

Para suprir esta demanda sintética com agilidade, eficiência e praticidade a reação de cicloadição 1,3 dipolar foi empregada na produção de um banco de moléculas sintetizadas em microplaca e subsequentemente testadas na mesma placa onde foram feitas quanto sua atividade inibidora de glicosiltransferase e de glicosilação enzimática. **Erro! Indicador não definido.**

Wong *et. al* realizaram o estudo de uma biblioteca de compostos produzidos através de química combinatória via *click chemistry* frente à inibição da Fucosiltransferase (Fuc-T).⁵⁰ A Fuc-T é responsável pela etapa final na biosíntese e expressão de importantes sacarídeos, como alguns presentes em glicoproteínas e glicolípídeos de membrana celular. Estes e outros oligossacarídeos fucosilados têm papel importante em funções como a interação entre células, migração celular

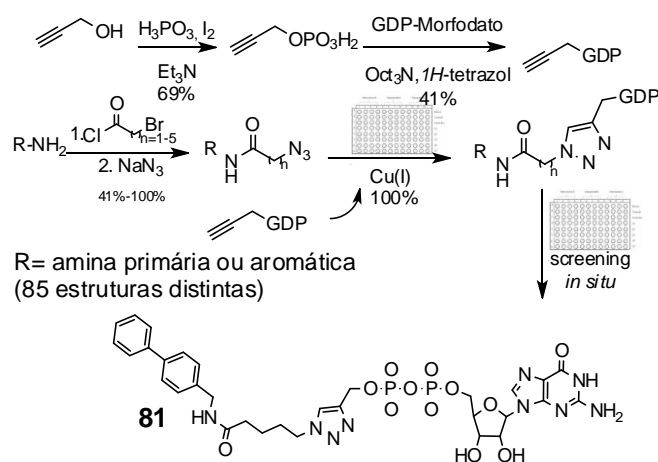
⁴⁹ Brik, A.; Muldoon, J.; Lin, Y.-C.; Elder, J. H.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C.-H. *ChemBioChem*, **2003**, *4*, 1246.

⁵⁰ Lee, L. V.; Mitchel, M. L.; Huang, S.-J.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9588.

em processos fisiológicos ou patológicos tais como fertilização, embriogênese, resposta imunológica e metástese de câncer.

Uma vasta biblioteca de compostos foi produzida utilizando a reação *click* para, de forma bastante rápida, identificar-se o melhor substituinte. **Erro! Indicador não definido.**,⁵¹ A recente reação de cicloadição catalisada por Cu para síntese de triazóis foi o que tornou possível a obtenção desta biblioteca de GDP-triazóis (guanosina difosfato β -L-fucose-triazóis) em meio aquoso, sem necessidade de grupos protetores, de modo que o próprio extrato bruto de reação já apresentava pureza suficiente para os testes.

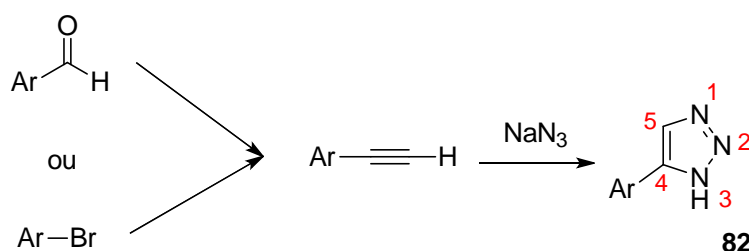
No Esquema 11 é apresentada a rota sintética utilizada pelos autores para a síntese de 85 diferentes triazóis, variando-se apenas o substituinte da azida, bem como o produto com melhor atividade de inibição (**81**) em quantidade micro molar. Isto o fez o primeiro inibidor em escala micro molar e também o mais potente para a Fuc-T.



Esquema 11: Síntese de triazol em placa de microtitulação para *screening in situ*.

⁵¹ Lewis, W. G.; Green, L. G.; Grynszpan, F.; Radic, Z.; Carlier, P. R.; Tayloy, P.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1053.

Um estudo que se tornou possível graças a ciclo adição de Huisgen catalisada por Cu foi da síntese de 4-aryl-1,2,3-triazóis **82** como possíveis inibidores de metionina aminopeptidase humana tipo 2 (hMetAP2), a inibição desta enzima é responsável por atividade anti-tumoral.⁵² A síntese destes compostos foi realizada em duas etapas como mostrado no Esquema 12. Estudos sobre a interação fármaco substrato indicam que os nitrogênios N1 e N2 do anel triazol possivelmente participam da formação das ligações que levam a ativação do sítio reativo da enzima, sendo assim elementos chaves no processo de inibição.



Esquema 12: Síntese de 4-aryl-1,2,3-triazóis.

Fray *et al.* realizaram a síntese de uma série de 6,7-dicloro-1,4-dihidro-(1*H*,4*H*)-quinoxalino-2,3-dionas (**83a**) contendo um grupamento 1-(heterociclil)-1-propil (Figura 10).⁵³ Em grande parte dos exemplos o heterociclo usado foi um anel 1,2,3-triazol. Neste estudo o objetivo foi encontrar possíveis agentes anti tumorais e aquele que apresentou maior atividade antitumoral foi o 6,7-dicloro-5-[1-(1,2,4-triazol-4-il)-propil]-1,4-dihidro-(1*H*,4*H*)-quinoxalino-2,3-diona **83a**. Outro estudo que levou a obtenção de uma biblioteca de compostos com possível atividade antitumoral contendo o 1,2,3-triazol em sua estrutura foi realizado por Pagliai *et al.* Neste é reportada a síntese de um grande número de triazóis

⁵² Kallander, L. S.; Lu, Q.; Chen, W.; Tomaszek, T.; Yang, G.; Tew, D.; Meek, T. D.; Hofmann, G. A.; Schulz-Pritchard, C. K.; Smith, W.; W. Janson, C. A.; Ryan, M. D.; Zhang, G.-F.; Johanson, K. O.; Kirkpatrick, R. B.; Ho, T. F.; Fisher, P. W.; Mattern, M. R.; Johnson, R. K.; Hansbury, M. J.; Winkler, J. D.; Ward, K. W.; Veber, D. F.; Thompson, S. K. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 5644.

⁵³ Fray, M.; J. Bull, D. J.; Carr, C. L.; Gautier, E. C. L.; Mowbray, C. E.; Stobie, A. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 1951.

derivados do resveratrol (**83b**), através da química combinatória aliada a reação *click* de cicloadição 1,3-dipolar.⁵⁴

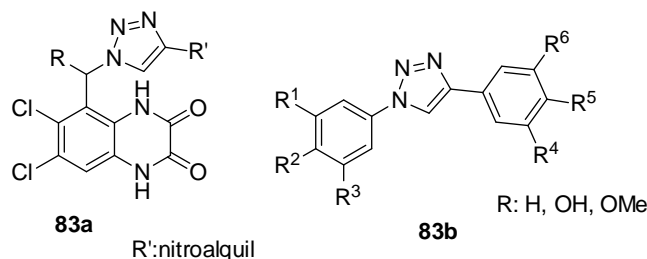


Figura 10: **10a:** 6,7-dicloro-1,4-diidro-(1H,4H)-quinoxalino-2,3-diona; **10b:** estrutura dos derivados do resveratrol.

A incidência de risco de vida em infecções fúngicas tem aumentado muito nas últimas duas décadas devido ao maior uso de imunossuppressores e ao uso prolongado de antibióticos de amplo espectro. Os medicamentos antifúngicos e antibacterianos atualmente comercializados ou são altamente tóxicos ou tornaram-se ineficazes devido ao aparecimento de linhagens microbianas resistentes. Isto torna necessário o contínuo desenvolvimento de novas classes de agentes antimicrobianos. **Erro! Indicador não definido.**¹⁷ Algumas moléculas contendo 1,2,3-triazóis são uma destas classes.

Foram modulados e sintetizados conjugados de fluconazol e ácido biliar, através das posições C-3 e C-24 do ácido, usando a cicloadição catalisada por CuI em microondas.⁵⁵ Esta reação gerou o conjugado fluconazol-1,2,3-triazol-ácido biliar (Figura 11) de forma regioseletiva, com excelente rendimento em curtos tempos reacionais. Estas novas moléculas mostraram uma excelente atividade antifúngica sobre a espécie *Candida sp.* Acredita-se que nesta atividade biológica o ácido biliar atua como um veículo do fármaco e o fluconazol como um inibidor da enzima 14- α -desmetilase na célula fúngica. No intuito de otimizar esta atividade foram sintetizados os derivados do fluconazol **84a** e **84b** que possuem

⁵⁴ Pagliai, F.; Pirali, T.; Grosso, E. D.; Brisco, R. D.; Tron, G. C.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 467.

⁵⁵ a. Pore, V. S.; Aher, N. G.; Kumar, M.; Shukla, P. K. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11178; b. Aher, N. G.; Pore, V. S.; Mishra, N. N.; Kumar, A.; Shukla, P. K.; Sharma, A.; Bhat, M. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 759.

1,2,3-triazol. Estes derivados sintetizados foram ainda mais potentes contra o fungo *Candida sp* do que as drogas de controle.

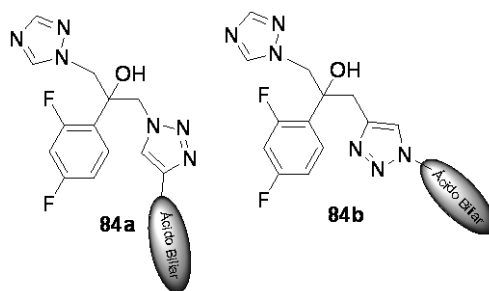


Figura 11: Triazóis analógicos do fluconazol. R proveniente do ácido biliar.

A utilização de enzimas como catalisadores na indústria química e farmacêutica é de grande relevância devido à facilidade de produzir diversos materiais com régio e estéreo-seletividade controlada, além da economia de etapas por vezes observada uma vez que não é necessária a proteção dos grupos funcionais. No entanto, sua utilização esbarra na dificuldade de reutilização da enzima, bem como, a dificuldade de purificação dos produtos. Uma alternativa para contornar estas dificuldades é a imobilização das enzimas em matrizes sólidas, a matriz mais utilizada é a sílica, e uma das metodologias mais eficientes para a obtenção da mesma é a de sol-gel, devido à uniformidade dos poros e facilidade de funcionalização.⁵⁶

Bein *et al.* desenvolveram um suporte para imobilização da tripsina, protease do tipo endopeptidase a qual promovem a quebra de ligações peptídicas, através da formação de um núcleo 1,2,3-triazol.⁵⁷ A imobilização se deu via reação de Huisgen catalisada por um sal de Cu entre o material híbrido sílica-organo azida e a tripsina previamente funcionalizada com um grupamento etinil⁵⁸ em tampão pH 7,4 a 4°C por 24 horas (Figura 12). Para testar a atividade da tripsina foi realizado ensaio fotométrico onde foram usados 55µg do material híbrido contendo 6,6µg de tripsina (dados de TGA e BSA) no qual se obteve uma

⁵⁶ Lee, C.-H.; Lin, T.-S.; Mou, C.-Y. *Nano Today*, **2009**, *4*, 165.

⁵⁷ Schlossbauer, A.; Schaffert, D.; Kecht, J.; Wagner, E.; Bein, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 12558.

⁵⁸ Gallant, N. D.; Lavery, K. A.; Amis, E. J.; Becker, M. L. *Adv. Mater.*, **2007**, *19*, 965.

perda de atividade enzimática de apenas 20%, levando-se em conta a possibilidade da reutilização da enzima é uma perda ínfima.

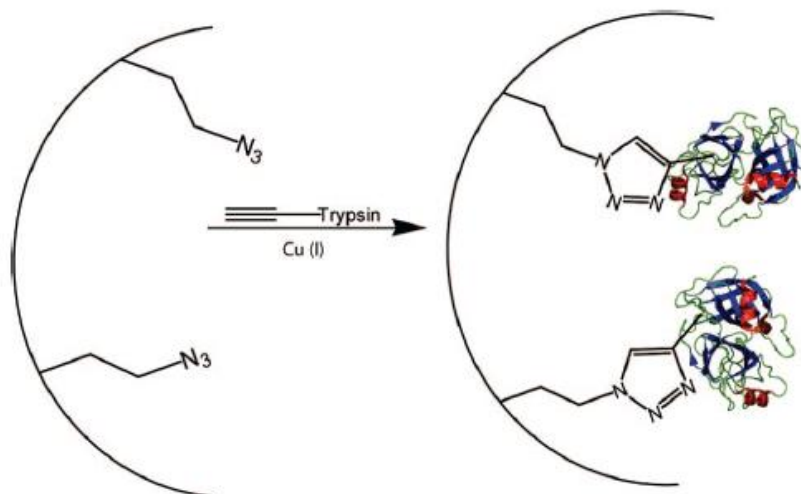
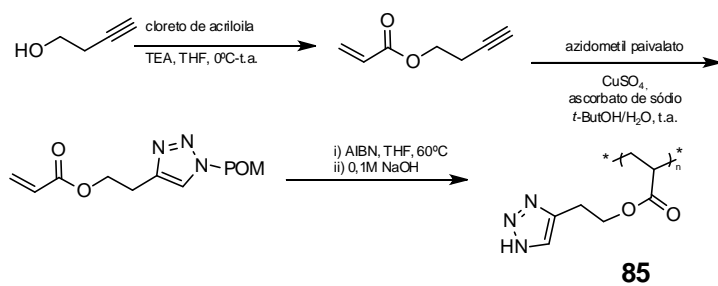


Figura 12: Imobilização da tripsina via cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre.

Martwiset *et al.* realizaram um estudo sobre polímeros condutores de prótons contendo diferentes quantias de núcleos 1,2,3-triazol por unidade de repetição.⁵⁹ Estes polímeros têm sua principal importância na fabricação de membranas poliméricas eletrolíticas para células combustíveis devido sua propriedade anfiprótica que permite a presença de ligações de hidrogênio dinâmicas e um mecanismo de transporte de prótons semelhante ao observado na água. Os polímeros contendo 1,2,3-triazol tem seu destaque por sua alta estabilidade eletroquímica e elevada condutividade de prótons. Este estudo demonstra a eficiência de poliacrilatos contendo núcleos triazólicos como polímeros condutores de prótons, e sua síntese é apresentada no Esquema 13.

⁵⁹ Martwiset, S.; Yavuzcetin, O.; Thorn, M.; Versek, C. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2009**, *47*, 188.



Esquema 13: Síntese dos poliacrilatos contendo triazóis.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo principal deste trabalho foi estudar o catalisador de cobre suportado em sílica, sintetizado pelo grupo de pesquisa, para uso na reação *one pot* de cicloadição 1,3 dipolar para formação 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos procurando desenvolver o método de forma multicomponente.

3.2 Objetivos Específicos

- Proceder e otimizar a preparação do catalisador de cobre suportado em sílica através do método sol-gel .
- Testar o método desenvolvido com o catalisador Cu-Sílica frente a diferentes substratos para formação *in situ* da azida. Os substratos de interesse são brometos e cloretos de benzila, ácidos borônicos e álcoois.
- Testar o método otimizado com os diferentes materiais de partida frente diversas fonte de energia como aquecimento convencional, irradiação por microondas e cavitação com ultrassom.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Síntese e caracterização do catalisador

O catalisador foi preparado a partir do CuCl_2 como fonte de metal através do método sol-gel de acordo com o procedimento adaptado daquele utilizado por Russowsky e colaboradores.^{60,61} A Figura 14 mostra as etapas de preparado do catalisador, em que inicialmente é preparada a mistura entre CuCl_2 , água, etanol e HCl, a qual é vertida sobre o TEOS (tetraetil ortosilicato) e agitada por 15 min a temperatura ambiente. Esta mistura então é reservada por 5-6 dias em temperatura ambiente até a formação da rede de sílica (Figura 13) observada na forma de um vidro quebradiço. Este é macerado e tratado termicamente por 24 h a 120° para promover a efetiva fixação das interações entre o metal e a sílica, então é feita a lavagem do compósito com água e etanol para remoção do cobre não fixado no material. O sólido é finalmente seco por mais 24 h a 100°C e armazenado. O compósito é obtido na forma de um pó esverdeado o qual foi empregado como catalisador.

⁶⁰ Russowsky, D.; Benvenuti, E. V.; Roxo, G. S.; Grasel, F. *Lett. Org. Chem.*, **2007**, *4*, 39.

⁶¹ Da Silva, M. G. F. Navarro, J. M. F. *J. of Non-Crystalline Solids*, **1988**, *100*, 447.

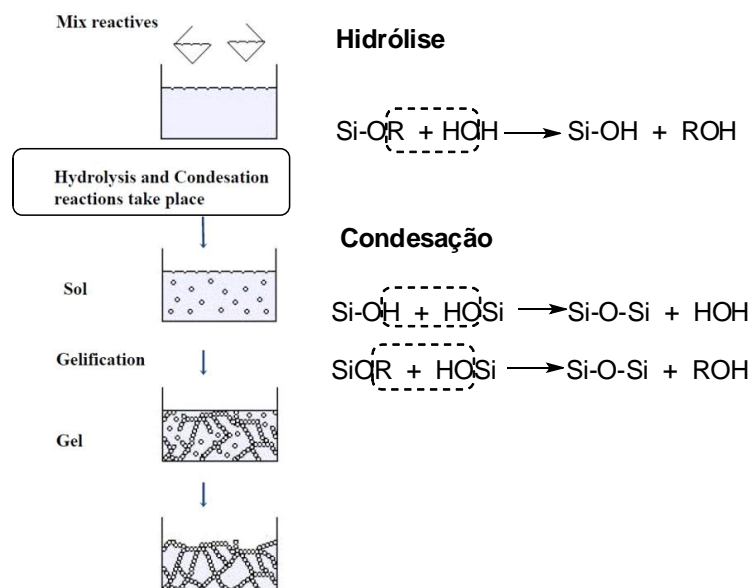


Figura 13: Modelo esquemático de como ocorre o processo de gelificação.

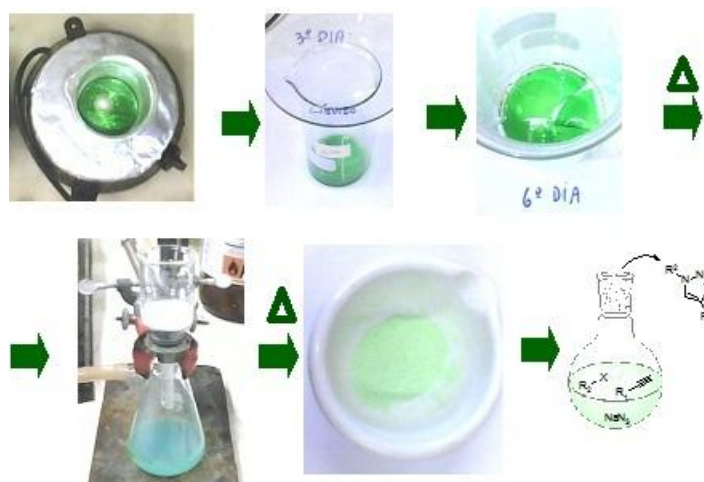


Figura 14: Obtenção e processamento do catalisador.

Com intuito de determinar algumas características do compósito diversas análises foram realizadas, em parceria com alguns pesquisadores que investigam outras aplicações e melhorias de processamento desta sílica-Cu. Dentre estes testes, a MEV-EDS (Microscopia Eletrônica de Varredura - Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy) foram realizadas (Figura 15). Este sistema permite a detecção de frequências de emissão de raios-x específicas dos elementos presentes na

amostra dentre as muitas emissões geradas pelo feixe de elétrons incidido sobre a amostra para formar a imagem.

Esta técnica possibilita a determinação da composição qualitativa e semiquantitativa da amostra, bem como, sua homogeneidade. O objetivo principal aqui foi determinar a razão Cu/Si no compósito e avaliar sua homogeneidade. Foram preparadas amostras em duplicata dos diferentes lotes de sílica produzidos, sendo coletados dados em aproximadamente 10 regiões diferentes de cada uma. Este grande volume de dados permite o descarte dos valores mais discrepantes encontrados (quantidade de Cu) e com o restante foi feita uma média que mostrou uma razão Cu/Si em torno de 2,4 mmol de Cu^{2+} por grama de sílica com dispersão homogênea do cobre na superfície do compósito.

Com base neste resultado foi dado início as reações de cicloadição CuAAC utilizando brometos de benzila como material de partida as quais apresentaram resultados expressivos, porém este dados serão discutidos com mais detalhes na próxima sessão.

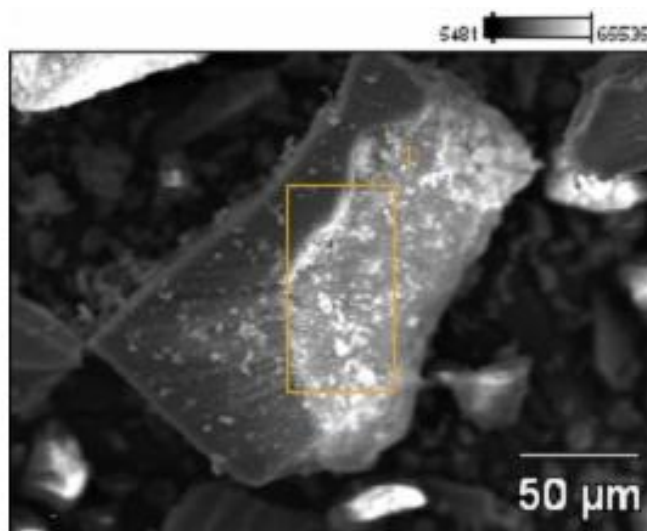


Figura 15: Análise de MEV-EDS.

Foram realizadas novas sínteses do compósito visando avaliar a reprodutibilidade deste método e a produção de mais material para as análises,

porém o que observa-se em alguns destes novos lotes foi a inserção muito baixa ou muito alta de Cu na rede de sílica e uma baixa reprodutibilidade da proporção Cu/Si. Na Tabela 9 pode-se observar alguns dados obtidos em paralelo as reações de cicloadição em conjunto com outros pesquisadores no intuito de avaliar o fato descrito acima.⁶² Nota-se que alguns experimentos levaram a formação de compósitos que apresentaram uma alta heterogeneidade da relação Cu/Si, bem como quantidades de cobre superiores as de sílica o que pode indicar a inserção irregular do metal na rede de sílica.

Tabela 9: Dados obtidos por MEV-EDS de diferentes lotes da Cu-sílica.

Lote de Cu-Sílica	Leitura	% Silício	% Cobre	% Cloro
2	1	65,95	13,05	20,99
	2	94,62	0,24	0,33
	3	95,75	2,37	1,88
	4	96,69	3,31	0,00
4	1	79,70	20,30	-
	2	84,00	16,00	-
	3	67,95	32,05	-
	4	89,40	10,60	-
5	1	67,49	18,40	14,11
	2	1,91	60,95	37,44
	3	1,42	45,13	53,46
	4	7,07	52,95	39,98

Na tentativa de reproduzir resultados de forma mais eficiente algumas alterações na metodologia, bem como análises adicionais foram realizadas. A primeira variável a ser analisada foi a quantidade de CuCl_2 na mistura inicial sendo variado de 5 a 25 mol%. Após o tratamento térmico a quantidade de metal lixiviada

⁶² De Salles H. D. *Preparação, Estudo e Aplicação do Compósito Cu/SiO₂ como Catalisador na Síntese Multicomponente de Imidazo[1,2-a]piridinas*. [Dissertação]. Porto Alegre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós Graduação em Química. Departamento de Química Orgânica. **2013**.

nas lavagens foi determinada através de espectrometria de absorção atômica em espectrômetro AAnalyst 200 ($\lambda = 324,75$ nm- absorção do cobre), Com isto foi possível investigar se há lixiviação do metal em função desta variável, sendo então escolhida a relação de 5 mol% por apresentar menor lixiviação de cobre.

Seguindo o estudo, foi avaliada a temperatura de tratamento térmico, visando otimizar a formação das interações cobre-sílica. Após vitrificação, as amostras foram separadas e sofreram tratamentos térmicos diferentes. Assim foram avaliadas as temperatura de 150 °C, 180 °C, 200 °C, 250 °C; os compósitos foram lavados secos e as águas de lavagem foram analisados por absorção atômica para averiguar qual dos processamentos levou a uma menor lixiviação do metal, e por consequência qual tratamento proporcionaria uma maior fixação do metal na sílica, levando-nos a temperatura de 200 °C como melhor para a inserção do cobre da rede de sílica.

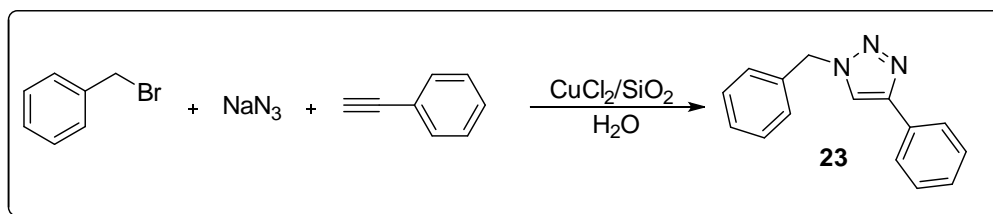
Para determinação da área superficial específica foi utilizada a técnica de BET (Brunauer, Emmett and Teller) que consiste da medida da quantidade de gás absorvida na amostra previamente evacuada, gerando esta área superficial que pode ser expressa em unidades de área por massa de amostra (m^2/g), para a amostra de sílica em questão este valor foi de $120 \pm 12 m^2/g$.

A medida de tamanho e volume de poros foi realizada pelo método BJH (Barrett-Joyner-Halenda), o qual é bastante semelhante ao método de BET por se basear na adsorção/desorção de gás. Foi encontrada uma distribuição entre 4 e 13 nm (mesoporo).

4.2 Estudo da reação com haletos de benzila

De posse do catalisador foi testada sua habilidade de promover a reação de cicloadição 1,3-dipolar. Inicialmente foi testada a reação entre a azida de sódio, o brometo de benzila e o fenilacetileno em meio aquoso (Esquema 14) como

reação modelo. Esta metodologia foi escolhida baseada em dados da literatura,^{2,33,36} como reação multicomponente, em meio aquoso (meio reacional ambientalmente amigável). Erro! Indicador não definido.



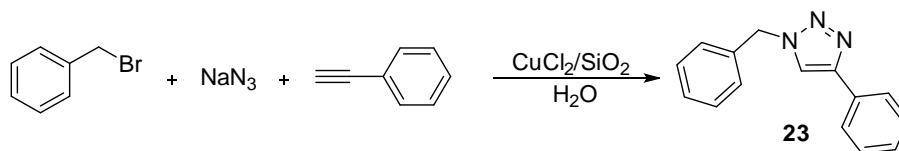
Esquema 14: Reação modelo - Síntese de triazóis a partir de haletos de benzila.

Na tabela 10 são descritos os parâmetros otimizados da reação. Procurou-se sempre utilizar condições reacionais que se enquadrem nos requisitos de uma reação *click*,⁴ portanto o teste inicial foi uma reação a temperatura ambiente, em água, com catalisador reciclável (foi utilizado em uma relação de 20 mol%, 50mg para 0,5 mmol de reação). Nesta primeira tentativa obteve-se um resultado bastante promissor, onde o produto esperado foi obtido em 71% de rendimento após apenas 12 horas de reação (Entrada 1) sem necessidade de purificação por cromatografia (apenas uma rápida filtração em plug de sílica). Poucos são os trabalhos encontrados na literatura em que é possível realizar esta reação sob condições tão brandas com rendimento elevado, com base nisto a água foi escolhida como solvente nesta reação.

Inicialmente, optou-se por investigar o efeito da temperatura (Tabela 10, Entrada 2) realizando a reação a temperatura de 70°C, com isto obteve-se um rendimento de 93% nas mesma 12 horas e uma carga de 20 mol% do catalisador (Entrada 2). Diante de tal resultado, o próximo passo foi avaliar se o tempo utilizado na reação era realmente necessário para que ela se completasse. Ao executar a reação a 70 °C com 20 mol% de catalisador observou-se que em 6 horas de reação (Entrada 3) já é alcançado um rendimento de 95%.

A etapa seguinte foi avaliar a influência da quantidade do catalisador no curso da reação. A redução do tempo para 6 h e a carga de catalisador para 10 mol% levou a uma redução no rendimento para 81%, (Tabela 10, Entrada 4), demonstrando que a melhor condição reacional foi de 70°C, 20 mol% de catalisador por 6 horas. Porém, em virtude das dificuldades anteriormente descritas na síntese do catalisador, acreditamos ser prudente avaliar se a redução na carga de catalisador em tempo maior não levaria a um resultado tão satisfatório quando o relatado acima. Esta hipótese se mostrou verdadeira, pois quando utilizamos 10 mol% de do compósito Cu-sílica por um tempo de 12 horas (Entrada 5) obtive-se o produto com 93% de rendimento. Quando foi avaliada uma redução ainda maior da quantidade de cobre na reação uma perda de rendimento foi observada (Entrada 6). O efeito do CuCl_2 foi avaliado observando-se um rendimento de 62% com 12 horas de reação e 10 mol% de CuCl_2 , bem como, foi avaliada a reação na presença de sílica sem o metal a qual não levou a formação do triazol.

Tabela 10: Otimização das condições reacionais para formação do 1,2,3-triazol.



Entrada	Temperatura (°C)	Catalisador (mol %)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	t.a.	20	12	71
2	70	20	12	93
3	70	20	6	95
4	70	10	6	81
5	70	10	12	93
6	70	5	12	75

a: Rendimento isolado.

Para a realização dos testes com diferentes substratos a condição escolhida foi de 70°C, 10 mol% de Cu-Sílica com tempo de 12 h de reação, porém os dados anteriormente descritos mostram uma grande versatilidade do método, sendo este adaptável a disponibilidade de catalisador, quando podemos usar uma

quantidade menor deste em um tempo maior, bem como a falta de tempo, que tantas vezes em síntese orgânica é um entrave que neste método pode ser flexibilizado com um aumento da carga de catalisador e redução do tempo reacional pela metade.

Em um estudo de compatibilidade do sistema reacional com diferentes funcionalidades nos substratos foi observada uma maior dificuldade de purificação dos compostos contendo oxigênio, o que talvez se deva a maior gama de reações secundárias ativadas apenas por aquecimento. Note-se que os reagentes foram utilizados sem prévia purificação e algumas das impurezas removidas por cromatografia podem ser oriundas de pequenas decomposições que ocorrem no próprio reagente inicial, mas que não alteram seu aspecto.

Tabela 11: Variação de escopo reacional com brometos de benzila.

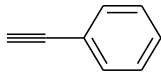
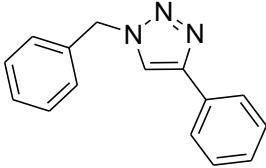
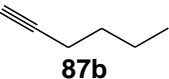
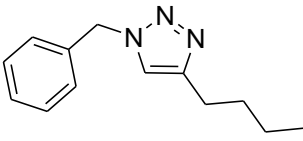
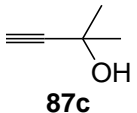
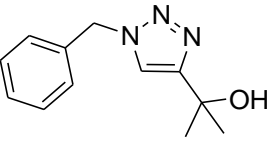
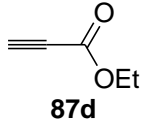
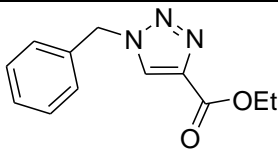
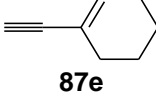
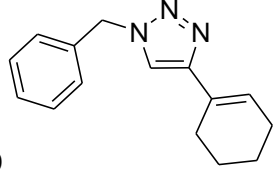
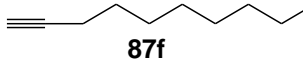
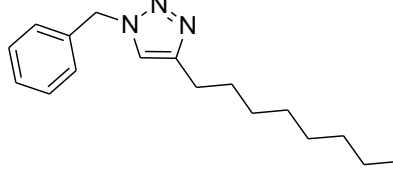
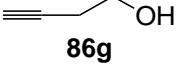
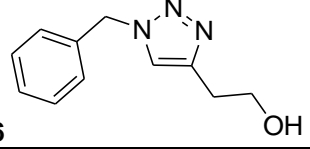
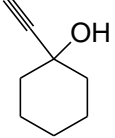
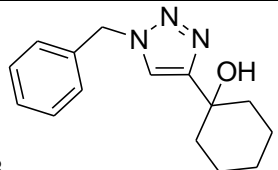
Entrada	Alquino	Produto	Rendimento ^a (%)
1	 87a	 23	93
2	 87b	 88	76
3	 87c	 53	70

Tabela 11 (continuação): Variação de escopo reacional com brometos de benzila.

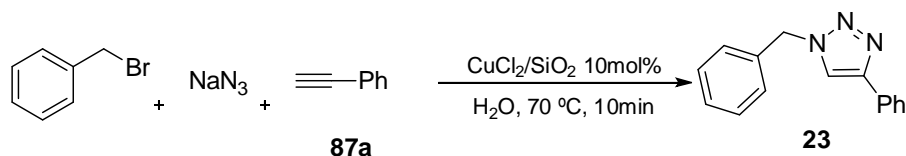
Entrada	Alquino	Produto	Rendimento ^a (%)
4	 87d	 56	83
5	 87e	 89	96
6	 87f	 90	87
7	 86g	 66	89
8	 86h	 68	52

a: rendimento isolado.

Visando uma maior diversificação das possibilidades de aplicação do catalisador foi testada a síntese dos 1,2,3-triazóis utilizando irradiação por microndas como fonte de aquecimento (equipamento próprio para reações-LASOL - CCQFA – Universidade Federal de Pelotas). Como ponto de partida escolheu-se utilizar as condições já descritas sob aquecimento convencional (temperatura de 70 °C e 10 mol% de catalisador) para determinar a potência ótima de trabalho e o tempo ideal para que a reação se completasse. Baseados em dados de literatura se escolheu o tempo de 10 min inicialmente para averiguar a

potência de microondas ideal para esta reação (Tabela 12) dentre as testadas a de 50 W foi a que se mostrou mais adequada para a reação CuAAC catalisada pelo compósito Cu-Sílica.

Tabela 12: Otimização da potência em reação sob irradiação por microondas.

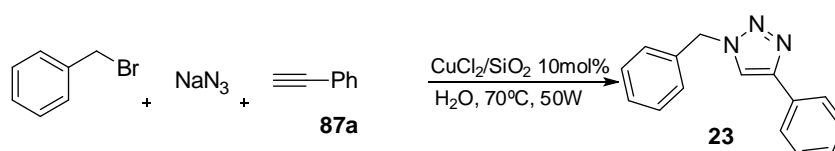


Entrada	Potência (W)	Conversão (%)
1	30	73
2	50	95
3	100	67

a: Conversão obtido a partir de Cromatografia gasosa;

Em posse do valor ideal da potência e sabendo que a esta potência com 10 min de reação chegamos a um rendimento de 95%, foi investigada a redução deste tempo na reação (Tabela 13). Foram utilizados tempos de 10 a 3 minutos e verificamos que as reduções de tempo levam a uma gradual redução da conversão dos reagentes.

Tabela 13: Otimização do tempo em reação sob microondas.



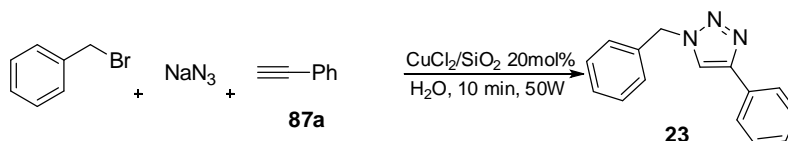
Entrada	Tempo (min.)	Conversão (%)
1	10	95
2	8	84
3	7	83
4	5	43
5	3	-

a: Conversão obtido a partir de Cromatografia gasosa;

Com estes parâmetros otimizados, investigou-se como a variação da temperatura afetaria o desempenho do compósito como catalisador, da mesma forma que se observa em outros trabalhos,^{30,36} em que um aumento da

temperatura usada em microondas, em relação àquela empregada em sistema convencional, leva a melhores desempenhos do sistema catalítico. Como mostrado na Tabela 14, a variação da temperatura não levou a melhores rendimentos. .

Tabela 14: Otimização da temperatura em reação sob irradiação por microondas.

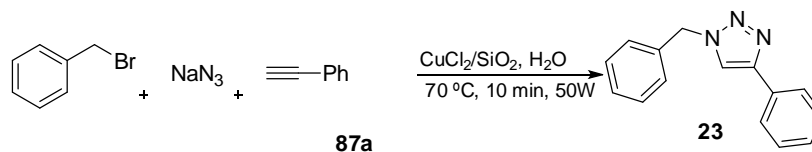


Entrada	Temperatura (°C)	Conversão (%)
1	50	35
2	70	95
3	90	89

a: Conversão obtido a partir de Cromatografia gasosa;

Finalmente, foi avaliada uma possível redução da quantidade de catalisador a ser empregada (tabela 15). No entanto, observa-se que uma redução de apenas 3 mol % já reduz a conversão em aproximadamente 10%. Cabe ressaltar que com uma carga de 20 mol% de Cu-Sílica há uma discreta elevação no rendimento que pode sugerir que empregando esta quantidade de catalisador seria possível realizar a reação em tempos menores que 10 min.

Tabela 15: Otimização da carga de catalisador em reação sob microondas.



Entrada	Catalisador (mol%)	Conversão (%)
1	20	95
2	10	94
3	7	85
4	5	30

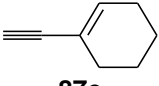
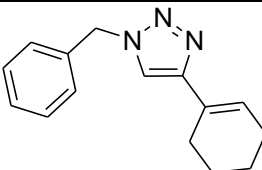
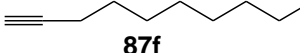
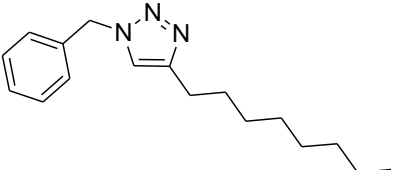
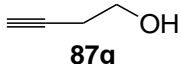
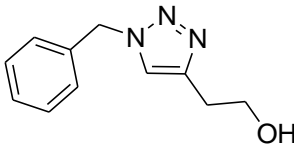
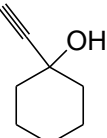
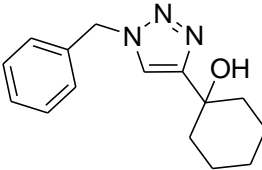
a: Conversão obtido a partir de Cromatografia gasosa;

Tendo estabelecido as melhores condições reacionais, foram feitas reações com diferentes alcinos, os mesmos já usados na reação sob aquecimento convencional (Tabela 16). A reação sob irradiação de microondas se mostrou mais limpa que a sob aquecimento convencional, visto que não foi necessária a purificação de nenhum dos produtos obtidos. A eficiência da reação com alcinos não conjugados foi aumentada, isto nos leva a crer que devido ao fornecimento mais intenso de energia há um favorecimento da formação do acetileto de cobre.

Tabela 16: Variação de escopo reacional com brometos de benzila.

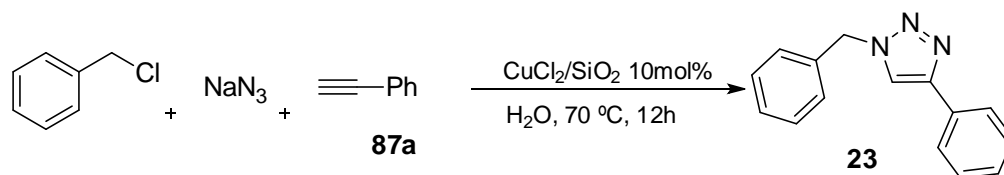
Entrada	Alquino	Produto	Rendimento (%) ^a
1	 87a	 23	94
2	 87b	 88	95
3	 87c	 53	93
4	 87d	 56	97

Tabela 16 (continuação): Variação de escopo reacional com brometos de benzila.

Entrada	Alquino	Produto	Rendimento (%) ^a
5	 87e	 89	95
6	 87f	 90	95
7	 87g	 66	98
8	 87h	 68	96

a: rendimento isolado.

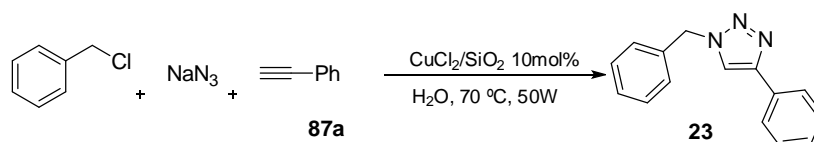
No intuito de avaliar a versatilidade do catalisador testamos o mesmo diante de um tipo substrato de grande interesse econômico e com pouquíssimos relatos de uso na reação CuAAC, os cloretos de benzila. Utilizando as mesmas condições descritas como as melhores para brometo de benzila, obtivemos o excelente resultado de 95% de rendimento em 12 horas de reação de formação do composto **23** sob aquecimento de 70° C (Esquema 15).



Esquema 15: Reação realizada sob aquecimento convencional entre cloreto de benzila, azida de sódio e fenilacetileno.

Quando se realizou a reação sob irradiação de microndas com cloreto de benzila os resultados não foram tão significativos, investigou-se então seu comportamento em tempos de irradiação maiores, (Tabela 17) chegando assim a um rendimento de 83% em 30 minutos sob irradiação de microndas. Esta diferença de rendimentos encontrada quando se compara a reação sob microondas e aquecimento convencional leva a crer que a formação da azida necessita de maiores tempos para ocorrer quando se utiliza um cloreto devido a sua baixa eletrofilicidade (se comparado ao brometo equivalente).

Tabela 17: Otimização do tempo de reação com cloreto de benzila sob microondas.



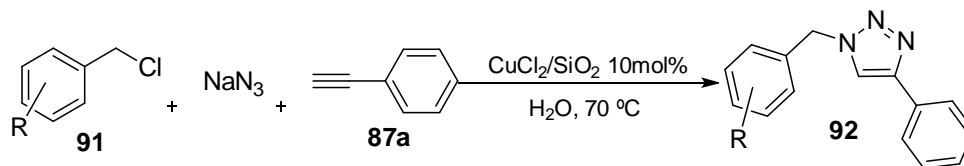
Entrada	Tempo (min.)	Conversão (%)
1	10	17
2	20	68
3	30	83

a: Conversão obtido a partir de Cromatografia gasosa;

A título de comprovar a boa performance do catalisador Cu-Sílica em sistema multicomponente usando diferentes cloretos de benzila como substrato foi feita a variação destes na reação de cicloadição. Como apresentado na Tabela 18, para todos os substratos utilizados foram obtidos melhores rendimentos quando se utilizou o sistema de aquecimento convencional, fato esse discutido anteriormente. Um comparativo das entradas 2 e 3 bem como nas 5 e 6 mostra que substituintes na posição *orto* do cloreto benzílico gera uma redução tímida do rendimento em relação aos substratos com o mesmo substituinte na posição *para* indicando uma pequena influência do impetimento estérico deste reagente. Um resultado que merece destaque é o apresentado na Entrada 4, visto que são raros os trabalhos que apresentam substratos fluorados, sendo que naqueles em que há

este tipo de material os autores destacam a baixa eficiência destes na reação CuAAC. Nenhum dos produtos obtidos a partir de cloretos de benzila necessitaram purificação.

Tabela 18: Variação de escopo reacional com cloretos de benzila.



Entrada	Cloreto de benzila	Produto	Rendimento (%) ^a	
			MO (30 min)	Δ (12h)
1			83	95
2			75	92
3			72	90
4			69	86
5			79	95
6			78	93

a: rendimento isolado.

Um dos principais objetivos de preparar um catalisador onde o cobre está inserido na rede da sílica é a reciclagem deste, possibilitando seu reuso no maior número de reações possível. Procedimentos de filtração foram testados para reciclagem sem sucesso. Primeiramente testou-se a filtração da reação terminada em funil sinterizado o que não foi bem sucedido, pois notou-se perda de material nos poros do funil. Outro método testado foi a filtração em papel, porém também observamos perdas de material somada a resíduos de papel no material filtrado.

Por fim, foi testado o sistema em batelada, este método consiste na adição de acetato de etila a reação ao término de seu tempo, agitação da mistura por 1 min para permitir a dissolução do produto no solvente adicionado, seguida de mais 1 min de repouso para que ocorra a separação das fases e, por fim, remoção da fase orgânica sobrenadante com pipeta de Pasteur, este processo foi repetido 3 vezes para garantir a total remoção do material orgânico. Considerando-se que não há perdas de catalisador neste processo, é adicionada a mesma quantidade dos reagentes usada na reação anterior (se necessário completa-se o volume de solvente) iniciando assim mais um ciclo de utilização da mesma carga de catalisador. Através deste método foi possível realizar 5 ciclos reacionais com pequena redução do rendimento a partir da 4^o reação consecutiva (Figura 16).

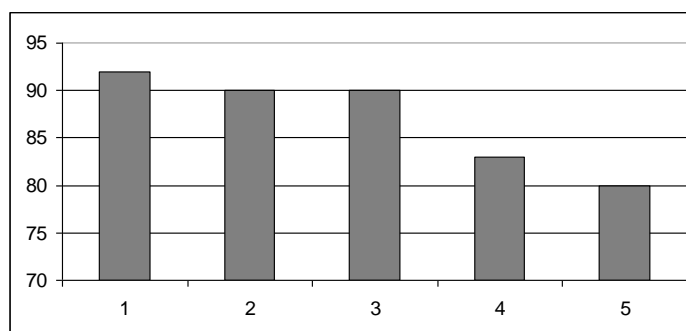
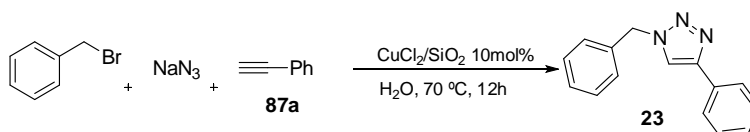


Figura 16: Estudo do reuso do catalisador.

A confirmação da obtenção do produto foi avaliada através da análise ^1H RMN (Figura 17) onde observamos um sinal em 5,55 ppm equivalente aos 2 Hidrogênios ligados ao carbono benzílico (**4**) e juntamente com o multipletto referente aos Hidrogênios dos anéis aromáticos temos um sinal em 7,66 ppm referente ao hidrogênio da posição **5** do anel triazólico.

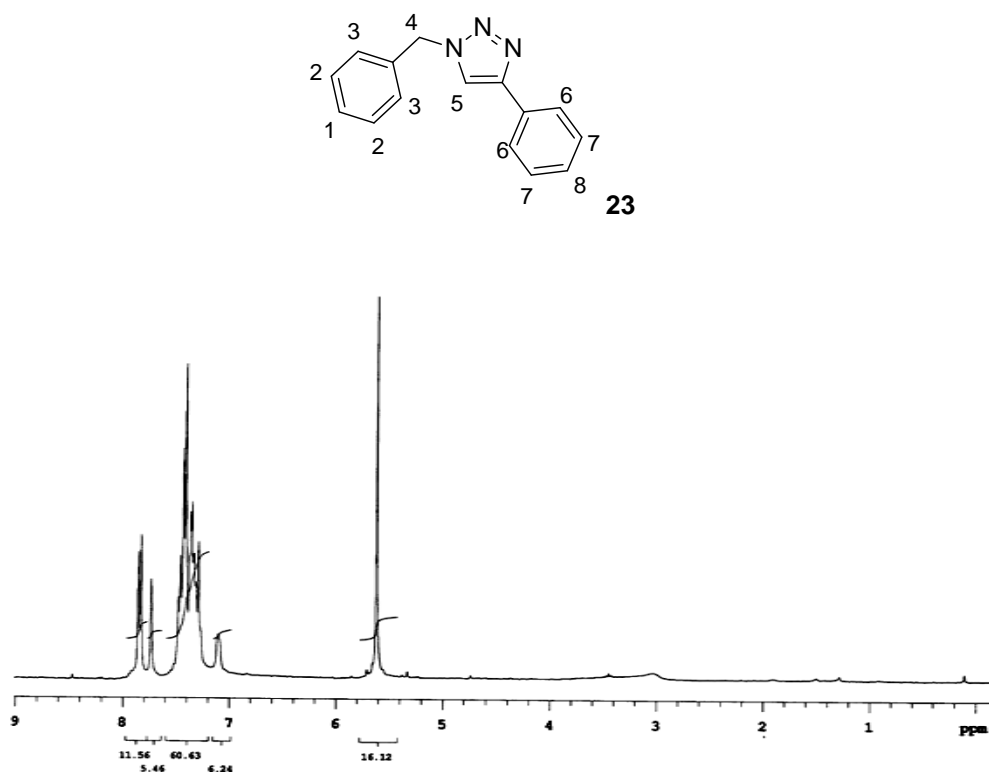


Figura 17: ^1H RMN do 1-benzil-4-phenil-1H-1,2,3-triazol em CDCl_3 , 300Mhz.

No espectro de ^{13}C RMN (Figura 18) temos o sinal referente ao carbono benzílico (**4**) em 54,7 ppm e outro sinal em 120 ppm referente ao carbono 5 no anel triazol, juntamente com o sinal em 164 ppm equivalente ao carbono 4 do anel triazol.

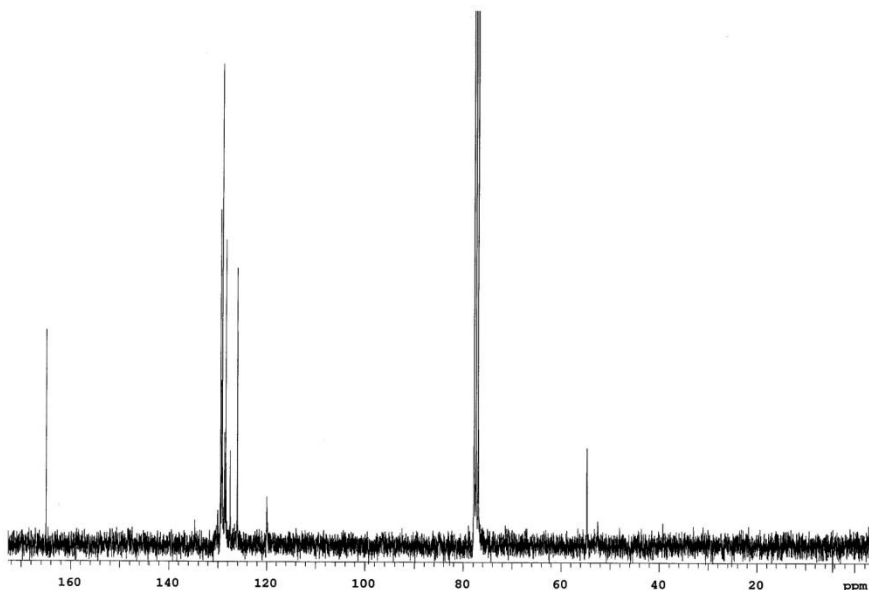
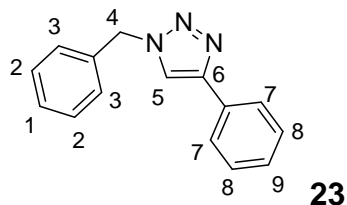


Figura 18: ^{13}C RMN do 1-benzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol em CDCl_3 , 75 MHz.

Outra forma de comprovar a formação do anel é observar o espectro de ^1H RMN do 1-benzil-4-butil-1*H*-1,2,3-triazol (Figura 19), como o substituinte do acetileno é completamente diferente daquele presente na azida, proveniente do haleto. Pode-se ver claramente os sinais em 0,85 ppm (9), 1,30 ppm (8), 1,59 ppm (7) e 2,61 ppm (6) que são referentes aos hidrogênio ligados aos carbonos do substituinte butil (oriundo do hexino-1. Em 5,50 ppm há o CH_2 benzílico (4) seguido dos sinais dos hidrogênios aromáticos entre 7,19 e 7,29 ppm logo em seguida o H 5 do anel triazol em aproximadamente 7,4 ppm, juntamente com os H's referentes ao anel aromático.

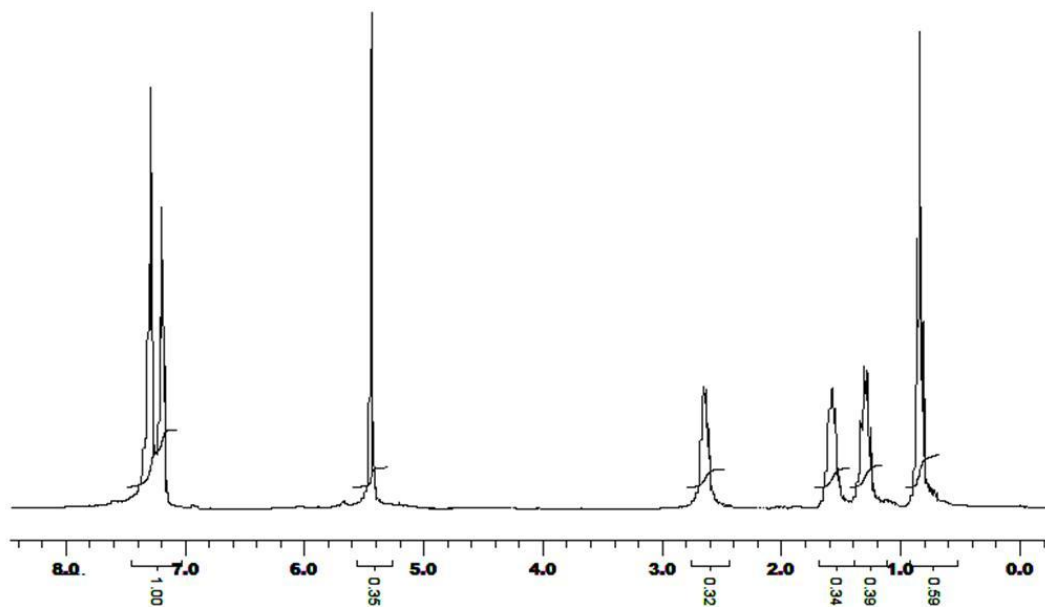
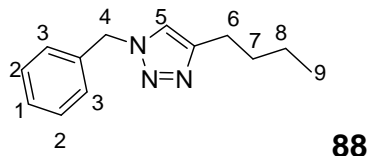


Figura 18: ^1H RMN do 1-benzil-4-butil-1H-1,2,3-triazol em CDCl_3 , 300MHz.

4.3 A aplicação de ácidos borônicos como substratos em CuAAC

Derivados orgânicos do ácido bórico têm papel de destaque dentro da síntese orgânica. Os ácidos borônicos, em especial, desempenham inúmeras funções neste campo da química, e uma das que merecem destaque é a química dos organometálicos.⁶³

No âmbito da *click chemistry*, visando a cicloadição entre alcinos e azidas para formação de triazóis, os compostos de boro tem sido pouco estudados, havendo poucos relatos de sua aplicação em reações multicomponente.³³ A

⁶³ Hall D. G. Boronic Acids. WILEY-VCH, Weinheim, 2004.

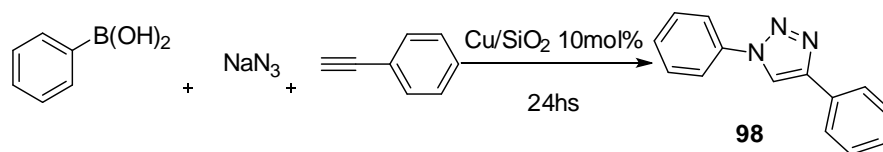
grande vantagem do uso destes compostos é a facilidade observada em trocas funcionais.⁶³. Desta forma foi investigada a reação CuAAC *one pot* partindo de ácidos borônicos com o catalisador heterogêneo Cu-Sílica.

Em um primeiro momento foi utilizado o sistema multicomponete (Tabela 19), testamos a viabilidade da reação entre ácido fenilborônico, fenilacetileno, azida de sódio na presença de 10 mol% de Cu-Sílica, à temperatura ambiente usando como solvente a água (Entrada 1). O baixo rendimento de apenas 20% pode ser devido à baixa solubilidade dos reagentes sólidos no meio reacional, o que levou ao teste de algumas misturas de solventes.

O sistema etanol/água 1:1 (Tabela 19, Entrada 4) não se mostrou promissor a temperatura ambiente, uma vez que não foi observada conversão e em 70 °C o produto foi obtido em apenas 47% de rendimento após isolado. Ao passo que quando se utilizou metanol/água 1:1 obteve-se rendimento de 68% (Entrada 3), muito próximo daquele obtido quando se utilizou a mistura entre água e acetato de etila que foi de 63% (Entrada 2). A escolha destes solventes para os testes se deve ao fato deles permitirem melhor dissolução do ácido borônico, possuírem baixo impacto ambiental, pontos de ebulição relativamente elevados, tendo em vista a faixa de trabalho. Baseados nisto, a escolha da mistura solvente para as reações seguintes foi água/metanol 1:1.

O passo seguinte foi investigar uma melhoria de conversão através do aumento da temperatura reacional (Tabela 19). Foram então testadas inicialmente as temperaturas de 70 °C e 90 °C (entradas 6 e 7) em que se observa uma redução do rendimento da reação quando comparada àquela realizada a temperatura ambiente, aproximadamente 25 °C (Entrada 3). Com este resultado em mãos foi avaliado o comportamento da reação em uma temperatura intermediária entre a t.a. e 70 °C, a escolhida foi 50 °C a qual fortuitamente apresentou um melhor desempenho, fornecendo o produto com rendimento de 72% (Entrada 5).

Tabela 19: Escolha de solvente e temperatura para a reação de formação do 1,2,3-triazol a partir de ácido borônico.



Entrada	Solvente	Temperatura	Rendimento ^a
1	água	t.a.	20%
2	água/AcOEt	t.a.	63%
3	água/MeOH	t.a.	68%
4	água/EtOH	70°C	47%
5	água/MeOH	50°C	72%
6	água/MeOH	70°C	60%
7	água/MeOH	90°C	60%

a- rendimentos isolados.

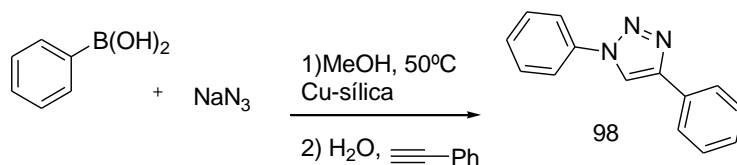
O próximo passo foi avaliar se a carga catalítica usada era a suficiente para máxima conversão. Para tanto testamos a eficiência da reação com 10 mol% de catalisador (Entrada 2, Tabela 20) em que percebe-se uma sutil diminuição do rendimento da reação.

Outro ponto avaliado foi se maiores tempos de reação levariam a melhores resultados, nas entradas 3 e 4 da tabela 20 nota-se que este fator possui oscilações que, apesar de mostrarem um aumento de rendimento com 48 horas de reação, não se mostraram significativamente satisfatórias (Tabela 20).

Como alternativa ao procedimento sintético foi proposta a via reacional sequencial, em duas etapas, utilizando como tempo reacional total aquele com melhor desempenho na rota multicomponente (48 h). Nesta busca observou-se um maior rendimento reacional que pode ser devido a uma influência do catalisador de cobre-sílica na etapa de formação da azida orgânica, a partir do ácido borônico ou à reações paralelas envolvendo o alcino. Com este dado em mãos foram investigadas variações dos tempos reacionais de ambas as etapas reacionais

(entradas 6 e 7) o que indicou os tempos de 24 h para cada uma das etapas reacionais como melhor nesta reação.

Tabela 20: Otimização do tempo de reação para formação do 1,2,3-triazol.



Entrada	Tempo 1	Tempo 2	Catalisador (mol %)	Rendimento ^a
1	24h	-	20	69%
2	24h	-	10	72%
3	36h	-	20	63%
4	48h	-	20	81%
5	24h	24h	20	91%
6	5h	24h	20	33%
7	24h	5h	20	50%

a- Rendimentos isolados.

Para expandir o uso do catalisador Cu-Sílica na reação CuAAC foram realizados testes sob irradiação de microndas (em parceria com o laboratório LASOL - CCQFA – Universidade Federal de Pelotas) nos quais infelizmente não houve êxito.

Outra flexibilização do método proposta foi de promover a reação em ultrassom. Inicialmente através de análises de RMN (¹H e ¹³C) acreditava-se lograr êxito na formação do 1,4-difenil-1*H*-1,2,3-triazol. No entanto, nos primeiros estudos de variação do escopo reacional detectou-se que não havia a formação do respectivo triazol (na Figura 19 vê-se o espectro de ¹H RMN do produto obtido após reação entre azida de sódio, ácido fenil borônico e hexino), este fato levou a reavaliação do procedimento. Para tanto todas as reações sob cavitação ultrassônica foram refeitas e os produtos isolados caracterizados por seu ponto de fusão, por meio desta simples análise já tão empregada em tempos idos da

ciência constatou-se que em vez de chegar ao desejado triazol obteve-se a azida orgânica oriunda do ácido borônico usado. A utilização de ultrassom, neste trabalho, foi suspensa, porém acrescentou o conhecimento de que em apenas 10 min observa-se a quase que completa conversão de ácidos borônicos em azidas orgânicas sob cavitação.

99

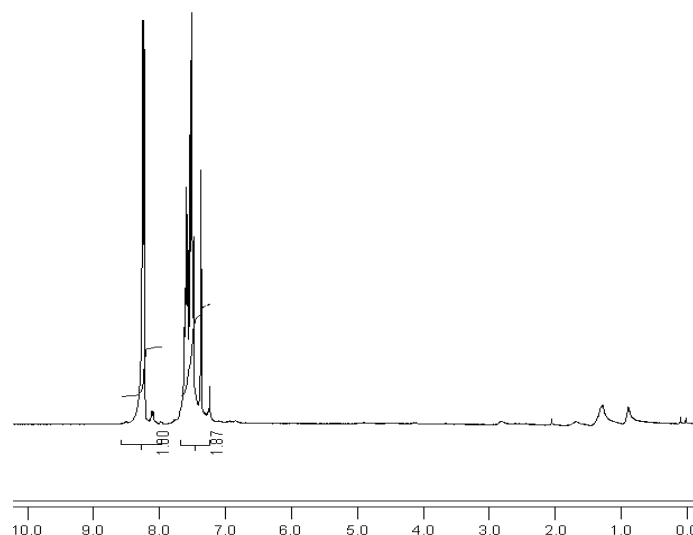


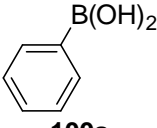
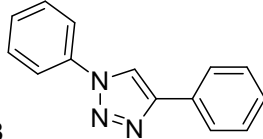
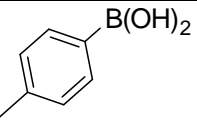
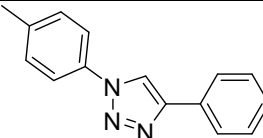
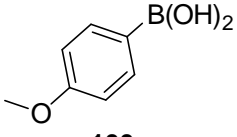
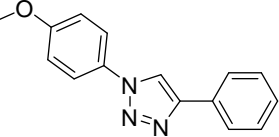
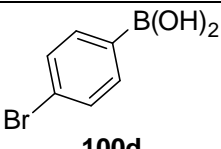
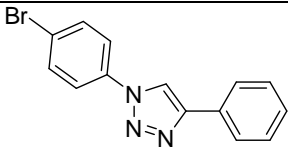
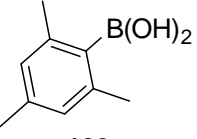
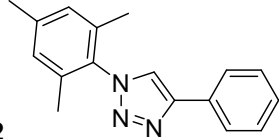
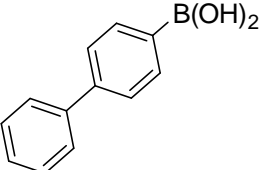
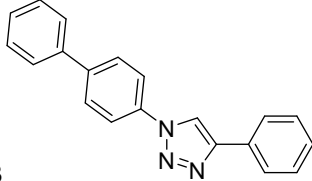
Figura 19: ^1H RMN da fenilazida em CDCl_3 , 300MHz.

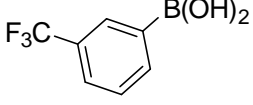
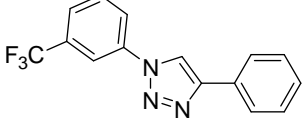
Como anteriormente, foi realizado um estudo com diferentes materiais de partida, com foco principal em variar os ácidos borônicos, visto que a etapa reacional que envolve os alcinos desenvolve-se sempre de forma similar de acordo com o ciclo catalítico mostrado no Esquema 5, independentemente do meio reacional.^{20,33}

Procurou-se, nesta etapa do trabalho desenvolver a metodologia com os ácidos fenilborônicos mais diversificados possível. Na Tabela 21 estão apresentados estes dados, que novamente nos remetem a uma grande tolerância aos diferentes substituintes usados nos testes, visto os rendimentos obtidos com estes diversos substratos, todos acima de 65%. Nota-se uma influência muito

pequena de grupos volumosos na posição *orto* do anel fenílico (Entrada 5) sugerindo que tanto a formação da azida orgânica quanto a formação do acetileto de cobre não envolvem aproximação com ângulos restritos ou estados ativados de grande volume.

Tabela 21: Variação do escopo reacional.

Entrada	Ac. Borônico	Produto	Rendimento (%)
1	 100a	 98	91
2	 100b	 60	77
3	 100c	 61	95
4	 100d	 101	73
5	 100e	 102	80
6	 100f	 103	65

7	 100g	104		90
a- Rendimentos isolados.				

4.4 A síntese one pot de triazóis a partir de álcoois

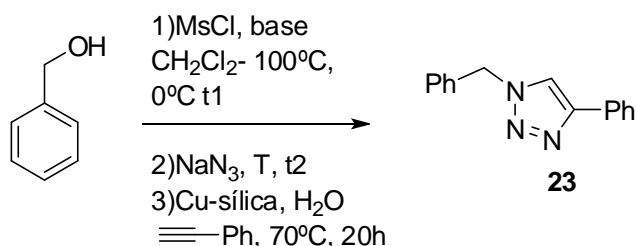
Uma das principais metas neste projeto de pesquisa desde seu início foi o desenvolvimento de uma via sintética limpa e que se submetesse a diversas condições reacionais. A primeira meta foi galgada no uso de solventes com baixo impacto ambiental e da utilização de um catalisador reciclável. O segundo objetivo, como já discutido anteriormente, foi desenvolvido com o uso de diferentes fontes de energia, o que se mostrou bastante eficiente quando utilizamos haletos sob irradiação de microondas, porém, quando do uso de ácidos borônicos sob microondas e ultrassom não houve êxito. No entanto, ambos os substratos foram bem sucedidos sob aquecimento convencional.

Como etapa seguinte, foi realizada uma tentativa de utilizar álcoois como matéria prima para formação de azidas. A estratégia inicial foi da formação de um mesilato e, posteriormente, empregá-lo na reação *click* multicomponente. Para tanto foi utilizada a reação entre o álcool benzílico, trietilamina e cloreto de metassulfonila em diclorometano sendo a reação realizada em quatro diferentes temperaturas: ambiente, 0°C, -30 e -100 °C. Esta última temperatura foi utilizada devido a facilidade de obtê-la com a mistura entre etanol e nitrogênio líquido.

A síntese do produto mesilado e seu isolamento não foi possível, acredita-se que devido a alta reatividade do produto este tenha sofrido um rápido ataque nucleofílico de algum constituinte presente no meio reacional ou no tratamento da reação. Com isso, foi proposta uma rota *one pot* da azida orgânica, na qual fizemos a reação de formação do mesilato de benzila nas temperaturas

anteriormente citadas com a adição da azida de sódio obtendo êxito na formação da azida orgânica sob temperatura de -100°C por uma hora com a adição do NaN_3 . Após este tempo reacional o sistema foi mantido sob agitação em temperatura ambiente por mais 2 horas quando foi adicionado o catalisador juntamente com o alcino, esta mistura reacional foi mantida sob agitação por 20 h a 70°C (Esquema 11).

A partir deste resultado preliminar foram realizadas reações na tentativa de estabelecer um procedimento *one pot* para formação de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos. No Esquema 16 são apresentados, de forma esquemática, os parâmetros variados neste procedimento.



Esquema 16: Sistema utilizado na avaliação das reações de formação de 1,2,3-triazóis a partir de álcoois. T refere-se a temperatura enquanto t ao tempo.

Inicialmente a reação foi feita em três etapas *one pot* de acordo com o Esquema 16, neste método foi feita a adição do álcool, do solvente, do cloreto de mesila e da base, nesta ordem de adição à temperatura de -100°C seguida de 1 h (t1) de agitação à 0°C . Na sequência foi feita a adição da azida de sódio seguida de agitação por mais 5 h (t2) à temperatura ambiente (T), ao fim desta etapa foram adicionados ao meio racional os demais reagentes descritos no Esquema 11. Na etapa final a reação foi mantida sob aquecimento de 70°C por 20 horas levando a um rendimento global de 55% (Entrada 1, Tabela 22).

Dando continuidade ao nosso estudo, testamos um aumento no tempo reacional de 1 para 2 h, bem como a redução da temperatura 2 para 0°C , com isso obtivemos um pequeno aumento do rendimento para 60% (Entrada 2). Foi

avaliado ainda se o tempo de 5 h seria necessário para a segunda etapa reacional se completar (Entrada 3). Neste procedimento a azida de sódio foi adicionada juntamente com os reagentes da primeira etapa e esta mistura foi mantida por 1 h a 0 °C e mais uma hora à t.a., após a etapa final de cicloadição obteve-se um rendimento de 40%.

Estudos sobre a viabilidade da redução de etapas reacionais tornando a formação da azida um processo multicomponente com tempo total de 6 h foi investigado (Entrada 4) levando a formação do triazol com apenas 47% de rendimento. Outro estudo realizado foi de substituir a trietilamina por bases mais baratas e de fácil manipulação (Entrada 5), e quando utilizamos o carbonato de sódio obtivemos 50% de rendimento, mostrando que a presença de uma base nitrogenada não é indispensável. Outras bases e tempos reacionais foram testados, porém com um diferente lote de catalisador, o qual não se mostrou eficiente o bastante, além de dificultar a comparação dos dados. Porém, através de análises de RMN, de misturas reacionais pode-se observar que tanto o Na₂CO₃ como o NaHCO₃ promoveram a formação da azida.

Tabela 22: Otimização da reação CuAAC a partir de álcoois.

Entrada	t1	T1	t2	Base	Rendimento ^a
1	1h	t.a.	5h	Et ₃ N	55%
2	2h	0 °C	5h	Et ₃ N	60%
3	1h	t.a.	1h	Et ₃ N	40%
4	-	t.a.	6h	Et ₃ N	47%
5	-	0 °C	2h	Na ₂ CO ₃	50%

a: rendimento isolado

4.5 Um paralelo da performance dos diferentes tipos de catalisadores

Em virtude das grandes variações encontradas nos diferentes lotes do composto cobre-sílica e do tempo gasto na tentativa de obter este da melhor

forma possível, muitos foram os refinamentos que não se pode avaliar neste método, porém já é possível ressaltar a descrição do uso de um sistema catalítico eficiente nas mais diferentes condições e com diversas matérias primas. Na Tabela 23 vê-se uma breve compilação feita listando os principais catalisadores suportados descritos na literatura e as diversas variáveis possíveis, ao fim desta ainda há 3 exemplos de destaque de cada uma das diferentes formas do cobre usadas em sistema homogêneo.

Tabela 23: Paralelo entre resultados encontrados na literatura.

Referência	Tempo	Temperatura	Material de			Fonte de		Rendimento	Reuso	
			Solvente	Partida	Catalisador	Aditivos	energia			
30	4 h	60°C	dioxano	Bn-N ₃	Cu (II)- carvão	-	térmica	99%	3	
30	6 h	60°C	dioxano	Bn-N ₃	Cu (II)- carvão	Et ₃ N	térmica	99%	-	
30	10 min	120°C	dioxano	Bn-N ₃	Cu (II)- carvão	-	MW	99%	-	
28	12 h	t.a.	CH ₂ Cl ₂	Bn-N ₃	Cu- OS-(NMe ₂)	R ₃ N	-	99%	4	
29	15 h	t.a.	tolueno	Bn-N ₃	Cu (I)- zeólita	-	-	83%	3	
29	5 h	150°C	tolueno	Bn-N ₃	Cu (I)- zeólita	-	térmica	87%	-	
31	6 h	t.a.	CH ₃ CN	PhCCH	Bn-N ₃ +	Cu (II)-	-	-	86%	4
						hidrotalcita				
33	6 h+1 h	t.a.	H ₂ O	PhB(OH) ₂	CH ₃ CN/	Cu (II)-	-	-	95%	-
					Montmorilonita					
33	6 h	t.a.	H ₂ O	PhB(OH) ₂	CH ₃ CN/	Cu (II)-	-	-	96%	-
					Montmorilonita					
7c			DMF			Cu (I)-				
						polímero				
64	48 h	t.a.	água	BnBr	líquido iônico	-	-	98%	5	
36	10 min	125°C	água/	BnBr	Cu (0)/CuSO ₄	-	microndas	93%	-	

⁶⁴ Wang, Y.; Liu, J.; Xia, C. *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 1534.

			<i>t</i> -ButOH						
			água/				Ascorbato		
14	8 h	t.a.	<i>t</i> -BuOH	Bn-N ₃	CuSO ₄	de sódio	-	91%	-
			água/			amina			
65	24 h	t.a.	<i>t</i> -BuOH	Bn-N ₃	Cu(I)	terciraria	-	98%	-

Tabela 24: Compilação dos principais resultados obtidos com o catalisador Cu-sílica.

Tempo	Temperatura	Solvente	Material de Partida	Catalisador	Aditivo	Fonte de Energia	Rendimento	Ciclos
12h	70 °C	H ₂ O	BnBr	Cu (II)-sílica	-	Térmica	93%	5
10min	70 °C	H ₂ O	BnBr	Cu (II)-sílica	-	Microndas	94%	-
12h	70 °C	H ₂ O	BnCl	Cu (II)-sílica	-	Térmica	95%	-
30min	70 °C	H ₂ O	BnCl	Cu (II)-sílica	-	Microndas	83%	-
48h	50 °C	H ₂ O/MeOH	PhB(OH) ₂	Cu (II)-sílica	-	Térmica	91%	-
22h	0 °C -70 °C	H ₂ O	BnOH	Cu (II)-sílica	-	Térmica	50%	-

⁶⁵ Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *Org. Lett.*, 2004, 6, 2853.

Nas Tabelas 23 e 24 nota-se que poucos são os estudos que conseguem juntar em um único sistema todas as características principais almejadas em uma reação *click*. Quando é feito um paralelo entre os dados encontrados na literatura e este estudo se destaca o fato deste trabalho mostrar um estudo mais aprofundado em termos de diversificar o método. O fato de muitos dos estudos utilizarem solventes poluentes, aditivos reacionais ou partirem diretamente das azidas enfatiza a importância de se investigar sistemas em que a reação de cicloadição seja possível com diversos substratos e fontes de energia até os procedimentos de reação foram estudados provando cada vez mais a grande versatilidade desta reação.

Algumas dúvidas sobre a possibilidade de realização desta reação em um método multicomponente e *one pot* existiam no início dos estudos sobre esta reação, o uso de catalisadores de Cu(II) sem adição de redutores também foi outra questão que muitos autores destacaram até que descobriu-se que a azida de sódio além de participar da reação também funciona como agente redutor do Cu(II) para Cu(I). Além do composto utilizado neste trabalho há a presença de diferentes espécies de cobre, por isso não há a necessidade do uso de redutores.

Deve-se ressaltar também a possibilidade de produção, ainda que de maneira não totalmente otimizada em termos de reprodutibilidade, de um catalisador inédito para a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre alcinos e azidas. Temos ciência de que o desempenho do catalisador por nós investigado não é algo surpreendente tão pouco revolucionário quando se analisa estudos anteriores, porém deve-se destacar o desenvolvimento de um trabalho sistemático sobre as diferentes possibilidades de realização da reação proposta com um novo catalisador que só vem acrescentar ao conhecimento científico sendo ele um dos poucos catalisadores de Cu (II) suportado em uma matriz com características ácidas em um sistema catalítico favorecido por aminas terciárias e que não faz uso de aditivos para ativar o metal no sítio catalítico.

5 CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações frente às reações estudadas.

Quando da síntese do catalisador de Cu foi obtido êxito em sua síntese através de um processo simples e eficiente apesar de não ter sido ainda possível melhorar a reprodutibilidade do processo. Sua utilização na reação de cicloadição 1,3-dipolar utilizando um sistema reacional multicomponente e diferentes haletos de benzila como substratos foi muito bem sucedida demonstrando a eficácia do catalisador diante de substratos pouco reativos como os cloretos. Constatou-se também o bom desempenho catalítico sob irradiação de microondas.

Através do reciclo do catalisador foi possível observar seu bom desempenho sem perdas de eficiência até o terceiro ciclo, a partir do quarto reuso já é notada uma pequena redução de rendimento que pode ser devida à perda de massa de catalisador no processo de extração dos produtos ou ainda pela adsorção de matéria orgânica na superfície do catalisador.

Pode-se comprovar ainda que o catalisador é eficiente quando ácidos borônicos são utilizados em condições ainda mais brandas que na presença de haletos, porém em tempos mais longos, estas características podem vir a ser interessantes no tratamento de substratos sensíveis. Este substrato, no entanto não se mostrou suscetível à reação sob ultrassom.

Por fim foi mostrado que é possível fazer a transformação de álcoois em triazóis em sistema *one pot.* com objetivo de finalizar este interessante estudo de uma nova e ampla abordagem na síntese de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos.

6 METODOLOGIA

Os solventes e reagentes comerciais foram utilizados sem prévia purificação. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram obtidos em equipamentos Varian 7,05 T ou Bruker 9,4 T. As amostras foram preparadas em tubos de 5 mm de diâmetro e foi utilizado clorofórmio deuterado como solvente, tendo como padrão interno tetrametilsilano (TMS δ 0,00ppm) para ^1H RMN e clorofórmio deuterado (δ 77,0 ppm) para ^{13}C RMN. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em hertz. A multiplicidade dos sinais foi indicada como s (singleto), d (dubleto), t (triplete) e m (multiplete). As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (Whatman 250 ηm layer, UV254) e a revelação desta foi feita através de luz ultravioleta ou deposição de iodo. A separação e purificação dos produtos, quando necessária, foi por cromatografia em coluna com sílica gel Fluka (100-200 mesh).

6.1 Procedimento padrão para síntese do catalisador Cu/SiO₂

Em um becker foram adicionado 5 mL de etanol, 2 mL de água deionizada, 3 gotas de HCl_{conc} . e 5 mmol de CuCl_2 , esta mistura foi agitada vigorosamente até total dissolução do sólido. A esta solução foram acrescentados 20 mmol de TEOS de uma única vez. Esta nova mistura foi agitada por 15 minutos, a barra de agitação magnética foi removida e o frasco coberto até formação de um material vítreo (~5 dias). Após a obtenção deste material, o mesmo foi macerado e submetido a tratamento térmico por 24h a 120°C, na sequência o pó obtido foi lavado com 20 mL de etanol seguidos de 20 mL de água e novamente tratado termicamente por 24h a 100°C.

6.2 Caracterização do compósito Metal/Silica

O compósito Cu/SiO₂ foi analisado pelo método de BET, resultando em 120 ± 12 m²g⁻¹ de área específica de Cu/SiO₂. A análise de BJH mostrou uma faixa de distribuição de tamanho de poro de 4 a 13 nm (mesoporos). Uma razão de 1:3 de Cu/Si foi determinada através de análise de EDS, resultando em aproximadamente 2,42 mmols of CuCl₂ por grama de sílica (compósito) com distribuição homogênea de Cu no compósito.

6.3 Síntese multicomponente dos 1,2,3-Triazóis com aquecimento convencional.

Em um balão de 25 mL foram adicionados o haleto a ser testado (0,5 mmol), o acetileno terminal (0,5 mmol), NaN₃ (36 mg, 0,6 mmol), o catalisador Cu/SiO₂ na quantidade determinada e finalmente 1 mL de água foi adicionada. A reação foi mantida a 70°C por 12h. O catalisador heterogêneo foi removido através de filtração simples. O produto foi extraído da água com acetato de etila (2 x 5 mL), as fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄ e o solvente removido sob vácuo. Um produto sólido bruto foi obtido o qual foi purificado quando necessário por cromatografia em coluna isocrática usando como solvente acetato de etila.

6.4 Síntese multicomponente dos 1,2,3-Triazóis em microondas.

Em um frasco Pyrex foram adicionados o haleto a ser testado (0,5 mmol), o acetileno terminal (0,5 mmol), NaN₃ (36 mg, 0,6 mmol), o catalisador Cu/SiO₂ na quantidade determinada e finalmente 1 mL de água foi adicionada. A reação foi mantida a 70°C sob irradiação de microondas (50W) por 10 minutos. O produto foi extraído da água com acetato de etila (2 x 5 mL), as fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. Um produto sólido bruto foi obtido o qual foi purificado quando necessário por cromatografia em coluna isocrática usando como solvente acetato de etila.

1-Benzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-Triazol (23):

¹H RMN (CDCl₃): δ= 5,55 (s, 2H); 7,28-7,42 (m, 8H); 7,66 (s, 1H); 7,79 (d, *J* = 7,32Hz, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 54,7; 120,0; 126,1; 127,5; 128,4; 128,7; 129,1; 129,3; 129,5. Rendimento: 93%. O produto se apresenta na forma de de um sólido perolado.

1-Benzil-4-butil-1*H*-1,2,3-Triazol (88):

¹H RMN (CDCl₃): δ= 0,85 (t, *J* = 7,75Hz, 3H); 1,30 (m, 2H); 1,59 (m, 2H); 2,61 (m, 2H); 5,43 (s, 1H); 7,15-7,29 (m, 6H). ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 13,7; 22,2; 25,3; 31,1; 127,6; 127,9; 128,5; 128,9; 134,7. Rendimento: 76%. O produto se apresenta na forma de de um sólido branco.

2-(1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan-2-ol (53):

¹H RMN (CDCl₃): δ= 1,53 (s, 6H); 3,13 (s, 1H); 5,42 (s, 1H); 7,18-7,21 (m, 3H), 7,28-7,34 (m, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 30,3; 54,2; 68,4; 119,2; 128,1; 128,7; 129,1; 134,4; 155,9. Rendimento: 70%. O produto se apresenta na forma de de um sólido perolado.

Etil 1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (56):

¹H RMN (CDCl₃): δ= 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 4,32 (m, 2H); 5,50 (s, 2H); 7,19-7,29 (m, 5H); 7,90 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 14,3; 54,4; 61,3; 127,3; 128,0; 128,2; 129,1; 129,3; 133,4; 160,7. Rendimento: 83%. O produto se apresenta na forma de de um óleo amarelado.

1-Benzil-4-ciclohexenil-1*H*-1,2,3-triazol (89):

¹H RMN (CDCl₃): δ= 1,55-1,70 (m, 4H); 2,08 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H) 2,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H); 5,42 (s, 2H); 6,43 (m, 1H); 7,16-7,19 (m, 2H); 7,24-7,29 (m, 4H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 22,1; 22,3; 25,2; 26,3; 54,1; 118,3; 125,3; 127,0;

127,9; 128,6; 129,0; 134,8; 149,7 ppm. Rendimento: 96% O produto se apresenta na forma de de um sólido perolado.

1-Benzil-4-octil-1*H*-1,2,3-triazol (90):

^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 0,77$ (t, $J = 6,0$ Hz, 3H); 1,26 (m, 6H); 1,54 (m, 2H); 2,59 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 5,39 (s, 2H); 7,12-7,28 (m, 6H). ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta = 14,2$; 22,4; 25,7; 28,9; 29,3; 31,5; 53,8; 120,4; 127,8; 128,4; 128,9; 135,0; 149,8. Rendimento: 87%. O produto se apresenta na forma de de um sólido branco.

2-(1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etanol (66):

^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 2,90$ (t, $J = 5,90$ Hz, 2H); 3,42 (s, 1H); 3,89 (m, 2H); 5,47 (s, 2H); 7,23-7,28 (m, 3H); 7,32-7,39 (m, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta = 28,1$; 52,9; 61,0; 65,3; 126,9; 127,6; 127,8; 128,5; 128,6, 128,9; 133,8 140,8. Rendimento: 89%. O produto se apresenta na forma de de um sólido amarelo.

1-(1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)ciclohexanol (68):

^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 1,28$ (m, 1H); 1,48-1,97 (m, 10H); 2,75 (s, 1H); 5,41 (s, 2H); 7,17-7,31 (m, 6H). ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta = 22,1$; 25,6; 54,6; 128,4; 129,0; 129,4; 134,8. Rendimento: 52%. O produto se apresenta na forma de de um sólido perolado.

1-(4-Clorobenzil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (93):

^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 5,45$ (s, 2H); 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H) 7,21-7,35 (m, 5H); 7,61 (s, 1H); 7,71 (d, $J = 6,88$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta = 53,4$; 119,5; 125,6; 128,3; 128,8; 129,2; 129,3; 130,2; 133,1; 134,8; 148,6. Rendimento: 75%. O produto se apresenta na forma de de um sólido perolado.

1-(2-Clorobenzil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (94):

¹H RMN (CDCl₃): δ= 5,62 (s, 2H); 7,11-7,37 (m, 7H); 7,70-7,75 (t, *J*= 7,03 Hz, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃): δ= 51,4; 119,9; 125,7; 127,6; 128,2; 128,8; 129,9; 130,2; 132,4; 133,4; 148,0. Rendimento: 72%. O produto se apresenta na forma de de um sólido perolado.

4-Fenil-1-(3-(trifluorometil)benzil)-1*H*-1,2,3-triazol (95):

¹H RMN (CDCl₃): δ= 5,56 (s, 2H); 7,18-7,47 (m, 5H); 7,54 (t, *J*= 7,64, 2H); 7,66 (s, 1H); 7,74 (d, *J*= 7,91 Hz, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃): δ= 53,6; 119,6; 124,7; 125,7; 128,4; 128,8; 129,8; 130,1; 131,3; 135,6; 148,4. Rendimento: 69%. O produto se apresenta na forma de de um sólido branco.

1-(4-Metilbenzil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (96):

¹H RMN (CDCl₃): δ= 2,28 (s, 3H); 5,46 (s, 2H); 7,13 (s, 4H) 7,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H) 7,31 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,57 (s, 1H); 7,18 (d, *J* = 7,03 Hz, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃): δ= 21,2; 54,1; 119,4; 125,7; 128,1; 128,2; 129,8; 130,4; 131,5; 138,8; 148,0. Rendimento: 79%. O produto se apresenta na forma de de um sólido branco.

1-(2-Metilbenzil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (97):

¹H NMR (CDCl₃) δ = 2,22 (s, 3H); 5,9 (s, 2H); 7,12-7,24 (m, 5H); 7,31 (t, *J*=7,3 Hz, 2H) 7,48 (s, 1H); 7,71 (d, *J*= 7,03 Hz, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃): δ= 19,3, 52,2, 125,9, 127,0, 128,5, 129,1, 129,5, 129,7, 131,3, 132,7, 148,2. Rendimento: 78%. O produto se apresenta na forma de de um sólido branco.

6.5 Procedimento geral para a síntese dos 1,2,3-Triazóis a partir de ácidos borônicos.

Em um balão de 25 mL foram adicionados o ácido borônico a ser testado (0,5 mmol), NaN₃ (36 mg, 0,6 mmol), o catalisador Cu/SiO₂ na quantia

determinada e finalmente 1 mL de metanol foi adicionado. A reação foi mantida a 70 °C por 24h quando adicionou-se o acetileno terminal (0.5 mmol) e 1 mL de água, mantêm-se a reação sob aquecimento por mais 24h. O catalisador heterogêneo foi removido através de filtração simples. O produto foi extraído da água com acetato de etila (2x 5 mL), as fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄ e o solvente removido sob vácuo. Um produto sólido bruto foi obtido o qual foi purificado quando necessário por cromatografia em coluna isocrática usando como solvente acetato de etila.

1-(4-Metilfenil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (60):

¹H RMN (CDCl₃): δ=2,34 (s, 3 H); 7,23-7,39 (m, 5H); 7,57 (d, 2H, *J*=8,3); 7,82 (d, 2H, *J*=7,1); 8,08 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃): δ= 21,1; 117,7; 120,5; 123,7; 125,9; 126,3; 128,4; 128,8; 128,9; 129,1; 129,9; 130,4; 131,5; 134,8; 138,9. Rendimento: 77%. O produto se apresenta na forma de de um sólido perolado.

1-(4-Metoxifenil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (61):

¹H RMN (CDCl₃): δ= 3,89 (s, 3H); 7,03 (d, 2H, *J*= 9,1 Hz); 7,25-7,47 (m, 3H); 7,67 (d, 2H, *J*= 9 Hz); 7,89 (d, 2H, *J*= 7 Hz); 8,10 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃): δ= 55,6; 114,8; 117,8; 122,2; 125,8; 128,3; 128,9; 130,4; 148,2. Rendimento: 95%. O produto se apresenta na forma de de um sólido perolado.

1-(4-Bromofenil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (101):

¹H RMN (CDCl₃): δ= 7,29 (s, 2H); 7,52 (t, 1H, *J*= 7,6Hz); 7,72 (s, 4H); 7,93 (d, 2H, *J*= 8,5Hz); 8,20 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃): δ= 117,56; 122,14; 122,63; 126,09; 126,75; 128,84; 129,25; 129,71; 132,81; 133,23. Rendimento: 73%. O produto se apresenta na forma de de um sólido amarelo claro.

1-(2,4,6-Trimetilfenil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (102):

¹H RMN (CDCl₃): δ= 1,99 (s, 6H); 2,35 (s, 3H); 6,98 (s, 2H); 7,34 (d, 1H, *J*= 7Hz); 7,43 (t, 2H, *J*= 7,3Hz); 7,85 (s, 1H); 7,91 (d, 2H, *J*= 7,1 Hz). ¹³C RMN (CDCl₃): δ= 17,28; 20,97; 121,43; 125,55; 126,69; 128,07; 128,79; 128,92; 129,17; 130,28; 133,28; 134,86; 139,87. Rendimento: 80%. O produto se apresenta na forma de de um sólido perolado.

1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (103):

¹H RMN (CDCl₃): δ= 7,25-7,51 (m, 5H); 7,62-7,66 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, *J*= 8,4Hz); 7,90 (d, 2H, *J*= 8,5); 7,93 (d, 2H, *J*= 7,1); 8,23 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃): δ= 114,4; 117,7; 121,0; 125,6; 126,1; 126,9; 127,3; 128,2; 128,6; 128,7; 129,1; 129,2; 129,5; 130,4. Rendimento: 65%. O produto se apresenta na forma de de um sólido perolado.

1-(3-Trifluormetilfenil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (104):

¹H RMN (CDCl₃): δ= 7,35-7,49 (m, 3H); 7,71 (d, 2H, *J*= 6,9Hz); 7,91 (d, 2H, *J*= 6,9hz); 8,07 (m, 2H); 8,26 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃): δ= 117,36 (t); 121,6; 123,53; 125,4; 125,9; 128,7; 129,0; 129,8; 130,6; 132,2; 132,7; 137,4; 148,9. Rendimento: 90%. O produto se apresenta na forma de de um sólido branco.

1,4-Difenil-1*H*-1,2,3-triazol (98):

¹H RMN (CDCl₃): δ= 7,00-7,79 (m, 10H); 8,26 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃): 119,5; 127,4; 128,7; 129,2; 130,4; 131,6; 136,8; 148,0; δ= Rendimento: 91%. O produto se apresenta na forma de de um sólido perolado.

6.6 Procedimento geral para a síntese dos 1,2,3-Triazóis a partir de álcool benzílico.

Em um balão de 25 mL foram adicionados 5 mL de CH₂Cl₂ e o álcool benzílico (1,0 mmol), esta mistura foi resfriada em uma mistura de etanol e N₂

líquido para posterior adição de 1 mmol de cloreto de mesila seguida de 1,5 mmol da base escolhida. Posteriormente esta mistura foi mantida sob agitação por 1-2h a 0 °C quando é adicionado o NaN_3 (72 mg, 1,2 mmol) e aquecida até a temperatura ambiente e agitada por mas algumas horas (1 a 5h). Finalmente, é adicionado o catalisador Cu/Sílica₂ (50 mg), 1 mL de água e 1 mmol do acetileno escolhido. A reação foi mantida a 70 °C por 20h. Após este tempo o produto foi extraído da água com acetato de etila (2 x 5 mL), sendo as fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 e o solvente removido sob vácuo. Um produto sólido branco foi obtido e levado para as devidas análises.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Moses J. E.; Moorhouse, A.D. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1249
- 2 a) Driowya, M.; Puissant, A.; Robert, G.; Auberger, P.; Benhida, R.; Bougrin, K. *Ultrasonics Sonochem.*, **2012**, 19, 1132. b) El-Sagheer, A. H.; Brown, T. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1388.
- 3 Kolb, H. C.; Finn M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2004.
- 4 Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057.
- 5 Huisgen, R. *Angew. Chem.*, **1963**, 75, 604.
- 6 D'Anna, F.; Marullo, S.; Vitale, P.; Noto, R. *Ultrasonics Sonochem.*, **2012**, 19, 136.
- 7 Xie, F.; Sivakumar, K.; Zeng, Q.; Bruckman, M. A.; Hodges, B.; Wang Q. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 2906.
- 8 Zhang, Y.; Li, X.; Li, J.; Chen, J.; Meng, X.; Zhao, M.; Chen, B. *Org. Lett.*, **2012**, 14, 26.
- 9 Mohammed, S.; Padala, A. K.; Dar, B. A.; Singh, B.; Sreedhar, B.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 8156.
- 10 Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1968**, 7, 321.
- 11 a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1965**, 7, 395. b) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 2046. c) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 2511. d) Woodward, R. B. Aromaticity. *Special Publication. The Chemical Society*, **1967**, 21, 217.
- 12 Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem Rev.*, **1998**, 98, 863.
- 13 Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596.
- 14 Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 210.
- 15 a) Punna, S.; Diaz, D. D.; Li, C.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)*, **2004**, 45, 778. b) Lee, L. V.; Mitchell, M. L.; Huang, S.-J.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 9588.

- 16 Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P. *Quim. Nova*, **2011**, *34*, 1791.
- 17 Lundberg, P.; Hawker, C. J.; Hult, A.; Malkoch, M. *Macromol. Rapid Commun.*, **2008**, *29*, 998.
- 18 Meldal, M.; Tornfe, C. W. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 2952.
- 19 Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1302.
- 20 Sun, S.; W, P. *J. Phys. Chem., A* **2010**, *114*, 8331.
- 21 a) Aragão-Leoneti, V.; Campo, V. L.; Gomes, A. S.; Field, R. A.; Carvalho, I. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2210. b) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 51.
- 22 Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15998.
- 23 Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1302.
- 24a) Balderas, F. P.; Muñoz, M. O.; Sanfrutos, J. M.; Mateo, F. H.; Flores, F. G. C.; Asín, J. A. C.; García, J. I.; González, F. S. *Org Lett.*, **2003**, *11*, 1951. b) Gonda, Z.; Novák, Z. *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 726.
- 25 Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.*, **2004**, *17*, 2853.
- 26 Prado, A. G. S. *Quim. Nova*, **2003**, *26*, 738.
- 27 Girard, C.; Önen, E.; Aufort, M.; Beauvière, S.; Samson, E.; Herscovici, J. *Org Lett.*, **2006**, *8*, 1689.
- 28 a) Chassaing, S.; Sido, A. S. S.; Alix, A.; Kumarraja, M.; Pale, P.; Sommer, J. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 6713. b) Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Pale, P.; Sommer, J. *Org. Lett.*, **2007**, *5*, 883.
- 29 Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 8235.
- 30 Namitharan, K.; Kumarraja, M.; Pitchumani, K. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 2755.
- 31 Masuyama, Y.; Yoshikawa, K.; Suzuki, N.; Hara, K.; Fukuoka, A. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 6916.
- 32 Mohammed, S.; Padala, A. K.; Dar, B. A.; Singh, B.; Sreedhar, B.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *Tetrahedron*, **2012**, *39*, 8156.
- 33 Zhang, Y.; Li, X.; Li, J.; Chen, J.; Meng, X.; Zhao, M.; Chen, B. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 26.

- 34 a) Strauss, C. R.; Trainor, R. W.; *Aust. J. Chem.*, **1995**, *48*, 1665; b) Sanseverino, A. M.; *Quim. Nova*, **2002**, *25*, 660. c) Zurer, P.; *Chem. Eng. News*, **2000**, *78*, 26; d) Sanseverino, A. M.; *Quim. Nova*, **2000**, *23*, 102.
- 35 Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van DerEycken, E. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4223.
- 36 Rasmussen, L. K.; Boren, B. C.; Fokin, V. V. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5337.
- 37 Dyrager, C.; Börjesson, K.; Dinér, P.; Elf, A.; Albinsson, B.; Wilhelmson L. M.; Grøtli, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 1515.
- 38 Cintas, P.; Martina, K.; Robaldo, B.; Garella, D.; Boffa L.; Cravotto, G. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2007**, *72*, 1014.
- 39 a) Lorimer, J. P.; Mason, T. J.; *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, *16*, 239. b) Martines, M. A. U.; Davolos, M. R.; Jafelicci Jr, M. *Quim. Nova*, **2000**, *23*, 251.
- 40 Brantley, J. N.; Wiggins, K. M.; Bielawski, C. W. *Science*, **2011**, *333*, 1606.
- 41 Heins, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1302.
- 42 Del Amo, D.S.; Wang, W.; Jiang, H.; Besanceney, C.; Yan, A. C.; Levy, M.; Liu, Y.; Marlow, F. L.; Wu, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 16893.
- 43 Wu, P.; Malkoch, M.; Hunt, J. N.; Vestberg, R.; Kaltgrad, E.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Hawker, C. J. *Chem. Commun.*, **2005**, 5775.
- 44 Bouillon, C.; Meyer, A.; Vidal, S.; Jochum, A.; Chevolot, Y.; Cloarec, J-P.; Praly, J-P.; Vasseur, J-J.; Morvan, F. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4700.
- 45 Hu, X.; Yan, L.; Xiao, H.; Li, X.; Jing, X. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2013**, 3365.
- 46 Holzhauser, C.; Wagenknecht, H-A. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 7373.
- 47 Binder, w. H.; Sachsenhofer, R. *Macromol. Rapid Commun.*, **2007**, *28*, 15.
- 48 Brik, A.; Muldoon, J.; Lin, Y.-C.; Elder, J. H.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C.-H. *ChemBioChem*, **2003**, *4*, 1246.
- 49 Lee, L. V.; Mitchel, M. L.; Huang, S.-J.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9588.
- 50 Lewis, W. G.; Green, L. G.; Grynszpan, F.; Radic, Z.; Carlier, P. R.; Tayloy, P.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1053.
- 51 Kallander, L. S.; Lu, Q.; Chen, W.; Tomaszek, T.; Yang, G.; Tew, D.; Meek, T. D.; Hofmann, G. A.; Schulz-Pritchard, C. K.; Smith, W.; W. Janson, C. A.; Ryan, M. D.; Zhang, G.-F.; Johanson, K. O.; Kirkpatrick, R. B.; Ho, T. F.; Fisher, P. W.;

- Mattern, M. R.; Johnson, R. K.; Hansbury, M. J.; Winkler, J. D.; Ward, K. W.; Veber, D. F.; Thompson, S. K. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 5644.
- 52 Fray, M.; J. Bull, D. J.; Carr, C. L.; Gautier, E. C. L.; Mowbray, C. E.; Stobie, A. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 1951.
- 53 Pagliai, F.; Pirali, T.; Grosso, E. D.; Brisco, R. D.; Tron, G. C.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 467.
- 54 a. Pore, V. S.; Aher, N. G.; Kumar, M.; Shukla, P. K. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11178; b. Aher, N. G.; Pore, V. S.; Mishra, N. N.; Kumar, A.; Shukla, P. K.; Sharma, A.; Bhat, M. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 759.
- 55 Lee, C.-H.; Lin, T.-S.; Mou, C.-Y. *Nano Today*, **2009**, *4*, 165.
- 56 Schlossbauer, A.; Schaffert, D.; Kecht, J.; Wagner, E.; Bein, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 12558.
- 57 Gallant, N. D.; Lavery, K. A.; Amis, E. J.; Becker, M. L. *Adv. Mater.*, **2007**, *19*, 965.
- 58 Martwiset, S.; Yavuzcetin, O.; Thorn, M.; Versek, C. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2009**, *47*, 188.
- 59 Russowsky, D.; Benvenuti, E. V.; Roxo, G. S.; Grasel, F. *Lett. Org. Chem.*, **2007**, *4*, 39.
- 60 Da Silva, M. G. F. Navarro, J. M. F. *J. of Non-Crystalline Solids*, **1988**, *100*, 447.
- 61 De Salles H. D. *Preparação, Estudo e Aplicação do Compósito Cu/SiO₂ como Catalisador na Síntese Multicomponente de Imidazo[1,2-a]piridinas*. [Dissertação]. Porto Alegre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós Graduação em Química. Departamento de Química Orgânica. **2013**.
- 62 Hall D. G. *Boronic Acids*. WILEY-VCH, Weinheim, 2004.
- 63 Wang, Y.; Liu, J.; Xia, C. *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 1534.
- 64 Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2853.

8 ANEXOS

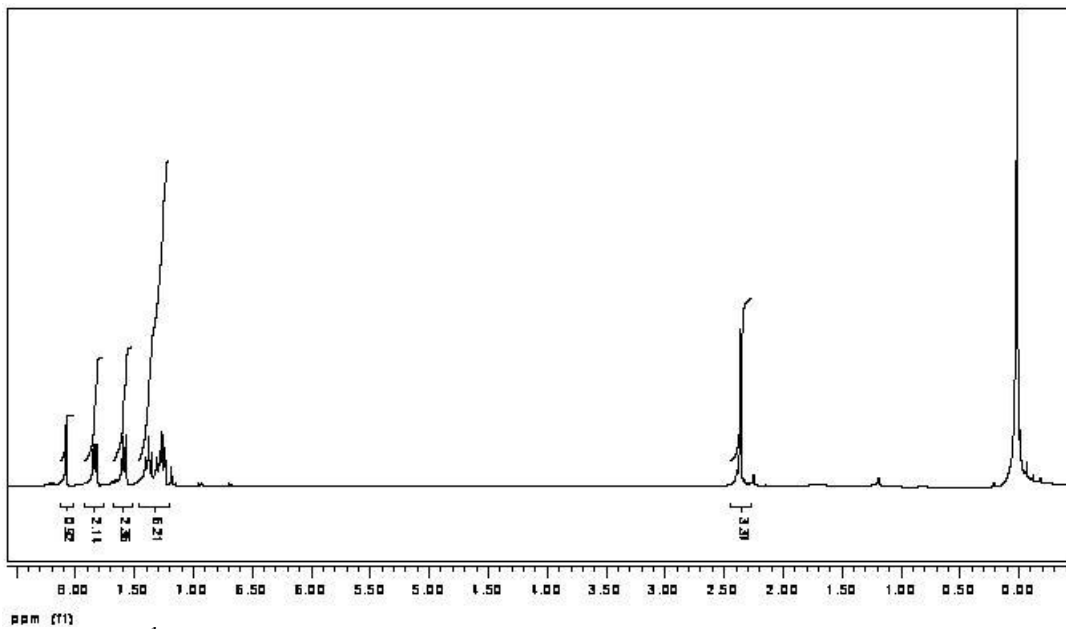
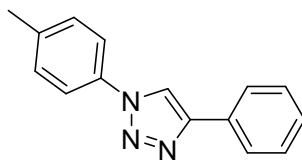


Figura 1a: ¹H RMN do composto **60** em CDCl₃, 300MHz.

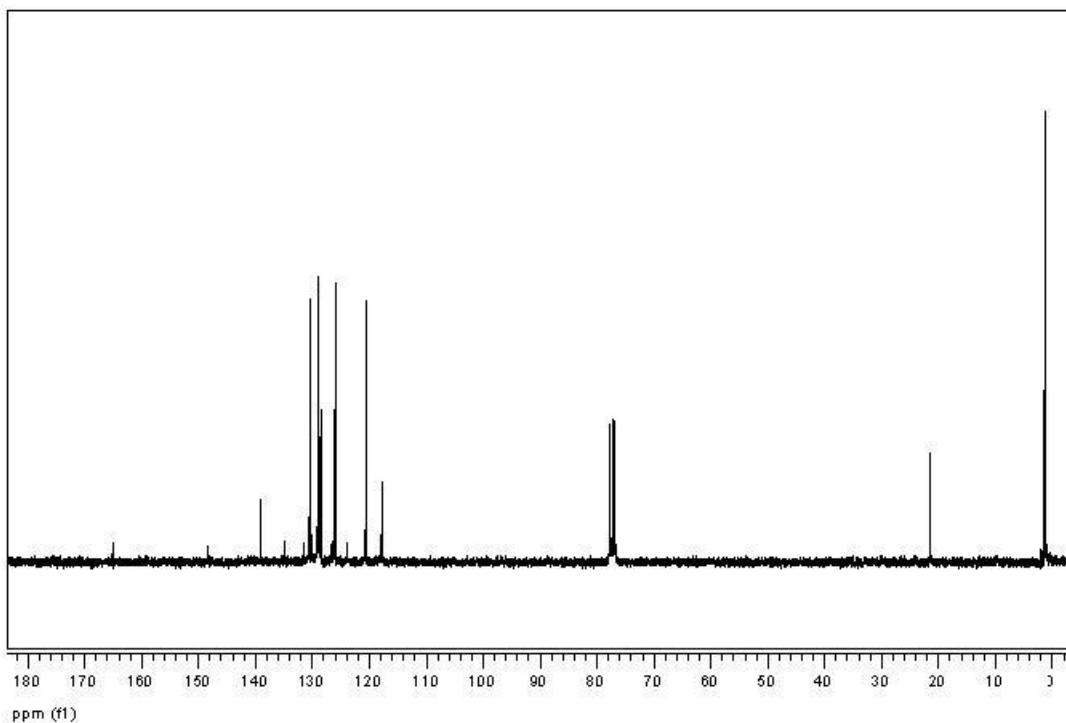


Figura 2a: ¹³C RMN do composto **60** em CDCl₃, 75MHz.

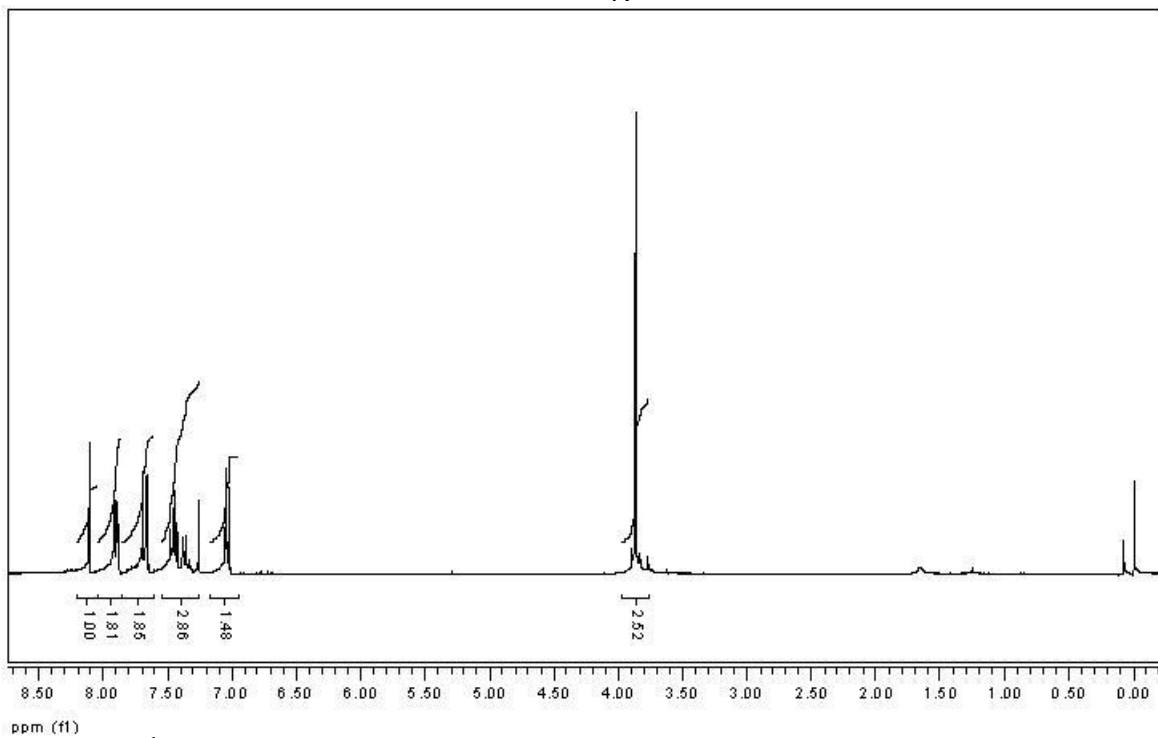
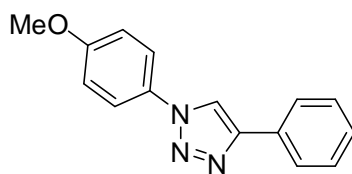


Figura 5a: ¹H RMN do composto **61** em CDCl₃, 300MHz.

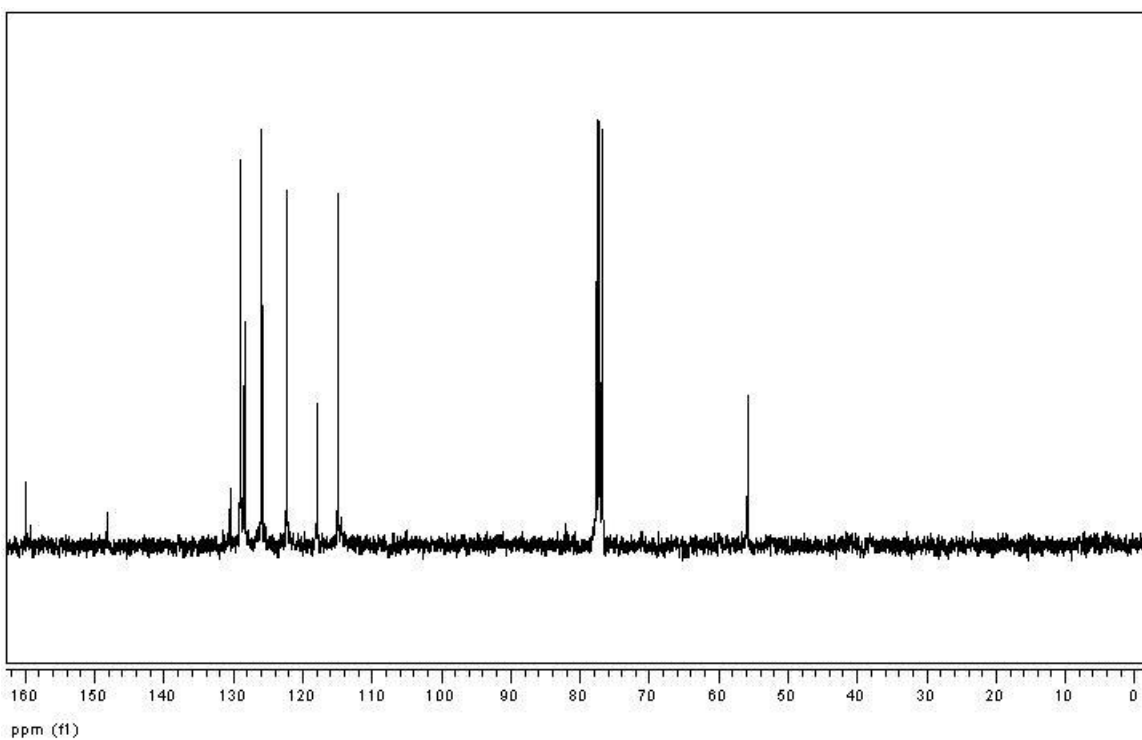


Figura 6a: ¹³C RMN do composto **61** em CDCl₃, 75MHz.

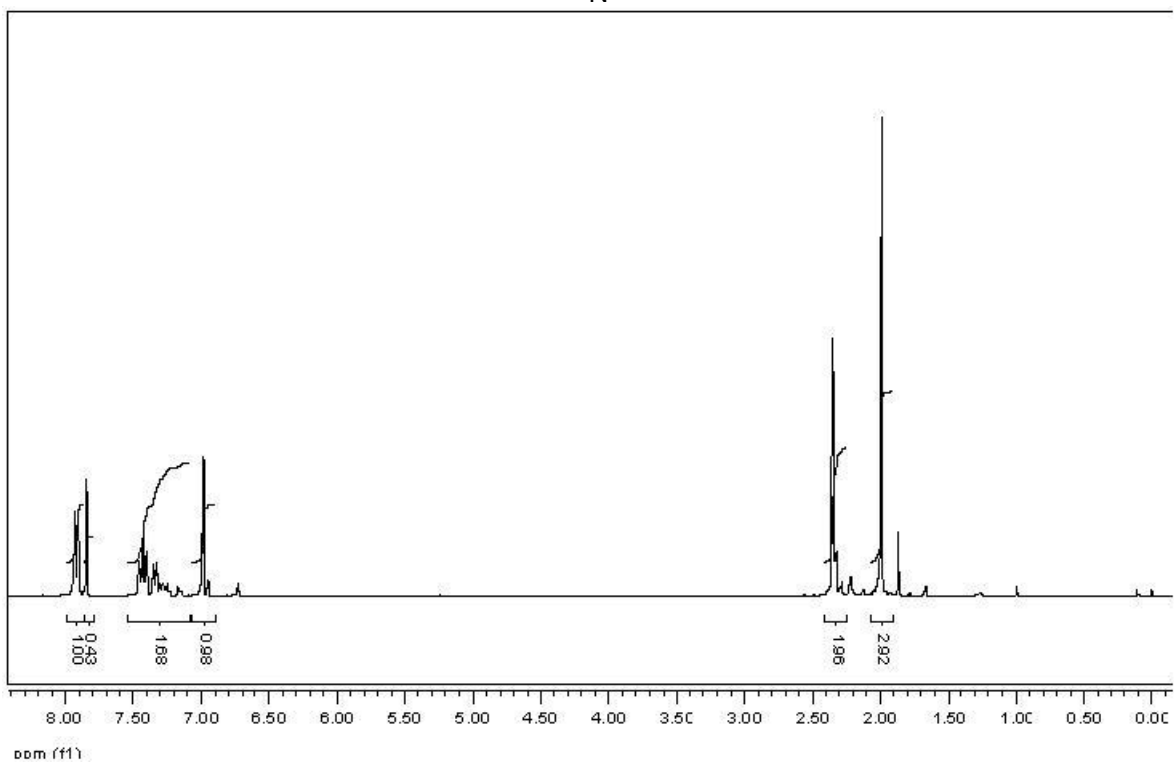
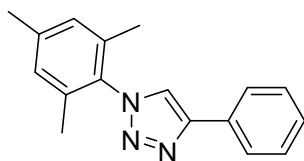


Figura 7a: ^1H RMN do composto **102** em CDCl_3 , 300MHz.

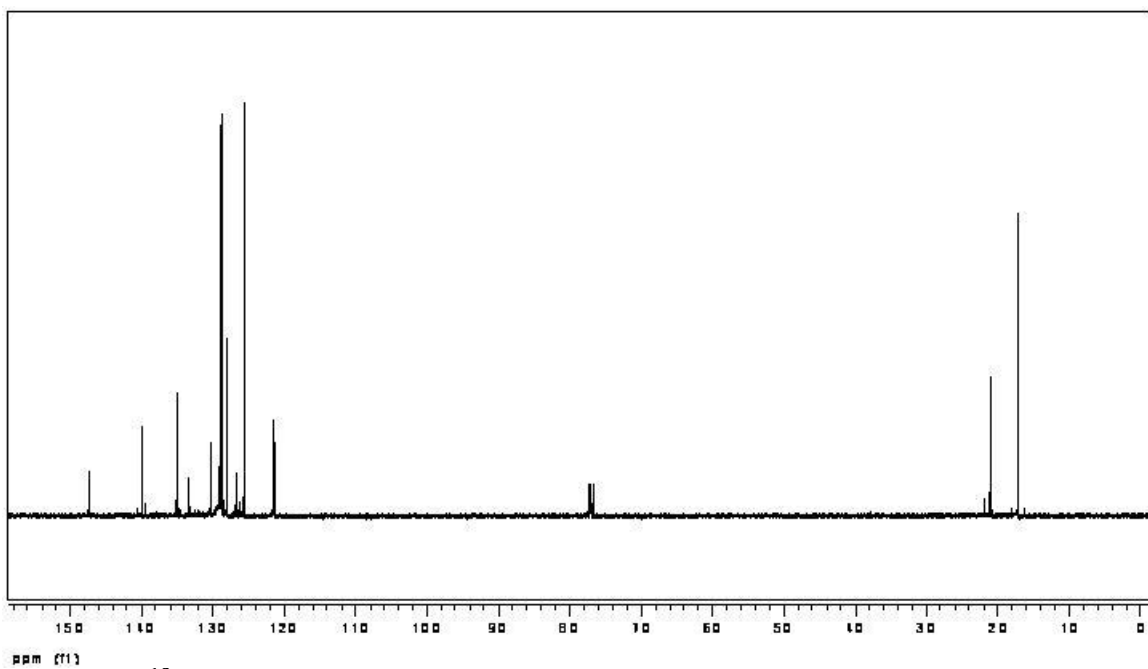


Figura 8a: ^{13}C RMN do composto **102** em CDCl_3 , 75MHz.

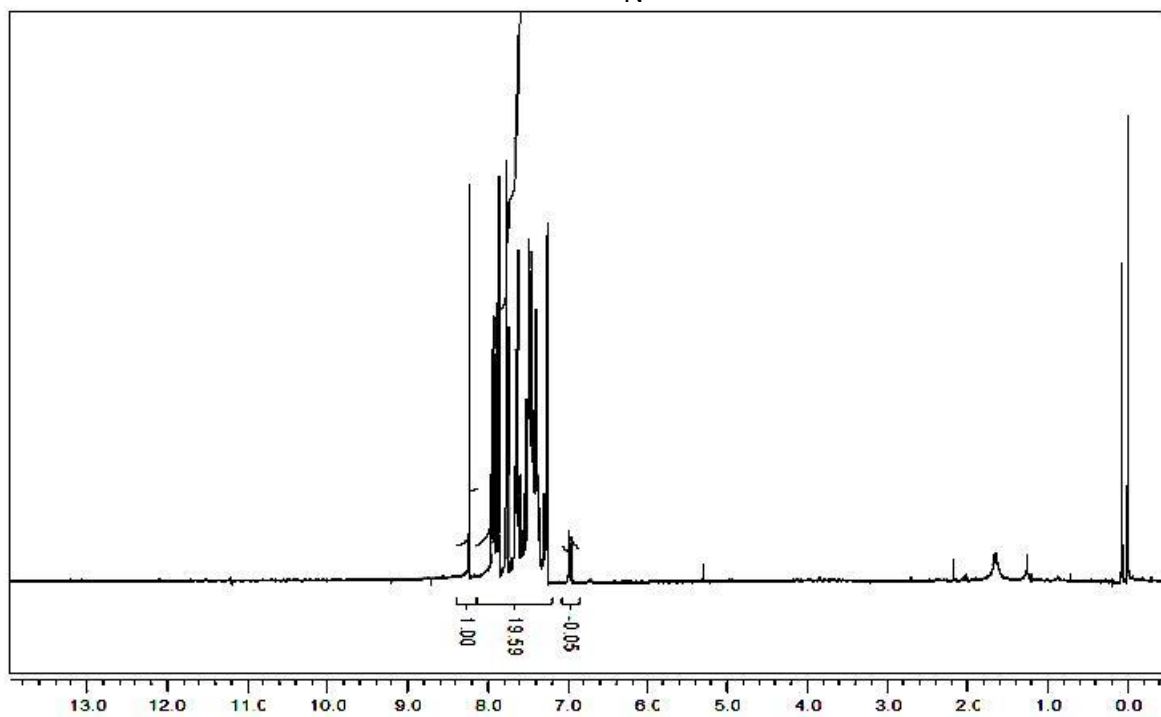
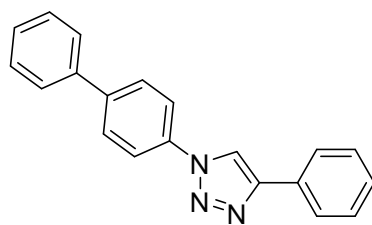


Figura 9a: ^1H RMN do composto **103** em CDCl_3 , 300MHz.

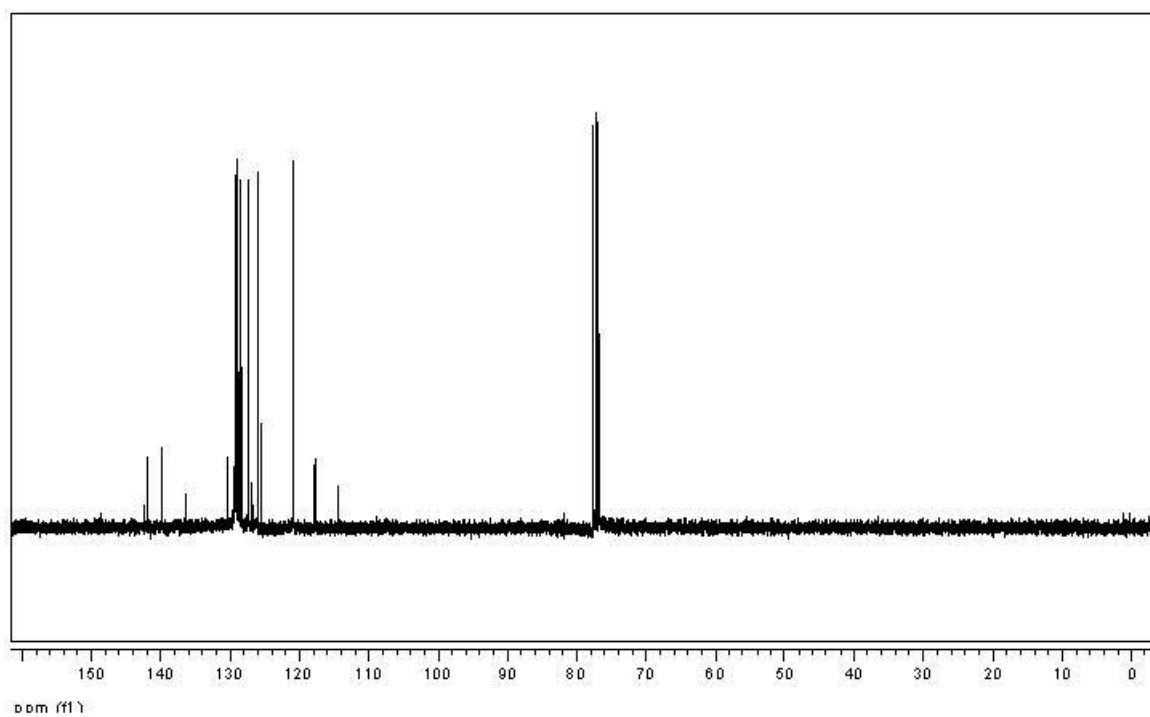


Figura 10a: ^{13}C RMN do composto **103** em CDCl_3 , 75MHz.

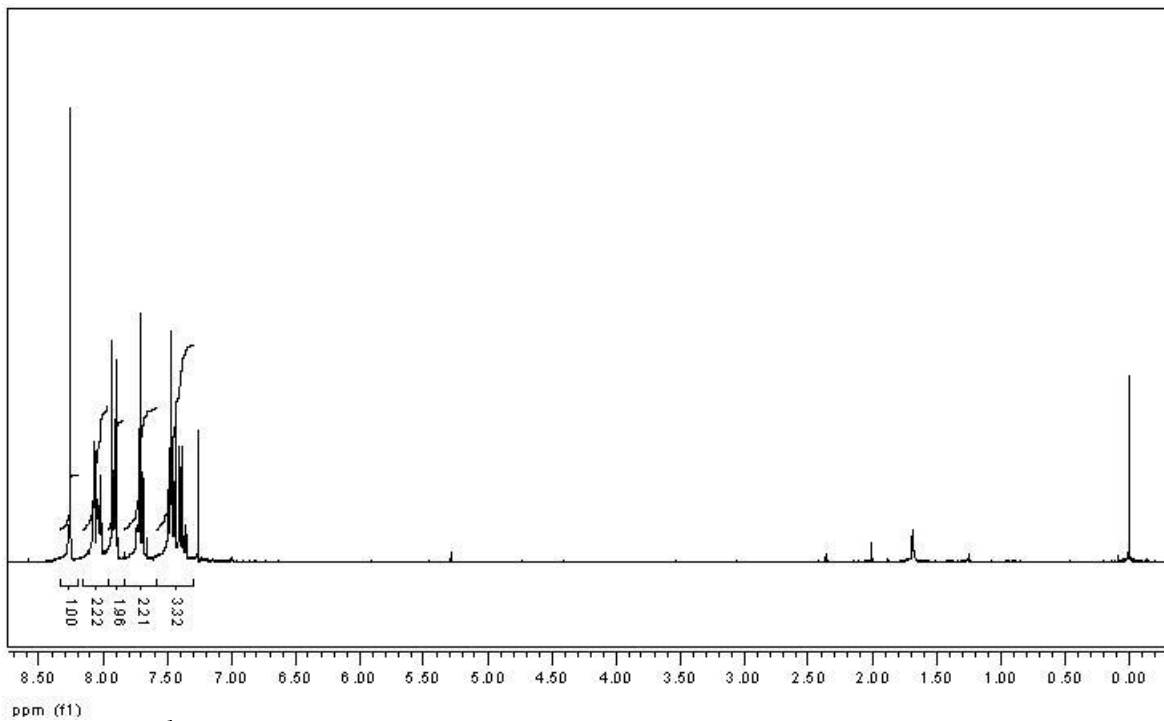
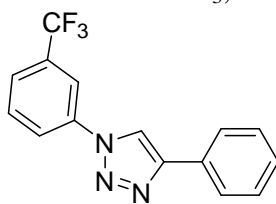


Figura 11a: ^1H RMN do composto **104** em CDCl_3 , 300MHz.

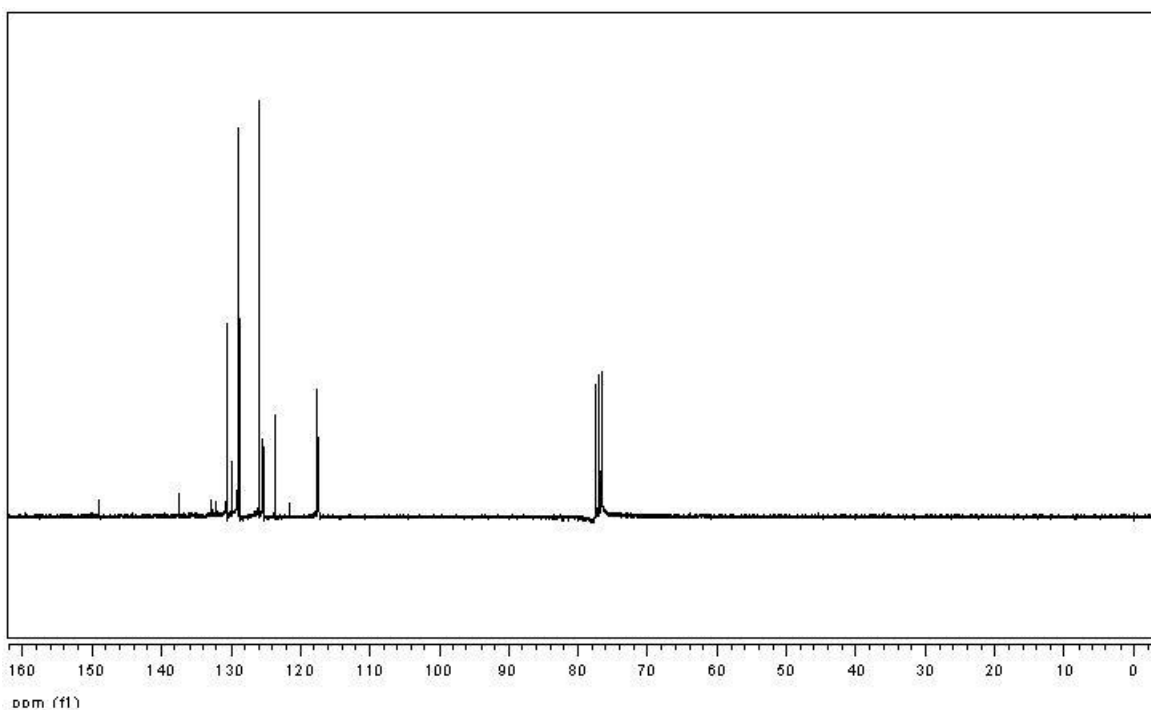


Figura 12a: ^{13}C RMN do composto **104** em CDCl_3 , 75MHz.

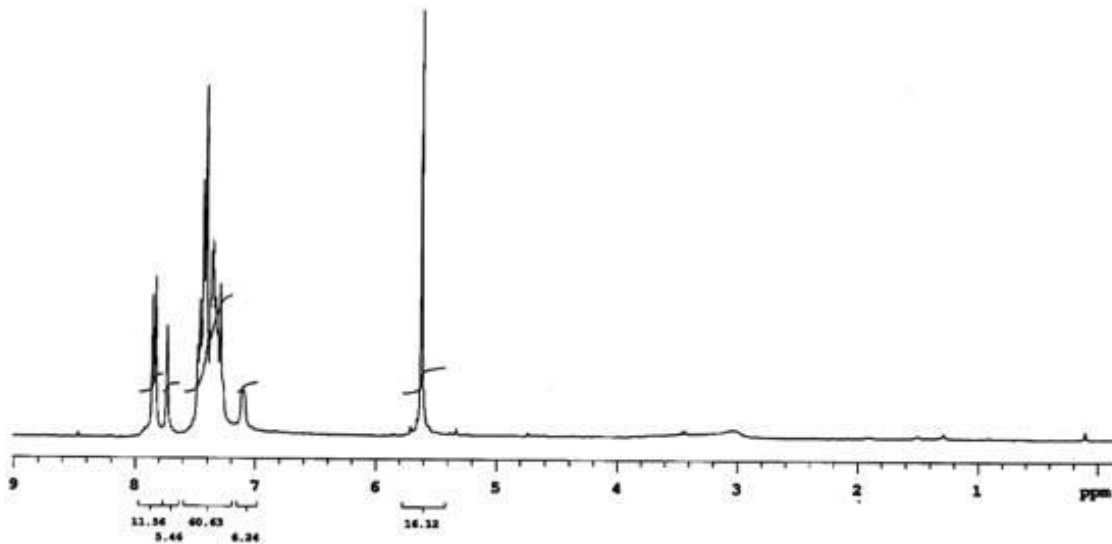
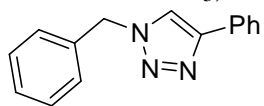


Figura 13a: ^1H RMN do composto **23** em CDCl_3 , 300MHz.

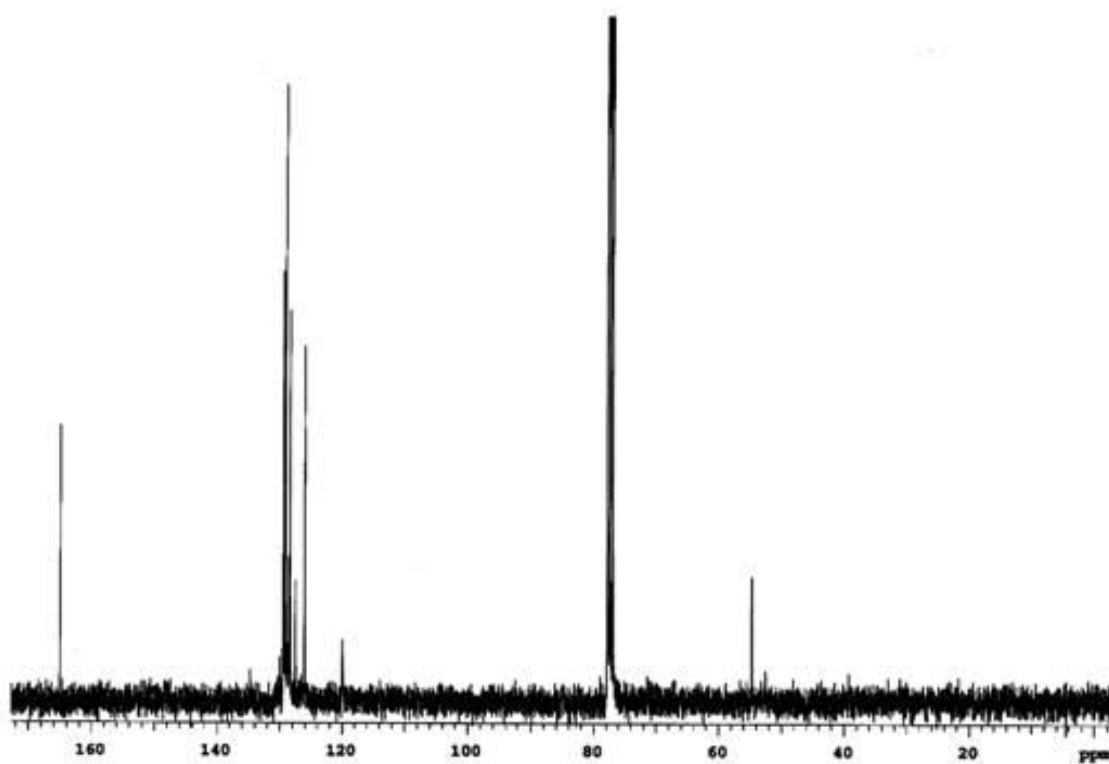


Figura 14a: ^{13}C RMN do composto **23** em CDCl_3 , 75MHz.

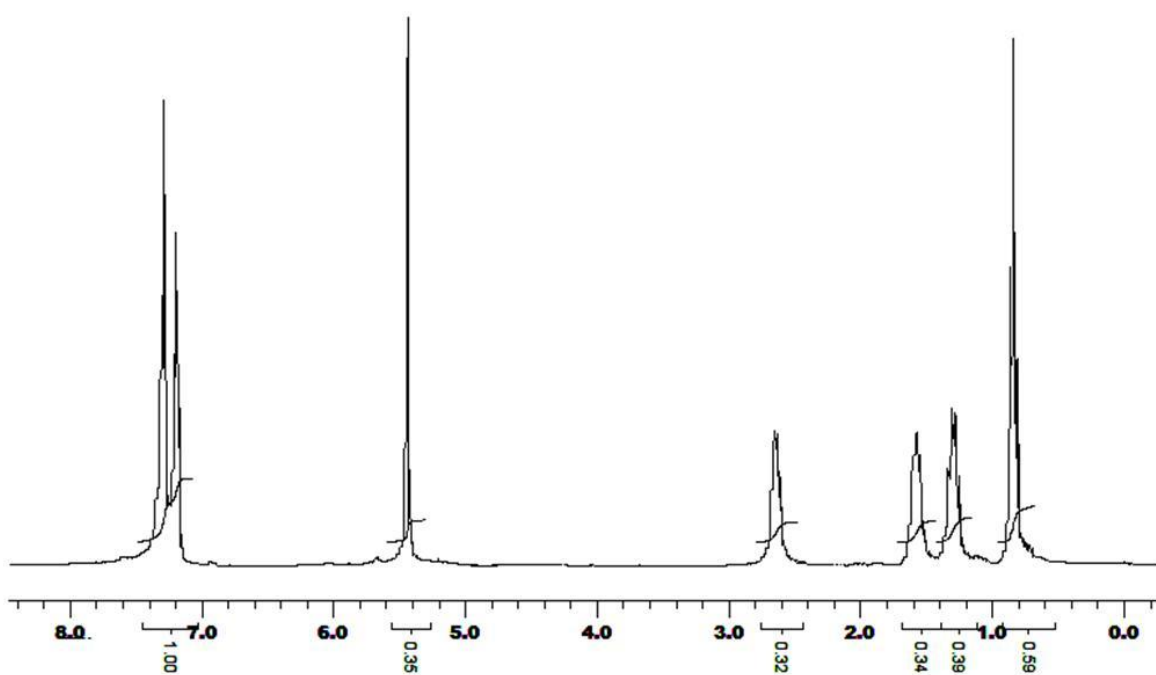
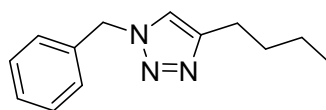


Figura 15a: ^1H RMN do composto **88** em CDCl_3 , 300MHz.

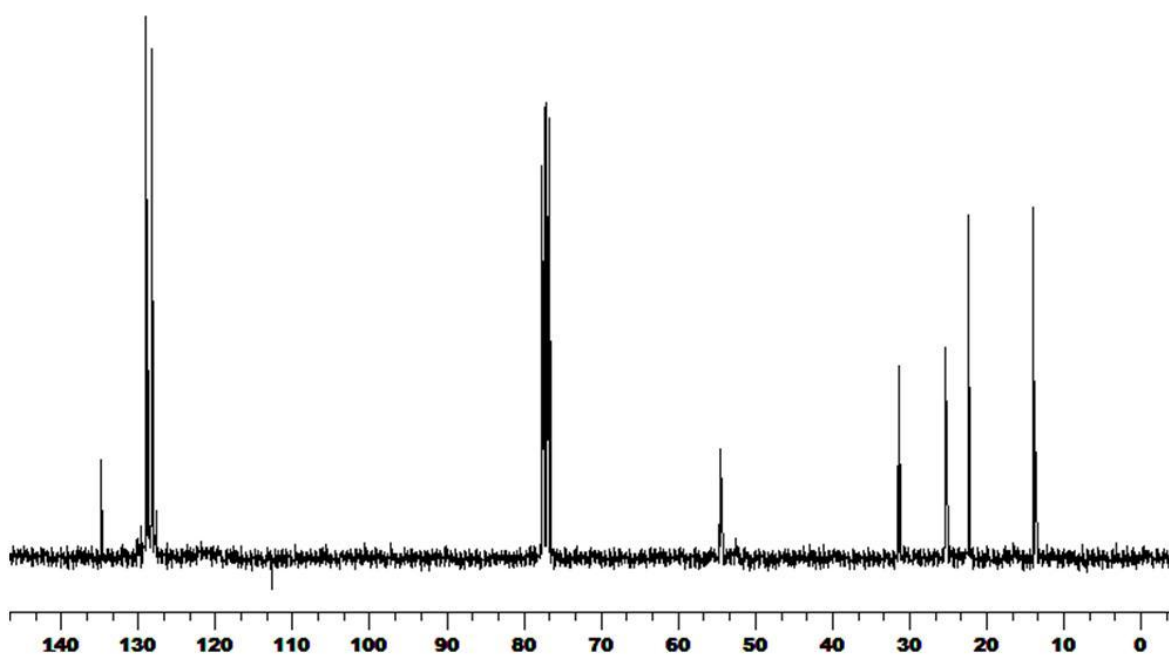


Figura 16a: ^{13}C RMN do composto **88** em CDCl_3 , 75MHz.

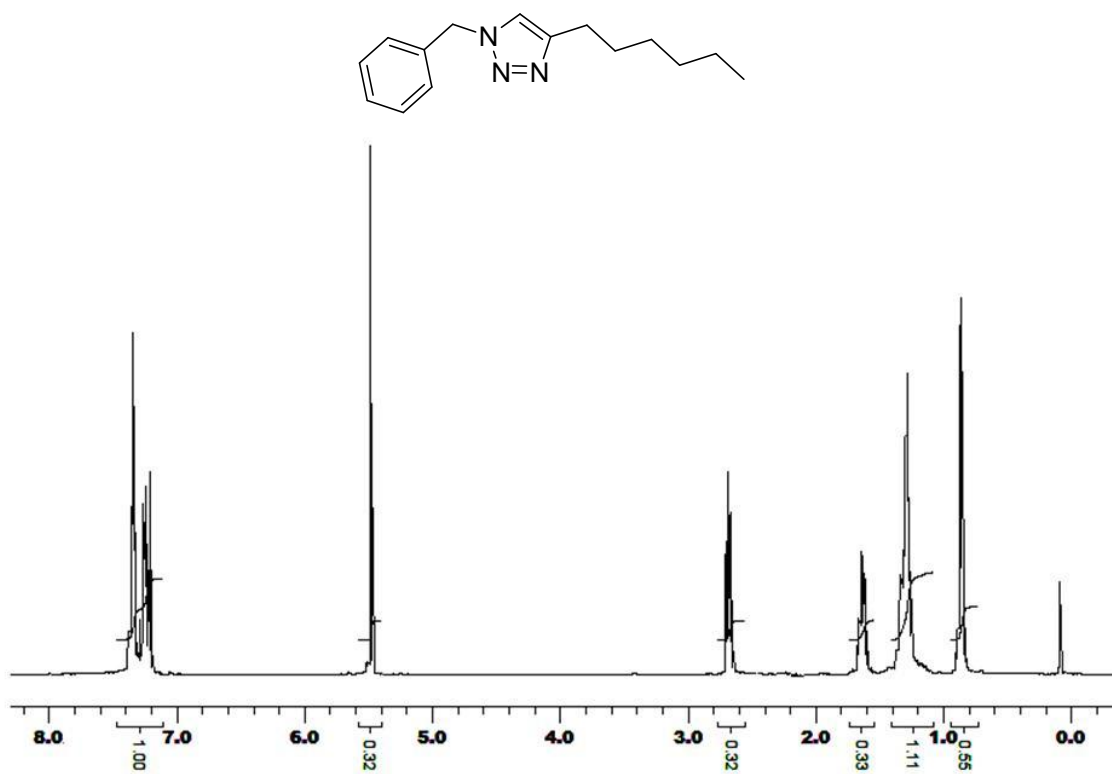


Figura 17a: ¹H RMN do composto **90** em CDCl₃, 300MHz.

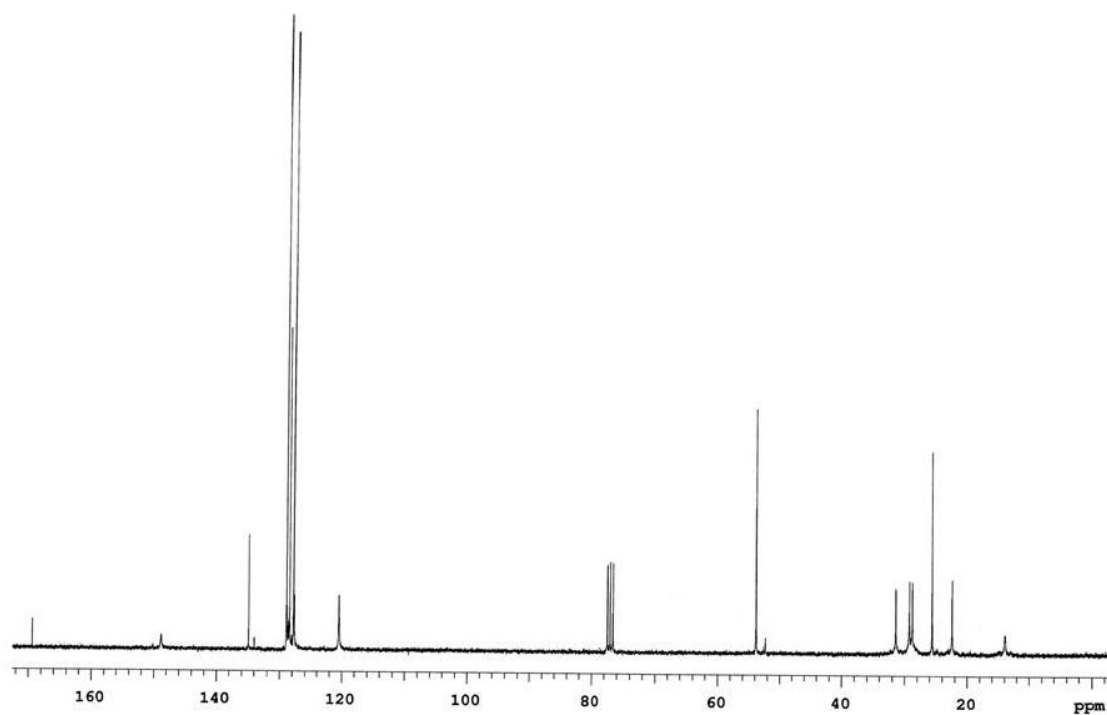


Figura 18a: ¹³C RMN do composto **90** em CDCl₃, 75MHz.

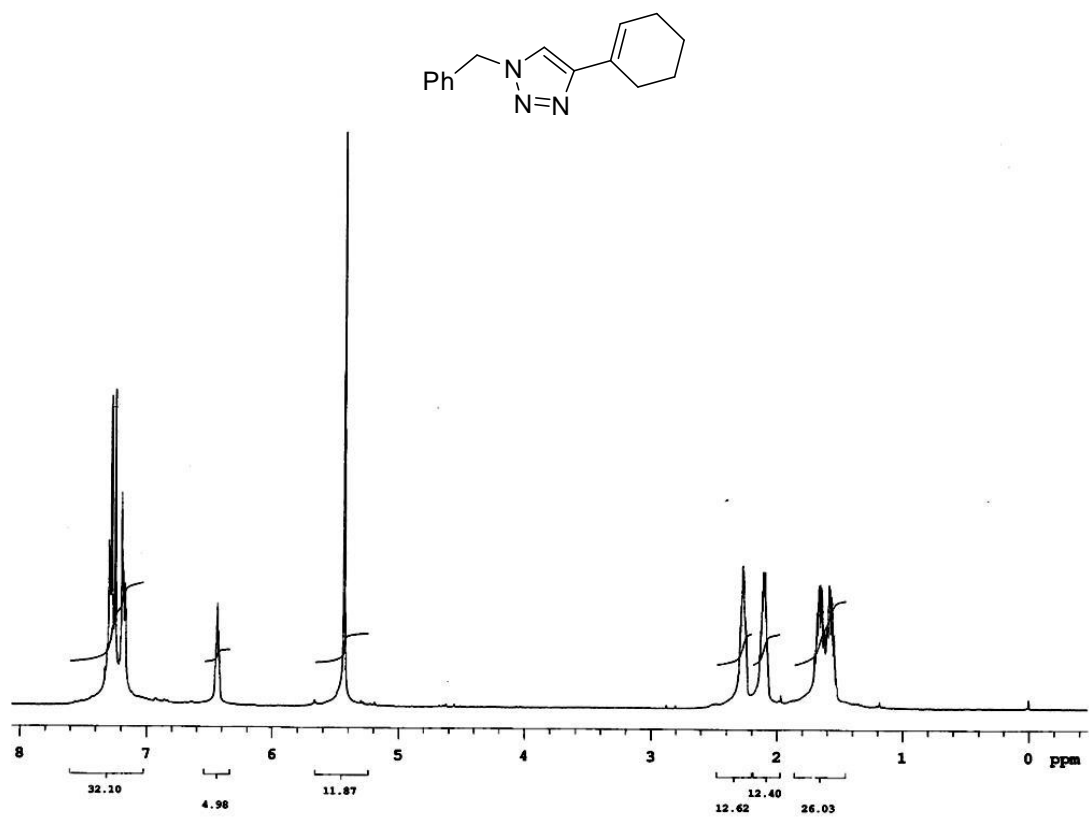


Figura 19a: ^1H RMN do composto **89** em CDCl_3 , 300MHz.

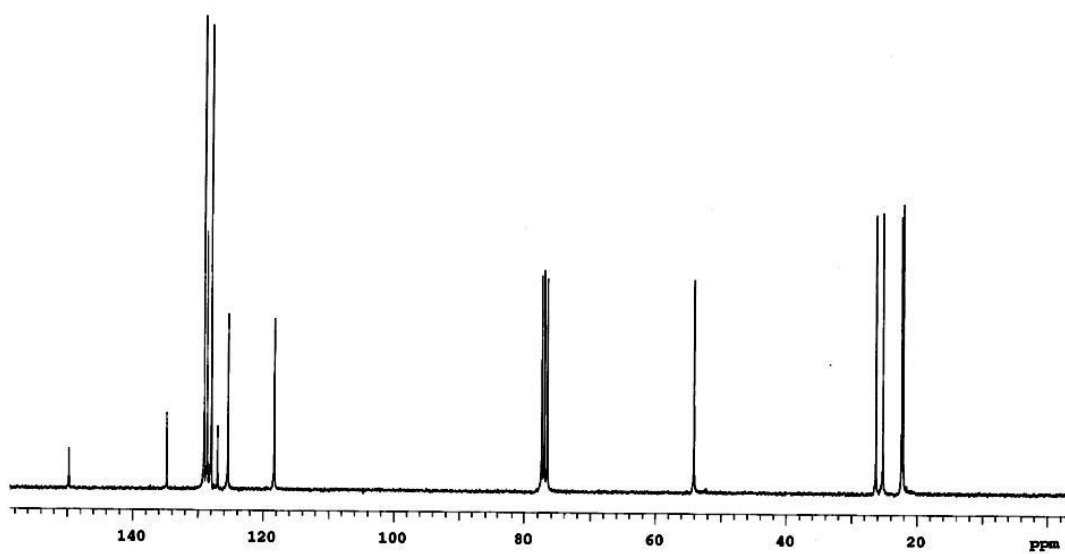


Figura 20a: ^{13}C RMN do composto **89** em CDCl_3 , 75MHz.

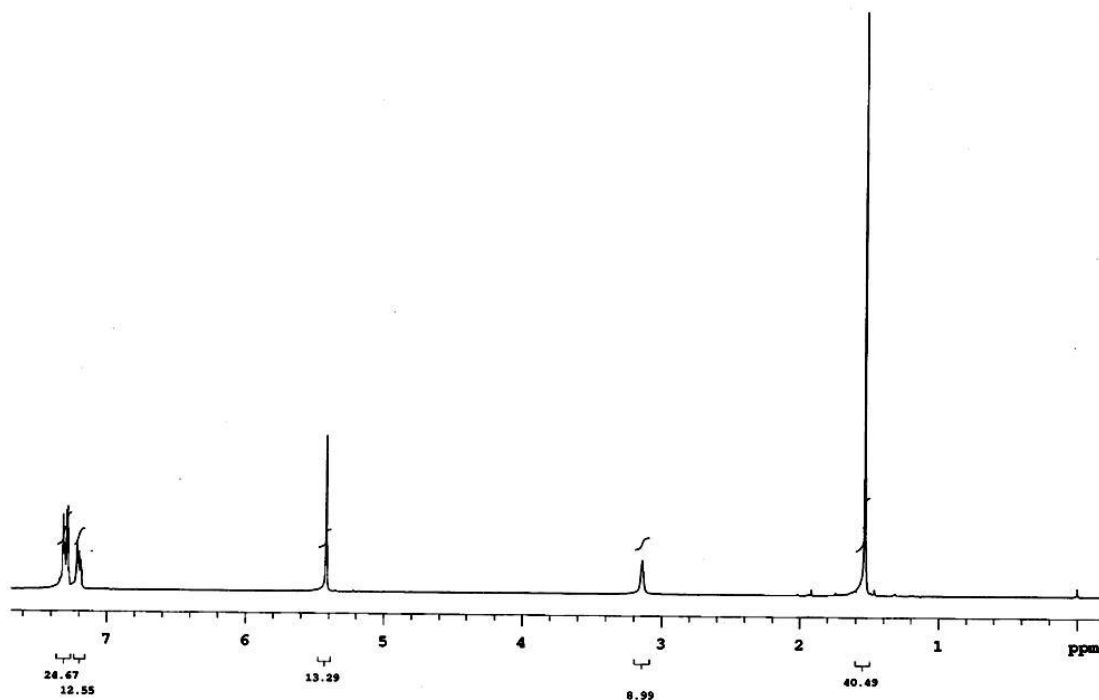
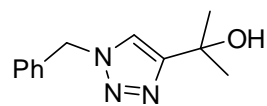


Figura 21a: ^1H RMN do composto **53** em CDCl_3 , 300MHz.

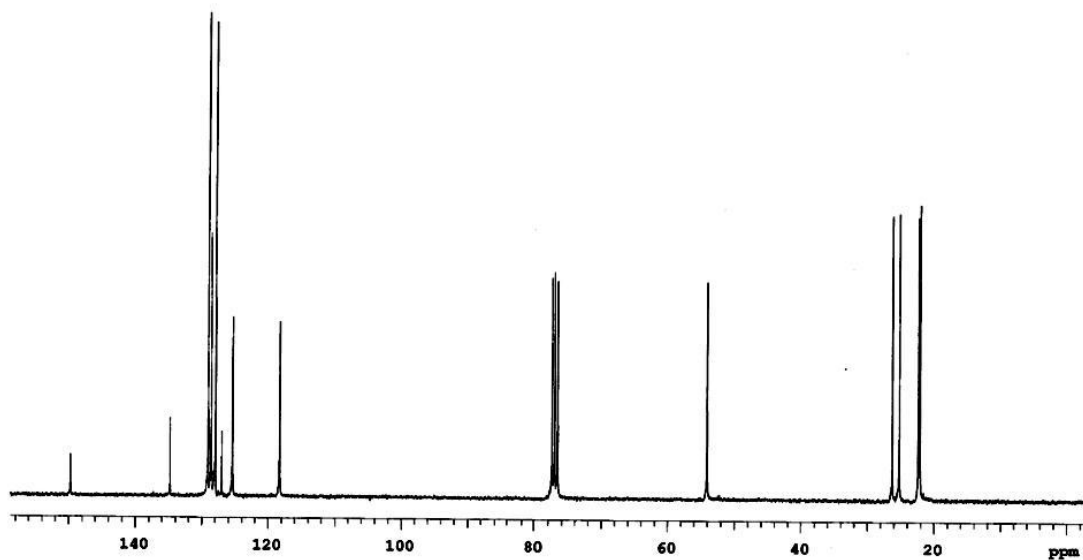


Figura 22a: ^{13}C RMN do composto **53** em CDCl_3 , 75MHz.

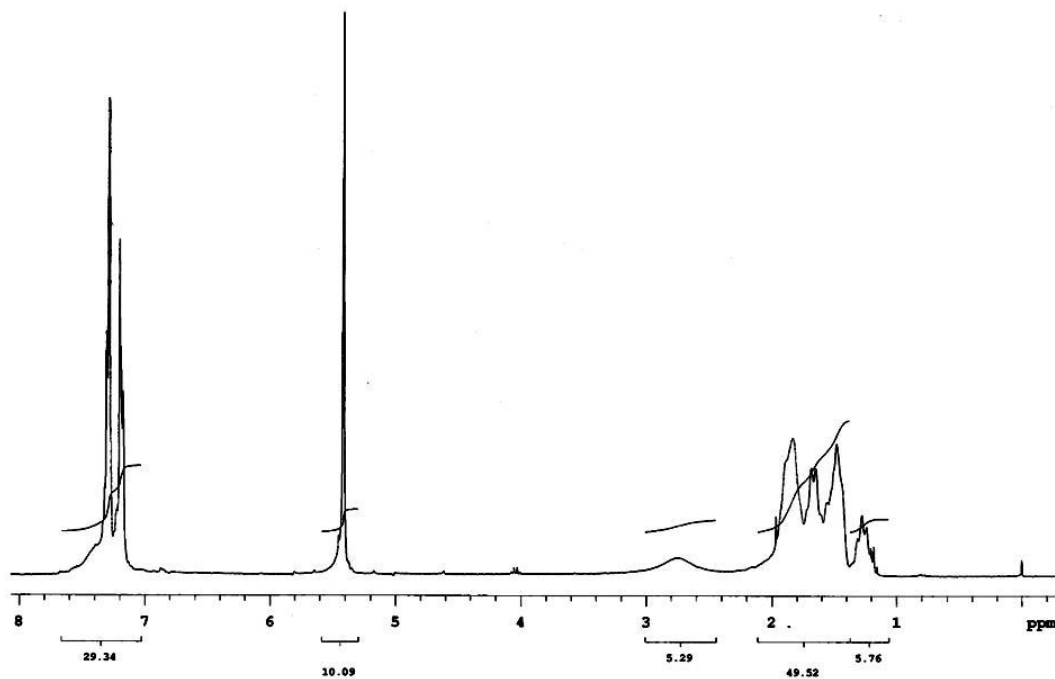
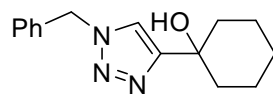


Figura 23a: ^1H RMN do composto **68** em CDCl_3 , 300MHz.

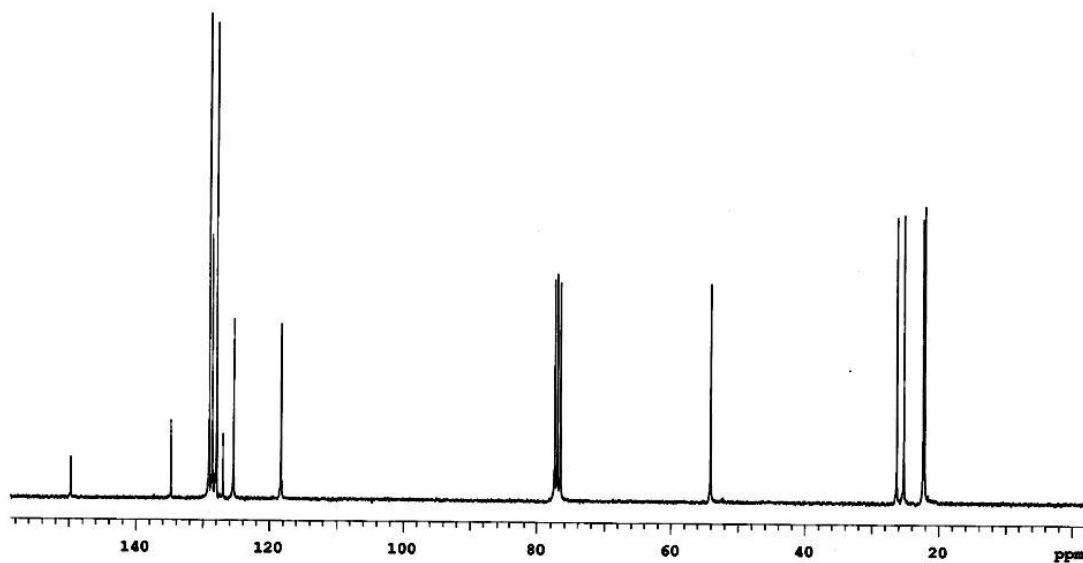


Figura 24a: ^{13}C RMN do composto **68** em CDCl_3 , 75MHz.

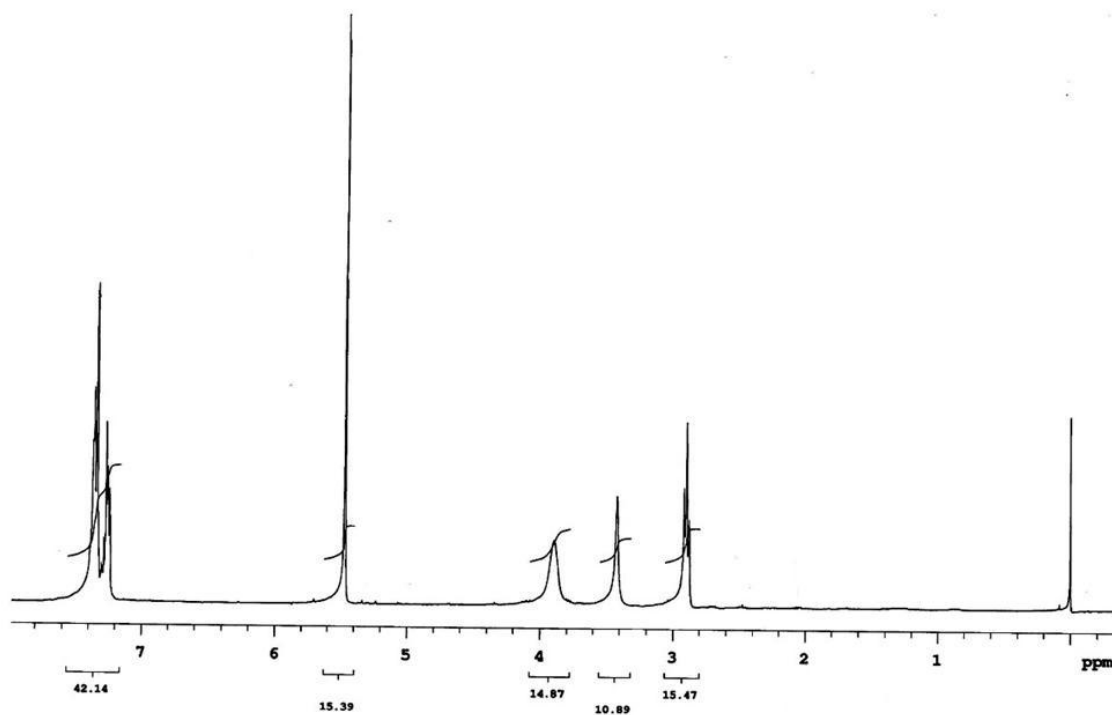
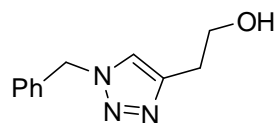


Figura 25a: ^1H RMN do composto **66** em CDCl_3 , 300MHz.

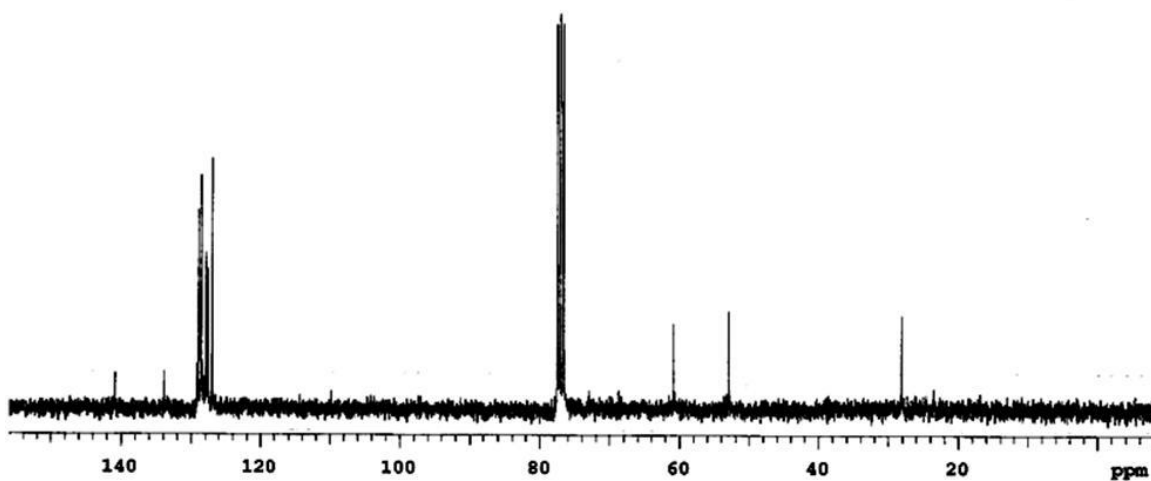


Figura 26a: ^{13}C RMN do composto **66** em CDCl_3 , 75MHz.

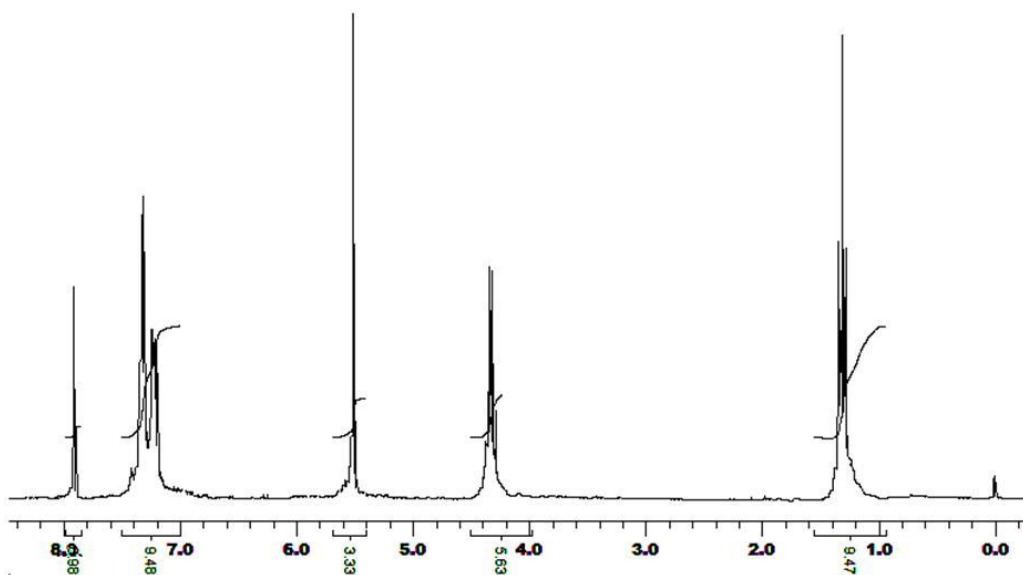
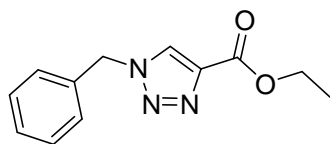


Figura 27a: ^1H RMN do composto **56** em CDCl_3 , 300MHz.

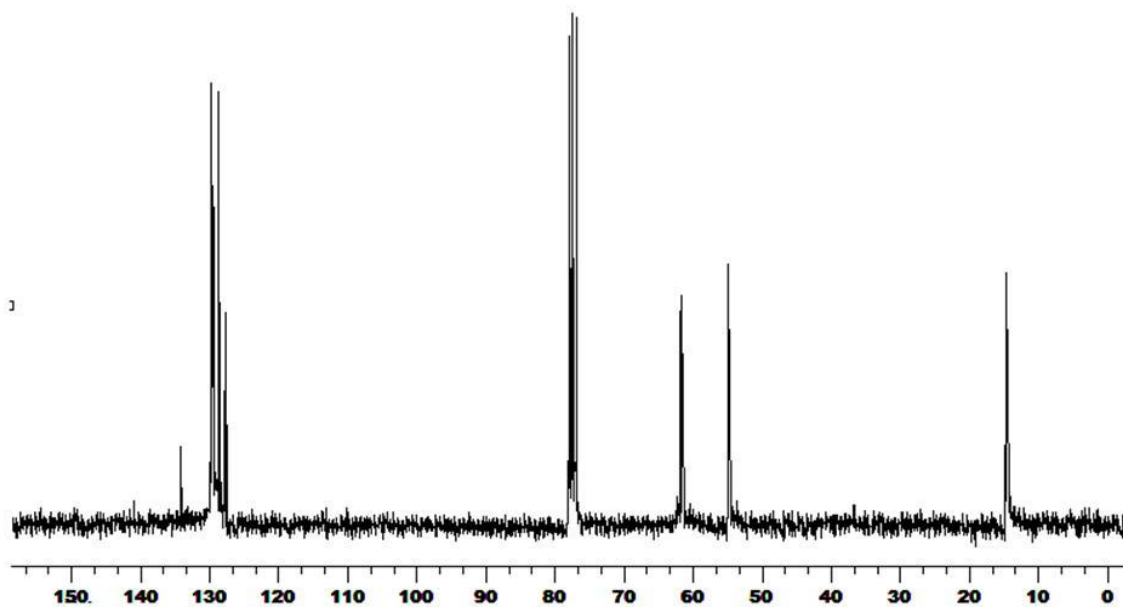


Figura 28a: ^{13}C RMN do composto **56** em CDCl_3 , 75MHz.

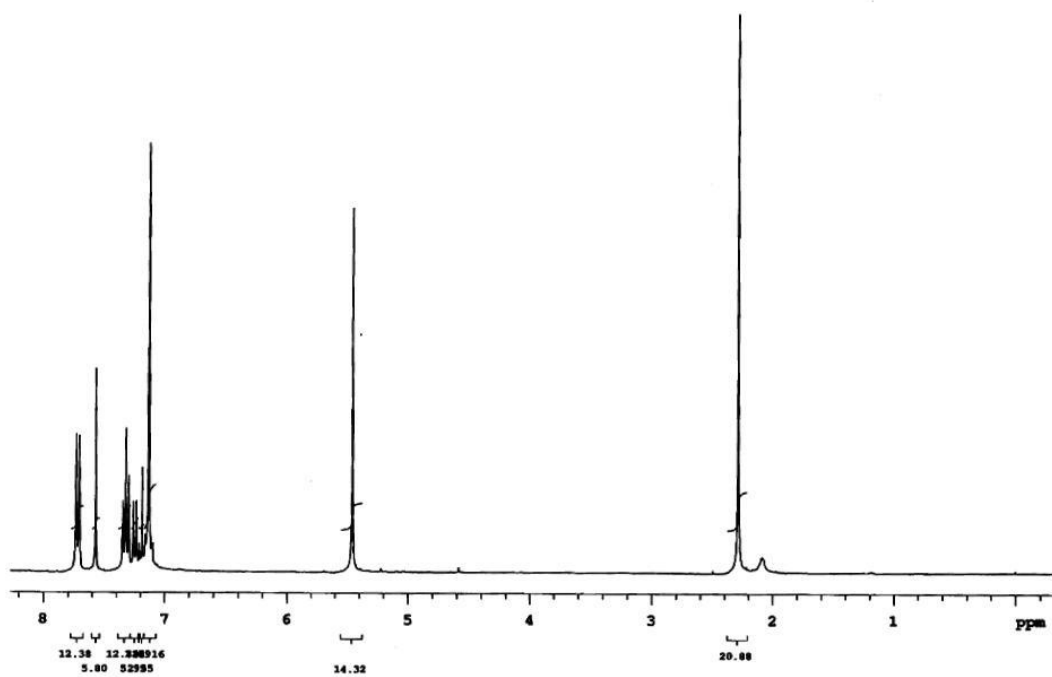
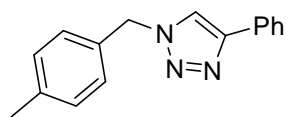


Figura 29a: ^1H RMN do composto **96** em CDCl_3 , 300MHz.

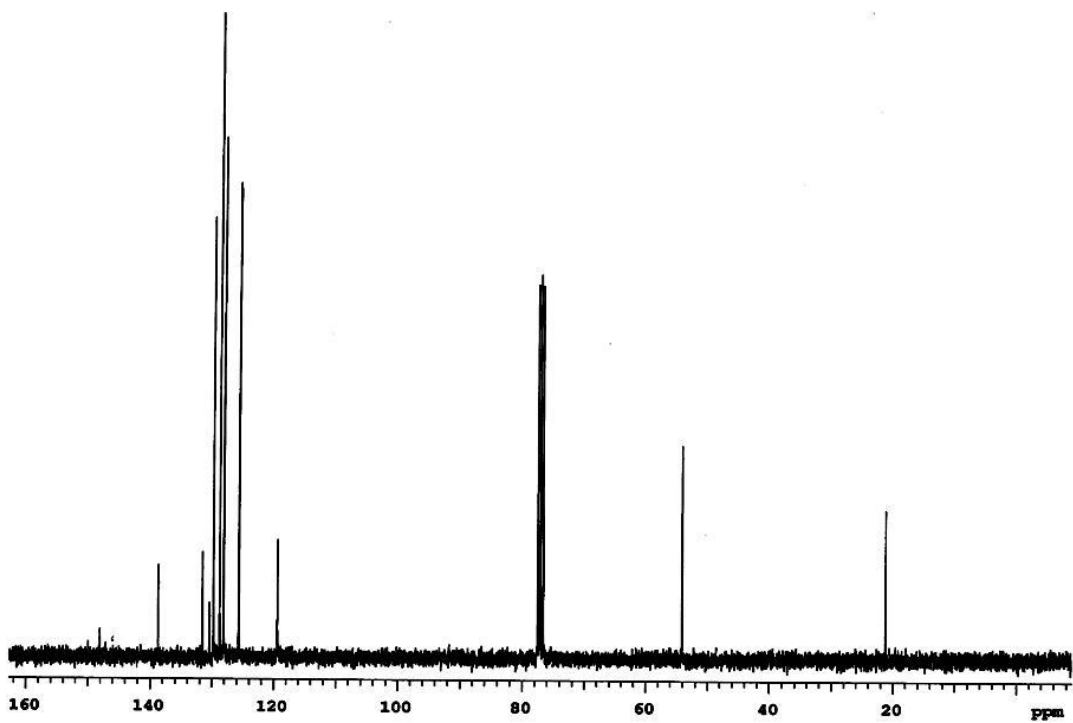


Figura 30a: ^{13}C RMN do composto **96** em CDCl_3 , 75MHz.

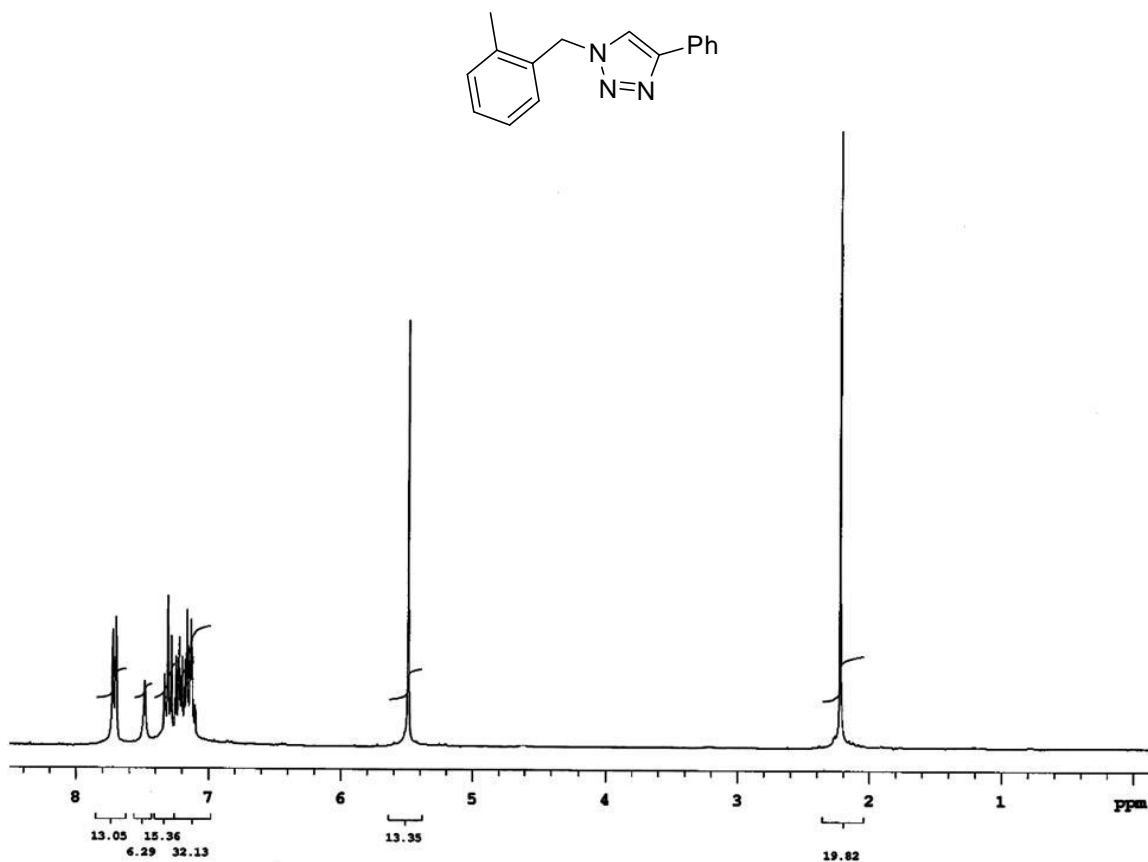


Figura 31a: ^1H RMN do composto **97** em CDCl_3 , 300MHz.

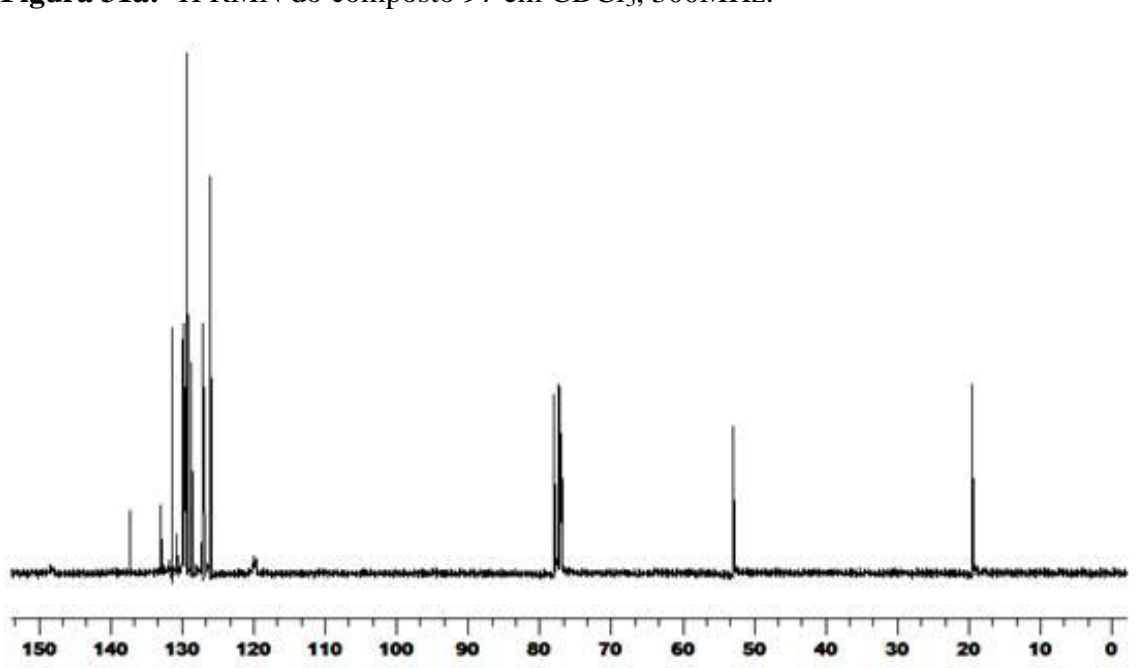


Figura 32a: ^{13}C RMN do composto **97** em CDCl_3 , 75MHz.

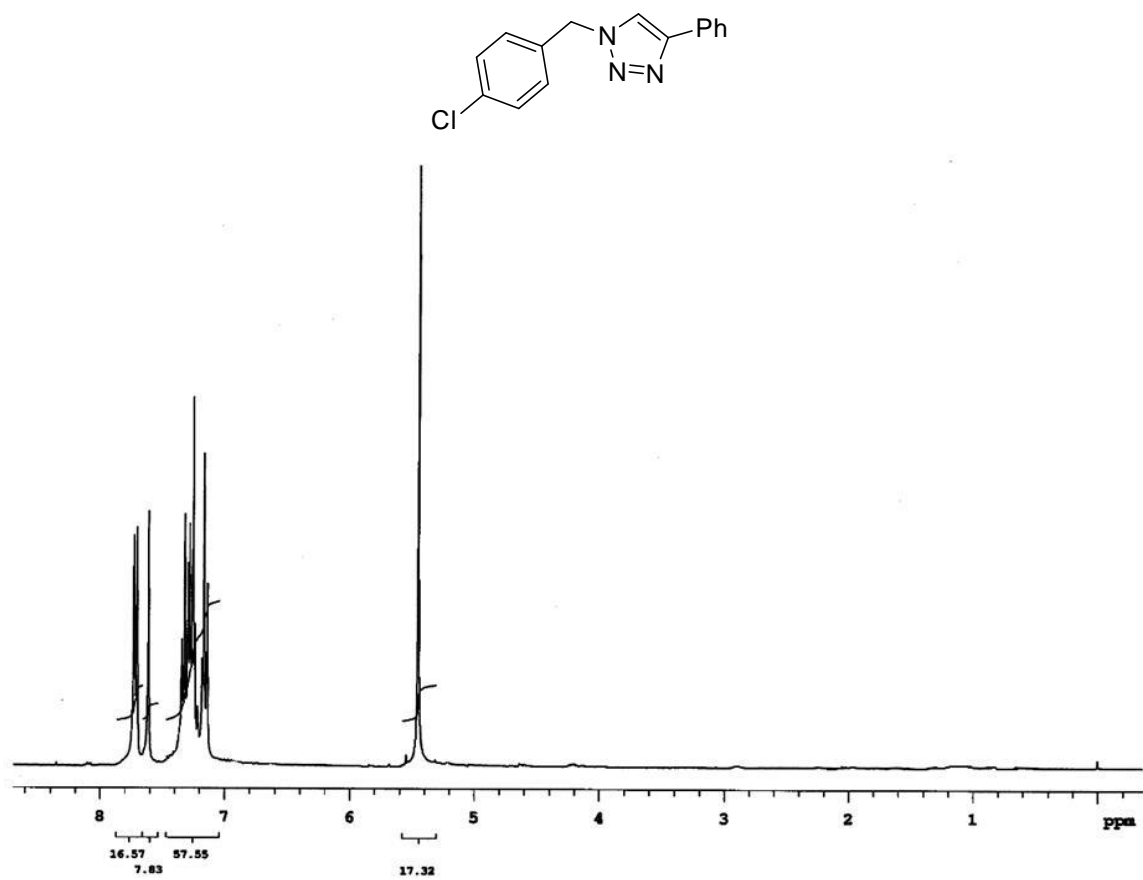


Figura 33a: ^1H RMN do composto **93** em CDCl_3 , 300MHz.

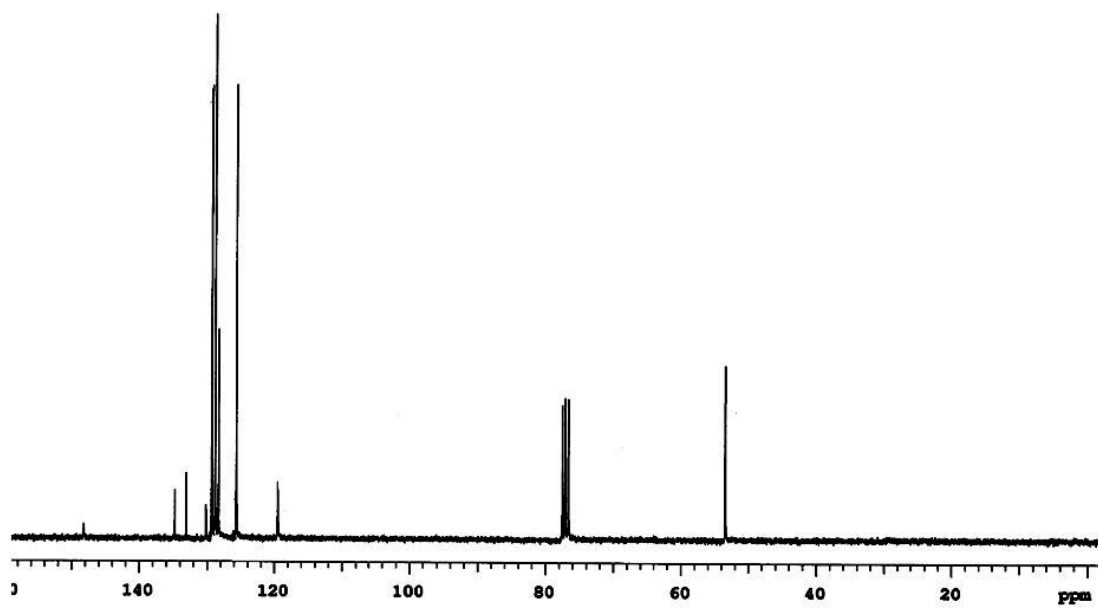


Figura 34a: ^{13}C RMN do composto **93** em CDCl_3 , 75MHz.

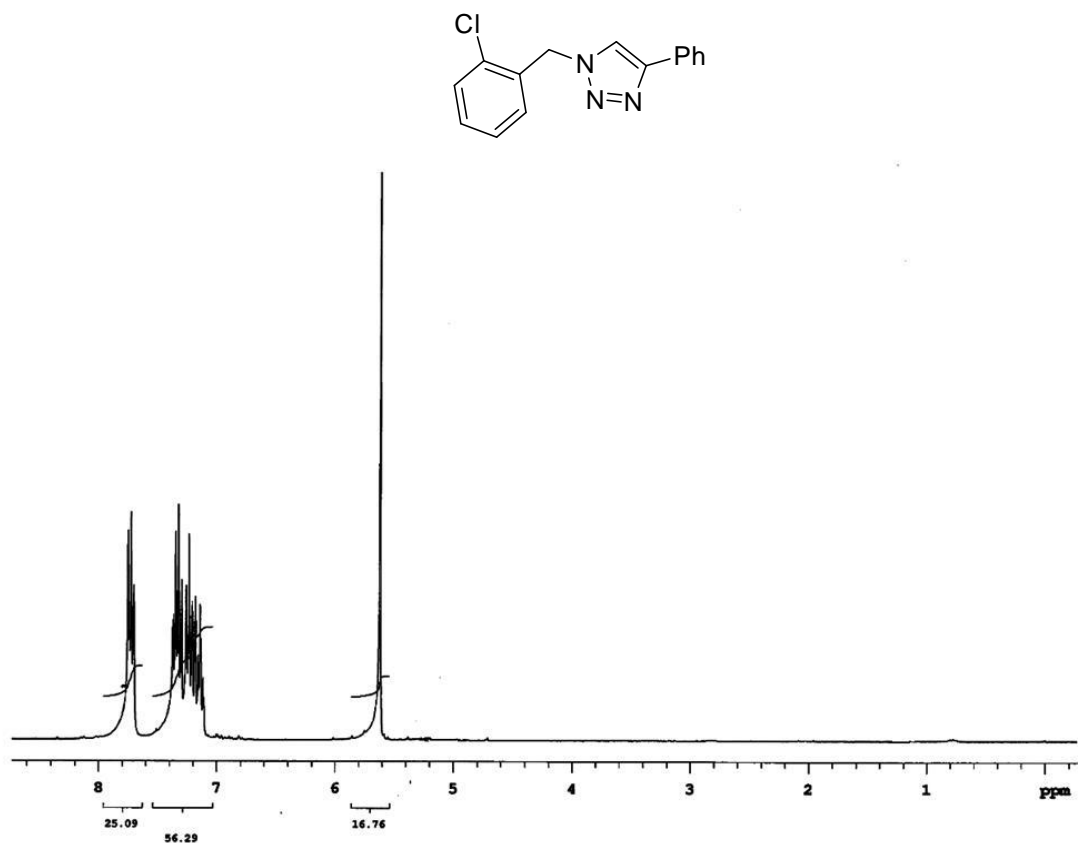


Figura 35a: ^1H RMN do composto **94** em CDCl_3 , 300MHz.

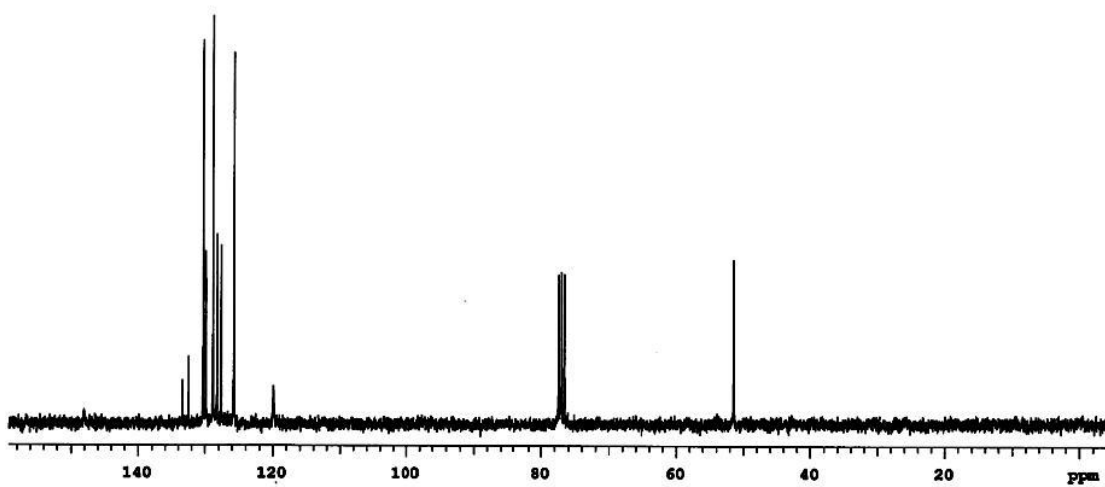


Figura 36a: ^{13}C RMN do composto **94** em CDCl_3 , 75MHz.

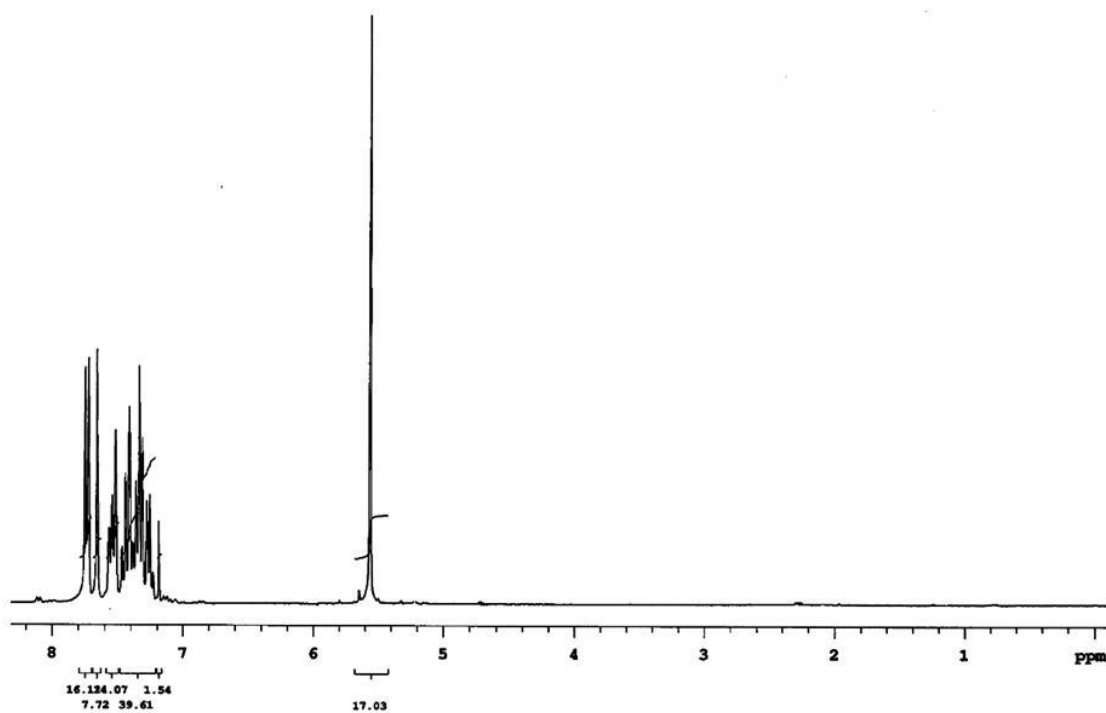
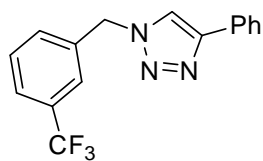


Figura 37a: ^1H RMN do composto **95** em CDCl_3 , 300MHz.

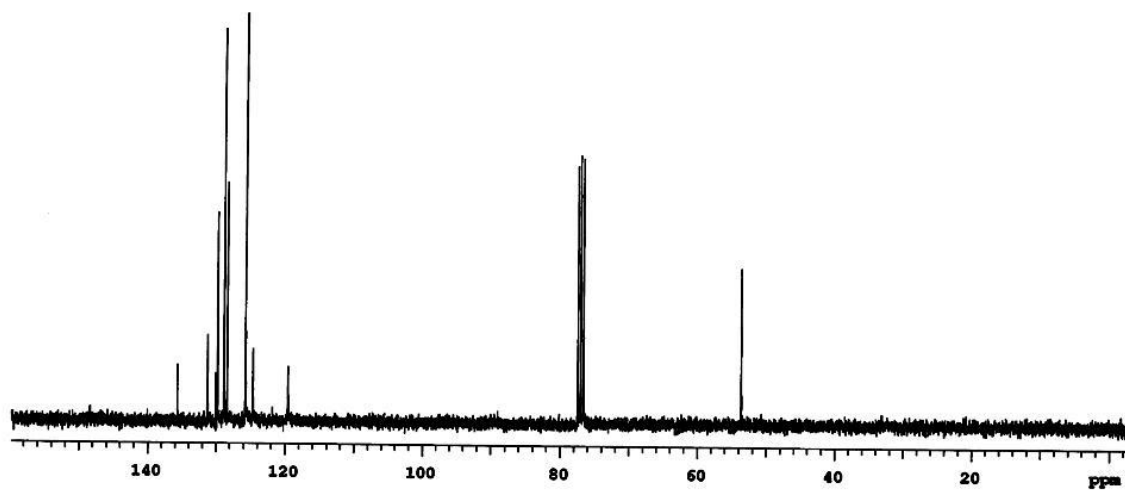


Figura 38a: ^{13}C RMN do composto **95** em CDCl_3 , 75MHz.