

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**TRIPLA CATÁLISE POR COBRE
NA SÍNTESE *ONE-POT* DE TRIAZÓIS VINÍLICOS:
HIDROBORAÇÃO DE ALCINOS, AZIDAÇÃO E CICLOADIÇÃO**

EDUARDO ANTÔNIO CECHINATTO

Porto Alegre, agosto de 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**TRIPLA CATÁLISE POR COBRE
NA SÍNTESE *ONE-POT* DE TRIAZÓIS VINÍLICOS:
HIDROBORAÇÃO DE ALCINOS, AZIDAÇÃO E CICLOADIÇÃO**

EDUARDO ANTÔNIO CECHINATTO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química.

Prof. Dr. Angélica Venturini Moro
Orientadora

Porto Alegre, agosto de 2018

DECLARAÇÃO

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre agosto de 2016 e agosto de 2018, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação da Prof. Dra. Angélica Venturini Moro. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr.
PPGQ - UFRGS

Prof. Dr.
PPGQ - UFRGS

Prof. Dr.

Prof. Dr. Angélica Venturini Moro
PPGQ - UFRGS

Eduardo Antônio Cechinatto

Dedico este trabalho a minha mãe, Simone, e meu namorado, Gustavo, que me apoiaram durante o período do mestrado, mesmo nos momentos mais difíceis.

Amo Vocês

AGRADECIMENTOS

A Prof^a Angélica pelo apoio e paciência a mim prestados durante o desenvolvimento desta dissertação, principalmente nos momentos que mais necessitei. Também agradeço pelos ensinamentos e assistência na construção desta dissertação. Minha admiração e gratidão pelo empenho para a realização deste trabalho.

A Prof^a Jessie, pela ajuda no início do mestrado, quando não sabia como iniciar o projeto ou como realizar as sínteses necessárias. Muito obrigado pelo apoio e pela recepção.

Ao Prof^o Diogo pelo auxílio prestado durante o período de mestrado, obrigado.

Aos colegas dos laboratórios 302, 206 e 102 pela ajuda e companhia durante o período de dois anos nos quais desenvolvi o trabalho.

Ao Lucas, o qual me auxiliou nas análises e sínteses realizadas para a finalização do trabalho, muito obrigado.

A Victória pela companhia e ajuda em me manter em Porto Alegre durante o período de realização do trabalho, bem como a realização de análises.

A Patrícia pelo companheirismo.

A Luana pelas conversas.

Ao PPGQ e a CAPES pelo apoio financeiro.

A minha psicóloga e minha psiquiatra pelo apoio psicológico que me permitiu chegar ao fim desde processo.

A minha família e meu namorado pelo apoio emocional e financeiro durante os períodos conturbados que ocorreram durante o desenvolvimento do trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	V
LISTA DE TABELAS.....	VI
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	VII
RESUMO.....	XI
ABSTRACT.....	XII
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	7
2.1. Hidroboração de alcinos.....	7
2.1.1. Hidroboração de alcinos sem catálise metálica.....	7
2.1.2. Hidroboração de alcinos catalisada por borana.....	9
2.1.3. Hidroboração de alcinos catalisada por Carbenos N-Heterocíclicos.....	9
2.1.4. Hidroboração de alcinos catalisada por zircônio.....	10
2.1.5. Hidroboração de alcinos catalisada por ródio.....	11
2.1.6. Hidroboração de alcinos catalisada por cobre.....	12
2.2. Reações de azidação.....	21
2.2.1. Reações de formação de azidas vinílicas.....	22
2.2.2. Reações de formação de azidas vinílicas a partir de organoboro.....	25
2.3. Reações de cicloadição 1,3-dipolar.....	26
3. OBJETIVOS.....	30
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	31
4.1. Estudos de Hidroboração, Azidação e Cicloadição do acetato propargílico.....	31
4.2. Estudos de Hidroboração, Azidação e Cicloadição de ésteres acetilênicos.....	34
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....	45
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	51
7.1. Informações Gerais.....	51
7.2. Procedimento geral para a síntese de 1,2,3-triazóis vinílicos a partir de ésteres acetilênicos.....	51
7.3. Procedimento para a síntese de (E)-3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il) but-2-en- 1-il acetato (4)	57
Espectros de RMN Seleccionados	58
Espectros de Infravermelho Seleccionados	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Formação de micela por surfactante.....	3
Figura 2. Estrutura dos surfactantes TPGS-750M e SPGS-550M.....	4
Figura 3. Morfologia das micelas formadas pelo TPGS-750M (B) e pelo SPGS-550M (C)....	5
Figura 4. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto 8	38
Figura 5. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto 8	39
Figura 6. Espectro de Transmitância de Infravermelho do composto 8	40

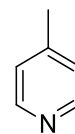
LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação dos solventes.....	3
Tabela 2. Variações de grupo funcional e catalisador de ródio em reações de hidroboração.....	11
Tabela 3. Otimizações da seletividade da hidroboração do acetato propargílico 1	31
Tabela 4. Estudo reação <i>one-pot</i> de hidroboração e azidação do acetato propargílico 1 ...	32
Tabela 5. Estudo da azidação do boronato 2b	34
Tabela 6. Estudos da hidroboração/azidação do éster acetilênico 5	36
Tabela 7. Estudos de hidroboração/azidação/cicloadição do éster acetilênico 5	37

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

4-picolina

4-metilpiridina

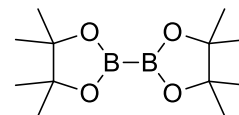


ATR

Refletância Total Atenuada

B₂pin₂

Bispinacolato de diboro

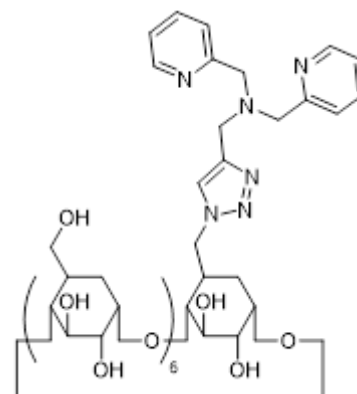


CCD

Cromatografia em camada delgada

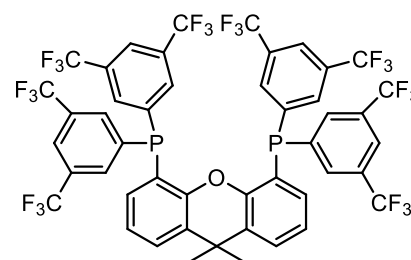
CD-1

Ciclodextrina-bispiridina



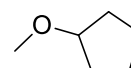
CF₃-Ar-Xantphos

(9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diid)bis(bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfina)



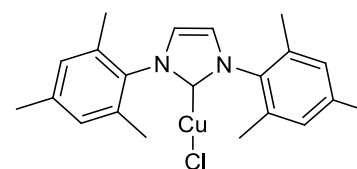
CPME

Ciclopentil metil éter



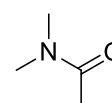
[CuCl(IMes)]

Cloreto de (1,3-dimesitil-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-il) cobre (II)



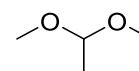
DMAc

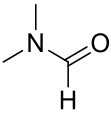
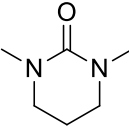

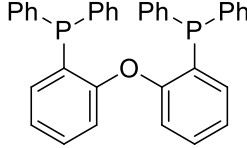
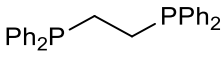
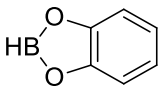
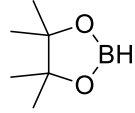
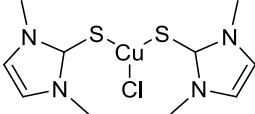
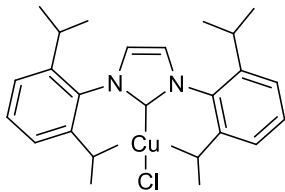
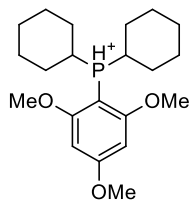
Dimetilacetamida



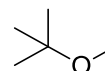
DME

1,2-dimetoxietano

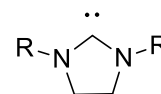


DMF	Dimetilformamida	
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro 2(1 <i>H</i>)-pirimidinone	
DMSO	Dimetilsulfóxido	
DPEphos	(Oxidi-2,1-fenileno)bis (difenilfosfina)	
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano	
ESI	Ionização por electrospray	
HB(cat)	Catecolborana	
H(Bpin)	Pinacolato de boro	
(IMS)₂CuCl	Cloreto de bis((1,3-dimetil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tio) cobre (III)	
(IPr)CuCl	Cloreto de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il) cobre (II)	
IV	Infravermelho	
LB-phos-HBF₄	diciclohexil(2,4,6-trimetoxifenil) fosfônio	

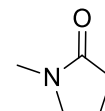
MTBE Éter metil-*terc*-butílico



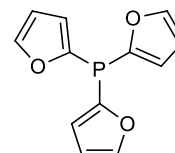
NHC Carbeno N-heterocíclico



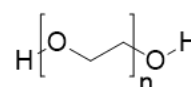
NMP N-Metil-2-pirrolidona



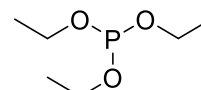
P(2-furil)₃ tri(furan-2-il) fosfina



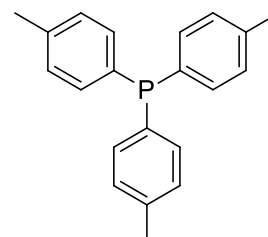
PEG Polietilenoglicol



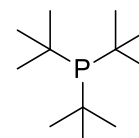
P(OEt)₃ Trietilfosfito



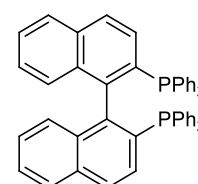
P(*p*-toluil)₃ Tri(*p*-toluil)fosfina



P(*t*Bu)₃ Tri-*terc*-butilfosfina

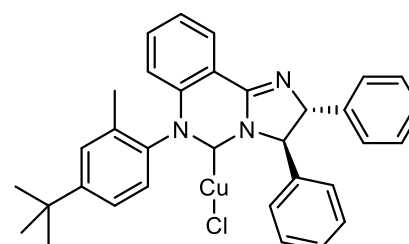


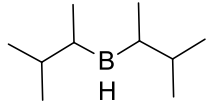
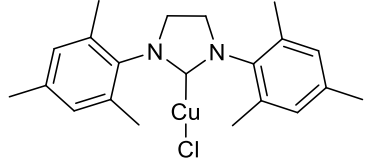
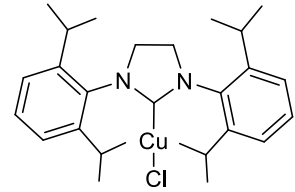
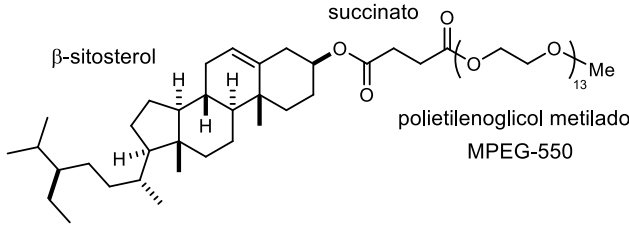


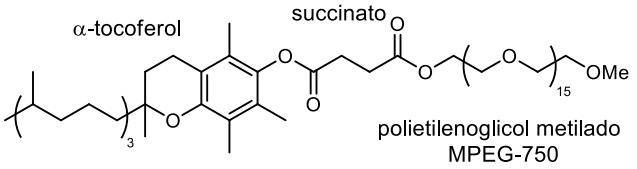
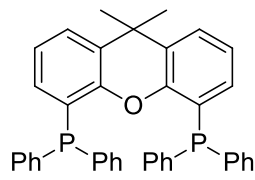
rac-BINAP 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno racêmico



RMN Ressonância Magnética Nuclear

S-1 Cloreto de ((2R,3R)-6-(4-(*terc*-butil)-2-metilfenil)-2,3-difenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il) cobre (II)



Sia₂BH	Bis(1,2-dimetilpropil)borana	
(SIMes)CuCl	Cloreto de (1,3-dimesitil imidazolidin-2-il) cobre (II)	
(SIPr)CuCl	Cloreto de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolidin-2-il) cobre (II)	
SPGS-550M	Sitosteril Polioxi Gliceril Succinato Metilado	
THF	Tetrahidrofurano	
TMS	Tetrametilsilano	
TPGS-750M	Tocoferil Polioxi Gliceril Succinato Metilado	
UV	Ultravioleta	
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno	

RESUMO

A síntese de moléculas orgânicas levando em consideração aspectos relacionados à Química Verde têm recebido crescente atenção. Dentro desse contexto, a utilização de menores quantidade de solventes e solventes de menor toxicidade, como água e etanol, se apresentam como uma interessante alternativa à solventes tradicionais, uma vez que o uso de solventes orgânicos representa a maior porção do resíduo gerado em processos químicos.

Nesse trabalho foi desenvolvida uma rota para a síntese de triazóis vinílicos através de três diferentes reações realizadas *one-pot*, catalisadas por cobre na presença de etanol como solvente. A metodologia *one-pot* de hidroboração de alcinos, azidação e cicloadição 1,3-dipolar azida-acetileno, permitiu a síntese de uma variedade de 1,2,3-triazóis vinílicos inéditos em rendimentos que variaram entre 13 e 52% (rendimentos isolados após as 3 etapas). Cabe ressaltar que uma gama de substratos foi avaliada e a reação foi tolerante à sistemas alifáticos cíclicos, acíclicos e aromáticos, contendo grupos funcionais doadores e retiradores de elétrons. Além disso, a reação tolerou a presença de silanos, álcoois protegidos e ésteres. Por outro lado, uma limitação da metodologia foi a utilização de alcinos contendo álcoois e aminas livres, que não resultaram nos produtos desejados.

ABSTRACT

The synthesis of organic molecules taking into account aspects related to Green Chemistry has received increasing attention. In this context, the use of smaller amounts of solvents and solvents of lower toxicity, such as water and ethanol, represent an interesting alternative to traditional solvents, since the use of organic solvents are the largest portion of the residue generated in chemical processes.

In this work we developed a route for the synthesis of vinyl triazoles through three different *one-pot* reactions, catalyzed by copper in the presence of ethanol as solvent. The *one-pot* hydroboration of alkynes, azidation and azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition allowed the synthesis of a variety of unprecedented vinyl 1,2,3-triazoles in yields ranging from 13 to 52% (isolated yields after the 3 steps). It should be noted that a range of substrates was evaluated and the reaction was tolerant to cyclic aliphatic, acyclic and aromatic systems containing functional electron donating and electron withdrawing groups. In addition, the reaction tolerated the presence of silanes, protected alcohols and esters. On the other hand, a limitation of the methodology was the use of free alcohols and amines, which did not result in the desired products.

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de meios de produção sustentáveis que gerem menor impacto ao meio ambiente é preocupação global nas últimas décadas. Para a regulação destes, surgiram diversos movimentos, os quais buscavam destacar a importância de práticas de sustentabilidade em diversos âmbitos de atuação. Na área da química, destaca-se a Lei de Prevenção à Poluição, aprovada em 1990, a qual disserta sobre a necessidade de aprimoramentos dos processos químicos, com objetivo de diminuir sua periculosidade tanto em relação ao meio ambiente, quanto à vida humana.¹ A agência ambiental EPA, também foi responsável pela formulação do programa “Rotas sintéticas alternativas para prevenção da poluição”, em 1991, o qual serviu de suporte para projetos de pesquisa que focavam a prevenção da poluição em rotas sintéticas.² Com o desenvolvimento desta área de pesquisa, foram obtidas diversas conquistas para o ramo da química conhecida atualmente como Química Verde.³

A Química Verde, cuja definição foi produzida em 1998 por Paul Anastas e John Warner, trata da redução ou eliminação do uso ou geração de substâncias perigosas no planejamento, desenvolvimento e aplicação de produtos químicos. Foram formulados doze princípios que norteiam a busca pela sustentabilidade de processos químicos:⁴

1. *Prevenção*: É preferível prevenir a formação de subprodutos a tratá-los posteriormente.
2. *Economia de átomos*: Os métodos sintéticos devem ser desenvolvidos para maximizar a incorporação dos átomos dos reagentes aos produtos finais desejados.
3. *Síntese com compostos de menor toxicidade*: Sempre que possível, deve-se substituir compostos de alta toxicidade por compostos menos nocivos nas reações químicas.
4. *Desenvolvimento de compostos seguros*: Os produtos químicos deverão ser desenvolvidos para desempenharem a função desejada apresentando a menor toxicidade possível.
5. *Diminuição de solventes e auxiliares*: A utilização de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, etc.) deverá ser evitada quando possível ou essas substâncias deverão ser usadas inócuas no processo.

¹ Pollution Prevention Act of 1990. 42 U.S.C., p. 13101, 1990.

² Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686.

³ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123.

⁴ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chem. Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, **1998**, 30.

6. *Eficiência energética*: Os métodos sintéticos deverão ser conduzidos sempre que possível à pressão e temperatura ambientes, para diminuir a energia gasta durante o processo químico, representando menor impacto econômico e ambiental.
7. *Uso de substâncias recicladas*: Os produtos e subprodutos de processos químicos deverão ser reutilizados sempre que possível.
8. *Redução de derivativos*: A derivatização (uso de grupos de proteção e desproteção, modificadores temporários) deverá ser minimizada ou evitada quando possível, pois esses passos reacionais requerem reagentes adicionais.
9. *Catálise*: Deve-se promover a aplicação de catalisadores para aumentar a velocidade e o rendimento de processos químicos.
10. *Desenvolvimentos de compostos para degradação*: Produtos químicos deverão ser desenvolvidos para a degradação de produtos tóxicos, para não persistirem no ambiente.
11. *Análise em tempo real para a prevenção da poluição*: As metodologias analíticas precisam ser desenvolvidas para permitirem o monitoramento do processo em tempo real, para controlar a formação de compostos tóxicos.
12. *Química segura para a prevenção de acidentes*: As substâncias usadas nos processos químicos deverão ser escolhidas a fim de minimizar acidentes em potencial, tais como explosões e incêndios.

A maior representatividade na produção de resíduos orgânicos provém da utilização de solventes orgânicos, tendo estes uma participação estimada de 85% do total de resíduo gerado.⁵ Devido a isto, a minimização do seu uso é altamente desejável, seja no âmbito industrial ou acadêmico, tendo em vista os princípios da Química Verde e Sustentabilidade.⁶ Além disso, o uso de solventes menos tóxicos ao meio ambiente é de extrema importância. A Tabela 1 apresenta uma classificação dos solventes pelo seu grau de volatilidade, toxicidade e segurança.⁷ Pode-se observar que a água, EtOH, *i*-PrOH, *n*-BuOH, EtOAc, *i*-PrOAc, *n*-BuOAc e anisol estão entre os recomendados. O etanol é bastante interessante do ponto de vista ambiental, por ser obtido de fonte renovável e possuir baixa toxicidade. A água também é uma excelente opção, mas, grande parte dos compostos orgânicos são insolúveis ou possuem solubilidade bastante limitada em meio aquoso ou ainda passam por processos de desativação e degradação.¹³ Por isso, no contexto reacional envolvendo reagentes e/ou catalisadores organometálicos é normalmente necessária a exclusão

⁵ Shaughnessy, K. H.; DeVasher, R. B. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 585.

⁶ (a) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2005**, 7, 267. (b) Leitner, W.; Seddon, K. R.; Wasserscheid, P. *Green Chem.* **2003**, 5, 99.

⁷ Prat, D.; Haylerb, J.; Wellsc, A. *Green Chem.* **2014**, 16, 4546.

rigorosa da umidade do meio reacional, devido a sensibilidade a água demonstrada pelos reagentes.

Tabela 1. Classificação dos solventes

Classificação	Solventes
Recomendado	água, EtOH, <i>i</i> -PrOH, <i>n</i> -BuOH, EtOAc, <i>i</i> -PrOAc, <i>n</i> -BuOAc, anisol.
Recomendado ou Problemático?	MeOH, <i>t</i> -BuOH, álcool benzílico, etilenoglicol, acetona, ciclohexanona, MeOAc, AcOH, AcO ₂ .
Problemático	heptano, tolueno, xilenos, clorobenzeno, acetonitrila, DMPU, DMSO.
Problemático ou Perigoso?	MTBE, THF, ciclohexano, diclorometano, ácido fórmico, piridina.
Perigoso	Éter diisopropílico, 1,4-dioxano, DME, pentano, hexano, DMF, DMAc, NMP, metoxietanol, trietilamina.
Altamente Perigoso	Éter dietílico, benzeno, clorofórmio, CCl ₄ , dicloroetano, nitrometano.

Para possibilitar a realização de reações orgânicas em água, uma das opções viáveis é a utilização de espécies anfifílicas (surfactantes), moléculas que contêm parte polar e parte apolar, sendo sua porção lipofílica a que terá o papel de solvente orgânico, quando diluída em água, devido a formação de micelas (Figura 1). A concentração micelar crítica (CMC), quantidade requerida para formação de um arranjo micelar, encontra-se na ordem de 10^{-3} e 10^{-4} molL⁻¹. Assim, a concentração de surfactante será baixa e a de suas nanopartículas será ainda menor. Devido a isto, nanorreatores podem ser formados espontaneamente, funcionando como frasco reacional para substratos e catalisadores insolúveis em água. O parâmetro para escolha de surfactantes, ao contrário de solventes convencionais, é o tamanho da partícula e ocasionalmente sua forma.⁸

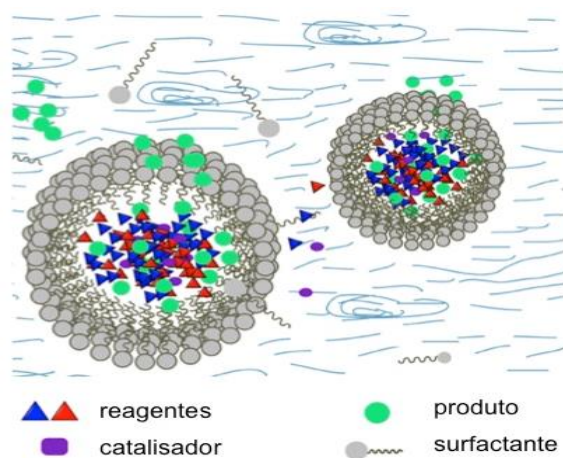


Figura 1. Formação de micela por surfactante

⁸ Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Aldrichimica Acta*, **2008**, *41*, 59.

Nas sínteses catalisadas por metais de transição os principais surfactantes são o TPGS-750M e o SPGS-550M (Figura 2).⁹ As siglas que nomeiam os surfactantes levam em consideração as iniciais da nomenclatura e o peso molecular da cadeia de polietilenoglicol (PEG) metilada:

- TPGS-750M (TPGS = TocoferilPolioxiGlicerilSuccinato; 750 é o peso molecular do PEG; M = glicerol metilado).

- SPGS-550M (SPGS = SitosterilPolioxiGlicerilSuccinato; 550 é o peso molecular do PEG; M = glicerol metilado), também conhecido como Nok (apelido da estudante que o sintetizou).

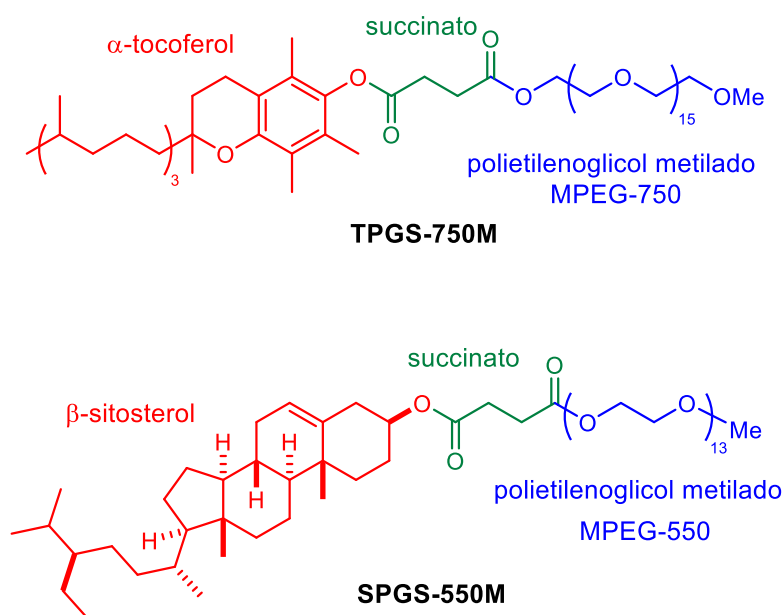


Figura 2. Estrutura dos surfactantes TPGS-750M e SPGS-550M.

O que diferencia o TPGS-750M e o SPGS-550M é a morfologia das nanopartículas formadas (Figura 3). Enquanto o TPGS-750M forma partículas esféricas, com tamanhos de 50 a 60 nm, o SPGS-550M forma um arranjo complexo de partículas em formato “minhoca”, com tamanhos de 45-60 nm.¹⁰

⁹ Klumphu, P.; Lipshutz B. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 888.

¹⁰ (a) Friedrich, H.; Frederik, P. M.; Eith, G.; Sommerdijk, N. A. J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7850. (b) Gonzáles, Y. I.; Kaler, E. W. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2005**, *10*, 256.

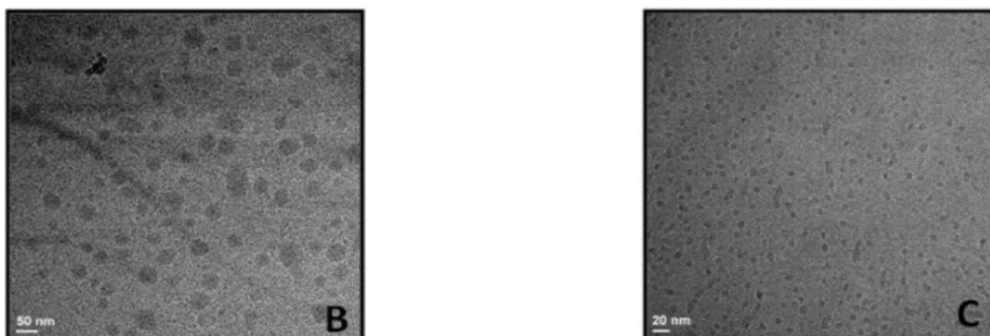
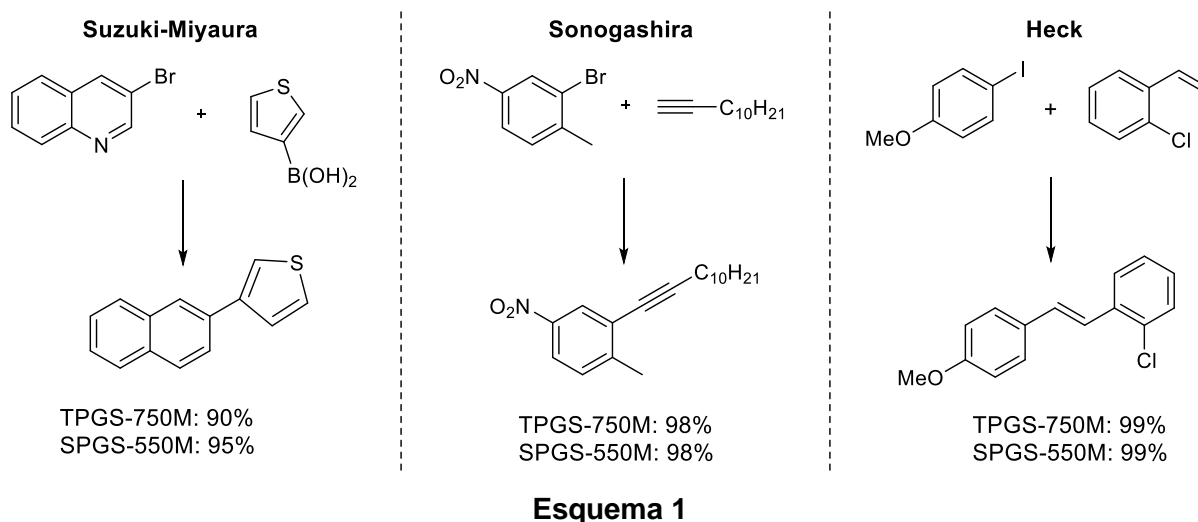


Figura 3. Morfologia das micelas formadas pelo TPGS-750M (B) e pelo SPGS-550M (C).¹⁰

Apesar da diferença morfológica, ambos os surfactantes são capazes de permitir reações catalisadas por metais de transição com eficiência comparável (Esquema 1). Estes sistemas micelares demonstraram-se eficientes quando utilizados para reações utilizando organometálicos e/ou catalisadores de metais de transição, dentre estas, encontram-se reações como, acoplamento de Heck, Suzuki, Sonogashira, Negishi, Stille, borilações, metátese de olefinas, adições de cupratos a enonas e outras.¹¹



Ambos os surfactantes são inócuos e podem ser descartados com os resíduos aquosos sem causar dano ao meio ambiente, pois são derivados da vitamina E (α -tocoferol) ou β -sitosterol. O TPGS-750M possui preço mais elevado, já que é produzido com base na vitamina E, cujo preço é regulado pelo mercado internacional, portanto, sujeito a variações. Já o SPGS-550M é obtido a partir de extratos de plantas ricos em sitosterol, fazendo com que este seja um surfactante de mais baixo custo.

Além da melhoria do meio reacional, pela utilização de solventes menos tóxicos, os processos sintéticos podem ser melhorados pela diminuição do número de etapas de

¹¹ (a) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3660. (b) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 3.

extração e purificação. Nesse contexto, a síntese *one-pot*, onde um substrato é submetido a sucessivas reações químicas em um único frasco reacional, sem a necessidade de extração e purificação de intermediários, se apresenta como uma abordagem promissora devido a sua simplicidade operacional, redução do uso de solventes e formação de resíduos, economia de tempo e aumento do rendimento global.

Nesse trabalho serão apresentados os resultados da síntese de triazóis vinílicos obtidos através de três diferentes reações realizadas *one-pot*, catalisadas por cobre na presença de etanol como solvente. A seguir serão apresentadas as revisões da literatura das três reações estudadas nesse trabalho: hidroboração de alcinos, azidação e cicloadição [3+2].

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Hidroboração de alcinos

Os compostos organoboro são importantes reagentes em síntese orgânica, em especial, por serem utilizados na reação de acoplamento de Suzuki catalisada por paládio.¹² Além disso, participam de acoplamento com diferentes nucleófilos nitrogenados, tais como aminas¹³, amidas¹⁴, imidas¹⁵, sulfonamidas¹⁶ e azidas. Dentre estes, a síntese de azidas é extremamente relevante uma vez que a partir de azidas é possível a síntese de diferentes sistemas heterocíclicos.¹⁷

O principal método para a síntese de boronatos vinílicos é através da reação de hidroboração de alcinos, que pode ser realizada com ou sem a presença de catalisador organometálico.

2.1.1. Hidroboração de alcinos sem catálise metálica

A reação de hidroboração é uma importante ferramenta em síntese orgânica devido ao fato de que há a formação de uma nova ligação carbono-boro. Essa nova ligação pode sofrer diversas funcionalizações, sendo importante na síntese de moléculas mais complexas.

A reação de hidroboração foi desenvolvida por H.C. Brown, que foi agraciado com o Prêmio Nobel de Química no ano de 1979.¹⁸ Essa reação ocorre por meio da adição dos átomos de boro e hidrogênio à uma ligação π_{C-C} . A adição dos átomos de boro e hidrogênio ocorrem via um estado de transição de quatro membros, no qual estes se adicionam de maneira *syn* à dupla ligação (Esquema 2).¹⁹ O átomo de boro liga-se ao carbono menos substituído, porque a formação da ligação carbono-boro é um pouco mais rápida do que a carbono-hidrogênio. Portanto, os elétrons da ligação π_{C-C} atacam o orbital *p* vazio do boro levando ao surgimento de uma carga parcial negativa no boro enquanto que uma carga parcial positiva se aloca no carbono mais substituído, o qual acomoda melhor a carga

¹² Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

¹³ (a) Lan, J. B.; Chen, L.; Yu, X. -Q.; You, J. -S.; Xie, R. -G. *Chem. Commun.* **2004**, 188; (b) Kantam, M. L.; Venkanna, G. T.; Sridhar, C.; Sreedhar, B.; Choudary, B. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9522.

¹⁴ (a) Strouse, J. J.; Jeselnik, M.; Tapaha, F.; Jonsson, C. B.; Parker, W. B.; Arterburn, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5699; (b) Singh, B. K.; Appukutta, P.; Claerhout, S.; Parmar, V. S.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1863.

¹⁵ Dan, Q.; Ran, C.; Harvey, R. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1764

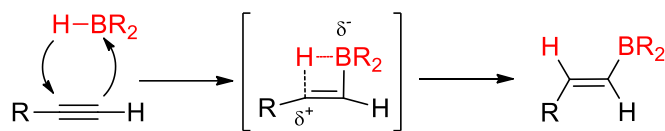
¹⁶ (a) Lan, J. B.; Zhang, G. -L.; Yu, X. -Q.; You, J. -S.; Chen, L.; Yan, M.; Xie, R. -G. *Synlett* **2004**, 1095; (b) Moessner, C.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2667.

¹⁷ Hu, B.; DiMagno, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3844.

¹⁸ Brown, H. C. *Tetrahedron* **1961**, *12*, 117.

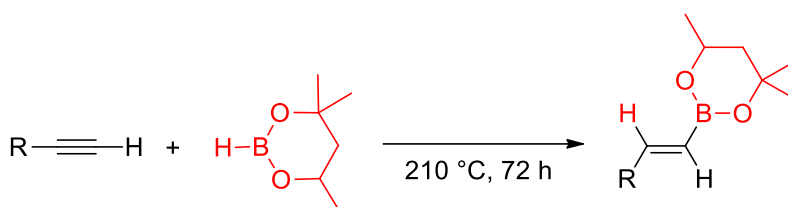
¹⁹ Chong, C. C.; Kinjo, R. *ACS Catalysis* **2015**, *5*, 3238.

positiva. Além disso, efeito estérico é outro fator que contribui para que a reação tenha essa regioquímica. O grupo BR_2 , mais volumoso, se adiciona no carbono menos substituído da dupla ligação. Portanto, a regioquímica dessa reação é governada por uma combinação de efeitos eletrônicos e estéricos advindos da etapa de adição.



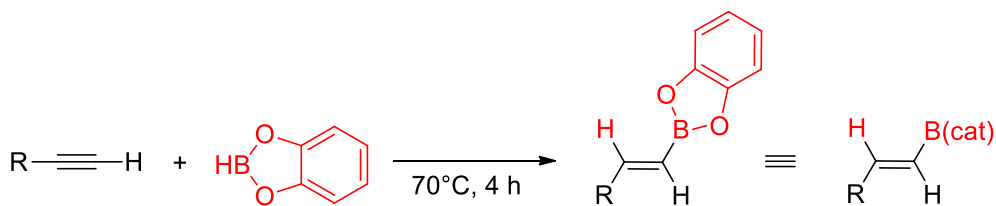
Esquema 2

As primeiras reações de hidrogenação foram realizadas em alcenos. O primeiro relato de hidrogenação de alcinos, ocorreu cerca de uma década depois por Woods e colaboradores.²⁰ Para que a reação ocorresse satisfatoriamente foram necessários longos tempos e altas temperaturas (Esquema 3).



Esquema 3

Brown e Gupta, utilizando catecolborana $[HB(cat)]$, realizaram a hidrogenação de alcinos em temperaturas mais baixas e com tempos reacionais menores (Esquema 4).¹⁹ Porém, apesar desses avanços, a catecolborana utilizada é instável na presença de água e ar, além de ser sensível à decomposição e difícil de purificar.²¹



Esquema 4

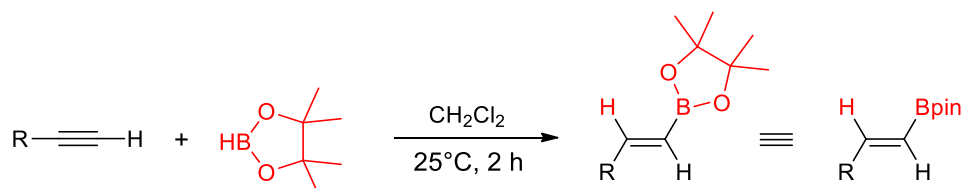
Em 1992, Knochel introduziu uma nova borana como agente borilante de compostos insaturados, a pinacolborana $[HB(pin)]$, a qual permitiu a síntese de boronatos vinílicos que toleram ar, água e purificação por cromatografia (Esquema 5).²² Com a introdução da pinacolborana, a purificação e o controle do meio reacional foram facilitados.

²⁰ Woods, W; Bengelsdorf, I. S.; Hunter, D. L. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 2766.

²¹ Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4370.

²² Tucker, C. E.; Davidson, J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3482.

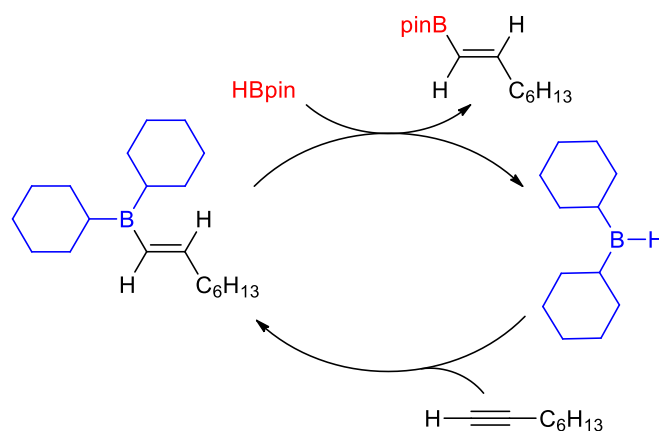
Dentre as boranas utilizadas para hidroboração, catecolborana e pinacolborana são as mais utilizadas.²³



Esquema 5

2.1.2. Hidroboração de alcinos catalisada por borana

Em 2004, Shirakawa e colaboradores desenvolveram uma metodologia que visava a utilização de boranas como catalisadores para hidroboração. Nesta metodologia, primeiramente foi utilizada uma borana mais reativa, diciclohexilborana, para favorecer a reação de hidroboração, que posteriormente foi substituída por uma borana de menor reatividade, pinacolborana. Esta substituição ocorre, pois, o produto da reação com a borana menos reativa é o mais estável dos produtos. O ciclo catalítico proposto pelos autores está apresentado no Esquema 6.²⁴



Esquema 6

2.1.3. Hidroboração de alcinos catalisada por Carbenos *N*-Heterocíclicos

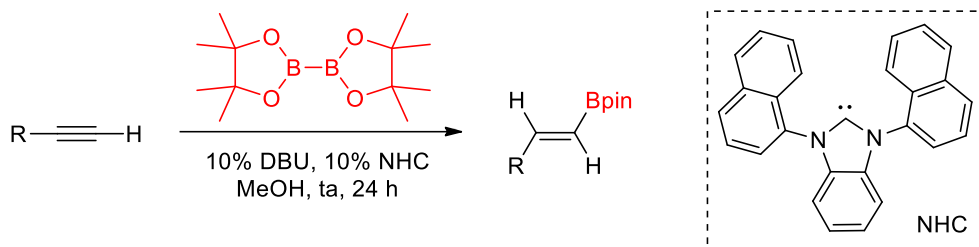
Recentemente, carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) foram utilizados como catalisadores em reações de hidroboração (Esquema 7).²⁵ Alcinos terminais foram hidroborados em bons rendimentos e seletividades, utilizando como agente borilante *bis*-pinacolato de diboro (B_2pin_2). Segundo as análises realizadas no trabalho, a formação de

²³ Barbeyron, R.; Benedetti, E.; Cossy, J.; Vasseur, J.; Arseniyadis, S.; Smietana, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8431.

²⁴ Shirakawa, K.; Arase, A.; Hoshi, M. *Synthesis* **2004**, 1814.

²⁵ Wen, K.; Chen, J.; Gao, F.; Bhadury, P.; Fan, E.; Sun, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6350.

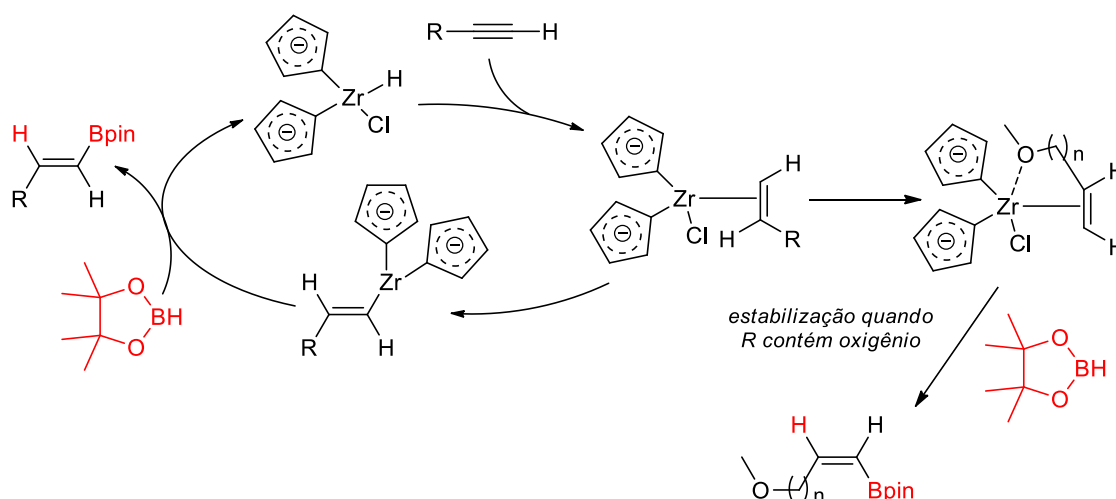
um aduto NHC-Boro seria responsável pela ativação da borana. Neste caso, o NHC, gerado *in situ*, seria responsável pelo ataque ao orbital p vazio do boro, seguida da quebra da ligação B-B e formação do aduto NHC-Boro, responsável pela hidroboração.



Esquema 7

2.1.4. Hidroboração de alcinos catalisada por zircônio

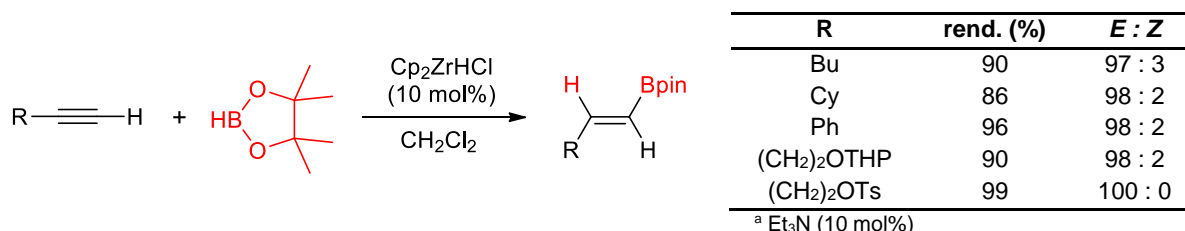
Em 1995, Pereira e Srebniak desenvolveram uma metodologia de hidroboração catalisada por um complexo de zircônio.²⁶ Neste trabalho, a reação foi realizada a temperatura ambiente empregando 5 mol% do reagente de Schwartz (ZrCp₂HCl) e pinacolborana como agente borilante (Esquema 8). Os boronatos vinílicos *E* foram obtidos com boa seletividade, exceto quando os alcinos continham oxigênio na estrutura, o que levou aos boronatos vinílicos *Z* seletivamente. O ciclo catalítico proposto envolveria uma inicial hidrozirconação do alcino, seguida de uma transmetalração e troca de hidreto para regeneração do catalisador e formação do produto. Quando R contém oxigênio uma quelação com o zircônio seria responsável pela inversão da seletividade.



Esquema 8

²⁶ Pereira, S.; Srebniak, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 3127.

A formação de boronatos vinílicos *E* para precursores oxigenados foi obtida em 2005 por Wang,²⁷ o qual adicionou trietilamina ao meio, para evitar a interação entre Zr-O. Com o zircônio quelado ao nitrogênio o boronato vinílico *E* foi formado em altos rendimentos e seletividades (Esquema 9).



Esquema 9

2.1.5. Hidroboração de alcinos catalisada por ródio

Em 1996, Pereira e Srebnik utilizando o catalisador de Wilkinson [Rh(PPh₃)₃Cl], obtiveram boronatos vinílicos em ótimos rendimentos, porém com baixa estereosseletividade.²⁸ Este problema foi contornado pela substituição de um ligante trifenilfosfina do catalisador por monóxido de carbono. O novo catalisador levou a boas seletividades mantendo os altos rendimentos (Tabela 2). Estes resultados demonstram claramente que a estrutura do ligante tem grande impacto na reação de hidroboração. A utilização do catalisador Rh(PPh₃)₂COCl gera grande seletividade α , independentemente do substituinte no alcino.

Tabela 2. Variações de grupo funcional e catalisador de ródio em reações de hidroboração.

R	Rh(PPh ₃) ₃ Cl $\alpha : \beta$	Rh(PPh ₃) ₂ COCl $\alpha : \beta$	Rend. (%)
<i>n</i> -hexil	71:29	99:1	99
Ph	48:52	98:2	99
3-Cloropropil	40:60	99:1	99
CH ₂ OMe	30:70	99:1	99

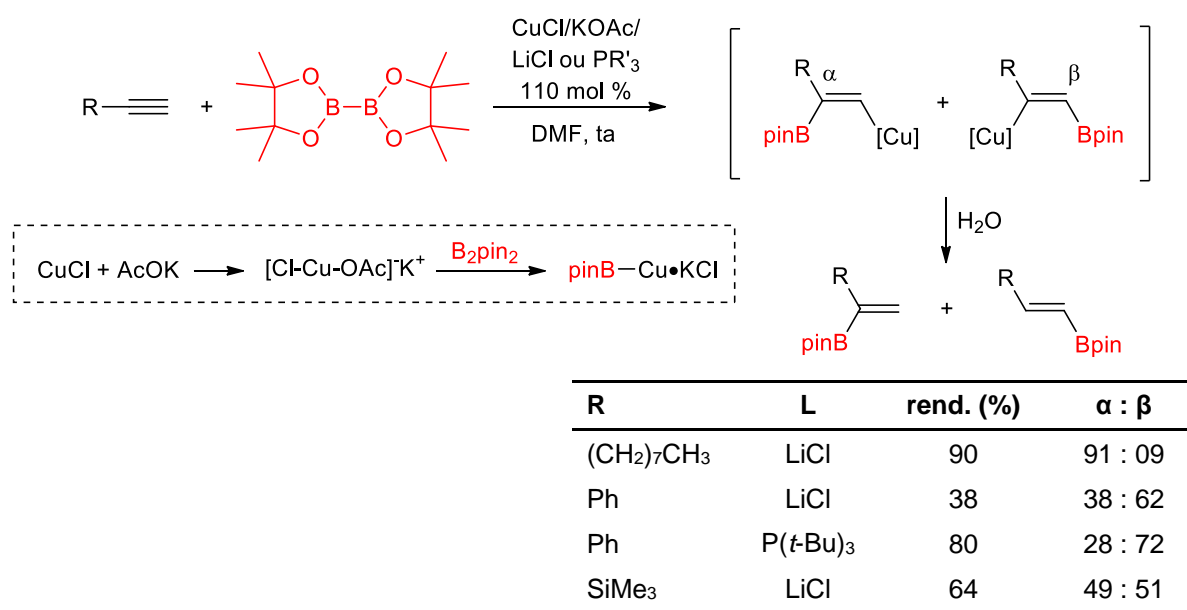
²⁷ Wang, Y.; Kimball, G.; Pradash, A. S.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8777.

²⁸ Pereira, S.; Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3283.

2.1.6. Hidroboração de alcinos catalisada por cobre

Dentre os metais empregados como catalisador para reações de hidroboração, o cobre é o mais utilizado.²⁹ Além de permitir a síntese de boronatos vinílicos com alta seletividade, a utilização de cobre como catalisador permite metodologias mais baratas.

A utilização de cobre para reações de hidroboração de alcinos foi introduzida por Miyaura, onde a espécie de cobre necessitava ser utilizada de forma equimolar.³⁰ Inicialmente, a reação de cloreto de cobre e acetato de potássio levaria a formação de borocuprato, que seria o responsável pela inserção do boro e do cobre no alcino, através de uma borocupração. A necessidade da utilização equimolar de cobre dava-se devido a necessidade de realizar uma hidrólise do intermediário de cobre para obter o produto hidroborado (Esquema 10). Essa metodologia foi eficiente apenas para alcinos terminais e mostrou limitações para alcinos internos e alcinos substituídos por heteroátomos.



Esquema 10

Após esse primeiro relato, várias metodologias empregando catalisadores de cobre em quantidades catalíticas foram descritas.³¹

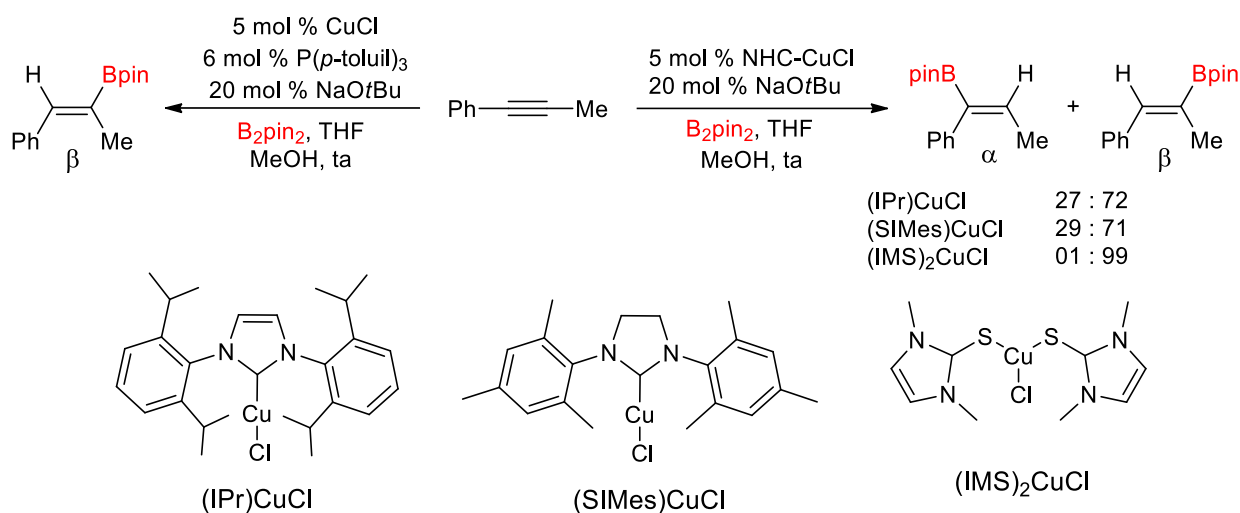
Yun e colaboradores desenvolveram dois diferentes métodos para a hidroboração de alcinos internos. No primeiro estudo diferentes catalisadores de cobre, contendo carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) como ligantes foram avaliados e o produto β-borilado foi

²⁹ Fujihara, T.; Semba, K.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1699.

³⁰ (a) Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2000**, 982. (b) Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Organomet. Chem.* **2001**, 625, 47.

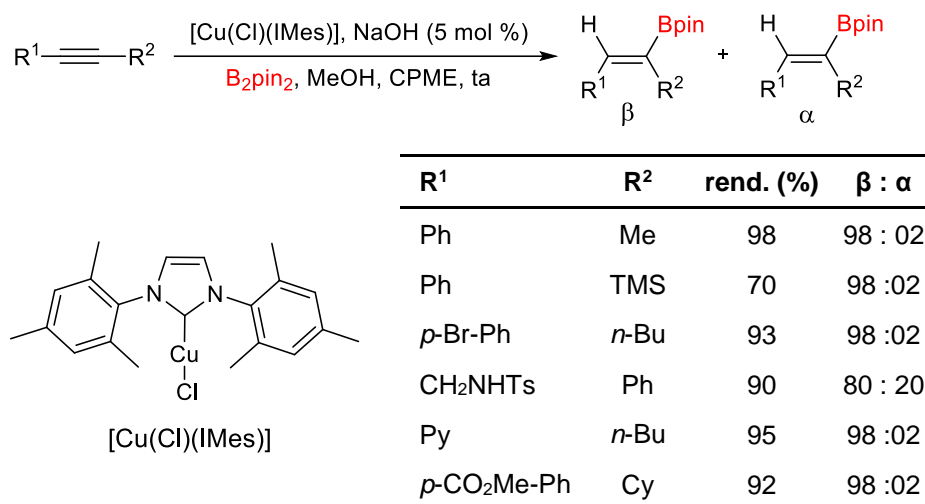
³¹ Yun, J. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 1016.

obtido com alta regioseletividade usando $(\text{IMS})_2\text{CuCl}$ como catalisador (Esquema 11).³² No segundo trabalho, diferentes fosfinas foram testadas como ligantes para o cloreto de cobre e $\text{P}(p\text{-toluyl})_3$ levou a melhores seletividades em favor do produto β -borilado.³³ Uma ampla variedade de alcinos foram hidrorborados em altos rendimentos e seletividades.



Esquema 11

Em 2014, Cazin e colaboradores realizaram a hidrorboração de diferentes alcinos internos, usando $[\text{Cu}(\text{Cl})(\text{IMes})]$ como catalisador e CPME como solvente. Elevados rendimentos e seletividades foram obtidas independentemente dos grupos funcionais ligados ao alcino de partida (Esquema 12).³⁴



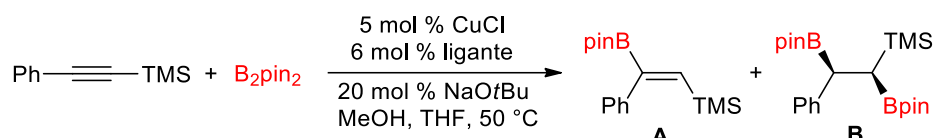
Esquema 12

³² Kim, H. R.; Jung, I. G.; Yoo, K.; Jang, K.; Lee, E. S.; Yun, J.; Son, S. U. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 758.

³³ Kim, H. R.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2943.

³⁴ Bidal, Y. D.; Lazreg, F.; Cazin, C. S. J. *J. ACS Catal.* **2014**, 4, 1564.

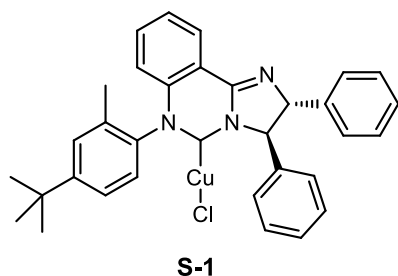
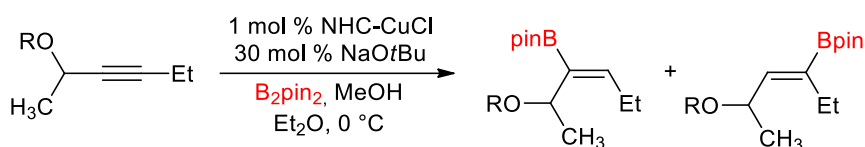
Em 2012, Jung e Yun desenvolveram uma metodologia para hidroboração de alcinos internos contendo o grupo trimetilsilano ligado diretamente a tripla ligação.³⁵ As reações foram realizadas empregando cloreto de cobre como catalisador e *tert*-butóxido de sódio como base, na presença de diferentes fosfinas. Diferentes produtos borilados foram obtidos dependendo da fosfina empregada. Quando P(*p*-toluil)₃ ou P(OEt)₃ foram usadas, o produto diborilado **B** foi obtido. Quando Xantphos foi utilizado como ligante o produto hidroborado **A** foi formado (Esquema 13).



ligante	A : B	rend. (%)
P(<i>p</i> -toluil) ₃	1 : 99	86
P(OEt) ₃	1 : 99	89
Xantphos	99 : 1	83

Esquema 13

A hidroboração de alcinos internos funcionalizados com grupos oxigenados foi estudada por McQuade frente a dois diferentes catalisadores de cobre: (SIMes)CuCl e S-1 (Esquema 14).³⁶ Os autores verificaram grande mudança na seletividade ao variar o catalisador, sendo obtidas seletividades β utilizando (SIMes)CuCl e seletividades α quando o catalisador S-1 foi utilizado. Além disso, houve alteração na seletividade dependendo do substituinte no oxigênio.



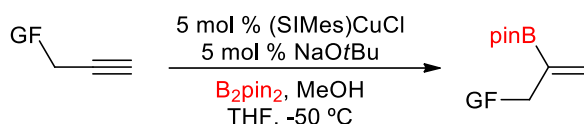
NHC-CuCl	R	conv. (%)	α : β
(SIMes)CuCl	H	100	4 : 96
(SIMes)CuCl	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	87	95 : 05
S-1	H	64	58 : 42
S-1	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	100	96 : 04

Esquema 14

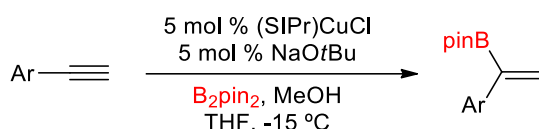
³⁵ Jung, H.; Yun, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2606.

³⁶ Park, J. K.; Ondrusek, B. A.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4790.

Hoveyda e colaboradores também empregaram NHC como ligante do cobre para a hidroboração de alcinos propargílicos. O complexo (SIMes)CuCl foi utilizado em reações envolvendo alcinos contendo grupos nitrogenados e oxigenados (Esquema 15), enquanto o complexo (SIPr)CuCl foi utilizado em reações envolvendo alcinos contendo grupos aromáticos.³⁷ Para que boas seletividades dos α -vinilboronatos fossem alcançadas, as reações foram conduzidas a baixas temperaturas.



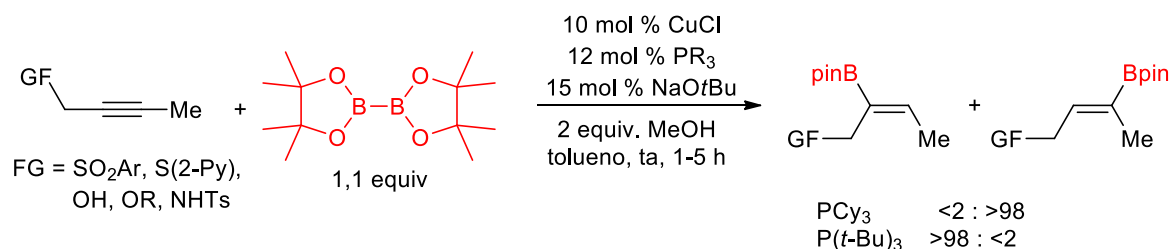
GF	rend. (%)	α : β
<i>O</i> t-Bu	84	89 : 11
OBn	76	84 : 16
OTBS	78	85 : 15
OH	82	93 : 03
NH ₂	nd	83 : 17
NHBoc	93	98 : 02
NHTs	73	95 : 05



Ar	rend. (%)	α : β
Ph	78	88 : 12
<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	72	91 : 09
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	70	96 : 04
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	71	91 : 09
<i>p</i> -FC ₆ H ₄	45	87 : 13
<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	67	79 : 21

Esquema 15

A hidroboração de diferentes alcinos internos funcionalizados também foi realizada por Carretero e colaboradores.³⁸ Foram obtidos altos rendimentos e seletividades para os β -vinilboronatos empregando cloreto de cobre como catalisador e triciclohexilfosfina como ligante (Esquema 16). Quando P(*t*-Bu)₃ foi usada como ligante, o α -vinilboronatos foi obtido seletivamente.³⁹



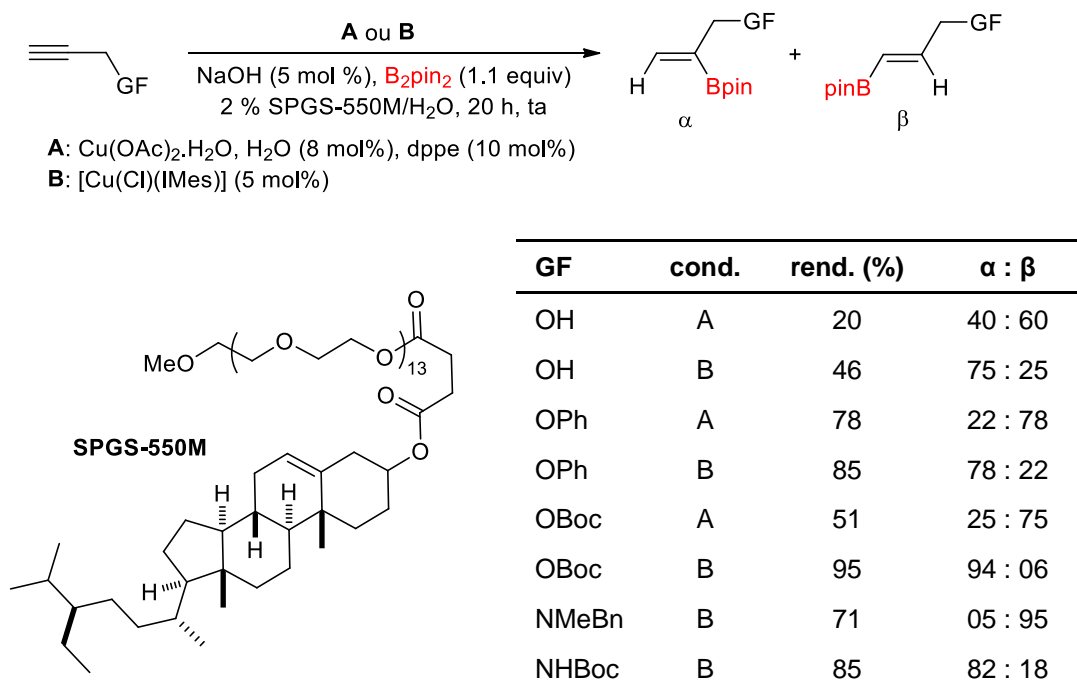
Esquema 16

³⁷ Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859.

³⁸ Moure, A. L.; Arrayás, R. G.; Cárdenas, D. J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7219.

³⁹ Moure, A. L.; Mauleón, P.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2054.

Em 2016, o nosso grupo de pesquisa desenvolveu duas metodologias de hidroboração de alcinos propargílicos em meio aquoso micelar, usando SPGS-550M como surfactante.⁴⁰ Dois diferentes sistemas catalíticos foram desenvolvidos permitindo a síntese seletiva de α e β -vinilboronatos. A reação tolerou uma grande variedade de sistemas propargílicos com diferentes grupos funcionais (Esquema 17).

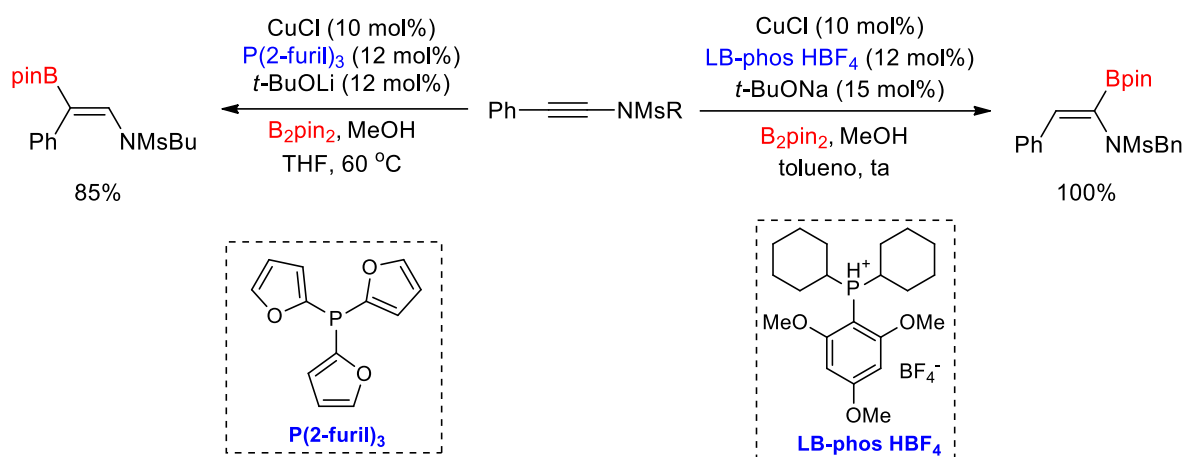


Esquema 17

No mesmo ano, Deng e colaboradores relataram a hidroboração de diferentes alcinos terminais em meio aquoso, utilizando CuBr₂ como catalisador e a ciclodextrina **CD-1** como ligante (Esquema 18). Bons rendimentos foram obtidos dos produtos borilados, entretanto, para a maioria dos casos, baixas regioseletividades foram alcançadas.⁴¹

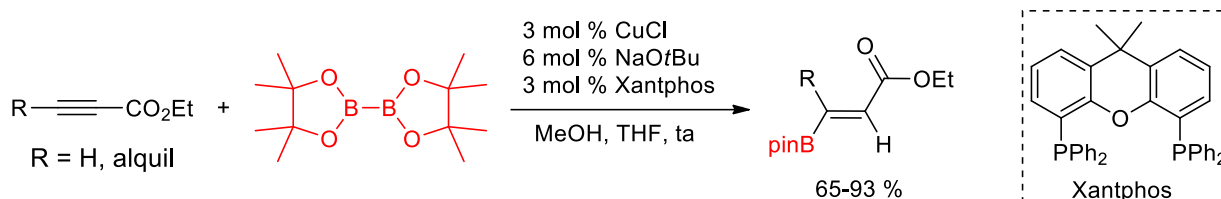
⁴⁰ da Costa, Braun, R. K.; Horn, P. A.; Lüdtke, D. S.; Moro, A. V. *RSC Adv.* **2016**, 6, 59935.

⁴¹ Yao, Z.; Hong, S.; Zhang, W.; Liu, M.; Deng, W. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 910.



Esquema 20

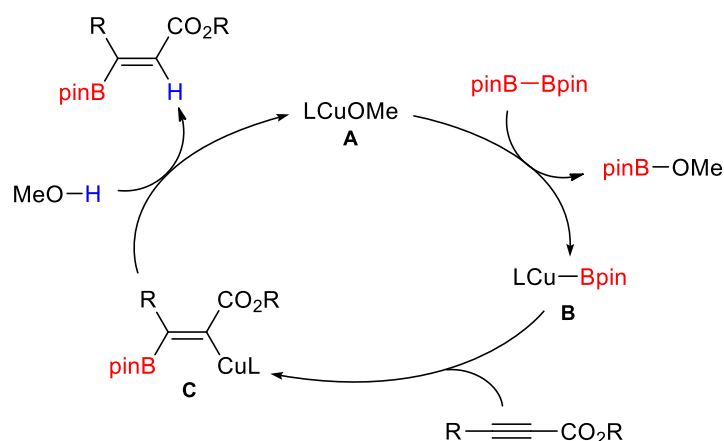
Yun e colaboradores, em 2008, desenvolveram a hidroboração de ésteres acetilênicos utilizando uma combinação de cloreto de cobre como catalisador, Xantphos como ligante e *tert*-butóxido de sódio como base. Metanol foi utilizado como fonte prótica para a protonação do cuprato vinílico formado, gerando o β-vinilboronato desejado (Esquema 21).⁴⁵



Esquema 21

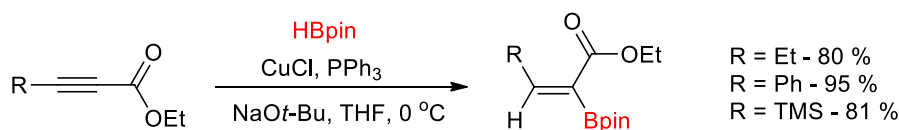
O ciclo catalítico proposto envolveria a adição da espécie **B** ao éster α,β-insaturado, através de uma borocupração *syn*, gerando o intermediário **C**. Este, reagiria com metanol para formar o produto de hidroboração, regenerando o catalisador **A** (Esquema 22).

⁴⁵ Lee, J.; Kwon, J.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2008**, 733.



Esquema 22

No mesmo ano Lipshutz e colaboradores, usando pinacolborana como agente de borilação, sintetizaram α -vinilboronatos com altos rendimentos e seletividades (Esquema 23).⁴⁶ A seletividade da reação é consequência da formação *in situ* de CuH, resultando inicialmente em uma hidrocupração da tripla ligação, seguida de transmetalração Cu-B, levando à formação do produto e regeneração do hidreto de cobre.

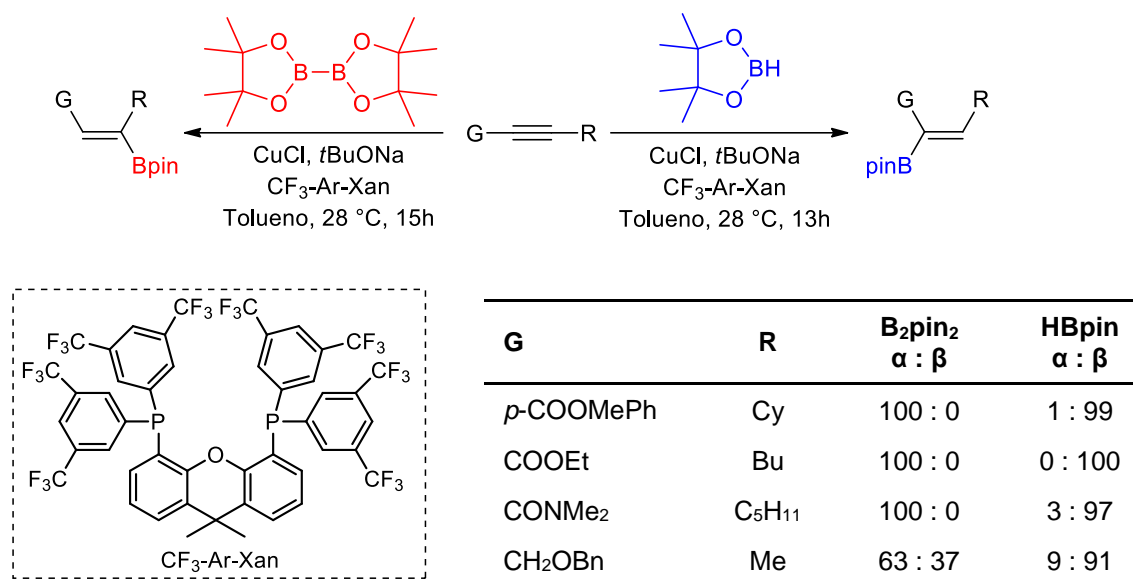


Esquema 23

Outro interessante trabalho desenvolvido por Tsuji e colaboradores em 2012, mostrou a possibilidade de síntese de ambos os isômeros hidroborados de maneira seletiva, variando apenas o agente borilante. A reação foi realizada na presença de $\text{CF}_3\text{-Ar-Xantphos}$ como ligante e cloreto de cobre como catalisador. Ao utilizar bispinacolato de diboro (B_2pin_2) e pinacolato de boro (HBpin) como fontes diferentes de boro, foi verificado que o primeiro levava a formação majoritária de produto α -borilado, enquanto o segundo gerava o produto β -borilado (Esquema 24).⁴⁷

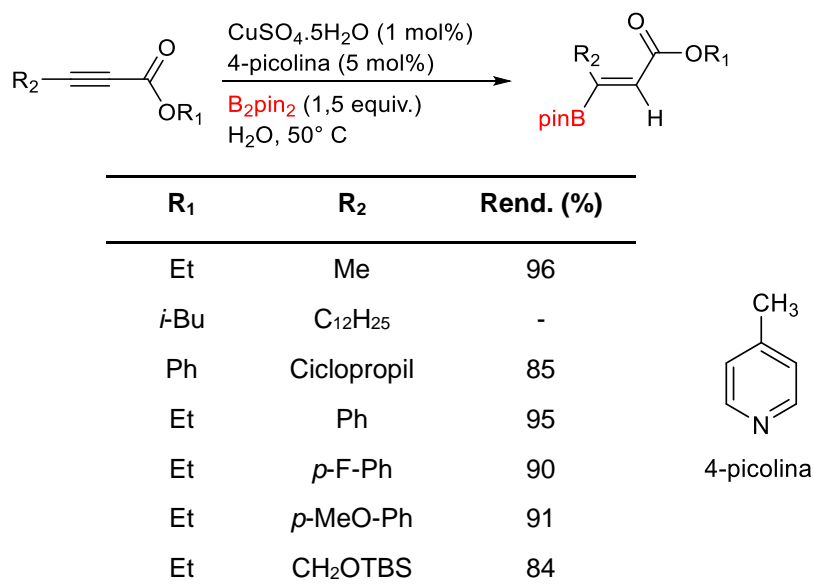
⁴⁶ Lipshutz, B. H.; Boskovic, Z. V.; Aue, D. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10183.

⁴⁷ Semba, K.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4179.



Esquema 24

A hidroboração de ésteres acetilênicos também foi avaliada em meio aquoso por Santos e colaboradores. A reação foi conduzida na presença de 4-picolina como base, sulfato de cobre como catalisador e B₂(pin)₂ como agente borilante, em uma metodologia simples e bastante eficiente (Esquema 25).⁴⁸ Deve-se observar que ésteres acetilênicos facilitam a reação de hidroboração devido a retirada de elétrons do carbono β, aumentando o efeito eletrônico para a formação de produto β-borilado.



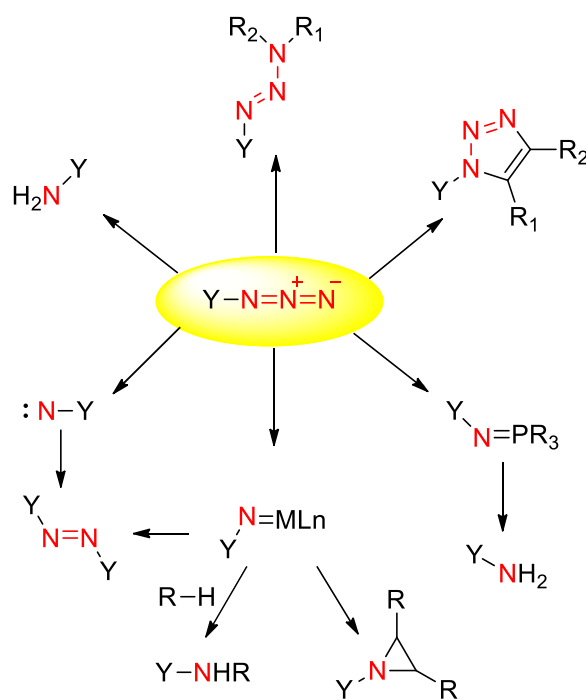
Esquema 25

⁴⁸ Peck, C. L.; Calderone, J. A.; Santos, W. L. *Synthesis* **2015**, *47*, 2242.

2.2. Reações de azidação

As azidas orgânicas possuem uma estrutura formada por três átomos de nitrogênio possuindo uma carga positiva e uma negativa em sua estrutura $-N=N^+=N^-$.⁴⁹ Uma de suas principais aplicações é como fonte de nitrogênio para reações de aminação, devido ao fato de azidas decompor liberando N_2 , não produzindo impacto ambiental.⁵⁰ Além de reações de formação de azo-compostos, os quais possuem grande importância biológica e farmacêutica, as azidas servem como ligantes para metais.

Dentre as reações de formação de azo-compostos, as azidas são majoritariamente utilizadas nas reações de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, nas quais os três nitrogênios presentes na azida são utilizados para formar um anel triazólico. Vários dos produtos que podem ser obtidos de reações a partir de azidas são demonstrados no Esquema 26.⁴⁹



Esquema 26

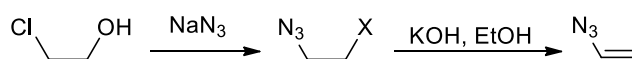
A principal limitação das reações de azidação apresentadas na literatura é a falta de tolerância a grupos funcionais presentes no material de partida, pois podem ocorrer reações paralelas em mais de um grupo funcional. Por isso, é importante o desenvolvimento de metodologias que permitam a formação de azidas orgânicas sem necessidade de proteções e desproteções.

⁴⁹ Goswami, M.; de Bruin, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1152.

⁵⁰ Interieri, D. Zardi, P.; Caselli, A.; Gallo, E. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1140.

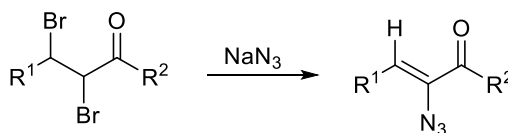
2.2.1. Reações de formação de azidas vinílicas

A vinil azida é um composto conhecido a cerca de 100 anos, desde que foi sintetizada e caracterizada por Forster e Newman (Esquema 27).⁵¹ Porém, azidas vinílicas foram ignoradas por cerca de 50 anos, sendo, possivelmente, sua propriedade explosiva a responsável. É devido a esta propriedade que grandes quantidades de azidas vinílicas devem ser manuseadas em solução, e não como substância pura, se o número de carbonos não exceder o de nitrogênios em um fator de 3:1.⁵²



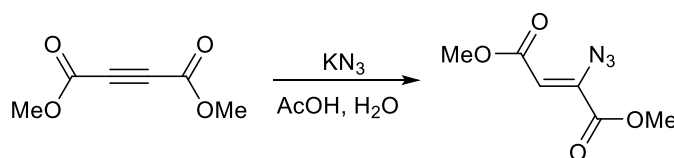
Esquema 27

Em 1935, 1,2-dibromo-cetonas ou ésteres foram utilizados para a síntese de azidas vinílicas, quando tratadas com NaN_3 .⁵³ Nesta reação, a regioselectividade da reação é causada pelo grupo carbonílico, que torna o bromo na posição α um grupo abandonador suscetível à substituição nucleofílica, além da acidez do hidrogênio α , que facilita a eliminação de HBr (Esquema 28).



Esquema 28

Em 1957 foi demonstrado que a adição de ácido hidrazóico (HN_3), gerado *in situ* a partir de azida de potássio e ácido acético, a um alcino deficiente de elétrons levava a formação de azida vinílica (Esquema 29).⁵⁴



Esquema 29

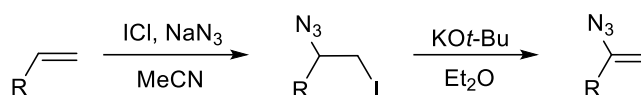
⁵¹ Forster; Newman. *J. Chem. Soc.* **1910**, 97, 2570. (b) Forster; Newman. *Chem. Soc.* **1911**, 99, 1277.

⁵² Bräse, Stefan; Banert, Klaus. **Organic Azides: Syntheses and Applications**. Chippenham: Cpi Antony Rowe Ltd, 2010. 536 p.

⁵³ Kuz'min, V. O.; Zemlyans'kii, M. I. *Mem. Inst. Chem. Ukrain. Acad. Sci.* **1935**, 2, 183.

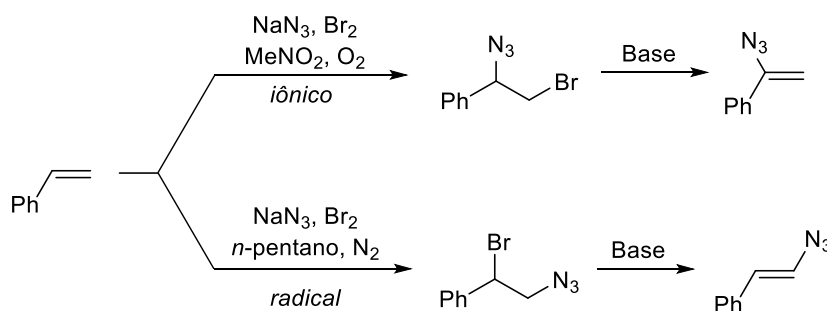
⁵⁴ Wiley, R.; Moffat, J. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 995.

Em 1965, Hassner descreveu uma metodologia que permitiu um desenvolvimento significativo da química das azidas vinílicas, pois não sofre interferência dos demais grupos funcionais ligados ao alceno.⁵⁵ A reação de Hassner envolve a formação *in situ* do composto explosivo IN_3 , a partir de ICl e NaN_3 . Com a formação de IN_3 , é possível a adição do mesmo a alcenos, seguido de uma eliminação de HI e formação da azida vinílica correspondente (Esquema 30).



Esquema 30

Hassner também demonstrou que a seletividade de adição de azidas halogênicas, especialmente BrN_3 , pode ser controlada pelas condições reacionais. Foi demonstrado que um mecanismo iônico era favorecido por um meio polar na presença de oxigênio, enquanto o mecanismo de radical livre era favorecido em meios com solvente de baixa polaridade, na presença de luz e ausência de oxigênio (Esquema 31).⁵⁶



Esquema 31

Outros métodos de síntese de azidas vinílicas incluem a utilização de rearranjo [3,3]-sigmatrópico de azidas alílicas,⁵⁷ rearranjo prototrópico induzido por base de azidas alílicas,⁵⁸ azido selenação de alcenos⁵⁹ e abertura de epóxidos trialkil sililsubstituídos (Esquema 32).⁶⁰

⁵⁵ Hassner, A.; Levy, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4203.

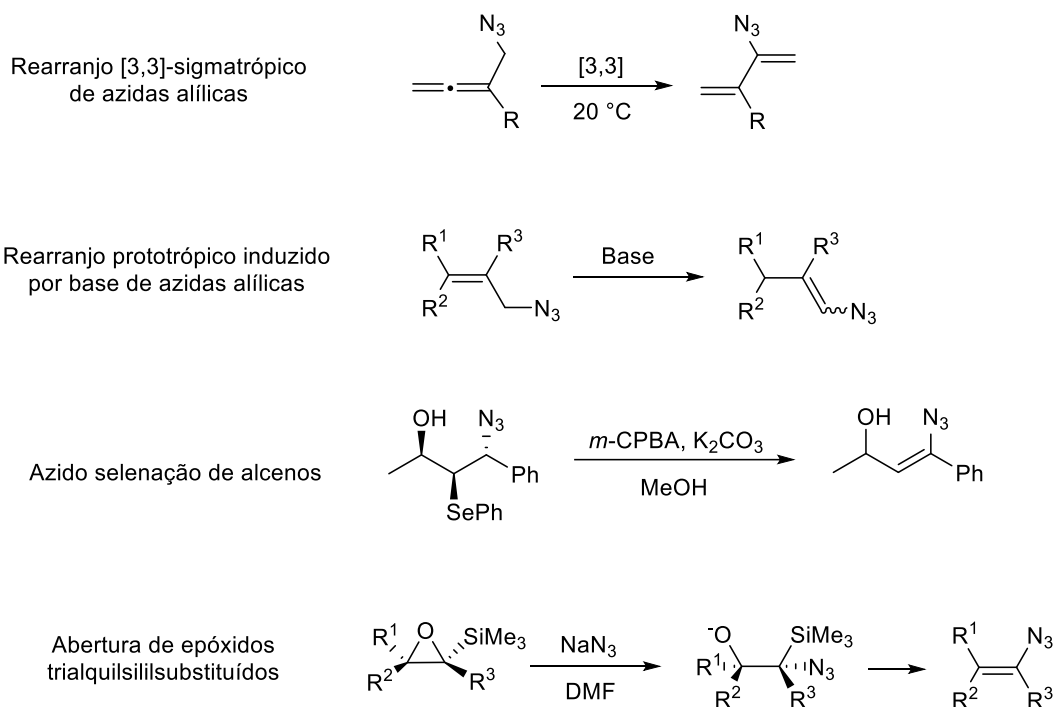
⁵⁶ (a) Hassner, A.; Boerwinkle, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 216. (b) Hassner, A.; Boerwinkle, F. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3309.

⁵⁷ Priebe, H. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 728.

⁵⁸ Chou, T. S.; Hung, S. H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3027.

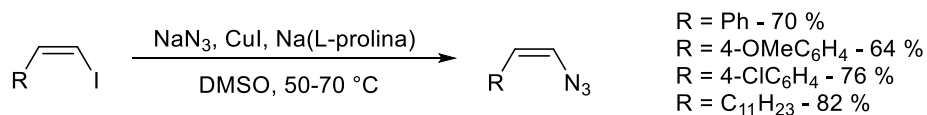
⁵⁹ Riela, S.; Aprile, C.; Gruttadauria, M.; Meo, P. L.; Noto, R. *Molecules* **2005**, *10*, 383.

⁶⁰ (a) Tomoda, S.; Matsumoto, Y.; Takeuchi, Y.; Nomura, Y. *Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3283. (b) Chakraborty, T. K.; Reddy, G. V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1335.



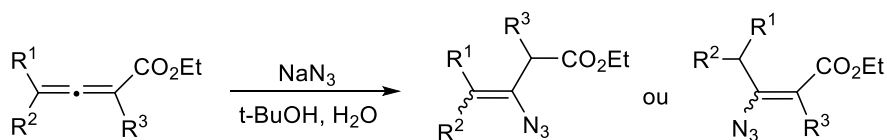
Esquema 32

Azidas vinílicas também podem ser obtidas a partir de iodetos vinílicos via catálise de cobre na presença de prolina como ligante (Esquema 33). Nesse trabalho, focado principalmente na síntese de azidas aromáticas, apenas 5 azidas vinílicas foram sintetizadas.⁶¹



Esquema 33

Diversas azidas vinílicas foram sintetizadas a partir de alenil ésteres, usando azida de sódio em *t*-BuOH e água (Esquema 34).⁶² Dependendo da estrutura do material de partida diferentes azidas vinílicas foram obtidas.

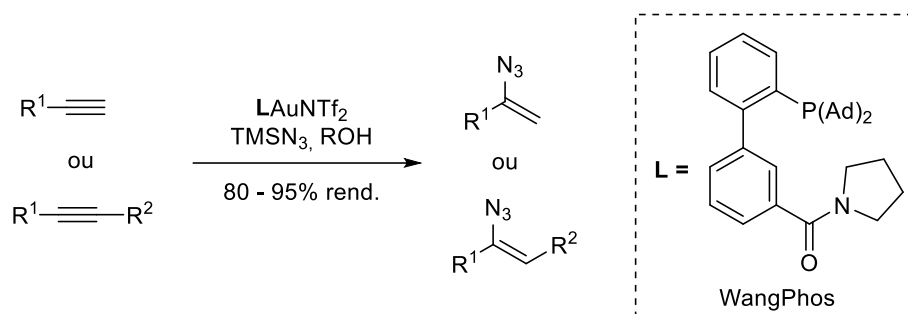


Esquema 34

⁶¹ Zhu, W.; Ma, D. *Chem. Commun.* **2004**, 888.

⁶² Huang, X.; Shen, R.; Zhang, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1534.

Mais recentemente, complexos de ouro permitiram a síntese de azidas vinílicas a partir de alcinos terminais e internos (Esquema 35).⁶³

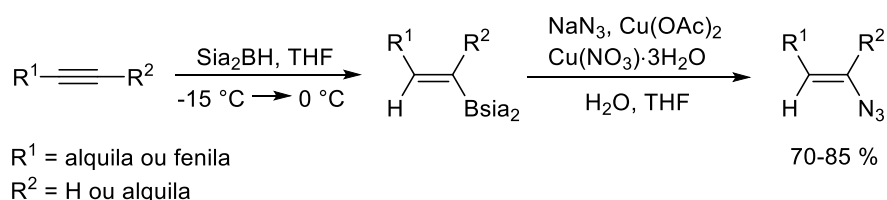


Esquema 35

2.2.2. Reações de formação de azidas vinílicas a partir de organoboro

No que diz respeito as reações de azidação a partir de compostos organoboro, a maioria dos exemplos encontrados envolvem espécies aromáticas de boro e apenas poucos exemplos de obtenção de vinil azidas são relatados a partir de espécies vinílicas de boro.

Matsuda e colaboradores demonstraram em 1998 que é possível sintetizar azidas vinílicas através de hidroboração de alcinos, seguido pela reação do produto hidroborado com NaN_3 , catalisada por cobre. Foram obtidos rendimentos elevados, com exemplos majoritariamente de alcinos terminais com substituintes alquílicos (Esquema 36).⁶⁴



Esquema 36

Após esse primeiro relato de Matsuda, poucos exemplos de azidas vinílicas a partir de boronatos vinílicos, via catálise de cobre, foram reportados.⁶⁵

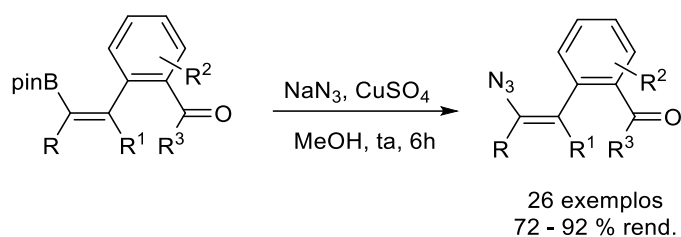
Recentemente, Jayaram e colaboradores realizaram um estudo amplo envolvendo a azidação de boronatos vinílicos utilizando $CuSO_4$ como catalisador em $MeOH$. Foram obtidas diversas azidas vinílicas com substituintes aromáticos (Esquema 37).⁶⁶

⁶³ Li, X.; Liao, S.; Wang, Z.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3687.

⁶⁴ Masuda, Y.; Murata, M.; Ikeda, M.; Watanabe, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1013.

⁶⁵ (a) Tao, C. Z.; Cui, X.; Li, J.; Liu, A.; Liu, L.; Guo, Q. X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3525. (b) Hemelaere, R.; Caijo, F.; Mauduit, M.; Carreiaux, F.; Carboni, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3328. (c) Feng, Q.; Yang, K.; Song, Q. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15394.

⁶⁶ Jayaram, V.; Sridhar, T.; Sharma, G. V. M.; Berrée, F.; Carboni, B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 843.

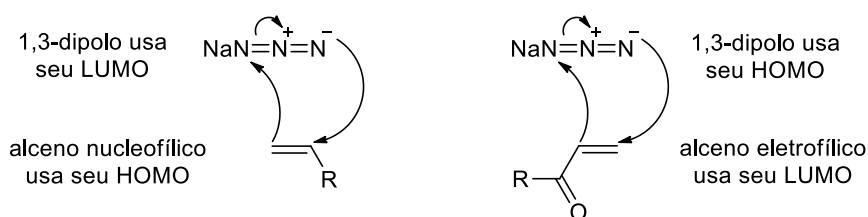


Esquema 37

A vantagem da utilização de metais como catalisadores na síntese de azidas é a possibilidade de reações mais limpas, rápidas, em condições mais brandas e tolerantes a grupos funcionais. As reações de azidação catalisadas por cobre são predominantes na literatura, levando, na maioria das vezes, a altos rendimentos sob condições brandas de reação e a manutenção da estereoquímica do boronato vinílico de partida.

2.3. Reações de cicloadição 1,3-dipolar

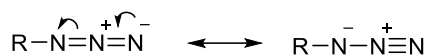
Reações 1,3-dipolares são reações pericíclicas amplamente estudadas, que levam a formação de ciclos de cinco membros. Para que estas reações ocorram, é necessário um componente com dois elétrons, conhecido como dipolarófilo, e uma estrutura de 3 átomos com quatro elétrons (1,3-dipolo). Os dipolarófilos podem ser tanto eletrofílicos quanto nucleofílicos, podendo assim reagir tanto com seu HOMO quanto com seu LUMO (Esquema 38).⁶⁷



Esquema 38

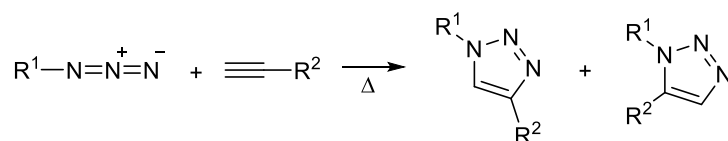
Azidas são 1,3-dipolos lineares, pois sua estrutura pode apresentar-se de duas formas de ressonância, com duas ligações duplas ou com uma ligação simples e uma tripla, sendo que em ambos os casos um dos seus nitrogênios externos possui carga formal negativa, enquanto o nitrogênio central apresenta carga formal positiva (Esquema 39).

⁶⁷ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2012. Cap. 34. p. 903.



Esquema 39

Estas reações são comumente chamadas de reações 1,3-dipolar de Huisgen. O grupamento azida é o mais conveniente dos 1,3-dipolos utilizados para reações 1,3-dipolares, pois é um dos únicos que é estável perante dimerizações e/ou hidrólise. Com algumas exceções, azidas permanecem não reativas a não ser que um bom dipolarófilo esteja presente. A reação térmica entre uma azida e um alcino pode levar a formação de dois regioisômeros 1,4 e 1,5. (Esquema 40).⁶⁸



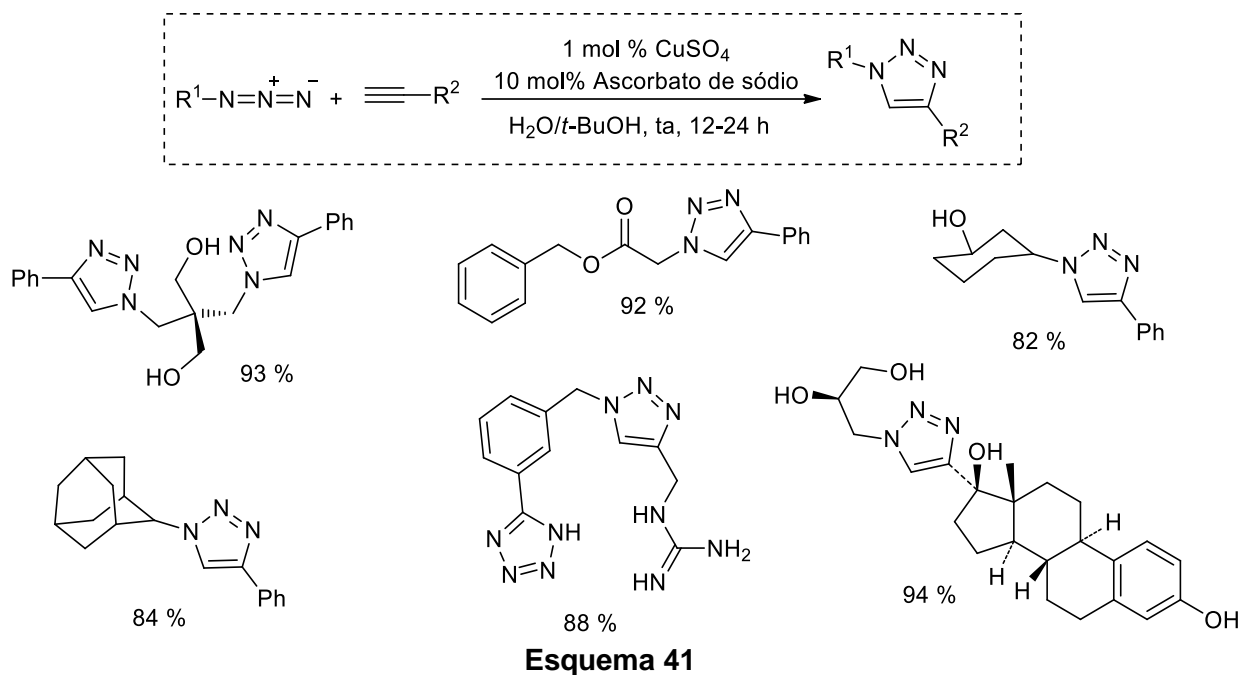
Esquema 40

Independentemente Sharpless⁶⁹ e Meldal⁷⁰ desenvolveram metodologias utilizando catalisador de cobre para gerar seletivamente triazóis 1,4-dissubstituídos. Nos estudos realizados por Sharpless e colaboradores foi utilizado um sal de Cu^{II} e ascorbato de sódio como redutor, para gerar a espécie catalítica de Cu^I (Esquema 41). Foram obtidos rendimentos elevados para todos os exemplos, mesmo com substituintes complexos e volumosos.

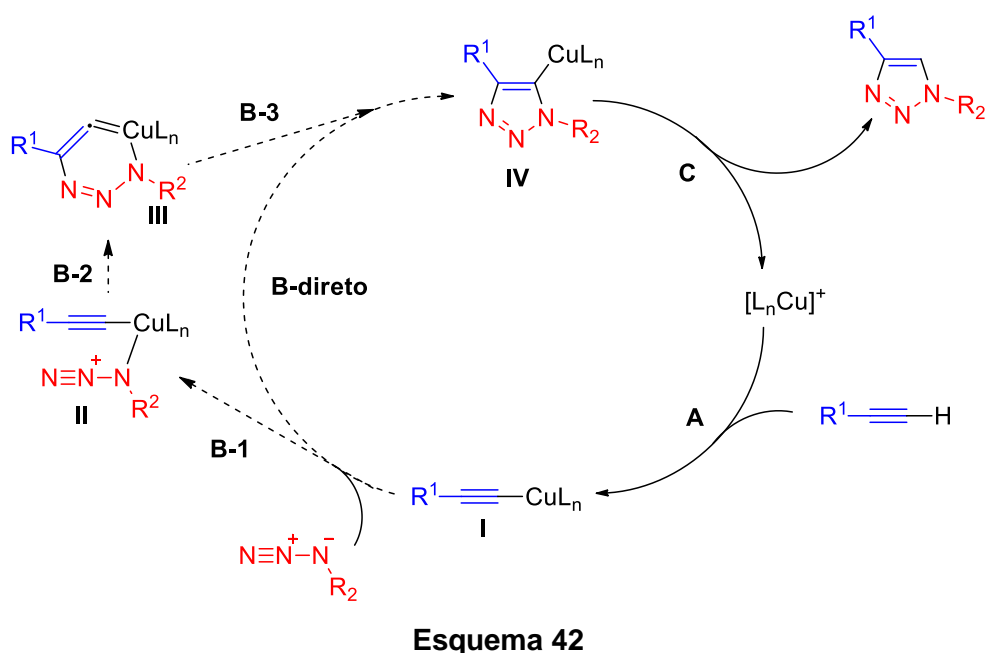
⁶⁸ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

⁶⁹ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

⁷⁰ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.



O ciclo catal\u00edtico proposto para a rea\u00e7\u00e3o come\u00e7a com a forma\u00e7\u00e3o do acetileno de cobre (I), o que explica a impossibilidade da utiliza\u00e7\u00e3o de alcinos internos nessa rea\u00e7\u00e3o (Esquema 42). Posteriormente a coordena\u00e7\u00e3o da azida ao \u00e1tomo de cobre, seguida da forma\u00e7\u00e3o de um metalociclo de Cu^{III}. Uma contra\u00e7\u00e3o desse ciclo resulta em um derivado triazolil-cobre que \u00e9 protonado, formando o produto e restituindo a esp\u00e9cie ativa do catalisador ao meio reacional. A forma\u00e7\u00e3o do triazol diretamente por cicloadi\u00e7\u00e3o 1,3-dipolar (**B-direto**) apresenta-se altamente desfavor\u00e1vel, por cerca de 12-15 kcal, segundo c\u00e1lculos te\u00f3ricos.



Desde a descoberta de Sharpless, a cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e acetilenos, catalisada por Cu(I) tem experimentado um crescimento explosivo e encontrado aplicação nas mais diversas áreas da ciências, dentre as quais pode-se destacar ciência dos materiais,⁷¹ química de polímeros,⁷² modificação de nucleosídeos, nucleotídeos e DNA,⁷³ química medicinal,⁷⁴ bioconjugação⁷⁵, dentre outras.⁷⁶ Além disso, 1,2,3-triazóis tem sido descritos na literatura por apresentar diversas atividades biológicas como anti-HIV,⁷⁷ anti-tumoral,⁷⁸ anti-bacteriana,⁷⁹ anti-tuberculose,⁸⁰ e como inibidores de enzimas glicosidases,⁸¹ tirosinases⁸² e serina hidrolases.⁸³

⁷¹ (a) Iha, R. K.; Wooley, K. L.; Nystrom, A. M.; Burke, D. J.; Kade, M. J.; Hawker, C. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5620. (b) Hanni, K. D.; Leigh, D. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1240. (c) Lau, Y. H.; Rutledge, P. J.; Watkinson, M.; Todd, M. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2848.

⁷² (a) Golas, P.L.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1338. (b) Fournier, D.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1369.

⁷³ (a) Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207. (b) Gramlich, P. M. E.; Wirges, C. T.; Manetto, A.; Carell, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8350. (c) Seela, F.; Pujari, S. S. *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 1629.

⁷⁴ (a) Chen K.; Chen, X. *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1227. (b) Wangler, C.; Schirmacher, R.; Bartenstein, P.; Wangler, B. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1092. (c) Moorhouse, A. D.; Moses, J. E. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 715.

⁷⁵ (a) Song, C. X.; He, C. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, in press (DOI: 10.1021/ar2000502). (b) Uhlig, N.; Li, C. C. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1241. (c) Best, M. D. *Biochemistry* **2009**, *48*, 6571. (d) Kitaoka, M.; Tanaka, Y.; Tada, Y.; Goto, M.; Miyawaki, K.; Noji, S.; Kamiya, N. *Biotechnol. J.* **2011**, *6*, 470. (e) Paredes, E.; Das Subha, R. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 125. (f) Mamidyala, S. K.; Finn, M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1252.

⁷⁶ For general reviews, see: (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004. (b) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128. (c) Wu, P.; Fokin, V. V. *Aldrich Chim. Acta* **2007**, *40*, 7. (d) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249. (e) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. (f) Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.

⁷⁷ (a) Da Silva, F. C.; De Souza, M. C. B. V.; Frugulhetti, I. I. P.; Castro, H. C.; Souza, S. L. O.; de Souza, T. M. L.; Rodrigues, D. Q.; Souza, A. M. T.; Abreu, P. A.; Passamani, F.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 373. (b) Alvarez, R.; Velazquez, S.; San-Felix, A.; Aquaro, S.; De Clercq, E.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185.

⁷⁸ 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.

⁷⁹ (a) Wang, X. L.; Wan, K.; Zhou, C. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4631. (b) Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. E.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953.

⁸⁰ Costa, M. S.; Boechat, N.; Rangel, E. A.; Da Silva, F. C.; De Souza, A. M. T.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; Junior, I. N.; Lourenço, M. C. S.; Wardell, S. M. S. V.; Ferreira, V. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8644.

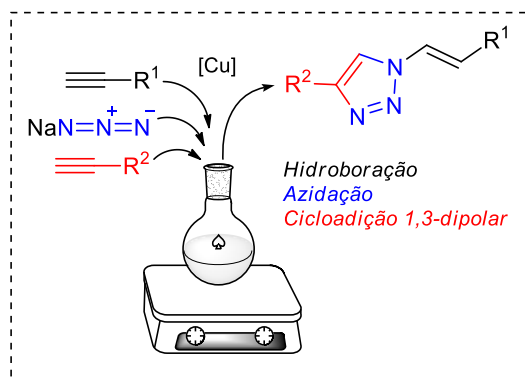
⁸¹ (a) Heightman, T. D.; Vasella, A.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Skamnaki, V. T.; Oikonomakos, N. G. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 853. (b) Krulle, T. M.; Fuente, C. D.; Pickering, L.; Aplin, R. T.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Nash, R. J.; Griffiths, R. C.; Fleet, G. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3807. (c) Heightman, T. D.; Locatelli M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 2190

⁸² Bock, V. D.; Speijer, D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 971.

⁸³ Adibekian, A.; Martin, B. R.; Wang, C.; Hsu, K. -L.; Bachovchin, D. A.; Niessen, S.; Hoover, H.; Cravatt, B. F. *Nature Chem. Biol.* **2011**, *7*, 469.

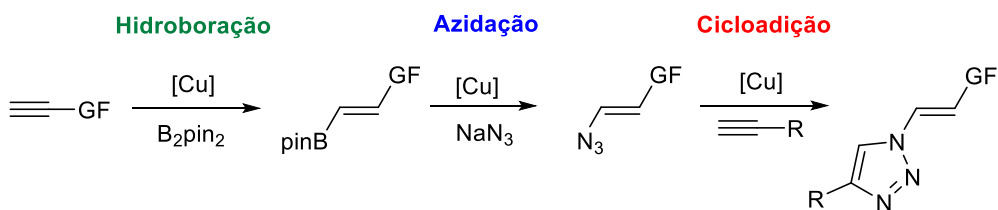
3. OBJETIVOS

Visto a importância sintética das azidas, em especial para a obtenção de triazóis, e dada a carência de métodos para a síntese de azidas e triazóis vinílicos, o objetivo desse trabalho foi a síntese de triazóis vinílicos *one-pot* através de reações de hidroboração de alcinos, azidação e cicloadição 1,3-dipolar, triplamente catalisadas por cobre, levando em consideração aspectos e preocupações da química verde.



Como objetivos específicos, pode-se destacar:

- A síntese de boronatos vinílicos com alta regioseletividade em meio aquoso micelar ou em solvente de baixo impacto ambiental.
- A síntese de azidas vinílicas a partir de boronatos vinílicos.
- A síntese de triazóis vinílicos a partir das azidas vinílicas sintetizadas.
- A síntese *one-pot* de triazóis vinílicos, através da sequência de reações: hidroboração, azidação e cicloadição, triplamente catalisadas por cobre.



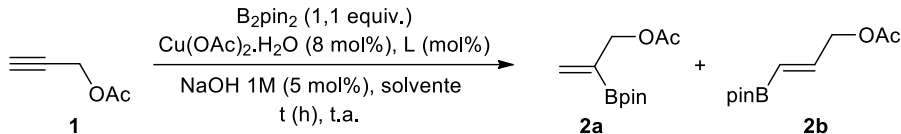
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

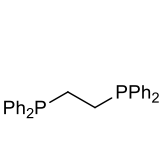
A seguir serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante o desenvolvimento deste trabalho. Primeiramente serão discutidos os estudos de hidroboração, azidação e cicloadição do acetato propargílico. Por fim, serão apresentados os resultados da hidroboração, azidação e cicloadição de ésteres acetilênicos.

4.1. Estudos de Hidroboração, Azidação e Cicloadição do acetato propargílico

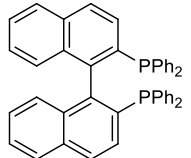
A hidroboração do acetato propargílico **1** já foi descrita pelo nosso grupo de pesquisa, usando acetato de cobre como catalisador, dppe como ligante, B₂pin₂ como agente borilante e hidróxido de sódio como base, em meio aquoso micelar, usando SPGS-550M como surfactante. Neste trabalho, o produto **2** foi obtido em 78% de rendimento e alta seletividade de 91:09 em favor do isômero β-borilado, utilizando a metodologia descrita anteriormente (Tabela 3, entrada 1). Apesar da alta seletividade dessa reação, a hidroboração do acetato propargílico **1** foi melhor estudada na tentativa de suprimir a formação do isômero α **2a** e, conseqüentemente, a formação de dois isômeros do triazol vinílico, após as 3 etapas reacionais. Visando o aumento dessa seletividade outros ligantes foram também avaliados, como *rac*-BINAP e Xantphos, tanto em meio aquoso micelar, quanto em etanol.

Tabela 3. Otimizações da seletividade da hidroboração do acetato propargílico **1**.

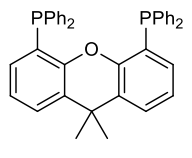




dppe



rac-BINAP



xantphos

entrada	L (mol%)	solvente	t (h)	rend. (%) ^a	2a : 2b ^b
1	dppe (10)	SPGS-550M	20	78	09 : 91
2	dppe (10)	SPGS-550M	4	78	09 : 91
3	dppe (10)	EtOH	4	nd	33 : 67
4	<i>rac</i> -BINAP (5)	SPGS-550M	20	54	05 : 95
5	<i>rac</i> -BINAP (5)	EtOH	4	nd	20 : 80
6	Xantphos (5)	SPGS-550M	20	0	-

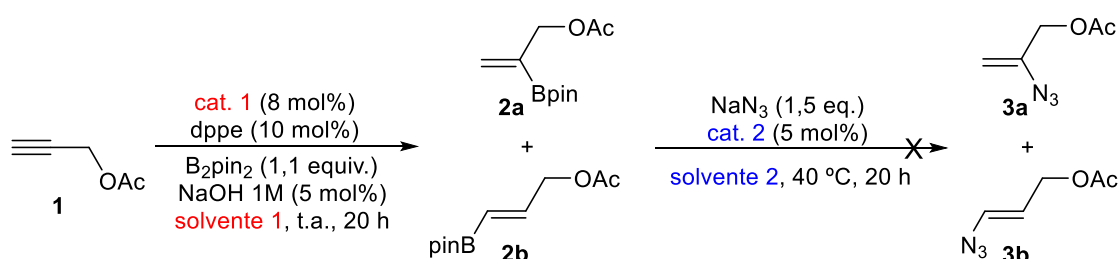
nd = não determinado devido à baixa seletividade. ^a Rendimento isolado.

^b Proporção determinada por RMN ¹H.

Primeiramente a reação usando dppe como ligante foi conduzida em um tempo menor de 4 horas e o produto foi formado com mesmo rendimento obtido após 20 horas de reação (Tabela 3, entrada 2). Quando etanol foi avaliado como solvente dessa reação houve diminuição da seletividade e, devido a isso, o produto não foi purificado e o rendimento não foi determinado (entrada 3). Usando *rac*-BINAP como ligante e SPGS-550M em água como solvente, o produto desejado foi formado em rendimento moderado, mas com alta seletividade de 95:05 em favor do isômero β -borilado **2b** (entrada 4). Mudando o solvente para etanol, novamente foi observado diminuição da seletividade da reação (entrada 5). O emprego de Xantphos como ligante não foi eficiente, sendo que o produto não foi obtido mesmo após 20 horas de reação (entrada 6).

Como não foi possível o aumento da seletividade e manutenção do rendimento da reação, as reações de azidação foram realizadas após a hidroboração tanto em meio aquoso micelar quanto em etanol. Variações na temperatura, tempo de reação, catalisador de cobre e aditivos também foram realizadas (Tabela 4).

Tabela 4. Estudo reação *one-pot* de hidroboração e azidação do acetato propargílico **1**.

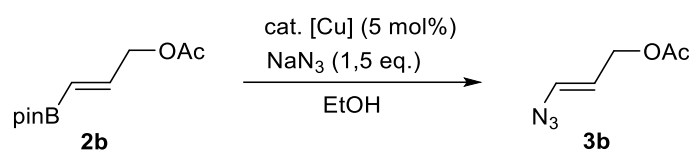


entrada	cat. 1	cat. 2	Solvente 1	Solvente 2
1	Cu(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	SPGS-550M	-
2	Cu(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	EtOH	-
3 ^a	Cu(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	SPGS-550M	EtOH
4 ^a	Cu(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	SPGS-550M	SPGS-550M
5 ^b	Cu(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	EtOH	-
6 ^c	Cu(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	EtOH	EtOH
7 ^d	Cu(OAc) ₂	CuSO ₄	EtOH	-
8 ^e	[CuCl(IMes)]	CuSO ₄	EtOH	-
9 ^f	Cu(OAc) ₂	CuSO ₄	EtOH	EtOH
10 ^g	Cu(OAc) ₂	CuSO ₄	EtOH	EtOH

^a Foi realizada a extração após a hidroboração e o produto bruto foi submetido a azidação. ^bexcesso de azida (4 equiv.) foi adicionado. ^c HCl 1M (5 mol%) foi adicionado antes da segunda etapa. ^d NaOH 1M em EtOH foi empregado. ^e dppe não foi utilizado. ^f Após a hidroboração, o EtOH foi evaporado e o produto bruto foi submetido a azidação. ^g Na₂SO₄ foi adicionado na etapa de azidação.

Como é possível observar na Tabela 4, a azida **3** não foi obtida a partir da reação *one-pot* de hidroboração/azidação. Inicialmente, foi tentada a reação *one-pot* em meio aquoso micelar, usando SPGS-550M como surfactante em água, e a azida desejada não foi obtida (entrada 1). A síntese *one-pot* foi também realizada em etanol, solvente mais conhecido na literatura para a síntese de azidas, porém, também não foi observada a síntese da azida (entrada 2). Buscando eliminar possíveis subprodutos da primeira etapa que pudessem estar impedindo a formação da azida **3**, foi realizada a extração após a hidroboração e o bruto reacional foi utilizado como material de partida para a azidação em SPGS-550M ou etanol (entradas 3 e 4). Em meio aquoso, a azida não foi observada, entretanto em etanol a azida foi detectada por RMN ^1H . A purificação da azida **3** mostrou-se problemática, não sendo possível a purificação em sílica ou em alumina básica. Além disso, acredita-se que um baixo rendimento da azida tenha sido obtido, o que dificultou seu isolamento. Aumento na quantidade da azida de sódio na etapa de azidação não melhorou o processo (entrada 5). Novos testes foram realizados na tentativa de eliminar possíveis contaminantes para a segunda etapa, sendo cogitada inicialmente uma possível interferência causada pela base, por água ou pelo ligante presentes no meio reacional. Para verificar o efeito da base, o meio foi neutralizado com HCl 1M (5 mol%) após o término da etapa de hidroboração, entretanto a azida **5** não foi observada (entrada 6). Eliminação de excesso de água na etapa de azidação, pelo uso de NaOH 1M em etanol ou pela adição de Na_2SO_4 , não levou a bons resultados (entradas 7 e 10). Alteração do catalisador de cobre para $[\text{CuCl}(\text{IMes})]$ também não se mostrou eficiente (entrada 8).

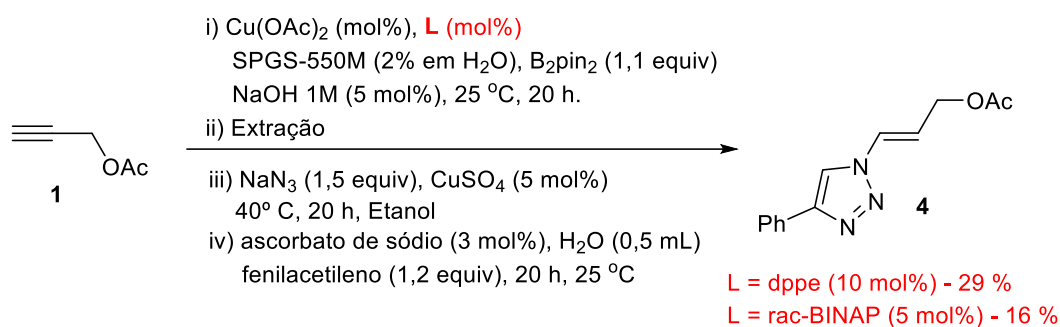
Em uma tentativa de identificar qual o problema da reação de azidação, alguns experimentos foram realizados a partir do boronato vinílico **2b**, previamente purificado (Tabela 5). A reação catalisada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ em etanol não leva a formação do produto desejado (entrada 1), mas a reação catalisada por CuSO_4 em etanol levou a formação da azida **3b** em 19% de rendimento (entrada 3). Tentativas de aumentar o rendimento dessa reação não foram alcançadas pelo aumento da temperatura, adição estequiométrica de cobre e diminuição do tempo reacional (entradas 4-6). Há relatos na literatura de que o pinacol residual poderia agir como um veneno catalítico para catalisadores de cobre, por isso a reação foi realizada com quantidades equimolar, mas a azida foi obtida em uma razão 1:1 em relação ao boronato de partida.

Tabela 5. Estudo da azidação do boronato **2b**.

entrada	catalisador	solvente	t (h)	T (°C)	rend. (%)
1	Cu(OAc) ₂	EtOH	20	40	-
2	CuSO ₄	SPGS-550M	20	40	-
3	CuSO ₄	EtOH	20	40	19
4	CuSO ₄	EtOH	4	40	-
5	CuSO ₄	EtOH	20	70	-
6 ^a	CuSO ₄	EtOH	20	40	nd ^b

^a Quantidade estequiométrica de CuSO₄ foi usada. ^b Consumo parcial do boronato e formação de azida (boronato:azida 1:1, determinado por RMN ¹H). nd = não determinado.

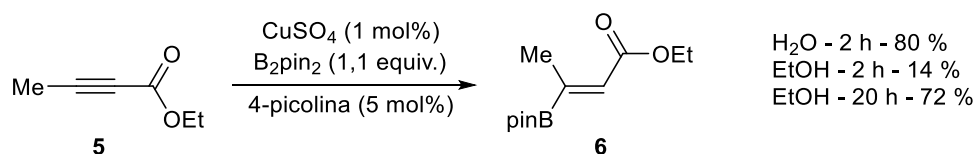
Apesar do baixo rendimento obtido na etapa de azidação, apenas 19%, foi realizada a síntese do triazol vinílico **4** (Esquema 43). Após a hidroboração, realizada em meio aquoso micelar, foi realizada a extração e o bruto reacional foi submetido a azidação, seguida da cicloadição. O melhor rendimento, de 29% (após as três etapas), foi obtido usando dppe como ligante na etapa de hidroboração.

**Esquema 43**

4.2. Estudos de Hidroboração, Azidação e Cicloadição de ésteres acetilênicos

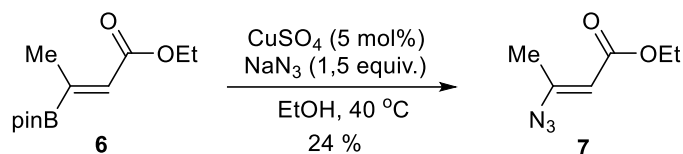
Devido às dificuldades encontradas usando o acetato propargílico **1** como material de partida, principalmente em relação a mistura de regioisômeros observada quando a reação foi conduzida em etanol como solvente, o éster acetilênico **5** foi empregado como material de partida. A escolha deste como substrato se deve principalmente à formação de um único isômero na reação de hidroboração e por já existir um método bastante eficiente realizado em água como solvente. A reação de hidroboração ocorreu conforme descrito por

Santos e colaboradores,⁴⁸ usando CuSO_4 como catalisador, 4-picolina como base, $\text{B}_2(\text{pin})_2$ como agente borilante e água como solvente. Após apenas 2 horas de reação, o produto borilado **6** foi obtido como único isômero em 80% de rendimento, com alta pureza e sem necessidade de purificação por coluna cromatográfica (Esquema 44). Devido às dificuldades encontradas na primeira parte do nosso trabalho, relacionadas à reação de azidação em água, etanol também foi avaliado como solvente na reação de hidroboração. A reação se mostrou eficiente, no entanto, para que bom rendimento fosse alcançado (72%), foram necessárias 20 horas de reação. Quando a reação foi conduzida por 2 horas, apenas 14% de rendimento do produto borilado **6** foi obtido.



Esquema 44

Com o estabelecimento de um método eficiente para a obtenção do boronato vinílico **6**, este foi submetido a reação de azidação na presença de CuSO_4 , azida de sódio e etanol, a 40 °C. Nessas condições, a azida desejada **7** foi obtida em 24 % de rendimento (Esquema 45).



Esquema 45

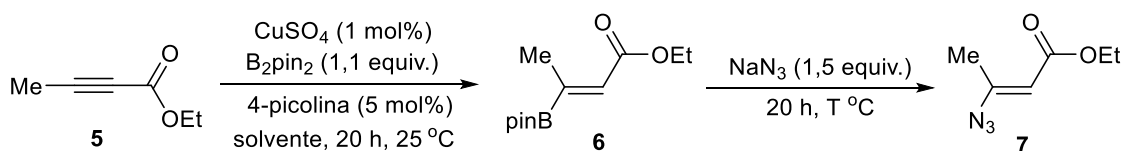
Em paralelo, as reações de hidroboração/azidação do éster acetilênico **5** também foram realizadas *one-pot* (Tabela 6). Na maioria dos casos, baixa conversão do boronato vinílico **6** foi observado e a azida **7** foi formada em pequena quantidade. Variações de temperatura na etapa da azidação e evaporação do etanol entre as etapas, não alteraram significativamente o resultado da reação.

Em um estudo recente, Watson e colaboradores descreveram que em reações de aminação de Chan-Lam utilizando boropinacولات aromáticos, o pinacol residual se coordena ao cobre, inativando-o e reduzindo a eficiência da reação. Para contornar esse problema, os autores relataram que a adição de ácido bórico ao meio reacional foi capaz de prevenir essa desativação, mediante reação com o pinacol.⁸⁴ Dessa forma, ácido bórico foi

⁸⁴ Vantourout, J. C.; Miras, H. N.; Isidro-Llobet, A.; Sproules, S.; Watson, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4769.

adicionado ao meio reacional após a etapa de hidroboração e forneceu a azida desejada **7**, com consumo total do boronato vinílico **6**. Infelizmente, tentativas de purificação da azida vinílica **7** novamente não resultaram em sucesso.

Tabela 6. Estudos da hidroboração/azidação do éster acetilênico **5**.

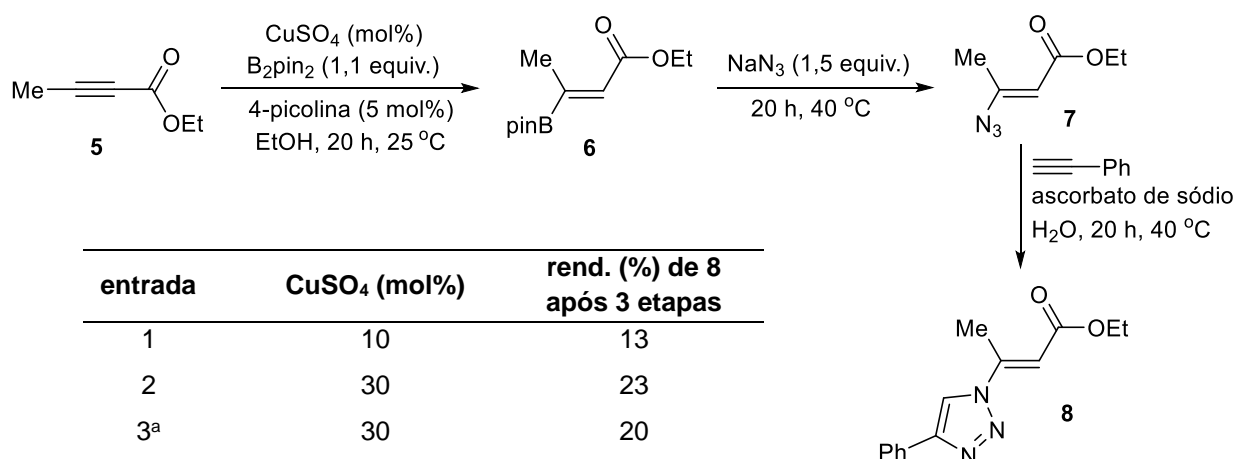


entrada	solvente	T (°C)	boronato 6 : azida 7
1	H ₂ O	40	95:05
2	EtOH	25	89:11
3	EtOH	40	83:17
4	EtOH	60	83:17
5 ^a	EtOH	40	67:33
6 ^b	EtOH	40	0:100
7 ^{b,c}	EtOH	40	75:25

^a Após a hidroboração, o etanol foi evaporado e o produto bruto foi submetido a etapa de azidação. ^b Adição de 2 equiv. de B(OH)₃ após a etapa de hidroboração. ^c Azidação durante 6 horas.

Então, os estudos visando a síntese *one-pot* do triazol vinílico **8** foram realizados a partir do éster acetilênico **5**, que foi submetido a sucessivas reações de hidroboração, azidação e cicloadição no mesmo frasco reacional, sem isolamento do boronato **6** ou da azida vinílica **7** (Tabela 7). Os experimentos realizados sem a adição de ácido bórico, após a etapa de hidroboração, levaram a menores rendimentos (entradas 1-3), mesmo quando a carga catalítica do catalisador de cobre foi de 30 mol%. A adição de 2 equivalentes de ácido bórico forneceu o melhor rendimento para o triazol vinílico **8** (entrada 5, 52%). Esse rendimento é bastante alto, considerando as três etapas e corresponde a um rendimento médio de 80% por etapa. Tentativa de diminuir o tempo de reação e simplificar experimentalmente a metodologia, adicionando todos os reagentes da azidação e cicloadição ao mesmo tempo, com e sem adição de água na etapa da cicloadição, não resultaram em sucesso e o triazol vinílico não foi formado (entrada 6).

Tabela 7. Estudos de hidroboração/azidação/cicloadição do éster acetilênico **5**.



entrada	CuSO ₄ (mol%)	rend. (%) de 8 após 3 etapas
1	10	13
2	30	23
3 ^a	30	20
4 ^b	10	47
5 ^c	10	52
6 ^{c,d}	10	0

^a Reação realizada em MeOH como solvente. ^b Adição de 1 equiv. de B(OH)₃ após a etapa de hidroboração. ^c Adição de 2 equiv. de B(OH)₃ após a etapa de hidroboração. ^d Reagentes das etapas de azidação e cicloadição adicionados ao mesmo tempo.

O espectro de RMN de ¹H referente ao composto **8** é apresentado na Figura 4. Em 8,08 ppm encontra-se um singlete referente ao hidrogênio **H_f** do anel triazol. Entre 7,88 e 7,34 ppm encontram-se os hidrogênios do grupo fenila. Em 6,55 ppm encontra-se um quadrupeto, com constante de acoplamento de 1,0 Hz, referente ao hidrogênio vinílico **H_h**, que acopla com os hidrogênios **H_i**. O grupo etila é evidenciado pelos sinais em 4,26 ppm, um quadrupeto com constante de acoplamento de 7,1 Hz referente aos hidrogênios **H_k**, que acoplam com **H_i**, e 1,34 ppm, um tripleto com constante de acoplamento de 7,1 Hz referente aos hidrogênios **H_j** que acoplam com **H_k**. Em 2,87 ppm encontra-se um dubleto com constante de acoplamento de 1,0 Hz referente aos hidrogênios **H_i**, que acoplam com o hidrogênio vinílico **H_h**.

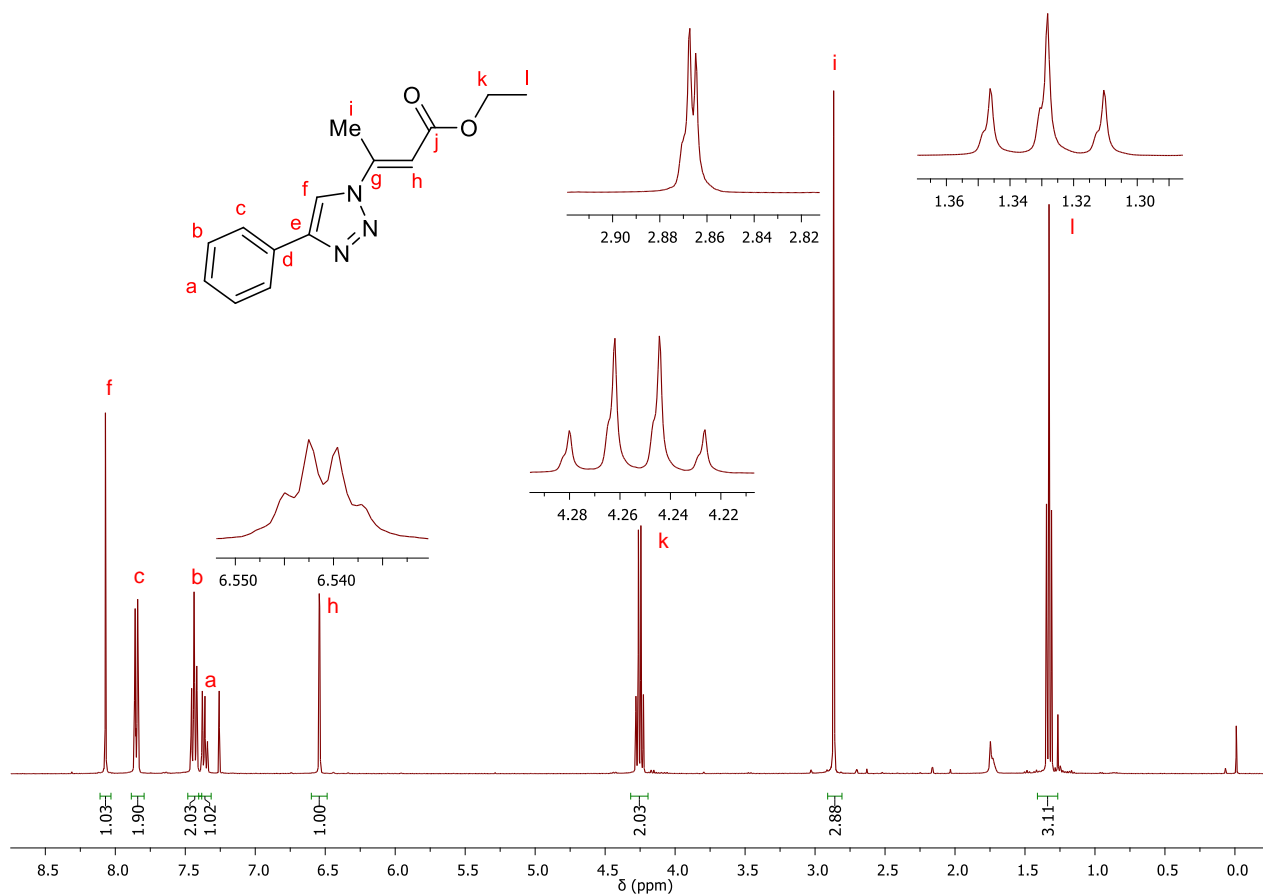


Figura 4. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **8**.

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **8** é apresentado na Figura 5. O sinal mais desblindado, em 165,6 ppm, corresponde ao carbono carbonílico do grupo éster. Em 148,2 e 147,3 ppm encontram-se os dois carbonos do anel triazol e entre 129,6 e 125,8 ppm os quatro carbonos da fenila. Os dois carbonos vinílicos encontram-se em 116,8 e 109,2 ppm. Em 60,6 ppm, encontra-se o carbono alifático ligado ao oxigênio, mais desblindado devido à maior eletronegatividade do oxigênio. Em 15,6 e 14,2 ppm encontram-se os carbonos das duas metilas presentes na molécula.

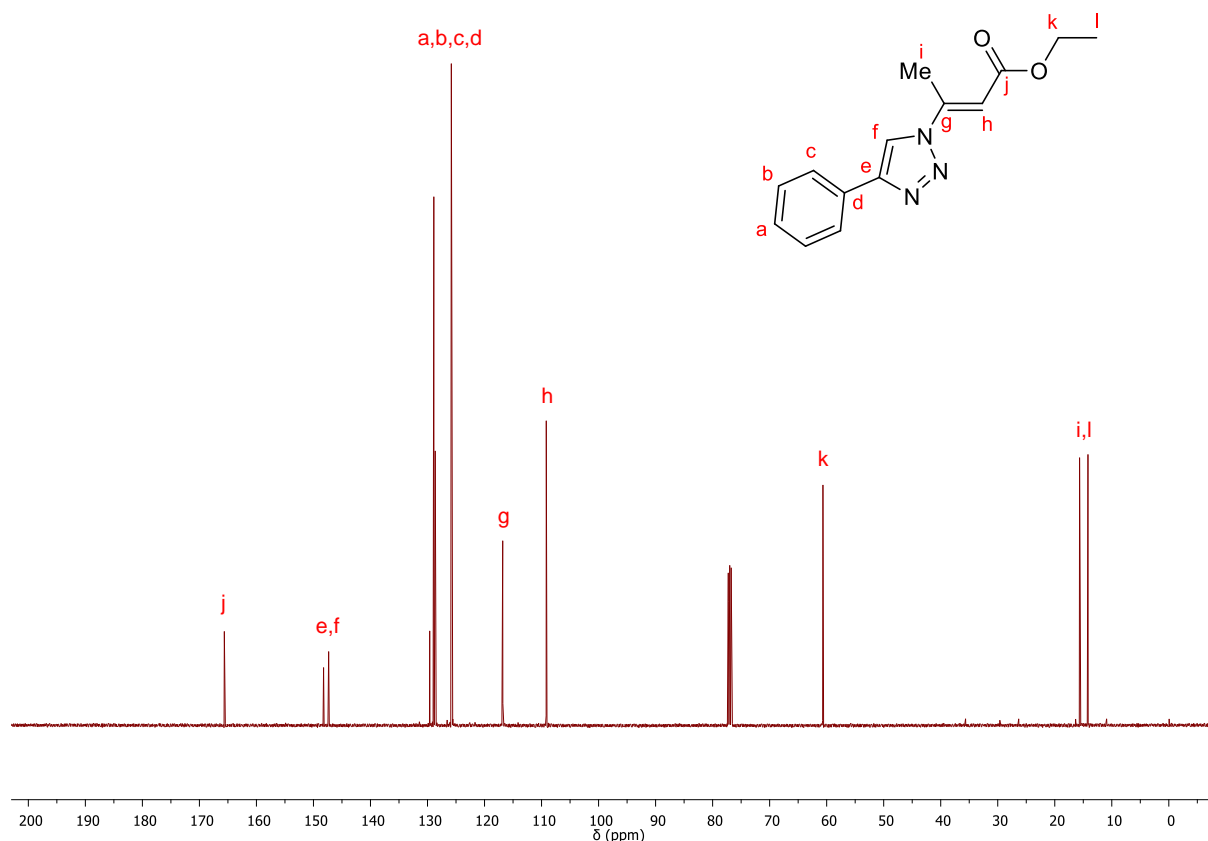


Figura 5. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ (100 MHz) do composto **8**.

O composto **8** também foi analisado por Infravermelho (Figura 6). O éster apresenta-se pelas bandas em 1705 cm⁻¹, correspondente a carbonila, e em 1364 cm⁻¹, proveniente do estiramento C-O do éster. A fenila monossustituída pode ser observada pela banda em 763 cm⁻¹, originária da deformação angular, e pela banda em 3132 cm⁻¹, gerada pelo estiramento dos C-H. A vinila é observada em 1651 cm⁻¹, banda característica para vibrações de alcenos conjugados. Por fim foi realizada análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR), confirmando a formação do produto. A massa calculada para C₁₄H₁₆N₃O₂ [M+H]⁺ foi de 258,1242 e a encontrada foi de 258,1224, confirmando a obtenção do produto.

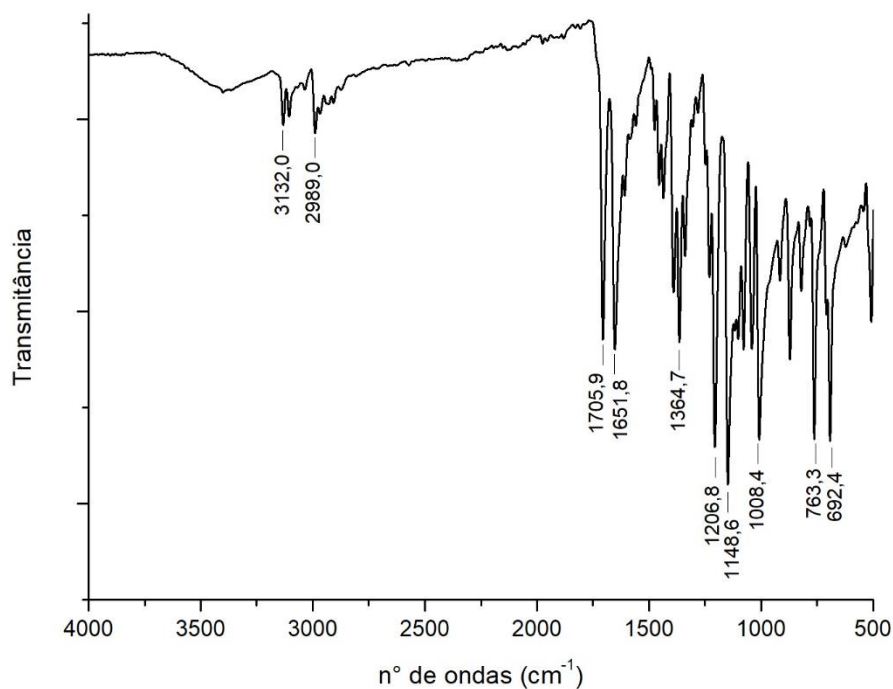
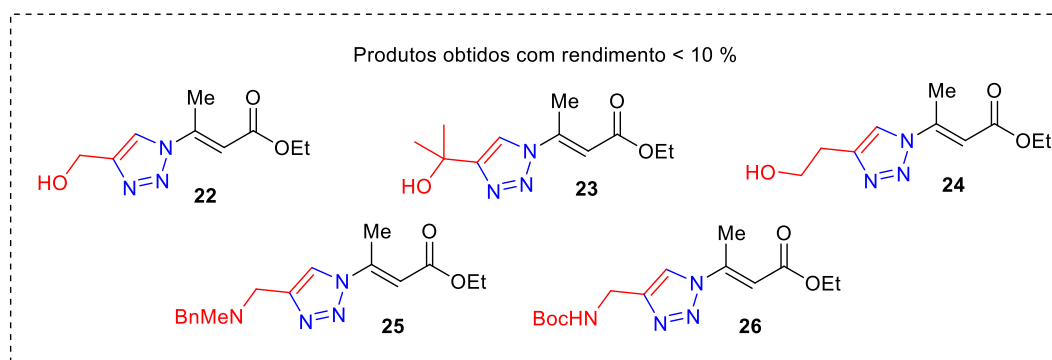
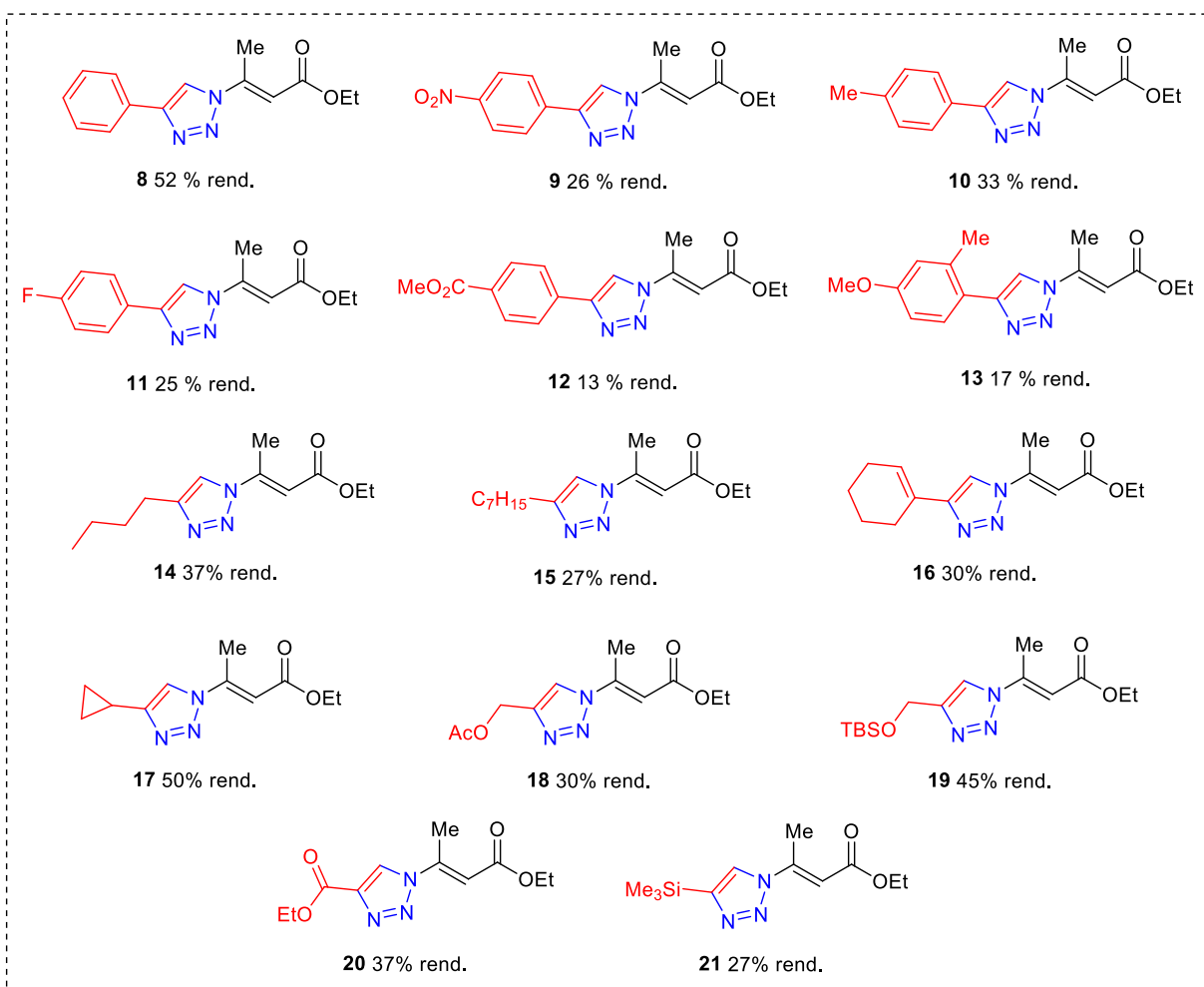
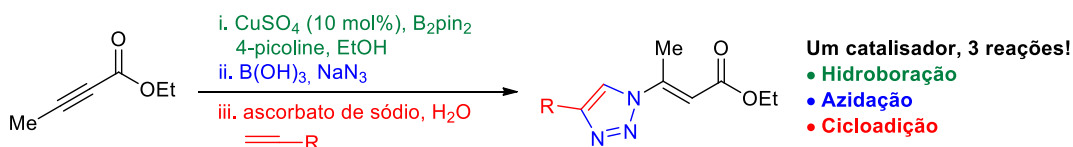


Figura 6. Espectro de Transmitância de Infravermelho do composto **8**.

Tendo sido definida uma metodologia *one-pot* que permitiu a síntese do triazol vinílico **8**, a metodologia foi avaliada frente outros alcinos na etapa de cicloadição (Esquema 46). Uma variedade de alcinos alifáticos cíclicos, acíclicos e aromáticos forneceram o triazol desejado em rendimentos que variaram entre 13 e 52% (rendimentos isolados após as 3 etapas). Alcinos aromáticos substituídos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons foram utilizados com sucesso. Dentre os alcinos aromáticos substituídos, o derivado com o grupo 4-Me foi o que apresentou o melhor resultado e o produto **10** foi obtido em 33%, para as 3 etapas. Alcinos alifáticos também foram utilizados com sucesso e os triazóis obtidos pela reação com hexino (composto **14**) e nonino (composto **15**) foram obtidos em 37% e 27% de rendimento, respectivamente. Derivados cíclicos também são substratos eficientes e derivados funcionalizados com anéis ciclopropila (composto **17**) e ciclo-hexenila (composto **16**) foram obtidos em bons rendimentos. Adicionalmente, alcinos funcionalizados também foram avaliados e os triazóis contendo grupos OAc **18**, OTBS **19**, éster **20** e sililados **21** foram formados em bons rendimentos globais.

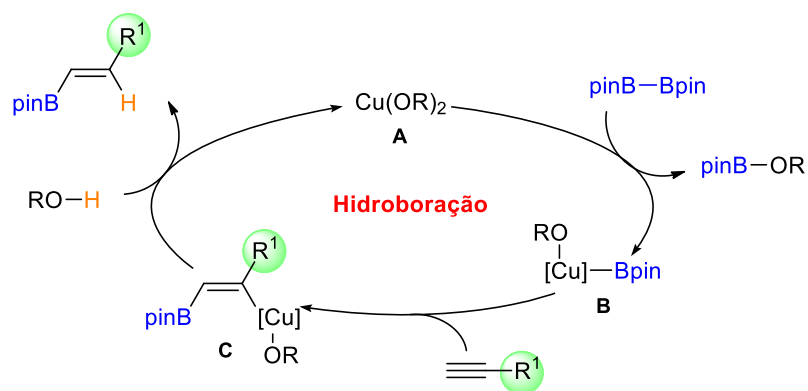
Por fim, alguns substratos contendo álcoois livres ou aminas formaram os produtos desejados em rendimentos muito baixos e não puderam ser purificados e caracterizados completamente.



Esquema 46

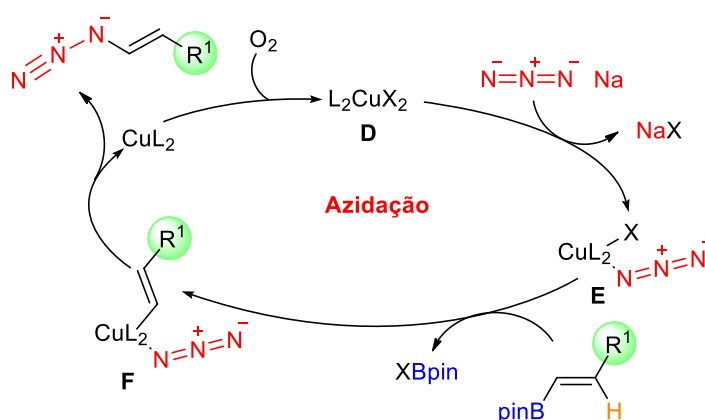
Acredita-se que a hidroboração realizada segue a ciclo catalítico apresentado no Esquema 47, no qual primeiramente etapa é a geração de uma espécie de cobre(II) **A**, a qual troca de ligantes com o bis-pinacolato de diboro (B₂pin₂), formando a espécie nucleofílica de boro **B**. A interação do alcino com a espécie **B** é o que gera a boro-cupração

do alcino, gerando o intermediário vinílico α ou β -borilado **C**. A captura de um próton proveniente da água ou etanol pelo intermediário **C** libera o produto e recupera a forma cataliticamente ativa do cobre **A**. Devido a boro-cupração ser uma adição *syn*, o boronato vinílico necessariamente é um produto *syn*.



Esquema 47

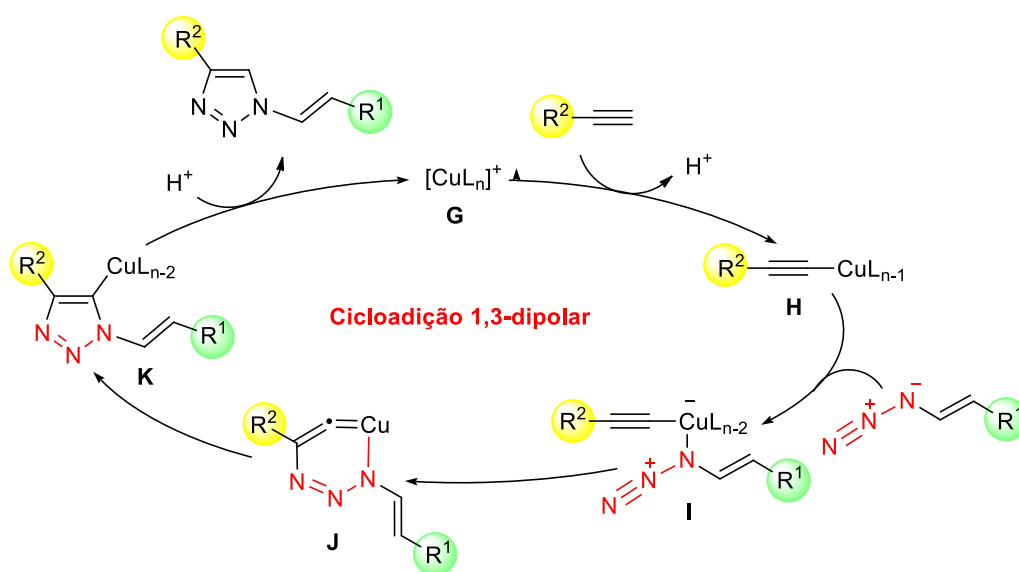
O ciclo catalítico proposto para a azidação a partir de compostos de boro, catalisada por cobre, iniciaria pela troca de um dos ligantes do cobre pela azida, gerando o intermediário **E** (Esquema 48). Este, passaria pela etapa de transmetalração com o boronato vinílico, gerando a espécie de cobre **F**. Por fim, ocorreria uma eliminação redutiva com formação do produto de azidação e geração de uma espécie de Cu(0) que seria oxidada a Cu(II) por oxigênio.



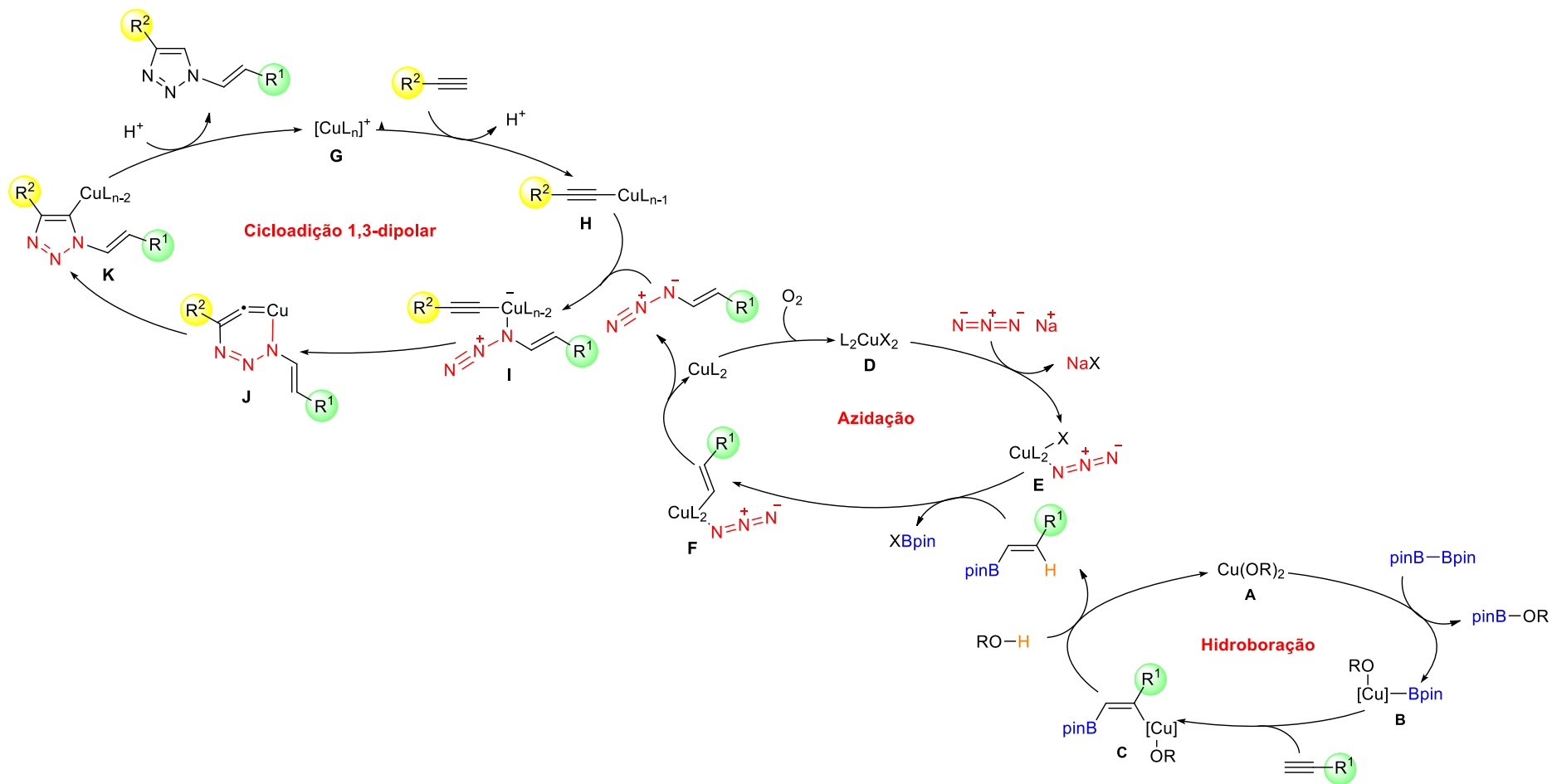
Esquema 48

Já o ciclo catalítico proposto para a cicloadição 1,3-dipolar, catalisada por cobre, envolveria a formação inicial de um acetileno de cobre **H**, por reação entre o catalisador de Cu(I) com o alcino terminal (Esquema 49). Após a coordenação da azida vinílica ao átomo de cobre, conforme intermediário **I**, ocorreria a formação do metalacido **J**. Uma contração

desse ciclo resultaria em um derivado triazolil-cobre **K** que seria protonado, formando o produto e restituindo a espécie ativa do catalisador ao meio reacional.



Esquema 48



Esquema 49

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Considerando os objetivos propostos para este trabalho, foi possível desenvolver uma metodologia *one-pot* constituída de três etapas, sendo estas hidroboração de alcinos, azidação e 1,3-cicloadição dipolar, catalisada por cobre em etanol como solvente. Dessa forma, foram obtidos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos com diferentes grupos. Porém, a síntese em água ou meio aquoso micelar não foi alcançada, devido a dificuldades na execução da reação de azidação em água.

Os triazóis foram obtidos com rendimentos entre 13 e 52%, sendo estes para três etapas, o que indica um rendimento aproximado de 51 a 80% por etapa, o que demonstra uma grande efetividade para a metodologia desenvolvida. Foram obtidos triazóis com substituintes alquílicos cíclicos e acíclicos, aromáticos substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons. Também foram obtidos triazóis com substituintes contendo heteroátomos, como O e Si. Porém, foi encontrada uma restrição quanto a substratos contendo álcoois e aminas livres, sendo estes obtidos com rendimentos inferiores a 10%. Os triazóis obtidos são todos inéditos.

A metodologia desenvolvida além de efetiva na síntese dos triazóis esperados apresenta os preceitos da química verde como planejado, sendo o solvente utilizado de baixa toxicidade (etanol), realizada sob catalise metálica de cobre, metal barato e pouco tóxico e em modo *one-pot* evitando assim o gasto de solvente e outros materiais para a purificação dos intermediários gerados em cada etapa.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pollution Prevention Act of 1990. 42 U.S.C., p. 13101, 1990.
2. Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.
3. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123.
4. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chem. Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, **1998**, 30.
5. Shaughnessy, K. H.; DeVasher, R. B. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 585.
6. (a) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2005**, *7*, 267. (b) Leitner, W.; Seddon, K. R.; Wasserscheid, P. *Green Chem.* **2003**, *5*, 99.
7. Prat, D.; Haylerb, J.; Wellsc, A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4546.
8. Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Aldrichimica Acta*, **2008**, *41*, 59.
9. Klumphu, P.; Lipshutz B. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 888.
10. (a) Friedrich, H.; Frederik, P. M.; Eith, G.; Sommerdijk, N. A. J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7850. (b) Gonzáles, Y. I.; Kaler, E. W. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2005**, *10*, 256.
11. (a) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3660. (b) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 3.
12. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
13. (a) Lan, J. B.; Chen, L.; Yu, X. -Q.; You, J, -S.; Xie, R. -G. *Chem. Commun.* **2004**, 188; (b) Kantam, M. L.; Venkanna, G. T.; Sridhar, C.; Sreedhar, B.; Choudary, B. M. *J. Org.Chem.* **2006**, *71*, 9522.
14. (a) Strouse, J. J.; Jeselnik, M.; Tapaha, F.; Jonsson, C. B.; Parker, W. B.; Arterburn, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5699; (b) Singh, B. K.; Appukkutta, P.; Claerhout, S.; Parmar, V. S.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1863.
15. Dan, Q.;Ran, C.; Harvey, R. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1764
16. (a) Lan, J. B.; Zhang, G. -L.; Yu, X. -Q.; You, J, -S.; Chen, L.; Yan, M.; Xie, R. -G. *Synlett* **2004**, 1095; (b) Moessner, C.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2667.
17. Hu, B.; DiMagno, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3844.
18. Brown, H. C. *Tetrahedron* **1961**, *12*, 117.
19. Chong, C. C.; Kinjo, R. *ACS Catalysis* **2015**, *5*, 3238.
20. Woods, W; Bengelsdrof, I. S.; Hunter, D. L. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2766.
21. Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4370.
22. Tucker, C. E.; Davidson, J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482.
23. Barbeyron, R.; Benedetti, E.; Cossy, J.; Vasseur, J.; Arseniyadis, S.; Smietana, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8431.

24. Shirakawa, K.; Arase, A.; Hoshi, M. *Synthesis* **2004**, 1814.
25. Wen, K.; Chen, J.; Gao, F.; Bhadury, P.; Fan, E.; Sun, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6350.
26. Pereira, S.; Srebnik, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 3127.
27. Wang, Y.; Kimball, G.; Pradash, A. S.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8777.
28. Pereira, S.; Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3283.
29. Fujihara, T.; Semba, K.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1699.
30. (a) Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2000**, 982. (b) Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Organomet. Chem.* **2001**, *625*, 47.
31. Yun, J. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 1016.
32. Kim, H. R.; Jung, I. G.; Yoo, K.; Jang, K.; Lee, E. S.; Yun, J.; Son, S. U. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 758.
33. Kim, H. R.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2943.
34. Bidal, Y. D.; Lazreg, F.; Cazin, C. S. J. *J. ACS Catal.* **2014**, *4*, 1564.
35. Jung, H.; Yun, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2606.
36. Park, J. K.; Ondrusek, B. A.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4790.
37. Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859.
38. Moure, A. L.; Arrayás, R. G.; Cárdenas, D. J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7219.
39. Moure, A. L.; Mauleón, P.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2054.
40. da Costa, Braun, R. K.; Horn, P. A.; Lüdtke, D. S.; Moro, A. V. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 59935.
41. Yao, Z.; Hong, S.; Zhang, W.; Liu, M.; Deng, W. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 910.
42. Zhu, G.; Kong, W.; Feng, H.; Quian, Z. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1786.
43. He, G.; Chen, S.; Wang, Q.; Huang, H.; Zhang, Q.; Zhang, D.; Zhang, R.; Zhu, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5945.
44. Bai, Y.; Zhang, F.; Shen, J.; Luo, F.; Zhu, G. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 626.
45. Lee, J.; Kwon, J.; Yun, J. *Chem. Commun.*, **2008**, 733.
46. Lipshutz, B. H.; Boskovic, Z. V.; Aue, D. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10183.
47. Semba, K.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4179.
48. Peck, C. L.; Calderone, J. A.; Santos, W. L. *Synthesis* **2015**, *47*, 2242.
49. Goswami, M.; de Bruin, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1152.
50. Interieri, D. Zardi, P.; Caselli, A.; Gallo, E. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1140.
51. Forster; Newman. *J. Chem. Soc.* **1910**, *97*, 2570. (b) Forster; Newman. *Chem. Soc.* **1911**, *99*, 1277.

52. Bräse, Stefan; Banert, Klaus. **Organic Azides: Syntheses and Applications**.
Chippinham: Cpi Antony Rowe Ltd, 2010. 536 p.
53. Kuz'min, V. O.; Zemlyans'kii, M. I. *Mem. Inst. Chem. Ukrain. Acad. Sci.* **1935**, *2*, 183.
54. Wiley, R.; Moffat, J. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 995.
55. Hassner, A.; Levy, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4203.
56. (a) Hassner, A.; Boerwinkle, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 216. (b) Hassner, A.;
Boerwinkle, F. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3309.
57. Priebe, H. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 728.
58. Chou, T. S.; Hung, S. H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3027.
59. Riela, S.; Aprile, C.; Gruttadauria, M.; Meo, P. L.; Noto, R. *Molecules* **2005**, *10*, 383.
60. (a) Tomoda, S.; Matsumoto, Y.; Takeuchi, Y.; Nomura, Y. *Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*,
3283. (b) Chakraborty, T. K.; Reddy, G. V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1335.
61. Zhu, W.; Ma, D. *Chem. Commun.* **2004**, 888.
62. Huang, X.; Shen, R.; Zhang, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1534.
63. Li, X.; Liao, S.; Wang, Z.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3687.
64. Masuda, Y.; Murata, M.; Ikeda, M.; Watanabe, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*,
1998, 1013.
65. (a) Tao, C. Z.; Cui, X.; Li, J.; Liu, A.; Liu, L.; Guo, Q. X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*,
3525. (b) Hemelaere, R.; Caijo, F.; Mauduit, M.; Carreiaux, F.; Carboni, B. *Eur. J.*
Org. Chem. **2014**, 3328. (c) Feng, Q.; Yang, K.; Song, Q. *Chem. Commun.* **2015**, *51*,
15394.
66. Jayaram, V.; Sridhar, T.; Sharma, G. V. M.; Berrée, F.; Carboni, B. *J. Org. Chem.*
2018, *83*, 843.
67. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. 2. ed. New York: Oxford
University Press, 2012. Cap. 34. p. 903.
68. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
69. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*
2002, *41*, 2596.
70. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
71. (a) Iha, R. K.; Wooley, K. L.; Nystrom, A. M.; Burke, D. J.; Kade, M. J.; Hawker, C. J.
Chem. Rev. **2009**, *109*, 5620. (b) Hanni, K. D.; Leigh, D. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**,
39, 1240. (c) Lau, Y. H.; Rutledge, P. J.; Watkinson, M.; Todd, M. H. *Chem. Soc.*
Rev. **2011**, *40*, 2848.
72. (a) Golas, P.L.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1338. (b) Fournier, D.;
Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1369.

73. (a) Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207. (b) Gramlich, P. M. E.; Wirges, C. T.; Manetto, A.; Carell, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8350. (c) Seela, F.; Pujari, S. S. *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 1629.
74. (a) Chen K.; Chen, X. *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1227. (b) Wangler, C.; Schirrmacher, R.; Bartenstein, P.; Wangler, B. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1092. (c) Moorhouse, A. D.; Moses, J. E. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 715.
75. (a) Song, C. X.; He, C. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, in press (DOI: 10.1021/ar2000502). (b) Uhlig, N.; Li, C. C. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1241. (c) Best, M. D. *Biochemistry* **2009**, *48*, 6571. (d) Kitaoka, M.; Tanaka, Y.; Tada, Y.; Goto, M.; Miyawaki, K.; Noji, S.; Kamiya, N. *Biotechnol. J.* **2011**, *6*, 470. (e) Paredes, E.; Das Subha, R. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 125. (f) Mamidyala, S. K.; Finn, M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1252.
76. For general reviews, see: (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004. (b) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128. (c) Wu, P.; Fokin, V. V. *Aldrich Chim. Acta* **2007**, *40*, 7. (d) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249. (e) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. (f) Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.
77. (a) Da Silva, F. C.; De Souza, M. C. B V.; Frugulhetti, I. I. P.; Castro, H. C.; Souza, S. L. O.; de Souza, T. M. L.; Rodrigues, D. Q.; Souza, A. M. T.; Abreu, P. A.; Passamani, F.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 373. (b) Alvarez, R.; Velazquez, S.; San-Felix, A.; Aquaro, S.; De Clercq, E.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185.
78. 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.
79. (a) Wang, X. L.; Wan, K.; Zhou, C. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4631. (b) Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. E.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953.
80. Costa, M. S.; Boechat, N.; Rangel, E. A.; Da Silva, F. C.; De Souza, A. M. T.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; Junior, I. N.; Lourenço, M. C. S.; Wardell, S. M. S. V.; Ferreira, V. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8644.

81. (a) Heightman, T. D.; Vasella, A.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Skamnaki, V. T.; Oikonomakos, N. G. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 853. (b) Krulle, T. M.; Fuente, C. D.; Pickering, L.; Aplin, R. T.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Nash, R. J.; Griffiths, R. C.; Fleet, G. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3807. (c) Heightman, T. D.; Locatelli M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 2190
82. Bock, V. D.; Speijer, D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 971.
83. Adibekian, A.; Martin, B. R.; Wang, C.; Hsu, K. -L.; Bachovchin, D. A.; Niessen, S.; Hoover, H.; Cravatt, B. F. *Nature Chem. Biol.* **2011**, *7*, 469.
84. Vantourout, J. C.; Miras, H. N.; Isidro-Llobet, A.; Sproules, S.; Watson, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4769.

7. PARTE EXPERIMENTAL

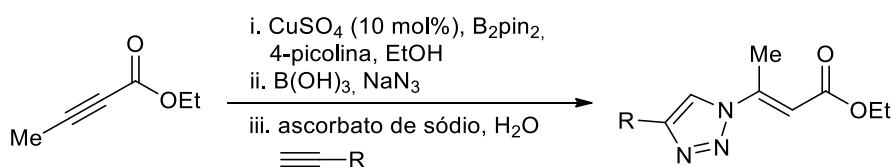
7.1. Informações Gerais

Os reagentes e os solventes foram obtidos comercialmente e utilizados como recebidos. As reações foram acompanhadas por análise cromatográfica em camada delgada (CCD) Merck com 0,2 mm de sílica gel 60 F₂₅₄ com indicador UV, e a revelação foi realizada em câmara com luz ultravioleta, cuba de iodo e solução alcoólica de ácido fosfomolibdico 7 %. As cromatografias em coluna foram realizadas com sílica (230-400 mesh) como fase estacionária, usando como eluente um solvente ou mistura de solventes apropriados.

Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C foram obtidos em Espectrômetros Varian (VNMRs), operando a frequências de 400 e 500 MHz e 100 e 125 MHz respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, δ = 0,0 ppm utilizado como padrão interno para os espectros de ¹H, e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado (CDCl₃) para RMN ¹³C (δ = 77,00 ppm) para espectros de ¹³C, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, q = quadrupeto, qui = quintupeto, sex = sextupeto, m = multipeto, sl = singlete largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (*J*) expressa em Hertz (Hz). As amostras foram analisadas em tubos de 5 mm.

Os espectros de IV foram obtidos em espectrômetro Alpha P da Bruker, no modo ATR utilizando um cristal de seleneto de zinco. Os espectros de massas de alta resolução foram adquiridos a partir de um aparelho Waters Synapt (HDMS Micro-QTOF) operando em modo ESI (*Electrospray Ionization*).

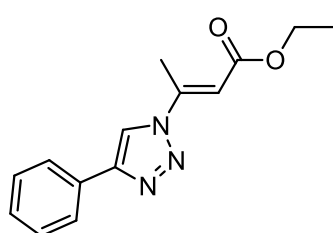
7.2. Procedimento geral para a síntese de 1,2,3-triazóis vinílicos a partir de ésteres acetilênicos



Em um tubo de ensaio foram adicionados 0,05 mmol de CuSO₄ (12,5 mg), 0,25 mmol de bispinacolato de diboro (59 mg), 1 mL de etanol, 0,5 mmol de alcino e 0,025 mmol de solução 1 mol.L⁻¹ de 4-picolina (25 μ L), a solução foi mantida sob agitação a 40°C. Após

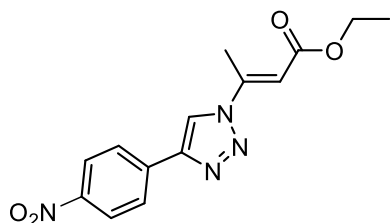
10 minutos foram adicionados mais 0,3 mmol de bispinacolato de diboro (70 mg). Após 20 horas foram adicionados 1,1 mmol de B(OH)₃ (68 mg), 0,75 mmol de NaN₃ (49 mg), e 1 mL de etanol, a reação foi mantida sob agitação a 40°C. Após 20 horas foram adicionados 0,015 mmol de ascorbato de sódio (3 mg) diluído em 2 mL de H₂O deionizada e 1,0 mmol de alcino. A reação ficou sob agitação durante 20 horas a 40°C. Ao término da reação o bruto foi extraído três vezes com AcOEt (3 x 3 mL), transferido para um funil de separação, no qual foi feita extração com solução de NaCl saturada por três vezes. A soma das fases orgânicas foi seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada em rotaevaporador e bomba de alto vácuo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel (230-400 mesh) como fase estacionária e uma mistura eluente hexano/AcOEt como fase móvel. As frações foram então verificadas em cromatografia em camada delgada, separadas, evaporadas e concentradas a vácuo.

(E)-etil-3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato 8



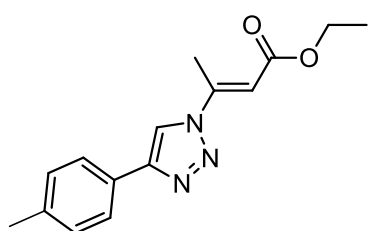
Sólido incolor. Rend.: 70 mg, 52%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 8,08 (s, 1H); 7,88-7,84 (m, 2H); 7,47-7,42 (m, 2H); 7,40-7,34 (m, 1H); 6,55 (q, *J* = 1,0 Hz, 1H); 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,87 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H); 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, ppm): 165,6; 148,2; 147,3; 129,6; 128,9; 128,6; 125,8; 116,8; 109,2; 60,6; 15,6; 14,2. IV (*v*_{max}, cm⁻¹): 3132, 2989, 1706, 1652, 1365, 1207, 1149, 1008, 763, 692. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₄H₁₆N₃O₂ [M+H]⁺ 258,1242; encontrado 258,1224.

(E)-etil-3-(4-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato 9



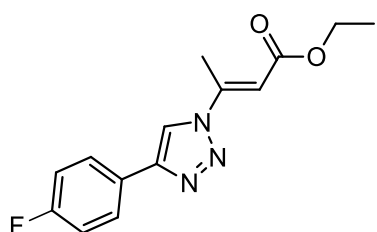
Sólido branco. Rend.: 39 mg, 26%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 8,34 – 8,29 (m, 2H); 8,25 (s, 1H); 8,08 – 8,03 (m, 2H); 6,61 (q, *J* = 1,1 Hz, 1H); 4,28 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,89 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H); 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 165,3; 147,6; 146,9; 146,1; 135,9; 126,3; 124,4; 118,4; 110,2; 60,9; 15,7; 14,2. IV (*v*_{max}, cm⁻¹): 3144, 2989, 1703, 1634, 1602, 1502, 1348, 1284, 1030, 852, 751. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₄H₁₅N₄O₄ [M+H]⁺ 303,1093; encontrado 303,1093.

(E)-etil-3-(4-(p-toluil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato **10**



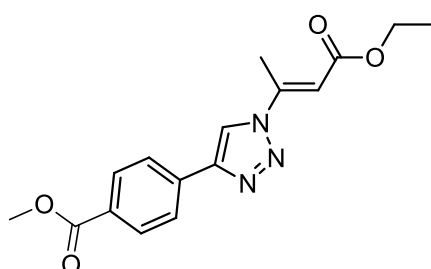
Sólido branco. 44 mg, 33%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 8,03 (s, 1H); 7,80 – 7,70 (m, 2H); 7,27 – 7,24 (m, 2H); 6,53 (q, *J* = 1,0 Hz, 1H); 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,88 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H); 2,39 (s, 3H); 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 165,7; 148,4; 147,5; 138,7; 129,6; 126,8; 125,8; 116,4; 109,0; 60,7; 21,3; 15,7; 14,2. IV (*v*_{max}, cm⁻¹): 3150, 2980, 2937, 1711, 1654, 1236, 1202, 1148, 1010, 797. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₅H₁₈N₃O₂ [M+H]⁺ 272,1399; encontrado 272,1400.

(E)-etil-3-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato **11**



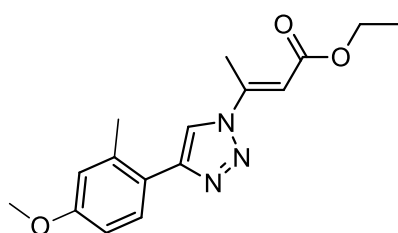
Sólido branco. Rend.: 34 mg, 25%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 8,03 (s, 1H); 7,84 (dd, *J* = 8,8, 5,3 Hz, 2H); 7,14 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,54 (q, *J* = 0,9 Hz, 1H); 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,88 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H); 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 165,6; 164,2; 161,7; 147,3 (d, *J* = 9,7 Hz); 127,6 (d, *J* = 8,3 Hz); 125,85 (d, *J* = 3,3 Hz); 116,6; 116,0 (d, *J* = 21,8 Hz); 109,3; 60,7; 15,7; 14,2. IV (*v*_{max}, cm⁻¹): 3111, 2978, 2920, 1714, 1657, 1230, 1150, 1014, 817, 692. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₄H₁₆N₃O₂F [M+H]⁺ 276,1148; encontrado 276,1147.

(E)-metil-4-(1-(4-etoxi-4-oxobut-2-en-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzoate **12**



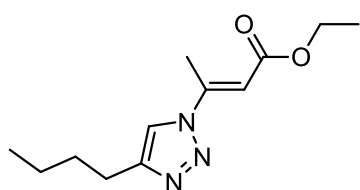
Sólido branco. Rend.: 20 mg, 13%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 8,16 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,58 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,89 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 166,6; 165,6; 147,3; 147,2; 133,9; 130,3; 130,1; 125,7; 117,7; 109,7; 60,8; 52,2; 15,7; 14,2. IV (*v*_{max}, cm⁻¹): 3151, 2984, 2924, 1713, 1658, 1633, 1237, 1181, 1020, 761, 686. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₆H₁₇N₃O₄Na [M+Na]⁺ 338,1117; encontrado 338,1116.

(E)-etil-3-(4-(4-metoxi-2-metifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato **13**



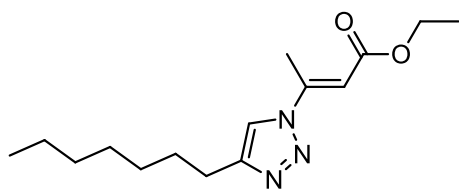
Sólido branco. Rend.: 26 mg, 17%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7,88 (s, 1H); 7,73 – 7,66 (m, 1H); 6,86 – 6,81 (m, 2H); 6,51 (q, *J* = 1,1 Hz, 1H); 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,84 (s, 3H); 2,89 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H); 2,47 (s, 3H); 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 165,7; 159,7; 147,6; 137,4; 130,3; 121,7; 118,3; 116,4; 111,5; 108,9; 60,7; 55,3; 21,6; 15,7; 14,2. IV (*v*_{max}, cm⁻¹): 3185, 2977, 2901, 1715, 1643, 1200, 1145, 1045, 1017, 874, 783. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₆H₂₀N₃O₃ [M+H]⁺ 302,1505; encontrado 302,1505.

(E)-etil-3-(4-butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato **14**



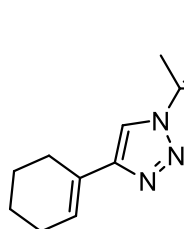
Sólido amarelo. Rend.: 40,3 mg, 37%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7,60 (s, 1H); 6,43 (q, *J* = 1,1 Hz, 1H); 4,24 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,2 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H); 2,75 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,68 (qui, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,38 (sex, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 0,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 165,8; 149,1; 147,6; 118,1; 108,5; 60,5; 32,2; 25,2; 22,2; 15,6; 14,2; 13,7. IV (*v*_{max}, cm⁻¹): 3149, 2957, 2834, 1714, 1650, 1211, 1145, 1038, 985. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₂H₂₀N₃O₂ [M+H]⁺ 238,1555; encontrado 238,1554.

(E)-etil-3-(4-heptil-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato **15**



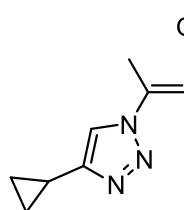
Sólido amarelo. Rend.: 35,7 mg, 27%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7,59 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 4,25 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,83 (s, 3H); 2,74 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,69 (qui, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,40-1,23 (m, 11H); 0,88 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 165,8; 149,2; 147,6; 118,1; 108,1; 60,6; 31,7; 29,2; 29,1; 29,0; 25,5; 22,6; 15,6; 14,2; 14,0. IV (*v*_{max}, cm⁻¹): 3149, 2928, 2856, 1715, 1651, 1210, 1145, 1039, 984. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₅H₂₆N₃O₂ [M+H]⁺ 280,2025; encontrado 280,2024.

(*E*)-etil-3-(4-(ciclohex-1-en-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato **16**



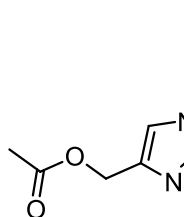
Sólido amarelo claro. Rend.: 37,6 mg, 30%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm): 7,67 (s, 1H); 6,66-6,63 (m, 1H); 6,46-6,44 (m, 1H); 4,25 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,83 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H); 2,40-2,35 (m, 2H); 2,25-2,20 (m, 2H); 1,82-1,75 (m, 2H); 1,72-1,65 (m, 2H); 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 165,8; 150,0; 147,6; 126,6; 126,4; 115,3; 108,5; 60,6; 26,9; 25,3; 22,3; 22,1; 15,6; 14,2. IV (*v*_{max}, cm⁻¹): 3124, 2927, 2834, 1711, 1652, 1208, 1151, 1004, 800. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₄H₂₀N₃O₂ [M+H]⁺ 262,1555; encontrado 262,1555.

(*E*)-etil-3-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato **17**



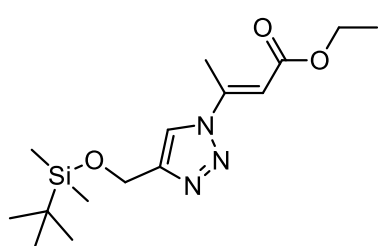
Sólido amarelo claro. Rend.: 54 mg, 50%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7,57 (s, 1H); 6,42-6,40 (m, 1H); 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,80 (m, 3H); 2,02-1,93 (m, 1H); 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,03-0,97 (m, 2H); 0,92-0,87 (m, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 165,8; 150,9; 147,5; 117,4; 108,4; 60,5; 15,5; 14,2; 7,8; 6,5. IV (*v*_{max}, cm⁻¹): 3096, 2980, 1712, 1652, 1208, 1148, 1026, 873. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₁H₁₆N₃O₂ [M+H]⁺ 222,1243; encontrado 222,1242.

(*E*)-etil-3-(4-(acetoximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato **18**



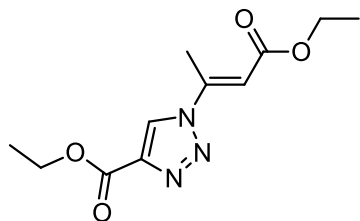
Sólido amarelo claro. Rend.: 30,0 mg, 27%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7,93 (s, 1H); 6,5-6,53 (m, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,25 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,82 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H); 2,1 (s, 3H); 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 170,9; 165,6; 147,2; 143,6; 121,6; 109,9; 60,3; 57,8; 20,8; 15,7; 14,2. IV (*v*_{max}, cm⁻¹): 3138, 2984, 1719, 1646, 1149, 1027, 977, 868. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₁H₁₆N₃O₄ [M+H]⁺ 254,1141; encontrado 254,1141.

(*E*)-etil-3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato **19**



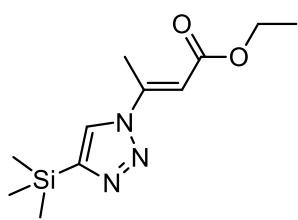
Óleo amarelo. Rend.: 74,6 mg, 46%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7,78 (t, *J* = 0,7 Hz, 1H); 6,45 (q, *J* = 1 Hz, 1H), 4,85 (d, *J* = 0,7 Hz, 2H), 4,23 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,81 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H); 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 0,91 (s, 9H); 0,11 (s, 6H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 165,7; 149,4; 147,5; 119,1; 109,0; 60,65; 57,7; 25,8; 18,3; 15,7; 14,2; 5,3. IV (*v*_{max}, cm⁻¹): 3150, 2954, 2858, 1715, 1652, 1146, 1036, 834, 776. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₇H₂₈N₃O₃Si [M+H]⁺ 326,1900; encontrado 326,1900.

(*E*)-etil-1-(4-etoxi-4-oxobut-2-en-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato **20**



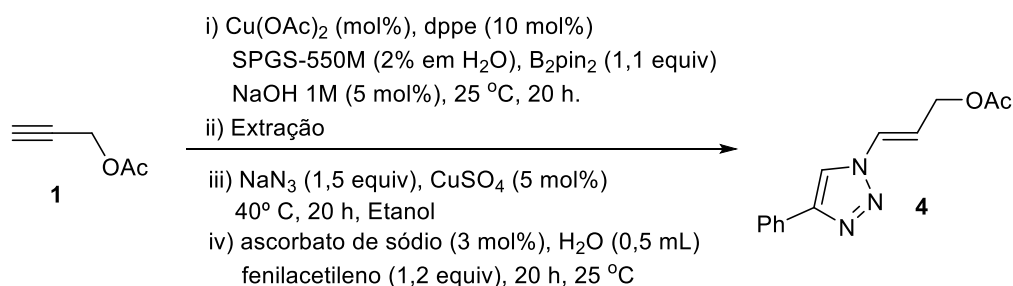
Sólido amarelo claro. Rend.: 46,2 mg, 37%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 8,38 (s, 1H); 6,66 (q, *J* = 1,1 Hz, 1H); 4,45 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 4,26 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,83 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H); 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 165,3; 160,3; 146,5; 140,7; 125,15; 111,3; 61,7; 61,0; 15,7; 14,3; 14,2. IV (*v*_{max}, cm⁻¹): 3139, 2985, 1722, 1706, 1650, 1264, 1181, 1037, 856, 773. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₁H₁₅N₃O₄Na [M+Na]⁺ 276,0960; encontrado 276,0960.

(*E*)-etil-3-(4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato **21**



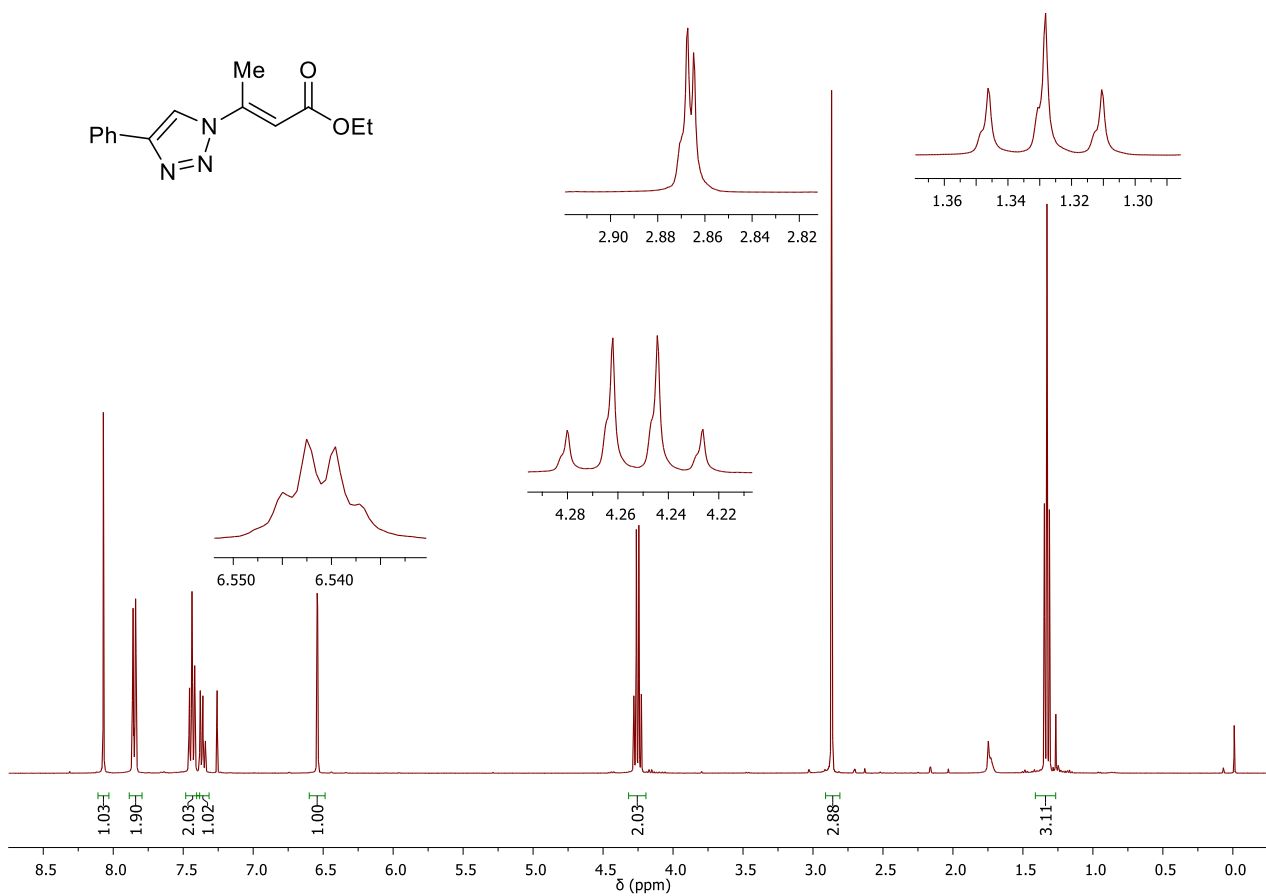
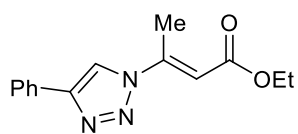
Sólido amarelo. Rend.: 34,0 mg, 27%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7,81 (s, 1H); 6,51-6,5 (m, 1H); 4,25 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,84 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H); 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 0,35 (s, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 165,8; 147,4; 126,5; 109,1; 60,6; 16,0; 14,2; 1,27. IV (*v*_{max}, cm⁻¹): 3134, 2958, 2900, 1716, 1652, 1172, 1136, 841. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₁H₂₀N₃O₂Si [M+H]⁺ 254,1325; encontrado 254,1323.

7.3. Procedimento para a síntese de (*E*)-3-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il acetato (4)

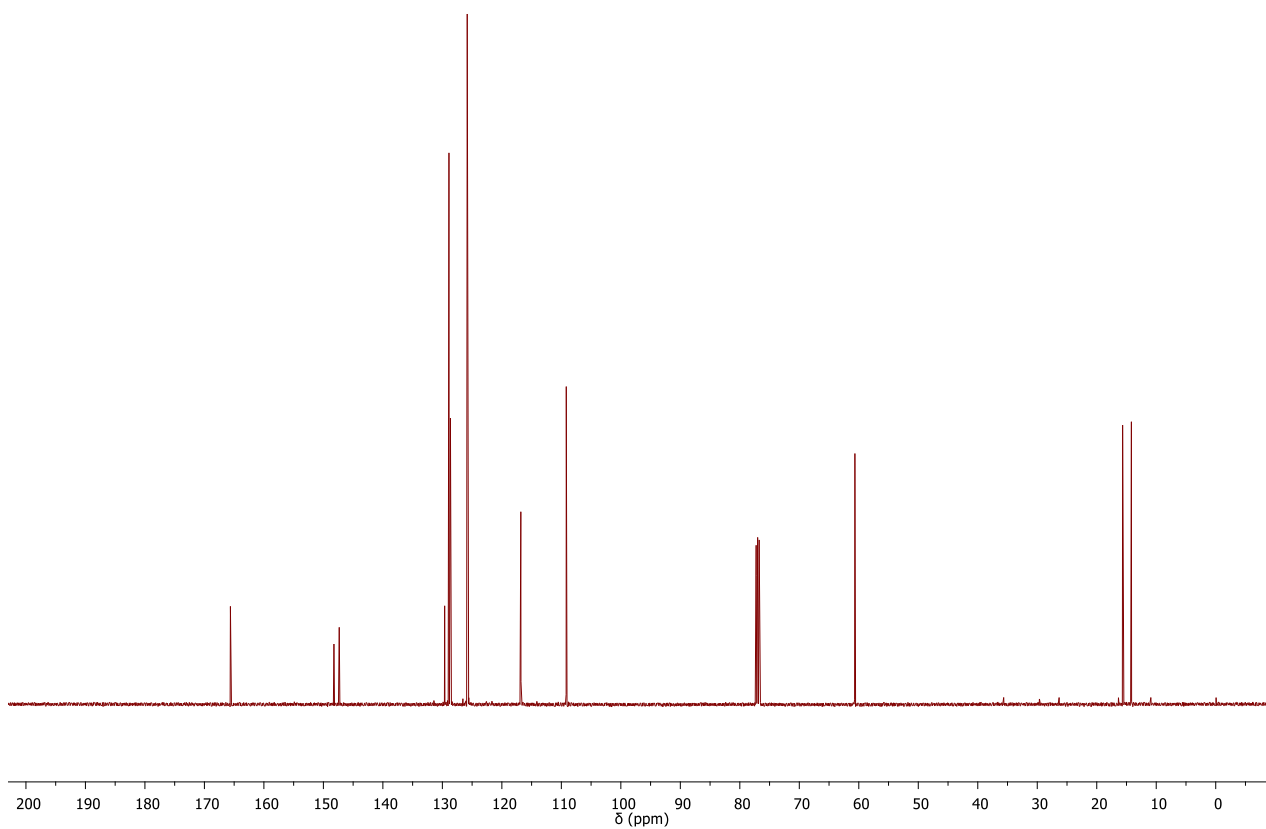


Em um balão de 10 mL foram adicionados 0,04 mmol de Cu(OAc)₂·H₂O (8 mg), 0,55 mmol de bispinacolato de diboro (140 mg), 0,05 mmol de 1,2-bis(difenilfosfino)etano (20 mg), 1 mL de solução de SPGS-550M 2% em H₂O, 0,5 mmol de acetato propargílico (53 µL) e 5 mol% de solução 1M de NaOH (25 µL). A solução foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 20 h. Passado este tempo os voláteis da solução foram evaporados, sendo então adicionados 0,75 mmol de NaN₃ (49 mg), 0,025 mmol de CuSO₄·5H₂O (6,3 mg) e 1 mL de etanol, a reação foi mantida sob agitação a 40°C. Após 20 h foram adicionados, 0,015 mmol de ascorbato de sódio (3 mg) diluído em 0,5 mL de H₂O deionizada e 0,6 mmol de fenilacetileno (66 µL). A reação ficou sob agitação durante 20 horas a 25 °C Ao término da reação o bruto foi extraído três vezes com AcOEt (3 x 3 mL), transferido para um funil de separação, no qual foi feita extração com solução de NaCl saturada por três vezes. A soma das fases orgânicas foi seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada em rotaevaporador e bomba de alto vácuo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica, utilizando sílica gel (230-400 mesh) como fase estacionária e uma mistura eluente hexano/AcOEt como fase móvel. O produto foi obtido como um sólido incolor. Rend.: 36,2 mg, 30 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 8,0 (s, 1H); 7,87-7,86 (m, 2H); 7,48-7,36 (m, 4H); 6,40 (dt, *J* = 14,4; 6,4 Hz, 1H); 4,80 (dd, *J* = 6,4; 1,0 Hz, 2H), 2,1 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 170,6; 148,1; 129,9; 128,9; 128,7; 127,5; 125,9; 116,7; 115,6; 61,6; 20,9. IV (*v*_{max}, cm⁻¹): 3136, 2921, 1733, 1360, 1238, 928, 766, 692. HRMS (ESI): *m/z*, calculado para C₁₃H₁₄N₃O₂ [M+H]⁺ 244,1086; encontrado 244,1078.

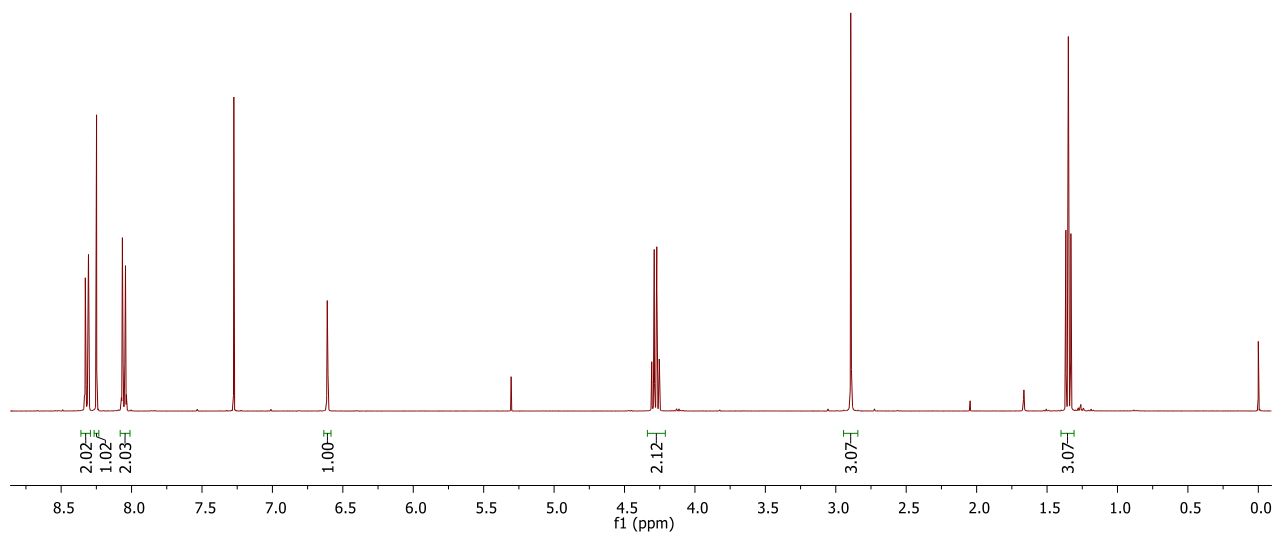
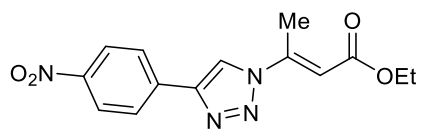
Espectros de RMN Seleccionados



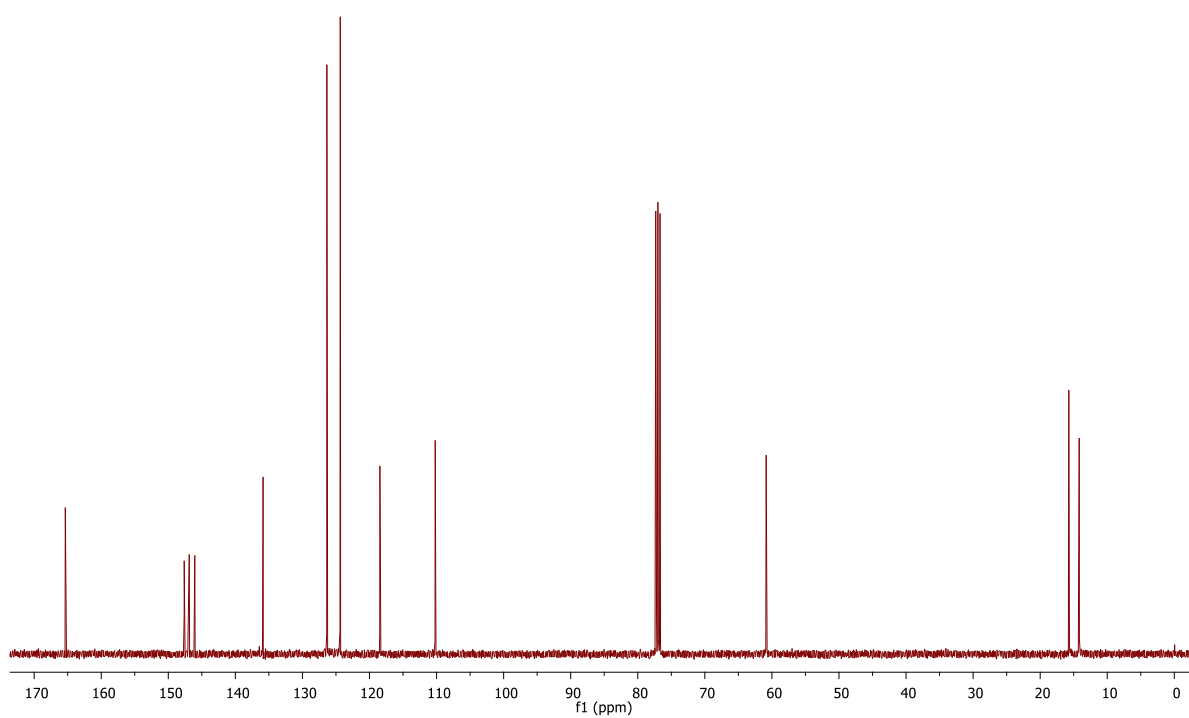
Espectro de RMN ^1H do composto **8** a 400 MHz em CDCl_3 .



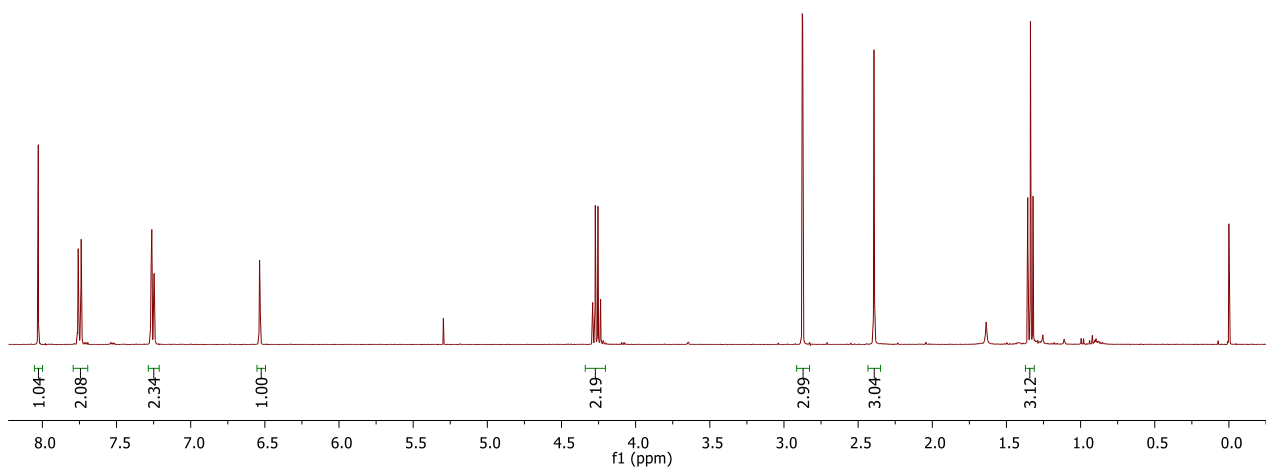
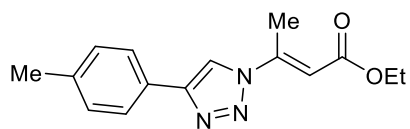
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8** a 100 MHz em CDCl_3 .



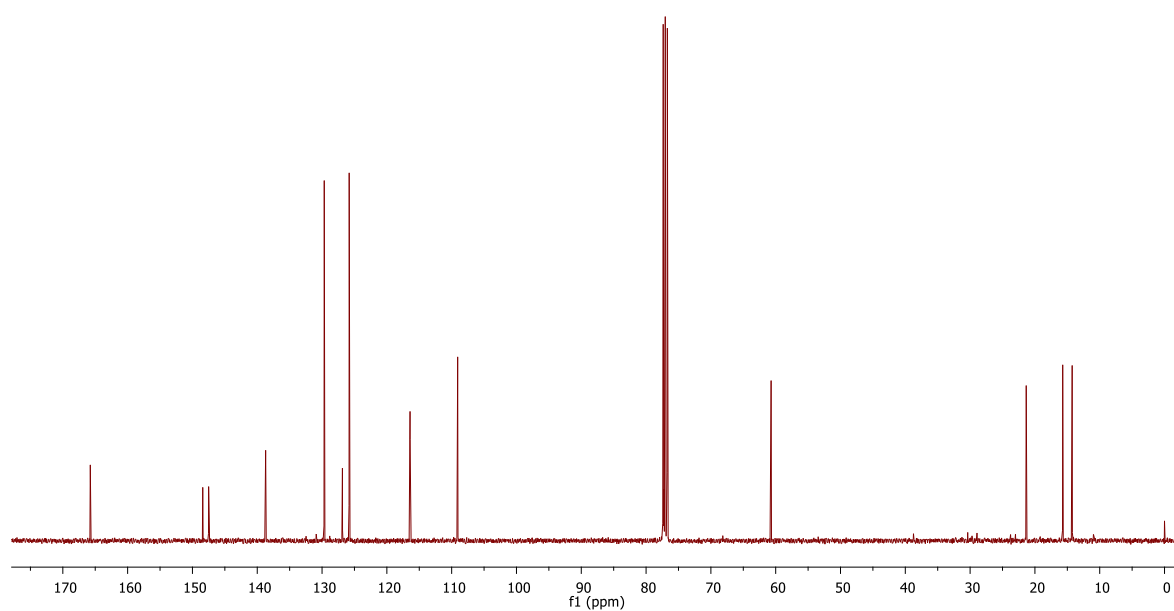
Espectro de RMN ¹H do composto 9 a 400 MHz em CDCl₃.



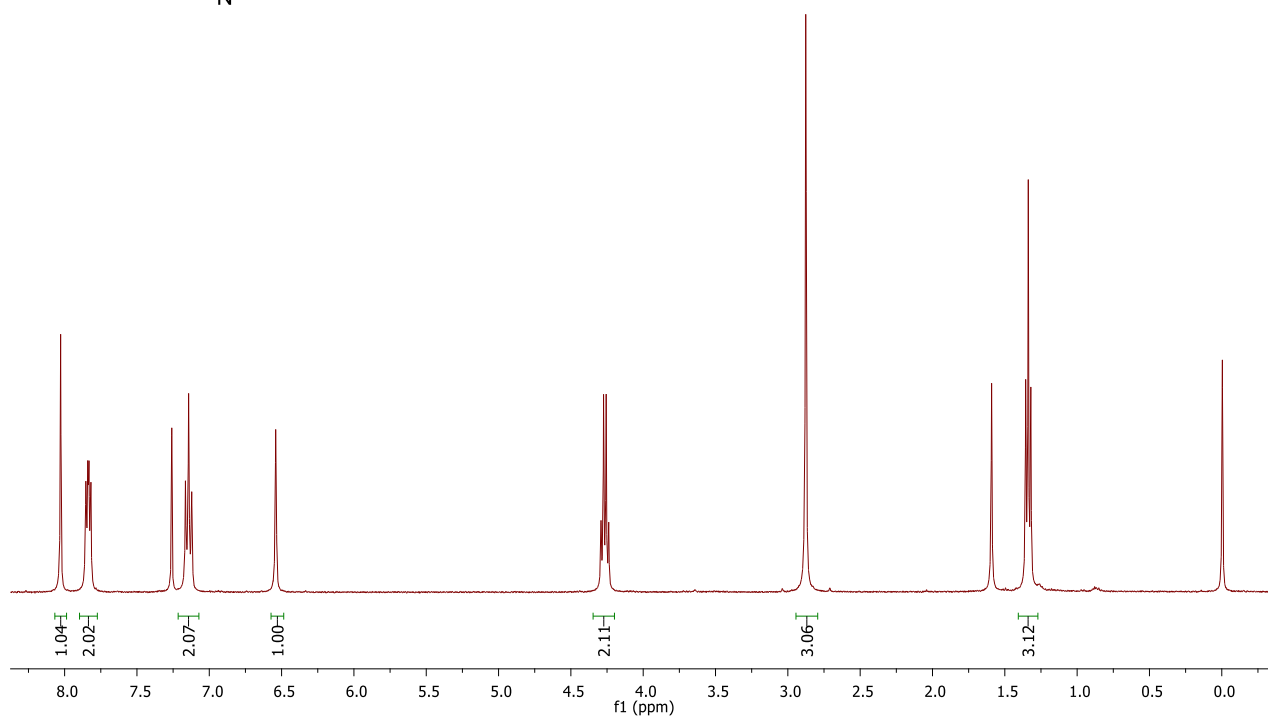
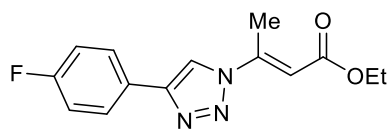
Espectro de RMN ¹³C do composto 9 a 100 MHz em CDCl₃.



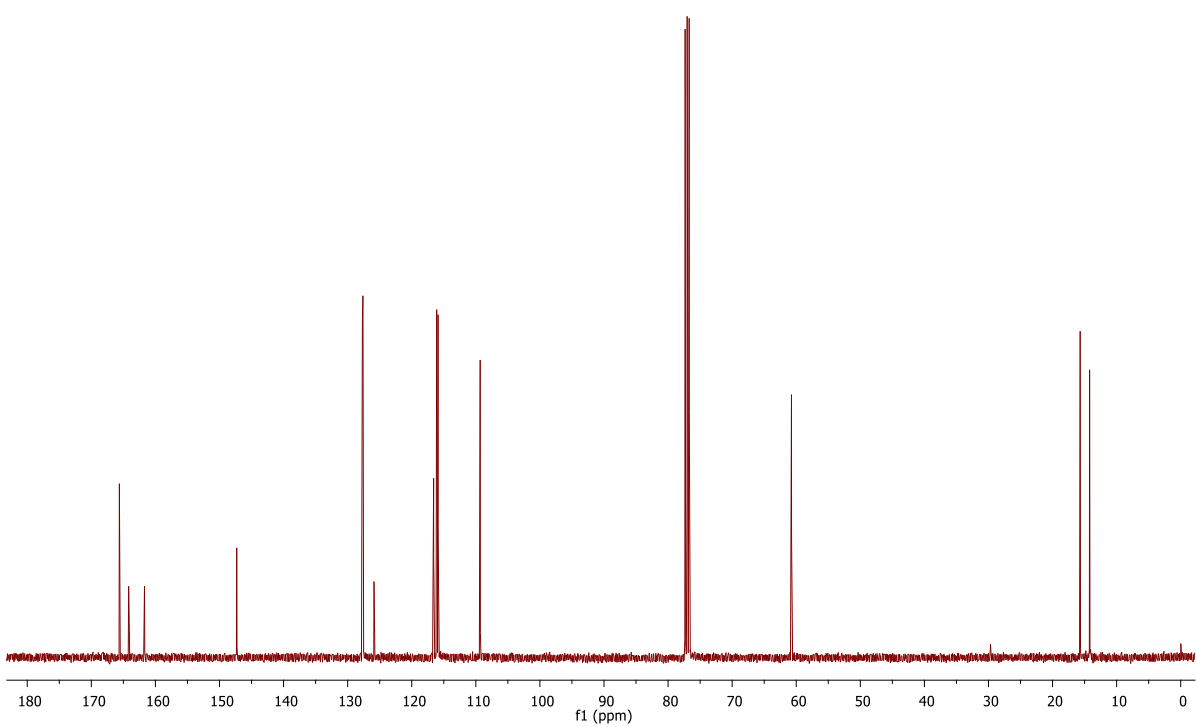
Espectro de RMN ^1H do composto **10** a 400 MHz em CDCl_3 .



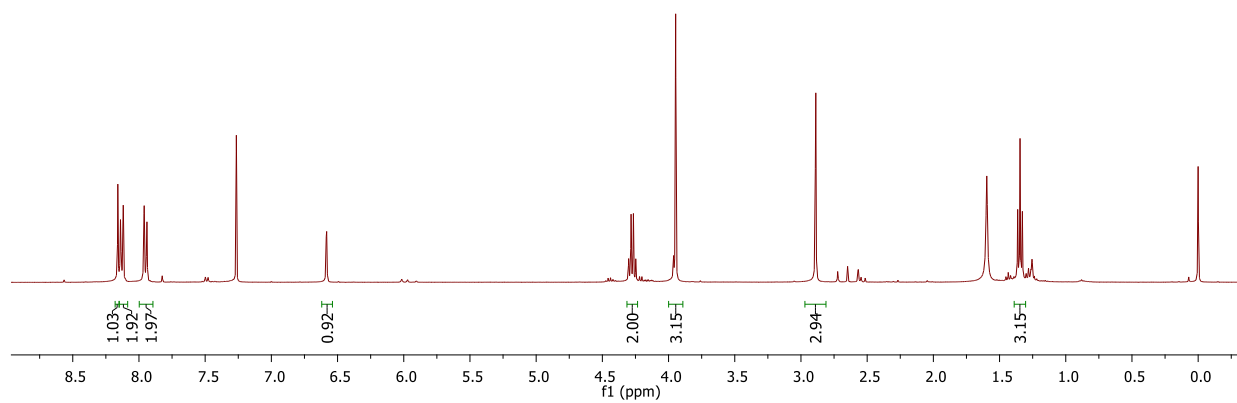
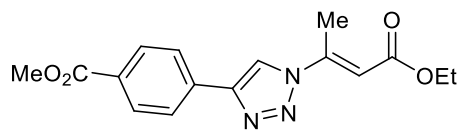
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10** a 100 MHz em CDCl_3 .



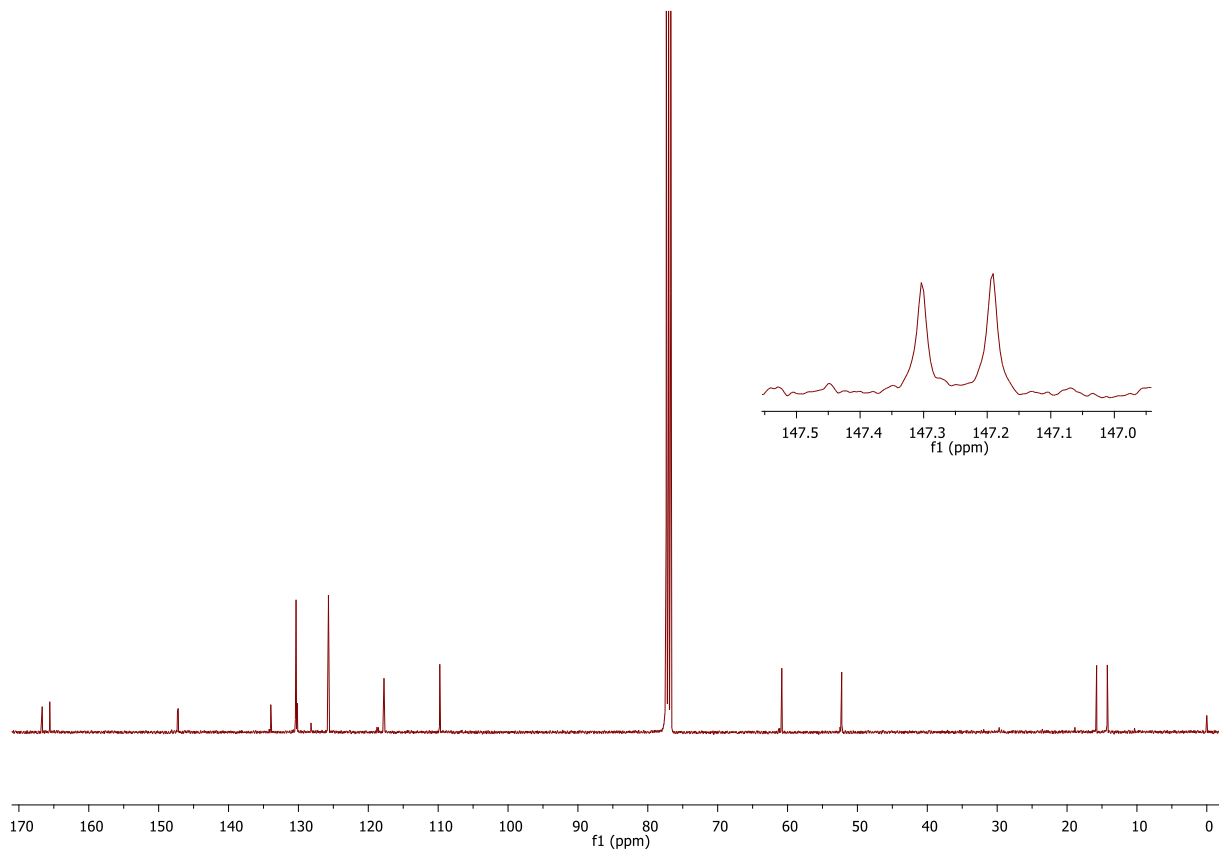
Espectro de RMN ^1H do composto **11** a 400 MHz em CDCl_3 .



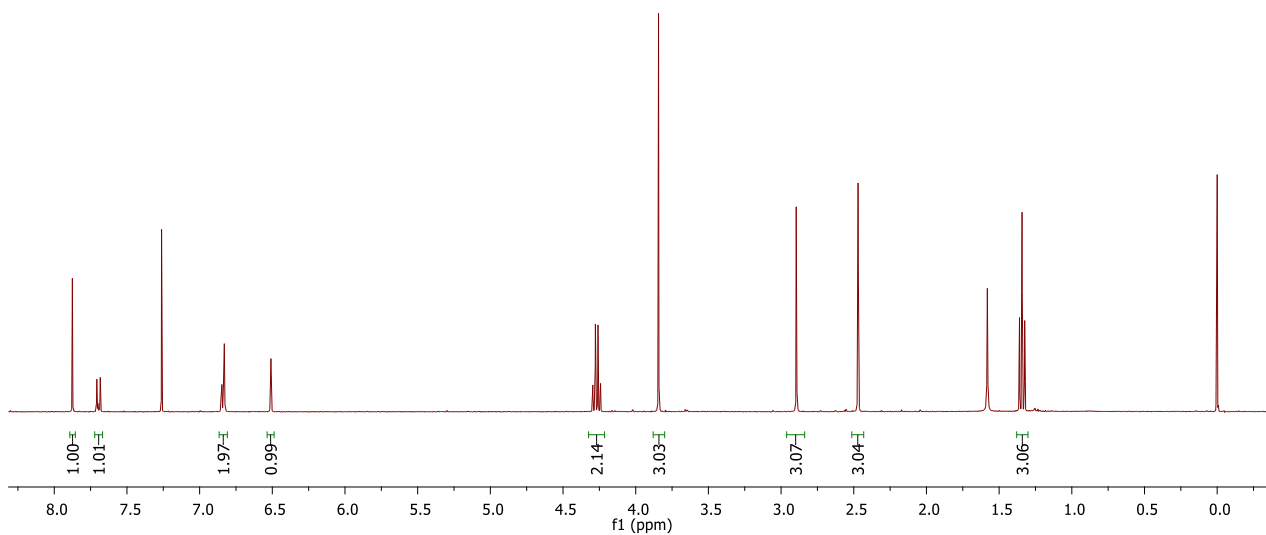
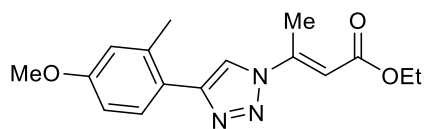
Espectro de RMN ^{13}C do composto **11** a 100 MHz em CDCl_3 .



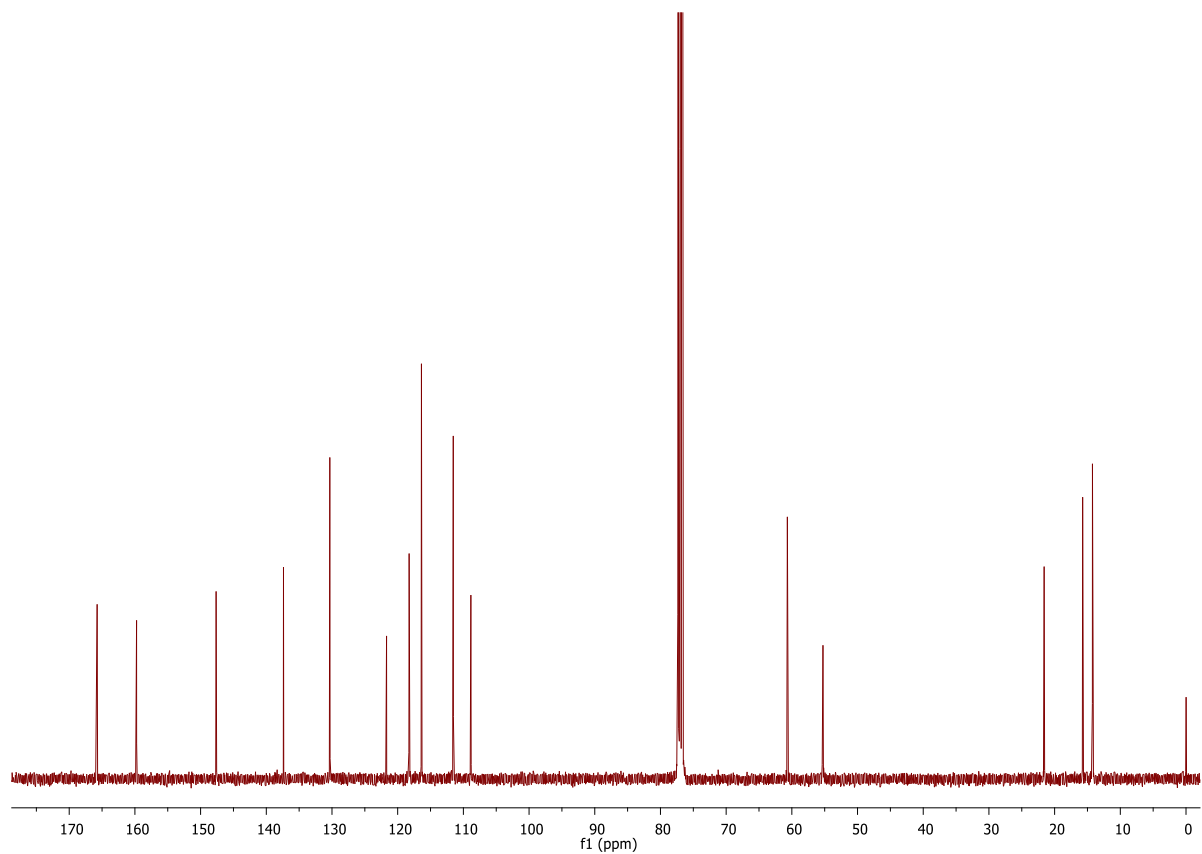
Espectro de RMN ¹H do composto 12 a 400 MHz em CDCl₃.



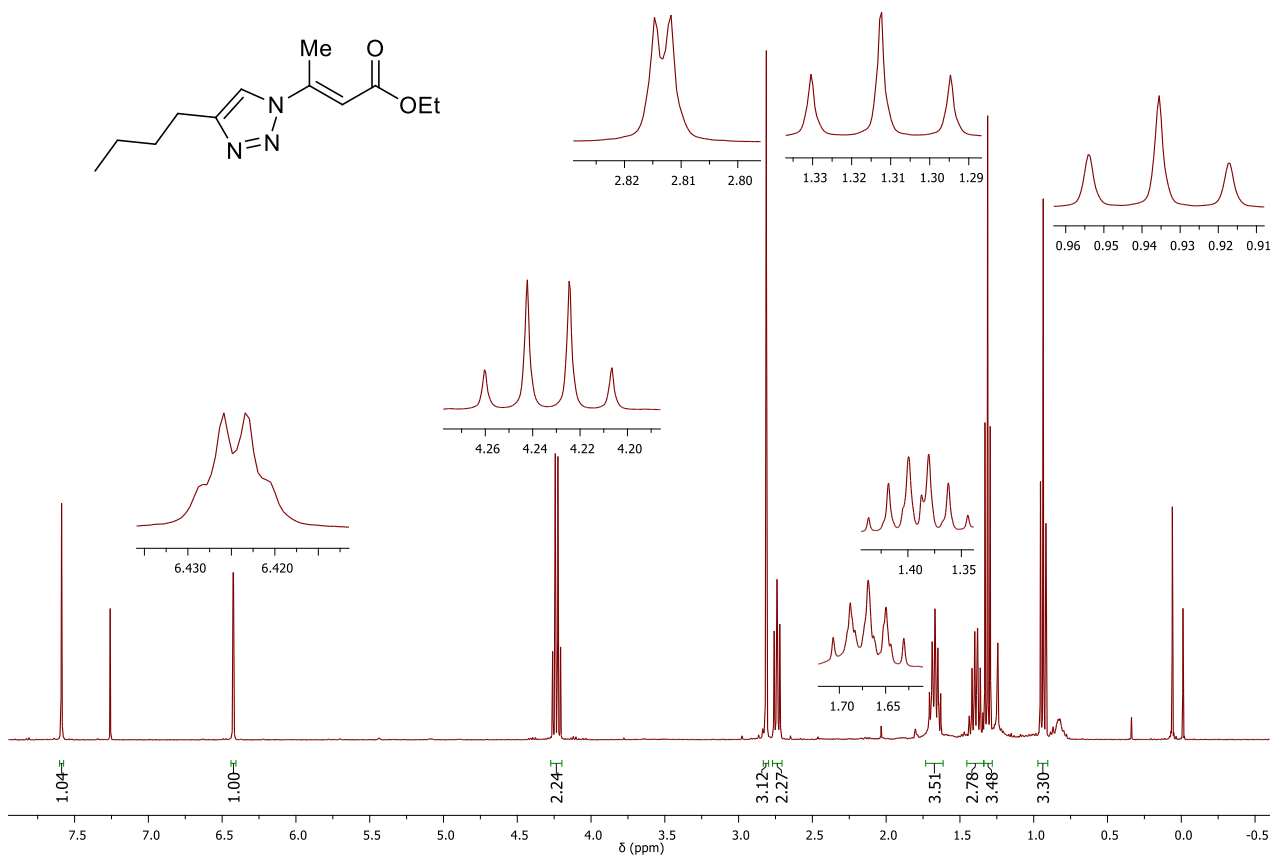
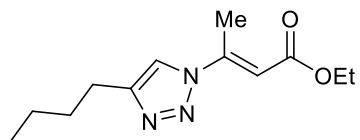
Espectro de RMN ¹³C do composto 12 a 100 MHz em CDCl₃.



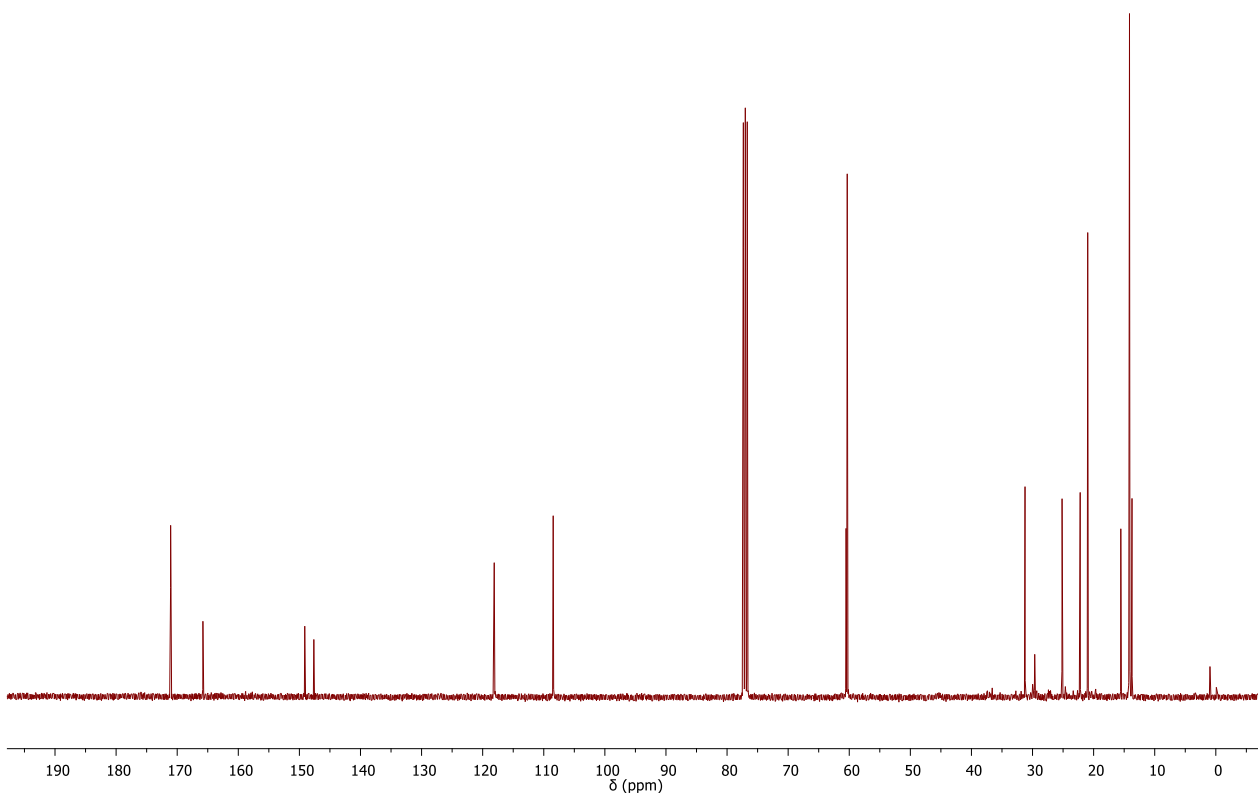
Espectro de RMN ^1H do composto 13 a 400 MHz em CDCl_3 .



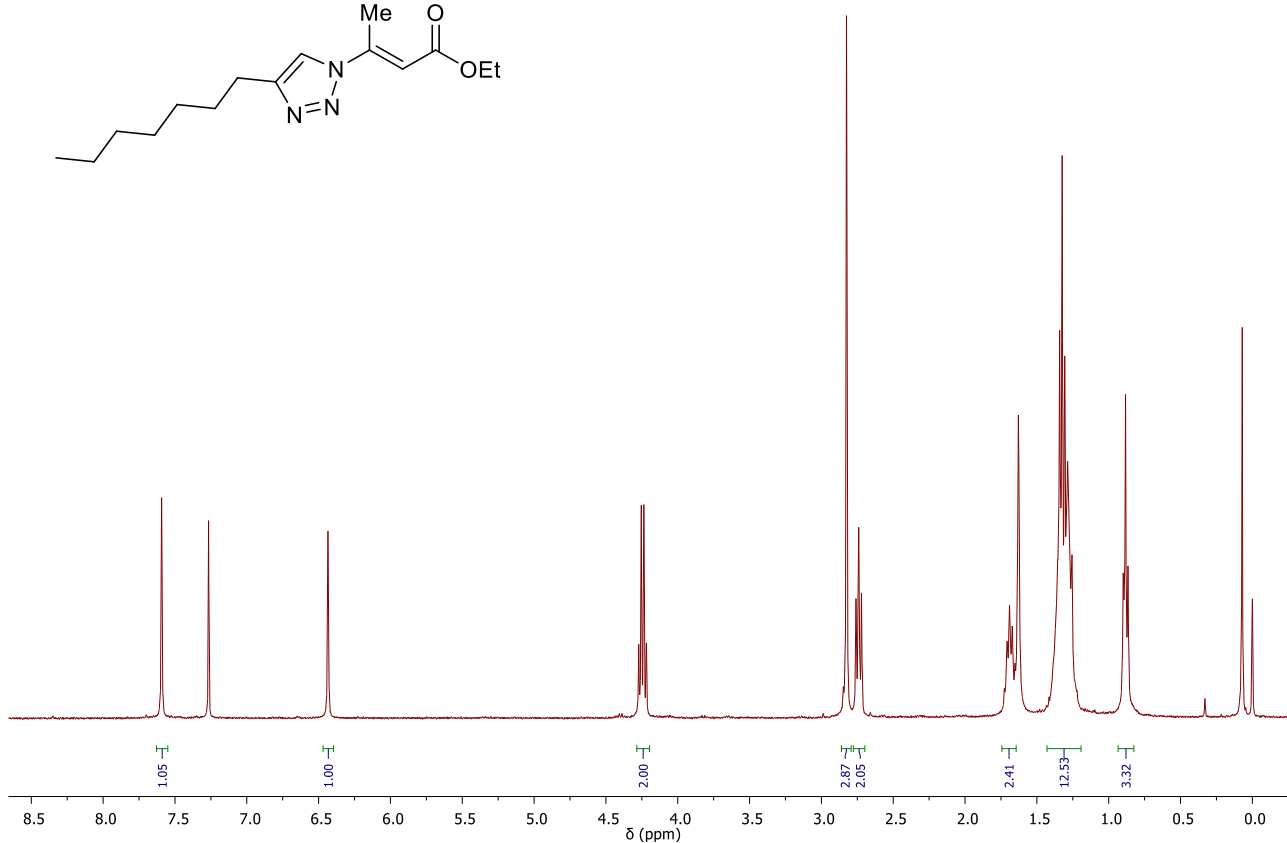
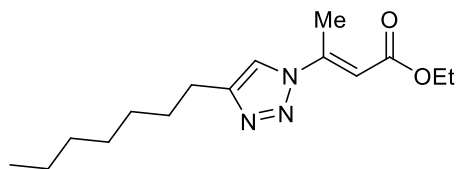
Espectro de RMN ^{13}C do composto 13 a 100 MHz em CDCl_3 .



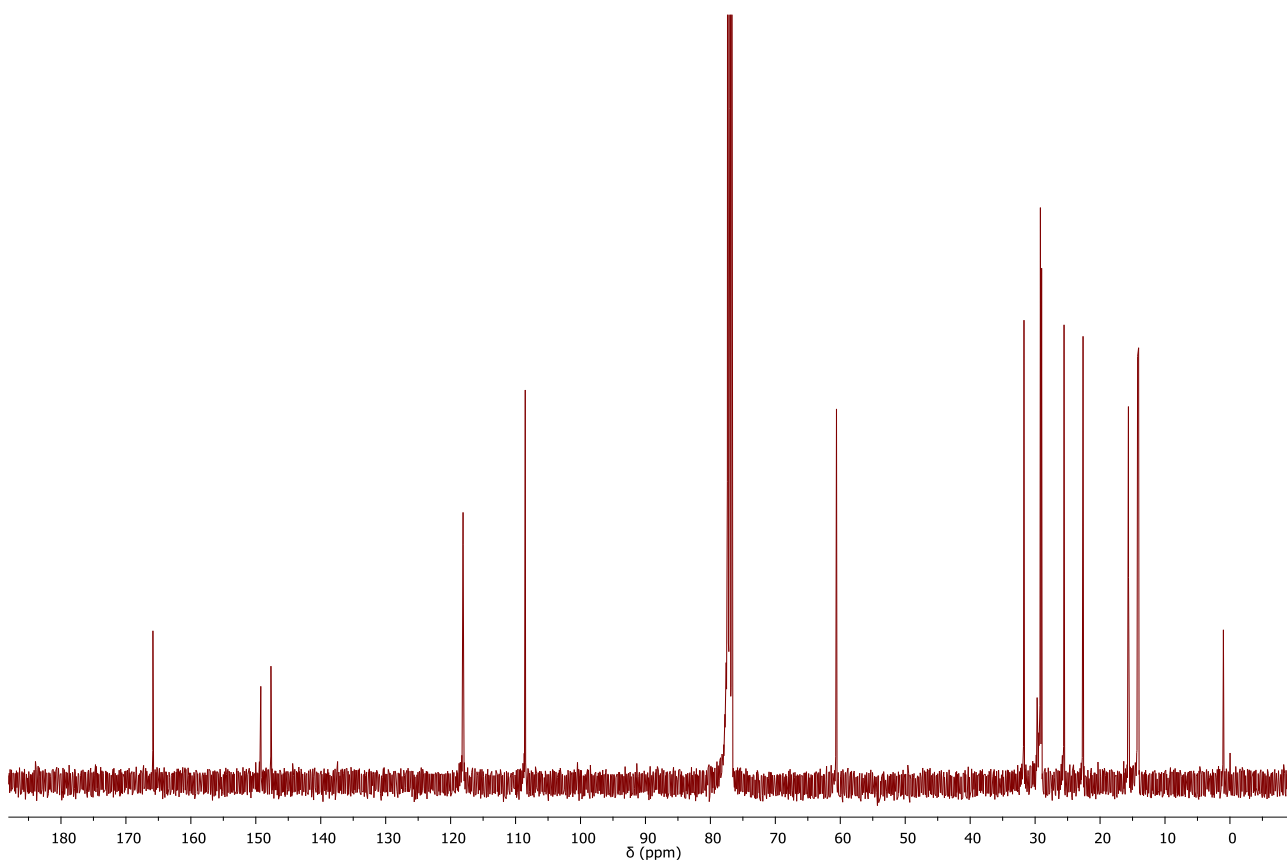
Espectro de RMN ^1H do composto **14** a 400 MHz em CDCl_3 .



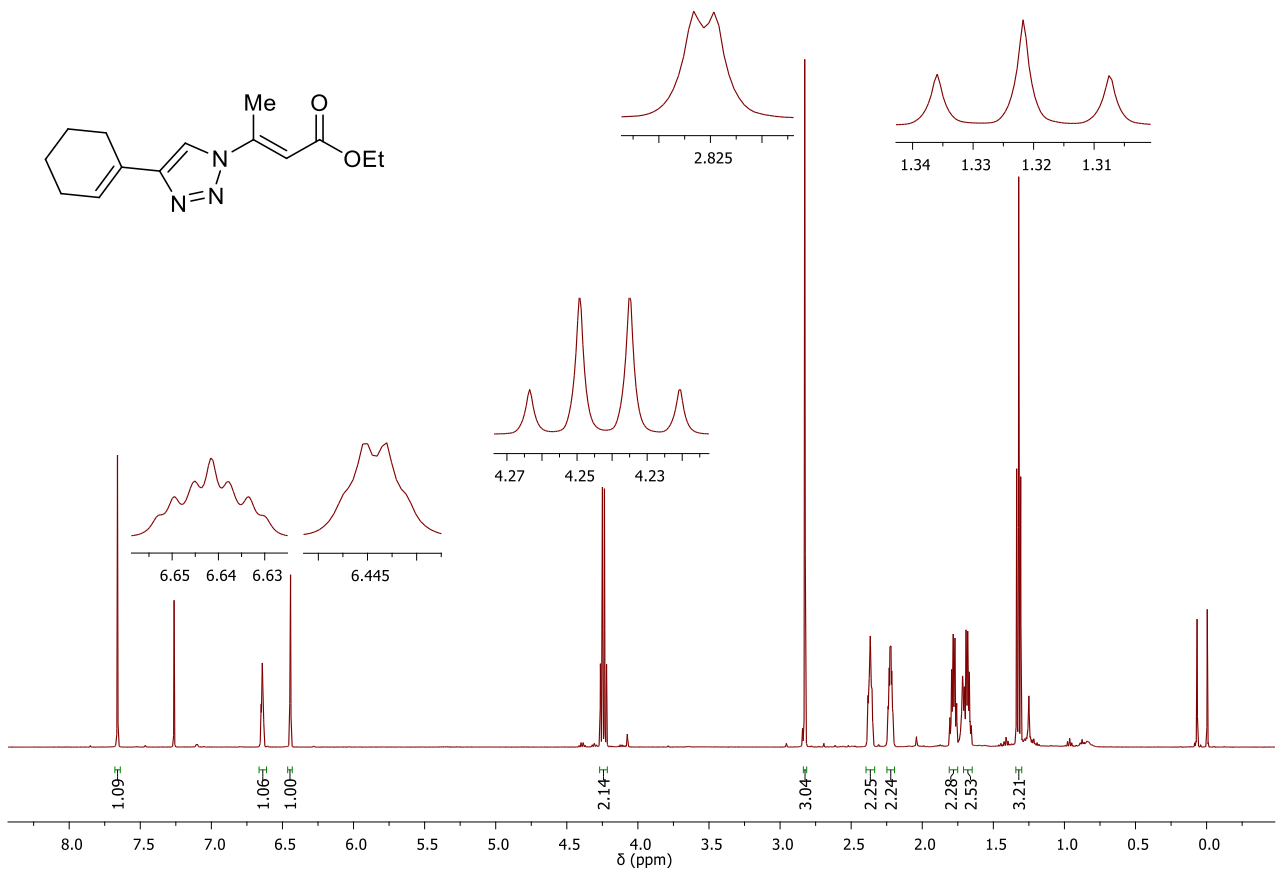
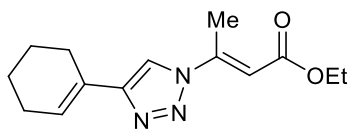
Espectro de RMN ^{13}C do composto **14** a 100 MHz em CDCl_3 .



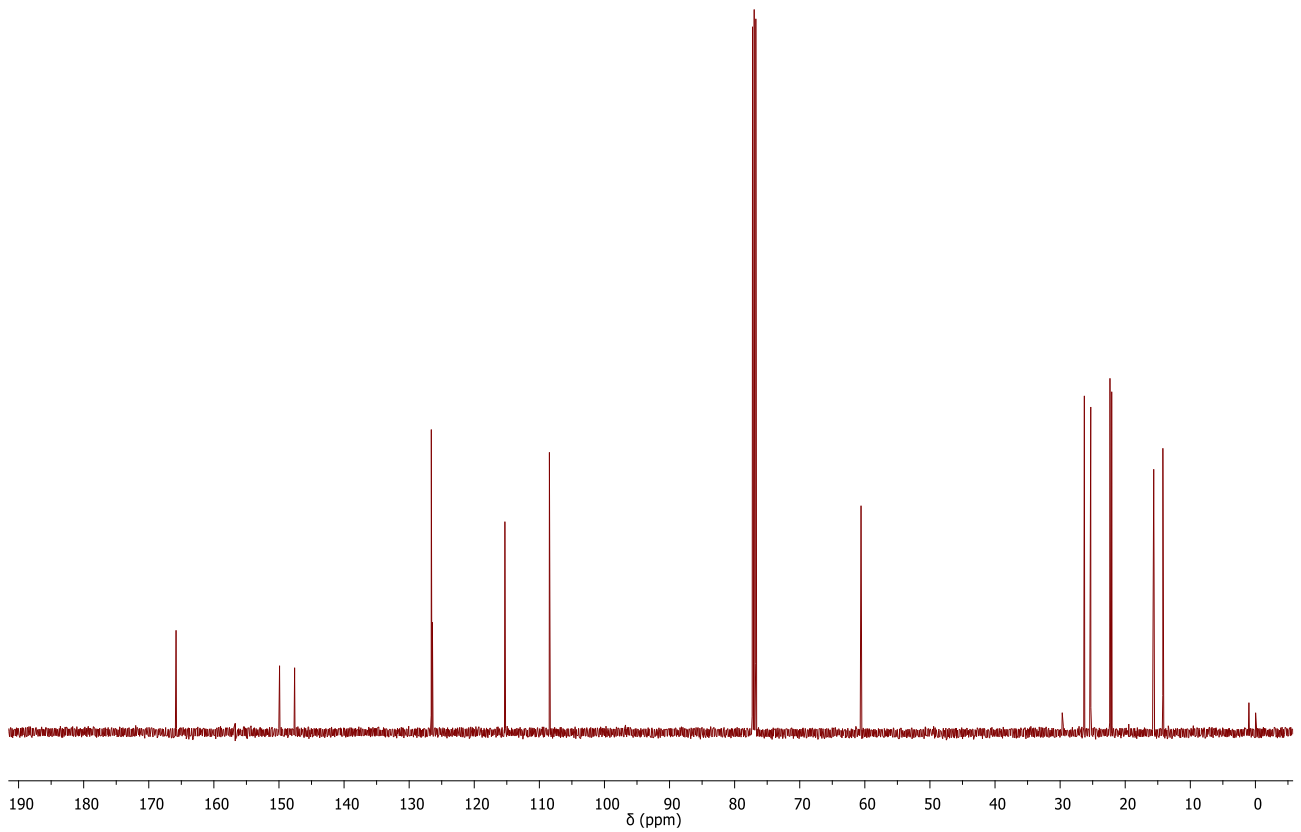
Espectro de RMN ^1H do composto **15** a 400 MHz em CDCl_3 .



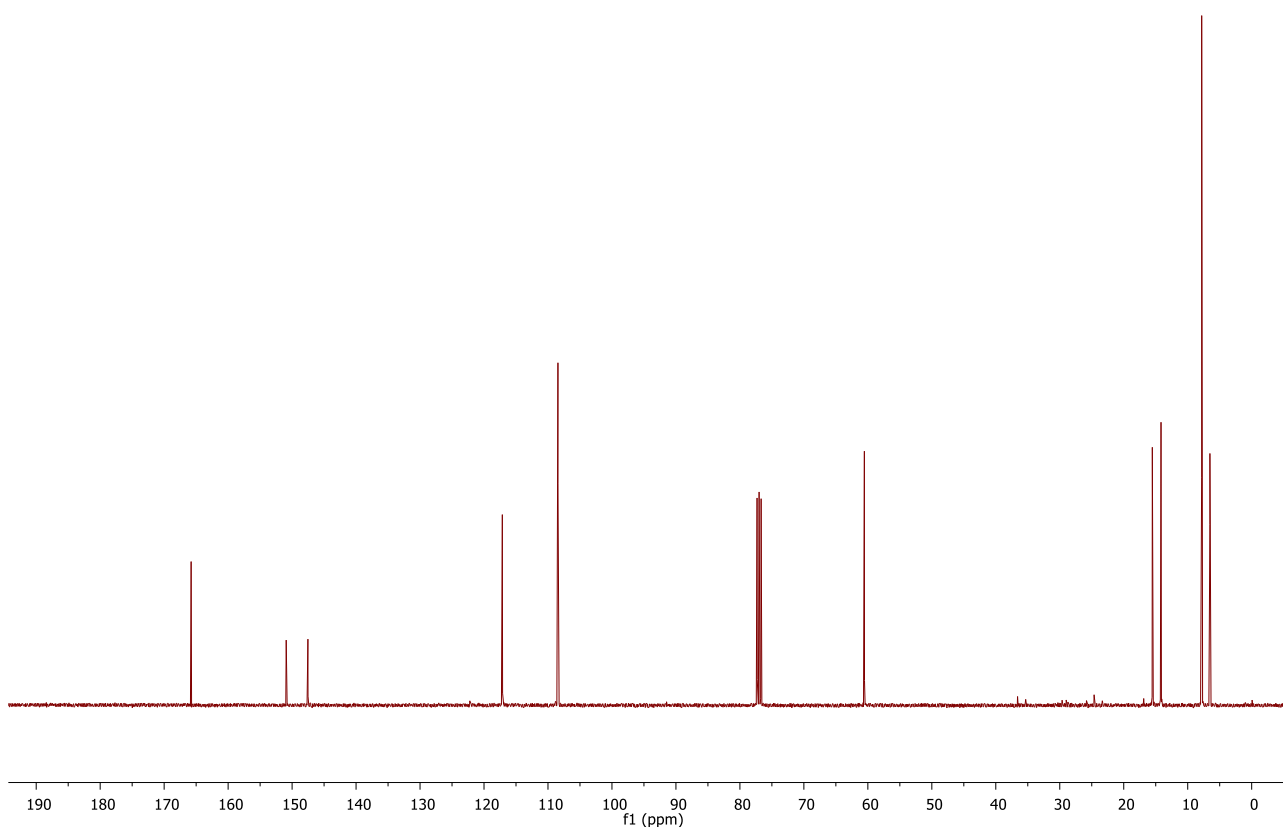
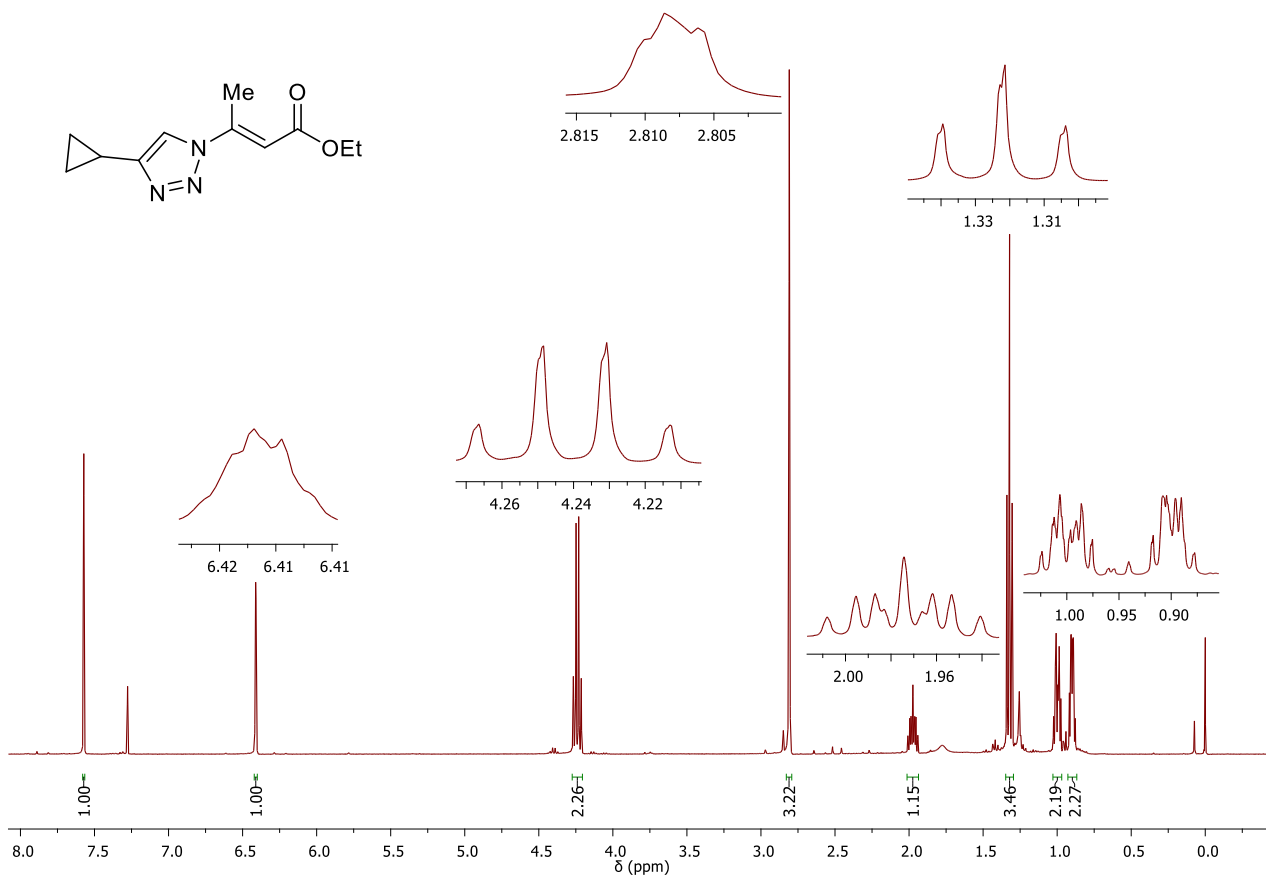
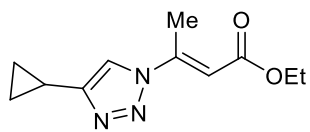
Espectro de RMN ^{13}C do composto **15** a 100 MHz em CDCl_3 .

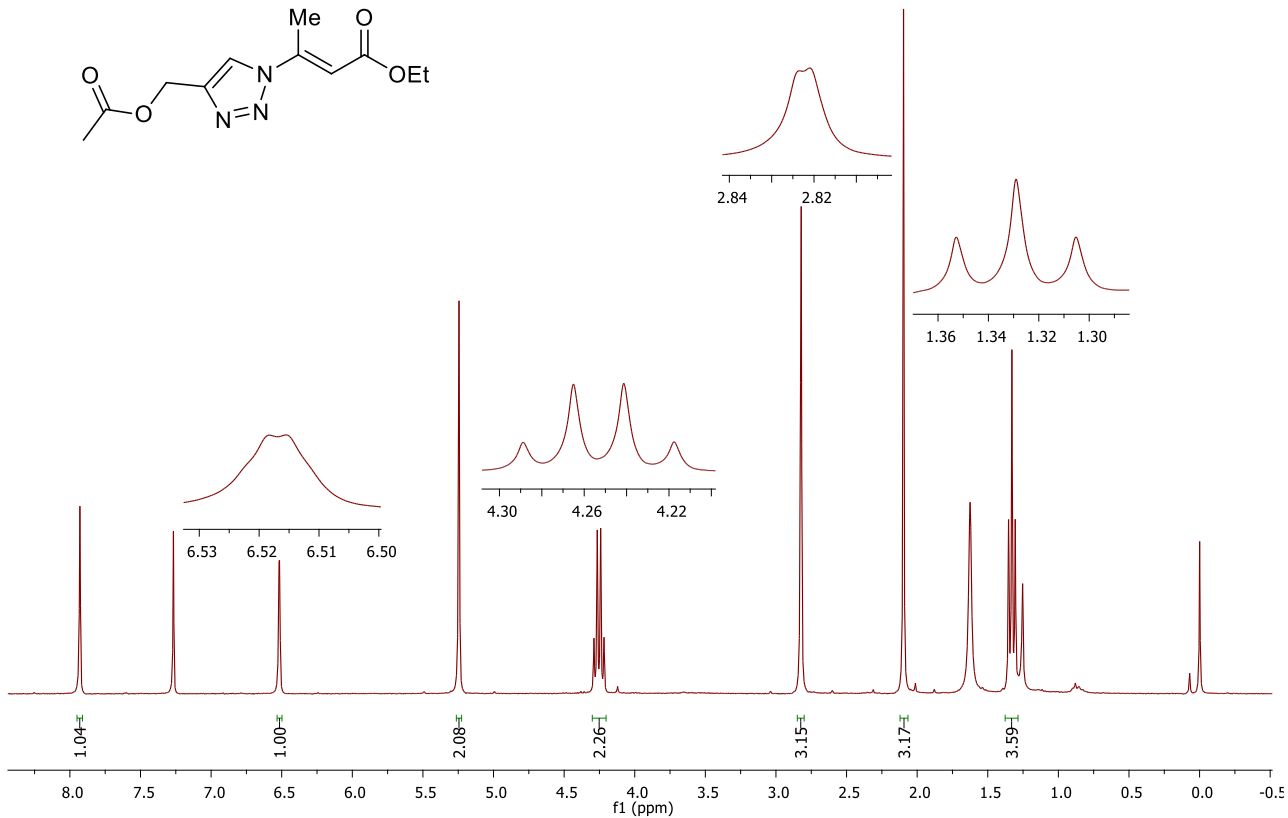
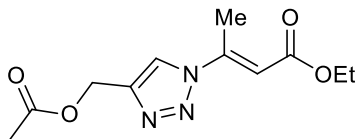


Espectro de RMN ^1H do composto **16** a 400 MHz em CDCl_3 .

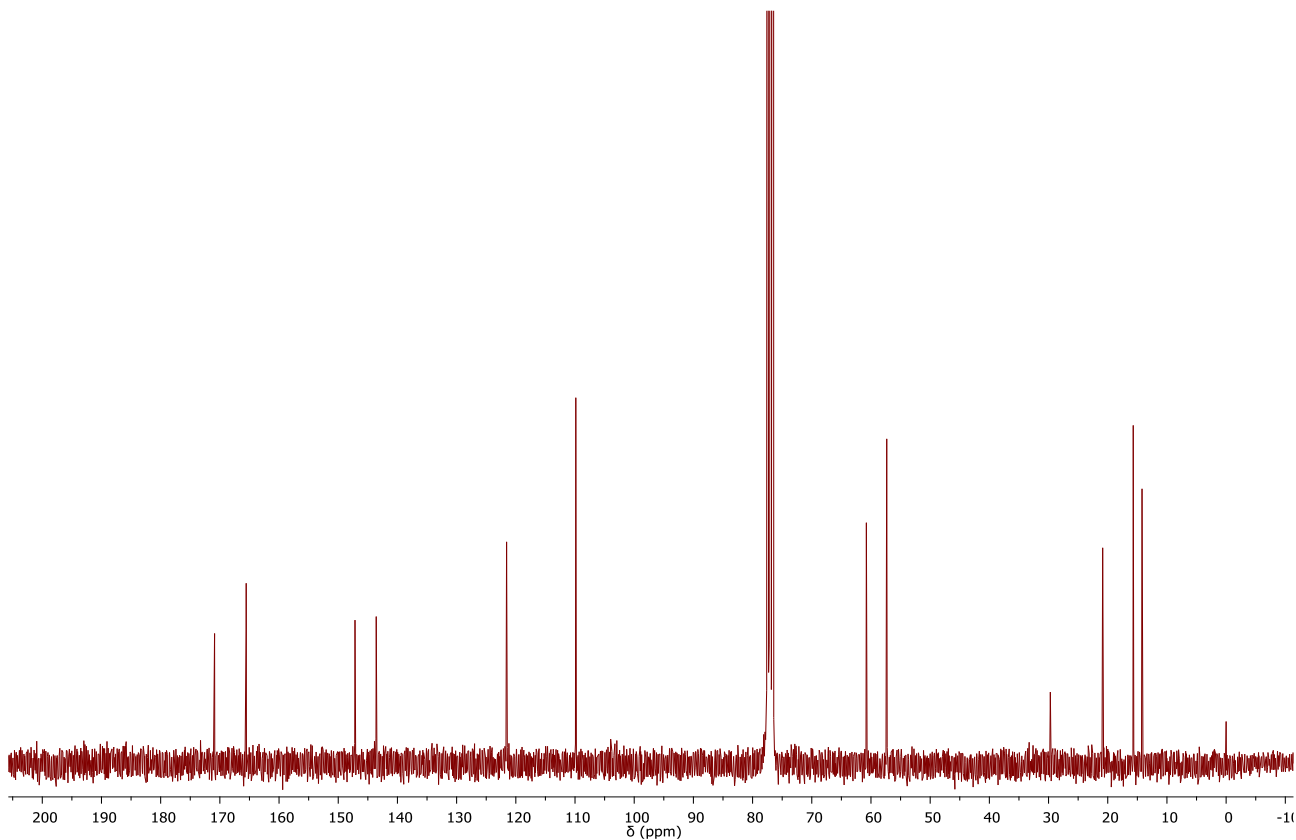


Espectro de RMN ^{13}C do composto **16** a 100 MHz em CDCl_3 .

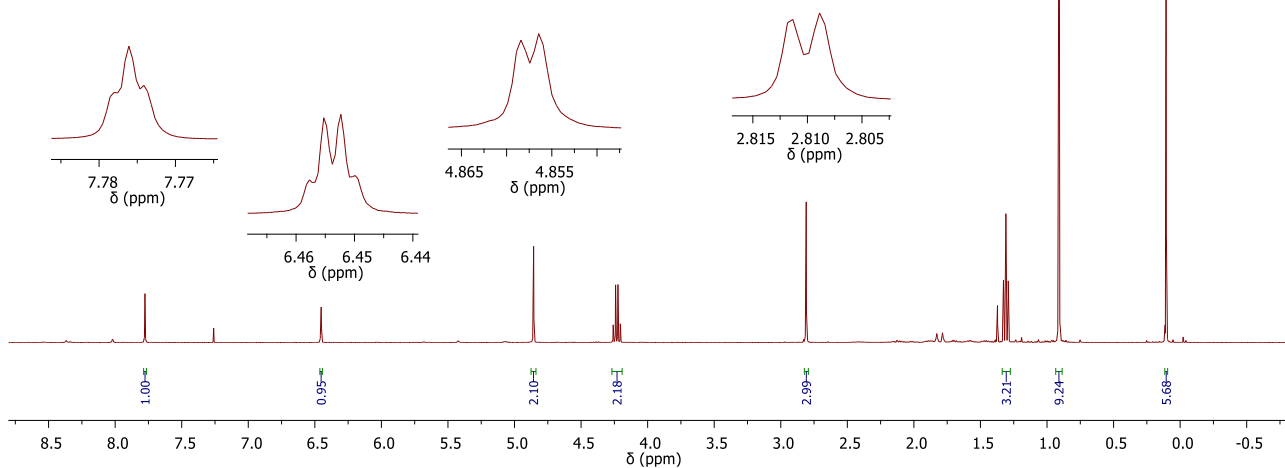
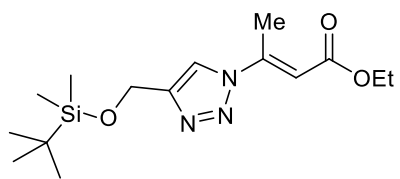




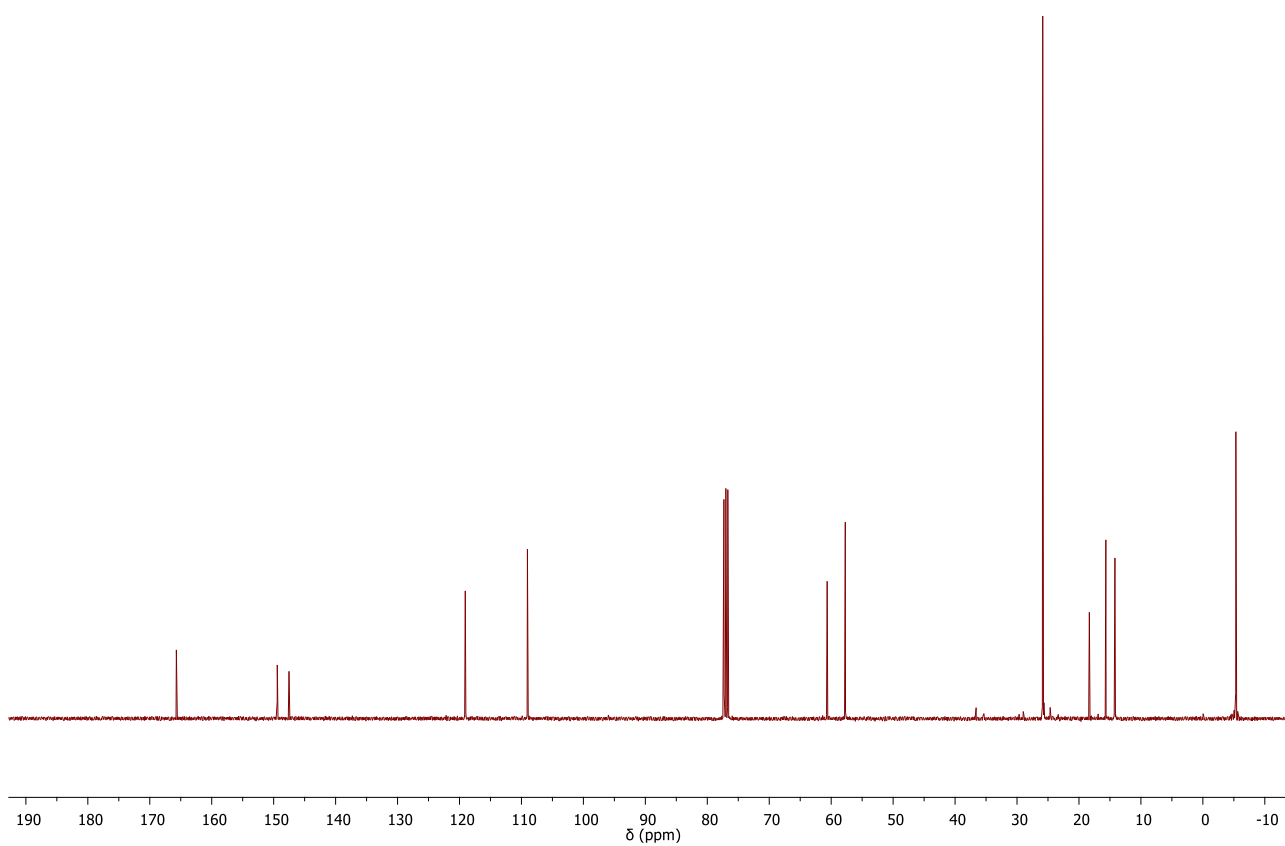
Espectro de RMN ^1H do composto **18** a 400 MHz em CDCl_3 .



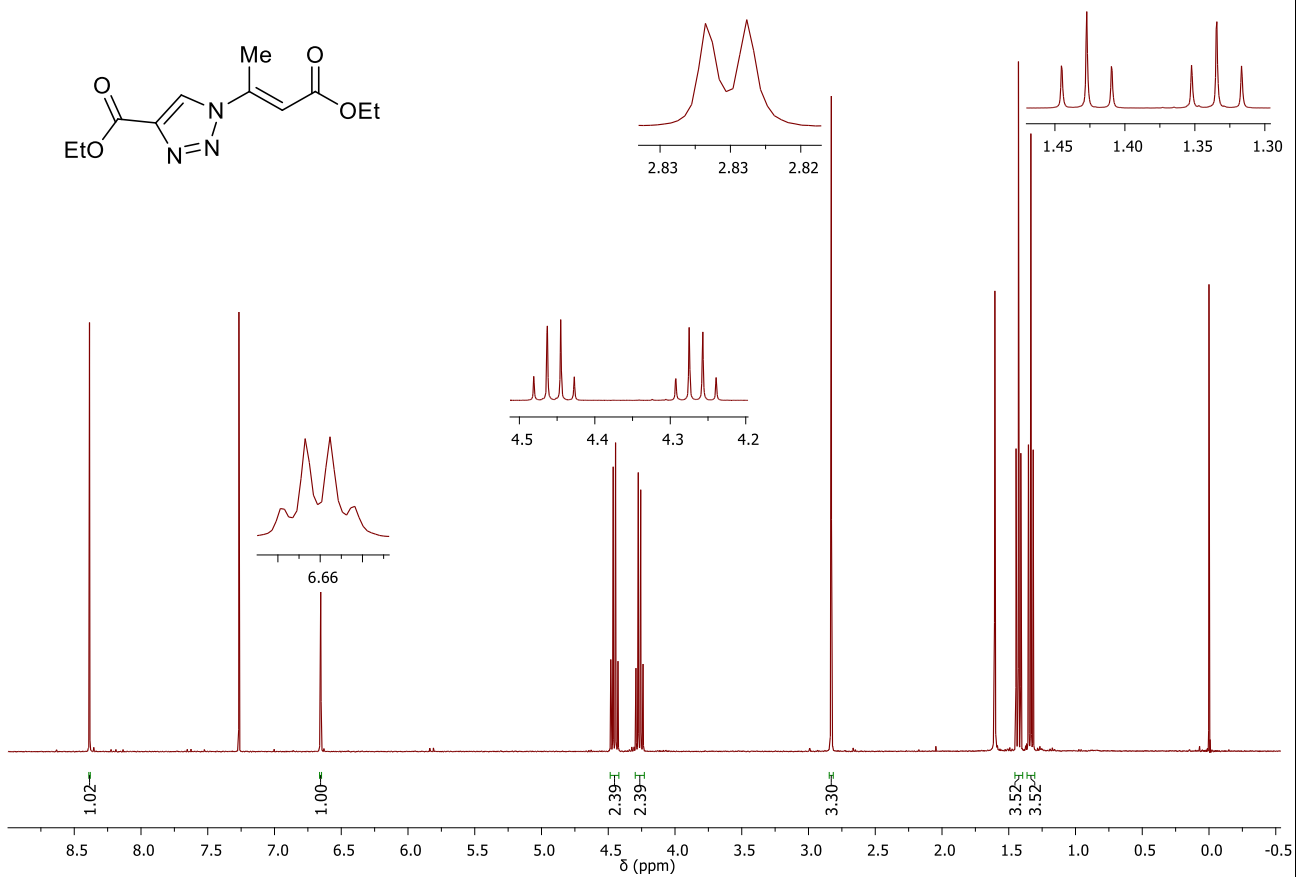
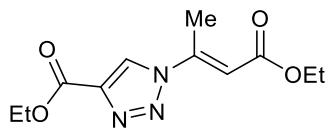
Espectro de RMN ^{13}C do composto **18** a 100 MHz em CDCl_3 .



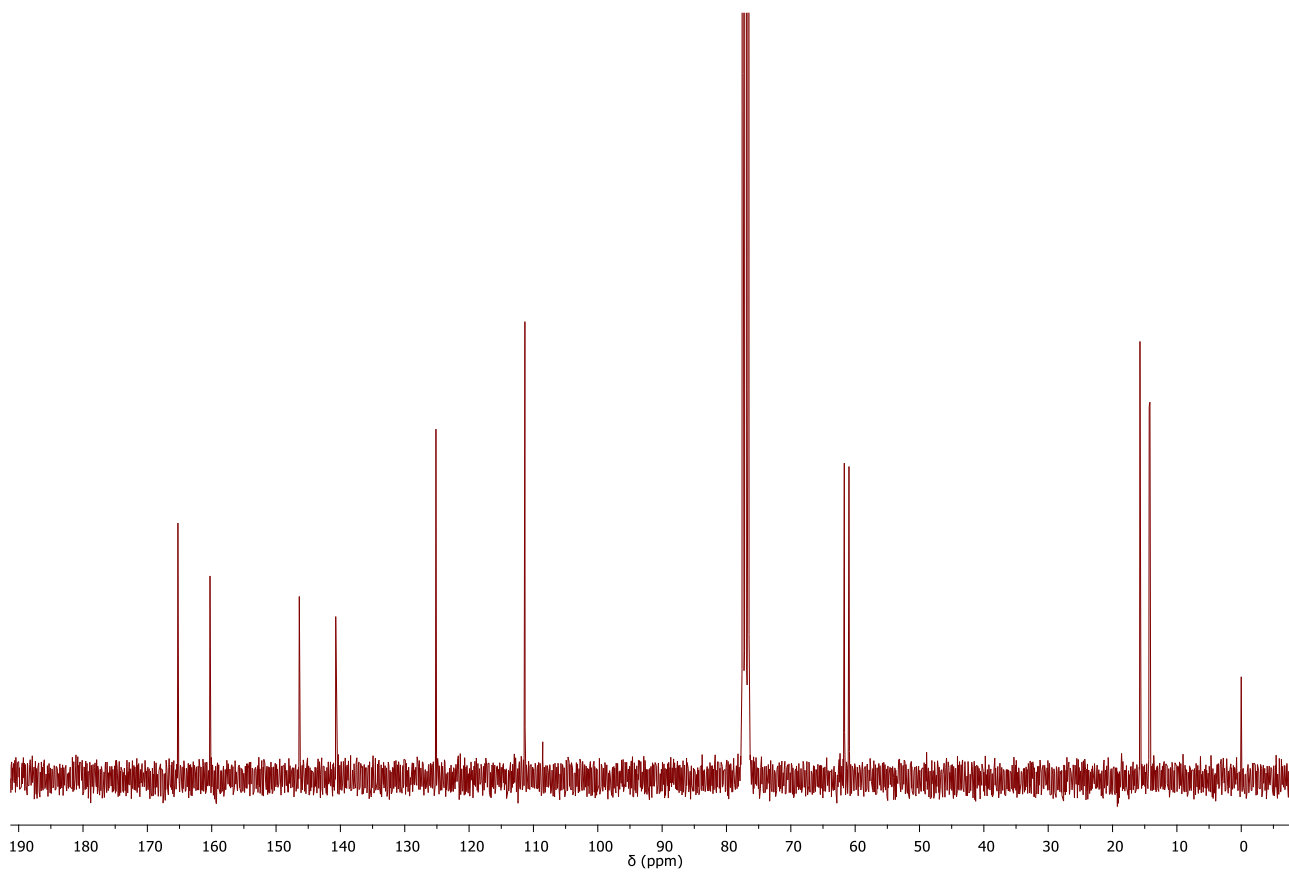
Espectro de RMN ¹H do composto **19** a 400 MHz em CDCl₃.



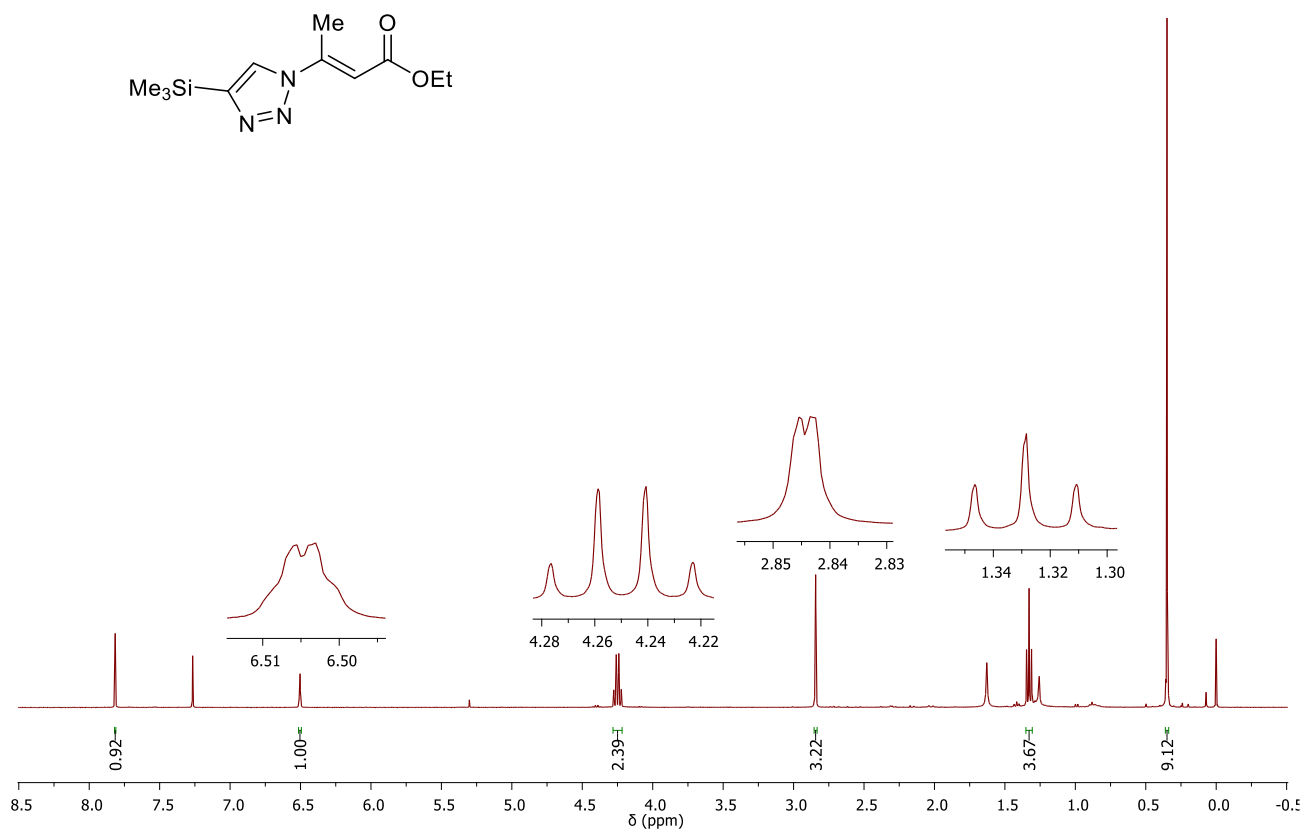
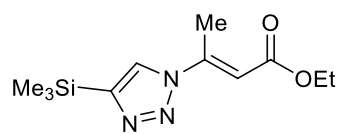
Espectro de RMN ¹³C do composto **19** a 100 MHz em CDCl₃.



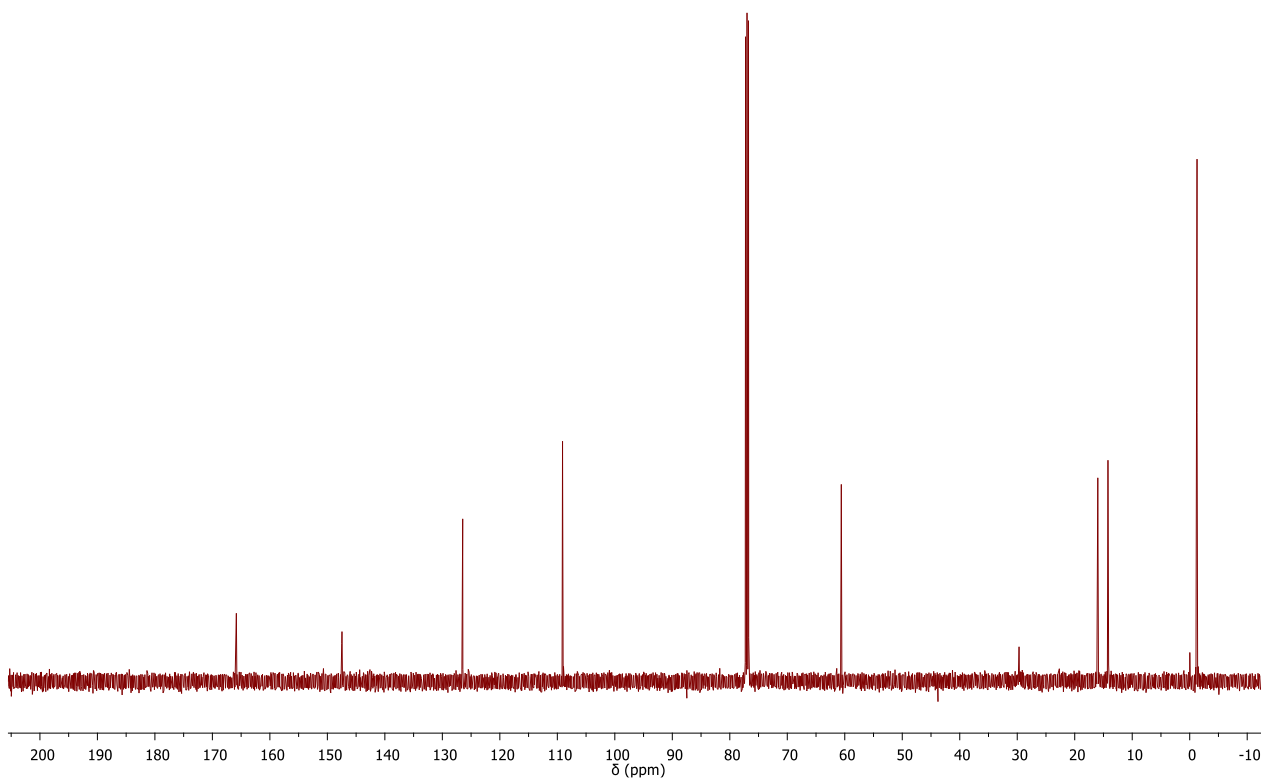
Espectro de RMN ^1H do composto **20** a 400 MHz em CDCl_3 .



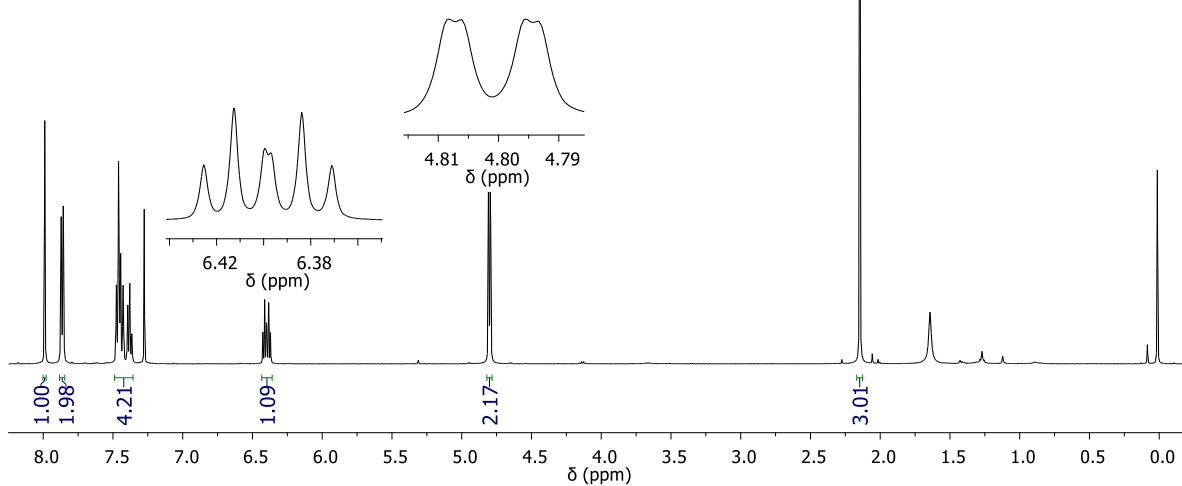
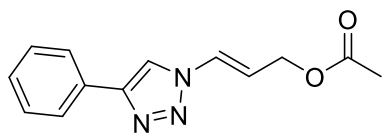
Espectro de RMN ^{13}C do composto **20** a 100 MHz em CDCl_3 .



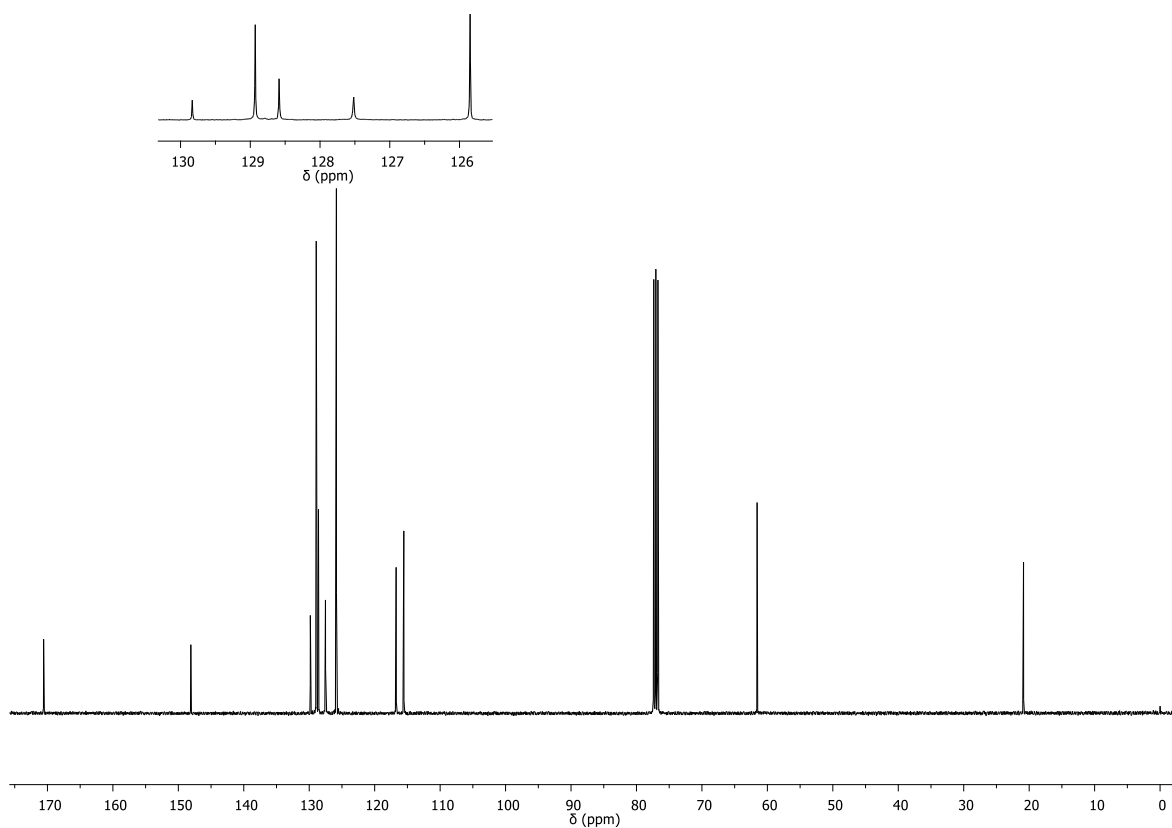
Espectro de RMN ^1H do composto **21** a 400 MHz em CDCl_3 .



Espectro de RMN ^{13}C do composto **21** a 100 MHz em CDCl_3 .

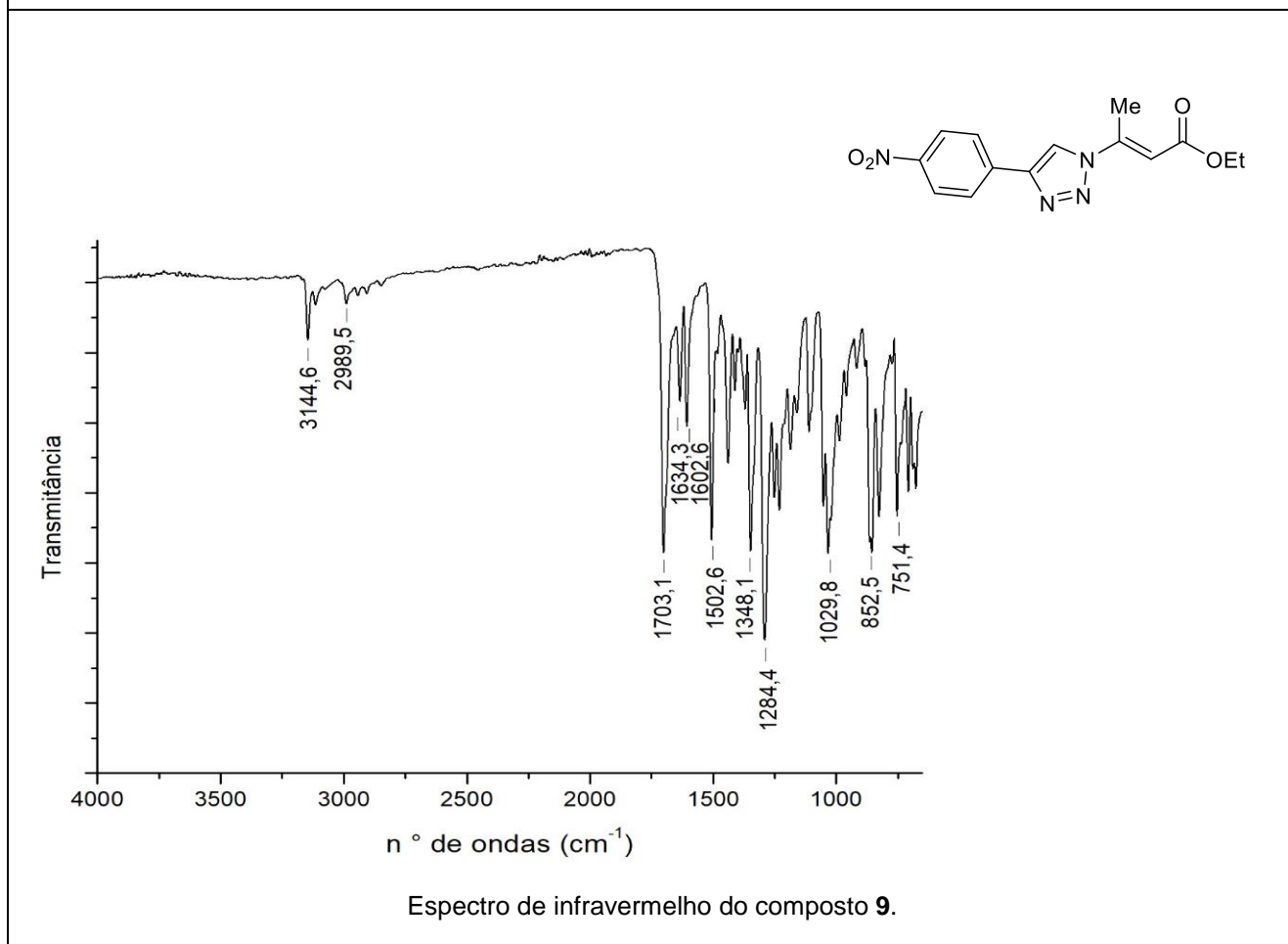
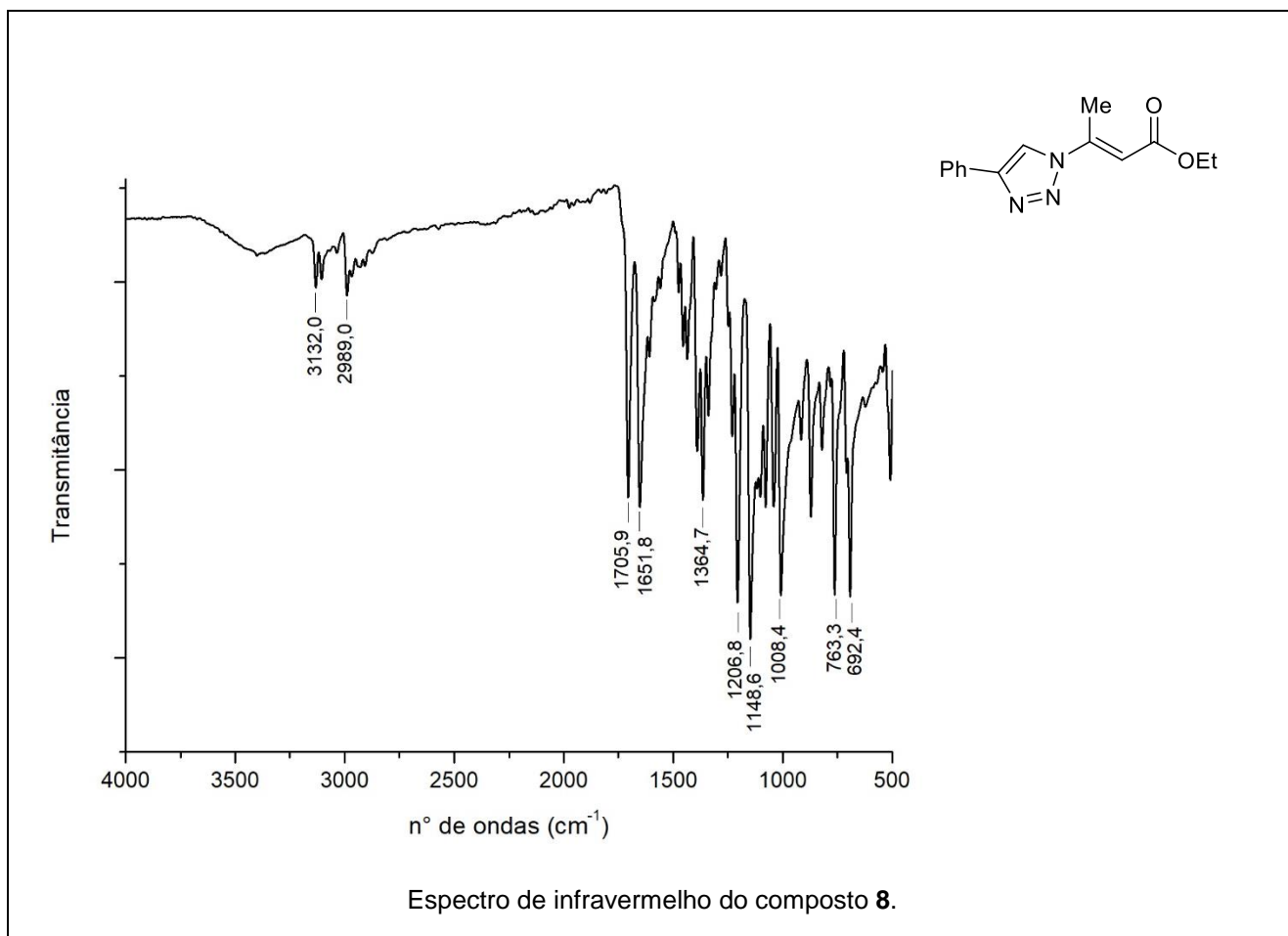


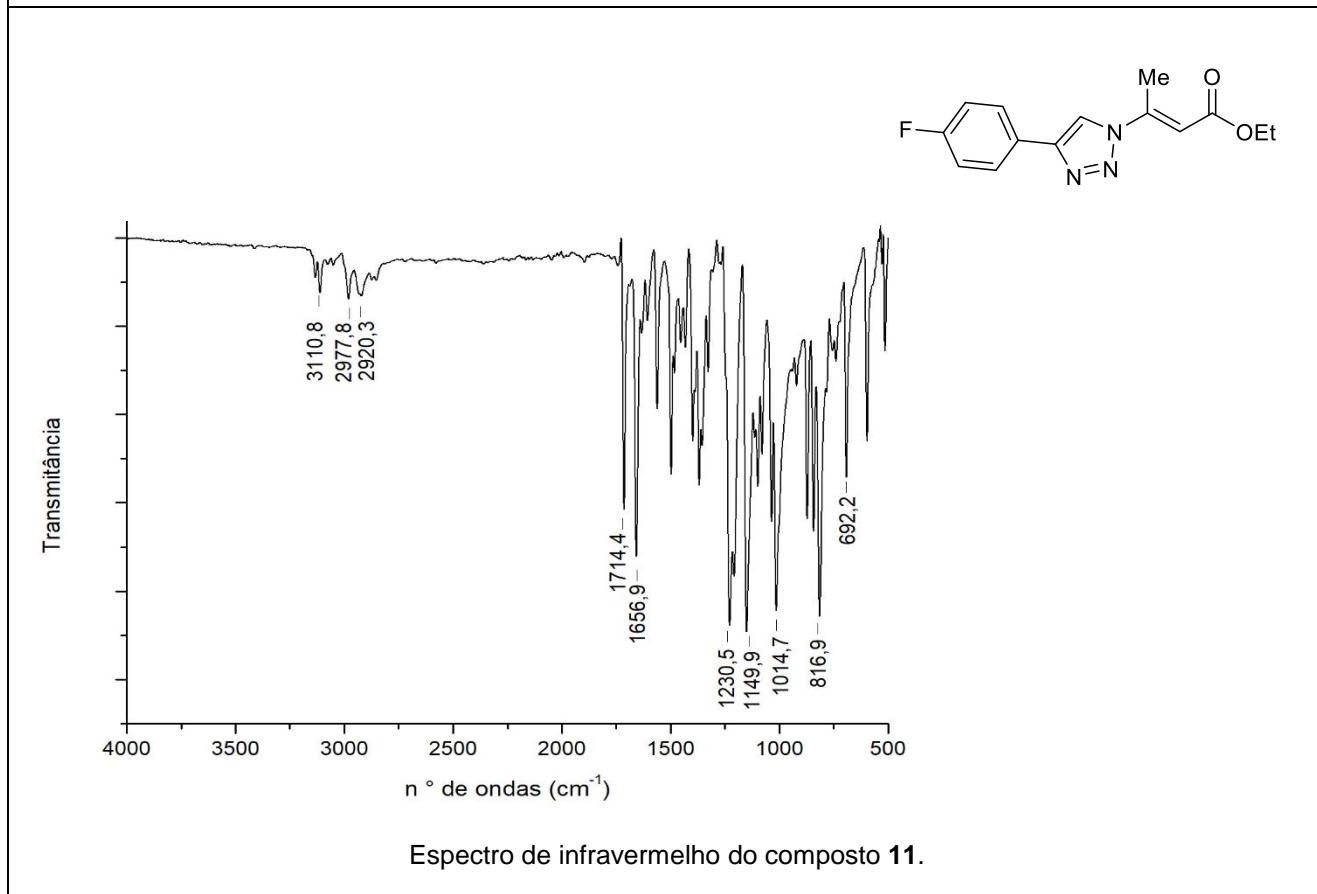
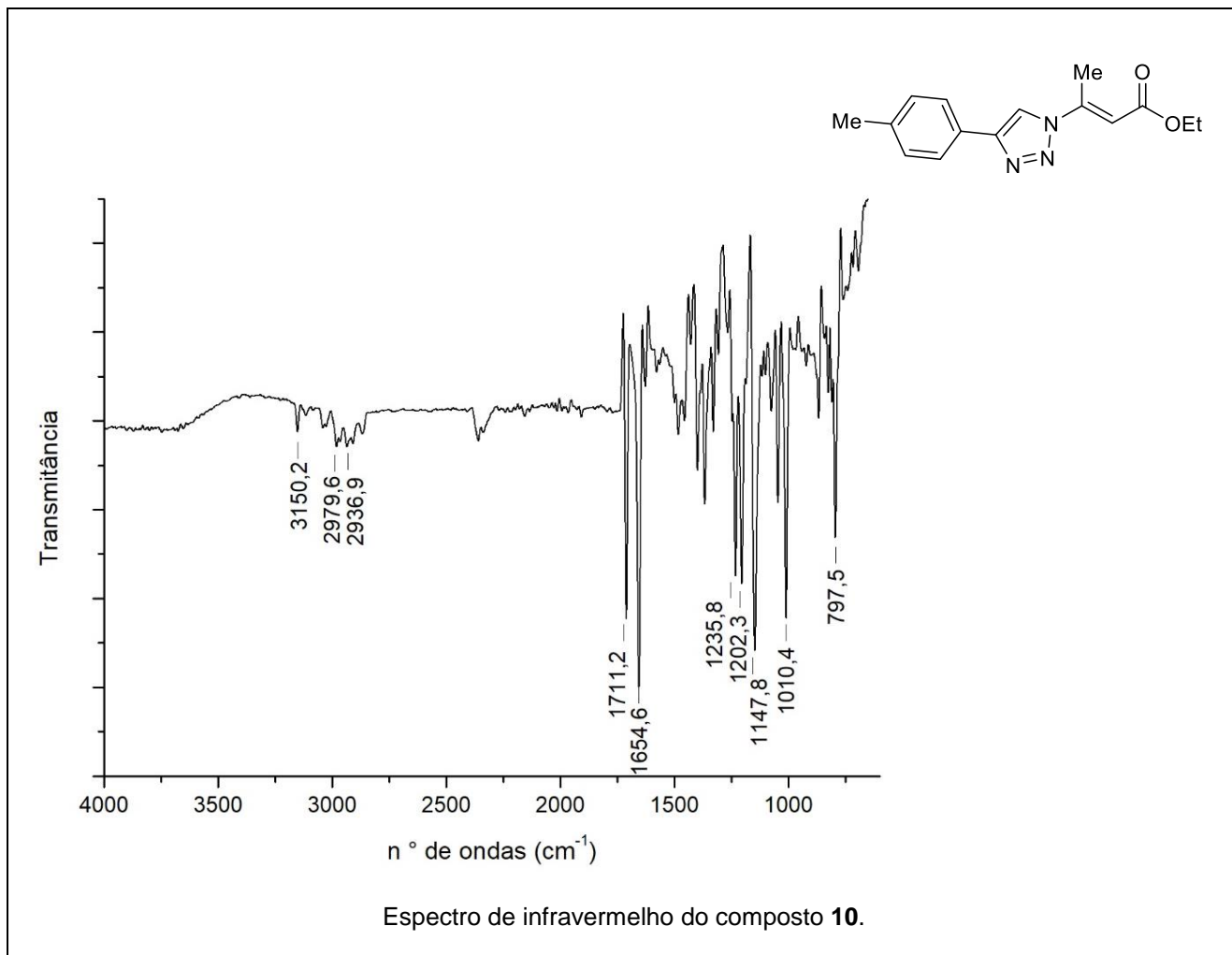
Espectro de RMN ^1H do composto **4** a 400 MHz em CDCl_3 .

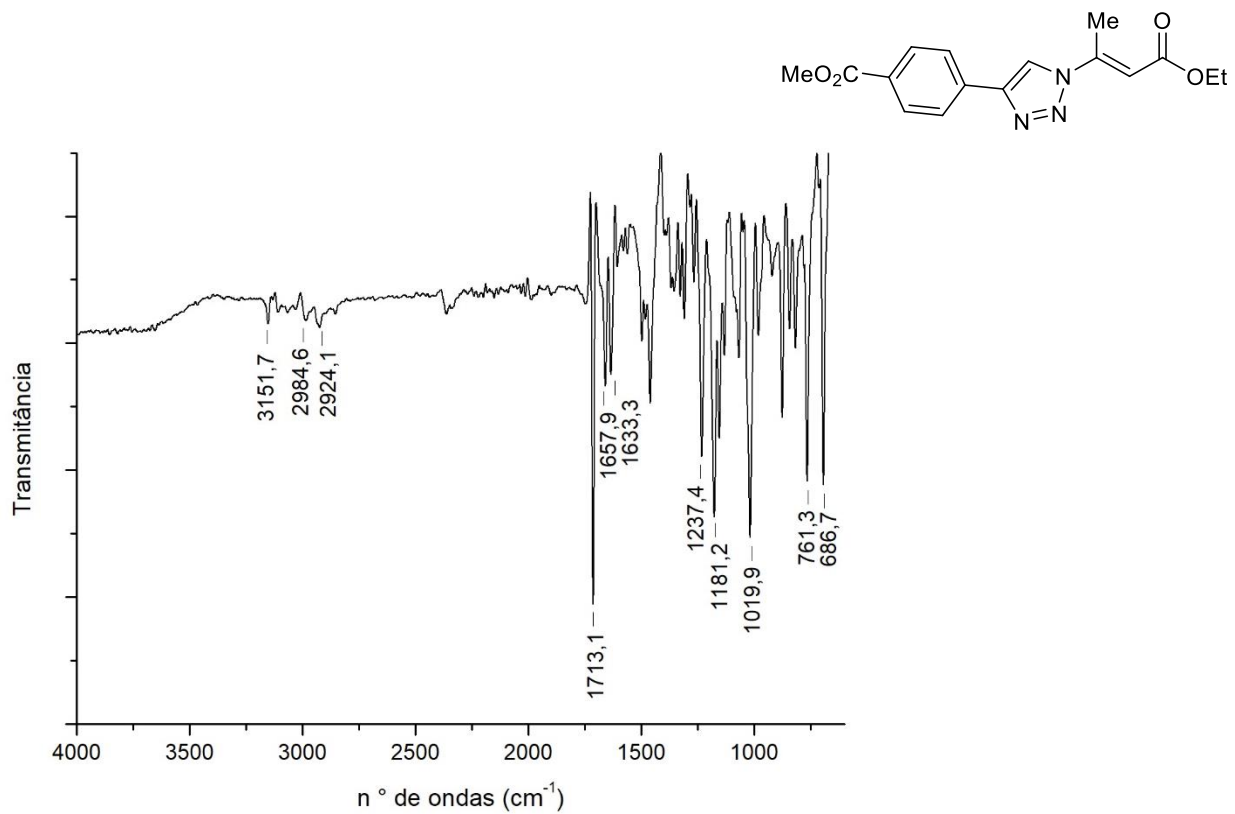


Espectro de RMN ^{13}C do composto **4** a 100 MHz em CDCl_3 .

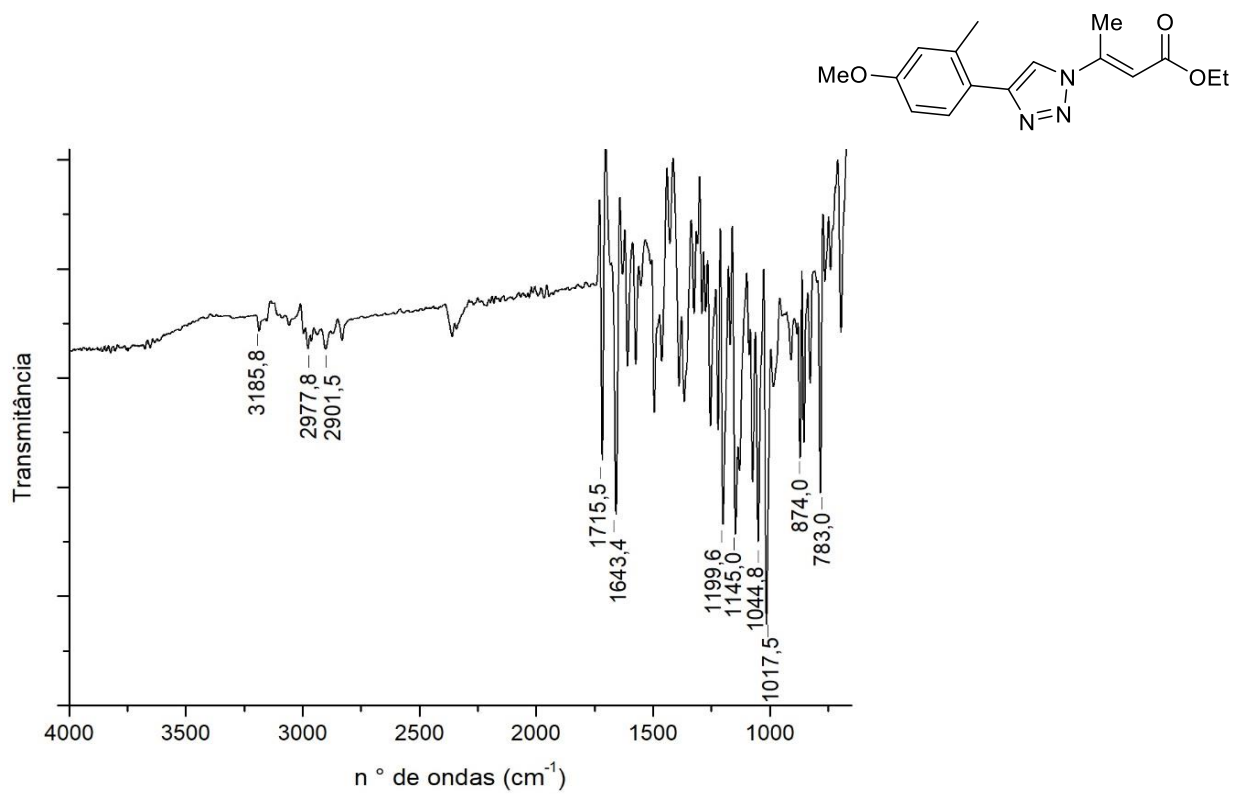
Espectros de Infravermelho Seleccionados



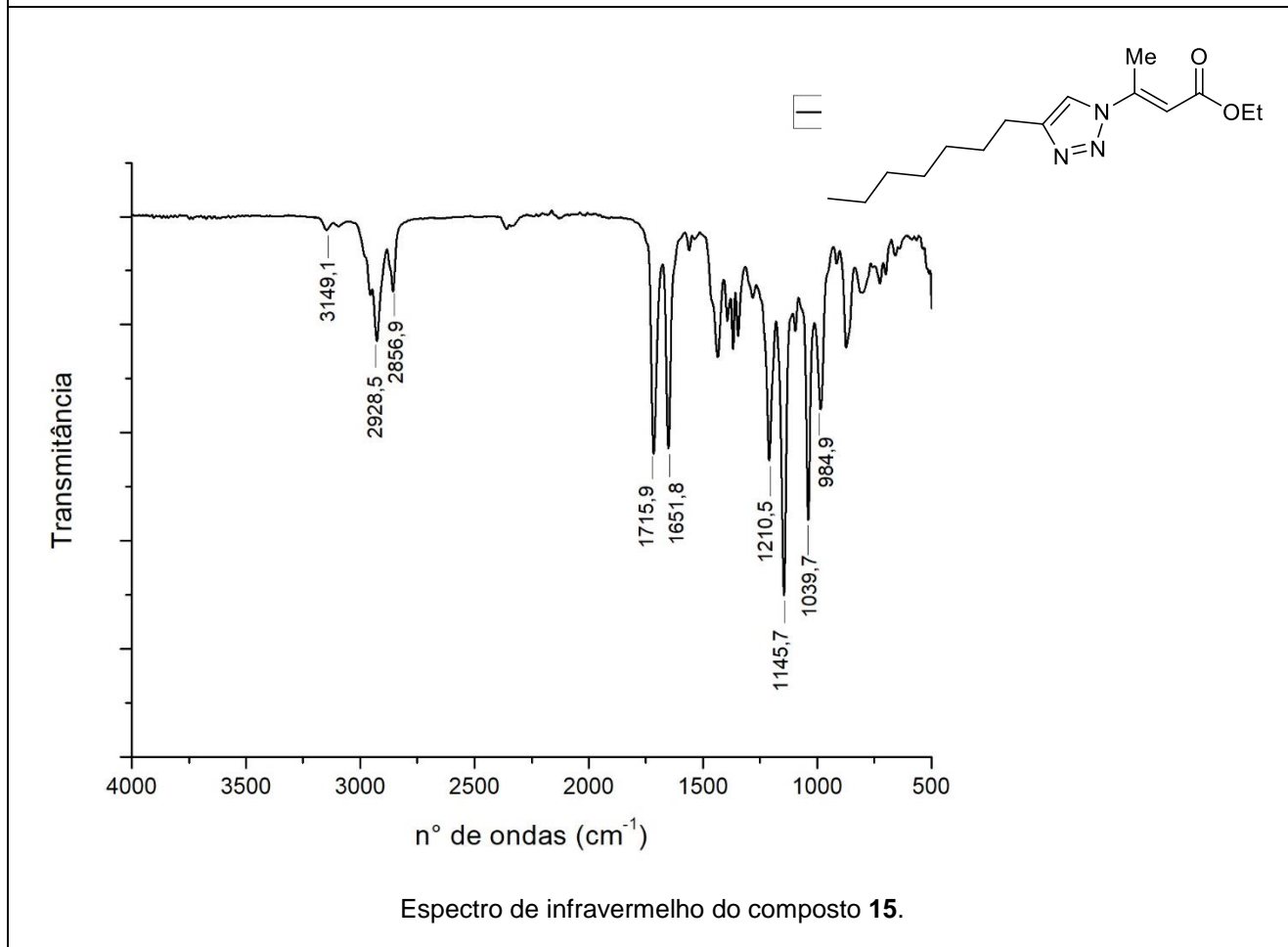
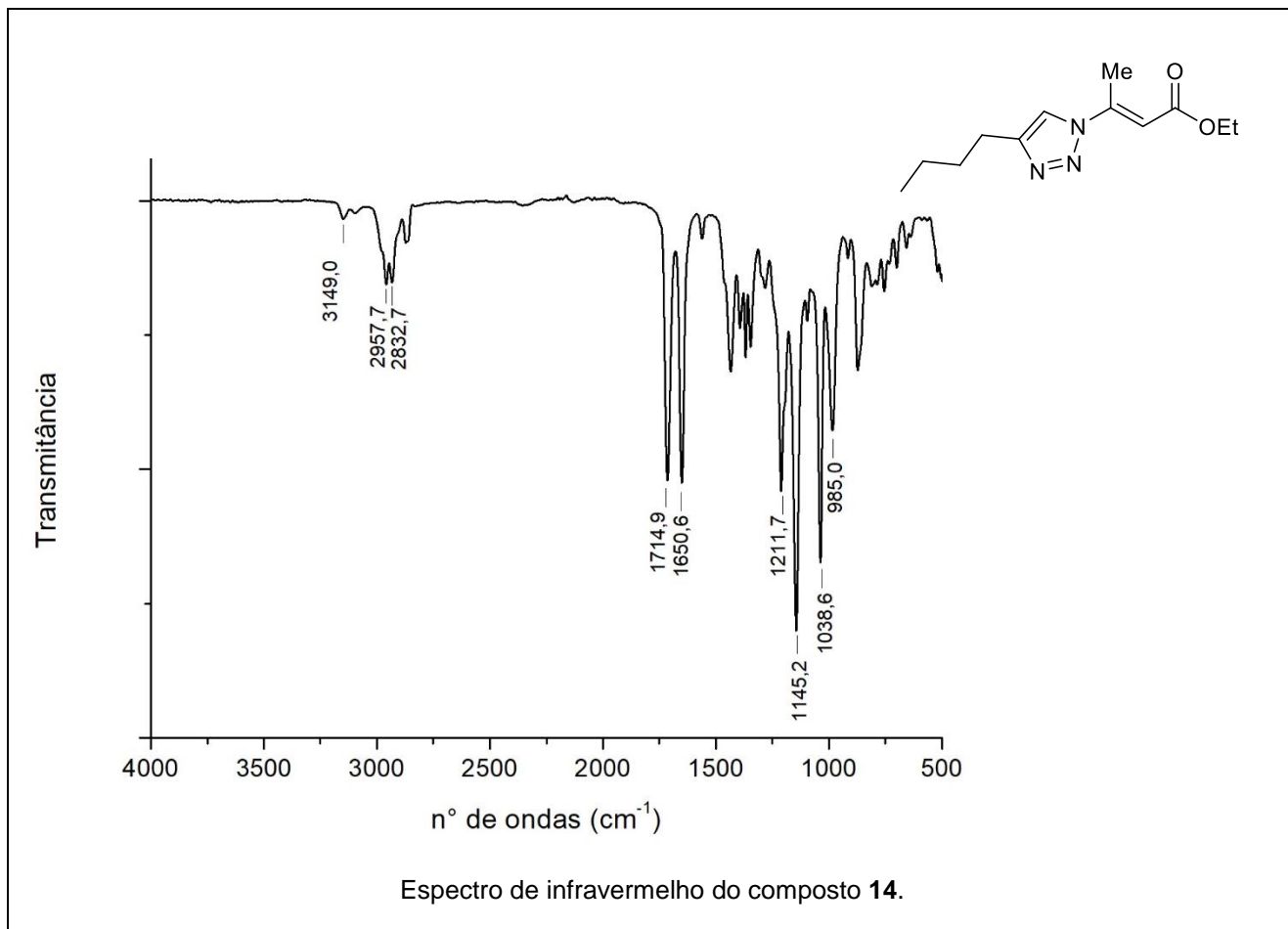


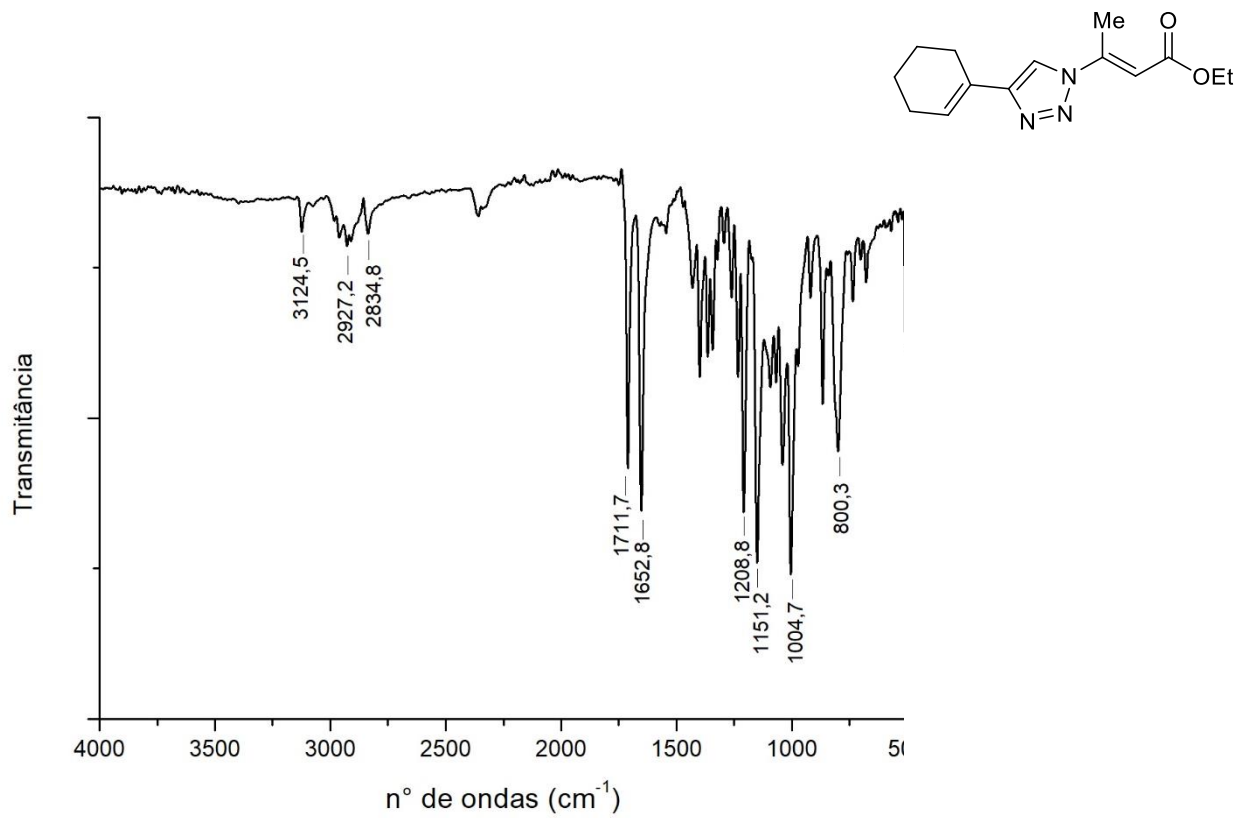


Espectro de infravermelho do composto **12**.

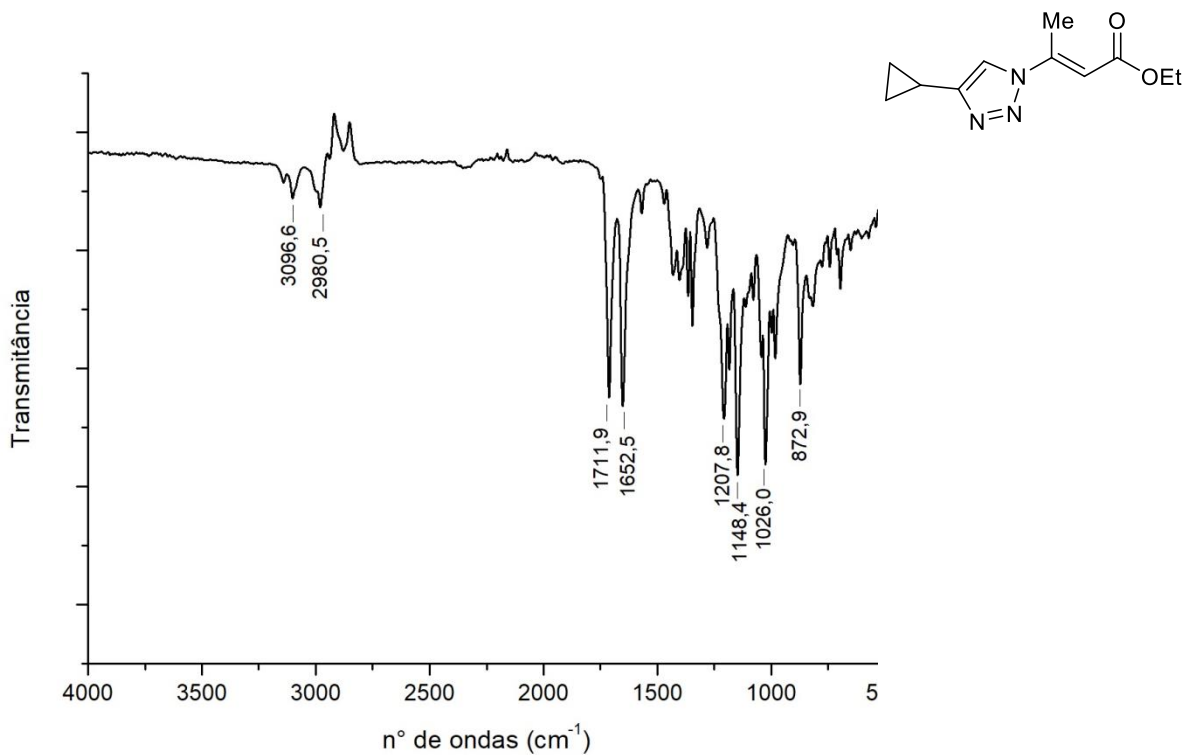


Espectro de infravermelho do composto **13**.

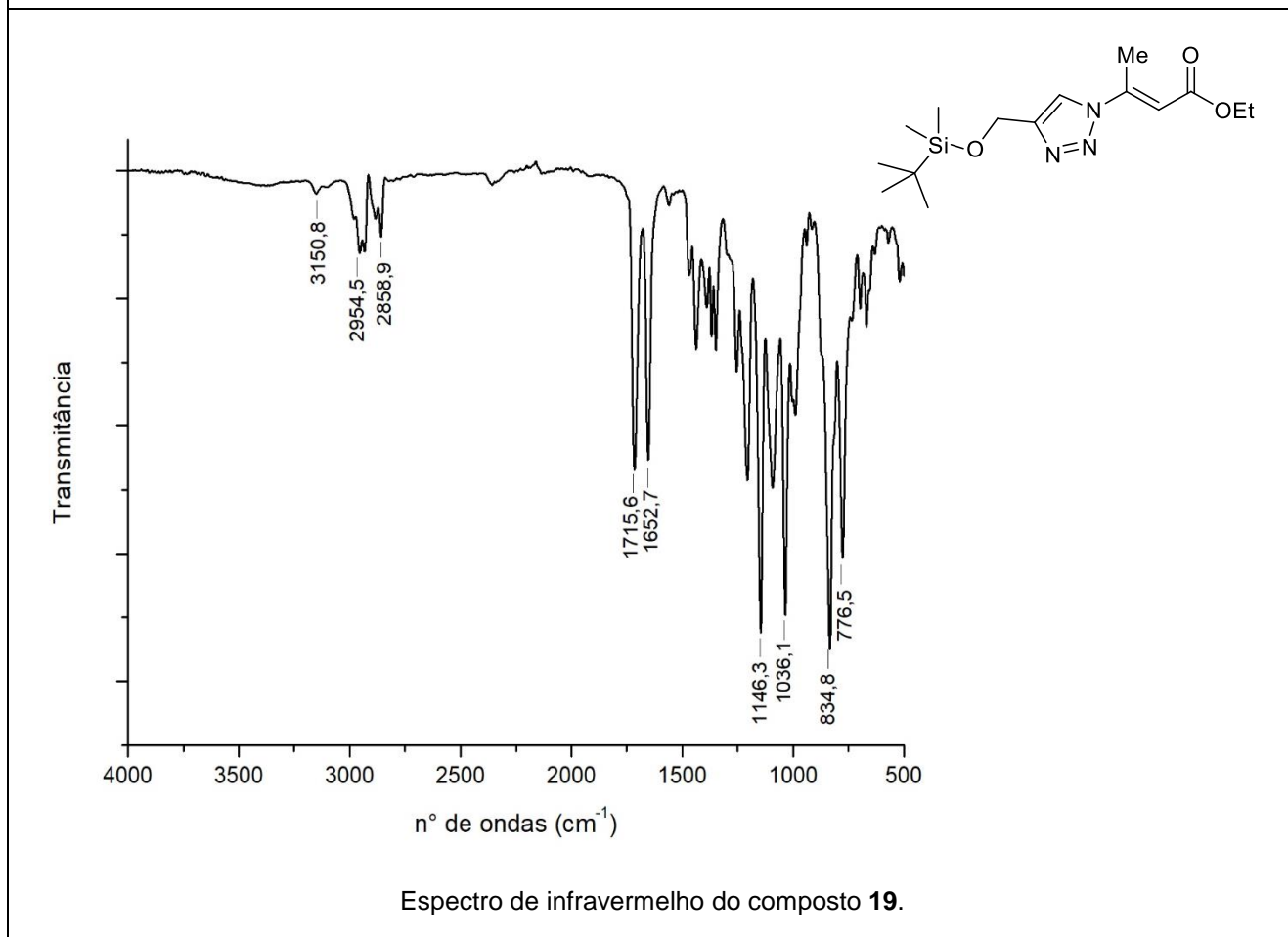
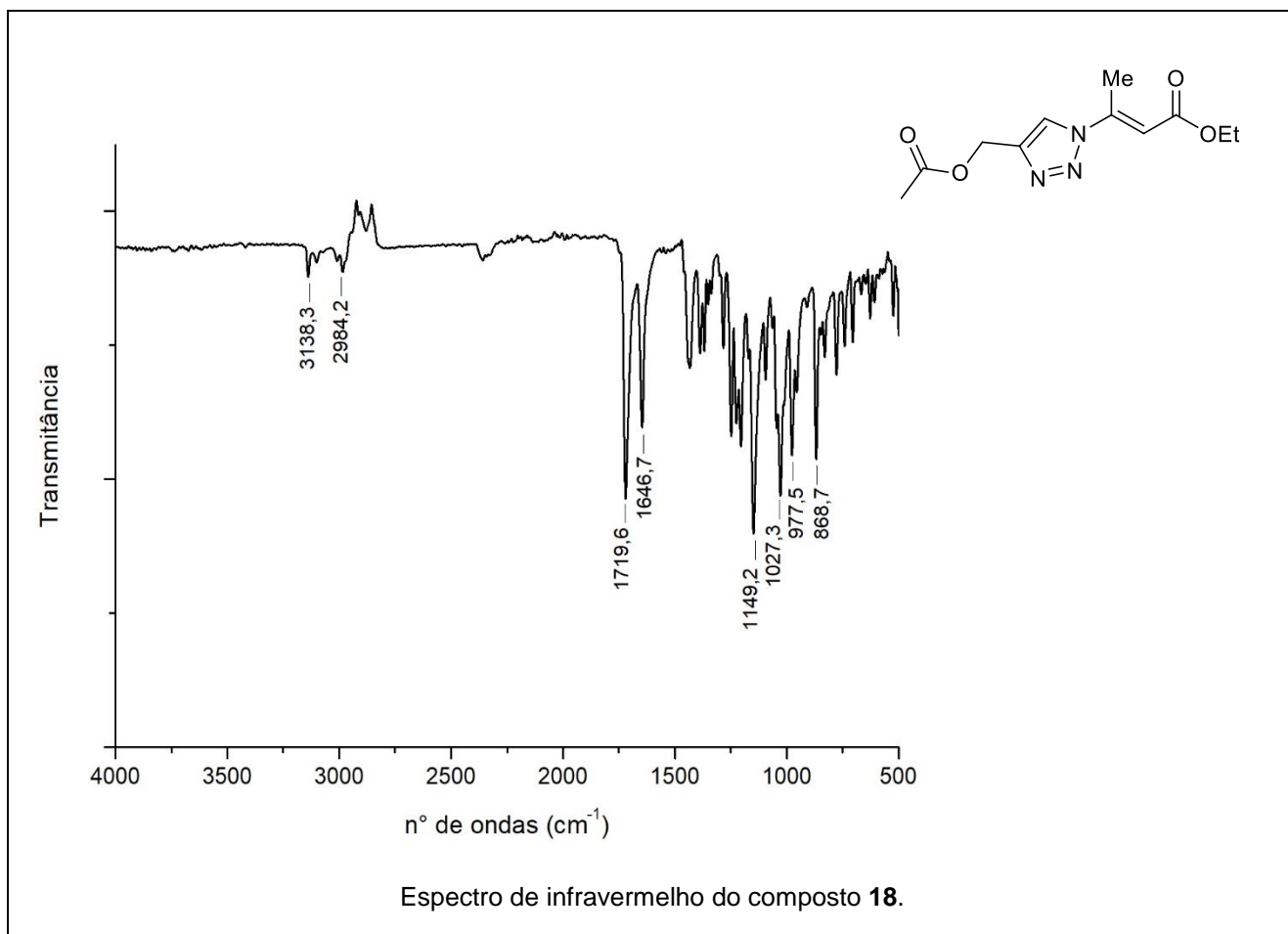




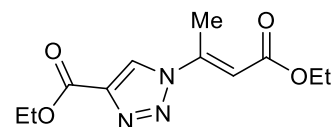
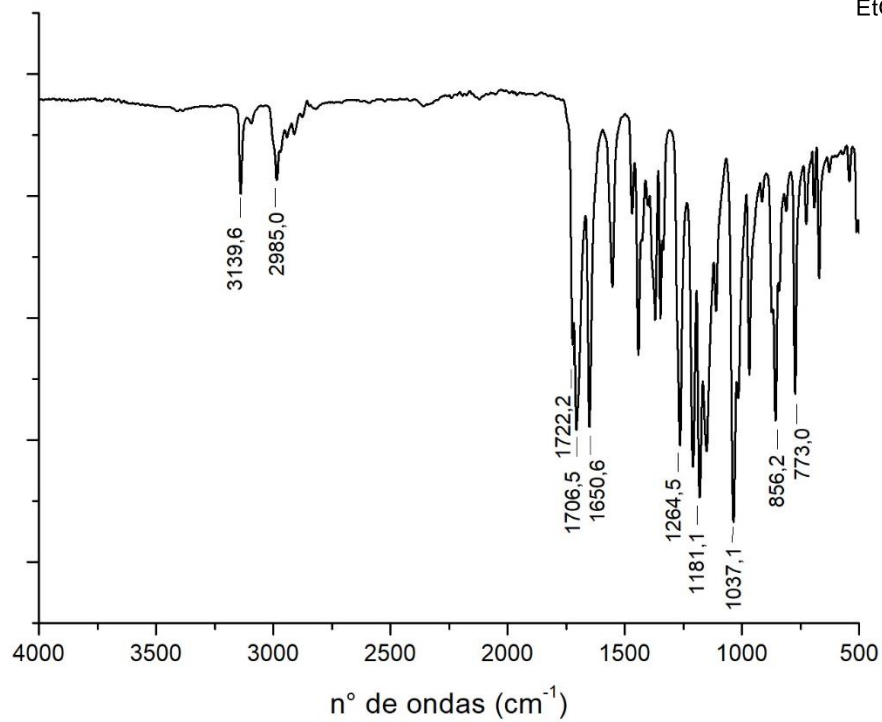
Espectro de infravermelho do composto **16**.



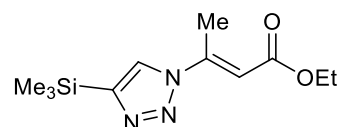
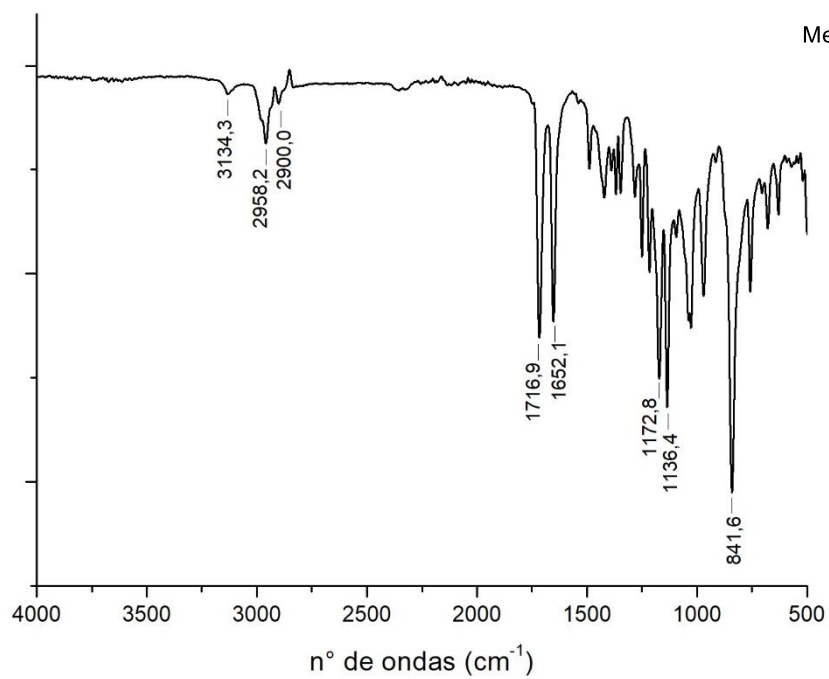
Espectro de infravermelho do composto **17**.



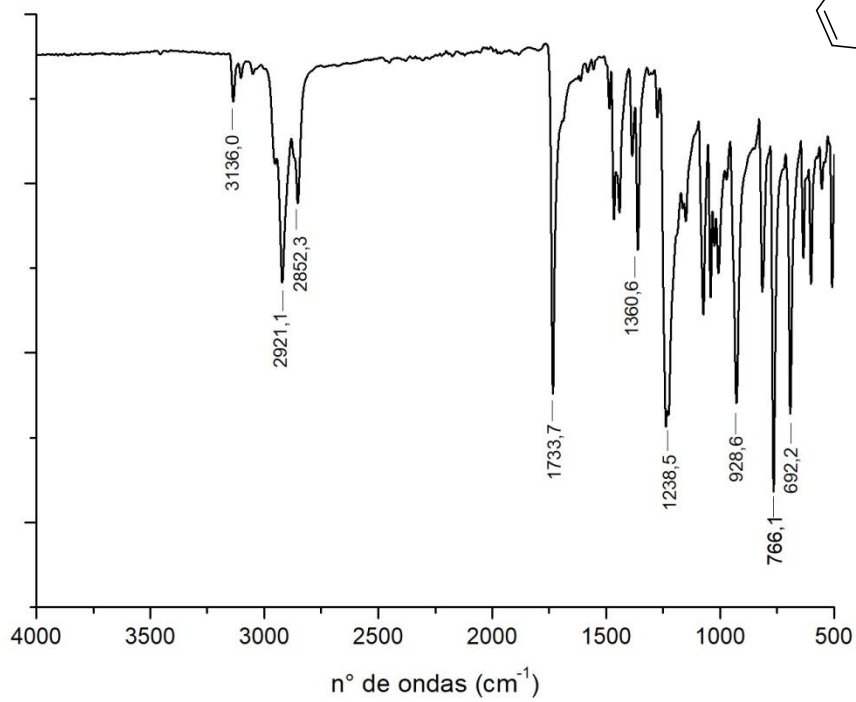
Transmitância



Transmitância



Transmitância



Espectro de Infravermelho do composto **4**.

