

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

NATALÍ PIRES DEBIA

**SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS TRISSUBSTITUÍDOS A PARTIR DE  
 $\beta$ -CETOÉSTERES DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS**

PORTO ALEGRE

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

NATALÍ PIRES DEBIA

**SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS TRISSUBSTITUÍDOS A PARTIR DE  
β-CETOÉSTERES DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso – QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke  
Orientador

PORTO ALEGRE

2017

## **AGRADECIMENTOS**

À minha família, por todo afeto, carinho e dedicação.

Ao Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke, pela excelente orientação durante os meus três anos no laboratório.

Ao Prof. Dr. Fabiano Severo Rodembusch, pela colaboração e ajuda neste projeto.

À Prof<sup>a</sup> Dra. Angélica Venturini Moro, pelas contribuições e pelo apoio.

À Dra. Bruna Simões Martins, pelo conhecimento passado, pela ajuda, colaboração no trabalho e companheirismo.

Aos amigos do laboratório 302, por todos os momentos divertidos que transformam o laboratório em um lugar agradável de trabalhar.

Agradeço especialmente ao Viktor Saraiva Câmara, por todo o amor, companheirismo e risadas.

## RESUMO

Compostos heterocíclicos representam uma das unidades estruturais mais encontradas em diversos composto de origem natural ou sintética. Nesta linha, 1,2,3-triazóis são uma interessante classe de compostos heterocíclicos nitrogenados extensivamente estudada. Existem diversas metodologias de síntese de 1,2,3-triazóis, principalmente a partir da reação entre um alcino terminal e uma azida orgânica utilizando catalisadores de Cu ou Ru. Entretanto, considerando as aplicações restritas das metodologias catalisadas por metal em sistema biológico, têm sido cada vez mais desenvolvidas metodologias sem o uso de metal. Sendo assim, a síntese de 1,2,3-triazóis a partir de compostos carbonílicos como  $\beta$ -cetoésteres,  $\beta$ -cetonitrilas,  $\beta$ -dicetonas,  $\alpha$ -cianocetonas, entre outros, vem sendo cada vez mais estudada. Nas reações de cicloadição [3+2] organocatalisadas, a enamina ou enolato formado no meio pode agir como um dipolarófilo nas cicloadições 1,3-dipolar com azidas orgânicas. No entanto, permanece a necessidade de um estudo aprofundado da combinação de diversos substratos para compor 1,2,3-triazóis mais funcionalizados e complexos. Este trabalho visa o estudo da variação dos compostos  $\beta$ -cetoéster derivados de aminoácidos para compor 1,2,3-triazóis mais complexas. Para tanto o método foi otimizado utilizando a *p*-metoxifenilazida e o  $\beta$ -cetoéster derivado da L-prolina. Após estabelecer a melhor condição reacional ( $\text{Et}_2\text{NH}$  como catalisador, DMSO como solvente à 80 °C), o escopo reacional foi expandido empregando diferentes  $\beta$ -cetoesteres preparados e arilazidas. Foram avaliadas as propriedades fotofísicas de oito triazóis obtidos, mediante análise de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência. Foi observado, pelos espectros de absorção na região do UV-Vis que a polaridade do solvente não altera significativamente o máximo de absorção. Os produtos sintetizados foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , EMAR-ESI, ponto de fusão, infravermelho e rotação óptica específica.

## ABSTRACT

Heterocyclic compounds represent one of the most general structural units found in several natural and synthetic bioactive compounds. In this line, 1,2,3-triazoles are an interesting class of nitrogen-based heterocycles extensively studied and used in the discovery of drug candidates and in new materials. Several methodologies have been reported for the preparation of 1,2,3-triazoles, especially via thermal or metal-catalyzed (Cu and Ru) 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azides with alkynes. However, considering the restricted applications of metal-based methodologies in chemical biology, recent studies have been directed towards the development of metal-free methodologies for the synthesis of substituted 1,2,3-triazole. A range of carbonyl compounds, such as  $\beta$ -ketoesters,  $\beta$ -ketoamides,  $\beta$ -ketosulfones,  $\alpha$ -cyanoketones, among others, could be employed as starting material in these protocols. In these organocatalyzed [3+2] cycloadditions reactions, the generated enamines or enolates might act as the dipolarophile partner in the 1,3-dipolar cycloadditions with organic azides. There remains, however, a need for an in-depth study of various combinations of substrates for the synthesis of more highly functionalized and complex 1,2,3-triazoles. This work seeks the variation of amino acids-derived  $\beta$ -ketoesters compounds to develop more complex 1,2,3-triazoles. To this end, the methodology was optimized using L-proline-derived  $\beta$ -ketoester and p-methoxyphenylazide as the starting materials. Having established the best reaction conditions ( $\text{Et}_2\text{NH}$  as the catalyst in DMSO as the solvent at 80 °C), we further expanded the scope to the other  $\beta$ -ketoesters prepared and different aryl azides. The photophysical properties of eight 1,2,3-triazoles synthesized have been evaluated, by UV-Vis absorption and fluorescence emission. Was observed, by the UV-Vis absorption spectra, that polarity of the solvent doesn't alter the maximum of absorption significantly. The compounds obtained in this study were characterized by NMR  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ , HRMS-ESI, melting point, infrared and specific optical rotation.

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Métodos para a síntese de 1,2,3-triazóis. ....	10
Esquema 2 - Esquema geral para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos. ....	11
Esquema 3 - Início da síntese de 1,2,3-triazóis.....	13
Esquema 4 - Síntese regiosseletiva dos 1,2,3-triazóis 1,4 e 1,5-dissubstituídos. ....	13
Esquema 5 - Formação do núcleo 1,2,3-triazólico descrita por Thomas <i>et. al.</i> .....	14
Esquema 6 - Exemplos de metodologias a partir de compostos carbonílicos ativados. .....	15
Esquema 7 - Síntese do composto $\beta$ -cetoéster derivado da L-prolina. ....	17
Esquema 8 - Síntese da <i>p</i> -metoxifenilazida. ....	17
Esquema 9 - Síntese dos $\beta$ -cetoésteres derivados da L-fenilalanina, L-alanina e L-valina.....	21
Esquema 10 - Síntese dos 1,2,3-triazóis a partir de diferentes $\beta$ -cetoésteres e arilazidas. ....	21
Esquema 11 - Desproteção do grupo Boc do 1,2,3-triazol <b>30</b> . ....	22

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Equilíbrio tautomérico para 1,2,3 e 1,2,4-triazol.....	12
Figura 2 - Ciclo catalítico para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos.....	16
Figura 3 - Exemplos de triazóis aplicados a diversas áreas.....	16
Figura 4 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>20</b> .....	19
Figura 5 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para o composto <b>20</b> .....	20
Figura 6 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para o composto <b>32</b> .....	23
Figura 7 - Espectro de $^1\text{H}$ -COSY ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>32</b> .....	24
Figura 8 - Espectro bidimensional NOESY ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>32</b> .....	25
Figura 9 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>32</b> .....	25
Figura 10 - Espectro de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC ( $\text{CDCl}_3$ ) para o composto <b>32</b> .....	26
Figura 11 - Espectros de absorção de UV-Vis dos compostos <b>20</b> , <b>24-27</b> e <b>30-32</b> ....	27
Figura 12 - Espectro de emissão de fluorescência dos compostos <b>30</b> e <b>32</b> .....	29

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

$\delta$	Deslocamento químico
<i>ATR</i>	<i>Attenuated Total Reflectance</i>
Boc	<i>terc</i> -butildicarbonila
<i>COSY</i>	<i>Correlation Spectroscopy</i>
DBU	diazobicicloundecano
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenildifosforilazida
EMAR	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
<i>ESI</i>	<i>ElectroSpray Ionization</i>
<i>HSQC</i>	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>NOESY</i>	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TFA	ácido trifluoracético
THF	terahidrofurano

## SUMÁRIO

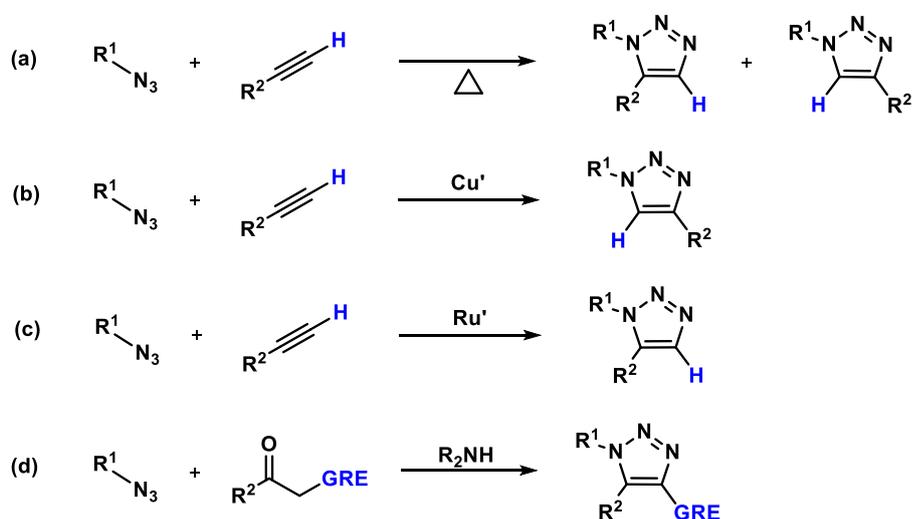
1	Introdução .....	10
2	Objetivos .....	11
2.1	Objetivos específicos .....	11
3	Fundamentação teórica .....	12
3.1	Métodos sintéticos para a preparação de 1,2,3-triazóis .....	13
4	Resultados e Discussão .....	17
4.1	Estudo da condição reacional .....	17
4.2	Aplicação do método para a síntese de novos 1,2,3-triazóis .....	20
4.3	Estudo das Propriedades Fotofísicas .....	27
5	Conclusão .....	31
6	Procedimento Experimental .....	32
6.1	Materiais e métodos .....	32
6.2	Preparação da metoxifenilazida .....	33
6.3	Redução da <i>N</i> -Boc L-prolina .....	33
6.4	Procedimento geral para a esterificação de aminoácidos .....	33
6.5	Procedimento geral para a proteção com grupo Boc .....	34
6.6	Procedimento geral para redução com $\text{LiAlH}_4$ .....	34
6.7	Procedimento geral para transesterificação .....	34
6.8	Procedimento geral para a síntese dos 1,2,3-triazóis .....	36
6.9	Procedimento para a desproteção do grupo Boc .....	39
7	Referências .....	41

## 1 INTRODUÇÃO

O estudo da síntese de triazóis vem ganhando destaque na literatura devido à versatilidade do núcleo triazólico, que pode ser empregado como bloco construtor para materiais e fármacos. Além disso, essa classe de compostos vem sendo muito utilizada como sensores para ânions e metais, bem como cromóforo doador/aceptor de elétrons.

Tendo em vista a importância desse núcleo, na literatura são descritas diferentes metodologias para a sua síntese (Figura 1). As primeiras reações se baseavam na cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica sob aquecimento, porém esse método levava à formação de dois regioisômeros. Ao empregar catalisadores de Cu e Ru foi possível obter seletivamente os regioisômeros 1,4- e 1,5-dissubstituídos, respectivamente. Entretanto, com essas metodologias apenas eram obtidos os triazóis dissubstituídos, de forma que começou-se a desenvolver a aminocatálise para a formação de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos. A reação ocorre entre uma azida orgânica e um composto carbonílico que contém um grupo retirador de elétrons no carbono  $\alpha$ -carbonílico.

Esquema 1 - Métodos para a síntese de 1,2,3-triazóis.

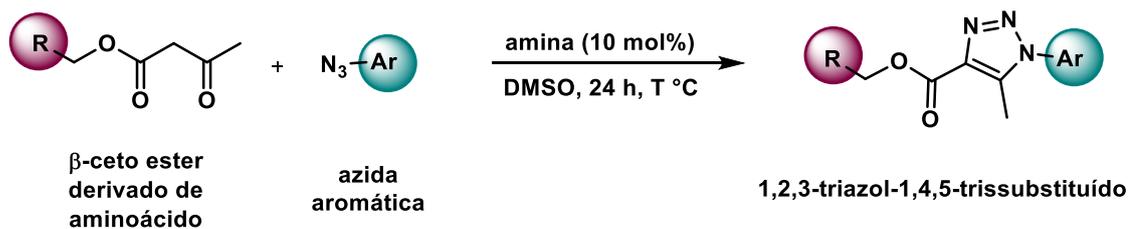


Ainda assim, as metodologias propostas não levam a núcleos triazólicos com elevada complexidade em seus substituintes. Dessa forma, é necessário maior estudo e desenvolvimento de metodologias que possam levar à formação de núcleos com substituintes mais elaborados. Aliado a isso, é interessante partir de matérias-primas de baixo custo, como, por exemplo, aminoácidos.

## 2 OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de uma metodologia para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos, através da reação entre azidas aromáticas e  $\beta$ -cetoésteres derivados de aminoácidos comerciais (Esquema 2).

Esquema 2 - Esquema geral para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos.



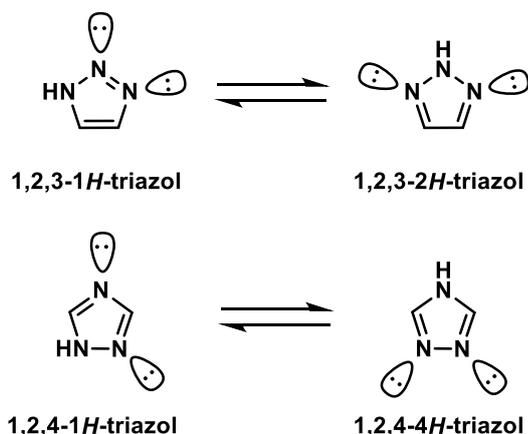
### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar a condição reacional, empregando diversas aminas como catalisador;
- Sintetizar os compostos  $\beta$ -cetoésteres a partir de diversos aminoácidos comerciais e empregá-los na síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos;
- Variar as azidas aromáticas utilizadas a fim de avaliar os substituintes;
- Realizar o estudo fotofísico dos 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos;
- Realizar a caracterização espectroscópica tanto dos  $\beta$ -cetoésteres quanto dos 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Triazóis são compostos heterocíclicos aromáticos nitrogenados de cinco membros, pertencentes à classe de substâncias denominada de azóis.<sup>1</sup> Podem existir na forma de 1,2,3-triazóis ou 1,2,4-triazóis e são conhecidos como triazóis vicinais e simétricos, respectivamente. Quando não substituídos no átomo de nitrogênio apresentam equilíbrio tautomérico conforme apresentado na Figura 1.<sup>1;2</sup>

Figura 1 - Equilíbrio tautomérico para 1,2,3 e 1,2,4-triazol.



Para o 1,2,3-triazol, esse equilíbrio é deslocado no sentido da forma 2*H* devido à desestabilização na forma 1*H* causada pelas forças de repulsão entre os pares de elétrons isolados dos nitrogênios vizinhos.<sup>2</sup> De acordo com estudos computacionais, o equilíbrio tautomérico ocorre com baixa energia de ativação através de uma dupla transferência protônica intermolecular, enquanto que uma transferência intramolecular é pouco provável.<sup>3</sup>

O núcleo triazólico contém um átomo de nitrogênio com reatividade similar ao do pirrol, ou seja, seu par de elétrons não ligados faz parte da ressonância do anel, e dois átomos de nitrogênio similares ao da piridina, ou seja, seus pares de elétrons não ligados não fazem parte da ressonância. Dessa forma, os triazóis possuem tanto um caráter ácido quanto básico.<sup>2;3</sup>

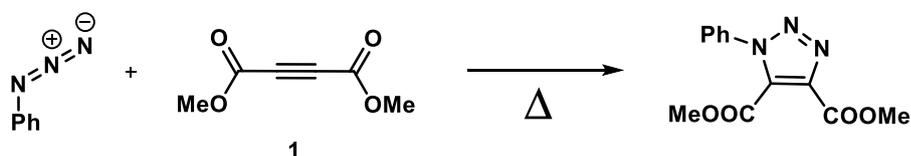
O ácido conjugado do 1,2,3-triazol possui  $pK_a = 1,17$ , sendo menos básico que o ácido conjugado do pirazol ( $pK_a = 2,52$ ) e mais básico que o do pirrol ( $pK_a = -3,80$ ). Para o 1,2,3-triazol não substituído – ou seja, com NH livre – o valor de  $pK_a$  é igual a 9,30, inferior ao do pirazol (14,21) e comparável ao do HCN (9,40).<sup>2</sup>

### 3.1 MÉTODOS SÍNTÉTICOS PARA A PREPARAÇÃO DE 1,2,3-TRIAZÓIS

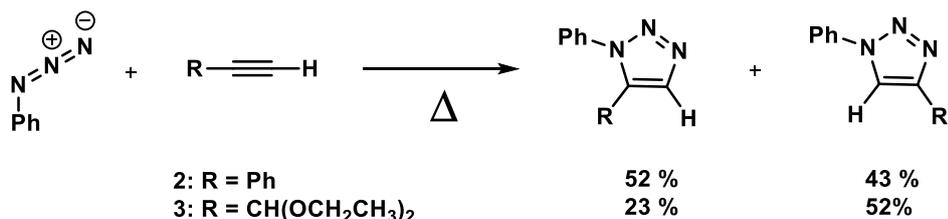
Os primeiros relatos da síntese de 1,2,3-triazóis referem-se a reações de cicloadição 1,3-dipolares entre azidas orgânicas e alcinos. Em 1893, A. Michael realizou a síntese do primeiro triazol a partir da fenilazida e do alcino interno simétrico **1** (Esquema 3a).<sup>4</sup> No entanto, ao utilizar alcinos terminais (**2** e **3**) verificou-se que a natureza do substituinte pouco afetava a orientação do alcino frente a azida, levando à formação de dois regioisômeros (Esquema 3b).<sup>4</sup>

Esquema 3 - Início da síntese de 1,2,3-triazóis.

(a) A. Michael (1893)

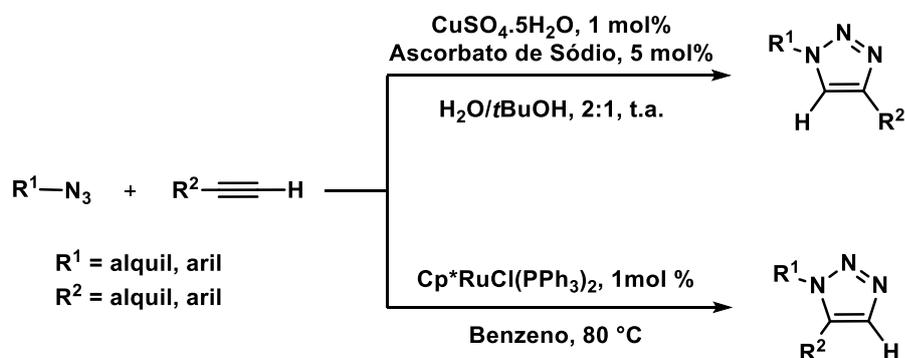


(b) Kirmse-Horner (1958) e Sheehan-Robinson (1951)



No início dos anos 2000, a cicloadição 1,3-dipolar para a síntese de 1,2,3-triazóis voltou a ser estudada e desenvolvida. Empregando catalisadores de Cu<sup>5</sup> e Ru<sup>6</sup> tornou-se possível sintetizar de forma seletiva os dois regioisômeros 1,4-dissubstituído e 1,5-dissubstituído, respectivamente (Esquema 4).

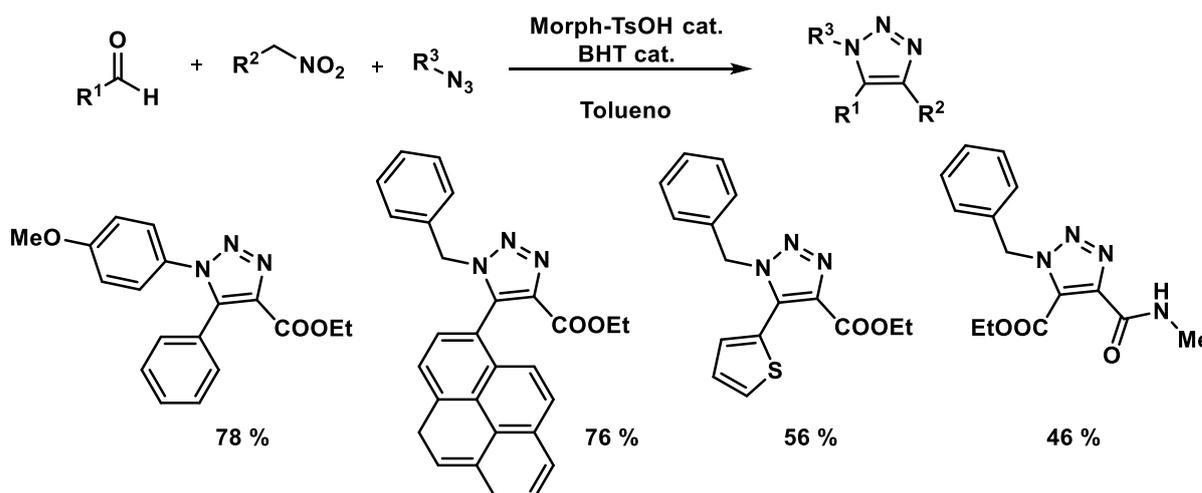
Esquema 4 - Síntese regioseletiva dos 1,2,3-triazóis 1,4 e 1,5-dissubstituídos.



No entanto, para a síntese de triazóis trissubstituídos essas metodologias não são aplicadas usualmente, pois ou não levam à formação do produto trissubstituído – catálise por Cu – ou apenas são utilizados alcinos simétricos – catálise por Ru. Para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos são, normalmente, empregadas metodologias envolvendo a reação entre compostos carbonílicos e azidas orgânicas.

Thomas *et. al.* descrevem um método a partir da reação de condensação de Knoevenagel entre um aldeído e um nitro-composto, o aduto formado reage, então, com a azida orgânica (Esquema 5).<sup>7</sup> Estudos realizados pelos autores mostraram que o aminocatalisador não é determinante na formação do núcleo triazólico, atuando apenas na formação do aduto.

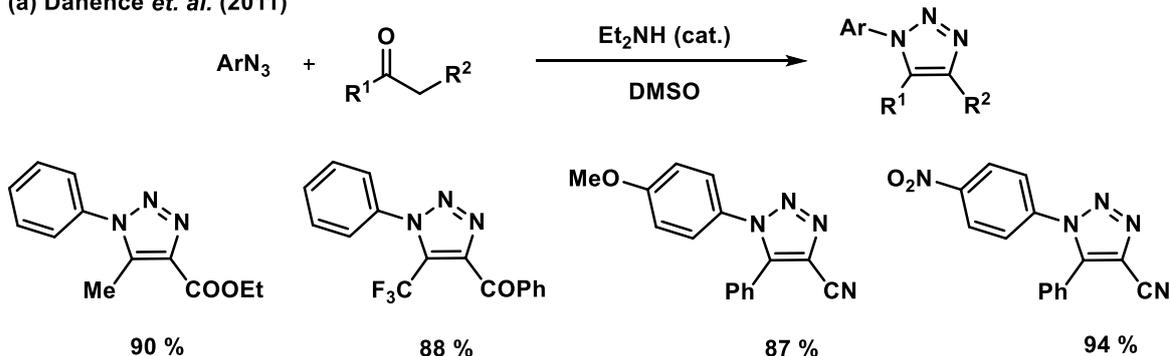
Esquema 5 - Formação do núcleo 1,2,3-triazólico descrita por Thomas *et. al.*



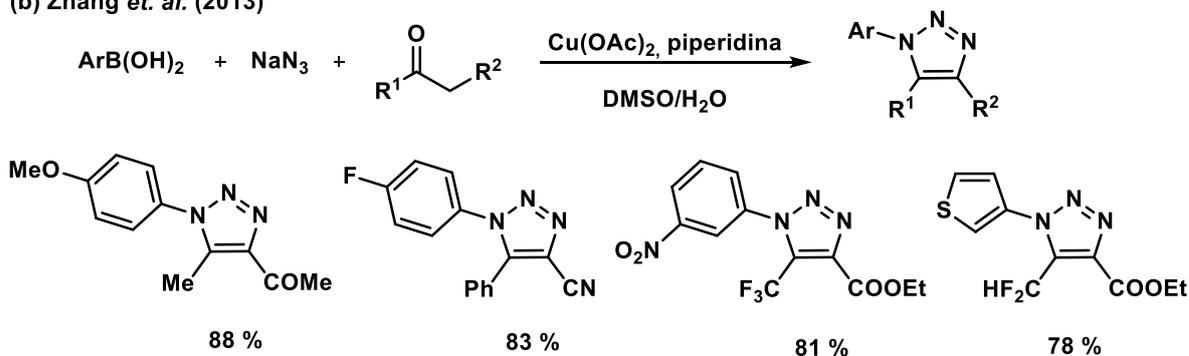
Diversas metodologias se baseiam na reação entre azidas orgânicas e compostos carbonílicos ativados como: β-dicetonas, β-cetoésteres, β-cetonitrilas e β-cetoamidas. Os primeiros estudos foram reportados por Danence *et. al.* em 2011 (Esquema 6a)<sup>8</sup>, e desde então novos métodos vêm sendo desenvolvidos. No método descrito por Zhang *et. al.* (Esquema 6b) a azida é gerada *in situ* a partir de ácidos borônicos na presença de NaN<sub>3</sub> e Cu(OAc)<sub>2</sub> e reage com a enamina formada através da reação entre o composto carbonílico e a piperidina.<sup>9</sup> Já na metodologia descrita por González-Calderón *et. al.* (Esquema 6c) a azida é gerada *in situ* a partir da reação entre álcoois benzílicos e difenildifosforilazida (DPPA) na presença de diazobiscicoundecano (DBU), e reage com o enolato formado no meio devido à presença do DBU.<sup>10</sup>

Esquema 6 - Exemplos de metodologias a partir de compostos carbonílicos ativados.

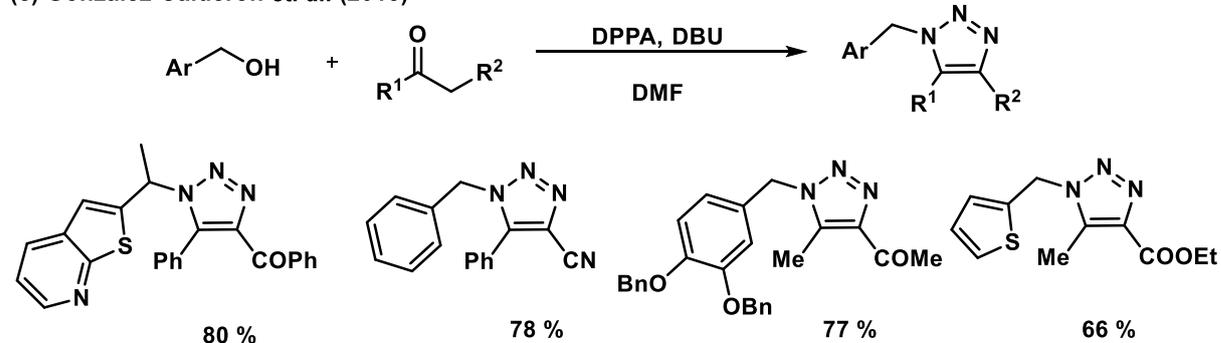
(a) Danence *et. al.* (2011)



(b) Zhang *et. al.* (2013)

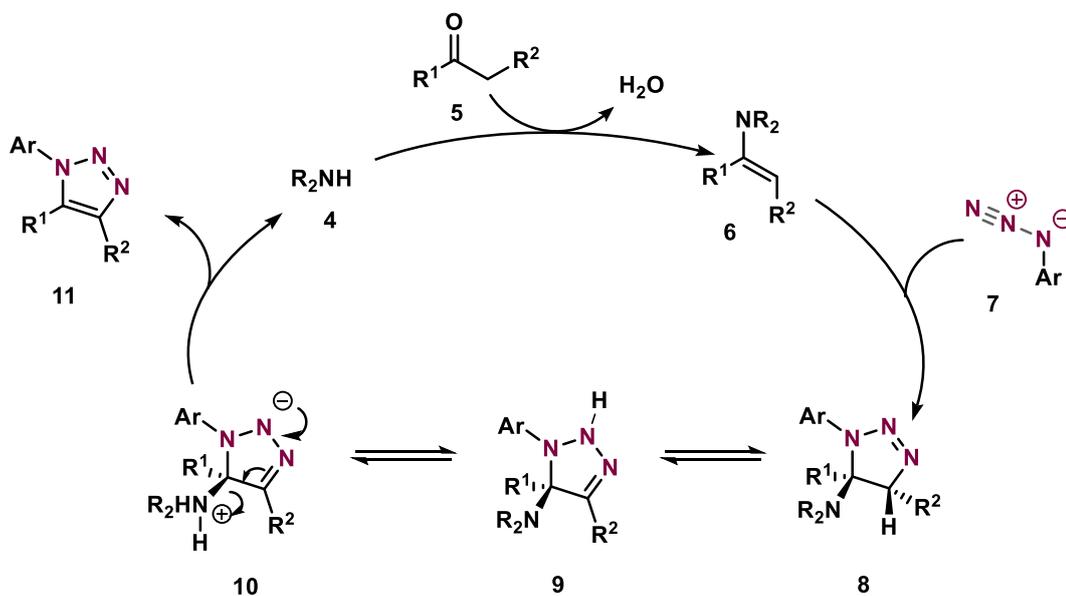


(c) González-Calderón *et. al.* (2015)



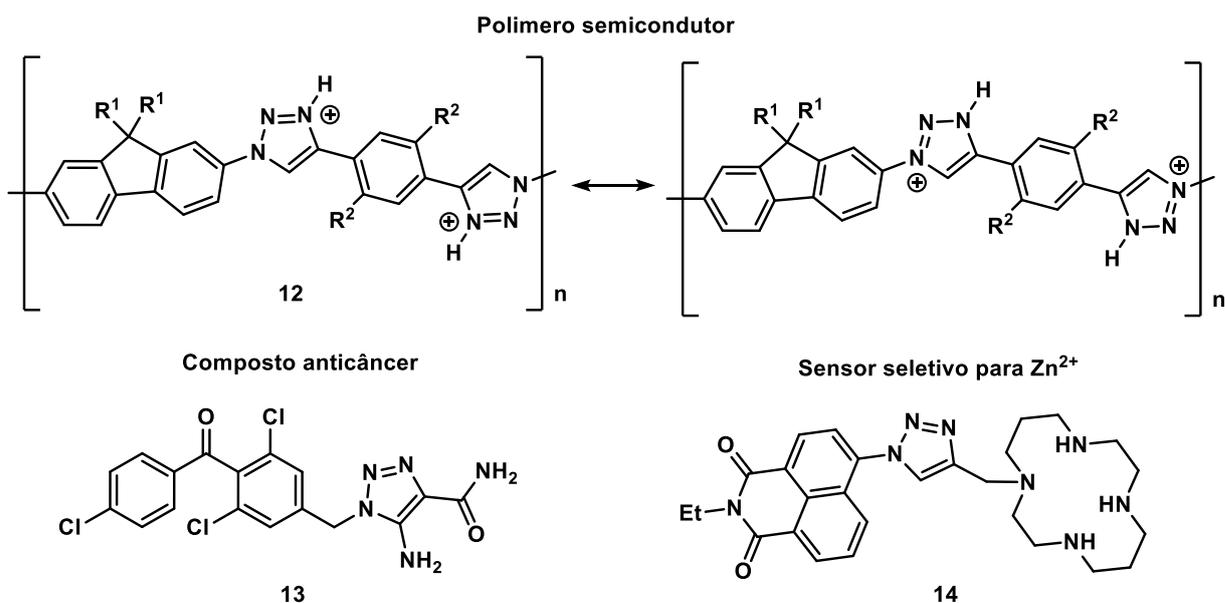
O mecanismo de aminocatálise proposto na literatura<sup>8</sup> para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos é apresentado na Figura 2. O ciclo inicia-se com o ataque do aminocatalisador **4** ao composto carbonílico **5** gerando um íon imínio que tautomeriza a sua forma enamina **6**, liberando água. A enamina formada atua como uma olefina rica em elétrons e reage com a azida orgânica **7** através de cicloadição dipolar. A triazolina **8** formada está em equilíbrio com as formas **9** e **10** através de trocas protônicas. A triazolina **10** passa por um rearranjo eletrônico, aromatizando o núcleo triazólico **11** e restaurando o aminocatalisador **4** no meio.

Figura 2 - Ciclo catalítico para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos.



O núcleo 1,2,3-triazólico tem sido empregado como bloco construtor de materiais funcionais,<sup>11</sup> como *linker* em fármacos<sup>12</sup> e como sensor tanto para íons quanto para atividade enzimática.<sup>13</sup> Na Figura 3 são apresentados três exemplos selecionados da literatura: um polímero semicondutor<sup>11</sup> **12**, um composto anticâncer<sup>12</sup> **13** e um sensor<sup>13</sup> que apresenta seletividade para os íons  $Zn^{2+}$  **14**.

Figura 3 - Exemplos de triazóis aplicados a diversas áreas.



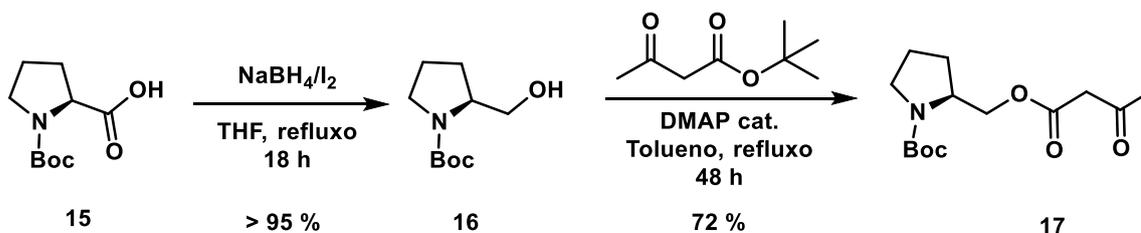
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção serão apresentados os resultados obtidos referentes ao estudo da síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos a partir de  $\beta$ -cetoésteres derivados de aminoácidos.

### 4.1 ESTUDO DA CONDIÇÃO REACIONAL

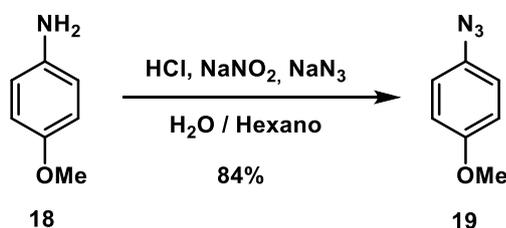
Como ponto de partida foi sintetizado o  $\beta$ -cetoéster derivado do aminoácido L-prolina (Esquema 7). Para tanto, a L-prolina protegida com grupo Boc (comercialmente disponível, **15**) foi reduzida com  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$  na presença de  $\text{I}_2$ .<sup>14</sup> O aminoálcool **16** obtido foi transesterificado com acetoacetato de *tert*-butila em presença de dimetilaminopiridina (DMAP), levando ao  $\beta$ -cetoéster **17**.<sup>15</sup>

Esquema 7 - Síntese do composto  $\beta$ -cetoéster derivado da L-prolina.



A azida aromática utilizada foi sintetizada a partir da *p*-metoxianilina **18**, que em meio ácido na presença de nitrito de sódio ( $\text{NaNO}_2$ ) forma o sal de diazônio.<sup>16</sup> Ao intermediário formado é adicionada azida de sódio ( $\text{NaN}_3$ ), levando à formação da *p*-metoxifenilazida **19** (Esquema 8).<sup>16; 17</sup>

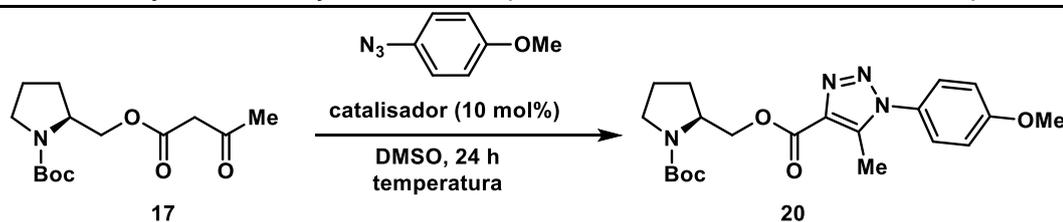
Esquema 8 - Síntese da *p*-metoxifenilazida.



De posse do  $\beta$ -cetoéster **17** derivado da L-prolina e da *p*-metoxifenilazida **19**, realizou-se a etapa de otimização do método. Para tanto, foram avaliadas diversas

aminas secundárias como catalisador, bem como a necessidade de empregar catalisador e aquecimento (Tabela 1).

Tabela 1 - Otimização das condições reacionais para a síntese do triazol derivado da L-prolina.



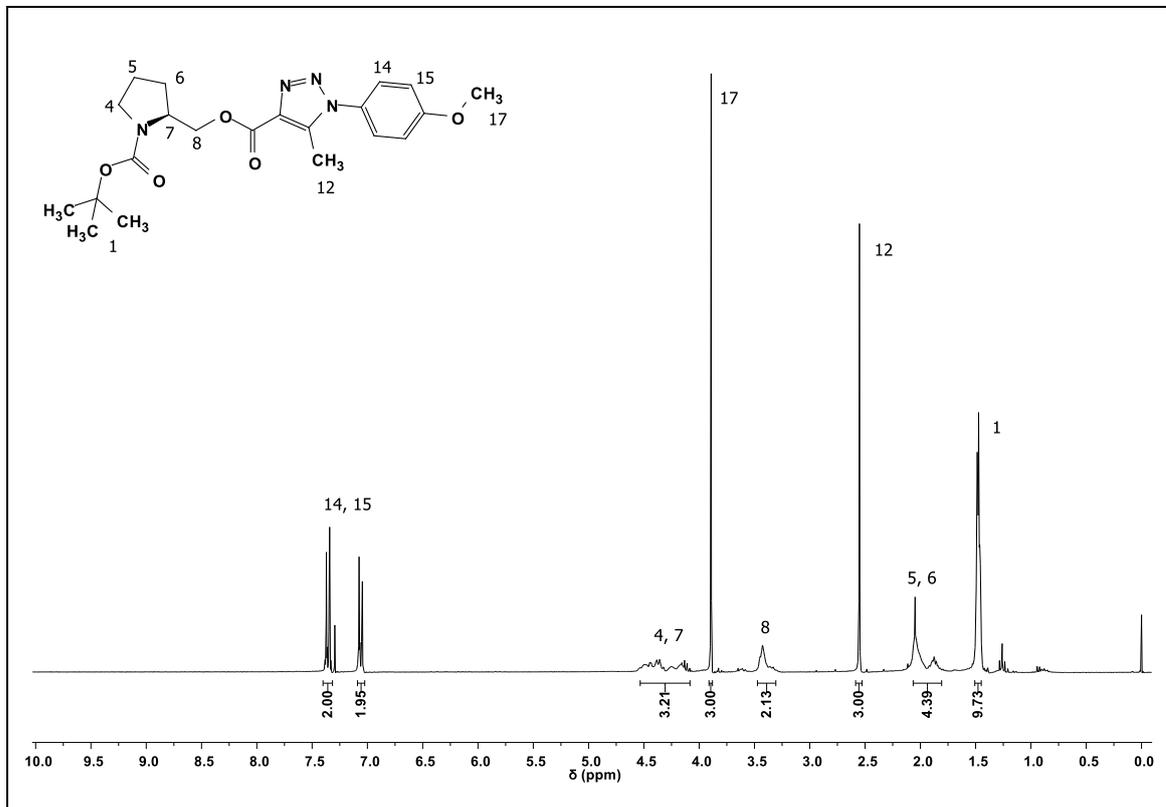
Entrada	Catalisador	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	Et <sub>2</sub> NH	t.a.	-
2	Et <sub>2</sub> NH	80	80
3	L-prolina	80	32
4	Pirrolidina	80	42
5	Piperidina	80	69
6	Dibenzilamina	80	33
7	Morfolina	80	36
8	-	80	-

Conforme dados apresentados na Tabela 1, pode-se observar que a utilização de catalisador é imprescindível para que ocorra a reação, e que a dietilamina (Et<sub>2</sub>NH) foi o catalisador que apresentou melhor resultado, levando à formação do produto com um rendimento de 80%. Também é possível observar que quando a reação é realizada à temperatura ambiente não ocorre formação do produto, sendo necessário aquecimento a 80 °C.

Na Figura 4 é apresentado o espectro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H para o 1,2,3-triazol **20**. Na região dos aromáticos é possível observar dois dubletos: em 7,6 ppm ( $J = 9,0$  Hz) e em 7,06 ppm ( $J = 9,0$  Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H14 e H15. Em 3,89 ppm observa-se o singlete, para três hidrogênios, referente à metoxila substituinte do anel aromático (H17) e em 2,55 ppm aparece o singlete, para três hidrogênios, que corresponde à metila substituinte do anel triazólico (H12). O sinal para os nove hidrogênios do grupo Boc (H1) é observado como um multiplete entre 1,53-1,42 ppm. Também são podem ser vistos

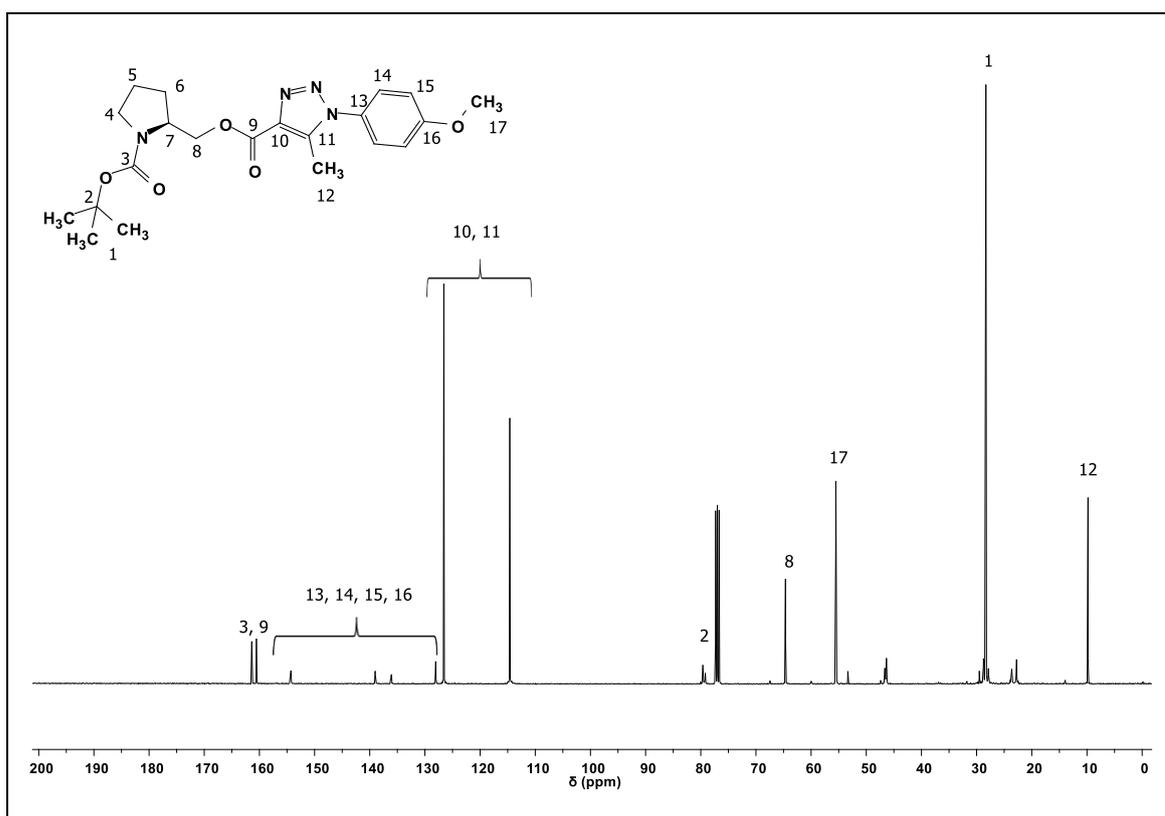
três multipletos referentes aos hidrogênios da L-prolina: entre 4,58-4,08 ppm (H4 e H7), 3,50-3,27 ppm (H8) e 2,06-1,80 ppm (H5 e H6).

Figura 4 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **20**.



No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **20** (Figura 5), são observados os sinais para as duas carbonilas (C3 e C9) em 161,5 e 160,6 ppm. Os carbonos do anel aromático (C13, C14, C15 e C16) aparecem em 154,5, 139,1, 136,3 e 128,1 ppm e os dois carbonos do anel triazólico (C10 e C11) podem ser observados em 126,7 e 114, ppm. Os sinais característicos do grupo Boc são observados em 79,7 ppm (C2) e 28,4 ppm (C1). Destacam-se ainda três sinais na região dos alifáticos, em ppm: 64,7 (C8), 55,6 (C17) e 9,9 (C12).

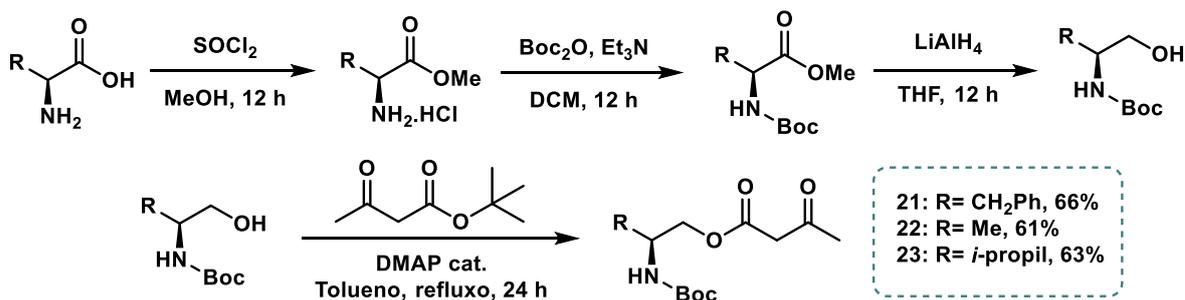
Figura 5 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **20**.



#### 4.2 APLICAÇÃO DO MÉTODO PARA A SÍNTESE DE NOVOS 1,2,3-TRIAZÓIS

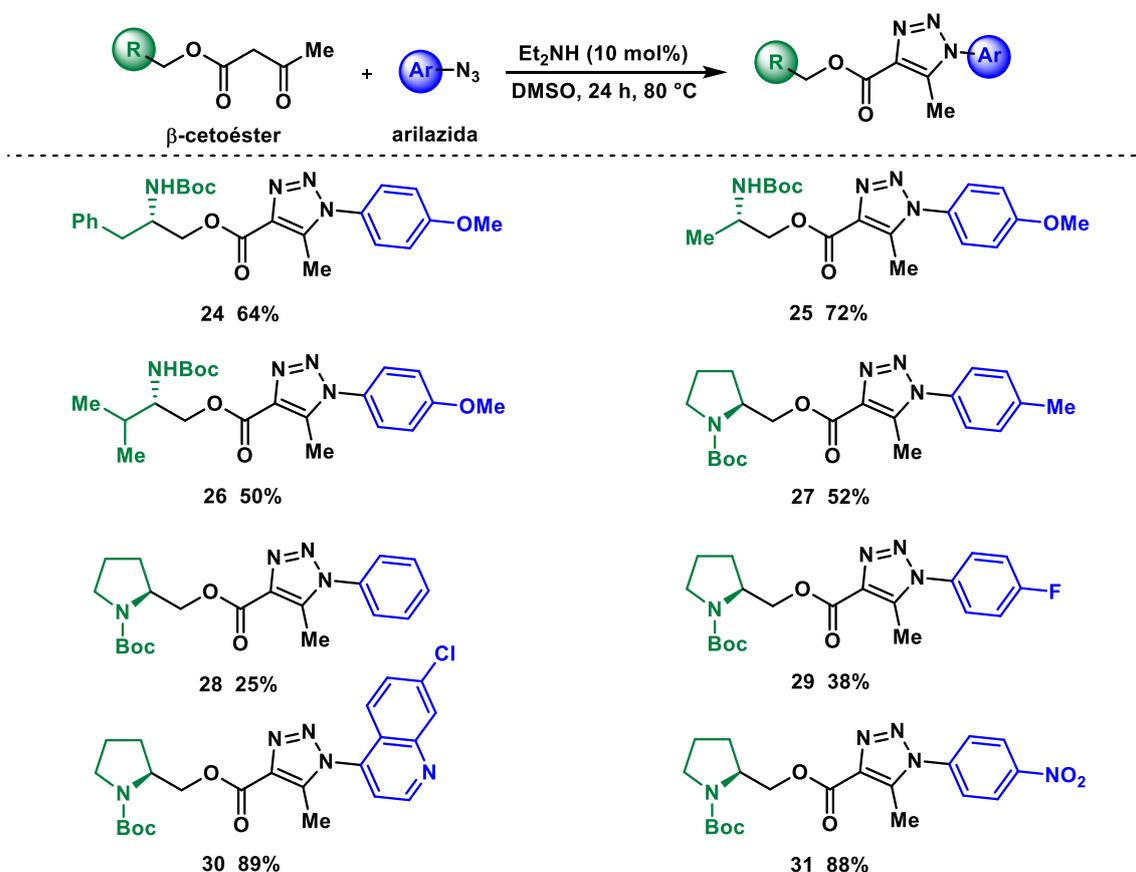
Após determinar a condição ótima para a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos, realizou-se a síntese dos compostos  $\beta$ -cetoésteres derivados dos aminoácidos L-fenilalanina, L-alanina e L-valina. Para tanto, os aminoácidos foram esterificados com cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ) em metanol<sup>18</sup> e posteriormente protegidos com grupo Boc na presença de trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ).<sup>19</sup> Os ésteres resultantes foram reduzidos com hidreto de alumínio e lítio ( $\text{LiAlH}_4$ )<sup>20</sup> aos respectivos álcoois, os quais foram transesterificado com acetoacetato de *tert*-butila na presença de DMAP.<sup>15</sup> A rota sintética empregada está apresentada no Esquema 9, bem como os rendimentos dos compostos  $\beta$ -cetoésteres derivados dos aminoácidos L-fenilalanina ( $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$ ), L-alanina ( $\text{R} = \text{Me}$ ) e L-valina ( $\text{R} = i\text{-propil}$ ) após as quatro etapas.

Esquema 9 - Síntese dos β-cetoésteres derivados da L-fenilalanina, L-alanina e L-valina.



De posse dos β-cetoésteres derivados dos aminoácidos L-fenilalanina, L-alanina e L-valina, e utilizando a *p*-metoxifenilazida, foram sintetizados os 1,2,3-triazóis correspondentes (**24** – **26**). Utilizando o composto β-cetoéster derivado da L-prolina e variando as arilazidas – cedidas pelo grupo colaborador da Universidade Federal de Pelotas – foram sintetizados os 1,2,3-triazóis (**27** – **31**). O Esquema 10 apresenta o esquema reacional, bem como os produtos triazólicos obtidos.

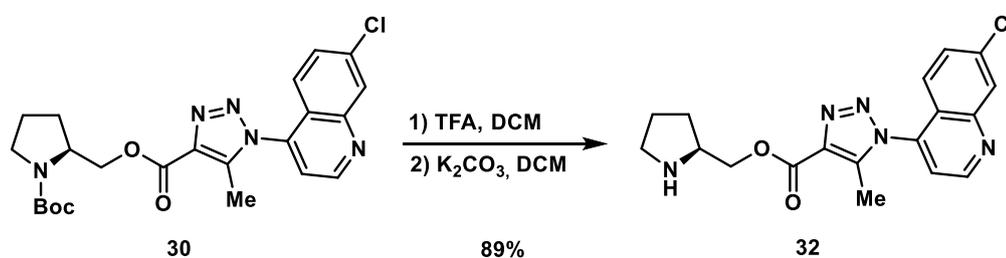
Esquema 10 - Síntese dos 1,2,3-triazóis a partir de diferentes β-cetoésteres e arilazidas.



Pode-se observar que ao empregar a fenilazida obteve-se o triazol **28** com rendimento de apenas 25 %, já ao empregar a azida derivada da 7-cloroquinolina e a 4-nitrofenilazida foram obtidos os triazóis **30** e **31** com 89% e 88% de rendimento, respectivamente. Essa observação demonstra que grupos retiradores de elétrons favorecem a reação.

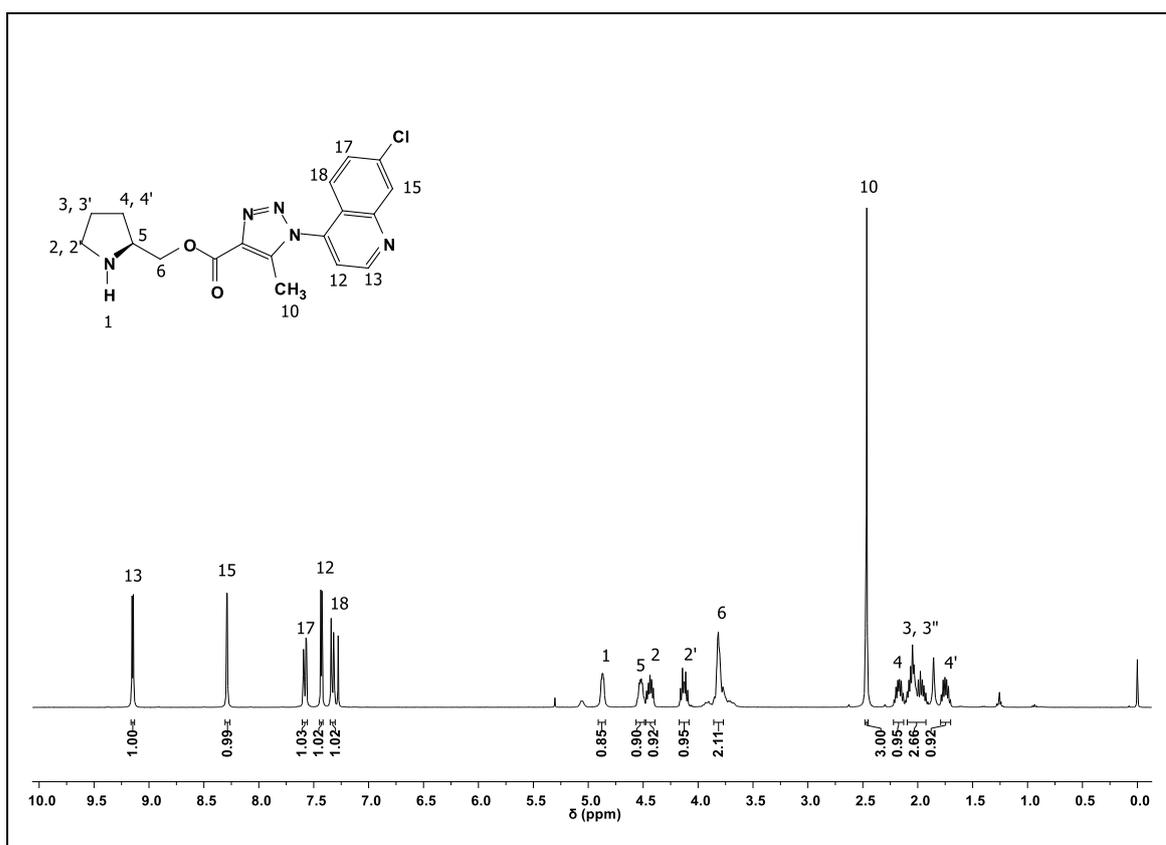
Para complementar, foi realizada a desproteção do grupo Boc do composto **30**, levando ao 1,2,3-triazol **32** que possui o grupo NH livre. A desproteção procedeu-se com adição de ácido trifluoracético (TFA) ao composto dissolvido em diclorometano (DCM) e posterior neutralização por K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Esquema 11).<sup>21</sup>

Esquema 11 - Desproteção do grupo Boc do 1,2,3-triazol **30**.



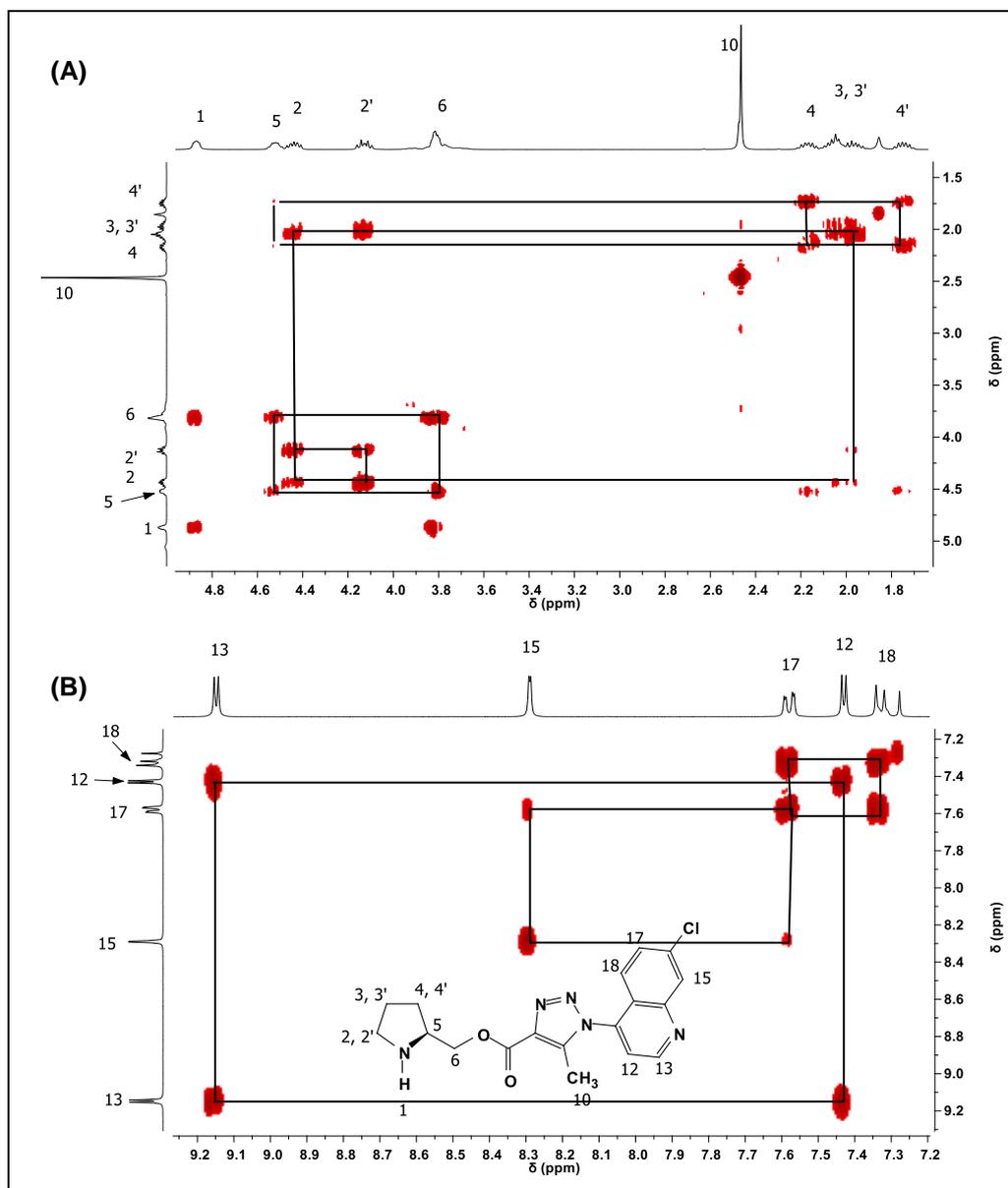
No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 1,2,3-triazol **32** (Figura 6) é possível observar na região dos hidrogênios aromáticos quatro dubletos, em ppm: 9,15 (<sup>3</sup>J = 4,6 Hz, H13), 8,29 (<sup>4</sup>J = 2,0 Hz, H15), 7,43 (<sup>3</sup>J = 4,6 Hz, H12) e 7,33 (<sup>3</sup>J = 9,0 Hz, H18). Também observa-se um duplo dubleto em 7,58 ppm referente ao acoplamento entre H17-H15 (<sup>4</sup>J = 2,0 Hz) e H17-H18 (<sup>3</sup>J = 9,0 Hz). O singlete correspondente aos três hidrogênios da metila substituinte do anel triazólico (H10) aparece em 2,46 ppm. Os sinais que correspondem aos hidrogênios da L-prolina são observados como oito multipletos, em ppm: 4,91-4,84 (H1), 4,57-4,49 (H5), 4,48-4,39 (H2), 4,17-4,08 (H2'), 3,86-3,76 (H6), 2,22-2,13 (H4), 2,09-1,92 (H3 e H3') e 1,79-1,70 (H4').

Figura 6 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **32**.



A atribuição dos sinais foi realizada através da análise do espectro bidimensional  $^1\text{H}$ -COSY para o composto **32**. Pela ampliação da região dos alifáticos (Figura 7A) do espectro 2D, podemos observar que H1 acopla apenas com H6 e que H6 acopla com H1 e H5. Nota-se que H2 acopla com H2' e ambos acoplam com H3 e H3', que acoplam entre si. É possível observar, ainda, que H5 além de acoplar com H6 acopla H4 e H4'. Pela ampliação da região dos aromáticos (Figura 7B), podemos salientar o acoplamento entre H13 – H12, H15 – H17 e H18 – H17.

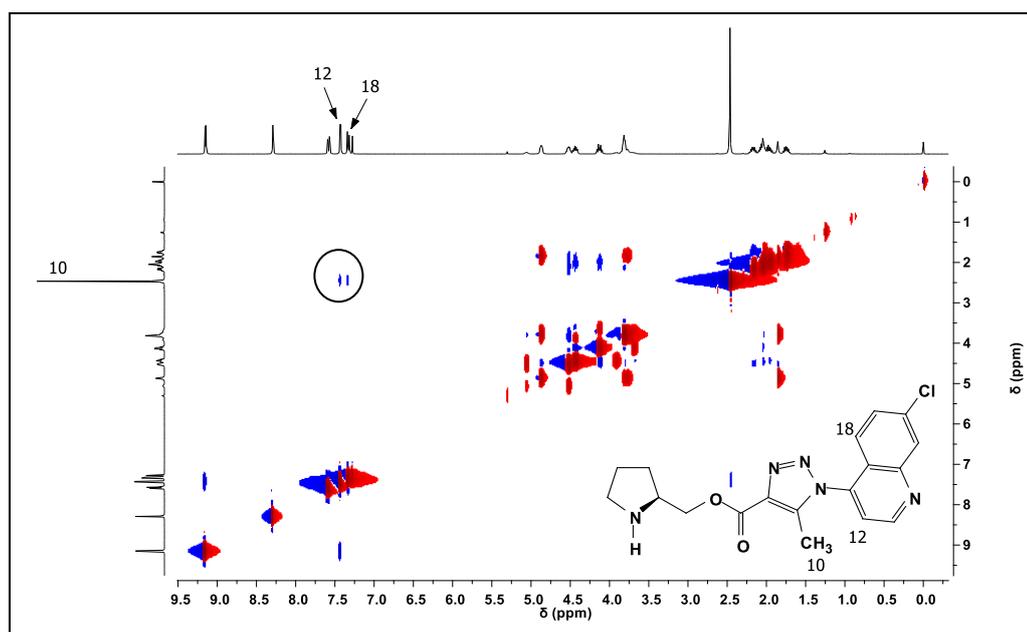
Figura 7 - Espectro de  $^1\text{H-COSY}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto **32**.



(A) – ampliação da região dos hidrogênios alifáticos entre 1,5 – 5 ppm. (B) – ampliação da região dos hidrogênios aromáticos entre 7,0 – 9,5 ppm.

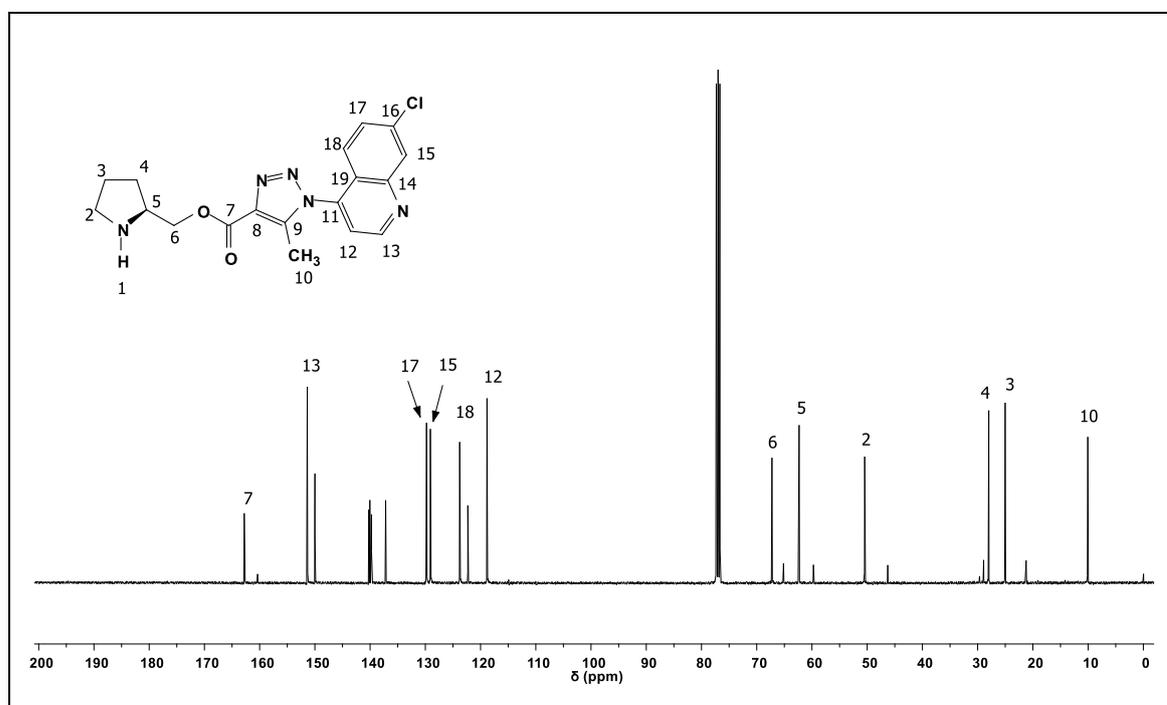
Foi realizada a análise bidimensional NOESY do 1,2,3-triazol **32** (Figura 8) para averiguar o regioisômero sintetizado. Com base no espectro obtido, é possível verificar que a metila substituinte do anel triazólico (H10) acopla espacialmente com os hidrogênios aromáticos H12 e H18. Esse acoplamento corrobora a regioseletividade prevista para os 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos.

Figura 8 - Espectro bidimensional NOESY (CDCl<sub>3</sub>) do composto **32**.



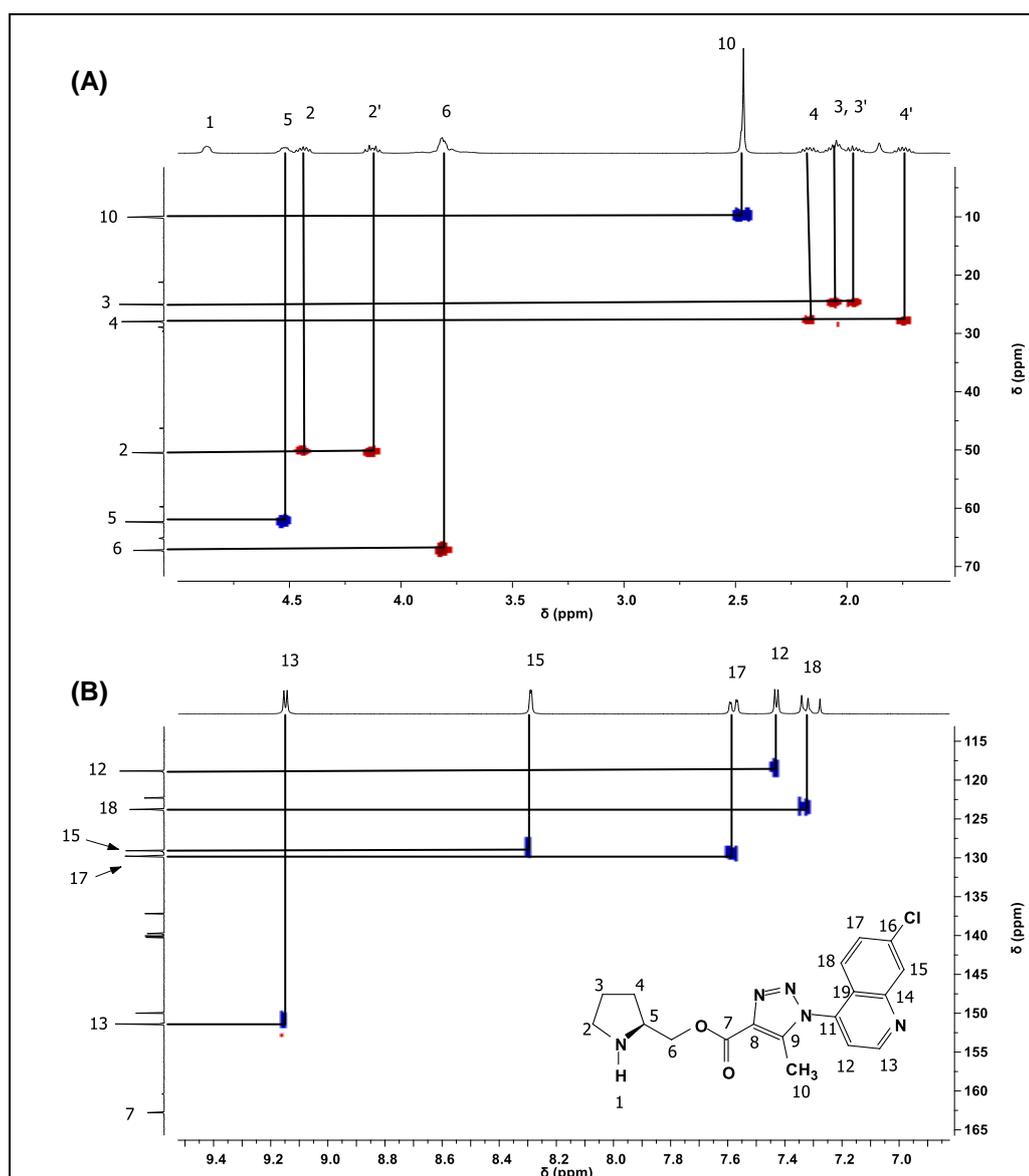
Pelo espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **32** (Figura 9), observamos que o carbono carbonílico (C7) aparece em 162,8 ppm. A atribuição dos demais sinais foi realizada com o auxílio da análise bidimensional <sup>1</sup>H<sup>13</sup>C HSQC (Figura 10).

Figura 9 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **32**.



Pela análise do da ampliação da região alifática do espectro de  $^1\text{H}^{13}\text{C}$  HSQC (Figura 10A) foi possível identificar os carbonos que são descritos a seguir (em ppm): C6 (67,2), C5 (62,3), C2 (50,4), C4 (28,0), C3 (25,0) e C10 (10,0). Analisando a correlação  $^1\text{H}^{13}\text{C}$  da região aromática (Figura 10B), foi possível identificar os cinco carbonos aromáticos ligados a hidrogênios, em ppm: C13 (151,3), C17 (129,6), C15 (129,1), C18 (123,4) e C12 (118,9).

Figura 10 - Espectro de  $^1\text{H}^{13}\text{C}$  HSQC ( $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **32**.



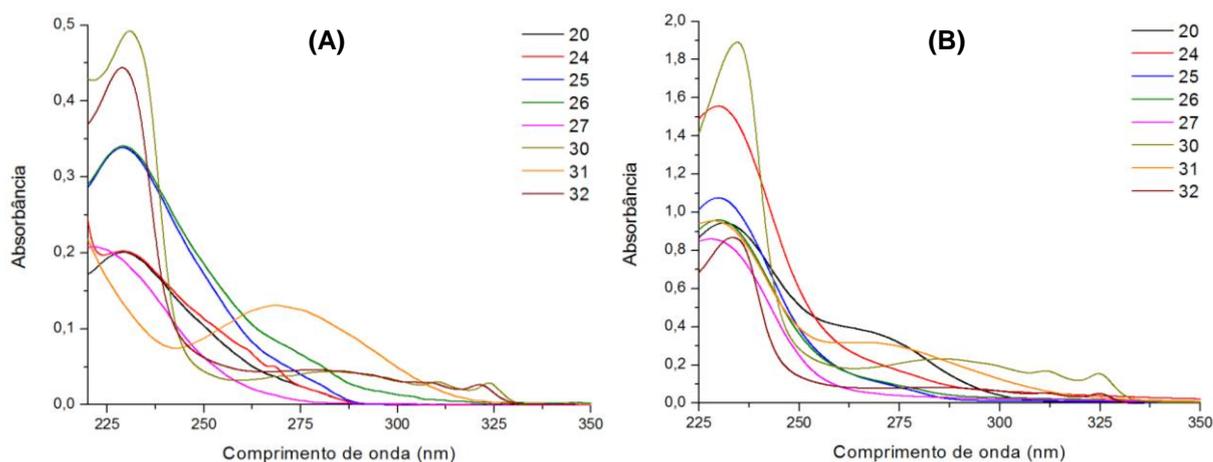
(A) – ampliação da região entre 1,0 – 5,0 ppm para  $^1\text{H}$  e 0 – 70 ppm para  $^{13}\text{C}$ . (B) – ampliação da região entre 7,0 – 9,5 ppm para  $^1\text{H}$  e 115 – 165 ppm para  $^{13}\text{C}$ .

### 4.3 ESTUDO DAS PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS

Como análise complementar, foram estudadas as características fotofísicas de alguns dos 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos sintetizados. Foram escolhidos os exemplos contendo variação no aminoácido de partida, bem como derivados das azidas contendo grupos doadores e retiradores de elétrons.

Os espectros de absorção no UV-Vis para os compostos **20**, **24-27** e **30-32** foram obtidos em solução com concentrações em torno de  $10^{-5}$  M. Para avaliação fotofísica, empregou-se solventes com significativa diferença para os valores da constante dielétrica, a saber 1,4-dioxano ( $\epsilon$  2,21)<sup>22</sup> e acetonitrila ( $\epsilon$  37,5),<sup>22</sup> conforme apresentado na Figura 11. Os dados relevantes a partir do estudo fotofísico via espectroscopia de absorção na região do UV-Vis estão apresentados na Tabela 2.

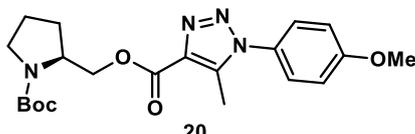
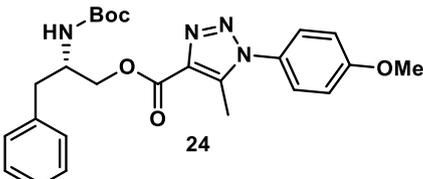
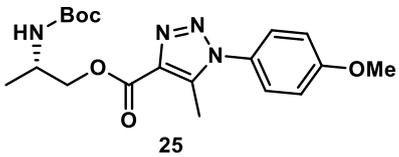
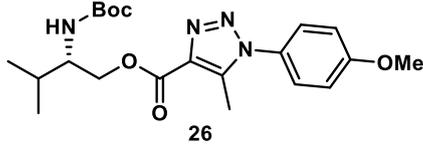
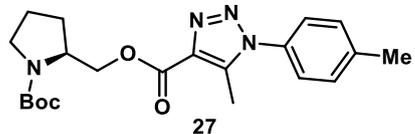
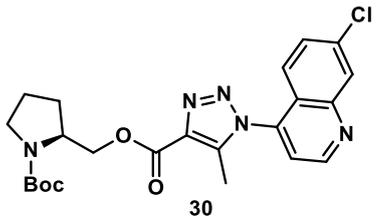
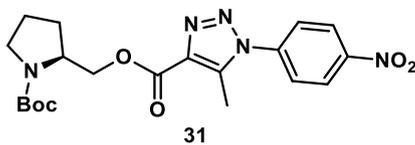
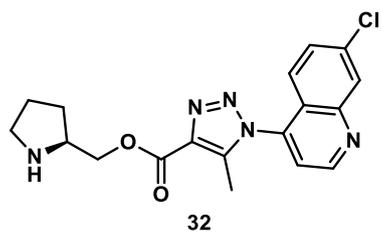
Figura 11 - Espectros de absorção de UV-Vis dos compostos **20**, **24-27** e **30-32**.



(A) – espectro obtido em acetonitrila; (B) – espectro obtido em 1,4-dioxano.

A partir da análise das curvas de absorção de UV-Vis, observa-se em ambos os solventes que a maioria dos compostos estudados apresenta máximo de absorção ( $\lambda_{\text{abs}}$ ) localizado abaixo de 250 nm. Para os compostos contendo grupos cromóforos como nitro e quinolina, observa-se que este máximo se desloca para maiores comprimentos de onda ( $> 250$  nm), conforme esperado. Além disso, observa-se que a variação da polaridade do meio não altera significativamente a localização destas bandas de absorção.

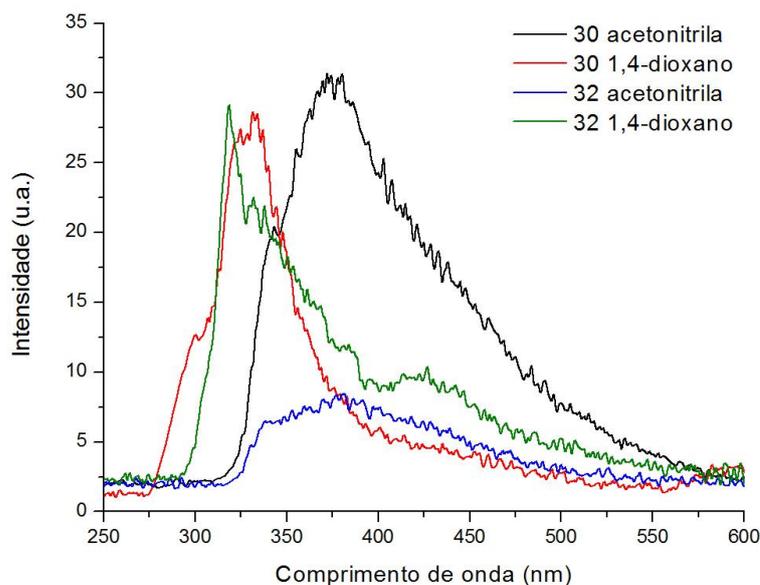
Tabela 2 - Resultados da espectroscopia de absorção no UV-Vis dos compostos selecionados, onde  $\lambda_{\text{abs}}$  é o comprimento de onda de absorção e  $\epsilon$  é o coeficiente de absorvidade molar.

Composto	Solvente	$\lambda_{\text{abs}}$ (nm)	$\epsilon$ (L. mol <sup>-1</sup> . cm <sup>-1</sup> )
 20	Acetonitrila	229,4	16179
	1,4-dioxano	231,7	37449
		267,7	15186
 24	Acetonitrila	228,6	14725
	1,4-dioxano	230	54445
 25	Acetonitrila	229,0	19464
	1,4-dioxano	229,9	27544
 26	Acetonitrila	229,0	23644
	1,4-dioxano	230,2	32348
 27	Acetonitrila	222,8	12890
	1,4-dioxano	228,1	27786
 30	Acetonitrila	230,9	52878
		284,6	4827
	1,4-dioxano	234,7	31562
		285,7	7772
 31	Acetonitrila	268,6	9419
	1,4-dioxano	228,7	28902
		268,3	9634
 32	Acetonitrila	228,8	51590
		280,8	5345
	1,4-dioxano	233,5	146531
		282,9	13859

Para o composto **20**, em 1,4-dioxano observa-se uma banda deslocada para o vermelho, indicando que neste sistema a presença do aminoácido L-prolina e do grupo *p*-metoxifenila substituinte do anel triazólico apresentam um efeito sinérgico. Observa-se também que o composto **31** em acetonitrila não apresenta a banda de absorção intensa abaixo de 250 nm. Tal comportamento pode indicar, para o composto **31** em 1,4-dioxano, uma estabilização da estrutura eletrônica no estado fundamental favorecendo uma absorção em maiores energias (menores comprimentos de onda). Para melhor entendimento deste comportamento, embora não seja objeto deste trabalho, cálculos teóricos devem ser realizados avaliando a influência dos solventes na estabilização do estado fundamental.

Os espectros de emissão de fluorescência para os compostos **30** e **32** foram obtidos em solução com concentrações em torno de  $10^{-4}$  M (Figura 12). Cabe ressaltar que os máximos de absorção não foram utilizados como comprimentos de onda de excitação. Para tal, após teste utilizando diferentes comprimentos de onda de excitação, optou-se pelos valores de 285 nm e 312 nm para os solventes 1,4-dioxano e acetonitrila, respectivamente. Pode-se observar que ambos os compostos apresentaram deslocamento do máximo de emissão ( $\lambda_{em}$ ) para o vermelho com o aumento da polaridade do solvente (deslocamento batocrômico).

Figura 12 - Espectro de emissão de fluorescência dos compostos **30** e **32**.



A partir dos resultados de espectroscopia de emissão de fluorescência, calculou-se o rendimento quântico de fluorescência ( $\Phi_f$ ) para os compostos **30** e **32**. Este parâmetro é uma razão da quantidade de fótons que são absorvidos pelos fótons emitidos.<sup>23</sup> Desta forma, comparando este resultado com um padrão de fluorescência conhecido, neste caso foi utilizado o sulfato de quinina,<sup>23</sup> obtém-se um valor em porcentagem. Com base nos resultados obtidos (Tabela 3), constata-se que tanto o composto **30** quanto o composto **32** apresentam maior rendimento quântico em 1,4-dioxano para o  $\lambda_{exc.}$  em 285 nm.

Tabela 3 - Rendimentos quânticos determinados para o composto **30** em acetonitrila e 1,4-dioxano.

	<b>30</b>				<b>32</b>			
	Acetonitrila		1,4-dioxano		Acetonitrila		1,4-dioxano	
$\lambda_{exc.}$ (nm)	285	312	285	312	285	312	285	312
$\lambda_{em.}$ (nm)	339,6	355,6	355,1	355,7	320,1	343,4	331,0	341,4
$\Phi_f$ (%)	0,71	0,30	4,52	1,75	0,40	0,30	1,43	0,63

## 5 CONCLUSÃO

Neste trabalho foi estudada uma metodologia para a síntese de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos a partir de aminoácidos comerciais. Para tanto, testou-se várias aminas como catalisador e verificou-se que o melhor resultado foi ao empregar a Et<sub>2</sub>NH. Com a metodologia desenvolvida, foi possível sintetizar dez exemplos de 1,2,3-triazólico variando o aminoácido e a azida aromática de partida.

Analisando os resultados obtidos, pode-se ressaltar que ao variar o aminoácido de partida foi obtido maior rendimento para o derivado da L-prolina. Ao avaliar a azida aromática empregada, verifica-se que os maiores rendimentos foram obtidos para os exemplos derivados da 7-cloroquinolina e da 4-nitrofenilazida. Já quando foi utilizada a fenilazida, o 1,2,3-triazol correspondente foi obtido em baixo rendimento.

Realizou-se a caracterização fotofísica de oito exemplos através dos espectros de absorção na região do UV-Vis e de emissão de fluorescência. A partir dos espectros de absorção do UV-Vis, pode-se observar que a maioria dos compostos apresenta máximo de absorção ( $\lambda_{\text{abs}}$ ) abaixo de 250 nm. Já os compostos **20**, **30**, **31** e **32** apresentaram  $\lambda_{\text{abs}}$  acima de 250 nm. Além disso, observa-se que a variação da polaridade do meio não altera significativamente a localização destas bandas de absorção.

Foi realizada análise de emissão de fluorescência para os compostos **30** e **32** em acetonitrila e 1,4-dioxano. A partir destes espectros, pode-se observar que ambos os compostos apresentaram deslocamento do máximo de emissão ( $\lambda_{\text{em}}$ ) para o vermelho com o aumento da polaridade do solvente. Também foi calculado o rendimento quântico de fluorescência para esses dois compostos, no qual é possível constatar que tanto o composto **30** quanto o composto **32** apresentaram maior rendimento quântico em 1,4-dioxano.

## 6 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Os reagentes utilizados para a execução deste trabalho foram obtidos através de fontes comerciais e foram utilizados sem prévia purificação, salvo quando indicado. As reações foram acompanhadas através de cromatografia em camada delgada utilizando-se folhas de alumínio recobertas com sílica-gel ou alumina. Como métodos de revelação foram utilizados vapores de iodo, luz ultravioleta, solução alcoólica ácida de vanilina ou solução alcoólica de ácido fosfomolibdico. Os produtos foram purificados através de cromatografia em coluna com sílica gel 60 (230-400 mesh).

As análises de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidas através de aparelhos Varian, operando a frequências de 300 e 400 MHz ou Bruker 400 MHz. Os espectros de RMN bidimensionais (COSY, HSQC, e NOESY) foram obtidos em espectrômetro Bruker que opera na frequência de 400 MHz. Os deslocamentos químicos foram expressos em parte por milhão (ppm), tendo como padrão interno tetrametilsilano (TMS) como referência para o RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta = 0,00$  ppm) ou clorofórmio residual ( $\delta = 7,27$  ppm), e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) para RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta = 77,00$  ppm). As constantes de acoplamento ( $J$ ) foram medidas em Hertz (Hz) e as multiplicidades expressas abreviadamente (singleto, s; dubleto, d; duplo dubleto, dd; tripleto, t; quarteto, q; singleto largo, sl; multipletto, m).

As medidas de ponto de fusão das moléculas foram obtidas utilizando o equipamento M-565 da Buchi. As análises de rotação óptica específica foram efetuadas em polarímetro Jasco (P-2000) com lâmpada de sódio, em cubeta de 10 mm de comprimento e utilizando diclorometano como solvente. Os espectros de massas de alta resolução foram adquiridos a partir de um aparelho Waters Synapt (HRMS Micro-QTOF) operando em modo ESI (*Electrospray Ionization*). 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 absorção de UV-Visível foram obtidos em um espectrofotômetro Shimadzu UV-2450PC. Os espectros de emissão de fluorescência foram obtidos em um espectrofluorímetro Shimadzu RF-5301PC. As medidas de absorção e emissão foram realizadas à temperatura ambiente em cubetas de quartzo de 1 cm de caminho óptico.

## 6.2 PREPARAÇÃO DA METOXIFENILAZIDA

Em um balão, foram adicionados *p*-anisidina (1 equiv.; 5 mmol), 2,5 mL de água destilada e 1,35 mL de ácido clorídrico concentrado (37%). Após 20 min sob forte agitação o sistema foi resfriado à -10 °C e uma solução de NaNO<sub>2</sub> (1,3 equiv.; 6,5 mmol) em 1,7 mL de água destilada foi adicionada lentamente, mantendo-se a temperatura abaixo de -5 °C. Após 10 min, adicionou-se gota-a-gota uma solução de NaN<sub>3</sub> (1 equiv.; 5 mmol) em 2,5 mL de água destilada, seguido da adição de 13,5 mL de hexano e deixou-se agitando por 3 h. Após tempo reacional, a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. Não é necessária purificação do produto obtido.

## 6.3 REDUÇÃO DA *N*-BOC L-PROLINA

Em balão de duas bocas sob argônio foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (2,5 equiv.; 12,5 mmol) e 14 mL de THF seco. Após, foi adicionado o aminoácido *N*-Boc L-prolina (1 equiv.; 5 mmol) e o sistema foi resfriado a 0 °C. Preparou-se uma solução de I<sub>2</sub> (1 equiv.; 5 mmol) em 4 mL de THF seco e adicionou-se lentamente ao sistema reacional. Deixou-se em refluxo por 18 h. Após o período reacional, resfriou-se o sistema reacional à temperatura ambiente e adicionou-se MeOH cuidadosamente até a mistura tornar-se clara. Agitou-se por 30 min. Removeu-se o solvente em rotaevaporador obtendo-se um sólido pastoso branco, ao qual adicionou-se 10 mL de uma solução de KOH 20% (m/v). Deixou-se agitando durante 2 h e extraiu-se com diclorometano. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. Não é necessária purificação do produto obtido.

## 6.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA A ESTERIFICAÇÃO DE AMINOÁCIDOS

À solução do aminoácido (1 equiv.; 10 mmol) em 12 mL de MeOH foi adicionado lentamente SOCl<sub>2</sub> (2 equiv.; 20 mmol) à 0 °C. Quando a adição foi completa, o banho de gelo foi removido. A mistura reacional foi agitada por um tempo adicional de 12 h. Após esse tempo o solvente e outros componentes voláteis foram removidos em rotaevaporador. O cloridrato obtido foi utilizado na forma bruta na próxima reação.

## 6.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA A PROTEÇÃO COM GRUPO Boc

O aminoéster (1 equiv.; 4,32 mmol) – na forma de cloridrato – foi dissolvido em 10 mL de uma mistura de água/dioxano (1:1) e adicionou-se NaHCO<sub>3</sub> (1,33 equiv.; 5,74 mmol) à 0 °C em pequenas porções por 30 min. Posteriormente adicionou-se o Boc<sub>2</sub>O (1,17 equiv.; 5,05 mmol) e deixou-se agitando à 0 °C por 2 h. Após, permitiu-se ao sistema reestabelecer temperatura ambiente, permanecendo sob agitação nesta temperatura por 21 h. Ao término do período reacional evaporou-se o dioxano em rotaevaporador e extraiu-se da porção aquosa com diclorometano. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com HCl 1 M e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e evaporou-se o solvente em rotaevaporador. O produto foi obtido em pureza satisfatória, não havendo necessidade de purificação.

## 6.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA REDUÇÃO COM LiAlH<sub>4</sub>

Em um balão de duas bocas, sob argônio, adicionou-se o LiAlH<sub>4</sub> (3 equiv.; 6 mmol) e adicionou-se 6 mL de THF seco. Resfriou-se o balão contendo o LiAlH<sub>4</sub> a 0 °C e adicionou-se gota-a-gota o aminoéster (1 equiv.; 2 mmol) dissolvido em 2 mL de THF seco. A agitação foi mantida *overnight* à temperatura ambiente. Após período reacional, adicionou-se a 0 °C uma solução de NaOH 10% (m/v) até ficar uma solução branca. Filtrou-se sobre celite utilizando-se diclorometano para lavar. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e evaporou-se o solvente em rotaevaporador. O produto foi purificado empregando-se sílica gel como fase estacionária e uma solução de AcOEt/Hexano (30:70) como fase móvel.

## 6.7 PROCEDIMENTO GERAL PARA TRANSESTERIFICAÇÃO

Em um balão de duas bocas, sob argônio, adicionou-se o aminoálcool (1 equiv.; 1,70 mmol), o DMAP (0,25 equiv.; 0,42 mmol) e 6 mL de tolueno seco. Em seguida foi adicionado o β-cetoéster (1,2 equiv.; 2,04 mmol) lentamente. Manteve-se em refluxo por 24\* h. Após tempo reacional, lavou-se com água destilada, solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e solução de AcOEt/Hexano (30:70) como eluente.

\*Para o exemplo da L-prolina o tempo de refluxo foi de 48 h.

**$\beta$ -cetoéster derivado da L-prolina (17).** Obtido com um óleo amarelo em 71% de rendimento (1,4604 g; 5,12 mmol).  $[\alpha]_D^{20} = -40,55$  (c. 0,754). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2982; 1749; 1721; 1690; 1395; 1365; 1253; 1164; 1102; 773; 538. Equilíbrio ceto-enólico detectado. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 12,02 (s, 0,1H); 4,99 (s, 0,1H); 4,33-3,90 (m, 3H); 3,48 (s, 2H); 3,42-3,29 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,93-1,78 (m, 4H); 1,47 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): 199,6; 171,5; 166,1; 153,7; 153,4; 88,7; 78,7; 78,4; 64,4; 54,9; 54,6; 49,1; 45,9; 45,7; 27,6; 22,9; 22,2; 20,3. EMAR-ESI calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5+\text{H}]^+$ : 286,1654; encontrado 286,1656.

**$\beta$ -cetoéster derivado da L-fenilalanina (21).** Obtido como um sólido branco em 95% de rendimento (0,5404 g; 1,61 mmol). Pf: 65,8 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -14,04$  (c. 0,632). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3383; 3023; 2979; 1734; 1717; 1686, 1518, 1362, 1160, 698. Equilíbrio ceto-enólico detectado. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 11,95 (s, 0,1H); 7,32-7,15 (m, 5H); 5,05 (s, 0,1H); 4,80-4,71 (m, 1H); 4,24-4,15 (m, 1H); 4,12-4,01 (m, 2H); 3,51 (s, 2H); 2,88 (dd,  $J = 6,0$  Hz,  $J = 13,6$  Hz, 1H); 2,79 (dd,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 13,6$  Hz, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,41 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 200,4; 166,8; 155,1; 137,0; 129,1; 128,4; 126,5; 89,3; 79,4; 65,5; 50,5; 49,8; 37,7; 28,2; 21,1. EMAR-ESI calculado para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5+\text{H}]^+$ : 336.1811; encontrado 336,1814.

**$\beta$ -cetoéster derivado da L-alanina (22).** Obtido como um sólido branco em 89% de rendimento (0,3927 g; 1,51 mmol). Pf: 46,2 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -19,04$  (c. 0,563). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3372; 2983; 1731; 1720; 1686; 1525; 1361; 1251; 1160; 620; 538. Equilíbrio ceto-enólico detectado. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 11,97 (s, 0,1H); 5,02 (s, 0,1H); 4,62 (sl, 1H); 4,16 (dd,  $J = 4,4$  Hz,  $J = 11,2$  Hz, 1H); 4,08 (dd,  $J = 5,6$  Hz,  $J = 11,2$  Hz, 1H); 3,97 (br, 1H); 3,49 (s, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,44 (s, 9H); 1,17 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): 200,4; 166,8; 155,0; 89,3; 79,2; 67,8; 66,5; 49,7; 45,1; 28,2; 21,0; 17,4. EMAR-ESI calculado para  $[\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_5+\text{H}]^+$ : 260,1498; encontrado 260,1469.

**$\beta$ -cetoéster derivado da L-valina (23).** Obtido como um sólido pastoso amarelado em 98% de rendimento (0,3332 g; 1,16 mmol).  $[\alpha]_D^{20} = -29,67$  (c. 0,767). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3370; 2976; 1744; 1714; 1686; 1524; 1368; 1242; 1143; 627. Equilíbrio ceto-enólico detectado. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 11,97 (s, 0,1H); 5,00 (s, 0,1H); 4,68-4,57 (m, 1H); 4,23 (dd,  $J = 4,2$  Hz,  $J = 11,1$  Hz, 1H); 4,16 (dd,  $J = 6,3$  Hz,  $J = 11,1$  Hz, 1H); 3,72-3,62 (m, 1H); 3,47 (s, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,79 (oct,  $J = 6,6$  Hz, 1H); 1,44 (s, 9H); 0,96 (d,  $J = 5,1$  Hz, 3H); 0,94 (d,  $J = 5,1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): 200,4; 166,9; 155,6; 89,4; 79,2; 65,4; 54,4; 49,8; 29,5; 28,2; 19,2; 18,2. EMAR-ESI calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5+\text{H}]^+$ : 288,1811; encontrado 288,1809.

## 6.8 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS 1,2,3-TRIAZÓIS

Em um frasco, sob argônio, foi adicionada a aril azida (2,5 equiv.; 1,25 mmol) e o composto  $\beta$ -cetoéster derivado de aminoácido (1 equiv.; 0,50 mmol) em 1,0 mL de DMSO seco e por fim o catalisador  $\text{Et}_2\text{NH}$  (0,1 equiv.; 0,05 mmol). Manteve-se a agitação a 80 °C durante 24 h. Ao término do período reacional, o DMSO foi evaporado sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel como fase estacionária e solução de AcOEt/Hexano (50:50) como eluente.

**1-(4-metoxifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (S)-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metil (20).** Obtido como um sólido alaranjado em 80% de rendimento (0,1665 g; 0,40 mmol). Pf: 78,3 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -36,13$  (c. 0,554). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3085; 2966; 2876; 1724; 1684; 1513; 1367; 1251; 1166; 1107; 838. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 7,36 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 7,06 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 4,58-4,08 (m, 3H); 3,89 (s, 3H); 3,50-3,27 (m, 2H); 2,55 (s, 3H); 2,10-1,96 (m, 3H); 1,94-1,79 (m, 1H); 1,53-1,42 (m, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 161,5; 160,6; 154,5; 154,4; 139,1; 139,0; 136,3; 136,2; 128,1; 126,7; 79,7; 79,3; 64,7; 55,6; 46,7; 46,4; 28,8; 28,6; 28,4; 27,9; 23,7; 22,8; 9,9. EMAR-ESI calculado para  $[\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5+\text{H}]^+$ : 417,2138; encontrado 417,2141.

**1-(4-metoxifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropil (24).** Obtido como um óleo viscoso marrom em 64% de

rendimento (0,1482 g; 0,32 mmol).  $[\alpha]_D^{20} = -6,56$  (c. 0,985). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3353; 3066; 2976; 2844; 1708; 1514; 1367; 1253; 1161; 1109; 833; 755; 701. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 7,36 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 7,32-7,19 (m, 5H); 7,07 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 5,15 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 4,37-4,30 (m, 2H); 4,30-4,21 (m, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,02-2,83 (m, 2H); 2,56 (s, 3H); 1,39 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): 161,4; 160,6; 155,2; 139,2; 137,2; 135,9; 129,2; 129,1; 128,4; 128,2; 127,9; 126,6; 126,4; 126,1; 114,6; 79,2; 65,3; 55,5; 50,7; 37,8; 28,2; 9,8. EMAR-ESI calculado para  $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5+\text{H}]^+$ : 467,2294; encontrado 467,2269.

**1-(4-metoxifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil (25)**. Obtido como um sólido bege em 72% de rendimento (0,1400 g; 0,36 mmol). Pf: 91,4 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -19,24$  (c. 0,534). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3386; 2978; 2847; 1701; 1501; 1246; 1209; 1166; 1126; 1062; 824. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,35 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H); 7,06 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H); 4,91-4,80 (m, 1H); 4,39 (dd,  $J = 5,2$  Hz,  $J = 11,0$  Hz, 1H); 4,34 (dd,  $J = 4,4$  Hz,  $J = 11,0$  Hz, 1H); 4,19-4,08 (m, 1H); 3,89 (s, 3H); 2,56 (s, 3H); 1,43 (s, 9H); 1,28 (d,  $J = 6,8$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 161,5; 160,6; 155,1; 139,1; 136,0; 128,1; 126,6; 114,7; 79,3; 67,5; 55,6; 45,4; 28,2; 17,7; 9,9. EMAR-ESI calculado para  $[\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5+\text{H}]^+$ : 391,1982; encontrado 391,2007.

**1-(4-metoxifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutil (26)**. Obtido como um sólido ceroso marrom 50% de rendimento (0,1049 g; 0,25 mmol).  $[\alpha]_D^{20} = -18,46$  (c. 0,938). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3370; 3080; 2965; 2846; 1693; 1513; 1367; 1243; 1166; 1106; 837. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,34 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,06 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 4,86 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H); 4,48 (dd,  $J = 6,0$  Hz,  $J = 11,2$  Hz, 1H); 4,37 (dd,  $J = 4,0$  Hz,  $J = 11,2$  Hz, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,85-3,76 (m, 1H); 2,54 (s, 3H); 1,95 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); 1,03-0,98 (m, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 161,4; 160,5; 155,6; 138,9; 136,0; 127,9; 126,5; 114,6; 78,9; 65,0; 55,5; 54,6; 28,2; 28,1; 19,3; 18,3; 9,8. EMAR-ESI calculado para  $[\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5+\text{H}]^+$ : 419,2294; encontrado 419,2293.

**5-metil-1-(*p*-toluolil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (S)-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metil (27).** Obtido como um sólido bege em 52% de rendimento (0,1046 g; 0,26 mmol). Pf: 121,6 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39,04$  (c. 0,503). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3000; 2975; 2918; 2849; 1714; 1684; 1399; 1225; 1167; 1106; 817. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,37 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,32 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 4,55-4,32 (m, 2H); 4,28-4,13 (m, 1H); 3,46-3,30 (m, 2H); 2,57 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 2,07-1,84 (m, 4H); 1,51-1,43 (m, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 161,4; 154,4; 154,3; 140,3; 138,9; 138,8; 136,3; 136,2; 132,8; 130,1; 125,0; 79,7; 79,2; 64,7; 55,5; 46,7; 46,4; 28,8; 28,4; 27,9; 23,7; 22,8; 21,1; 9,9. EMAR-ESI calculado para  $[\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H}]^+$ : 401,2189; encontrado 401,2137.

**5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (S)-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metil (28).** Obtido como um sólido pastoso amarelado em 25% de rendimento (0,0480 g; 0,12 mmol).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37,18$  (c. 0,341). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2975; 2952; 2867; 1718; 1677; 1399; 1365; 1166; 1102; 758. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,61-7,55 (m, 3H); 7,48-7,43 (m, 2H); 4,54-4,34 (m, 2H); 4,28-4,13 (m, 1H); 3,48-3,38 (m, 2H); 2,59 (s, 3H); 2,08-1,99 (m, 3H); 1,91-1,84 (m, 1H); 1,50-1,45 (m, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 161,5; 154,5; 154,4; 139,0; 138,8; 136,6; 136,4; 135,4; 130,1; 129,6; 125,3; 79,8; 79,3; 64,8; 55,5; 46,7; 46,4; 28,4; 24,0; 23,8; 22,9; 22,6; 10,0. EMAR-ESI calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H}]^+$ : 387,2032; encontrado 387,2037.

**1-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (S)-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metil (29).** Obtido como um sólido branco em 38% de rendimento (0,0772 g; 0,19 mmol). Pf: 122,4 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37,19$  (c. 0,500). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3000; 2973; 2873; 1717; 1677; 1513; 1401; 1221; 1160; 1102; 840. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,41-7,35 (m, 2H); 7,25-7,16 (m, 2H); 4,41 (dd,  $J = 3,6$  Hz,  $J = 10,8$  Hz, 1H); 4,31 (dd,  $J = 7,2$  Hz,  $J = 10,8$  Hz, 1H); 4,18-4,07 (m, 1H); 3,92-3,27 (m, 2H); 2,50 (s, 3H); 2,01-1,90 (m, 3H); 1,86-1,77 (m, 1H); 1,40 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): 164,8; 161,4; 161,3; 154,4; 139,0; 136,4; 131,4; 127,3 (d,  $J = 8,9$  Hz); 116,7 (d,  $J = 23,1$  Hz); 79,7; 79,3; 64,8; 55,5; 46,6; 46,4; 28,4; 23,7; 22,8; 9,9. EMAR-ESI calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_4+\text{H}]^+$ : 405,1938; encontrado 405,1963.

**1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (S)-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metil (30).** Obtido como um sólido amarelo em 89% de rendimento (0,2110 g; 0,45 mmol). Pf: 72,4 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -26,53$  (c. 0,578). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2982; 2935; 2873; 2846; 1721; 1684; 1392; 1166; 1143; 1099; 502. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 9,14 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H); 8,40 (br, 1H); 7,59 (dd,  $J = 2,0$ ,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 7,48 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H); 7,38 (d,  $J = 8,8$ , 1H); 4,50-4,32 (m, 2H); 4,26-4,07 (m, 1H); 3,42-3,27 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,07-1,93 (m, 3H); 1,88-1,81 (m, 1H); 1,47-1,36 (m, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 160,9; 154,5; 154,3; 151,1; 149,5; 140,5; 140,4; 139,6; 139,5; 137,3; 136,6; 136,5; 129,9; 128,6; 123,6; 122,1; 118,8; 79,7; 79,3; 65,1; 55,4; 55,3; 46,6; 46,4; 28,3; 23,6; 22,8; 9,6. EMAR-ESI calculado para  $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_4+\text{H}]^+$ : 472,1752; encontrado 472,1739.

**5-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (S)-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metil (31).** Obtido como um sólido amarelo em 88% de rendimento (0,1903 g; 0,44 mmol). Pf: 149,2 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -37,94$  (c. 0,546). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3088; 2978; 2880; 1728; 1691; 1528; 1389, 1344; 1167; 1109; 855. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,48 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,74 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 4,55-4,44 (m, 1H); 4,42 (dd,  $J = 6,8$  Hz,  $J = 10,8$  Hz, 1H); 4,30-4,12 (m, 1H); 3,46-3,32 (m, 2H); 2,69 (s, 3H); 2,10-1,96 (m, 3H); 1,92-1,84 (m, 1H); 1,52-1,43 (m, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 160,9; 154,5; 154,2; 148,0; 140,1; 138,9; 138,8; 137,1; 136,9; 125,7; 125,0; 79,6; 79,2; 65,0; 55,4; 46,6; 46,4; 28,3; 23,6; 22,8; 10,1. EMAR-ESI calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6+\text{H}]^+$ : 432,1883; encontrado 432,1905.

## 6.9 PROCEDIMENTO PARA A DESPROTEÇÃO DO GRUPO BOC

À solução do triazol **30** (1 equiv.; 0,18 mmol) em diclorometano (0,36 mL), TFA (13 equiv, 2,34 mmol, 0,18 mL) foi adicionado lentamente. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Após, as substâncias voláteis foram evaporadas em rotaevaporador. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e o solvente foi evaporado novamente (esse processo foi repetido três vezes). O óleo resultante foi dissolvido em diclorometano (0,36 mL) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,6 equiv., 0,65 mmol, 0,090 g) foi adicionado. Manteve-se agitação à temperatura ambiente por 2 h. A seguir os sólidos foram separados por filtração e o filtrado foi evaporado em

rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel como fase estacionária e solução AcOEt/Et<sub>3</sub>N (99:1) como eluente.

**1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (S)-(pirrolidin-2-il)metil (32).** Obtido com um sólido bege em 89% de rendimento (0,0595 g; 0,16 mmol). Pf: 172,2 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -41,72$  (c. 0,172). IV (cm<sup>-1</sup>): 3340; 2980; 2948; 2874; 1589; 1558; 1448; 1420; 1050; 874; 822; 625. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9,15 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 8,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,58 (dd, *J* = 2,0 Hz, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,43 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 7,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 4,91-4,84 (m, 1H); 4,57-4,49 (m, 1H); 4,48-4,39 (m, 1H); 4,17-4,08 (m, 1H); 3,86-3,76 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,22-2,13 (m, 1H); 2,09-1,92 (m, 2H); 1,79-1,70 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 162,8; 151,3; 150,0; 140,2; 140,0; 139,8; 137,2; 129,8; 129,1; 123,8; 122,3; 118,8; 67,2; 62,3; 50,4; 28,0; 25,0; 10,0. EMAR-ESI calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 372,1227; encontrado 372,1222.

## 7 REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> MELO, J. O. F. et al. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: Histórico, Métodos de Preparação, Aplicações e Atividades Farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 569-579, 2006.
- <sup>2</sup> EICHER, T.; HAUPTMANN, S. **The Chemistry of Heterocycles**. Second Edition. Wiley-VCH, 2003 572 p ISBN 978-3-527-30720-3.
- <sup>3</sup> SCHULZE, B.; SCHUBERT, U. S. Beyond click chemistry - supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 8, p. 2522-2571, 2014. ISSN 0306-0012.
- <sup>4</sup> HUISGEN, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions: Past and Future. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 2, n. 10, p. 565-632, 1963.
- <sup>5</sup> ROSTOVTSEV, V. V. et al. A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 41, n. 14, p. 2596, 2002. ISSN 1433-7851.
- <sup>6</sup> ZHANG, L. et al. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 46, p. 15998-15999, Nov 2005. ISSN 0002-7863.
- <sup>7</sup> THOMAS, J. et al. A Metal-Free Three-Component Reaction for the Regioselective Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 53, n. 38, p. 10155-10159, Sep 2014. ISSN 1433-7851.
- <sup>8</sup> DANENCE, L. J. T. et al. Organocatalytic Enamide-Azide Cycloaddition Reactions: Regiospecific Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted-1,2,3-Triazoles. **Chemistry-a European Journal**, v. 17, n. 13, p. 3584-3587, Mar 2011. ISSN 0947-6539.
- <sup>9</sup> ZHANG, J. et al. Novel synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles via a one-pot three-component reaction of boronic acids, azide, and active methylene ketones. **Tetrahedron**, v. 69, n. 10, p. 2352-2356, Mar 2013. ISSN 0040-4020.
- <sup>10</sup> GONZALEZ-CALDERON, D. et al. A novel and facile synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles from benzylic alcohols through a one-pot, three-component system. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 3, p. 514-516, Jan 2015. ISSN 0040-4039.
- <sup>11</sup> JURICEK, M.; KOUWER, P. H. J.; ROWAN, A. E. Triazole: a unique building block for the construction of functional materials. **Chemical Communications**, v. 47, n. 31, p. 8740-8749, 2011. ISSN 1359-7345.

- <sup>12</sup> AGALAVE, S. G.; MAUJAN, S. R.; PORE, V. S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. **Chemistry-an Asian Journal**, v. 6, n. 10, p. 2696-2718, Oct 2011. ISSN 1861-4728.
- <sup>13</sup> LAU, Y. H. et al. Chemical sensors that incorporate click-derived triazoles. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 5, p. 2848-2866, 2011. ISSN 0306-0012.
- <sup>14</sup> MCKENNON, M. J. et al. A convenient reduction of amino-acids and their derivatives. **Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 13, p. 3568-3571, Jun 1993. ISSN 0022-3263.
- <sup>15</sup> KOVAL, L. I. et al. Efficient transesterification of ethyl acetoacetate with higher alcohols without catalysts. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 10, p. 1645-1647, Mar 2008. ISSN 0040-4039.
- <sup>16</sup> MORO, A. V. **Arilações de Heck com Sais de Diazônio: Estudos Metodológicos e Aplicações nas Sínteses de Ligantes Quirais, Produtos Naturais e Análogos**. 2010. 335 p. (Tese de Doutorado). UNICAMP, Campinas.
- <sup>17</sup> CANDUZINI, H. A. **Síntese e funcionalização de 1,2,3-triazóis via reação de cicloadição [3+2] de azidas e acetilenos terminais**. 2012. 178 p. (Dissertação de Mestrado). USP, São Paulo.
- <sup>18</sup> SINHA, M. et al. Synthesis of chiral chloroquine and its analogues as antimalarial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 21, p. 5950-5960, Nov 2014. ISSN 0968-0896.
- <sup>19</sup> BRANDSTATTER, M.; ROTH, F.; LUEDTKE, N. W. Synthesis of 2-Oxazolines by in Situ Desilylation and Cyclodehydration of beta-Hydroxyamides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 1, p. 40-51, Jan 2015. ISSN 0022-3263.
- <sup>20</sup> MISHRA, J. K.; PANDA, G. Diversity-oriented synthetic approach to naturally abundant S-amino acid based benzannulated enantiomerically pure medium ring heterocyclic scaffolds employing inter- and intramolecular Mitsunobu reactions. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 9, n. 2, p. 321-338, Mar-Apr 2007. ISSN 1520-4766.
- <sup>21</sup> LÜDTKE, D. S. **Seleno-oxazolinas quirais em alquilações alílicas assimétricas e Síntese de derivados de aminoácidos e peptídeos não usuais contendo selênio**. 2005. 223 p. (Tese de Doutorado). UFSM, Santa Maria.
- <sup>22</sup> SMALLWOOD, I. M. **Handbook of organic solvent properties**. First Edition. London: ARNOLD, 1996. 326 p. ISBN 0 340 64578 4.
- <sup>23</sup> WURTH, C. et al. Relative and absolute determination of fluorescence quantum yields of transparent samples. **Nature Protocols**, v. 8, n. 8, p. 1535-1550, Aug 2013. ISSN 1754-2189.