

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

HAMILTON CASTIGO ZIMBA

**SÍNTESE SUSTENTÁVEL *ONE-POT* DE TRIAZÓIS VINÍLICOS  
ATRAVÉS DE HIDROBORAÇÃO, AZIDAÇÃO E CICLOADIÇÃO  
CATALISADAS POR COBRE**

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

Porto Alegre, setembro de 2023

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

HAMILTON CASTIGO ZIMBA

**SÍNTESE SUSTENTÁVEL *ONE-POT* DE TRIAZÓIS VINÍLICOS  
ATRAVÉS DE HIDROBORAÇÃO, AZIDAÇÃO E CICLOADIÇÃO  
CATALISADAS POR COBRE**

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

Profa. Dra. Angélica Venturini Moro  
Orientadora

Porto Alegre, setembro de 2023

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

Zimba, Hamilton Castigo

Síntese sustentável one-pot de triazóis vinílicos através de hidroboração, azidação e cicloadição catalisadas por cobre / Hamilton Castigo Zimba. -- 2023.

168 f.

Orientador: Angelica Venturini Moro.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Química Verde. 2. Catálise. 3. Cobre. 4. Triazóis vinílicos. 5. Reações one-pot. I. Moro, Angelica Venturini, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre 03/2019 e 09/2023, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação da Prof. Dra. Angélica Venturini Moro. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

**Comissão Examinadora:**

---

Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

---

Profa. Dra. Marla Narciso Godoi

---

Prof. Dr. Fabiano S. Rodembusch

---

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

---

Profa. Dra. Angélica Venturini Moro  
PPGQ - UFRGS

---

Hamilton Castigo Zimba

## AGRADECIMENTOS

À Prof<sup>a</sup> Angélica pelo acolhimento e apoio, orientação, conselhos e pela paciência durante todo o período da minha formação, ela atuou como uma verdadeira mãe. Agradeço pelos ensinamentos e assistência na elaboração desta tese. Minha admiração e gratidão pelo empenho para realização deste trabalho, por sempre se preocupar em saber sobre minha saúde e minha família.

Ao Prof<sup>o</sup> Diogo Lüdtke pelo auxílio prestado durante o período de minha formação, o meu muito obrigado.

Aos membros da banca pelas correções e sugestões que enriqueceram esse trabalho.

Ao professor Paulo Schneider pela motivação que sempre deu no laboratório, de sempre nos lembrar da sexta-feira.

Ao Lucas Loss Baldassari pela instrução no uso de equipamentos do laboratório e auxílio nas sínteses e análises realizadas no início do trabalho, o meu muito obrigado.

Ao José e a Camila pelo companheirismo e as conversas. Principalmente a Camila pelos incomôdos que ela sempre fazia durante o trabalho, quando partilhamos mesma a capela e quando estivemos em capelas próximas uma da outra.

Aos colegas do laboratório 308 pela ajuda e companhia durante os quatro anos do desenvolvimento do trabalho, é uma equipe muito maravilhosa, uma família.

E a todos que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a realização deste trabalho.

A todos os funcionários e professores do Instituto de Química da UFRGS que contribuíram para minha formação e para a realização deste trabalho.

Aos meus filhos Dinilton e Yússen e ao meu sobrinho Camilo, pela presença diária deles mesmo que distantes.

A CAPES PEC-PG pela bolsa concedida e pelo auxílio financeiro.

## RESUMO

O processo de transformações químicas para obtenção de moléculas orgânicas úteis para a sociedade, muitas vezes exige uma série de manipulações de reagentes ou solventes que podem ser tóxicos para a saúde e ao meio ambiente. O desenvolvimento desses processos de forma mais segura e sustentável é desejado e desafiador para os Químicos Sintéticos. No presente trabalho encontram-se descritos os resultados obtidos na busca de uma síntese sustentável para triazóis vinílicos. Nesse sentido, solventes mais verdes foram estudados, bem como menores cargas catalíticas de metais e o processo *one-pot*. A rota sintética para produção de triazóis vinílicos foi realizada em três etapas a partir de alcinos: hidroboração, azidação e cicloadição 1,3-dipolar. Foi possível obter uma operação simples e mais sustentável para a síntese de 27 compostos inéditos, de maneira regioseletiva e com rendimentos de 22 a 62%, após as três etapas *one-pot*. Estudos realizados para a síntese de outros sistemas heterocíclicos a partir da azida vinílica intermediária, não levaram aos resultados esperados.

**Palavras chave:** Química Verde, catálise, cobre, triazóis vinílicos, reações *one-pot*.

## ABSTRACT

The process of chemical transformations to obtain organic molecules useful for society often requires a series of manipulations of reagents or solvents that can be toxic to health and the environment. The development of these processes in a safer and more sustainable way is desired and challenging for Synthetic Chemists. In the present work, the results obtained in the search for a sustainable synthesis of vinyl triazoles are described. In this sense, greener solvents were studied, as well as lower catalytic loadings of metals and the development of a one-pot process. The synthetic route for the production of vinyl triazoles was carried out in three steps from alkynes: hydroboration, azidation and 1,3-dipolar cycloaddition. It was possible to obtain a simple and more sustainable operation for the synthesis of 27 new compounds, in a regioselective way and with yields ranging from 22 to 62%, after the three-step, one-pot sequence. Studies carried out for the synthesis of other heterocyclic systems from the intermediate vinyl azide did not lead to the expected results.

**Keywords:** Green chemistry, catalysis, copper, vinyl triazoles, one-pot reactions.

## Lista de ilustrações

<b>Figura 1.</b> Avaliação ambiental de 26 solventes orgânicos pela combinação dos métodos EHS e LCA .....	5
<b>Figura 2.</b> Classificação de solventes orgânicos segundo projeto CHEM21.....	6
<b>Figura 3.</b> Classificação dos solventes oxohidrocarbonetos e hidrocarbonetos.....	7
<b>Figura 4.</b> Sistema reacional em meio aquoso micelar.....	10
<b>Figura 5.</b> Surfactantes usados em reações catalisadas por metais de transição..	10
<b>Figura 6.</b> Estrutura do SPGS-550M e representação gráfica da micela.....	11
<b>Figura 7.</b> Sistema reacional em meio aquoso micelar.....	12
<b>Figura 8.</b> Catálise micelar aplicada a inúmeras transformações.....	13
<b>Figura 9.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ (400 MHz) do composto <b>3a</b> .....	69
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ (100 MHz) do composto <b>3a</b> .....	70
<b>Figura 11.</b> Espectro de correlação homonuclear Cosy $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ do composto <b>3a</b> .	71
<b>Figura 12.</b> Ampliação do espectro de correlação homonuclear Cosy $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ do composto <b>3a</b> .....	71
<b>Figura 13.</b> Espectro de correlação heteronuclear HSQC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ do composto <b>3a</b> .....	72
<b>Figura 14.</b> Espectro de Transmitância de Infravermelho do composto <b>3a</b> .....	73

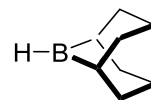


## **Lista de tabelas**

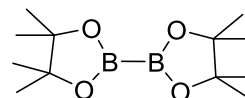
<b>Tabela 1.</b> Avaliação da hidroboração do acetato propargílico .....	63
<b>Tabela 2.</b> Otimização da azidação .....	66

## Lista de abreviaturas e siglas

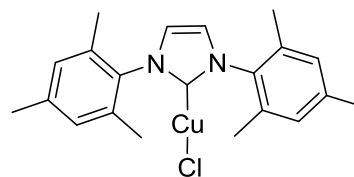
**H-B-9-BBN** 9-borabicyclo-(3,3,1)-nonano



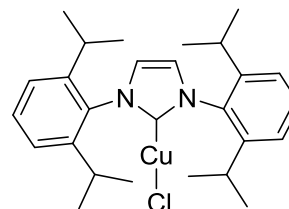
**B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>** bispinacolato de diboro



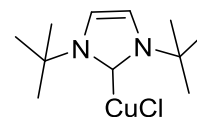
**CuCl(IMes)** cloreto de (1,3-dimesitil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-2-il) cobre (II)



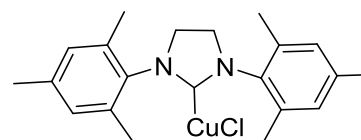
**CuCl(IPr)** cloreto de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-2-il) cobre (II)



**CuCl(I*t*Bu)** cloreto de (1,3-di-terc-butil-2,3-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il) cobre(II)

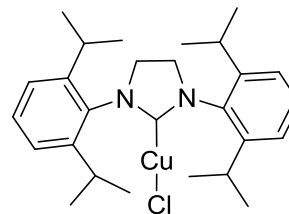


**CuCl(SIMes)** cloreto de (1,3-dimesitil imidazolidin-2-il) cobre (II)



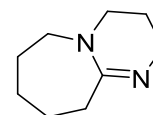
**CuCl(SIPr)**

cloreto de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolin-2-il) cobre (II)



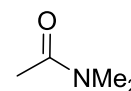
**DBU**

1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno



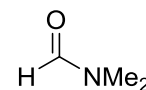
**DMAc**

*N,N*-dimetilacetamida



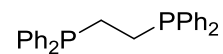
**DMF**

*N,N*-dimetilformamida



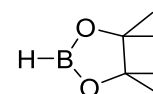
**Dppe**

1,2-bis(difenilfosfino)etano



**Hbpin**

pinacolato de boro

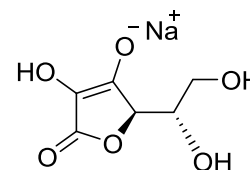


**IV**

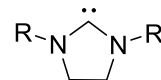
Infravermelho

**NaAsc**

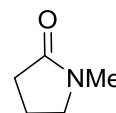
ascorbato de sódio



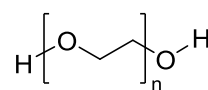
**NHC** carbeno *N*-heterocíclico



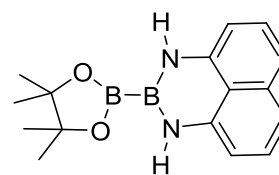
**NMP** *N*-metilpirolidinona



**PEG** Polietilenoglicol



**pinB-Bdan** 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-nafto[1,8-de][1,3,2]diazaborinina

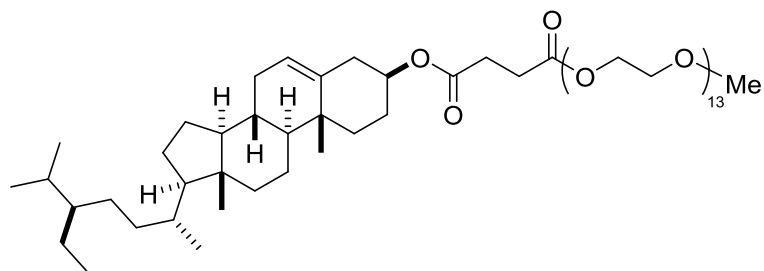


**RMN** Ressonância Magnética Nuclear

**SPGS-550M**

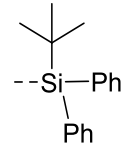
Sitosteril Polioxi Gliceril

Succinato Metilado



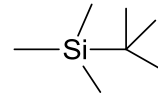
**TBPDS**

*terc*-butildifenilsilila



**TBS**

*terc*-butildifenilsilila



**THF**

Tetrahidrofurano



**TMS**

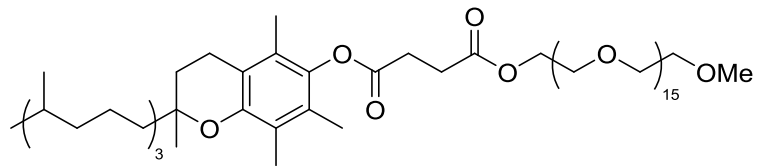
Tetrametilsilano



**TPGS-750M**

Tocoferil Polioxi Gliceril

Succinato Metilado



**UV**

Ultravioleta

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS .....	18
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	20
3.1. Hidroboração de alcinos .....	20
3.1.1. Hidroboração dos alcinos sem catálise.....	20
3.1.2. Hidroboração dos alcinos catalisada por borana .....	21
3.1.3. Hidroboração dos alcinos catalisada por carbenos.....	24
3.1.4. Hidroboração dos alcinos catalisada por fosfina .....	24
3.1.5. Hidroboração de alcinos catalisada por metais.....	25
3.1.5.1. Hidroboração de alcinos catalisada por Zircônio .....	26
3.1.5.2. Hidroboração de alcinos catalisada por Titânio .....	27
3.1.5.3. Hidroboração de alcinos catalisada por Rutênio .....	28
3.1.5.4. Hidroboração de alcinos catalisada por Cobalto .....	29
3.1.5.5. Hidroboração de alcinos catalisada por Ferro.....	31
3.1.5.6. Hidroboração de alcinos catalisada por prata .....	32
3.1.5.7. Hidroboração de alcinos catalisada por magnésio.....	33
3.1.5.8. Hidroboração de alcinos catalisada por Alumínio .....	34
3.1.5.9. Hidroboração de alcinos catalisada por Ródio e Níquel.....	35
3.1.5.10. Hidroboração de alcinos catalisada por Paládio .....	36
3.1.5.11. Hidroboração de alcinos catalisada por Cobre .....	37
3.2 Azidas orgânicas.....	54
3.2.1 Síntese de azidas vinílicas .....	55
3.2.2 Síntese de azidas vinílicas a partir vinilboronatos.....	58
3.2.3 Azidas vinílicas na preparação de diferentes compostos heterocíclicos.....	59
3.3 Cicloadição 1,3-dipolar.....	60
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	63
4.1 Hidroboração do acetato propargílico .....	63
4.2 Azidação de boronatos vinílicos.....	68

4.3 Hidroboração, azidação e cicloadição 1,3- dipolar <i>one-pot</i> .....	69
4.4 Aplicação dos produtos sintetizados .....	81
5. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	87
REFERÊNCIAS.....	89
PARTE EXPERIMENTAL.....	94
Materiais e Métodos.....	94
Reagentes e Solventes.....	94
Espectrometria de Infravermelho .....	94
Espectrometria de Massas de Alta Resolução.....	94
Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	94
Procedimento Geral para a síntese de $\alpha$ -viniltriazóis.....	95
Procedimento Geral para a síntese de $\beta$ -viniltriazóis.....	104
Reação de Substituição Alílica.....	108
ANEXOS: ESPECTROS DE RMN $^1\text{H}$ , RMN $^{13}\text{C}$ e IV.....	110

## 1. INTRODUÇÃO

A prática da síntese ao longo dos anos tradicionalmente se baseou na montagem de várias operações sintéticas em um processo *stop-and-go*, ou seja, com as transformações químicas seguindo uma sequência de procedimentos de síntese e purificação, antes da execução da transformação subsequente.<sup>1</sup> A prática *stop-and-go*, embora ainda amplamente utilizada e importante, compromete muitas vezes a eficiência geral do processo de síntese, pois o número de operações necessárias para obter um determinado produto aumenta exponencialmente por meio de uma sequência de várias etapas.<sup>2</sup> Da mesma forma, isolamento e purificação em cada etapa da síntese resulta na geração de quantidades significativas de resíduos, particularmente solventes orgânicos, que devem ser tratados e descartados adequadamente, de modo a minimizar a poluição do meio ambiente. Uma maneira de lidar com essas limitações é imitar a abordagem da natureza para a síntese de moléculas. Os processos de biossíntese em organismos vivos são fortemente centrados em enzimas como catalisadores,<sup>3</sup> a replicação e reparo do DNA pelas nucleases, a segregação da gordura dos alimentos em pequenas moléculas pela lipase, são alguns exemplos da função catalítica das enzimas nas reações que ocorrem no organismo. Nesses processos, o produto de uma reação catalítica é o substrato para a próxima, sem qualquer interrupção da sequência. A utilização dessa abordagem de catálise sequencial inspirada na Natureza permite alcançar um aumento significativo na complexidade molecular, ao mesmo tempo em que a eficiência geral de todo o processo também é aumentada. Em vez de usar enzimas, uma abordagem útil no laboratório é usar um catalisador metálico para realizar essa tarefa.<sup>4</sup> Idealmente, um metal barato e abundante deve ser capaz de catalisar várias transformações consecutivas em um único frasco, sem a necessidade de isolar ou purificar qualquer

---

<sup>1</sup> Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*; VCH: Weinheim, Germany, **1996**; Nicolaou, K. C.; Snyder S. A. *Classics in Total Synthesis II*; VCH: Weinheim, Germany, 2003; Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Classics in Total Synthesis III*; VCH: Weinheim, Germany, **2011**; Hudlicky, T.; Reed, J. W. *The Way of Synthesis*, VCH: Weinheim, Germany, **2007**.

<sup>2</sup> Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *Synlett* **2007**, 1477.

<sup>3</sup> Walsh, C. T.; Moore, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 6846.

<sup>4</sup> Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M. *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7134.



um dos intermediários sintéticos, em um solvente ambientalmente amigável. Assim, ao contrário do que acontece em uma síntese *stop-and-go*, onde os subprodutos são sempre removidos por extrações e purificações, em uma reação *one-pot*, todo o material que não reagiu, subprodutos e fragmentos dos reagentes que não foram incorporados ao produto, estão presentes durante as reações subsequentes. Esses, muitas vezes não se comportam como meros espectadores e podem dificultar o ciclo catalítico pela desativação do catalisador, tornando desafiadora uma sequência de reações catalíticas *one-pot*.<sup>5</sup>

Durante a prática de síntese, os solventes são parte importante do processo, solubilizando os reagentes, possibilitando extração e purificação dos produtos. Por serem utilizados em grande quantidade em relação à massa dos produtos, são responsáveis pela maior parte dos resíduos gerados, o que impacta no custo, segurança, problemas ambientais e de saúde. Os solventes não são diretamente responsáveis pela composição de um produto mas são importantes para o processo reacional, por isso o uso de solventes tóxicos, inflamáveis ou prejudiciais ao meio ambiente deve ser cuidadosamente avaliado.<sup>6</sup> Alguns solventes muito comuns no passado já não são mais empregados ou tiveram seu uso restringido. O benzeno é um exemplo disso, desde que foi conhecido ser cancerígeno em meados do século XX, é geralmente substituído por tolueno.<sup>7</sup> Da mesma forma, o protocolo de Montreal restringiu o uso de tetracloreto de carbono desde 1989, devido ao seu papel na destruição da camada de ozônio.<sup>8</sup> Normalmente, os solventes halogenados clorofórmio e diclorometano (DCM) são empregados em substituição ao tetracloreto de carbono. Entretanto, tolueno é suspeito de danificar fetos e causar danos nos órgãos por exposição prolongada. O clorofórmio e o DCM são possíveis agentes cancerígenos de acordo com às avaliações da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) da

---

<sup>5</sup> Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*, VCH: Weinheim, Germany, **2007**.

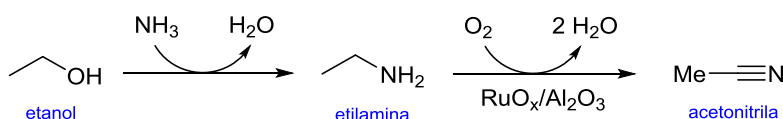
<sup>6</sup> Nishino, T.; Morikawa, K. *Nature* **2002**, *21*, 9022.

<sup>7</sup> Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; McElroy, C. R.; Sherwood, J. *Sustain. Chem. Process* **2016**, *4*, 7.

<sup>8</sup> Liang, Q.; Newman, P. A.; Daniel, J. S.; Reimann, S.; Hall, B. D.; Dutton, G.; Kuijpers, L. J. M. *Geophys. Res. Lett.* **2014**, *41*, 5307.

Organização Mundial da Saúde. Além disso, estudos indicam que DCM pode ser também destruidor da camada de ozônio.<sup>9</sup>

Outros solventes também tem tido seu uso diminuído na indústria, como o éter dietílico, devido à sua inflamabilidade e tendência a formar peróxidos, o hexano por ser neurotóxico, o pentano por ser volátil e inflamável e o nitrometano devido ao alto perigo de explosão. Na lista de substâncias de alta preocupação encontra-se a *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMAc) e *N*-metilpirrolidona (NMP) por serem indicados como prejudiciais à fertilidade ou ao feto.<sup>10</sup> A falta de opção de solventes polares apróticos verdes leva ao uso de acetonitrila como substituto menos prejudicial que os solventes acima citados.<sup>11</sup> Isso se deve ao fato que atualmente a acetonitrila pode ser produzida a partir do etanol, via etilamina (Esquema 1). O desenvolvimento de uma rota sintética mais sustentável para a acetonitrila foi desencadeada pela crise na produção de acetonitrila em 2009 a partir de recursos petroquímicos. Atualmente, a acetonitrila pode ser produzida pela oxidação da etilamina usando catalisador heterogêneo de rutênio suportado em alumina, em fluxo contínuo. A etilamina, por sua vez, é facilmente produzida a partir do etanol.<sup>12</sup> Entretanto, a exposição crônica por inalação resulta em envenenamento por cianeto devido a sua liberação metabólica após a absorção. Além disso, a acetonitrila forma vapores tóxicos de cianeto de hidrogênio e óxidos de nitrogênio durante a combustão, o que a torna um solvente distante do ideal para a saúde e o meio ambiente e, portanto, não se enquadra como um solvente verde.



Esquema 1

<sup>9</sup> Hossaini, R.; Chipperfield, M. P.; Montzka, S. A.; Rap, A.; Dhomse, S.; Feng, W. *Nat. Geosci.* **2015**, *8*, 186.

<sup>10</sup> Winterton, N. *Springer* **2021**, *23*, 2499.

<sup>11</sup> Prat, D.; Haylerb, J.; Wellsc, A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4546.

<sup>12</sup> Corker, E. C.; Mentzel, U. V.; Mielby, J.; Riisager, A.; Fehrmann, R. *Green Chem.* **2013**, *15*, 928.

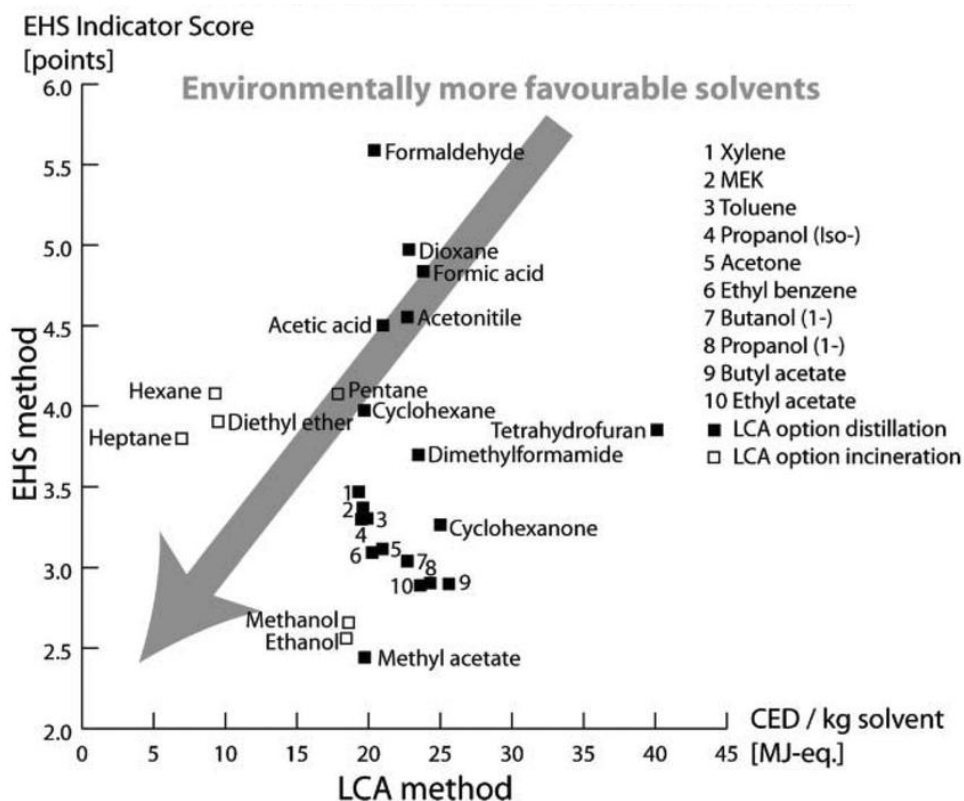
Argumenta-se, muitas vezes, que reações realizadas com miligramas de um catalisador e mililitros de um solvente orgânico não podem ser um dos principais contribuintes para a criação de lixo orgânico. Mas, essas reações de pequena escala em solventes orgânicos geralmente são processadas pela transferência de cada uma para um funil de separação de 50 ou 100 mL contendo vários volumes de água. Em seguida, mais solvente orgânico é adicionado para realizar múltiplas extrações com solvente orgânico. Após as extrações, o solvente é removido tornando-se instantaneamente resíduo. Portanto, se os volumes de todos os solventes e água contaminada forem somados e seu peso total dividido pelo peso do produto isolado, o Fator E resultante para a reação será na casa de centenas. É claro que esse cenário também ocorre em laboratórios industriais, principalmente em química medicinal, onde a ênfase não é nem no rendimento, o que significa mais subprodutos e, portanto, desperdício por reação. No nível do processo, em quase qualquer escala, os fluxos de resíduos podem ser enormes.

Na busca de melhorias dos processos, preservando a vida e a natureza, os esforços dos pesquisadores têm sido crescente e direcionados para o uso de solventes “verdes”. A avaliação de quão “verde” é um solvente deve levar em consideração vários e diferentes aspectos. Segundo Fischer e colaboradores, essa avaliação multicriterial foi alcançada pela combinação dos métodos EHS (Environmental, Health, Safely) e LCA (Life-Cycle Assessment).<sup>13</sup> Pelo método EHS, os solventes são avaliados quanto a seu potencial de liberação, ignição/explosão e reação/decomposição (representando riscos de segurança), aguda toxicidade, irritação e toxicidade crônica (representando perigo a saúde), persistência, perigo de ar e perigo de água (representando perigos ambientais). Pelo método LCA, os solventes são avaliados quanto as emissões para o meio ambiente e seu ciclo de vida (incluindo a produção, uso, reciclagem e descarte). A combinação dos dois métodos mostra que metanol, etanol e acetato de metila são preferidos do ponto de vista EHS e que hexano, heptano e éter dietílico são os solventes ambientalmente favoráveis (Figura 1). Solventes como dioxano, acetonitrila, ácidos, formaldeído e tetrahidrofurano não são recomendados do ponto de vista ambiental. Além disso, o pentano, ciclohexano, dimetilformamida e ciclohexanona

---

<sup>13</sup> Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. *Green Chem.* **2007**, 9, 927.

também mostram um impacto ambiental significativamente maior em comparação a outros solventes.

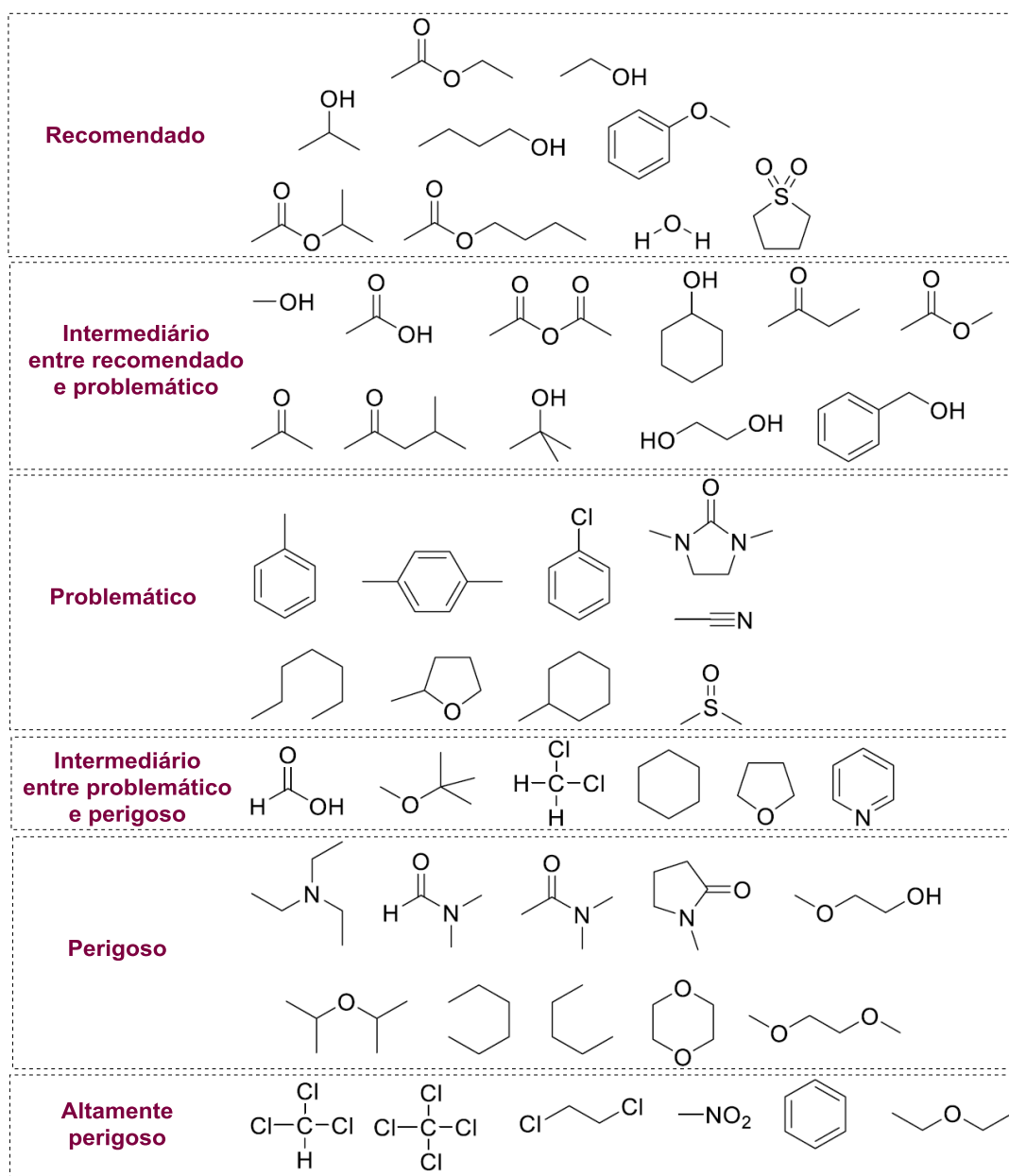


**Figura 1.** Avaliação ambiental de 26 solventes orgânicos pela combinação dos métodos EHS e LCA (extraída do artigo *Green Chem.* **2007**, 9, 927.)

Através de uma ferramenta que visa regulamentar o controle dos solventes, construída por pesquisadores de diversos ramos de estudo, como de Sanofi, GSK, Pfizer, Universidade de York e consultores de Charnwood, um projeto de pesquisa colaborativa conhecido como CHEM21, em uma parceria público-privada sob a iniciativa de medicamentos inovadores (IMI), os termos usados para atribuir se o solvente é verde ou não deriva do Sistema Global Harmonizado (GHS) de classificação, rotulagem e embalagem (CLP) de substâncias.<sup>14</sup> Tendo se agrupado os solventes em verdes, intermediários entre verdes e problemáticos, problemáticos e perigosos (Figura 2). Há que realçar que os solventes considerados problemáticos

<sup>14</sup> Byrne, F.P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H.M; Clark, J.H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; McElroy, C. R.; Sherwood, J. *Sustain Chem Process* **2016**, 4, 7.

continuam sendo usados, mas requer-se muita atenção, cuidado e havendo outra opção devem ser evitados.

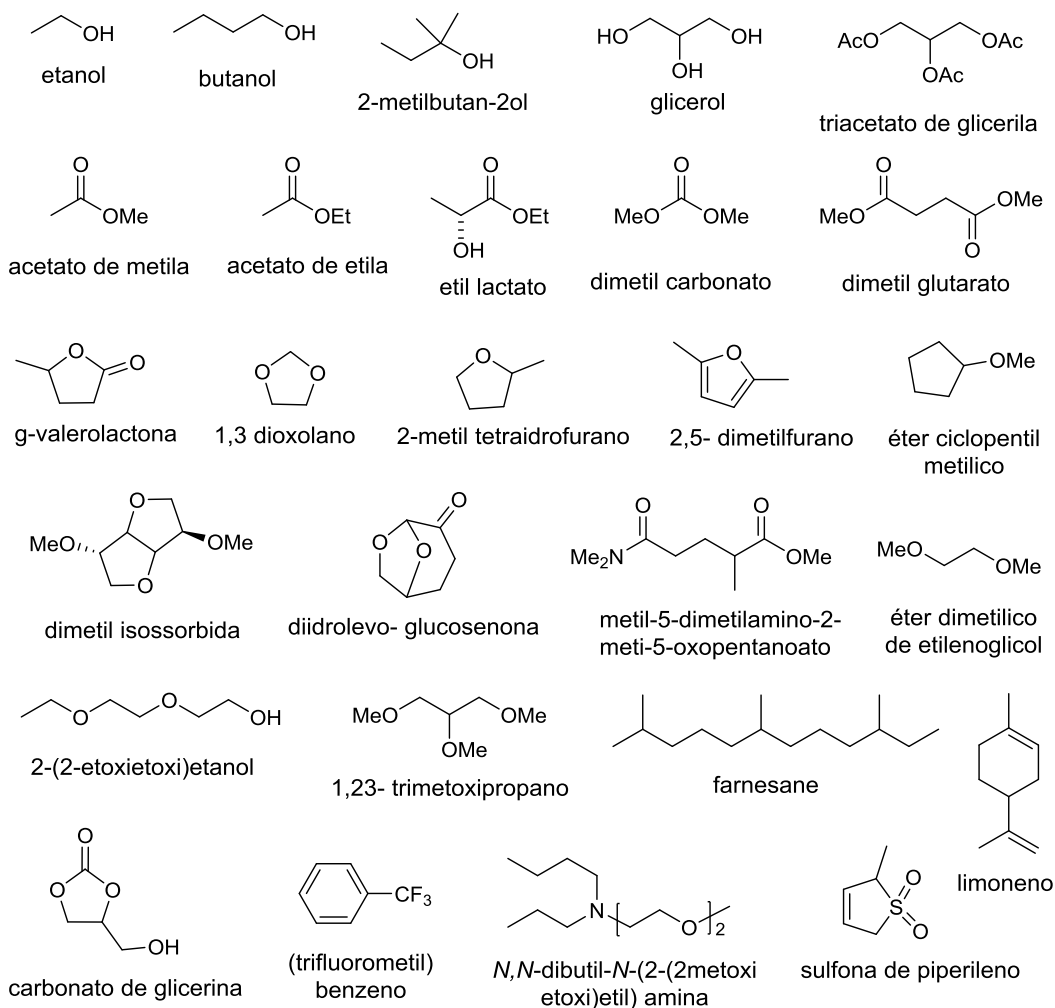


**Figura 2.** Classificação de solventes orgânicos segundo projeto CHEM21.

Winterton apresenta uma abordagem dos solventes orgânicos que vários pesquisadores identificaram como verdes, destacando que boa parte deles são

oxohidrocarbonetos (ou seja, álcoois cíclicos e acíclicos, ésteres carbonatos e éteres), alguns são hidrocarbonetos e outros contendo heteroátomos (Figura 3).<sup>10</sup>

Embora guias de seleção norteadores sobre solventes verdes rotineiramente são encontrados nos corredores da maioria das empresas farmacêuticas, no final do dia, eles ainda são solventes orgânicos, muitos ainda derivados de reservas de petróleo e outras fontes naturais.



**Figura 3.** Solventes geralmente utilizados

Do ponto de vista ambiental, a água é sem dúvida o solvente mais apropriado, pois apresenta inúmeras vantagens quando comparada com solventes orgânicos.<sup>15</sup> A água não é tóxica, não é inflamável, não contribui para emissão de gases do efeito estufa e a energia necessária para obtenção em sua forma pura é baixa, sendo assim, um solvente econômico.<sup>16</sup> Na natureza, a água é o solvente responsável por todas as transformações químicas. Entretanto, quando se tenta mimetizar o comportamento da água em frascos reacionais essa tarefa não é tão simples quanto se deseja. Isso se deve ao fato de que grande parte dos compostos orgânicos são insolúveis ou possuem solubilidade bastante limitada em meio aquoso ou ainda passam por processos de desativação e degradação. Além disso, no contexto de reações envolvendo reagentes e/ou catalisadores organometálicos é frequentemente necessária uma rigorosa exclusão de umidade e oxigênio do meio reacional. O motivo para essas condições anidras deve-se ao fato de as ligações C-M serem altamente polarizadas e reativas em relação à água, principalmente os compostos organometálicos.<sup>17</sup> Ademais, a água pode interferir no estado de transição formado entre organocatalisadores e moléculas de substrato. Isso pode atrapalhar as interações intermoleculares, como ligações de hidrogênio e outras interações polares, deteriorando muitas vezes a atividade catalítica e o estereocontrole.<sup>18</sup>

Uma opção bastante atrativa para realizar reações orgânicas em água é o uso de espécies anfifílicas (surfactantes) que em meio aquoso formam micelas, cujas porções lipofílicas funcionam como solvente orgânico.<sup>19</sup> As micelas são formadas em concentrações baixas, em que a concentração micelar crítica (CMC) - quantidade requerida para concretização de um arranjo micelar varia de  $10^{-3}$  a  $10^{-4}$  M na água pura. Com isso, nanopartículas podem ser formadas de uma forma espontânea, atuando como um vaso reacional para substâncias e catalisadores insolúveis em água. Elas são caracterizadas por um aglomerado anfifílico que combinam parte interior

---

<sup>15</sup> Prat, D.; Haylerb, J.; Wellsc, A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4546.

<sup>16</sup> Cortes-Clerget, M.; Kincaid, J. R. A.; Walde, P.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 4237.

<sup>17</sup> Zhou, F.; Li, C. J. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 34.

<sup>18</sup> Raja, M.; Singh, V. K. *Chem. Commun.* **2009**, 6687.

<sup>19</sup> Scarso, A.; Strukul, G.; Sorella, G. *Green Chem.* **2015**, *17*, 644.

lipofílica com a parte exterior hidrofílica e se apresentam em três formas: catiônicas, aniônicas e não iônicas.

A escolha de surfactantes depende do seu tamanho ou por vezes da sua forma, o que difere dos solventes convencionais.<sup>20</sup> O tamanho mínimo ideal para que ocorra uma reação é de entre 22-25 nm, e um tamanho de micelas acima de 100 nm pode levar a resultados insatisfatórios.<sup>21</sup> Portanto, da mesma maneira que a escolha de um solvente é crucial para o bom funcionamento de uma reação química, a escolha do surfactante também é de vital importância para determinada reação. Isso se deve ao fato de que diferentes moléculas irão afetar diretamente o formato e tamanho das micelas.

Nesse contexto, Lipshutz e colaboradores empregaram surfactantes como meio reacional para reações catalisadas por metais de transição. A primeira geração de surfactantes foi o PTS, que gerou resultados promissores em reações com catálise metálica, inspirando a continuação no estudo de novos surfactantes. No entanto, o tamanho das micelas geradas por este surfactante era muito pequeno, e, portanto, não acomodavam bem os reagentes nas micelas. Uma nova geração, a qual foi especificamente desenhada para esse tipo de reação, veio em 2011, também um derivado da vitamina E, o TPGS-750M.<sup>22</sup> Este difere do primeiro no linker entre as partes polares e apolares, bem como no tamanho da cauda polar, maior e com micelas maiores capazes de acomodar melhor os reagentes de diferentes reações. Em 2014, a terceira geração foi introduzida, o SPGS-550M (Nok),<sup>12</sup> que possui o menor custo dentre os dois anteriores, pois utiliza o fitoesterol mais abundante em alimentos, o  $\beta$ -sitosterol<sup>17</sup> como material de partida em vez do  $\alpha$ -tocoferol utilizado anteriormente (Figura 4).

A sigla de cada surfactante é dada de acordo com as iniciais de sua nomenclatura e o peso molecular da cadeia de polietilenoglicol presente na cauda:

- PTS-600 (PTS = Polyoxyethanyl  $\alpha$ -tocopheryl sebacate; 600 é o peso molecular do PEG).

---

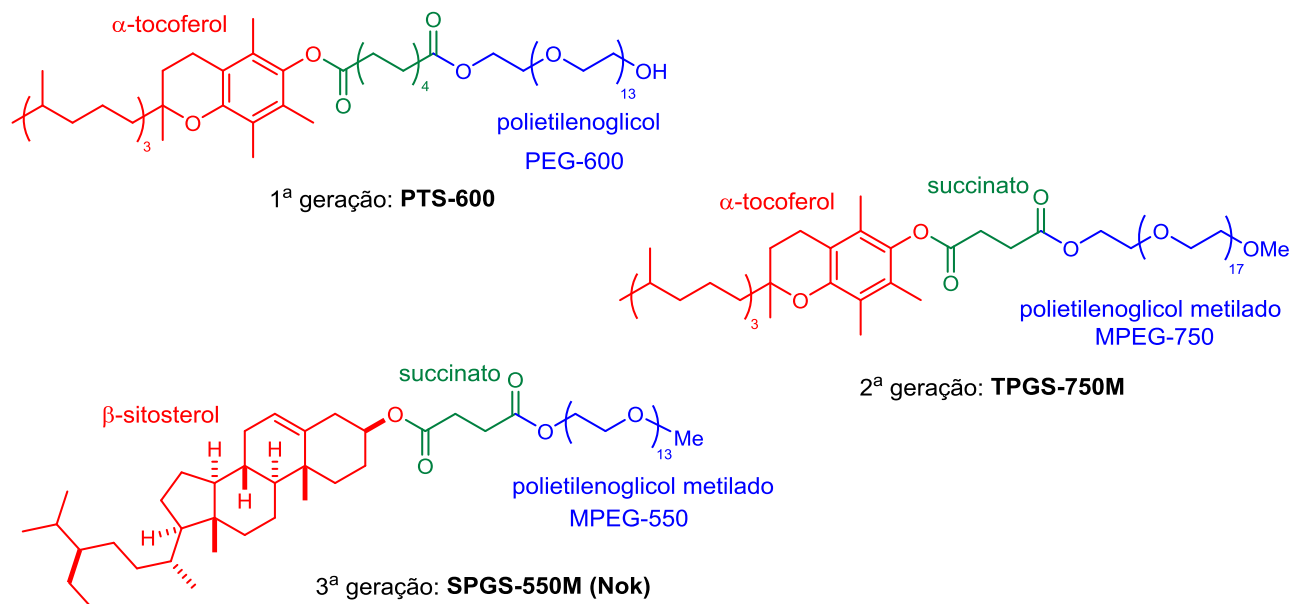
<sup>20</sup> Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Aldrichimica Acta* **2008**, 41, 59.

<sup>21</sup> Lipshutz, B. H.; Gallou, F.; Handa, S. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, 4, 5838.

<sup>22</sup> (a) Klumphu, P.; Lipshutz, B. H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 888. (b) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Green Chem.* **2014**, 16, 3660.



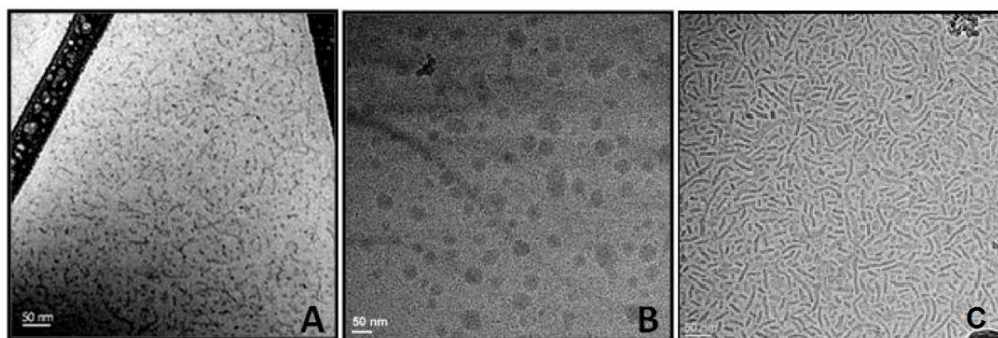
- TPGS-750M (TPGS = TocopherylPolyoxyGlyceryl Succinate; 750 é o peso molecular do PEG; M = glicerol metilado).
- SPGS-550M (SPGS = Sitosteryl PolyoxyGlyceryl Succinate; 550 é o peso molecular do PEG; M = glicerol metilado), também conhecido como Nok.



**Figura 4.** Surfactantes usados em reações catalisadas por metais de transição.

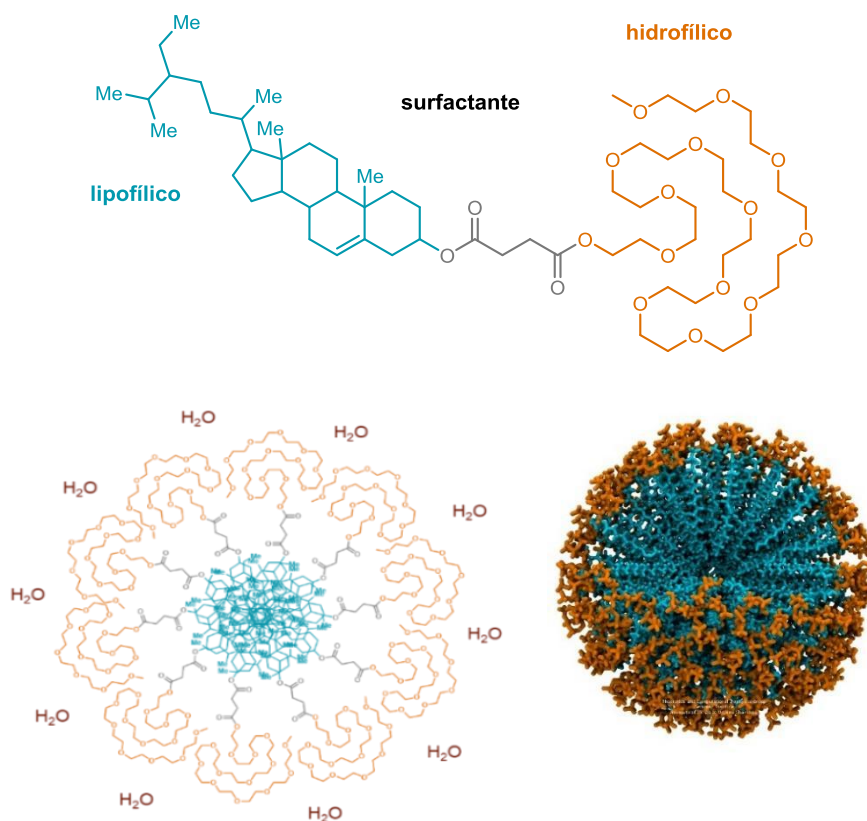
A microscopia eletrônica de transmissão do tipo *cryo* é uma ferramenta muito poderosa para comparar as nanopartículas formadas para cada surfactante (Figura 5). No caso do PTS-600 (A), dois tipos de nanopartículas são encontrados: esferas de 8-10 nm e varetas de diversos tamanhos, apresentando um tamanho médio de 24 nm. O TPGS-750M (B) apresenta esferas de 50-60 nm, enquanto o SPGS-550M forma um arranjo do tipo “minhoca” com tamanhos de 45-50 nm.<sup>23</sup>

<sup>23</sup> (a) González, Y. I.; Kaler, E. W. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2005**, *10*, 256; (b) Friedrich, H.; Frederik, P. M.; With, G.; Sommerdijk, N. A. J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7850.



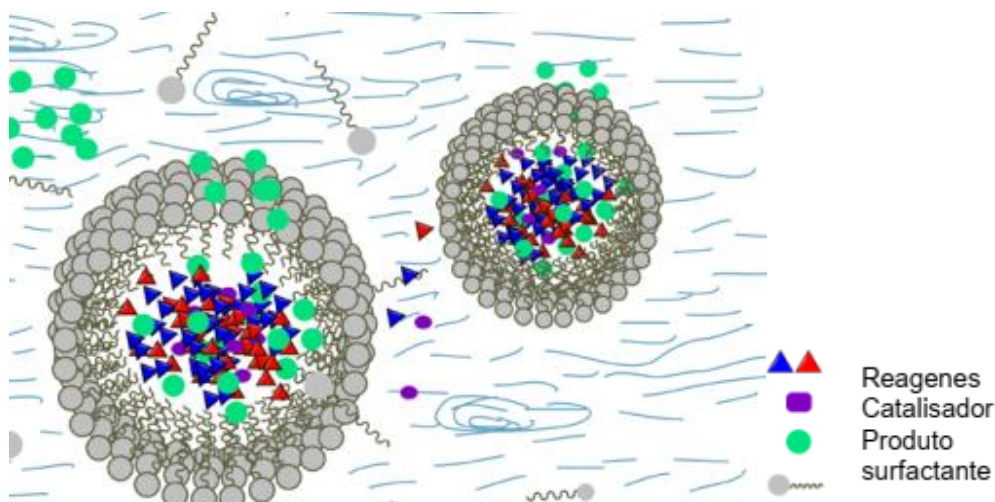
**Figura 5.** Imagens de *cryo* – Microscopia Eletrônica de Transmissão: (A) PTS-600, (B) TPGS-750-M, (C) SPGS-550-M.

Em alaranjado está representada a porção hidrofílica do surfactante que realiza ligações de hidrogênio com a água (Figura 6). Já a parte azul representa a estrutura lipofílica, na qual a única possibilidade de interação em meio aquoso é com uma porção idêntica de outra molécula de surfactante. Assim vão se arranjando até se formar um bolsão hidrofóbico em meio aquoso.



**Figura 6.** Estrutura do SPGS-550M e representação gráfica da micela

Todos os componentes de um meio micelar, as moléculas individuais de um surfactante, o catalisador e materiais de partida presentes, os aditivos e os produtos formados estão todos em constante estado de fluxo (Figura 7). Entre esses componentes ocorre uma troca muito ativa entre o interior e exterior das micelas, através da água. Assim, a chave para o uso de micelas na síntese é projetar esses nanorreatores de modo que a lipofilicidade dentro de cada micela, sirva como solvente de reação, permanecendo disponível para alojar os adutos e catalisador para que uma reação ocorra a uma velocidade razoável. Com partículas menores como existem com comum surfactantes como Triton X-100, cremophor e solutol, estes formam micelas de cerca de 15 nm e não retêm moléculas de surfactante em condições de troca, para permitir que reações sejam concluídas a velocidades razoáveis. Portanto, eles são, na maioria dos casos, insatisfatórios. Formação de micelas maiores (>100 nm), como o Brij-30, muitas vezes são igualmente não funcionais devido à natureza heterogênea de suas partículas.

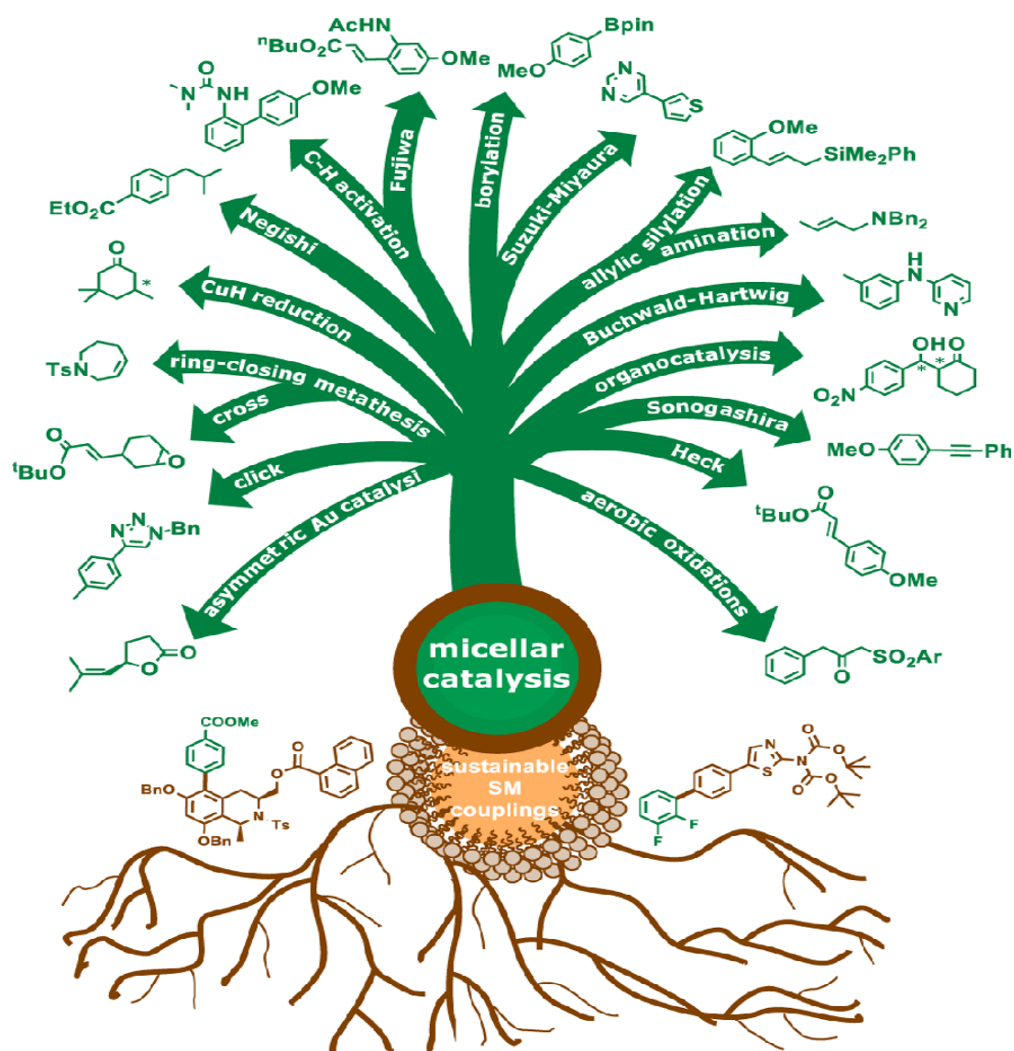


**Figura 7.** Sistema reacional em meio aquoso micelar

Uma característica desse tipo de sistema reacional é a de que o efeito hidrofóbico resulta em uma migração dos componentes orgânicos para dentro das micelas, levando à uma maior concentração dos reagentes no seu interior, quando comparado com uma solução orgânica homogênea. O efeito hidrofóbico tem como

resultado frequente um aumento da velocidade das reações, aumento de seletividades, utilização de temperaturas mais baixas e menores cargas catalíticas. Além disso, a baixa solubilidade do gás oxigênio em água pode facilitar a utilização de reagentes e catalisadores sensíveis ao ar em sistemas abertos.

Vários trabalhos de síntese catalítica em meio aquoso micelar vem sendo realizados, utilizando compostos organometálicos e/ou metais de transição levando a excelentes rendimentos dos produtos desejados. Pode se destacar reações de cicloadição, acoplamento de Negishi, Suzuki-Miyaura, Fujiwa, Sonogashira, Heck, borilações, metátese de fechamento do anel entre outras (Figura 8).<sup>19,24</sup>

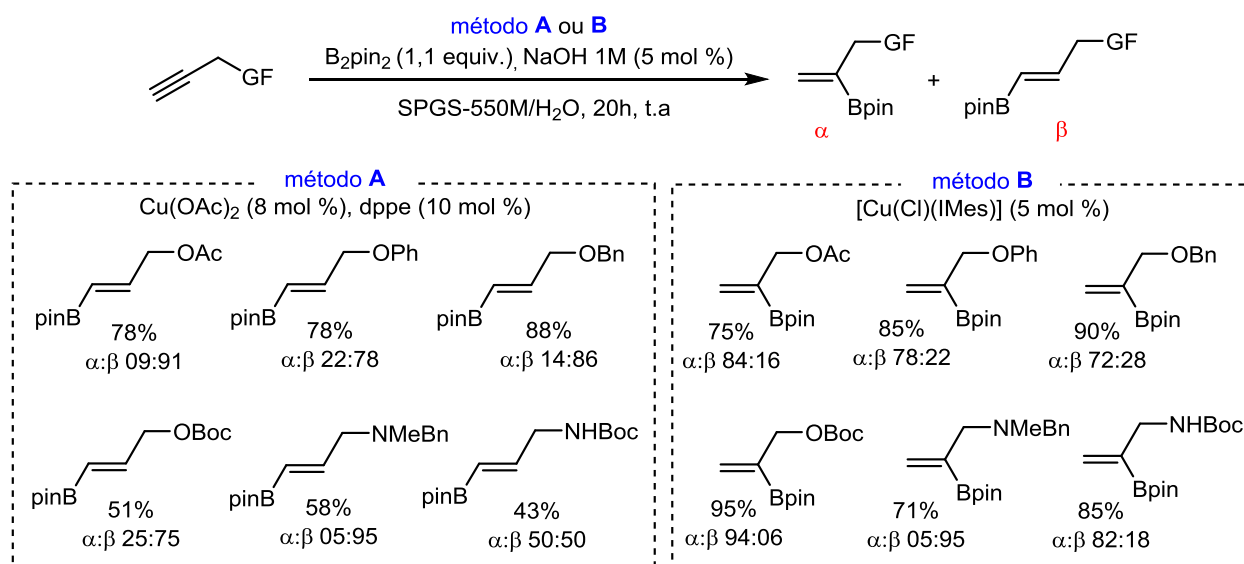


**Figura 8.** Catálise micelar aplicada a inúmeras transformações (extraída do artigo *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 5838).

<sup>24</sup> Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3660.

O nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos no desenvolvimento de metodologias sintéticas em condições ambientalmente mais adequadas, utilizando solventes orgânicos recomendados ou realizando reações em meio aquoso micelar. Além disso, esforços também são direcionados para a realização de sequências de transformações em um processo *one-pot*.

Em 2016, a hidroboração de alcinos foi desenvolvida em meio aquoso micelar, usando SPGS-550M como surfactante (Esquema 2).<sup>25</sup> O uso de diferentes sistemas catalíticos, pelo uso de diferentes espécies de cobre, permitiu a obtenção seletiva dos dois isômeros  $\alpha$  e  $\beta$ -borilados para a maioria dos alcinos estudados.



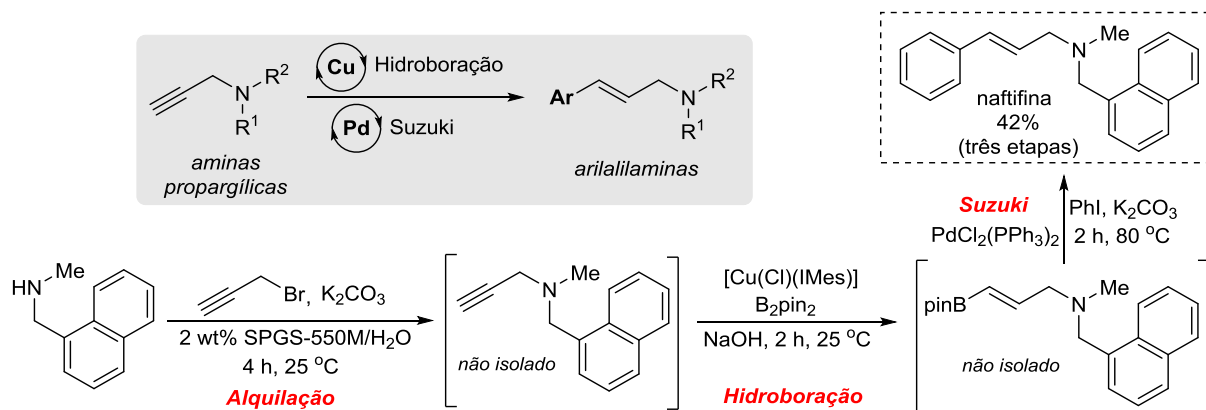
**Esquema 2**

Em 2017, foi realizada a síntese *one-pot* em meio aquoso micelar de arilalilaminas através da hidroboração de aminas propargílicas terminais catalisadas por cobre, seguida de acoplamento de Suzuki, catalisado por paládio (Esquema 3).<sup>26</sup> A metodologia desenvolvida foi aplicada na síntese do fármaco antifúngico naftifina. A

<sup>25</sup> da Costa, J. S.; Braun, R. K.; Horn, P. A.; Lüdtkke, D. S.; Moro, A. V. *RSC Adv.* **2016**, 6, 59935.

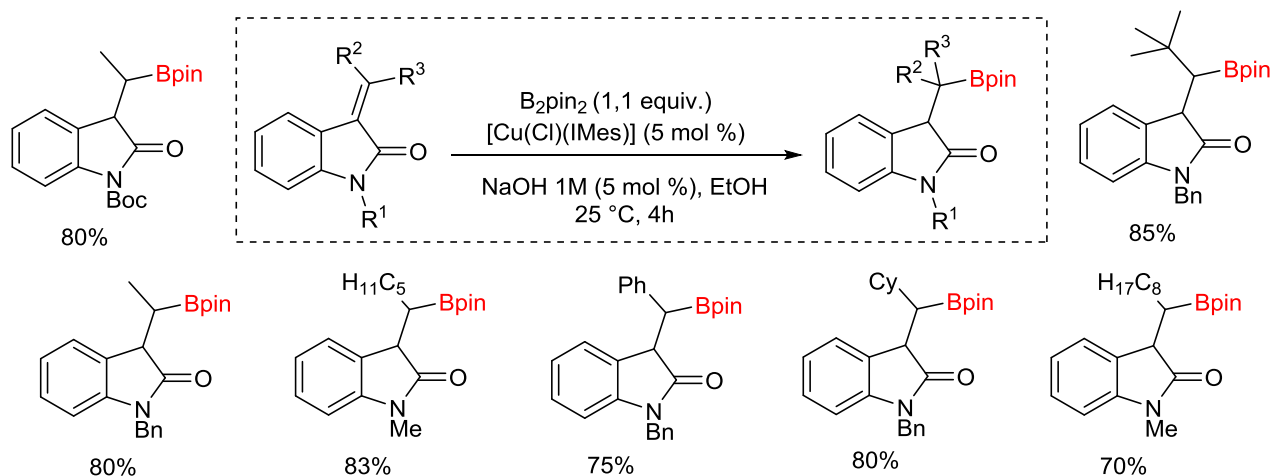
<sup>26</sup> Horn, P. A.; Braun, R. K.; Isoppo, V. G.; da Costa, J. S.; Lüdtkke, D. S.; Moro, A. V. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2322.

naftifina foi obtida em 42% de rendimento, após três etapas reacionais (alquilação, hidroboração e acoplamento de Suzuki) realizadas no mesmo frasco reacional, usando água como solvente e SPGS-550M como surfactante.



Esquema 3

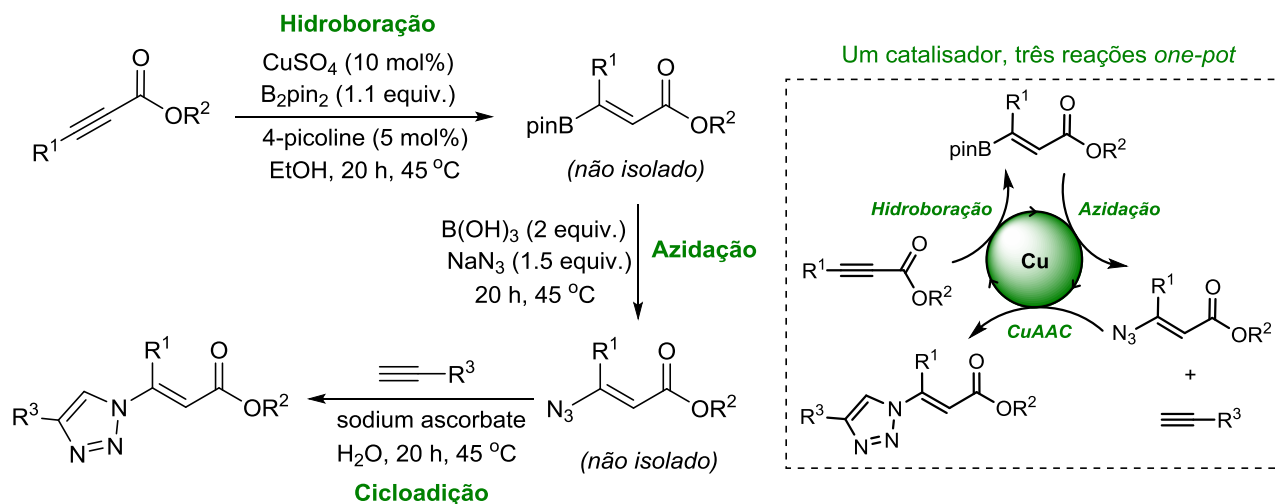
Em 2018, uma ampla investigação da hidroboração de alqueniloxiindóis, tanto em solventes orgânicos quanto em meio aquoso micelar, mostrou que a hidroboração desses alcenos ocorre mais eficientemente usando etanol como solvente (Esquema 4).<sup>27</sup> Em meio aquoso micelar a reação só foi eficiente para alguns substratos.



Esquema 4

<sup>27</sup> Contreira, M. E.; Lüdtke, D. S.; Moro, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2784.

Em 2019, nosso grupo de pesquisa realizou a síntese 1,2,3 triazóis vinílicos a partir de alcinos, envolvendo 3 etapas reacionais catalisadas por cobre, em um processo *one-pot* usando etanol como solvente (Esquema 5).<sup>28</sup>

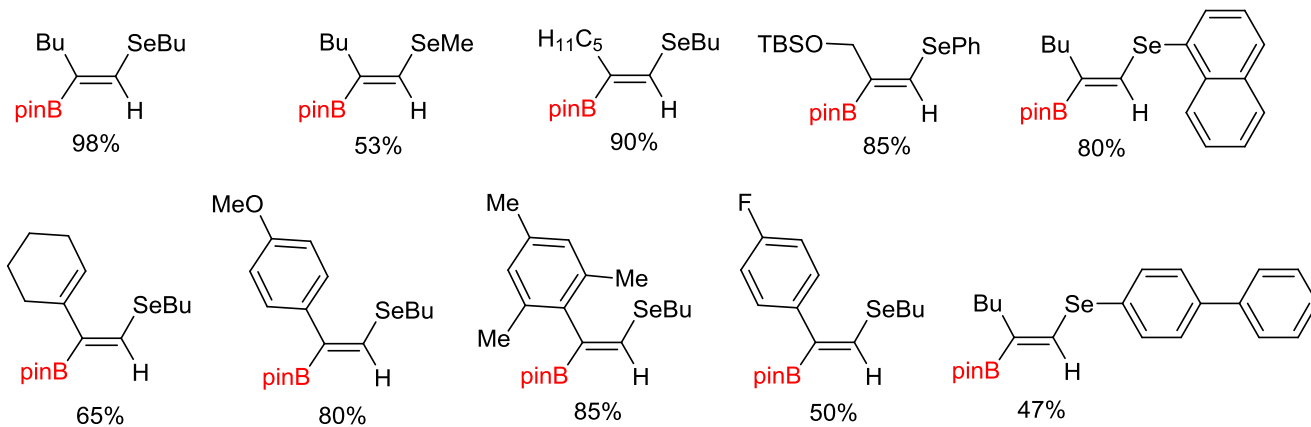
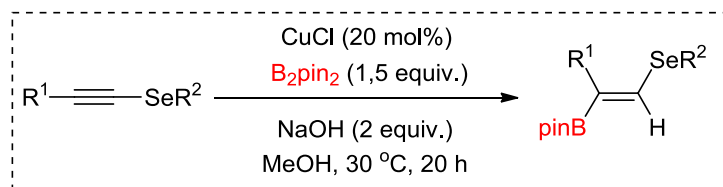


Esquema 5

Em 2020, a hidroboração de selenoacetilenos foi o alvo de estudo e após a avaliação de vários parâmetros reacionais, foi observado que água, etanol e meio aquoso micelar falharam para essa classe de compostos (Esquema 6).<sup>29</sup> No entanto, altos rendimentos e uma ampla variedade de produtos foram obtidos em metanol como solvente, usando CuCl como catalisador e NaOH como base.

<sup>28</sup> Baldassari, L. L.; Cechinatto, E. A.; Moro, A. V. *Green Chem.* **2019**, *21*, 3556.

<sup>29</sup> Baldassari, L. L.; Santos, K. S.; Ebersol, C. P.; Lüdtkke, D. S.; Moro, A. V. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 7476.



**Esquema 6**



## 2. OBJETIVOS

### Objetivo Geral

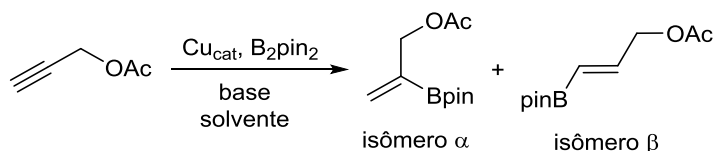
Tendo em vista os fatores acima destacados, o presente trabalho tem por objetivo o desenvolvimento de uma rota sustentável para a síntese *one-pot* de triazóis vinílicos e outros sistemas heterocíclicos, utilizando reações catalisadas por metais de transição, em meio aquoso micelar ou solvente orgânico de baixo impacto ambiental.

### Objetivos Específicos

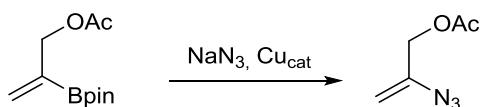
Inicialmente estudos individuais devem ser realizados para cada reação, com posterior otimização do processo *one-pot*.

Especificamente o trabalho pretende:

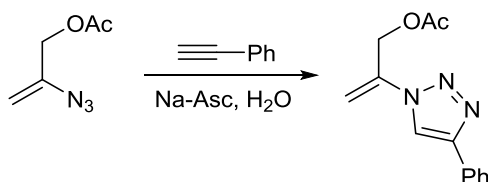
- Sintetizar boronatos vinílicos  $\alpha$  ou  $\beta$  de maneira regioseletiva a partir do acetato propargílico. Avaliar diferentes solventes e catalisadores para essa reação, conforme demanda de reações posteriores.



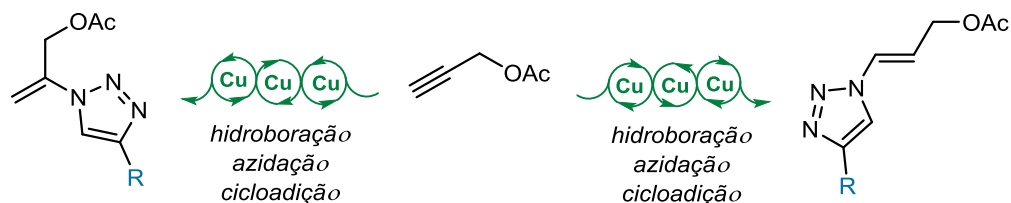
- Sintetizar azidas vinílicas a partir dos boronatos vinílicos obtidos na etapa de hidroboração, idealmente, buscando um sistema catalítico unificado para a azidação e hidroboração.



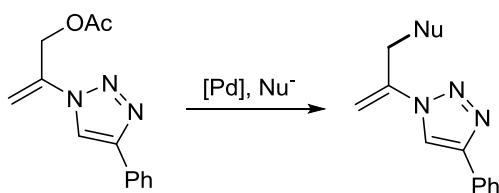
- Sintetizar triazóis vinílicos a partir das azidas vinílicas obtidas na etapa de azidação, idealmente, buscando um sistema catalítico unificado para a cicloadição, azidação e hidroboração.



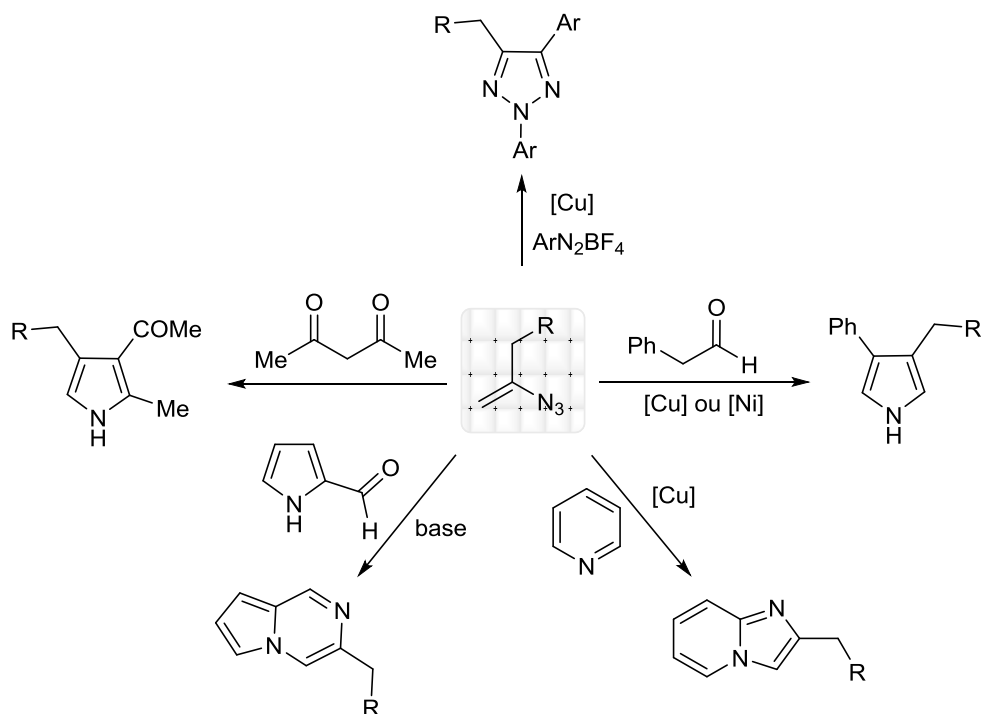
- Sintetizar triazóis vinílicos através de reações de hidroboração de alcinos, azidação e cicloadição em um processo *one-pot*, usando única fonte de cobre.



- Expandir o escopo para diferentes alcinos de partida na etapa de hidroboração e diferentes alcinos na etapa de cicloadição.
- Substituição alílica dos triazóis vinílicos contendo o grupo acetato



- Utilização das azidas vinílicas na síntese de diferentes sistemas heterocíclicos conforme descrito na literatura.



### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. Hidroboração de alcinos

O uso de compostos organoboro é de extrema importância para síntese de diversos grupos de compostos orgânicos, pela possibilidade de funcionalizações da ligação C-B. Destacam-se os trabalhos de Suzuki-Miyaura, nas reações de acoplamento usando organoboros para formação de novas ligações C-C, catalisadas por paládio.<sup>30</sup>

Um método importante para síntese de espécies organoboro vinílicas é a hidroboração, podendo ser com ou sem presença de catalisadores metálicos. E estas espécies vinilborônicas são de um interesse muito especial e importante devido à sua ampla gama de aplicações na síntese total de produtos naturais.<sup>31</sup>

##### 3.1.1. Hidroboração dos alcinos sem catálise

Em 1961, Herbert Brown desenvolveu a primeira hidroboração dos alcenos e alcinos. Pelas suas contribuições e descoberta foi agraciado com o Prêmio Nobel de Química em 1979.<sup>32</sup> A hidroboração, sem catalisador metálico, ocorre pela adição do hidrogênio e boro a uma ligação  $\pi$ C-C.<sup>30</sup> A adição do hidrogênio-boro ocorre via um estado de transição de quatro membros de forma *syn*. 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 ligação carbono-hidrogênio. Portanto, os elétrons da ligação  $\pi$ 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 positiva. Além disso, efeito estérico é outro fator que contribui para que a reação tenha essa regioquímica. O grupo BR<sub>2</sub>, mais volumoso, se adiciona no carbono menos substituído da dupla ligação. Portanto, a

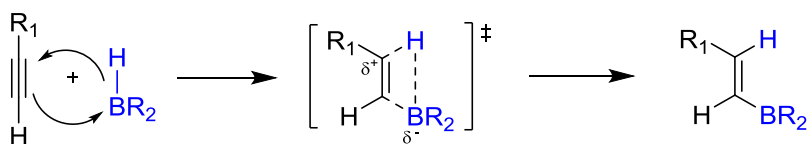
---

<sup>30</sup> Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

<sup>31</sup> Barbeyron, R.; Benedetti, E.; Cossy, J.; Vasseur, J.; Arseniyadis, S.; Smietana, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8431.

<sup>32</sup> Brown, H. C. *Tetrahedron* **1961**, *12*, 117.

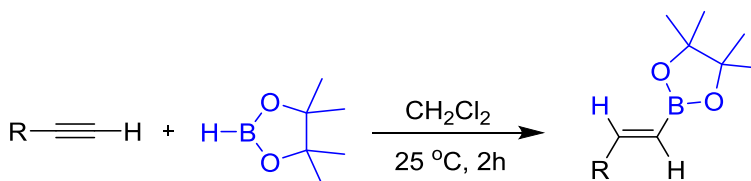
regioquímica dessa reação é governada por uma combinação de efeitos eletrônicos e estéricos advindos da etapa de adição (Esquema 7).<sup>33</sup>



Esquema 7

Após hidroboração de alcenos e alcinos desenvolvida por Brown, vários outros trabalhos de hidroboração de alcinos foram relatados, como de Woods e colaboradores,<sup>34</sup> Brown e Gupta,<sup>35</sup> porém, as reações necessitavam muito tempo e elevadas temperaturas, para além de serem instáveis na presença de água e ar.

Em 1992, Knochel e colaboradores introduziram um novo agente de borilação e uma nova abordagem para a hidroboração, usando pinacolborana. Foi possível sintetizar boronatos vinílicos a uma baixa temperatura, em pouco tempo, com tolerância à água e ao ar. Porém, requeria excessos de pinacolborana (Esquema 8).<sup>36</sup>



Esquema 8

### 3.1.2. Hidroboração dos alcinos catalisada por borana

Em 2004, Shirakawa e colaboradores desenvolveram uma metodologia de hidroboração utilizando borana como catalisador. A borana mais reativa (dicicloexilborana) favorece a reação de hidroboração, que posteriormente sofre substituição pela borana de menor reatividade (HBpin). Os produtos desejados foram

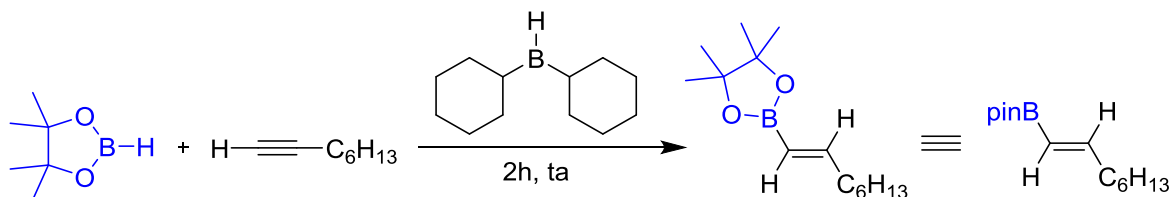
<sup>33</sup> (a) Brown, H. C. *Tetrahedron* **1961**, 12, 117; (b) Chong, C. C.; Kinjo, R. *ACS Catalysis* **2015**, 5, 3238.

<sup>34</sup> Woods, W; Bengelsdorf, I. S.; Hunter, D. L. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 2768.

<sup>35</sup> Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4370.

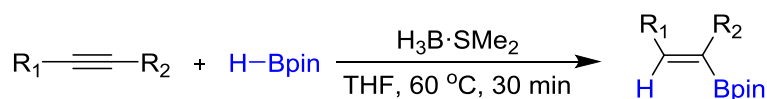
<sup>36</sup> Tucker, C. E.; Davidson, J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3482.

obtidos em ótimos rendimentos. Esta estratégia não foi eficaz para hidroboração de alcinos internos (Esquema 9).<sup>37</sup>



Esquema 9

Thomas e colaboradores realizaram em 2017, a hidroboração de alcinos e alcenos com HBpin, usando  $\text{H}_3\text{B}\cdot\text{THF}$  ou  $\text{H}_3\text{B}\cdot\text{SMe}_2$  como catalisadores da reação e obtiveram alto controle de regio- e diastosseletividade (Esquema 10).<sup>38</sup>



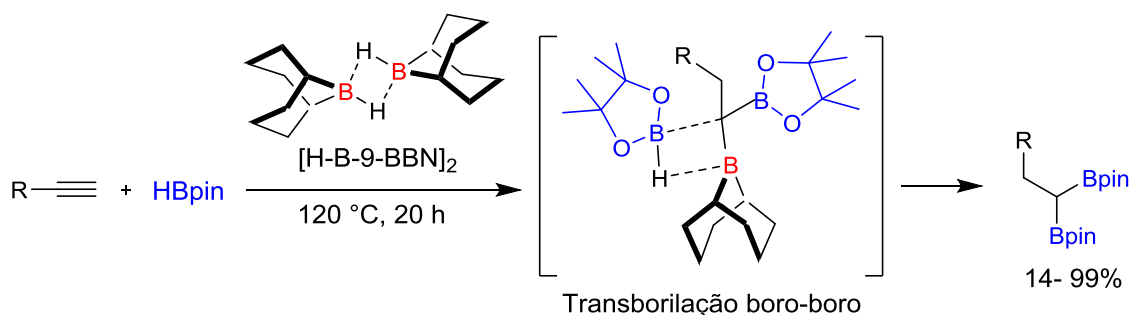
Esquema 10

Recentemente, Thomas e seus colaboradores utilizando a espécie organoborano, 9-borabicyclo [3.3.1] nonano (H-B-9-BBN) como catalisador, realizaram uma dupla hidroboração de alcinos com pinacolborana. O método consistiu em hidroboração de alcinos terminais por pinacolborana na presença de  $[\text{H-B-9-BBN}]_2$  como catalisador, a 120 °C por 20 horas, levando à formação de éster (*E*)-vinilborônico gerado *in situ* que posteriormente sofre uma segunda transborilação formando um *gem*-diborilalceno, com rendimentos entre 14 e 99% (Esquema 11).<sup>39</sup>

<sup>37</sup> Shirakawa, K.; Arase, A.; Hoshi, M. *Synthesis* **2004**, 1814.

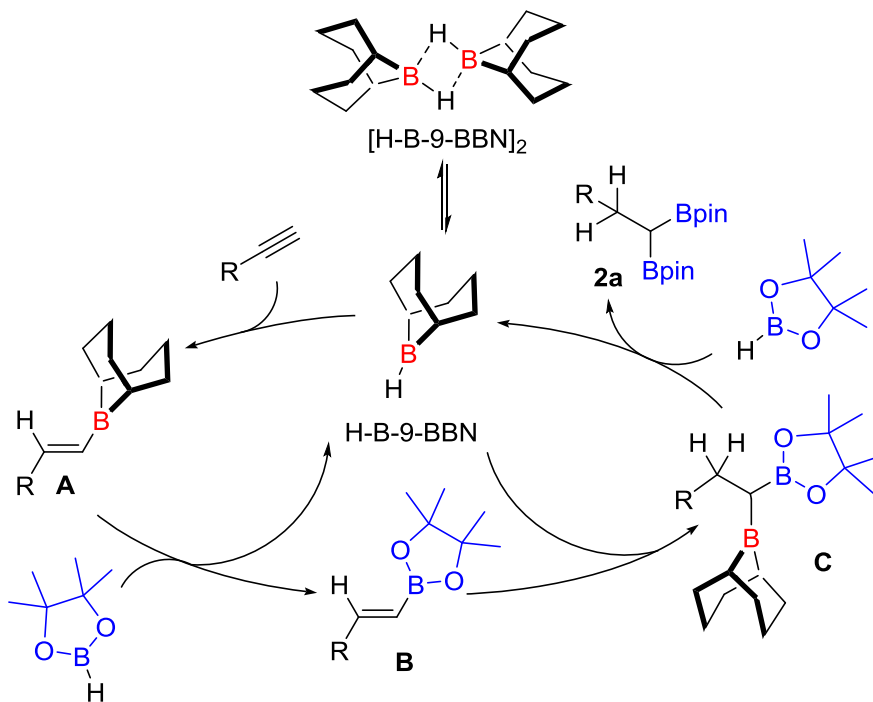
<sup>38</sup> Ang, N. J. W.; Buettner, C. S.; Docherty, S.; Bismuto, A.; Carney, J. R.; Docherty, J. H.; Cowley, M. J.; Thomas, S. P. *Synthesis* **2017**, 803.

<sup>39</sup> Docherty, J. H.; Nicholson, K.; Dominey, A. P.; Thomas, S. P. *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 4686.



**Esquema 11**

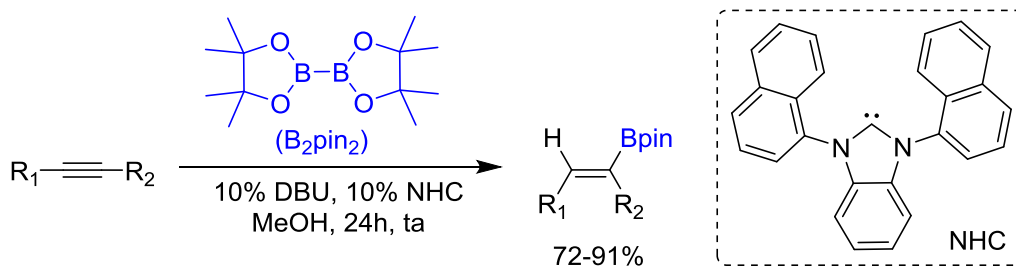
O ciclo catalítico proposto sugere que inicialmente a dissociação do dímero [H-B-9-BBN]<sub>2</sub>, resulta na espécie monomérica H-B-9-BBN que realiza a hidroboração do alquino para formar (*E*)-vinil-B-9-BBN **A**. Uma subsequente transborilação C(sp<sup>2</sup>)-B / B-H, gera éster (*E*)-vinilborônico **B** com a regeneração simultânea de H-B-9-BBN, que reage novamente para originar uma mistura de *gem*-diboril intermediário **C** (Esquema 12). No final, uma transborilação de C(sp<sup>2</sup>)-B / B-H forma o produto *gem*-diboril alcano **2a** e o catalisador (H-B-9-BBN) é regenerado.



**Esquema 12**

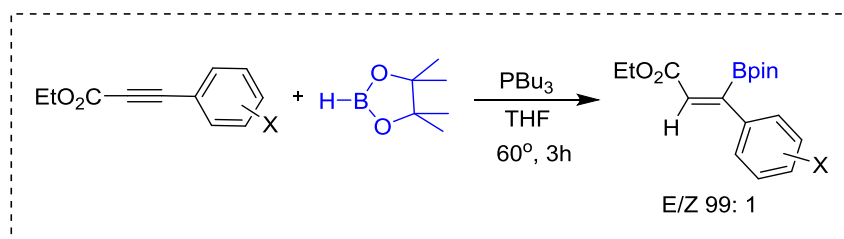
### 3.1.3. Hidroboração dos alcinos catalisada por carbenos

Em 2013, Wen e colaboradores desenvolveram um método de reação de hidroboração de alcinos internos, usando bis-pinacolato de diboro ( $B_2pin_2$ ) catalisada por *N*-heterocíclicos carbenos (NHC), tendo metanol como solvente e uma amidina, 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU) como base, levando à obtenção de bons rendimentos e com uma boa regioseletividade (Esquema 13).<sup>40</sup>



### 3.1.4. Hidroboração dos alcinos catalisada por fosfina

Usando fosfina como catalisador, Sawamura e colaboradores em 2018, desenvolveram uma *anti*-hidroboração de alcinos internos com pinacolborana, obtendo os produtos com ótima regioseletividade (Esquema 14).<sup>41</sup>

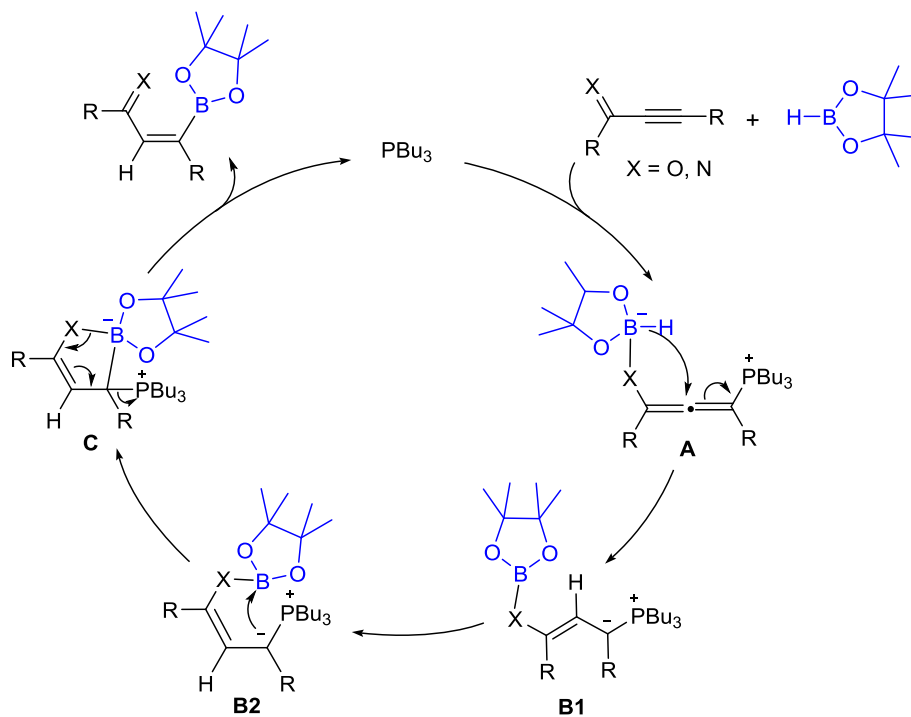


O ciclo catalítico proposto se iniciaria com a adição conjugada da fosfina ao carbono mais deficiente de elétrons do alcino, assistido pela espécie de boro que atuaria como ácido de Lewis, formando o intermediário zwitteriônico **A** (Esquema 15). Transferência de hidreto para o carbono central *sp* do aleno, resultaria no intermediário

<sup>40</sup> Wen, K.; Chen, J.; Gao, F.; Bhadury, P.; Fan, E.; Sun, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6350.

<sup>41</sup> Nagao, K.; Yamazaki, A.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1861.

**B1**, que devido a deslocalização eletrônica formaria o intermediário **B2**. Em seguida, ataque do carbânion de **B2** ao orbital vazio do boro, levaria a formação do boronato cíclico **C**, e, finalmente a eliminação da fosfina associada à clivagem boro-X forneceria o produto de hidroboração *anti*.



Esquema 15

### 3.1.5. Hidroboração de alcinos catalisada por metais

Os metais desempenham um papel fundamental na síntese orgânica. No processo de transformações químicas é crescente o uso de metais abundantes na natureza considerados sustentáveis e economicamente acessíveis.<sup>42</sup> Dentre os metais mais sustentáveis, destacam-se os metais de transição Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Ti, V, Ru, Rh, Ir, Zr, Nb, W, entre outros.<sup>43</sup> A seguir serão apresentados os metais que já foram empregados nas reações de hidroboração de alcinos.

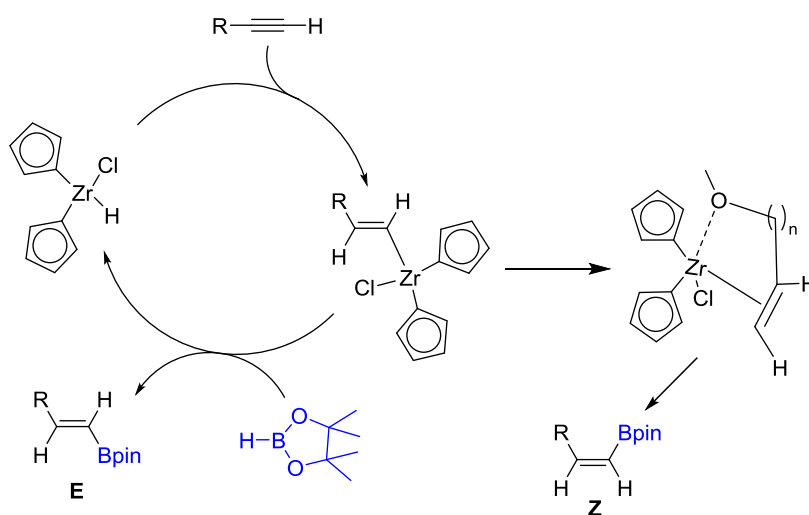
<sup>42</sup> Bhattacharjee, J.; Harinath, A.; Bano, K.; Panda T. K. *ACS Omega* **2020**, 5, 1606.

<sup>43</sup>(a) Su, B.; Cao, Z. -C.; Shi, Z. -J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 896. (b) Wang, D.; Astruc, D. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 854.



### 3.1.5.1. Hidroboração de alcinos catalisada por Zircônio

Utilizando um complexo de zircônio, hidreto de cloreto de zirconoceno ( $\text{HZrCp}_2\text{Cl}$  - reagente de Schwartz) como catalisador, Pereira e Srebnik realizaram uma reação de hidroboração do alcinos terminais e internos com pinacolborana como agente borilante à temperatura ambiente. Excelentes rendimentos (82-95%) e uma boa regio-estereoseletividade foram obtidos em favor dos isômeros (*E*), exceto para alcinos funcionalizados com oxigênio, que favoreceram a formação do isômeros (*Z*).<sup>44</sup> O ciclo catalítico da reação proposto indica que no início ocorre uma hidrozirconação do alcino para gerar um cloreto de vinilzirconoceno seguida da troca  $\text{Zr-B}$ , levando à formação do produto e regeneração do catalisador. Quando na estrutura do alcino tiver oxigênio ocorre uma interação  $\text{O-Zr}$ , originando isômeros (*Z*) (Esquema 16).



Esquema 16

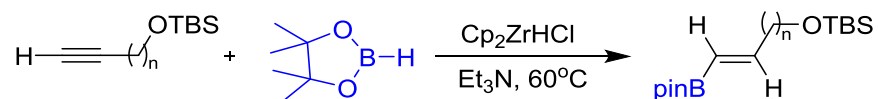
Em 2005, Wang e colaboradores conseguiram hidroboração de alcinos contendo oxigênio na sua estrutura, levando à obtenção de (*E*)-ésteres vinilborônicos com uma boa estereosseletividade e regio-seletividade, rendimentos de bons a excelentes (58-90%).<sup>45</sup> A metodologia aplicada consistiu em hidroboração de alcinos por pinacolborana catalisada por reagente de Schwartz,  $\text{HZrCp}_2\text{Cl}$ , sem nenhum solvente e

<sup>44</sup> Pereira, S.; Srebnik, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 3127.

<sup>45</sup> Wang, Y.; Kimball, G.; Pradash, A. S.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8777.

na presença de trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) como base, para impedir a interação O-Zr e levando à uma maior formação de (*E*)-éster vinilborônicos em detrimento do *Z* (Esquema 17).

Mais recentemente, Bhattacharjee e seus colaboradores tentaram fazer hidroboração de alcinos catalisada por complexos de zircônio, mas os rendimentos obtidos foram muito baixos.<sup>46</sup>



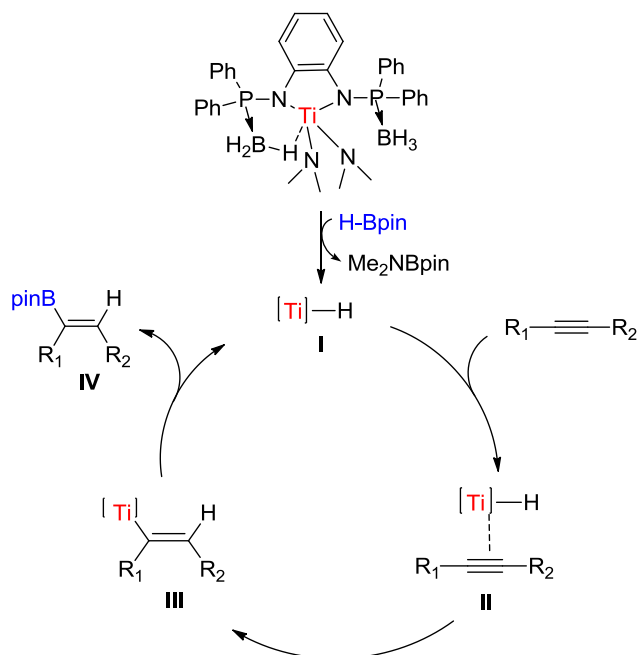
Esquema 17

### 3.1.5.2. Hidroboração de alcinos catalisada por Titânio

Bhattacharjee e colaboradores, no mesmo trabalho que utilizaram complexos de zircônio, desenvolveram um outro método catalítico a partir do complexo de titânio preparado por eles,  $[(\text{Ph}_2\text{P}(\text{BH}_3)\text{N})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Ti}(\text{NMe}_2)_2]$  (Esquema 18). A hidroboração de alcinos terminais e internos, utilizando pinacolborana como agente borilante, forneceu compostos (*E*)-vinilborônicos com alta seletividade e em ótimos rendimentos (72-99%).<sup>44</sup> A fraca ligação entre o titânio e o resto da estrutura facilita a formação do hidreto metálico, permitindo a catálise e originando (*E*)-vinilboronatos.

No ciclo catalítico proposto pelos autores ocorre inicialmente a reação entre o titânio e a borana para criar uma espécie de hidreto de titânio ativo **I**. O hidreto de titânio ataca o alcino formando o vinil de titânio **III**, que sofre uma segunda hidroboração dando origem a um composto vinílico de boro **IV** e o hidreto de titânio que é regenerado.

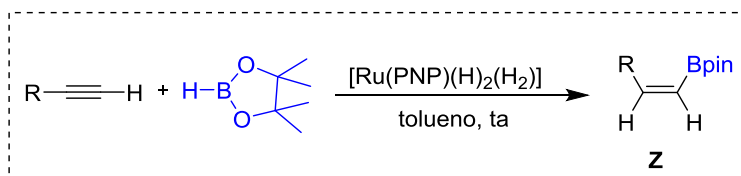
<sup>46</sup> Bhattacharjee, J.; Harinath, A.; Bano, K.; Panda T. K. *ACS Omega* **2020**, 5, 1595.



Esquema 18

### 3.1.5.3. Hidroboração de alcinos catalisada por Rutênio

Em 2012, Gunnathan e colaboradores desenvolveram uma metodologia para sintetizar compostos (*Z*)-vinilborônicos a partir de alcinos terminais tendo como agente borilante pinacolborana (Esquema 19). A reação foi catalisada por um complexo de rutênio contendo ligante do tipo pinça que permitiu a obtenção dos compostos desejados em bons rendimentos e com elevada seletividade.<sup>47</sup>

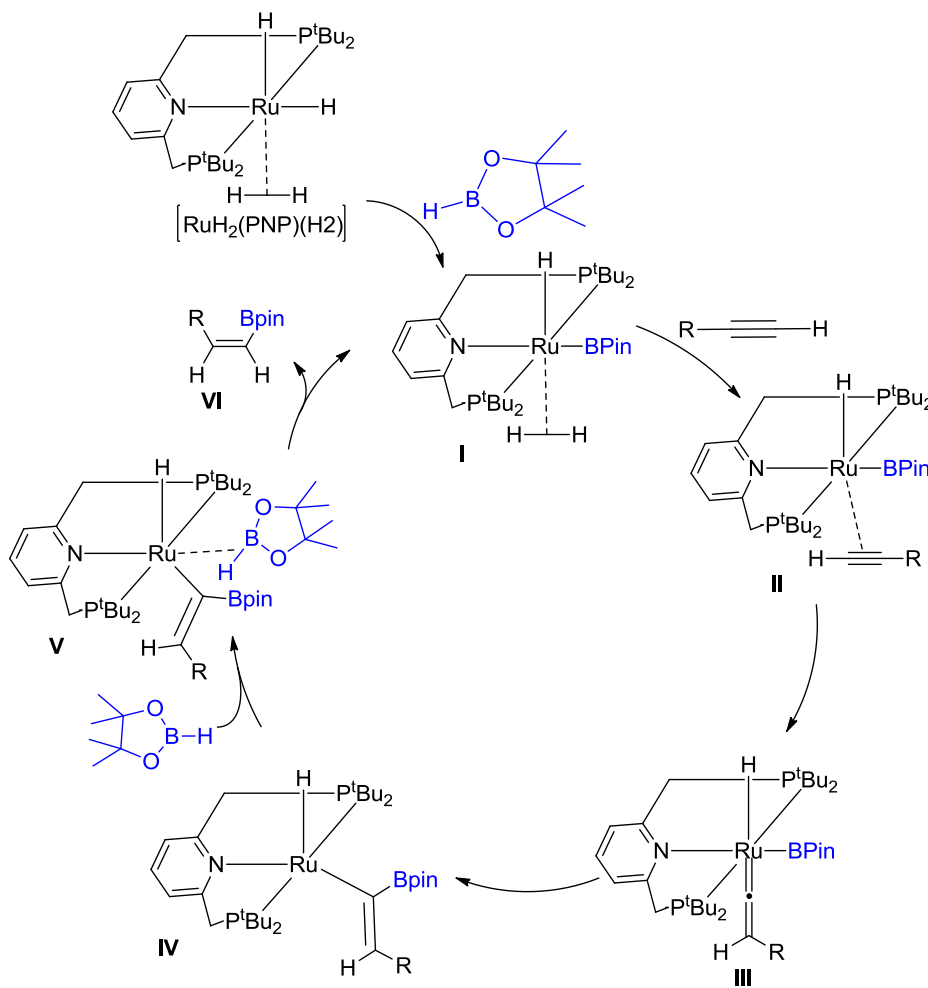


Esquema 19

O ciclo catalítico proposto se iniciaria pela reação entre a pinacolborana com o complexo de rutênio, conduzindo à formação imediata do complexo rutênio-borana I, e a molécula de hidrogênio é substituída por alcino, gerando o intermediário II (Esquema

<sup>47</sup> Gunnathan, C.; Ischer, M. H.; Pan, F. Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*,14352.

20). Este alcino coordenado reage sob migração de 1,2H dando um  $\eta^1$ -vinilideno **III**, o acoplamento dos ligantes pinacolborana e vinilideno formam a ligação C-B no complexo **IV**. Por fim, ocorre a coordenação da pinacolborana seguida de metátese de ligação  $\sigma$  em **V**, gerando o produto **VI** e regenerando o catalisador.



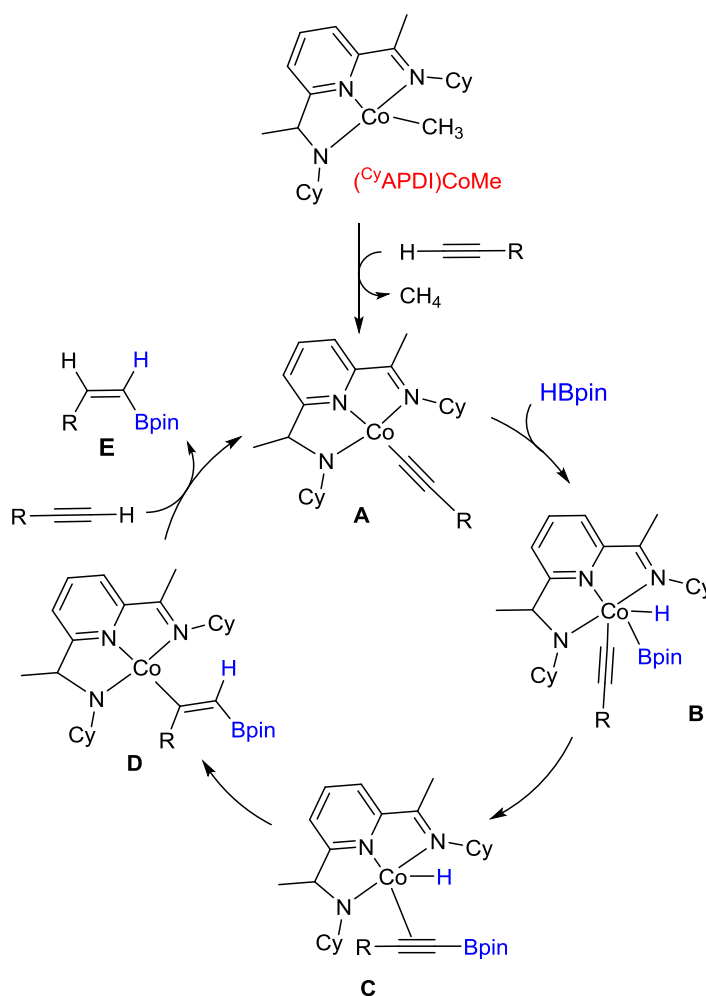
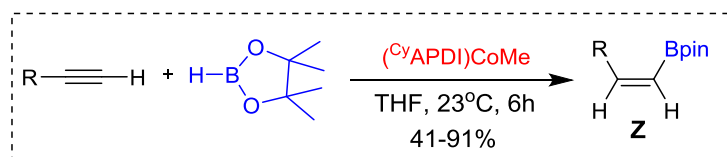
Esquema 20

#### 3.1.5.4. Hidroboração de alcinos catalisada por Cobalto

Um outro trabalho de síntese de compostos (*Z*)-vinilborônicos foi desenvolvido por Chirik e colaboradores, em 2015 (Esquema 21).<sup>48</sup> O método consistiu em hidroboração de alcinos terminais catalisada por um complexo de cobalto,

<sup>48</sup> Obligation, J. V.; Neely J. M.; Yazdani, A. N.; Pappas, I.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *18*, 5858.

bis(imino)piridina de cobalto, e tendo como agente borilante pinacolborana. O método permitiu a obtenção dos produtos de interesse com boa seletividade e rendimentos, contudo, excesso de alcino é necessário, pois na ausência deste excesso ocorre uma formação competitiva do isómero (*E*), promovido pelo residual do metal.



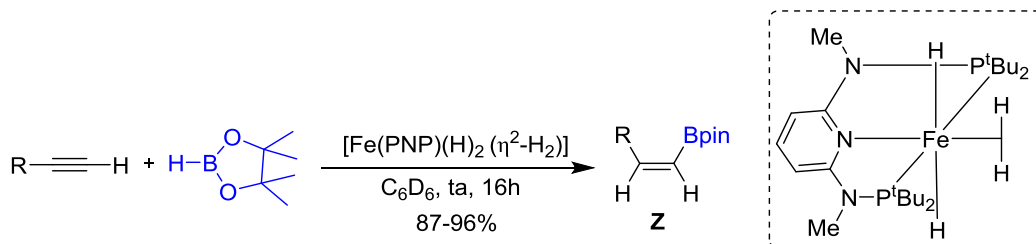
Esquema 21

No ciclo catalítico proposto por Chirik e colaboradores, o alcino entra na esfera de coordenação do cobalto liberando metano e dando origem ao intermediário **A**. Em seguida, ocorre uma adição oxidativa da pinacolborana formando o intermediário **B**.

Posterior eliminação redutiva do alquilboronato e a hidrometalação-*syn* gera o intermediário **D**, que por reação com outro alcino terminal gera o composto (*Z*)-vinilborônico **E**.

### 3.1.5.5. Hidroboração de alcinos catalisada por Ferro

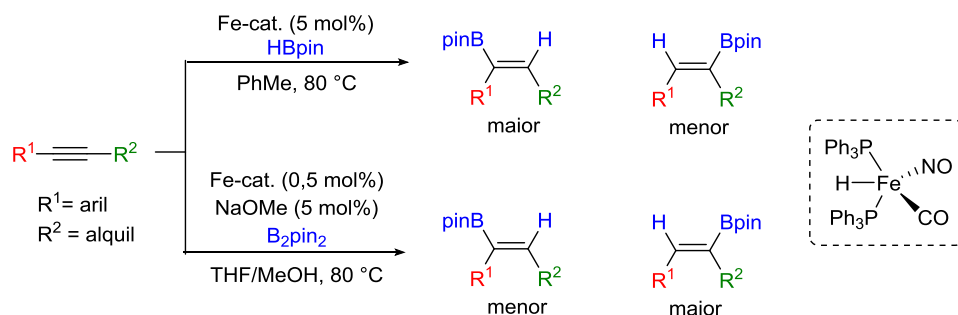
Gorgas e colaboradores sintetizaram compostos *Z*-vinilboronatos em 2017, fazendo hidroboração de alcinos terminais com pinacolborana catalisada por um complexo de ferro (II) contendo ligantes tridentados do tipo pinça, [Fe(PNP)(H)<sub>2</sub>(η<sup>2</sup>-H<sub>2</sub>)].<sup>49</sup> Os *Z*-vinilboronatos foram obtidos com altos rendimentos (87 a 96%) e seletividades (71 a 99%) (Esquema 22).



Esquema 22

Recentemente, Plietker e colaboradores desenvolveram uma hidroboração seletiva de alcinos internos usando um complexo de ferro como catalisador (Esquema 23). Dois diferentes agentes de borição foram utilizados, pinacolborana [HB(pin)] e bispinacolato de diboro [B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>]. A regioseletividade dos produtos ficou governada pela fonte de boro utilizada.

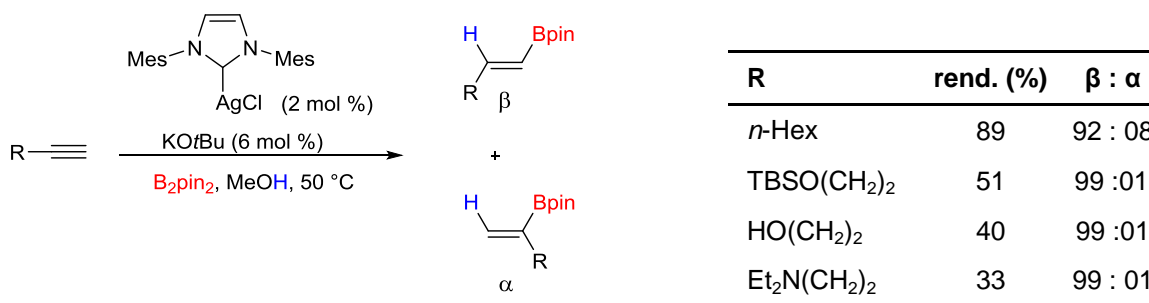
<sup>49</sup> Gorgas, N.; Alves, L. G.; Stöger, B.; Martins, A. M.; Veiros, L. F.; Kirchner, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8133.



Esquema 23

### 3.1.5.6. Hidroboração de alcinos catalisada por prata

Em 2014, Takaki e colaboradores relataram uma hidroboração de alcinos terminais, catalisada por prata. A metodologia demonstrou ser altamente regio- e estereosseletiva utilizando  $B_2pin_2$  como agente de borilação,  $KOtBu$  como base, na presença do catalisador de carbeno  $(IMes)AgCl$  e metanol como solvente e fonte prótica para a reação. A hidroboração tolerou diferentes substituintes ligados à tripla ligação, como grupos nitrogenados, oxigenados e alifáticos (Esquema 24).<sup>50</sup>

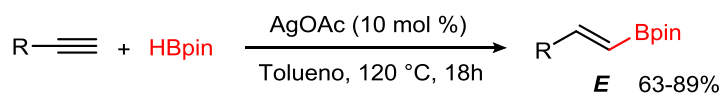


Esquema 24

No mesmo contexto, Bi e colaboradores em 2019 desenvolveram uma metodologia livre de ligantes e base, catalisada por prata para hidroboração de alcinos com pinacolborana. A hidroboração formou somente boronatos vinílicos *E* e os alcinos

<sup>50</sup> Yoshida, H.; Kageyuki, I.; Takaki, K.; Jin. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3512.

utilizados como materiais de partida continham grupos alquílicos e alifáticos em sua estrutura (Esquema 25).<sup>51</sup>

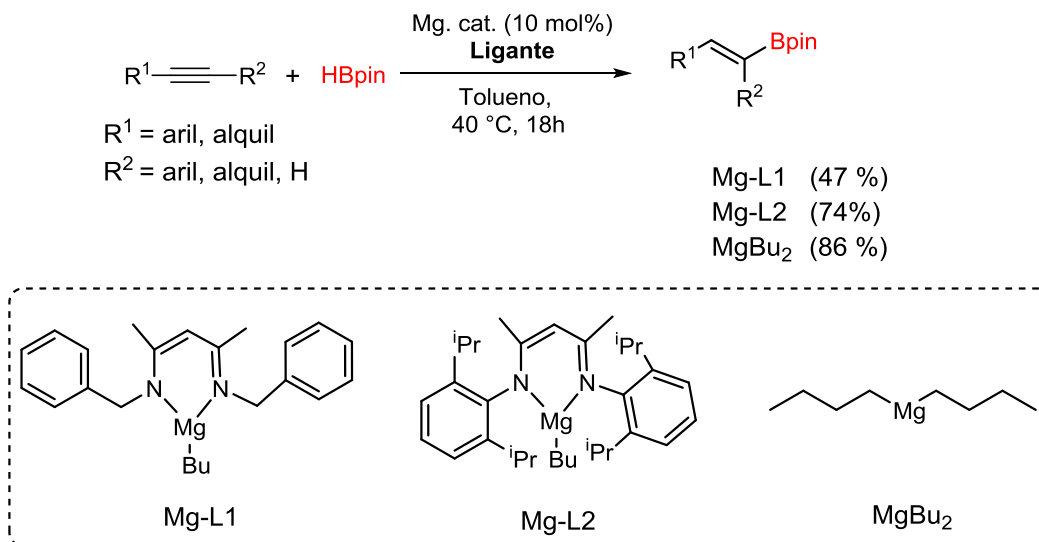


R	rend. (%)
Ph	80
<i>p</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	80
<i>p</i> -Me-Ph	89
<i>m</i> -F-Ph	72
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	83

Esquema 25

### 3.1.5.7. Hidroboração de alcinos catalisada por magnésio

Em 2019, Rueping e colaboradores desenvolveram uma metodologia eficiente para síntese de *E*-vinilbonatos na presença de quantidades catalíticas de complexos de magnésio. Alcinos terminais e internos foram tolerados e bons rendimentos foram obtidos usando MgBu<sub>2</sub> em condições brandas de reação (Esquema 26).<sup>52</sup>



Esquema 26

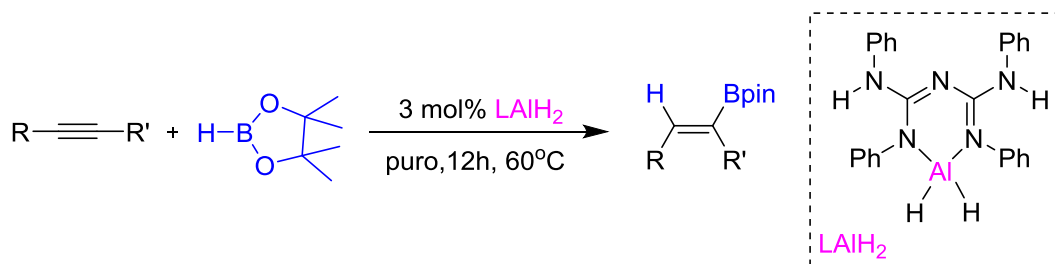
<sup>51</sup> Wang, Y.; Guan, R.; Sivaguru, P.; Cong, X.; Bi, X. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4035.

<sup>52</sup> Magre, M.; Maity, B.; Falconnet, A. Cavallo, L.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 7029



### 3.1.5.8. Hidroboração de alcinos catalisada por Alumínio

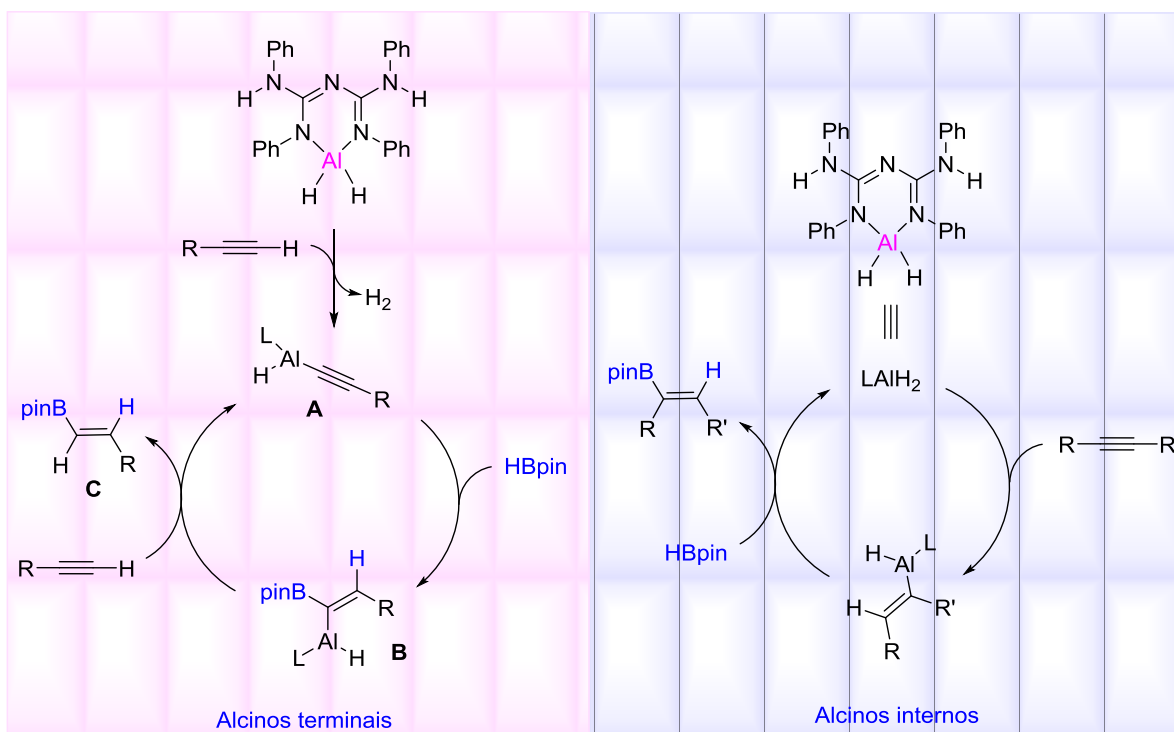
Recentemente Sarkar e colaboradores descreveram a hidroboração de nitrilas e alcinos usando um catalisador de alumínio. Bons rendimentos foram alcançados para alcinos terminais (40-82%) e baixos rendimentos foram obtidos para alcinos internos (30-40%). A metodologia consistiu em hidroboração de alcinos terminais e internos, pinacolborana como agente borilante e 3,0 mol% de um complexo de dihidreto de alumínio (LAlH<sub>2</sub>) (Esquema 27).<sup>53</sup>



Esquema 27

Estudo comparativo para alcinos terminais e internos proposto por Sarkar e colaboradores mostram uma diferença nos ciclos catalíticos envolvidos nas reações. Para alcinos terminais ocorre primeiro a desprotonação do alcino com dihidreto de alumínio levando à formação de acetilato de alumínio **A**, que sofre uma hidroboração dando origem ao *E*-vinilboronato de alumínio **B**. Este, por sua vez, reage novamente com o alcino ocorrendo metátese de ligação  $\sigma$  formando o produto **C** e regenerando o catalisador **A**. Enquanto para alcinos internos, inicialmente ocorre uma inserção do dihidreto de alumínio no alcino para formar o acetilato, que sofre transmetalção para regenerar o catalisador e o produto *Z*-vinilboronato é formado (Esquema 28).

<sup>53</sup> Sarkar, N.; Bera, S.; Nembenna, S. *J. Org. Chem.* **2020**, *7*, 5009.

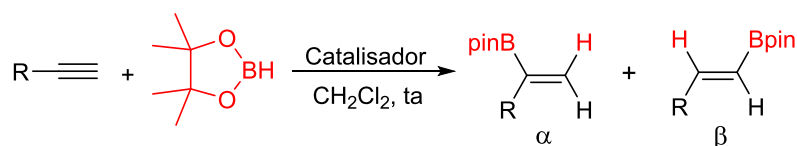


Esquema 28

### 3.1.5.9. Hidroboração de alcinos catalisada por Ródio e Níquel

Num trabalho de Pereira e Srebnik em 1996, alcinos terminais foram hidborados com pinacolborana, via catálise de ródio e de níquel. Ao utilizarem o catalisador de Wilkinson  $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$ , compostos  $\alpha$  e  $\beta$ -vinilboronatos foram obtidos em altos rendimentos, porém com baixa regioseletividade.<sup>54</sup> Esta situação foi resolvida utilizando monóxido de carbono (CO) no lugar do ligante trifenilfosfina no catalisador,  $(\text{Rh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2\text{Cl})$ . Um catalisador de níquel,  $\text{CpNiPPh}_3(\text{Cl})$  também foi avaliado e levou a elevados rendimentos e altas seletividades (Esquema 29).

<sup>54</sup> Pereira, S.; Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3283.

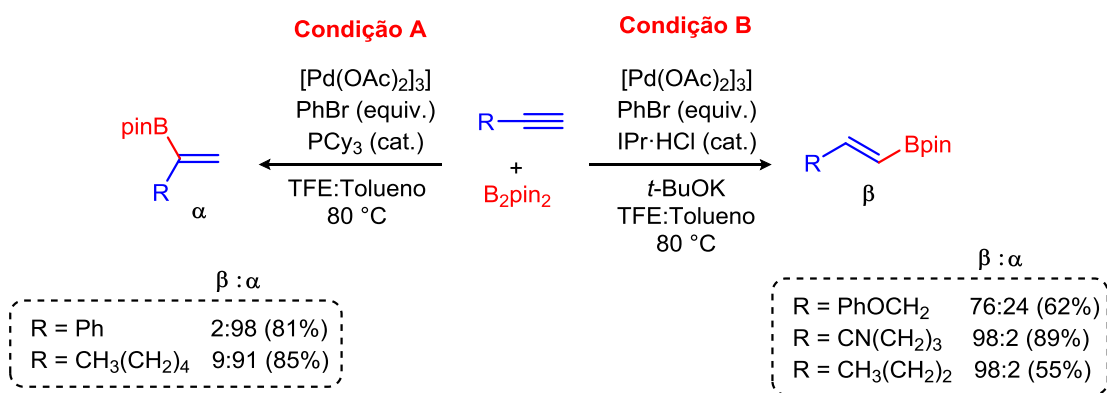


R	Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl α : β	Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COCl α : β	Rend. (%)
<i>n</i> -hexil	71:29	99:1	99
Ph	48:52	98:2	99
3-Cloropropil	40:60	99:1	99
CH <sub>2</sub> Ome	30:70	99:1	99

Esquema 29

### 3.1.5.10. Hidroboração de alcinos catalisada por Paládio

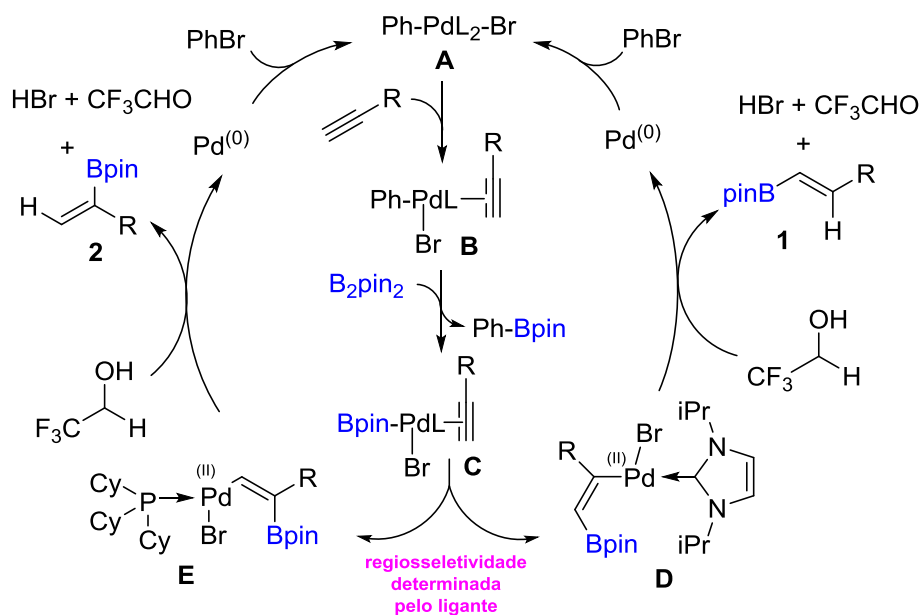
Em um trabalho desenvolvido por Ojha e Prabhu em 2016 foram obtidos compostos  $\alpha$  e  $\beta$ -vinilboronatos, pela hidroboração de alcinos terminais com B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>, catalisado por paládio. A mudança da elevada seletividade de  $\alpha$ -vinilboronatos para  $\beta$ -vinilboronatos foi guiada pela alteração de um ligante trialquilfosfina por um carbeno *N*-heterocíclico,<sup>55</sup> comprovando no entanto a influência do ligante para alta ou baixa regioseletividade (Esquema 30).



Esquema 30

<sup>55</sup> Ojha, D. P.; Prabhu, K. R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 435.

O ciclo catalítico proposto por Ojha e Prabhu (Esquema 31), indica que a reação começa com a adição oxidativa de Pd (0) em PhBr formando Pd(II) **A**, ocorre uma troca entre o ligante em **A** com o alcino para formar um intermediário  $\pi$ -coordenado **B**. Em seguida,  $B_2pin_2$  reage com a espécie **B** eliminando Ph-Bpin para originar espécie reativa **C**, a qual sofre uma inserção migratória no alcino. A inserção é guiada pelos ligantes ao redor do centro de Pd. Como os ligantes NHCs são melhores doadores de elétrons do que a fosfina, acredita-se que espécie **D** é formada com a inserção de boro na posição  $\beta$ . Com a fosfina como ligante, a espécie **E** é formada com inserção de boro na posição  $\alpha$ . Por fim, essas espécies sofrem protonação seguida da desmetalatação liberando produtos correspondentes e regenerando o catalisador de Pd(0).

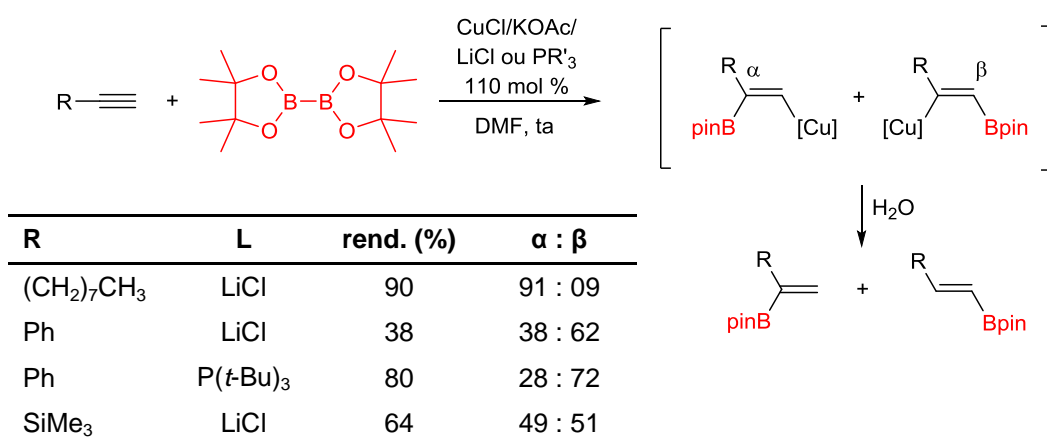


Esquema 31

### 3.1.5.11. Hidroboração de alcinos catalisada por Cobre

Dentre os metais empregados como catalisador para reações de hidroboração, o cobre é o mais utilizado. 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, em que a espécie de cobre necessitava ser utilizada de forma equimolar. 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 32). Essa metodologia foi eficiente apenas para alcinos terminais e mostrou limitações para alcinos internos e substituídos por heteroátomos.



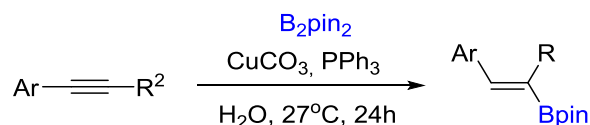
Esquema 32

Após esse primeiro relato, várias metodologias empregando catalisadores de cobre em quantidades catalíticas foram descritas na literatura.<sup>56</sup>

Em 2013, Stavber e Casar relataram a síntese de  $\beta$ -vinilboronatos utilizando  $\text{B}_2\text{pin}_2$  em água, em uma reação catalisada por  $\text{CuCO}_3$  com trifenilfosfina como ligante. Altos rendimentos e seletividades foram obtidos em favor dos isômeros  $\beta$ -vinilboronatos, tanto para alcinos internos quanto terminais (Esquema 33).<sup>57</sup> O carbonato de cobre, em interação com  $\text{H}_2\text{O}$ , forma uma espécie  $[\text{Cu}_2(\text{OH})_2\text{CO}_3]$  e desta forma funcionando como catalisador e base da reação.

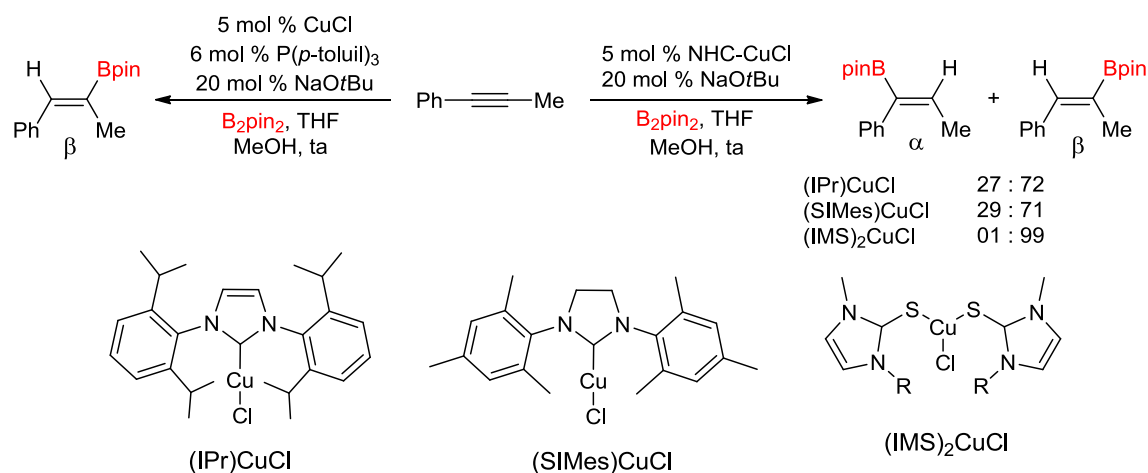
<sup>56</sup> Yun, J. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 1016.

<sup>57</sup> Stavber, G.; Casar, Z. *Appl. Organometal. Chem.* **2013**, 27, 165.



**Esquema 33**

Yun e colaboradores desenvolveram dois diferentes métodos para a hidroboração de alcinos internos.<sup>58</sup> No primeiro estudo diferentes catalisadores de cobre, contendo carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) como ligantes foram avaliados e os produtos  $\beta$ -borilados foram obtidos com alta regiosseletividade usando  $(\text{IMS})_2\text{CuCl}$  como catalisador (Esquema 34). No segundo trabalho, diferentes fosfinas foram testadas como ligantes para o cloreto de cobre e  $\text{P}(p\text{-toluol})_3$  levou a melhores seletividades em favor do produto  $\beta$ -borilado. Uma ampla variedade de alcinos foram hidroborados em altos rendimentos e seletividades.<sup>59</sup>



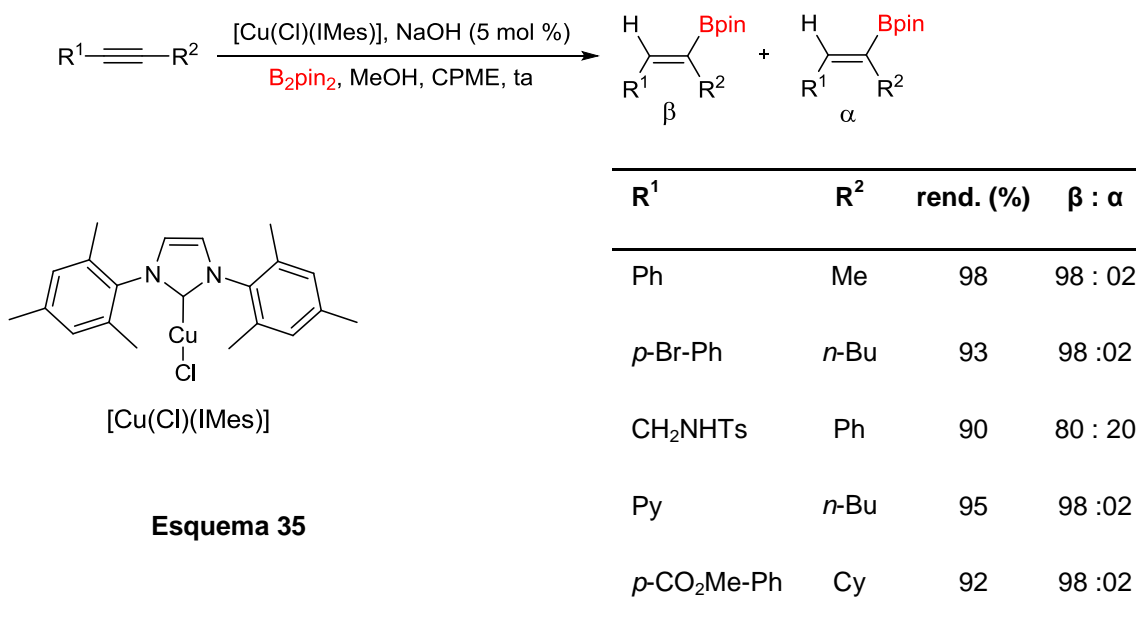
**Esquema 34**

Em 2014, Cazin e colaboradores realizaram a hidroboração 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 35).<sup>60</sup>

<sup>58</sup> Kim, H. R.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2943.

<sup>59</sup> (a) Jang, W. J.; Kang, B.; Lee, J. H.; Choi, Y. M.; Kim, C.; Yun, J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 5249.  
(b) Jang, W. J.; Lee, W. L.; Moom, J.H.; Lee, J. Y.; Yun, J. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1390.

<sup>60</sup> Bidal, Y. D.; Lazreg, F.; Cazin, C. S. J. *J. ACS Catal.* **2014**, 4, 1564.

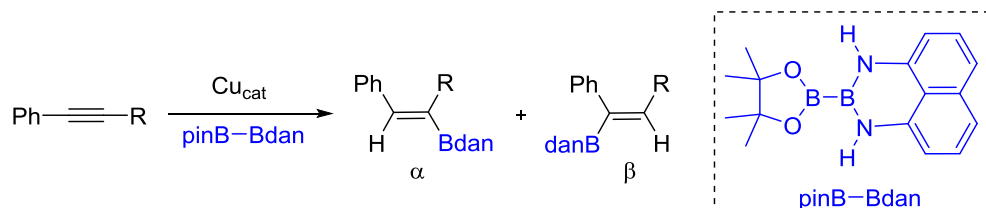


Yoshida e seus colaboradores, em 2014, desenvolveram uma metodologia de síntese de boronatos vinílicos β-substituídos e α-substituídos a partir de pinBBdan, utilizando diferentes espécies de cobre como catalisador. Ao usar espécies de cobre como por exemplo [(SIPr)CuCl] e [(Me-SIPr)CuCl] obtiveram um excelente rendimento de 99% com uma proporção β : α de 92:8 e 90:10, respectivamente. Quando usaram uma espécie [(SIMes)CuCl] e [(IMes)CuCl] melhores rendimentos foram observados e com uma regioseletividade boa (proporção β:α de 20:80 e 02:98). O emprego de trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) como ligante levou à formação regioseletiva de α-vinilboronatos com proporção superior a 99%. Portanto, o ligante foi um fator determinante para que ocorresse formação regioseletiva dos compostos vinilboronatos (Esquema 36).<sup>61</sup>

O ciclo proposto por Yoshida e colaboradores sugere a formação de uma espécie de LCu-Bdan, que se adiciona a ligação tripla de maneira *syn*, via uma boro-cupração (Esquema 37). A obtenção seletiva dos compostos β-vinilboronatos com a espécie de (SIPr)CuCl pode ser atribuída à repulsão estérica entre complexo de Cu e

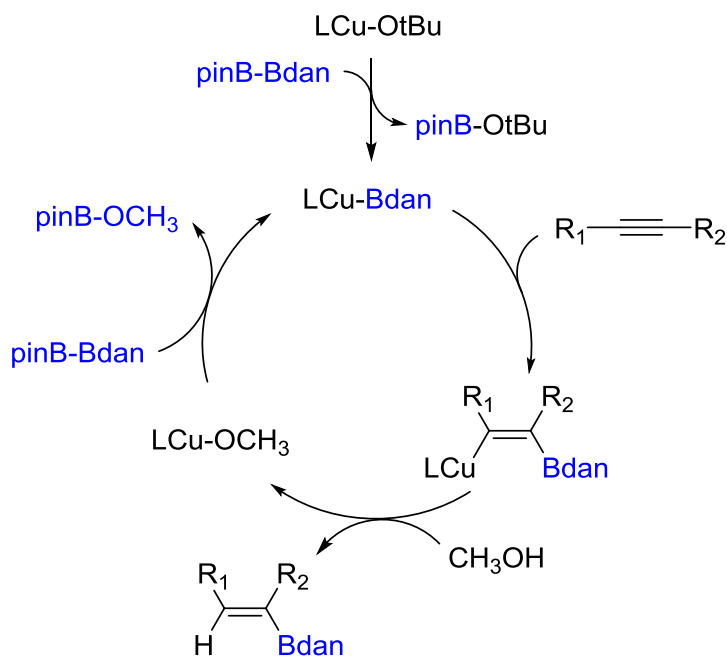
<sup>61</sup> (a) Yoshida, H.; Takemoto, Y.; Takaki, K. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3, 1204. (b) Yoshida, H.; Takemoto, Y.; Takaki, K. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8299.

os substituintes nos alcinos. Por outro lado, a produção dos compostos  $\alpha$ -vinilboronatos seria causada pelo efeito eletrônico que direciona o grupo aril ou alquil dos alcinos e induz à adição de porção de cobre na posição  $\alpha$ , fato dominante na espécie de  $\text{CuCl}(\text{PPh}_3)$  que apresenta menor volume estérico.



Entrada	Catalisador	Rend. (%)	$\beta : \alpha$
1	[(SIPr)CuCl]	99	92 : 08
2	[(Me-SIPr)CuCl]	99	90 : 10
3	[(IPr)CuCl]	94	92 : 08
4	[(SIMes)CuCl]	80	20 : 80
5	[(IMes)CuCl]	95	02 : 98
6	[(ItBu)CuCl]	99	01 : 99
7	[(Ph <sub>3</sub> P) <sub>3</sub> CuCl]	99	01 : 99

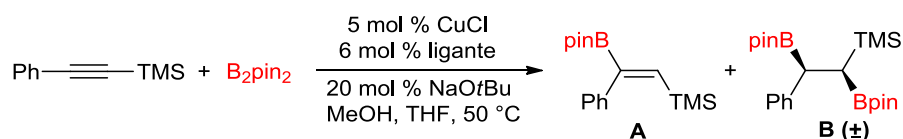
Esquema 36



Esquema 37



Em 2012, Jung e Yun desenvolveram uma metodologia para hidroboração de alcinos internos contendo o grupo trimetilsilano ligado diretamente a tripla ligação.<sup>62</sup> 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)<sub>3</sub> ou P(OEt)<sub>3</sub> foram usadas, o produto diborilado **B** foi obtido. Quando Xantphos foi utilizado como ligante o produto hidborado **A** foi formado (Esquema 38).



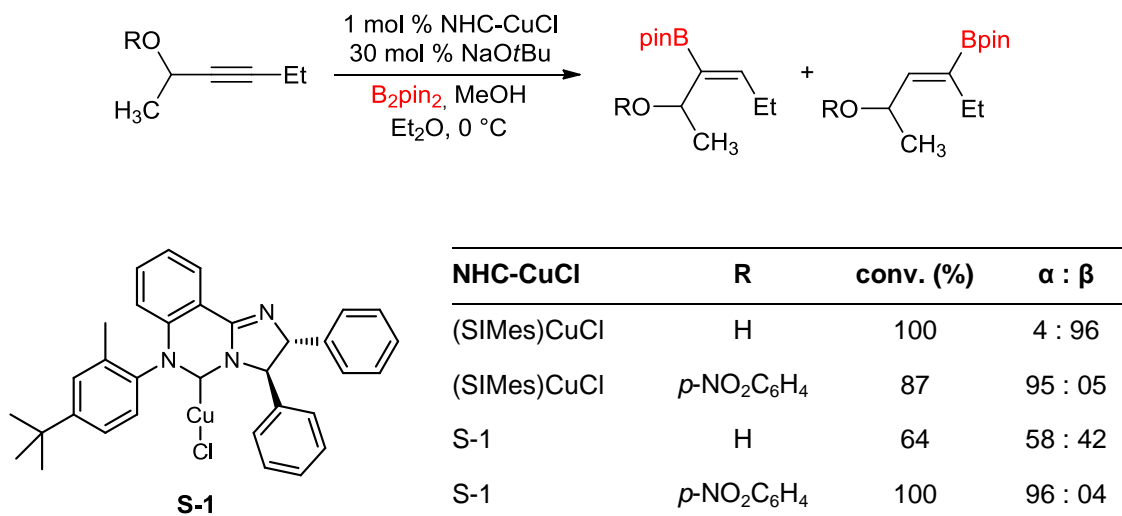
ligante	A : B	rend. (%)
P( <i>p</i> -toluil) <sub>3</sub>	1 : 99	86
P(OEt) <sub>3</sub>	1 : 99	89
Xantphos	99 : 1	83

**Esquema 38**

A hidroboração de alcinos internos funcionalizados com grupos oxigenados foi estudada por McQuade frente a dois diferentes catalisadores de cobre, o (SIMes)CuCl e S-1 (Esquema 39).<sup>63</sup> Os autores verificaram grande mudança na seletividade ao variar o catalisador, sendo obtidas seletividades β quando o catalisador utilizado foi (SIMes)CuCl e seletividades α quando o catalisador S-1 foi utilizado. Além disso, houve alteração na seletividade dependendo do substituinte no oxigênio.

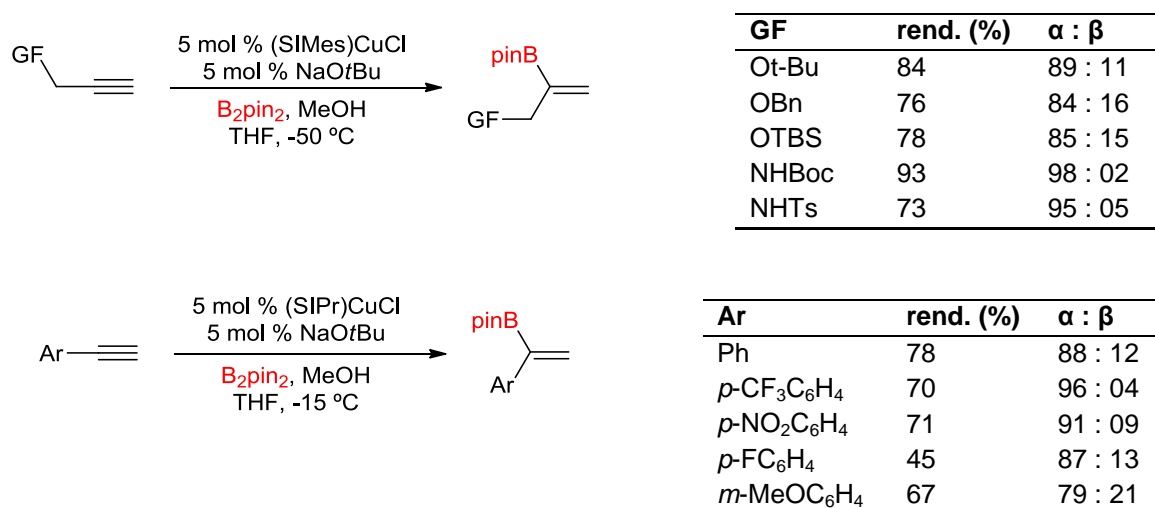
<sup>62</sup> Jung, H.; Yun, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2606.

<sup>63</sup> Park, J. K.; Ondrusek, B. A.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4790.



Esquema 39

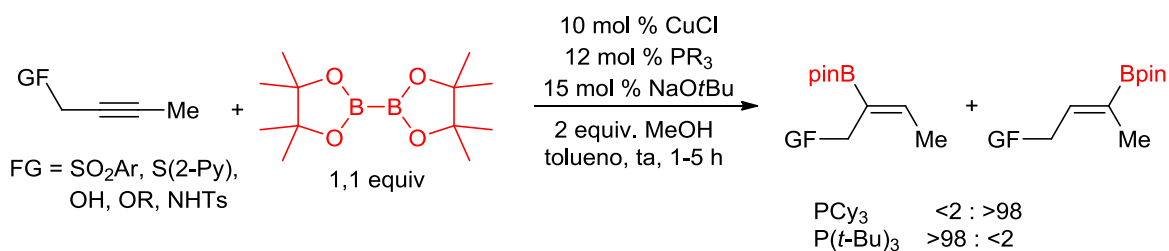
Hoveyda e colaboradores também utilizaram NHC como ligante do cobre para a hidroboração de alcinos propargílicos. O complexo (SIMes)CuCl foi utilizado em reações envolvendo alcinos contendo grupos nitrogenados e oxigenados (Esquema 40), enquanto o complexo (SIPr)CuCl foi utilizado em reações envolvendo alcinos contendo grupos aromáticos.<sup>64</sup> Para que boas seletividades dos  $\alpha$ -vinilboronatos fossem alcançadas, as reações foram conduzidas a baixas temperaturas.



Esquema 40

<sup>64</sup> Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859.

A hidroboração de diferentes alcinos internos funcionalizados também foi realizada por Carretero e colaboradores.<sup>65</sup> Foram obtidos altos rendimentos e seletividades para os  $\beta$ -vinilboronatos empregando cloreto de cobre como catalisador e triciclohexilfosfina como ligante (Esquema 41). Quando  $P(t\text{-Bu})_3$  foi usada como ligante, o  $\alpha$ -vinilboronatos foi obtido seletivamente.<sup>66</sup>



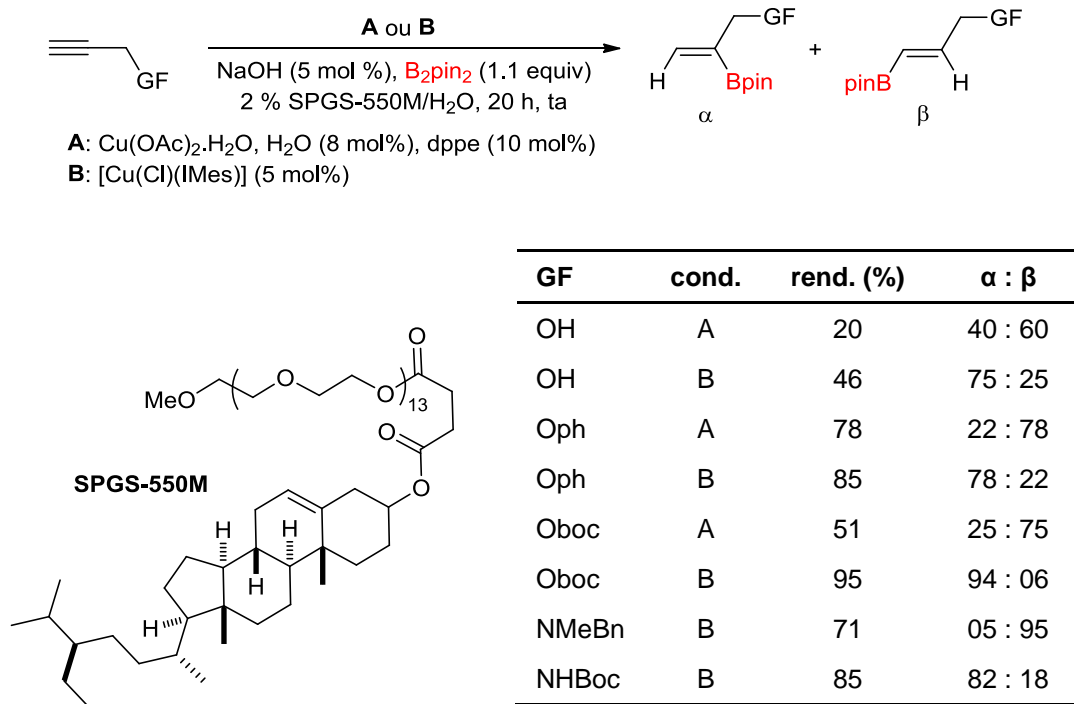
**Esquema 41**

Em 2016, o nosso grupo de pesquisa desenvolveu duas metodologias de hidroboração de alcinos propargílicos em meio aquoso micelar, usando SPGS-550M como surfactante.<sup>67</sup> Dois diferentes sistemas catalíticos foram desenvolvidos permitindo a síntese seletiva de  $\alpha$  e  $\beta$ -vinilboronatos. A reação tolerou uma grande variedade de sistemas propargílicos com diferentes grupos funcionais (Esquema 42).

<sup>65</sup> Moure, A. L.; Arrayás, R. G.; Cárdenas, D. J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7219.

<sup>66</sup> Moure, A. L.; Mauleón, P.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2054.

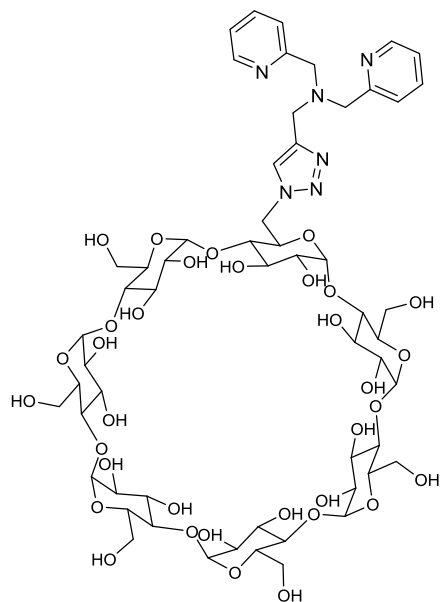
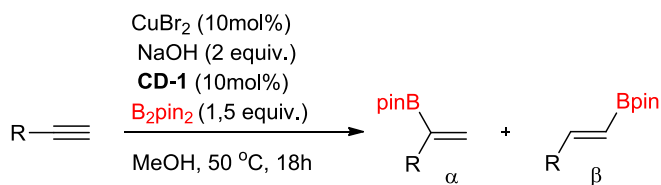
<sup>67</sup> da Costa, J. S.; Braun, R. K.; Horn, P. A.; Lüdtkke, D. S.; Moro, A. V. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 59935.



**Esquema 42**

No mesmo ano, Deng e colaboradores relataram a hidroboração de diferentes alcinos terminais em meio aquoso, utilizando CuBr<sub>2</sub> como catalisador e a ciclodextrina **CD-1** como ligante (Esquema 43).<sup>68</sup> Bons rendimentos foram obtidos dos produtos borilados, entretanto, para a maioria dos casos, baixas regioseletividades foram alcançadas.

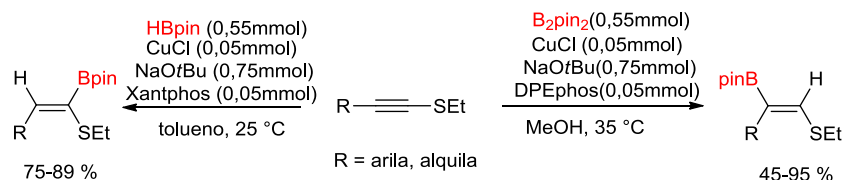
<sup>68</sup> Yao, Z.; Hong, S.; Zhang, W.; Liu, M.; Deng, W. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 910.



R	rend. (%)	$\alpha : \beta$
Bu	78	82 : 18
<i>t</i> -Bu	79	65 : 35
Cy	54	58 : 42
Ph	73	75 : 25
Oph	45	52 : 48
OTHP	93	50 : 50
SPh	69	50 : 50

Esquema 43

Em 2014, Zhu e colaboradores desenvolveram uma metodologia de hidroboração de tioalcinos catalisada por cloreto de cobre, usando DPEphos como ligante e  $\text{B}_2\text{pin}_2$  como agente de borilação.<sup>69</sup> O produto  $\beta$ -borilado foi obtido seletivamente em rendimentos elevados para a maioria dos substratos utilizados. Usando Xantphos como ligante e  $\text{HBpin}$  como agente borilante, o produto  $\alpha$ -borilado foi obtido seletivamente (Esquema 44).

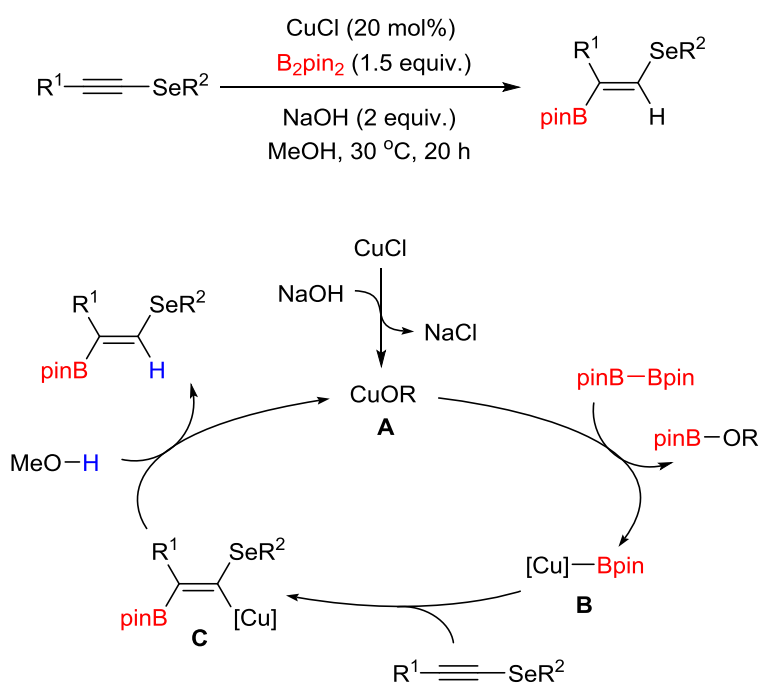


Esquema 44

Em 2020, a hidroboração de selenoacetilenos catalisada por cobre foi descrita

<sup>69</sup> Zhu, G.; Kong, W.; Feng, H.; Quian, Z. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1786.

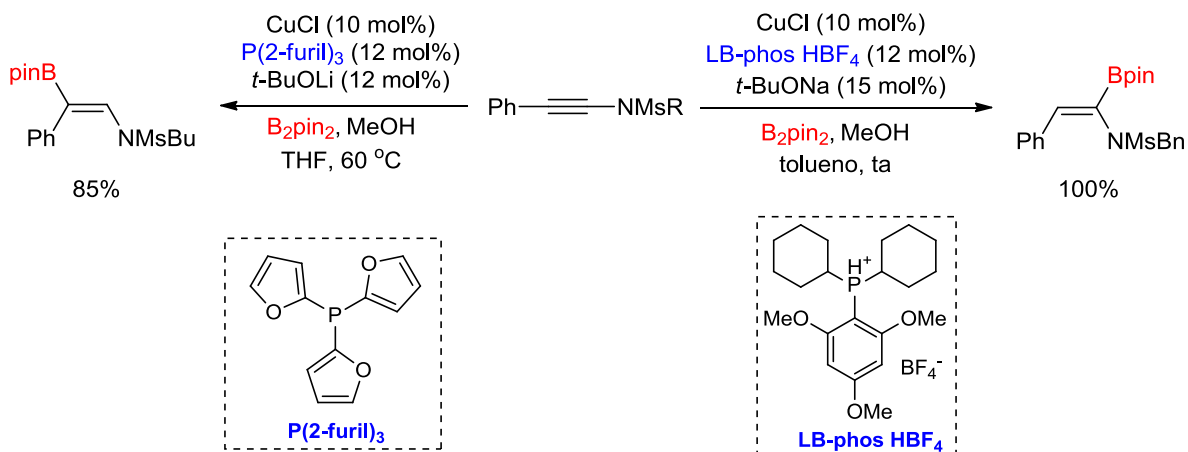
pelo nosso grupo de pesquisa. Após a avaliação de vários parâmetros reacionais, foi observado que água, etanol e meio aquoso micelar falharam para essa classe de compostos (Esquema 45).<sup>29</sup> No entanto, altos rendimentos e uma ampla variedade de produtos foram obtidos em metanol como solvente, usando CuCl como catalisador e NaOH como base. O ciclo catalítico proposto para a hidroboração de selenoacetilenos se iniciaria pelo o ataque da base ao B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>, ativando assim a espécie de boro. A espécie de cobre **A** se insere na ligação B-B levando a formação da espécie nucleofílica de boro **B** (pinB-CuL). A reação do alcino com a espécie **B**, via borocupração syn, gera o intermediário vinílico borilado **C**. A regioseletividade observada, com o átomo de boro se lige ao carbono β, pode ser explicada pela estabilização da carga negativa transiente pelo átomo de selênio. A captura de um próton proveniente do metanol pelo intermediário **C** libera o produto e recupera a forma cataliticamente ativa do cobre **A**. A boro-cupração ocorre através de uma adição syn e o boronato vinílico formado é o de configuração Z.



**Esquema 45**

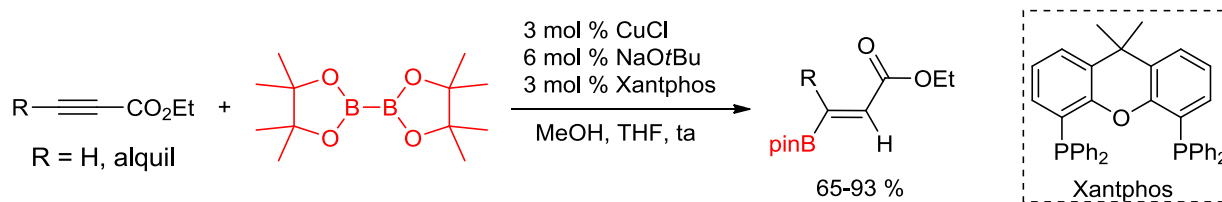
A hidroboração de inamidas pode ser realizada com sucesso tanto para a síntese do produto α-borilado, quanto para o β-borilado, variando-se o sistema

catalítico (Esquema 46). Para a obtenção do produto  $\alpha$ -borilado em altos rendimentos, a fosfina LB-phos-HBF<sub>4</sub> foi utilizada como ligante para o cloreto de cobre.<sup>70</sup> Para a obtenção do produto  $\beta$ -borilado, o ligante empregado foi P(2-furil)<sub>3</sub>.<sup>71</sup>



Esquema 46

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  $\beta$ -vinilboronato desejado (Esquema 47).<sup>72</sup>



Esquema 47

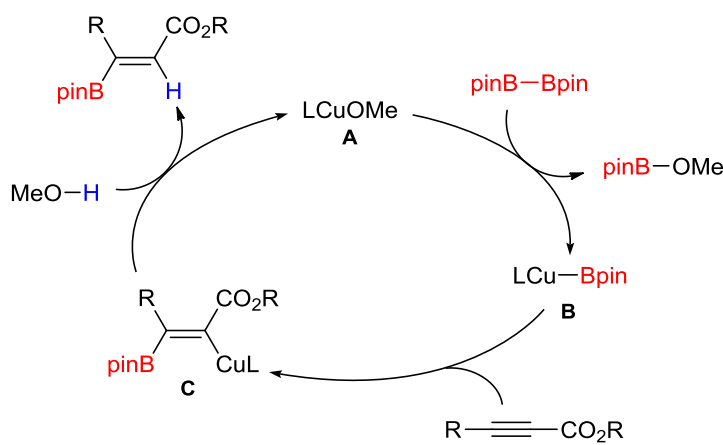
O ciclo catalítico proposto envolveria a adição da espécie **B** ao éster  $\alpha,\beta$ -insaturado, através de uma borocupração *syn*, gerando o enolato de cobre **C**. Este,

<sup>70</sup> He, G.; Chen, S.; Wang, Q.; Huang, H.; Zhang, Q.; Zhang, D.; Zhang, R.; Zhu, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5945.

<sup>71</sup> Bai, Y.; Zhang, F.; Shen, J.; Luo, F.; Zhu, G. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 626.

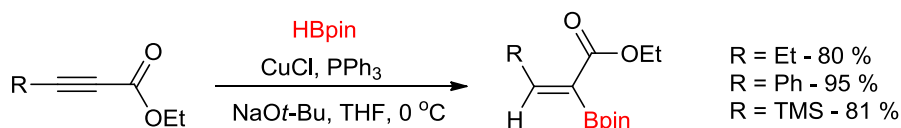
<sup>72</sup> Lee, J.; Kwon, J.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2008**, 733.

reagiria com metanol para formar o produto de hidroboração, regenerando o catalisador **A** (Esquema 48).



Esquema 48

No mesmo ano Lipshutz e colaboradores, usando pinacolborana como agente de borilação, sintetizaram  $\alpha$ -vinilboronatos com altos rendimentos e seletividades (Esquema 49).<sup>73</sup> A seletividade da reação é consequência da formação in situ de CuH, resultando inicialmente em uma hidrocupração da tripla ligação, seguida de transmetalacão Cu-B, levando à formação do produto e regeneração do hidreto de cobre.



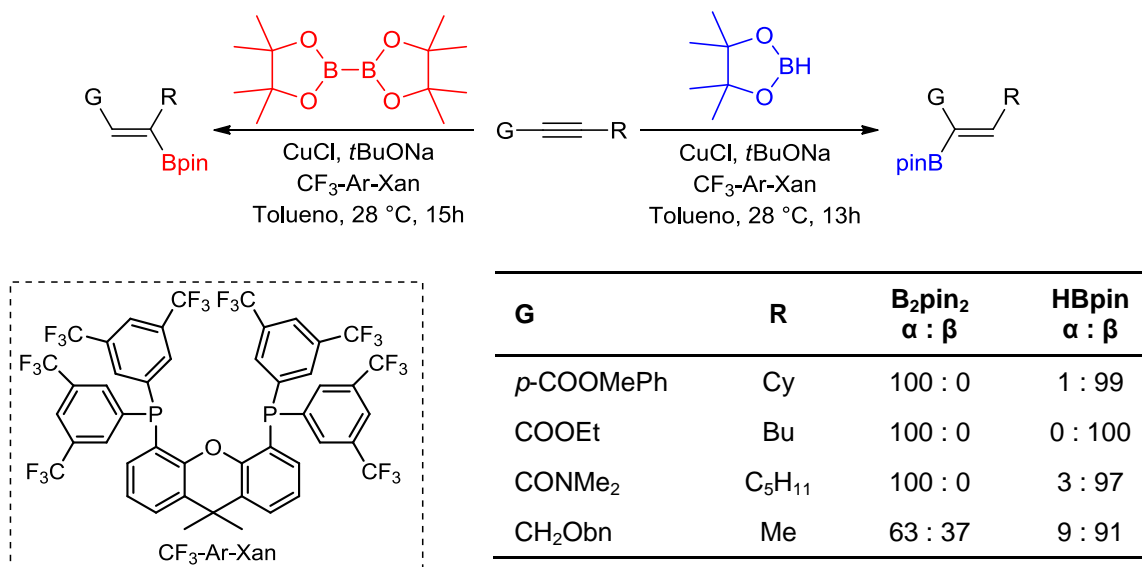
Esquema 49

Um 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 CF<sub>3</sub>-Ar-Xantphos como ligante e cloreto de cobre como catalisador. Ao utilizar

<sup>73</sup> Lipshutz, B. H.; Boskovic, Z. V.; Aue, D. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10183.



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  $\alpha$ -borilado, enquanto o segundo levava ao produto  $\beta$ -borilado (Esquema 50).<sup>74</sup>

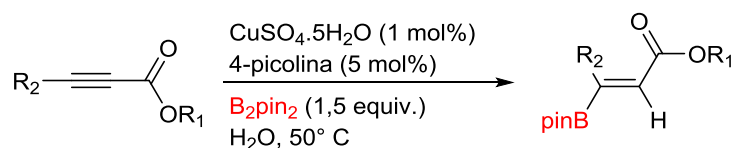


Esquema 50

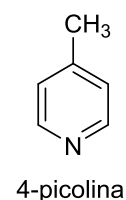
A hidroboração de ésteres acetilênicos também foi avaliada em meio aquoso por Santos e colaboradores. A reação foi conduzida na presença de 4-picolina como base, sulfato de cobre como catalisador e  $B_2pin_2$  como agente borilante, em uma metodologia simples e bastante eficiente (Esquema 51).<sup>75</sup> Deve-se observar que ésteres acetilênicos facilitam a reação de hidroboração devido a retirada de elétrons do carbono  $\beta$ , aumentando o efeito eletrônico para a formação de produto  $\beta$ -borilado.

<sup>74</sup> Semba, K.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4179.

<sup>75</sup> Peck, C. L.; Calderone, J. A.; Santos, W. L. *Synthesis* **2015**, *47*, 2242.

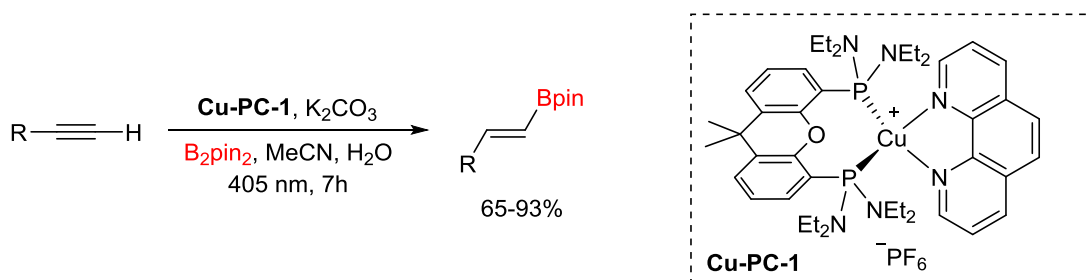


R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rend. (%)
Et	Me	96
Ph	Ciclopropil	85
Et	Ph	95
Et	<i>p</i> -F-Ph	90
Et	<i>p</i> -MeO-Ph	91
Et	CH <sub>2</sub> OTBS	84



Esquema 51

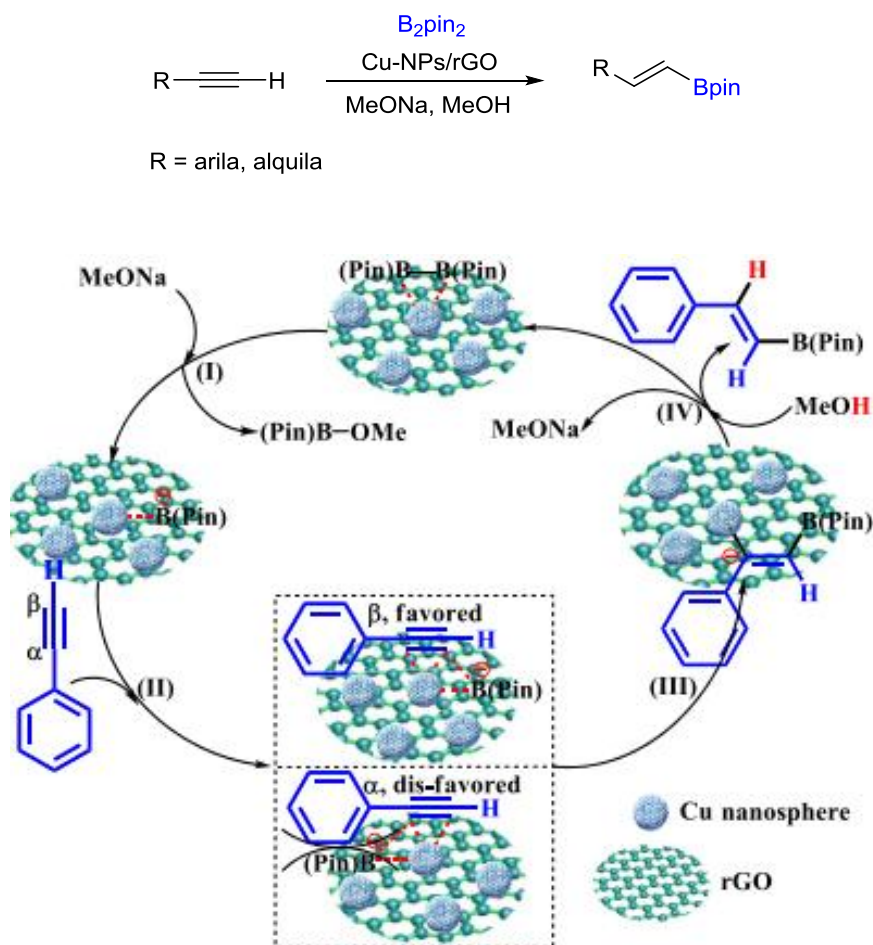
Poisson e colaboradores descreveram a hidroboração de alcinos fotocatalisada por um complexo de cobre (**Cu-PC-1**) (Esquema 52).<sup>76</sup> A reação foi aplicada para uma série de alcinos e alcenos, fornecendo os produtos com altos rendimentos e tolerando variados grupos funcionais. A metodologia foi também usada em fluxo contínuo para permitir o escalonamento da reação. Os autores realizaram estudos que indicam a formação de um radical borila, que realizaria a reação de hidroboração.



Esquema 52

<sup>76</sup> Zhong, M.; Gagné, Y.; Hope, T. O.; Pannecoucke, X.; Frenette, M.; Jubault, P.; Poisson, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 14498.

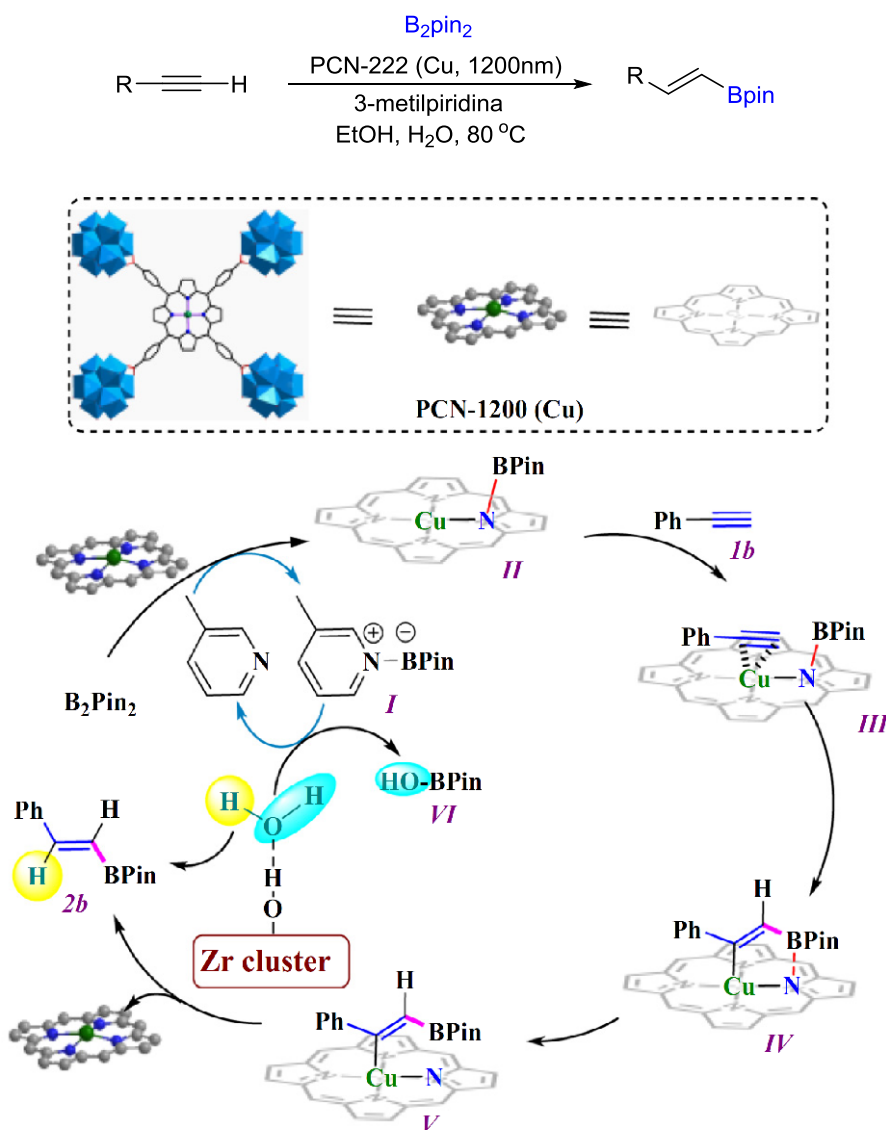
Recentemente, Zheng e colaboradores realizaram a hidroboração de alcinos terminais utilizando nanoesferas de cobre (Cu-NPs) uniformemente distribuídas em óxido de grafeno reduzido (rGO), sintetizando vários ésteres  $\beta$ -vinilboronatos em excelentes rendimentos.<sup>77</sup> O ciclo catalítico proposto por Zheng e colaboradores sugere que primeiro ocorre uma clivagem da ligação B-B, que é previamente ativada por nanoesferas de Cu, gerando uma espécie intermediária nucleofílica Cu-Bpin (Esquema 53). A ativação do alcino ocorre por coordenação com a espécie Cu-NPs/rGO e posterior inserção seletiva da espécie de Cu-Bpin na tripla ligação, resulta no intermediário **III**, que sofre protonação e forma o produto  $\beta$ -vinilboronato e regenera a espécie de Cu-NPs/rGO para o ciclo catalítico.



**Esquema 53** (esquema extraído do artigo *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, 13, 47530)

<sup>77</sup> Wang, B.; Gao, L.; Yang, H.; Zheng, G. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, 13, 47530.

Zhang e colaboradores prepararam compostos  $\beta$ -vinilboronatos em ótimos rendimentos e excelente seletividade, pela hidroboração de alcinos terminais e internos, empregando uma espécie de catalisador PCN-222(Cu) (Esquema 54).<sup>78</sup> O ciclo catalítico proposto iniciaria com a formação do intermediário II pela reação de  $B_2pin_2$  com PCN-222(Cu), na presença de 3-metilpiridina, seguida da coordenação do alcino ao Cu (intermediário III). A adição de espécies de boro à ligação tripla ativada levaria à formação do intermediário V que por protonação levaria ao produto.



**Esquema 54** (esquema extraído do artigo *J. Catalysis* **2021**, 401, 63)

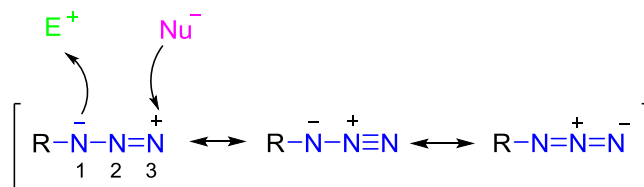
<sup>78</sup> Zhang, L. J.; Yuan, J. C.; Ma, L. J.; Tanng, Z. Y.; Zhang, X. M. *J. Catalysis* **2021**, 401, 63.

### 3.2 Azidas orgânicas

Existem inúmeras pesquisas de reações de acoplamentos envolvendo nucleófilos nitrogenados, como por exemplo as aminas,<sup>79</sup> amidas,<sup>80</sup> imidas,<sup>81</sup> iminas<sup>82</sup> e azidas.<sup>83</sup>

Os compostos nitrogenados são abundantes na natureza e em fármacos, não obstante, as azidas ocupam um especial destaque devido à sua capacidade de formar compostos heterocíclicos complexos e diversificados.<sup>57</sup>

A primeira azida orgânica foi preparada em 1864 por Peter Grieb, e a maior atenção pelas azidas foi entre as décadas de 1950 e 1960, tendo conquistado o mundo das pesquisas devido à sua maior capacidade energética e por serem um intermediário importante na síntese de compostos orgânicos.<sup>84</sup> As azidas orgânicas podem reagir de maneira diferente conforme as condições reacionais, podendo interagir com uma espécie eletrofílica (deficiente de elétrons) ou com uma espécie nucleofílica (rica em elétrons) (Esquema 55).



Esquema 55

As azidas orgânicas apresentam uma diversidade de transformações, tais como aziridinação dos alcenos, aminação das ligações C-H, síntese de isocianatos, a reação

<sup>79</sup> (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.

<sup>80</sup> (a) Grams, R. J.; Fritzemeier, R. G.; Slebodnick, C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6795. (b) Strouse, J. J.; Jeselnik, M.; Tapaha, F.; Jonsson, C. B.; Parker, W. B.; Arterburn, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5699. (c) Singh, B. K.; Appukkutta, P.; Claerhout, S.; Parmar, V. S.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1863.

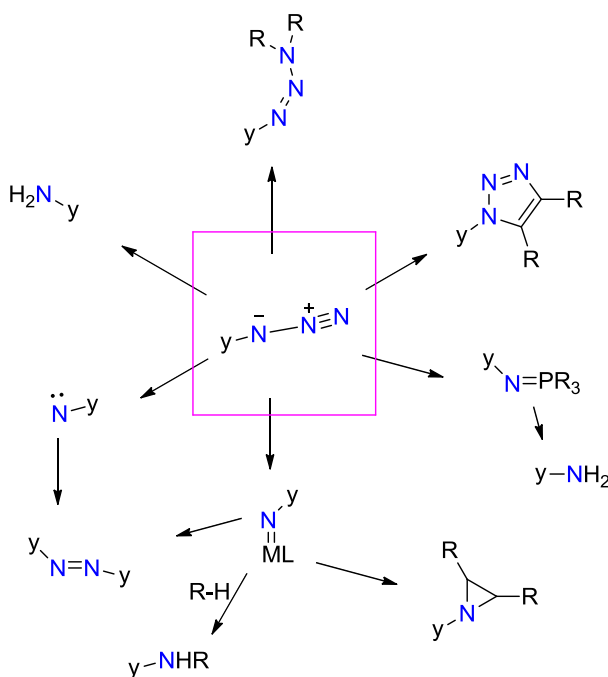
<sup>81</sup> Dai, Q.; Ran, C.; Harvey, R. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1764.

<sup>82</sup> Jin, T.; Terada, M.; Bao, M.; Yamamoto, Y. *ChemSusChem* **2019**, *12*, 2936.

<sup>83</sup> Hu, B.; DiMagno, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3844.

<sup>84</sup> Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.

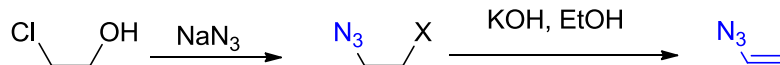
de Staudinger e formação de compostos azo,<sup>85</sup> cicloadição 1,3 dipolar de Huisgen (Esquema 56).<sup>86</sup>



Esquema 56

### 3.2.1 Síntese de azidas vinílicas

As azidas vinílicas foram descobertas há mais de 100 anos, por Foster e Newman em 1910 (Esquema 57),<sup>87</sup> porém, o seu potencial ficou estagnado por muito tempo, devido à sua alta reatividade intrínseca e à existência de poucos métodos adequados para sua preparação.<sup>88</sup> E também por serem consideradas explosivas e sensíveis.<sup>89</sup>



Esquema 57

<sup>85</sup> Goswami, M.; Bruin, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1152.

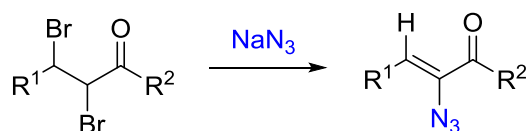
<sup>86</sup> Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207.

<sup>87</sup> Forster; Newman. *J. Chem. Soc.* **1910**, *97*, 2570. (b) Forster; Newman. *Chem. Soc.* **1911**, *99*, 1277.

<sup>88</sup> Liu, Z.; Liao, P.; Bi, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3668.

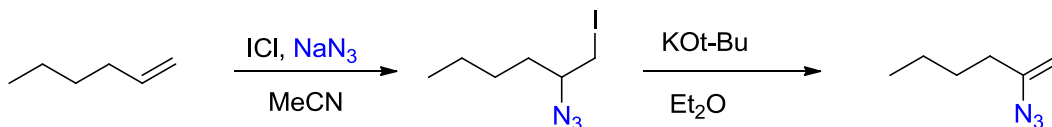
<sup>89</sup> Wiley, R.; Moffat, J. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 995.

Em 1935, a partir de azida de sódio ( $\text{NaN}_3$ ) e compostos 1,2-dibromados foi possível preparar azidas vinílicas (Esquema 58).<sup>90</sup> A seletividade é orientada pelo grupo carbonílico em que o bromo da posição  $\alpha$  se torna grupo de saída muito reativo para substituição nucleofílica.



Esquema 58

Em 1965, Hassner desenvolveu um método consideravelmente eficiente para preparação de azidas vinílicas, pois a seletividade não depende dos demais grupos existentes no alceno a ser tratado.<sup>91</sup> A síntese consiste em formação inicial do composto explosivo ( $\text{IN}_3$ ), gerado *in situ* através de  $\text{ICl}$  e  $\text{NaN}_3$ , ao adicionar  $\text{IN}_3$  a alcenos, ocorre a eliminação de  $\text{HI}$  e a geração da respectiva azida (Esquema 59).



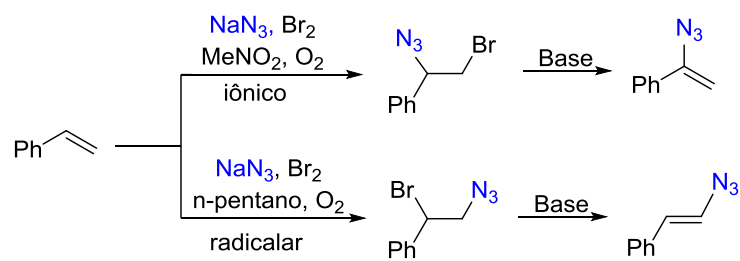
Esquema 59

Em um outro trabalho, Hassner demonstrou que a seletividade utilizando azidas halogenadas, como bromo azida ( $\text{BrN}_3$ ), pode se controlar através das condições reacionais. Os autores observaram que uma adição iônica era favorecida em meio polar na presença de oxigênio, enquanto uma reação radicalar era favorecida em solvente de baixa polaridade, na presença de luz e ausência de oxigênio (Esquema 60).<sup>92</sup>

<sup>90</sup> Kuz'min, V. O.; Zemlyans'kii, M. I. *Mem. Inst. Chem. Ukrain. Acad. Sci.* **1935**, 2, 183.

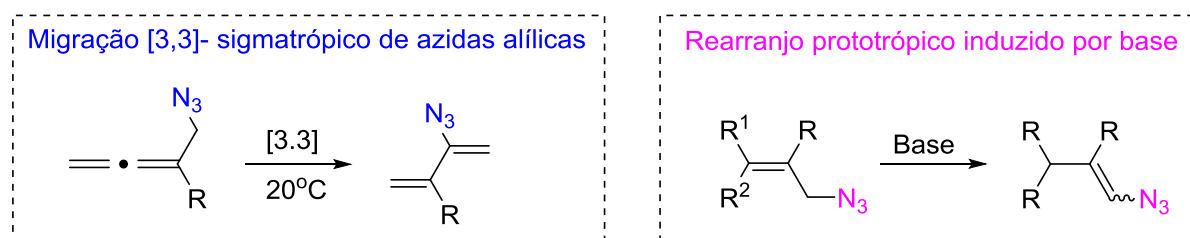
<sup>91</sup> Hassner, A.; Levy, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4203.

<sup>92</sup> (a) Hassner, A.; Boerwinkle, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 216. (b) Hassner, A.; Boerwinkle, F. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3309.



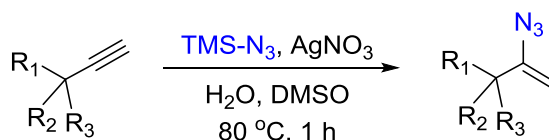
Esquema 60

Azidas vinílicas podem também ser preparadas por migração [3,3]-sigmatrópico de azidas alílicas<sup>93</sup> ou por rearranjo prototrópico induzido por base (Esquema 61).<sup>94</sup>



Esquema 61

Em 2014, Liu e colaboradores sintetizaram azidas vinílicas a partir de hidroazidação de alcinos terminais com TMS-N<sub>3</sub>, catalisados por nitrato de prata (Esquema 62).



Esquema 62

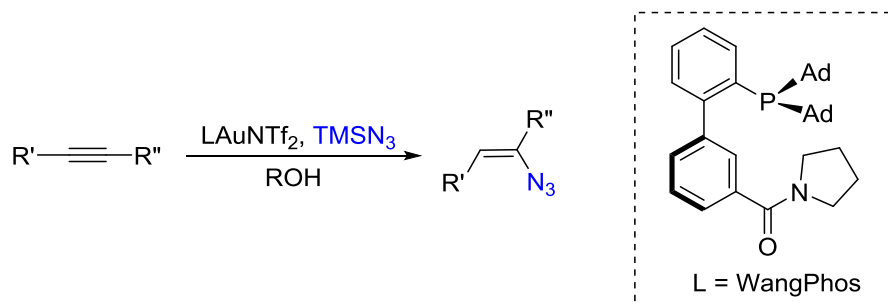
Li e colaboradores, em 2017, utilizaram uma espécie de ouro associada ao ligante WangPhos, na ausência de solvente e sintetizaram azidas vinílicas a partir de alcinos terminais e internos (Esquema 63).<sup>95</sup>

<sup>93</sup> Priebe, H. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 728.

<sup>94</sup> Chou, T. S.; Hung, S. H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3027.

<sup>95</sup> Li, X.; Liao, S.; Wang, Z.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3687.

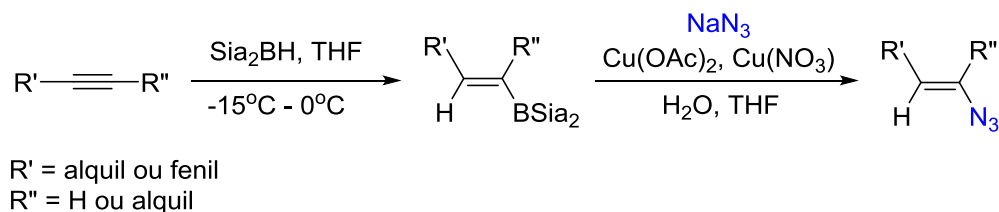




Esquema 63

### 3..2.2 Síntese de azidas vinílicas a partir vinilboronatos

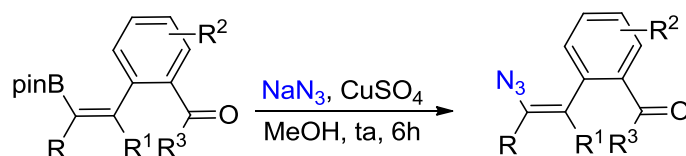
A primeira preparação de azidas vinílicas por meio de vinilboronatos foi feita por Matsuda e colaboradores em 1998, a partir da borilação de um alcino e seguida de introdução de azida de sódio, catalisada por cobre (Esquema 64).<sup>96</sup>



Esquema 64

Mesmo após relato do trabalho de Masuda, houve poucos avanços de síntese de azidas vinílicas a partir de compostos organoboranos catalisados por cobre.<sup>97</sup>

Em 2018, Jayaram e colaboradores sintetizaram várias azidas vinílicas em bons rendimentos a partir de organoboranos, usando um método catalisado por sulfato de cobre em metanol (Esquema 65).<sup>98</sup>



Esquema 65

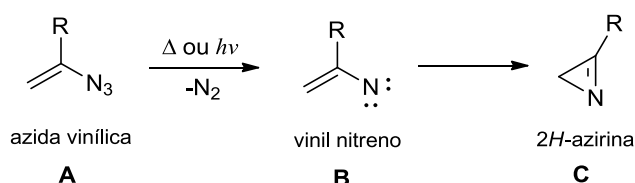
<sup>96</sup> Masuda, Y.; Murata, M.; Ikeda, M.; Watanabe, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1013.

<sup>97</sup> Tao, C. Z.; Cui, X.; Li, J.; Liu, A.; Liu, L.; Guo, Q. X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3525.

<sup>98</sup> Jayaram, V.; Sridhar, T.; Sharma, G. V. M.; Berrée, F.; Carboni, B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 843.

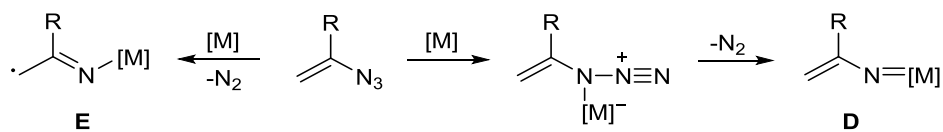
### 3.2.3 Azidas vinílicas na preparação de diferentes compostos heterocíclicos

Azidas vinílicas possuem alta reatividade pela presença do grupo azida ligado a uma dupla ligação. A termólise ou fotólise da azida vinílica **A** leva a liberação de gás nitrogênio e geração do intermediário vinil nitreno **B** equivalente da imina cíclica de 3 membros, a 2*H*-aziridina **C**. Esses intermediários são altamente reativos e podem facilmente sofrer reações eletrofílicas, nucleofílicas ou radicalares (Esquema 66).<sup>99</sup>



Esquema 66

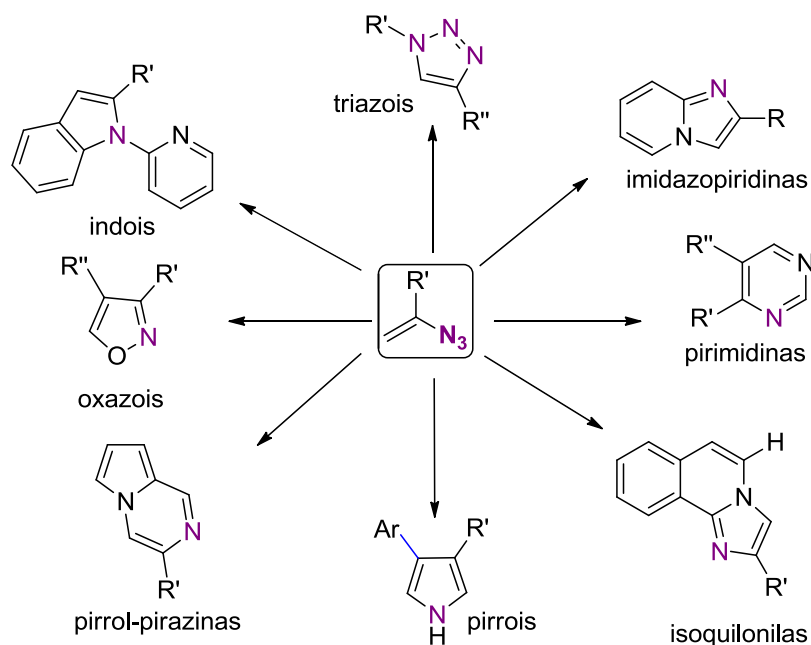
Azidas vinílicas em reações catalisadas por metais de transição formam, após liberação de nitrogênio, nitrenóides metálicos **D** ou espécies radicalares **E** (Esquema 67).



Esquema 67

Portanto, azidas vinílicas são frequentemente usadas como um *synthon* de 3 átomos para a construção de diferentes heterociclos, tais como indóis, isoquinolinas, imidazóis, piridinas, pirróis, pirazóis, pirimidinas e oxazóis (Esquema 68).

<sup>99</sup> Hu, B.; DiMagno, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3844.



Esquema 68

### 3.3 Cicloadição 1,3-dipolar

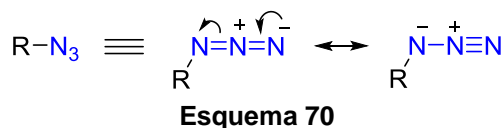
A cicloadição pode se entender como uma união de dois sistemas  $\pi$  independentes através de um processo concertado envolvendo um movimento cíclico de elétrons e resultando na geração de um novo anel. A cicloadição 1,3 dipolar ou [3+2] é reação com formação de ciclos de cinco membros, também conhecida como reação 1,3-dipolar de Huisgen. Ocorre quando existe um dipolarófilo (componente com dois elétrons) e um componente contendo três átomos e que tenha quatro elétrons (1,3-dipolo). O dipolarófilo pode reagir tanto com LUMO quanto com HOMO, depende dos substituintes ligados a dupla ligação (Esquema 69).<sup>100</sup>



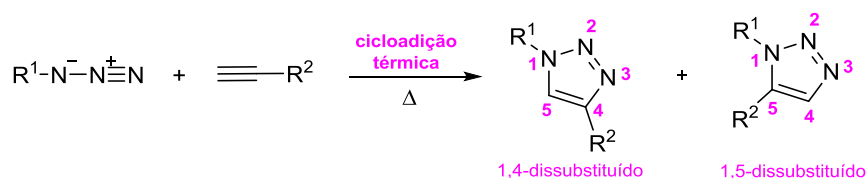
Esquema 69

<sup>100</sup> Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2012.

O comportamento das azidas em cicloadição 1,3-dipolar pode ser explicado pelo efeito mesomérico que elas sofrem, podendo ter duas ligações duplas ou com uma ligação tripla e uma simples (Esquema 70).<sup>58</sup>



A cicloadição 1,3-dipolar das azidas pode ocorrer tanto com alcinos terminais assim como para os alcinos internos, para dar origem a compostos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos ou 1,5-dissubstituídos. As reações de cicloadição 1,3-dipolar das azidas sem o uso de catalisadores requerem elevadas temperaturas e levam à formação de mistura dos regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos. Essa mistura também pode ser observada quando são usados substituintes assimétricos nos alcinos internos (Esquema 71).<sup>101</sup>



No ano de 2002, em trabalhos independentes, Sharpless<sup>102</sup> e Meldal<sup>103</sup> conseguiram sintetizar um único tipo de regioisômero, 1,2,3-triazóis 1,4 dissubstituídos, utilizando cobre como catalisador. A estratégia de Sharples e colaboradores foi a de utilização de um sal de cobre (Cu<sup>II</sup>) e ascorbato de sódio como agente redutor, de forma a gerar uma espécie de cobre (I) (Esquema 72). O ciclo catalítico proposto por Sharpless e colaboradores sugere que a reação começa com a formação do acetileno de cobre (I), em seguida ocorre uma coordenação da azida com o átomo de cobre, no qual ocorre a formação de um metalociclo de Cu (III) (Esquema 73). A posterior, há

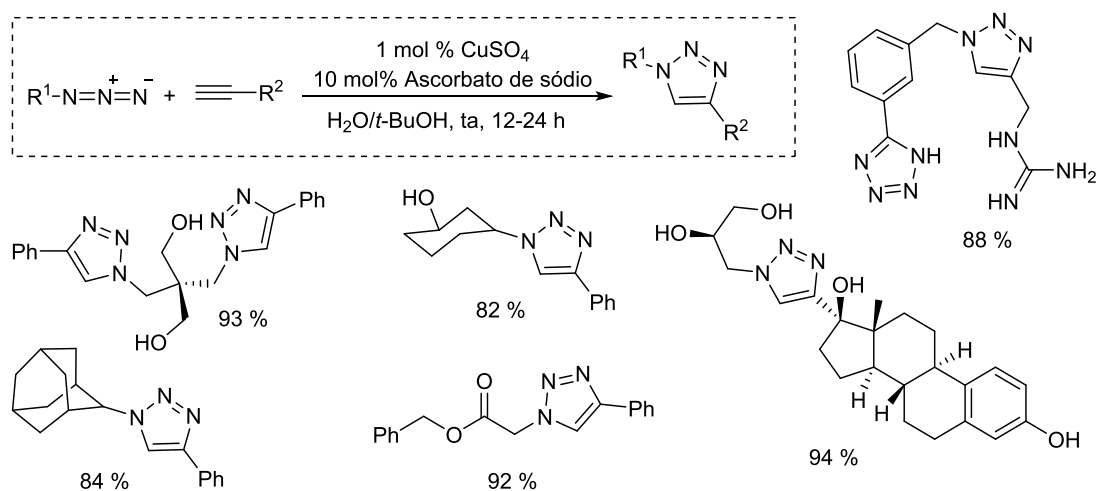
<sup>101</sup> Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1302.

<sup>102</sup> Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.

<sup>103</sup> Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.

uma contração do metalacido resultando em um triazolil-cobre, que ao ser protonado dá origem ao produto e regenera-se o catalisador.

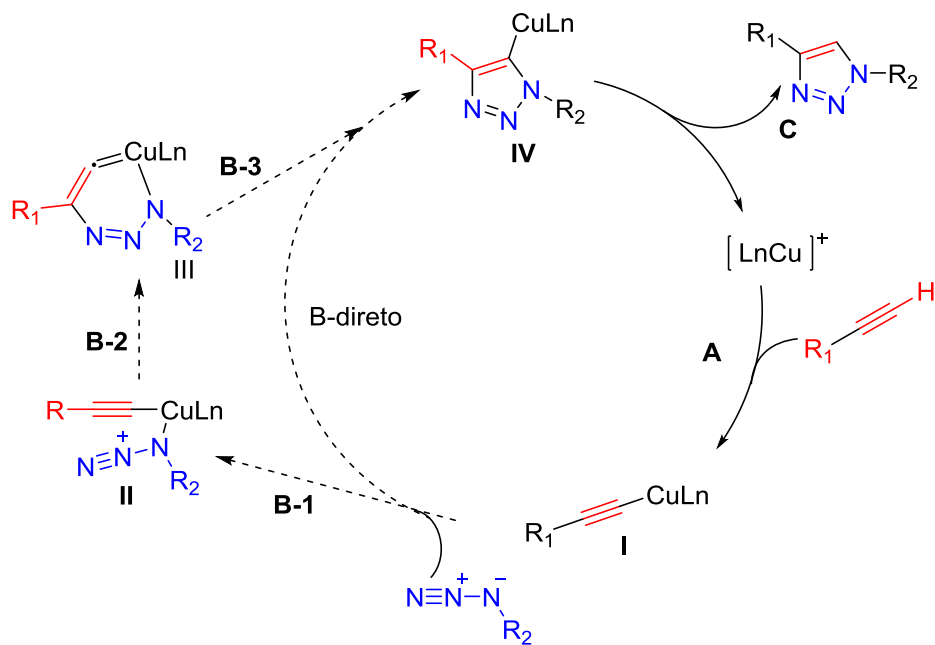
Após relato de síntese de triazóis vinílicos por Sharpless e Meldal, vários estudos sobre preparação e aplicação de compostos de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituído têm sido feitos. Sua importância é destacada em diversos campos, como na síntese de polímeros<sup>104</sup> e na síntese de moléculas com atividades biológicas relevantes, tais como inibidores da protease do HIV, drogas antibacterianas, sondas bioortogonais, agentes antifúngicos, drogas anticancerígenas, etc.<sup>105</sup>



Esquema 72

<sup>104</sup> (a) Beghdadi, S.; Miladi, I. A.; Addis, D.; Romdhane, B. H.; Bernard, J.; Drockenmuller, E. *Polym. Chem.* **2012**, 3, 1680. (b) Khavula, E. V. Kuznetsov, V. A.; Verezhnikov, V. N.; Shatalov, G. V. *Polym. Sci., Ser. B* **2003**, 45, 26. (c) Kizhnyaev, V. N.; Pokatilov, F. A.; Vereshchagin, L. I. *Polym. Sci. Ser. C* **2008**, 50, 1. (d) Kizhnyaev, V. N.; Tsykina, N. A.; Smirnov, A. I. *Polym. Sci. Ser. A* **2003**, 45, 735. (e) Tsykina, N. A.; Kizhnyaev, V. N.; Pokatilov, F. A.; Smirnov, A. I. *Polym. Sci. Ser. B* **2003**, 45, 41. (f) Golas, P. L.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1338.

<sup>105</sup> (a) Ito, S.; Satoh, A.; Nagatomi, Y.; Hirata, Y.; Suzuki, G.; Kimura, T.; Satow, A.; Maehara, S.; Hikichi, H.; Hata, M.; Kawamoto, H.; Ohta, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 9817. (b) Ito, S.; Hirata, Y.; Nagatomi, Y.; Satoh, A.; Suzuki, G.; Kimura, T.; Satow, A.; Maehara, S.; Hikichi, H.; Hata, M.; Ohta, H.; Kawamoto, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 5310. (c) Tsuritani, T.; Mizuno, H.; Nonoyama, N.; Kii, S.; Akao, A.; Sato, K.; Yasuda, N.; Mase, T. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 1407. (d) Fujinaga, M.; Yamasaki, T.; Kawamura, K.; Kumata, K.; Hatori, A.; Yui, K.; Yanamoto, K.; Yoshida, Y.; Ogawa, M.; Nengaki, N.; Maeda, J.; Fukumura, T.; Zhang, M. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 102. (e) Lauria, A.; Delisi, R.; Mingoia, F.; Terenzi, A.; Martorana, A.; Barone, G.; Almerico, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3289. (f) Li, S.; Huang, Y. *Curr. Med. Chem.* **2014**, 21, 113. (g) Prasher, P.; Sharma, M. *Med. Chem. Commun.* **2019**, 10, 1302. (h) Xu, Z.; Zhao, S. J.; Liu, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 183, 111700. (i) Lutz, F.; Zarafshani, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, 60, 958. (j) Agard, N. J.; Preschner, J. A.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15046. (k) Agard, N. J.; Baskin, J. M.; Preschner, J. A.; Lo, A.; Bertozzi, C. R. *Science* **2008**, 320, 664.



Esquema 73

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a obtenção dos resultados do presente trabalho de pesquisa, primeiro foi realizado um estudo sobre hidroboração do acetato propargílico utilizando água/surfactante ou etanol como solvente e diferentes espécies de cobre como catalisador. Em seguida, a atenção se voltou para a azidação e cicloadição. Por fim, o processo *one-pot* foi avaliado para a obtenção dos triazóis vinílicos.

### 4.1 Hidroboração do acetato propargílico

A hidroboração do acetato propargílico já foi realizada por nosso grupo de pesquisa e dois diferentes sistemas catalíticos eficientes e seletivos foram obtidos para reações realizadas em meio aquoso micelar.<sup>25</sup> Então, as reações de hidroboração do acetato de propargila com  $B_2pin_2$  como agente de borilação foram reproduzidas, ambas realizadas em água na presença de 2% m/m de SPGS-550M e 5 mol% de NaOH como base, a temperatura ambiente por 20 horas. Na reação em que 8 mol% de  $CuCl(IMes)$  foi empregado como catalisador, o isômero  $\alpha$ -1a foi obtido em 75% de rendimento, sendo este o produto majoritário, na proporção 84:16 (Tabela 1, entrada 1). Na reação em que 8 mol% de  $Cu(OAc)_2$  foi empregado como catalisador e 10 mol% de dppe

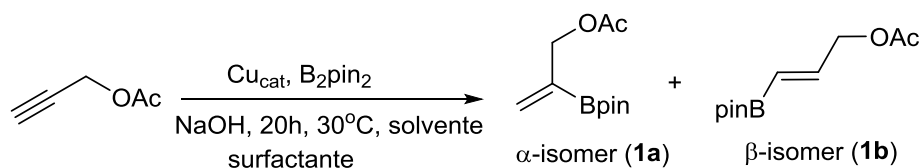
como ligante, o isômero  $\beta$ -**1b** foi obtido em 78% de rendimento, como o produto majoritário na proporção 09:91 (entrada 5).

Após uma avaliação inicial da etapa de azidação, foi observado que a mesma não ocorria em água. Por isso, a etapa prévia que é a hidroboração foi avaliada em etanol, um solvente comum para a azidação.

Embora a água seja o melhor solvente verde, o etanol é também uma boa alternativa dos solventes orgânicos, por ser o mais sustentável para o meio ambiente. É um solvente orgânico de base biológica, solúvel em água, obtido de fontes renováveis (por exemplo, cana-de-açúcar, milho, etc.) e apresenta excelentes propriedades EHS (Ambiental, Saúde e Segurança). Ao usar etanol como solvente na reação catalisada por CuCl(IMes), observou-se uma melhoria na seletividade, favorecendo a formação de composto  $\alpha$ -vinilboronato **1a** com uma proporção 95:05, com apenas 46% de rendimento (entrada 2). Aumento da temperatura, não levou a uma melhora significativa do rendimento (entrada 4). Entretanto, com o aumento do tempo de 20h para 48h, o produto de hidroboração foi obtido com 65% de rendimento, mantendo a alta regioselevidade para o isômero  $\alpha$  (entrada 3). Menores tempos reacionais levaram a uma queda no rendimento da reação. Ao usar etanol como solvente na reação catalisada por Cu(OAc)<sub>2</sub>, observou-se uma diminuição tanto na seletividade, quanto no rendimento (entrada 6).

O catalisador mais comumente utilizado nas etapas seguintes de azidação e cicloadição é CuSO<sub>4</sub>. Este foi então avaliado na reação de hidroboração e em meio aquoso micelar forneceu o produto em um baixo rendimento de 18% (entrada 7). Em etanol como solvente não houve reação (entrada 8).

**Tabela 1.** Avaliação da hidroboração do acetato propargílico.

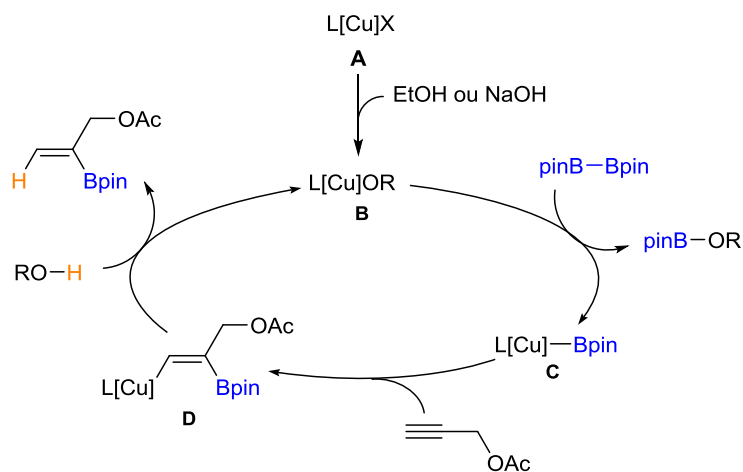


Entrada <sup>a</sup>	Cu <sub>cat</sub>	Solvente	Surfactante	(1a:1b) <sup>e</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	CuCl(IMes)	H <sub>2</sub> O	SPGS-550M	84:16	75
2	CuCl(IMes)	EtOH	-	>95:05	46
3 <sup>c</sup>	CuCl(IMes)	EtOH	-	>95:05	65
4 <sup>d</sup>	CuCl(IMes)	EtOH	-	>95:05	50
5	Cu(OAc) <sub>2</sub> /dppe	H <sub>2</sub> O	SPGS-550M	09:91	78
6	Cu(OAc) <sub>2</sub> /dppe	EtOH	-	30:70	62
7	CuSO <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> O	SPGS-550M	30:70	18
8	CuSO <sub>4</sub>	EtOH	-	-	-

<sup>a</sup> Reações realizadas usando 0,5 mmol de acetato propargílico, 0,55 mmol B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>, 8 mol% de catalisador de cobre, 5 mol% de NaOH, 1 mL EtOH, 1 mL SPGS-550M/ H<sub>2</sub>O. <sup>b</sup> Rendimento isolado. <sup>c</sup> 48 h <sup>d</sup> 45 °C. <sup>e</sup> 1a e 1b determinados por RMN.

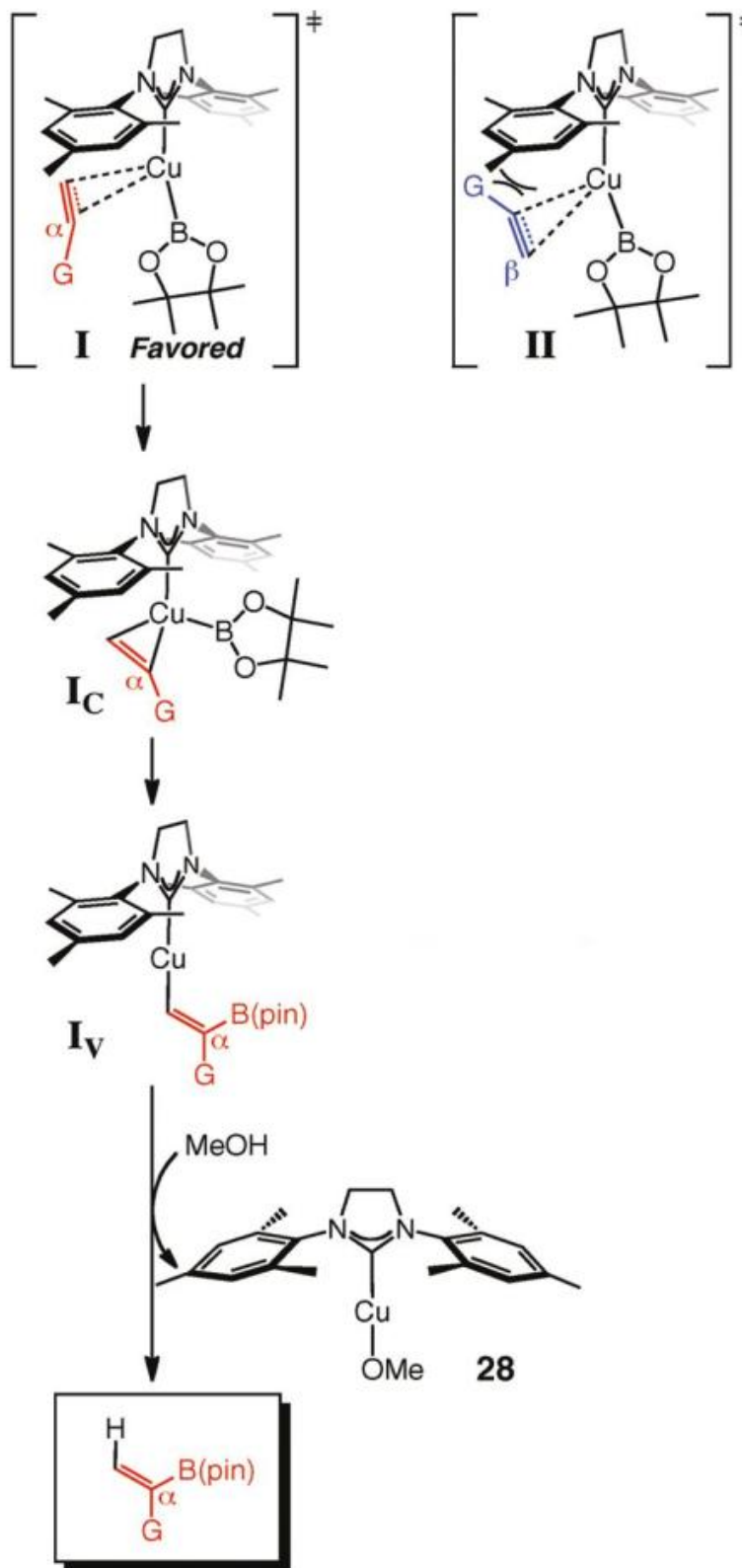
O ciclo catalítico para a reação de hidroboração catalisada por cobre, iniciaria pela formação de uma espécie de cobre(I) **B**, pela reação com etanol ou hidróxido (Esquema 74). Uma espécie nucleofílica de boro **C** se formaria pela reação da espécie **B** com B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>. A interação do alcino com a espécie **C**, seguida de boro-cupração do alcino, levaria ao vinilboronato **D**. A seletividade dessa etapa é dependente da espécie catalisador-ligante. A captura de um próton proveniente da água ou etanol pelo intermediário **D**, liberaria o produto e regeneraria a forma cataliticamente ativa do cobre **B**. Devido a boro-cupração ser uma adição *syn*, o boronato vinílico necessariamente é um produto *syn*.





**Esquema 74**

Estudos mecanísticos realizados por Hoveyda e colaboradores indicam que a origem da seletividade nas reações de hidroboração se deve a efeitos estéricos e eletrônicos provenientes dos ligantes do complexo de cobre e dos substituintes do alcino (Esquema 75).<sup>62</sup> Os estudos indicam também que a etapa que determinaria a predominância de um isômero sobre o outro seria a etapa de coordenação do complexo de cobre ao alcino. A borocupração, etapa em que ocorre a inserção do boro e do cobre a tripla ligação, seria uma etapa irreversível. Além disso, mostraram que mesmo sendo rápida, a etapa final de protonação não seria responsável pelas seletividades observadas na reação. Os estudos mostraram ainda que espécies de cobre com ligantes menos doadores de elétrons, como o caso do catalisador  $CuCl(IMes)$ , favorece a seletividade em favor do isômero  $\alpha$ , porque esta espécie possui uma ligação mais linear C-Cu-B e favorece a aproximação do alcino com o grupo mais volumoso mais distante do ligante NHC. Aumento da doação de elétrons para o cobre e mudança da geometria linear da espécie catalítica, alterando os ângulos de ligação C-Cu-B, alteram o curso da complexação e da seletividade observada.



Esquema 75 (extraído de *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 7859)

## 4.2 Azidação de boronatos vinílicos

Em paralelo aos estudos de hidroboração, o boronato vinílico puro **1a** foi avaliado frente a reação de azidação catalisada por cobre. O estudo realizado demonstrou não ser possível obter a azida vinílica em meio aquoso micelar, independente da espécie de cobre utilizada como catalisador (Tabela 2). A azida só foi obtida quando  $\text{CuSO}_4$  foi empregado como catalisador, em etanol como solvente. Entretanto, a azida vinílica se mostrou instável, degradando na tentativa de purificação por cromatografia em coluna. A verificação da formação da azida foi feita através da análise do produto bruto por RMN  $^1\text{H}$ . Todo o boronato vinílico foi consumido e apenas sinais da azida vinílica e residual de pinacol foram verificados no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Baseado nessas observações e na massa obtida, infere-se que a formação da azida tenha ocorrido em alto rendimento. Os sistemas catalíticos empregando  $\text{CuCl}(\text{IMes})$  e  $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{dppe}$  em etanol como solvente, não levaram ao consumo do boronato vinílico e formação da azida desejada.

**Tabela 2.** Optimização da azidação

Reaction scheme:  $\text{1a} \xrightarrow[\text{solvente, 45 } ^\circ\text{C, 20h}]{\text{NaN}_3, \text{Cu}_{\text{cat}}} \text{2a}$

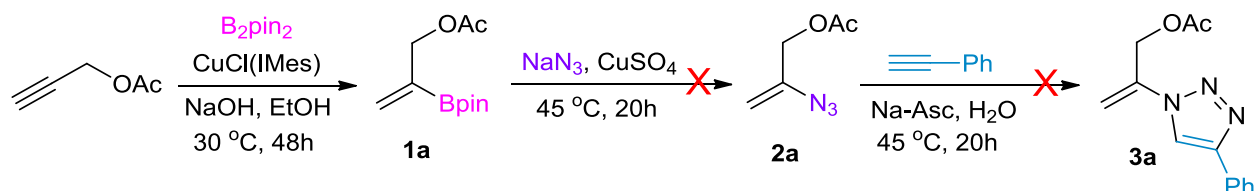
Entrada	$\text{Cu}_{\text{cat}}$	Solvente	2a
1	$\text{CuCl}(\text{IMes})$	SPGS-550M/ $\text{H}_2\text{O}$	-
2	$\text{CuCl}(\text{IMes})$	EtOH	-
3	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	SPGS-550M/ $\text{H}_2\text{O}$	-
4	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	EtOH	-
5	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	SPGS-550M/ $\text{H}_2\text{O}$	-
6 <sup>a</sup>	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	EtOH	✓

<sup>a</sup> Verificado por RMN  $^1\text{H}$  do produto bruto.

### 4.3 Hidroboração, azidação e cicloadição 1,3- dipolar *one-pot*

De posse das informações coletadas sobre as duas reações, hidroboração e azidação, iniciou-se o estudo do processo *one-pot* para se chegar ao triazol vinílico. O processo *one-pot*, no qual 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 à sua simplicidade operacional, redução do uso de solventes e formação de resíduos, previne a perda de compostos intermediários instáveis, leva a economia de tempo, diminuição da perda de material durante a purificação e aumento do rendimento global.

Para a realização do processo *one-pot*, a etapa da hidroboração seguiu conforme a otimização da entrada 4 da Tabela 1, com o uso de CuCl(IMes) como catalisador. Após o tempo necessário para a formação do produto  $\alpha$ -boronato vinílico **1a**, os reagentes necessários para a etapa de azidação, NaN<sub>3</sub> e CuSO<sub>4</sub> foram adicionados. Após 20 horas, os reagentes necessários para a cicloadição, fenilacetileno, ascorbato de sódio e água, foram adicionados. Nesse processo, o triazol desejado **3a** não foi obtido e apenas o boronato vinílico **1a** foi observado (Esquema 76).

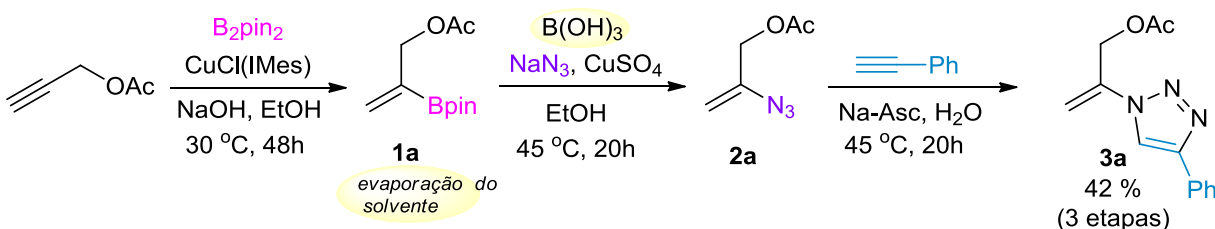


Esquema 76

Visando remoção de interferentes remanescentes da etapa de hidroboração na etapa de azidação, a extração de **1a** foi realizada, antes da sequencia reacional. Então, **1a** foi submetido à azidação seguida da cicloadição, fornecendo o triazol vinílico **3a** em 20% de rendimento. Ao invés de realizar a extração de **1a**, uma simples evaporação do solvente entre as etapas de hidroboração e azidação, forneceu o mesmo resultado.

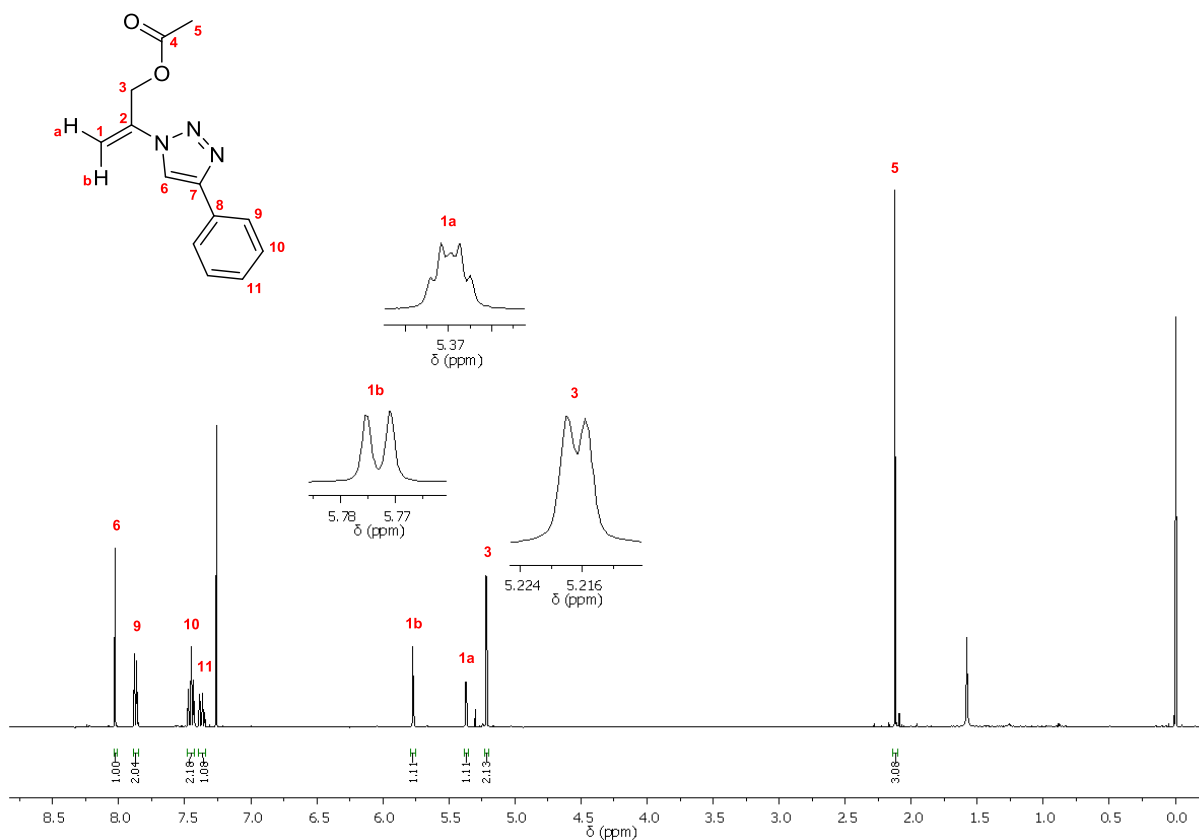
Como a extração ou a evaporação tornou possível as etapas seguintes, suspeitou-se que o contaminante responsável pela desativação do sistema catalítico

era o pinacol, proveniente do  $B_2pin_2$  usado na reação de hidroboração. O pinacol poderia se coordenar/ligar a espécies de cobre, inativando o catalisador responsável pela azidação. Então, além da evaporação após a etapa de hidroboração, ácido bórico foi adicionado. O ácido bórico é descrito como trapeador de pinacol, ou seja, ao invés de o pinacol interagir e inativar o catalisador cobre, reage com ácido bórico e formando uma espécie não competitiva com o meio reacional. Esta estratégia já foi empregada pelo nosso grupo de pesquisa com essa finalidade, fornecendo bons resultados. Nesse trabalho, melhores rendimentos também foram alcançados, com o triazol **3a** sendo obtido com 42 % de rendimento (Esquema 77). Contudo, a evaporação do solvente da primeira etapa é sempre necessária para diminuição da quantidade de pinacol na reação. Uma tentativa de aumento da quantidade de catalisador de cobre nas duas etapas não resultou em melhoras do rendimento. Substituição de etanol para metanol, levou a uma queda drástica do rendimento, inferior a 10%.



O espectro de RMN  $^1H$  referente ao composto **3a** encontra-se apresentado na Figura 9. Em 8,03 ppm encontra-se o simpleto referente ao hidrogênio **H6** do anel triazol. Em 7,89-7,85 ppm encontra-se o multipletto referente aos hidrogênios **H9** do grupo fenila. Em 7,47-7,42 ppm encontra-se um segundo multipletto referente aos hidrogênios **H10** e em 7,39-7,34 ppm encontra-se o outro multipletto referente ao hidrogênio **H11** da fenila. Os dois hidrogênios vinílicos e geminais da molécula experimentam ambientes químicos diferentes e são identificados como **H1a** e **H1b**. Em 5,77 ppm encontra-se um dupletto, com constante de acoplamento de 1,8 Hz, referente ao hidrogênio vinílico **H1b**, que acopla com o hidrogênio **H1a**. Em 5,37 ppm, encontra-se um duplo triplete referente ao hidrogênio vinílico **H1a**, com constantes de acoplamento de 1,8 Hz pelo acoplamento com **H1b** e de 1,0 Hz pelo acoplamento com

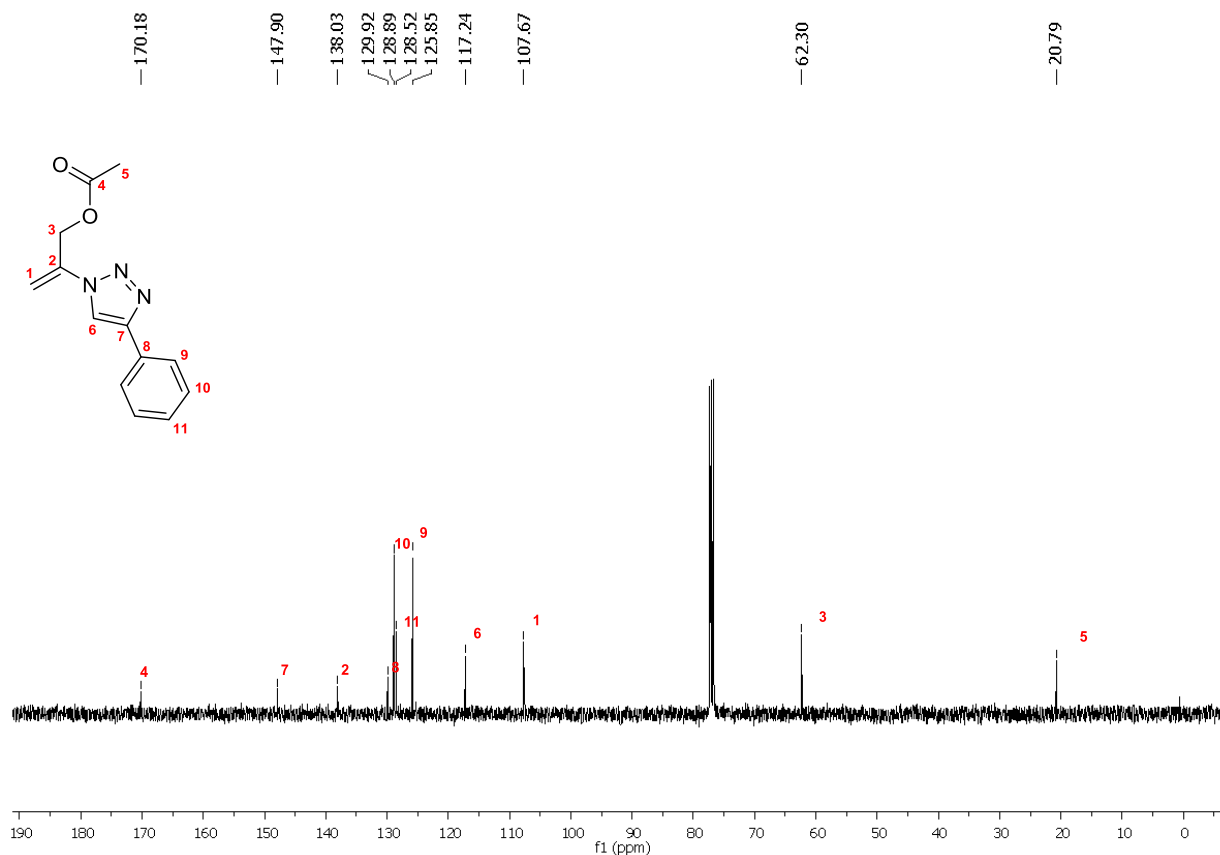
os dois hidrogênios **H3**. Em 5,21 ppm encontra-se um duplete com constante de acoplamento de 1,0 Hz pertencente aos hidrogênios **H3**, devido ao acoplamento com **H1a**. Por fim, os três hidrogênios do grupo metila **H5** aparecem como um simpleto em 2,12 ppm.



**Figura 9.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **3a**.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** encontra-se apresentado na Figura 10. Pela análise do espectro foi possível observar todos os carbonos da estrutura. O sinal em 170,2 ppm, corresponde ao carbono da carbonila **C4** do grupo do éster. Os carbonos do anel triazol são atribuídos como os sinais em 147,9 ppm para o carbono quaternário **C7** e em 117,2 ppm para o carbono **C6**. Os carbonos do grupo fenila são encontrados em 129,9 ppm referente ao carbono quaternário **C8**, em 125,8 ppm os carbonos **C9**, em 128,9 ppm os carbonos **C10** e em 128,5 ppm o carbono **C11**. Os carbonos vinílicos são atribuídos como sendo o sinal em 138,0 ppm para o carbono

quaternário **C2** e em 107,7 ppm para o carbono **C1**. Em 62,3 ppm, encontra-se o carbono alifático **C3**, ligado ao átomo eletronegativo oxigênio. Por fim, em 20,8 ppm encontra-se o carbono da metila **C5**.



**Figura 10.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **3a**.

A Figura 11 mostra o espectro de correlação homonuclear COSY (Homonuclear correlation spectroscopy)  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto **3a**, que corroboram com a atribuição proposta para o RMN de  $^1\text{H}$ . No espectro, pode se verificar as correlações entre hidrogênios vizinhos  $^3J_{\text{H-H}}$  e hidrogênios  $^4J_{\text{H-H}}$  da posição alílica. Pode-se observar que **H1b** acopla somente com **H1a**, enquanto **H1a** acopla com **H3**, além de **H1b**, por possuir relação *cis* com hidrogênios alílicos **H3** (ampliação na Figura 12). Além disso, nos aromáticos verifica-se que **H10** acopla tanto com **H9**, quanto com **H11**.

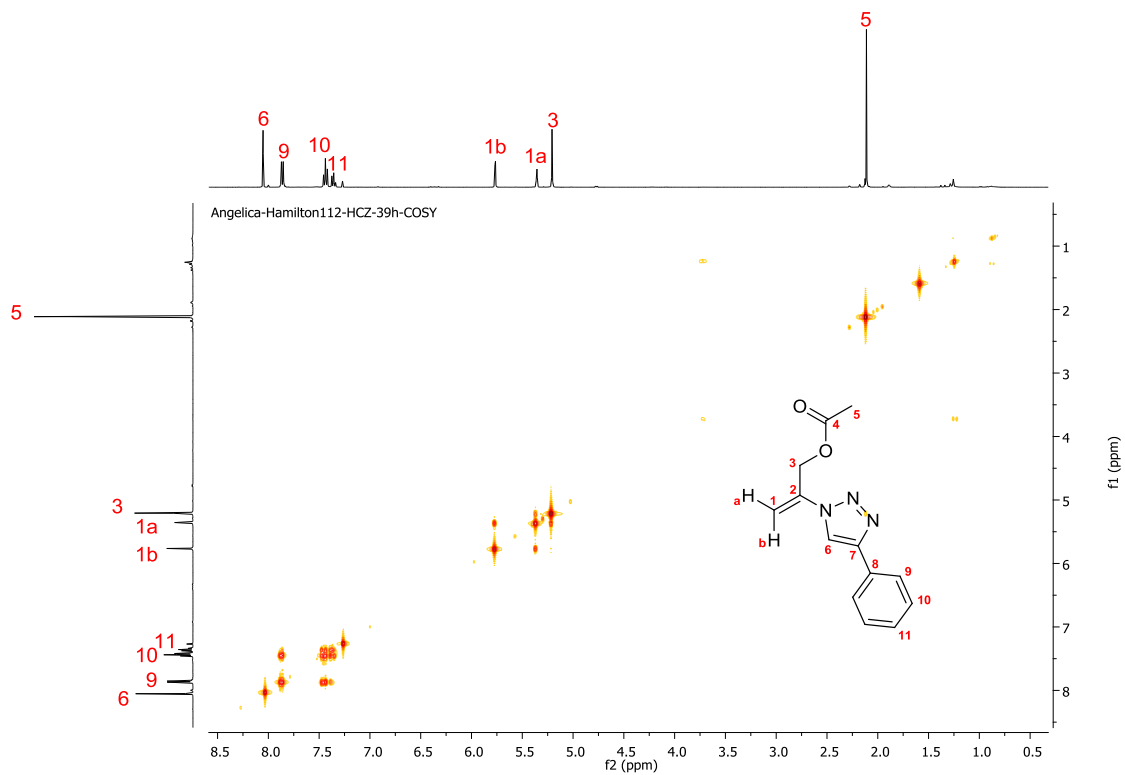


Figura 11. Espectro de correlação homonuclear Cosy (H-H) do composto 3a.

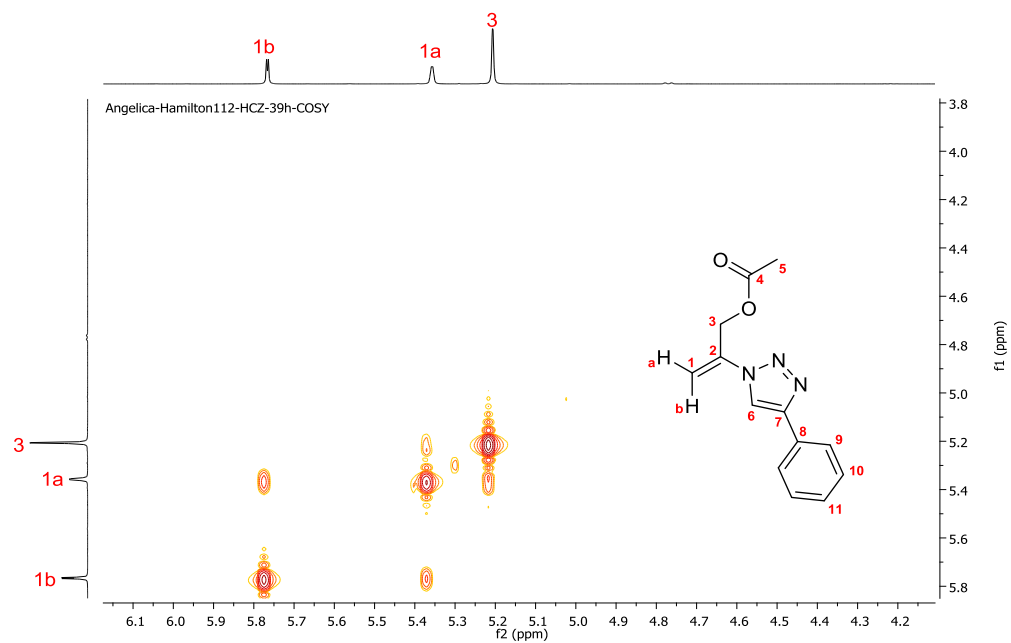
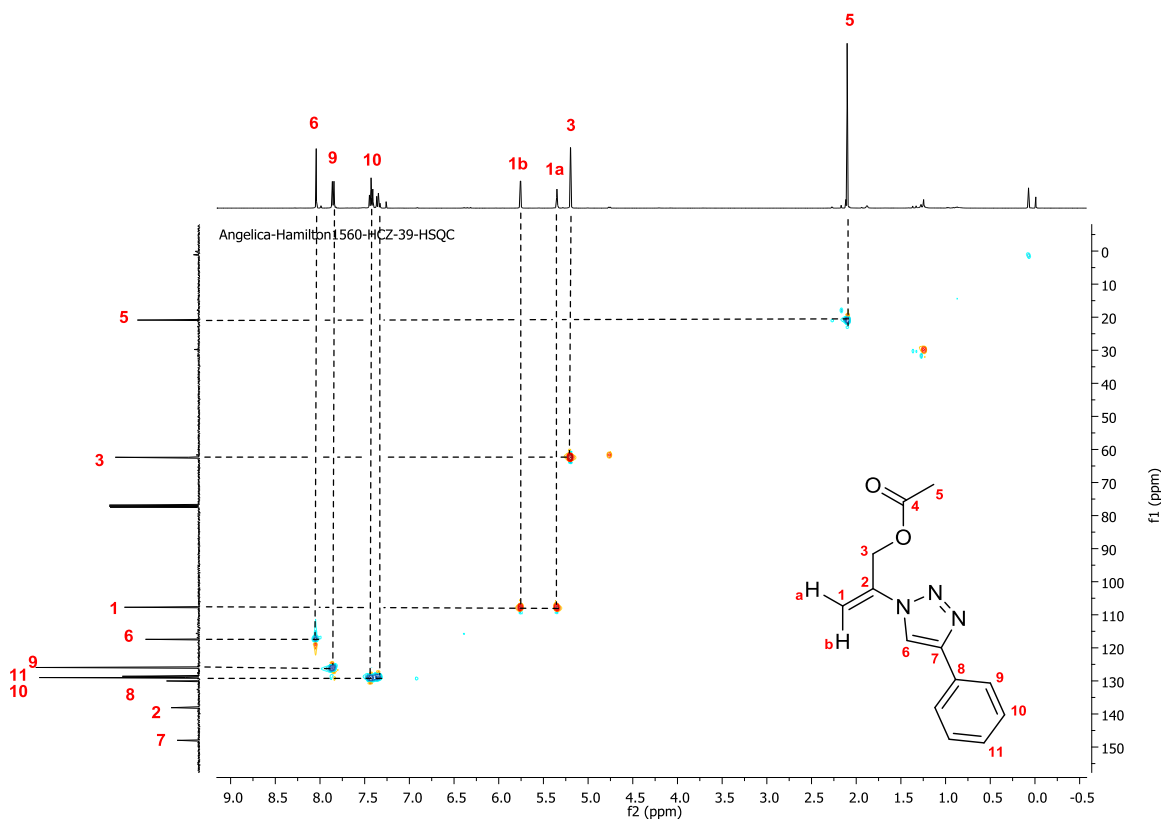


Figura 12. Ampliação do espectro de correlação homonuclear Cosy ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) do composto 3a.

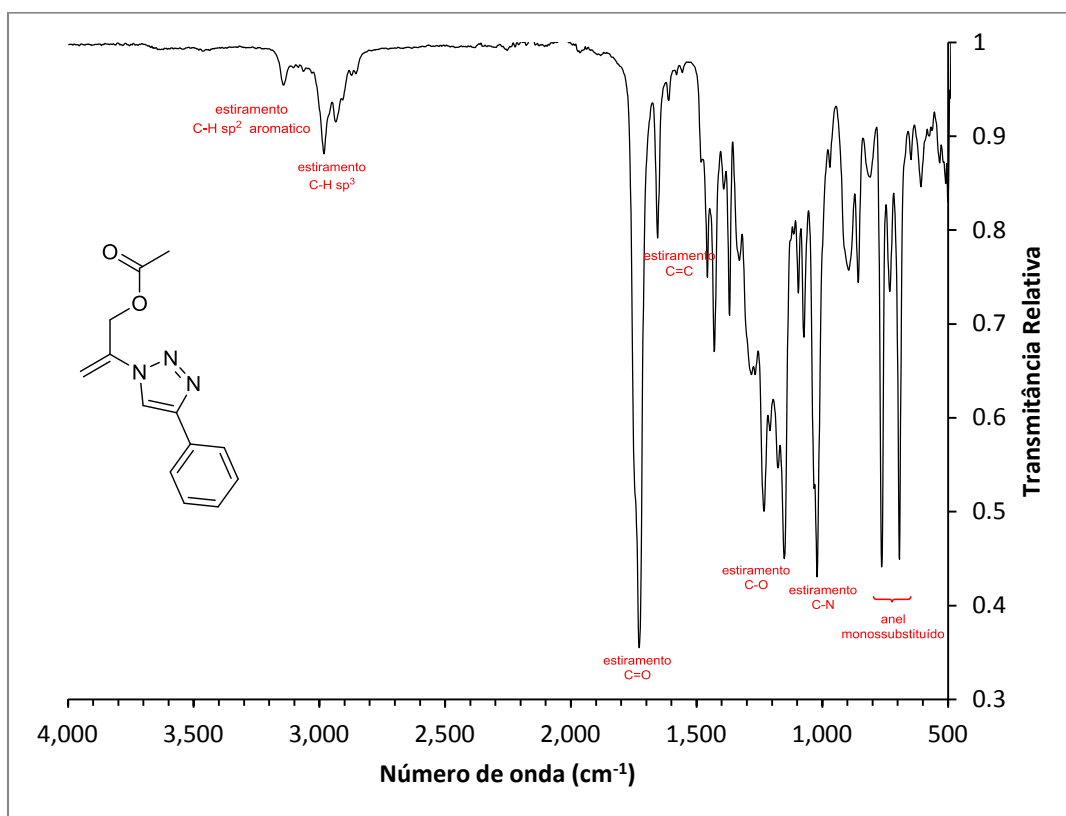


Através do experimento de HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , que mede a correlação  $^1J$  via ligação entre os átomos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , atribuiu-se os sinais dos carbonos ligados diretamente aos hidrogênios para o composto **3a** (Figura 13). Pelo espectro observa-se uma correlação do sinal de RMN  $^{13}\text{C}$  em 117,2 ppm do **C6** com o sinal de RMN  $^1\text{H}$  em 8,03 ppm do **H6**. Observa-se também a correlação entre o carbono **C9** em 125,8 ppm e o multipletto **H9** em 7,89-7,85 ppm. O carbono **C10** em 128,9 ppm correlaciona-se com o hidrogênio diretamente ligado a ele, o multipletto **H10** em 7,47-7,42 ppm. O carbono **C11** em 128,5 ppm está ligado ao **H11** em 7,39-7,34 ppm. Pela análise do espectro podemos confirmar que os hidrogênios **H1a** (5,37 ppm) e **H1b** (5,77 ppm) estão ligados ao mesmo carbono **C1** (107,7 ppm). Os hidrogênios alílicos **H3** mostram correlação com o sinal do carbono **C3** em 62,3 ppm. Por fim, o singletto dos hidrogênios da metila **H5** (2,12 ppm) correlacionam-se com o **C5** em 20,8 ppm. Os carbonos quaternários **C4**, **C7**, **C2** e **C8**, ou seja, sem nenhum hidrogênio ligado diretamente, não aparecem correlacionados a nenhum hidrogênio.



**Figura 13.** Espectro de correlação heteronuclear HSQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) do composto **3a**.

O composto **3a** foi também analisado por Espectrômetro de Infravermelho – IV com transformação de Fourier (Figura 14). Em 3150 e 2911  $\text{cm}^{-1}$  encontram-se os estiramentos das ligações C-H. Em 1738  $\text{cm}^{-1}$  observa-se o estiramento correspondente à carbonila do grupo éster, em 1600  $\text{cm}^{-1}$  destaca-se o estiramento da ligação C=C referente ao alceno e em 1229  $\text{cm}^{-1}$  o estiramento referente a ligação simples C-O do grupo éster. Em 773 e 692  $\text{cm}^{-1}$  pode-se observar as deformações angulares da fenila.



**Figura 14.** Espectro de Transmissão de Infravermelho do composto **3a**

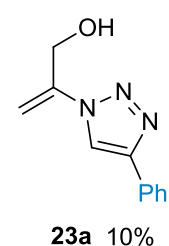
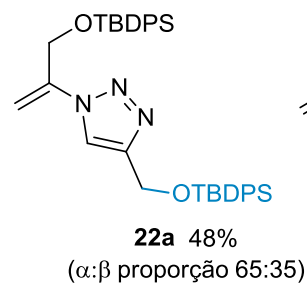
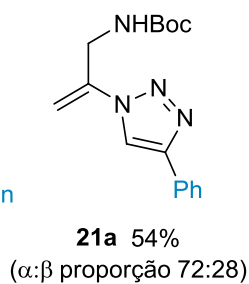
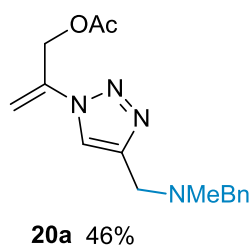
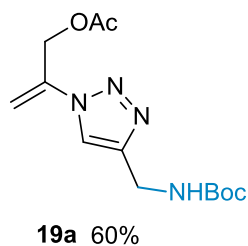
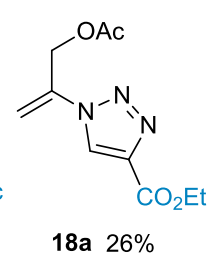
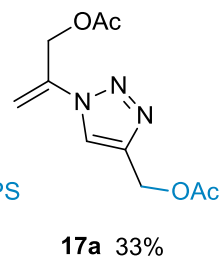
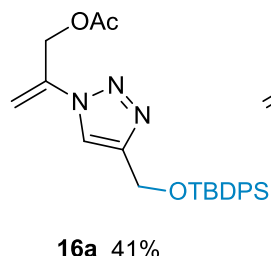
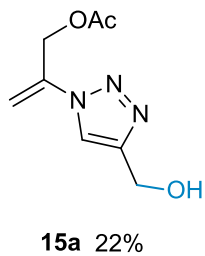
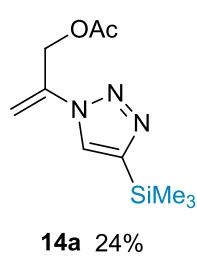
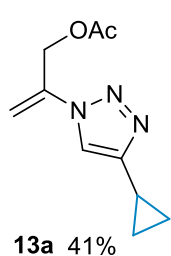
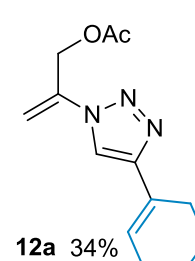
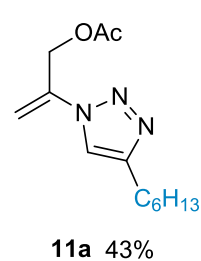
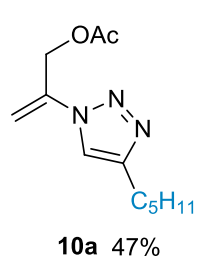
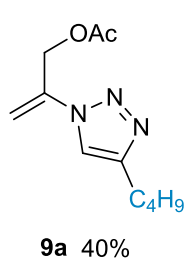
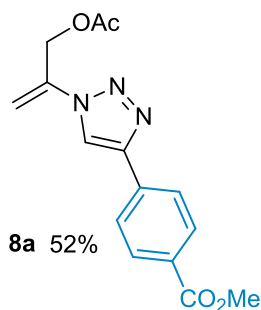
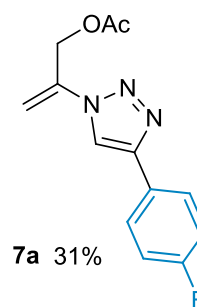
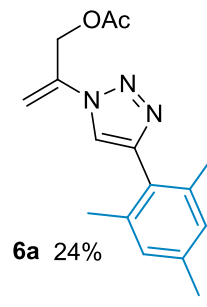
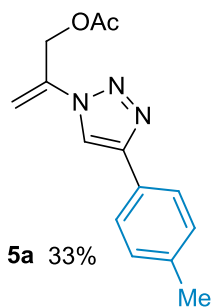
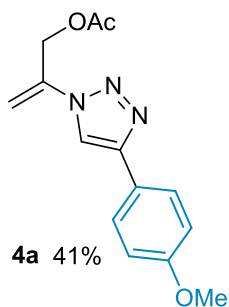
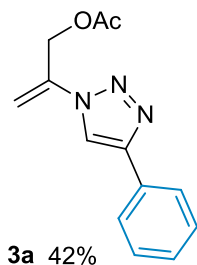
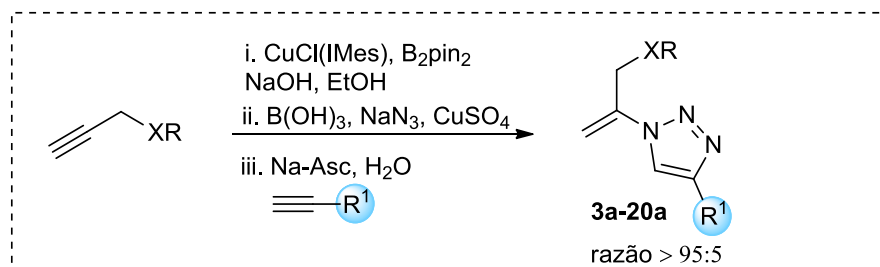
Uma análise por Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR) também confirmou a formação do produto **3a**. A massa calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  é de 266,0905 e a encontrada foi de 266,0903, confirmando a obtenção do produto de interesse.

Após o estudo da otimização das reações em *one-pot*, seguiu-se à ampliação do escopo reacional em relação à posição do substituinte  $\text{R}^1$  no alcino terminal e foi possível preparar diversos compostos  $\alpha$ -vinil-1,2,3 triazóis (Esquema 78). Os alcinos

aromáticos com diferentes substituintes foram tolerados nas condições reacionais, incluindo grupos doadores de elétrons como *p*-OMe (**4a**) e *p*-Me (**5a**), 2,4,6-Me<sub>3</sub> impedido (**6a**) e os grupos retiradores de elétrons *p*-F (**7a**) e *p*-CO<sub>2</sub>Et (**8a**), tendo fornecido bons rendimentos. Foram também estudadas as cadeias alquílicas lineares do alcino e demonstraram uma eficácia na reatividade, os produtos correspondentes **9a-11a** foram isolados em bons rendimentos de 40-47%, após as três etapas (de hidroboração à cicloadição). A presença de diferentes grupos funcionais também foi avaliada, tendo-se constatado que o método tolera a presença de alceno (**12a**), anel de ciclopropano (**13a**), silano (**14a**), grupo hidroxila (**15a**), álcool protegido com TBS (**16a**), grupo acetato (**17a**), éster (**18a**), a amina protegida com Boc e a amina terciária (**20a**).

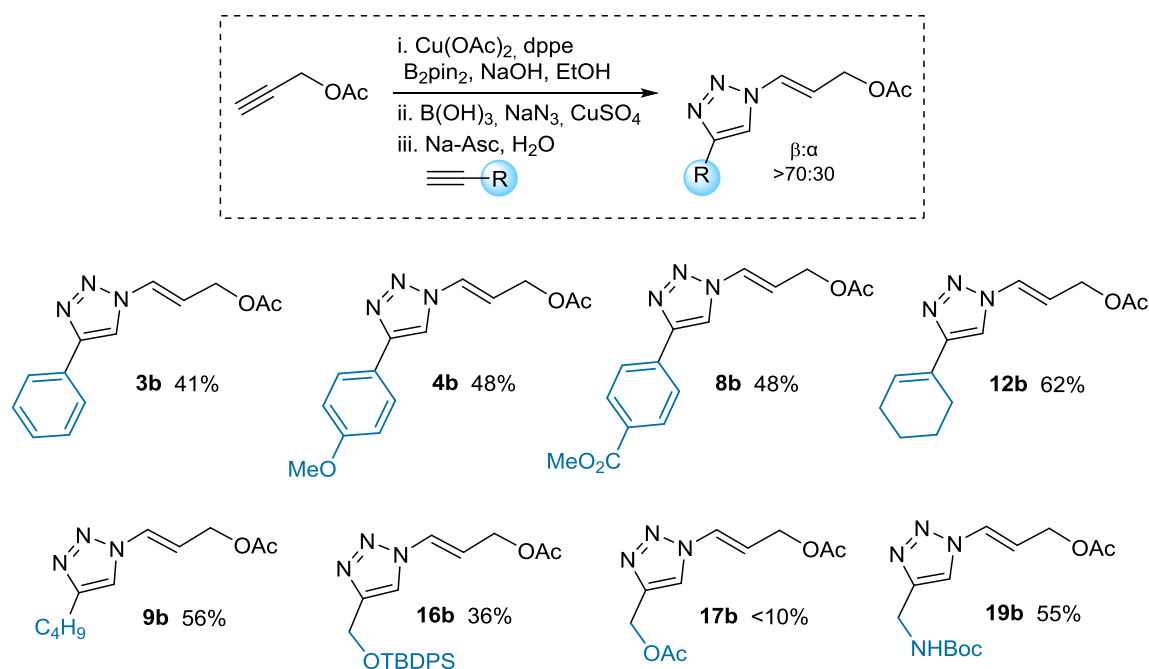
Além disso, estudou-se também o efeito da natureza do substituinte no alcino de partida. A *N*-Boc-propargilamina foi empregada como alcino inicial na hidroboração e as etapas de hidroboração/azidação/cicloadição foram realizadas nas condições reacionais previamente otimizadas. O produto final **21a** foi obtido com 54% de rendimento, com uma proporção de  $\alpha:\beta$  de 72:28, respectivamente.

Ao iniciar a reação com álcool propargílico, o produto **23a** foi obtido em baixo rendimento de 10% após as 3 etapas. Ao empregar como material de partida o álcool propargílico protegido com TBDPS, o produto **22a** foi obtido em 48% após as três etapas, embora tenha havido baixa seletividade, com a proporção  $\alpha:\beta$  de 65:35. Foi possível separar os isômeros através da cromatografia em coluna, usando uma pressão muito menor de forma a recolher o primeiro isômero a sair e sem se misturar com o outro, pois os produtos não mostravam uma grande diferença na polaridade.



Esquema 78

Após a síntese de diversos 1,2,3 triazóis vinílicos  $\alpha$ -substituídos, usando um catalisador de cobre ligado a um *N*-carbeno [CuCl(IMes)], a atenção foi voltada à um outro sistema catalítico, utilizando acetato de cobre Cu(OAc)<sub>2</sub> como catalisador e 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe) como ligante, para obtenção de compostos 1,2,3-triazóis  $\beta$ -substituídos, seguindo a mesma sequência das reações anteriores em *one-pot* (Esquema 79). Uma menor regioseletividade ocorre na etapa de hidroboração, resultando nos produtos  $\beta$ -substituídos como majoritários em uma proporção de 70:30. Na etapa de cicloadição, diferentes alcinos foram avaliados. Bons rendimentos foram obtidos para substituintes aromáticos independente da presença de grupos doadores ou retiradores de elétrons (**3b**, **4b** e **8b**). Outros substituintes como cadeia alquílica (**9b**), ligação dupla (**12b**), álcool protegido (**16b**) e amina (**19b**) também foram tolerados, permitindo a obtenção dos triazóis desejados em bons rendimentos. Por outro lado, o produto **17b** contendo o grupo OAc como substituinte teve um rendimento muito baixo, cerca de 10%.



Esquema 79

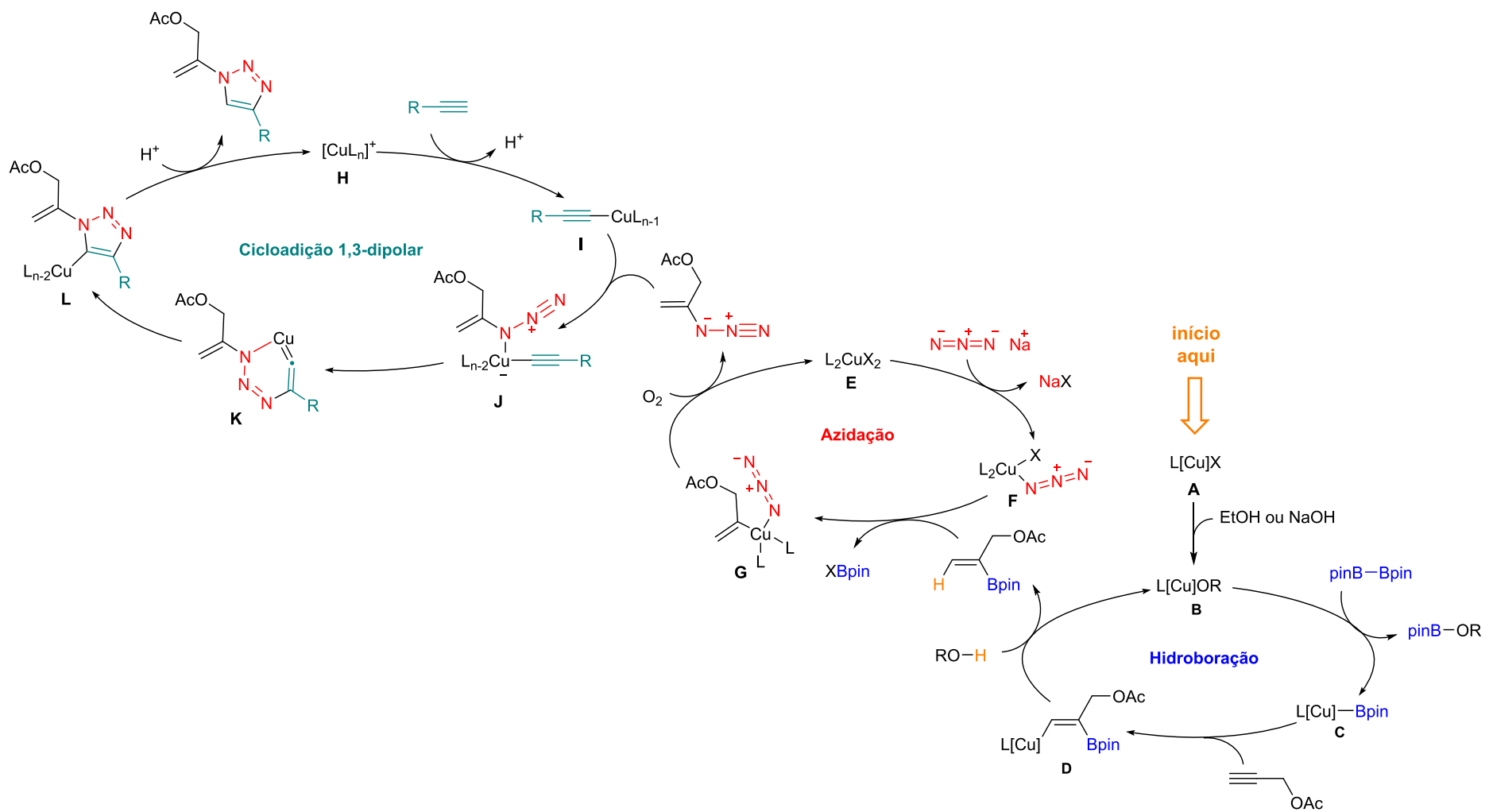
A formação do 1,2,3-triazol vinílico a partir do alcino terminal envolve 3 ciclos catalíticos distintos, todos catalisados por cobre. Inicialmente a idéia foi que a mesma

fonte de cobre fosse capaz de realizar essas transformações, como já havíamos alcançado em trabalho anterior. Nesse trabalho, devido ao grande desafio da reatividade e regioseletividade da hidroboração de acetatos propargílicos, foi necessário o uso de catalisador de cobre específico para essa transformação e  $\text{CuSO}_4$  sendo o responsável pelas etapas de azidação e cicloadição.

A seletividade que se observou durante o estudo sobre a hidroboração pode se atribuir aos fatores eletrônicos e estéricos existentes nos substituintes do alcino e nos complexos dos catalisadores formados por ligante-catalisador, que ao utilizar uma espécie de cobre  $\text{CuCl}(\text{IMes})$ , favorece a formação de composto  $\alpha$ -vinilboronato e ao trocar para  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  e dppe como ligante favorece à formação do isômero  $\beta$ . Acredita-se que a hidroboração ocorra através do ciclo catalítico apresentado no Esquema 80, se iniciando com a espécie de cobre(I) **B** formada pela presença de etanol ou hidróxido. Então, a troca de ligantes com o bis-pinacolato de diboro ( $\text{B}_2\text{pin}_2$ ), levaria a formação da espécie nucleofílica de boro **C**. A interação do alcino com a espécie **C** levaria a boro-cupração do alcino, gerando o intermediário vinílico  $\alpha$ -borilado **D**. A captura de um próton proveniente da água ou etanol pelo intermediário **D** liberaria o produto e regenera a forma cataliticamente ativa do cobre **B**. Devido a boro-cupração ser uma adição *syn*, o boronato vinílico necessariamente é um produto *syn*.

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

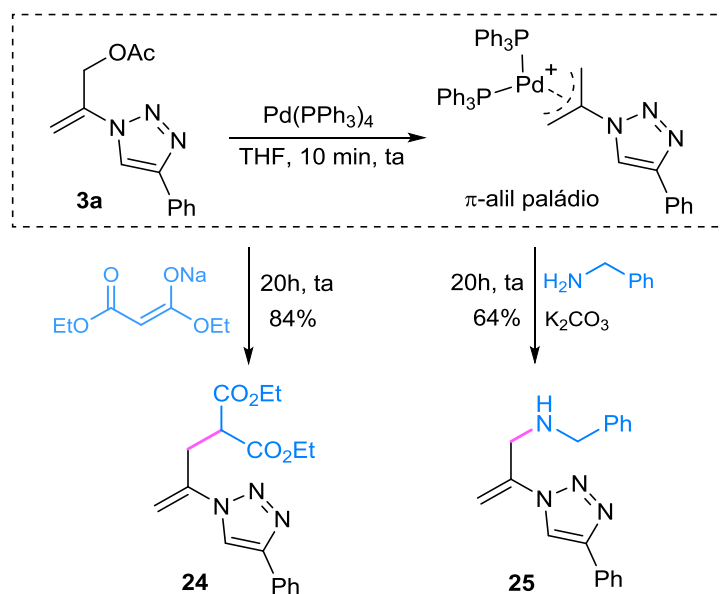
Já o ciclo catalítico proposto para a cicloadição 1,3-dipolar envolveria a formação inicial de um acetileto de cobre **I**, por reação entre o catalisador de  $\text{Cu}(\text{I})$  com o alcino terminal. Após a coordenação da azida vinílica ao átomo de cobre, conforme intermediário **J**, ocorreria a formação do metalacilo **K**. Uma contração desse ciclo resultaria em um derivado triazolil-cobre **L** que seria protonado, formando o produto e restituindo a espécie ativa do catalisador ao meio reacional.



Esquema 80

#### 4.4 Aplicação dos produtos sintetizados

Para mostrar uma aplicação dos produtos sintetizados, o composto **3a** foi submetido a uma reação de substituição alílica catalisada por paládio (Esquema 81).<sup>106</sup> Então, produto **3a** foi tratado com quantidades catalíticas de tetraquis (trifenilfosfina) paládio, seguida da adição de dietilmalonato de sódio (preparado em outro frasco). A reação de substituição alílica ocorreu, via um intermediário  $\pi$ -alil paládio, que sofreu ataque nucleofílico ânion malonato, levando ao produto **24** em 84% de rendimento. Também foi possível usar benzilamina como nucleófilo, na presença de  $K_2CO_3$  como base, levando à obtenção de amina alílica secundária correspondente **25** em 64% de rendimento. É importante destacar que esta estratégia pode levar à síntese de uma variedade de diferentes produtos com funcionalidade alílica a partir de um intermediário sintético comum (**3a**).



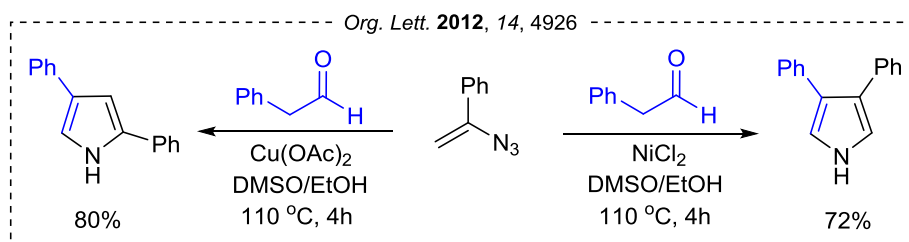
Esquema 81

<sup>106</sup> (a) Tsuji, V. J.; Wiley, C. *Palladium reagents and catalysis, innovations in organic synthesis Angew.Chem*: New York, **1995**. (b) Trost, B. M.; Vranken, D. L. V. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.



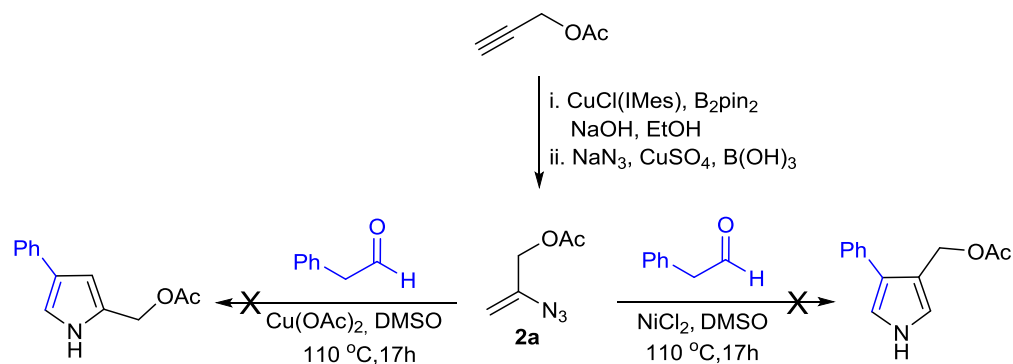
#### 4.5 Síntese de diferentes heterociclos a partir da azida vinílica

Nesse sentido, buscou-se a síntese de diferentes sistemas heterociclicos, pelo uso das azidas vinílicas obtidas nesse trabalho. Inicialmente, a obtenção do núcleo pirrol foi estudada. Para tanto, a condição testada foi baseada no trabalho de Jiao e colaboradores,<sup>107</sup> que realizaram a síntese de pirróis de maneira regioseletiva pela variação do sistema catalítico empregado (Esquema 82). Quando as reações foram realizadas entre azidas vinílicas e aldeídos na presença de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  como catalisador, os pirróis 2,4-dissubstituídos foram obtidos. Já quando as reações foram realizadas na presença de  $\text{NiCl}_2$  como catalisador, os pirróis 3,4-dissubstituídos foram obtidos. Somente azidas vinílicas funcionalizadas com sistemas aromáticos foram empregadas nesse trabalho.



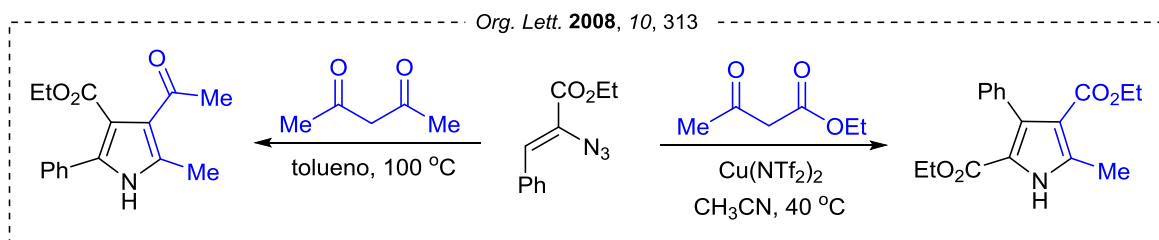
Aplicando esses dois sistemas catalíticos sobre nossa azida vinílica **2a**, obtida *in situ*, os produtos desejados não foram obtidos (Esquema 83). Houve consumo dos materiais de partida, tanto da azida vinílica quanto do aldeído, com formação de uma série de subprodutos.

<sup>107</sup> Chen, F.; Shen, T.; Cui, Y.; Jiao, N. *Org. Lett.* 2012, 14, 4926.



Esquema 83

Dois diferentes métodos foram descritos por Narasaka e colaboradores<sup>108</sup> para a síntese de pirróis em altos rendimentos pela reação da azida vinílica com compostos 1,3-dicarbonílicos (Esquema 84). A formação do pirrol ocorre através de uma reação térmica sem uso de catalisador metálico ou através de uma reação catalisada por cobre. Os dois métodos se complementam, pois permitem a síntese de regioisômeros.

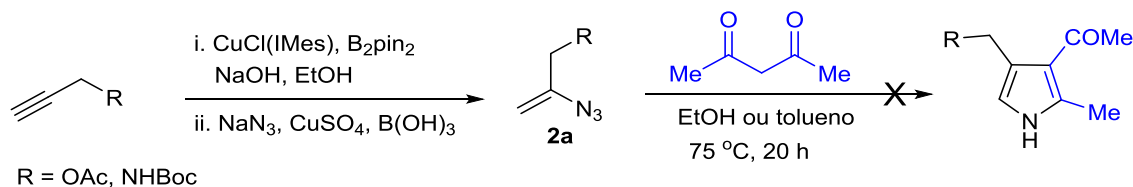


Esquema 84

A reação da azida vinílica **2a** com acetilacetona foi realizada e o pirrol desejado não foi obtido, com formação de uma mistura complexa ao final da reação (Esquema 85). Cabe destacar que, o primeiro experimento foi conduzido em etanol, porque a azida já era produzida nesse solvente, em um processo *one-pot*. Um segundo experimento foi realizado em tolueno, pela remoção do etanol e voláteis após a síntese da azida vinílica e novamente o produto desejado não foi obtido. Como o grupo OAc pode atuar como grupo de saída possibilitando reações laterais, a reação também foi realizada empregando a *N*-Boc-propargilamina como material de partida, mas o

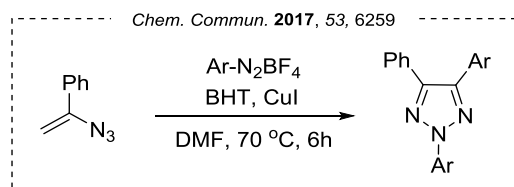
<sup>108</sup> Chiba, S.; Wang, Y.; Lapointe, G.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 313.

produto não foi obtido. Como não dispunhamos de  $\text{Cu}(\text{NTf}_2)_2$ , para testar a versão catalítica, um experimento sem sucesso foi realizado avaliando  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  como catalisador.



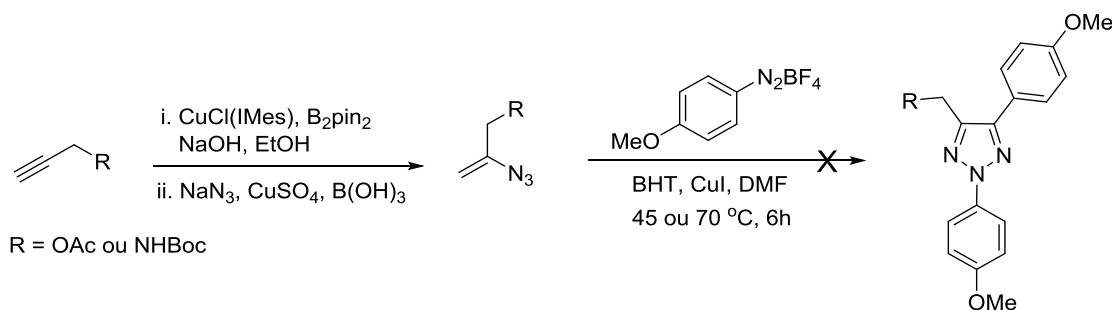
Esquema 85

A síntese de triazóis a partir da azida vinílica, com a incorporação dos dois carbonos da dupla ligação da azida vinílica no anel heterocíclico, foi descrita por Tang e colaboradores (Esquema 86).<sup>109</sup> Para tanto, as azidas vinílicas foram reagidas com sais de diazônio, com catálise de cobre e uso de BHT como aditivo.



Esquema 86

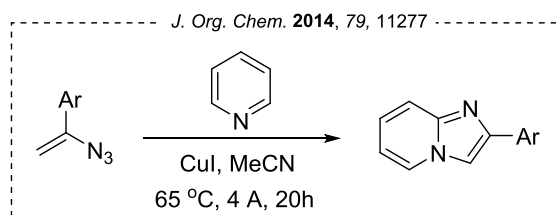
Aplicando esse método ao nosso sistema, tanto para a azida contendo o grupo OAc quanto NHBoc, traços dos triazóis desejados foram obtidos (Esquema 87).



Esquema 87

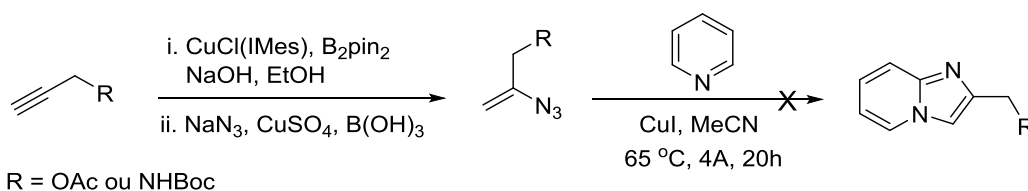
<sup>109</sup> Liu, Z.; Ji, H.; Gao, W.; Zhu, G.; Tong, L.; Lei, F.; Tang, B. *Chem. Commun.* 2017, 53, 6259.

Azidas vinílicas também podem ser utilizadas para a construção de imidazopiridinas, conforme descrito por Adimurthy e colaboradores (Esquema 88).<sup>110</sup> A reação de azidas vinílicas funcionalizadas com sistemas aromáticos e piridina ocorre em condições aeróbicas, com catálise de cobre.



**Esquema 88**

Novamente nossas tentativas foram frustradas na aplicação de um método descrito na literatura, tanto para a azida contendo o grupo OAc quanto o grupo NHBoc, não sendo possível a obtenção do núcleo imidazopiridina (Esquema 89).

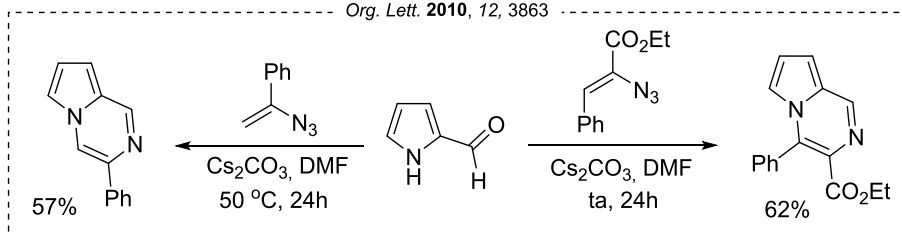


**Esquema 89**

Através da reação de azidas vinílicas com pirrol 2-carbaldeído, na presença de base, Yu e colaboradores mostraram que é possível a síntese de pirrol-pirazinas em rendimentos de moderados a bons (Esquema 90).<sup>111</sup>

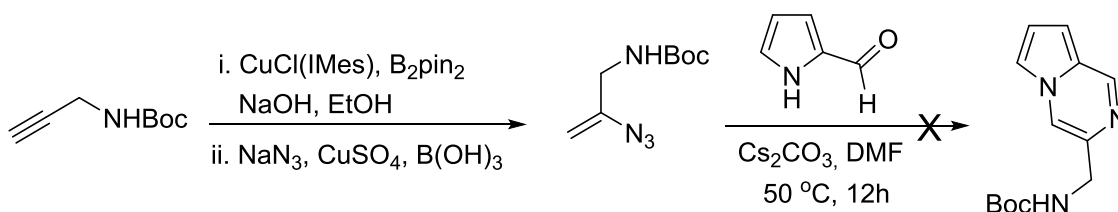
<sup>110</sup> Donthiri, R. R.; Pappula, V.; Reddy, N. N. K.; Bairagi, D.; Adimurthy, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11277.

<sup>111</sup> Chen, W.; Hu, M.; Wu, J.; Zou, H.; Yu, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3863.



Esquema 90

Então, esse método foi avaliado sobre nossa azida vinílica, mas o heterociclo de interesse não foi obtido (Esquema 91). Uma mistura complexa foi obtida, não sendo possível separar e identificar os subprodutos formados.



Esquema 91

Como pode-se observar pelos relatos acima, a utilização das azidas vinílicas sintetizadas nesse trabalho para a construção de diferentes sistemas heterocíclicos se mostrou bastante desafiadora e nenhum dos casos avaliados teve sucesso. Claro que nenhum estudo mais amplo foi realizado para cada caso, pois a ideia era aplicar métodos já descritos. As dificuldades encontradas podem ser atribuídas a instabilidade das azidas vinílicas quando isoladas ou a reagentes e subprodutos de etapas anteriores que afetaram as reações avaliadas.

## 5. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse trabalho foi desenvolvido um método regioseletivo, ambientalmente amigável e operacionalmente simples para explorar a reatividade do acetato propargílico através de uma série de três reações catalisadas por cobre em um único recipiente de reação. A sequência reacional consistiu em inicial hidroboração regioseletiva, seguida de azidação e final cicloadição 1,3-dipolar, que levou à formação de 27 compostos 1,2,3-triazóis vinílicos inéditos em bons rendimentos após as 3 etapas *one-pot*.

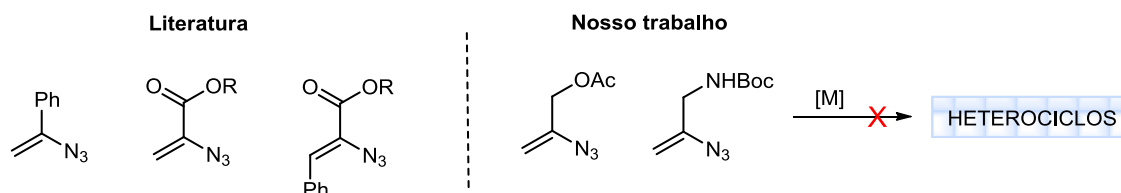
Os estudos realizados nesse trabalho mostram que existem alguns desafios quando se deseja realizar a síntese de moléculas orgânicas por uma rota mais segura e sustentável. Um deles é a dificuldade de realizar diferentes transformações catalíticas *one-pot*, especialmente na presença de subprodutos remanescentes no meio, oriundos de transformações anteriores. Isso foi observado na etapa de azidação, que sofria queda no rendimento devido a possível inativação do catalisador pela presença de pinacol residual, proveniente da etapa anterior de hidroboração. Esse problema foi resolvido pela adição de ácido bórico, que trapeia o pinacol evitando que esse se coordene com as espécies de cobre. A utilização de uma mesma espécie de cobre para as 3 diferentes reações a partir de acetato propargílico, também foi uma limitação desse método em comparação a trabalho prévio do grupo, em que um único catalisador de cobre foi empregado. Cabe ressaltar que acetatos propargílicos são substratos mais desafiadores para realizar a hidroboração, porque são menos reativos e com pouca diferença eletrônica nos carbonos da tripla ligação, dificultando a seletividade da etapa de hidroboração. O objetivo inicial para a síntese de triazóis vinílicos era a utilização de água e/ou meio micelar aquoso para condução das reações, uma vez que meio aquoso micelar já havia sido descrito pelo nosso grupo como adequado e eficiente para a hidroboração de acetatos propargílicos. Entretanto, a etapa de azidação não tolerou a presença de grandes quantidades de água, não havendo consumo dos boronatos vinílicos. Isso levou a uma busca de solvente alternativo, sendo o etanol encontrado como eficiente e que permitiu realizar as 3 reações. O etanol se apresenta como uma excelente opção, por ser obtido de fonte renovável e ter baixa toxicidade.

Apesar dos desafios encontrados e necessidades de ajustes e alterações ao longo do trabalho, foi possível alcançar o objetivo inicial, que era o emprego de uma rota mais sustentável para a síntese de triazóis vinílicos. Os sucessos da metodologia podem ser evidenciados pelo uso de um solvente de baixa toxicidade nas reações; diminuição do uso de solvente em processos de extração e purificações, pelo uso de reações sequenciais *one-pot*, altos rendimentos nas 3 etapas, resultando em bons rendimentos finais; utilização de processo catalítico com cobre, um metal abundante na natureza e de baixo custo.

Foi possível aplicação de um dos compostos sintetizados em reações de substituição alílica catalisada por paládio, frente a nucleófilos fracos, obtendo-se os produtos desejados em bons rendimentos, mostrando a utilidade sintética dos acetatos alílicos.

Por outro lado, todos os estudos realizados nessa tese para a síntese de outros sistemas heterocíclicos a partir da azida vinílica como um synthon de 3 átomos, não trouxeram os resultados esperados. Possíveis explicações para essa limitação seriam a instabilidade da azida vinílica contendo o grupo acetato ou a falta de um grupo arílico ou retirador de elétrons para estabilizar intermediários, já que estes grupos estão presentes nos exemplos da literatura que obtêm sucesso nessas transformações.

Parte dos resultados e sucessos aqui apresentados foram publicados na revista *Organic & Biomolecular Chemistry* **2022**, *20*, 6239.



## REFERÊNCIAS

1. Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*; VCH: Weinheim, Germany, **1996**; Nicolaou, K. C.; Snyder S. A. *Classics in Total Synthesis II*; VCH: Weinheim, Germany, 2003; Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Classics in Total Synthesis III*; VCH: Weinheim, Germany, **2011**; Hudlicky, T.; Reed, J. W. *The Way of Synthesis*, VCH: Weinheim, Germany, **2007**.
2. Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *Synlett* **2007**, 1477.
3. Walsh, C. T.; Moore, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6846.
4. Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M. *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134.
5. Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*, VCH: Weinheim, Germany, **2007**.
6. Nishino, T.; Morikawa, K. *Nature* **2002**, *21*, 9022.
7. Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; McElroy, C. R.; Sherwood, J. *Sustain. Chem. Process* **2016**, *4*, 7.
8. Liang, Q.; Newman, P. A.; Daniel, J. S.; Reimann, S.; Hall, B. D.; Dutton, G.; Kuijpers, L. J. M. *Geophys. Res. Lett.* **2014**, *41*, 5307.
9. Hossaini, R.; Chipperfield, M. P.; Montzka, S. A.; Rap, A.; Dhomse, S.; Feng, W. *Nat. Geosci.* **2015**, *8*, 186.
10. Winterton, N. *Springer* **2021**, *23*, 2499.
11. Prat, D.; Haylerb, J.; Wellsc, A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4546.
12. Corker, E. C.; Mentzel, U. V.; Mielby, J.; Riisager, A.; Fehrmann, R. *Green Chem.* **2013**, *15*, 928.
13. Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. *Green Chem.* **2007**, *9*, 927.
14. Byrne, F.P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H.M; Clark, J.H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; McElroy, C. R.; Sherwood, J. *Sustain Chem Process* **2016**, *4*, 7.
15. Prat, D.; Haylerb, J.; Wellsc, A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4546.
16. Cortes-Clerget, M.; Kincaid, J. R. A.; Walde, P.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 4237.
17. Zhou, F.; Li, C. J. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 34.
18. Raja, M.; Singh, V. K. *Chem. Commun.* **2009**, 6687.
19. Scarso, A.; Strukul, G.; Sorella, G. *Green Chem.* **2015**, *17*, 644.
20. Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 59.
21. Lipshutz, B. H.; Gallou, F.; Handa, S. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 5838.
22. (a) Klumphu, P.; Lipshutz, B. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 888. (b) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3660.
23. (a) González, Y. I.; Kaler, E. W. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2005**, *10*, 256; (b) Friedrich, H.; Frederik, P. M.; With, G.; Sommerdijk, N. A. J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7850.
24. Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3660.



25. da Costa, J. S.; Braun, R. K.; Horn, P. A.; Lüdtke, D. S.; Moro, A. V. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 59935.
26. Horn, P. A.; Braun, R. K.; Isoppo, V. G.; da Costa, J. S.; Lüdtke, D. S.; Moro, A. V. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2322.
27. Contreira, M. E.; Lüdtke, D. S.; Moro, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2784.
28. Baldassari, L. L.; Cechinatto, E. A.; Moro, A. V. *Green Chem.* **2019**, *21*, 3556.
29. Baldassari, L. L.; Santos, K. S.; Ebersol, C. P.; Lüdtke, D. S.; Moro, A. V. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 7476.
30. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
31. Barbeyron, R.; Benedetti, E.; Cossy, J.; Vasseur, J.; Arseniyadis, S.; Smietana, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8431.
32. Brown, H. C. *Tetrahedron* **1961**, *12*, 117.
33. (a) Brown, H. C. *Tetrahedron* **1961**, *12*, 117; (b) Chong, C. C.; Kinjo, R. *ACS Catalysis* **2015**, *5*, 3238.
34. Woods, W.; Bengelsdorf, I. S.; Hunter, D. L. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2768.
35. Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4370.
36. Tucker, C. E.; Davidson, J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482.
37. Shirakawa, K.; Arase, A.; Hoshi, M. *Synthesis* **2004**, 1814.
38. Ang, N. J. W.; Buettner, C. S.; Docherty, S.; Bismuto, A.; Carney, J. R.; Docherty, J. H.; Cowley, M. J.; Thomas, S. P. *Synthesis* **2017**, 803.
39. Docherty, J. H.; Nicholson, K.; Dominey, A. P.; Thomas, S. P. *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 4686.
40. Wen, K.; Chen, J.; Gao, F.; Bhadury, P.; Fan, E.; Sun, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6350.
41. Nagao, K.; Yamazaki, A.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1861.
42. Bhattacharjee, J.; Harinath, A.; Bano, K.; Panda T. K. *ACS Omega* **2020**, *5*, 1606.
43. (a) Su, B.; Cao, Z. -C.; Shi, Z. -J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 896. (b) Wang, D.; Astruc, D. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 854.
44. Pereira, S.; Srebnik, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 3127.
45. Wang, Y.; Kimball, G.; Pradash, A. S.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8777.
46. Bhattacharjee, J.; Harinath, A.; Bano, K.; Panda T. K. *ACS Omega* **2020**, *5*, 1595.
47. Gunnathan, C.; Ischer, M. H.; Pan, F. Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14352.
48. Obligation, J. V.; Neely J. M.; Yazdani, A. N.; Pappas, I.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *18*, 5858.
49. Gorgas, N.; Alves, L. G.; Stöger, B.; Martins, A. M.; Veiros, L. F.; Kirchner, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8133.
50. Yoshida, H.; Kageyuki, I.; Takaki, K.; Jin. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3512.
51. Wang, Y.; Guan, R.; Sivaguru, P.; Cong, X.; Bi, X. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4035.
52. Magre, M.; Maity, B.; Falconnet, A. Cavallo, L.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7029.
53. Sarkar, N.; Bera, S.; Nembenna, S. *J. Org. Chem.* **2020**, *7*, 5009.
54. Pereira, S.; Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3283.
55. Ojha, D. P.; Prabhu, K. R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 435.
56. Yun, J. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 1016.
57. Kim, H. R.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2943.

58. (a) Jang, W. J.; Kang, B.; Lee, J. H.; Choi, Y. M.; Kim, C.; Yun, J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5249. (b) Jang, W. J.; Lee, W. L.; Moom, J.H.; Lee, J. Y.; Yun, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1390.
59. Bidal, Y. D.; Lazreg, F.; Cazin, C. S. J. *J. ACS Catal.* **2014**, *4*, 1564.
60. (a) Yoshida, H.; Takemoto, Y.; Takaki, K. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 1204. (b) Yoshida, H.; Takemoto, Y.; Takaki, K. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8299.
61. Jung, H.; Yun, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2606.
62. Park, J. K.; Ondrusek, B. A.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4790.
63. Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859.
64. Moure, A. L.; Arrayás, R. G.; Cárdenas, D. J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7219.
65. Moure, A. L.; Mauleón, P.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2054.
66. da Costa, J. S.; Braun, R. K.; Horn, P. A.; Lüdtke, D. S.; Moro, A. V. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 59935.
67. Yao, Z.; Hong, S.; Zhang, W.; Liu, M.; Deng, W. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 910.
68. Zhu, G.; Kong, W.; Feng, H.; Quian, Z. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1786.
69. He, G.; Chen, S.; Wang, Q.; Huang, H.; Zhang, Q.; Zhang, D.; Zhang, R.; Zhu, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5945.
70. Bai, Y.; Zhang, F.; Shen, J.; Luo, F.; Zhu, G. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 626.
71. Lee, J.; Kwon, J.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2008**, 733.
72. Lipshutz, B. H.; Boskovic, Z. V.; Aue, D. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10183.
73. Semba, K.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4179.
74. Peck, C. L.; Calderone, J. A.; Santos, W. L. *Synthesis* **2015**, *47*, 2242.
75. Zhong, M.; Gagné, Y.; Hope, T. O.; Pannecoucke, X.; Frenette, M.; Jubault, P.; Poisson, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 14498.
76. Wang, B.; Gao, L.; Yang, H.; Zheng, G. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13*, 47530.
77. Zhang, L. J.; Yuan, J. C.; Ma, L. J.; Tanng, Z. Y.; Zhang, X. M. *J. Catalysis* **2021**, *401*, 63.
78. (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.
79. (a) Grams, R. J.; Fritzscheier, R. G.; Slobodnick, C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6795. (b) Strouse, J. J.; Jeselnik, M.; Tapaha, F.; Jonsson, C. B.; Parker, W. B.; Arterburn, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5699. (c) Singh, B. K.; Appukkutta, P.; Claerhout, S.; Parmar, V. S.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1863.
80. Dai, Q.; Ran, C.; Harvey, R. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1764.
81. Jin, T.; Terada, M.; Bao, M.; Yamamoto, Y. *ChemSusChem* **2019**, *12*, 2936.
82. Hu, B.; DiMagno, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3844.
83. Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
84. Goswami, M.; Bruin, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1152.
85. Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207.

86. Forster; Newman. *J. Chem. Soc.* **1910**, 97, 2570. (b) Forster; Newman. *Chem. Soc.* **1911**, 99, 1277.
87. Liu, Z.; Liao, P.; Bi, X. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3668.
88. Wiley, R.; Moffat, J. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 995.
89. Kuz'min, V. O.; Zemlyans'kii, M. I. *Mem. Inst. Chem. Ukrain. Acad. Sci.* **1935**, 2, 183.
90. Hassner, A.; Levy, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4203.
91. (a) Hassner, A.; Boerwinkle, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 216. (b) Hassner, A.; Boerwinkle, F. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3309.
92. Priebe, H. *Angew. Chem.* **1984**, 96, 728.
93. Chou, T. S.; Hung, S. H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3027.
94. Li, X.; Liao, S.; Wang, Z.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3687.
95. Masuda, Y.; Murata, M.; Ikeda, M.; Watanabe, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1013.
96. Tao, C. Z.; Cui, X.; Li, J.; Liu, A.; Liu, L.; Guo, Q. X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3525.
97. Jayaram, V.; Sridhar, T.; Sharma, G. V. M.; Berrée, F.; Carboni, B. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 843.
98. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. 2. ed. New York: Oxford University Press, **2012**.
99. Hu, B.; DiMugno, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3844.
100. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. 2. ed. New York: Oxford University Press, **2012**.
101. Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1302.
102. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.
103. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
104. (a) Beghdadi, S.; Miladi, I. A.; Addis, D.; Romdhane, B. H.; Bernard, J.; Drockenmuller, E. *Polym. Chem.* **2012**, 3, 1680. (b) Khavula, E. V. Kuznetsov, V. A.; Verezhnikov, V. N.; Shatalov, G. V. *Polym. Sci., Ser. B* **2003**, 45, 26. (c) Kizhnyaev, V. N.; Pokatilov, F. A.; Vereshchagin, L. I. *Polym. Sci. Ser. C* **2008**, 50, 1. (d) Kizhnyaev, V. N.; Tsykina, N. A.; Smirnov, A. I. *Polym. Sci. Ser. A* **2003**, 45, 735. (e) Tsykina, N. A.; Kizhnyaev, V. N.; Pokatilov, F. A.; Smirnov, A. I. *Polym. Sci. Ser. B* **2003**, 45, 41. (f) Golas, P. L.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1338.
105. (a) Ito, S.; Satoh, A.; Nagatom, Y.; Hirata, Y.; Suzuki, G.; Kimura, T.; Satow, A.; Maehara, S.; Hikichi, H.; Hata, M.; Kawamoto, H.; Ohta, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 9817. (b) Ito, S.; Hirata, Y.; Nagatomi, Y.; Satoh, A.; Suzuki, G.; Kimura, T.; Satow, A.; Maehara, S.; Hikichi, H.; Hata, M.; Ohta, H.; Kawamoto, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 5310. (c) Tsuritani, T.; Mizuno, H.; Nonoyama, N.; Kii, S.; Akao, A.; Sato, K.; Yasuda, N.; Mase, T. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 1407. (d) Fujinaga, M.; Yamasaki, T.; Kawamura, K.; Kumata, K.; Hatori, A.; Yui, K.; Yanamoto, K.; Yoshida, Y.; Ogawa, M.; Nengaki, N.; Maeda, J.; Fukumura, T.; Zhang, M. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 102. (e) Lauria, A.; Delisi, R.; Mingoia, F.; Terenzi, A.; Martorana, A.; Barone, G.; Almerico, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3289. (f) Li, S.; Huang, Y. *Curr. Med. Chem.* **2014**, 21, 113. (g) Prasher, P.; Sharma, M. *Med. Chem. Commun.* **2019**, 10, 1302. (h) Xu, Z.; Zhao, S. J.; Liu, Y.

- Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 183, 111700. (i) Lutz, F.; Zarafshani, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, 60, 958. (j) Agard, N. J.; Preschner, J. A.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15046. (k) Agard, N. J.; Baskin, J. M.; Preschner, J. A.; Lo, A.; Bertozzi, C. R. *Science* **2008**, 320, 664.
106. (a) Tsuji, V. J.; Wiley, C. *Palladium reagents and catalysis, innovations in organic synthesis Angew.Chem: New York*, **1995**. (b) Trost, B. M.; Vranken, D. L. V. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.
107. Chen, F.; Shen, T.; Cui, Y.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4926.
108. Chiba, S.; Wang, Y.; Lapointe, G.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2008**, 10, 313.
109. Liu, Z.; Ji, H.; Gao, W.; Zhu, G.; Tong, L.; Lei, F.; Tang, B. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6259.
110. Donthiri, R. R.; Pappula, V.; Reddy, N. N. K.; Bairagi, D.; Adimurthy, S. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11277.
111. Chen, W.; Hu, M.; Wu, J.; Zou, H.; Yu, Y. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3863.
112. Citadelle, C. A.; Nouy, E. L.; Bisaro, F.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 4489.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Materiais e Métodos

#### Reagentes e Solventes

Todos os reagentes e solventes foram usados como recebidos de fornecedores comerciais, salvo indicação em contrário. CuCl(IMes) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos na literatura.<sup>112</sup> O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada fina (TLC) realizada em placas de alumínio revestidas com sílica gel F254 com 0,2 mm de espessura. Os cromatogramas foram visualizados por extinção de fluorescência com luz ultravioleta (UV) a 254 nm ou por coloração com solução de vanilina. Os produtos da reação foram purificados usando cromatografia em coluna flash com sílica gel de 60 (malha 230-400). Os pontos de fusão determinados com um aparelho digital com intervalos de temperatura entre 0 e 270°C.

#### Espectrometria de Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram registrados usando um espectrômetro de transformação de Fourier (FT-IR). Os números de onda são relatados em  $\text{cm}^{-1}$ . A amostra foi diretamente colocada na área de amostras do espectrômetro.

#### Espectrometria de Massas de Alta Resolução

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*).

#### Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

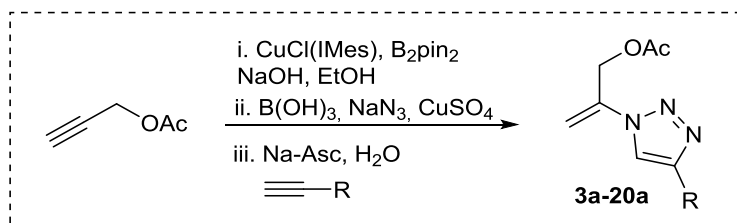
Todos os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados usando um espectrômetro Bruker AV-400 a 298K. Os deslocamentos químicos foram dados em partes por milhão (ppm, $\delta$ ), referenciados ao pico de solvente de  $\text{CDCl}_3$ , definido em  $\delta = 7,27$  ppm ( $^1\text{H}$  RMN) e  $\delta = 77,0$  ( $^{13}\text{C}$  RMN). As constantes de acoplamento são indicadas em Hz ( $J$ ). Os padrões de divisão de  $^1\text{H}$  NMR foram designados como simpleto (s), duplete (d), tripleto (t), quarteto (q), quinteto (qui) e

---

<sup>112</sup> Citadelle, C. A.; Nouy, E. L.; Bisaro, F.; Slawin, A. M. Z; Cazin, C. S. J. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 4489.

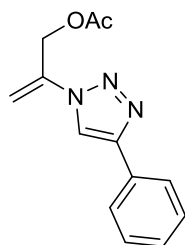
sexteto (sex). Padrões de divisão que não puderam ser interpretados ou facilmente visualizados foram designados como multipeto (m).

### Procedimento Geral para a síntese de $\alpha$ -viniltriazóis



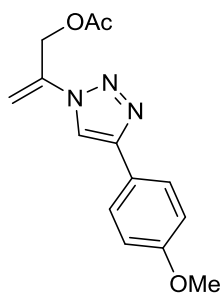
**Etapa 1:** Num frasco aberto foram adicionados alcino terminal (0,50 mmol), EtOH (1,0 mL),  $\text{B}_2\text{pin}_2$  (0,55 mmol, 1,1 equiv., 140 mg), solução de NaOH 1,0 M (5% em mol, 25  $\mu\text{L}$ ) e  $\text{CuCl}(\text{IMes})$  (0,04 mmol, 8% em mol, 17 mg). A reação foi mantida em agitação por 48 horas a 30°C. Após este tempo, o solvente foi completamente removido por evaporação sob pressão reduzida a 35°C (Atenção: não remover EtOH em temperaturas acima de 40°C, pois pode levar a uma protodeborilação). **Etapa 2:** Após a remoção completa de EtOH,  $\text{B}(\text{OH})_3$  (0,55 mmol, 1,1 equiv., 34 mg),  $\text{NaN}_3$  (0,75 mmol, 1,5 equiv., 48,8 mg), EtOH (1,0 mL) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,025 mmol, 5% em mol, 6,7 mg), foram adicionados ao balão. A reação foi mantida sob agitação por 20h a 45°C. **Etapa 3:** A etapa de formação de triazol é realizada pela adição de  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 mL), alcino terminal (0,60 mmol, 1,2 equiv.) e ascorbato de sódio (0,015 mmol, 3 mg). A reação foi mantida sob agitação por 20h a 45°C. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente.

### 2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (3a)



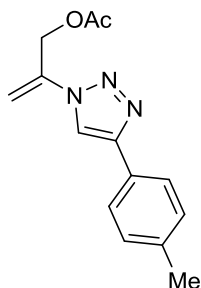
Sólido branco. **Ponto de fusão** = 65-68°C. **Rendimento:** 51,1 mg, 42%. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,03 (s, 1H); 7,89 – 7,85 (m, 2H); 7,47 – 7,42 (m, 2H); 7,39 – 7,34 (m, 1H); 5,77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); 5,37 (dt, *J* = 1,8; 1,0 Hz, 1H); 5,21 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H); 2,12 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,2; 147,9; 138,0; 129,9; 128,9; 128,5; 125,8; 117,2; 107,7; 62,3; 20,8. **IV** (vmax, cm<sup>-1</sup>): 3150, 2911, 1600, 1738, 1229, 1023, 773, 692. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para (C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 266,0905; encontrada: m/z 266,0903.

### 2-(4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (4a)



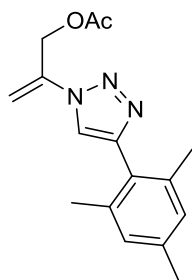
Sólido branco. **Ponto de fusão** = 135 -138°C. **Rendimento:** 56 mg, 41%. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,95 (s, 1H); 7,79 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 6,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 5,74 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 5,35-5,33 (m, 1H); 5,21 (d, *J* = 0,7 Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,12 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,2; 159,8; 147,8; 138,1; 127,2; 122,6; 116,4; 114,3; 107,3; 62,3; 55,3; 20,8. **IV** (vmax, cm<sup>-1</sup>): 3143, 1736, 1600, 1447, 1231, 1022. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 296,1011; encontrada: m/z 296,1008.

### 2-(4-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (5a)



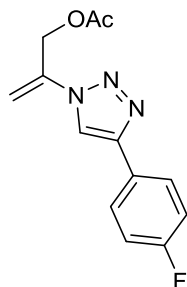
Sólido branco. **Ponto de fusão** = 134-137°C. **Rendimento:** 42,5 mg, 33%. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,98 (s, 1H); 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 5,75 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 5,34 (dt, *J* = 1,7; 1,0 Hz, 1H); 5,20 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,2; 148,0; 138,4; 138,1; 129,5; 127,1; 125,7; 116,8; 107,4; 62,3; 21,3; 20,8. **IV** (vmax, cm<sup>-1</sup>): 3143, 1736, 1600, 1231, 877, 812. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 280,1062; encontrada: m/z 280,1059.

## 2-(4-mesitil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (6a)



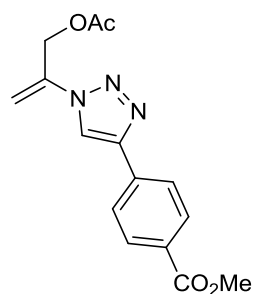
Sólido branco. **Ponto de fusão** = 67-70°C. **Rend:** 34,2 mg, 24%. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (s, 1H); 6,95 (s, 2H); 5,78 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 5,35 (dt, *J* = 1,7; 1,0 Hz, 1H); 5,23 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H); 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 6H); 2,12 (s, 3H). **NMR** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,1; 145,8; 138,4; 138,0; 137,7; 128,4; 126,4; 120,3; 107,1; 62,3; 29,7; 21,1; 20,9. **IV** (vmax, cm<sup>-1</sup>): 3155, 2958, 2918, 1745, 1600, 1689, 1487, 1431, 1215, 1013. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 308,1375; encontrada: m/z 308,1370.

## 2-(4-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)alil acetato (7a)



Sólido branco. **Ponto de fusão** = 55-58°C. **Rendimento:** 40,5 mg, 31%. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,99 (s, 1H); 7,87 – 7,81 (m, 2H); 7,17 – 7,09 (m, 2H); 5,77 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 5,37 (dt, *J* = 1,7; 1,0 Hz, 1H); 5,21 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H); 2,12 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,1; 162,9 (d, *J* = 247,9 Hz); 147,0; 138,0; 127,6 (d, *J* = 8,2 Hz); 126,2 (d, *J* = 3,1 Hz); 117,0; 115,9 (d, *J* = 21,8 Hz); 107,8; 62,3; 20,8. **RMN** <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -112,9. **IV** (vmax, cm<sup>-1</sup>): 3126, 1721, 1600, 1231, 1029, 789. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para (C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 284,0811; encontrada: m/z 284,0810.

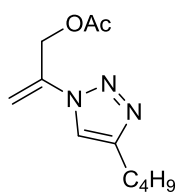
## Metil 4-(1-(3-acetoxiprop-1-en-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)benzoato (8a)



Sólido branco. **Ponto de fusão** = 131-134°C. **Rendimento:** 78,3 mg, 52%. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,15 – 8,10 (m, 3H); 7,97 – 7,93 (m, 2H); 5,81 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 5,41 (dt, *J* = 1,8; 1,0 Hz, 1H); 5,22 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H); 2,13 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,2; 166,7; 146,9; 137,9; 134,2; 130,2; 129,9; 125,6; 118,2; 108,3; 62,2; 52,2; 20,8. **IV** (vmax, cm<sup>-1</sup>): 3143, 2942, 1736, 1705, 1600, 1231, 773. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 324,0960; encontrada: m/z 324,0958.

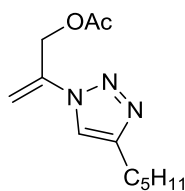


### 2-(4-butyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (9a)



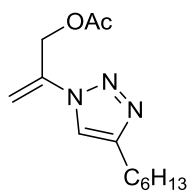
Óleo Amarelo. **Rendimento:** 44,6 mg, 40%. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,54 (s, 1H); 5,65 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H); 5,27 (s, 1H); 5,16 (s, 2H); 2,75 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 2,11 (s, 3H); 1,68 (qui, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,40 (sex, *J* = 7,5 Hz, 2H); 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,2; 148,7; 138,1; 118,4; 106,7; 62,3; 31,4; 25,2; 22,3; 20,8; 13,8. **IV** (vmax, cm<sup>-1</sup>): 3143, 2918, 1745, 1600, 1206, 1029. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup> m/z 224,1399; encontrada: m/z 224,1392.

### 2-(4-pentil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (10a)



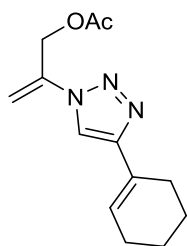
Óleo Amarelo. **Rendimento:** 55,8 mg, 47%. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,55 (s, 1H); 5,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); 5,29-5,26 (m, 1H); 5,16 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H); 2,74 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 2,11 (s, 3H); 1,70 (qui, *J* = 7,8 Hz, 2H); 1,39 – 1,34 (m, 4H); 0,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,2; 148,7; 138,1; 118,4; 106,6; 62,3; 31,4; 28,9; 25,5; 22,4; 20,8; 13,9. **IV** (vmax, cm<sup>-1</sup>): 3143, 2926, 2854, 1736, 1600, 1231, 1029. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para (C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 260,1375; encontrada: m/z 260,1372.

### 2-(4-hexil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (11a)



Sólido branco. **Ponto de fusão** = 49-52°C. **Rend:** 54 mg, 43%. **Ponto de fusão** = 48,5°C. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,56 (s, 1H); 5,66 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 5,28-5,26 (m, 1H); 5,17 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H); 2,75 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,69 (qui, *J* = 7,8 Hz, 2H); 1,43 – 1,26 (m, 6H); 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,2; 148,7; 138,1; 118,4; 106,6; 62,3; 31,5; 29,2; 28,8; 25,5; 22,5; 20,8; 14,0. **IV** (vmax, cm<sup>-1</sup>): 2910, 2845, 1721, 1600, 1238, 1038. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para (C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 274,1531; encontrada: m/z 274,1530.

### 2-(4-(ciclohex-1-en-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (12a)

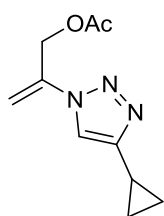


Sólido branco. **Ponto de fusão**= 56-59°C. **Rendimento**: 42 mg, 34%.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,63 (s, 1H); 6,62-6,58 (m, 1H); 5,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); 5,28 (dd, *J* = 1,6, 1,0 Hz, 1H); 5,17 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H); 2,42 – 2,37 (m, 2H), 2,26 – 2,19 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 1,82 – 1,76 (m, 2H); 1,73 – 1,63 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,2; 149,5;

138,0; 126,6; 126,1; 115,8; 106,8; 62,3; 26,3; 25,3; 22,4; 22,1; 20,8. **IV** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3119, 2926, 1736, 1600, 1431, 1215, 1013. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): massa exata calculada para (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 270,1218; encontrada: m/z 270,1223.

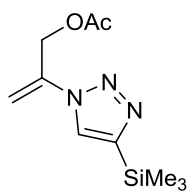
### 2-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (13a)



Óleo amarelo. **Rendimento**: 42,5 mg, 41%. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,52 (s, 1H), 5,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); 5,27-5,25 (m, 1H); 5,14 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,02-1,93 (m, 1H); 1,01-0,96 (m, 2H); 0,93-0,85 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,1; 150,4; 138,0; 117,5; 106,7;

62,2; 20,7; 7,8; 6,5. **IV** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2999, 1729, 1600, 1222, 1029. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): massa exata calculada para (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup> m/z 208,1086; encontrada: m/z 208,1085.

### 2-(4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (14a)

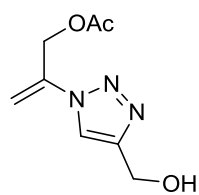


Sólido branco. **Ponto de fusão** =71-74°C. **Rendimento**: 28,7 mg, 24%.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,77 (s, 1H); 5,69 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 5,31-5,29 (m, 1H); 5,17 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 0,35 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,2; 146,8; 138,0; 126,7; 107,1; 62,5; 20,8; -

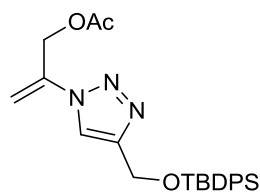
1,2. **IV** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3126, 2950, 1736, 1600, 1238, 845. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): massa exata calculada para (C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si) [M+H]<sup>+</sup> m/z 240,1168; encontrada: m/z 240,1164.

## 2-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (15a)



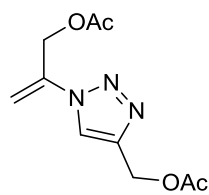
Óleo amarelo. **Rendimento:** 21,7 mg, 22%. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,83 (s, 1H); 5,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 5,33 (dt, *J* = 1,8; 1,0 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H); 4,81 (s, 2H); 3,13 (bs, 1H); 2,09 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,1; 147,9; 138,0; 119,7; 108,1; 62,3; 56,3; 20,7. **IV** (vmax, cm<sup>-1</sup>): 3368, 3143, 2942, 1745, 1600, 1455, 1367, 1215, 1022. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para (C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 221,0776; encontrada: m/z 221,0775.

## 2-(4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (16a)



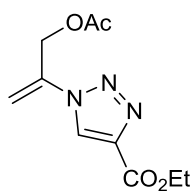
Sólido branco. **Ponto de fusão=** 65-68°C **Rendimento:** 89,3 mg, 41%. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 – 7,67 (m, 4H); 7,60 (s, 1H); 7,47 – 7,36 (m, 6H); 5,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); 5,31-5,29 (m, 1H); 5,14 (s, 2H); 4,91 (s, 2H); 2,10 (s, 3H); 1,08 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,1; 148,4; 138,0; 135,5; 133,0; 129,9; 127,8; 119,5; 107,3; 62,3; 58,4; 26,8; 20,7; 19,2. **IV** (vmax, cm<sup>-1</sup>): 2926, 2861, 1745, 1600, 1215, 1110, 1029. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para (C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SiNa) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 458,1876; encontrada: m/z 458,1871.

## 2-(4-(acetoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (17a)



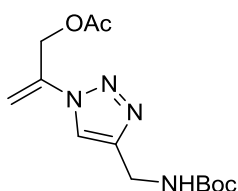
Sólido branco. **Ponto de fusão=** 40-43°C. **Rendimento:** 40 mg, 33%. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,89 (s, 1H); 5,73 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 5,37-5,35 (m, 1H); 5,25 (s, 2H); 5,16 (d, *J* = 0,6 Hz, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,9; 170,1; 143,1; 137,9; 121,7; 108,1; 62,2; 57,4; 20,8; 20,7. **IV** (vmax, cm<sup>-1</sup>): 3143, 2926, 1729, 1600, 1222, 1022. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para (C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 262,0804; encontrada: m/z 262,0813.

### Etil 1-(3-acetoxiprop-1-en-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (18a)



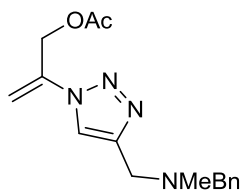
Óleo amarelo. **Rendimento:** 31,1 mg, 26%. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,36 (s, 1H); 5,88 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 5,47 (bs, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,45 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,11 (s, 3H); 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,0; 160,4; 140,4; 137,6; 125,4; 110,1; 62,2; 61,5; 20,7; 14,3. **IV** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2973, 1738, 1600, 1221, 1020. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): massa exata calculada para (C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 262,0804; encontrada: m/z 262,0798.

### 2-(4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (19a)

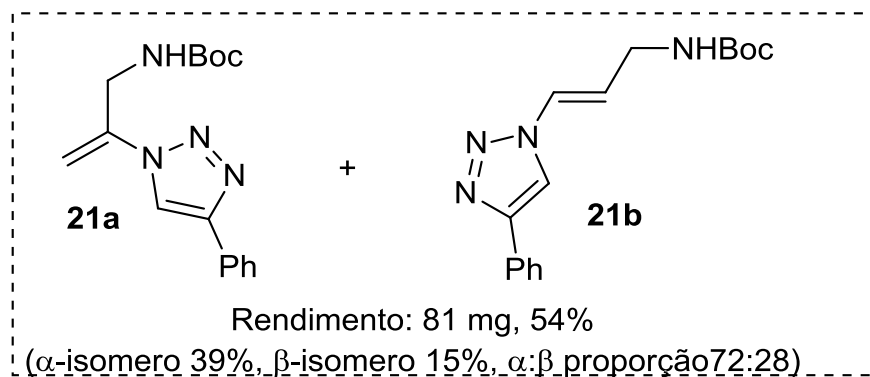


Sólido branco. **Ponto de fusão**= 41-44°C. **Rendimento:** 88,9 mg, 60%. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80 (s, 1H); 5,70 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 5,34-5,31 (m, 1H); 5,20 – 5,13 (m, 3H); 4,43 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H); 2,11 (s, 3H); 1,45 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,1; 155,8; 145,7; 137,9; 119,9; 107,7; 79,8; 62,2; 35,9; 28,3; 20,7. **IV** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3352, 2923, 1752, 1705, 1600, 1503, 1222, 1158. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): massa exata calculada para (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 319,1382; encontrada: m/z 319,1380.

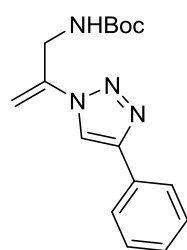
### 2-(4-((benzil(metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (20a)



Sólido branco. **Ponto de fusão** = 163-166°C. **Rendimento:** 69,1 mg, 46%. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,75 (s, 1H); 7,37 – 7,24 (m, 5H); 5,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); 5,33-5,31 (m, 1H); 5,16 (d, *J* = 0,7 Hz, 2H); 3,75 (s, 2H); 3,59 (s, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,10 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,1; 145,7; 138,4; 138,0; 129,0; 128,3; 127,1; 120,4; 107,3; 62,3; 61,5; 51,8; 42,2; 20,7. **IV** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2937, 1736, 1600, 1213, 1030. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): massa exata calculada para (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup> m/z 301,1665; encontrada: m/z 301,1663.

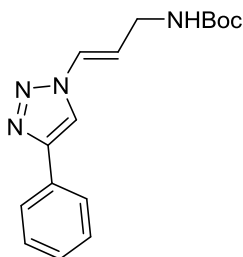


**tert-butil (2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)alil)carbamato (21a)**

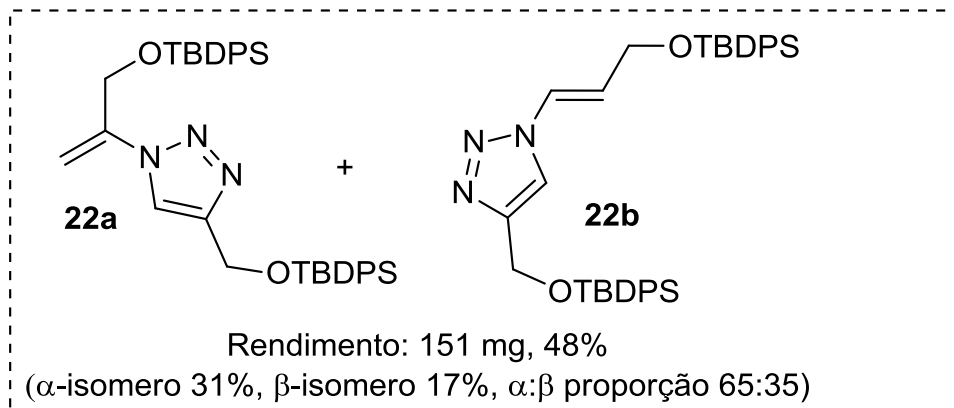


Sólido branco. **Ponto de fusão** = 134-137°C **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,10 (s, 1H); 7,88 – 7,83 (m, 2H); 7,47 – 7,41 (m, 2H); 7,39 – 7,33 (m, 1H); 5,54 (s, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,43 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 2H); 1,43 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 155,7; 147,9; 140,2; 130,0; 128,9; 128,5; 125,8; 117,3; 105,0; 80,1; 42,3; 28,3. **IV** ( $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 3352, 2950, 1680, 1600, 1512, 1022. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): massa exata calculada para (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 323,1484; encontrada: m/z 323,1491.

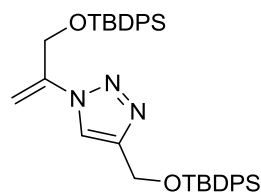
**tert-butil (E)-(3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)alil)carbamato (21b)**



Sólido branco. **Ponto de fusão** = 137-140°C **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,96 (s, 1H); 7,85 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 7,48-7,41 (m, 2H); 7,39-7,33 (m, 1H); 7,30 (d,  $J$  = 14,4 Hz, 1H); 6,30 (dt,  $J$  = 14,4; 6,1 Hz, 1H); 4,83 (s, 1H); 4,02-3,93 (m, 2H); 1,48 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 155,7; 147,9; 130,0; 128,9; 128,5; 125,8; 125,6; 119,1; 116,6; 80,0; 39,6; 28,2. **IV** ( $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 3352, 3135, 2958, 2918, 1689, 1600, 1512, 1247, 1022. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): massa exata calculada para (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 323,1484; encontrada: m/z 323,1487.

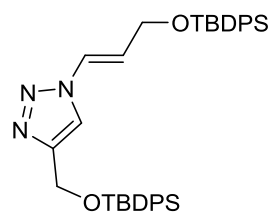


**4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-(3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)prop-1-en-2-il)-1H-1,2,3-triazol (22a)**



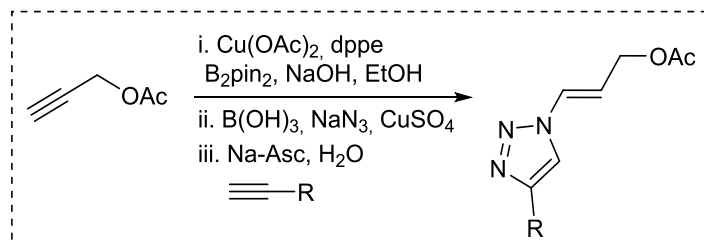
Sólido branco. **Ponto de fusão**= 85-88°C. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,70 – 7,63 (m, 9H); 7,45 – 7,34 (m, 12H); 5,58 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H); 5,33 – 5,30 (m, 1H), 4,88 (d,  $J = 0,5$  Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 1,08 (s, 9H), 1,07 (s, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147,9; 141,9; 135,6; 135,5; 133,1; 132,6; 130,0; 129,8; 127,9; 127,8; 119,7; 104,1; 62,7; 58,5; 26,8; 26,7; 19,2; 19,1. **IV** ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2934, 2854, 1600, 1110, 700. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para ( $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}_2\text{Na}$ ) [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  m/z 654,2948; encontrada: m/z 654,2941.

**(E)-4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-(3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-1H-1,2,3-triazol (22b)**



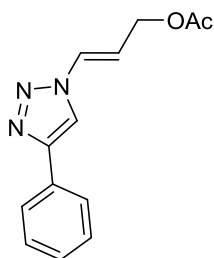
Sólido branco. **Ponto de fusão**= 89-92°C. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,72 – 7,67 (m, 8H), 7,49 (s, 1H); 7,48 – 7,32 (m, 13H); 6,26 (dt,  $J = 14,2; 4,4$  Hz, 1H); 4,90 (s, 2H); 4,40 (dd,  $J = 4,4; 2,1$  Hz, 2H); 1,11 (s, 9H); 1,09 (s, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 148,4; 135,6; 135,5; 133,1; 133,0; 129,9; 129,8; 127,9; 127,8; 124,2; 121,1; 119,1; 61,4; 58,5; 26,81; 26,80; 19,24; 19,20. **IV** ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3143, 3063, 2926, 1673, 1586, 1600, 1423, 1102. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para ( $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}_2\text{Na}$ ) [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  m/z 654,2948; encontrada: m/z 654,2947.

## Procedimento Geral para a síntese de $\beta$ -viniltriazóis



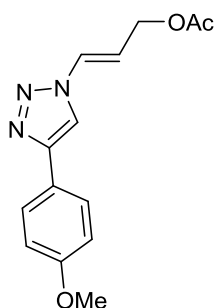
**Etapa 1:** A um frasco aberto foram adicionados alcino terminal (0,50 mmol), EtOH (2,0 mL),  $\text{B}_2\text{pin}_2$  (0,55 mmol, 1,1 equiv., 140 mg), solução de NaOH 1,0 M (0,15% em mol, 25  $\mu\text{L}$ ),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0,04 mmol, 8% em mol, 8,0 mg) e dppe (10% em mol, 0,05 mmol, 19,9 mg). A reação foi mantida em agitação por 48 horas a 30°C. Após esse período, o solvente foi completamente removido por evaporação sob pressão reduzida a 35°C (Atenção: não remover EtOH em temperaturas acima de 40°C, pois pode levar a um proto -reações de desborilação). **Etapa 2:** Após a remoção completa de EtOH,  $\text{B}(\text{OH})_3$  (0,55 mmol, 1,1 equiv., 34 mg),  $\text{NaN}_3$  (0,75 mmol, 1,5 equiv., 48,8 mg), EtOH (2,0 mL) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,025 mmol, 5% em mol, 6,7 mg). A reação foi mantida sob agitação por 20h a 45°C. **Etapa 3:** A etapa de formação de triazol é realizada pela adição de  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 mL), alcino terminal (0,60 mmol, 1,2 equiv.) e ascorbato de sódio (0,015 mmol, 3 mg). A reação foi mantida sob agitação por 20h a 45°C. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente.

**(E)-3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (3b)**



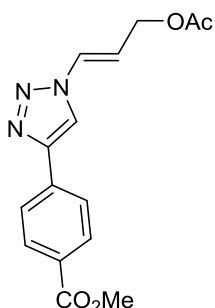
Sólido branco. **Ponto de fusão**=105-108 °C. **Rendimento**: 50 mg, 41% ( $\alpha$ -isômero 11%,  $\beta$ -isômero 30%, proporção  $\alpha$ : $\beta$  27:73). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,00 (s, 1H); 7,85 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 2H); 7,47-7,40 (m, 3H); 7,39-7,34 (m, 1H); 6,38 (dt,  $J$  = 14,2; 6,4 Hz, 1H); 4,79 (dd,  $J$  = 6,4; 1,0 Hz, 2H); 2,13 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 170,5; 148,1; 129,8; 128,9; 128,6; 127,5; 125,8; 116,7; 115,5; 61,5; 20,8. **IV** ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3136, 2921, 1733, 1360, 1238, 928, 766, 692. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): massa exata calculada para (C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup> m/z 244,1086; encontrada: m/z 244,1078.

**(E)-3-(4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (4b)**



Sólido branco. **Ponto de fusão**= 112-115°C. **Rendimento**: 59 mg, 48% ( $\alpha$ -isômero 13%,  $\beta$ -isômero 35%, proporção  $\alpha$ : $\beta$  27:73). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,89 (s, 1H); 7,78 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H); 7,43 (dt,  $J$  = 14,4; 1,3 Hz, 1H); 6,98 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H); 6,35 (dt,  $J$  = 14,4; 6,4 Hz, 1H); 4,78 (dd,  $J$  = 6,4; 1,3 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H); 2,13 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 170,6; 159,9; 148,0; 127,7; 127,2; 122,5; 115,7; 115,2; 114,3; 61,6; 55,3; 20,8. **IV** ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3126, 2926, 2854, 1752, 1705, 1455, 1263, 1086, 1029, 780. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): massa exata calculada para (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup> m/z 296,1011; encontrada: m/z 296,1015.

**metil (E)-4-(1-(3-acetoxiprop-1-en-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato (8b)**

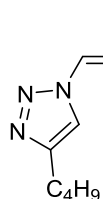


Sólido branco. **Ponto de fusão** = 70-73°C. **Rendimento**: 77 mg, 48% ( $\alpha$ -isômero 14%,  $\beta$ -isômero 34%, proporção  $\alpha$ : $\beta$  29:71). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,14-8,10 (m, 2H); 8,07 (s, 1H); 7,97-7,91 (m, 2H); 7,44 (dt,  $J$  = 14,4; 1,4 Hz, 1H); 6,43 (dt,  $J$  = 14,4; 6,3 Hz, 1H); 4,80 (dd,  $J$  = 6,3; 1,4 Hz, 2H); 3,94 (s, 3H); 2,14 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 170,5; 166,7; 147,1; 134,1; 130,3; 127,3;



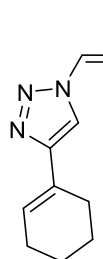
125,6; 117,6; 116,2; 108,3; 61,4; 52,2; 20,8. **IV** ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3126, 2950, 2845, 1736, 1712, 1496, 1263, 1093, 1022. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para ( $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ )  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z$  324,0960; encontrada:  $m/z$  324,0955.

**(E)-3-(4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)alil acetato (9b)**



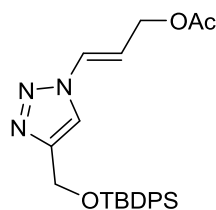
Óleo incolor. **Rendimento:** 62 mg, 56% (isômero- $\alpha$  14%, isômero- $\beta$  42%, proporção  $\alpha$ : $\beta$  25:75). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,51 (s, 1H); 7,36 (dt,  $J = 14,4$ ; 1,4 Hz, 1H); 6,27 (dt,  $J = 14,4$ ; 6,5 Hz, 1H); 4,75 (dd,  $J = 6,5$ ; 1,4 Hz, 2H); 2,74 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,67 (qui,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 1,39 (sex,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 0,94 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170,6; 148,9; 127,8; 117,9; 114,6; 61,6; 31,3; 25,1; 22,2; 20,8; 13,7. **IV** ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3143, 3087, 2950, 2918, 1745, 1455, 1215, 1029, 941.

**(E)-3-(4-(ciclohex-1-en-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)alil acetato (12b)**



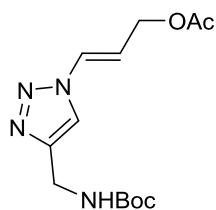
Sólido branco. **Ponto de fusão** = 87,7-90°C. **Rendimento:** 76 mg, 62% (isômero- $\alpha$  18%, isômero- $\beta$  44%, proporção  $\alpha$ : $\beta$  29:71). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,59 (s, 1H); 7,37 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H); 6,64-6,58 (m, 1H); 6,26 (dt,  $J = 14,4$ ; 6,5 Hz, 1H); 4,75 (dd,  $J = 6,5$ ; 1,1 Hz, 2H); 2,41-2,34 (m, 2H); 2,26-2,18 (m, 2H), 2,12 (s, 3H); 1,82-1,74 (m, 2H); 1,73-1,64 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170,6; 149,8; 127,8; 126,6; 126,3; 115,2; 114,6; 61,7; 26,3; 25,3; 22,4; 22,1; 20,8. **IV** ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3143, 2918, 1745, 1455, 1263, 1077, 1022, 805. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para ( $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ )  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z$  270.1218; encontrada:  $m/z$  270.1225.

**(E)-3-(4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi) metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (16b)**



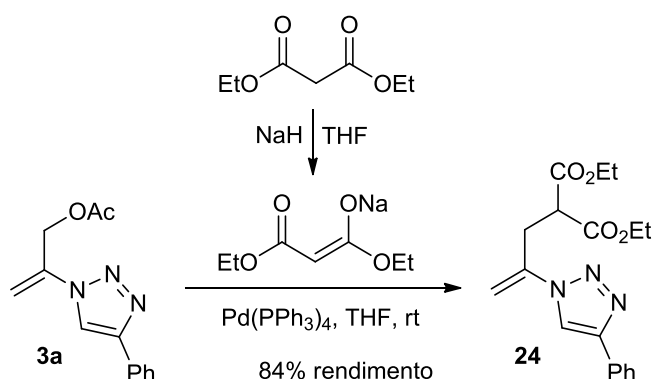
Sólido branco. **Ponto de fusão**= 74-77°C. **Rendimento**: 77 mg, 36% (isômero- $\alpha$  9%, isômero-  $\beta$  27%, proporção  $\alpha$ : $\beta$  25:75). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,68 (d,  $J = 7,0$  Hz, 4H); 7,57 (s, 1H); 7,48-7,33 (m, 7H); 6,29 (dt,  $J = 14,4; 6,4$  Hz, 1H); 4,89 (s, 2H); 4,76 (dd,  $J = 6,4; 0,9$  Hz, 2H); 2,13 (s, 3H); 1,08 (s, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170,6; 148,8; 135,5; 133,0; 129,9; 127,8; 127,6; 119,0; 115,3; 119,0; 115,3; 61,6; 58,5; 26,8; 20,8; 19,2. **IV** ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3071, 2918, 2854, 1745, 1423, 1222, 1110, 1029, 692. **HRMS** (ESI+): massa exata calculada para  $(\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{SiNa})$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z$  458,1276; encontrada:  $m/z$  458,1282.

**(E)-3-(4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alil acetato (19b)**



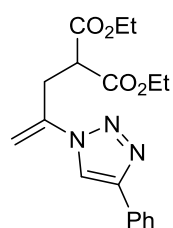
Sólido branco. **Ponto de fusão** = 68-71°C. **Rendimento**: 82 mg, 55% (isômero- $\alpha$  17%, isômero- $\beta$  38%, proporção  $\alpha$ : $\beta$  31:69). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,78 (s, 1H); 7,35 (dt,  $J = 14,4; 1,3$  Hz, 1H); 6,33 (dt,  $J = 14,4; 6,4$  Hz, 1H), 5,29 (bs, 1H); 4,76 (dd,  $J = 6,4; 1,3$  Hz, 2H); 4,41 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,44 (s, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170,5; 155,8; 146,0; 127,4; 119,5; 115,8; 79,9; 61,5; 35,9; 28,3; 20,8. **IV** ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3352, 3143, 3087, 2974, 1736, 1705, 1455, 1022, 941.

## Reação de Substituição Alílica



Em um frasco de reação seco em estufa equipado com uma barra de agitação foi carregado com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 mg, 10 mol%) de acetato **3a** (46 mg, 0,19 mmol) e tetra-hidrofurano seco (1 mL) sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 10 minutos à temperatura ambiente e uma solução de dietilmalonato de sódio (preparado por reação entre dietil malonato (0,4 mmol) e hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 12 mg, 0,3 mmol) em tetrahidrofurano seco (1 mL) sob uma atmosfera de argônio) foi adicionado. A mistura reacional foi então agitada durante 20h à temperatura ambiente. Após este tempo, NH<sub>4</sub>Cl(aq) saturado foi adicionado e a solução aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e o solvente foi evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando técnica flash, eluindo com hexano/acetato de etila.

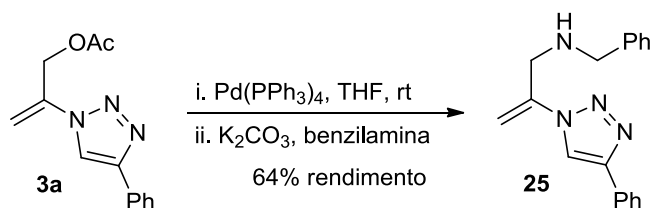
### diethyl 2-(2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alil)malonato (**24**)



Sólido branco. **Ponto de fusão** = 60-63°C. **Rendimento**: 55 mg, 84%.

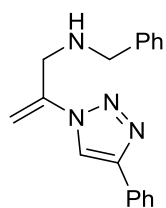
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,02 (s, 1H); 7,86 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H); 7,48-7,41 (m, 2H); 7,39-7,33 (m, 1H); 5,48 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 5,11 (s, 1H); 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H); 3,82 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 3,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H); 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 168,2; 147,8;

140,0; 130,0; 128,9; 128,5; 125,8; 117,2; 106,2; 61,7; 50,0; 32,1; 14,0. **IV** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2958, 1736, 1664, 1423, 1367, 1238, 1150, 1022.



Num frasco de reação seco em estufa equipada com uma barra de agitação foi carregado com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 mg, 10 mol%) de acetato **3a** (46 mg, 0,19 mmol) e tetra-hidrofurano seco (1 mL) sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 10 minutos à temperatura ambiente e carbonato de potássio (26 mg, 0,19 mmol) e benzilamina (23 µL, 0,21 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi então agitada durante 20 h à temperatura ambiente. Após este tempo, NH<sub>4</sub>Cl(aq) saturado foi adicionado e a solução aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e o solvente foi evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando técnica flash, eluindo com hexano/acetato de etila.

#### **N-benzil-2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)prop-2-en-1-amina (25)**

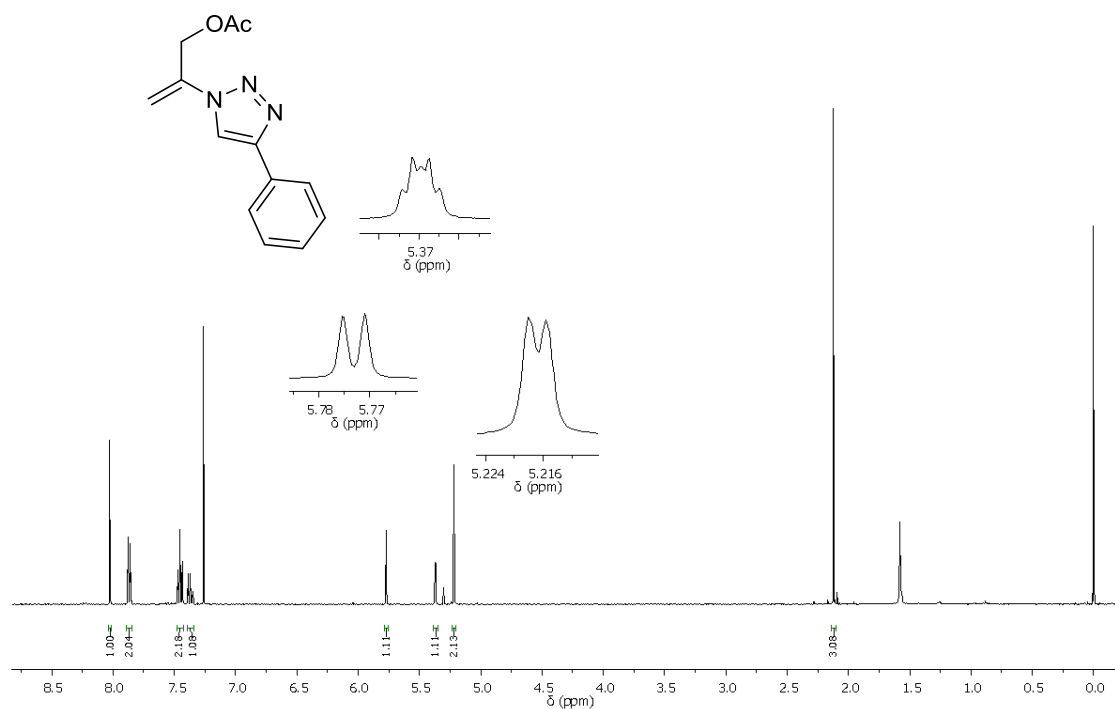


Sólido branco. **Ponto de fusão** = 87-90°C. **Rendimento**: 35 mg, 64%.

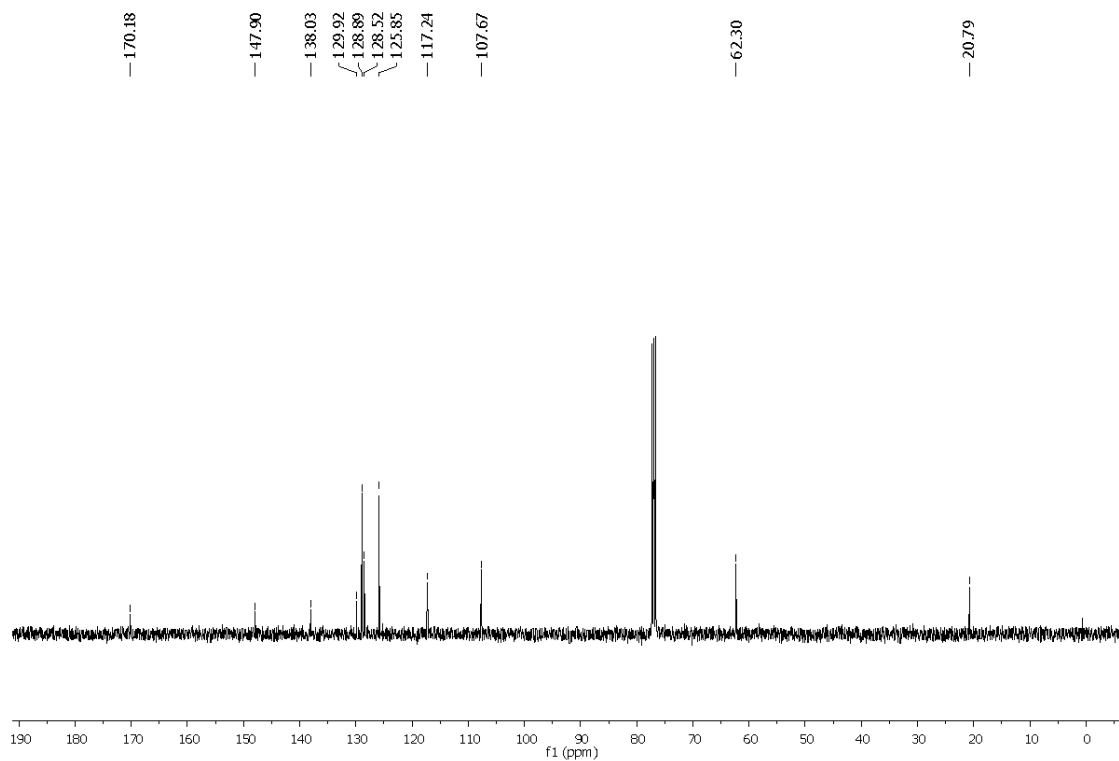
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,11 (s, 1H); 7,88-7,83 (m, 2H); 7,47-7,41 (m, 2H); 7,38-7,31 (m, 5H); 7,29-7,23 (m, 1H); 5,64 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 5,21-5,18 (m, 1H); 3,89 (d, *J* = 0,5 Hz, 2H); 3,85 (s, 2H); 2,20 (bs, 1H). **<sup>13</sup>C**

**RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 147,5; 141,0; 139,5; 130,1; 128,8; 128,5; 128,3; 128,2; 127,2; 125,8; 117,6; 105,8; 52,5; 50,3. **IV** (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3349, 3131, 3060, 3027, 2925, 2843, 1652, 1453, 1234, 1016.

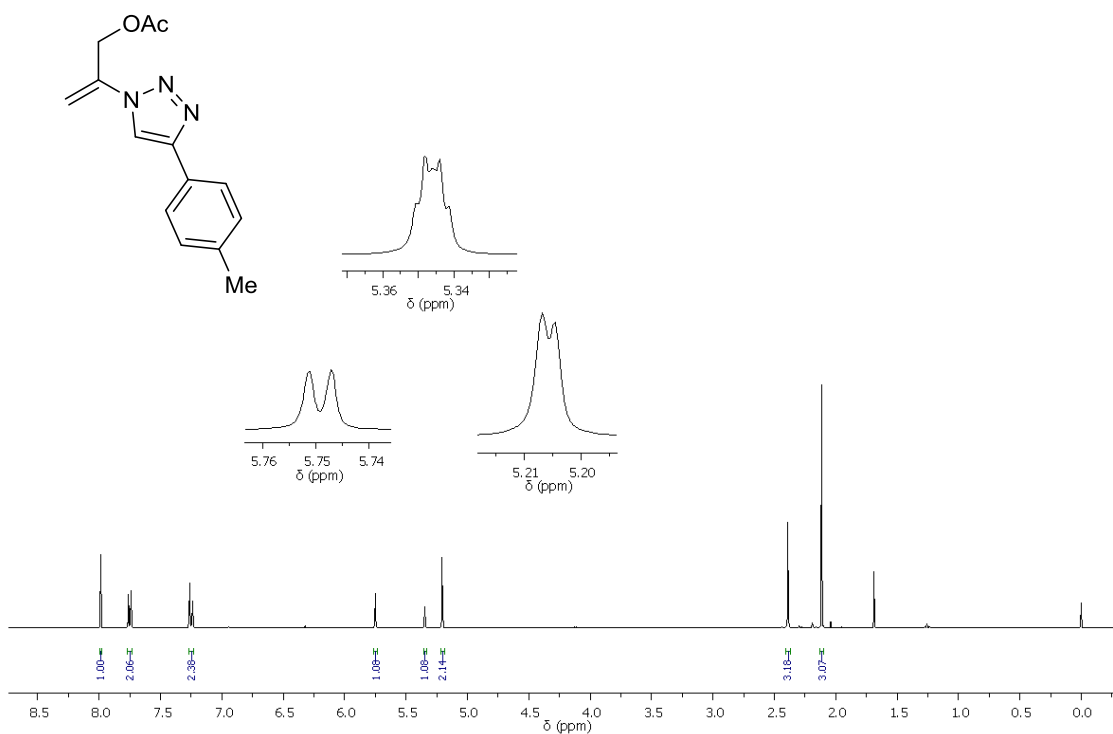
# ANEXOS: ESPECTROS DE RMN $^1\text{H}$ , RMN $^{13}\text{C}$ e IV



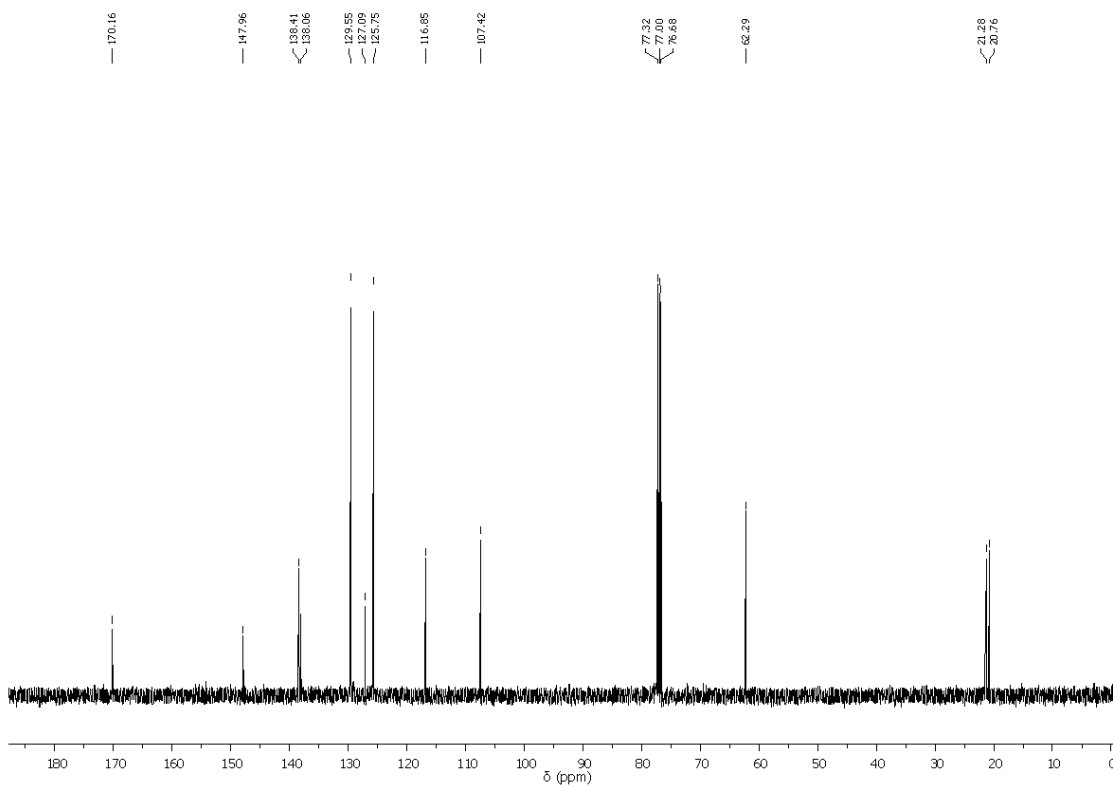
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



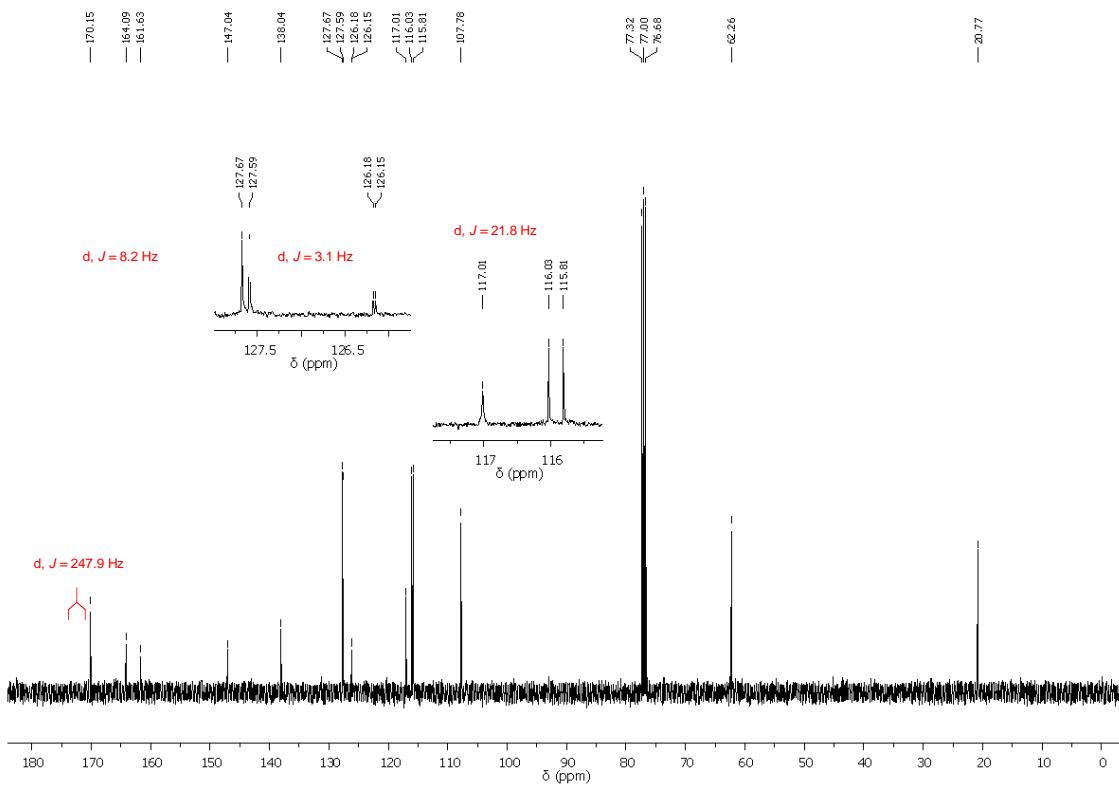
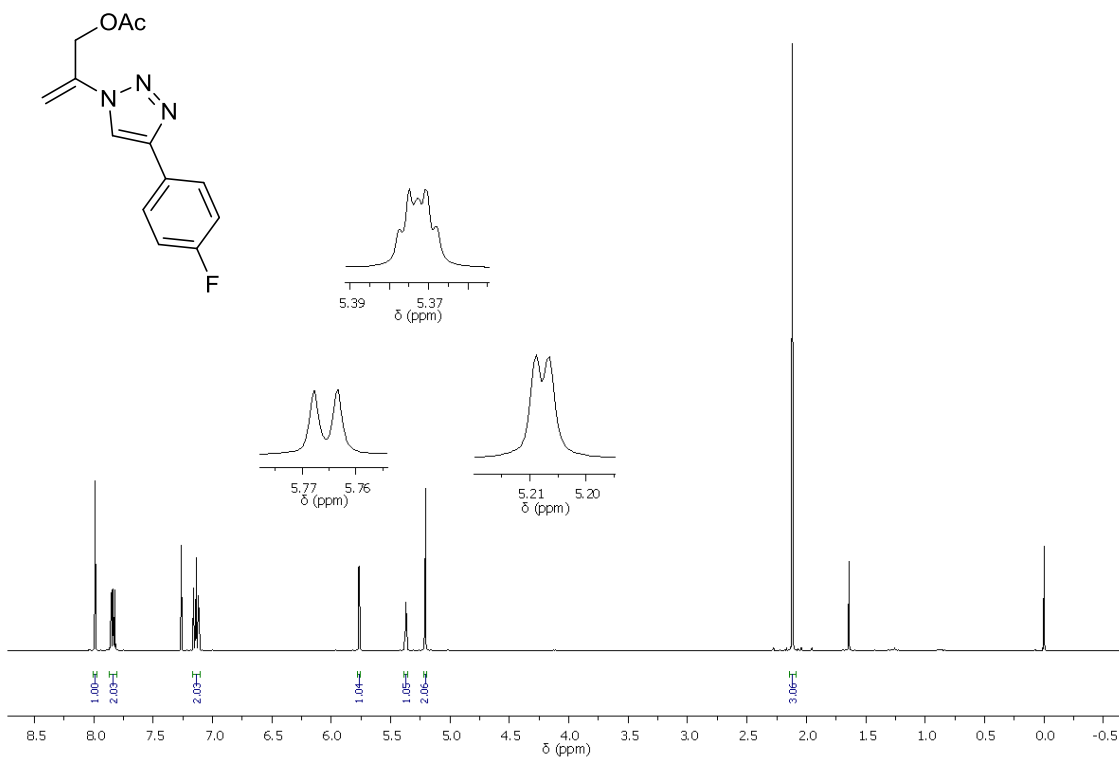
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz

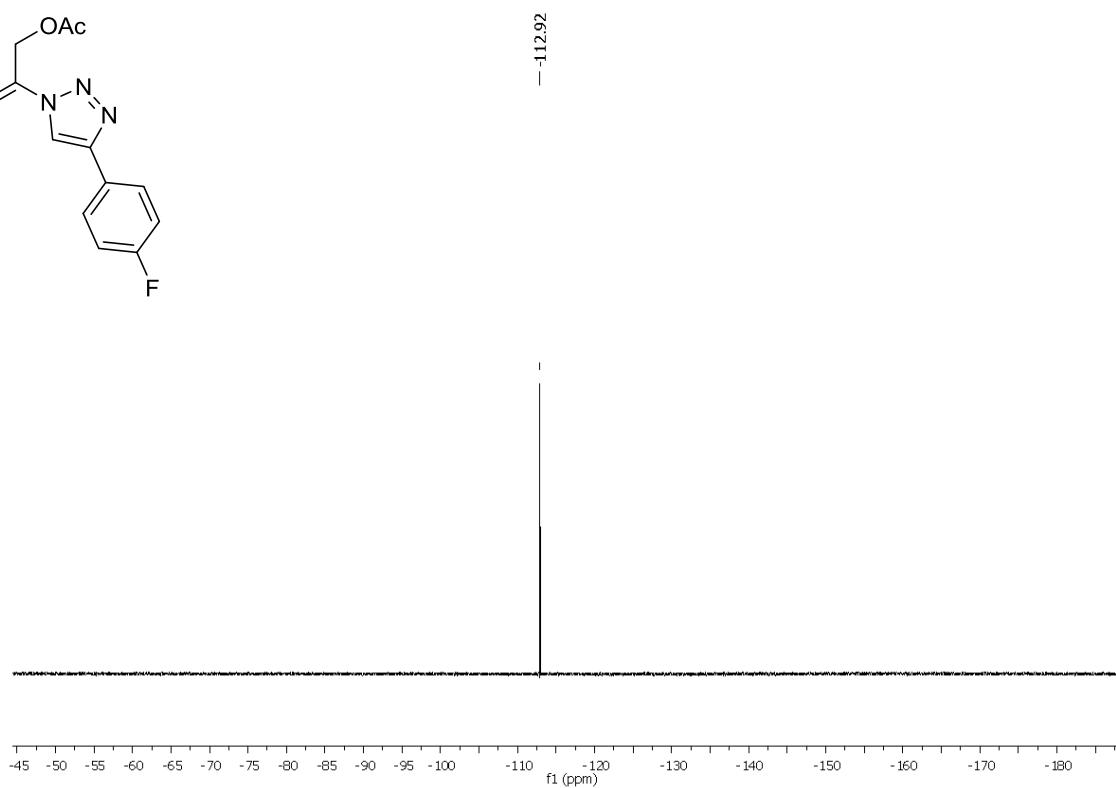
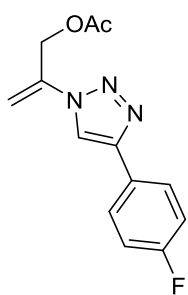


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz



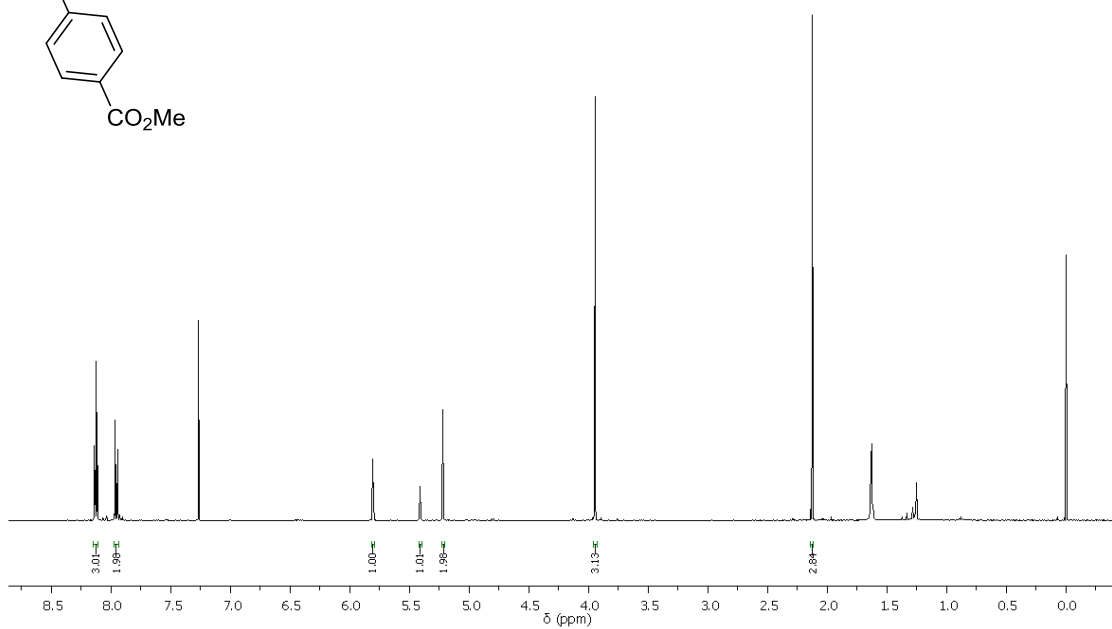
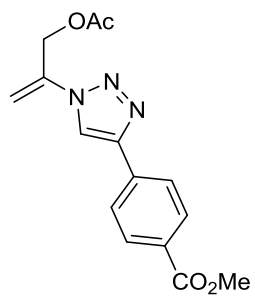
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



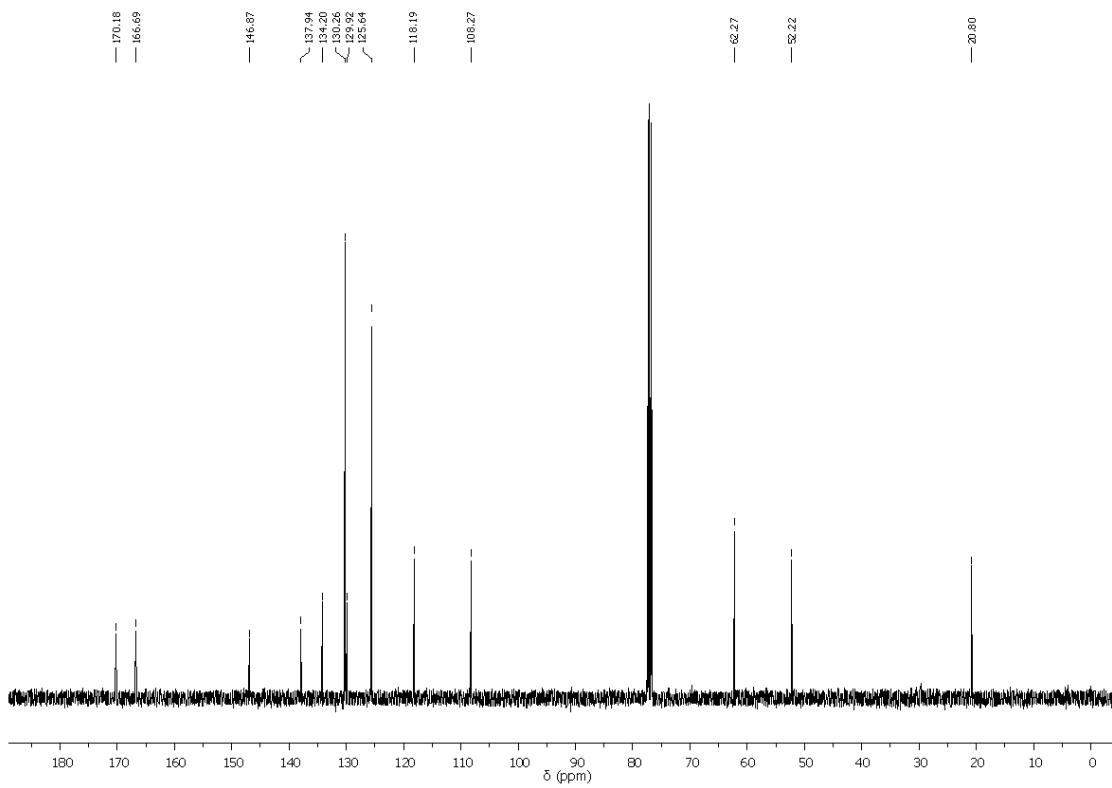


Espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  para o composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz.

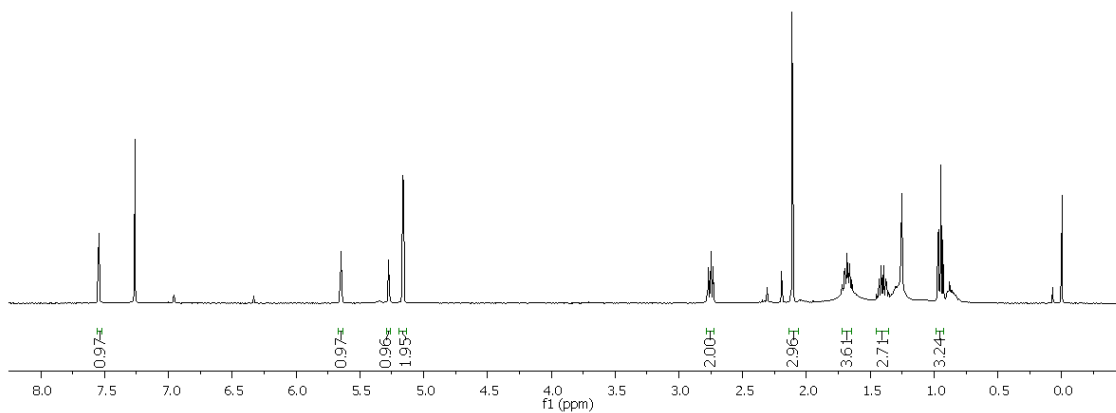
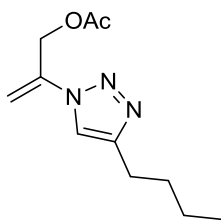




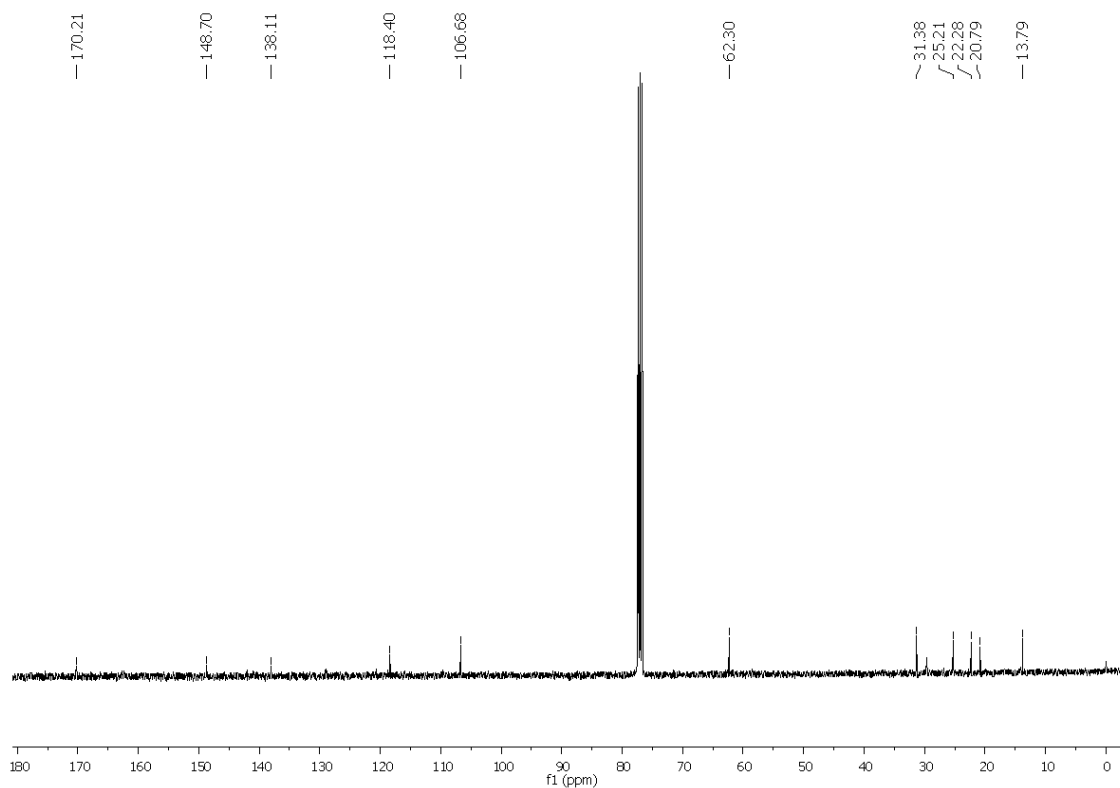
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz



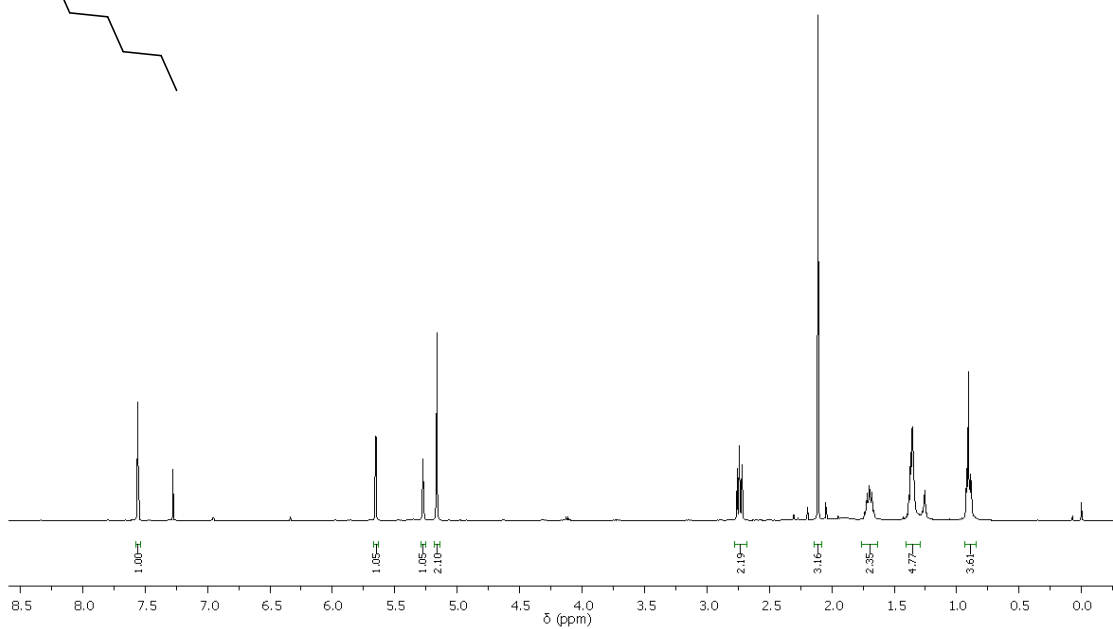
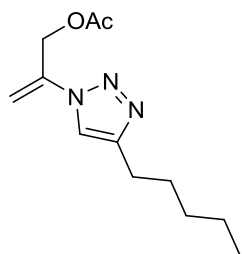
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz



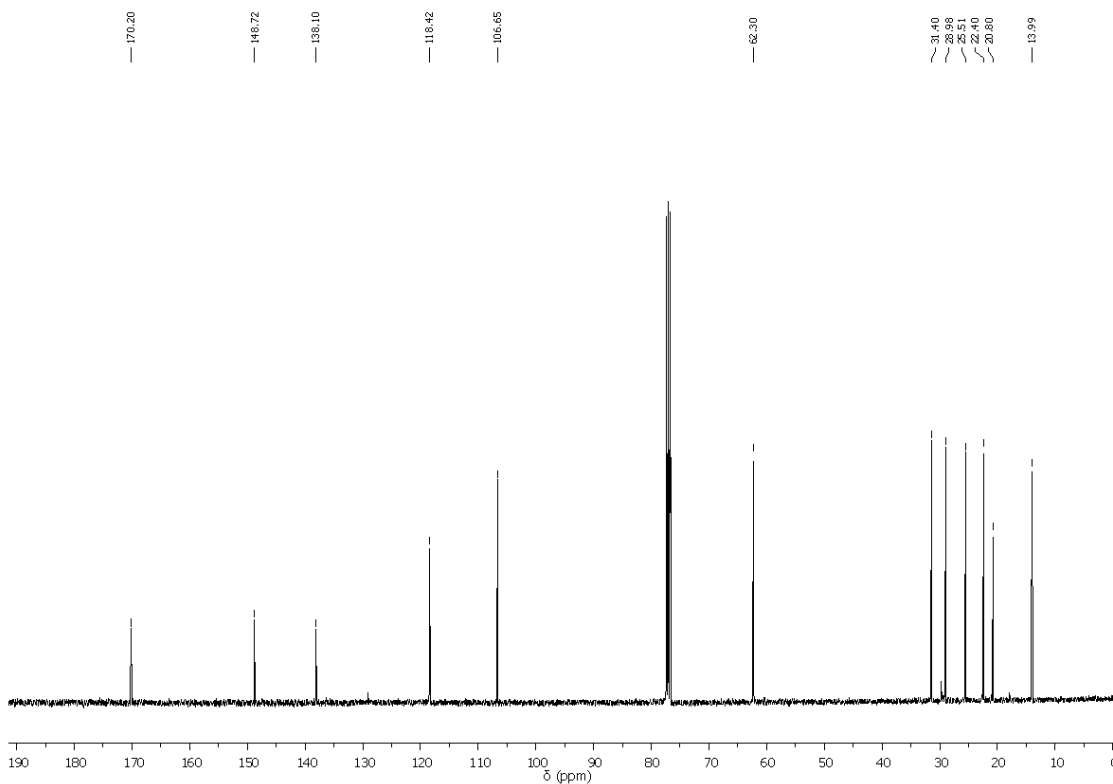
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **9a** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



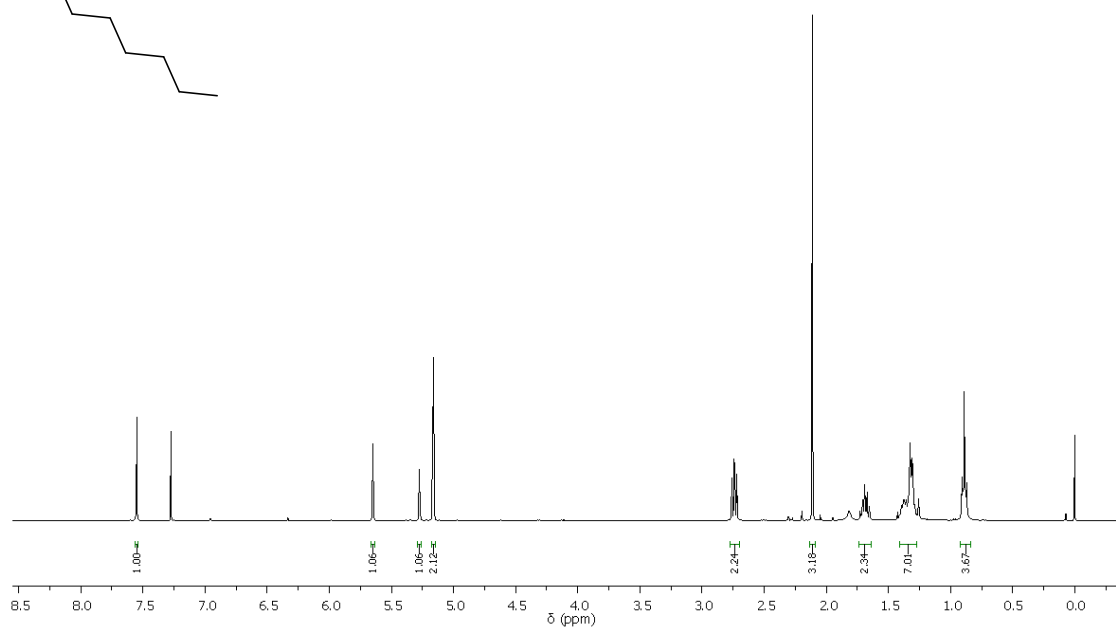
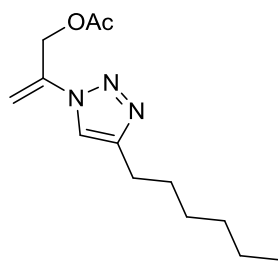
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **9a** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



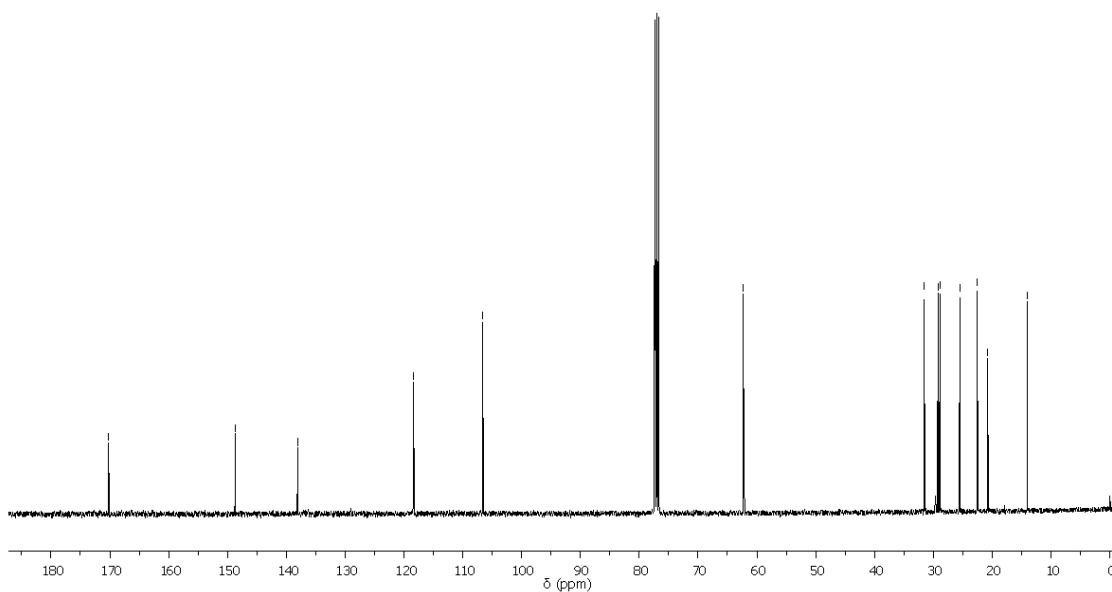
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **10a** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



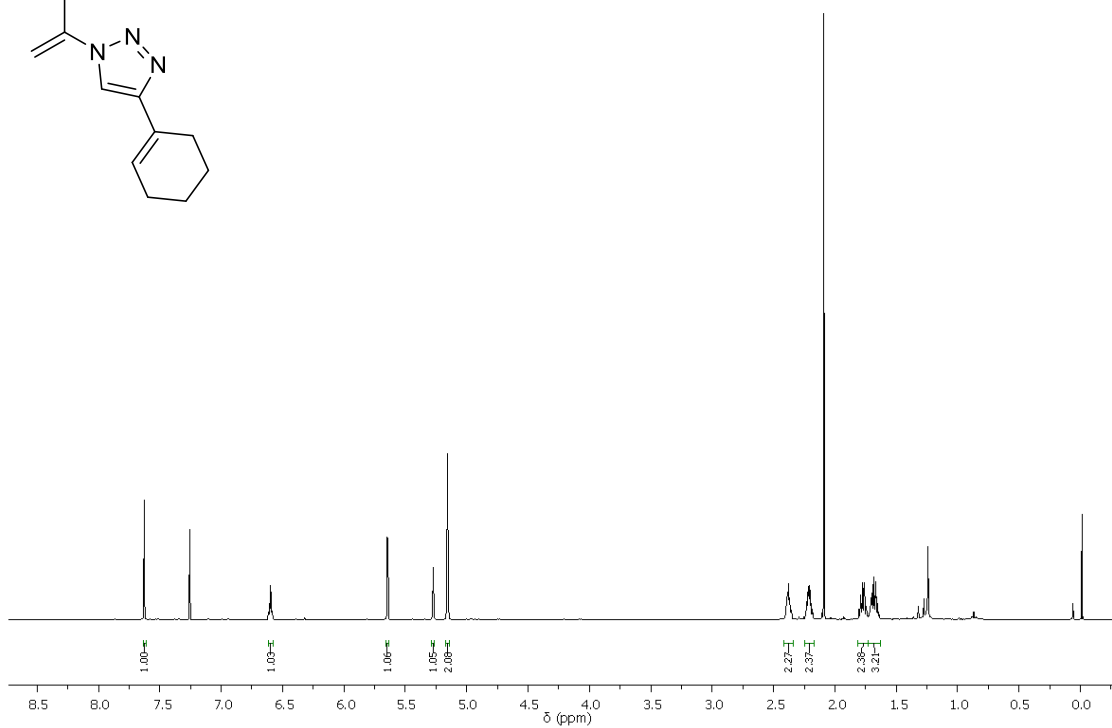
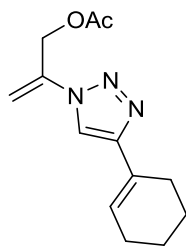
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **10a** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz



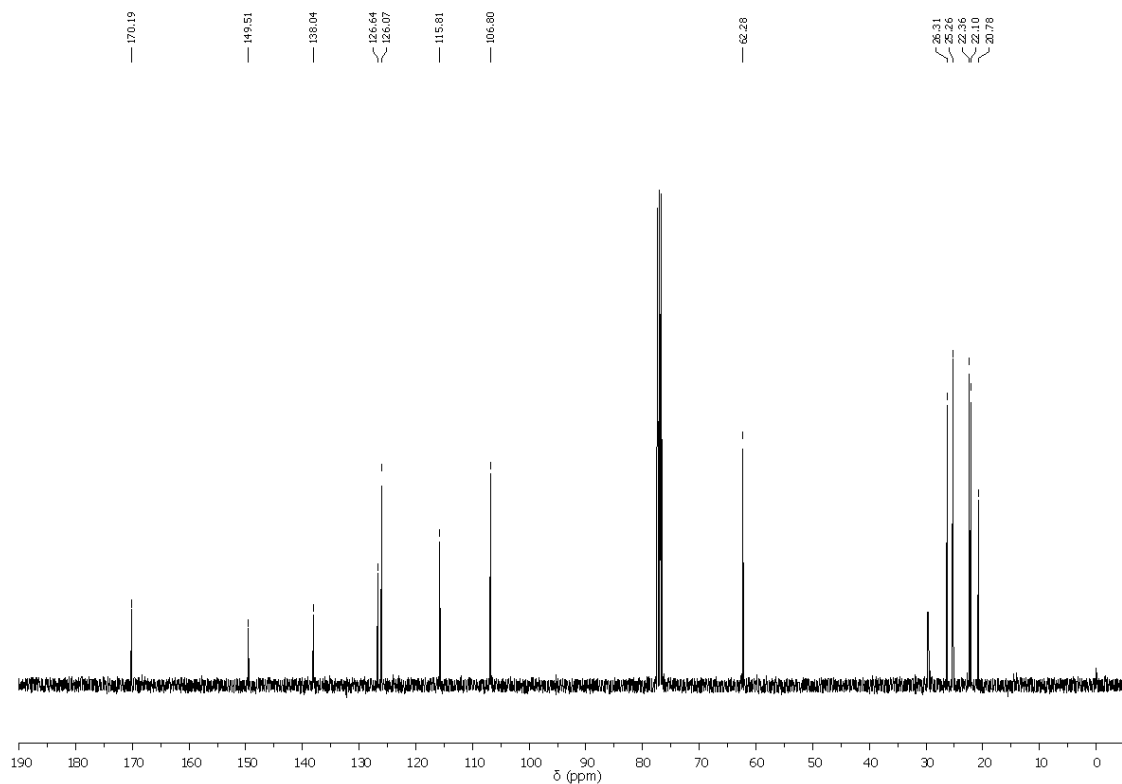
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **11a** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



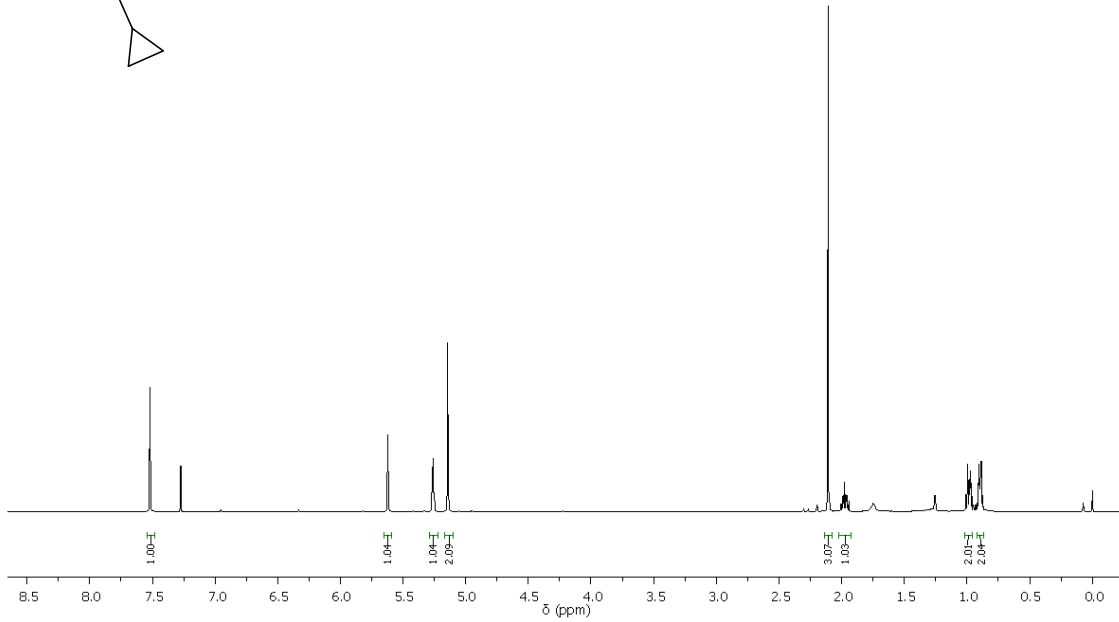
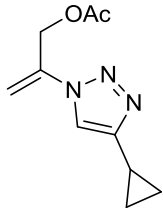
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **11a** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



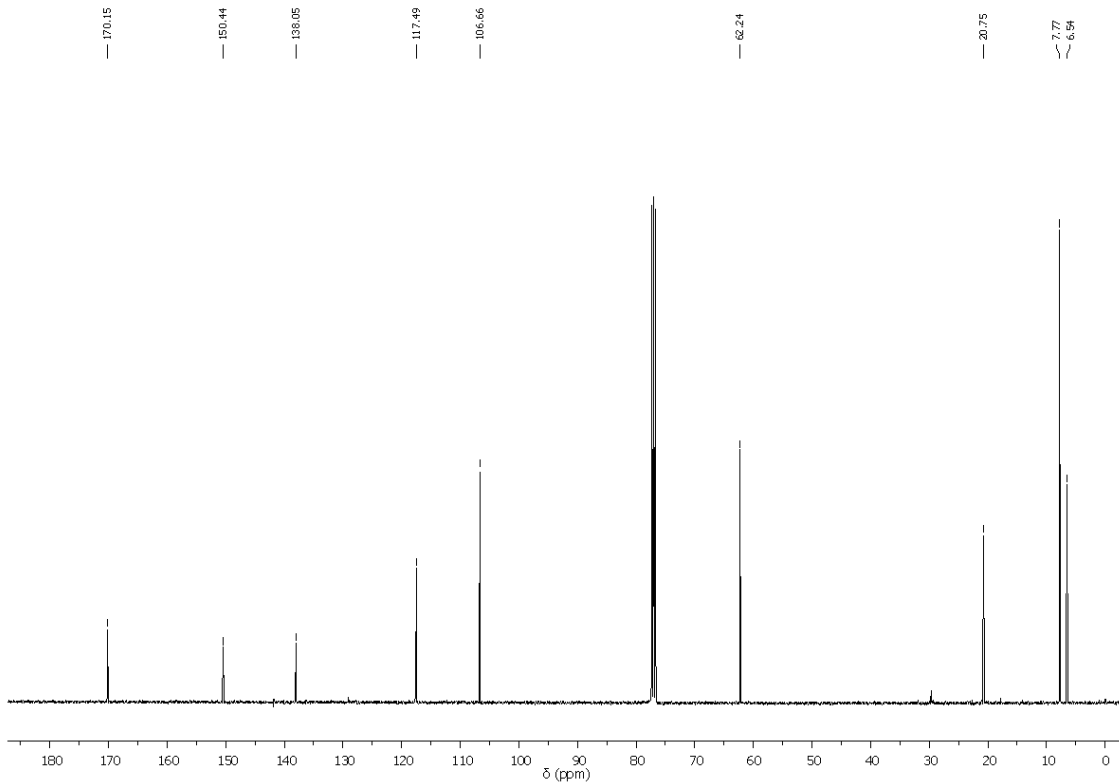
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **12a** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



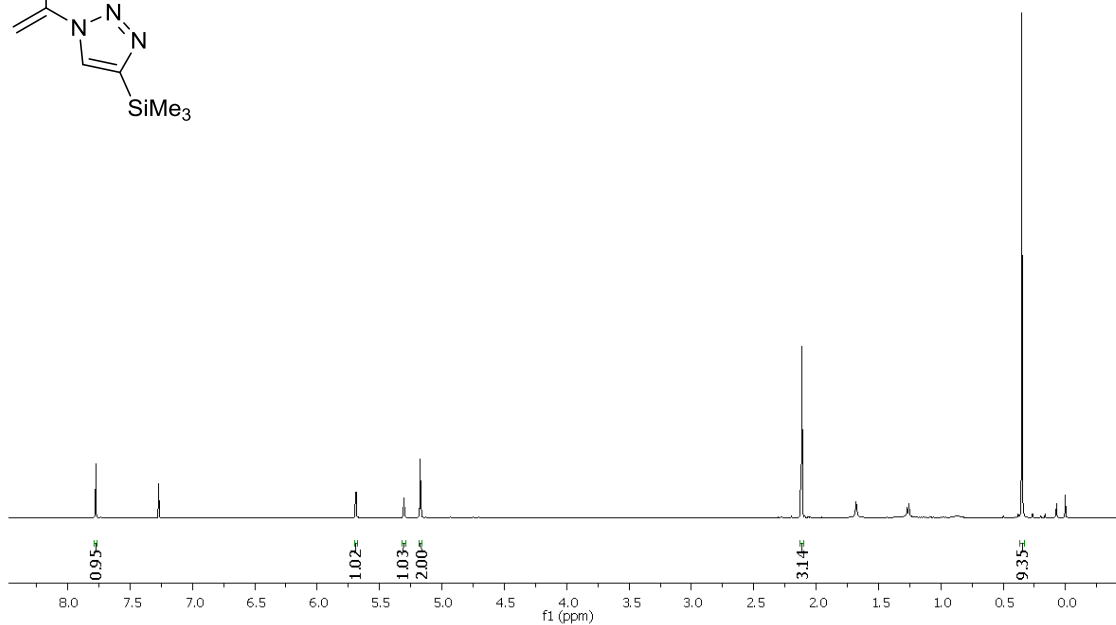
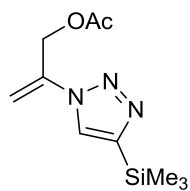
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **12a** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



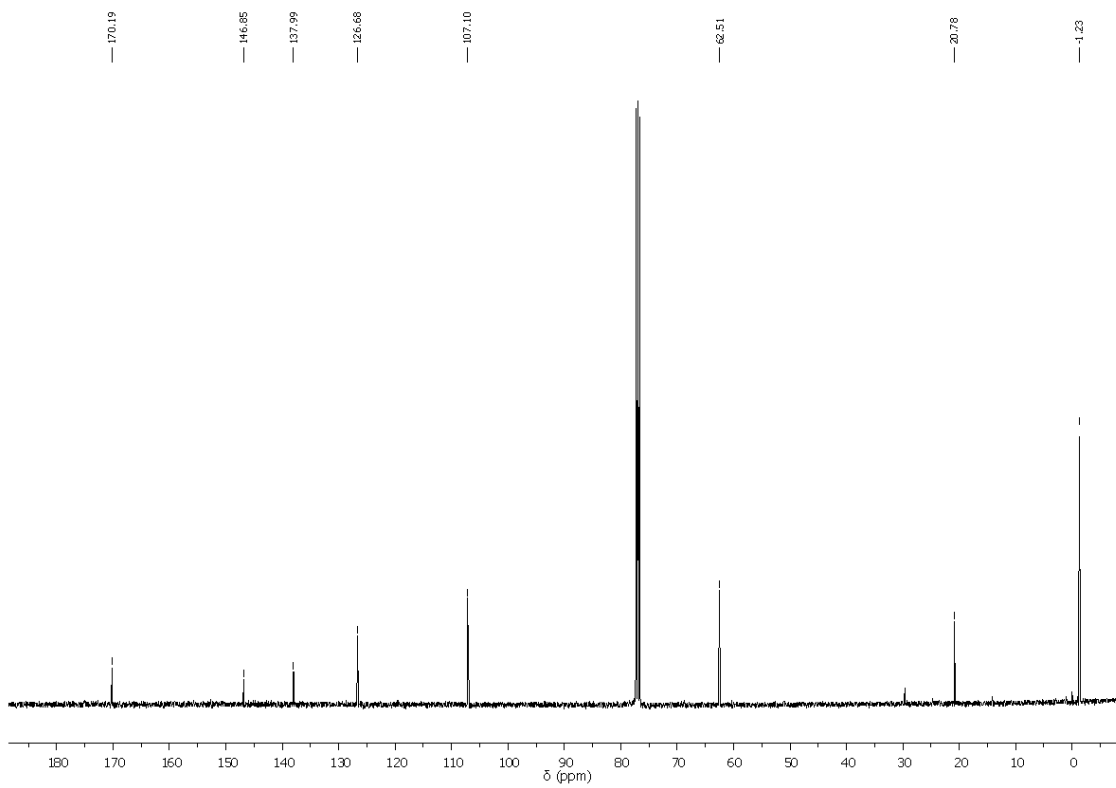
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13a** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



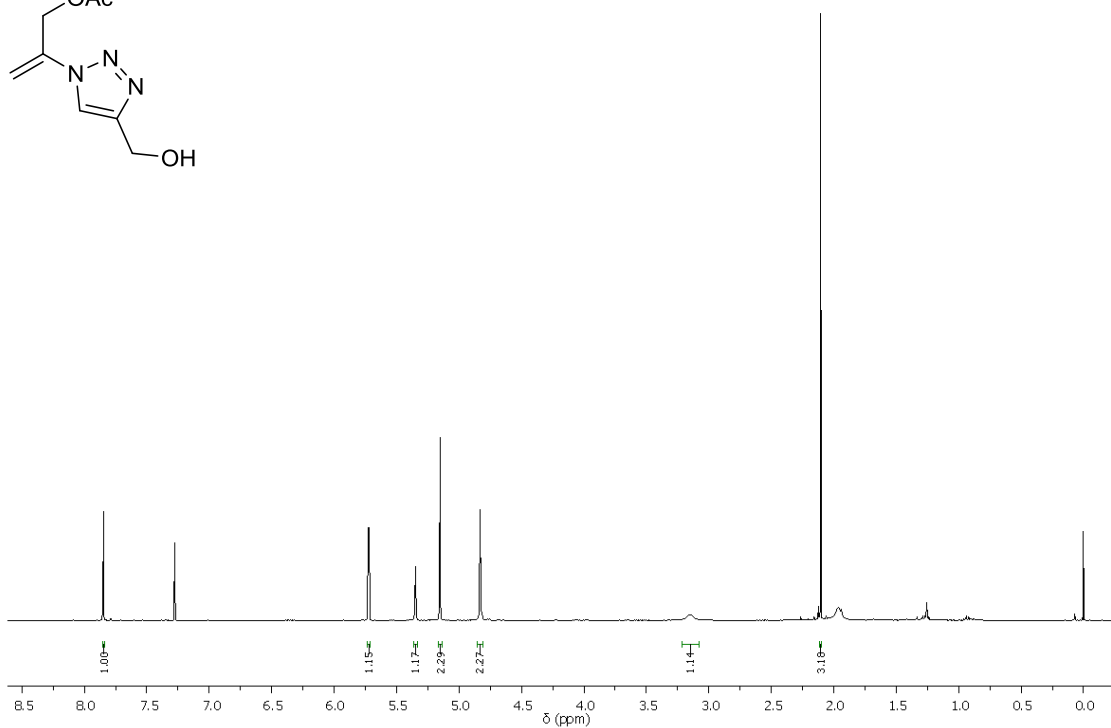
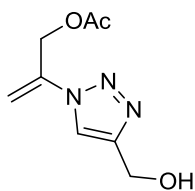
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13a** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **14a** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.

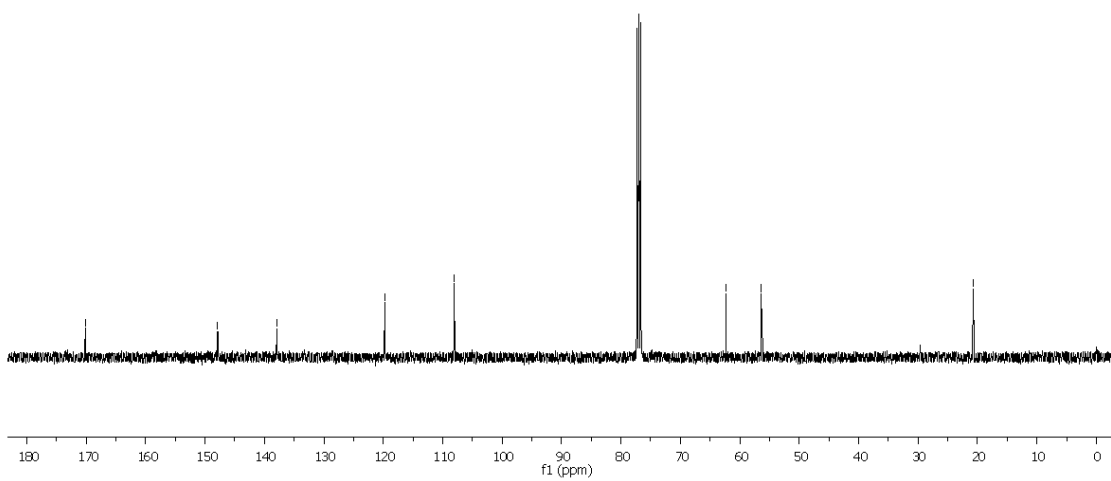


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **14a** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



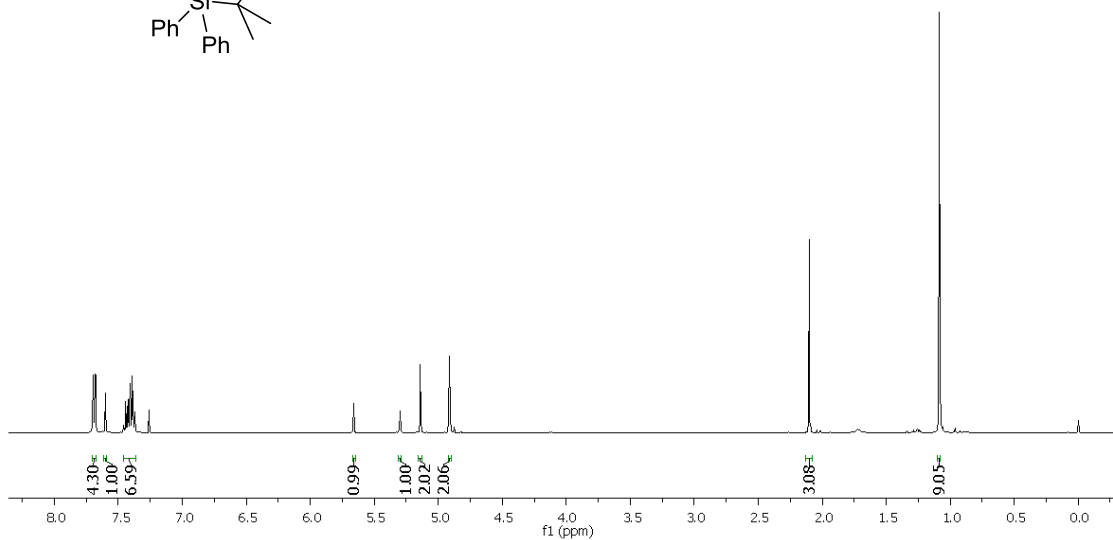
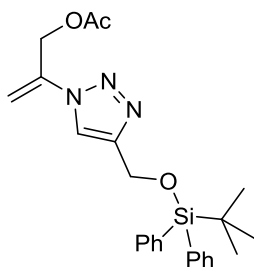
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto 15a em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.

— 170.15      — 147.86      — 137.97      — 119.75      — 108.06      — 62.28      — 56.34      — 20.75



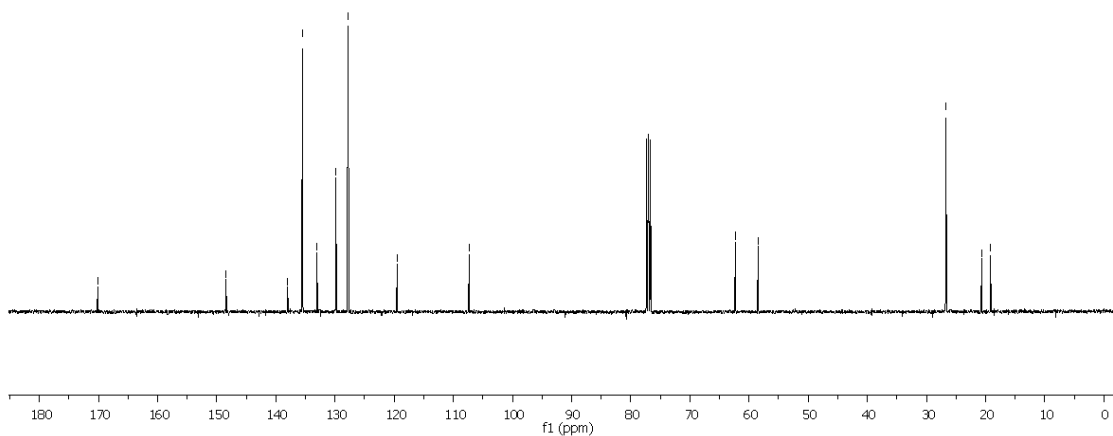
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto 15a em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



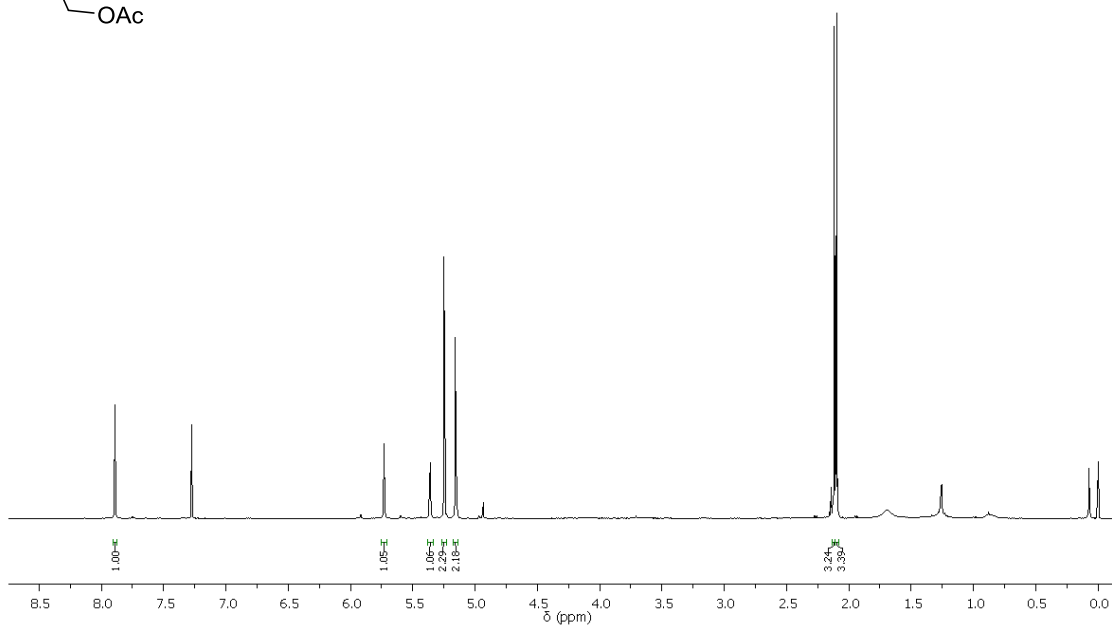
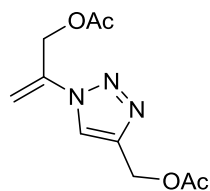


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **16a** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz

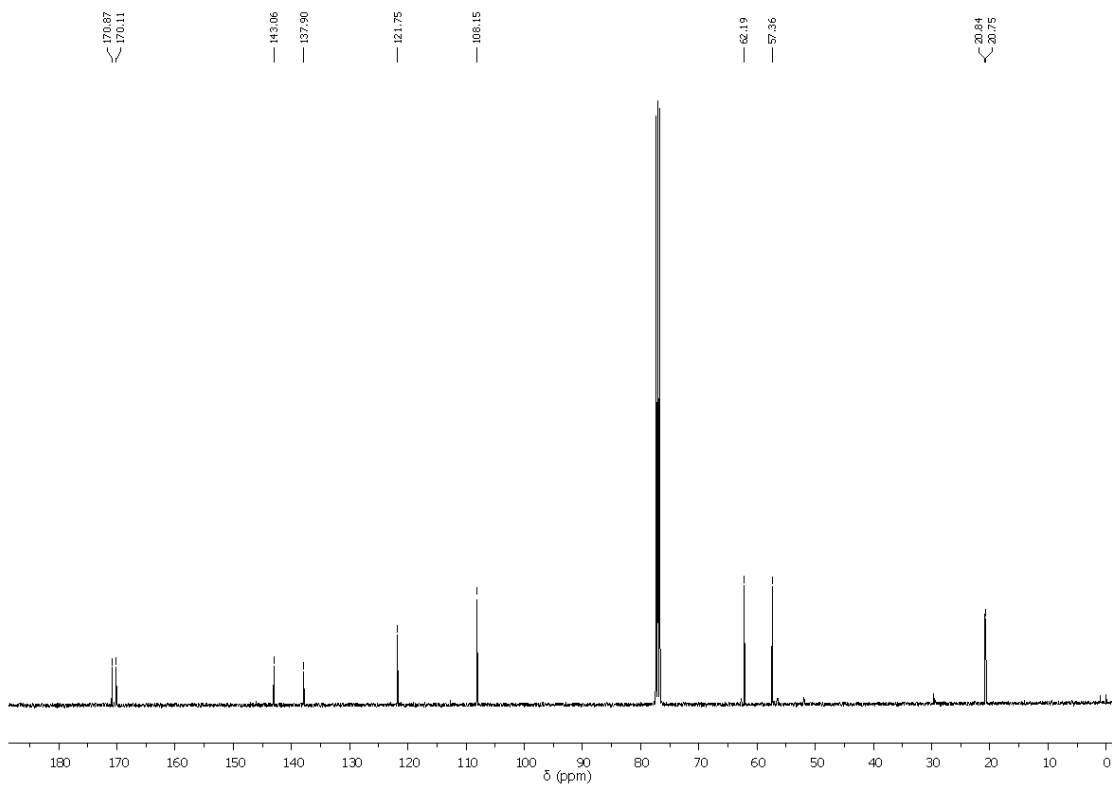
-170.10      -148.41      137.99      135.52      133.04      129.86      127.78      -119.49      -107.33      -62.28      -58.42      ~26.77      / 20.72      ~19.17



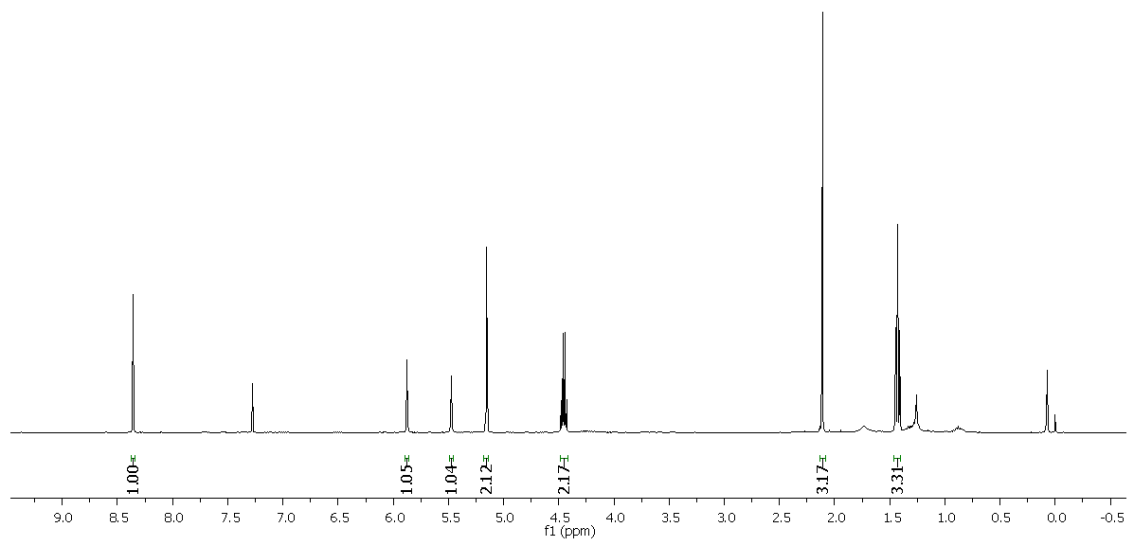
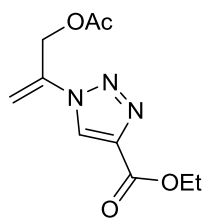
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **16a** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



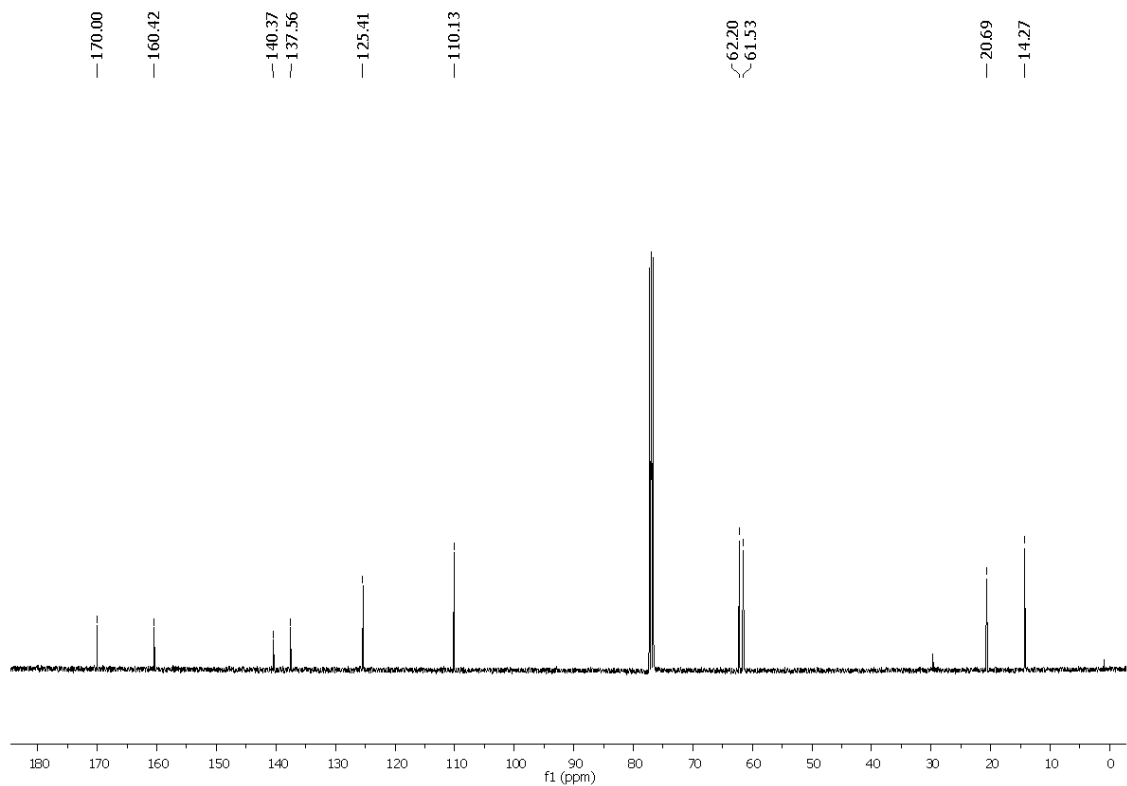
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **17a** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



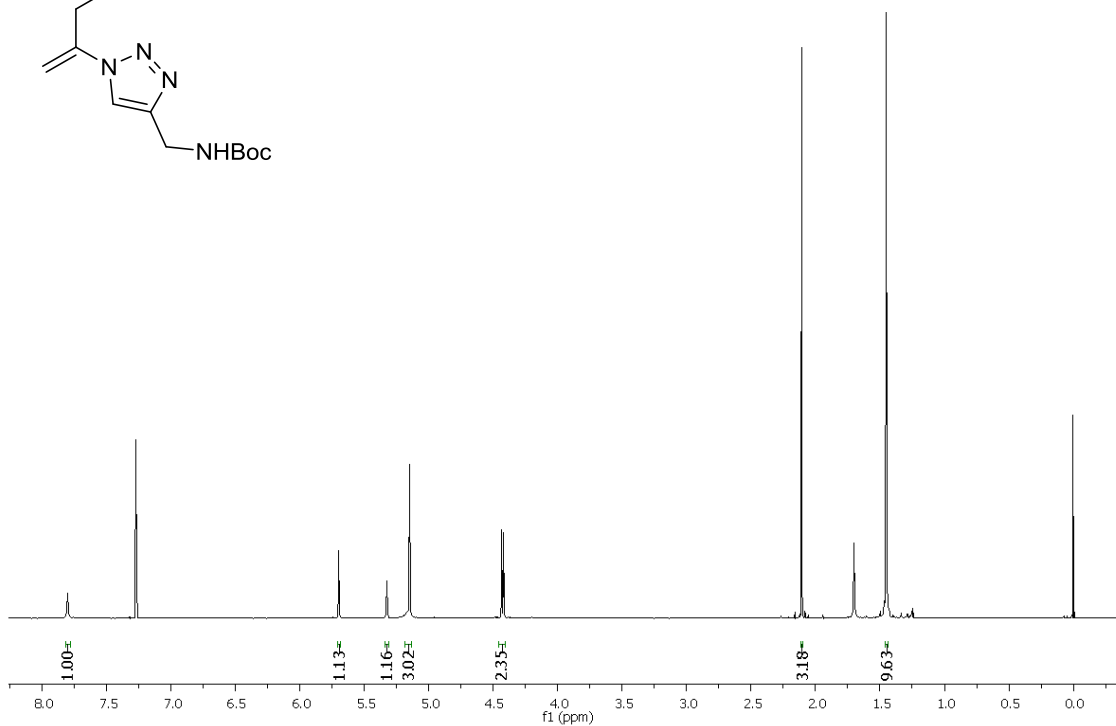
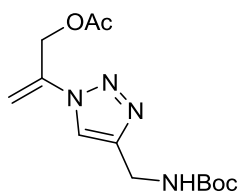
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **17a** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



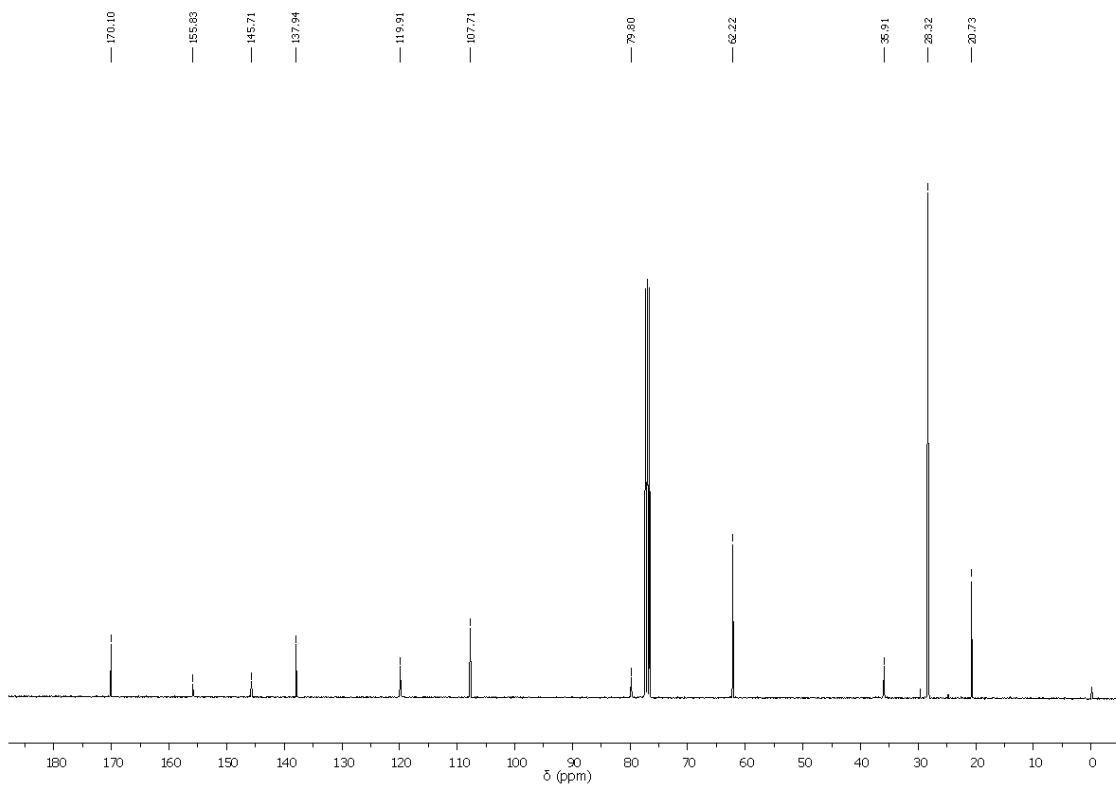
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18a** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



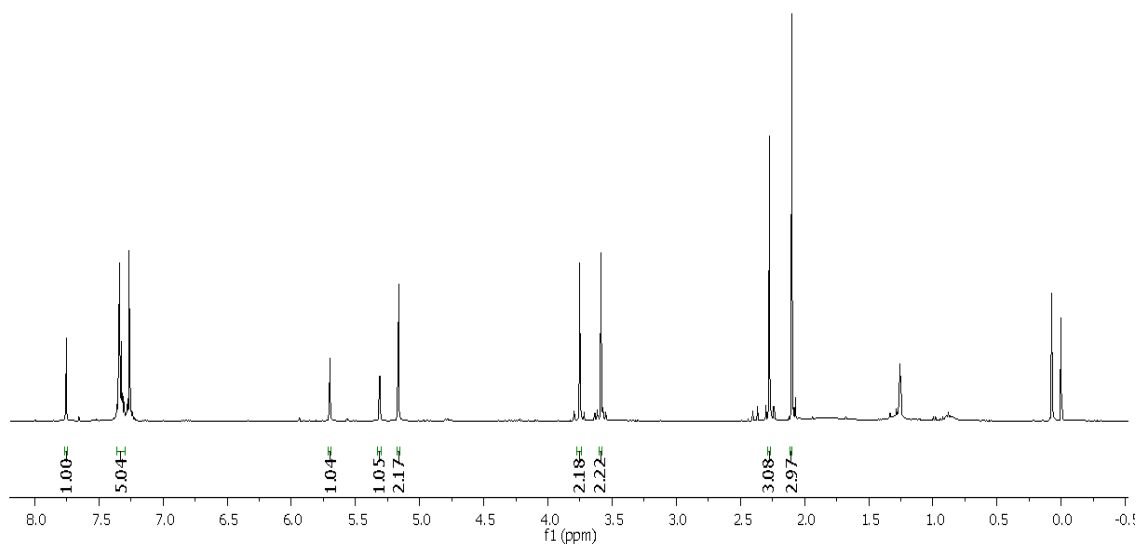
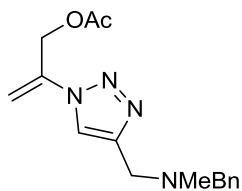
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18a** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



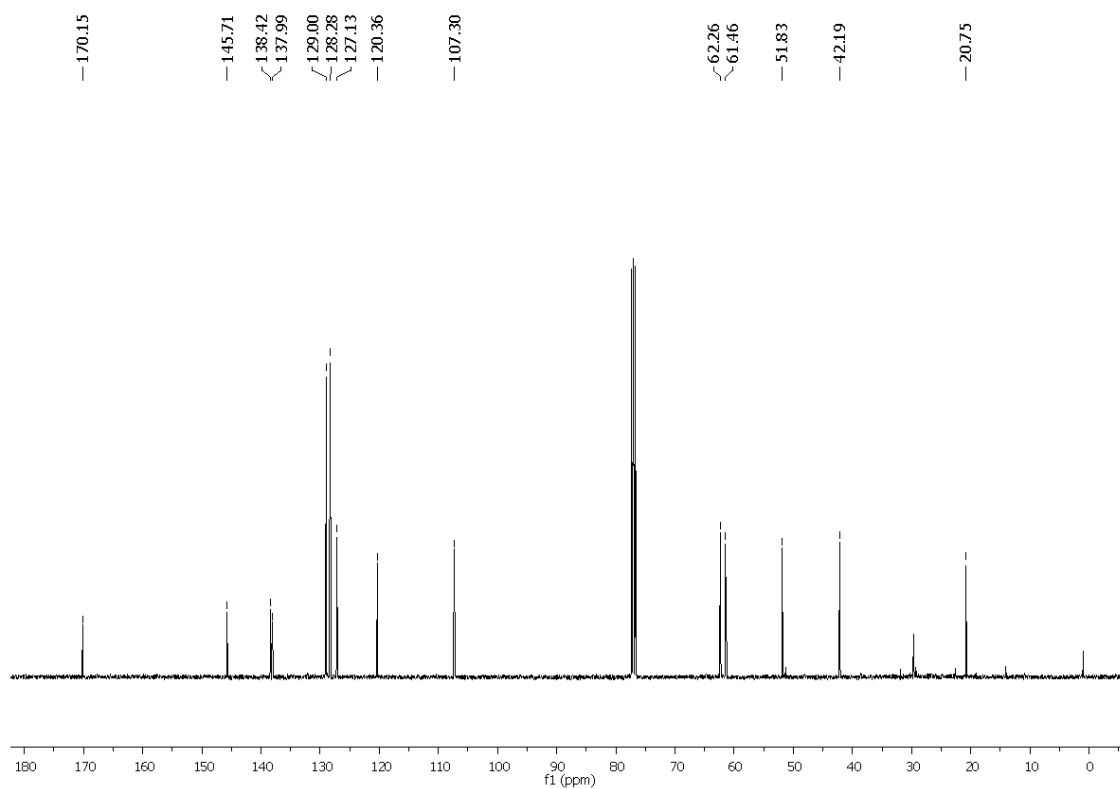
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **19a** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



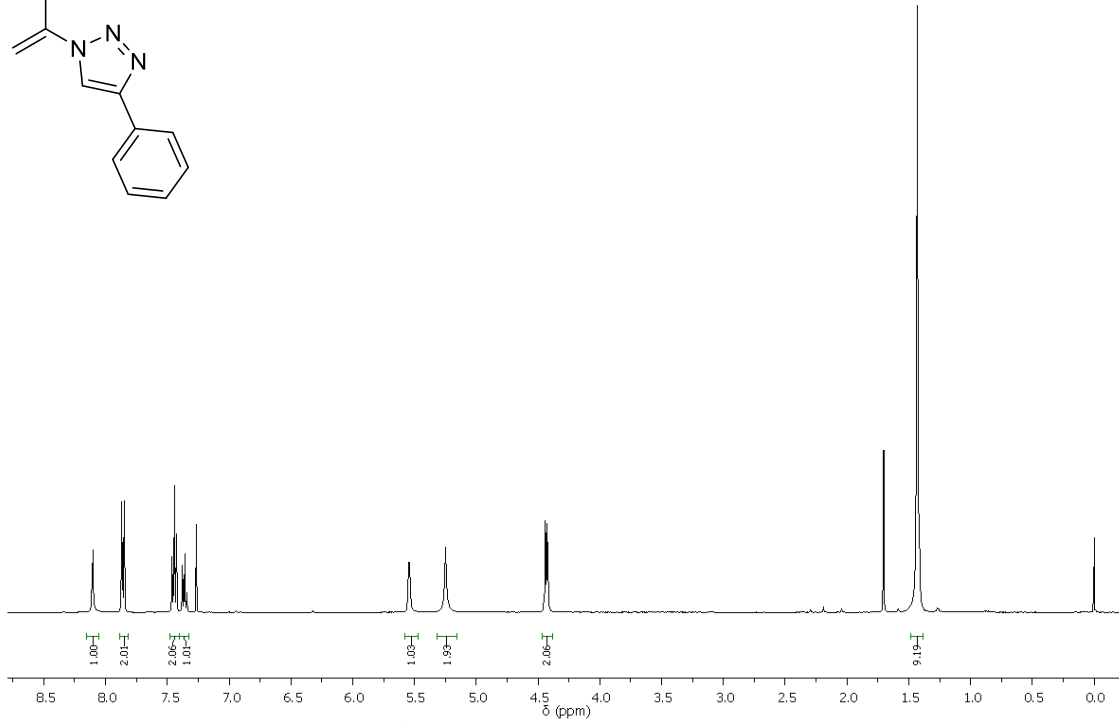
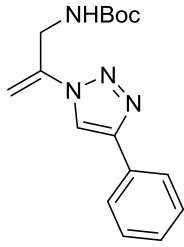
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **19a** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



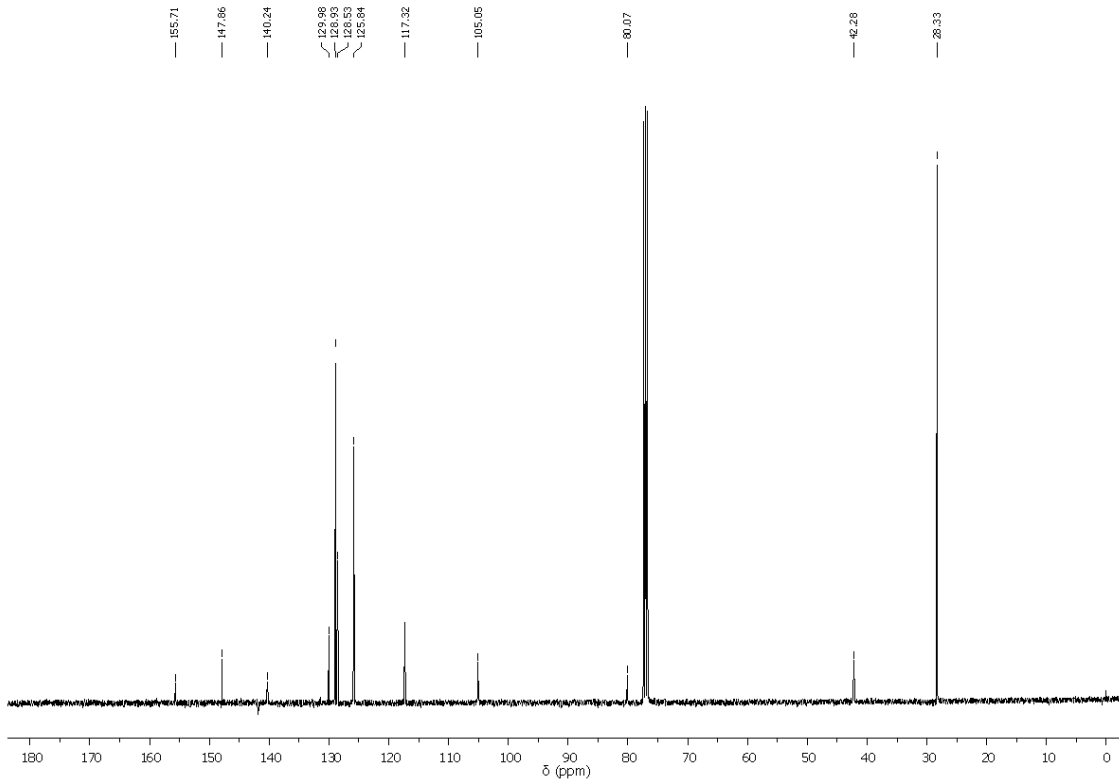
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **20a** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



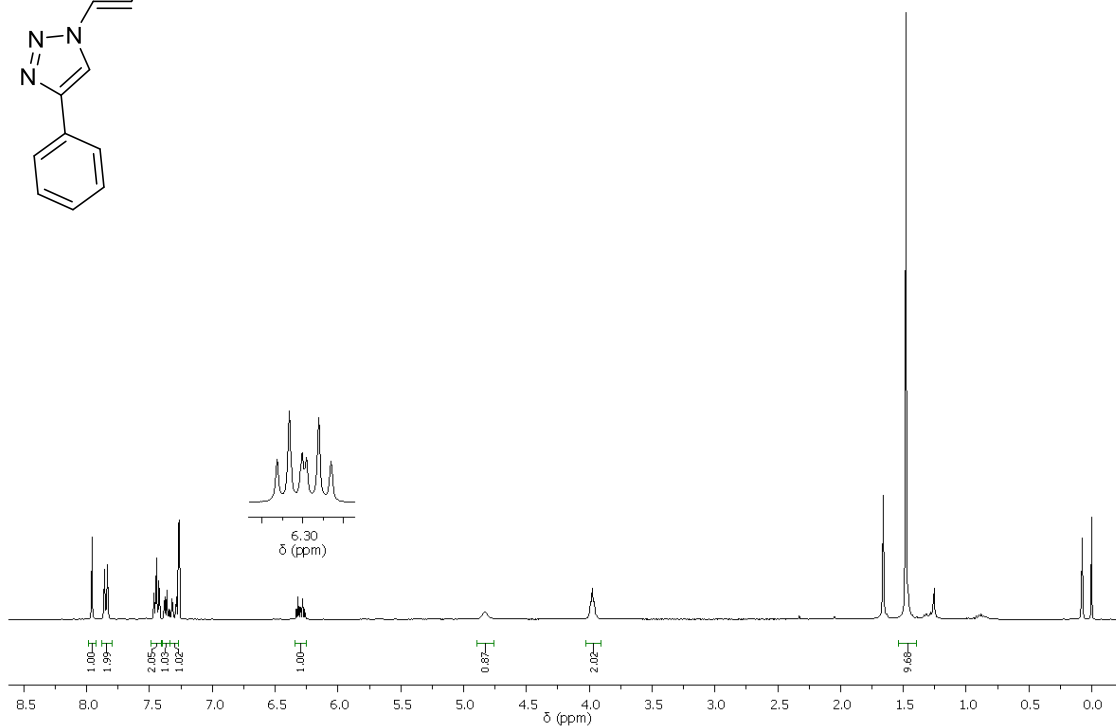
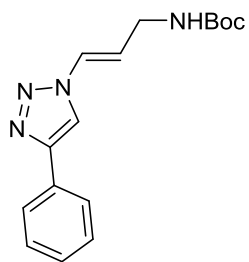
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **20a** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



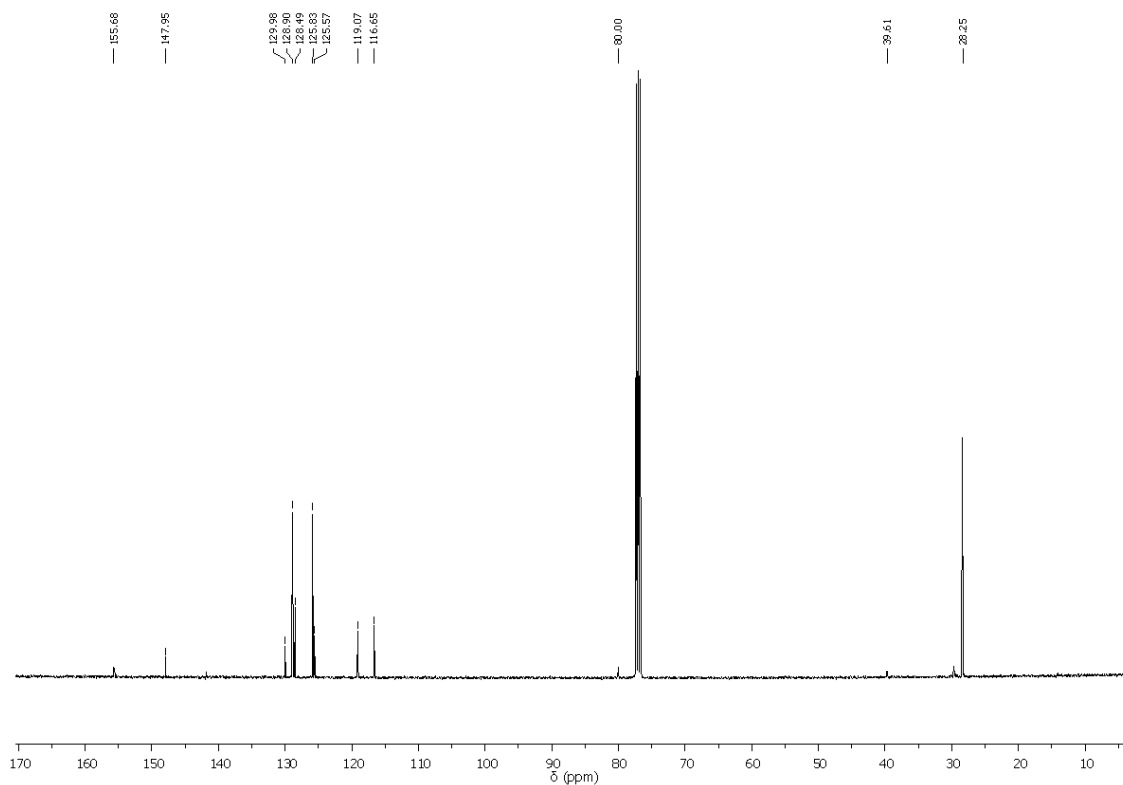
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 21a em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



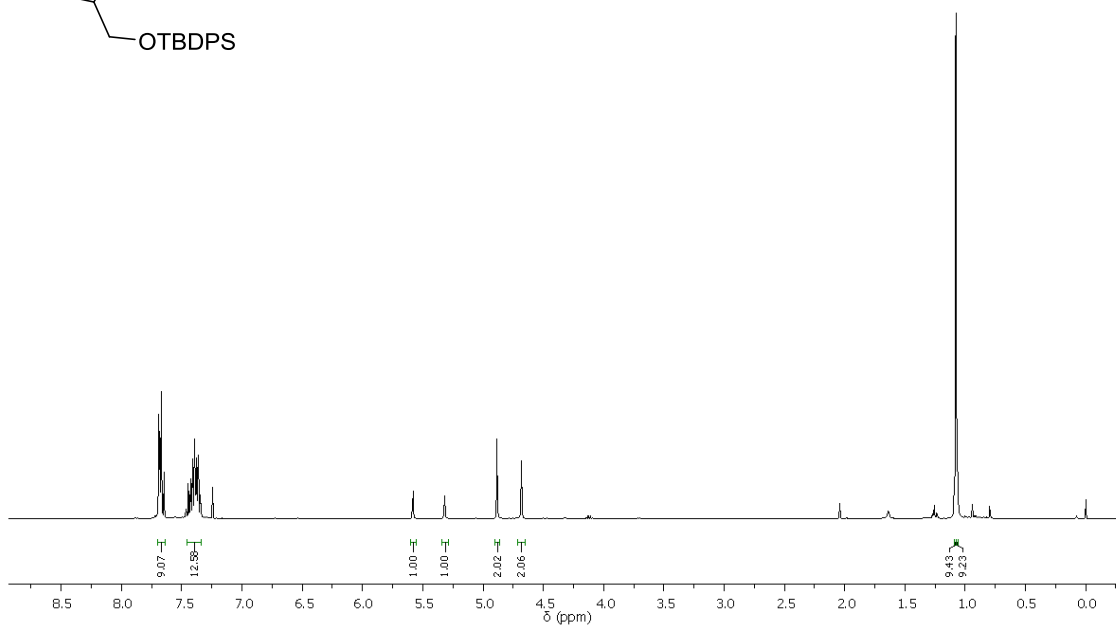
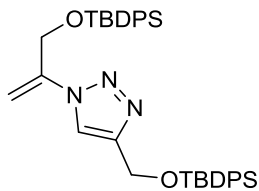
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 21a em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **21b** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **21b** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.

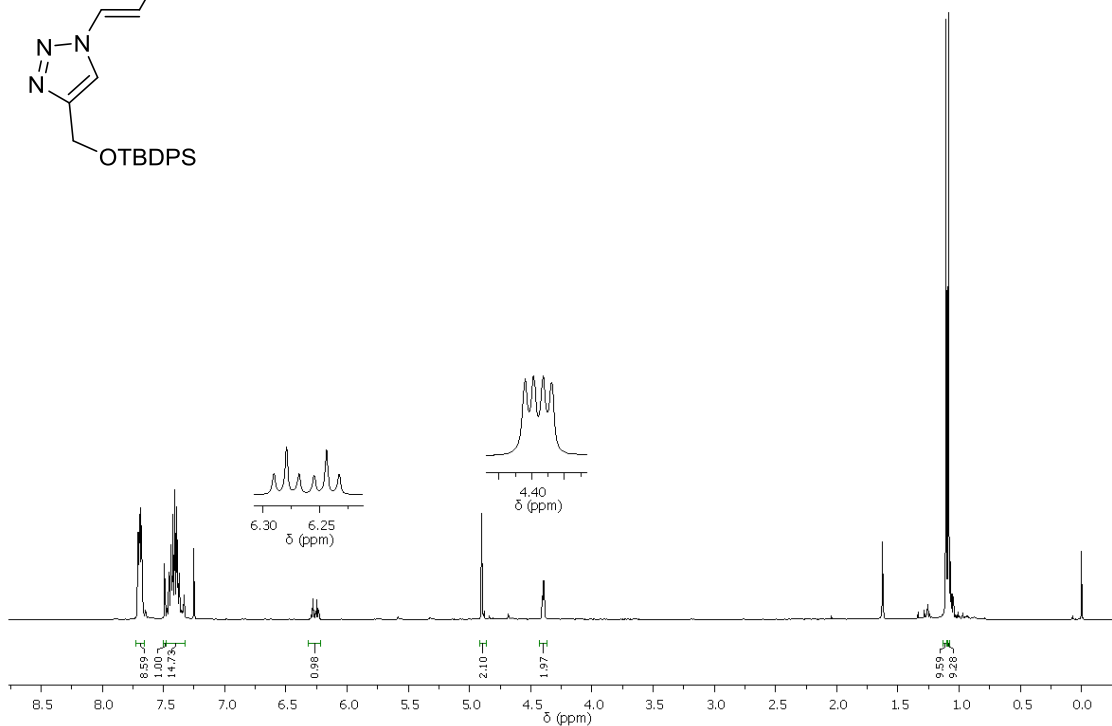
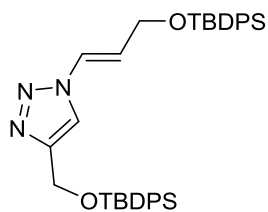


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **22a** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.

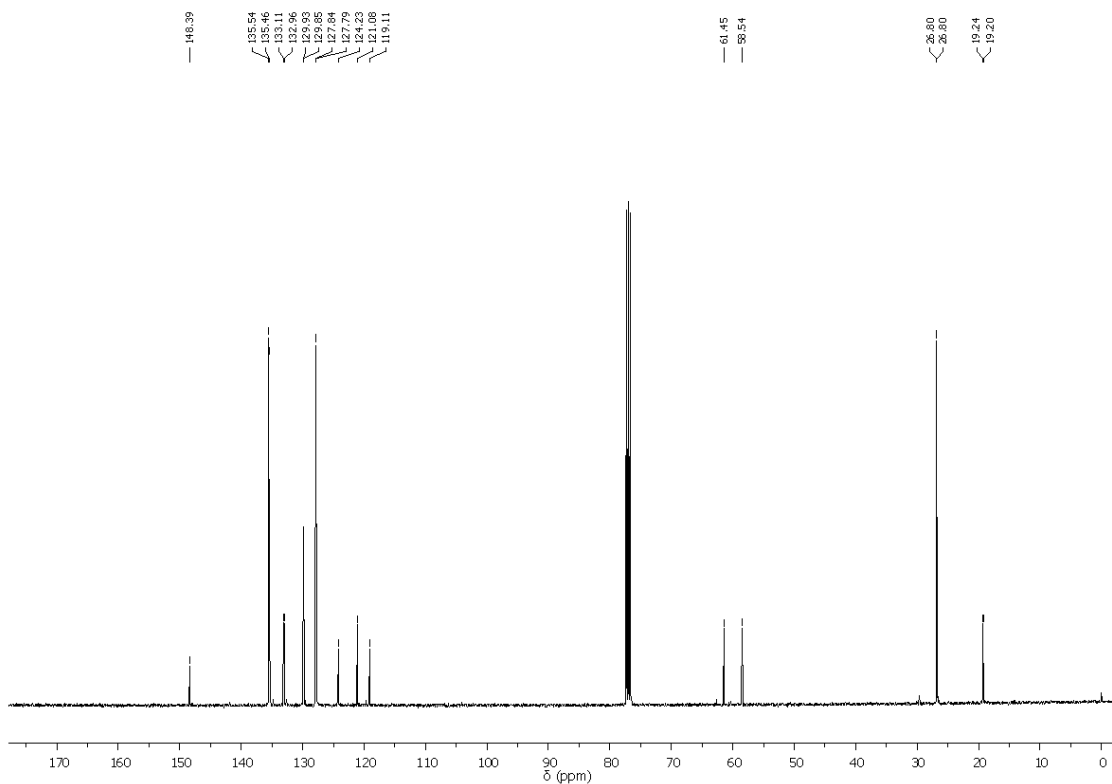


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **22a** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.

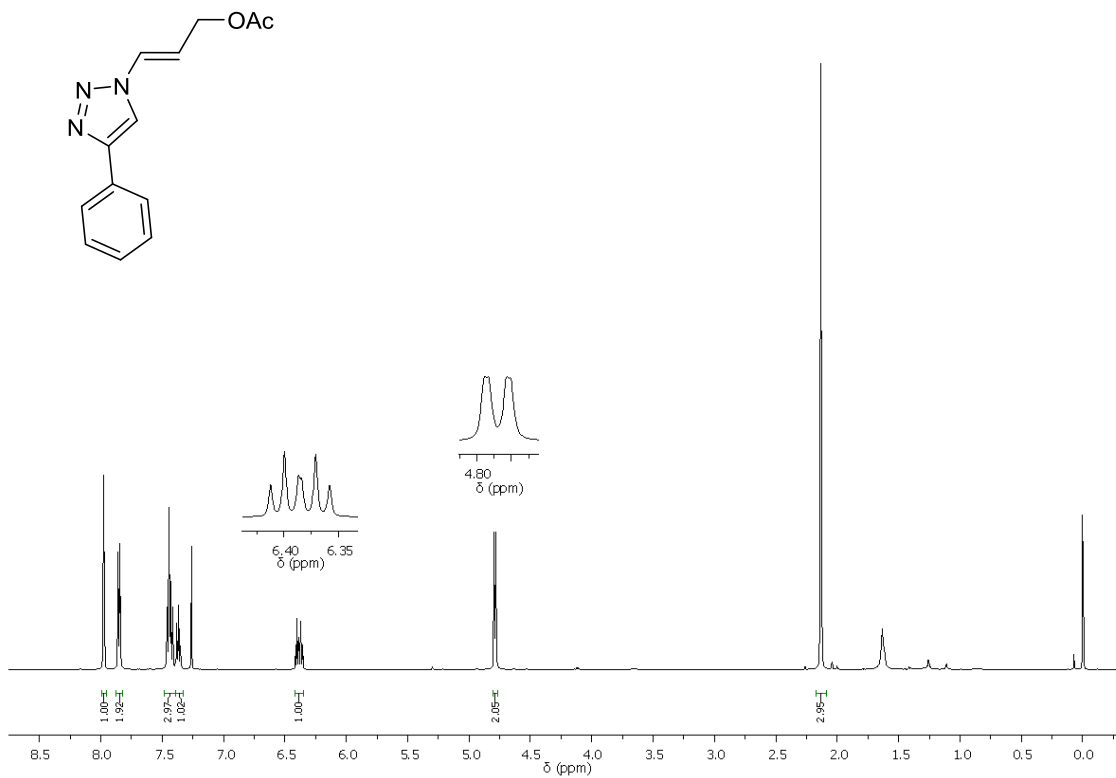




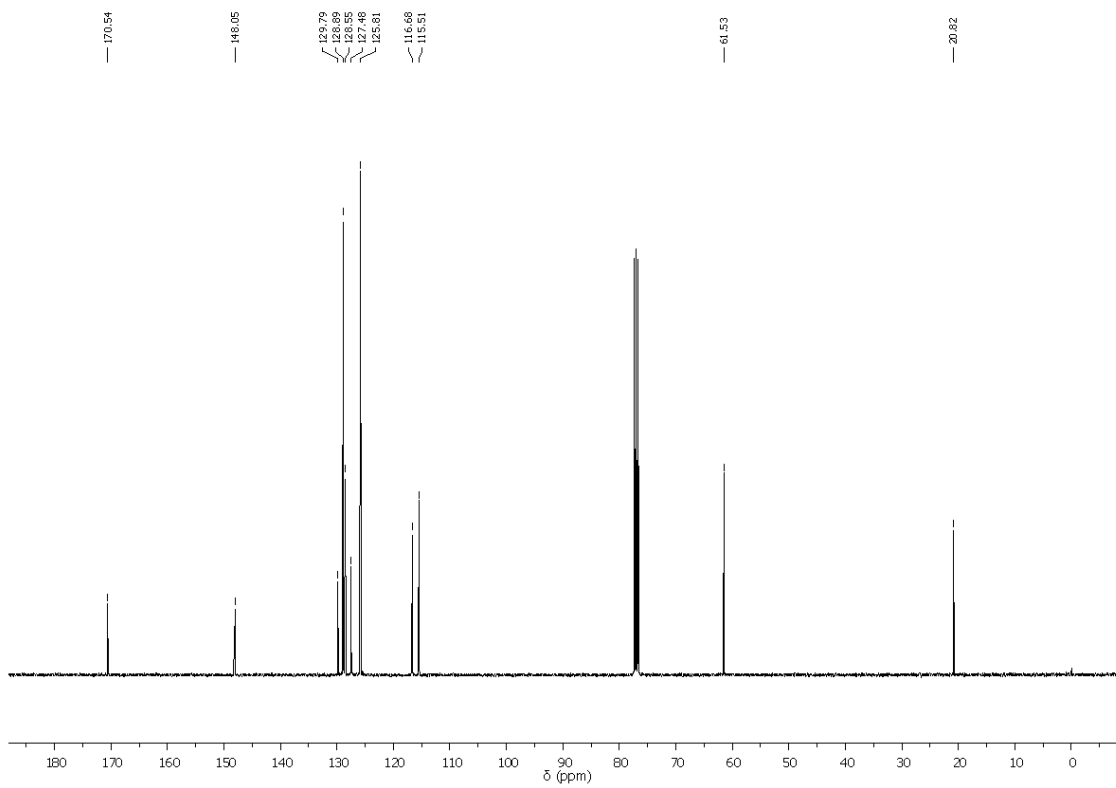
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **22b** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



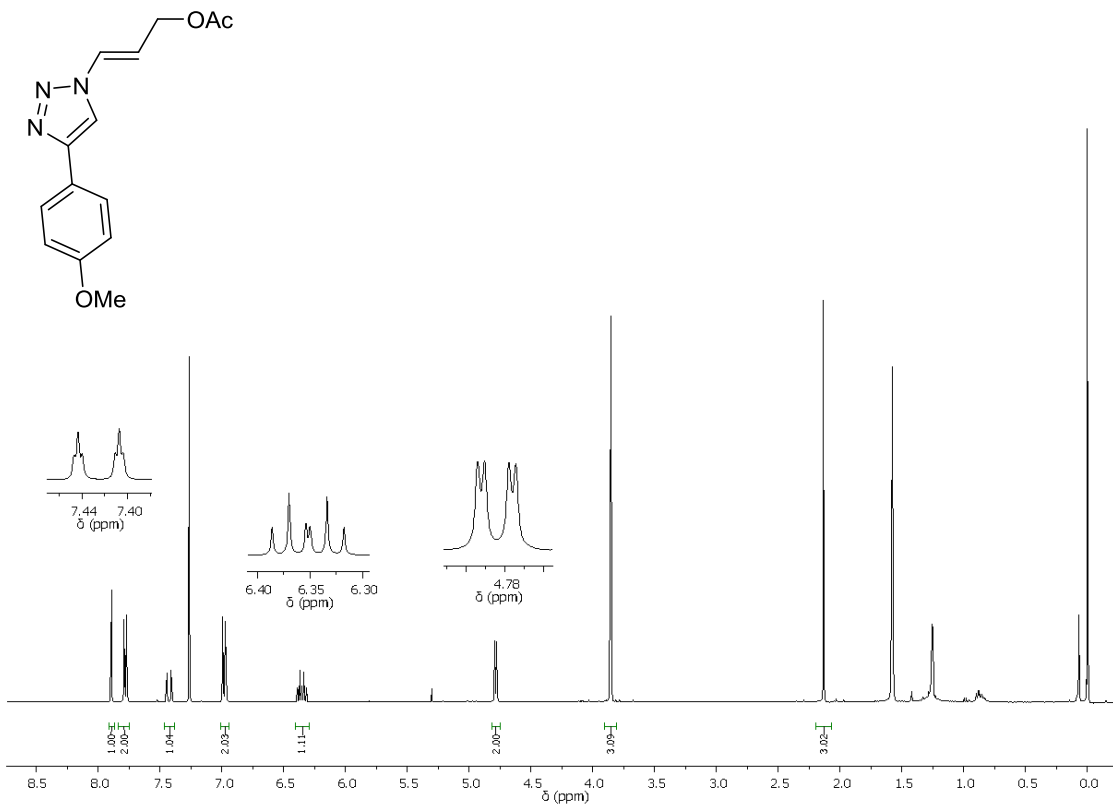
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **22b** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



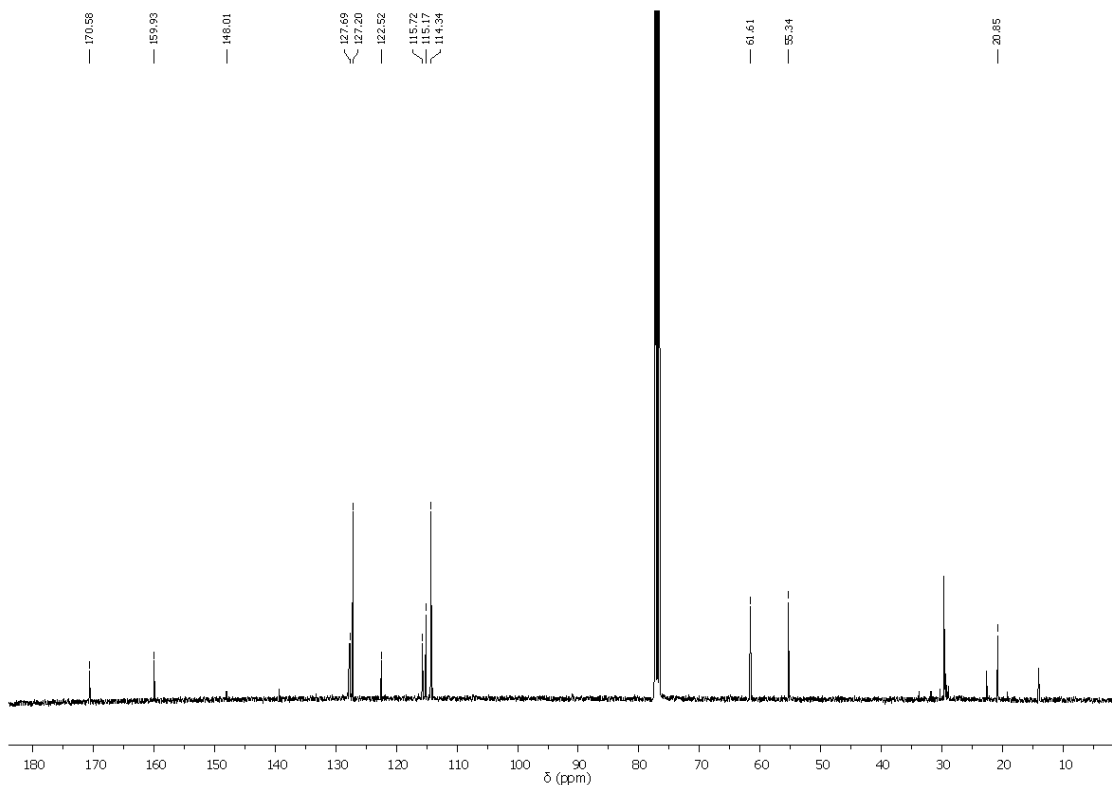
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



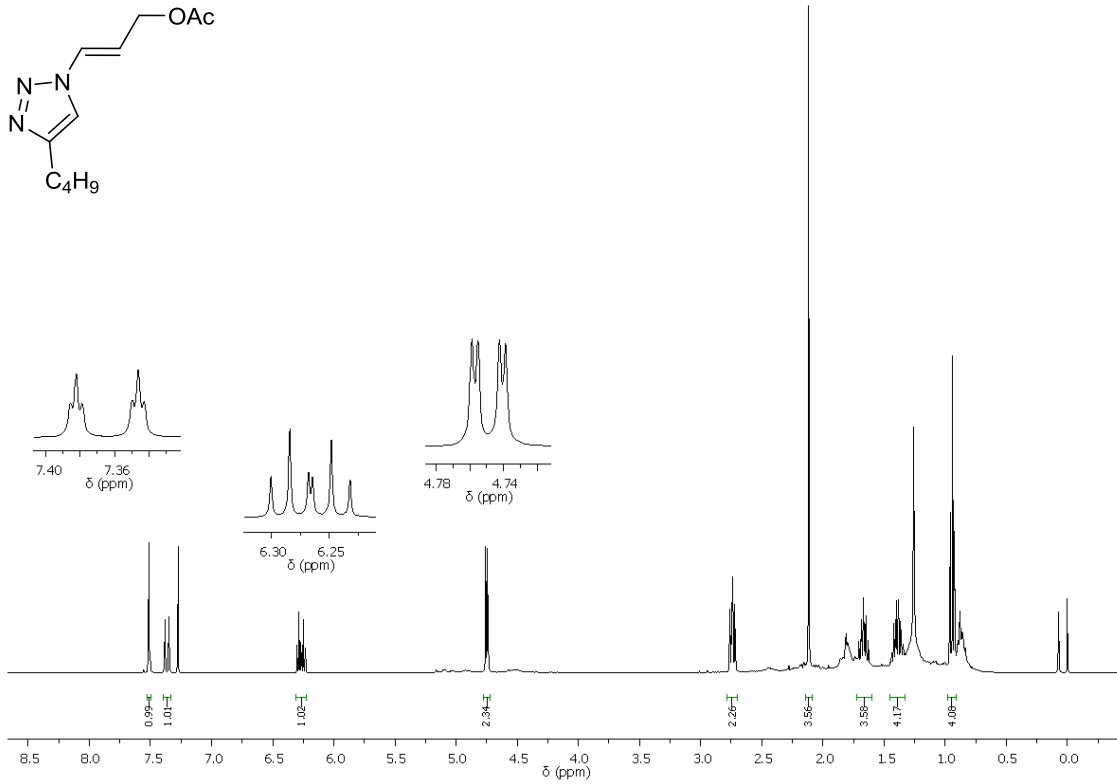
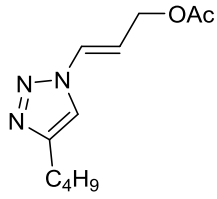
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



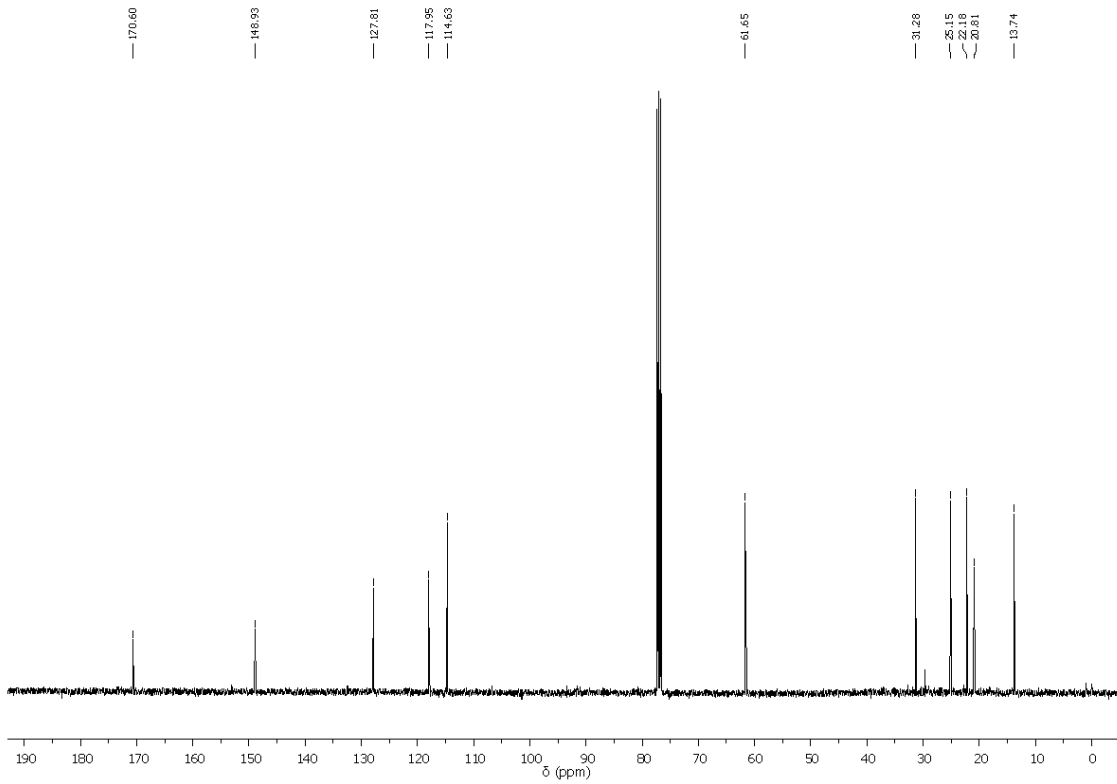
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



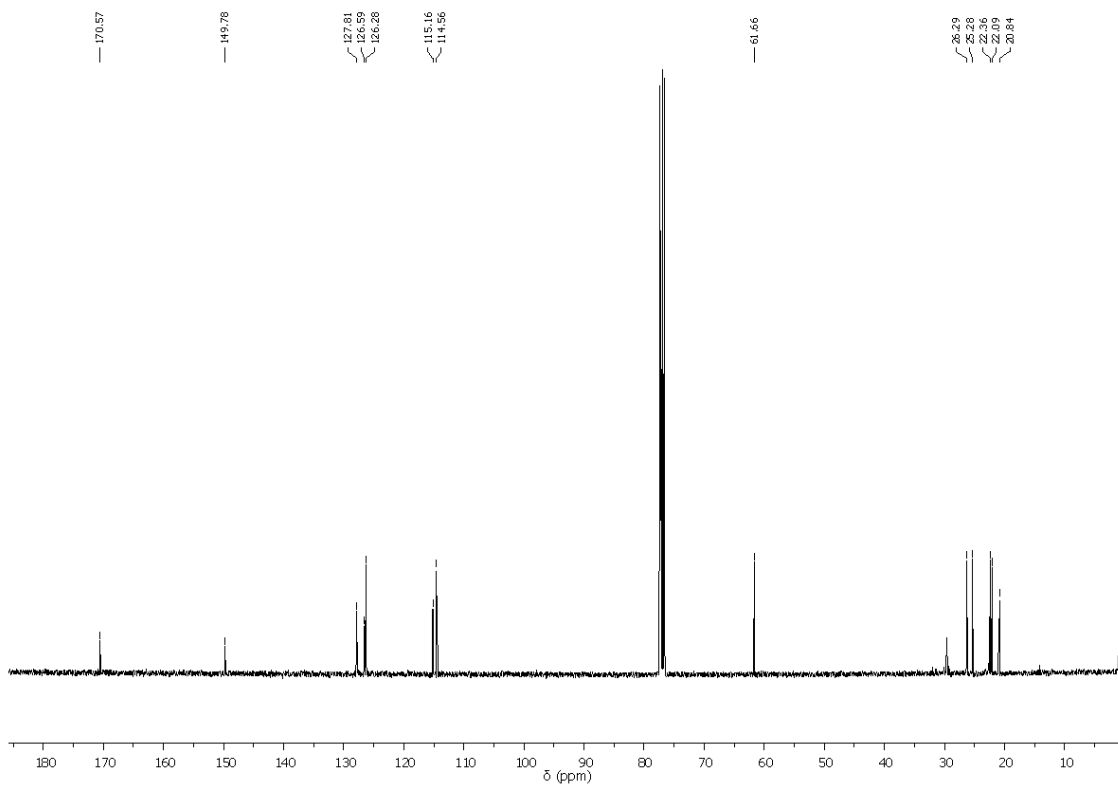
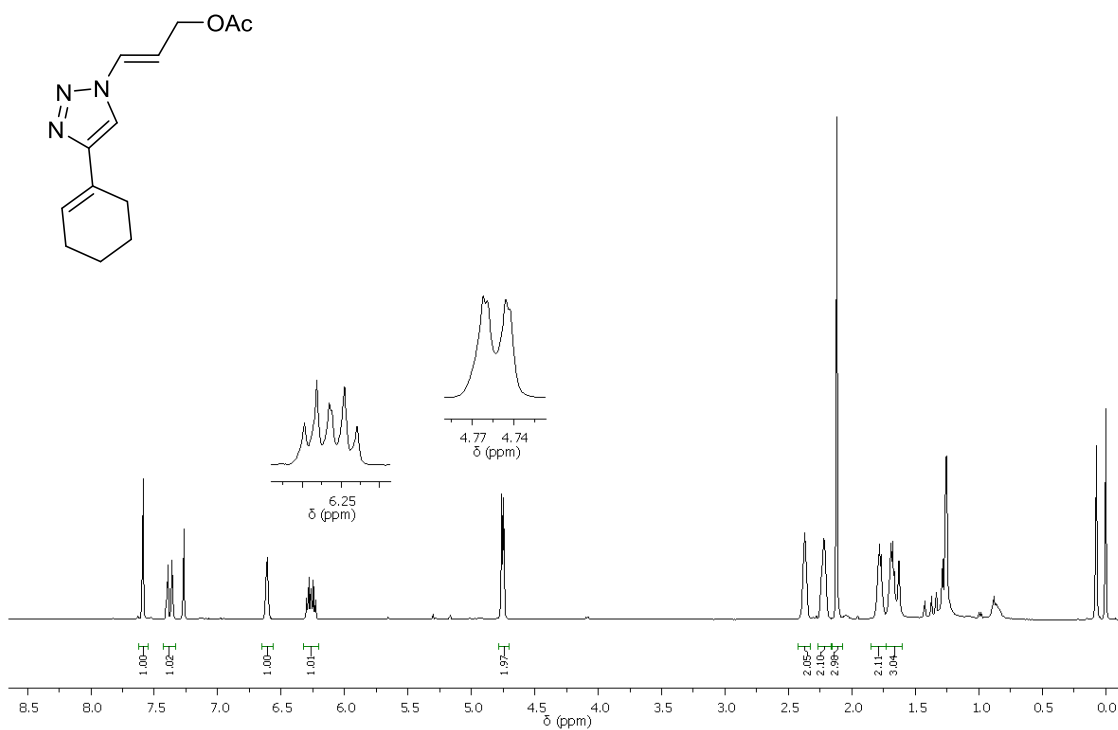
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.

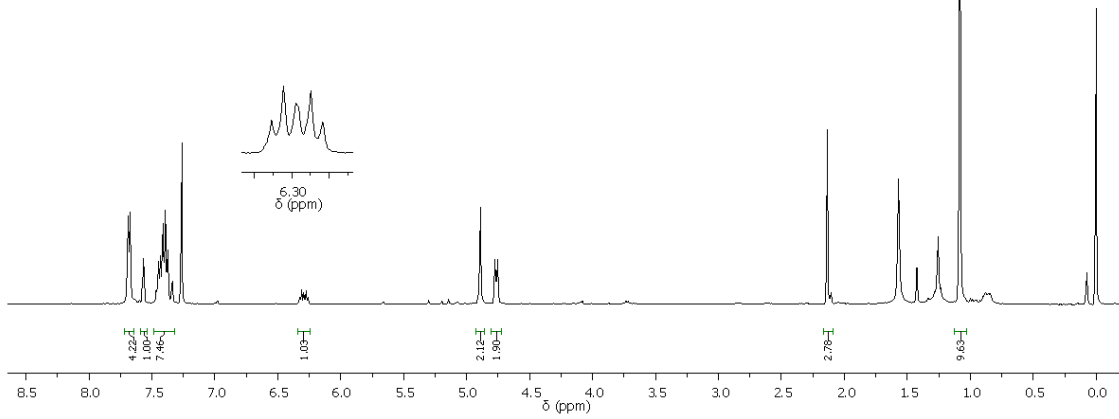
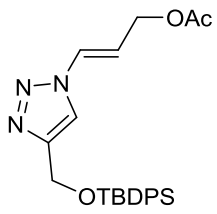


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9b** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.

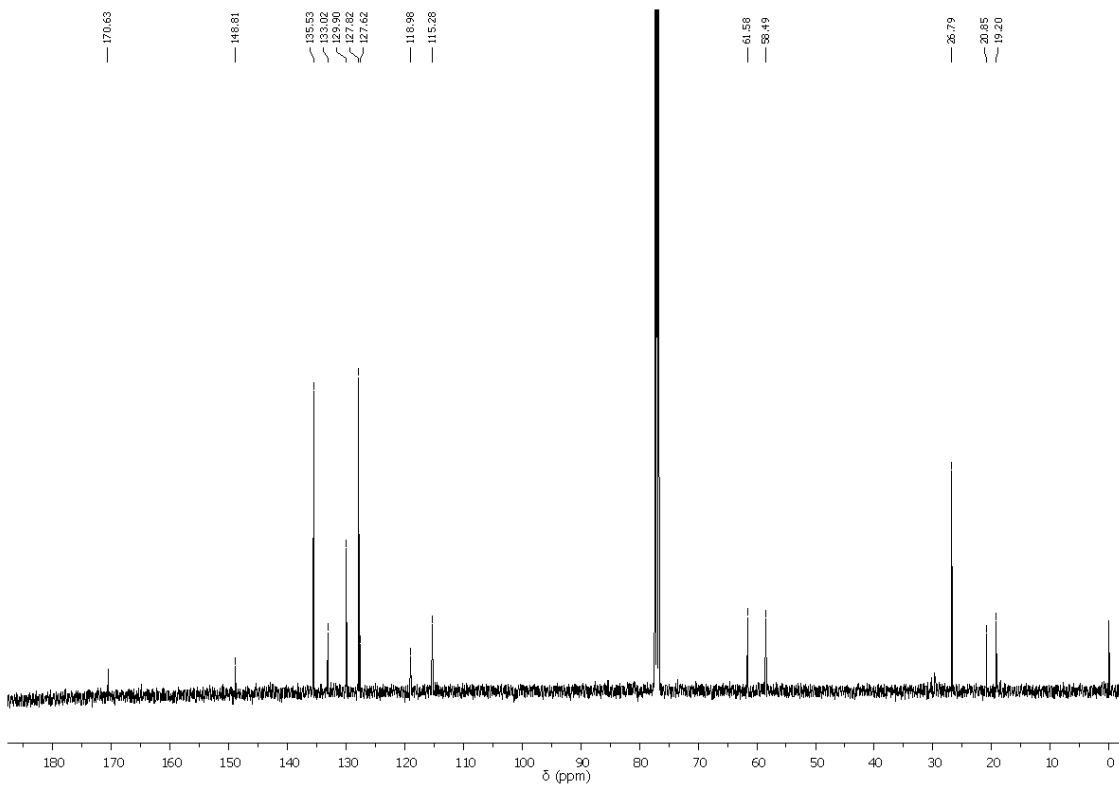


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9b** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.

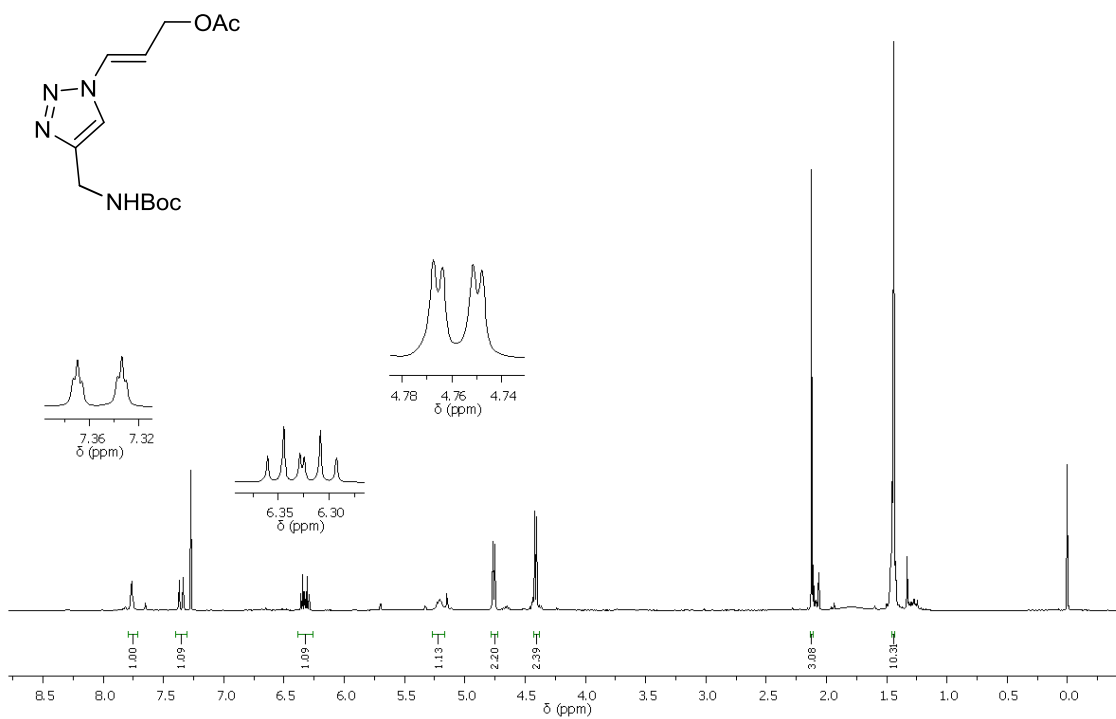




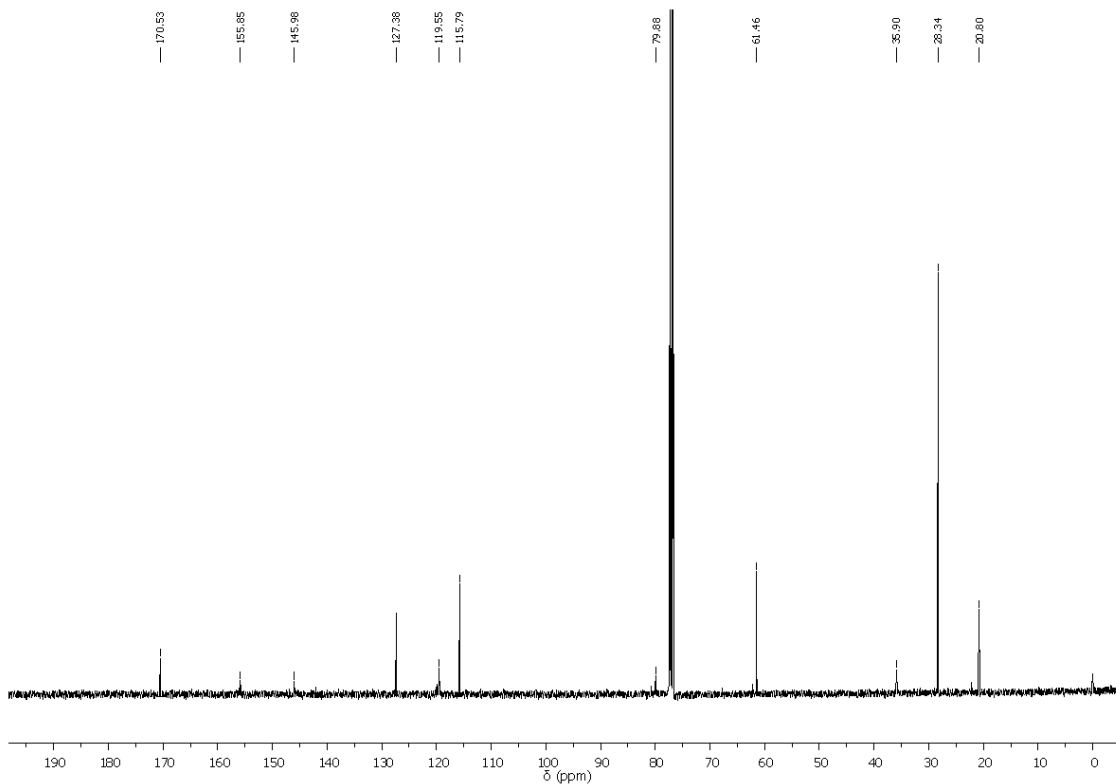
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **16b** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.



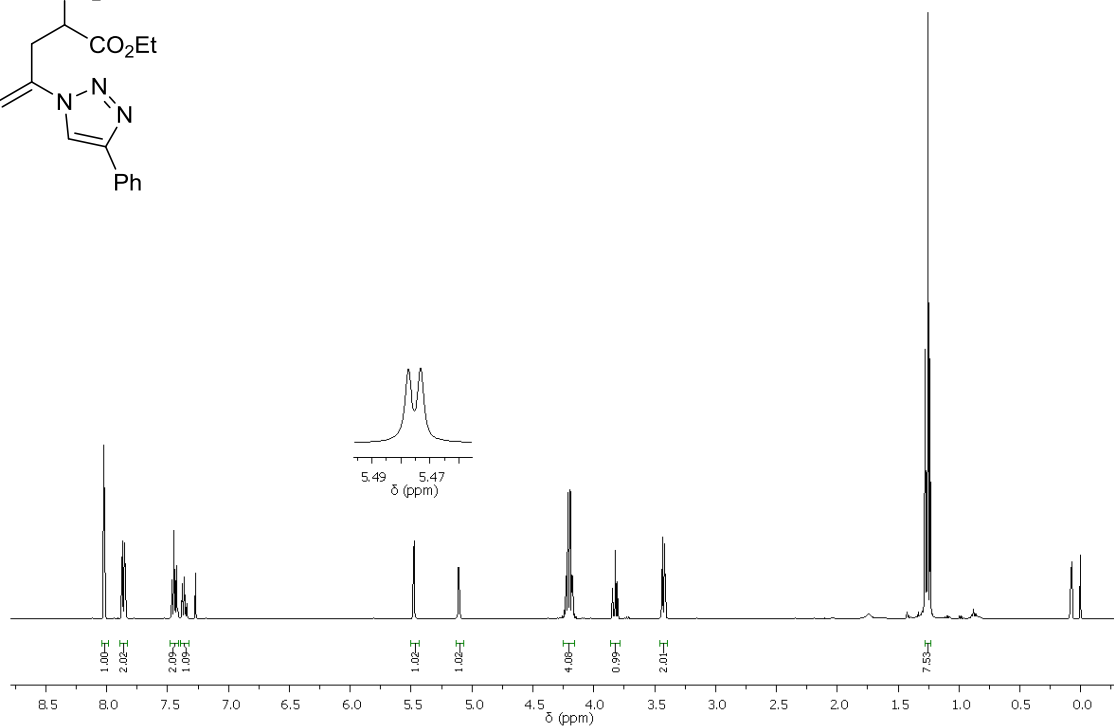
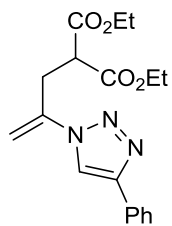
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **16b** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.



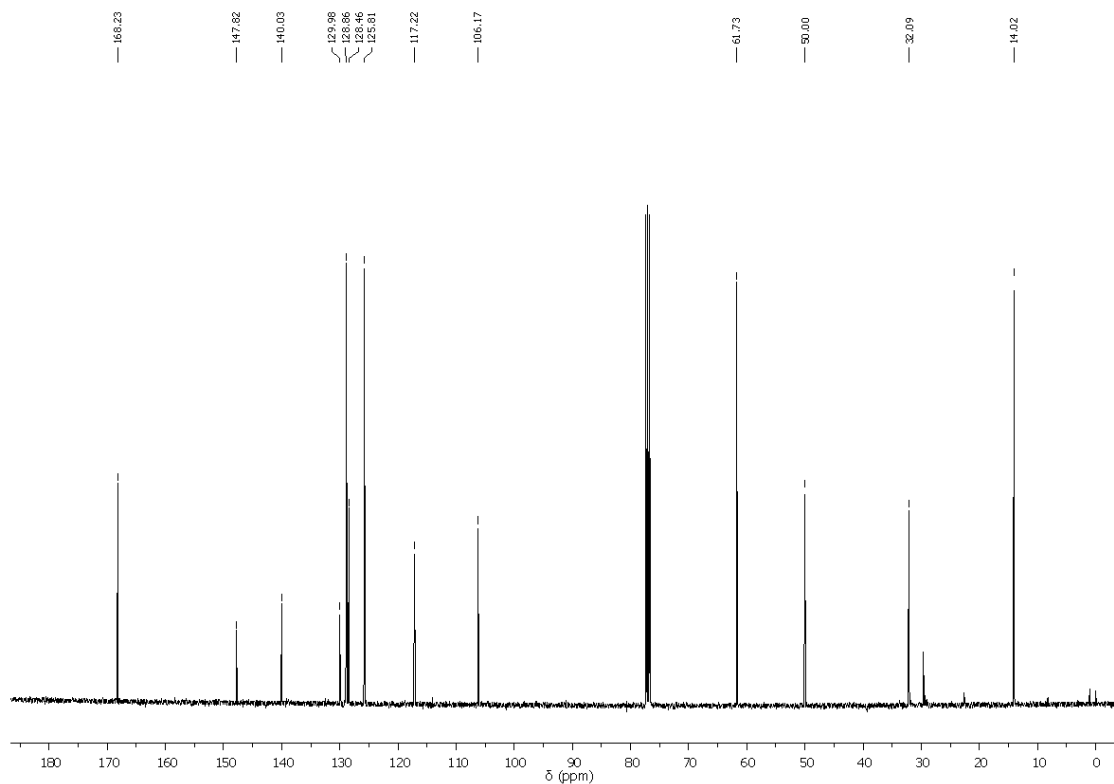
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **19b** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.  
(Contém uma pequena quantidade de isômero- $\alpha$ )



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **19b** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.

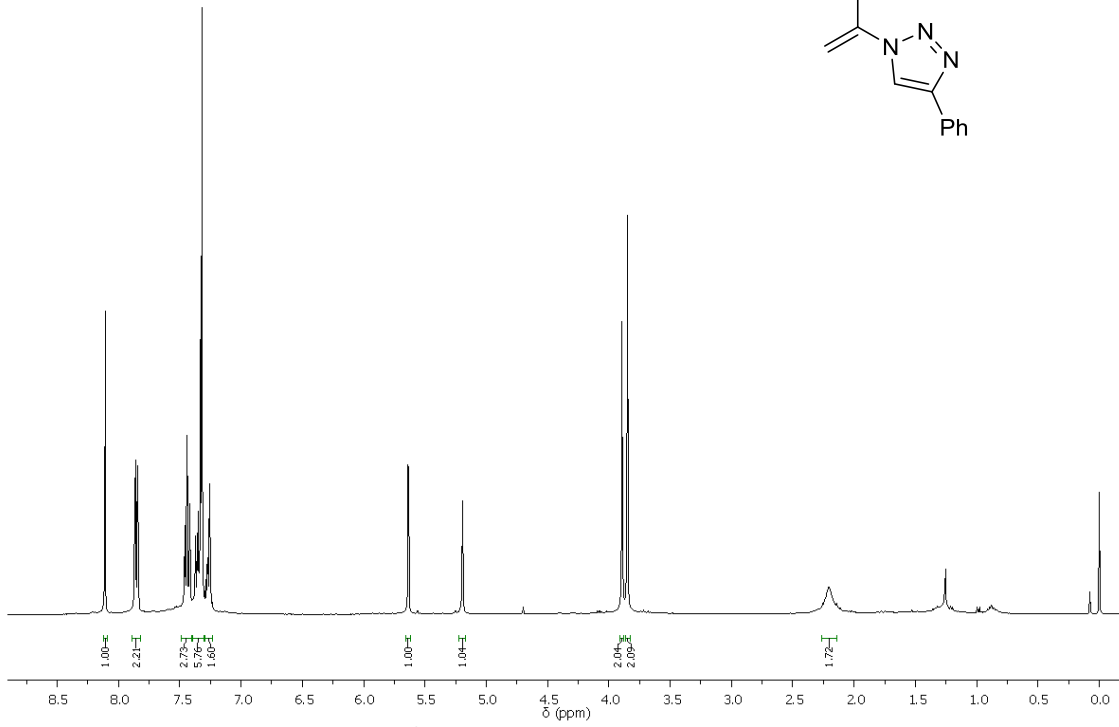
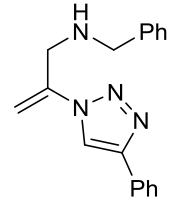


Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **24** em CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz.

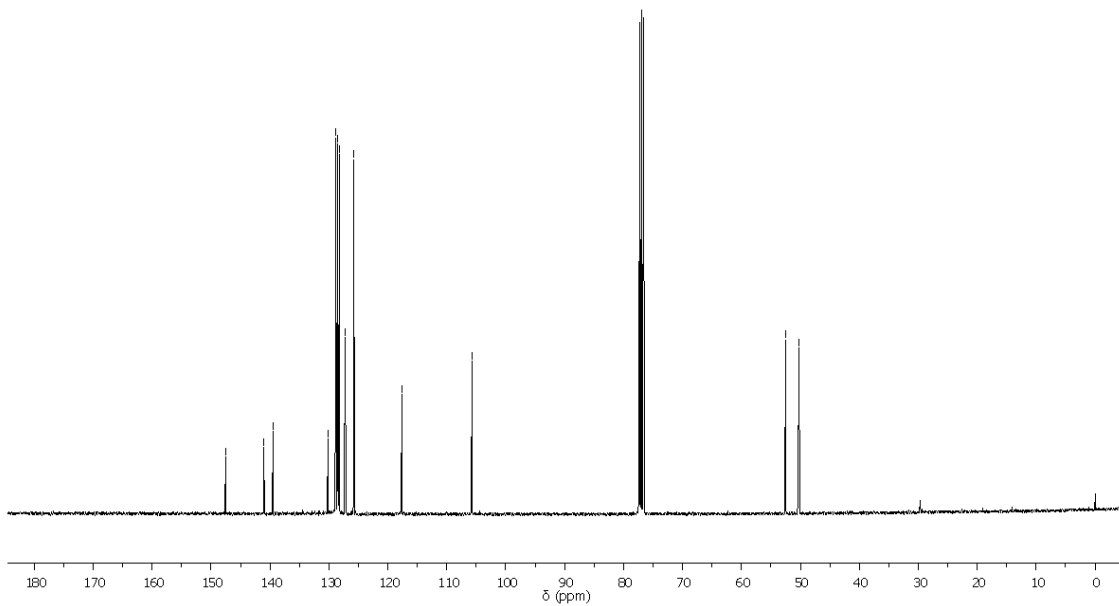


Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **24** em CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz.

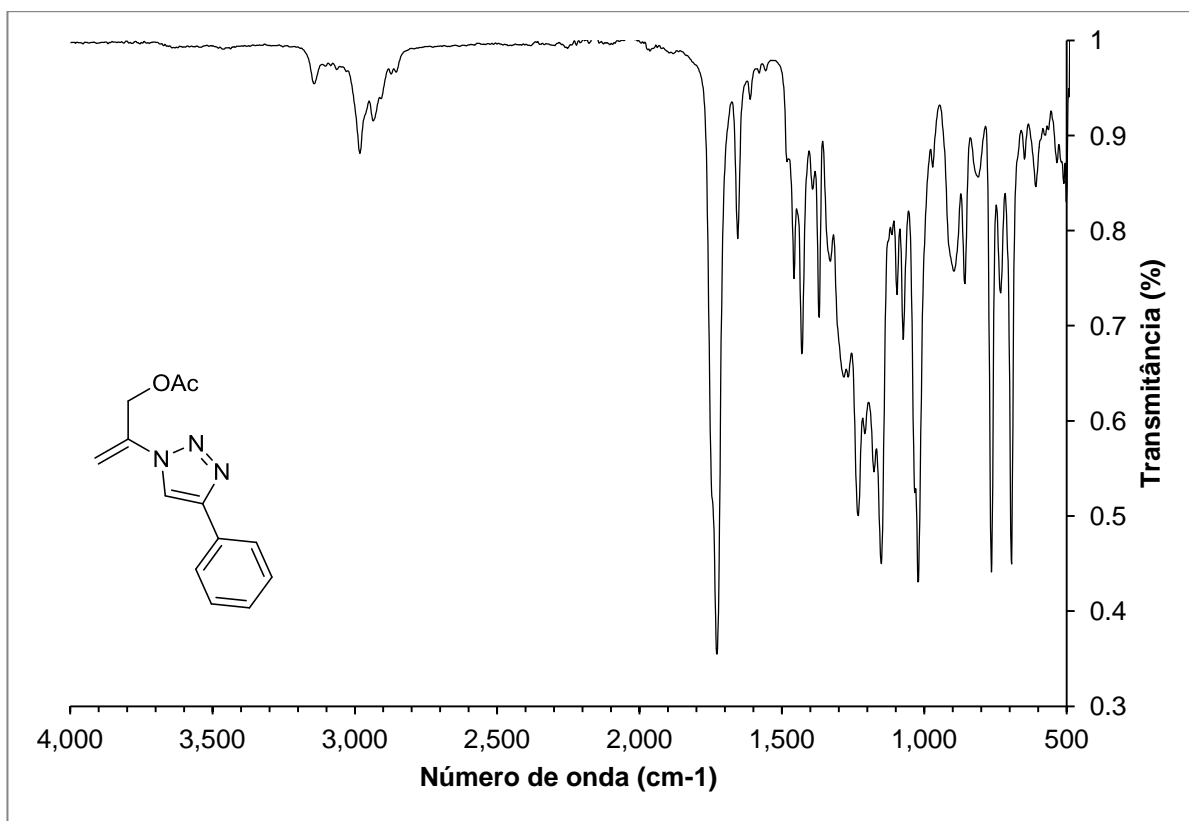




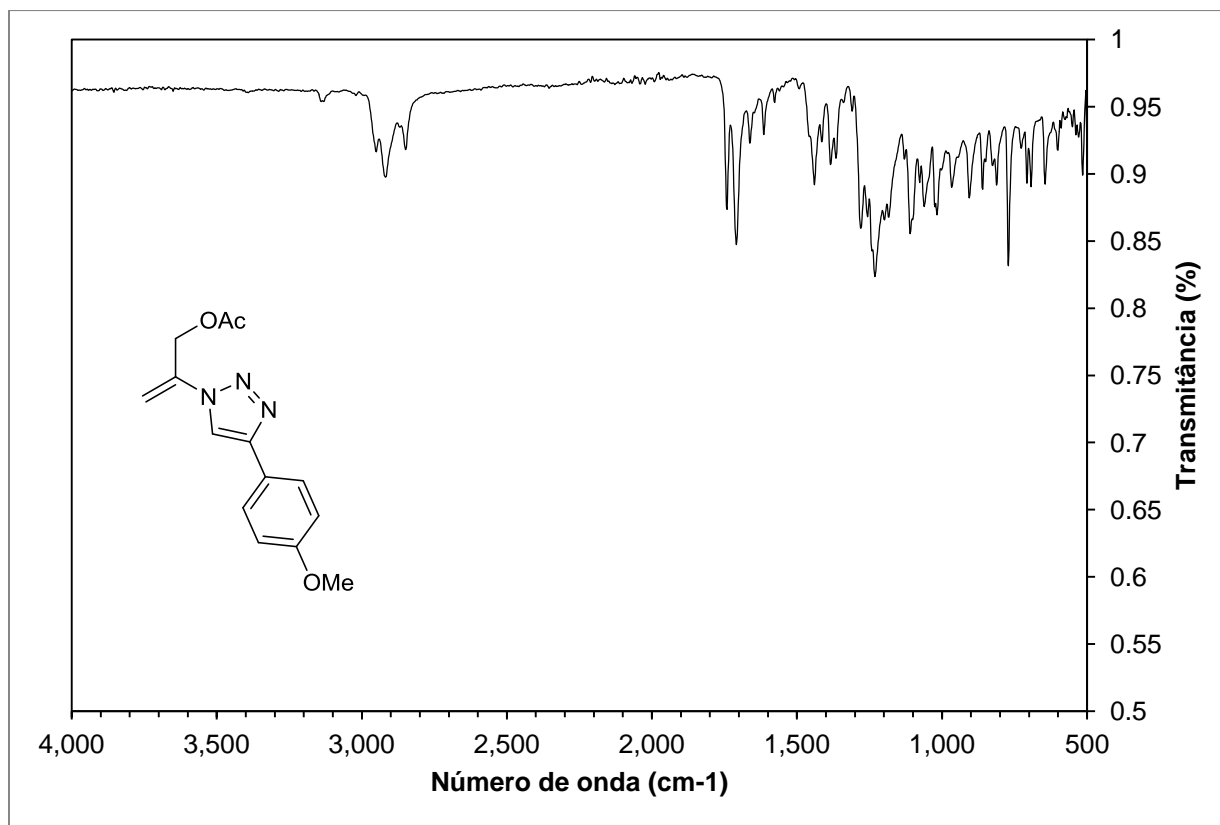
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **25** em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz



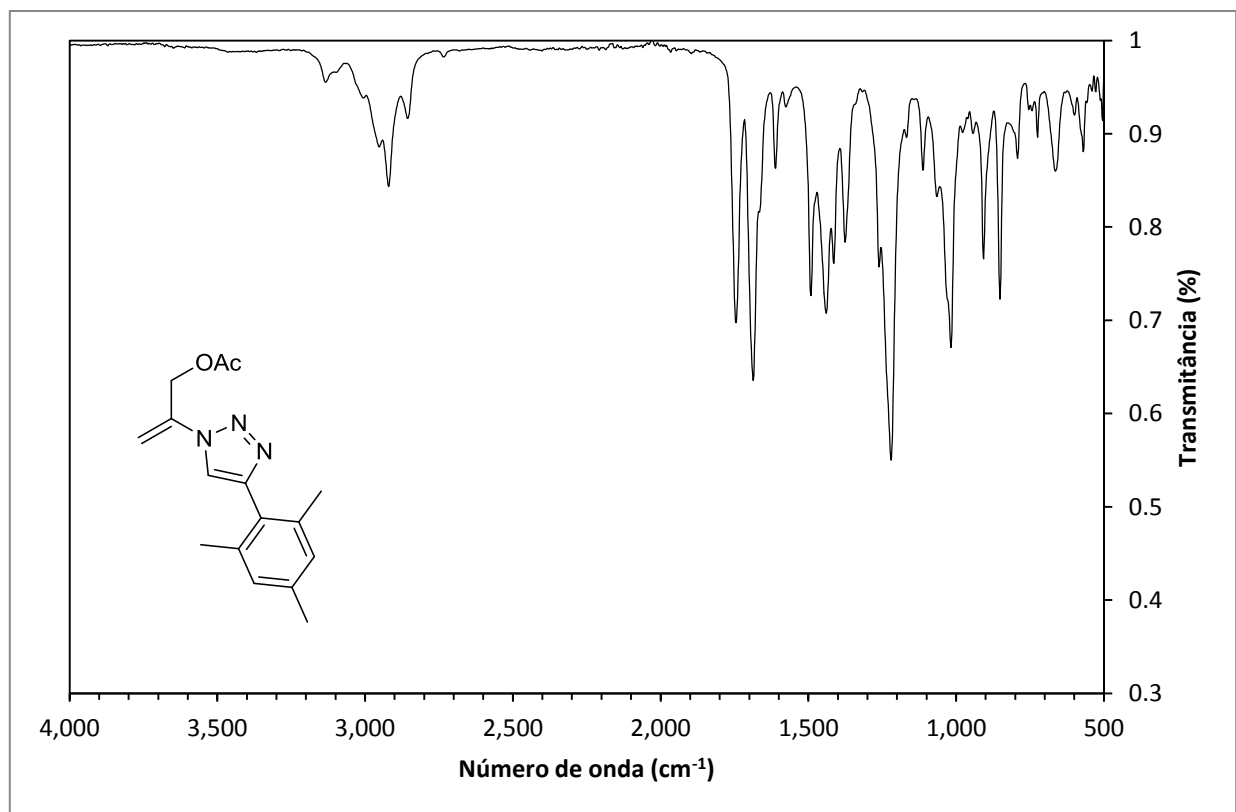
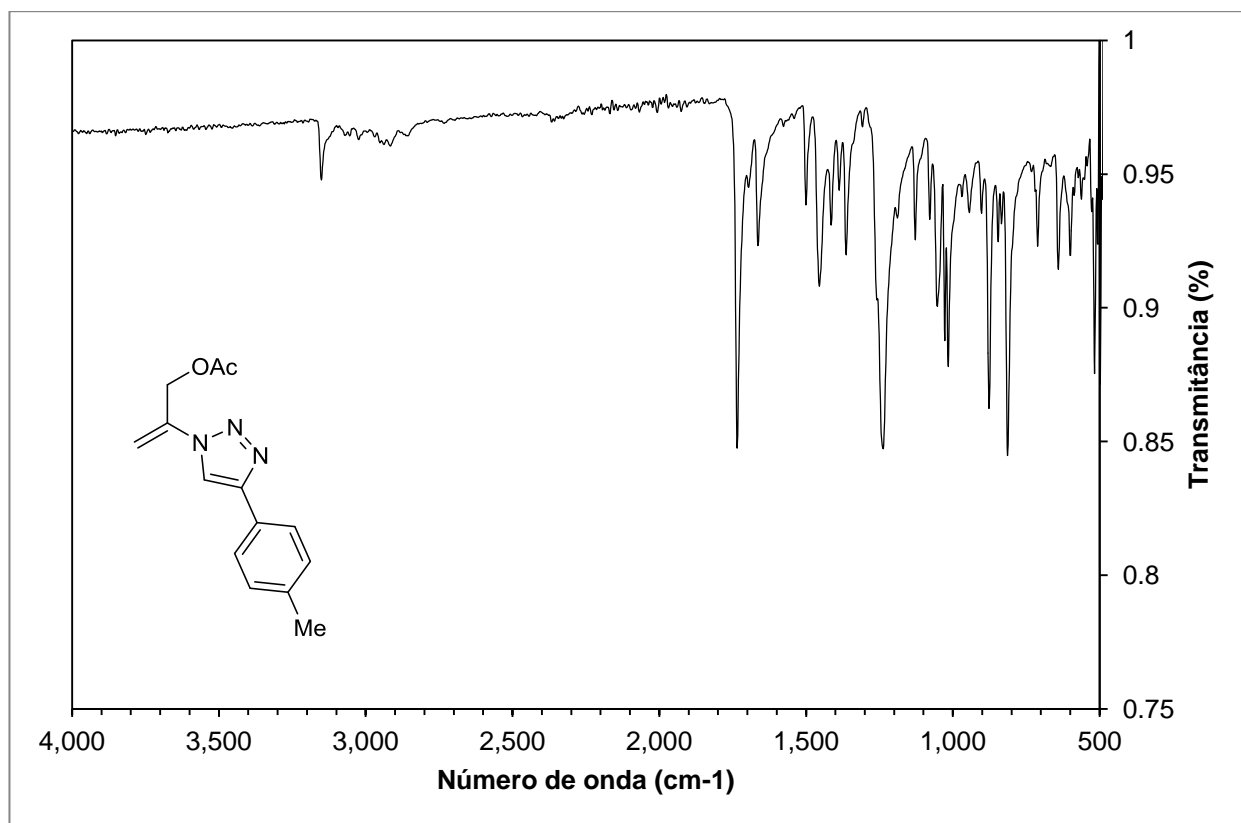
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **25** em  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz.

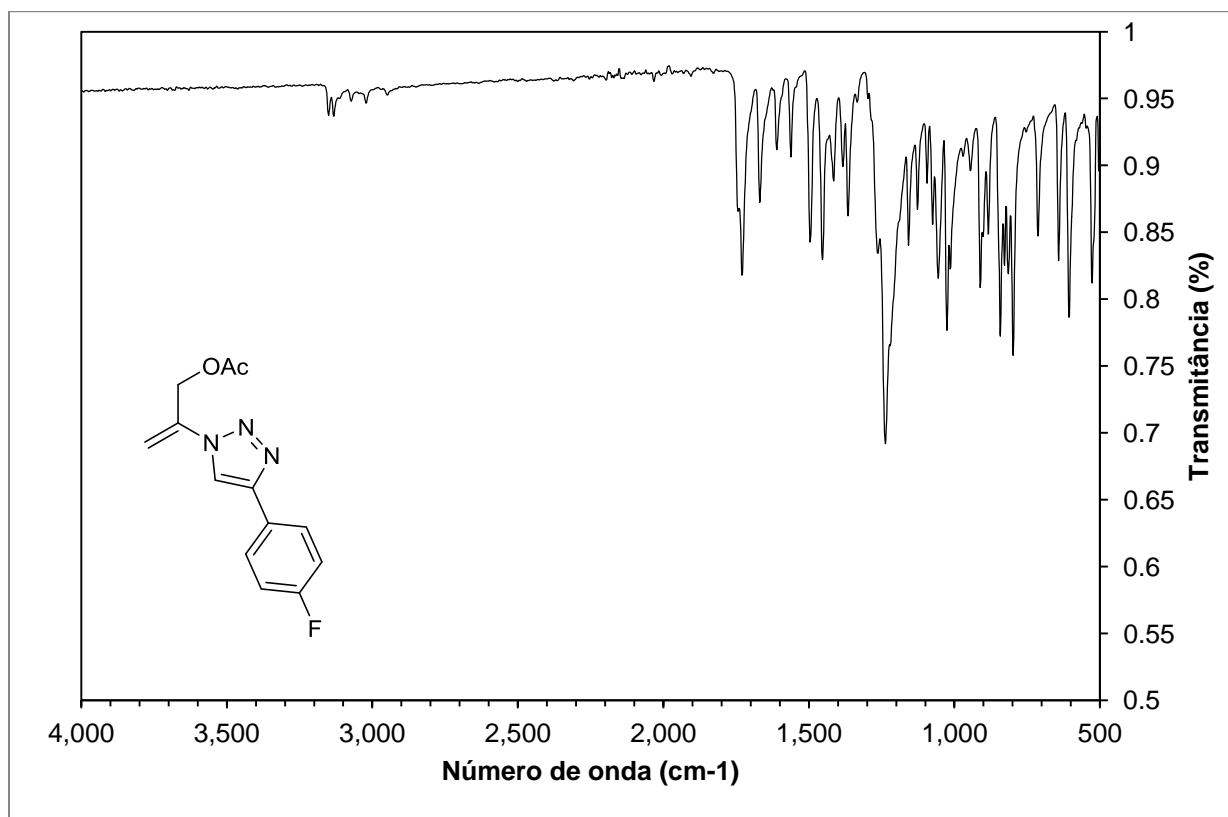


Espectro de infravermelho do composto 3a.

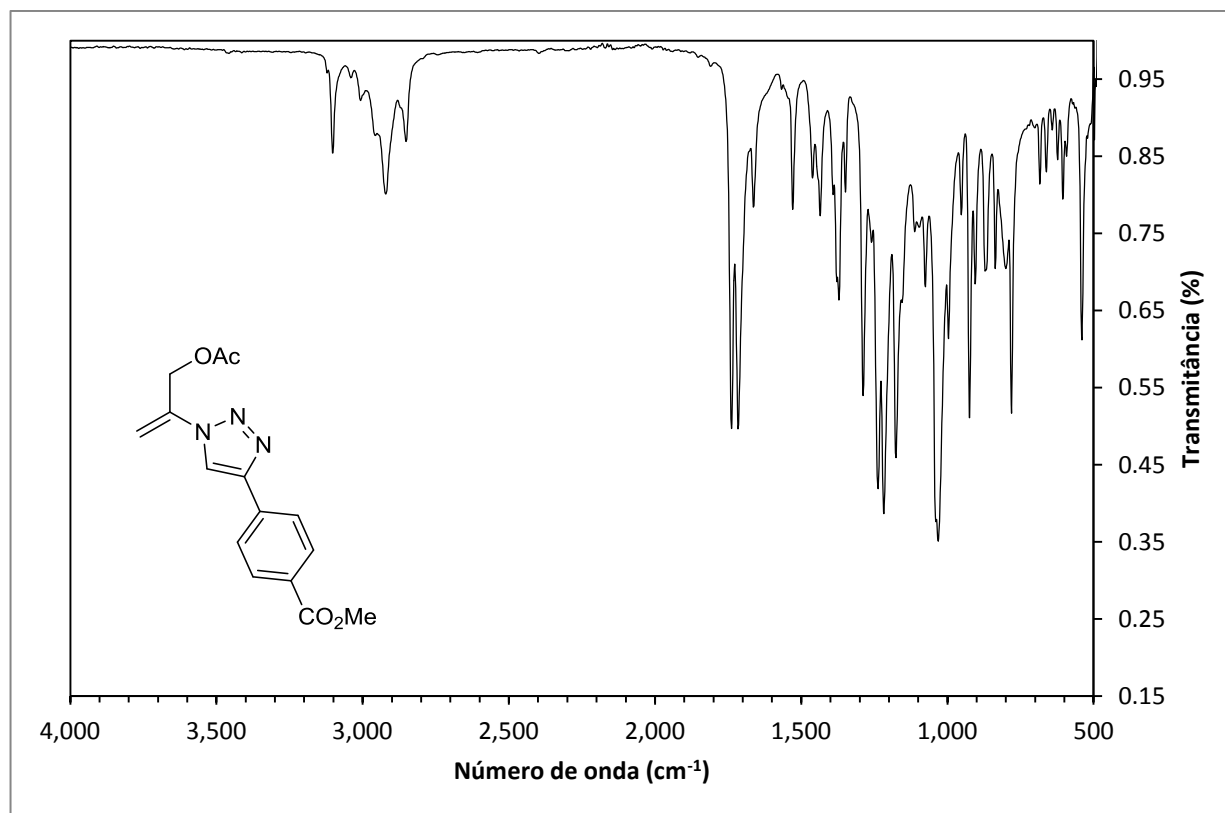


Espectro de infravermelho do composto 4a.

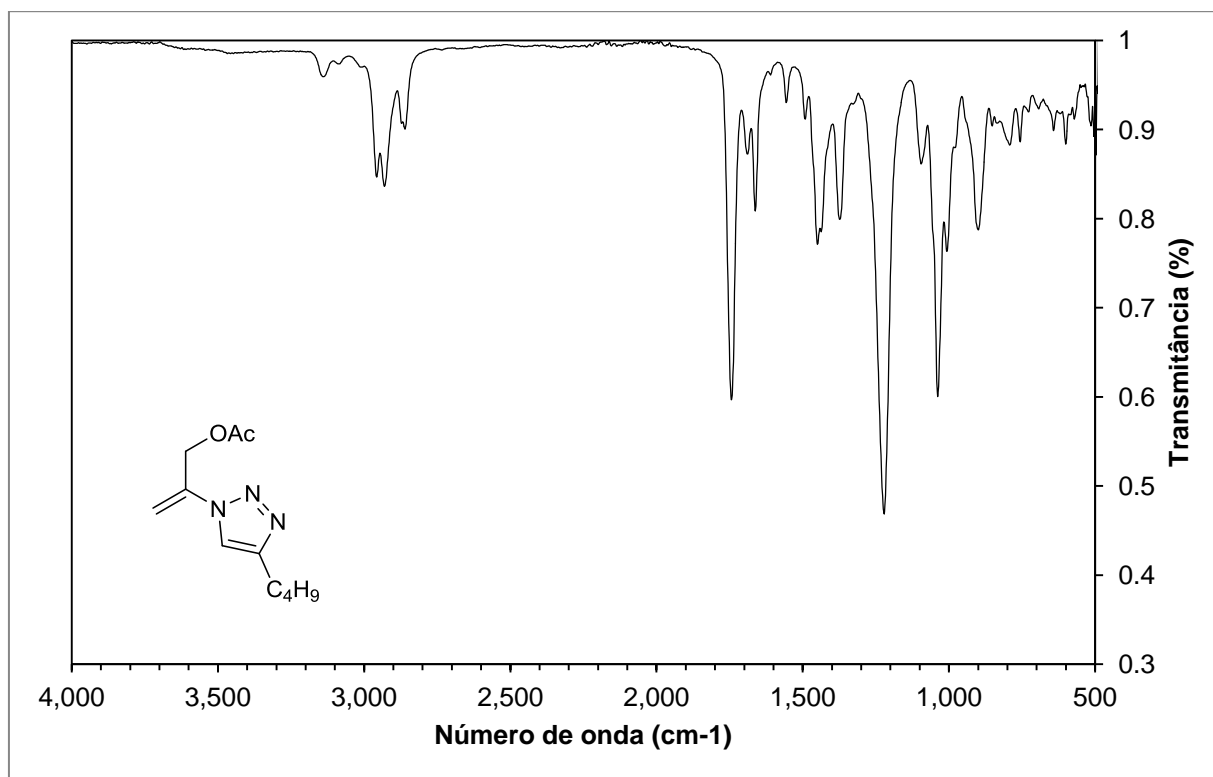




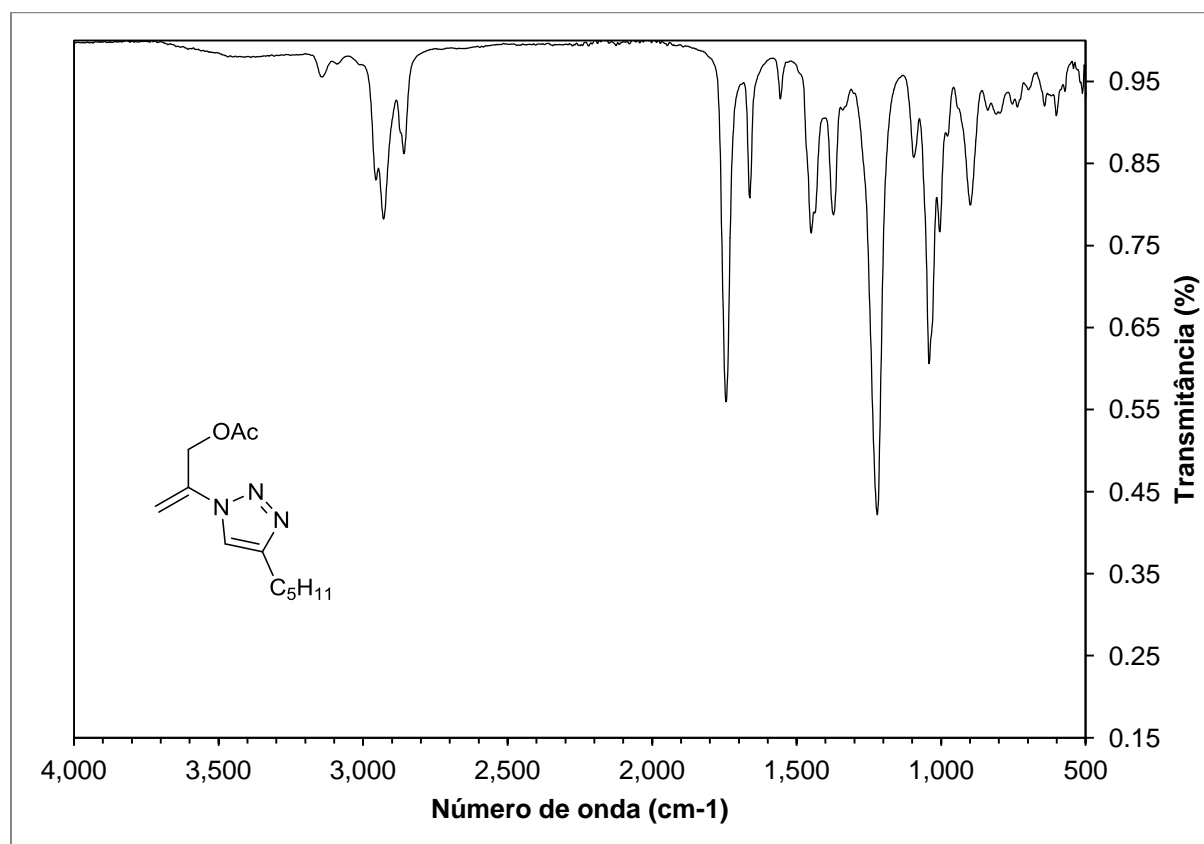
Espectro de infravermelho do composto **7a**.



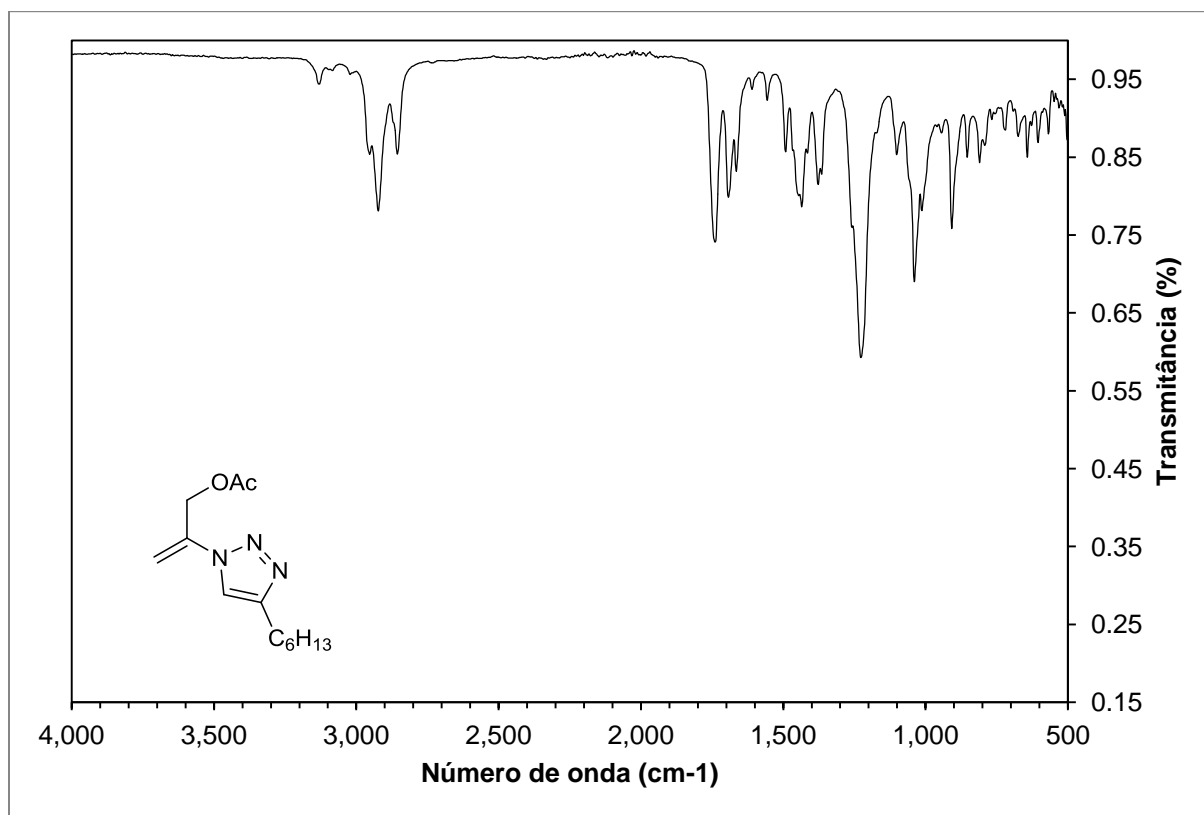
Espectro de infravermelho do composto **8a**.



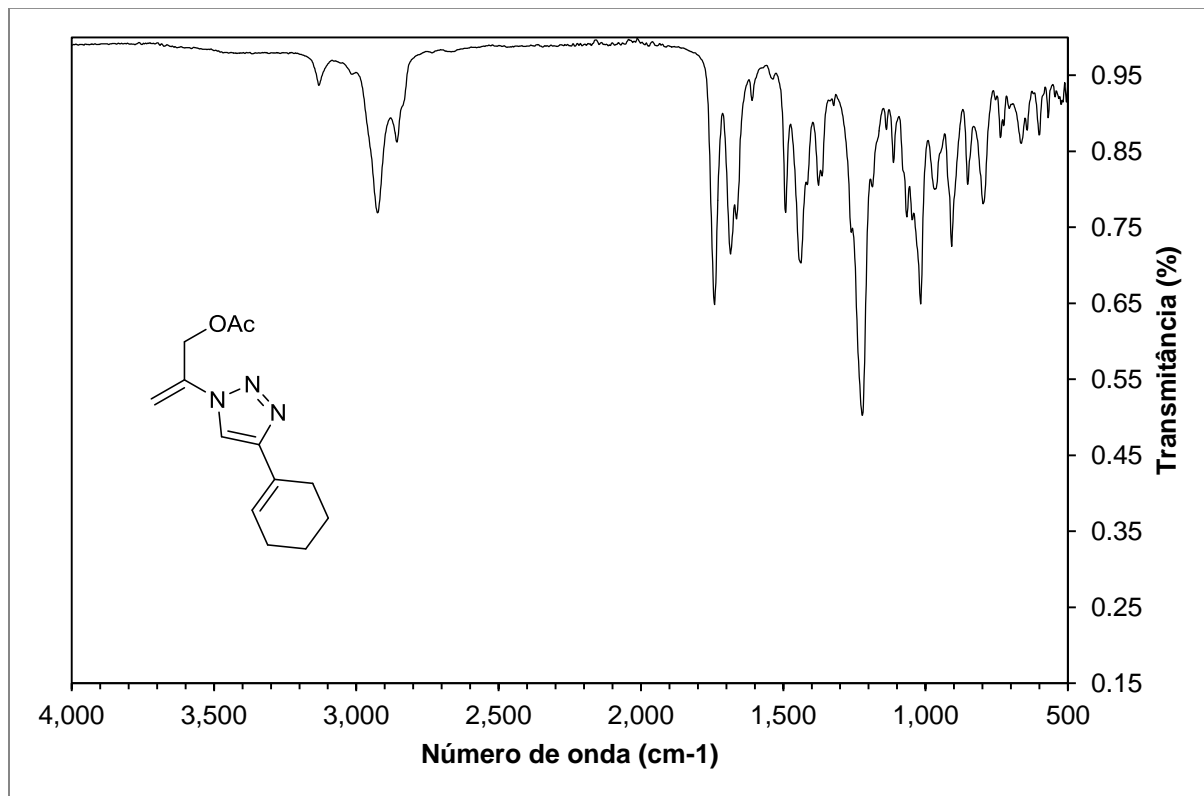
Espectro de infravermelho do composto **9a**.



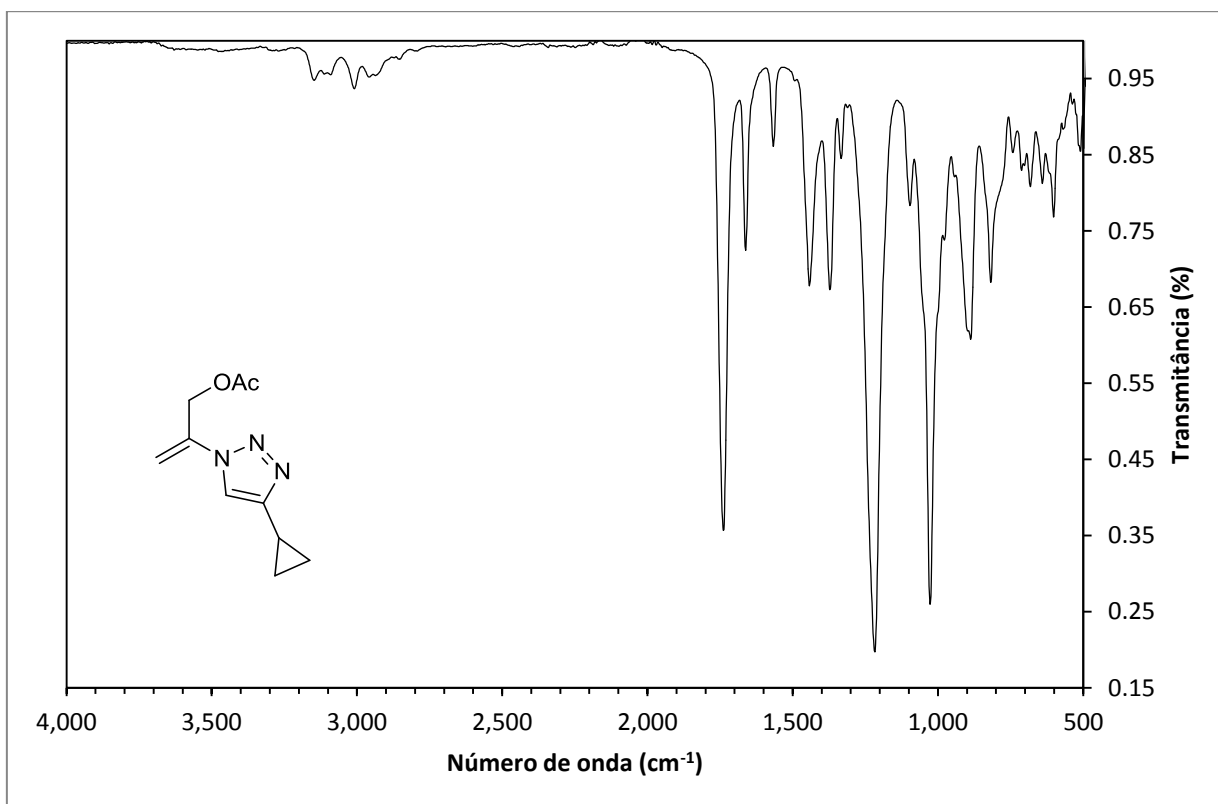
Espectro de infravermelho do composto **10a**



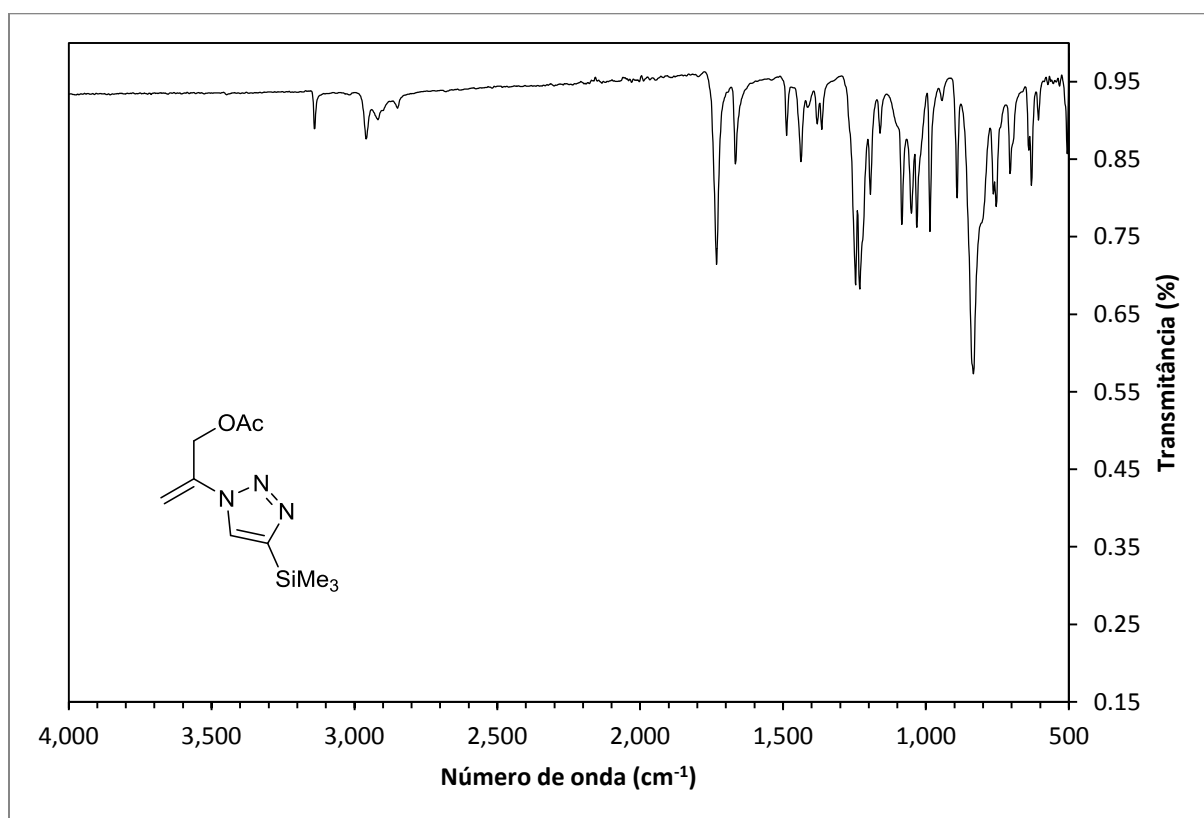
Espectro de infravermelho do composto **11a**



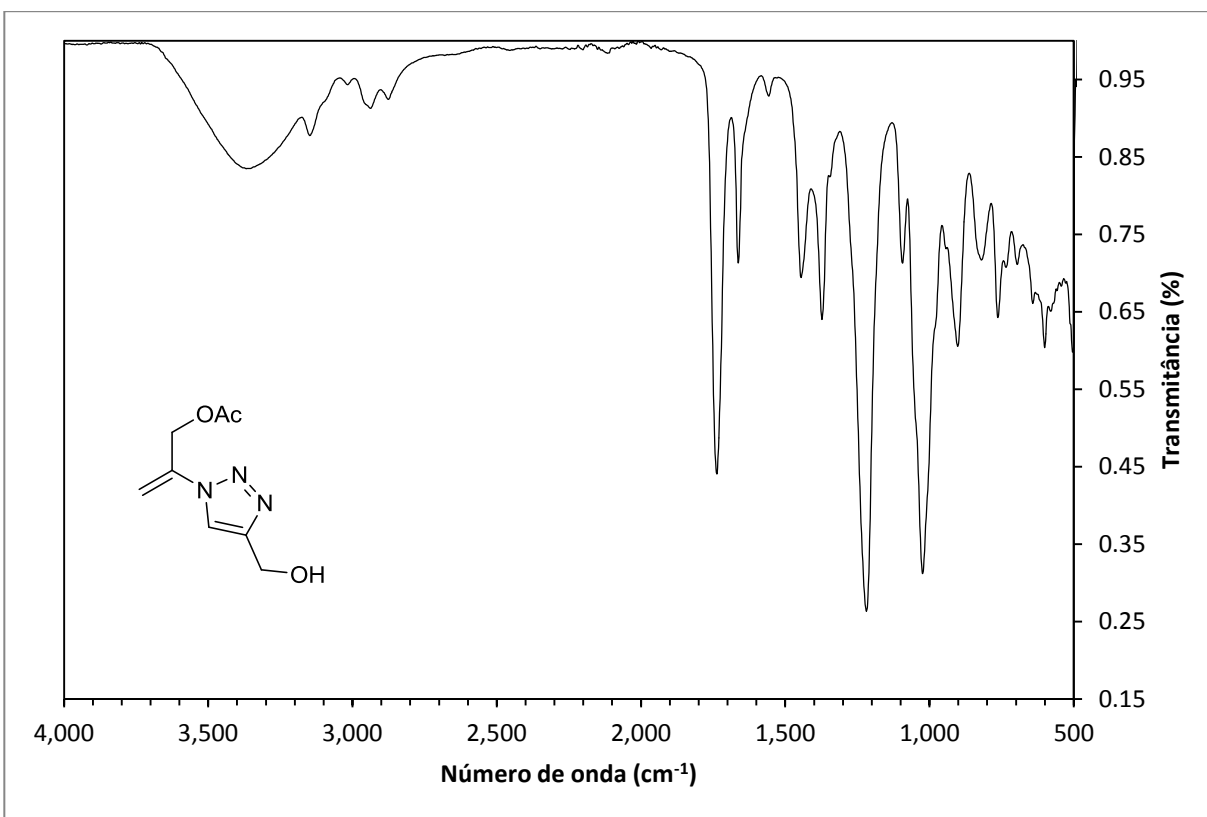
Espectro de infravermelho do composto **12a**



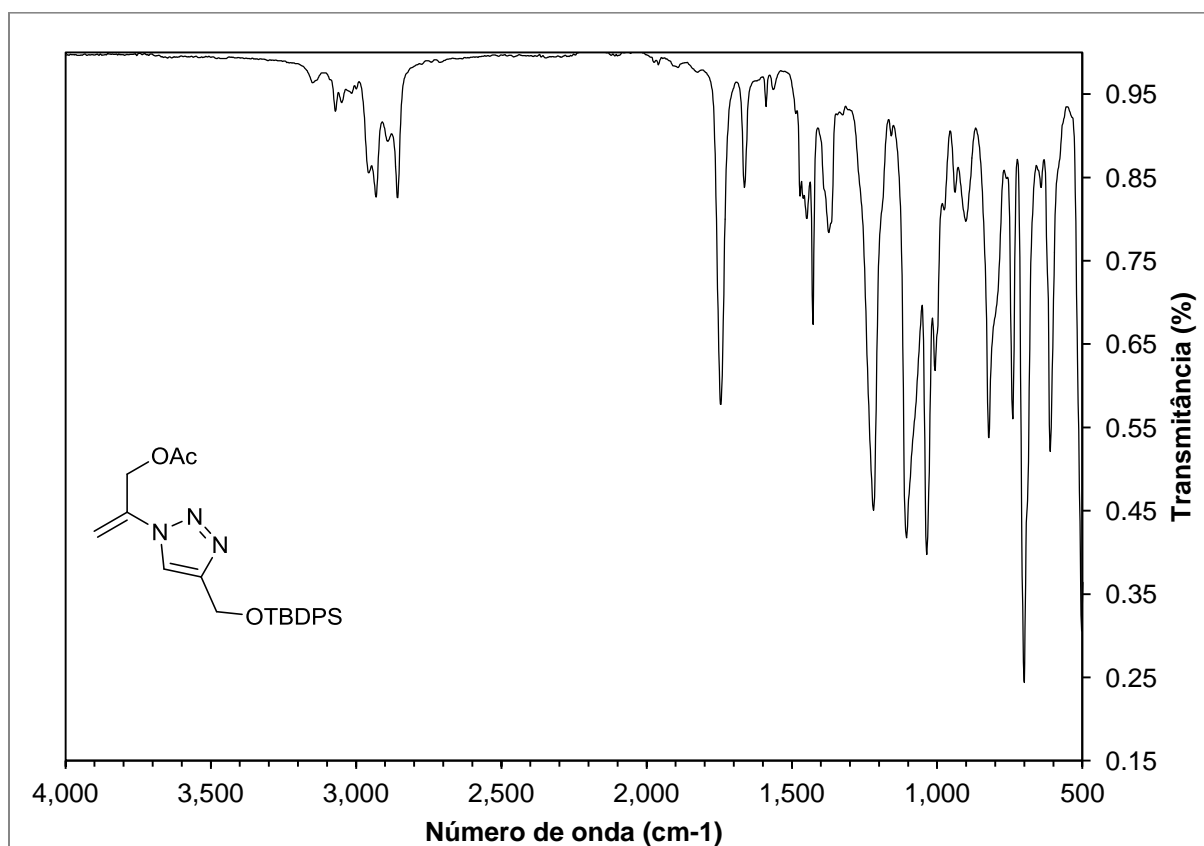
Espectro de infravermelho do composto **13a**



Espectro de infravermelho do composto **14a**

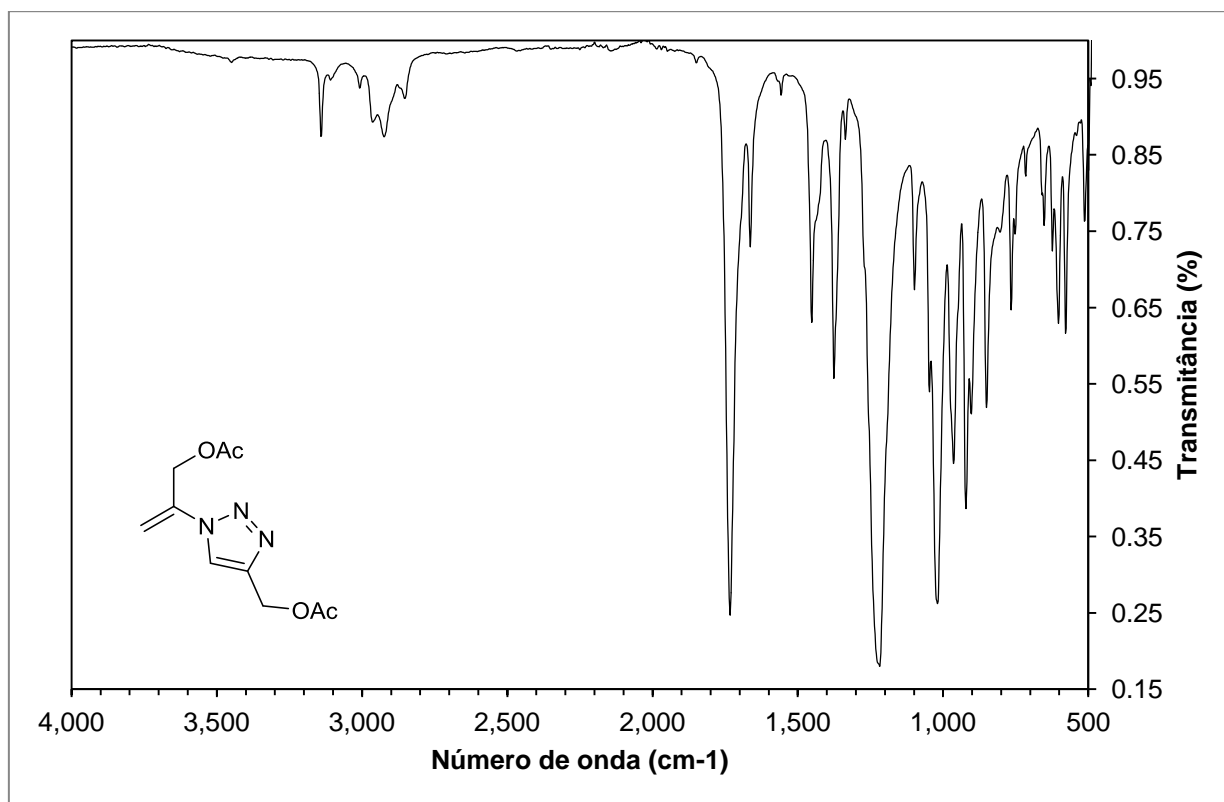


Espectro de infravermelho do composto 14a

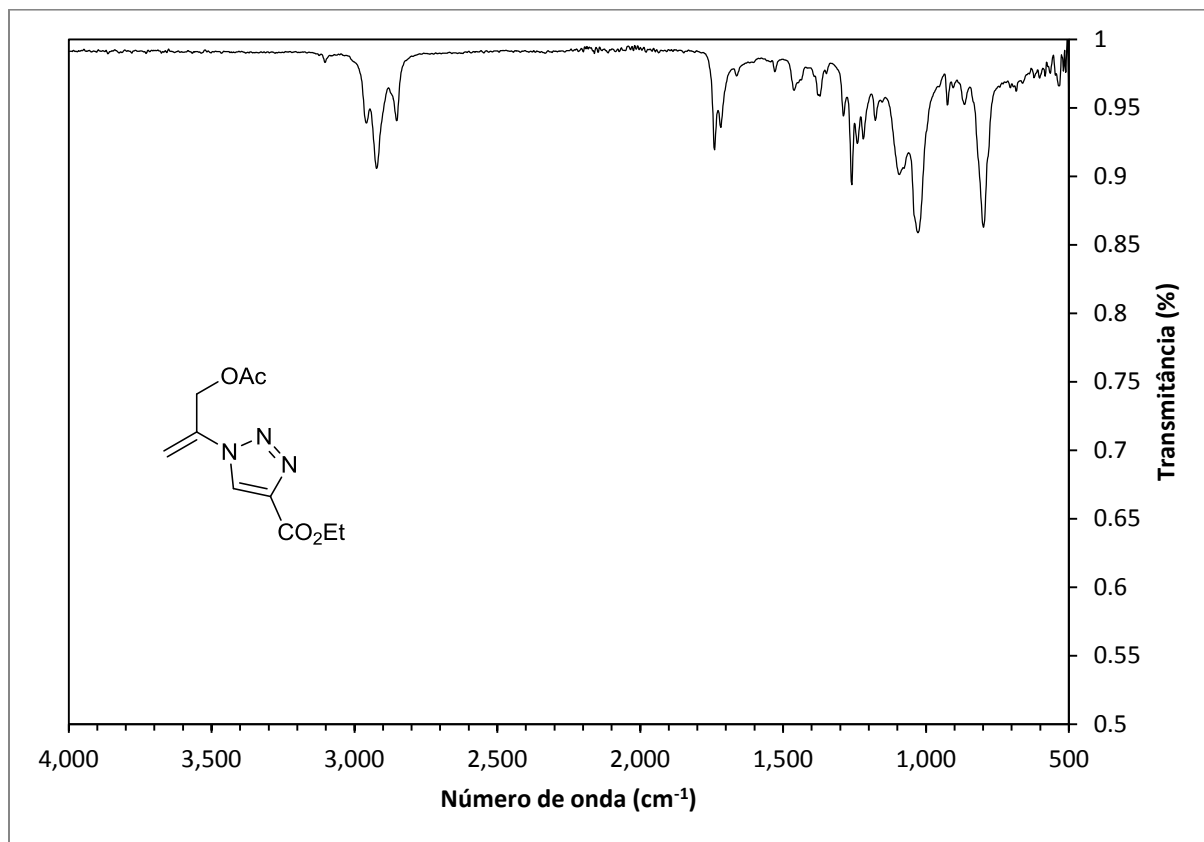


Espectro de infravermelho do composto 16a

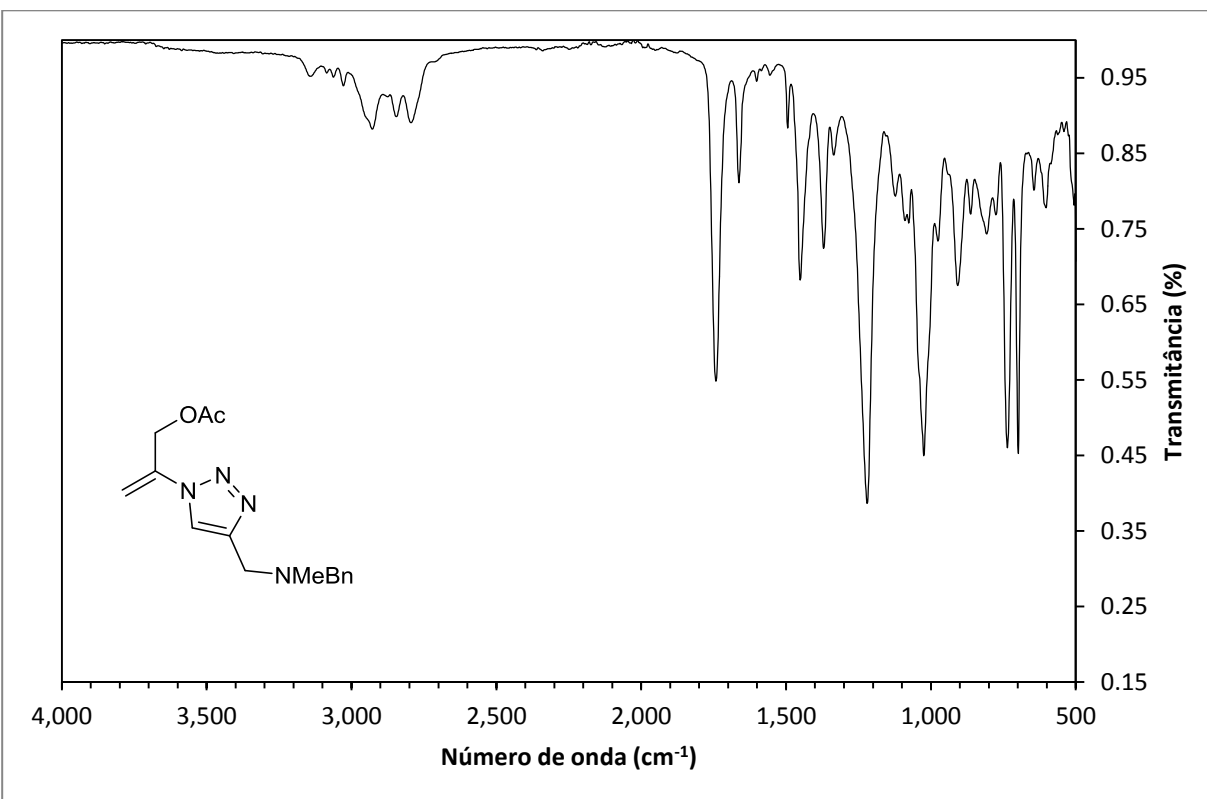
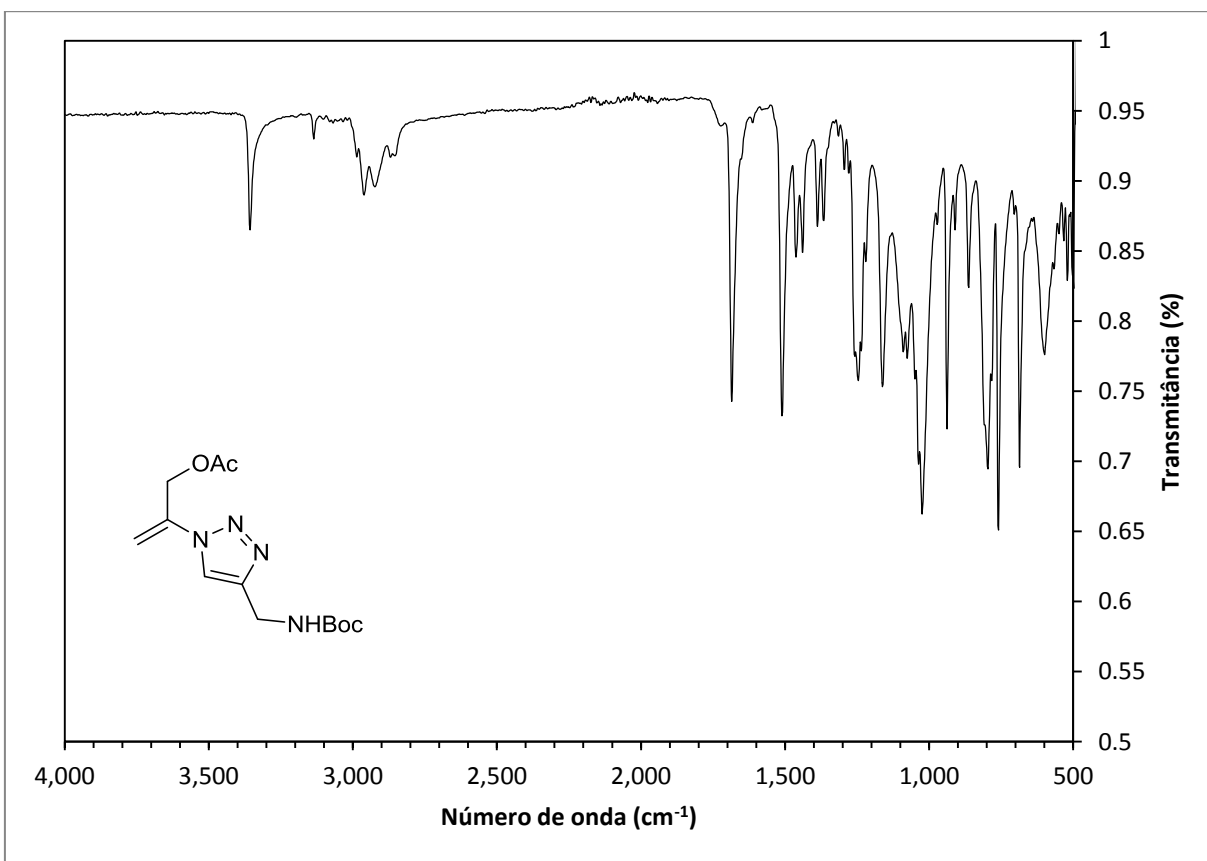


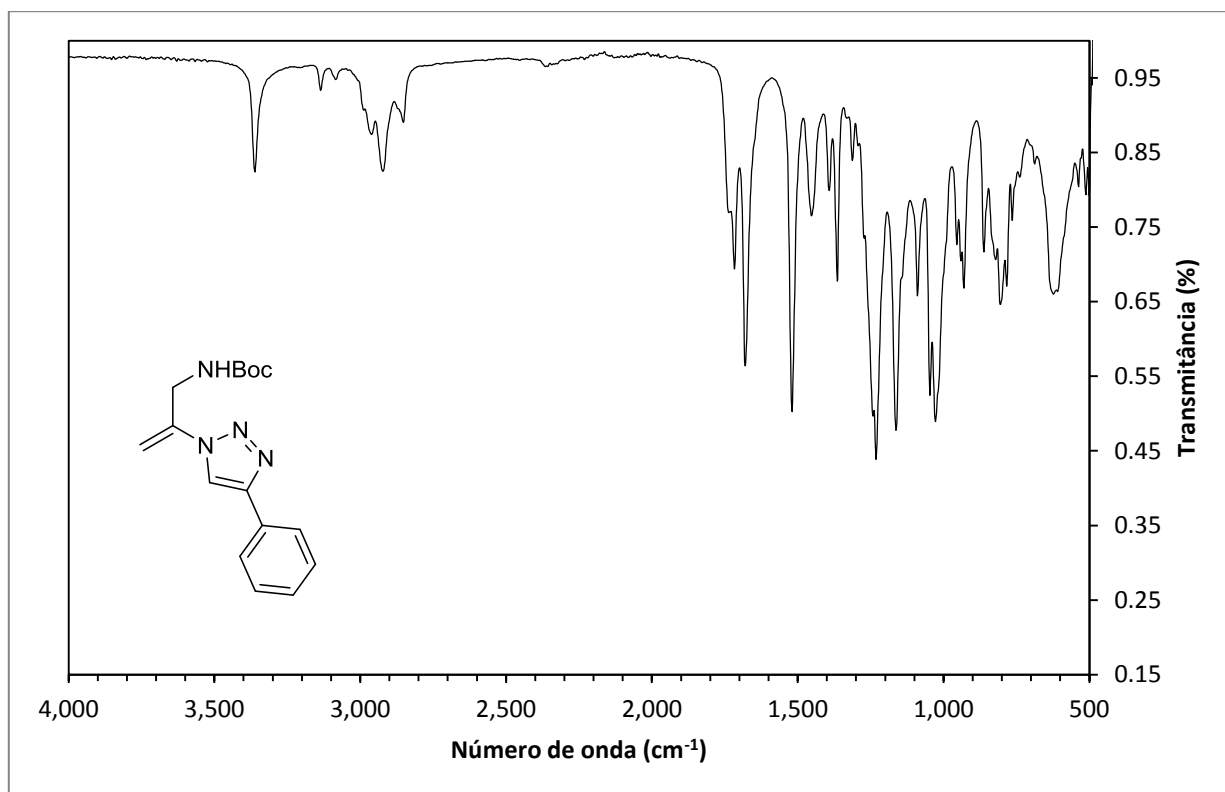


Espectro de infravermelho do composto **17a**.

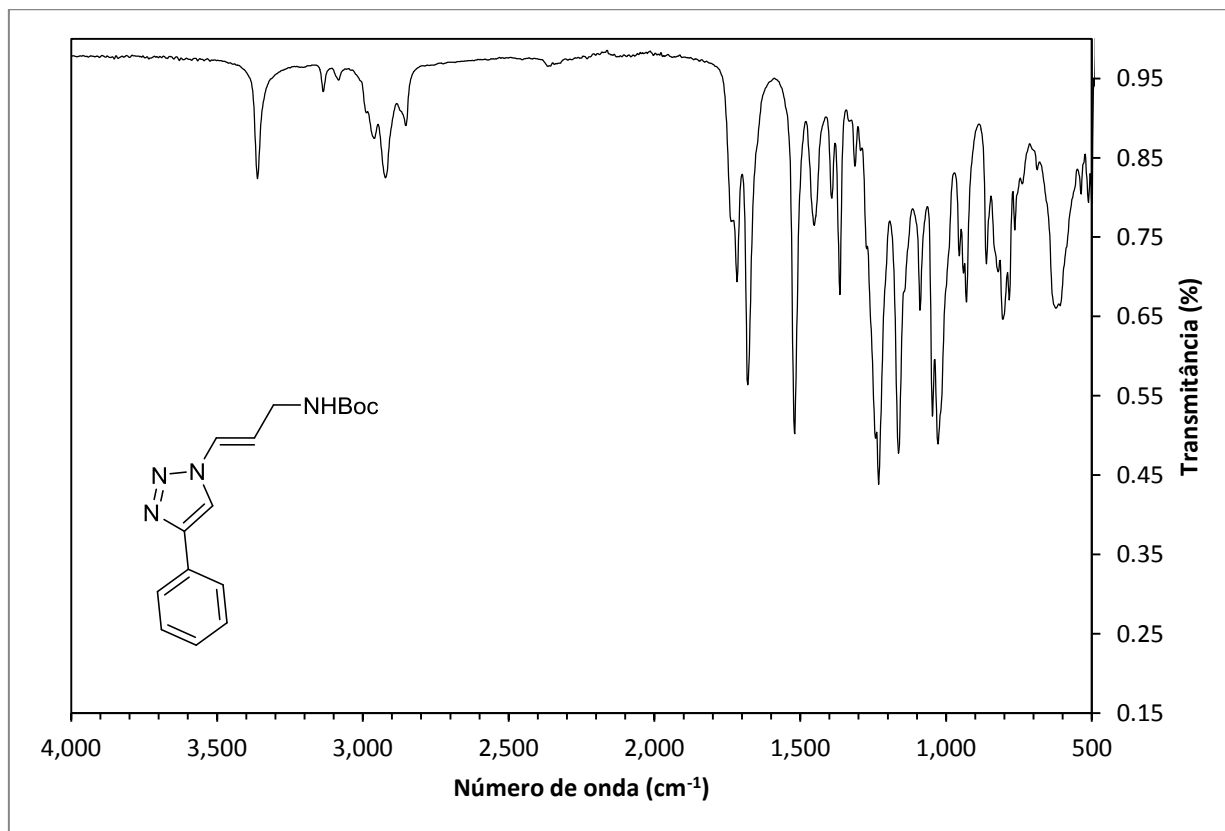


Espectro de infravermelho do composto **18a**

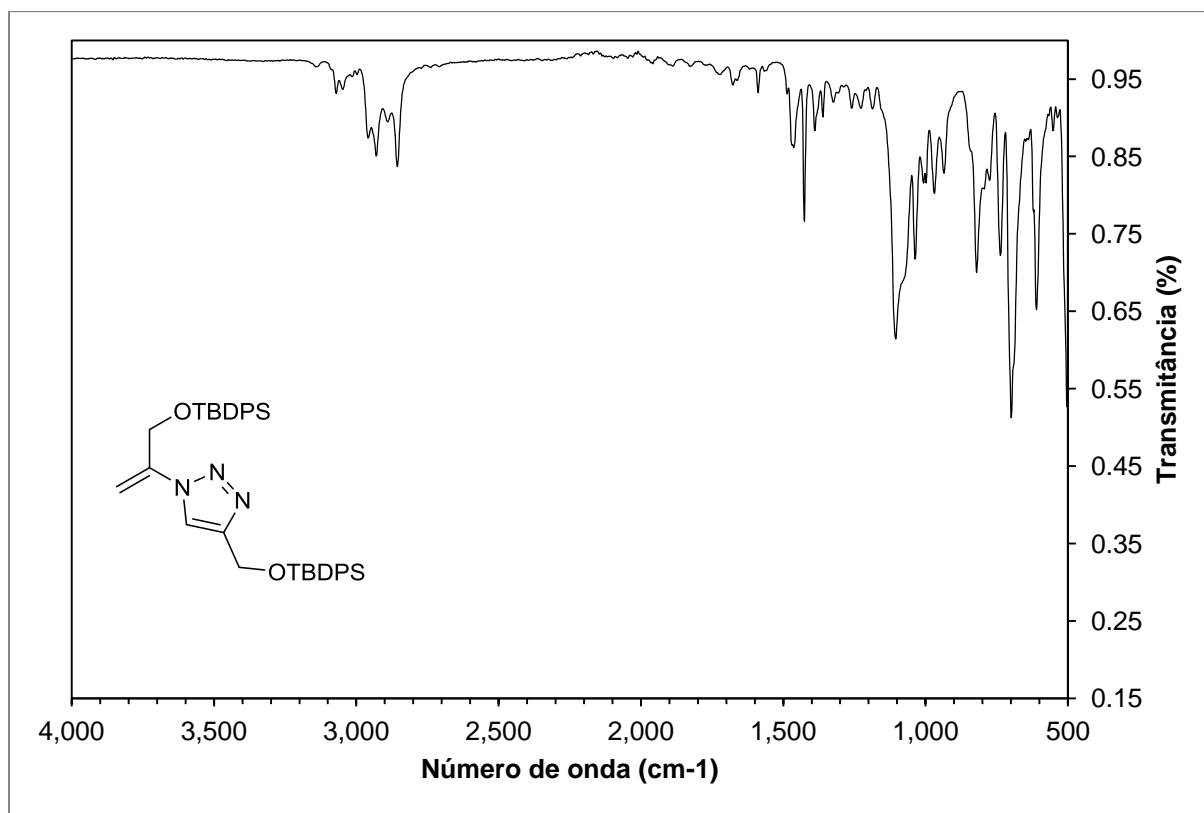




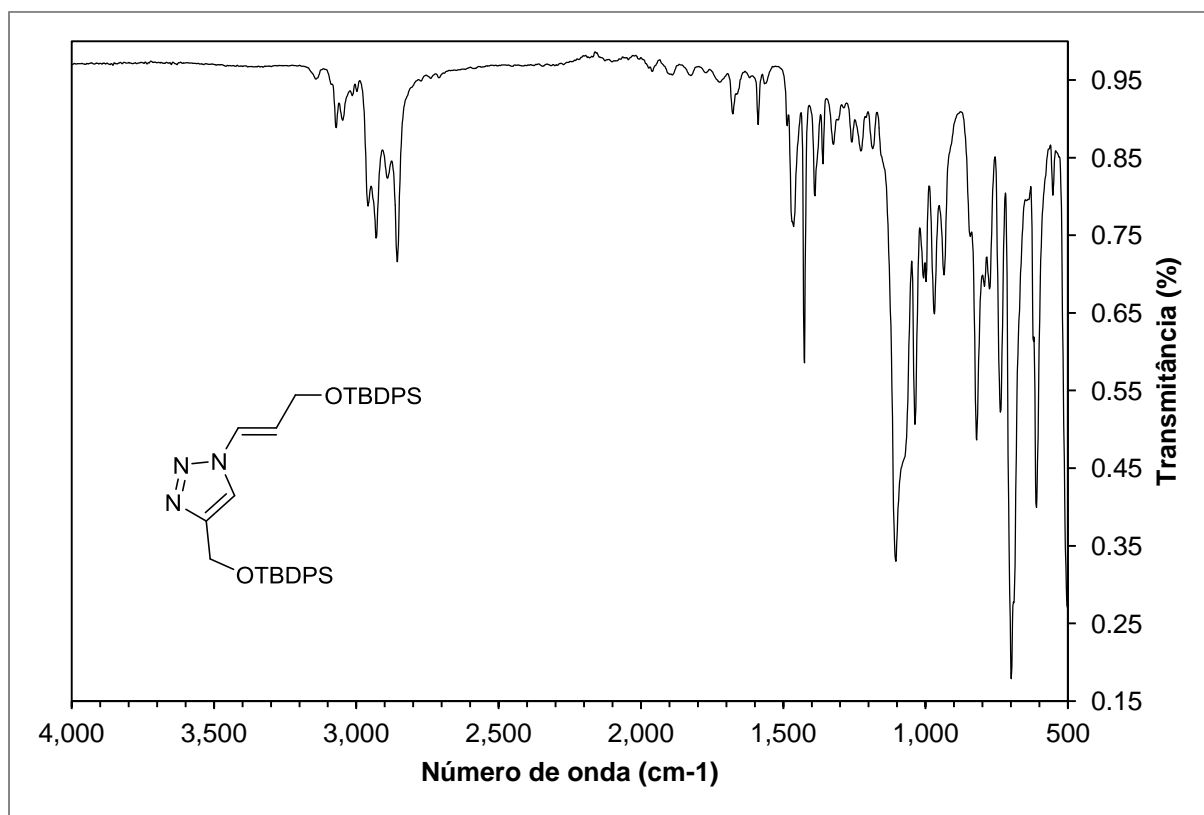
Espectro de infravermelho do composto **21a**.



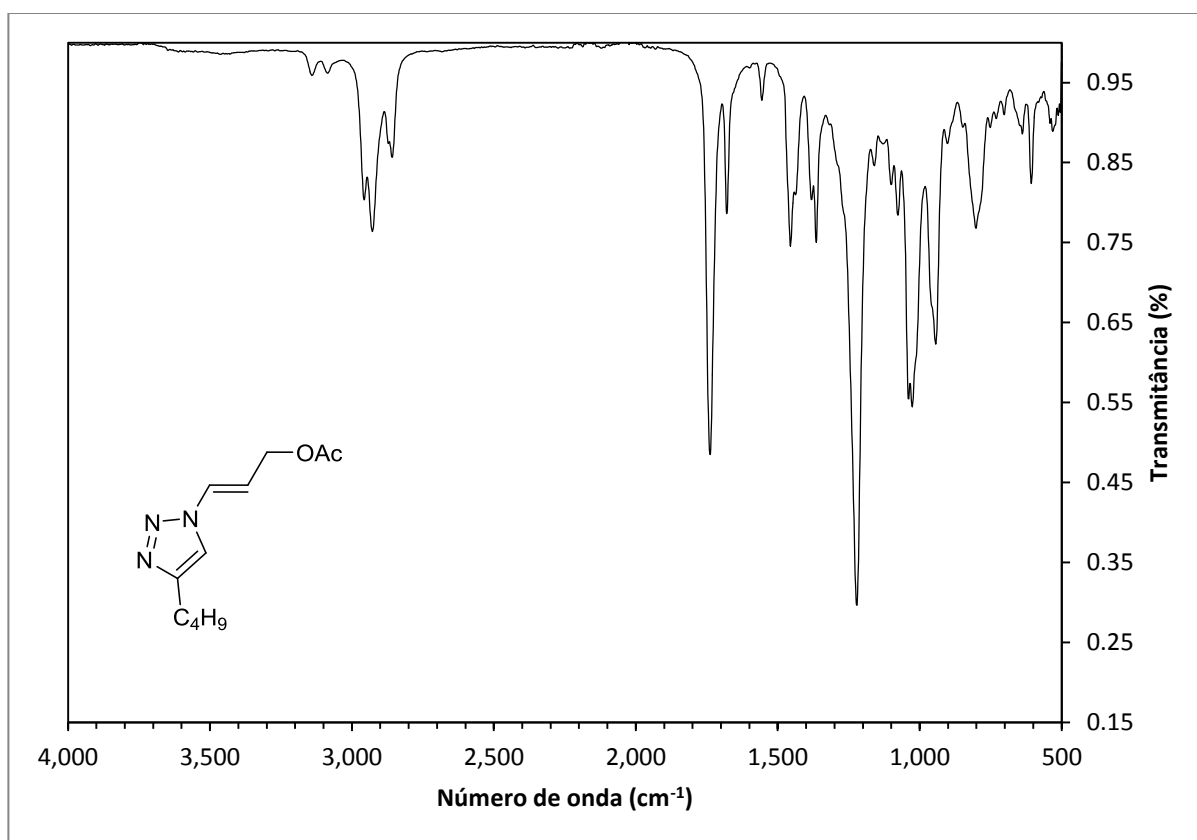
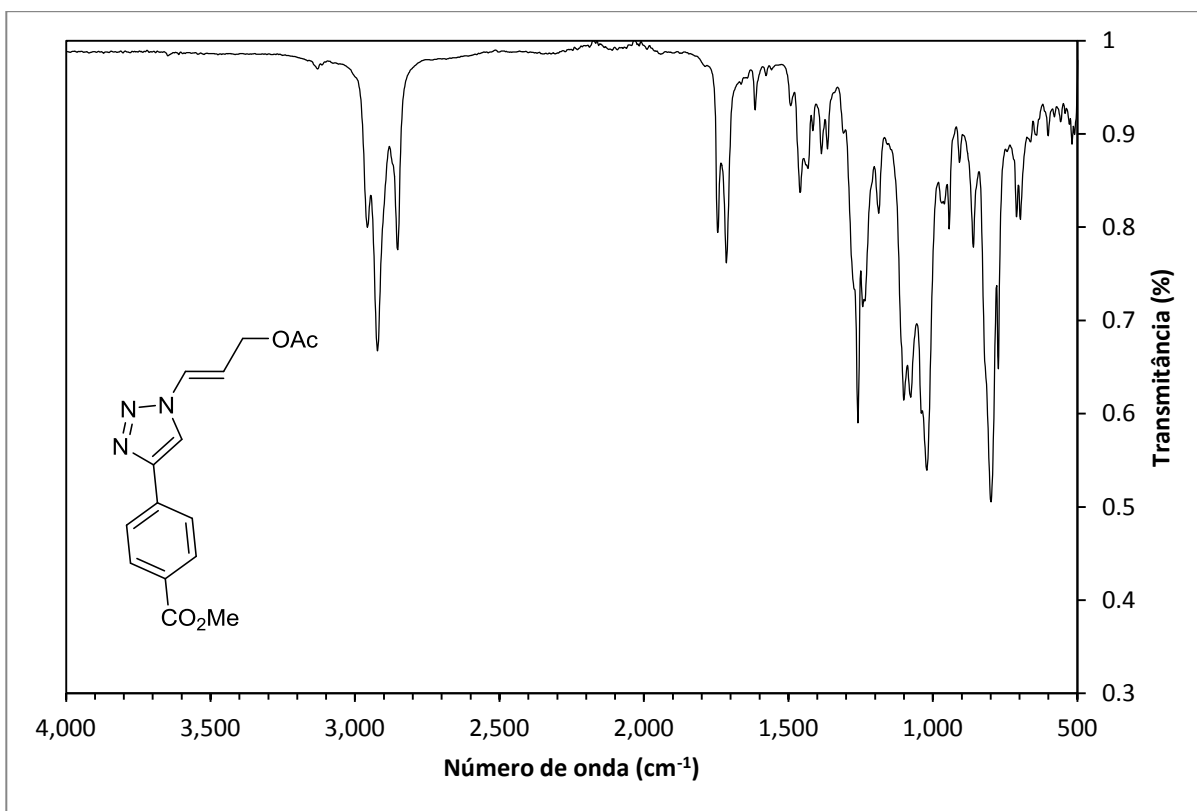
Espectro de infravermelho do composto **21b**.

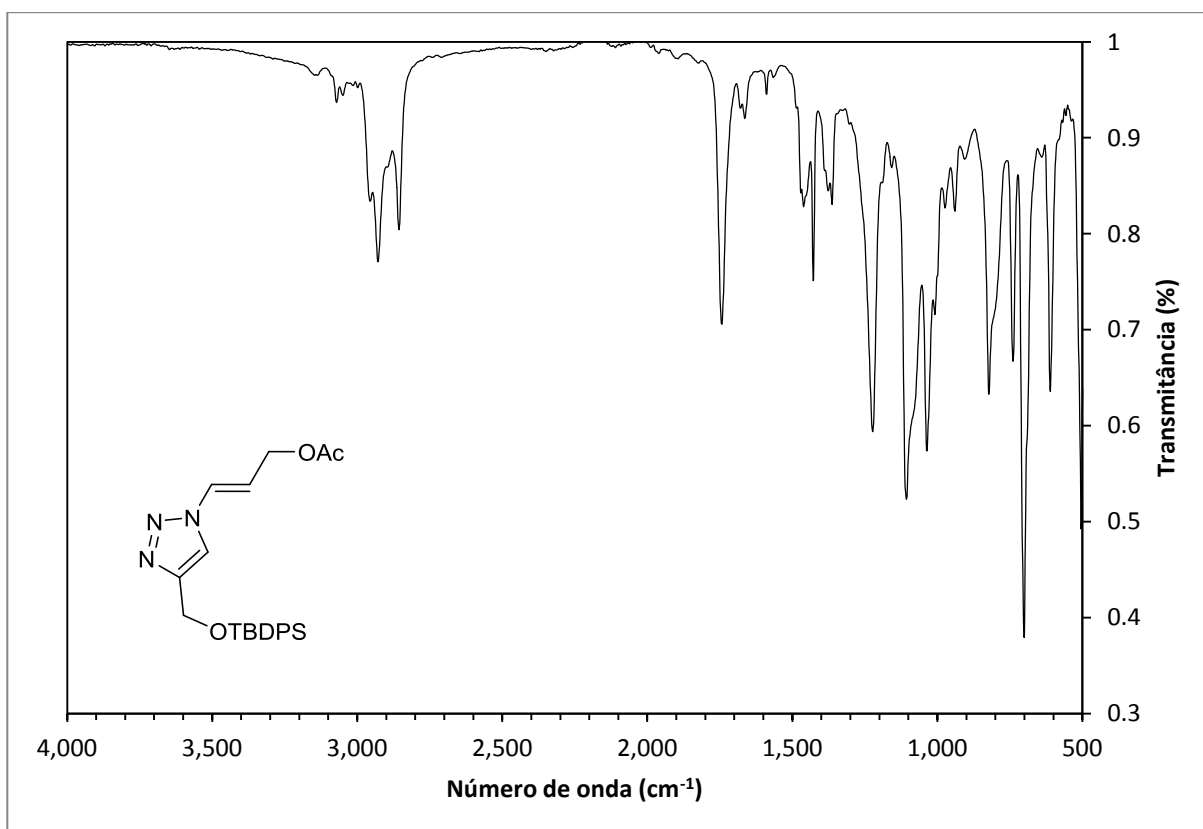
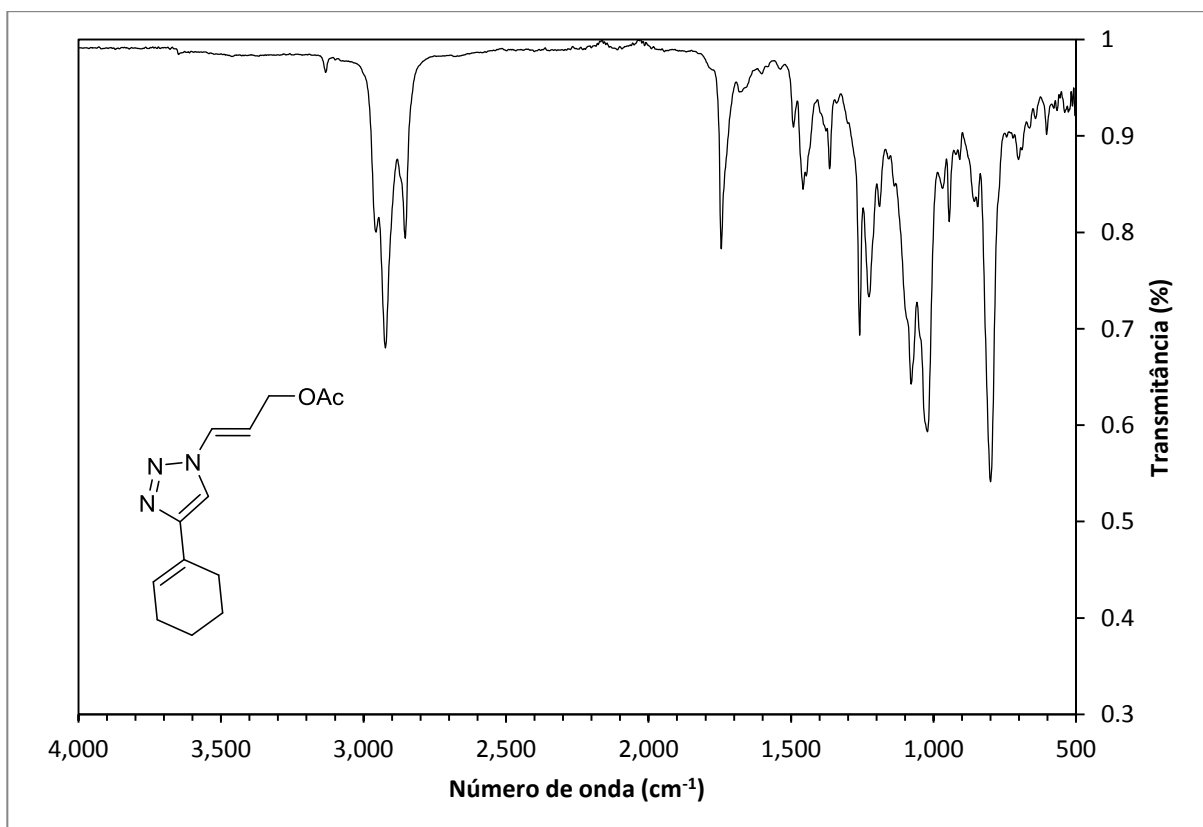


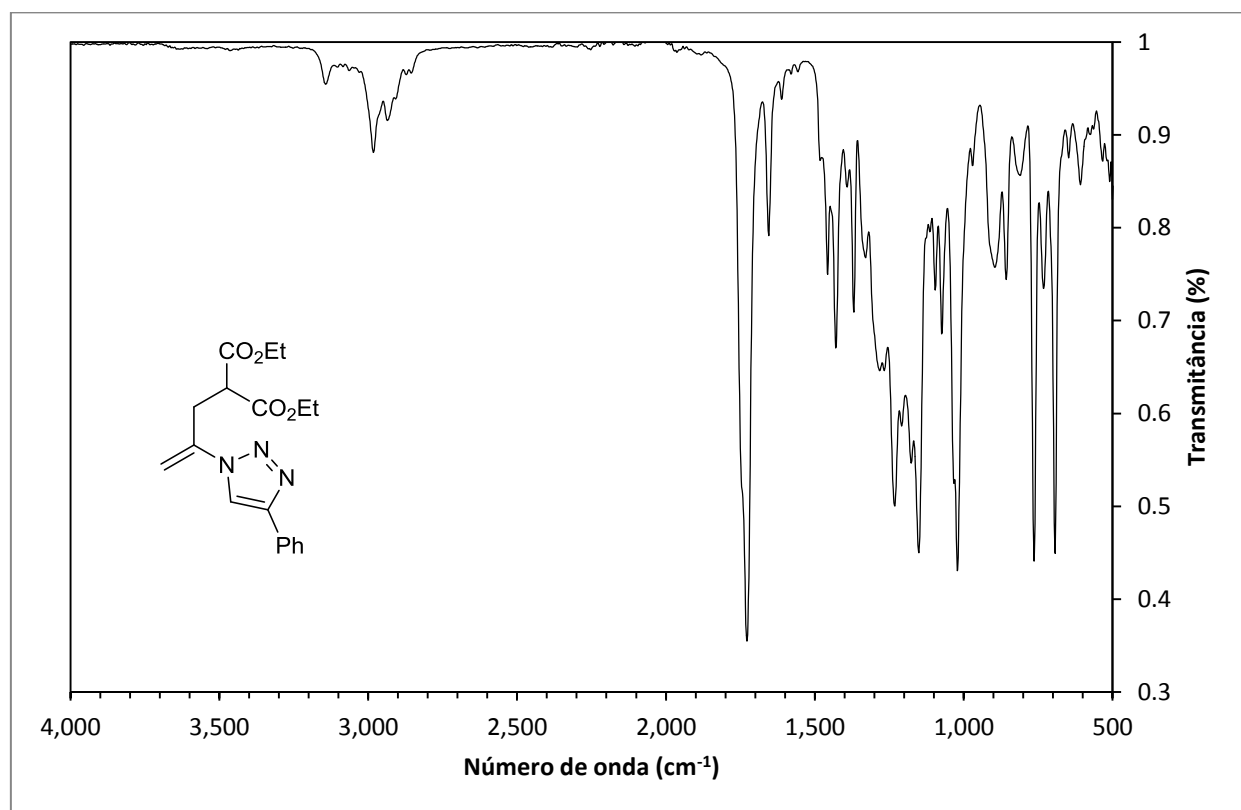
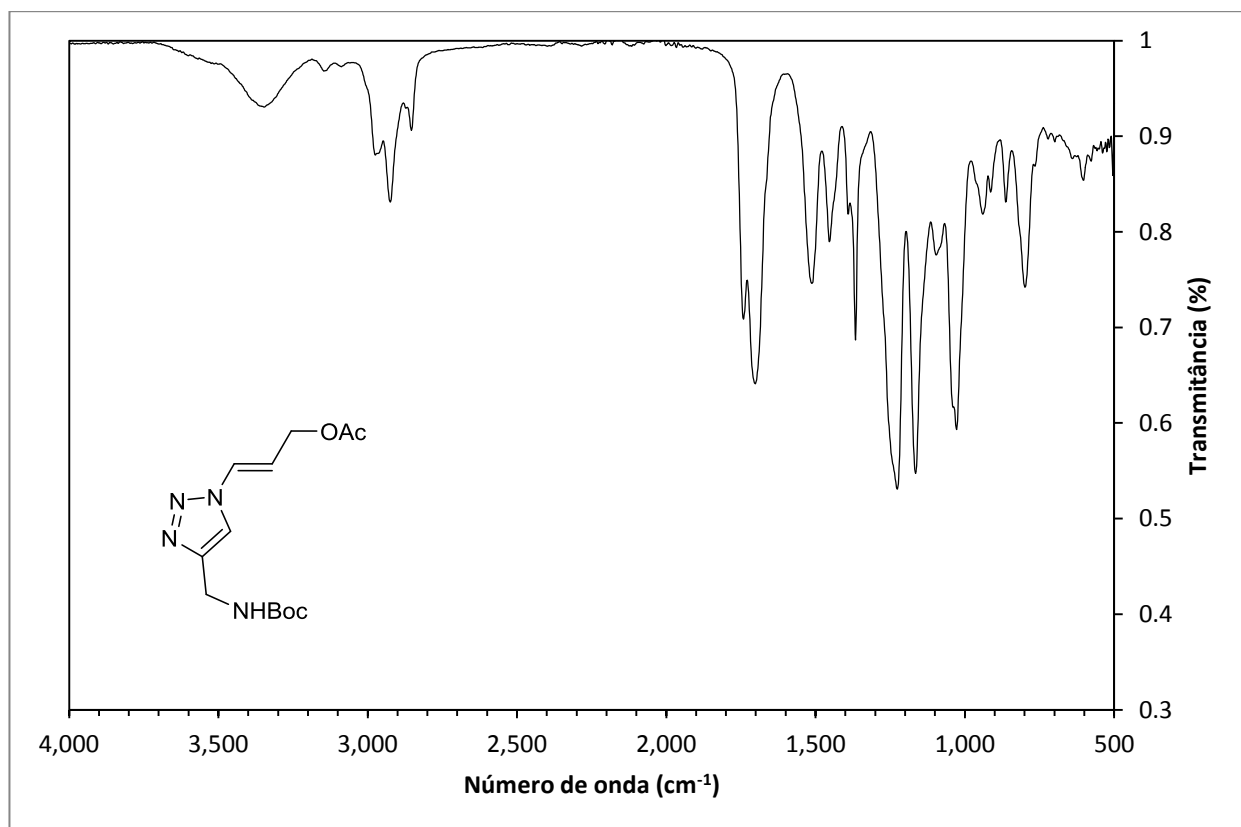
Espectro de infravermelho do composto **22a**.

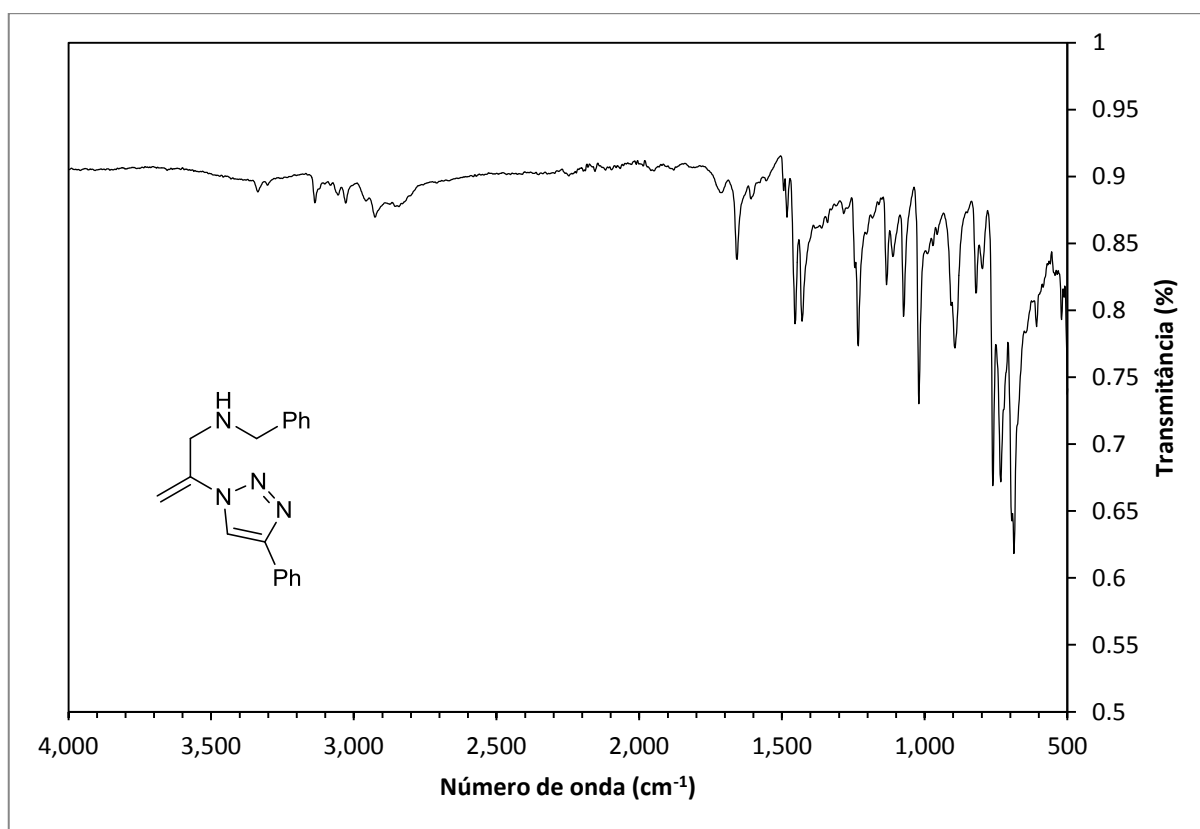


Espectro de infravermelho do composto **22b**.









Espectro de infravermelho do composto **25**.