



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**SÍNTESE DE 2-(1H-1,2,3-TRIAZOL)-1,4-NAFTOQUINONA  
DE O-GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS COM  
POTENCIAL ANTITUMORAL**

**Valentina Nascimento e Melo**

**Recife**

**Março/2015**

**Valentina Nascimento e Melo\***

**SÍNTESE DE 2-(1H-1,2,3-TRIAZOL)-1,4-NAFTOQUINONA  
DE O-GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS COM  
POTENCIAL ANTITUMORAL**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química pela Universidade Federal Rural de Pernambuco.

**Orientador: Prof. Dr. Celso de Amorim Camara**

**Co-Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira**

**\*Bolsita CAPES**

**Recife  
Março/2015**

### Ficha Catalográfica

M528s Melo, Valentina Nascimento e  
Síntese de 2 - (1H-1,2,3-triazol) - 1,4-naftoquinona de O-  
glicosídeos 2,3-insaturados com potencial antitumoral /  
Valentina Nascimento e Melo. – Recife, 2015.  
90 f.: il.

Orientador: Celso de Amorim Camara.  
Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade  
Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Química,  
Recife, 2015.

Inclui referências e apêndice(s).

1. Reação de Ferrier 2. Montmorilonite K-10/FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O  
3. Tri-O-acetil-D-glucal 4. O-glicosídeos 2,3-insaturados  
5. Reação click 6. 1,2,3-triazol I. Camara, Celso de Amorim,  
orientador II. Título

CDD 540

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho à minha mãe, que tanto se esforçou para que eu aqui estivesse. À minha tia e segunda mãe, Helena, que também o fez. À minha irmã, Natália pelas sugestões sempre pertinentes. E especialmente ao meu pequeno notável filho, Davi, pela infinita compreensão e o sorriso mais motivador que um dia existiu.

## Sumário

Lista de Figuras	I
Lista de Esquemas	II
Lista de Tabelas	III
Índice de Estruturas	IV
Resumo	VI
Abstract	VII
1. Introdução	1
1.1 <i>Ação antitumoral das naftoquinonas</i>	1
1.2 <i>1,2,3-Triazóis 1,4-Dissubstituídos</i>	4
1.3 <i>Glicosídeos 2,3-insaturados</i>	7
1.3.1 <i>Conformação, assistência anquimérica e regioseletividade da Reação de Ferrier a partir do tri-O-acetil-D-glucal</i>	7
1.3.2 <i>Efeito endo e exo-anomérico</i>	9
1.3.3 <i>Ácidos de Lewis como promotores do rearranjo de Ferrier</i>	10
2. Objetivos	13
2.1. <i>Geral</i>	13
2.2. <i>Específicos</i>	13
2.3. <i>Estratégia Sintética</i>	13
3. Procedimento experimental	14
3.1. <i>Procedimentos gerais</i>	14
3.2. <i>Equipamentos</i>	14
3.3. <i>Preparo da argila montmorillonite K-10 dopada com 5% FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (p/p)</i>	14
3.4. <i>Síntese dos álcoois triazólicos (3b-d)</i>	14
3.5. <i>Síntese de O-glicosídeos acetilênicos a partir do tri-O-acetil-D-glucal (5a-j)</i>	16
3.6. <i>Síntese de 1,2,3-triazóis a partir dos alcinos glicosídeos (6a-j)</i>	22
4. Resultados e Discussão	30
5. Conclusão	48
6. Referências	49
7. Anexos	54

## **Agradecimentos**

Aos meus orientadores, Professores Celso de Amorim Camara e Ronaldo Nascimento de Oliveira pelo tempo e paciência a mim dedicados.

Aos colegas do Laboratório de Síntese de Compostos Bioativos, em especial à amiga de todas as horas, Cibelle Cabral.

Aos bons professores com quem tive satisfação de trocar conhecimentos.

Ao CENAPESQ-UFRPE e à Central Analítica do DQF da UFPE pelas análises realizadas sempre em tempo hábil.

Ao CNPq e FACEPE (PRONEM) pelo auxílio financeiro.

A CAPES pela bolsa concedida.

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Exemplos de naftoquinonas com ação antitumoral	2
<b>Figura 2.</b> Cobre na cicloadição 1,3-dipolar. Adaptado (Worrell <i>et al.</i> , 2013)	4
<b>Figura 3.</b> Exemplos de 1,2,3-triazóis com atividade atitumoral	5
<b>Figura 4.</b> Exemplos de compostos biologicamente ativos contendo 1,2,3-triazóis conjugados com 1,4-naftoquinonas	5
<b>Figura 5.</b> Carboidrato e 1,4-naftoquinona espaçado por um anel triazólico	6
<b>Figura 6.</b> Estrutura química da Doxorubicina	6
<b>Figura 7.</b> Reação de Ferrier a partir de derivados do glucal (Goméz <i>et al.</i> , 2013)	7
<b>Figura 8.</b> Efeito anomérico vinílico (EAV) (Goméz <i>et al.</i> , 2013)	8
<b>Figura 9.</b> Conformações do tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal (Goméz <i>et al.</i> , 2013)	8
<b>Figura 10.</b> Assistência anquimérica no tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal (Goméz <i>et al.</i> , 2013)	9
<b>Figura 11.</b> Efeito endo e exo-anomérico (de Oliveira, 2006)	10
<b>Figura 12.</b> Síntese de C-glicosídeos usando FeCl <sub>3</sub> (Tan <i>et al.</i> , 2014)	10
<b>Figura 13.</b> Expansão do RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) na região anomérica	31
<b>Figura 14.</b> Proposta mecanística de formação do β-isômero	32
<b>Figura 15.</b> Proposta de complexação MK10/FeCl <sub>3</sub> com o álcool triazólico	38
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) e expansões do produto <b>5d</b>	42
<b>Figura 17.</b> Efeito anisotrópico no deslocamento químico de H-1	44
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) e expansões do produto <b>6d</b>	46

## Lista de Esquemas

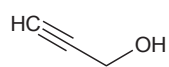
<b>Esquema 1.</b> Mecanismo de ação da 1,4-naftoquinona no meio intracelular. Adaptado (Castro <i>et al.</i> , 2013).	3
<b>Esquema 2.</b> Estratégias para a síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados conjugados com 1,2,3-triazol	11
<b>Esquema 3.</b> Síntese de glicosídeo-triazol-naftoquinona (do Nascimento <i>et al.</i> , 2011)	12
<b>Esquema 4.</b> Síntese dos O-glicosídeos triazol-naftoquinônicos ( <b>6c,d</b> ) - Rota 1.	30
<b>Esquema 5.</b> Síntese dos O-glicosídeos triazol-naftoquinônicos ( <b>6a-j</b> ) - Rota 2.	33
<b>Esquema 6.</b> Proposta de formação de O-glicosídeos usando MK10/FeCl <sub>3</sub>	37



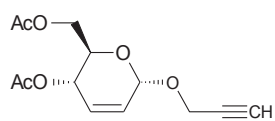
## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Otimização das condições da reação de Ferrier	34
<b>Tabela 2.</b> Síntese de <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados empregando MK10/FeCl <sub>3</sub> ( <b>5a-j</b> )	36
<b>Tabela 3.</b> Síntese de <i>O</i> -glicosídeos 1,2,3-triazol-1,4-naftoquinônicos ( <b>6a-j</b> )	39
<b>Tabela 4.</b> Otimização das condições da reação de cicloadição-1,3-dipolar	40
<b>Tabela 5.</b> Dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup> H ( <b>5a-j</b> ): δ (ppm) e <i>J</i> (Hz)	43
<b>Tabela 6.</b> Dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup> H ( <b>6a-j</b> ): δ (ppm) e <i>J</i> (Hz)	47

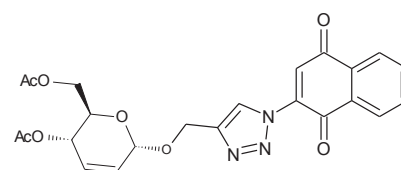
## Índice de Estructuras



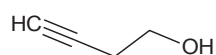
**2a**



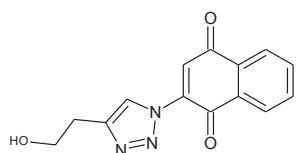
**5a**



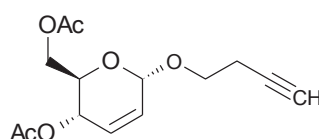
**6a**



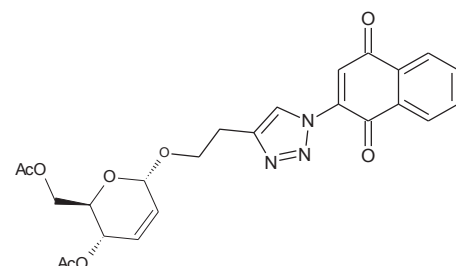
**2b**



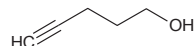
**3b**



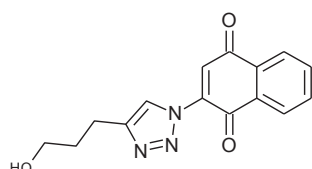
**5b**



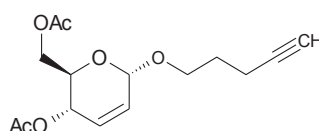
**6b**



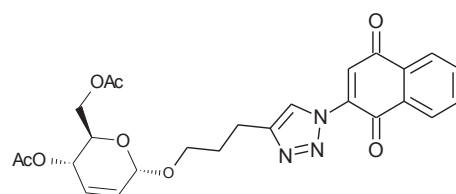
**2c**



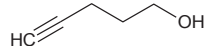
**3c**



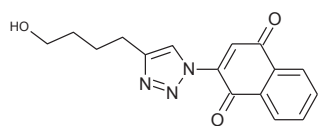
**5c**



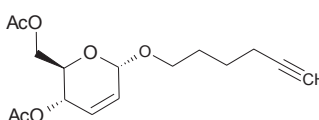
**6c**



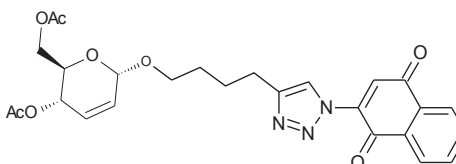
**2d**



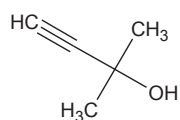
**3d**



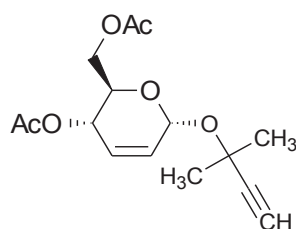
**5d**



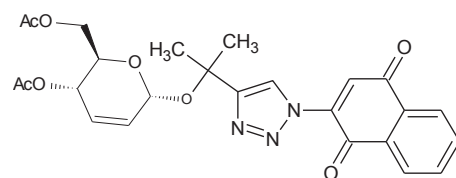
**6d**



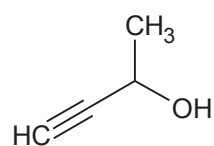
**2e**



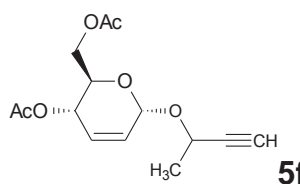
**5e**



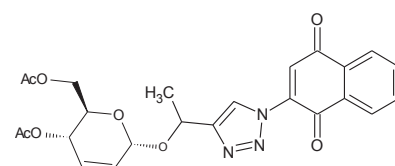
**6e**



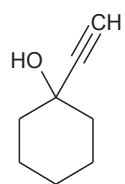
**2f**



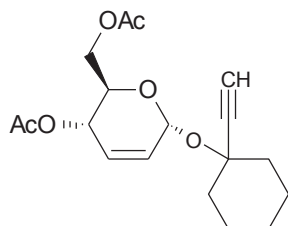
**5f**



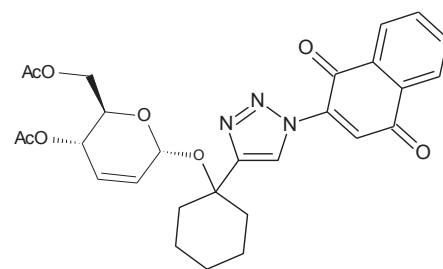
**6f**



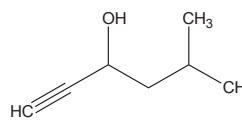
**2g**



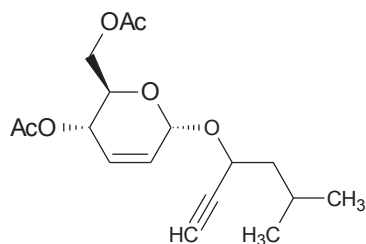
**5g**



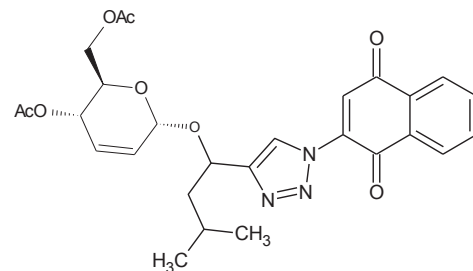
**6g**



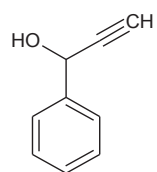
**2h**



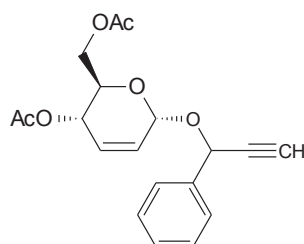
**5h**



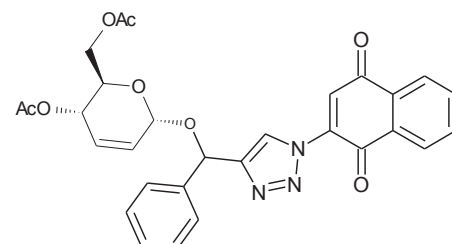
**6h**



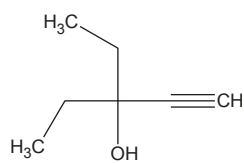
**2i**



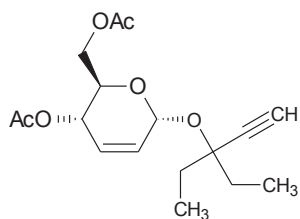
**5i**



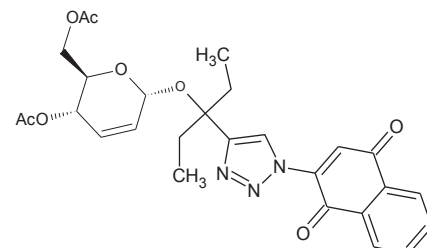
**6i**



**2j**



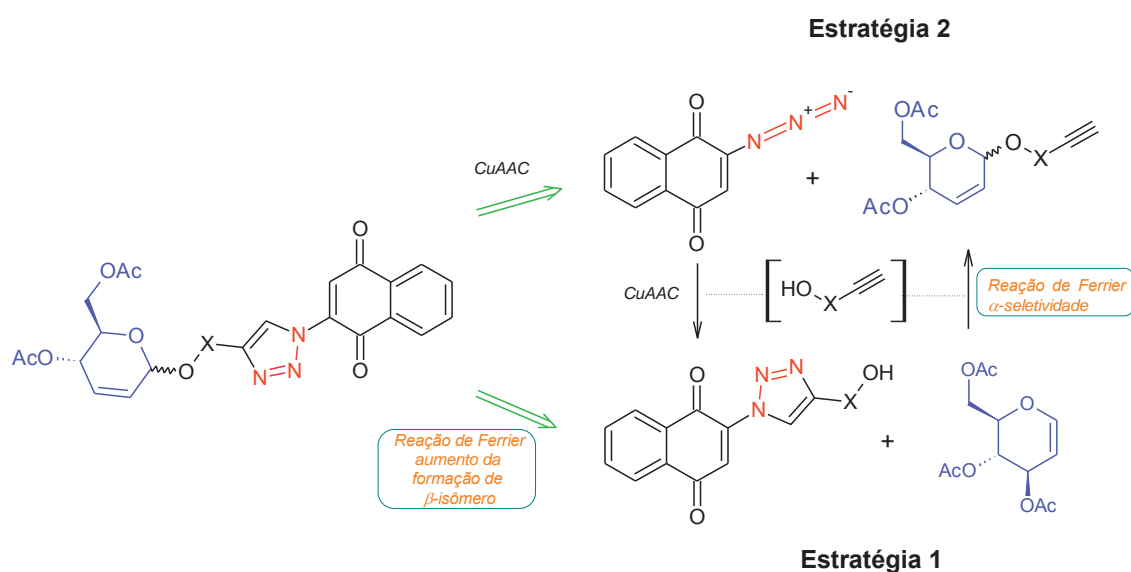
**5j**



**6j**

## Resumo

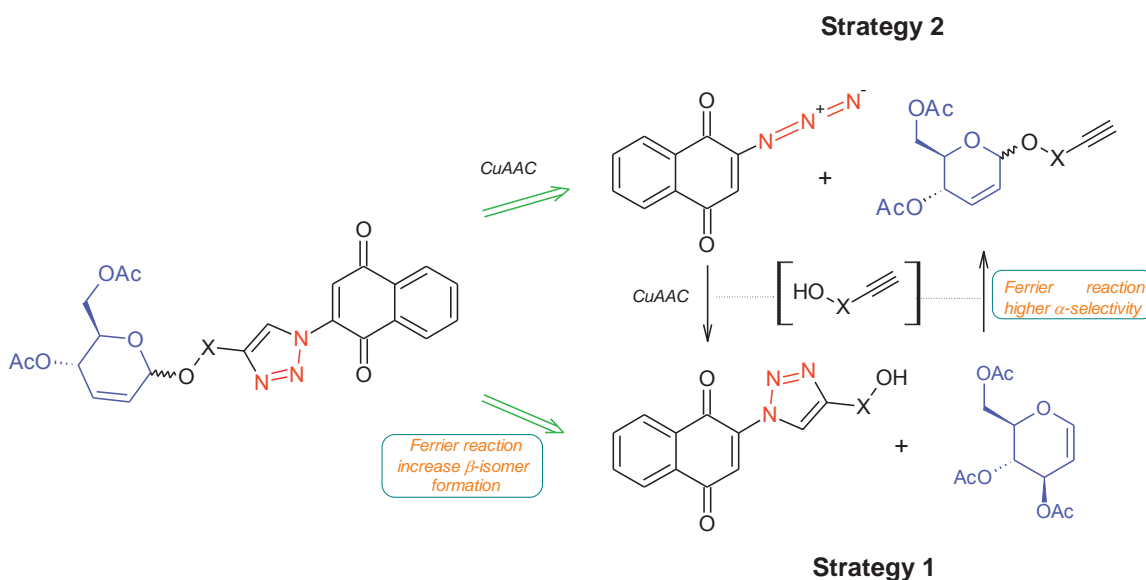
Duas estratégias foram consideradas para a síntese de 1,2,3-triazóis O-glicosídeos 2,3-insaturados. A reação entre o tri-O-acetil-D-glucal e os alcoóis triazólicos não mostrou seletividade. De fato, a formação do isômero  $\beta$  foi aumentada. Uma segunda estratégia forneceu O-glicosídeos 2,3-insaturados a partir do tri-O-acetil-D-glucal e alquinoís via rearranjo de Ferrier; esta metodologia formou novos glicosídeos, empregando montmorilonite K-10 dopado com  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  em diclorometano, em rendimentos de bons à excelentes, baixo tempo reacional e alta  $\alpha$ -estereosseletividade. Subsequentemente, os glicosídeos foram acoplados com 2-azido-1,4-naftoquinona formando uma nova série de derivados 1,2,3-1H-triazolil O-glicosídeos através da reação Click.



Palavras-chaves: Reação de Ferrier, montmorilonite K10/ $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , tri-O-acetil-D-glucal, O-glicosídeos 2,3-insaturados, Reação Click, 1,2,3-triazol.

## Abstract

Two strategies were considered for the synthesis of 2,3-unsaturated O-glucosyl-1,2,3-triazoles. The reaction between tri-O-acetyl-D-glucal and triazole alcohols gave no stereoselectivity. In fact,  $\beta$ -isomer formation was increased. A second strategy furnished 2,3-unsaturated O-glucosides from tri-O-acetyl-D-glucal and alkynols via Ferrier rearrangement; this methodology employing montmorillonite K-10 doped with  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  affords new glycosides in good to excellent yields, short time and high  $\alpha$ -stereoselectivity in dichloromethane. Subsequently, the glucosides were coupled with 2-azido-1,4-naphthoquinone to give a new series of 1,2,3-1*H*-triazolyl O-glucoside derivatives based on click reaction.



Keywords: Ferrier reaction, montmorillonite K10/ $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , tri-O-acetyl-D-glucal, 2,3-unsaturated O-glucosides, click reaction, 1,2,3-triazole.

## 1. Introdução

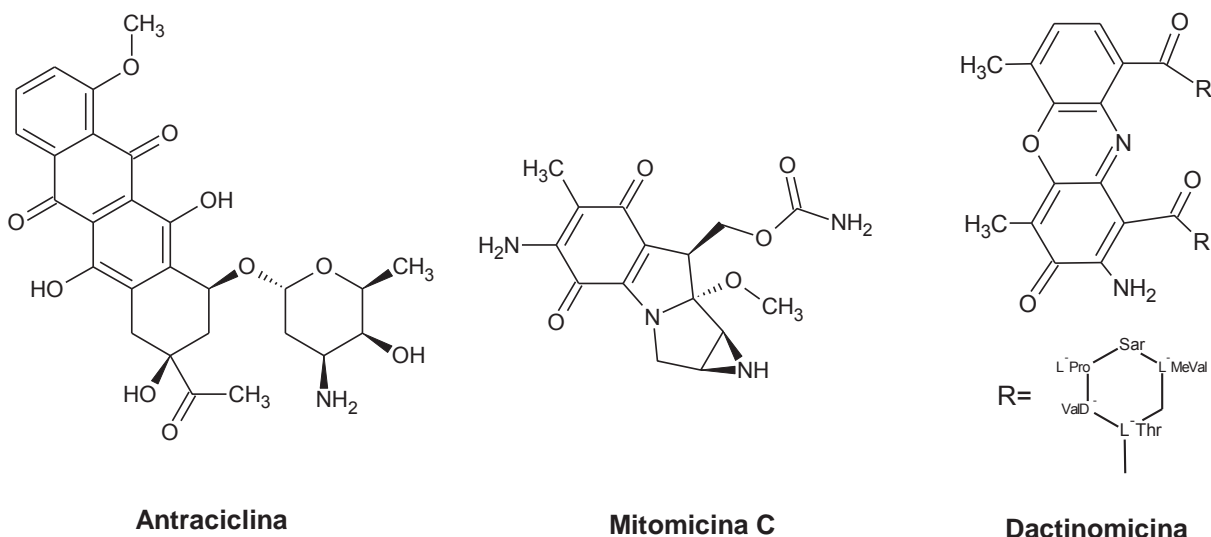
O câncer é uma das principais causas de mortalidade no mundo. Cerca de 8,2 milhões das mortes em 2012 foram relacionadas a esta doença, sendo documentados 14 milhões de novos casos ao ano. Há expectativa de que este número aumente em 70% nas próximas duas décadas (WHO, 2015).

A formação de tumores consiste basicamente no crescimento descontrolado de células que tiveram seu DNA alterado por agentes carcinogênicos. Os tumores podem ser considerados benignos a depender da sua localização e da limitação no crescimento celular. Por outro lado, o tumor é dito maligno quando a propagação das células tumorais é tal que acarreta na destruição de tecidos saudáveis, além da formação de numerosos novos vasos sanguíneos, pelo processo da angiogênese (Steege, 2006).

Os agentes antineoplásicos são utilizados no tratamento de tumores por possuírem ação inibitória na multiplicação celular. Esta ação pode ocorrer em diversos estágios da divisão celular a depender da estrutura molecular do agente empregado. Por exemplo, os agentes hormonais que interferem na produção de proteínas necessárias à divisão celular, os produtos naturais ciclo-celular específicos, como o taxol que inibe o fuso mitótico, impedindo a multiplicação celular; além dos agentes alquilantes, que interagem quimicamente com o DNA (de Almeida *et al.*, 2005).

### 1.1. Ação antitumoral das naftoquinonas

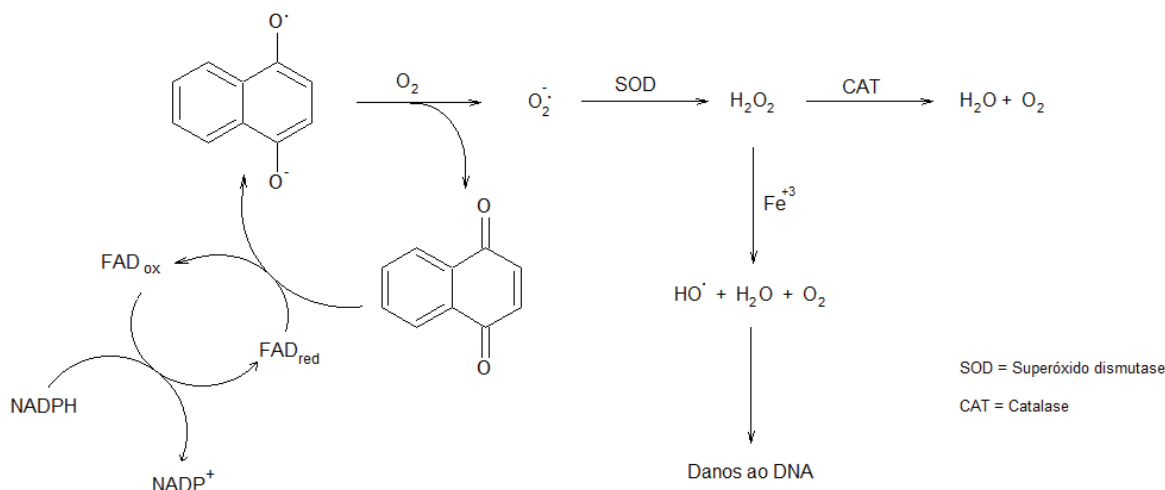
Compostos contendo em sua estrutura a porção quinona, tais como antibióticos da série das antraciclinas, bleomicinas, dactinomicina e mitomicina C, são utilizados clinicamente no combate às células tumorais, comprovando a citotoxicidade da classe (Figura 1) (Galm *et al.*, 2005).



**Figura 1.** Exemplos de naftoquinonas com ação antitumoral

O grupo 1,4-naftoquinônico tem ganhado destaque na química medicinal devido às atividades biológicas apresentadas, principalmente contra protozoários e células tumorais (Wellington, 2015). A eficiência biológica desta classe está intimamente relacionada com suas propriedades estruturais.

O mecanismo de ação das naftoquinonas no meio intracelular consiste na formação de uma semiquinona, a qual reduz o oxigênio molecular produzindo o ânion radical superóxido  $O_2^{\cdot-}$  (Esquema 1). A enzima superóxido dismutase (SOD) converte este ânion em peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) que, por sua vez se decompõe em água e oxigênio molecular, pela enzima Catalase (CAT). No entanto, a presença do cátion  $Fe^{+3}$  no meio leva o  $H_2O_2$  a uma rota de decomposição alternativa, a qual tem como produto, além da água e do oxigênio molecular o radical hidroxil ( $\cdot OH$ ). Este último interage diretamente com o DNA causando danos que resultam na morte celular (Castro *et al.*, 2013).



**Esquema 1.** Mecanismo de ação da 1,4-naftoquinona no meio intracelular. Adaptado (Castro *et al.*, 2013).

Um estudo do mecanismo de interação das 1,4-naftoquinonas com a membrana celular, utilizando monocamadas lipídicas como modelo, demonstrou que inicialmente ocorre a interação das carbonilas com a parte polar da camada lipídica e em seguida a porção aromática interage com as cadeias alquílicas, interferindo nas propriedades visco-elásticas da membrana celular, o que acarreta a inibição do crescimento celular, além de dificultar o processo de angiogênese (Hussein *et al.*, 2013).

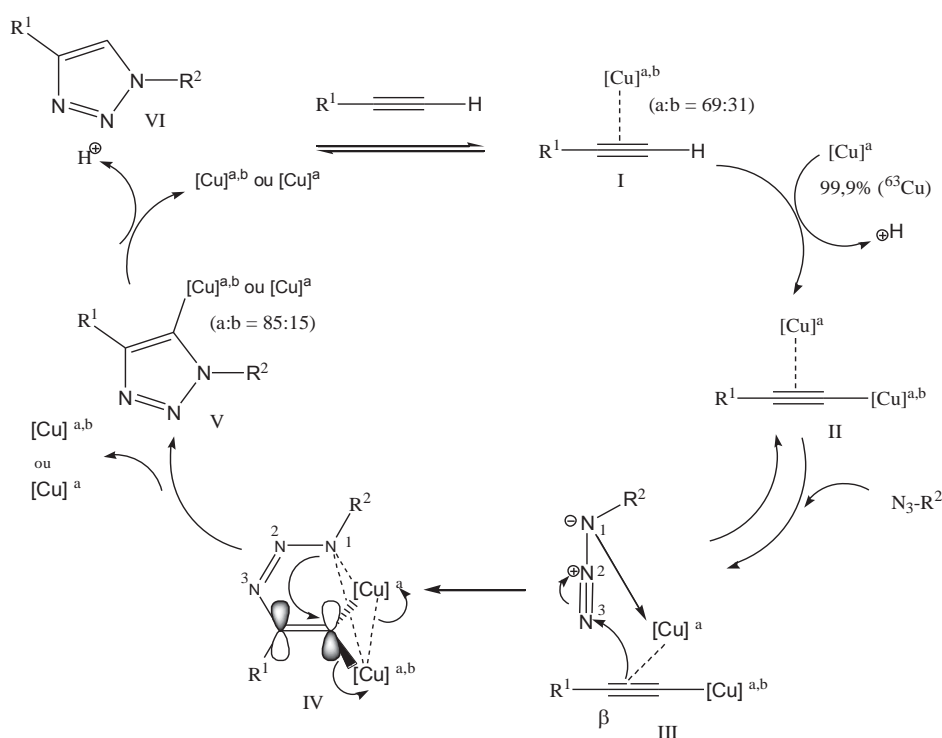
A literatura traz ainda que, as 1,4-naftoquinonas são capazes de inibir a enzima topoisomerase II, essencial à duplicação do DNA, interferindo assim, na multiplicação celular (Prachayasittikul *et al.*, 2014). No intuito de potencializar a toxicidade da 1,4-naftoquinona, pesquisas são realizadas e direcionadas à hibridação molecular. Um dos exemplos que vem se mostrando eficaz na melhora da resposta biológica em associação com a porção 1,4-naftoquinona é o heterociclo 1,2,3-triazólico (AGALAVE *et al.*, 2011).



## 1.2. 1,2,3-Triazóis 1,4-Dissubstituídos

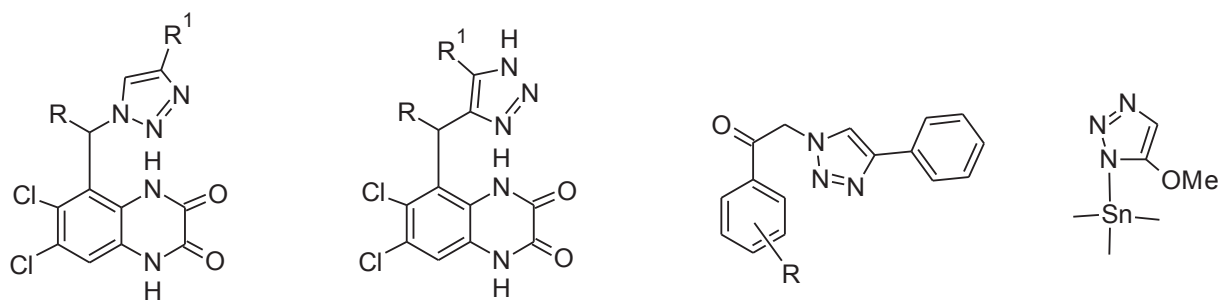
O anel 1,2,3-triazólico é obtido pela cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alcino. Atualmente a metodologia mais empregada nesta reação utiliza sais de cobre como catalizador à temperatura ambiente, com formação exclusiva do isômero 1,4-dissubstituído a partir de alcinos terminais (Rostovtsev *et al.*, 2002).

Foi comprovado recentemente, através de estudos isotópicos, que o ciclo catalítico do cobre conta com a presença de dois átomos deste elemento para a promoção da reação, conforme mostrado na Figura 2 (Worrell *et al.*, 2013).



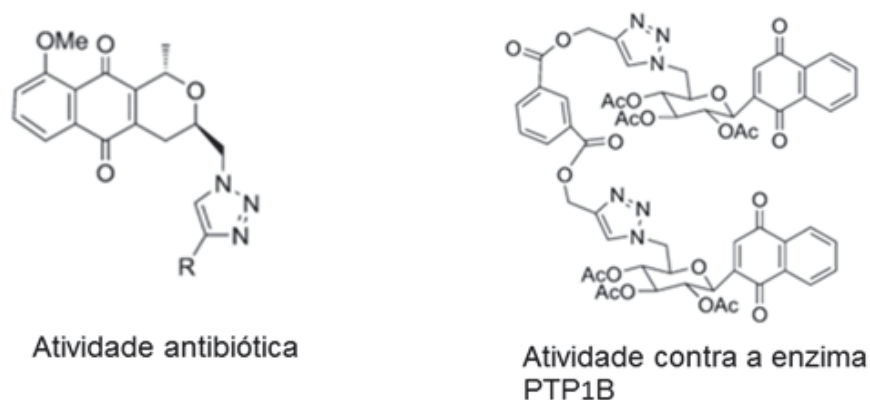
**Figura 2.** Cobre na cicloadição 1,3-dipolar. Adaptado (Worrell *et al.*, 2013)

O anel 1,2,3-triazólico é considerado bioisómero das amidas, o que lhe confere grande diversidade no que se refere às atividades biológicas. Porém, destacam-se por serem estruturas mais estáveis que as amidas, uma vez que não sofrem hidrólise, oxidação ou redução (Freitas *et al.*, 2011). Dentre as atividades apresentadas pelos 1,2,3-triazóis estão a antifúngica, antimicrobiana, antileishmania, anti-*Trypanosoma cruzi* e antitumoral (Figura 3) (Kumar; Kavitha, 2013).



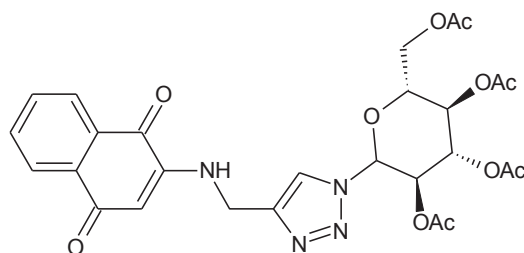
**Figura 3.** Exemplos de 1,2,3-triazóis com atividade atitumoral

A literatura relata que a associação desta classe de compostos à porção 1,4-naftoquinona na mesma estrutura origina compostos biologicamente ativos (Figura 4) (Agalave *et al.*, 2011).



**Figura 4.** Exemplos de compostos biologicamente ativos contendo 1,2,3-triazóis conjugados com 1,4-naftoquinonas

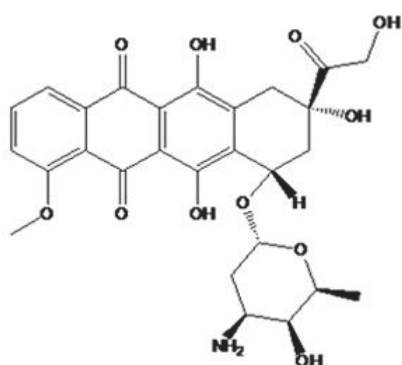
Recentemente, nosso grupo de pesquisa relatou que moléculas contendo o anel 1,2,3-triazólico ligado ao grupo 1,4-naftoquinona apresentaram atividade antitumoral contra diferentes linhagens de células cancerosas, com valores  $IC_{50}$  de até  $2 \mu M$  (da Cruz *et al.*, 2014). Foi destacado ainda que uma associação com o carboidrato potencializou a ação antitumoral, apresentando atividade  $IC_{50}$  de até  $0,79 \mu M$  para células HL-60 (leucêmicas) (Figura 5).



**Figura 5.** Carboidrato e 1,4-naftoquinona espaçado por um anel triazólico

A associação de agentes antineoplásicos à carboidrato forma compostos conhecidos como Tumor Associated Carbohydrate Antigens (TACAs). A melhora na ação antitumoral das moléculas que contém o grupo carboidrato deve-se a maior histocompatibilidade dos carboidratos com a membrana celular, facilitando a penetração da molécula no meio intracelular (Liu; Ye, 2012).

A Doxorrubicina, padrão atualmente utilizado nos testes biológicos em linhagem de células tumorais, contém em sua estrutura um O-glicosídeos conectado a um grupo quinônico e apresenta atividade  $IC_{50}$  de  $0,02 \mu M$  (Figura 6).

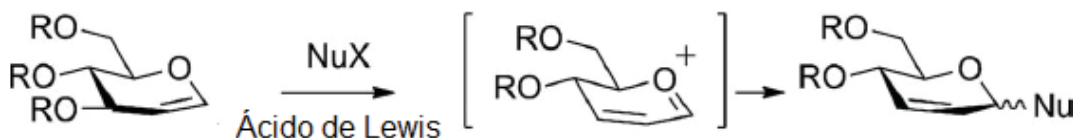


**Figura 6.** Estrutura química da Doxorrubicina

Neste sentido, destacaremos a seguir estratégia empregada na presente pesquisa visando à conjugação de carboidratos com o núcleo triazol-naftoquinônico. O processo de glicosidação foi realizado aplicando-se a reação de Ferrier. As reações de cicloadição foram uma aplicação da reação de cicloadição 1,3-dipolar (CuAAC).

### 1.3. Glicosídeos 2,3-insaturados

A reação de Ferrier é um método de síntese de derivados de glicais contendo grupos alcóxi, na presença de um ácido de Lewis, cujo intermediário de reação é íon oxônio (Figura 7) (Ferrier; Prasad, 1969; Gómez *et al.*, 2013).



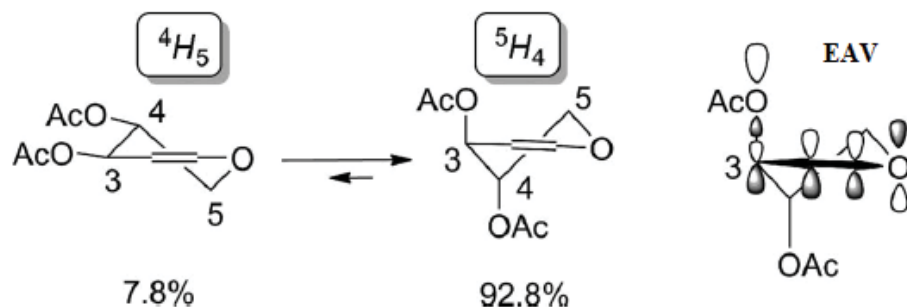
**Figura 7.** Reação de Ferrier a partir de derivados do glucal (Gómez *et al.*, 2013)

Este íon oxônio pode reagir com O-, S-, N- ou C- nucleófilos no centro anomérico, formando os respectivos glicosídeos. A aproximação do nucleófilo pode ocorrer pelas duas faces, desta forma, em geral, é obtida uma mistura de isômeros  $\alpha$  (aproximação pela face inferior) e  $\beta$  (aproximação pela face superior).

A seguir serão descritos alguns efeitos estereoeletrônicos, fatores como repulsão estérica, assistência anquimérica e efeito anomérico, responsáveis pela quimio-, régio- e estereosseletividade da reação de Ferrier.

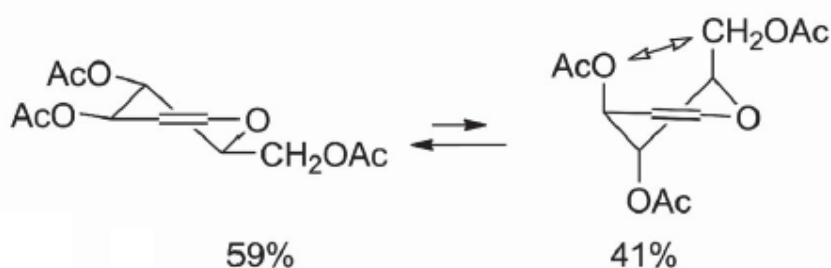
#### 1.3.1. Conformação, assistência anquimérica e regiosseletividade da Reação de Ferrier a partir do tri-O-acetil-D-glucal

Na química dos glicais, a ausência de substituintes no carbono C-5, a posição pseudo axial é preferida pelo substituinte do C-3, o que se deve a hiperconjugação existente entre o par de elétrons não ligantes do oxigênio endocíclico e o orbital antiligante da ligação C<sub>3</sub>-O (Figura 8); este fenômeno é conhecido como Efeito Anomérico Vinílico (EAV).



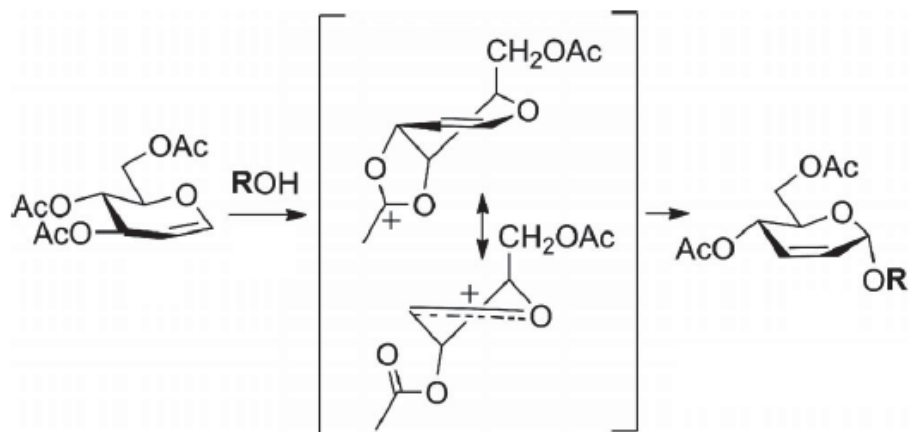
**Figura 8.** Efeito anomérico vinílico (EAV) (Goméz *et al.*, 2013)

A dupla ligação existente no anel pirano força a coplanaridade entre o oxigênio endocíclico e os carbonos 1, 2 e 3, resultando em duas possíveis conformações de meia cadeira representadas nas Figuras 8 e 9; na Figura 9, a presença do substituinte no C-5 ocasiona um efeito repulsivo quando o substituinte do C-3 encontra-se na posição pseudo axial, o qual se sobressai ao Efeito Anomérico Vinílico (EAV) sendo, portanto, a conformação em que os grupos encontram-se nas posições pseudo equatorial a mais estável (59%) para o tri-O-acetil-D-glucal (Figura 9) (Goméz *et al.*, 2013).



**Figura 9.** Conformações do tri-O-acetil-D-glucal (Goméz *et al.*, 2013)

No tri-O-acetil-D-glucal o grupo O-acetil no carbono C-4 assiste a saída do substituinte no carbono C-3, auxiliando a estabilização do íon oxônio, sendo este um fator importante que explica a excelente reatividade do tri-O-acetil-D-glucal (Figura 10).



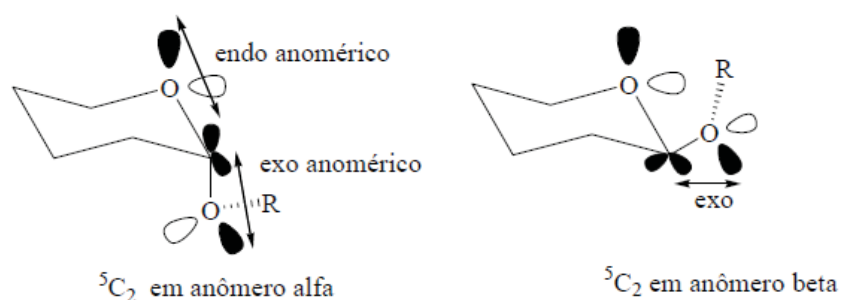
**Figura 10.** Assistência anquimérica no tri-O-acetil-D-glucal (Goméz *et al.*, 2013)

A regiosseletividade do rearranjo alílico de Ferrier segue os princípios da teoria dos ácidos e bases duros e moles. Assim, nucleófilos duros são direcionados ao C-1 e formam, assim, glicosídeos 2,3-insaturados; enquanto que nucleófilos moles preferem o ataque ao sítio reativo C-3 formando glicosídeos 1,2-insaturados (Priebe; Zamojski, 1980; Nagaraj; Ramesh, 2011).

### 1.3.2. Efeito endo e exo-anomérico

A aproximação do nucleófilo pela face superior do intermediário reacional gera o isômero  $\beta$ , no qual o substituinte do carbono anomérico encontra-se na posição pseudo equatorial, resultando na hiperconjugação entre o par de elétrons não ligantes do oxigênio do grupo O-R (C-1) e o orbital antiligante da ligação entre o C-1 e o oxigênio endocíclico, conhecido como efeito exo-anomérico (Figura 11).

Quando ocorre a aproximação do nucleófilo pela face inferior do íon oxônio, o isômero gerado é o  $\alpha$  e sua posição é pseudo axial. Esta configuração, além de ser estabilizada pelo efeito exo-anomérico conta ainda com a interação do efeito endo-anomérico, ou seja, a interação entre o par de elétrons não ligantes do oxigênio endocíclico e o orbital antiligante da ligação C1-OR (Figura 11) (Lemieux, 1990; Juaristi, 1991; Juaristi; Cuevas, 1992).

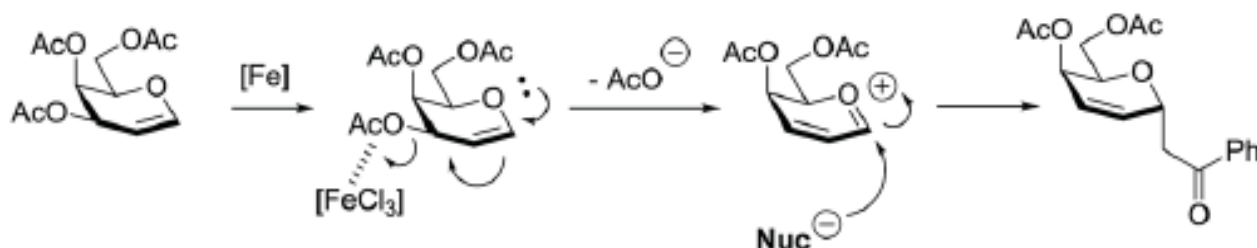


**Figura 11.** Efeito endo e exo-anomérico (de Oliveira, 2006)

### 1.3.3. Ácidos de Lewis como promotores do rearranjo de Ferrier

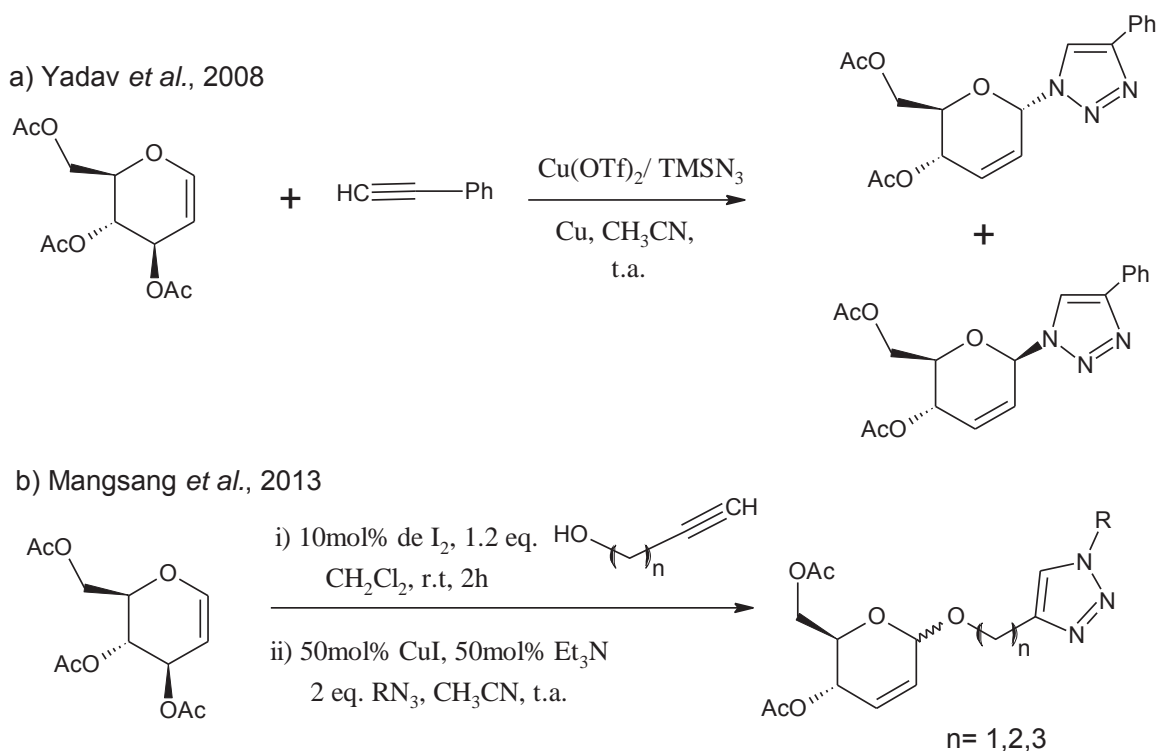
Desde os primeiros estudos realizados por Ferrier, muitos ácidos de Lewis vêm sendo utilizados na promoção da síntese de glicosídeos 2,3-insaturados, entre eles encontram-se  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{SnBr}_4$ ,  $\text{ZrCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_3(\text{OTf})$ ,  $\text{TeBr}_4$ ,  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{CeCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{SbCl}_5$ ,  $\text{NbCl}_5$ ,  $\text{AuCl}_3$ , além de argilas minerais que apresentam sítios ácidos tanto de Bronsted quanto de Lewis (Goméz *et al.*, 2013). Como exemplo, a metodologia de Toshima *et al.* (1995) que utiliza a argila montmorillonite K-10 (MK-10) como catalisador. É possível ainda a utilização de iodo molecular como ácido de Lewis na promoção da síntese de *N*-glicosídeos pela reação entre amidas e o tri-*O*-acetil-D-glucal (Begum *et al.*, 2014).

Um recente exemplo foi o uso de cloreto de ferro como ácido de Lewis e  $\beta$ -ceto ésteres como nucleófilos (Tan *et al.*, 2014) (Figura 12).



**Figura 12.** Síntese de *C*-glicosídeos usando  $\text{FeCl}_3$  (Tan *et al.*, 2014)

A formação de um glicosídeo 2,3-insaturado conectado a um anel 1,2,3-triazólico 1,4-disubstituído pode se realizar de duas maneiras: seja pela reação entre um azido-açúcar e um alcino terminal, como também entre um alcino-glicosídeo e uma azida, ambas na presença de um ácido de Lewis. YADAV *et al.* (2008), optou por realizar a síntese do azido açúcar, pela reação entre o 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal e a TMS-azida para então, reagí-la com o fenil-etino numa reação *one-pot* que utiliza triflato de cobre como catalisador da glicosidação (Esquema 2a). Já Mansang *et al.* (2013) propôs síntese de O-glicosídeos-acetilênicos a partir da reação entre álcoois acetilênicos e o 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal, utilizando I<sub>2</sub> como ácido de Lewis, para posterior reação com diversas azidas (Esquema 2b).

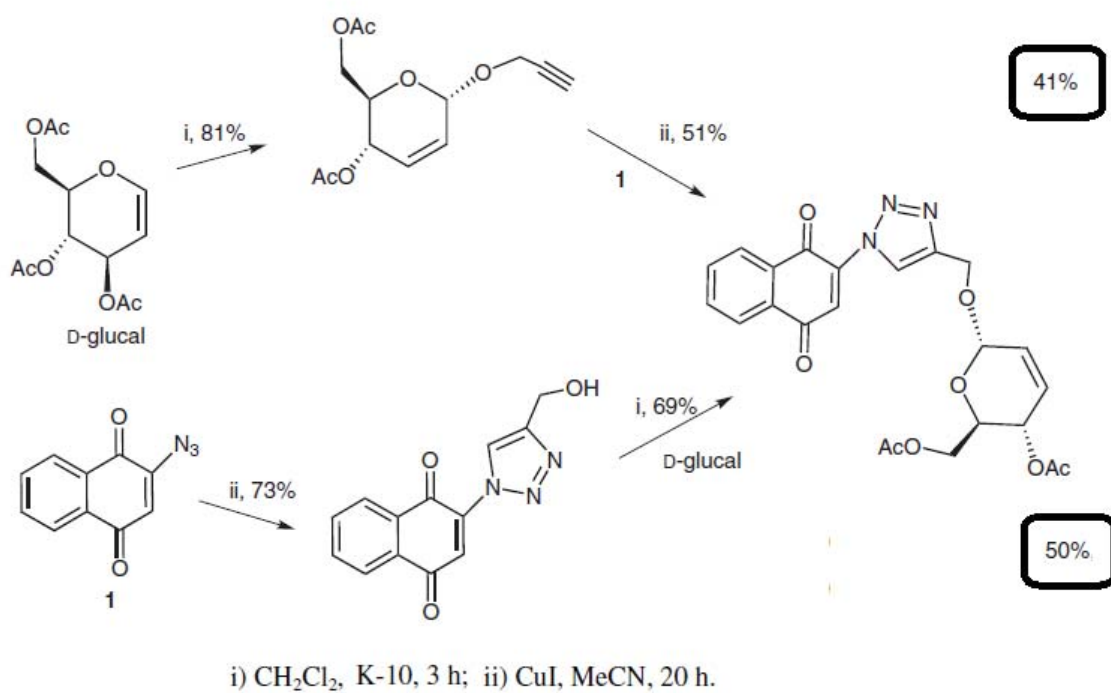


**Esquema 2.** Estratégias para a síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados conjugados com 1,2,3-triazol

Recentemente, Oliveira e colaboradores realizaram a síntese de apenas um exemplo de glicosídeo 2,3-insaturado conjugado com triazol-naftoquinona por duas rotas sintéticas (Esquema 3) (do Nascimento *et al.*, 2011).



No presente trabalho, pretendemos explorar a régio- e estereosseletividade desta reação para uma série maior de compostos.



**Esquema 3.** Síntese de glicosídeo-triazol-naftoquinona (do Nascimento *et al.*, 2011)

## 2. Objetivos

### 2.1. Geral

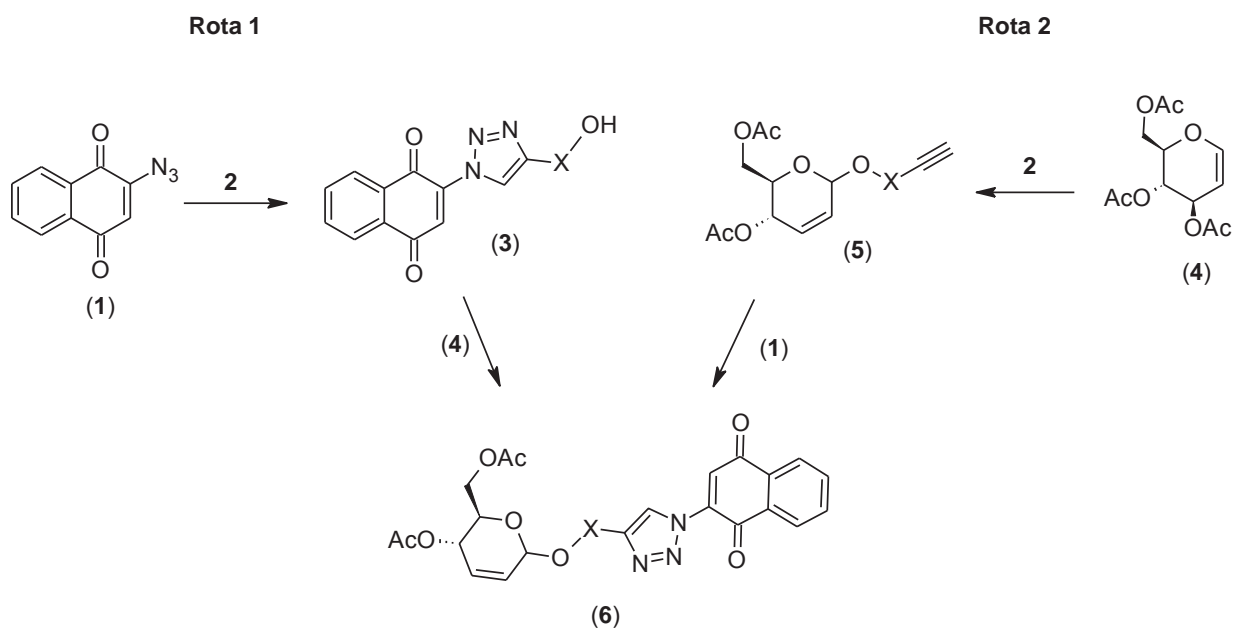
Este trabalho tem como objetivo a síntese de novos derivados 1,2,3-triazólicos ligados à 1,4-naftoquinona e carboidratos com potencial antitumoral.

### 2.2. Específicos

- Sintetizar alcinos glicosídeos (**5a-j**) a partir do tri-O-acetil-D-glucal (**4**) utilizando a reação de Ferrier;
- Preparar os álcoois 1,2,3-triazólicos (**3**);
- Sintetizar glicosídeos conjugados com triazol e naftoquinonas (**6a-j**);

### 2.3. Estratégia Sintética

Duas rotas sintéticas foram realizadas neste trabalho para preparar glicosídeos 1,2,3-triazol-naftoquinônicos. A primeira, seguiu a síntese de álcoois 1,2,3-triazólicos (**3**) e posterior reação com o tri-O-acetil-D-glucal (**4**) (Rota 1). A segunda, sintetiza os alcinos glicosídeos 2,3-insaturados seguida da reação de cicloadição 1,3-dipolar (Rota 2).



### 3. Procedimento experimental

#### 3.1. Procedimentos gerais

Os reagentes comerciais e solventes utilizados nas reações, bem como os catalisadores montmorillonite K-10, iodeto de cobre I e o cloreto de ferro III, utilizados nas reações foram adquiridos pela Sigma-Aldrich e Dinâmica.

As reações foram acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), eluídas em solução de hexano:AcOEt (7:3). Para a revelação das manchas foi utilizada uma solução 10% (v/v) de ácido sulfúrico em etanol. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica utilizando sílica gel 60.

#### 3.2. Equipamentos

Os espectros de RMN foram realizados no aparelho Varian Mercury (300 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,5 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), utilizando clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente. As rotações específicas foram medidas em equipamento Anton Paar, modelo MCP200 e a concentração expressa em g/100 mL e  $[\alpha]_D^{25}$  expresso em grau.cm<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>.

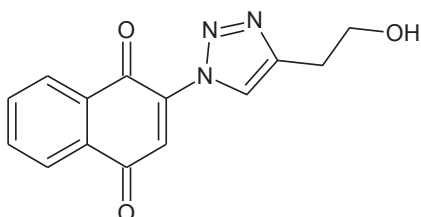
#### 3.3. Preparo da argila montmorillonite K-10 dopada com 5% $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (p/p)

50 mg do cloreto de ferro foi adicionado a 1g da argila K-10 e 2 mL de acetona. Após homogeneização o solvente foi evaporado a baixa pressão e o sólido armazenado.

#### 3.4. Síntese dos álcoois triazólicos (**3b-d**)

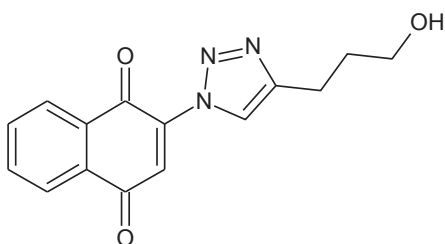
A síntese dos compostos (**3b-d**) foi realizada aplicando a metodologia desenvolvida em nosso laboratório (do Nascimento *et al.*, 2011). Foram dissolvidos 1,5 mmol do álcool acetilênico (**2b-d**) em 2 mL de acetonitrila degaseificada com argônio. Em seguida, foi adicionado 10 mol% do catalisador CuI (0,1 mol CuI/mol alcino), sob agitação e em banho de gelo. A esta mistura foi acrescentado 1 mmol da 2-azido-1,4-naftoquinona (**1**). O sistema foi mantido ao abrigo de luz e temperatura ambiente (25-30 °C) por 10-12 horas. Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  encontram-se no Anexo (Espectros 1-3).

2-[4-(2-hidroxiethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,4-naftoquinona (**3b**)



Rendimento 94%; sólido verde; PF = 119-121°C;  $R_f$  = 0.11 (hexano/ AcOEt, 6:4). IV  $\nu_{max}$  (KBr): 3277 (OH), 3184, 2927, 1677, 1655, 1615, 1593, 1294, 1224, 1051, 1017, 776, 716  $cm^{-1}$ . **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  2.10 (sl, 1H, OH), 3.08 (t, 2H, J= 6.3 Hz,  $CH_2$ ), 4.03 (t, 2H, J= 6.2 Hz,  $CH_2$ ), 7.72 (s, 1H,  $H_{naft}$ ), 7.82-7.87 (m, 2H, H-Ar), 8.14-8.21 (m, 2H, H-Ar), 8.52 (s, 1H,  $H_{triaz}$ ). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  28.7, 61.4, 123.9, 126.4, 126.5, 127.2, 131.0, 131.4, 134.4, 135.0, 139.4, 146.5, 179.4, 183.8. **Análise Calc.  $C_{14}H_{11}N_3O_3$ :** C, 62.45; H, 4.12; N, 15.61. **Encontrado:** C, 62.41; H, 3.94.

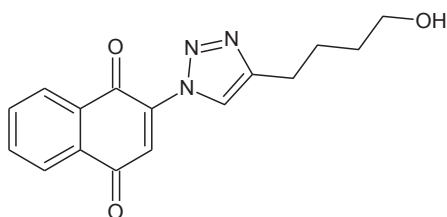
2-[4-(3-hidroxiopropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,4-naftoquinona (**3c**)



Rendimento 81%; sólido amarelo; PF = 118-120 °C;  $R_f$  = 0.14 (hexano/ AcOEt, 6:4). IV  $\nu_{max}$  (KBr): 3410 (OH), 3183, 2961, 2935, 1678, 1654, 1623, 1586, 1298, 1262, 1055, 790, 718  $cm^{-1}$ . **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  1.81 (sl, 1H, OH), 2.03 (q, 2H, J= 6.6 Hz,  $CH_2$ ), 2.95 (t, 2H, J= 7.2 Hz,  $CH_2$ ), 3.76 (t, 2H, J= 6.3 Hz,  $CH_2$ ), 7.74 (s, 1H,  $H_{naft}$ ), 7.83-7.87 (m, 2H, H-Ar), 8.14-8.22 (m, 2H, H-Ar), 8.44 (s, 1H,  $H_{triaz}$ ). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  21.9, 31.8, 61.8, 123.2, 126.3, 126.6, 127.2, 131.1, 131.5, 134.4, 135.0, 139.4, 148.6, 179.5, 183.9. **Análise Calc.  $C_{15}H_{13}N_3O_3$ :** C, 63.60; H, 4.63; N, 14.83. **Encontrado:** C, 63.66; H, 4.24.

### 2-[4-(3-hidroxibutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,4-naftoquinona (**3d**)

Rendimento 82%; sólido verde; PF = 99-101 °C ;  
R<sub>f</sub> = 0.15 (hexano/ AcOEt, 6:4). IV v<sub>max</sub> (KBr): 3351  
(OH), 3165, 2926, 2852, 1678, 1653, 1614, 1590,  
1298, 1331, 1295, 1051, 717 cm<sup>-1</sup>.



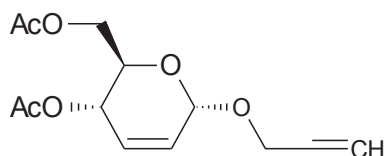
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.69 (q, 2H, J= 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.86 (q, 2H; J= 7.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.95 (sl, 1H, OH), 2.86 (t, 2H, J= 7.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.71 (t, 2H, J= 6.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.72 (s, 1H, H<sub>naft</sub>), 7.80-7.86 (m, 2H, H-Ar), 8.13-8.20 (m, 2H, H-Ar), 8.41 (s, 1H, H<sub>triaz</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 25.2, 25.3, 32.0, 62.4, 123.0, 126.1, 126.5, 127.2, 131.1, 131.4, 134.3, 134.9, 139.4, 149.1, 179.4, 183.9.  
**Análise Calc. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> :** C, 64.40; H, 5.09; N, 14.13. **Encontrado:** C, 64.90; H, 5.33.

#### 3.5. Síntese de O-glicosídeos acetilênicos a partir do tri-O-acetil-D-glucal (**5a-j**)

O tri-O-acetil-D-glucal (1 mmol) foi dissolvido em 2 mL de diclorometano (pré-seco com cloreto de cálcio). A esta solução foi adicionado 54,4 mg (20% em massa) do catalisador montmorilonita K-10 dopado com 5% (p/p) de FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, sob constante agitação em banho de gelo. Em seguida foi adicionado o álcool acetilênico (1,5 mmol) e a mistura foi levada a refluxo. Após 10 minutos foi verificado consumo total do material de partida. A mistura reacional foi tirada do aquecimento e o catalisador foi filtrado e lavado com diclorometano. O solvente foi evaporado a baixa pressão e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica. Os compostos (**5a**), (**5b**), (**5c**), (**5e**) e (**5f**) são conhecidos e seus dados físicos e espectroscópicos estão de acordo com a literatura. Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C encontram-se no Anexo (Espectros 4-13) e exemplo de espectro de infravermelho de (**5d**) (Espectro 24).

(2-Propin-1-il) 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**5a**)

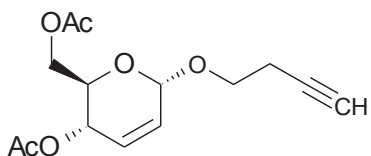
[CAS Reg. N<sup>o</sup> 121237-62-5] (Balamurugan; Koppolu, 2009; Tan *et al.*, 2014)



Rendimento 93%; sólido incolor; PF = 55-57 °C;  $R_f$  = 0.34 (hexano/AcOEt, 7:3);  $[\alpha]_D^{25} + 170$  (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR  $\nu_{max}$  (KBr): 3279, 2904, 2110 (C≡C), 1739 (C=O), 1377, 1237, 1042 cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.46 (dd, 1H, J = 4.1 e 2.4 Hz, CH), 4.10 (ddd, 1H, J = 10.0, 4.7 e 3.0 Hz, H-5), 4.18 (dl, 1H, J = 11.1 Hz, H-6), 4.25 (dd, 1H, J = 11.4 e 4.8 Hz, H-6'), 4.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 5.24 (sl, 1H, H-1), 5.34 (ddd, 1H, J = 9.4, 1.7 e 1.7 Hz, H-4), 5.84 (ddd, 1H, J = 1.8, 3.6 e 10.8 Hz, H-2), 5.93 (dl, 1H, J = 10.8 Hz, H-3). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  20.7, 20.9, 55.0, 62.8, 65.1, 67.2, 74.8, 79.0, 92.7, 127.2, 129.7, 170.2, 170.7.

(3-Butin-1-il) 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**5b**)

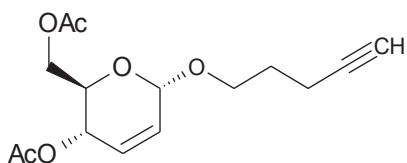
[CAS Reg. N<sup>o</sup> 135195-22-1] (Yadav *et al.*, 2002; Freitas *et al.*, 2012)



Rendimento 92%; óleo incolor;  $R_f$  = 0.34 (hexano/AcOEt, 7:3);  $[\alpha]_D^{25} + 130$  (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR  $\nu_{max}$  (KBr): 3282, 2929, 2074 (C≡C), 1744 (C=O), 1372, 1235, 1045 cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1.98 (t, 1H, J = 3 Hz, CH), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.52 (ddd, 2H, J = 13.5, 6.5 e 2.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.69 (dt, 1H, J = 9.4 e 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>O), 3.86 (dt, 1H, J = 10.0 e 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>O), 4.18 (ddd, 1H, J = 9.4, 5.3 e 2.9 Hz, H-5), 4.21-4.24 (m, 2H, H-6 e H6'), 5.07 (sl, 1H, H-1), 5.30 (ddd, 1H, J = 9.4, 2.9 e 1.1 Hz, H-4), 5.84 (ddd, 1H, J = 11.7, 1.7 e 1.7 Hz, H-2), 5.89 (dl, 1H, J = 11.8 Hz, H-3). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  20.1, 20.7, 20.9, 62.9, 65.2, 66.8, 67.0, 69.4, 81.0, 94.6, 127.4, 129.3, 170.2, 170.8.

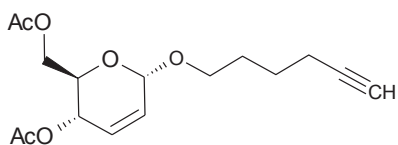
(4-Pentin-1-il) 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**5c**)

[CAS Reg. N<sup>o</sup> 1173831-41-8] (Saeeng *et al.*, 2010)



Rendimento 81%; óleo incolor;  $R_f = 0.57$  (hexano/AcOEt, 7:3);  $[\alpha]_D^{25} + 160$  (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IV  $\nu_{max}$  (KBr): 3283, 2934, 2092 (C≡C), 1743 (C=O), 1435, 1371, 1231, 1033 cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1.82 (q, 2H, J= 6.6 Hz; CH<sub>2</sub>), 1.94 (t, 1H, J= 2.7 Hz, CH), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.30 (td, 2H, J= 7.2 e 2.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.59 (dt, 1H, J= 9.9 e 5.7 Hz, CH<sub>2</sub>O), 3.87 (dt, 1H, J= 10.2 e 5.7 Hz, CH<sub>2</sub>O), 4.08 (ddd, 1H, J= 9.3, 5.4 e 2.4 Hz, H-5), 4.16 (dd, 1H, J= 12.3 e 2.4 Hz, H-6), 4.24 (dd, 1H, J= 12.3 e 5.1 Hz, H-6'), 5.02 (sl, 1H, H-1), 5.30 (ddd, 1H, J= 9.3, 3.0 e 1.8 Hz, H-4), 5.82 (ddd, 1H, J = 10.5, 1.7 e 1.7 Hz, H-2), 5.88 (dl, 1H, J= 10.5 Hz, H-3). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  15.2, 20.8, 20.9, 28.5, 62.9, 65.2, 66.9, 67.0, 68.7, 83.5, 94.4, 127.7, 129.1, 170.2, 170.8.

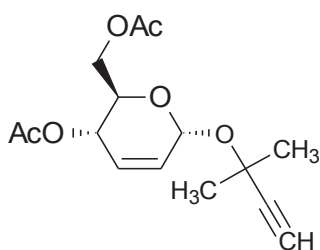
(5-Hexin-1-il) 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**5d**)



Rendimento 98%; óleo incolor;  $R_f = 0.43$  (hexano/AcOEt, 7:3);  $[\alpha]_D^{25} + 140$  (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IV  $\nu_{max}$  (KBr): 3288, 2942, 2092 (C≡C), 1745 (C=O), 1371, 1239, 1041 cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.96 (t, 1H, J= 2.7 Hz, CH), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.24 (dt, 2H, J= 7.0 e 2.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.55 (dt, 1H, J= 9.8 e 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.81 (dt, 1H, J= 9.8 e 6.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.10 (ddd, 1H, J= 9.8, 5.5 e 2.4 Hz, H-5), 4.19 (dd, 1H, J= 12.1 e 2.7 Hz, H-6), 4.25 (dd, 1H, J= 12.1 e 5.4 Hz, H-6'), 5.03 (sl, 1H, H-1), 5.31 (ddd, 1H, J= 9.8, 2.7 e 1.5 Hz, H-4), 5.83 (ddd, 1H, J= 10.2, 2.3 e 1.5 Hz, H-2), 5.89 (dd, 1H; J= 10.6 e 1.2 Hz, H-3). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  18.1, 20.8, 21.0, 25.2, 28.7, 63.1, 65.3, 66.9,

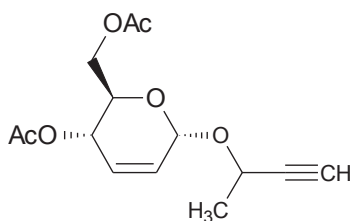
68.2, 68.6, 84.1, 94.4, 127.8, 129.0, 170.3, 170.8. **Análise Calc.** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>: C, 61.92; H, 7.15. **Encontrado:** C, 62.26; H, 7.49.

(2-Metil-3-butin-2-il) 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**5e**)  
[CAS Reg. N<sup>o</sup> 1400767-35-2] (Freitas *et al.*, 2012)



Rendimento 80%; óleo incolor; R<sub>f</sub> = 0.39 (hexano/AcOEt, 7:3); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 170 (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IV ν<sub>max</sub> (KBr): 3276, 2922, 2074 (C≡C), 1740 (C=O), 1438, 1368, 1228, 1026 cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 6H, 2x CH<sub>3</sub>CO), 2.52 (s, 1H, CH), 4.13-4.19 (m, 2H, H-5, H-6), 4.24 (dd, 1H, J= 12.3 e 6.5 Hz, H-6'), 5.30 (ddd, 1H, J= 9.4, 3.5 e 1.7 Hz, H-4), 5.65 (sl, 1H, H-1), 5.80 (ddd, 1H, J= 10.6, 3.0 e 1.8 Hz, H-2), 5.88 (dl, 1H, J= 9.9 Hz, H-3). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 20.8, 21.0, 29.9, 30.5, 63.2, 65.2, 67.0, 71.7, 73.3, 85.3, 91.0, 128.5, 128.9, 170.3, 170.8.

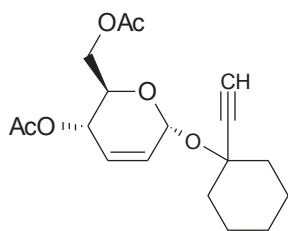
(*R,S*)-3-Butin-2-il) 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**5f**)  
[CAS Reg. N<sup>o</sup> 1192736-23-4] (Balamurugan; Koppolu, 2009; Tan *et al.*, 2014)



Rendimento 95%; óleo incolor; R<sub>f</sub> = 0.33 (hexano/AcOEt, 8:2); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 90 (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IV ν<sub>max</sub> (KBr): 3270, 2933, 2110 (C≡C), 1740 (C=O), 1439, 1371, 1229, 1034 cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.47 (d, 3H, J= 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.44 (d, 1H, J= 2.4 Hz, CH), 4.06 (ddd, 1H, J= 9.8, 5.9 e 2.7 Hz, H5), 4.17-4.22 (m, 2H, H-6 e H-6'), 4.55 (dq, 1H, J= 6.9 e 2.0 Hz, CHO), 4.31 (ddd, 1H, J= 9.8, 3.1 e 1.6 Hz, H-4), 5.37 (sl, 1H, H-1), 5.83 (ddd, 1H, J= 10.4, 1.5 e 1.5 Hz, H-2), 5.90 (dl, 1H, J= 10.2 Hz, H-3). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 20.7, 20.9, 22.0, 62.0, 63.0, 65.3, 67.2, 73.5, 82.8, 91.7, 127.7, 129.4, 170.2, 170.7.

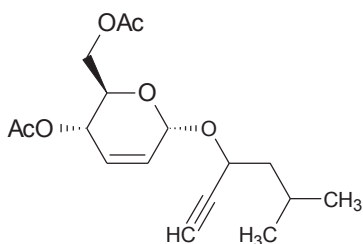


(1-Etin-ciclohex-1-il)4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**5g**)



Rendimento 86%; óleo incolor;  $R_f = 0.53$  (hexano/AcOEt, 7:3);  $[\alpha]_D^{25} + 140$  (c 0.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3272, 2937, 2860, 2060 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1745 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1450, 1371, 1236, 1031  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.24-1.90 (m, 10H, 5 $\text{CH}_2$ ), 2.08 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.57 (s, 1H, CH), 4.14-4.25 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 5.28 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, H-4), 5.73 (sl, 1H, H-1), 5.80 (dl, 1H,  $J = 10.6$  Hz, H-2), 5.87 (dl, 1H,  $J = 10.5$  Hz, H-3). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  20.8, 22.9, 25.2, 38.6, 63.2, 65.2, 67.2, 75.1, 84.4, 90.7, 128.4, 129.1, 170.3, 170.8. **Análise Calc.  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6$ :** C, 64.27; H, 7.19. **Encontrado:** C, 64.65; H, 7.50.

(*R,S*)-(5-Metil-1-hexin-3-il)4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**5h**)

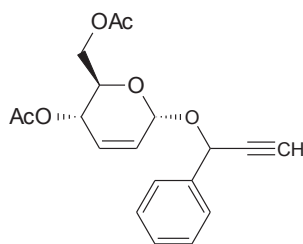


Rendimento 90%; óleo incolor;  $R_f = 0.60$  (hexano/AcOEt, 7:3);  $[\alpha]_D^{25} + 180$  (c 0.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3274, 2958, 2936, 2093 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1745 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1370, 1236, 1028  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.90-0.95 (m, 12H, 4 $\text{CH}_3$ , *R/S*), 1.52-1.62 (m, 2H, CH, *R/S*), 1.67-1.76 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , *R/S*), 1.80-1.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , *R* ou *S*), 2.06-2.08 (m, 12H, 4 $\text{CH}_3\text{CO}$ , *R/S*), 2.42 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz, CH, *R* ou *S*), 2.44 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz, CH, *R* ou *S*), 4.04 (ddd, 2H,  $J = 9.4, 5.5$  e  $2.4$  Hz, H-5, *R/S*), 4.15-4.25 (m, 4H, H-6 e H-6', *R/S*), 4.31-4.36 (m, 1H, CHO, *R* ou *S*), 4.56 (m, 1H, CHO, *R* ou *S*), 5.16 (sl, 1H, H-1, *R* ou *S*), 5.27-5.30 (m, 2H, H-4, *R/S*), 5.40 (sl, 1H, H-1, *R* ou *S*), 5.77-5.83 (m, 2H, H-2, *R/S*), 5.89 (dl, 2H,  $J = 10.1$  Hz, H-3, *R/S*). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  20.7, 20.9, 21.9, 22.5, 22.7, 24.4, 44.4, 44.8, 62.4, 63.1, 64.5, 64.9, 65.2, 67.2, 72.9, 73.9,

82.4, 91.3, 94.6, 127.3, 127.7, 129.1, 129.5, 170.1, 170.2, 170.7, 170.8. **Análise Calc. C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>**: C, 62.95; H, 7.46. **Encontrado**: C, 63.32; H, 7.22.

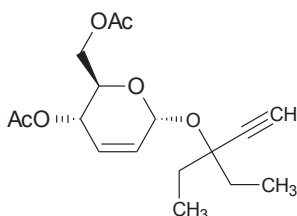
*(R,S)*-(3-Fenil-1-propin-3-il)4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**5i**)

[CAS Reg. N<sup>o</sup> 957636-17-8] (sem dados ou referências)



Rendimento 97%; óleo amarelo;  $R_f = 0.61$  (hexano/AcOEt, 7:3);  $[\alpha]_D^{25} + 80$  (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IV  $\nu_{max}$  (KBr): 3289, 2923, 2129 (C $\equiv$ C), 1739 (C=O), 1454, 1372, 1239, 1022, 947, 738, 699, 645 cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  2.01-2.14 (m, 12H, 2CH<sub>3</sub>CO, R/S), 2.65 (d, 1H, J= 2.3 Hz, CH, R ou S), 2.68 (d, 1H, J= 1.9 Hz, CH, R ou S), 4.11-4.31 (m, 6H, H-5, H-6 e H-6' R/S), 5.08 (d, 1H, J= 2.0 Hz, H-1 R ou S), 5.33-5.39 [m, 2H (H-4, R ou S; H-1, R ou S)], 5.47 (dd, 1H, J= 10.1 e 2.0 Hz, H-4, R ou S), 5.57 (s, 2H, CHO, R/S), 5.71-5.94 (m, 4H, H-2 e H-3, R/S), 7.35-7.42 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>), 7.50-7.57 (m, 4H, orto-H<sub>Ar</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  20.8 (2C), 20.9 (2C), 62.6, 63.1, 65.1, 65.3, 67.3, 67.4, 68.3, 69.0, 74.8, 75.1, 76.2, 80.7, 82.1, 91.9, 92.4, 126.6, 127.3, 127.5 (2C), 127.6, 127.8, 128.5, 128.6, 128.7 (3C), 128.9, 129.6, 129.8, 137.6, 137.7, 170.2, 170.3, 170.7, 170.8. **Análise Calc. C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>**: C, 66.27; H, 5.85. **Encontrado**: C, 66.58; H, 5.47.

(3-Etil-1-pentin-3-il) 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (5j)



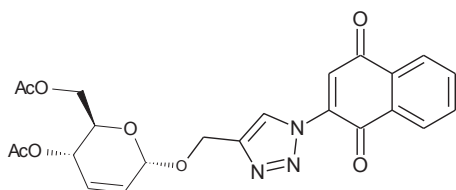
Rendimento 90%; óleo incolor;  $R_f = 0.73$  (hexano/AcOEt, 7:3);  $[\alpha]_D^{25} + 100$  ( $c$  0.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IV  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3277, 2975, 2941, 2074 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1746 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1372, 1238, 1028  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.96 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.97 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.65-1.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.80-1.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.07 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.56 (s, 1H, CH), 4.10-4.26 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 5.27 (ddd, 1H,  $J = 9.4$ , 2.9 e 1.8 Hz, H-4), 5.65 (sl, 1H, H-1), 5.78 (ddd, 1H,  $J = 10.0$ , 2.9 e 1.8 Hz, H-2), 5.86 (dl, 1H,  $J = 10.6$  Hz, H-3). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.3, 8.4, 20.7, 20.8, 31.7, 32.4, 34.2, 62.9, 63.2, 65.2, 67.2, 83.4, 90.9, 128.3, 128.9, 170.3, 170.9. **Análise Calc.  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6$ :** C, 62.95; H, 7.46. **Encontrado:** C, 62.98; H, 7.77.

### 3.6. Síntese de 1,2,3-triazóis a partir dos alcinos glicosídeos (6a-j)

1 mmol do alcino glicosídeo foi dissolvido em 2 mL de acetonitrila gaseificada com argônio, seguido da adição de 10 mol% (em relação ao alcino) do catalisador iodeto de cobre I, sob constante agitação em banho de gelo. A esta mistura foi adicionado 0,75 mmol da 2-azido-1,4-naftoquinona, mantendo sob agitação por 10-12 h, em temperatura ambiente. A purificação dos compostos foi feita via cromatografia em coluna, cada composto requereu a realização de duas colunas, sendo a primeira utilizando o sistema eluente acetato de etila/hexano e a segunda utilizando acetato de etila/diclorometano. Apenas o composto (6a) é conhecido da literatura (do Nascimento *et al.*, 2011). Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  encontram-se no Anexo (Espectros 14-23) e exemplo de espectro de infravermelho do composto (6d) (Espectro 25).

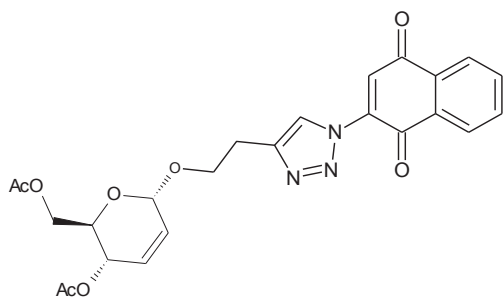
[1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-metil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6a**)

[CAS Reg. N<sup>o</sup> 1353244-67-3] (do Nascimento *et al.*, 2011)



Rendimento 73%; sólido amarelo; PF = 115 °C;  $R_f$  = 0.18 (hexano/AcOEt, 7:3);  $[\alpha]_D^{25} + 70$  (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IV  $\nu_{max}$  (KBr): 3165, 3073, 2944, 1745, 1677, 1655, 1372, 1233, 1032, 972 cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 4.19 (ddd, 1H, J= 9.4, 5.3 e 2.3 Hz, H-5), 4.27 (m, 2H, H-6 e H-6'), 4.83 (d, 1H, J=12.4 Hz, CH<sub>2</sub>O), 5.02 (d, 1H, J= 12.9Hz, CH<sub>2</sub>O), 5.24 (sl, 1H, H-1), 5.35 (ddd, 1H, J= 9.4, 3.0 e 1.8 Hz, H-4), 5.87 (ddd, 1H, J= 10.0, 1.7 e 1.7 Hz, H-2), 5.93 (dl, 1H, J= 10.0 Hz, H-3), 7.76 (s, 1H, H<sub>naft</sub>), 7.85 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.16 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 8.22 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 8.68 (s, 1H, H<sub>triaz</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  20.8, 21.0, 61.1, 62.8, 65.2, 67.1, 93.9, 125.0, 126.6, 126.7, 127.2, 129.6, 131.4, 134.4, 135.1, 139.2, 145.6, 170.3, 170.8, 179.3, 183.7.

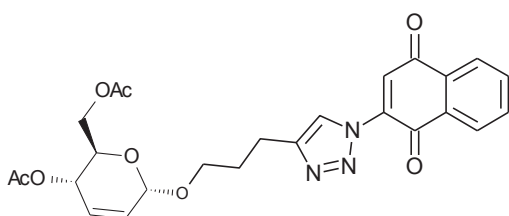
[1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-etil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6b**)



Rendimento 82%; sólido verde; PF = 76-78°C;  $R_f$  = 0.23 (hexano/AcOEt, 7:3);  $[\alpha]_D^{25} + 100$  (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.17 (t, 2H, J= 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.88 (dt, 2H, J= 13.1 e 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>O), 4.10-4.26 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 5.10 (sl, 1H, H-1), 5.33 (d, 1H, J= 9.9 Hz, H-4), 5.86 (dd, 1H, J= 9.8 e 2.0 Hz, H-2), 5.91 (dl, 1H, J= 10.5 Hz, H-3),

7.76 (s, 1H, H<sub>naft</sub>), 7.85 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.19 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.51 (s, 1H, H<sub>triaz</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 20.8, 21.0, 26.5, 63.0, 65.3, 67.1, 67.3, 94.6, 123.9, 126.3, 126.6, 127.2, 127.5, 129.3, 131.1, 131.5, 134.3, 135.0, 139.4, 146.1, 170.2, 170.8, 179.4, 183.8. **Análise Calc. C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>:** C, 59.87; H, 4.82. **Encontrado:** C, 60.20; H, 4.90.

*[1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-propil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (6c)*

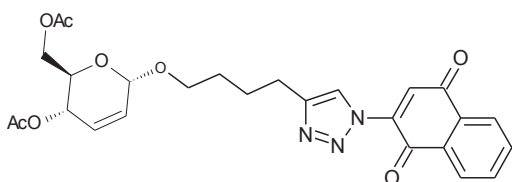


Rendimento 62%; sólido amarelo; PF = 50-52°C; R<sub>f</sub> = 0.14 (hexano/AcOEt, 7:3); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 120 (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IV ν<sub>max</sub> (KBr): 3165, 3076, 2949, 1738, 1678, 1655, 1374, 1228, 1018, 976 cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.93 (td, 2H, J= 7.6 e 2.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.6 (dt, 1H, J= 11.7 e 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>O), 3.88 (dt, 1H, J= 12.9 e 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>O), 4.12 (ddd, 1H, J= 12.3, 5.3 e 2,3 Hz, H-5), 4.17 (dd, 1H, J= 11.2 e 2.3 Hz, H-6), 4.25 (dd, 1H, J= 11.8 e 5.8 Hz, H-6'), 5.05 (sl, 1H, H-1), 5.31 (d, 1H, J= 11.8 Hz, H-4), 5.87-5.96 (m, 2H, H-2 e H-3), 7.73 (s, 1H, H<sub>naft</sub>), 7.83 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.17 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.43 (s, 1H, H<sub>triaz</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 20.7, 20.9, 22.3, 29.1, 63.0, 65.2, 66.9, 67.8, 94.4, 123.0, 126.1, 126.5 (2C), 127.2, 127.7, 129.1, 131.1, 134.3, 135.0, 139.3, 148.5, 170.2, 170.7, 179.5, 183.8. **Análise Calc. C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>:** C, 60.60; H, 5.09. **Encontrado:** C, 60.49; H, 5.26.

[1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-butil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6d**)

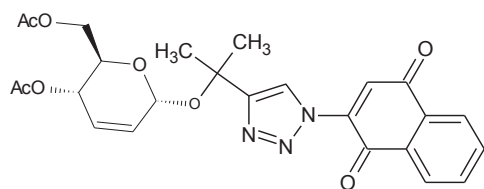
Rendimento 86%; sólido verde; PF = 74-75 °C;  $R_f$  = 0.34 (hexano/AcOEt, 7:3);  $[\alpha]_D^{25} + 70$  (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IV  $\nu_{max}$  (KBr): 3162, 3071, 2926, 2866, 1732, 1677, 1654, 1373, 1238, 1017, 985 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.87 (t, 2H, J= 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.57 (dt, 1H, J= 9.8 e 6.2 Hz, CH<sub>2</sub>O), 3.85 (dt, 1H, J= 9.8 e 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>O), 4.11 (ddd, 1H, J= 9.4, 5.5 e 2.4 Hz, H-5), 4.18 (dd, 1H, J= 11.7 e 2.3 Hz, H-6), 4.25 (dd, 1H, J= 12.1 e 5.5 Hz, H-6'), 5.04 (sl, 1H, H-1), 5.32 (ddd, 1H, J= 9.8, 2.7 e 1.6 Hz, H-4), 5.84 (ddd, 1H, J= 10.2, 2.4 e 1.6 Hz, H-2), 5.89 (dd, 1H, J= 10.5 e 1.2 Hz, H-3), 7.75 (s, 1H, H<sub>naft</sub>), 7.83-7.86 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.15-8.22 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.42 (s, 1H, H<sub>traz</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  20.8, 21.0, 25.3, 25.9, 29.2, 63.0, 65.3, 66.9, 68.4, 94.4, 123.0, 126.1, 126.5, 127.2, 127.8, 129.0, 131.1, 131.5, 134.3, 135.0, 139.4, 149.0, 170.3, 170.8, 179.5, 183.9. **Análise Calc. C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>:** C, 61.29; H, 5.34. **Encontrado:** C, 61.38; H, 5.45.



[1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-propan-2-il 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6e**)

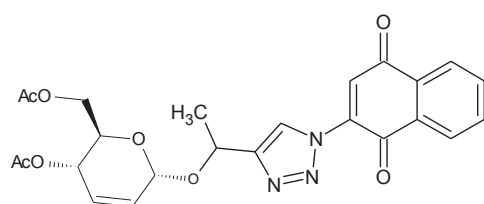
Rendimento 78%; óleo viscoso amarelo;  $R_f$  = 0.31 (hexano/AcOEt, 6:4);  $[\alpha]_D^{25} + 130$  (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IV  $\nu_{max}$  2981, 2930, 1742, 1682, 1664, 1370, 1297, 1240, 1026 cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 4.10-4.13 (m, 1H,



H-5), 4.16-4.23 (m, 2H, H-6 e H-6'), 5.23 (sl, 1H, H-1), 5.27 (dl, 1H, J= 9.4 Hz, H-4), 5.77 (ddd, 1H, J= 10.2, 1.9 e 1.9 Hz, H-2), 5.88 (dl, 1H, J= 10.2 Hz, H-3), 7.78 (s, 1H, H<sub>naft</sub>), 7.85-7.87 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.17-8.23 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.60 (s, 1H, H<sub>triaz</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 20.8, 21.0, 27.2, 28.9, 63.0, 65.2, 67.0, 74.1, 89.9, 123.2, 126.6 (2C), 127.2, 128.7, 128.8, 131.5, 134.4, 135.0, 139.3, 153.8, 170.3, 170.8, 179.4, 183.8. **Análise Calc. C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>:** C, 60.60; H, 5.09. **Encontrado:** C, 60.27; H, 5.55.

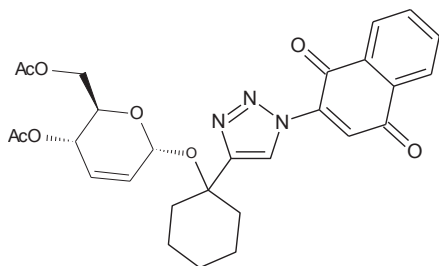
*(R,S)*-[1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-etan-1-il 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6f**)

Rendimento 84%; sólido verde; PF = 94-96 °C; R<sub>f</sub> = 0.45 (hexano/ AcOEt, 6:4); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 90 (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IV v<sub>max</sub> (KBr): 3155, 2944, 1737, 1681, 1622, 1372, 1241, 1017 cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.67 (d, 3H, J= 6.6 Hz, CH<sub>3</sub> R ou S), 1.71 (d, 3H, J= 6.7 Hz, CH<sub>3</sub> R ou S), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO, R ou S) 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO, R ou S), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO, R ou S), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO, R ou S), 4.03 (dd, 1H, J= 12.1 e 2.3 Hz, H-6 R ou S), 4.07-4.14 (m, 2H, H-5, R/S), 4.17-4.32 [m, 5H (H-6, R ou S; H-6', R/S; CHO, R/S)], 5.22 (sl, 1H, H-1, R ou S), 5.23 (sl, 1H, H-1, R ou S), 5.33-5.36 (m, 2H, H-4, R/S), 5.81-5.94 (m, 4H, H-2 e H-3, R/S), 7.76 e 7.77 (2s, 2H, H<sub>naft</sub>, R/S), 7.84-7.87 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 8.16-8.23 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 8.61 e 8.63 (2s, 2H, H<sub>triaz</sub>, R/S). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 20.0, 20.8, 21.0, 21.8, 62.6, 63.1, 65.2, 65.4, 67.0, 67.2, 68.1, 92.7, 93.0, 110.0, 123.2, 123.4, 126.6, 127.2,



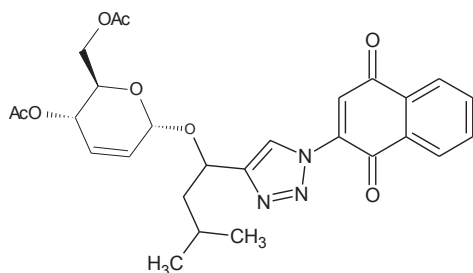
127.6, 127.7, 129.3, 129.6, 131.0, 131.4, 134.4, 135.0, 135.1, 139.2, 150.7, 170.2, 170.8, 179.3, 183.7. **Análise Calc.** C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>: C, 59.87; H, 4.82. **Encontrado:** C, 60.01; H, 4.73.

[1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-cicloexil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6g**)



Rendimento 83%; óleo viscoso amarelo; R<sub>f</sub> = 0.33 (hexano/AcOEt, 7:3); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 100 (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.42-1.87 (m, 10H, H-cicloexil), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 4.07 (dd, 1H, J= 11.8 e 1.6 Hz, H-6), 4.13-4.23 (m, 2H, H-5 e H-6'), 5.10 (sl, 1H, H-1), 5.24 (dl, 1H, J= 9.4 Hz, H-4), 5.70 (ddd, 1H, J= 10.2, 1.9 e 1.9 Hz, H-2), 5.84 (dl, 1H, J=10.2 Hz, H-3), 7.78 (s, 1H, H<sub>naft</sub>), 7.84-7.86 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.16-8.22 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.63 (s, 1H, H<sub>triaz</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 20.8, 21.0, 21.9, 22.3, 25.4, 35.4, 36.7, 37.9, 62.9, 65.1, 67.2, 75.5, 89.8, 124.1, 126.5, 126.6, 127.2, 128.3, 128.9, 131.1, 131.5, 134.4, 135.0, 139.3, 170.3, 170.7, 179.4, 183.8. **Análise Calc.** C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>: C, 62.80; H, 5.46. **Encontrado:** C, 62.74; H, 5.45.

(*R,S*)-[1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-metil-but-1-il 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6h**)

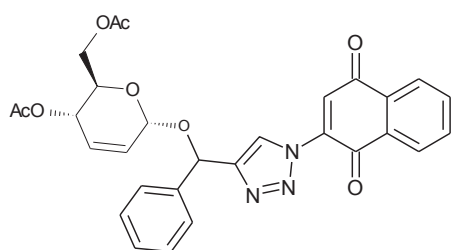


Rendimento 78%; óleo viscoso marrom; R<sub>f</sub> = 0.63 (hexano/AcOEt, 6:4); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 110 (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IV v<sub>max</sub> (KBr): 2969, 2925, 1742, 1682, 1664, 1370, 1239, 1016 cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.82-0.90 (m, 12H, 4CH<sub>3</sub>, R/S), 2.07 (s, 6H,



2CH<sub>3</sub>CO, R/S), 2.10 (s, 6H, CH<sub>3</sub>CO, R/S), 2.12-2.25 (m, 8H, CH<sub>2</sub>, CH, CHO, R/S), 4.10-4.15 (m, 2H, H-6, R/S), 4.18-4.23 (m, 4H, H-5 e H-6', R/S), 5.20 (sl, 2H, H-1, R/S), 5.27 (d, 2H, J= 8.6 Hz, H-4, R/S), 5.78 (ddd, 2H, J= 10.2, 2.0 e 2.0 Hz, H-2, R/S), 5.88 (dl, 2H, J= 10.2 Hz, H-3, R/S), 7.78 (s, 2H, H<sub>naft</sub>), 7.83-7.88 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 8.16-8.22 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 8.61 (s, 2H, H<sub>triaz</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.7, 7.8, 20.8, 21.0, 28.3, 29.8, 62.9, 65.0, 67.4, 80.5, 89.4, 110.0, 124.6, 126.4, 126.6, 127.2, 128.5, 128.8, 131.1, 131.5, 134.4, 135.0, 139.3, 152.0, 170.3, 170.8, 179.4, 183.8. **Análise Calc. C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>:** C, 61.94; H, 5.58. **Encontrado:** C, 61.55; H, 5.53.

(*R,S*)-[1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-benzil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6i**)

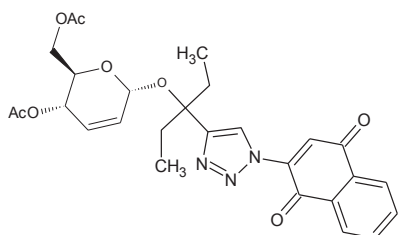


Rendimento 62%; sólido verde escuro; PF = 58-60°C; R<sub>f</sub> = 0.48 (hexano/AcOEt, 6:4); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 50 (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IV ν<sub>max</sub> (KBr): 3065, 2926, 2856, 1742, 1663, 1623, 1371, 1236, 1017, 734 cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.79 (dd, 1H, J= 12.1 e 2.0 Hz, H-6, R ou S), 4.03 (ddd, 1H, J= 9.4, 4.7 e 2.0 Hz, H-5), 4.11 (dd, 1H, J= 12.1 e 5.1 Hz, H-6', R ou S), 4.28-4.36 (m, 3H, H-5, R ou S; H-6 e H-6', R/S), 5.12 (d, 1H, J= 2.8 Hz, H-1, R ou S), 5.33-5.38 (m, 2H, H-4, R/S), 5.45 (sl, 1H, H-1, R ou S), 5.86 (ddd, 1H, J= 10.1, 2.7 e 2.7 Hz, H-2, R ou S), 5.91-5.96 [m, 3H (H-2, R ou S; H-3, R/S)], 6.15 e 6.17 (2s, 2H, CHO, R/S), 7.32-7.45 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>, R/S), 7.53 (d, 4H, J= 7.1 Hz, *orto*-H<sub>Ar</sub>, R/S),

7.74 (s, 1H, H<sub>Naft</sub>, R ou S), 7.76 (s, 1H, H<sub>Naft</sub>, R ou S), 7.81-7.88 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>, R ou S), 8.15-8.20 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 8.44 (s, 1H, H<sub>Triaz</sub>, R ou S), 8.48 (s, 1H, H<sub>Triaz</sub>, R ou S). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 20.7, 20.9, 21.0 (2C), 62.5, 62.9, 65.2, 65.3, 67.3, 73.0, 74.0, 91.8, 93.8, 110.0, 124.1, 124.3, 126.5, 126.6, 126.7, 126.9, 127.1, 127.2, 127.4, 127.5, 128.2, 128.3, 128.6, 128.8, 128.9, 129.8, 131.0, 131.4, 134.4 (2C), 135.0, 135.1, 140.1, 170.2, 170.4, 179.2, 183.7. **Análise Calc. C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>:** C, 64.08; H, 4.64. **Encontrado:** C, 63.71; H, 4.76.

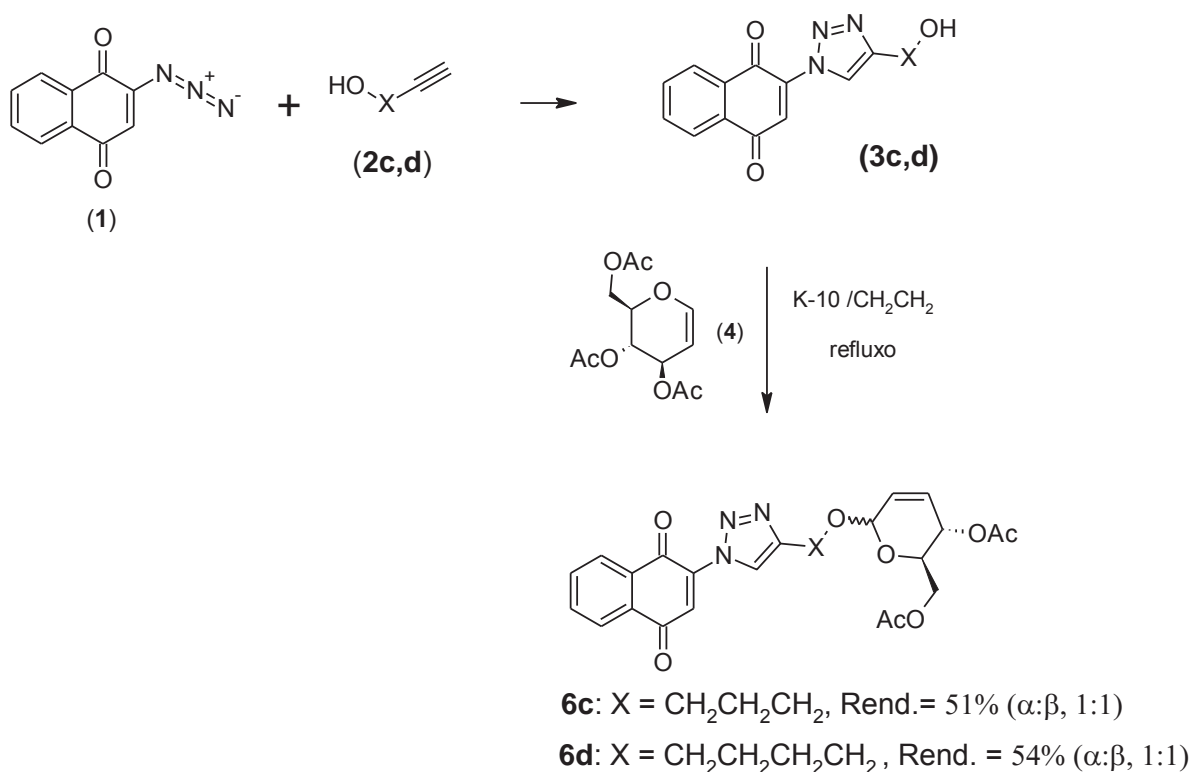
*[1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-pent-3-il 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (6j)*

Rendimento 83%; óleo viscoso amarelo; R<sub>f</sub> = 0.39 (hexano/AcOEt, 6:4); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 70 (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IV v<sub>max</sub> (KBr): 2968, 2930, 1742, 1663, 1593, 1457, 1370, 1237, 1007 cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.81-0.93 (m, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.11-2.23 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 4.13 (dd, 1H, J= 13.7 e 4.5 Hz, H-6), 4.18-4.28 (m, 2H, H-5, H-6'), 5.20 (sl, 1H, H-1), 5.27 (dl, 1H, J= 11.5 Hz, H-4), 5.77 (ddd, 1H, J= 10.2, 2.1 e 2.1 Hz, H-2), 5.88 (dl, 1H, J= 10.5 Hz, H-3), 7.79 (s, 1H, H<sub>naft</sub>), 7.83-7.89 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.16-8.22 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.61 (s, 1H, H<sub>triaz</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.7, 7.9, 20.8, 21.0, 28.3, 29.8, 62.9, 65.0, 67.4, 80.5, 89.4, 124.6, 126.4, 126.6, 126.9, 127.2, 128.5, 128.6, 128.8, 131.1, 131.5, 134.4, 134.8, 135.0, 139.3, 152.0, 170.3, 170.7, 179.5, 183.8. **Análise Calc. C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>:** C, 61.94; H, 5.58. **Encontrado:** C, 62.15; H, 5.66.



## 4. Resultados e Discussão

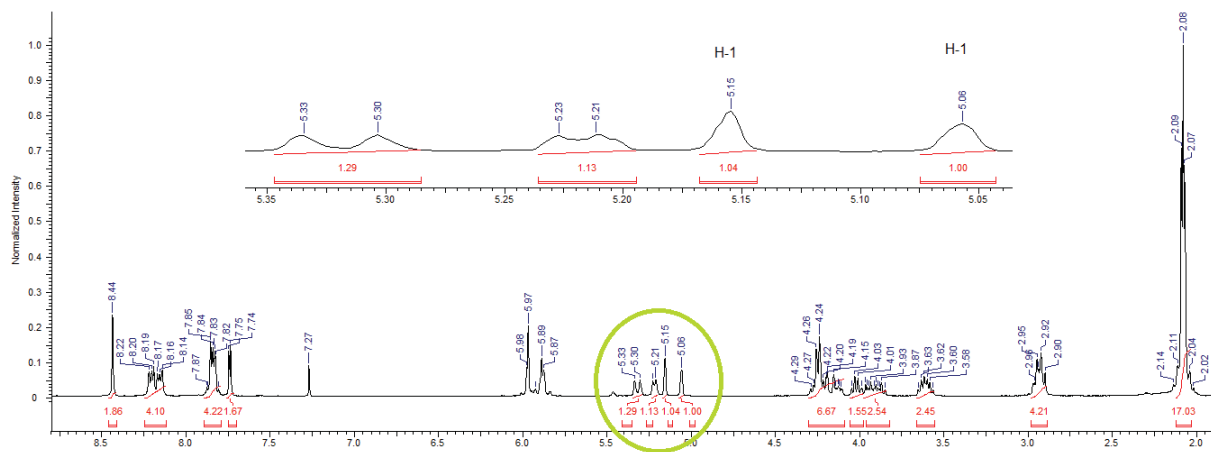
A primeira rota sintética adotada para a síntese da série dos O-glicosídeos 2,3-insaturados conjugados com 1,2,3-triazol-1,4-naftoquinona (**6a-j**) foi a preparação dos álcoois triazólicos (**3b,c,d**) a partir da reação “click” entre a 2-azida-1,4-naftoquinona (**1**) e os álcoois acetilênicos (**2b,c,d**), utilizando CuI (10 mol%) em acetonitrila, seguindo metodologia descrita por nosso grupo (do Nascimento *et al.*, 2011). Uma vez obtido os álcoois triazólicos (**3b,c,d**), foram selecionados os compostos (**3c,d**) para realizar a glicosidação com o tri-O-acetil-D-glucal (**4**). Os glicosídeos (**6c,d**) foram sintetizados em rendimentos moderados (51-54%) utilizando montmorillonite K-10 como catalisador e diclorometano em refluxo por 3h (Toshima *et al.*, 1995), (Esquema 4).



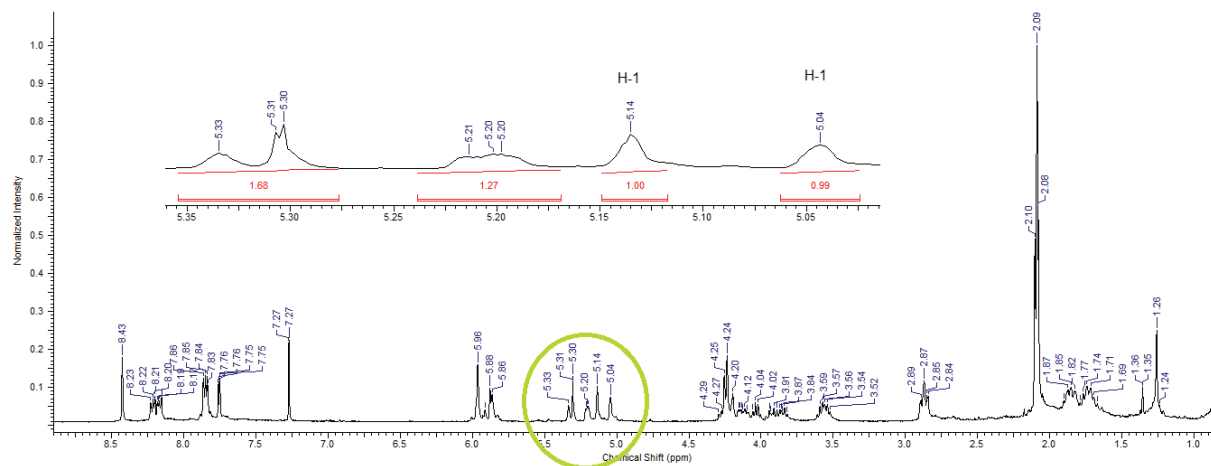
**Esquema 4.** Síntese dos O-glicosídeos triazol-naftoquinônicos (**6c,d**) - Rota 1.

A Rota 1 mostrou baixa diastereosseletividade, formando os isômeros α e β aproximadamente na mesma proporção (Figura 13). Conforme pode ser observado na Figura 13a, o espectro de RMN <sup>1</sup>H em 300 MHz do composto (**6c**), com expansão

na região anomérica, mostra um simpleto largo com deslocamento de 5,05 ppm e integração de 1 hidrogênio referente ao  $\alpha$ -H<sub>1</sub>. E ainda, um simpleto largo com deslocamento químico de 5,15 ppm e integração de 1 hidrogênio referente ao  $\beta$ -H<sub>1</sub>. Situação semelhante pode ser observada na Figura 13b referente ao composto (6d), onde os dois sinais aparecem com deslocamentos químicos de 5,04 e 5,14 ppm.



(a) Composto (6c)

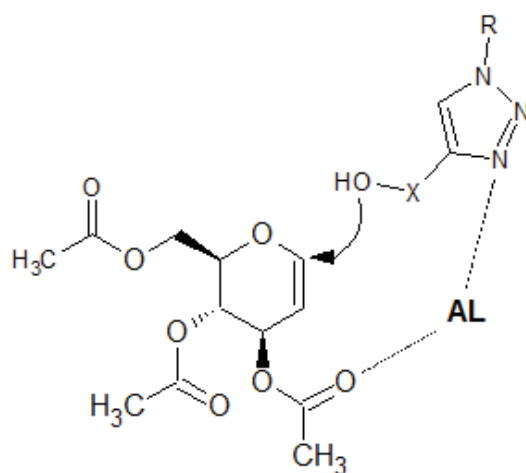


(b) Composto (6d)

**Figura 13.** Expansão do RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) na região anomérica

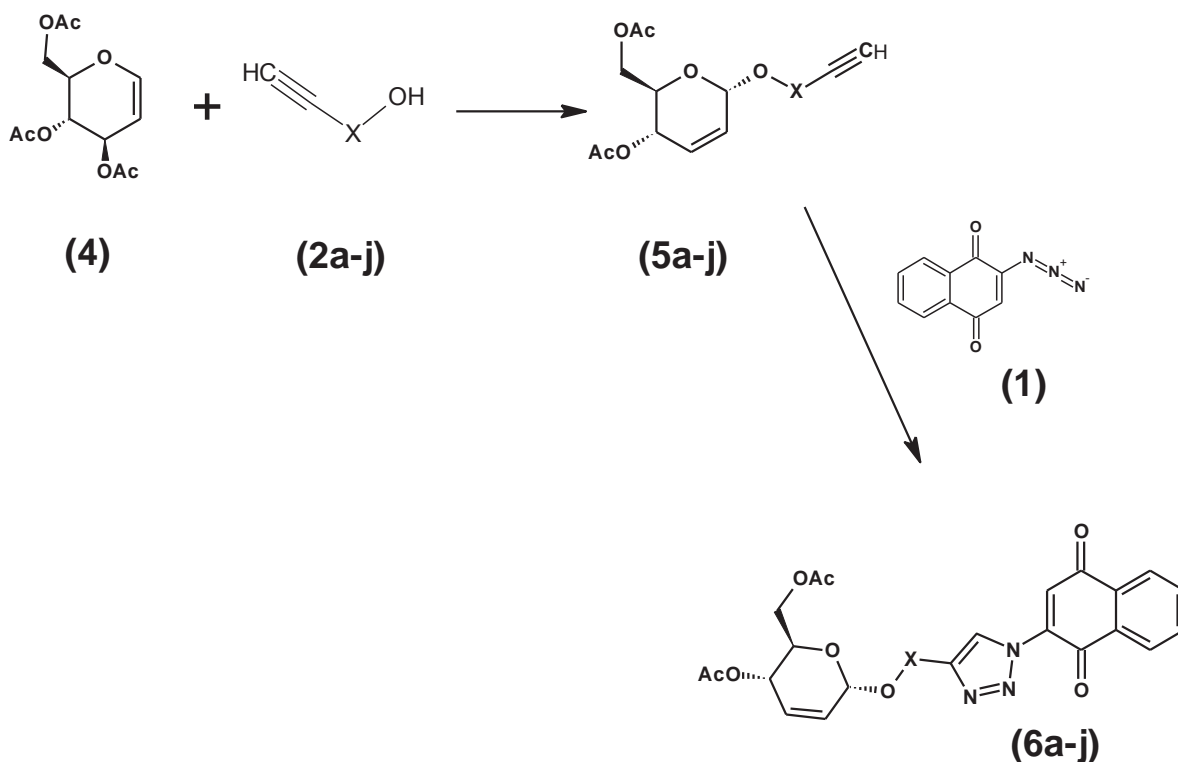
Esperava-se a formação majoritária do isômero alfa em detrimento do beta, como consequência dos efeitos endo- e exo-anoméricos, já discutidos, que proporcionam estabilidade ao  $\alpha$ -isômero. Diante dos resultados obtidos, fez-se necessária a proposição de um mecanismo reacional que justificasse a baixa seletividade desta reação.

A literatura relata que os 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituídos tem  $pK_{bH}$  de 0,05 ( $\pm$  0,01), para o N-3 protonado, o que indica a alta basicidade desta espécie (Abboud et al, 2001). É conhecido ainda que, em meio ácido a protonação do N-3 é mais favorecida do que a da carbonila, com uma diferença de cerca 18 kcal/mol (Delatouche *et al.*, 2011). Com base nestas informações foi proposto um mecanismo para formação do  $\beta$ -isômero; o nitrogênio N-3 do anel triazólico juntamente com o oxigênio da carbonila ligada ao C-3 forma um complexo com o ácido de Lewis (AL = montmorillonite K-10), direcionando o ataque intramolecular do nucleófilo pela face superior (Figura 14). Similarmente, dados da literatura sugerem  $\beta$ -seletividade via um mecanismo  $S_N2'$  intramolecular (Dunkerton *et al.*, 1988).



**Figura 14.** Proposta mecanística de formação do  $\beta$ -isômero

Alternativamente, foi aplicada uma segunda estratégia sintética (Rota 2), preparando primeiro os *O*-glicosídeos 2,3 insaturados (**5a-j**) ligados a alcinos terminais, para posteriormente reagí-los com a 2-azido-1,4-naftoquinona (**1**) e obter os 1,2,3-triazóis (**6a-j**) (Esquema 5).



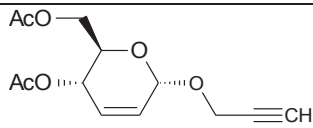
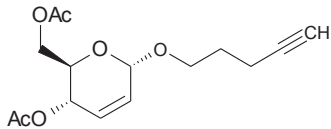
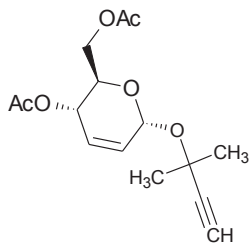
**Esquema 5.** Síntese dos O-glicosídeos triazol-naftoquinônicos (6a-j) - Rota 2.

Para tanto, foi aplicada a reação de Ferrier entre o 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal (4) e os álcoois acetilênicos (2a-j). Inicialmente, na reação com os álcoois 2a, 2c e 2e, foi empregada a metodologia de Toshima *et al.* (1995), anteriormente citada. Os compostos (5a) e (5c) foram obtidos com rendimentos de 81% e 44%, respectivamente (entradas 1 e 3, Tabela 1). Na síntese do composto (5e) não foi observada com CCD formação de produto (entrada 7).

A baixa conversão da reação de Ferrier utilizando álcoois terciários é conhecida; TeBr<sub>4</sub> (Freitas *et al.*, 2010), TeCl<sub>4</sub> (Freitas *et al.*, 2012), TeCl<sub>3</sub>(OTf) (Chen; Lin, 2013), ZnCl<sub>2</sub> (Bettadaiah; Srinivas, 2003) foram utilizados como catalisadores mais eficientes para estes álcoois. O uso de argilas combinadas com catalisadores vem recebendo destaque, principalmente devido a efeitos sinérgicos observados. Por exemplo, uma reação de Ferrier mais eficiente foi relatada quando Bi(OTf)<sub>3</sub> foi adicionado à montmorillonite K-10 (Ikeda *et al.*, 2008). Este efeito sinérgico também foi notado quando cloreto férrico hexaidratato suportado em sílica foi utilizado como ácido de Lewis na abertura de epóxidos, mostrando melhores resultados que o FeCl<sub>3</sub> anidro (Iranpoor; Salehi, 1994; Iranpoor *et al.*, 1996).

Sais de ferro no rearranjo de Ferrier têm sido empregados nos últimos anos. Como exemplo, o  $\text{FeCl}_3$ -líquido iônico com tempo reacional de aproximadamente 1h, apresentou bons rendimentos e estereosseletividade (Tilve *et al.*, 2004); o  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$  hidratado sob irradiação de micro-ondas, mostrou tempos reacionais menores que 10 min (Zang *et al.*, 2008) e com  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  obteve-se um tempo reacional de 3 h para o álcool *terc*-butílico (Chen; Wang, 2012).

**Tabela 1.** Otimização das condições da reação de Ferrier

Entrada	Catalisador	Rendimento (%) <sup>a</sup>	Tempo (h ou min)	Produto
1	K-10	81	3 h	
2	K-10/ $\text{FeCl}_3$	93	10 min	<b>5a</b>
3	K-10	44	3 h	
4	K-10/ $\text{FeCl}_3$	81	10 min	<b>5c</b>
5	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	- <sup>b</sup>	3 h	
6	K-10/ $\text{FeCl}_3$ <sup>c</sup>	55	3 h <sup>c</sup>	
7	K-10	traços	3 h	
8	K-10/ $\text{FeCl}_3$	80	10 min	<b>5e</b>
9	K-10/ $\text{FeCl}_3$ <sup>c</sup>	48	3 h <sup>c</sup>	

<sup>a</sup> Rendimentos após coluna cromatográfica; <sup>b</sup> Reação incompleta. <sup>c</sup> Reação em temperatura ambiente. Material de partida recuperado.

Por esta razão, a reação foi repetida para o 2-metil-but-3-in-1-ol (**2e**), agora utilizando a argila dopada com 5% (p/p) de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (entrada 8). Como resultado,

obteve-se o composto **5e** com 80% de rendimento em um tempo reacional de apenas 10 minutos. A aplicação desta metodologia para os álcoois **2a** e **2c** gerou os produtos **5a** e **5c** com os respectivos rendimentos de 93% e 81%, confirmando a eficiência do catalisador Mont. K-10/FeCl<sub>3</sub> no que diz respeito ao rendimento e o tempo reacional (entradas 2 e 4, Tabela 1).

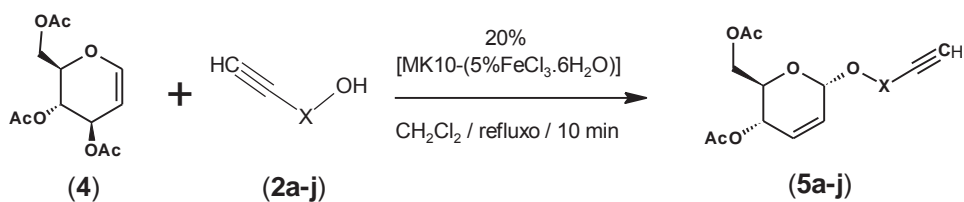
Teste com o álcool **2c** utilizando apenas o FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O como catalisador sob refluxo revelou formação do produto, todavia o material de partida não foi completamente consumido, mesmo após 3 h de reação (entrada 5, Tabela 1). Resultado similar foi obtido por Tan e colaboradores (2014) para formação de C-glicosídeos em diclorometano, mostrando-se o cloreto de ferro III hidratado ineficiente, mesmo em proporções catalíticas de até 15%. Por outro lado, o cloreto de ferro anidro mostrou-se mais eficiente, obtendo-se o produto em bom rendimento e seletividade (80%,  $\alpha:\beta = 5:1$ ) (Tan *et al*, 2014). A reação também foi realizada a temperatura ambiente, mas os rendimentos foram moderados (48-55%), mesmo após 3 h de reação o material de partida ainda era visível na CCD (entradas 6 e 9).

Foi realizado ainda, tentativa de reutilização do K-10 dopado com FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, sendo os resultados obtidos insatisfatórios, uma vez que não há conversão total do tri-O-acetil-D-glucal (**4**), tanto nas condições em refluxo, quanto em temperatura ambiente. Este resultado é provavelmente consequência da perda do cátion Fe<sup>+3</sup> pela MK-10/Fe.

Uma nova metodologia foi empregada para a síntese dos compostos (**5a-j**), com rendimentos entre 80 e 98% com excelente estereosseletividade (Tabela 2). Este excelente resultado foi obtido, provavelmente, devido a presença do cátion Fe<sup>+3</sup>, aumentando a concentração de sítios ácidos na argila, contribuindo para a saída do grupo O-acetil do carbono C-3 do glucal e, portanto, para a formação do carbocátion alílico (ion oxônio) que leva à formação do O-glicosídeo 2,3-insaturado.



**Tabela 2.** Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados empregando MK10/FeCl<sub>3</sub> (**5a-j**)

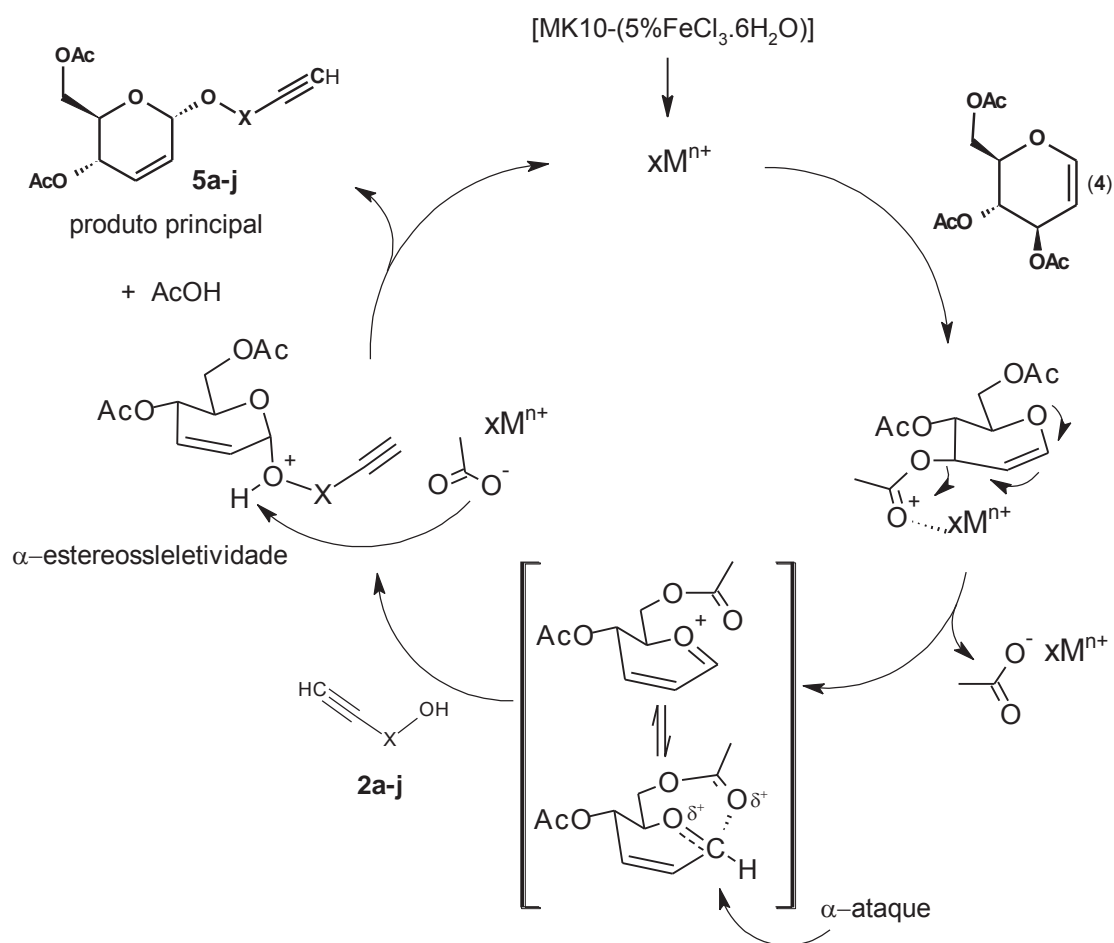


Produto ( $\alpha$ -anômero)	Redimento (%) <sup>a</sup> ( $\alpha$ : $\beta$ ) <sup>b</sup>	Produto ( $\alpha$ -anômero)	Redimento (%) <sup>a</sup> ( $\alpha$ : $\beta$ ) <sup>b</sup>
	93 (5:1)		95 (-) <sup>c</sup>
	92 (3:1)		86 (5:1)
	81 (5:1)		90 (-) <sup>c</sup>
	98 (10:1)		97 (-) <sup>c</sup>
	80 (6:1)		90 (3:1)

<sup>a</sup> Rendimentos após coluna cromatográfica; <sup>b</sup> Determinado por RMN <sup>1</sup>H; <sup>c</sup> Não determinado devido sinais complexos de mistura diastereoisomérica.

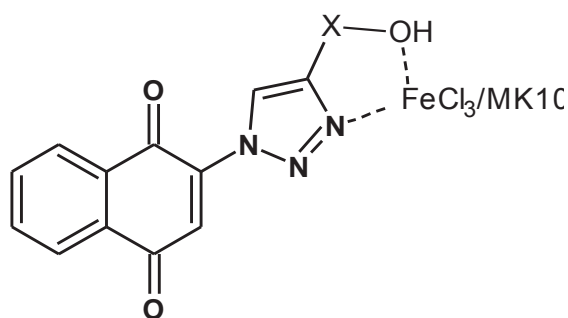
De modo geral, montmorillonitas vêm sendo usadas como suportes para reagentes e catalisadores; esta catálise heterogênea têm produzido melhores rendimentos e estereosseletividade que os sistemas homogêneos equivalentes (Coelho *et al.*, 2007).

No Esquema 6 é proposto um ciclo catalítico envolvendo o sistema MK10/FeCl<sub>3</sub>. A argila dopada complexa de forma mais energética com o grupo OAc no carbono C-3, promovendo a rápida formação do íon oxônio. Depois, ocorre o ataque nucleofílico do álcool acetilênico ao carbono C-1, levando a formação majoritária do α-anômero. Uma justificativa desta estereosseletividade pode ser a assistência anquimérica do grupo acetil na posição C-6, favorecendo o ataque ao íon oxônio pela face alfa.



**Esquema 6.** Proposta de formação de O-glicosídeos usando MK10/FeCl<sub>3</sub>

Após o sucesso da metodologia empregando Mont.K-10/FeCl<sub>3</sub>, o procedimento foi aplicado na segunda etapa da Rota 1, a fim de verificar uma possível melhora na estereosseletividade. Entretanto, não foi observada formação do produto, mesmo após 3 horas de reação. Para justificar este resultado, é proposto que a motmorilonita K-10 dopada com Fe<sup>+3</sup> (FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O) no meio reacional, ocasione a complexação simultânea do N-3 do anel triazólico e do oxigênio do álcool, o que possivelmente resultou no consumo de todo catalisador deixando o meio não-reativo (Figura 15).



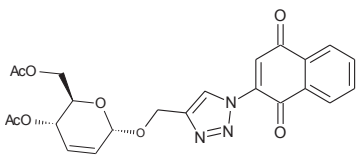
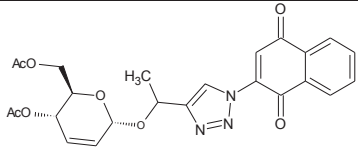
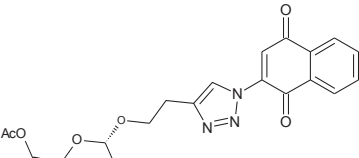
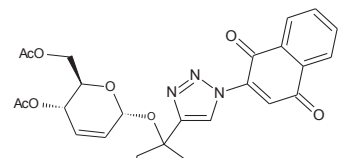
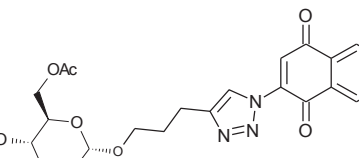
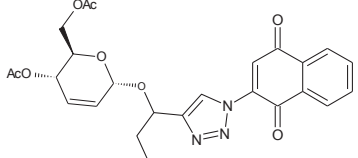
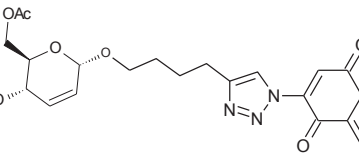
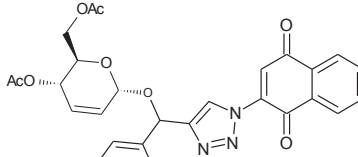
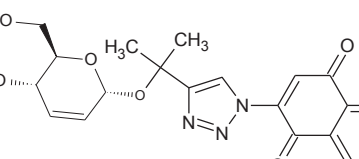
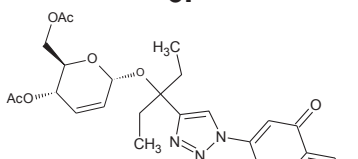
**Figura 15.** Proposta de complexação MK10/FeCl<sub>3</sub> com o álcool triazólico

Realizou-se ainda um experimento a fim de estudar a possível isomerização do produto e conseqüente mudança na razão  $\alpha/\beta$ . Para tanto o composto **5a** foi dissolvido em diclorometano na presença de 20% do catalisador [MK10-(5%FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O)] e deixado em refluxo por 30 min. Após análise no espectro de RMN de <sup>1</sup>H não foram observadas alterações na proporção  $\alpha/\beta$ .

Com os alcinos glicosídeos (**5a-j**) em mãos, partiu-se para reagí-los com a 2-azido-1,4-naftoquinona (**1**) para formar os 1,2,3-triazóis. Inicialmente a reação foi realizada a partir dos glicosídeos 2,3-insaturados sem passar por purificação em coluna cromatográfica, e encontrava-se ainda resíduo de Fe<sup>+3</sup> após a filtração. Numa tentativa de reação “click” subsequente, foi utilizada a metodologia de cicloadição 1,3-dipolar com CuI/CH<sub>3</sub>CN (do Nascimento *et al.* 2011). Como resultado, observamos a baixíssima conversão do material de partida em produto. Assim, notamos que a presença do íon Fe<sup>+3</sup> é um empecilho na reação click, provavelmente ocorra complexação com o grupo azida (Bolm *et al.*, 2004), bloqueando a reação de cicloadição 1,3-dipolar.

Desta forma, após a purificação necessária dos alcino-glicosídeos (**5a-j**) foi realizada a reação de cicloadição com a 2-azido-naftoquinona (**1**). A reação ocorre em 10-12 horas com rendimentos entre 62 e 88% (Tabela 3).

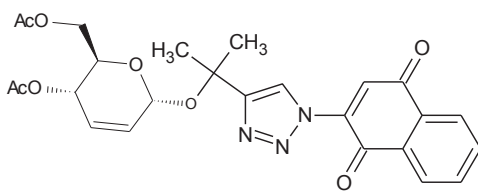
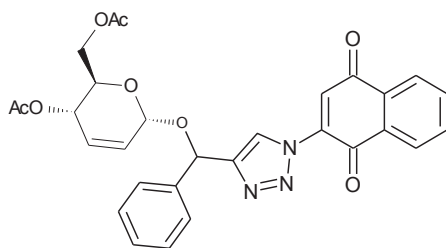
**Tabela 3.** Síntese de O-glicosídeos 1,2,3-triazol-1,4-naftoquinônicos (**6a-j**)

Produto ( $\alpha$ -anômero)	Redimento (%) <sup>a</sup> ( $\alpha$ : $\beta$ ) <sup>b</sup>	Produto ( $\alpha$ -anômero)	Redimento (%) <sup>a</sup> ( $\alpha$ : $\beta$ ) <sup>b</sup>
 <b>6a</b>	73 ( $\alpha$ -only)	 <b>6f</b>	84 (-) <sup>c</sup>
 <b>6b</b>	82 (3:1)	 <b>6g</b>	83 (10:1)
 <b>6c</b>	62 (5:1)	 <b>6h</b>	78 (-) <sup>c</sup>
 <b>6d</b>	86 (10:1)	 <b>6i</b>	62 (-) <sup>c</sup>
 <b>6e</b>	78 (9:1)	 <b>6j</b>	83 (5:1)

<sup>a</sup> Rendimentos após coluna cromatográfica; <sup>b</sup> Determinado por RMN <sup>1</sup>H; <sup>c</sup> Não determinado devido sinais complexos de mistura diastereoisomérica.

Com o intuito de diminuir o tempo reacional na segunda etapa, as reações foram ainda realizadas para os alcinos **5e** e **5i** com a adição de gotas de trietilamina. A presença desta base no meio reacional promove a remoção do próton acetilênico, facilitando a complexação do cobre ao alcino. De fato, o tempo reacional passou de 10 h para 20 minutos. Entretanto, os rendimentos reacionais decresceram (**6e** = 54%; **6i** = 44%) como consequência da purificação ter se tornado mais trabalhosa, devido à formação em grande quantidade do subproduto 2-amino-1,4-naftoquinona que apresenta fator de retenção bastante semelhante ao do produto desejado (Tabela 4).

**Tabela 4.** Otimização das condições da reação de cicloadição-1,3-dipolar

Produto	Condições	Tempo (Rendimento)
 <p><b>6e</b></p>	CuI	12 h (82%)
	CuI + Fe <sup>+3**</sup>	20 h *
	CuI + Fe <sup>+3**</sup> + Et <sub>3</sub> N	20 min *
	CuI + Et <sub>3</sub> N	20 min (51%)
 <p><b>6i</b></p>	CuI	12 h (78%)
	CuI + Fe <sup>+3**</sup>	20 h *
	CuI + Fe <sup>+3**</sup> + Et <sub>3</sub> N	20 min *
	CuI + Et <sub>3</sub> N	20 min (54%)

\*Reação incompleta; \*\*Fe<sup>+3</sup> remanescente da primeira etapa

Os compostos foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho, RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (espectros em anexo).

A Figura 16 mostra o espectro de RMN <sup>1</sup>H em 300 MHz do composto **5d**. Na região de 1,62 e 1,74 ppm, podem ser observados dois multipletos com integração

de dois hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios de dois grupos CH<sub>2</sub> indicados pelas numerações H-9 e H-8, respectivamente (Figura 16, expansão a). O sinal seguinte, um tripleto em 1,96 ppm com constante de acoplamento ( $J$ ) de 2,7 Hz, indica a presença do hidrogênio acetilênico H-11 (expansão b). Em 2,24 ppm, um duplete de tripleto formado pelo acoplamento com o grupo alquílico CH<sub>2</sub> ( $J = 7,0$  Hz) C(sp)H ( $J = 2,7$  Hz), referente aos hidrogênios H-10 (expansão c). Os hidrogênios H-7 e H-7' são diastereotópicos e, portanto, geram sinais diferentes os quais indicam, além do acoplamento com os hidrogênios H-8, um acoplamento geminal; o que resulta em dois duplos tripletos em 3,55 e 3,81 ppm, respectivamente (expansão d). Em 4,10 ppm observa-se um sinal composto por 8 picos, referente ao H-5, indicando o acoplamento com o H-4 ( $J_{5,4} = 9,8$  Hz), bem como com o H-6 ( $J_{5,6} = 5,5$  Hz) e o H-6' ( $J_{5,6'} = 2,4$  Hz) (expansão e). Ainda na expansão (e) temos 2 duplos dupletos, em 4,19 e 4,25 ppm, referentes aos hidrogênios diastereotópicos H-6 ( $J_{6,6'} = 12,1$  Hz e  $J_{6,5} = 2,7$  Hz) e H-6' ( $J_{6',6} = 12,1$  Hz e  $J_{6',5} = 5,4$  Hz). Verifica-se em 5,03 ppm, um simpleto largo, típico do hidrogênio anomérico (H-1) de glicosídeos 2,3-insaturados, ratificando a formação do produto  $\alpha$ -substituído (expansão f). Nota-se ainda um pequeno sinal, em 5,13 ppm, referente ao H-1 do  $\beta$ -isômero, com integração de 0,12, apontando uma razão  $\alpha:\beta$  de aproximadamente 10:1. Na expansão (g), tem-se um duplete de duplete de duplete em 5,31 ppm, referente ao H-4, que revela acoplamentos com H-5 ( $J_{4,5} = 9,8$  Hz), H-3 ( $J_{4,3} = 2,7$  Hz) e H-2 ( $J_{4,2} = 1,5$  Hz). Na expansão (h), temos em 5,83 ppm um duplete de duplete de duplete referente ao H-2, que faz um acoplamento vinílico H/H-*cis* com o H-3 ( $J_{2,3} = 10,2$  Hz), além dos acoplamentos com o H-1 ( $J_{2,1} = 2,3$  Hz) e do acoplamento alílico com o H-4 ( $J_{2,4} = 1,5$  Hz). Ainda na mesma figura, tem-se um duplete largo em 5,89 ppm referente ao H-3, o qual faz um acoplamento vinílico H/H-*cis* com o H-2 ( $J_{3,2} = 10,6$  Hz).

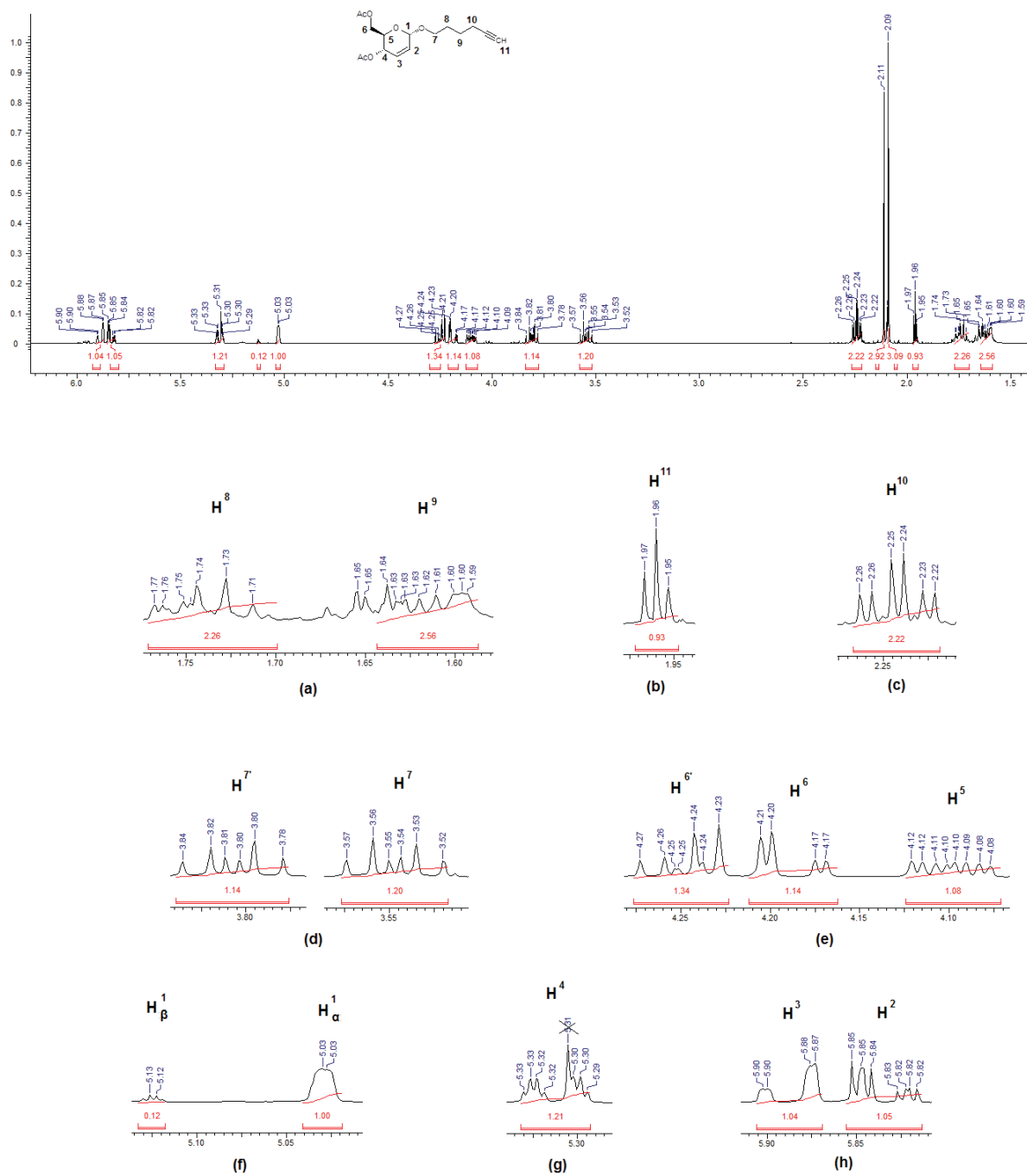


Figura 16. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) e expansões do produto (**5d**)

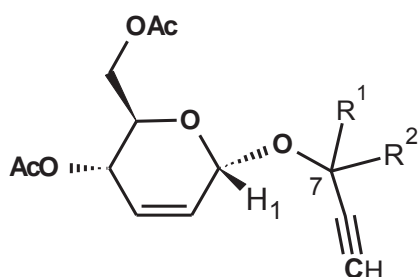
Na Tabela 5 descrevemos os deslocamentos químicos e acoplamentos dos hidrogênios da porção carboidrato.

**Tabela 5.** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  (**5a-j**):  $\delta$  (ppm) e  $J$  (Hz)

Composto	5a	5b	5c	5d	5e
H-1	5.24, sl	5.07, sl	5.02, sl	5.03, sl	5.65, sl
H-2	5.84, ddd, 10.8; 3.6; 1.8	5.84, ddd 11.7; 1.7; 1.7	5.82, ddd 10.5; 1.7; 1.7	5.83, ddd, 10.2; 2.3; 1.5	5.80, ddd, 10.6; 3.0; 1.8
H-3	5.93, dl, 10.8	5.89, dl, 11.8	5.88, dl, 10.5	5.89, dd, 10.6; 1.2	5.88, dl, 9.9
H-4	5.34, d, 9.0	5.30, ddd, 9.4; 2.9; 1.1	5.30, ddd, 9.3; 3.0; 1.8	5.31, ddd, 9.8; 2.7; 1.5	5.30, ddd, 9.4; 3.5; 1.7
H-5	4.10, ddd 10.0; 4.7; 3.0	4.18, ddd 9.4; 5.3; 2.9	4.08, ddd 9.3; 5.4; 2.4	4.10, ddd 9.8; 5.5; 2.4	4.13-4.19 (m)
H-6, H-6'	4.18, dl (11.1); 4.25, dd (11.4; 4.8)	4.21-4.24 (m)	4.24, dd (12.3; 5.1); 4.16, dd (12.3; 2.4)	4.25, dd (12.1; 5.4); 4.19, dd (12.1; 2.7)	4.13-4.19 (m) 4.24, dd (12.3; 6.5)
Composto	5f	5g	5h	5i	5j
H-1	5.37, sl	5.73, sl	5.16, sl 5.40, sl	5.08, sl 5.33-5.39 (m)	5.65, sl
H-2	5.83, ddd, 10.4; 1.5; 1.5	5.80, dl, 10.6	5.77-5.83 (m)	5.71-5.94 (m)	5.78, ddd, 10.0; 2.9; 1.8
H-3	5.90, dl, 10.2	5.87, dl, 10.5	5.89, dl, 10.1	5.71-5.94 (m)	5.86, dl, 10.6
H-4	5.31, ddd, 9.8; 3.1; 1.6	5.28, dl, 8.6	5.27-5.30 (m)	5.33-5.34 (m); 5.47, dd (10.1; 2.0)	5.27, ddd, 9.4; 2.9; 1.8
H-5	4.06, ddd 9.8; 5.9; 2.7	4.14-4.25 (m)	4.04, ddd 9.4; 5.5; 2.4	4.11-4.31 (m)	4.10-4.26 (m)
H-6, H-6'	4.17-4.22 (m)	4.14-4.25 (m)	4.15-4.25	4.11-4.31 (m)	4.10-4.26 (m)



Com estes dados foi possível fazer um mapeamento dos hidrogênios. Notamos a influência da proximidade do grupo acetilênico ao hidrogênio H-1 provavelmente devido a efeitos de campo magnético induzido. Os compostos (**5a-d**) destacam bem esta influência: **5a** (n=1)  $\delta$  5,24, **5b** (n=2) 5,07, **5c** (n=3) 5,02 e **5d** (n=4) 5,03 ppm. Por outro lado, os compostos (**5e-h**) e (**5j**) que possuem o grupo acetileno distante 1 carbono, sua faixa de deslocamento ficou entre 5,37-5,65 ppm. Observamos ainda que na medida em que o carbono C-7 é mais substituído o deslocamento químico de H-1 aumenta (Figura 17).



Composto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	$\delta$ H-1 (ppm)
<b>5a</b>	H	H	5,24
<b>5f</b>	H	CH <sub>3</sub>	5,37
<b>5h</b>	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5,40
<b>5e</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5,65
<b>5k</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5,65
<b>5g</b>	Cicloexil		5,73

**Figura 17.** Efeito anisotrópico no deslocamento químico de H-1

Os dados de RMN <sup>1</sup>H estão de acordo com uma estrutura de carboidrato  $\alpha$ -D-eritro-hexenopiranosídica 2,3-insaturada com conformação meia cadeira <sup>o</sup>H<sub>5</sub>. Os hidrogênios vinílicos H-2/H-3 mostraram acoplamentos na faixa de 10,0-10,6 Hz como esperado. A constante de acoplamento entre os hidrogênios H-4/H-5 ficou entre 8,6-9,8 Hz caracterizando uma relação oposta entre estes hidrogênios e a configuração pseudo-axial do H-4.

Nos compostos (**6a-j**) os hidrogênios H-1 ficaram na faixa 5,04-5,24 ppm; pode-se observar que o efeito do grupo acetilênico desaparece, como esperado após a reação de cicloadição (Tabela 5). A confirmação da formação do produto

triazólico foi feita pelos dados de deslocamento químico do H-triazólico como um simpleto na faixa 8,42-8,68 ppm. A presença da naftoquinona também pode ser constatada pelos valores entre 7,73-7,78 ppm para o hidrogênio H-naft (Tabela 6).

A Figura 18 mostra o espectro do composto **6d**, onde nota-se a ausência em 1,96 ppm do tripleto referente ao hidrogênio acetilênico. Pode ser observada ainda a mudança na multiplicidade do sinal referente aos hidrogênios ligados ao C-10. Onde antes existia um duplete de tripleto, vê-se agora um tripleto em 2,87 ( $J = 7,5$  Hz), indicando o acomplamento destes hidrogênios apenas com os hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2$  vizinho (Figura 18, expansão a). Entre 3,50 e 3,90 ppm são observados os sinais referentes aos hidrogênios da porção carboidrato sem alterações significativas em relação ao composto **5d**. Na região de hidrogênios aromáticos no espectro (expansão b) encontram-se, além dos multipletos referentes aos hidrogênios do anel benzênico, dois simpletos em 7,75 ppm e 8,42 ppm. O primeiro referente-se ao hidrogênio da posição 3 da 1,4-naftoquinona (H-3') e o segundo é referente ao hidrogênio da posição 5 do anel 1,2,3-triazólico (H-5') que, por apresentar alto momento de dipolo, ocasiona o deslocamento químico do sinal deste próton para região de baixo campo.

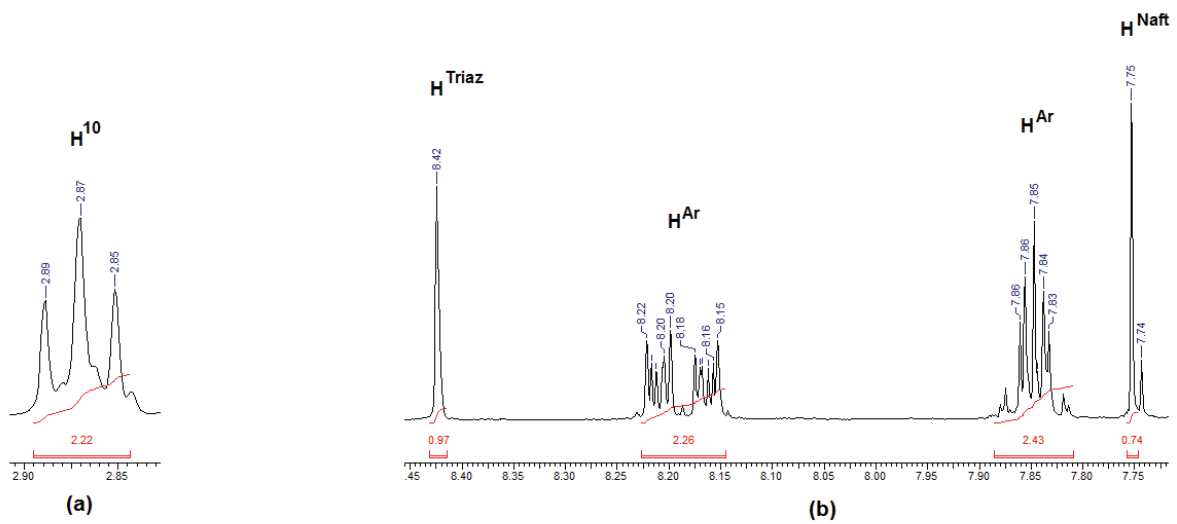
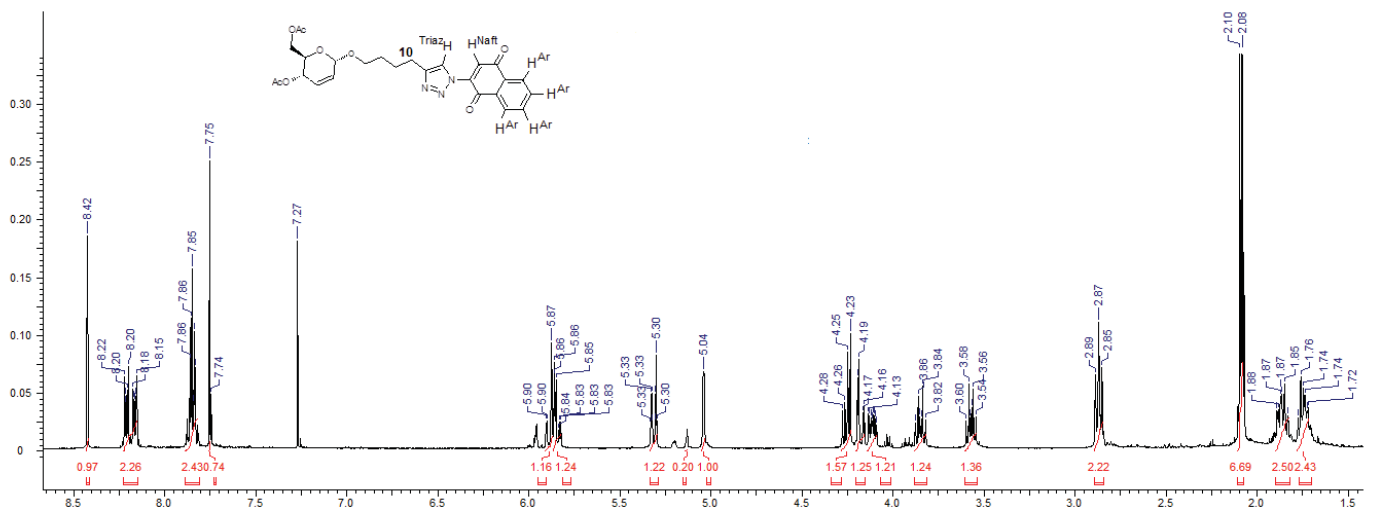


Figura 18. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) e expansões do produto (**6d**)

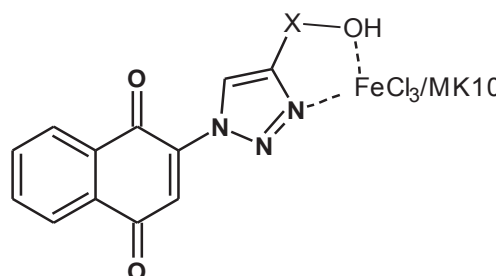
**Tabela 6.** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  (**6a-j**):  $\delta$  (ppm) e  $J$  (Hz)

<b>Comp.</b>	<b>6a</b>	<b>6b</b>	<b>6c</b>	<b>6d</b>	<b>6e</b>
H-1	5.24, sl	5.10, sl	5.05, sl	5.04, sl	5.23, sl
H-2	5.87, ddd, 10.0; 1.7; 1.7	5.86, dd, 9.8; 2.0	5.87-5.90 (m)	5.84, ddd, 10.2; 2.4; 1.6	5.77, ddd, 10.2; 1.9; 1.9
H-3	5.93, dl, 10.0	5.91, dl, 10.5	5.87-5.90 (m)	5.89, dd, 10.5; 1.2	5.88, dl, 10.2
H-4	5.35, ddd, 9.4; 3.0; 1.8	5.30, dl, 9.9	5.31, dl, 11.8	5.32, ddd, 9.8; 2.7; 1.6	5.27, dl, 9.4
H-5	4.19, ddd, 9.4; 5.3; 2.3	4.10-4.26 (m)	4.12, ddd, 12.3; 5.3; 2.3	4.11, ddd 9.4; 5.5; 2.4	4.10-4.13 (m)
H-6, H-6'	4.27 (m)	4.10-4.26 (m)	4.17, dd (11.2; 2.3); 4.25, dd (11.8; 5.8)	4.18, dd (11.7; 2.3); 4.25, dd (12.1; 5.5)	4.16-4.23 (m)
H-naft	7.76, s	7.76, s	7.73, s	7.75, s	7.78, s
H-triaz	8.68, s	8.51, s	8.43, s	8.42, s	8.60, s
<b>Comp.</b>	<b>6f</b>	<b>6g</b>	<b>6h</b>	<b>6i</b>	<b>6j</b>
H-1	5.22, sl	5.10, sl	5.20, sl	5.12, d, 2.8; 5.45, sl	5.20, sl
H-2	5.81-5.94 (m)	5.70, ddd, 10.2; 1.9; 1.9	5.78, ddd, 10.2; 2.0; 2.0	5.86, ddd, 10.1; 2.7; 2.7	5.77, ddd, 10.2; 2.1; 2.1
H-3	5.81-5.94 (m)	5.84, dl, 10.2	5.88, dl, 10.2	5.91-5.96 (m)	5.88, dl, 10.5
H-4	5.33-5.36 (m)	5.24, dl, 9.4	5.27, d, 8.6	5.33-5.38 (m)	5.27, dl, 11.5
H-5	4.07-4.14 (m)	4.13-4.23 (m)	4.10-4.23 (m)	4.03, ddd 9.4; 4.7; 2.0	4.18-4.28 (m)
H-6, H-6'	4.17-4.32 (m)	4.13-4.23 (m); 4.07, dd, 11.8; 1.6	4.10-4.23 (m)	4.11, dd, 12.1; 5.1; 4.28-4.36 (m)	4.13, dd, 13.7; 4.5; 4.18-4.28 (m)
H-naft	7.76 e 7.77	7.78, s	7.78, s	7.74 e 7.76, s	7.79, s
H-triaz	8.61 e 8.63	8.63, s	8.61, s	8.44 e 8.48, s	8.61, s

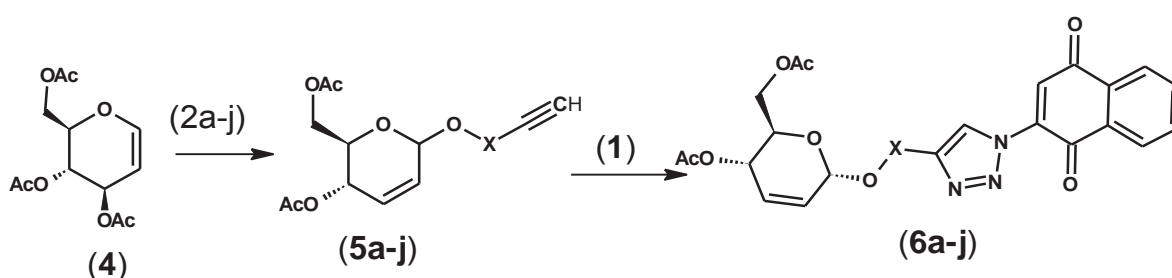
## 5. Conclusão

A síntese dos O-glicosídeos acetilênicos (**5a-j**) foi otimizada pelo uso da montmorillonite K-10 dopada com 5% de cloreto de ferro hexaidratado. A reação ocorreu em um tempo reacional de apenas 10 minutos, além de melhores rendimentos (80-98%), principalmente para álcoois terciários.

O uso da rota 1, via preparação dos álcoois triazólicos seguida da reação de Ferrier, apresentou rendimentos moderados com K-10 e, com o uso da argila dopada a reação não acontece, devido a interação do catalisador com o álcool triazólico.



Constatamos que a síntese dos glicosídeos conjugados com o triazol e a naftoquinona (**6a-j**) acontece melhor pela rota 2, ou seja, a reação entre os O-glicosídeos acetilênicos e a 2-azido-1,4-naftoquinona (**1**). Esta estratégia via rota 2, mostrou melhores rendimentos (80-98%) e diastereosseletividade na etapa glicosídica e, em geral, bons rendimentos na etapa de cicloadição (62-88%).



Como perspectiva do trabalho tem-se a realização de testes de atividade antitumoral, uma vez que os compostos (**6a-j**) contêm em sua estrutura três classes de compostos biologicamente ativos (carboidrato-triazol-naftoquinona), revelando-se, portanto, agentes antineoplásicos promissores.

## 6. Referências

ABBOUD, J. L. M., FOCES-FOCES, C., NOTARIO, R., TRIFONOV, R. E., VOLOVODENKO, A. P., VLADIMIR A., OSTROVSKII, V. A., ALKORTA, I., ELGUERO, J.; Basicity of N-H- and N-Methyl-1,2,3-triazoles in the Gas Phase, in Solution and in the Solid State – An Experimental and Theoretical Study. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 3013-3024.

AGALAVE, S.G.; MAUJAN, S.R.; PORE, V.S.; Click Chemistry: 1,2,3-Triazole as Pharmacophores. *Chem. Asian. J.*, **2011**, 6, 2696-2718.

BALAMURUGAN, R.; KOPPOLU, S. R.; Scope of AuCl<sub>3</sub> in the activation of per-O-acetylglycals. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 8139–8142.

BEGUM, Z.; KISHORE, Ch; REDDY, V. V.; REDDY, B. V. S.; Aza-Ferrier rearrangement of glycals with amides promoted by molecular iodine. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 6048–6050.

BETTADIAH, B. K.; SRINIVAS, P.; ZnCl<sub>2</sub>-catalyzed Ferrier reaction: synthesis of 2,3-unsaturated 1-O-glucopyranosides of allylic, benzylic and tertiary alcohols. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 7257-7259.

BOLM, C.; LEGROS, J.; LE PAIH, J.; ZANI, L.; Iron-Catalyzed Reactions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 6217-6254.

CASTRO, S. L.; EMERY, F. S.; DA SILVA JUNIOR, E. N.; Synthesis of quinoidal molecules: Strategies towards bioactive compounds with an emphasis on lapachones. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 69, 678-700.

CHEN, P.; LIN, L.; An efficient procedure for the synthesis of 2,3-unsaturated O-glycosides: TeCl<sub>3</sub>(OTf) as the catalyst for type I Ferrier rearrangement. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 4524-4531.

COELHO, A. C. V.; SANTOS, P. S.; SANTOS, H. S.; Argilas Especiais: Argilas Quimicamente Modificadas – uma Revisão. *Quim. Nova*, **2007**, 30, 1282-1294.

CHEN, P.; WANG, S.; Iron(III) triflate, a new efficient catalyst for Type I Ferrier Rearrangement. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 5356-5362.

DA CRUZ, E. H. G.; HUSSENE, C. M. B.; DIAS, G. G.; DIOGO, E. B. T.; MELO, I. M. M.; RODRIGUES, B. L.; DA SILVA, M. G.; VALENÇA, W. O.; CAMARA, C. A.; DE OLIVEIRA, R. N.; DE PAIVA, Y. G.; GOULART, M. O. F.; CAVALCANTI, B. C.; PESSOA, C.; DA SILVA JR, E. N.; 1,2,3-Triazole-, arylamino- and thio-substituted 1,4-naphthoquinones: Potent antitumor activity, electrochemical aspects, and bioisosteric replacement of C-ring-modified lapachones. *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, 22, 1608–1619.

DE ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L.; LOPEZ, M. T. P.; Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. *Quim. Nova*, **2005**, 28, 118-129.

DELATOCHE, R.; MONDON, M.; GIL, A.; FRAPPER, G.; BACHMANN, C.; BERTRAND, P.; Novel triazolyl derivatives for acidic release of amines. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 401-407.

DE OLIVEIRA, R. N. Aminoaçúcares e Compostos Glicoconjugados Aminoaçúcares e Compostos Glicoconjugados Ronaldo Nascimento de Oliveira. Tese de doutorado, Universidade Federal de Pernambuco, **2006**.

DO NASCIMENTO, W. S.; CAMARA, C. A.; DE OLIVEIRA, R. N.; Synthesis of 2-(1*H*-1,2,3-Triazol-1yl)-1,4-naphthoquinones from 2-azido-1,4-naphthoquinone and Terminal Alkynes. *Synthesis*, **2011**, 3220-3224.

DUNKERTON, L. V.; ADAIR, N. K.; EUSKE, J. M.; BRADY, K. T.; ROBINSON, P. D.; Regioselective Synthesis of Substituted 1-Thiohex-2-enopyranosides. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 845-850.

FERRIER, R.J.; PRASAD, N.; Unsaturated carbohydrates. Part IX. Synthesis of 2,3-dideoxy- $\alpha$ -D-*erythro*-hex-2-enopyranosides from tri-O-acetyl-D-glucal. *J. Chem. Soc., (C)*, **1969**, 4, 570-575.

FREITAS, J. C. R.; FREITAS, J. R.; MENEZES, P. H.; Stereoselective Synthesis of 2,3-unsaturated-O-Glycosides promoted by TeBr<sub>4</sub>. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, 21, 2169-2172.

FREITAS L. B.; RUELA F. A.; PEREIRA G. R.; ALVES, R. B.; FREITAS R. P.; SANTOS, L. J.; A reação "click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Química Nova*, **2011**, 34, 1791-1804.

FREITAS, J. C. R.; COUTO, T. R.; PAULINO, A. A. S.; FREITAS, J. R.; MALVESTITI, I.; MENEZES, P. H.; Stereoselective Synthesis of Pseudoglycosides Catalyzed by TeCl<sub>4</sub> under Mild Conditions. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 10611-10620.

GALM, U.; HAGER, M. H. LANEN, S. G. V.; JU, J.; THORSON, J.S.; SHEN, B.; Antitumor Antibiotics: Bleomycin, Eneidyne and Mitomycin. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 739-758.

GÓMEZ, A. M.; LOBO, F.; URIEL, C.; LÓPEZ, J. C.; Recent Developments in the Ferrier Rearrangement. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 7221–7262.

HUSSEIN, N.; LOPES, C. C.; PERNAMBUCO FILHO, P. C. A.; CARNEIRO, B. R.; CASELI, L.; Surface chemistry and spectroscopy studies on 1,4-naphthoquinone in cell membrane models using Langmuir monolayers. *Journal of Colloid and Interface Science*, **2013**, 402, 300–306.

IKEDA, K.; UENO, Y.; KITANI, S.; NISHINO, R.; SATO, M.; Ferrier glycosylation reaction catalyzed by Bi(OTf)<sub>3</sub>-montmorillonite K-10: efficient synthesis of 3,4-unsaturated sialic acid derivatives. *Synlett*, **2008**, 1027-1030.

IRANPOOR, N.; SALEHI, P.; Highly Efficient, Regioselective and Stereoselective Alcoholysis of Epoxides Catalyzed With Iron (III) Chloride. *Synthesis* **1994**, 11, 1152-1154.

IRANPOOR, N.; TARRIAN, T.; MOVAHEDI, Z.; FeCl<sub>3</sub> center dot 6H<sub>2</sub>O supported on SiO<sub>2</sub> catalysed ring opening of epoxides with alcohols, acetic acid, water, chloride, bromide and nitrate ions. *Synthesis* **1996**, 1473-1475.

JUARISTI, E.; Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis. John Wiley & Sons, Inc. New York, 1991.



JUARISTI, E.; CUEVAS, G.; Recent Studies of the Anomeric Effect. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 5019-5087.

KUMAR, S. S.; KAVITHA, H. P.; Synthesis and Biological Applications of Triazole Derivatives: A Review. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2013**, 10, 40-65.

LEMIEUX, R. U.; Explorations with Sugars: How Sweet It Was. American Chemical Society, Washington, DC, 1990.

LIU, C.-C., YE, X.-S.; Carbohydrate-based cancer vaccines: target cancer with sugar bullets. *Glycoconj. J.*, **2012**, 29, 259–271.

MANGSANG, W.; SIRION, U.; SAEENG, R.; One-pot Synthesis of *O*-glycosyl Triazoles by *O*-glycosylation Click Reaction. *Carbohydrate Research*, **2013**, 375, 79-89.

NAGARAJ, P., RAMESH, N. G.; HSAB-driven regioselectivity difference in the Lewis-acid catalyzed reactions of 2-C-substituted glycals with sulfur and oxygen nucleophiles: direct versus allylic Substitution. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 9322-9328.

PRACHAYASITTIKUL, V.; PINGAEW, R.; WORACHARTCHEEWAN, A.; NANTASENAMAT, C.; PRACHAYASITTIKUL, S.; RUCHIRAWAT, S.; PRACHAYASITTIKUL, V.; Synthesis, anticancer activity and QSAR study of 1,4-naphthoquinone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 84, 247-263.

PRIEBE, W.; ZAMOJSKI, A.; The acid-catalyzed reaction of thiols with alkyl 2,3-dideoxy-glyc-2-enopyranosides or glycals. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 287–297.

ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B.; Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596-2599.

SAEENG, R.; SIRION, U.; SIRICHAN, Y.; TRAKULSUJARITCHOK, T.; SAHAKITPICHAN, P.; Convertible Formation of Different Glycoside Using Molecular Iodine. *Heterocycles*, **2010**, 81, 2569-2580.

STEEG, P. S.; Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nature Med.*, **2006**, 12, 895-904.

TILVE, R. D.; ALEXANDER, M. V.; KHANDEKAR, A. C.; SAMANT, S. D.; KANETKAR, V. R.; Synthesis of 2,3-unsaturated glycopyranosides by Ferrier rearrangement in FeCl<sub>3</sub> based ionic liquid. *J. Mol. Catal. A. Chem.*, **2004**, 223, 237-240.

TOSHIMA, K.; ISHIZUKA, T.; MALSUO, G.; NAKATA, M.; Practical glycosidation method of glycals using montmorillonite K-10 as an environmentally acceptable and inexpensive industrial catalyst. *Synlett*, **1995**, 306-308.

TAN, H. Y.; XIANG, H.; LENG, W. L.; LIU, X.-W.; Regio and stereoselective synthesis of  $\beta$ -keto functionalized C-glycosides via iron catalyzed Ferrier rearrangement reactions. *RSC Adv.*, **2014**, 4, 34816–34822.

WELLINGTON, K. W.; Understanding Cancer and the Anticancer Activities of Naphthoquinones – a Review. *RSC Adv*, **2015**, DOI: 10.1039/C4RA13547D.

World Health Organization (WHO). Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Acessado em 19/03/2015.

WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V; Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science*, **2013**, 340, 457-459.

YADAV, J. S.; REDDY, B. V. S.; CHARY, D. N.; REDDY, C.S.; A Tandem Ferrier and Click Reaction: A Facile Synthesis of Triazolyl-2,3-dideoxypyranosides. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2649-2652.

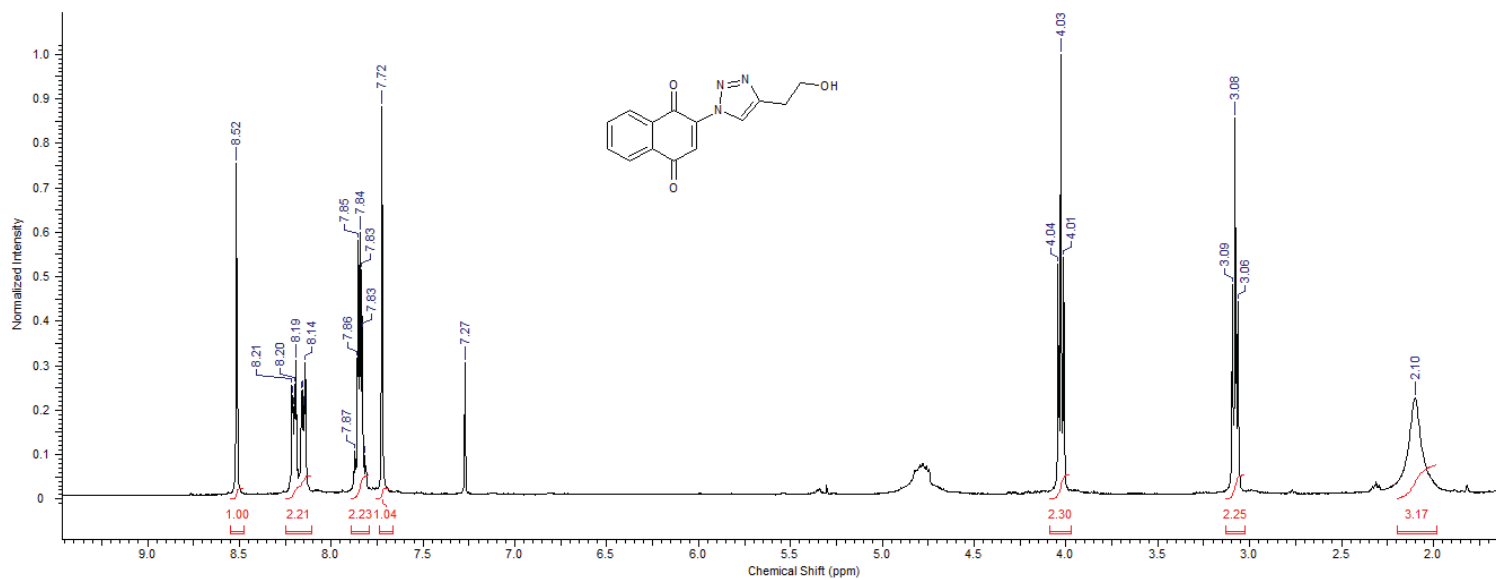
YADAV, J. S.; REDDY, B. V. S.; REDDY, J. S. S.; Dy(OTf)<sub>3</sub> – Immobilized in Ionic Liquids: A Novel and Recyclable Reaction Media for the Synthesis of 2,3-unsaturated Glycopyranosides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2390-2394.

ZHANG, G.; LIU, Q.; SHI, L.; WANG, J.; Ferric sulfate hydrate-catalyzed O-glycosylation using glycals with or without microwave irradiation. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 339-344.

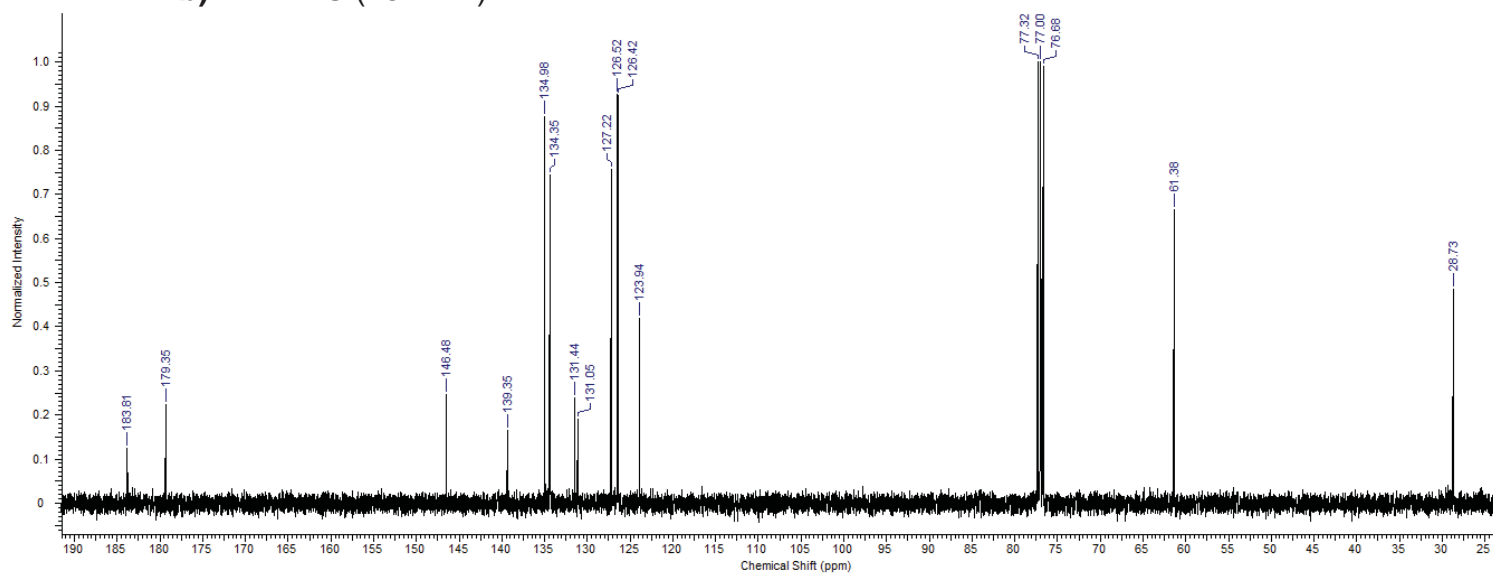
## 7. Anexos

### Espectro 1: 2-[4-(Hidroxietil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,4-naftoquinona (3b)

#### a) RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)

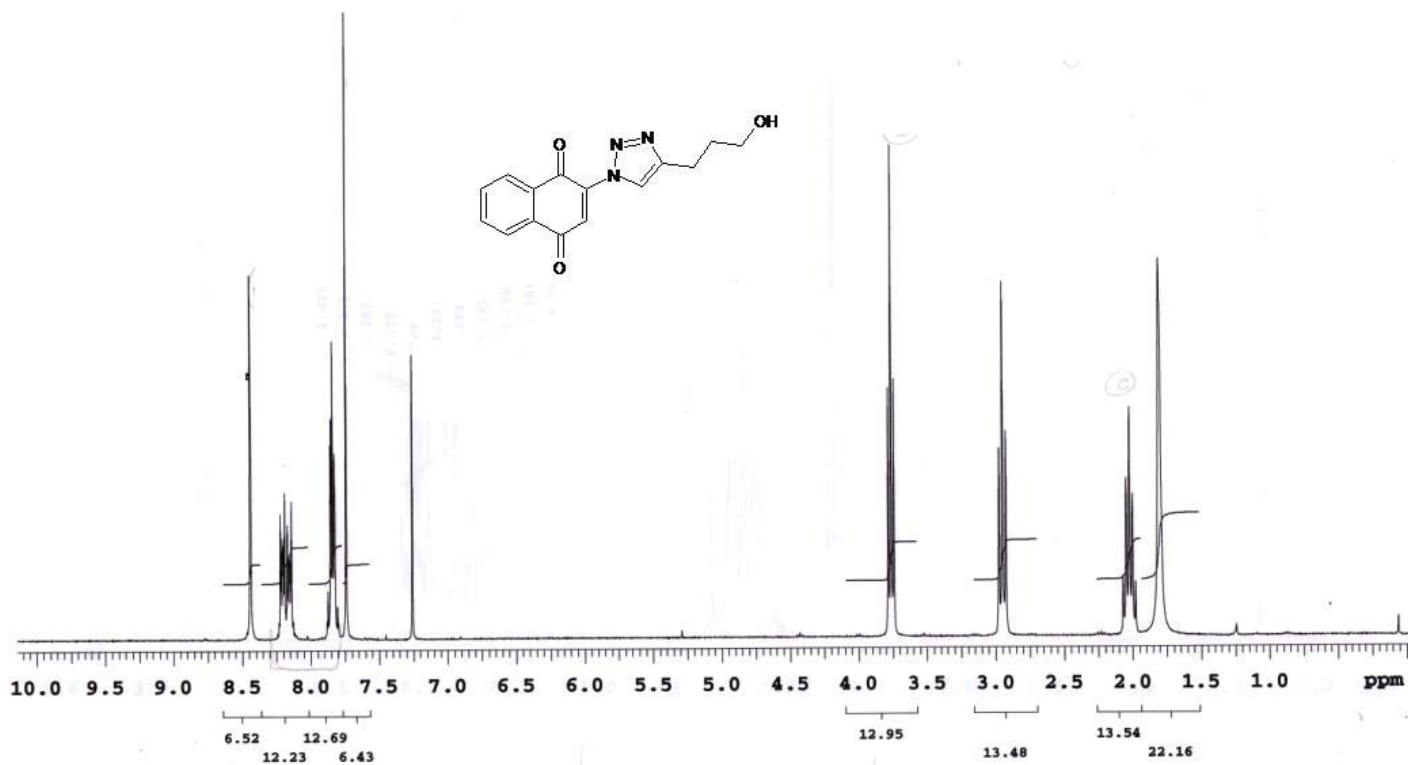


#### b) RMN <sup>13</sup>C (75 MHz)

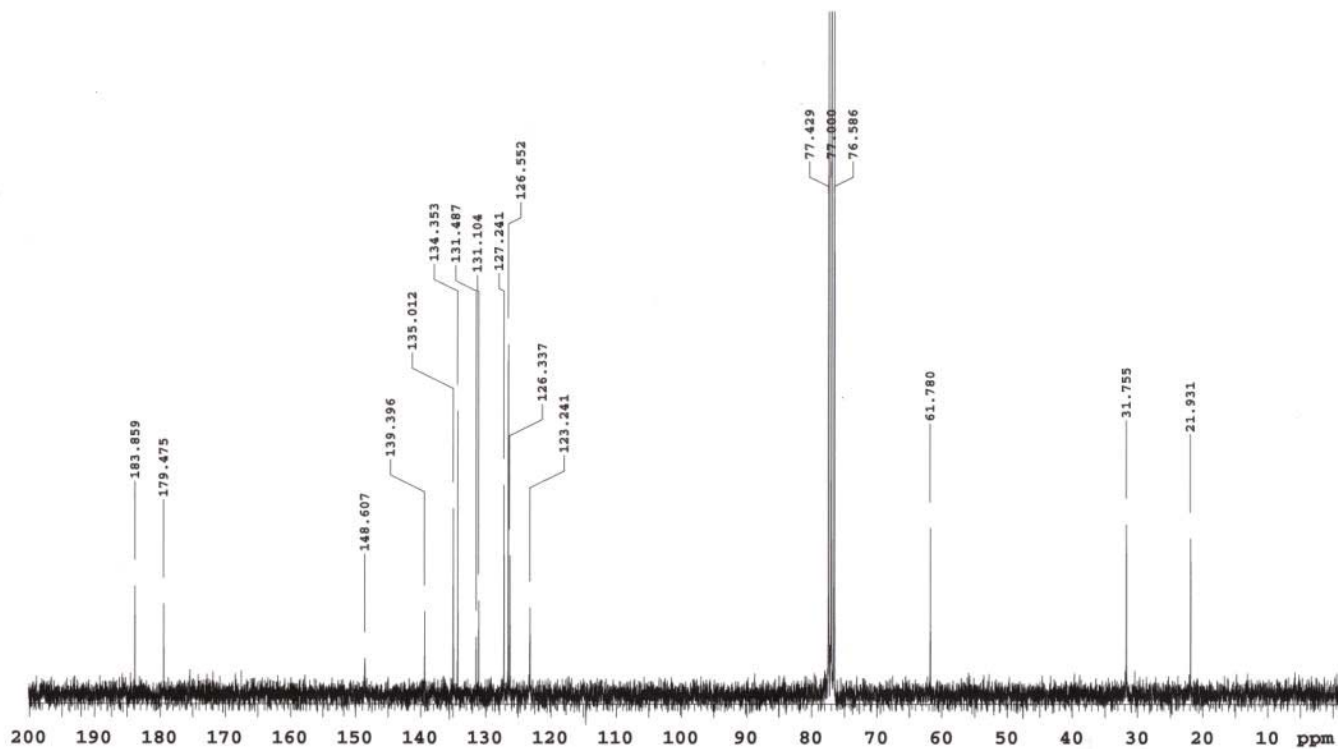


**Espectro 2: 2-[4-(3-hidroxiopropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,4-naftoquinona (3c)**

a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)

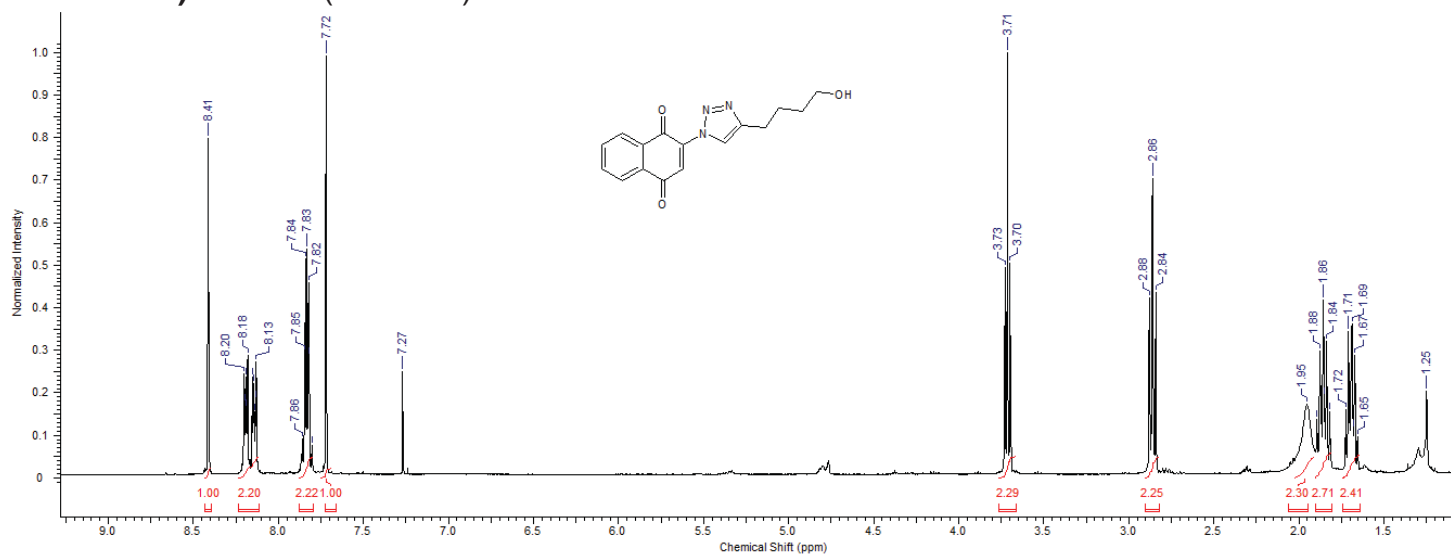


b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)

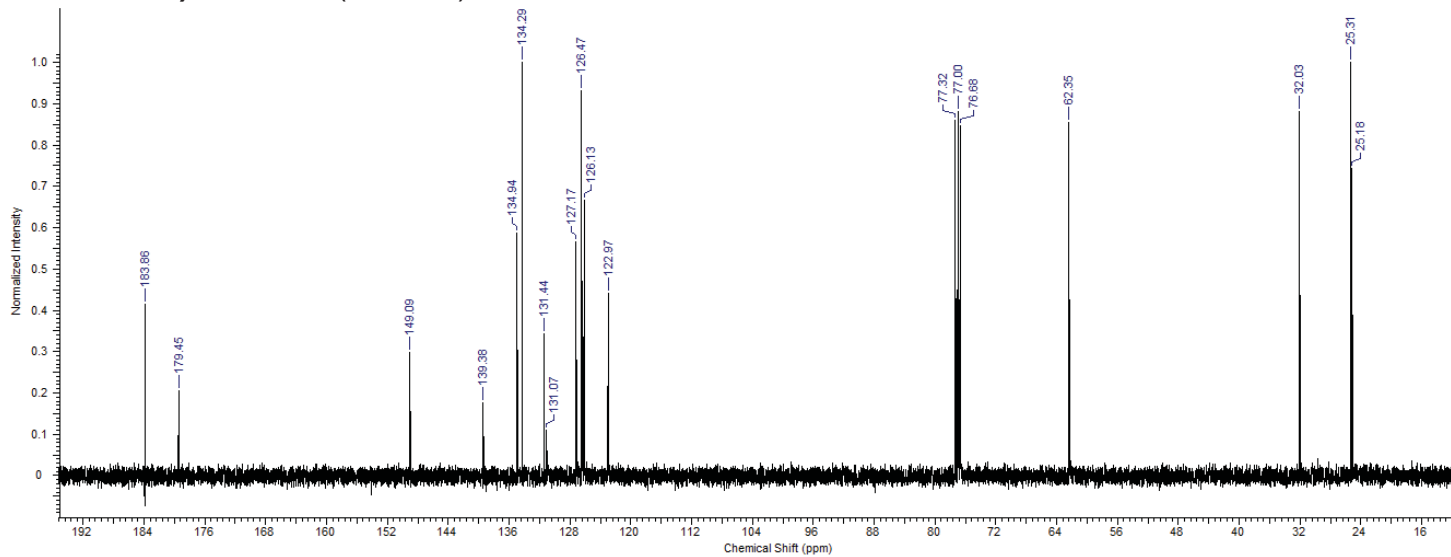


### Espectro 3: 2-[4-(Hidroxibutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,4-naftoquinona (3d)

a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)

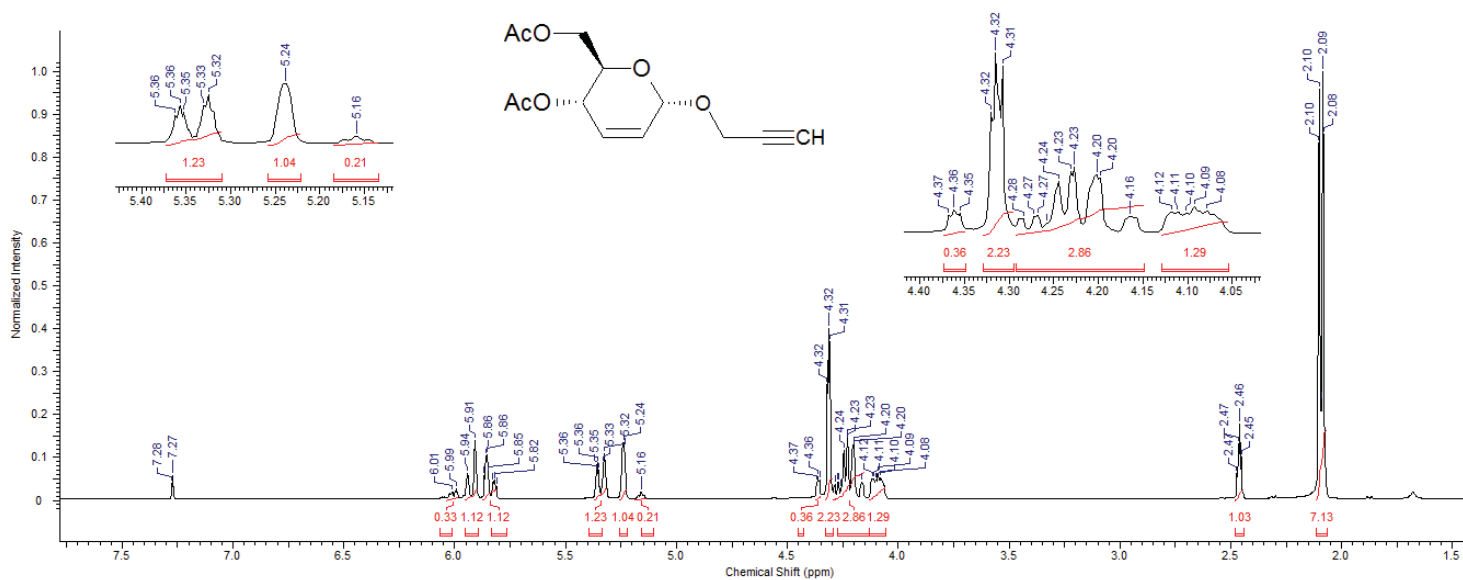


b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)

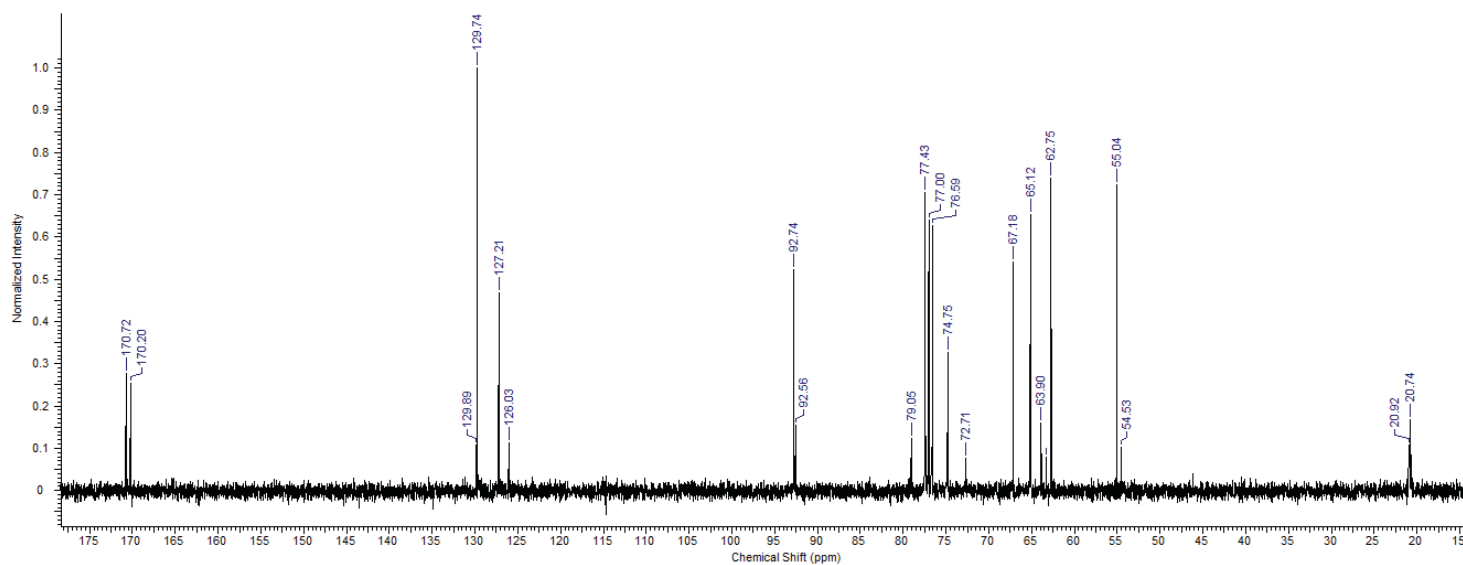


**Espectro 4:** (2-Propin-1-il) 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (5a)

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**

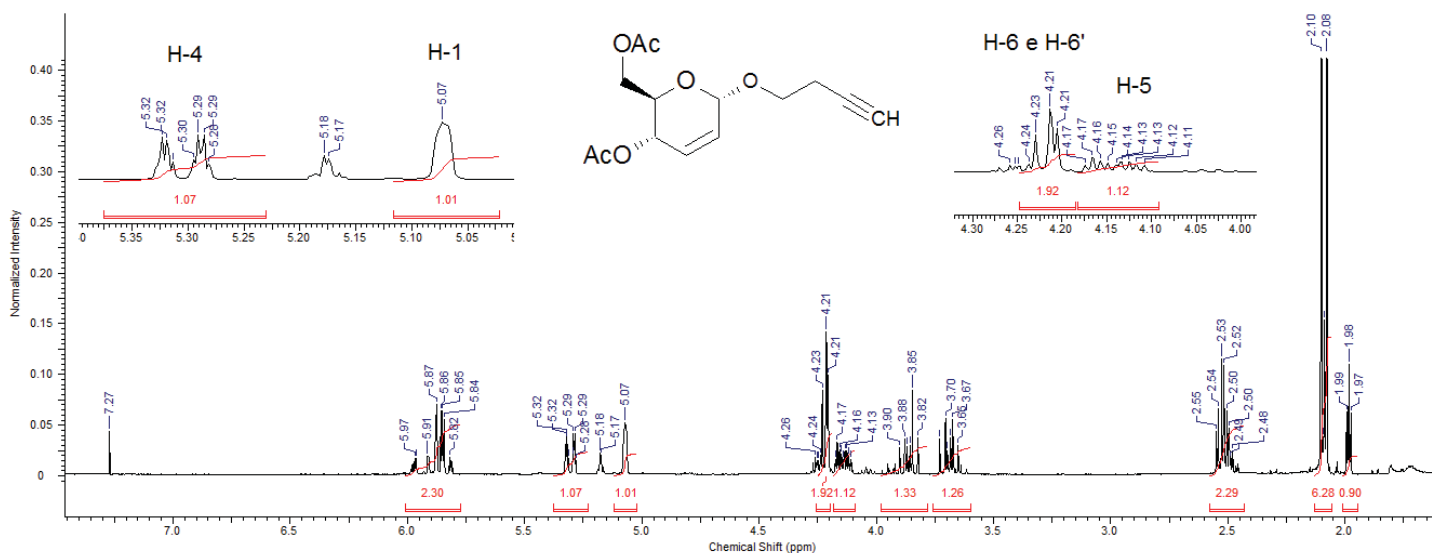


**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**

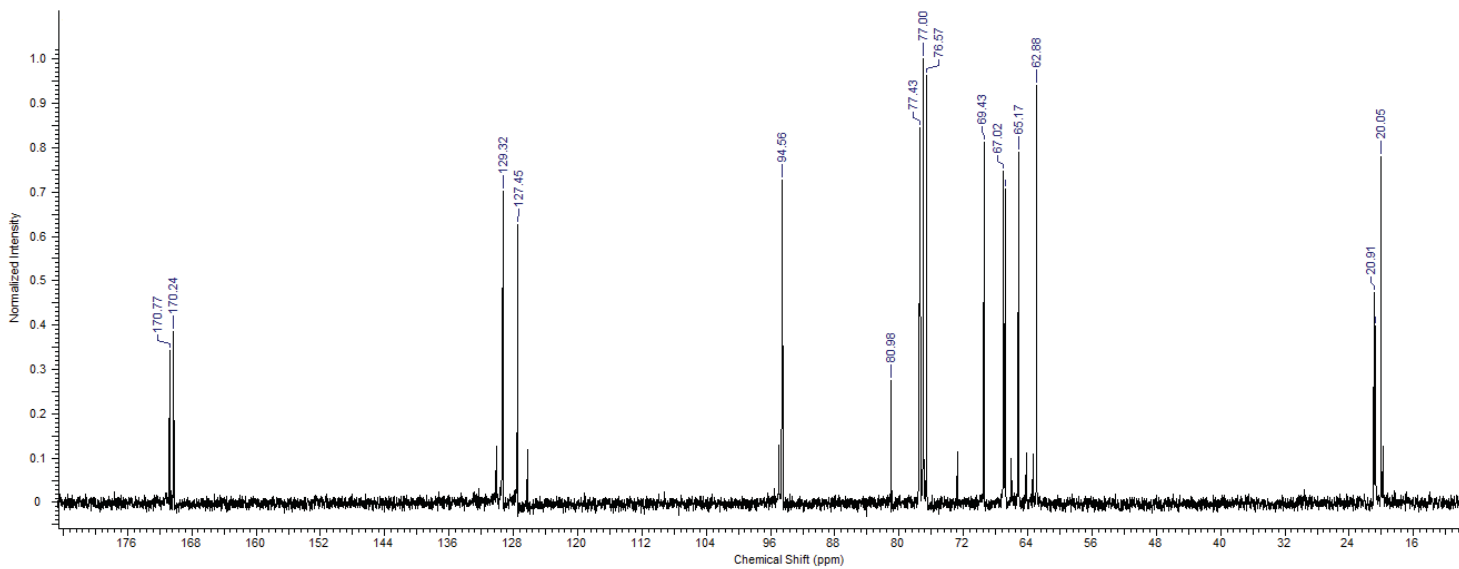


**Espectro 5:** (3-Butin-1-il) 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**5b**)

a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)

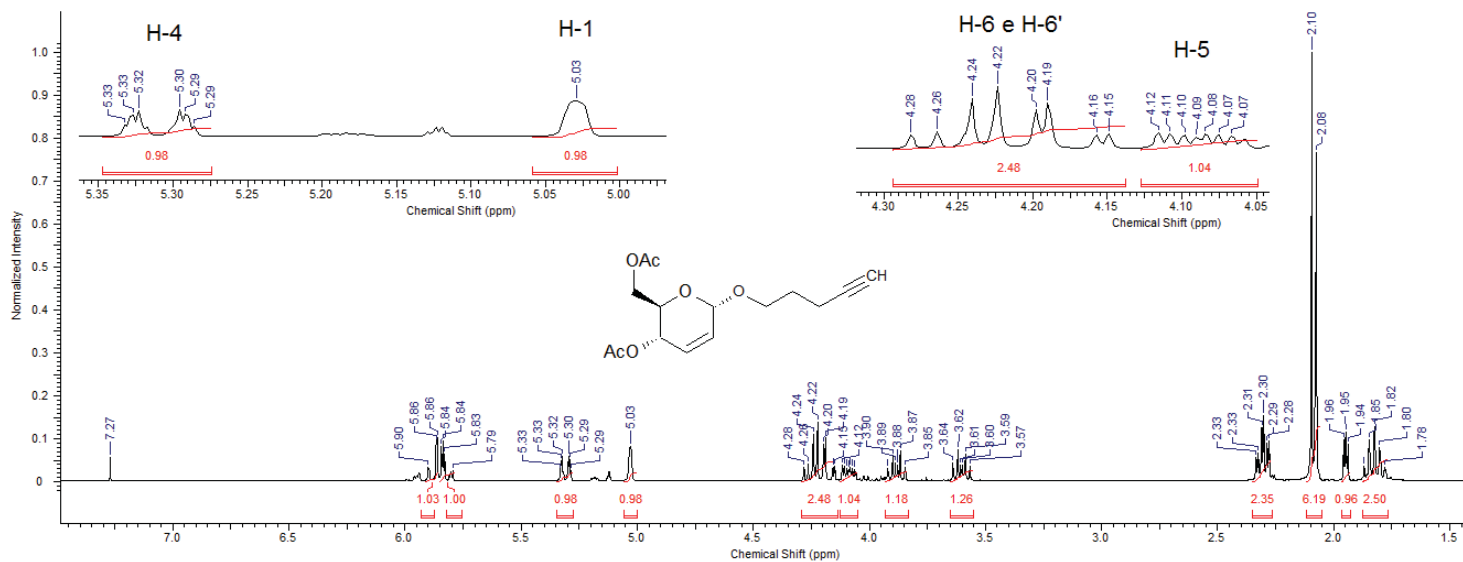


b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)

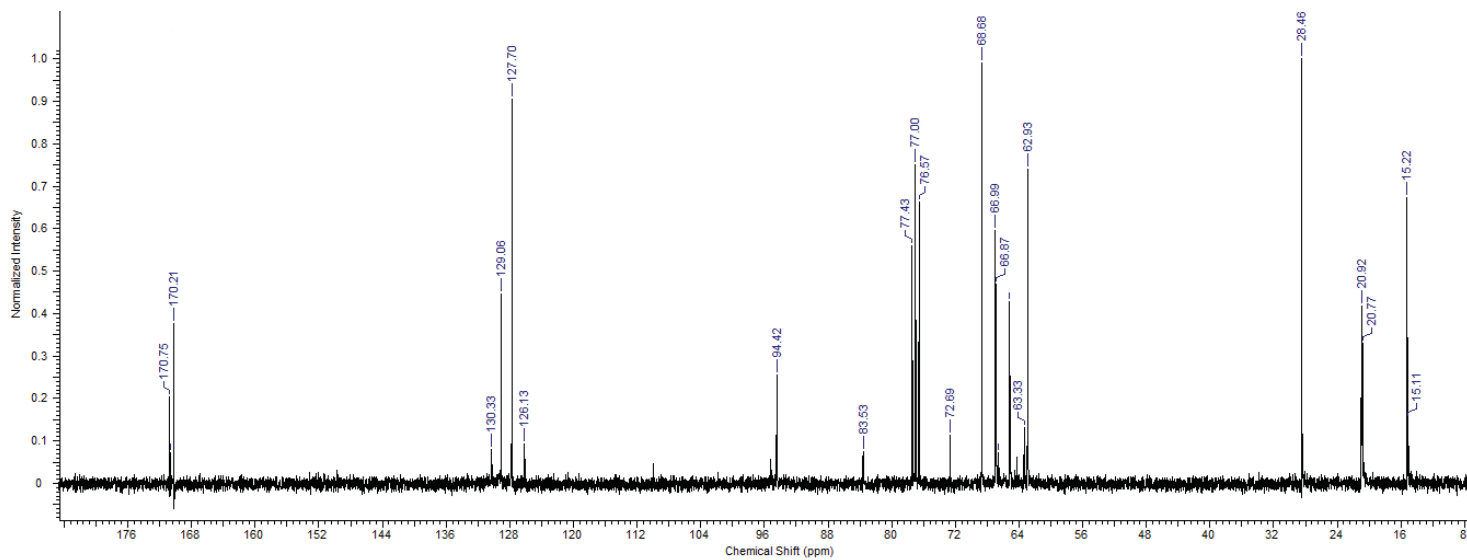


**Espectro 6:** (4-Pentin-1-il) 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**5c**)

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**



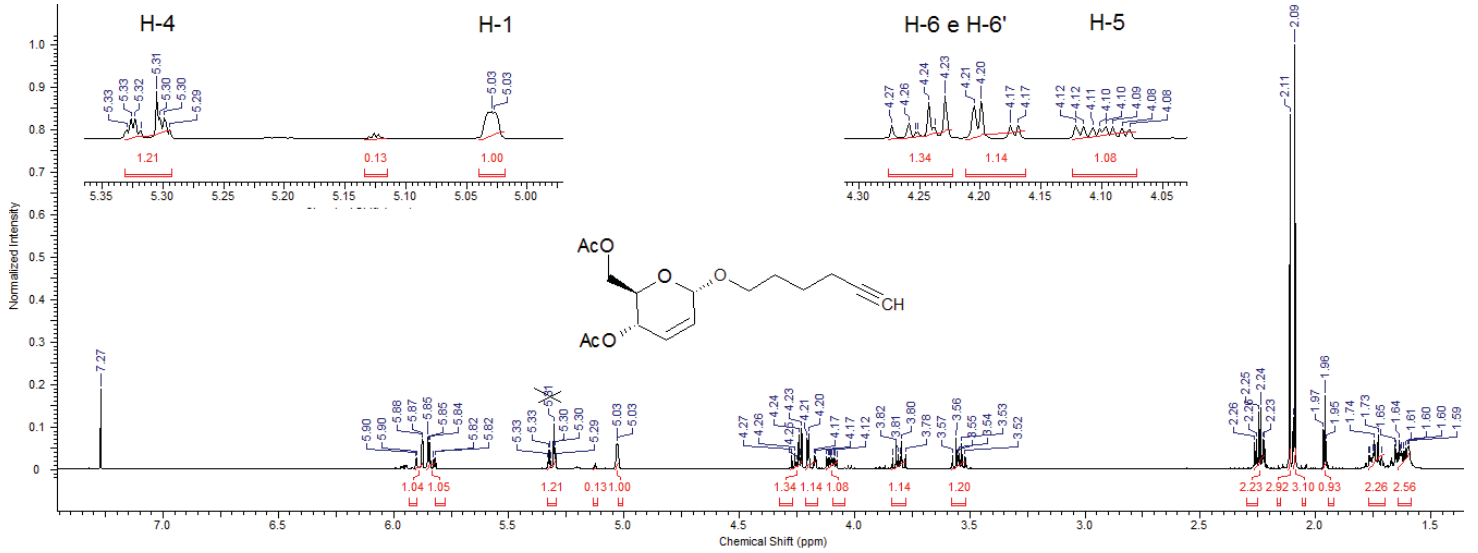
**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**



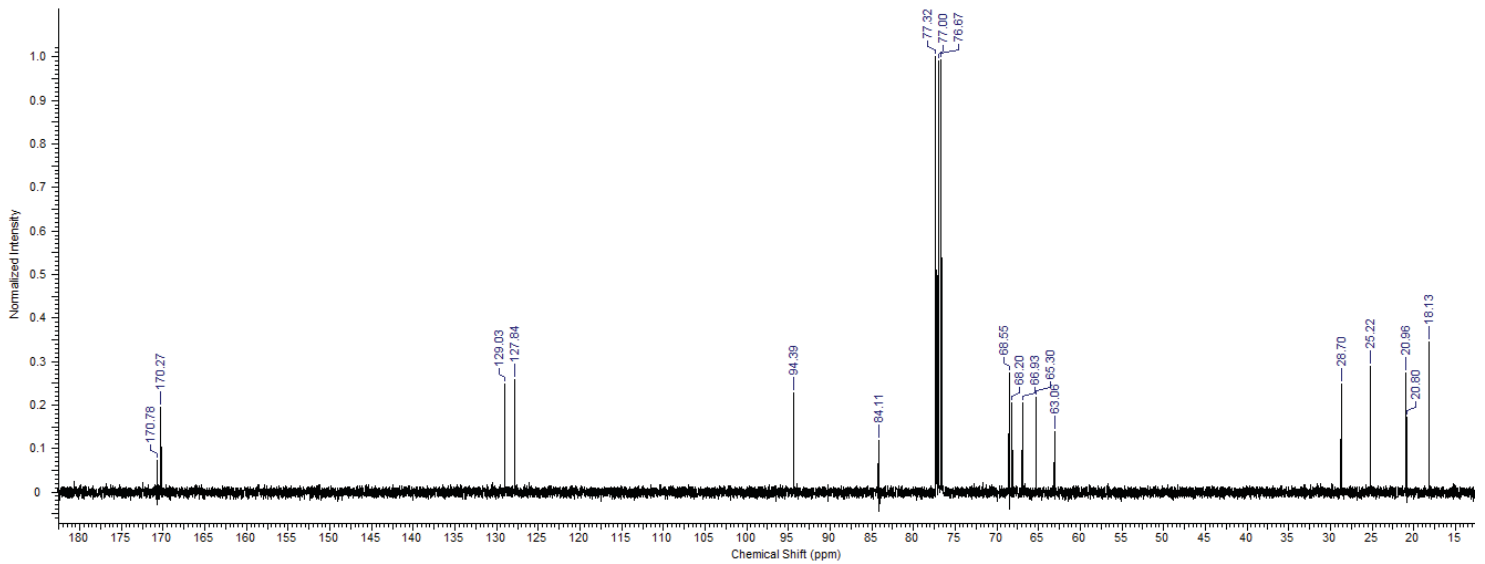


**Espectro 7:** (5-Hexin-1-il) 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**5d**)

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**

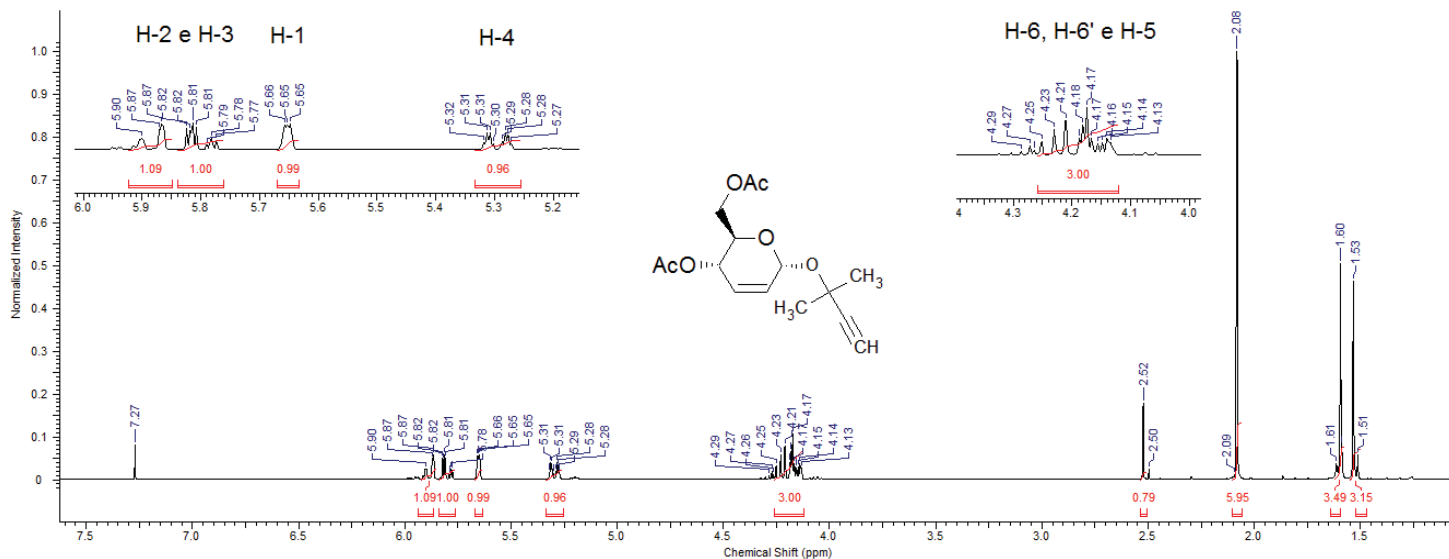


**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**

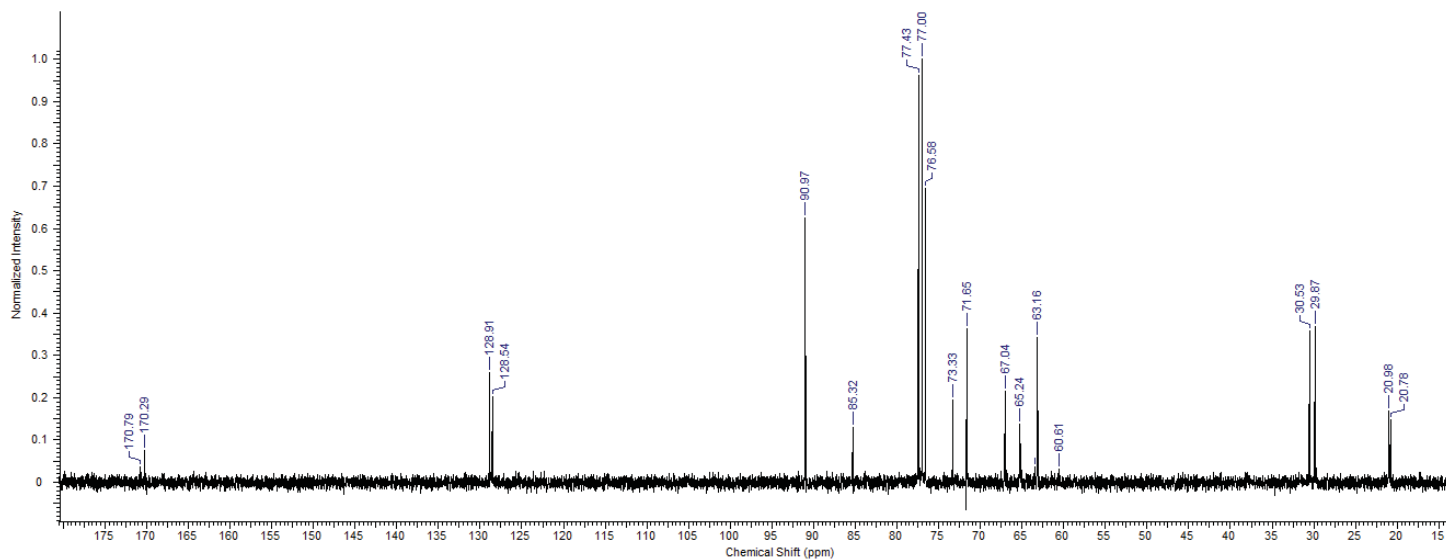


**Espectro 8:** (2-Metil-3-butin-2-il) 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**5e**)

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**

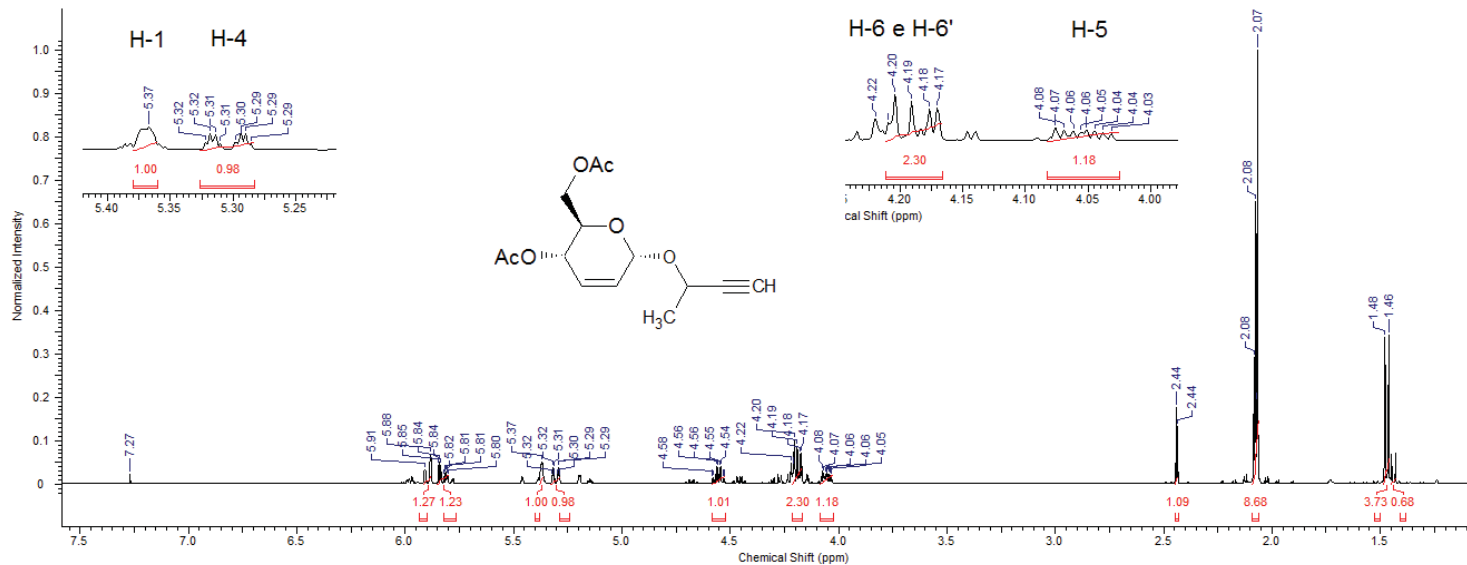


**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**

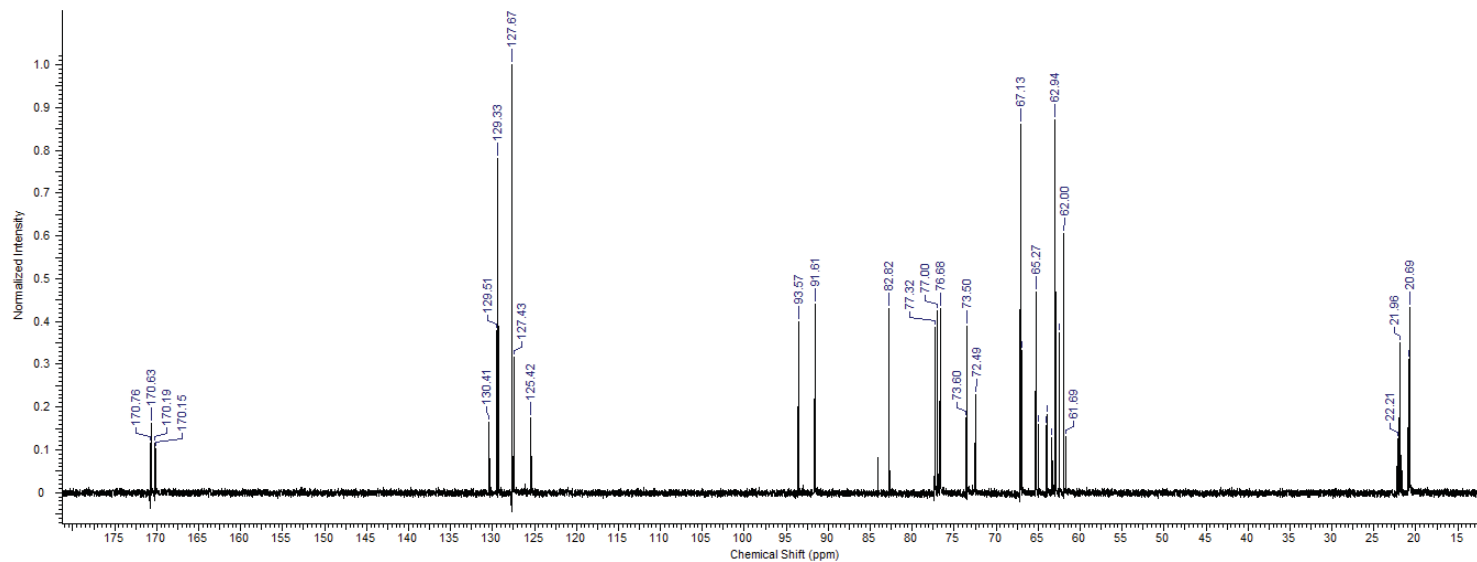


**Espectro 9:** (*R,S*-3-Butin-2-il) 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (5f)

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**

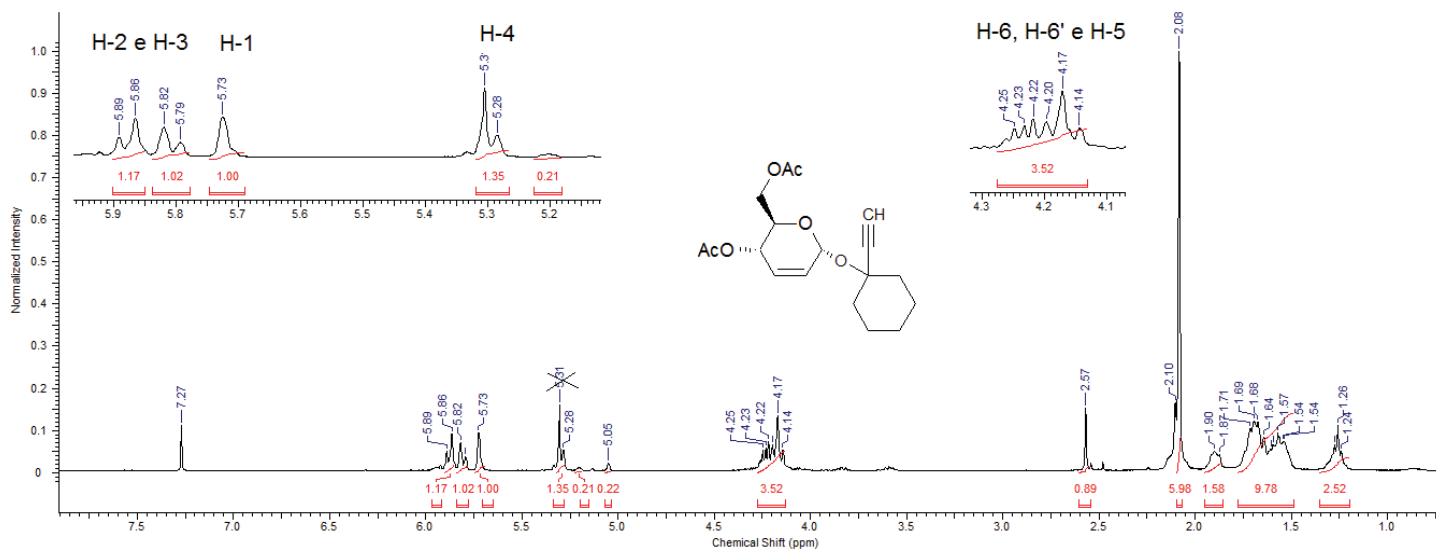


**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**

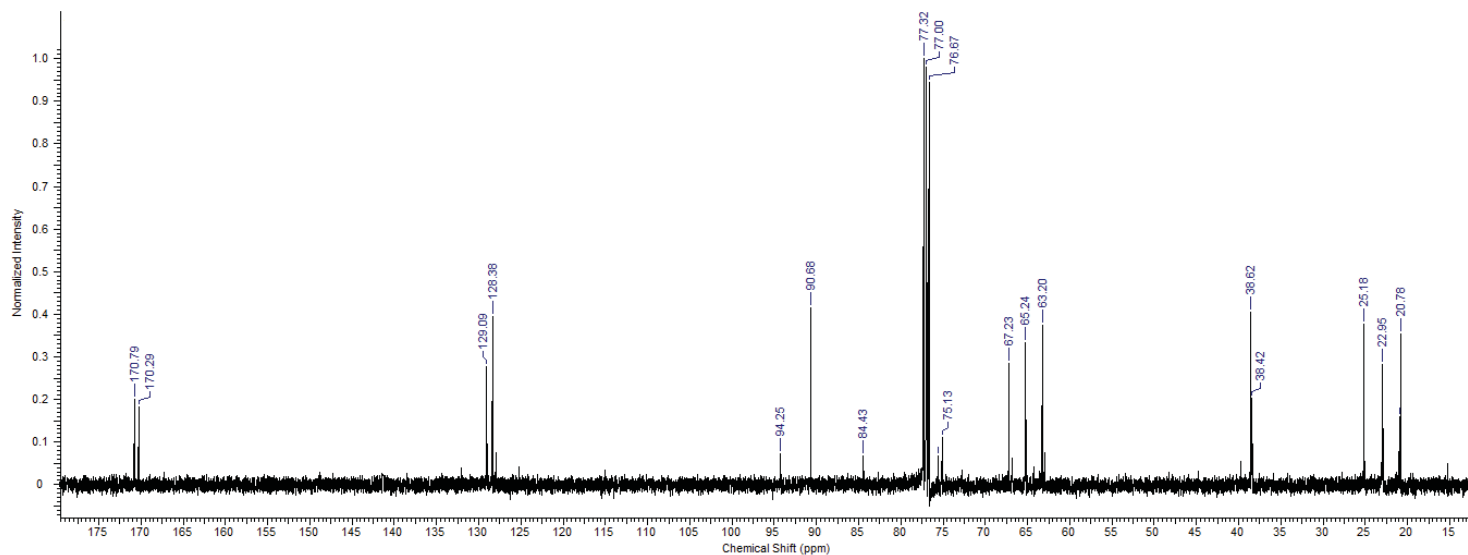


**Espectro 10:** (1-Etin-ciclohex-1-il)4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**5g**)

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**

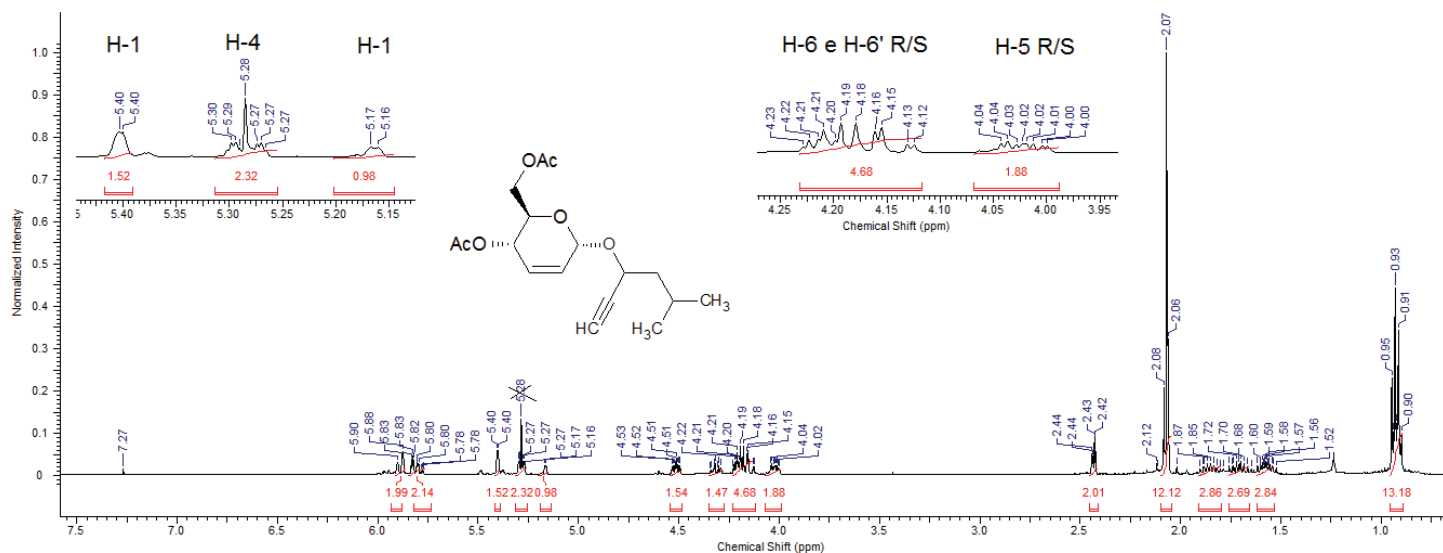


**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**

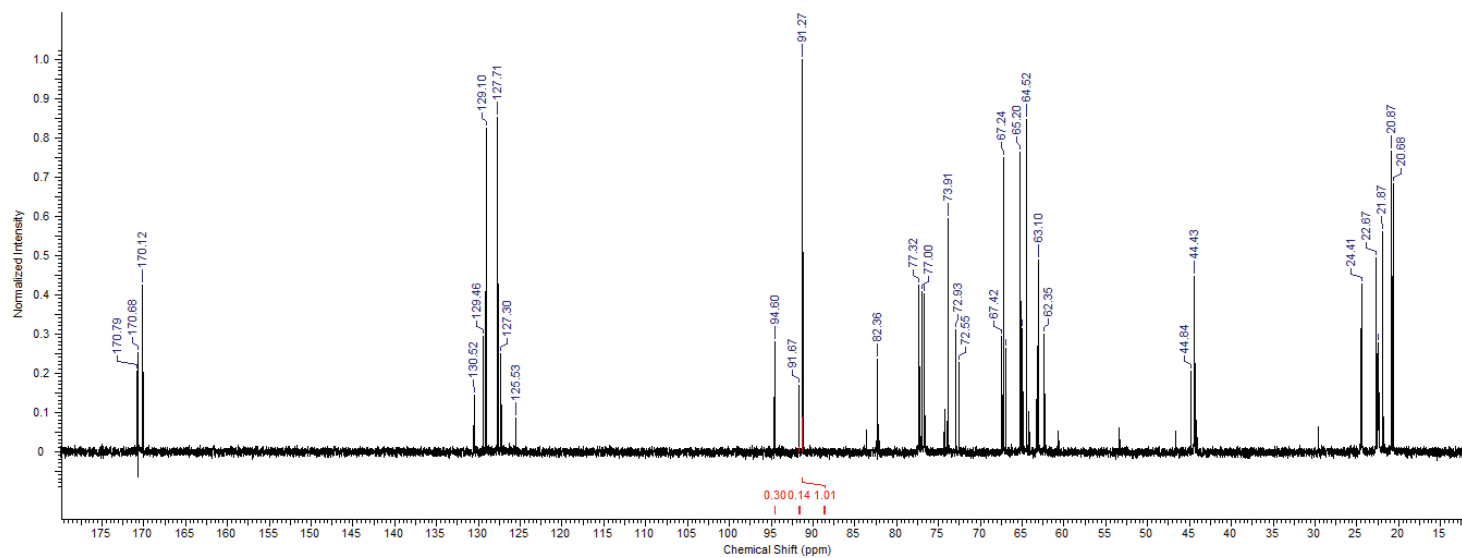


**Espectro 11: (5-Metil-1-hexin-3-il)4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (5h)**

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**

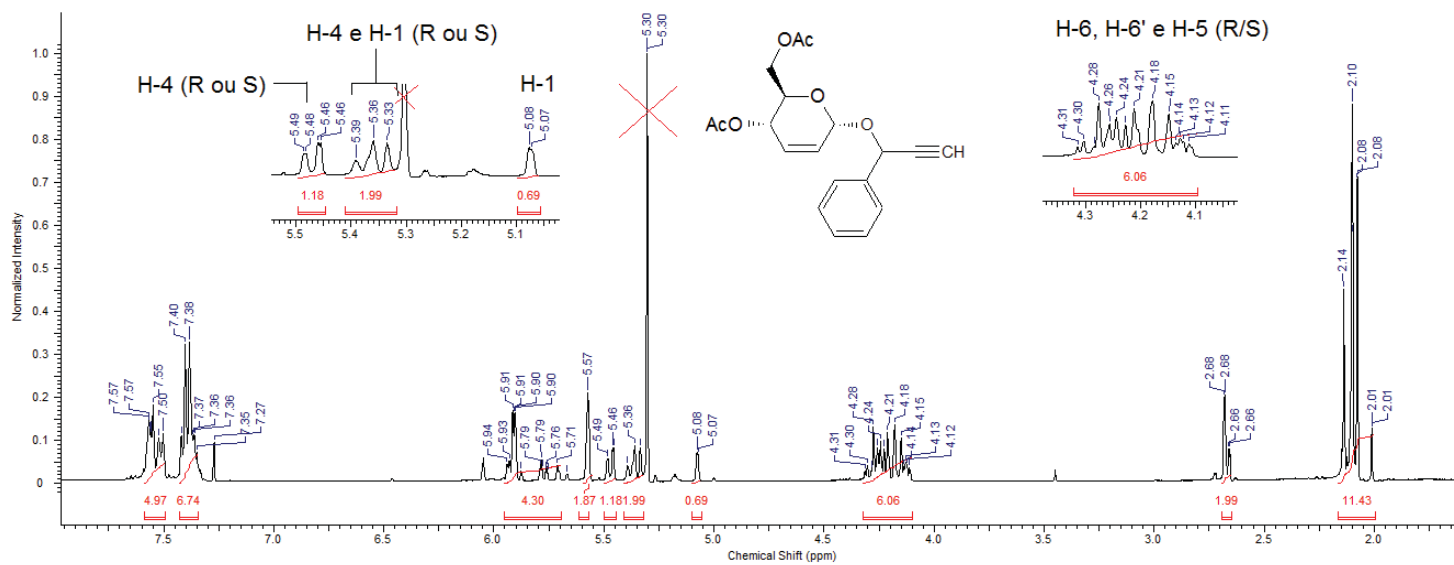


**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**

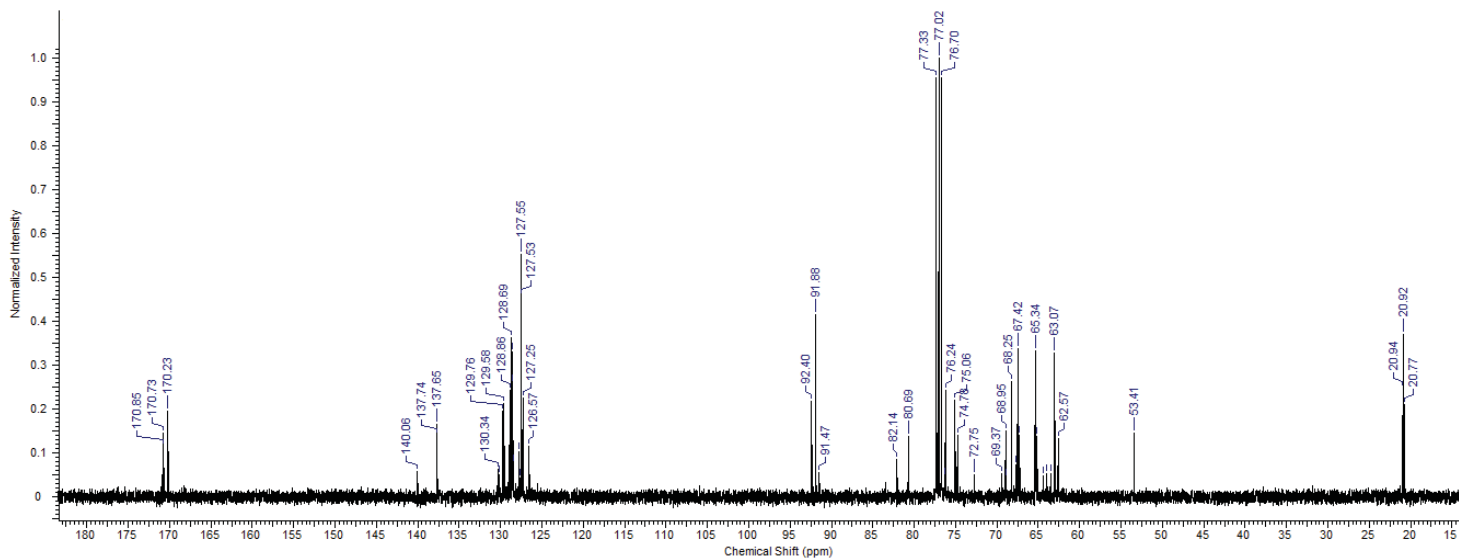


**Espectro 12:** (3-Fenil-1-propin-3-il)4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**5i**)

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**

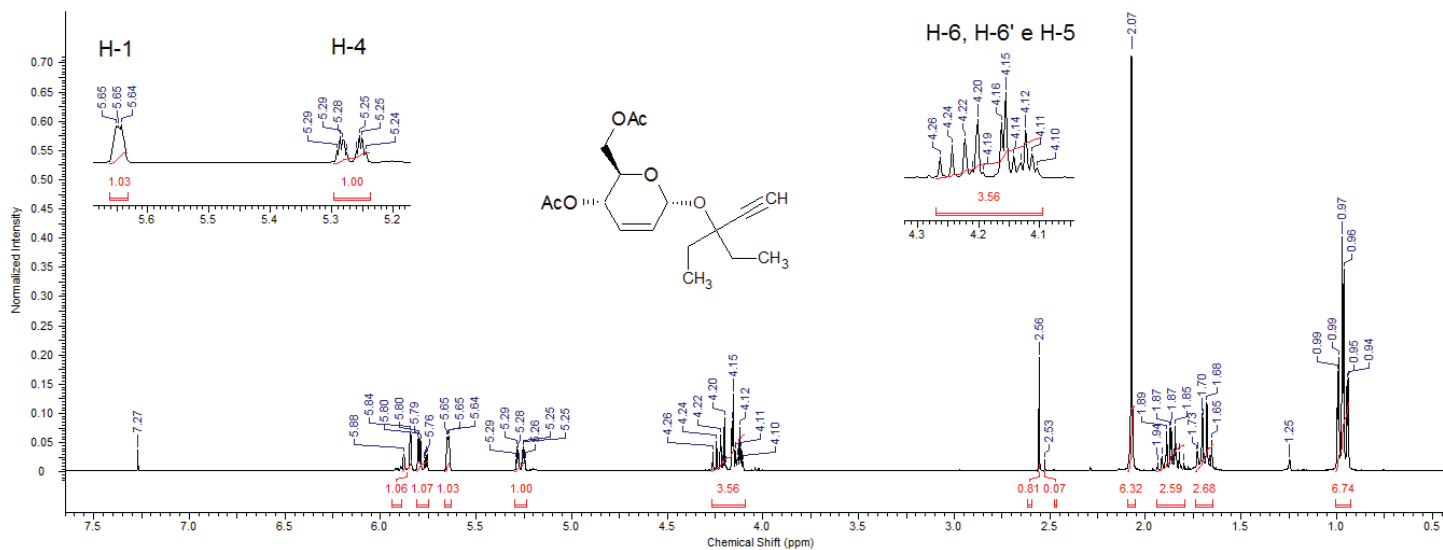


**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**

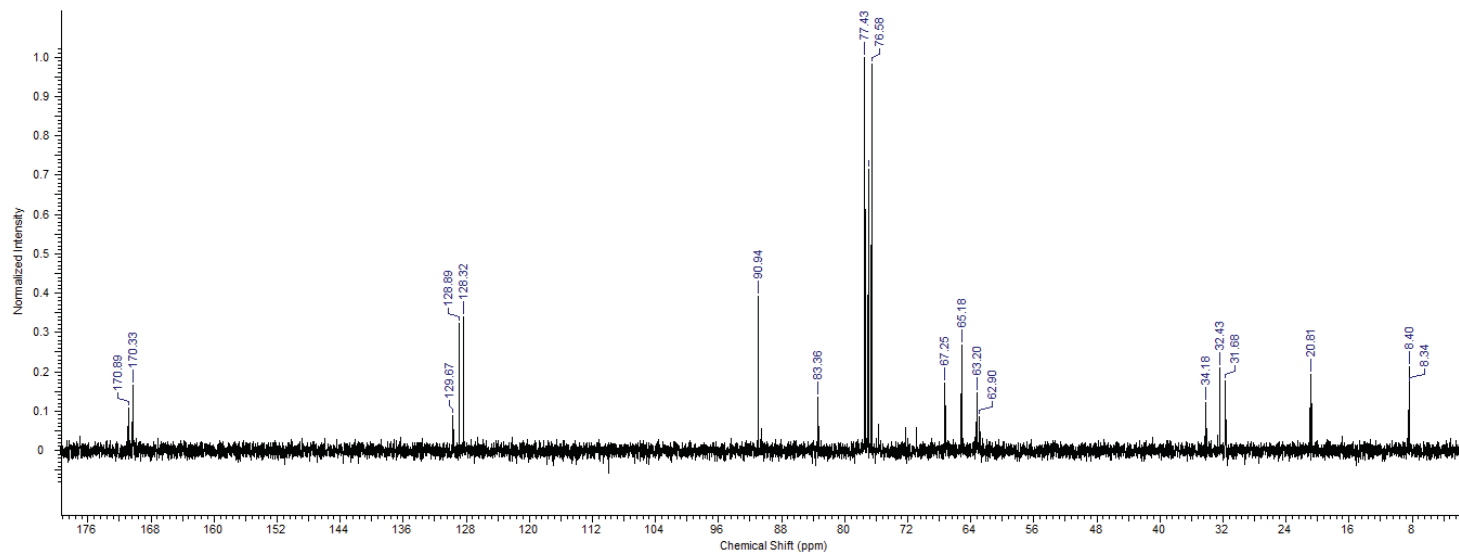


**Espectro 13:** (3-Etil-1-pentin-3-il) 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (5j)

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**

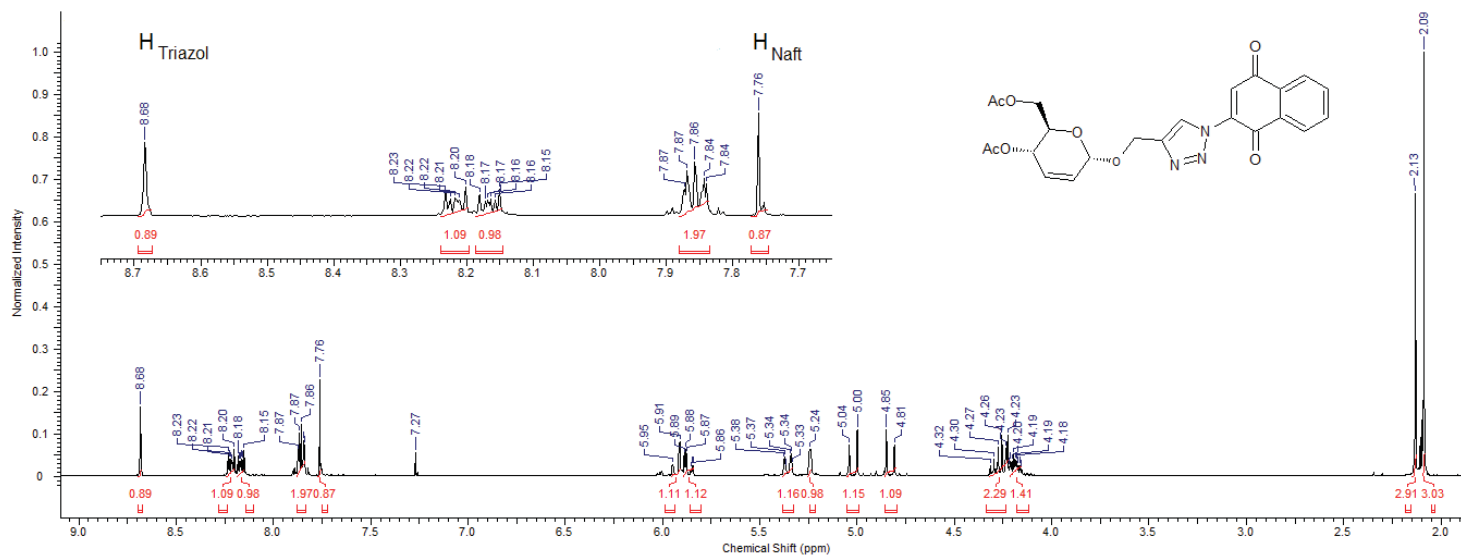


**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**

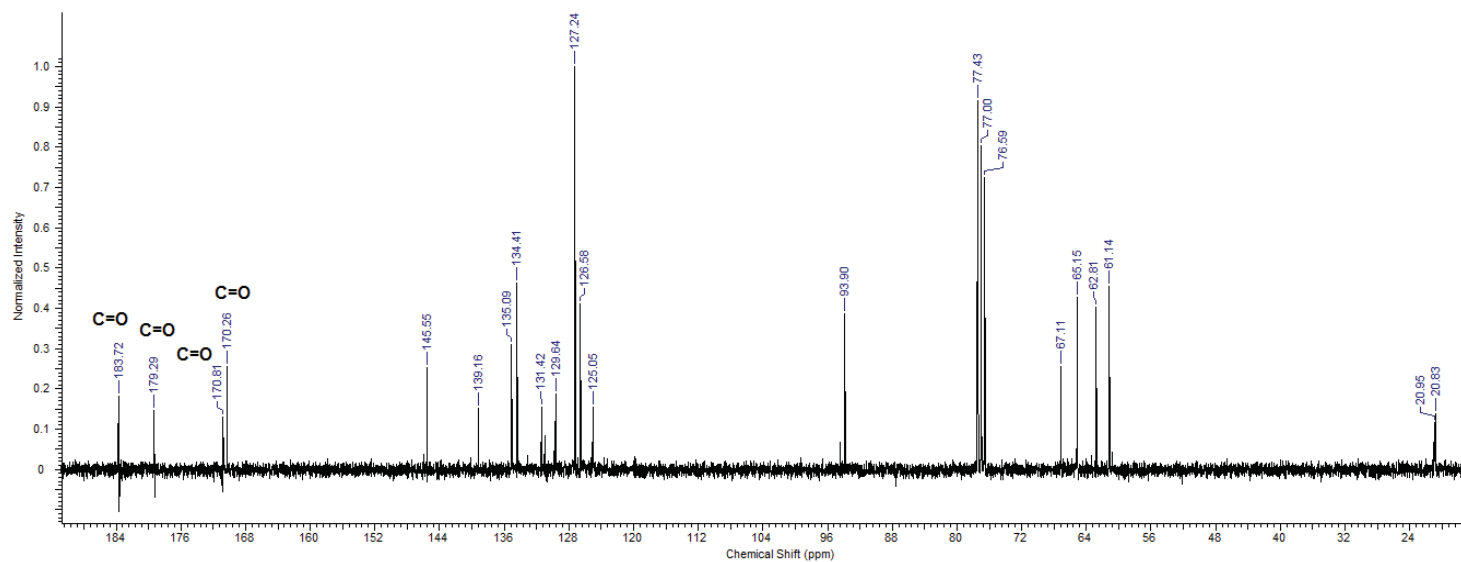


**Espectro 14:** [1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-metil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6a**)

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**



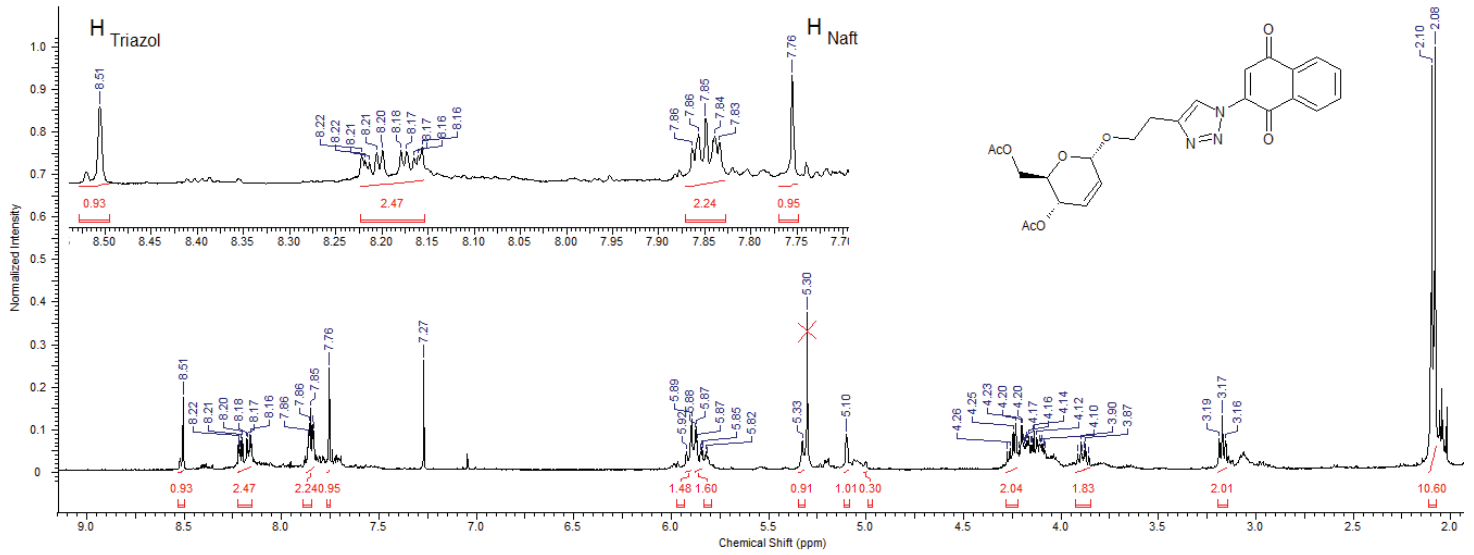
**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**



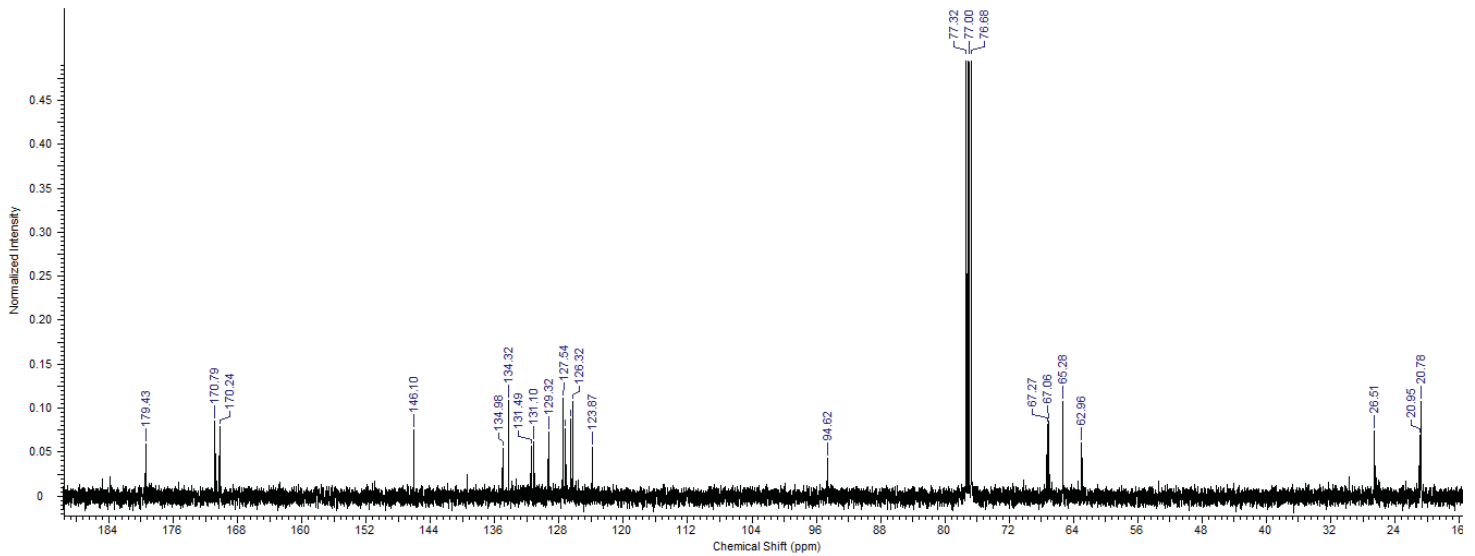


**Espectro 15:** [1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-etil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6b**)

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**

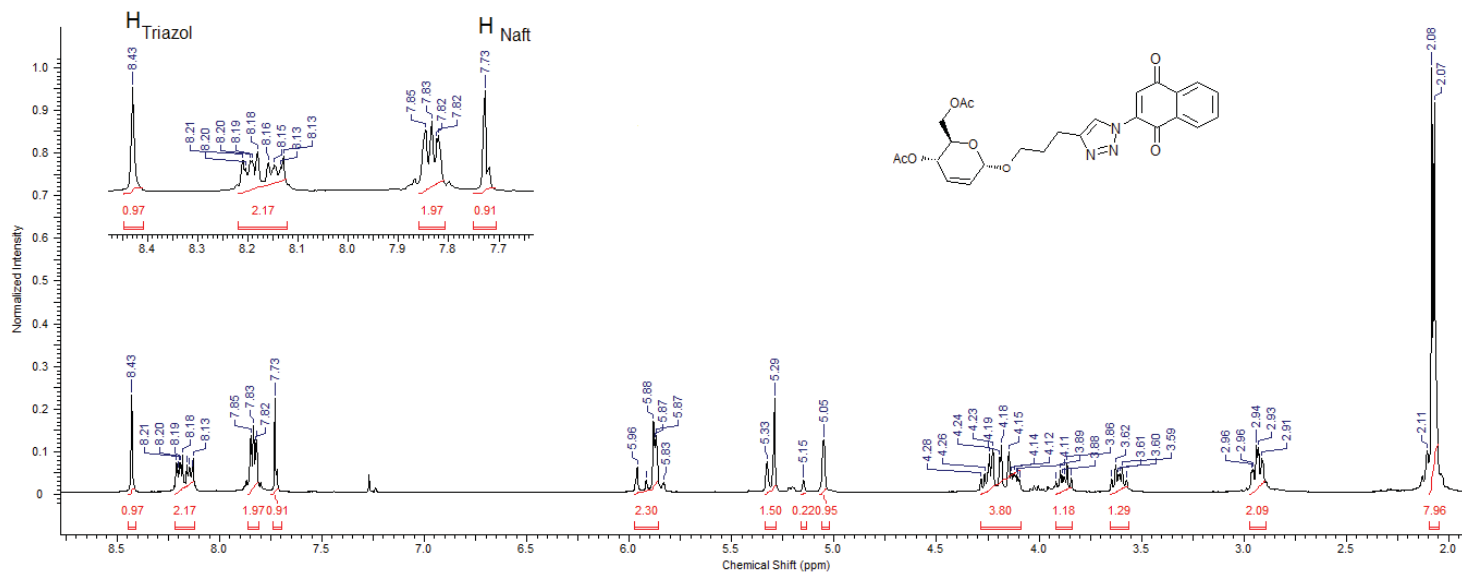


**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**

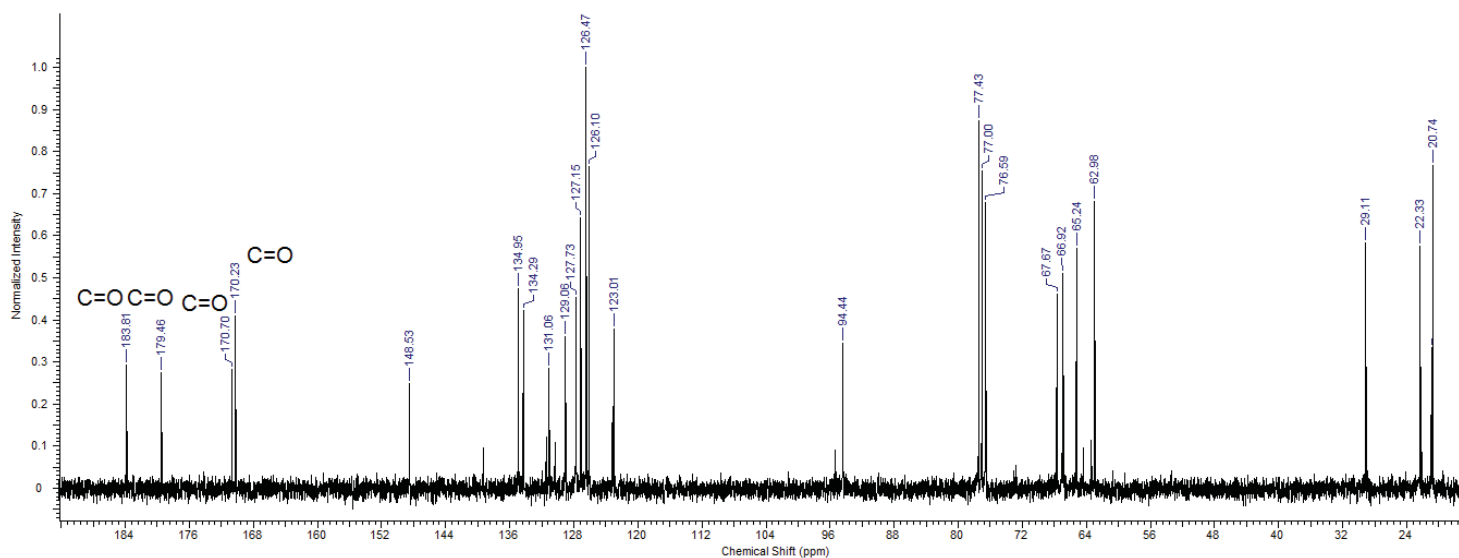


**Espectro 16:** [1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-propil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6c**)

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**

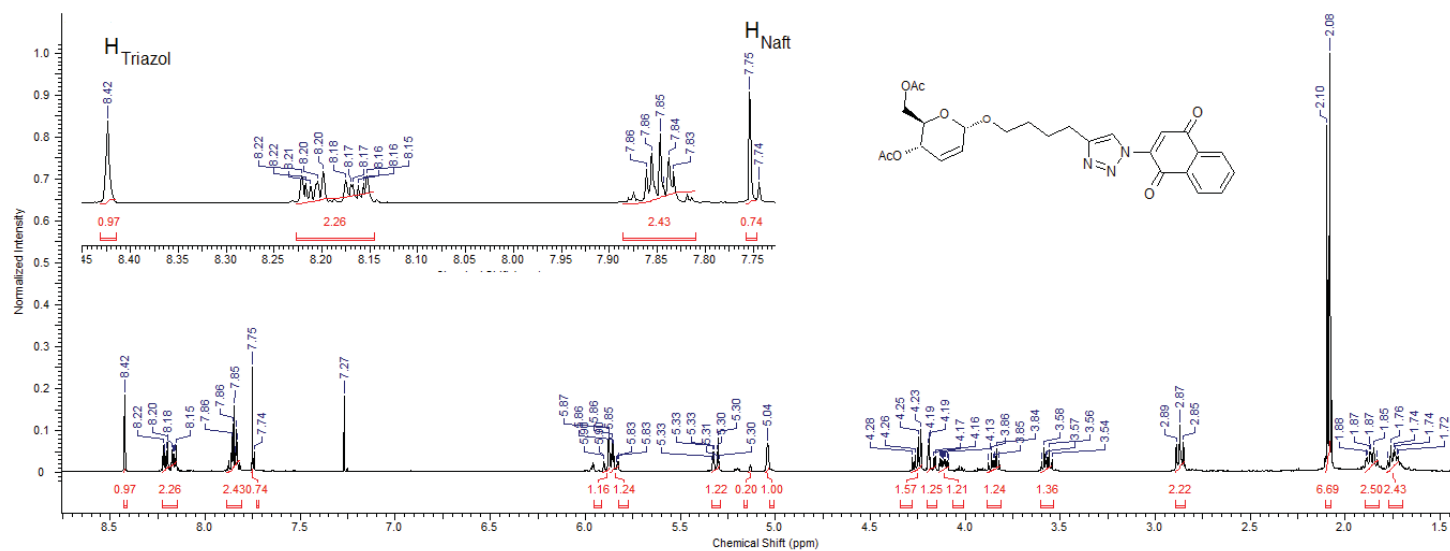


**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**

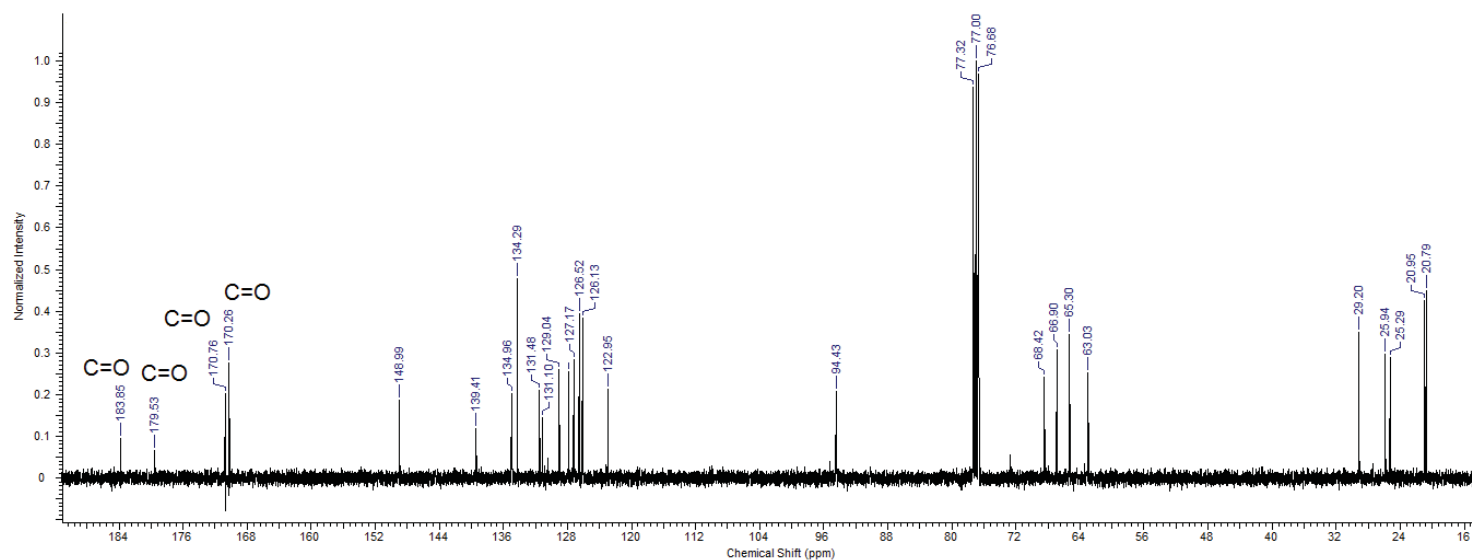


**Espectro 17:** [1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-butil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6d**)

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**

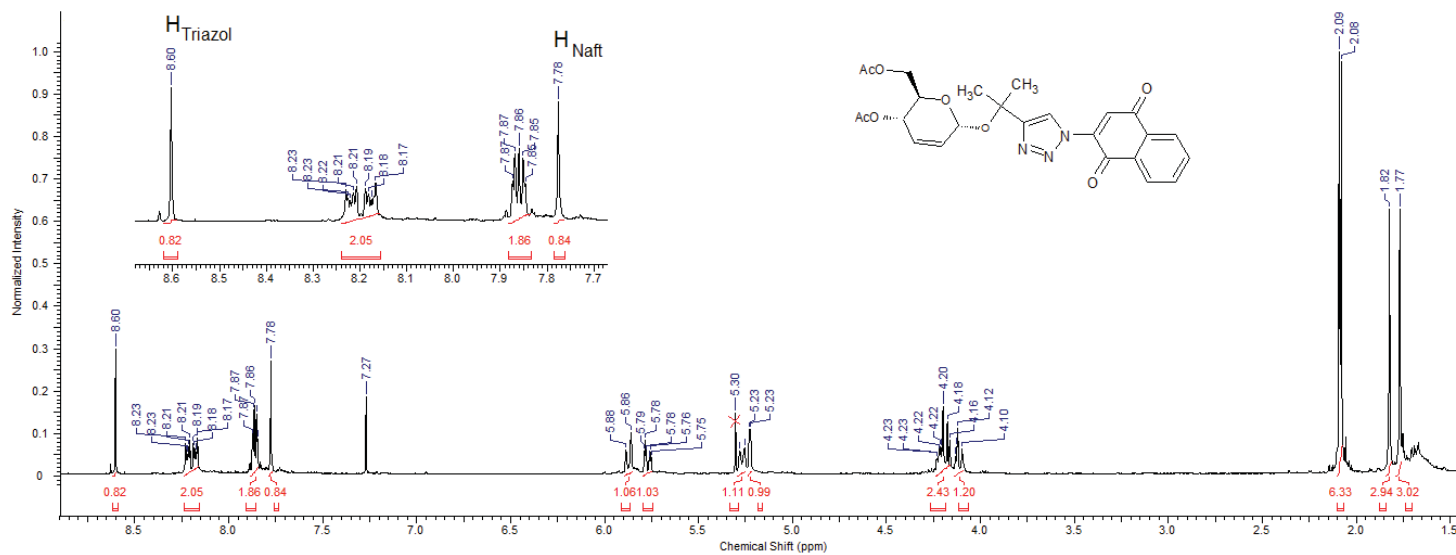


**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**

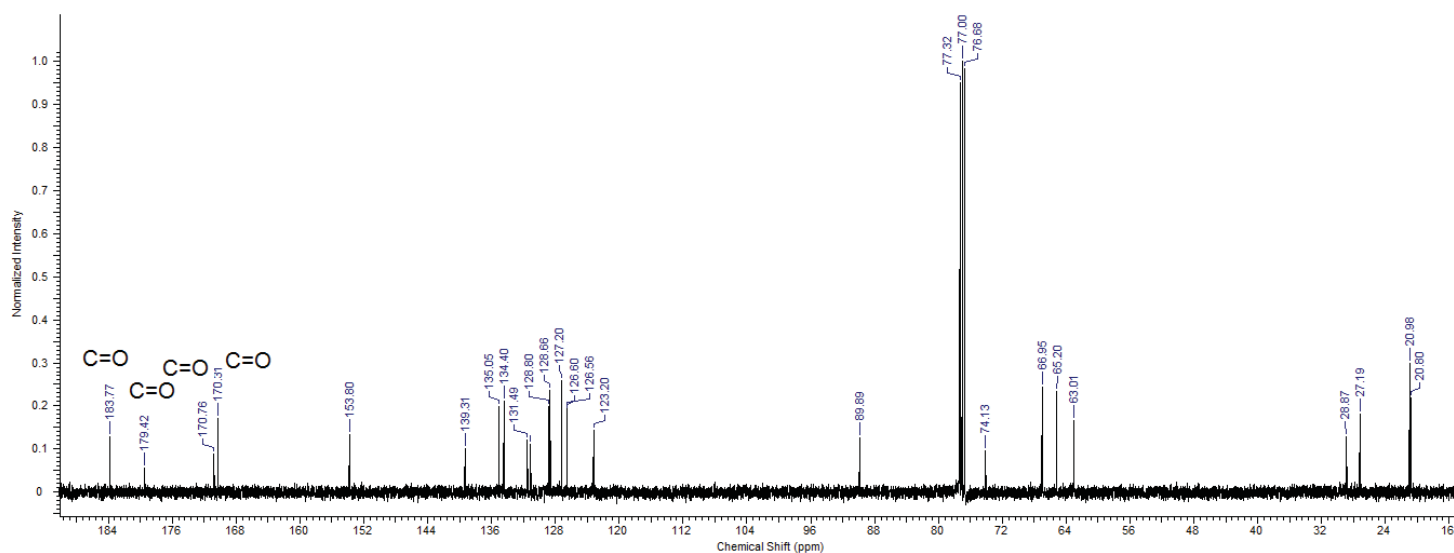


**Espectro 18:** [1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-sec-propil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6e**)

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**

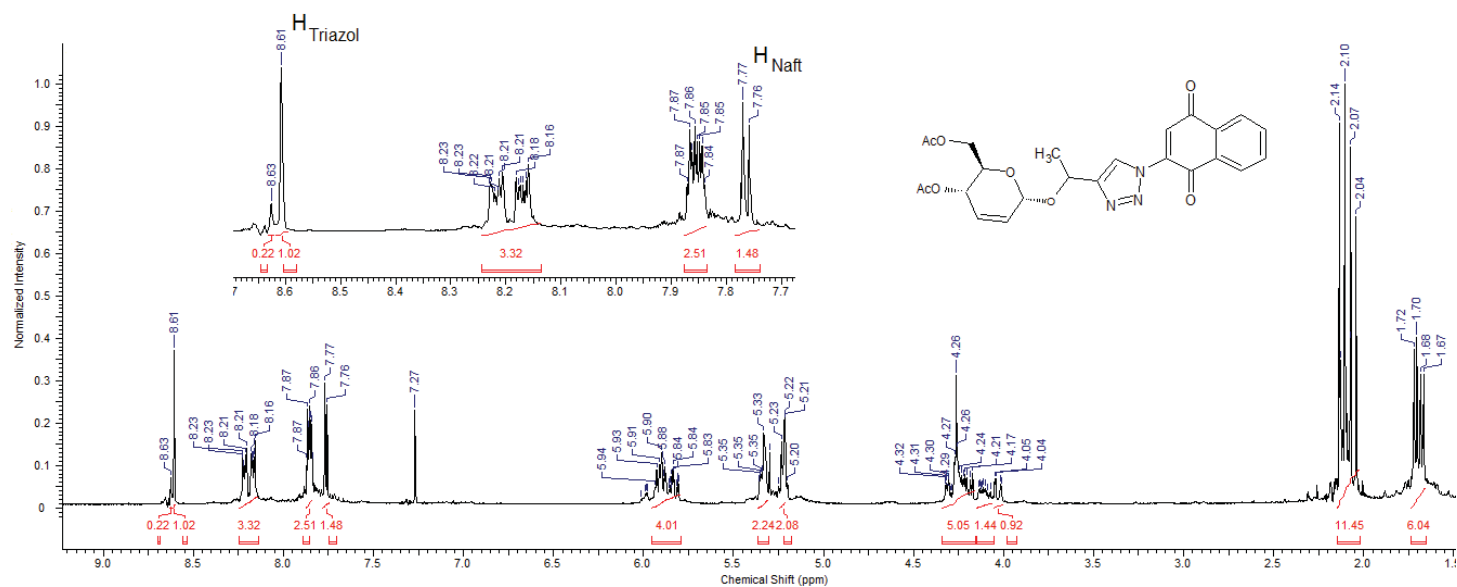


**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**

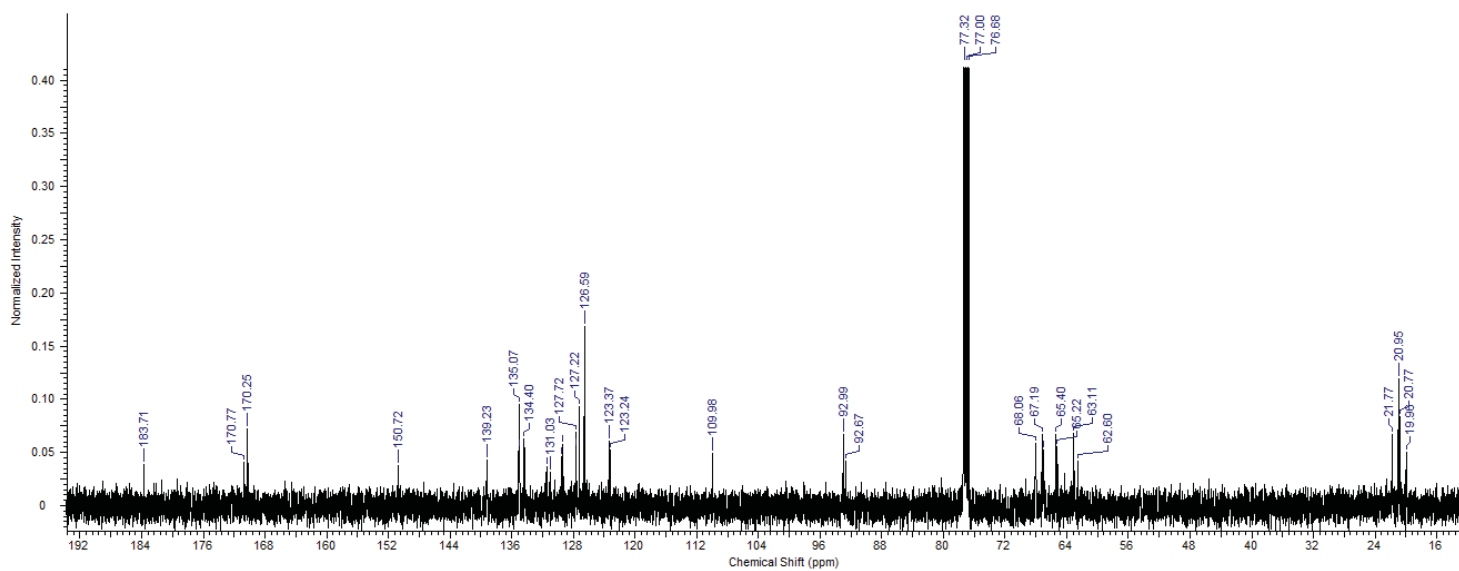


**Espectro 19:** [1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il] etilideno 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6f**)

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**

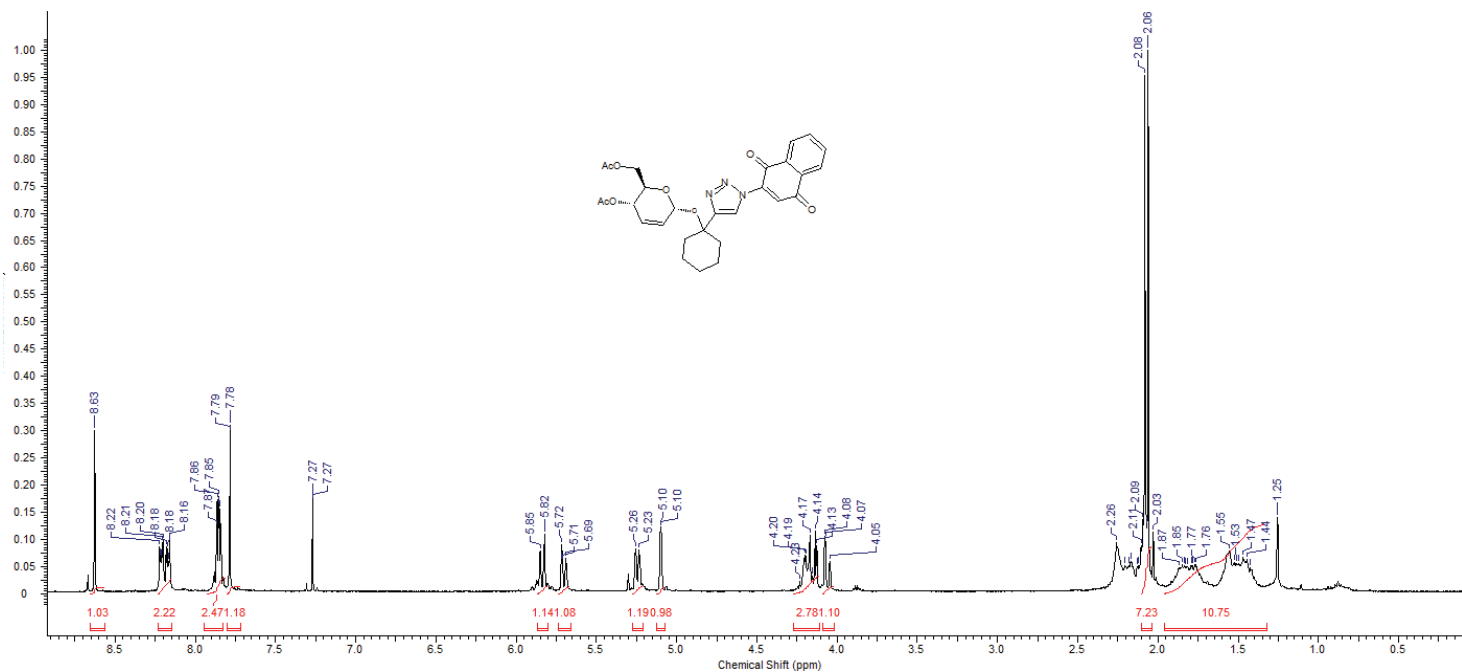


**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**

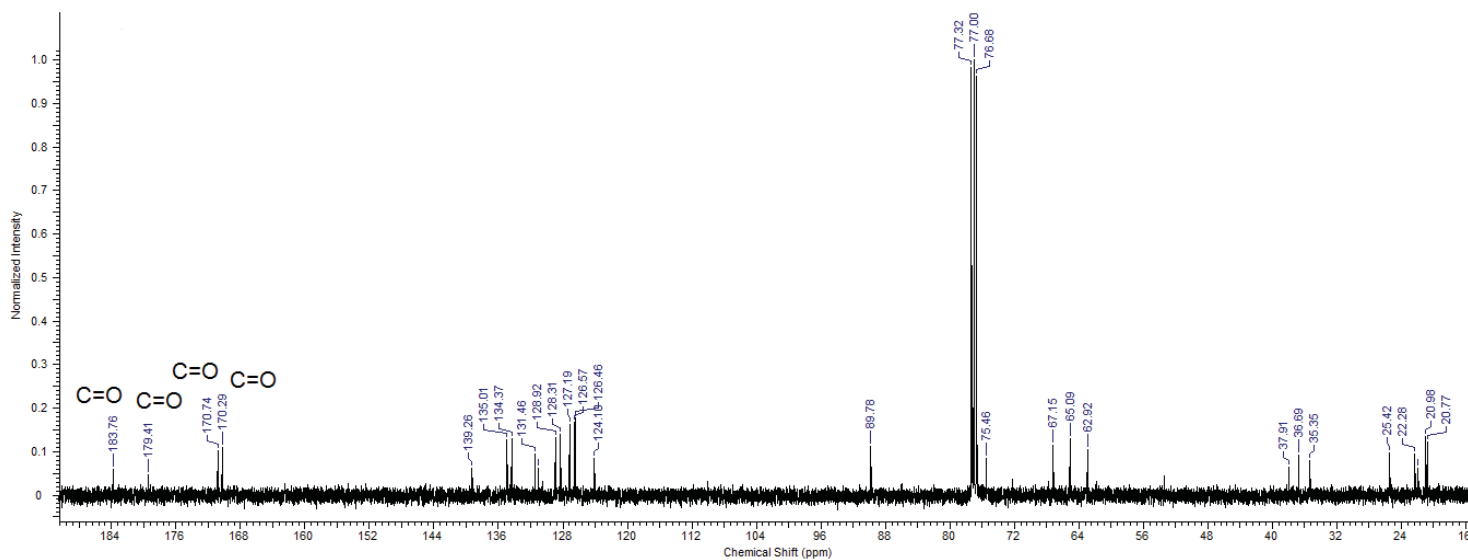


**Espectro 20:** [1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-ciclohexil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6g**)

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**

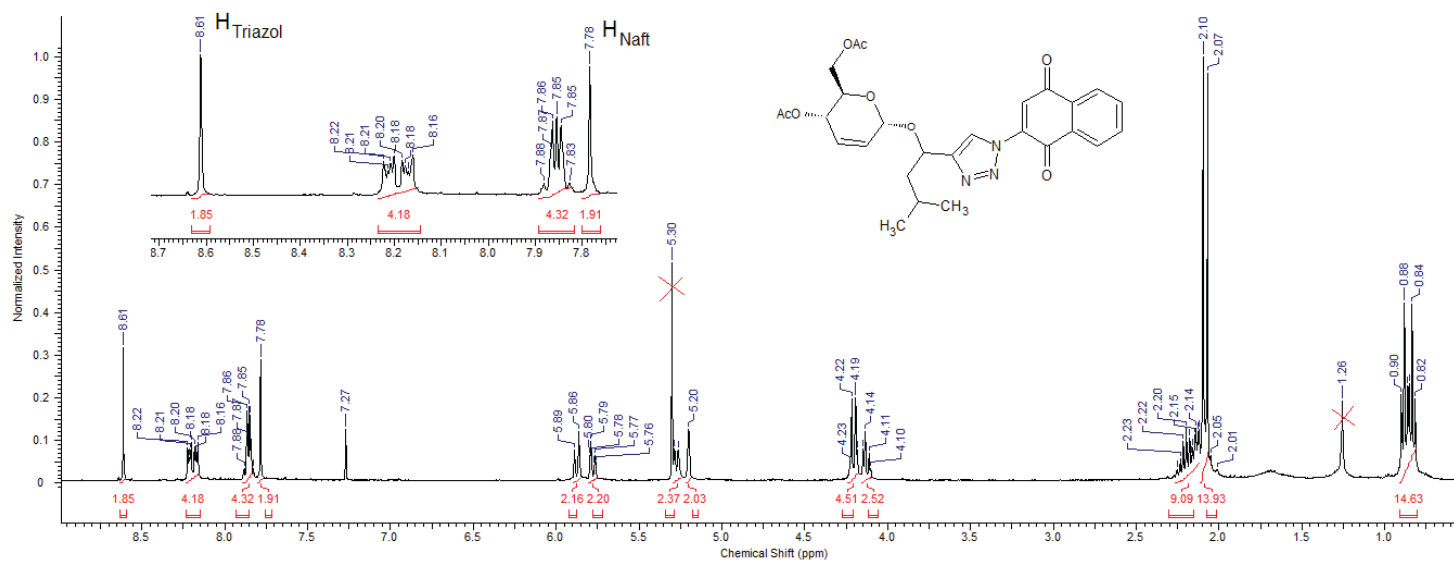


**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**

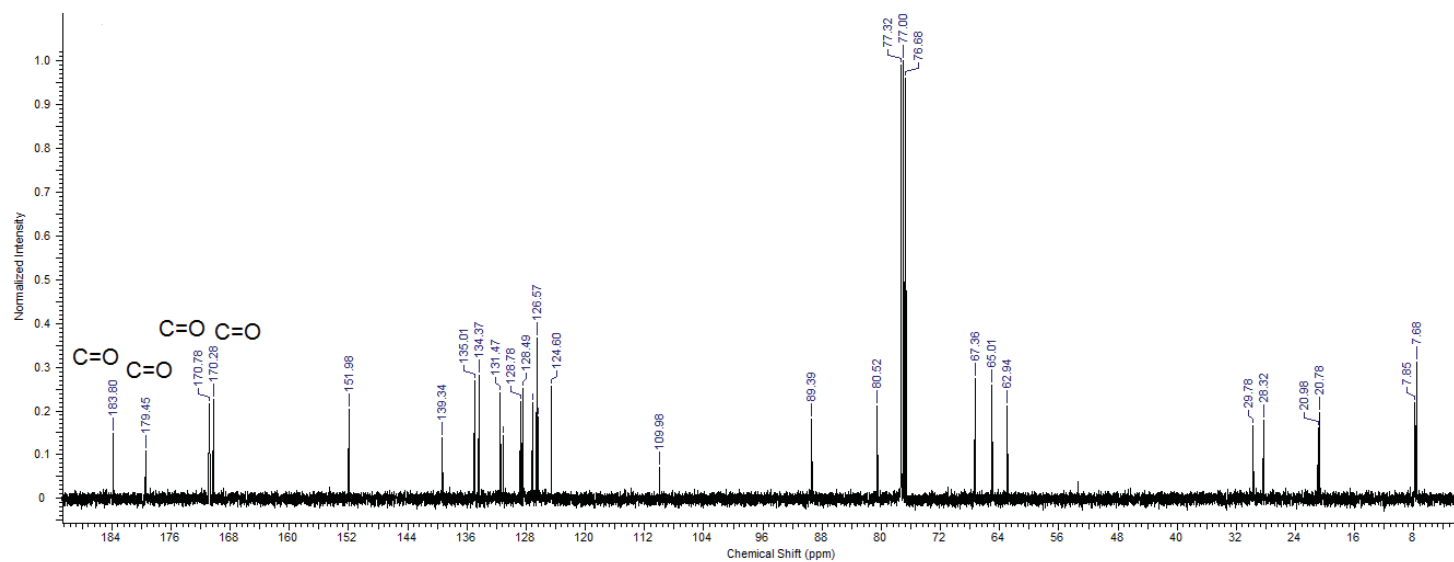


**Espectro 21:** [1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-metil-butil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6h**)

**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**



**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**

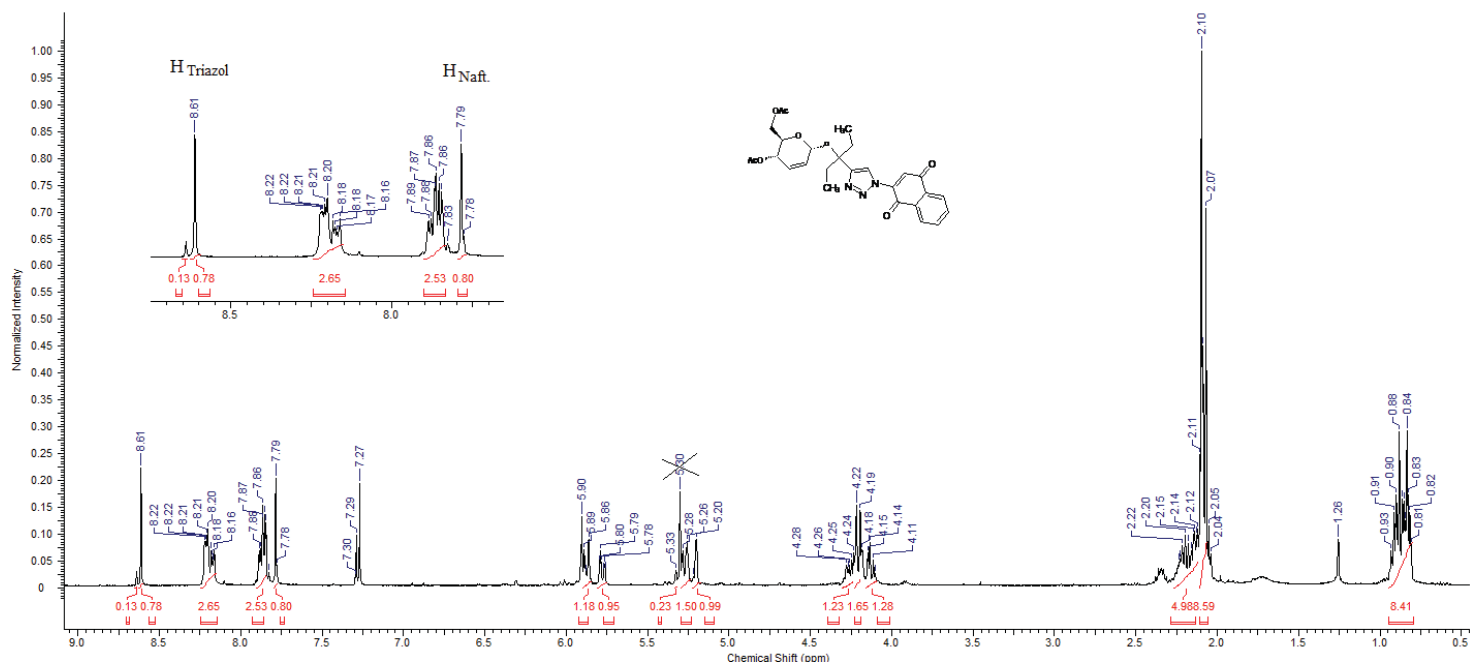




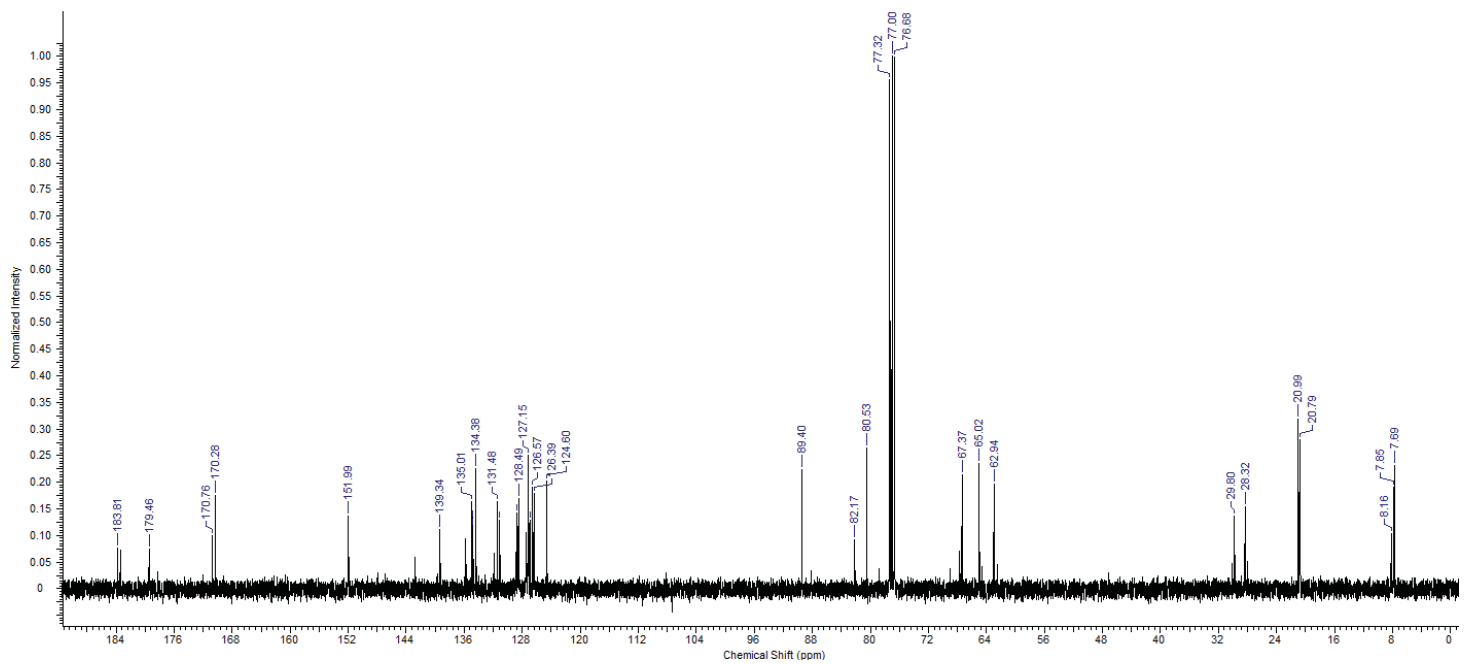


**Espectro 23:** [1-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il] 3-pentil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**6j**)

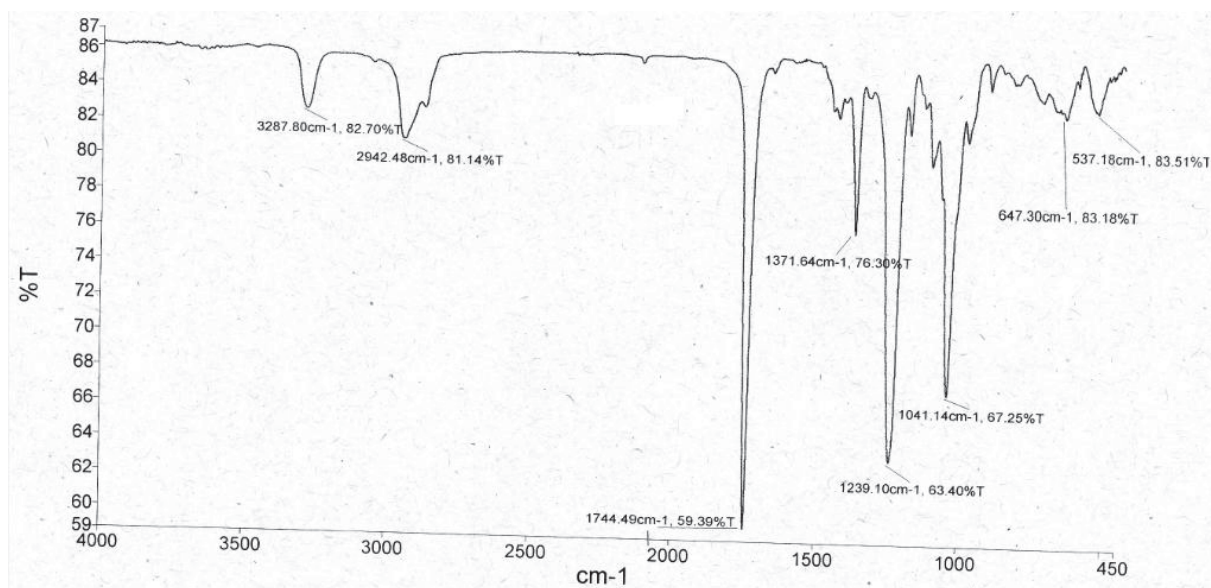
**a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)**



**b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)**



**Espectro 24: Infravermelho do composto (5d)**



**Espectro 25: Infravermelho do composto (6d)**

