



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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE GLICERO-
CARBOIDRATOS E AMINO-1,2,3-TRIAZÓIS**

Moara Targino da Silva

**Recife
Março - 2015**

Moara Targino da Silva*

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE GLICERO-
CARBOIDRATOS E AMINO-1,2,3-TRIAZÓIS**

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. Ronaldo Nascimento de Oliveira

***Bolsita FACEPE**

**Recife
Março - 2015**

Ficha catalográfica

S586s Silva, Moara Targino da
Síntese de derivados de glicero-carboidratos e amino-
1,2,3-triazóis / Moara Targino da Silva. - Recife, 2015.
93 f. : il.

Orientador: Ronaldo Nascimento de Oliveira.
Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade
Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Química,
Recife, 2015.

Inclui referências e apêndice(s).

1. Glicerol, 2. Carboidrato 3. 1,2,3-triazóis
4. 1,4-naftoquinona I. Oliveira, Ronaldo Nascimento de,
orientador II. Título

CDD 540

Moara Targino da Silva

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE GLICERO-
CARBOIDRATOS E AMINO-1,2,3-TRIAZÓIS**

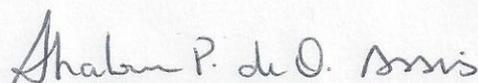
DISSERTAÇÃO AVALIADA E APROVADA PELA BANCA EM:

20 03 2015



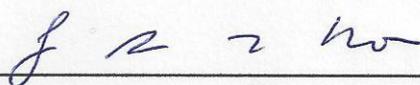
Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira (UFRPE)

Orientador



Prof.ª Dr.ª Shalom Pôrto de Oliveira Assis (UNICAP)

1º Examinador



Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho (DQ-UFRPE)

2º Examinador

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me guiar, iluminar, a superar todos os obstáculos e ter me dado discernimento na realização deste trabalho.

À minha querida mãe, Tereza Cristina, pelos incentivos, carinhos e forças nesta ardua caminhada. E a minha irmã, Tuane Targino, pelas orações e palavras de incentivo.

Ao Prof Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira, pela oportunidade, paciência e confiança na realização deste trabalho.

Ao meu noivo Felipe Gustavo, pelo companheirismo, paciência, conselhos, disposição e por ter me feito sorrir quando eu mais queria chorar.

Às três pessoas que se tornaram especiais: Shalom Pôrto, pelas contribuições na minha vida acadêmica e pelo carinho de sempre, Nattany de Paula e Filipe Torres, que dividiram comigo alegrias e as dificuldades nesta etapa acadêmica, com vocês as coisas se tornaram mais fáceis.

À Bruna Martins, que nunca me negou ajuda na parte experimental e por sempre me dar forças na conclusão deste trabalho.

Aos professores do programa de pós-graduação em química, André Lavorante, Claudete Fernandes, Celso Camara, Clécio Ramos, João Rufino, Wagner Eduardo, Monica Belian, Valberes Nascimento e Hércio Batista, por terem contribuído de forma direta ou indireta na minha formação.

Aos amigos da UFRPE, Carine, Dmisticles, Jamerson, Anabel Lidiane, Renê, Elaine, Queila, Jucleiton, Gabriela, Carlos, José Ailton, Ingrid, Marcones, Keyla, Amanda, Adson, Tamires, Renato, Andreza, Marcilio, Rodolfo e Dário, pela amizade.

À turma do LSCB: Bruna Martins, Pollyanna Leite, Mauro Gomes, Josi Paz, Cibelle Cabral, Valentina Nascimento, Ivys Antônio, Victoria Brandão, Rerison Justo, Deivison Aguiar, Ingrid Trajano, Ingrid Freire, Karolinny Gomes e Antônio, pelos momentos de descontração no ambiente de trabalho.

Ao CENAPESQ-UFRPE e à Central Analítica da UFPE, pelas análises realizadas, de modo especial à Eliete Barros.

À FACEPE (Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco) pela bolsa concedida e pelo auxílio financeiro (PRONEM).

RESUMO

Novas estratégias sintéticas estão sendo propostas para o desenvolvimento de substâncias bioativas contendo derivados de fontes naturais e renováveis, como por exemplo, glicerol e carboidrato. Outra classe de compostos de bastante importância são os heterociclos e dentre os mais estudados destacamos os 1,2,3-triazóis devido a sua versatilidade sintética e ampla aplicação biológica. O presente trabalho visa a síntese de glicero-carboidratos e novos amino derivados de triazóis e naftoquinonas. A partir de *N*-[alquil-azido]-ftalimidas (**11-14**) e os alcinos terminais fenilacetileno (**15**) ou 4-bromo-1-butino (**27**), foram preparados os 1,2,3-triazóis via reação de cicloadição 1,3-dipolar. Os compostos 4-(fenil)-*N*-(alquil)-ftalimidas-1,2,3-triazóis (**16-19**) e os 4-(2-bromo-etil)-*N*-(alquil)-ftalimida-1,2,3-triazóis (**28-31**) foram obtidos com rendimentos entre 70 e 91%. Nos compostos 4-(fenil)-*N*-(alquil)-ftalimidas-1,2,3-triazóis (**16-19**) foi realizado a retirada do grupo ftalimida usando hidrazina. Desta forma, os amino-triazóis (**20-22**) obtidos reagiram com a 1,4-naftoquinona (**23**) fornecendo as amino-1,4-naftoquinonas (**24-26**) com rendimentos de 84-89%. Os 4-(2-azido-etil)-*N*-ftalimida-1,2,3-triazóis (**32-35**) foram sintetizados com rendimentos entre 80-91% a partir dos compostos bromados correspondentes. As estruturas químicas foram elucidadas por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , e análise elementar.

Palavras-chaves: glicerol, carboidrato, 1,2,3-triazol, 1,4-naftoquinona.

ABSTRACT

New synthetic strategies have been proposed for development of bioactive substances containing derivatives from renewable resource, such as glycerol and carbohydrate. Heterocyclic are other important class of compounds and among the most studied, 1,2,3-triazole are highlighted because of its synthetic versatility and wide range of biological application. The present work towards the synthesis of glycerol-carbohydrates and new amino-triazole and naphthoquinone derivatives. 1,2,3-Triazoles (**16-19**) and (**28-31**) were prepared from *N*-[alkyl-azido]-phthalimides (**11-14**) and phenylacetylene (**15**) or 4-bromo-1-butine (**27**) alkynes via 1,3-dipolar cycloaddition reaction in yields from 70 to 91%. Amine protection phthalimide group of 4-(phenyl)-*N*-(alkyl)-phthalimide-1,2,3-triazoles (**16-19**) was removed using hydrazine. Then, the amino-triazoles (**20-22**) obtained were reacted with 1,4-naphthoquinone (**23**) to afford the 1,2,3-triazole-2-amino-1,4-naphthoquinones (**24-26**) in yields of 88-89%. 4-(2-Azidoethyl)-*N*-phthalimide-1,2,3-triazoles (**32-35**) were synthesized from the corresponding bromide compounds in yields of 80-91%. Chemical structures were elucidated on the basis of ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic data and elemental analyses.

Keywords: glycerol, carbohydrate, 1,2,3-triazole, 1,4-naphthoquinone.

SUMÁRIO

RESUMO.....	VI
ABSTRACT	VII
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....	X
LISTA DE FIGURAS	XII
LISTA DE ESQUEMAS	XIV
1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1 GLICEROQUÍMICA	18
1.2 CARBOIDRATOS.....	24
1.3 1,2,3-TRIAZÓIS.....	28
1.4 1,4-NAFTOQUINONAS	30
2. OBJETIVOS.....	32
2.1 Geral	32
2.2 Específicos.....	32
3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	35
3.1 Reagentes e Solventes	35
3.2 Síntese do tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -glucal (2)	36
3.3 Síntese do etil-4,6-di- <i>O</i> -acetil-2,3-dideoxi- α - <i>D</i> - <i>eritro</i> -hex-2- enopiranosídeo (3)	37
3.4 Regeneração do Pd(PPh ₃) ₄	38
3.5 Síntese do 4-hidroximetil-1,3-dioxolan-2-ona (5)	38
3.6 Tentativa de síntese dos glicero-carboidratos (6a-6b)	39
3.7 Síntese das <i>N</i> -[alquil-azido]-ftalimidas (11-14).....	40
3.8 Síntese dos 4-(fenil)-1-[<i>N</i> -(alquil)-ftalimida]-1,2,3-triazóis (16-19) e 4-(2- bromo-etil)- <i>N</i> -alquil-ftalimida-1,2,3-triazóis (28-31)	42
3.9 Síntese de 4-(fenil)- <i>N</i> -[amino-alquil]-1,2,3-triazóis	46

3.10 Síntese das substâncias 4-(fenil)-2-[amino-alquil]-1,4-naftoquinona (24-26)	48
3.11 Síntese dos compostos 4-[2-azido-etil]- <i>N</i> -(alquil)-ftalimida-1,2,3-triazóis (32-35)	50
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO: SÍNTESES, MECANISMOS E CARACTERIZAÇÕES	52
4.1 Síntese do tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -glucal (2)	52
4.2 Síntese do etil-4,6-di- <i>O</i> -acetil-2,3-dideoxi- α - <i>D</i> -eritro-hex-2-enopiranosídeo (3)	55
4.3 Síntese do 4-hidroximetil-1,3-dioxolan-2-ona (5)	57
4.4 Processo de Regeneração do Pd(PPh ₃) ₄	58
4.5 Reação de acoplamento catalisada por paládio na síntese dos glicero-carboidratos	59
4.6 Síntese das <i>N</i> -[alquil-azido]-ftalimidas (11-14)	60
4.7 Síntese dos 1,2,3-triazóis (16-19) e (28-31)	62
4.8 Síntese dos amino-alquil-1,2,3-triazóis (20-22)	66
4.9 Síntese de substâncias 4-(fenil)-1,2,3-triazol-(alquil-amina)-1,4-naftoquinonas (24-26)	69
4.10 Síntese dos compostos 2-azido-etil- <i>N</i> -(alquil)-ftalimida-1,2,3-triazóis (32-35)	72
5. CONCLUSÃO	75
6. REFERÊNCIA	76
ANEXOS: ESPECTROS SELECIONADOS	84

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etila
Ar	Argônio
AcONa	Acetato de sódio
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CG	Carbonato de glicerol
DMF	Dimetilformamida
DMC	Dimetil carbonato
DMSO-d ₆	Dimetil sulfoxi deuterado
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
Hex	Hexano
J	Constante de acoplamento (Hz)
δ	Deslocamento químico
H	Hora
ppm	Partes por milhão
R _f	Fator de Retenção
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
t	Tripleto
dq	Duplo quarteto
m	Multiplete

min	Minuto
MeOH	Metanol
qt	Quinteto
TMS	Tetrametilsilano
THF	Tetrahidrofurano

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de moléculas que apresentam ações biológicas	17
Figura 2. Molécula do 1,2,3-propanotriol	18
Figura 3. Propriedades físico-químicas do glicerol. Adaptado (MOTA <i>et al.</i> , 2009; ARRUDA, 2007)	22
Figura 4. Aplicabilidade do glicerol, adaptada (ARRUDA, 2007; MOTA <i>et al.</i> , 2009)	22
Figura 5. Métodos de obtenção do carbonato de glicerol.....	23
Figura 6. Exemplos de glicolipídeos	24
Figura 7. Estrutura do lapachol e sua fonte natural.....	30
Figura 8. RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -glucal (2)	54
Figura 9. RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do etil-4,6-di- <i>O</i> -acetil-2,3-dideoxi- α - <i>D</i> - <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosídeo (3).....	56
Figura 10. RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do carbonato de glicerol (5)	58
Figura 11. Ilustração do processo de regeneração do Pd(PPh ₃) ₄	59
Figura 12. RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) da <i>N</i> -[2-azido-etil]-ftalimida (12).....	61
Figura 13. RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do 4-(2-bromo-etil)-1-(4-butil-ftalimida)-1,2,3-triazol (28)	65
Figura 14. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) do 4-(fenil)-1-(2-amino-etil)-1,2,3-triazol (20)	68
Figura 15. Representação da substituição do grupo ftalimida.....	69
Figura 16 RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do 2-[2-(4-Fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)]-butil amina-1,4-naftoquinona (26)	71
Figura 17. RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do 4-(2-azido-etil)-1-(1- <i>N</i> -metil-ftalimida)-1,2,3-triazol (32)	74
Figura 18. RMN ¹ H (400 MHz) espectro do composto (28) em CDCl ₃	84

Figura 19. RMN ^{13}C (100 MHz) espectro do composto (28) em CDCl_3	84
Figura 20. RMN ^1H (400 MHz) do composto (29) em CDCl_3	85
Figura 21. RMN ^{13}C (100 MHz) do composto (29) em CDCl_3	85
Figura 22. RMN ^1H (400 MHz) do composto (30) em CDCl_3	86
Figura 23. RMN ^{13}C (100 MHz) do composto (30) em CDCl_3	86
Figura 24. RMN ^1H (400 MHz) do composto (31) em CDCl_3	86
Figura 25. RMN ^{13}C (100 MHz) do composto (31) em CDCl_3	87
Figura 26. RMN ^1H (400 MHz) do composto (20) em $\text{DMSO-}d_6$	87
Figura 27. RMN ^{13}C (100 MHz) do composto (20) em $\text{DMSO-}d_6$	88
Figura 28. RMN ^1H (100 MHz) do composto (22) em $\text{DMSO-}d_6$	
Figura 29. RMN ^{13}C (100 MHz) do composto (22) em $\text{DMSO-}d_6$	89
Figura 30. RMN ^1H (400 MHz) do composto (24) em CDCl_3	90
Figura 31. RMN ^{13}C (400 MHz) do composto (24) em CDCl_3	90
Figura 32. RMN ^1H (400 MHz) do composto (26) em CDCl_3	91
Figura 33. RMN ^{13}C (100 MHz) do composto (26) em CDCl_3	91
Figura 34. RMN ^1H (400 MHz) do composto (33) em CDCl_3	92
Figura 35. RMN ^1H (400 MHz) do composto (35) em CDCl_3	92

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reação de formação do 1,2,3-propanotriol ou glicerol. Adaptado (MENEGETTI <i>et al.</i> , 2013).....	19
Esquema 2. Proposta mecanística de transesterificação de triglicerídeos catalisada por base. Adaptado (SUAREZ <i>et al.</i> , 2007; MENEGETTI <i>et al.</i> , 2013)	20
Esquema 3. Proposta mecanística de transesterificação de triglicerídeos catalisada por ácido. Adaptado (SUAREZ <i>et al.</i> , 2007; MENEGETTI <i>et al.</i> , 2013)	21
Esquema 4. Mecanismo geral da reação de glicosidação. Adaptado (RANADE; DEMCHENKO <i>et al.</i> , 2013)	25
Esquema 5. Reação de Ferrier	26
Esquema 6. Ciclo catalítico do paládio (ANJOS, 2008)	27
Esquema 7. Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos.....	28
Esquema 8. Mecanismo proposto por Worrell <i>et al.</i> (2013) para obtenção dos 1,2,3-triazóis utilizando sais de Cu(I)	29
Esquema 9. 1,2,3-Triazóis conjugados com naftoquinonas	31
Esquema 10. Síntese do tri- <i>O</i> -aceti- <i>D</i> -glucal (2).....	36
Esquema 11. Síntese do etil-4,6-di- <i>O</i> -acetil-2,3-dideoxi- α - <i>D</i> -eritro-hex-2-enopiranosídeo (3)	37
Esquema 12. Síntese do 4-hidroximetil-1,3-dioxolan-2-ona (5).....	38
Esquema 13. Síntese dos gliceros-carboidratos via reação de acoplamento com paládio	39
Esquema 14. Síntese das <i>N</i> -[alquil-azido]-ftalimidas	40
Esquema 15. Reações de cicloadição 1,3-dipolar entre as <i>N</i> -[alquil-azido]-ftalimidas e os alquinos terminais.....	42

Esquema 16. Síntese dos amino-1,2,3-triazóis (20-22)	46
Esquema 17. Síntese das 2-[2-(4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)]-alquil-amina-1,4-naftoquinonas.....	48
Esquema 18. Síntese dos compostos 4-(2-azido-etil)-1-(1- <i>N</i> -alquil-ftalimida)-1,2,3-triazóis.....	50
Esquema 19. Síntese do tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -glucal (2)	52
Esquema 20. Mecanismo de acetilação da <i>D</i> -glicose	52
Esquema 21. Etapa da obtenção do tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -glucal (2)	53
Esquema 22. Síntese de etil-4,6-di- <i>O</i> -acetil-2,3-dideoxi- α - <i>D</i> -eritro-hex-2-enopiranosídeo (3)	55
Esquema 23. Proposta mecanística na síntese do etil-4,6-di- <i>O</i> -acetil-2,3-dideoxi- α - <i>D</i> -eritro-hex-2-enopiranosídeo (3).....	56
Esquema 24. Síntese do carbonato de glicerol (5).....	57
Esquema 25. Mecanismo de transcarbonatação para a síntese do carbonato de glicerol (5) (SONNATI <i>et al.</i> , 2013).....	57
Esquema 26 Redução do metal paládio.....	58
Esquema 27. Síntese dos gliceros-carboidratos via reação de acoplamento com paládio.....	59
Esquema 28. Síntese geral das <i>N</i> -[alquil-azido]-ftalimidas (11-14).....	60
Esquema 29. Mecanismo de obtenção das <i>N</i> -[alquil-azido]-ftalimidas	61
Esquema 30. Síntese de 1,2,3-triazóis via reação de cicloadição 1,3-dipolar..	62
Esquema 31. Proposta mecanística para obtenção dos 1,2,3-triazóis utilizando sais de Cu(I) e base (Bock; Hiemstra; Maarseveen, 2006).	64
Esquema 32. Reação de desproteção dos amino-alquil-1,2,3-triazóis (20-22)	66
Esquema 33. Mecanismo proposto para a formação dos amino-triazóis (20-21)	67

Esquema 34. Síntese dos compostos 4-(fenil)-1,2,3-triazol-(alquil-amina)-1,4-naftoquinonas (24-26)	69
Esquema 35. Mecanismo de obtenção dos compostos 4-(fenil)-1,2,3-triazol-(alquil-amina)-1,4-naftoquinonas (24-26).	70
Esquema 36. Síntese dos compostos 2-azido-etil- <i>N</i> -(alquil)-ftalimida-1,2,3-triazóis (32-35)	72
Esquema 37. Proposta mecanística dos compostos 2-azido-etil- <i>N</i> -(alquil)-ftalimida-1,2,3-triazóis (32-35).....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados obtidos na síntese das <i>N</i> -[alquil-azido]-ftalimidas.....	60
Tabela 2. Resultados das reações entre as <i>N</i> -[alquil-azido]-ftalimidas e os alcinos utilizando ultrassom.....	63
Tabela 3. Resultados das reações de desproteção dos amino-alquil-1,2,3-triazóis.....	66
Tabela 4. Resultados da síntese de 4-(fenil)-1,2,3-triazol-(alquil-amina)-1,4-naftoquinonas (24-26)	70
Tabela 5. Resultados obtidos na síntese dos 2-azido-etil- <i>N</i> -(alquil)-ftalimida-1,2,3-triazóis (32-35)	72

1. INTRODUÇÃO

A descoberta de produtos para serem utilizados no combate à diversas doenças vem ganhando destaque na área científica (VIDOTTI; CASTRO, 2009), pois a cada dia novas patologias vêm sendo estudadas. A procura por novas moléculas com potenciais biológicos vem crescendo; por exemplo, certas drogas além de possuir propriedade analgésica são também capazes de proporcionar um aumento na expectativa de vida das pessoas (JUNIOR; BOLZANI, 2006).

A natureza serve de fonte de recursos terapêuticos e sempre foi inspiração para os químicos. Por outro lado, é muito difícil obter quantidades apreciáveis de substâncias bioativas a partir de fontes naturais (CRAGG; NEWMAN, 2013). A alternativa encontrada para resolver este entrave é a síntese destas substâncias bioativas em quantidade desejável. Neste contexto, a síntese orgânica tem por objetivo principal sintetizar substâncias naturais e seus análogos, além de preparar novos compostos de estrutura química simples ou complexa de forma que, em um futuro próximo, possam apresentar benefícios à sociedade (CORREIA; PAULO *et al.*, 2002).

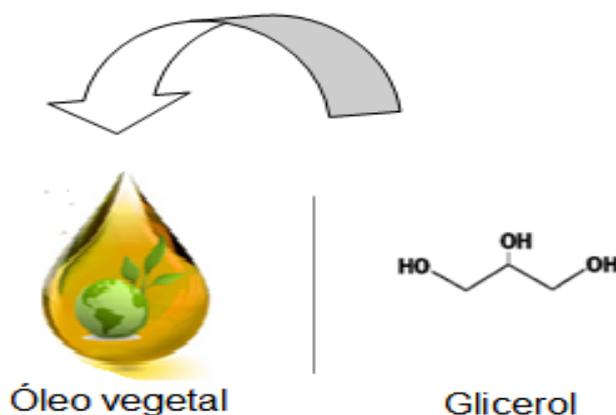
A literatura descreve diversas metodologias sintéticas que vêm sendo utilizadas para produção de compostos com potenciais biológicos, por exemplo, antidiabético (KEES *et al.*, 1992), anti-hipertensivo (NAVARRETE-VÁZQUEZ *et al.*, 2010), bactericida (KAUSHIK *et al.*, 2013), antifúngico (WANG *et al.*, 2014), anti-inflamatório (SILVA *et al.*, 2013) e antitumoral (CRUZ *et al.*, 2014). Dentre esses agentes terapêuticos encontram-se as quinonas e os heterociclos triazólicos, além das moléculas de carboidrato e glicerol.

O aproveitamento da biomassa precisa de uma solução em grande escala, sendo uma das alternativas a produção de moléculas contendo esses núcleos e que se enquadrem dentro das propriedades farmacocinéticas desejáveis para um fármaco, como por exemplo, solubilidade, biotransporte, pK_a , estabilidade, absorção, biodisponibilidades, tornando tais compostos futuros candidatos à medicamentos. Na Figura 1, têm-se exemplos de fármacos que contêm em suas estruturas, moléculas de carboidrato e glicerol,

1.1 GLICEROQUÍMICA

O 1,2,3-propanotriol (Figura 2), também conhecido como glicerol ou glicerina, é uma substância química descoberta pela primeira vez no século XVIII pelo químico sueco Carl W. Scheele através do aquecimento de uma mistura de óxido de chumbo (PbO) com azeite, que recebeu o nome de “o doce princípio das gorduras” (MOTA; SILVA; GONÇALVES; 2009). Em sua forma pura se apresenta como líquido viscoso, de sabor adocicado, higroscópico, com ausência de cor e cheiro, solúvel em água e álcool, porém, com baixa solubilidade em alguns solventes orgânicos tais como éter, acetato de etila e dioxina, e insolúvel em hidrocarbonetos (BEATRIZ; ARAÚJO; LIMA; 2011).

Figura 2. Molécula do 1,2,3-propanotriol



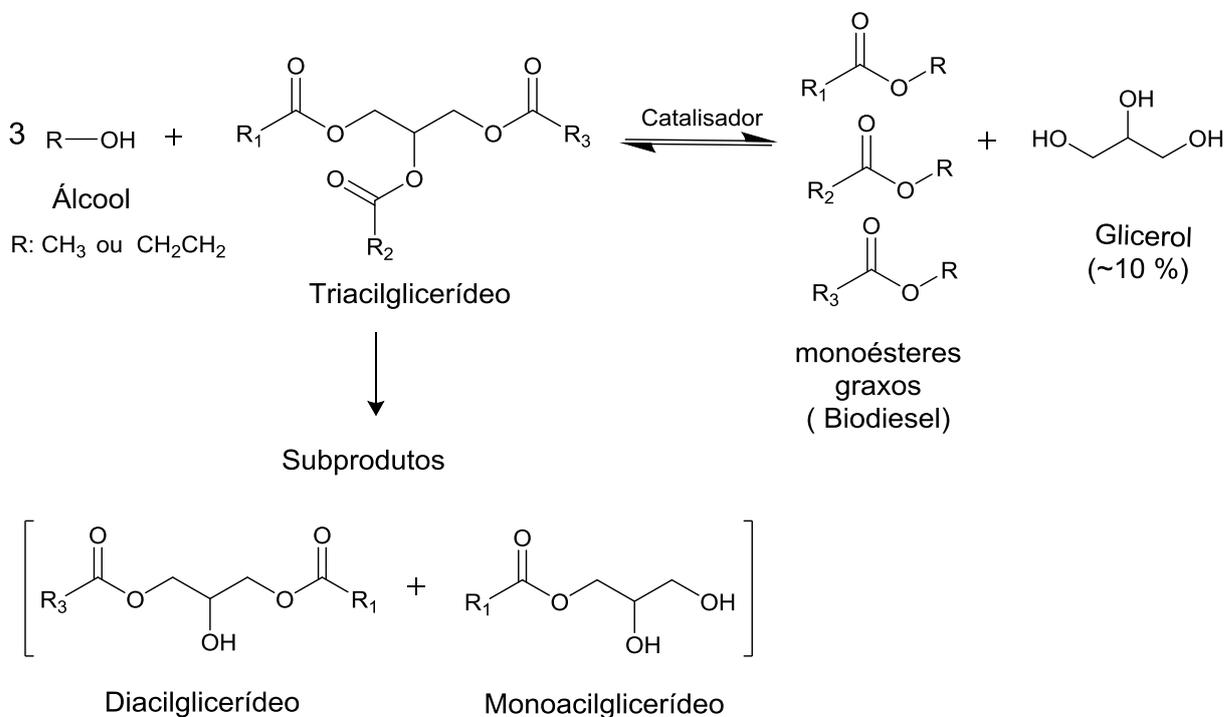
O glicerol se encontra presente em óleos vegetais e gorduras animais, na forma de triglicerídeos, e em subprodutos de reações químicas ou fermentativas de diversas fontes naturais (RIBEIRO *et al.*, 2012) tais como:

- 1) Bactérias: fonte de produção de produtos químicos valiosos, como o glicerol, que pode ser produzido a partir da fermentação microbiana (ADNAN *et al.*, 2014). Segundo (MENEGHETTI *et al.*, 2013), é uma das vias pouco explorada devido às dificuldades de obtenção, extração e purificação.
- 2) Algas: de acordo com (WANG *et al.*, 2007), o glicerol em organismos autotróficos se acumula de forma intracelular com uma concentração que chega à 5 g L⁻¹.

3) Leveduras: as leveduras durante a etapa de fermentação alcoólica produzem, além de etanol e gás carbônico, compostos secundários como glicerol, alcoóis superiores, ácido pirúvico e succínico, sendo que o glicerol pode ser considerado como o mais importante componente do ponto de vista quantitativo. No Brasil as leveduras mais utilizadas na obtenção desta substância é *Saccharomyces cerevisiae*, porém seu rendimento atinge ao máximo 20% (FRANCO, 2011).

4) Óleos Vegetais: nesta biomassa o glicerol é o principal subproduto, cerca de 10%, e sua produção se dar a partir da transesterificação de óleos vegetais (TUDORACHE *et al.*, 2014). Consiste basicamente na reação química do óleo ou gordura com um mono-álcool de cadeia curta (metanol ou etanol) na presença de um catalisador (ácido, básico ou enzimático), levando a formação de monoésteres (biodiesel) e glicerina (glicerol bruto) (MACEDO; MACEDO, 2004; MENEGHETTI *et al.*, 2013), como ilustrado no Esquema 1.

Esquema 1. Reação de formação do 1,2,3-propanotriol ou glicerol. Adaptado (MENEGHETTI *et al.*, 2013)

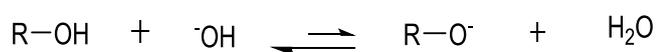


Segundo Suarez *et al.* (2007), o processo de transesterificação, dependendo do catalisador utilizado, pode se processar em duas ou três etapas consecutivas e reversíveis com a formação de diacilglicerídeos e monoacilglicerídeos, como mostrado nos Esquemas 2 e 3 (HU *et al.* 2012).

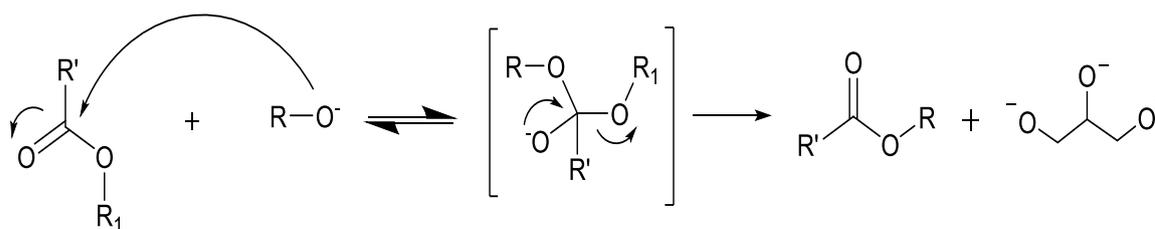
Esquema 2. Proposta mecanística de transesterificação de triglicerídeos catalisada por base.

Adaptado (SUAREZ *et al.*, 2007; MENEGHETTI *et al.*, 2013)

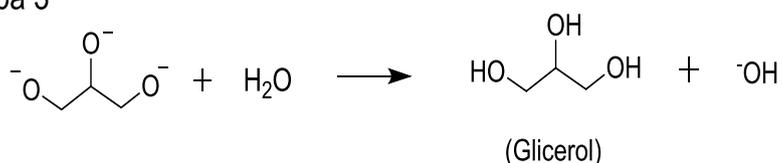
Etapa 1



Etapa 2

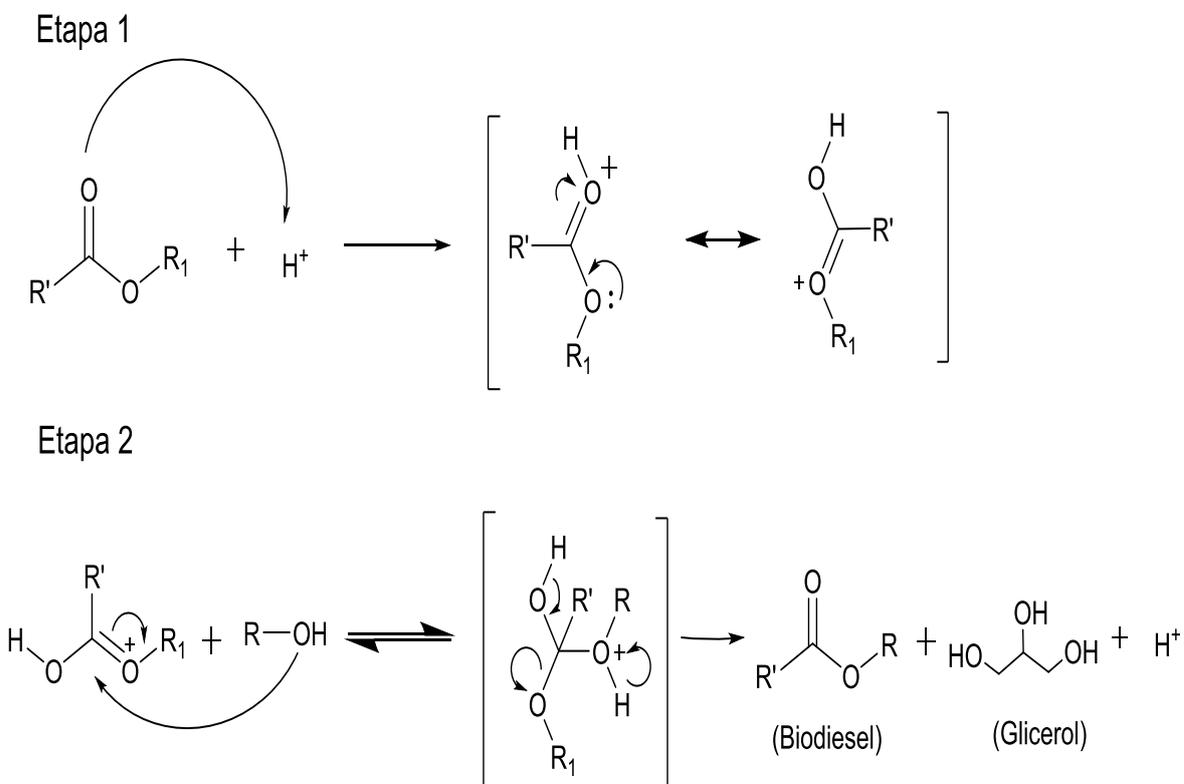


Etapa 3



De acordo com o mecanismo catalisado por base, a primeira etapa consiste de um equilíbrio ácido-base entre um álcool e o íon hidróxido, gerando alcóxido como uma espécie ativa. Em seguida, o alcóxido realiza sucessíveis ataques nucleofílicos no grupo carbonílico do triacilglicerídeo, fornecendo um intermediário tetraédrico. A partir deste intermediário forma-se um novo éster e alcóxido. A última etapa consiste na formação do glicerol e regeneração do íon hidroxila.

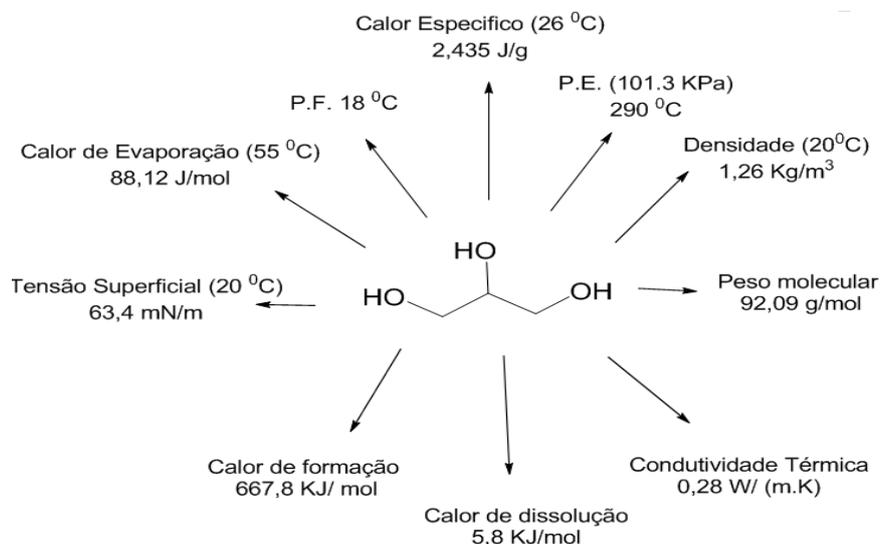
Esquema 3. Proposta mecanística de transesterificação de triglicerídeos catalisada por ácido.
Adaptado (SUAREZ *et al.*, 2007; MENEGHETTI *et al.*, 2013)



No processo catalisado por ácido, inicialmente o triacilglicerídeo sofre ataque eletrofílico de prótons presentes no meio, formando um íon oxônio. Nesta estrutura podemos notar que a carbonila tem maior deficiência de elétrons, sendo, portanto mais eletrofílica, um processo conhecido por ativação da carbonila. Uma vez ativada, a carbonila, sofre um ataque nucleofílico por parte do álcool, formando um intermediário tetraédrico. Esse intermediário elimina o álcool (glicerol) e a mistura de ésteres graxos (biodiesel).

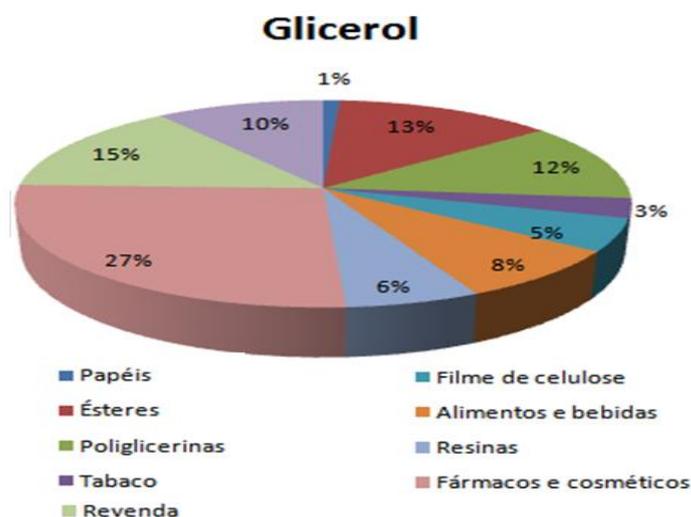
O 1,2,3-propanotriol, independente da rota a ser obtido, apresenta propriedades físico-químicas, que possibilita a sua aplicação em diversos setores (Figura 3 e 4).

Figura 3. Propriedades físico-químicas do glicerol. Adaptado (MOTA *et al.*, 2009; ARRUDA, 2007)



Dentre os diversos setores, como mostra a Figura 4, podemos destacar a aplicação do glicerol em maior proporção na indústria farmacêutica e de cosméticos. Atualmente cresce o interesse na produção de diversas substâncias derivadas, tais como o propanodiol, propilenoglicol, ésteres, olefinas, éteres, epóxidos, carbonatos, e ácidos carboxílicos (UMPIERRE; MACHADO, 2013).

Figura 4. Aplicabilidade do glicerol, adaptada (ARRUDA, 2007; MOTA *et al.*, 2009)

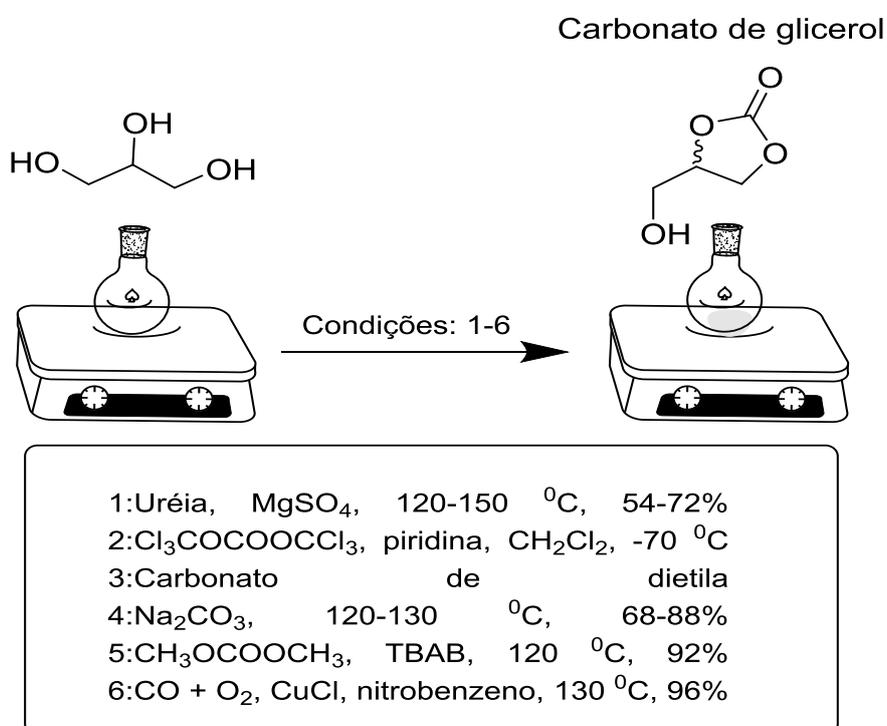


Dentre as substâncias mais versáteis derivadas do glicerol, destacamos o 4-hidroximetil-1,3-dioxolan-2-ona (carbonato de glicerol) devido à sua estabilidade, baixa toxicidade, biodegradabilidade, alto ponto de ebulição, e por ser obtido a partir de fontes renováveis (ROUSSEAU *et al.*, 2009; LIU *et al.*, 2014).

O carbonato de glicerol vem sendo muito usado como intermediário sintético devido a sua reatividade química, pois apresenta vários sítios reativos: os três átomos de carbono do anel do dioxolano e o grupo hidroxila (WANG *et al.*, 2007). Esses sítios reativos presentes no carbonato possibilitam inúmeras aplicações; por exemplo, na produção de polímeros como poliésteres, policarbonatos, hiperpoligliceróis, poliuretanos, na produção de revestimentos de adesivos, espumas, lubrificante, além de grupo protetor de moléculas de carboidratos (WANG *et al.*, 2007; OCHOA-GÓMES *et al.*, 2012).

Na literatura existem várias rotas para a obtenção do carbonato de glicerol (ROUSSEAU *et al.*, 2009), como mostra a Figura 5.

Figura 5. Métodos de obtenção do carbonato de glicerol

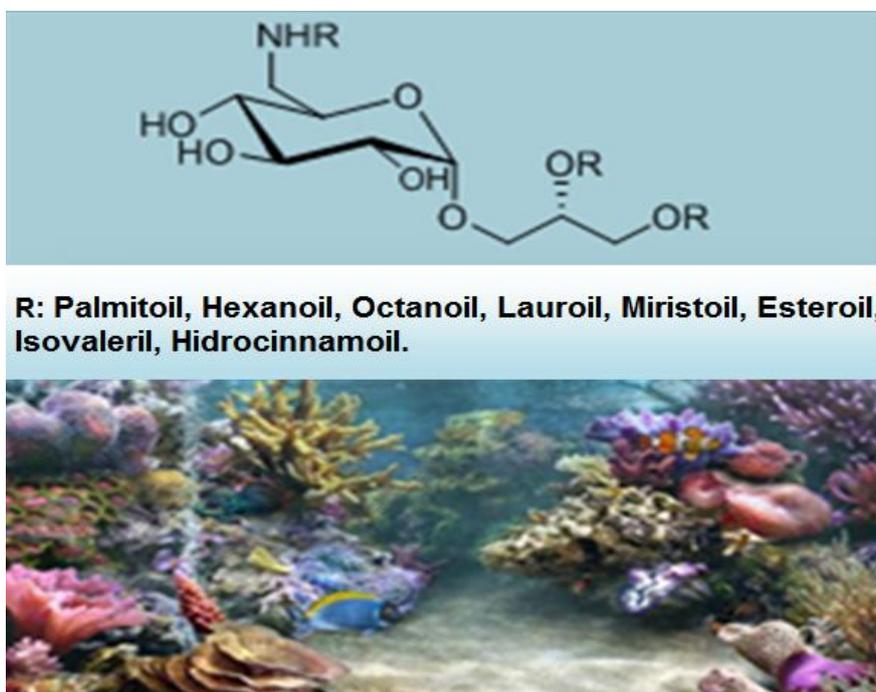


1.2 CARBOIDRATOS

Outra classe de substância de interesse são os carboidratos, em especial a *D*-glicose, presente em diversas sínteses de compostos orgânicos assimétricos e biologicamente ativos (DRANSFIELD *et al.* 2003; OHYABU *et al.* 2003). A *D*-glicose é encontrada abundantemente na natureza, principalmente na forma cíclica, como anéis furanosídico ou piranosídico, e vem sendo explorada na síntese de compostos bioativos (FERREIRA, 1995; LI, *et al.* 2012).

A conjugação entre carboidratos e o glicerol vem despertando interesse nos pesquisadores, devido seu potencial biológico apresentado por glicoconjugados. Dentre vários trabalhos destacamos o de LANG *et al.* (2003) que isolou glicerolipídeos, encontrados em esponjas marinhas. Esta classe de compostos foi capaz de inibir o crescimento de células tumorais. Recentemente Sun *et al.* (2012), descobriram aminoglicolipídeos, substâncias que apresentaram atividade biológica antitumoral e anti-inflamatória (Figura 6).

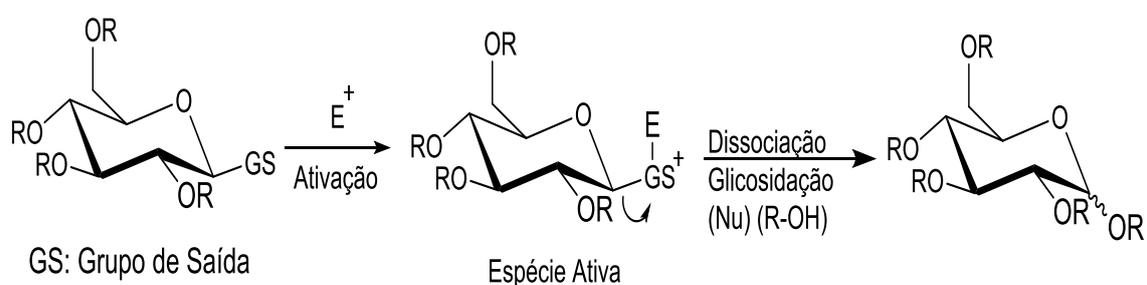
Figura 6. Exemplos de glicolipídeos



A reação de glicosidação é um procedimento capaz de realizar o acoplamento ou conjugação entre dois blocos de construção para formar uma ligação glicosídica. Para tanto, diversos métodos foram desenvolvidos via ligação glicosídica para formar em geral *O*-, *C*-, *S*- e *N*-glicosídeos.

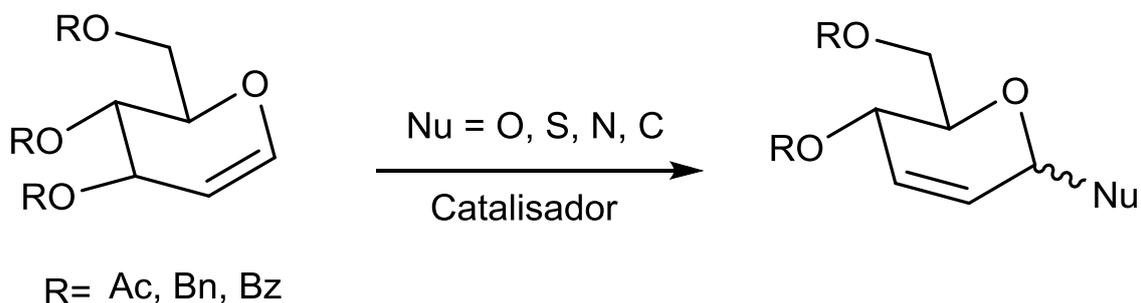
Um processo típico é mostrado no Esquema 4. Um bom grupo de saída (GS) ligado no carbono anomérico (C-1) é ativado por um eletrófilo (E^+), resultando na formação da espécie ativada, seguida por dissociação e consequentemente formação do glicosídeo via processos S_N1 ou S_N2 (RANADE; DEMCHENKO *et al.*, 2013).

Esquema 4. Mecanismo geral da reação de glicosidação. Adaptado (RANADE; DEMCHENKO *et al.*, 2013)



Outro exemplo de reação de glicosidação é o rearranjo alílico de Ferrier (FERRIER; PRASAD, 1969). A reação ou rearranjo de Ferrier consiste da migração da dupla ligação entre os carbonos C-1 e C-2 para os carbonos C-2/C-3 com a saída do grupo localizado em C-3, fornecendo como produtos os anômeros α (aglicona na posição axial) e/ou β (aglicona na posição equatorial) em açúcares da série D. Neste tipo de reação alguns fatores devem ser levados em consideração, tais como: estereoquímica, efeito anomérico, catalisador, nucleófilo, além de fatores estéricos e eletrônicos (DI BUSSOLO *et al.*, 2004; OLIVEIRA, 2006; GÓMEZ *et al.*, 2013).

Esquema 5. Reação de Ferrier

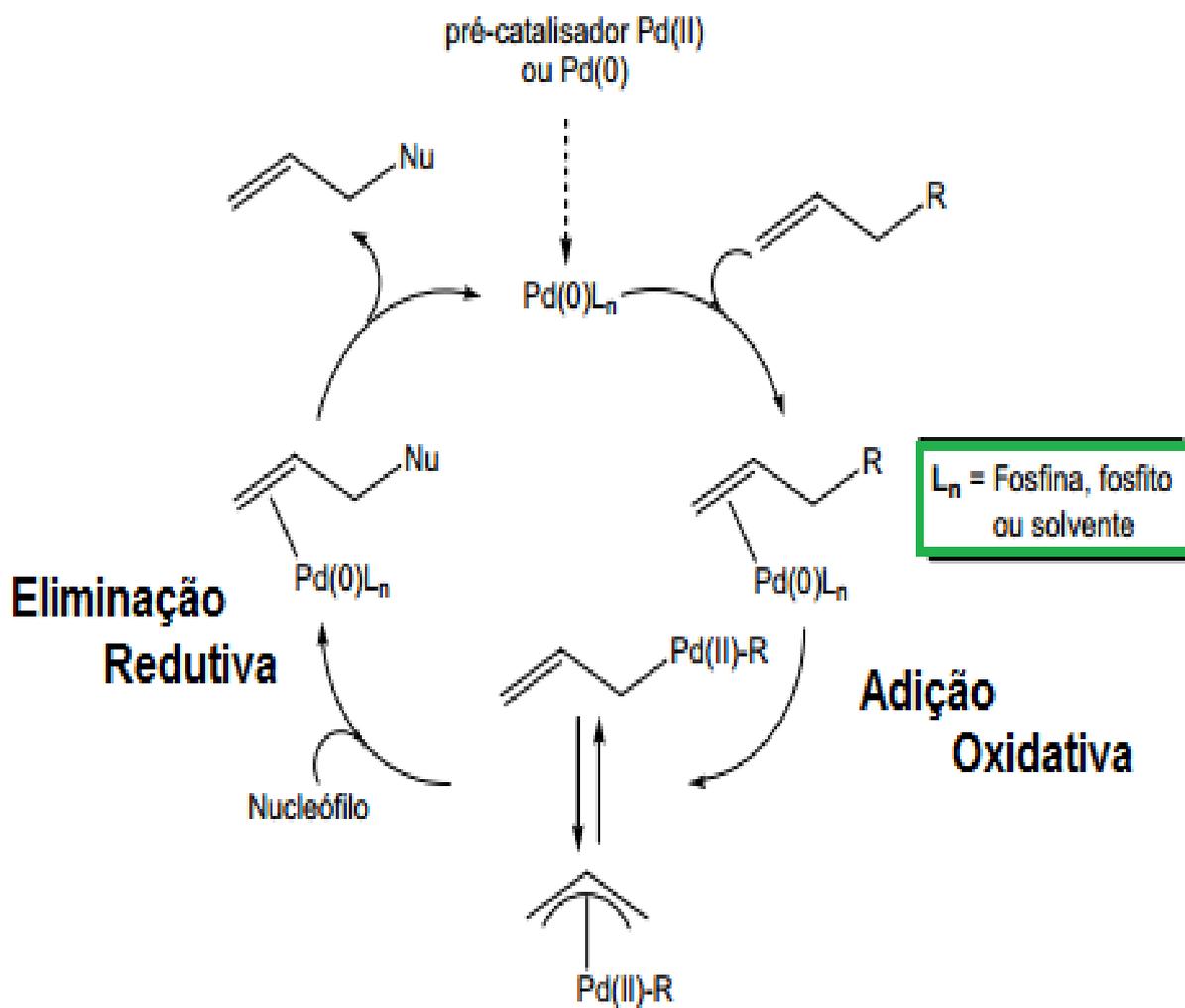


Dentre as classes de glicosídeos existentes, O-glicosídeos 2,3-insaturados vêm tornando-se importante devido sua versatilidade em modificações estruturais e ao seu potencial biológico (WELLINGTON; BENNER, 2006; NOGUEIRA *et al.*, 2009; SILVA *et al.*, 2013; ASSIS *et al.*, 2012).

Outra forma de preparar derivados de glicosídeos insaturados é através de reações mediadas por paládio (0) via reação Trost-Tsuj. A reação de Trost-Tsuj, também conhecida como alilação, é bastante empregada na conectividade de sistemas nucleofílicos à carboidratos com grupos de saída alílicos (R), sendo a regioseletividade dependente da dureza/moleza do nucleófilo, como mostra o Esquema 6 (TSUJI, 2004; TROST; VRANKEN, 1996)

No ciclo catalítico, o metal sofre uma adição oxidativa, passando de Pd (0) a Pd (II), seguida da complexação π -alílica ao substrato. Por fim, ocorre um ataque nucleofílico ao sistema π -alílico pelo lado menos impedido, liberando a espécie catalítica Pd(0) L_n e o produto final.

Esquema 6. Ciclo catalítico do paládio (ANJOS, 2008)

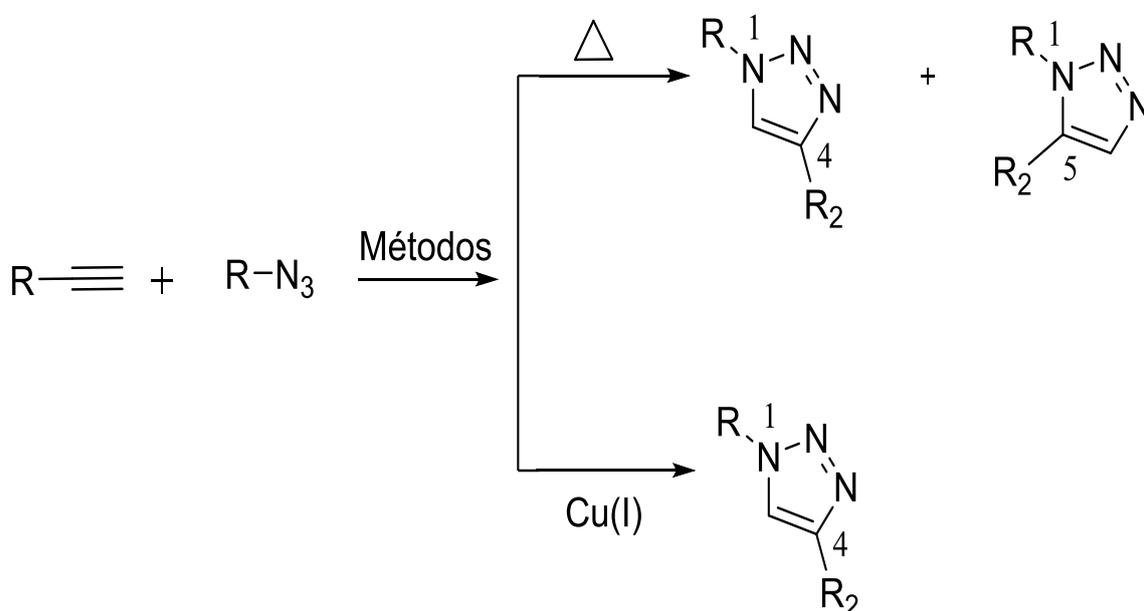


1.3 1,2,3-TRIAZÓIS

Os triazóis são heterociclos de cinco membros, nitrogenados e de origem exclusivamente sintética, que nos últimos anos tem sido alvo de estudos devido à sua ampla aplicação biológica, tais como anti-inflamatória, fungicida, antitumoral, diurética e sedativa, além de outras (MELO *et al.*, 2006; CRUZ *et al.*, 2014; DIOGO *et al.*, 2013). Esta classe de compostos vem sendo bastante explorada e os estudos da relação estrutura e atividade biológica são bastante promissores (SILVA JR. *et al.* 2009; KAYASHIMA *et al.*, 2009; SAMANT; CHAKAINGESU, 2013).

O método clássico de obtenção do 1,2,3-triazol é através da reação de cicloadição térmica proposta por Huisgen (WILEY *et al.* 1956), mas que apresenta desvantagem devido à falta de regioselectividade, gerando os isômeros 1,4- e 1,5- dissustituídos (XAVIER *et al.*, 2012), como mostrado no Esquema 7.

Esquema 7. Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos

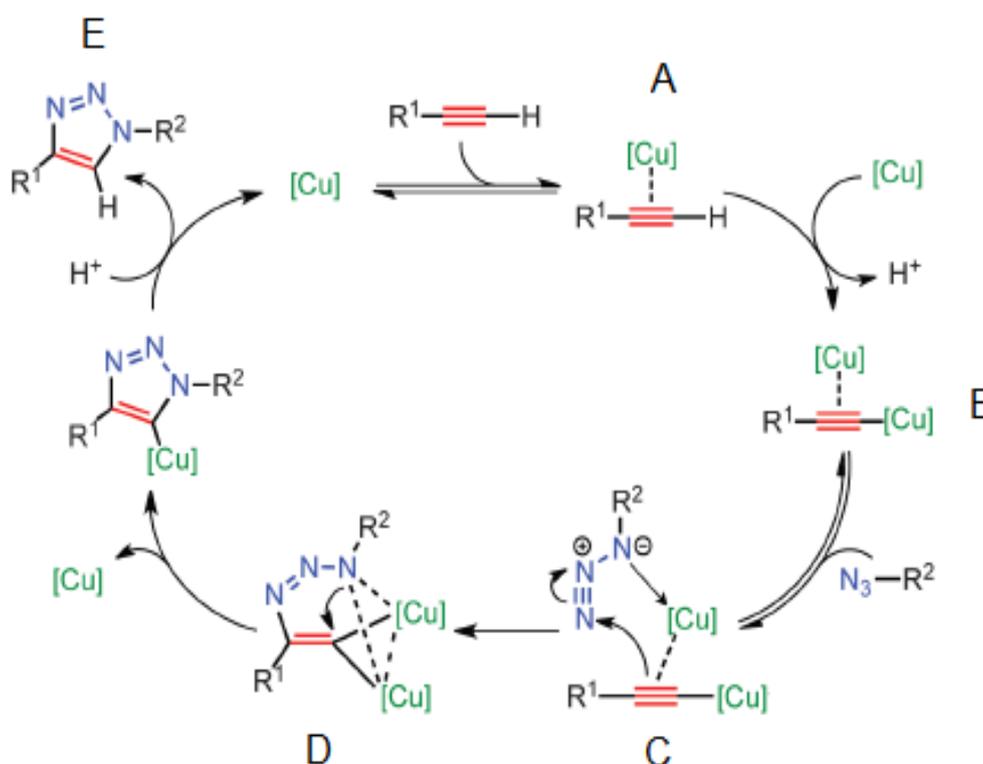


Um grande avanço ocorreu em 2002 na reação de cicloadição 1,3-dipolar através do método proposto por Sharpless e colaboradores, via catálise com cobre (I) (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002).

Estudos revelaram que sais de Cu(I) leva à um mecanismo concertado em uma sequência mais rápida com a formação regioseletiva do 1,4-dissubstituído.

Recentemente, a função do catalisador de cobre foi proposta por Worrell *et al.* (2013), através de estudos isotópicos (Esquema 8). De acordo com este trabalho, a etapa inicial ocorre com a complexação entre o Cu(I) e o alcino terminal, possibilitando a formação do acetileto de cobre (I) (**A**). Após essa formação, um novo complexo ocorre após adição da espécie $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ dopada com isótopo de ^{63}Cu . Em seguida, o complexo realiza uma adição de forma simultânea (**C**) ao N-3 e N-1 da azida, gerando o complexo azidoacetileto (**D**). Nesta espécie formada, ocorre a troca rápida entre os ligantes dos átomos de cobre seguida da formação do anel triazólico. Por fim, ocorre a eliminação do cobre via protonólise, fornecendo o produto 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído (**E**) e a regeneração do catalisador.

Esquema 8. Mecanismo proposto por Worrell *et al.* (2013) para obtenção dos 1,2,3-triazóis utilizando sais de Cu(I)

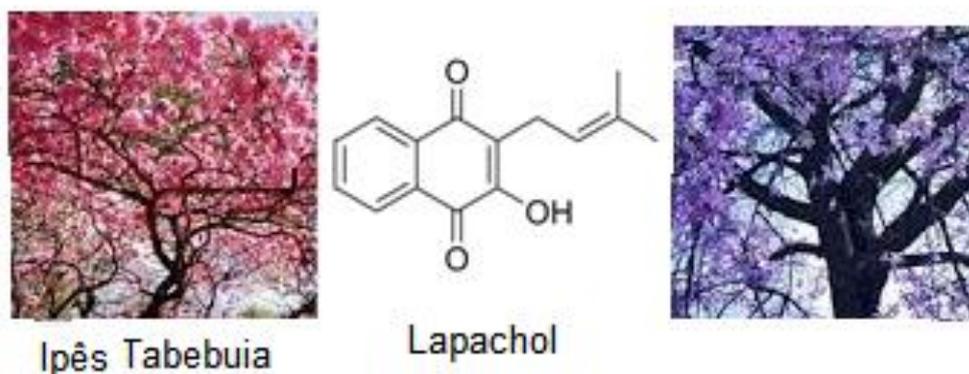


1.4 1,4-NAFTOQUINONAS

As naftoquinonas são substâncias orgânicas pertencentes à classe de quinonas cíclicas conjugadas, como as benzoquinonas e antraquinonas. Essas substâncias são metabólitos secundários produzidos por algas, fungos, animais e em plantas das famílias *Bignoniaceae*, *Ebenaceae*, *Plumbaginaceae*, *Verbenaceae*, entre outras (SILVA *et al.*, 2012).

Dentre as naftoquinonas naturais o lapachol é um exemplo, ilustrado na Figura 7, substância que apresenta em sua estrutura sítios reativos, dupla ligação C=C e carbonilas C=O, sendo exploradas reações tais como: aldólicas, Diels-Alder, cicloadições e adição do tipo Michael (YU, 2014).

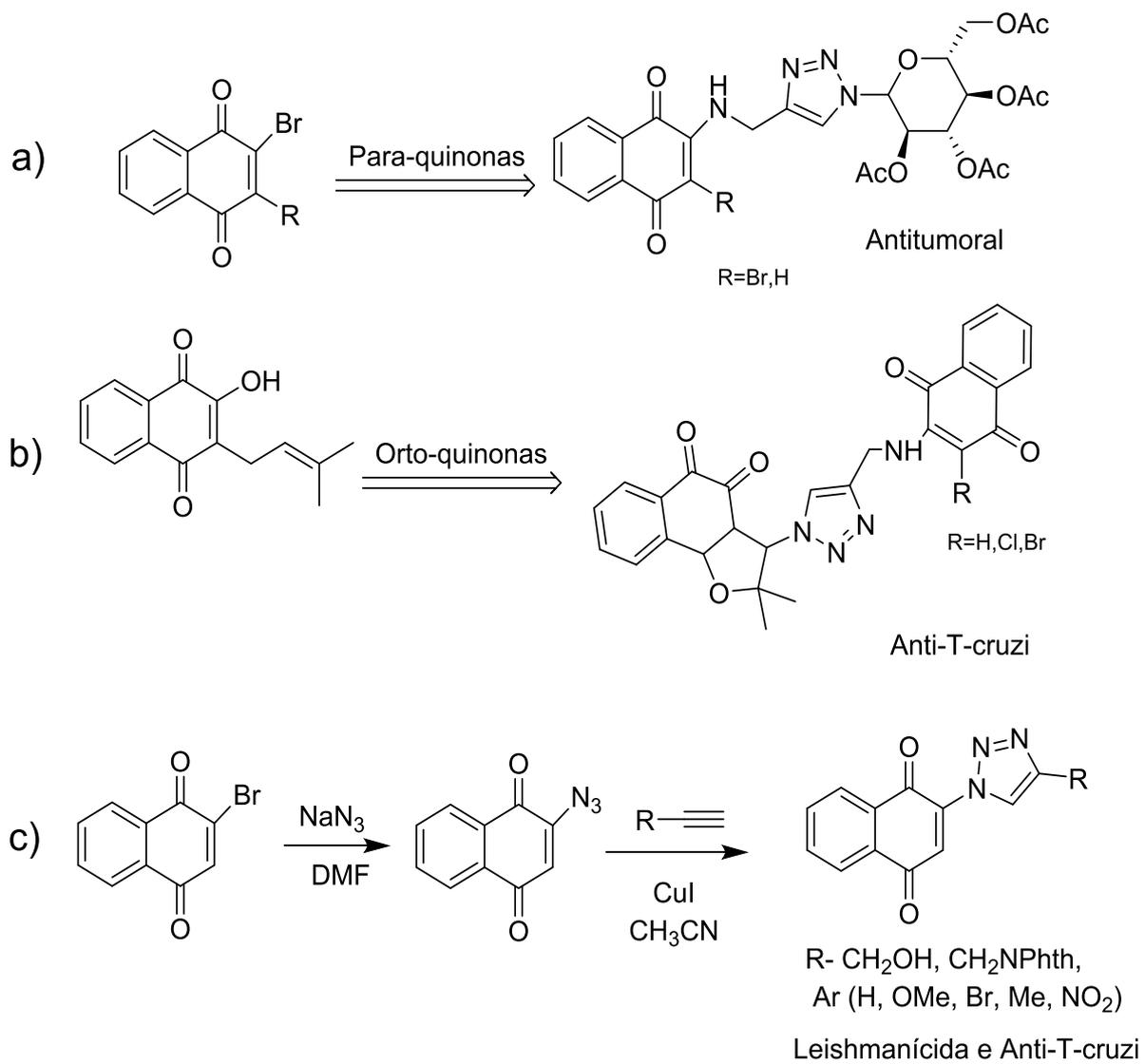
Figura 7. Estrutura do lapachol e sua fonte natural



As quinonas apresentam um sistema redox ativo que pode gerar radicais semiquinonas capaz de interferir no mecanismo celular (VESSECCHI *et al.* 2010). Introduzir grupo vicinal oxidável como as aminas substituídas pode influenciar nesta propriedade (MARTINEZ *et al.* 2012).

O nosso grupo de pesquisa vem contribuindo com a síntese de derivados naftoquinônicos, realizando a conjugação do heterociclo 1,2,3-triazólicos com o núcleo 1,4-naftoquinônico e amino-naftoquinonas que apresentaram atividades biológicas: a) antitumoral (CRUZ *et al.*, 2014); b) anti-*Trypanosoma cruzi* (DIOGO *et al.*, 2013) e c) leishmanicida (GUIMARÃES *et al.*, 2013), como mostrado no Esquema 9.

Esquema 9. 1,2,3-Triazóis conjugados com naftoquinonas



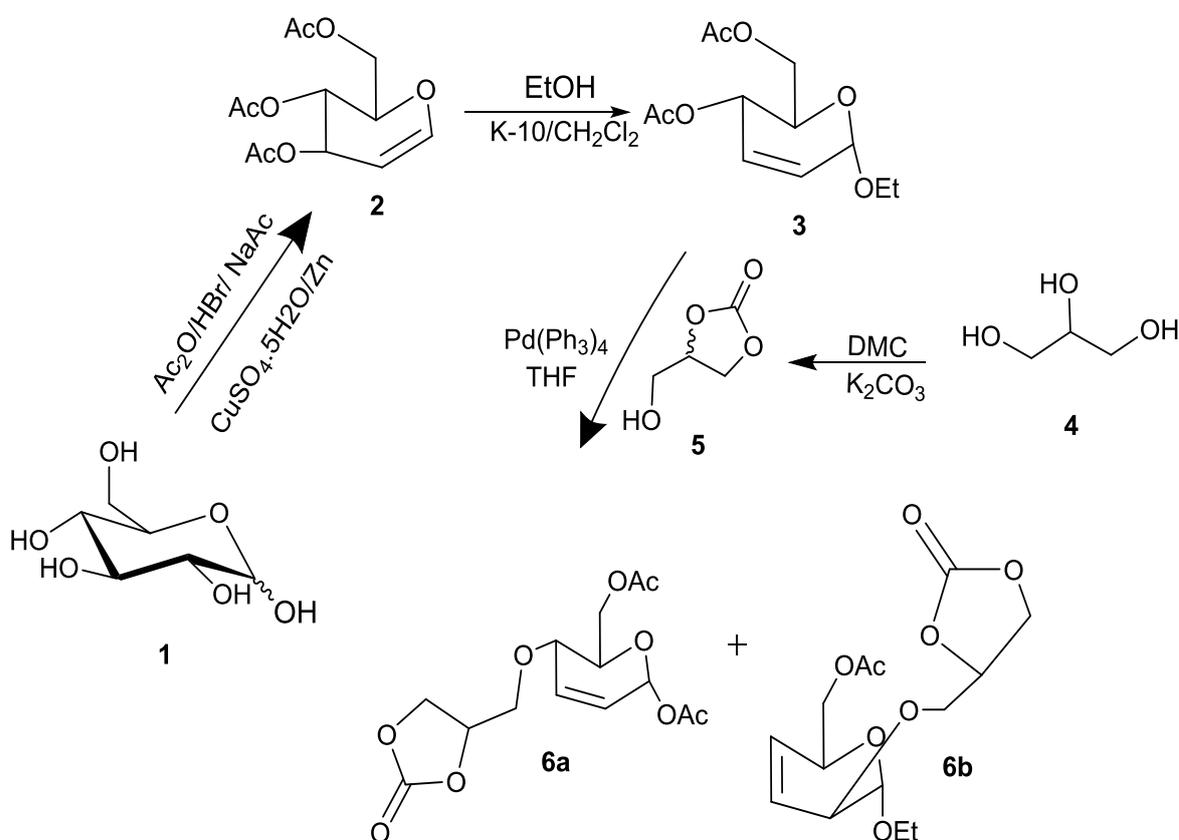
2. OBJETIVOS

2.1 Geral

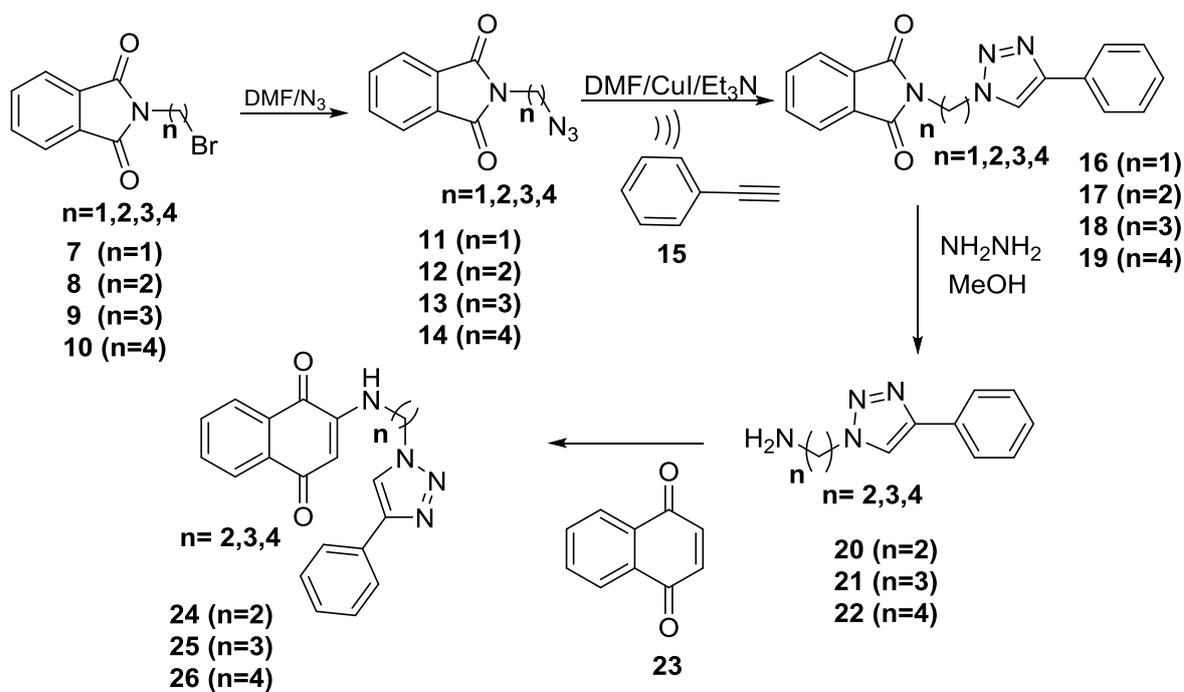
Sintetizar os glicero-carboidratos substituídos por amino-heterociclos.

2.2 Específicos

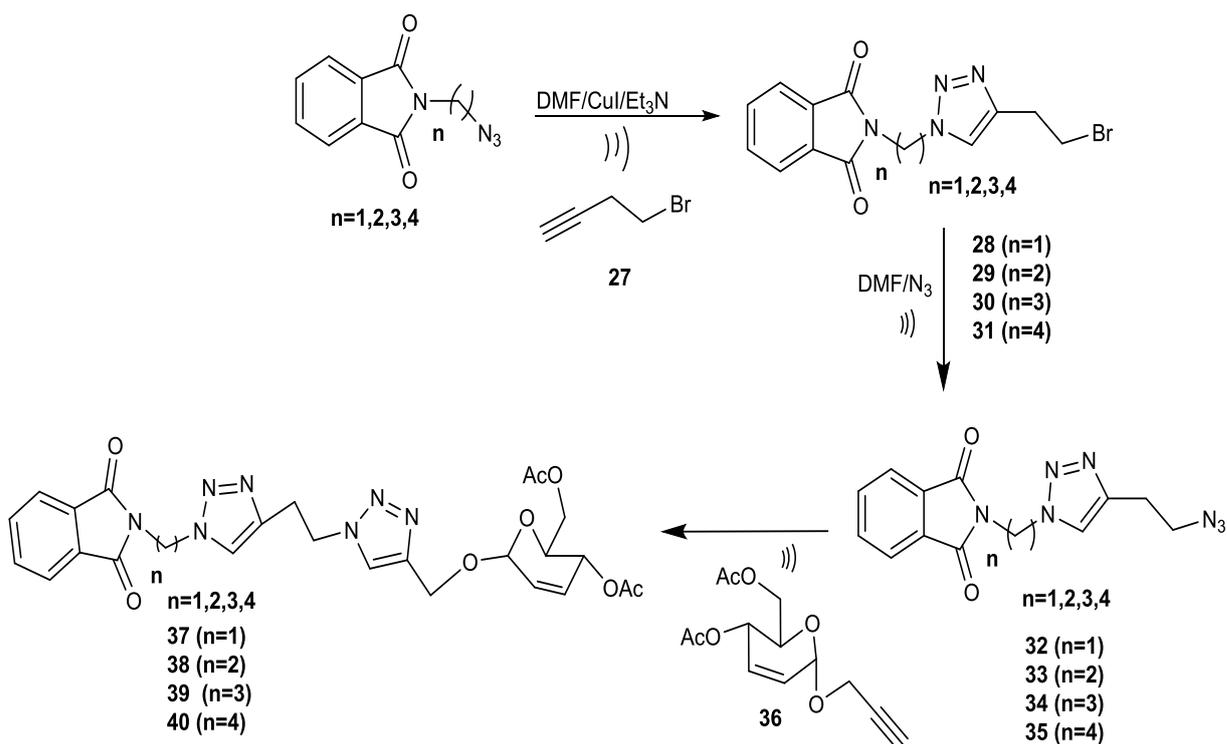
- ❖ Preparar o tri-*O*-acetil-*D*-glucal (**2**) a partir da *D*-glicose (**1**).
- ❖ Obter *O*-glicosídeo 2,3-insaturado (**3**) a partir do substrato tri-*O*-acetil-*D*-glucal (**2**).
- ❖ Sintetizar o (+/-) carbonato do glicerol (**5**) a partir do glicerol (**4**).
- ❖ Conectar o carbonato de glicerol (**5**) nas posições C-4 e C-2 do *O*-glicosídeo 2,3-insaturado (**3**) através do acoplamento C-O catalisado por paládio.



- ❖ Estabelecer as sínteses das *N*-[alquil-azido]-ftalimidas (**11-14**) a partir das *N*-[alquil-bromo]-ftalimida (**7-10**).
- ❖ Preparar os 4-(fenil)-*N*-(alquil)-ftalimidas-1,2,3-triazóis (**16-19**) através da reação de cicloadição 1,3-dipolar; entre as *N*-[alquil-azido]-ftalimida (**11-14**) e o fenilacetileno (**15**).
- ❖ Retirar o grupo ftalimida dos compostos 4-(fenil)-*N*-(alquil)-ftalimida-1,2,3-triazóis (**16-19**) fornecendo os 4-(fenil)-*N*-[amino-alquil]-1,2,3-triazóis (**20-22**).
- ❖ Sintetizar a série 2-amino-triazol-1,4-naftoquinonas (**24-26**) a partir de 1,4-naftoquinona (**23**) e dos amino-alquil-1,2,3-triazóis (**20-22**).



- ❖ Obter azido-1,2,3-triazol-alkil-ftalimidás (**32-35**) a partir dos 4-(2-bromoetil)-*N*-(alkil)-ftalimida-1,2,3-triazóis (**28-31**), através da reação de substituição nucleofílica S_N2.
- ❖ Preparar o alcino carboidrato (**36**) a partir do tri-*O*-acetil-D-glucal (**2**) e em seguida, realizar a síntese de bis-triazóis conjugados com carboidrato e ftalimida (**37-40**).



3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.1 Reagentes e Solventes

Os reagentes *D*-glicose, anidrido acético, ácido bromídrico, sulfato de cobre pentahidratado, zinco em pó, acetato de sódio, bicarbonato de sódio, sulfato de sódio anidro, montemorilonita-K10, as *N*-(alquil-bromo)ftalimidas, dimetilformamida, azida de sódio, tretakis (trifenilfosfina) páladio (0), dimetil carbonato e acetonitril, dentre outros, foram adquiridos comercialmente.

Os solventes dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM), etanol, foram destilados e secos, utilizando hidreto de cálcio, cloreto de cálcio e fita de magnésio, respectivamente.

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) e reveladas em UV_{vis}, utilizando sistemas de solventes, hexano e acetato de etila (AcOEt), com diferentes polaridades e outras em solução ácida de vanilina com posterior aquecimento para revelação.

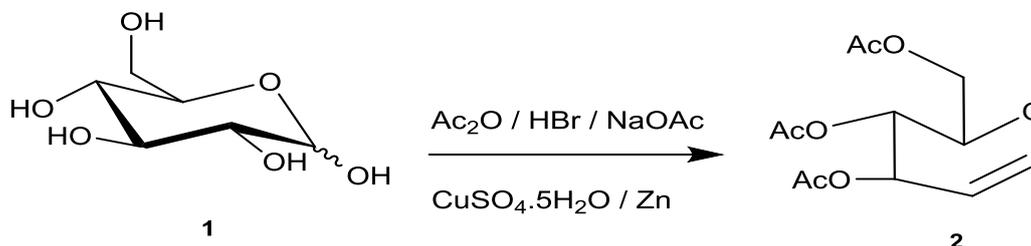
Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica com sílica-gel 60, usando sistemas eluentes de diferentes polaridades.

Os pontos de fusão dos compostos foram obtidos em aparelho PFM II da Bio San-PFM II. O aparelho de ultrassom utilizado foi o Ultrasonic Cleaner Thornton Modelo T740 (40 kHz, 63W) e o micro-ondas modelo CEM Discover.

As análises espectroscópicas de RMN foram realizadas em aparelhos Varian Mercury-300 MHz e 400 MHz para hidrogênio e 100 MHz para carbono, usando tetrametilsilano (TMS) como referencial. Os solventes utilizados foram CDCl₃ e DMSO-*d*₆. Os valores dos deslocamentos químico foram descritos em partes por milhão (ppm), as constantes de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz).

3.2 Síntese do tri-*O*-acetil-*D*-glucal (2)

Esquema 10. Síntese do tri-*O*-aceti-*D*-glucal (2)

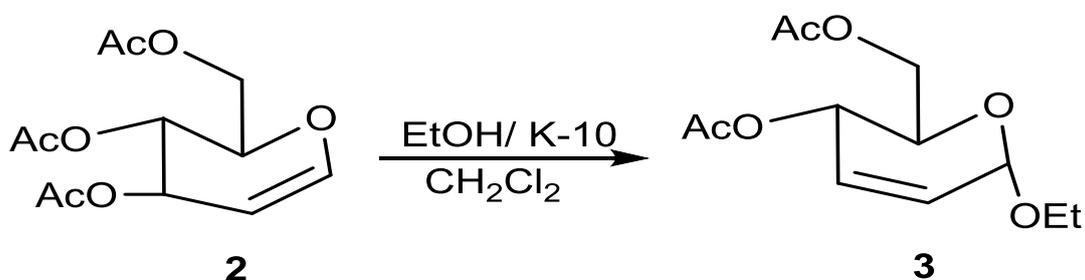


Em um balão de 500 mL foram transferidos 10 g (55,55 mmol) de *D*-glicose (1) e 34 mL de anidrido acético (Ac_2O). Em seguida, foi adicionado 2,5 mL de uma solução de 31% ácido bromídrico (HBr) e anidrido acético (20 mL Ac_2O em 5 mL de HBr), que corresponde a 0,5 mL e 2 mL respectivamente, deixando à temperatura ambiente sob agitação durante 1 hora. Decorrido o tempo de reação adicionou-se à mistura reacional mais da solução de 31%, deixando sob baixa temperatura e agitação por toda noite. No dia seguinte, foi adicionado 20g de AcONa para neutralizar o excesso de HBr. Enquanto neutralizava, foi preparada uma mistura contendo $3,16 \text{ gL}^{-1}$ sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), 126 g de zinco em pó (Zn), 100 mL de água e 100 mL de ácido acético, deixando sob agitação a temperatura ambiente por 3 horas. Passado o tempo reacional, esta mistura foi adicionada a reação neutralizada. Posteriormente, com o auxílio da filtração a vácuo foi removido o resíduo sólido, lavando com acetato de etila (AcOEt) e água (2:8 (v/v)). A fase orgânica foi tratada com solução saturada de NaHCO_3 (100 mL), solução saturada de NaCl (50 mL) e seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4). O solvente foi removido no rotoevaporador e o o composto (2) foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel, usando como eluente a mistura hexano:AcOEt 9:1 (v/v). A análise espectroscópica de RMN ^1H do composto (2) está de acordo com a literatura (SHULL *et al.* 1996).

Rend.= 89%; sólido branco; pf = 40-41 °C; R_f = 0,40 (hexano:AcOEt, 7:3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,46 (dd, 1H, $J_{1,2}$ = 6,2 Hz e $J_{1,5}$ = 1,5 Hz, H-1), 5,34 (m, 1H, H-2), 5,20 (dd, 1H, $J_{3,2}$ e $J_{3,4}$ = 5,8 Hz, H-3), 4,84 (m, 1H, H-5), 4,39 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 11,7 Hz e $J_{4,3}$ = 5,4 Hz, H-4), 4,23 (m, 2H, H-6 e H-6'), 2,07-2,10 (3 s, 9H, CH_3CO).

3.3 Síntese do etil-4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (3)

Esquema 11. Síntese do etil-4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (3)



Em um balão de 100 mL foram transferidos 0,3 g (1,1 mmol) do tri-O-acetil-D-glucal (**2**), solubilizado em 10 mL de diclorometano (DCM). Em seguida, adicionou-se excesso de etanol e 0,6 g de montmorilonita K-10. A reação foi deixada sob refluxo e por um período de 1h, sendo acompanhada por CCD em sistema hexano:AcOEt 6:4 (v/v). Após o término da reação a mistura foi filtrada e extraída com diclorometano-água; a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado em rotaevaporador rotativo. A análise espectroscópica de RMN ¹H do composto (**3**) está de acordo com a estrutura proposta.

Rend.= 82%; sólido branco; pf = 45-46 °C; R_f = 0,46 (hexano:AcOEt, 6:4). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5,89 (dd, 1H, J_{2,3} = 10,6 Hz e J_{2,1} = 1,4 Hz, H-3), 5,30 (d, 1H, J_{4,5} = 9,5 Hz, H-4), 4,20 (ddd, 1H, J_{5,4} = 9,5 Hz, J_{5,6} = 5,2 Hz e J_{5,6'} = 2,0 Hz, H-5), 4,26 (dd, 1H, J_{6,6'} = 12,2 Hz, J_{6,5} = 2,1 Hz, H-6'), 4,18 (dd, 1H, J_{6,6'} = 12,2 Hz e J_{6,5} = 5,4 Hz, H-6), 3,59 (dq, 1H, J = 9,6 e 7,2 Hz, H-9), 3,84 (dq, 1H, J = 9,6 e 7,2 Hz, H-9'), 2,08 (2 x s, 6H, CH₃CO), 1,23 (t, 3H, J = 7,2 Hz, H-10).

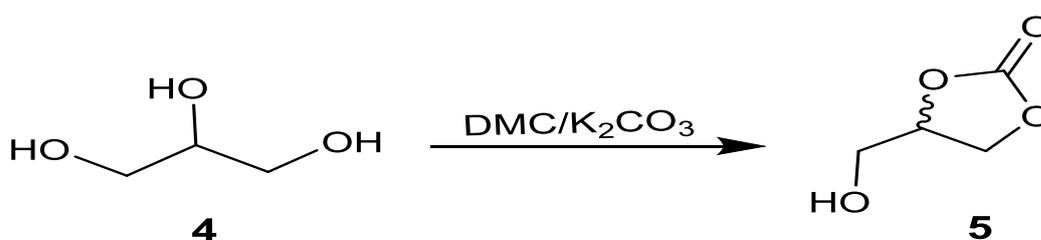
3.4 Regeneração do Pd(PPh₃)₄

Em um balão de 50 mL foi adicionado 0,050 g (0,073 mmol) de Pd(PPh₃)₄ “oxidado”, 2 mL de DMSO previamente seco, 0,04 g (0,60 mmol) de cloridrato de hidrazina N₂H₂·HCl.

A reação foi deixada sob agitação por 10 min, sendo acompanhada pela mudança de coloração de castanho para amarelo. A mistura foi precipitada em banho de gelo e centrifugada para retirada do precipitado. O produto obtido foi um sólido de coloração amarela.

3.5 Síntese do 4-hidroximetil-1,3-dioxolan-2-ona (5)

Esquema 12. Síntese do 4-hidroximetil-1,3-dioxolan-2-ona (5)

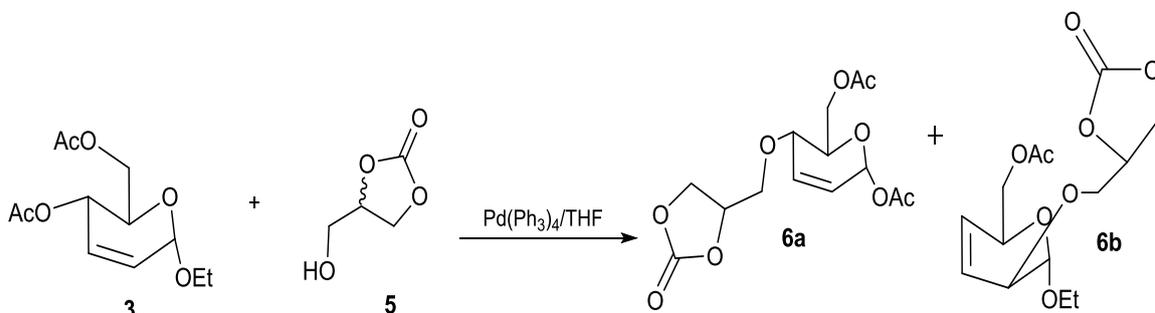


Em um balão de 125 mL foi adicionado 15 g de glicerina (54,37 mmol) e 39 mL de dimetilcarbonato (DMC). Em seguida o balão foi acoplado a uma coluna de Vigreux de 20 cm de comprimento e embrulhada em papel alumínio. Após atingir aproximadamente 60 °C adicionou 0,6762g de K₂CO₃. A reação foi deixada sob agitação no período 5h, sendo acompanhada por CCD, usando como eluente hexano:AcOEt 1:9 (v/v). O solvente foi retirado sob pressão reduzida e adicionado acetona até à precipitação do K₂CO₃ e por fim, fez-se a filtração e o solvente rotaevaporado. A análise espectroscópica de RMN ¹H do composto (5) descrito a seguir está de acordo com a estrutura proposta.

Rend.= 92%; óleo incolor; R_f = 0,34 (CH₂Cl₂:AcOEt, 1:9). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ= 4,77-4,86 (m, 1H, H-3), 4,43-4,57 (m, 2H, H-1 e H-1'), 4,01 (ddd, 1H, J = 12,6; 5,7 e 3,1 Hz, H-2), 3,73 (ddd, 1H, J = 12,6; 7,0 e 3,5 Hz, H-2'), 2,40 (dd, 1H, J = 7,0 e 6,0 Hz, OH).

3.6 Tentativa de síntese dos glicero-carboidratos (6a-6b)

Esquema 13. Síntese dos gliceros-carboidratos via reação de acoplamento com paládio



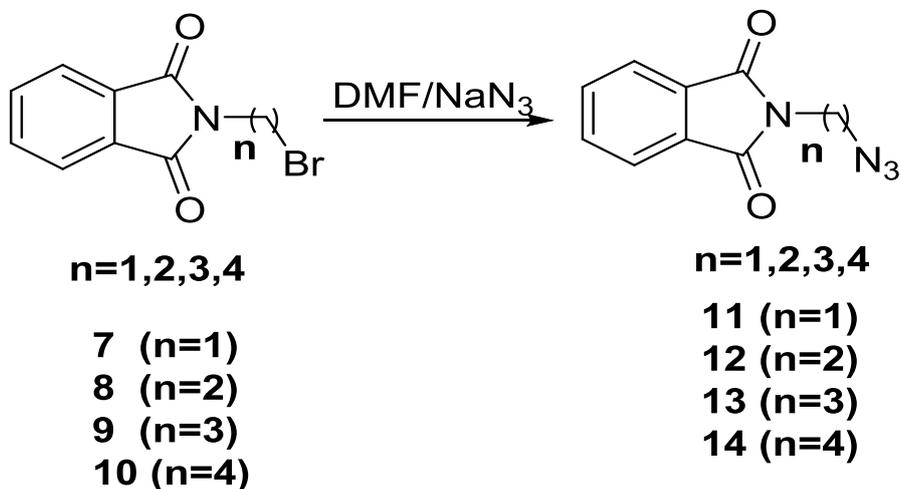
Método A: Em um tubo foi transferido 0,05 g (0,19 mmol) do O-glicosídeo 2,3-insaturado, sendo dissolvido em 3 mL de THF. Em seguida foi adicionado 0,07g (0,595 mmol) do carbonato de glicerol, 0,023 g (0,019 mmol) de Pd(PPh₃)₄ e 2 mL de água. A reação foi realizada sob irradiação de microondas a 60 °C e monitorada por CCD em sistema hexano:AcOEt 4:6 (v/v).

Método B: Em um balão de 100 mL foi transferido 0,050g (0,19 mmol) do O-glicosídeo 2,3-insaturado, sendo dissolvido em 4 mL de THF. Em seguida foi adicionado 0,07 g (0,595 mmol) do carbonato de glicerol e 0,023 g (0,019 mmol) de Pd(PPh₃)₄. A reação foi deixada sob agitação por 48 h e monitorada por CCD em sistema hexano:AcOEt 4:6 (v/v). Após o término da reação, a mistura foi extraída em DCM; a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado em rotaevaporador.

Método C: Em um balão de 100 mL foi transferido 0,05g (0,19 mmol) do O-glicosídeo 0,07g (0,595 mmol) do carbonato de glicerol, 0,023 g (0,019 mmol) de Pd(PPh₃)₄. A reação foi realizada sob irradiação de ultrassom a 60 °C durante 20 min, sendo monitorada por CCD em sistema hexano:AcOEt 4:6 (v/v). Após o término da reação, a mistura foi extraída com diclorometano em água; a fase orgânica foi seca Na₂SO₄ e o solvente evaporado em rotaevaporador.

3.7 Síntese das *N*-[alquil-azido]-ftalimidias (11-14)

Esquema 14. Síntese das *N*-[alquil-azido]-ftalimidias



Foram utilizadas 2g dos compostos: *N*-(alquil-bromo)-ftalimidias **7** (9,9 mmol), **8** (9,2 mmol), **9** (8,7 mmol) e **10** (8,2 mmol), sendo depois dissolvidas em 2,5 mL de DMF. Em seguida, foi adicionado 1,5 equiv. molar de azida de sódio (NaN₃) em relação ao substrato **7-10**. A reação foi deixada sob refluxo entre 22-24 h à temperatura de 60°C e atmosfera inerte de argônio, sendo acompanhada por CCD em sistema hexano:AcOEt, 3:7 (v/v). Após o término da reação a mistura foi extraída com diclorometano-água; a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. Os produtos não foram purificados por cromatografia sendo obtidos sólidos com rendimentos brutos entre 61 e 93%. Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura (BARBOSA *et al.*, 2011).

❖ *N*-[1-(azido)-metil]-ftalimida (**11**)

Rend.= 87%; sólido branco; pf = 37-39 °C; R_f = 0,45 (hexano:AcOEt, 7:3). IV (KBr, cm⁻¹): 2952, 2110, 1773, 1713, 1395, 1020, 719. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5,07 (s, 2H, CH₂), 7,91-7,94 (m, 2H, H_{ftal}), 7,78-7,80 (m, 2H, H_{ftal}).

❖ N-[2-(azido)-etil]-ftalimida (12)

Rend.= 93%; sólido amarelo; pf = 60-61 °C; $R_f = 0,48$ (hexano:AcOEt 7:3). IV (KBr, cm^{-1}) = 2942, 2111, 1773, 1713, 1395, 1020, 719. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,86$ - $3,60$ (t, 2H, $J = 6,5$ Hz, CH_2), $3,90$ (t, 2H, $J = 6,7$ Hz, CH_2), $7,73$ (m, 2H, H_{ftal}), $7,86$ (m, 2H, H_{ftal}).

❖ N-[3-(azido)-propil]-ftalimida (13)

Rend.= 75%; sólido branco; pf = 40-42 °C; $R_f = 0,46$ (hexano:AcOEt 7:3). IV (KBr, cm^{-1}) = 2945, 2100, 1765, 1711, 1399, 1040, 723. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,96$ (q, 2H, CH_2), $3,38$ (t, 2H, $J = 6,9$ Hz, CH_2), $3,79$ (t, 2H, $J = 6,9$ Hz, CH_2), $7,73$ (m, 2H, H_{ftal}), $7,86$ (m, 2H, H_{ftal}).

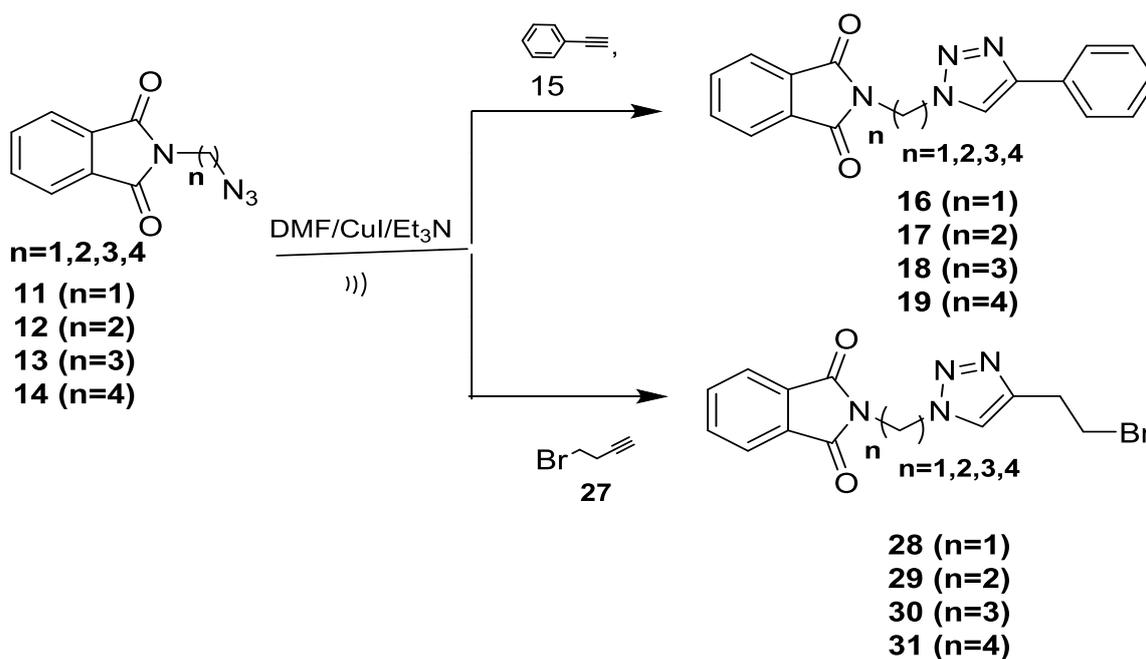
❖ N-[4-(azido)-butil]-ftalimida (14)

Rend.= 61%; sólido amarelo; pf = 45-48 °C; $R_f = 0,45$ (hexano:AcOEt 7:3). IV (KBr, cm^{-1}) = 2950, 2.096, 1709, 1396, 719. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,65$ (m, 2H, CH_2), $1,78$ (m, 2H, CH_2), $3,33$ (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, CH_2), $3,79$ (t, 2H, $J = 6,9$ Hz, CH_2), $7,72$ (m, 2H, H_{ftal}), $7,85$ (m, 2H, H_{ftal}).

3.8 Síntese dos 4-(fenil)-1-[*N*-(alquil)-ftalimida]-1,2,3-triazóis (16-19) e 4-(2-bromo-etil)-*N*-alquil-ftalimida-1,2,3-triazóis (28-31)

Os compostos (16-19) fizeram parte da tese de Doutorado de Shalom Pôrto de Oliveira Assis (ASSIS, 2012).

Esquema 15. Reações de cicloadição 1,3-dipolar entre as *N*-[alquil-azido]-ftalimidas e os alcinos terminais.



Nestas sínteses foram realizadas oito reações contendo 0,4 g dos compostos: **11** (1,98 mmol), **12** (1,85 mmol), **13** (1,73 mmol) e **14** (1,64 mmol), sendo dissolvidos em 3 mL de DMF. Em seguida, acrescentou-se 1,5 equiv. dos alcinos terminais **15** e **27**, mais 10 mol% (referente ao alcino) de iodeto de cobre (CuI) e 10 mol% (referente ao alcino) de trietilamina (Et₃N). As reações foram realizadas sob irradiação de ultrassom à temperatura ambiente durante 30 minutos, sendo acompanhadas por CCD, eluídas em sistema hexano:AcOEt 1:1 (v/v). Após o término das reações, as misturas foram tratadas com uma solução aquosa de NH₄OH 50%, e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado em rotaevaporador. Os compostos **16-19** e **28-31** foram cristalizados em CH₂Cl₂/hexano, fornecendo sólidos amorfos com rendimentos entre 80 e 93%.

Os dados espectroscópicos dos compostos **28-31** estão de acordo com a literatura (SILVA *et al.* 2012) e dos produtos **16-19** e **28-31** estão descritos a seguir.

❖ **4-(Fenil)-1-[(*N*-metil)-ftalimida]-1,2,3-triazol (16)**

Rend.= 96%; sólido branco; pf = 200-203 °C; R_f = 0,46 (hexano:AcOEt, 1:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,03 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,85-7,83 (m, 2H, H_{ftal}), 7,75-7,71 (m, 4H, 2H_{ftal} e 2H_{arom}), 7,32 (dd, 1H, J = 7,6 e 7,2 Hz, H_{arom}), 7,24-7,19 (m, 2H, H_{arom}), 6,17 (s, 2H, CH_2). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 166,5, 148,5, 134,9, 131,4, 130,1, 128,9, 128,5, 128,3, 125,8, 124,1, 123,9, 120,5, 49,7. Análise elementar-(%) ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$): C, 55,58; H, 5,21 (calculado). C, 55,36; H, 5,05 (encontrado).

❖ **4-(Fenil)-1-[(*N*-2-etil)-ftalimida]-1,2,3-triazol (17)**

Rend.= 93%; sólido amarelo; pf = 180-185 °C; R_f = 0,45 (hexano:AcOEt, 1:1). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8,64 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,87-7,82 (m, 4H_{ftal}), 7,77 (d, 2H, J = 8 Hz, H_{arom}), 7,43 (t, 2H, J = 7,6 Hz, H_{arom}), 7,32 (t, 1H, J = 7,6 Hz, H_{arom}), 4,69 (t, 2H, J = 6 Hz, CH_2), 4,06 (t, 2H, J = 5,6 Hz, CH_2). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 167,4; 146,3; 134,5; 131,4; 130,7; 128,9; 127,7; 125,0; 123,2; 47,6; 37,9. Análise elementar-(%) ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$) = C, 66,05; H, 4,62 (calculada). C, 66,35; H, 4,26 (encontrada).

❖ **4-(Fenil)-1-[(*N*-3-propil)-ftalimida]-1,2,3-triazol (18)**

Rend.= 70%; sólido branco; pf = 110-113 °C; R_f = 0,45 (hexano:AcOEt, 1:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,00 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,86-7,81 (m, 3H, 2H_{ftal} e H_{arom}), 7,75-7,71 (m, 2H, H_{ftal}), 7,42 (d, 2H, J = 8 Hz, H_{arom}), 7,42 (t, 2H, J = 8 Hz, H_{arom}), 7,33 (t, 1H, J = 8 Hz, H_{arom}), 4,46 (t, 2H, J = 8 Hz, H_{CH_2}), 3,79 (t, 2H, J = 6,0 Hz, CH_2), 2,39 (qt, 2H, J = 6,0 Hz, CH_2). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 168,4; 147,7; 134,2; 131,8; 130,5; 128,8; 128,1; 125,7; 123,4; 120,3; 47,8; 35,0; 29,4. Análise elementar-(%) ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$): C, 65,13; H, 5,18 (calculada). C, 65,07; H, 5,26 (encontrada).

❖ **4-(Fenil)-1-[(*N*-4-butil)-ftalimida]-1,2,3-triazol (19)**

Rend.= 80%; sólido amarelo; pf = 235-238 °C; R_f = 0,48 (hexano:AcOEt, 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,84-7,82 (m, 5H, 2H_{ftal}, 2H_{arom} e H_{triaz}), 7,72-7,69 (m, 2H_{arom}), 7,41 (t, 2H, J = 6,8 Hz, H_{arom}), 7,32 (t, 1H, J = 7,2 Hz, H_{arom}), 4,47 (t, 2H, J = 6,8 Hz, NCH₂), 3,75 (t, 2H, J = 6,8 Hz, CH₂), 2,0 (qt, 2H, J = 7,6 Hz, CH₂), 1,76 (qt, 2H, J = 7,2 Hz, CH₂). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 167,9; 146,2; 134,3; 131,6; 130,8; 128,8; 127,7; 125,0; 122,9; 121,2; 48,9; 36,7; 27,0; 25,0. Análise elementar-(%) (C₁₇H₁₂N₄O₂): C, 67,59; H, 5,39 (calculada). C, 67,37; H, 5,57(encontrada).

❖ **4-(2-Bromo-etil)-1-[(*N*-metil)-ftalimida]-1,2,3-triazole (28)**

Rend.= 90%; sólido amarelo; pf = 184-187 °C; R_f = 0,45 (hexano:AcOEt, 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,92 (m, 2H, H_{ftal}), 7,81 (s, 1H, H_{triaz}), 7,78 (m, 2H, H_{ftal}), 6,18 (s, 2H, CH₂), 3,61 (t, 2H, J = 7,2 Hz, CH₂), 3,27 (t, 2H, J = 7,2 Hz, CH₂). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 166,5, 145,5, 134,8, 131,3, 124,1, 122,7, 49,6, 31,0, 29,3. Análise elementar-(%) (C₁₃H₁₁N₄O₂Br): C, 46,59; H, 3,31; N, 16,72 (calculada). C, 46,66; H, 3,50; N, 16,36 (encontrada).

❖ **4-(2-Bromo-etil)-1-[(*N*-2-etil)-ftalimida]-1,2,3-triazole (29)**

Rend.= 76%; sólido amarelo; pf = 122-124 °C; R_f = 0,50 (hexano:AcOEt, 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,82 (m, 2H, H_{ftal}), 7,73 (m, 2H, H_{ftal}), 7,51 (s, 1H, H_{triaz}), 4,69 (t, 2H, J = 6,0 Hz, H_{CH2}), 4,16 (t, 2H, J = 6,0 Hz, H_{CH2}), 3,60 (t, 2H, J = 6,4 Hz, H_{CH2}), 3,27 (t, 2H, J = 6,8 Hz, H_{CH2}). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 167,6, 145,2, 134,2, 131,6, 123,5, 122,0, 47,9, 37,7, 31,4, 29,3. Análise elementar-(%) (C₁₄H₁₃N₄O₂Br): C, 48,16; H, 3,60; N, 16,04 (calculada). C, 48,35; H, 3,60; N, 15,96 (encontrada).

❖ 4-(2-Bromo-etil)-1-[(N-3-propil)-ftalimida]-1,2,3-triazole (30)

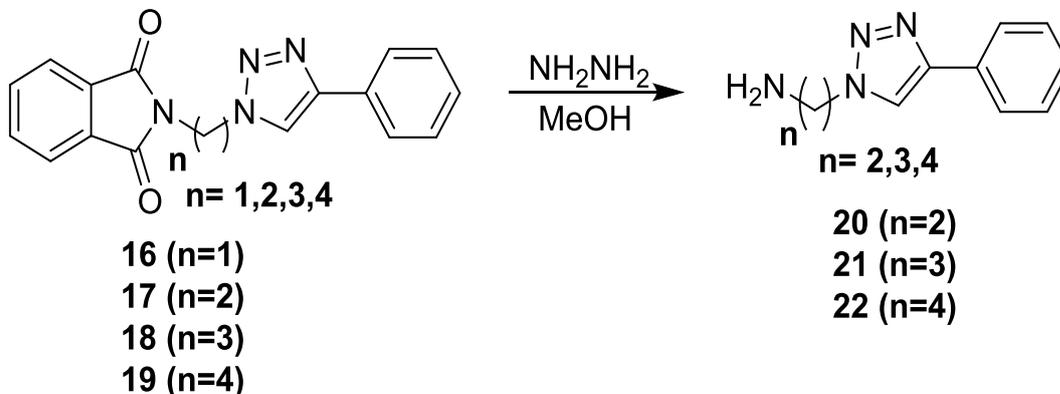
Rend.= 85%; sólido amarelo; pf = 98-100 °C; R_f = 0,50 (hexano:AcOEt, 1:1).
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,83-7,86 (m, 2H, H_{ftal}), 7,72-7,76 (m, 2H, H_{ftal}), 7,64 (s, 1H, H_{triaz}), 4,39 (t, 2H, J = 6,8 Hz, H_{CH₂}), 3,75 (t, 2H, J = 6,4 Hz, H_{CH₂}), 3,63 (t, 2H, J = 6,8 Hz, H_{CH₂}), 3,28 (t, 2H, J = 7,2 Hz, H_{CH₂}), 2,33 (qt, 2H, J = 6,8 Hz, H_{CH₂}). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 168,3, 144,8, 134,2, 131,9, 123,4, 122,2, 47,7, 35,0, 31,5, 29,4, 29,4. Análise elementar-(%) ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{Br}$): C, 49,60; H, 4,16; N, 15,43 (calculada). C, 49,54; H, 4,20; N, 15,29 (encontrada).

❖ 4-(2-Bromo-etil)-1-[(N-4-butil)-ftalimida]-1,2,3-triazole (31)

Rend.= 90%; sólido amarelo; pf = 90-92 °C; R_f = 0,50 (hexano:AcOEt, 1:1).
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,81-7,85 (m, 2H, H_{ftal}), 7,70-7,74 (m, 2H, H_{ftal}), 7,47 (s, 1H, H_{triaz}), 4,40 (t, 2H, J = 7,2 Hz, CH₂), 3,72 (t, 2H, J = 6,8 Hz, CH₂), 3,64 (t, 2H, J = 6,8 Hz, CH₂), 3,28 (t, 2H, J = 6,8 Hz, CH₂), 1,95 (qt, 2H, J = 7,2 Hz, CH₂), 1,71 (qt, 2H, J = 7,2 Hz, CH₂). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 168,3, 144,9, 134,0, 132,0, 123,3, 121,6, 49,4, 36,9, 31,5, 29,4, 27,5, 25,5. Análise elementar-% ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{Br}$): C, 50,94; H, 4,54; N, 14,85 (calculada). C, 51,02; H, 4,15; N, 14,48 (encontrada).

3.9 Síntese de 4-(fenil)-*N*-[amino-alkil]-1,2,3-triazóis

Esquema 16. Síntese dos amino-1,2,3-triazóis (20-22)



0,150 g dos compostos: **16** (0,84 mmol), **17** (0,85 mmol), **18** (0,789 mmol) e **19** (0,694 mmol), são dissolvidos em 30 mL de metanol (MeOH) e 3 mL de solução aquosa de hidrazina 25% (NH₂NH₂). As reações foram feitas sob refluxo por 2h, sendo acompanhadas por CCD (sistema hexano:AcOEt, 1:1- v/v). Após o término das reações, o metanol foi evaporado e o resíduo foi tratado com solução aquosa de NaOH (46%) e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado. Os compostos não foram purificados por cromatografia sendo purificado por cristalização em AcOEt/hexano, fornecendo sólidos amorfos brancos com rendimentos entre 70 e 96%. Os dados espectroscópicos estão descrito a seguir:

❖ 4-(fenil)-1-(2-amino-etil)-1,2,3-triazol (**20**)

Rend.= 97%; sólido branco; pf = 107-110 °C; R_f = 0,38 (hexano:AcOEt, 2:8). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,54 (sl, 1H, H_{triazol}), 7,85-7,83 (m, 2H, H_{arom}), 7,34-7,30 (dd, 1H, J = 7,2 e 7,2 Hz, H_{arom}), 4,36 (t, 2H, J = 6,3 Hz, CH₂), 3,02 (t, 2H, J = 6,4 Hz, CH₂), 2,57 (sl, 2H, NH₂). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 146,1, 130,9, 128,8, 127,7, 125,1, 121,6, 52,9, 41,8. Análise elementar-% (C₁₀H₁₂N₄): C, 60,90; H, 6,64 (calculado). C, 61,10; H, 6,57 (encontrado).

❖ 4-(fenil)-1-(3-amino-propil)-1,2,3-triazol (21)

Rend.= 96%; sólido branco; pf = 115-117 °C; R_f = 0,37 (hexano:AcOEt, 2:8).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,58 (s, 1H, H_{triazol}), 7,85 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, H_{arom}), 7,44 (dd, 2H, *J* = 7,6 e 7,2 Hz, H_{arom}), 7,33 (dd, 1H, *J* = 8,0 e 8,0 Hz, H_{arom}), 4,46 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, CH₂), 4,08 (sl, 2H, CH₂), 2,99 (sl, 1H, NH), 2,60 (sl, 1H, NH), 1,98 (sl, 2H, CH₂). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 158,2, 146,1, 130,8, 128,8, 127,7, 125,0, 121,3, 47,2, 32,6, 30,4. Análise elementar-% (C₁₁H₁₄N₄): C, 59,98; H, 7,32 (calculada). C, 60,40; H, 7,42 (encontrada).

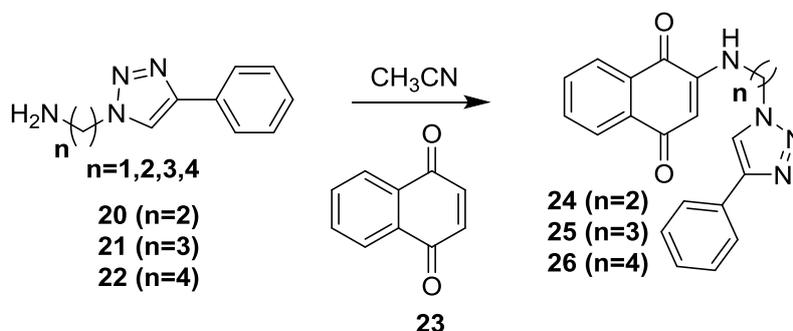
❖ 4-(fenil)-1-(4-amino-butil)-1,2,3-triazol (22)

Rend.= 87%; sólido branco; pf = 116-119 °C; R_f = 0,40 (hexano:AcOEt, 2:8).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,58 (s, 1H, H_{triazol}), 7,84 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_{arom}), 7,44 (dd, 2H, *J* = 7,6 e *J* = 7,2 Hz), 7,44 (dd, 1H, *J* = 7,6 e *J* = 7,2 Hz, H_{arom}), 4,4-4,38 (m, 4H, 2CH₂), 2,97 (sl, 1H, NH), 2,60 (sl, 1H, NH), 1,88 (q, 2H, CH₂), 1,38 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH₂). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 157,9, 145,8, 130,4, 128,4, 124,6, 120,8, 49,0, 28,5, 26,7, 26,3. Análise elementar-% (C₁₂H₁₆N₄): C, 63,98; H, 7,61 (calculada). C, 63,65; H, 7,53 (encontrada).

3.10 Síntese das substâncias 4-(fenil)-2-[amino-alkil]-1,4-naftoquinona (24-26)

Esquema 17. Síntese das 2-[2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)]-alkil-amina-1,4-naftoquinonas



0,1 g dos compostos: **20** (0,20 mmol), **21** (0,19 mmol) e **22** (0,19 mmol), foram dissolvidos em 6 mL de acetonitrila. Em seguida adicionou-se 0,05 g (0,31 mmol) da 1,4-naftoquinona em cada reação. As reações foram deixadas sob agitação durante 2h à temperatura ambiente, sendo acompanhadas por CCD em sistema hexano:AcOEt 4:6 (v/v). Após o término das reações as misturas foram levadas para o rotoevaporador e em seguida purificados em coluna cromatográfica usando sílica-gel. Foram isolados sólidos amorfos com rendimentos entre 84 e 89%. Os dados espectroscópicos estão de acordo com as estruturas propostas.

❖ 2-[2-(4-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)]-etilamina-1,4-naftoquinona (**24**)

Rend.= 89%; sólido vermelho; pf = 182-189 °C; $R_f = 0,50$ (hexano:AcOEt, 2:8). IV (KBr, cm^{-1}) = 3297, 1676, 1612, 1571, 730. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8,57$ (s, 1H), 7,95 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,90 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,69 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,55 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,40 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 7,29 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 5,80 (s, 1H, H_{naft}), 4,62 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 3,72 (q, 2H, $J = 5,7$ Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 182,1$; 181,7; 148,7; 146,7; 135,2; 133,4; 132,7; 131,2; 130,8; 129,2; 128,2; 126,3; 125,7; 125,5; 122,3; 100,6; 47,9; 42,2. Análise elementar-% (1xH₂O) (C₂₀H₁₆N₄O₂): C, 66,29; H, 5,01 (calculado). C, 66,00; H, 5,33 (encontrado).

❖ **2-[2-(4-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)]-propilamina-1,4-naftoquinona (25)**

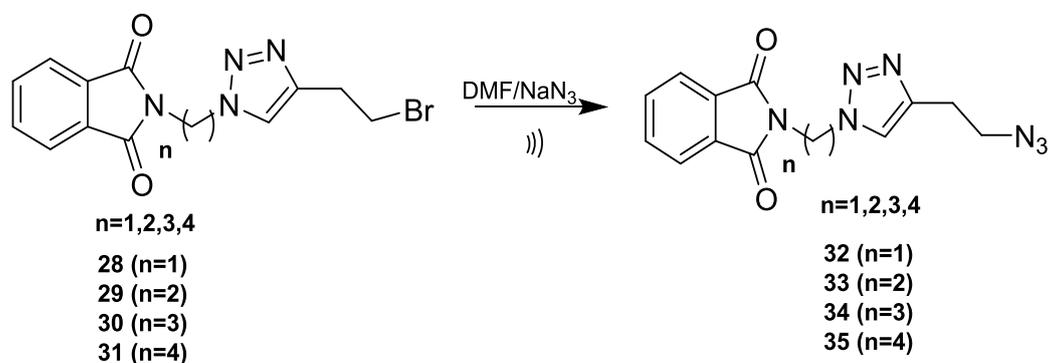
Rend.= 84%; sólido laranja; pf = 163-164 °C; R_f = 0,48 (hexano:AcOEt, 2:8). IV (KBr, cm^{-1}) = 3340, 1673, 1623, 1601, 1571, 1515, 728. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,55 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,80 (d, 3H, J = 7,4 Hz), 7,69 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,57 (s, 1H), 7,41 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 7,30 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 5,69 (s, 1H, H_{naft}), 4,47 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,20 (q, 2H, J = 7,0 Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 181,9; 181,8; 149,0; 146,7; 134,2; 133,6; 132,5; 131,3; 130,9; 129,2; 128,2; 126,2; 125,7; 125,5; 121,9; 100,1; 47,8; 28,3. Análise elementar-% ($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$): C, 70,38; H, 5,06 (calculada). C, 70,20; H, 5,17 (encontrada).

❖ **2-[2-(4-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)]-butilamina-1,4-naftoquinona (26)**

Rend.= 88%; sólido laranja; pf = 185-187 °C; R_f = 0,5 (hexano:AcOEt, 2:8). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,11 (d, 1H, J = 7,0 Hz, H_{naft}), 8,06 (d, 1H, J = 7,0 Hz, H_{naft}), 7,85 (d, 1H, J = 8,2 Hz, H_{arom}), 7,77 (s, 1H, H_{triaz}), 7,76-7,72 (m, 1H, H_{naft}), 7,65-7,61 (m, 1H, H_{naft}), 7,45-7,42 (m, 2H, H_{arom}), 7,36-7,33 (m, 1H, H_{arom}), 5,91 (sl, 1H, NH), 5,74 (s, 1H, H_{naft}), 4,48 (t, 2H, J = 7,0 Hz, CH_2 -triaz), 3,27 (dd, 2H, J = 7,0 e 6,7 Hz, CH_2 -NH), 2,10 (q, 2H, J = 7,4 Hz, CH_2), 1,79 (q, 2H, J = 7,0 Hz, CH_2). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 183,0; 181,8; 148,0; 147,8; 134,8; 133,5; 132,1; 130,4; 128,9; 128,2; 126,3; 126,2; 125,7; 119,4; 101,1; 49,8; 41,8; 27,9; 25,3. Análise elementar-% ($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$): C, 70,95; H, 5,41 (calculada). C, 70,20; H, 5,17 (encontrada).

3.11 Síntese dos compostos 4-[2-azido-etil]-*N*-(alquil)-ftalimida-1,2,3-triazóis (32-35)

Esquema 18. Síntese dos compostos 4-(2-azido-etil)-1-(1-*N*-alquil-ftalimida)-1,2,3-triazóis



Foram realizadas quatro reações contendo 0,1 g dos compostos: **28** (0,31 mmol), **29** (0,30 mmol), **30** (0,28 mmol) e **31** (0,27 mmol), sendo dissolvidos em 2 mL de DMF. Em seguida foi adicionado 1,5 equiv. molar de azida de sódio (NaN_3) em relação aos substratos **28-31**. As reações foram deixadas sob irradiação de ultrassom à temperatura de 60°C por 2 horas. As reações foram acompanhadas por CCD em sistema eluente hexano:AcOEt, 6:4 (v/v). Após o término das reações as misturas foram extraídas com CH_2Cl_2 em água; a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado em rotoevaporador. Os produtos obtidos foram sólidos que apresentaram rendimentos entre 78 e 89%. Os dados espectroscópicos de RMN ^1H estão de acordo com as estruturas propostas.

❖ 4-(2-azido-etil)-1-(1-*N*-metil-ftalimida)-1,2,3-triazol (**32**)

Rend.= 89%; sólido branco; pf = $99-100^\circ\text{C}$; $R_f = 0,48$ (hexano:AcOEt, 3:7).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,94-7,92$ (m, 2H, H_{ftal}), $7,81-7,79$ (m, 2H, H_{ftal}), $7,76$ (s, 1H, H_{triaz}), $6,19$ (s, 2H, CH_2), $3,61$ (t, 2H, $J = 6,7$ Hz, CH_2), $2,99$ (t, 2H, $J = 7,1$ Hz, CH_2).

❖ 4-(2-azido-etil)-1-(2-*N*-etil-ftalimida)-1,2,3-triazol (33)

Rend.= 80%; sólido branco; pf = 100-102 °C; R_f = 0,48 (hexano:AcOEt, 3:7).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,84-7,82 (m, 2H, H_{ftal}), 7,74-7,72 (m, 2H, H_{ftal}), 7,47 (s, 1H, H_{triaz}), 4,68 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, CH₂), 4,16 (t, 2H, *J* = 5,9 Hz, CH₂), 3,58 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, CH₂), 2,97 (t, 2H, *J* = 7,1 Hz, CH₂).

❖ 4-(2-azido-etil)-1-(4-*N*-butil-ftalimida)-1,2,3- triazol (35)

Rend.= 91%; sólido branco; pf = 109-111 °C; R_f = 0,48 (hexano:AcOEt, 3:7).

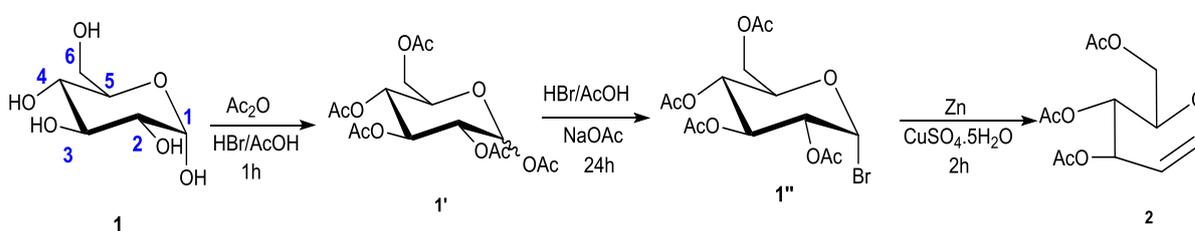
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,86-7,84 (m, 2H, H_{ftal}), 7,74-7,72 (m, 2H, H_{ftal}), 7,43 (s, 1H, H_{triaz}), 4,40 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz, CH₂), 3,74 (t, 2H, *J* = 5,9 Hz, CH₂), 3,61 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz, CH₂), 3,00 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz, CH₂), 1,95 (qt, 2H, *J* = 7,0 Hz, CH₂), 1,73 (qt, 2H, *J* = 7,0 Hz, CH₂).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO: SÍNTESES, MECANISMOS E CARACTERIZAÇÕES

4.1 Síntese do tri-*O*-acetil-*D*-glucal (2)

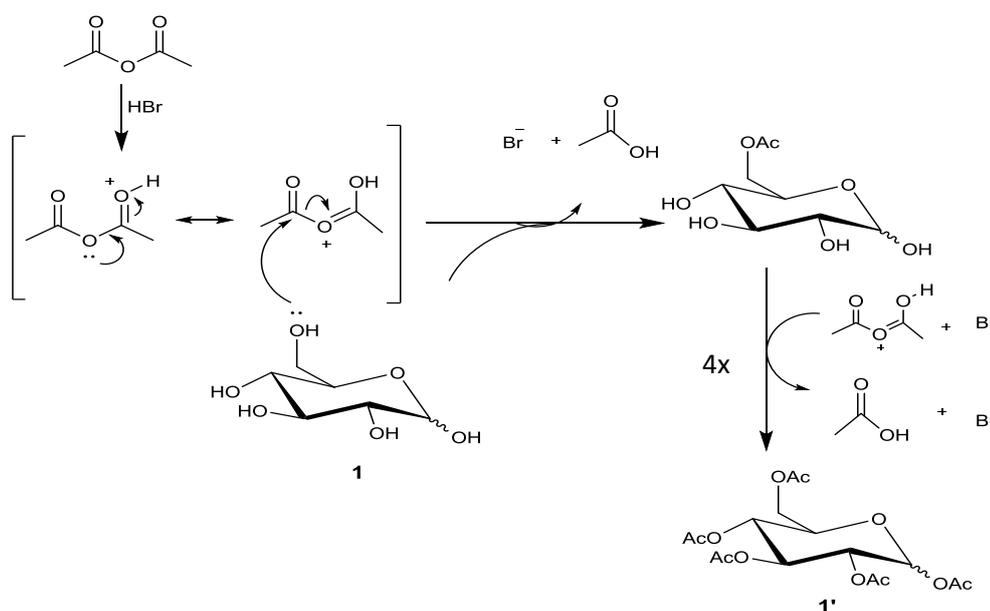
O tri-*O*-acetil-*D*-glucal foi preparado a parti da reação “one-pot” conforme método descrito por Shull e colaboradores (SHULL *et al.*, 1996), fornecendo o produto (2) com rendimento de 89% (Esquema 19).

Esquema 19. Síntese do tri-*O*-acetil-*D*-glucal (2)



Na primeira etapa reacional a *D*-glicose foi protegida através da reação de acetilação, empregando anidrido acético e catalisada por ácido bromídrico (Esquema 20).

Esquema 20. Mecanismo de acetilação da *D*-glicose



Na segunda etapa, foi realizada halogenação no carbono C-1, na presença de HBr/AcOH, fornecendo o composto **1''**, como mostrado no esquema 21.

No mecanismo radicalar proposto, o zinco, doa elétrons para o C-1 promovendo uma quebra homolítica do grupo acetóxi em C-2, para a formação da dupla ligação em C-1, fornecendo o glucal **2**. A estrutura do composto **2**, foi determinada por ressonância magnética nuclear de próton 300 MHz (Figura 8).

Esquema 21. Etapa da obtenção do tri-*O*-acetil-*D*-glucal (**2**)

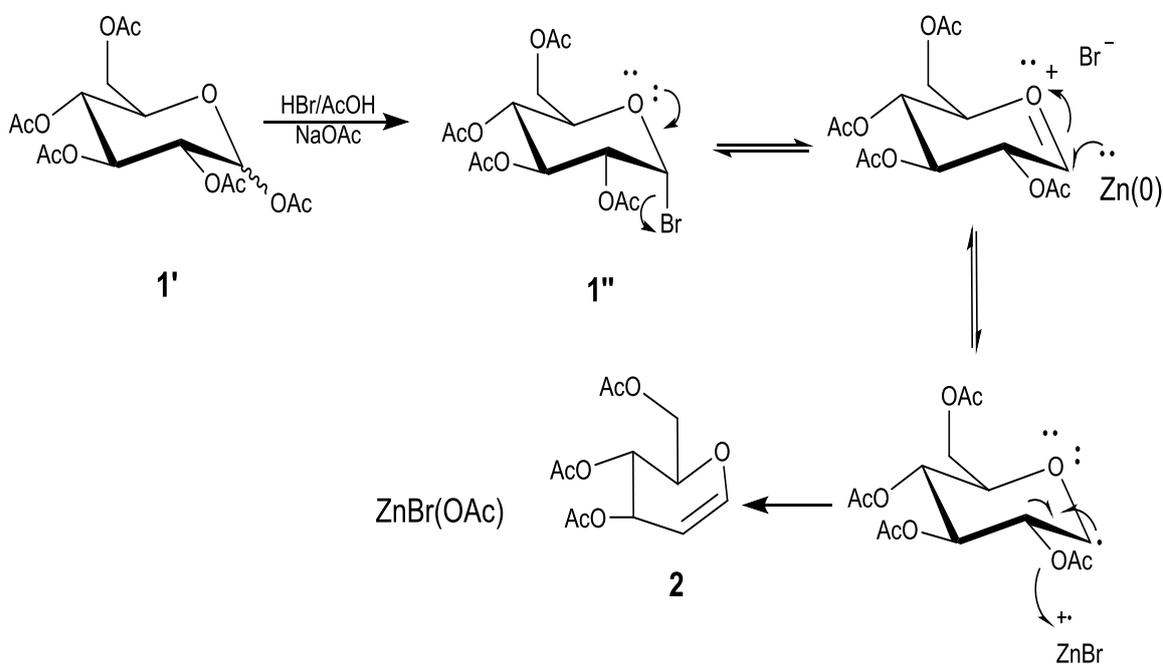
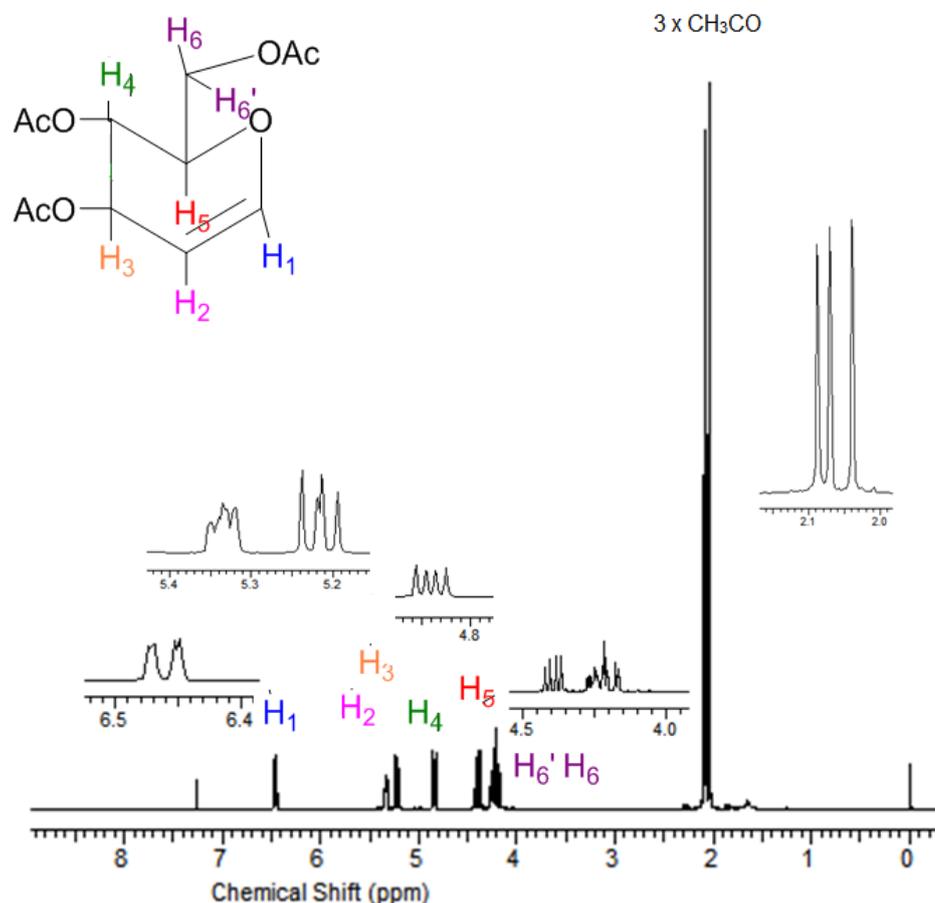


Figura 8. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do tri-*O*-acetil-*D*-glucal (2)

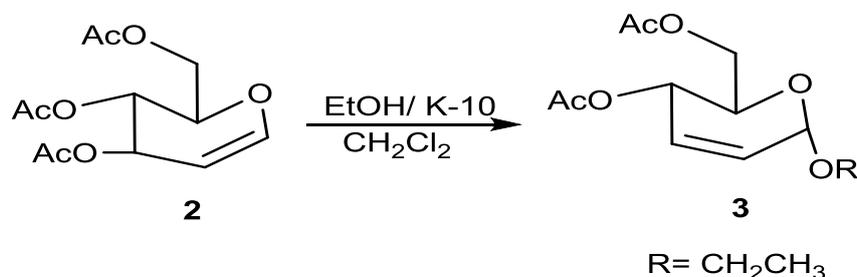


O espectro de RMN ^1H , apresenta um duplo duplete em 6,46 ppm com constantes de acoplamento $J_{1,2} = 6,2$ Hz e $J_{1,3} = 1,5$ Hz pertencentes ao próton H-1 devido ao acoplamento vinílico com H-2 e alílico com H-3. Em 5,34 ppm o aparecimento de um multiplete atribuído ao próton H-2, um triplete em 5,20 ppm com $J_{3,2} = J_{3,4} = 5,8$ Hz que refere-se ao hidrogênio H-3 em consequência do seu acoplamento com os hidrogênios H-2 e H-4. Na região situada em 4,85 ppm teremos outro duplo duplete com valores de $J_{4,5} = 11,7$ Hz e $J_{4,3} = 5,4$ Hz referente a H-4 por acoplar com H-5 e H-3. Os multipletos entre 4,0-4,3 ppm são correspondente aos prótons H-5, H-6 e H-6'. Na faixa de 2,5 ppm observa-se os picos dos simpletos característicos aos prótons metílicos dos grupos OAc.

4.2 Síntese do etil-4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**3**)

A síntese do etil-4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**3**) foi baseada na metodologia proposta por Toshima *et al.* (1995). Nesta reação foi empregado o álcool etílico, o tri-O-acetil-D-glucal (**2**), e montmorillonita K-10 como catalisador. A reação foi mantida sob refluxo durante 2h. Após purificação e cristalização, o produto foi obtido com rendimento de 81% (Esquema 22).

Esquema 22. Síntese de etil-4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**3**)



Mecanicamente, a formação do composto (**3**) ocorre através de um rearranjo alílico, como mostrado no Esquema 23. Este rearranjo consiste em deslocar o par de elétrons do oxigênio para o C-1, seguido da migração da dupla ligação do carbono C-1 para o carbono C-2 e com a sucessiva saída do grupo acetoxi localizado no carbono C-3; assim é formado o íon aliloxônio que após adição nucleofílica forma o α -anômero como produto majoritário. A estrutura do composto (**3**) foi determinada por ressonância magnética nuclear de próton (Figura 9).

De acordo com os dados espectroscópico de RMN ¹H, observa-se um duplete em 5,30 ppm com contante de acoplamento $J_{4,5} = 9,6$ Hz, correspondente ao próton H-4. Na região de 5,85 ppm um duplo duplete com constante de acoplamento $J_{2,3} = 10,6$ Hz referente ao acoplamento entre H-2 e H-3. Na região localizada em 4,10 ppm temos um sinal duplo duplete duplete que foi atribuído ao hidrogênio H-5 por consequência dos acoplamentos com os hidrogênios H-4, H-6 e H-6' com constantes $J_{5,4} = 9,6$ Hz, $J_{5,6} = 5,2$ Hz e $J_{5,6'}$

2,0 Hz, respectivamente. Os multipletos (duplo quarteto) centrados em 3,59 e 3,84 ppm são referentes aos prótons diastereotópicos H-9 e H-9'. Próximo à 2,0 ppm temos os simpletos dos prótons metílicos H-8 e H-7. O triplete em 1,23 ppm refere-se ao hidrogênio H-10 com constante $J = 7,2$ Hz.

Esquema 23. Proposta mecanística na síntese do etil-4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (3)

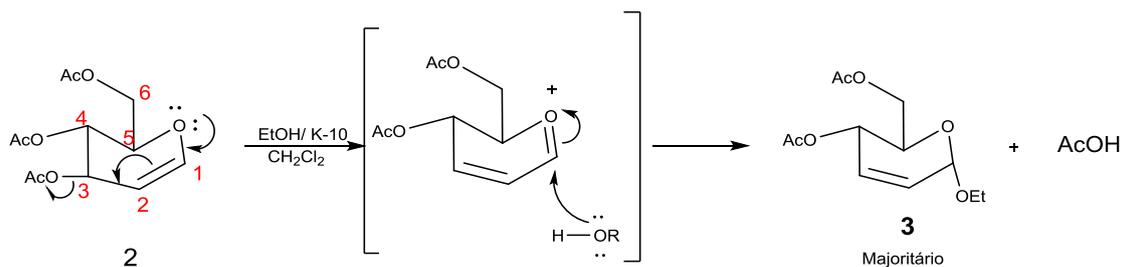
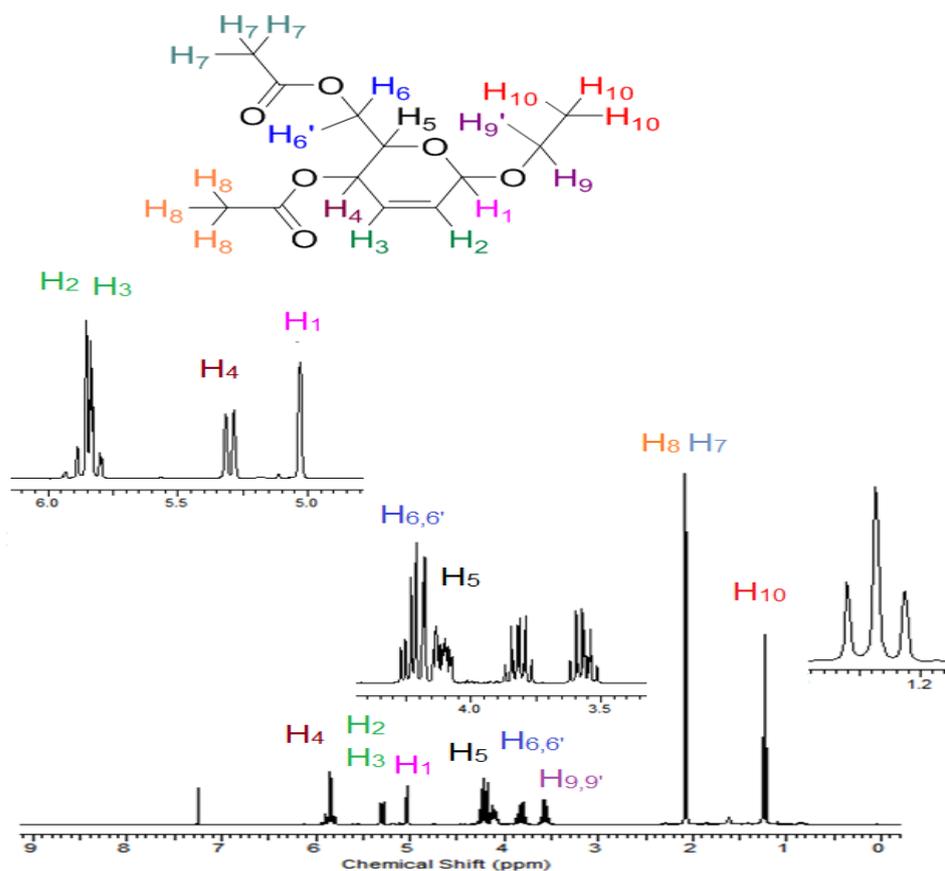


Figura 9. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do etil-4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (3)



4.3 Síntese do 4-hidroxi-1,3-dioxolan-2-ona (5)

O carbonato de glicerol (CG) pode ser obtido através de um processo conhecido como transcarbonatação, isto é, uma reação de transferência de carbonato entre um álcool e uma fonte de carbonato, por exemplo dialquil carbonatos: dimetil carbonato (DMC) ou dietil carbonato (DEC) (SONNATI *et al.*, 2013).

Dentre várias metodologias existentes na literatura (SONNATI *et al.*, 2013; ROUSSEAU *et al.*, 2009) para a síntese do carbonato de glicerol, optou-se pelo uso do dimetil carbonato (DMC) e o carbonato de potássio sob refluxo durante 5h, fornecendo o produto (5) com rendimento de 92%.

Esquema 24. Síntese do carbonato de glicerol (5)



A formação do carbonato de glicerol (CG) (5) inicia com um equilíbrio ácido-base entre o 1,2,3-propanotriol e o carbonato de potássio, gerando um alcóxido. Em seguida, o alcóxido realiza ataque nucleofílico na carbonila do dimetil carbonato gerando um intermediário. A partir deste intermediário ocorre a formação do carbonato e metanol (Esquema 25). A estrutura do CG (5) foi determinada por ressonância magnética nuclear de próton (Figura 10).

Esquema 25. Mecanismo de transcarbonatação para a síntese do carbonato de glicerol (5) (SONNATI *et al.*, 2013).

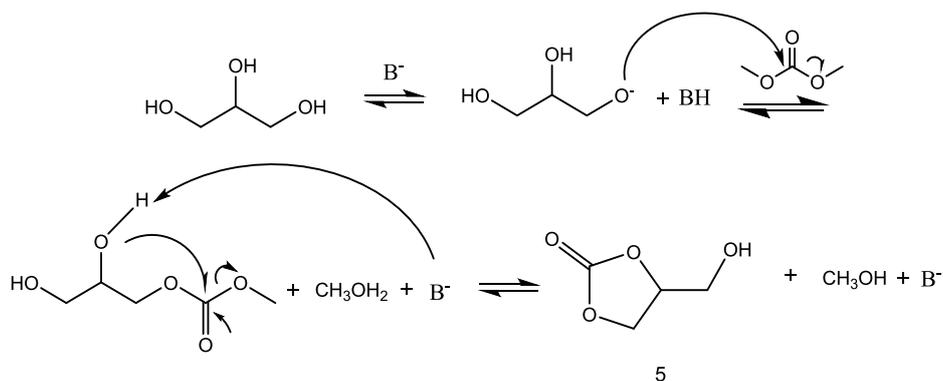
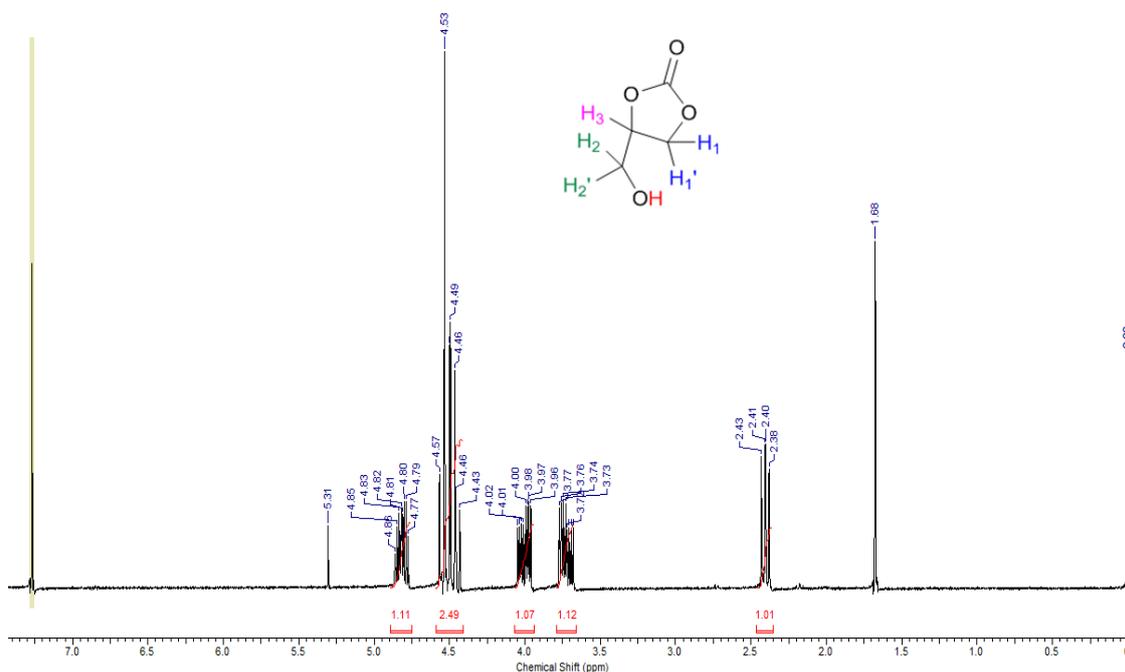


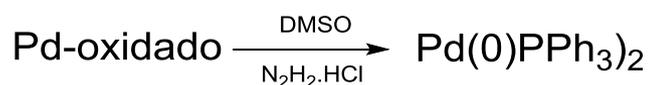
Figura 10. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do carbonato de glicerol (5)



De acordo com os dados espectroscópico de RMN ^1H , observa-se em 3,73 ppm e 4,01 ppm sinais de multiplicidade duplo duplete duplete referentes aos hidrogênios H_2/H_2' devido ao acoplamento com H_3 . O sinal de H_3 aparece como um multiplete entre 4,77 e 4,86. Em 4,43-4,57 ppm temos um multiplete oriundo dos acoplamentos dos hidrogênios H_1/H_1' . Por fim, na região de 2,41 ppm um duplo duplete referente ao hidrogênio da hidroxila.

4.4 Processo de Regeneração do $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

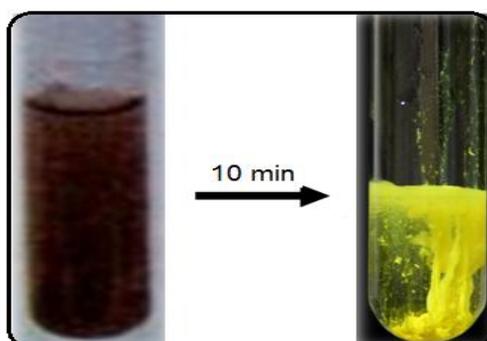
Esquema 26 Redução do metal paládio



Os testes com $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ não foram bem sucedidos, possivelmente o tetrakis estava “oxidado”, comprovado pela sua coloração escura, gerando paládio “black” após alguns minutos de reação. Para resolver este problema, adicionamos cloridrato de hidrazina ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$) em DMSO

como agente redutor, que pode ser verificado pela mudança de coloração (Figura 11) (COULTON; 1972)

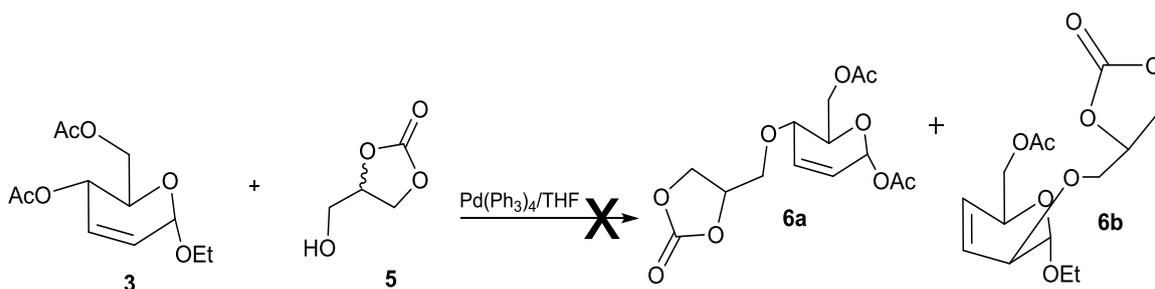
Figura 11. Ilustração do processo de regeneração do $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$



4.5 Reação de acoplamento catalisada por paládio na síntese dos glicero-carboidratos

A síntese do glicero-carboidrato catalisada por paládio pode gerar dois isômeros, como mostrado no Esquema 27.

Esquema 27. Síntese dos gliceros-carboidratos via reação de acoplamento com paládio.



Nesta síntese, várias tentativas foram empregadas para obtenção do glicero-carboidrato através da reação de Tsuji-Trost, porém não obtivemos sucesso.

Na primeira tentativa (Método A), a mistura do glicosídeo 2,3-insaturado (**3**), carbonato de glicerol (**5**) e o catalisador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ foram dissolvidos em THF- H_2O e deixados sob irradiação de micro-ondas por 2 h à temperatura de

50 °C. Na segunda tentativa (Método B), a mistura foi dissolvida em THF e deixada sob agitação durante 48 h à temperatura de 60 °C. Numa terceira tentativa (Método C), a mistura dissolvida em THF foi submetida à irradiação de ultrassom por 3 h. Em nenhuma das condições foi observado em CCD a formação de produto.

4.6 Síntese das *N*-[alquil-azido]-ftalimidas (11-14)

A síntese das *N*-[alquil-azido] ftalimidas foi realizada de acordo com a literatura (BARBOSA *et al.*, 2011). A reação consiste em uma substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) entre a azida de sódio e as *N*-[alquil-bromo]-ftalimidas, como mostrado no Esquema 28. A reação forneceu as *N*-[alquil-azido]-ftalimidas (11-14) de cadeia alquílica que varia de $n=1$ a $n=4$, com rendimentos entre 60 e 93% (Tabela 1). Os compostos foram utilizados na etapa seguinte (item 4.7) sem prévia purificação.

Esquema 28. Síntese geral das *N*-[alquil-azido]-ftalimidas (11-14)

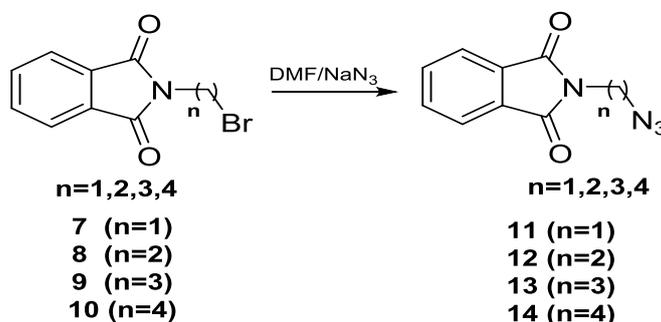


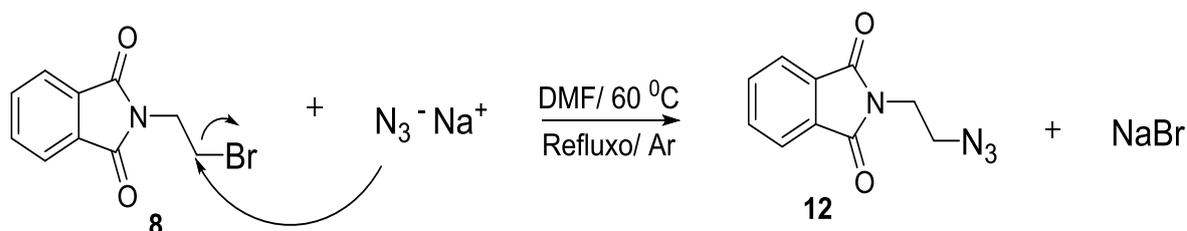
Tabela 1. Resultados obtidos na síntese das *N*-[alquil-azido]-ftalimidas

Produto	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a	Ponto de Fusão (°C)
11, n=1	24	86	58-60
12, n=2	24	93	60-61
13, n=3	24	74	40-42
14, n=4	24	61	45-48

^a Rendimento sem coluna cromatográfica.

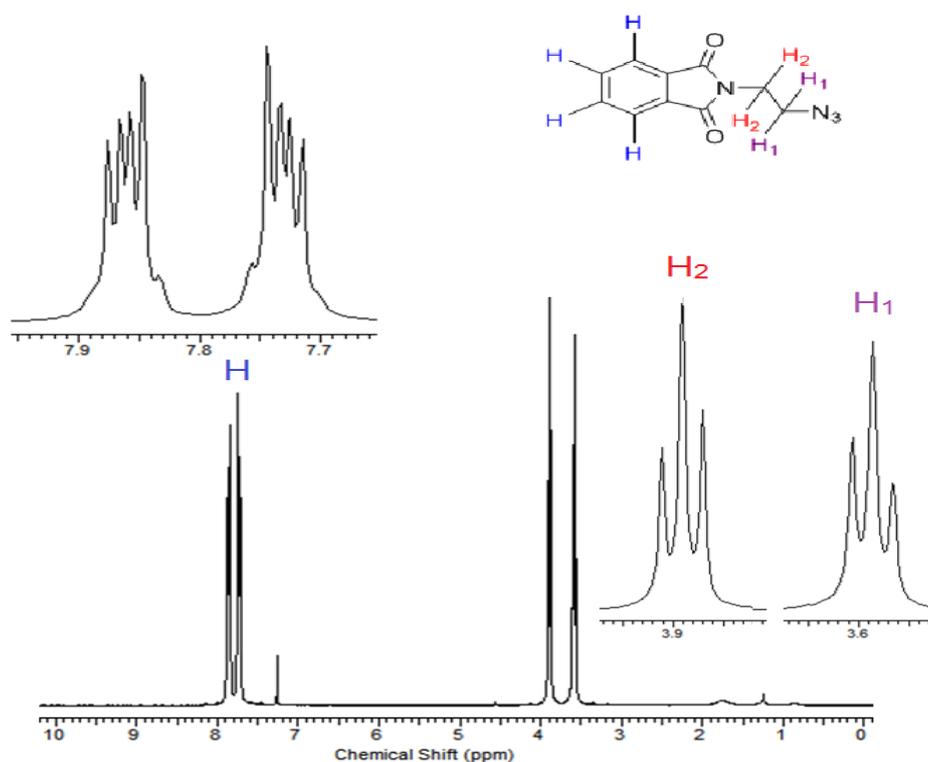
A reação de substituição nucleofílica (S_N2) é um processo reacional que ocorre em uma única etapa, iniciando com ataque nucleofílico do íon azida (N_3^-) ao carbono da ligação C-Br, como ilustrado no Esquema 29.

Esquema 29. Mecanismo de obtenção das *N*-[alquil-azido]-ftalimidas



As azido-ftalimidas (**11-14**) foram caracterizadas por espectroscopia de RMN ¹H e estão de acordo com as estruturas propostas. Como exemplo, a Figura 12 mostra os dados espectroscópicos do composto (**12**).

Figura 12. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da *N*-[2-azido-etil]-ftalimida (**12**)



De acordo com o espectro de RMN de ^1H , observa-se dois tripletos em 3,6 e 3,9 ppm com respectivas constantes de acoplamentos $J= 6,5$ Hz e $J= 6,7$ Hz referentes ao acoplamento entre os hidrogênios metilênicos H-1/H-2. Na faixa compreendida entre 7,7 e 7,9 ppm temos multipletos de segunda ordem referentes aos hidrogênios aromáticos.

4.7 Síntese dos 1,2,3-triazóis (16-19) e (28-31)

As sínteses dos compostos triazólicos (16-19) e (28-31) foram realizadas através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre as *N*-[alquil-azido]-ftalimidas e os alcinos terminais (15) e (27), empregando 10% de iodeto de cobre (CuI) e 10 mol% de trietilamina (Et_3N), em uma mistura reacional com dimetilformamida, sob irradiação do ultrassom (Esquema 30). Esta condição mostrou bons resultados fornecendo uma nova série de 1,2,3-triazóis com bons rendimentos, como mostrado na Tabela 2 (SILVA *et al.*, 2012).

Esquema 30. Síntese de 1,2,3-triazóis via reação de cicloadição 1,3-dipolar

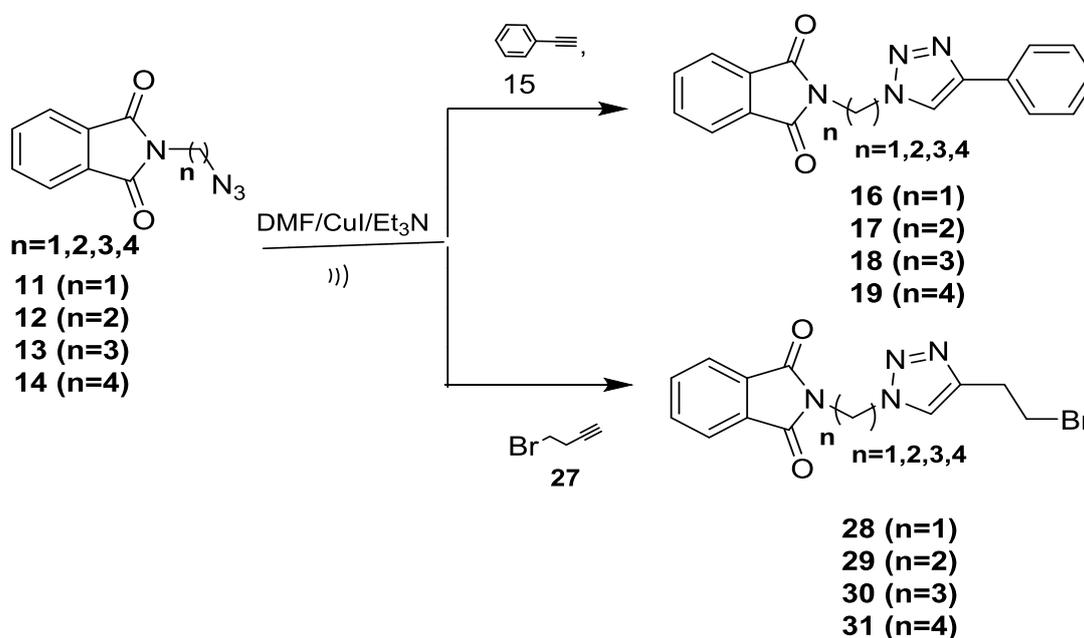


Tabela 2. Resultados das reações entre as *N*-[alquil-azido]-ftalimidas e os alcinos utilizando ultrassom.

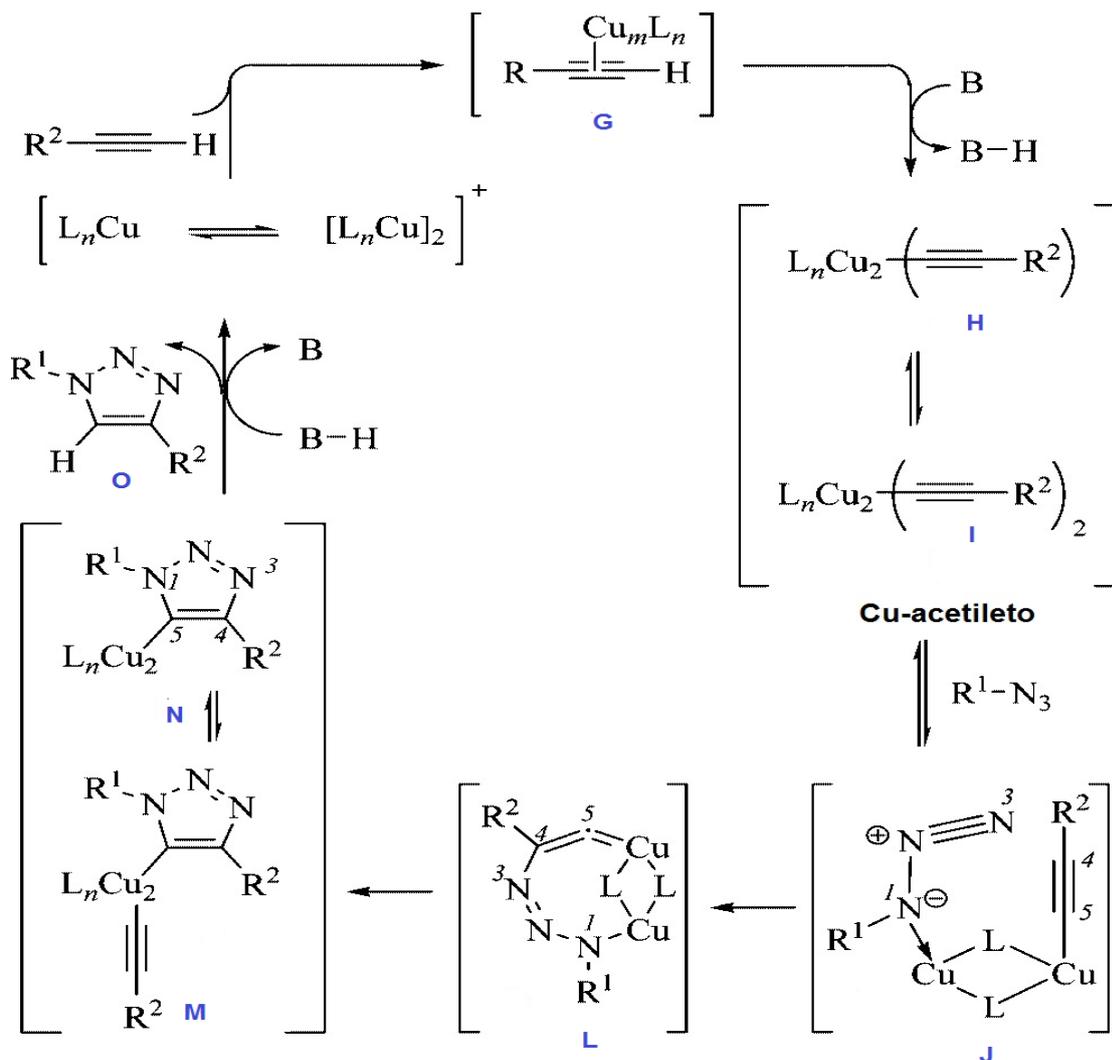
Produto	Tempo (h)	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)
16 , n=1	0,5	96	121-123
17 , n=2	0,5	93	156-158
18 , n=3	0,5	70	110-113
19 , n=4	0,5	80	235-238
30 , n=1	0,5	89	90-92
31 , n=2	0,5	68	98-100
32 , n=3	0,5	87	90-92
33 , n=4	0,5	92	93-94

A trietilamina neste processo reacional apresenta um papel importante no ciclo catalítico do cobre (Esquema 31) (BOCK *et al.* 2006). Uma proposta baseada em cálculos teóricos, mostra que a complexação entre o Cu(I) e o alcino terminal, diminui o pKa do hidrogênio para 9,8 unidades, possibilitando a formação do acetileto de cobre (**G e H**). A seguir mostramos a descrição adaptada deste mecanismo (Freitas *et al.*, 2011): após a formação do acetileto de cobre (**G e H**), ocorre a complexação com a azida, gerando o complexo azida-acetileto (**J**).

Neste intermediário o cobre tem um efeito sinérgico nos sítios reativos, tornando o nitrogênio terminal da azida mais eletrofílico e o carbono mais nucleofílico, o que favorece o ataque para formação do metalociclo (**J**). Em seguida, ocorre a contração do anel por uma associação transanular do par de elétrons não ligante do N-1 com o orbital antiligante de C-5 fornecendo o triazolila de cobre (**N e M**).

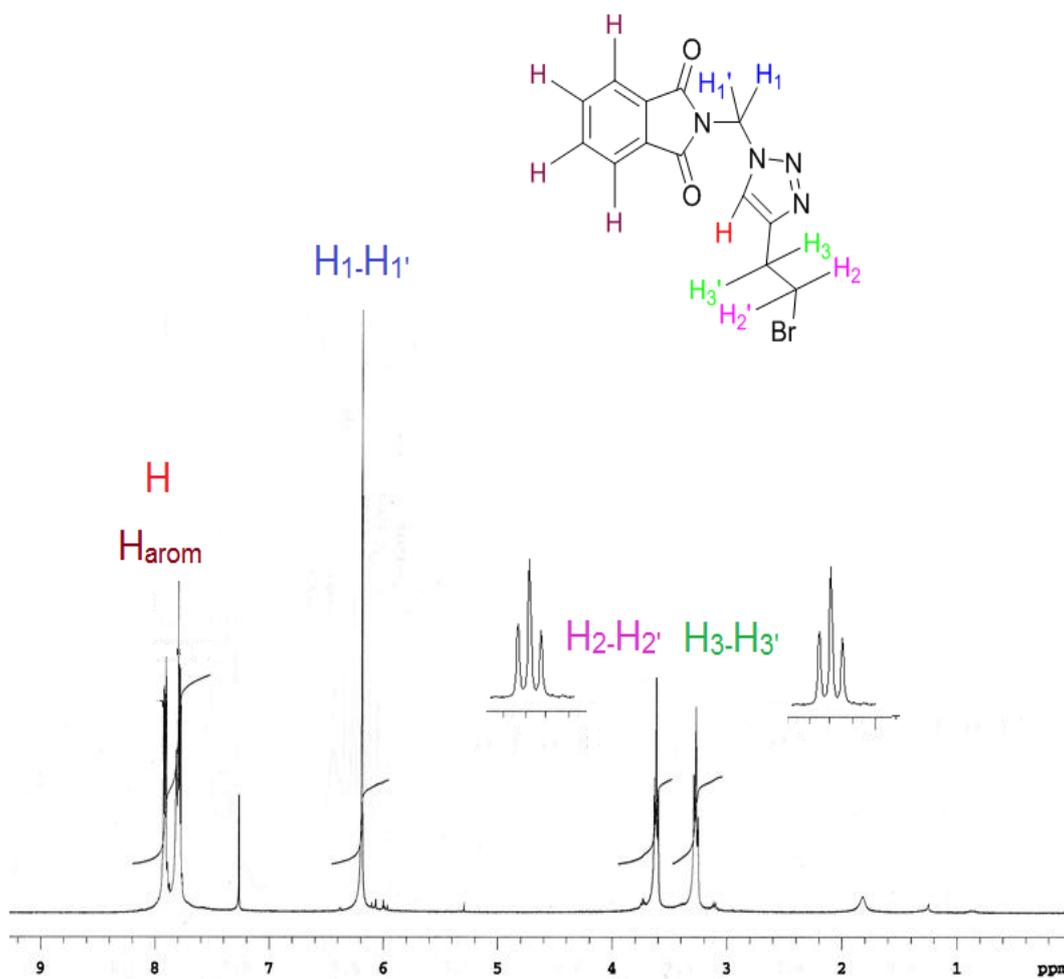
Na última etapa do mecanismo ocorre a protonação do intermediário triazóila de cobre (**N e M**) com a formação do produto final (**O**) e regeneração do catalisador (FREITAS *et al* 2011).

Esquema 31. Proposta mecanística para obtenção dos 1,2,3-triazóis utilizando sais de Cu(I) e base (Bock; Hiemstra; Maarseveen, 2006).



Estas moléculas foram caracterizadas e os espectros de RMN 1H dos compostos estão de acordo com as estruturas propostas (Figura 13).

Figura 13. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do 4-(2-bromo-etil)-1-(4-butiril-ftalimida)-1,2,3-triazol (28)



De acordo com o espectro de RMN de ^1H , observa-se um tripleto em 3,27 ppm com $J = 7,2$ Hz referente aos hidrogênios H-3/H-3' devido ao acoplamento com os prótons metílenos H₂/H-2'. Em 3,61 ppm temos a presença de outro tripleto de $J = 7,2$ Hz correspondendo aos hidrogênios H-2/H₂'. O simpleto em 6,18 ppm é referente aos hidrogênios H-1/H-1'. Por fim, na região entre de 7,78-7,92 ppm, observa-se os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático juntamente com o simpleto sobreposto do anel triazólico.

4.8 Síntese dos amino-alkil-1,2,3-triazóis (20-22)

Tendo em vista a síntese de novas moléculas, contendo em suas estruturas o núcleo naftoquinônico e triazólico, resolvemos fazer a modificação estrutural dos compostos (**16-19**) retirando o grupo ftalimida através da reação de desproteção nas seguintes condições: metanol e hidrazina sob refluxo durante 2 horas. Os amino-alkil-1,2,3-triazóis (**20-22**) foram obtidos com rendimentos entre 87 e 97% (Esquema 32 e Tabela 3). Tentativas de desproteção do composto (**16**) falharam.

Esquema 32. Reação de desproteção dos amino-alkil-1,2,3-triazóis (20-22)

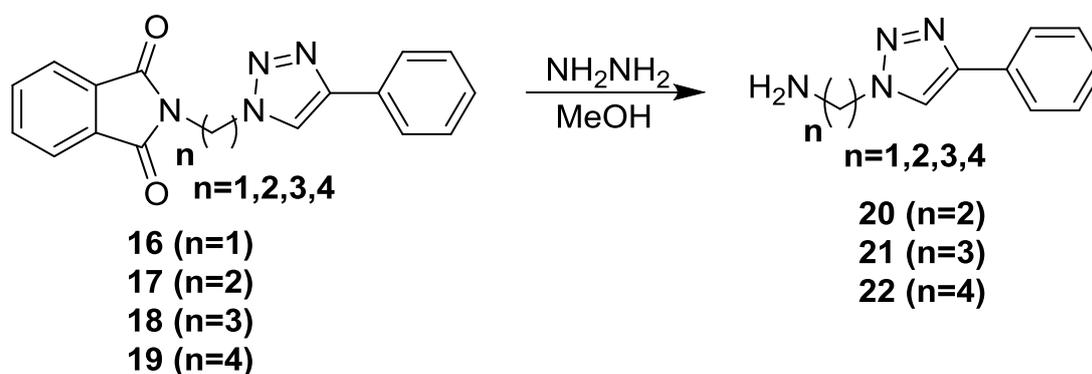


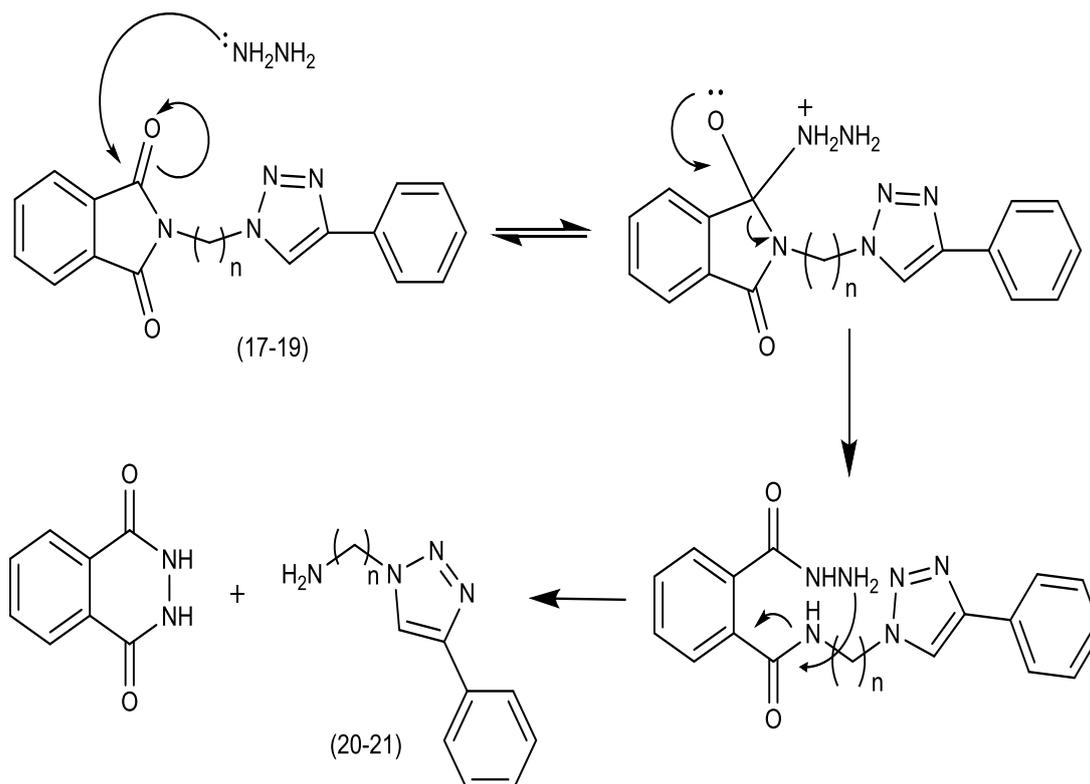
Tabela 3. Resultados das reações de desproteção dos amino-alkil-1,2,3-triazóis

Produto	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a	Ponto de Fusão (°C)
20 , n=2	0,5	97	107-110
21 , n=3	0,5	96	115-117
22 , n=4	0,5	87	116-119

^a Rendimento após cristalização em AcOEt/hexano.

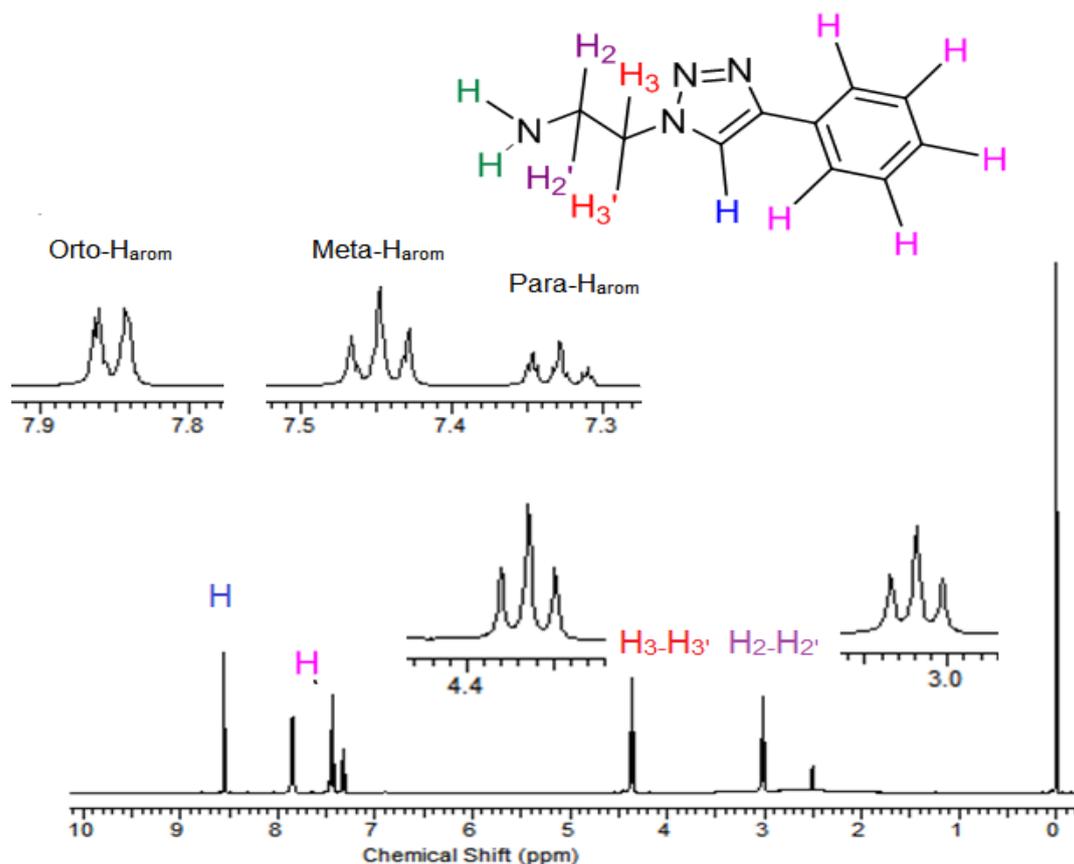
A formação dos compostos **(20-22)** ocorre com o ataque nucleofílico do nitrogênio da hidrazina ao grupo carbonila do anel ftalimida. Em seguida, a ligação C-N do anel é quebrada seguida da transferência de próton. Por fim, um novo ataque intermolecular por parte da hidrazina é realizado seguida de eliminação para formação do amino-triazol (Esquema 33) (KHAN, 1995).

Esquema 33. Mecanismo proposto para a formação dos amino-triazóis (20-21)



Estas moléculas foram caracterizadas e seus espectros de RMN ^1H e ^{13}C estão de acordo com as estruturas propostas. A Figura 14 mostra os dados de RMN ^1H do composto **(20)**.

Figura 14. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do 4-(fenil)-1-(2-amino-etil)-1,2,3-triazol (20)

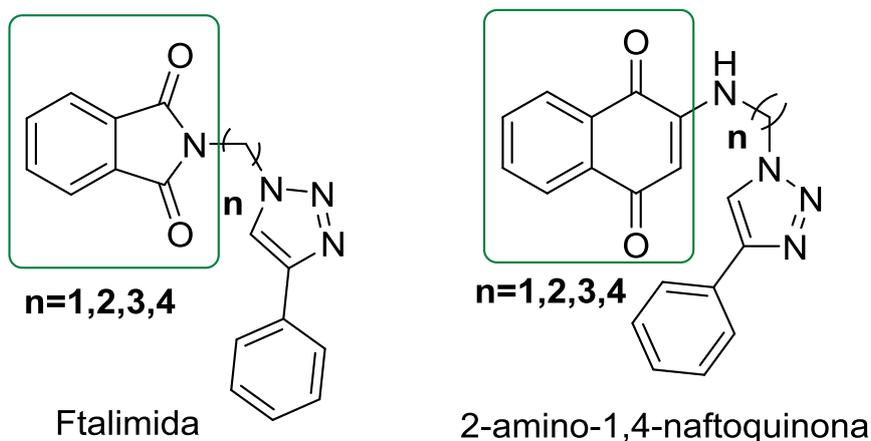


De acordo com a análise espectroscópica de RMN ^1H , percebe-se um simpleto 8,54 ppm pertencente ao próton do anel triazólico. Na região ente 7,30-7,85 ppm temos os hidrogênios aromáticos. Em 4,36 ppm observamos a presença de um tripleto com $J = 6,2$ Hz atribuído a H₃/H-3' em razão do acoplamento com H-2/H_{2'}. Com relação ao hidrogênios H-2/H-2' que se encontram localizados em 3,0 ppm, visualizamos a presença de outro tripleto com valor $J = 6,0$ Hz. O sinal dos hidrogênios de NH₂ está em 2,57 ppm como um simpleto largo.

4.9 Síntese de substâncias 4-(fenil)-1,2,3-triazol-(alquil-amina)-1,4-naftoquinonas (24-26)

Nesta etapa do trabalho, adotamos uma estratégia inédita de troca do grupo *N*-ftalimida por 2-amino-1,4-naftoquinona (Figura 15). Esta nova série de moléculas foi preparada visando futuros estudos biológicos.

Figura 15. Representação da substituição do grupo ftalimida.



Os alquil-amino-1,2,3-triazóis (**20-22**) reagiram com a 1,4-naftoquinona (**23**) para fornecer as 2-amino-naftoquinonas (**24-26**) em rendimentos entre 84 e 89%, como mostra o esquema 34 e a tabela 4.

Esquema 34. Síntese dos compostos 4-(fenil)-1,2,3-triazol-(alquil-amina)-1,4-naftoquinonas (24-26)

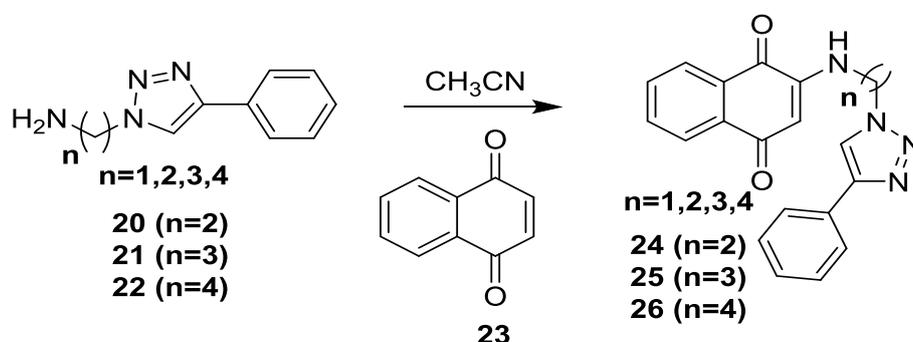


Tabela 4. Resultados da síntese de 4-(fenil)-1,2,3-triazol-(alquil-amina)-1,4-naftoquinonas (**24-26**)

Produto	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a	Ponto de Fusão (°C)
24 , n=2	2	89	182-184
25 , n=3	2	84	163-164
26 , n=4	2	88	185-187

^a Rendimento após coluna cromatográfica.

Esta síntese consiste em uma reação de adição-1,4 de Michael. A reação foi iniciada com adição do grupo amina ao carbono C-2 da 1,4-naftoquinona gerando um intermediário; em seguida sofre uma remoção do próton α -carbonílico por outra molécula de amina formando hidroquinona. Este intermediário hidroquinônico sofre oxidação formando os compostos desejados (**24-26**) (Esquema 35). A determinação estrutural dos compostos (**24-26**) foram comprovadas com base nas análises espectroscópicas de RMN ^1H e ^{13}C , destacamos o composto (**26**) na Figura 16.

Esquema 35. Mecanismo de obtenção dos compostos 4-(fenil)-1,2,3-triazol-(alquil-amina)-1,4-naftoquinonas (**24-26**).

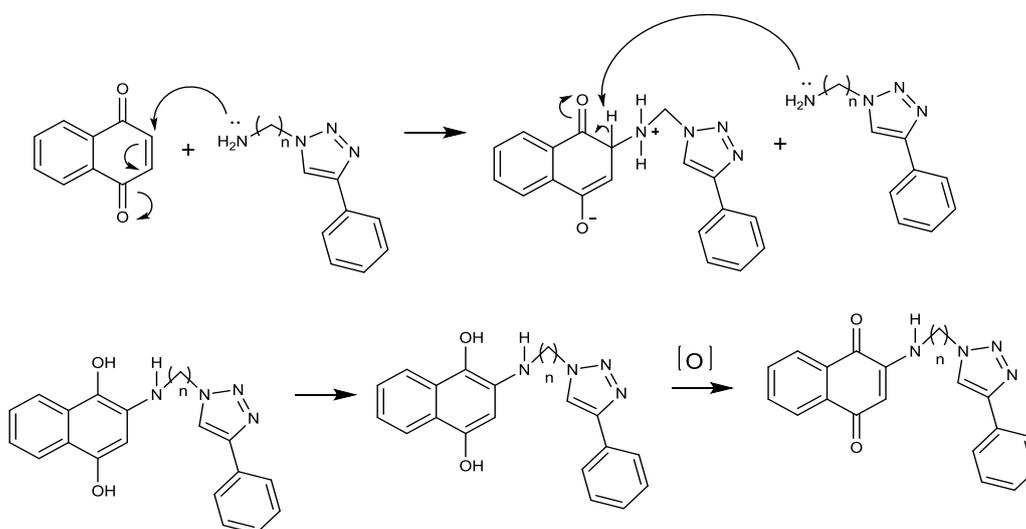
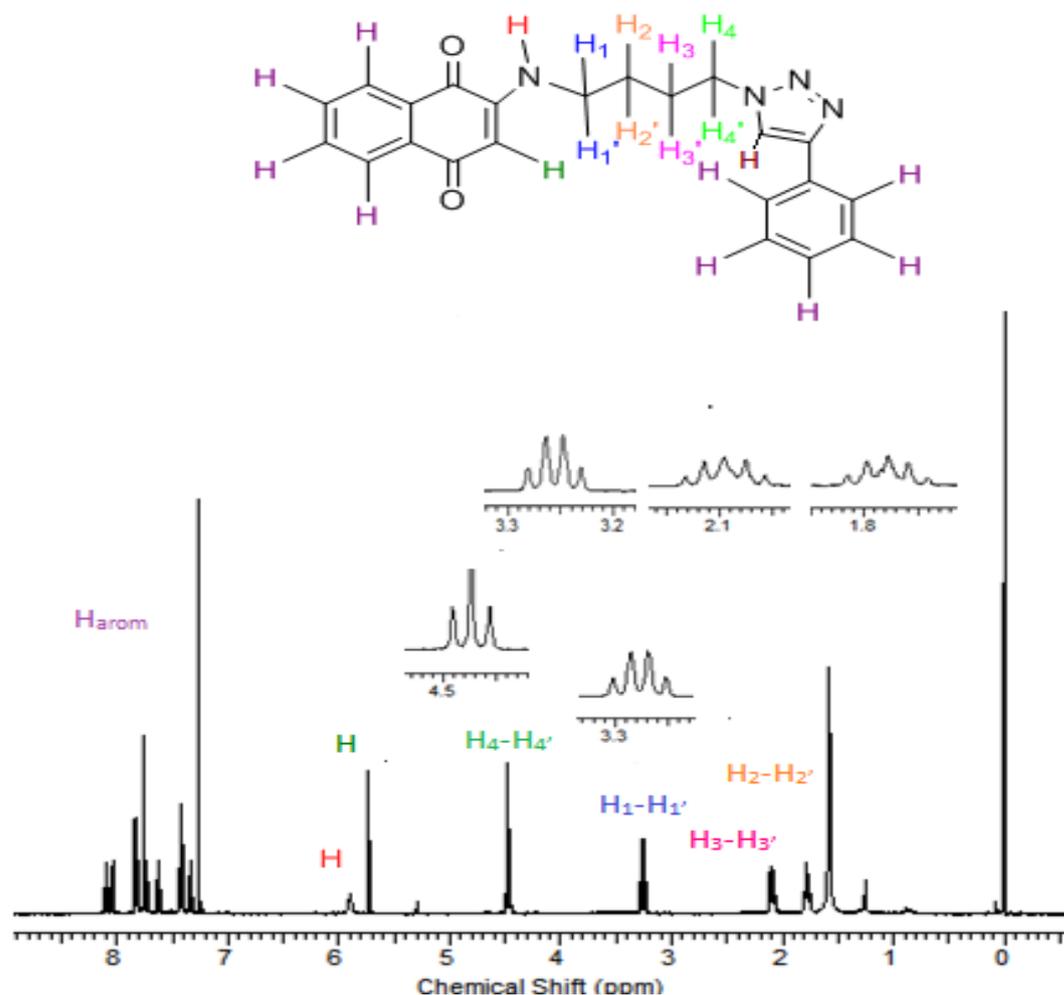


Figura 16 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do 2-[2-(4-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)]-butilamina-1,4-naftoquinona (26)



No espectro de RMN ^1H do composto (26) observa-se um multipletto entre 7,36 e 8,11 ppm referente aos prótons aromáticos. Em 5,91 ppm um simpleto largo atribuído ao hidrogênio do grupo amina e em 5,74 ppm um simpleto correspondendo ao H-naftoquinônico em C-3. O tripleto em 4,48 ppm com $J = 7,0$ Hz refere-se aos prótons H-4/H4' em consequência do acoplamento com H-3/H3'. Na região de 3,27 ppm encontra-se o sinal desdobrado dos hidrogênios H-1/H-1' por acoplar com os hidrogênios do grupo amina e da cadeia alquílica. Na faixa de 2,10 e 1,79 ppm observamos os quartetos com $J = 7,4$ Hz e $J = 7,0$ Hz dos prótons H-3/H3' e H2/H2'. Em 7,77 ppm aparece o simpleto do hidrogênio triazólico.

4.10 Síntese dos compostos 2-azido-etil-*N*-(alquil)-ftalimida-1,2,3-triazóis (32-35)

Esta série de moléculas foi sintetizada baseada na literatura (BARBOSA *et al.* 2011). Esta reação consiste em uma substituição nucleofílica bimolecular, S_N2 , entre as 4-(2-bromo-etil)-*N*-(alquil)-ftalimida-1,2,3-triazóis (**28-31**) e a azida de sódio, como mostrado o Esquema 36. Fornecendo, os 4-(butino-azida)-*N*-(alquil)-ftalimida-1,2,3-triazóis (**32-35**) de cadeia alquílica que varia de $n=1$ a $n=4$, foram obtidos com rendimentos entre 89 e 91%, como mostra a Tabela 5.

Esquema 36. Síntese dos compostos 2-azido-etil-*N*-(alquil)-ftalimida-1,2,3-triazóis (32-35)

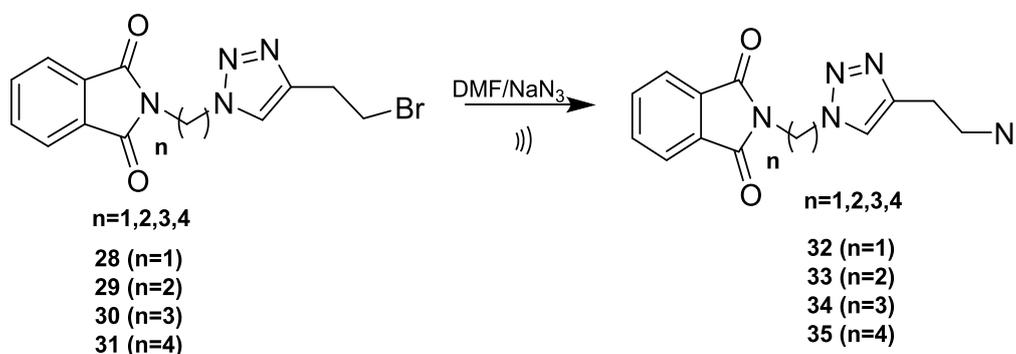


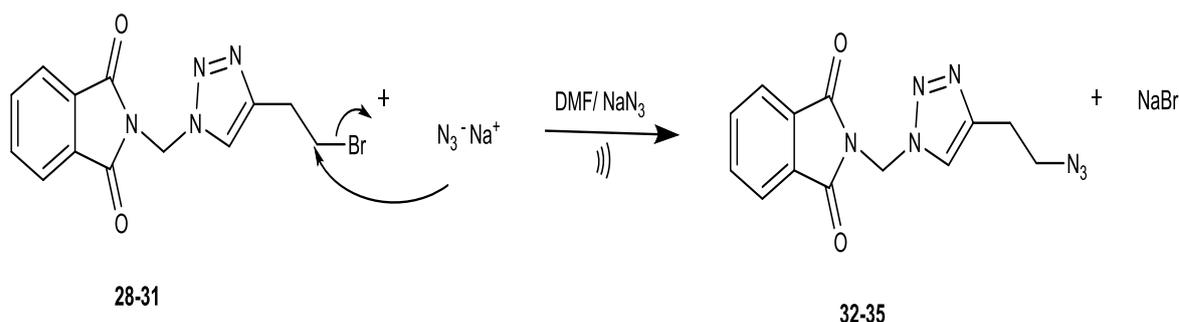
Tabela 5. Resultados obtidos na síntese dos 2-azido-etil-*N*-(alquil)-ftalimida-1,2,3-triazóis (32-35)

Produto	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a	Ponto de Fusão (°C)
32 , $n=1$	2	89	99-100
33 , $n=2$	2,5	80	100-102
34 , $n=3$	2	84	104-106
35 , $n=4$	2	91	109-111

^a Rendimento após coluna cromatográfica.

O processo de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) inicia com ataque nucleofílico por parte do íon azida (N_3^-) ao carbono ligado ao halogênio (C-Br) (Esquema 37).

Esquema 37. Proposta mecanística dos compostos 2-azido-etil-*N*-(alquil)-ftalimida-1,2,3-triazóis (32-35)

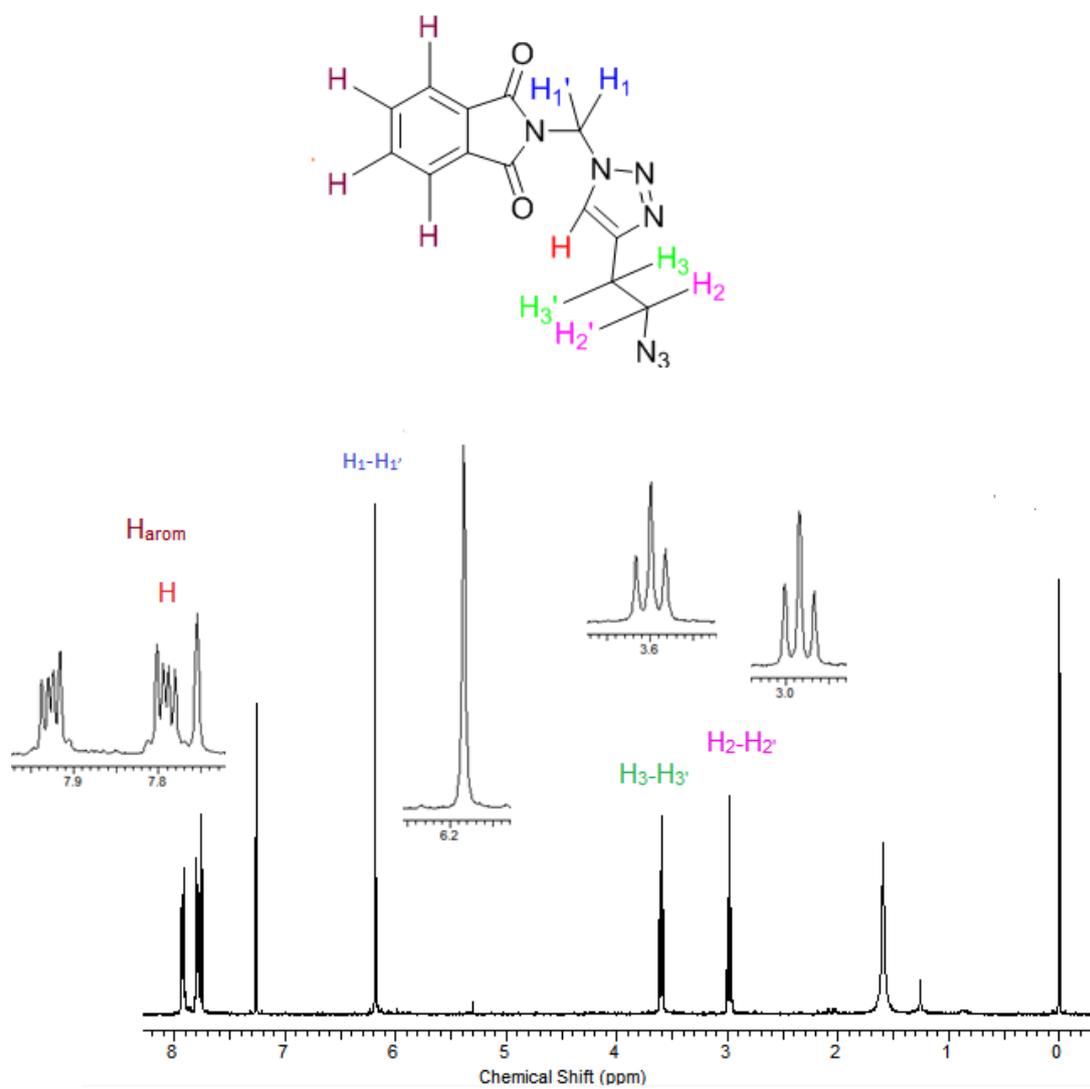


A espectroscopia de RMN 1H dos compostos (32-35) está de acordo com as estruturas propostas. A Figura 17 mostra o espectro de RMN 1H do composto (33).

De acordo com o espectro de RMN de 1H , observa-se os tripletos em 2,9 e 3,6 ppm com $J= 8$ Hz referente aos hidrogênios dos grupos metilenos H-2/H2' e H-3/H3'. Na faixa de 6,2 ppm um simpleto corresponde aos H-1, H-1' e um multiplete em torno de 7,70-8,0 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos juntamente com do próton do anel triazólico.

Os compostos azido-ftalimida-triazóis (32-35) são precursores de bis-triazóis e em um futuro próximo essas moléculas sintetizadas terão seu perfil biológico avaliado.

Figura 17. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do 4-(2-azido-etil)-1-(1-*N*-metil-ftalimida)-1,2,3-triazol (32)



5. CONCLUSÃO

Algumas tentativas de conjugar o carbonato de glicerol (**5**) nas posições C-4 e C-2 do O-glicosídeo 2,3-insaturado (**3**) através do acoplamento C-O catalisado por paládio; no entanto, não obtivemos sucesso.

N-[Alquil-azido]-ftalimidas (**11-14**) foram obtidas com rendimentos entre 61 e 93%, e a partir delas foram sintetizados os 4-(fenil)-1-[(*N*-metil)-ftalimida]-1,2,3-triazóis (**16-19**) e os 4-(2-bromo-etil)-*N*-(alquil)-ftalimidas-1,2,3-triazóis (**28-31**) com rendimentos de 70-93% e 68-92%, respectivamente.

A desproteção do grupo ftalimida dos compostos 4-(fenil)-1-[(*N*-metil)-ftalimida]-1,2,3-triazóis (**16-19**) forneceu uma série de novos amino-alkil-1,2,3-triazóis (**20-22**) com bons rendimentos entre 87 e 97%.

Visando novas estratégias sintéticas de compostos bioativos, uma nova série de 2-amino-1,2,3-triazol-1,4-naftoquinonas (**24-26**) à partir da 1,4-naftoquinona (**23**) e amino-alkil-1,2,3-triazóis (**20-22**) foi sintetizada com rendimentos de 84-89%.

A substituição nucleofílica dos compostos 4-(2-bromo-etil)-*N*-(alquil)-ftalimidas-1,2,3-triazóis (**28-31**) com azida de sódio (NaN₃) possibilitou a formação de uma nova classe de substâncias com excelentes rendimentos entre 80 e 91%. Estes compostos podem futuramente ser utilizados na síntese de bis-triazóis.

6. REFERÊNCIAS

- ADNAN, N. A. A. SUHAIMI, S. N., ABD-AZIZ, S., HASSAN, M. A., & PHANG, L. Optimization of bioethanol production from glycerol by *Escherichia coli* SS1. *Renewable Energy*, **2014**, v. 66, p. 625-633.
- ANJO, J. V. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis enantiomericamente enriquecidos e de novos glicoconjugados potencialmente ativos. Tese- Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2008, p.18-27.
- ARRUDA, P. V. RODRIGUES, R. C. L. B., FELIPE, M. G. A. Glicerol: um subproduto com grande capacidade industrial e metabólica. *Revista Analytica*, **2007**, n. 26, p.56-62.
- ASSIS, S. P. O. SILVA, M. T., OLIVEIRA, R. N., LIMA, V. L. M. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of New Alkyl-Substituted Phthalimide 1H-1,2,3-Triazole Derivatives. *The Scientific World Journal*, **2012**, ID 925925, DOI: 10.1100/2012/925925.
- ASSIS, S. P. O. Síntese e atividades biológicas de novos glicoconjugados de ftalimidas e triazóis. Tese - Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2012, p.12-233.
- BARBOSA, F. C. G., OLIVEIRA, R. N. Synthesis of a New Class of Triazole-Linked Benzoheterocycles via 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2011**, v. 22, n. 3, p. 592-597.
- BEATRIZ, A., ARAÚJO, Y. J. K., LIMA, P. D. GLICEROL: um breve histórico e aplicação em sínteses estereosseletivas. *Quimica Nova*, **2011**, v. 34, n. 2, p. 306-319.
- BOCK, V. D., HIEMSTRA, H., MAARSEVEEN, J. H. V. Cu I -Catalyzed alkyne – azide “click” cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective. *The Journal of Organic Chemistry*, **2006**, p. 51-68.

CORREIA, C. R. D., PAULO, R. R. C., FERREIRA, V. F. Vinte e cinco anos de reações, estratégias e metodologias em química orgânica. *Quimica Nova*, **2002**, v.1, n. 25, p. 82-89.

COULSON, D. R. *Inorg. Synth.* **1972**, v. 13, p.121-124

CRAGG, G. M., NEWMAN, D. J. Natural products : A continuing source of novel drug leads. *Biochimica et Biophysica Acta*, **2013**, v. 1830, n. 6, p. 3670-3695.

CRUZ, E. H. G., HUSSENE, C. M. B., DIAS, G. G., DIOGO, E. B. T., MELO, I. M. M., RODRIGUES, B. L., 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. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2014**, v. 22, n. 5, p. 1608-1619.

DI BUSSOLO, V., CASELLI, M., ROMANO, M. R., PINESCHI, M., CROTTI, P. Regio- and stereoselectivity of the addition of O-, S-, N-, and C-nucleophiles to the beta vinyl oxirane derived from D-glucal. *The Journal of Organic Chemistry*, **2004**, v. 69, n. 25, p. 8702-8708.

DIOGO, E. B. T., DIAS, G. G., RODRIGUES, B. L., GUIMARÃES, T. T., VALENÇA, W. O., CAMARA, C. A., SILVA JR, E. N. Synthesis and anti-Trypanosoma cruzi activity of naphthoquinone-containing triazoles: electrochemical studies on the effects of the quinoidal moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2013**, v. 21, p. 6337-6348.

DRANSFIELD, P. J., GORE, P. M., PROKES, I., SHIPMAN, M., SLAWIN, A. M. Z. Preparation and reactivity of imino glycals: stereocontrolled, divergent approach to imino sugars. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2003**, v. 21, p. 2723-2733.

FERRIER, R. J.; PRASAD, N., *Unsaturated carbohydrates. Part IX. Synthesis of 2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosides from tri-O-acetyl-D-glucal. Journal of the American Chemical Society (C)*, **1969**, p. 570-575.

FERREIRA, V. F. Carboidratos abundantes em síntese orgânica. *Química Nova* **1995**, v. 18, n. 3, p. 267-273.

FRANCO, P. F. Biodiesel, glicerol e microorganismo. Portal dia de campo, 30 abr. **2011**. Acesso em 12 de fev. 2015.

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**, v. 34, n. 10, p. 1791-1804.

GÓMEZ, A. M., LOBO, F., URIEL, C., LÓPEZ, J. C. Recent Developments in the Ferrier Rearrangement. *European Journal of Organic Chemistry*, **2013**, v. 32, p. 7221-7262.

GUIMARÃES, T. T., PINTO, M. C. F. R., LANZA, J. S., MELO, M. N., MONTE- NETO, R. L., MELO, I. M. M., SILVA JR, E. N. Potent naphthoquinones against antimony-sensitive and -resistant Leishmania parasites: synthesis of novel α - and nor- α -lapachone-based 1,2,3-triazoles by copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2013**, v. 63, p. 523-526.

HU, S. ., LUO, X., WAN, C., LI, Y. Characterization of crude glycerol from biodiesel plants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **2012**, v. 60, n. 23, p. 5915-5921.

KAUSHIK, C. P., KUMAR, K., SINGH, S. K., SINGH, D., SAINI, S. Synthesis and antimicrobial evaluation of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles with aromatic ester functionality. *Arabian Journal of Chemistry*, **2013**, v. 13, p. 1878-5352.

KAYASHIMA, T., MORI, M., YOSHIDA, H., MIZUSHINA, Y., MATSUBARA, K. 1,4-Naphthoquinone is a potent inhibitor of human cancer cell growth and angiogenesis. *Cancer Letters*, **2009**, v. 278, p. 34-40.

KEES, K. L., SMITH, T. M., MCCALED, M. L., PROZIALECK, D. H., CHEESEMAN, R. S., CHRISTOS, T. E., STEINERT, K. E. Perfluorocarbon-Based Antidiabetic Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1992**, v. 35, p. 944-953.

KLEINBERG, J. Unipositive halogen complex, in inorganic synthese. John Wiley e Sons, **2007**, v. 7, p. 240-248.

LANG, S., BEIL, W., TOKUDA, H., WICKE, C., LURTZ, V. Improved Production of Bioactive Glucosylmannosyl-Glycerolipid by Sponge-Associated Microbacterium Species. *Marine Biotechnology*, **2003**, v. 6, p. 152–156.

LI, Y., YIN, Z., WANG, B., MENG, X.-B., LI, Z.-J. Synthesis of orthogonally protected L-glucose, L-mannose, and L-galactose from d-glucose. *Tetrahedron*, **2012**, v. 68, p. 6981-6989.

LIU, Z. ., WANG, J., KANG, M., YIN, N., WANG, X., TAN, Y., ZHU, Y. Synthesis of Glycerol Carbonate by Transesterification of Glycerol and Dimethyl Carbonate over KF/ γ -Al₂O₃ Catalyst. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2014**, v. 1, p. 152-161.

MACEDO, G. A., MACEDO, J. A. Biodiesel. *Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento*, **2004**, v. 32, p. 38-46.

MARTINEZ, S. T., SILVA, B. V., & PINTO, A. C. Adição de Anilinas à naftoquinona em água e em fase sólida. *Química Nova*, **2012**, v. 35, n. 4, p. 858-862.

MELO, J. O. F., DONNICI, C. L., AUGUSTI, R., FERREIRA, V. F., SOUZA, M. C. B. V., FERREIRA, M. L. G., & CUNHA, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Química Nova*, **2006**, v. 29, n. 3, p. 569-572.

MENEGHETTI, S. M. P., MENEGHETTI, M. R., BRITO, Y. C. A Reação de Transesterificação , Algumas Aplicações e Obtenção de Biodiesel. *Revista Virtual Química*, **2013**, v. 5, n. 1, p. 63-73.

MOTA, C. J. A., SILVA, C. X. A. S., GONÇALVES, V. L. C. Gliceroquímica: novos produtos e processos a partir da glicerina de produção de biodiesel. *Química Nova*, **2009**, v. 32, n. 3, p. 639-648.

NAVARRETE-VÁZQUEZ, G., HIDALGO-FIGUEROA, S., TORRES-PIEDRA, M., VERGARA-GALICIA, J., RIVERA-LEYVA, J., ESTRADA-SOTO, S., IBARRA-BARAJAS, M. Synthesis, vasorelaxant activity and antihypertensive effect of benzo[d]imidazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2010**, v. 18, n. 11, p. 3985-3991.

NOGUEIRA, C. M., PARMANHAN, B. R., FARIAS, P. P., CORRÊA, A. G. A importância crescente dos carboidratos em química medicinal. *Revista Virtual Química*, **2009**, v. 1, n. 2, p. 149-159.

OCHOA-GÓMES, J. R., GÓMEZ-JIMÉNEZ-ABERASTURI, O., RAMÍRES-LÓPEZ, C., BELSUÉ, M. A brief review on industrial alternatives for the manufacturing of glycerol carbonate, a Green Chemical. *Organic Process Research and Development*, **2012**, v. 14, p. 3368-3376.

OHYABU, N., NISHIKAWA, T., ISOBE, M. First asymmetric total synthesis of tetrodotoxin. *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, v. 125, n. 29, p. 8798-8805.

OLIVEIRA, R. N. Aminoaçúcares e compostos glicoconjugados aminoaçúcares e compostos glicoconjugados. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2006, p. 16-140.

RANADE, S. C.; SCOTT, S. C.; HASTY, S. J.; DEMCHENKO, V. A. A comparative study of glycosyl thioimidates as building blocks for chemical glycosylation. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **2013**, v. 32, p. 360-370.

RIBEIRO, P. R., CARVALHO, J. R. M., GERIS, R., QUEIROZ, V., FASCIO, M. Fufural da biomassa ao laboratório de química orgânica. *Química Nova*, **2012**, v. 35, n. 5, p. 1046-1051.

ROUSSEAU, J., ROUSSEAU, C., LYNKAITE, B., ŠAČKUS, A., LEON, C., ROLLIN, P., TATIBOUËT, A. Tosylated glycerol carbonate, a versatile bis-electrophile to access new functionalized glycidol derivatives. *Tetrahedron*, **2009**, v. 65, n. 41, p. 8571-8681.

ROSTOVTSEV, V.V.; GREEN, L.G.; FOKIN, V.V.; SHARPLESS, K.B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, **2002**, v. 41, p. 2596-2599.

SAMANT, B. S. ., CHAKAINGESU, C. Novel naphthoquinone derivatives: synthesis and activity against human African trypanosomiasis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2013**, v. 23, n. 5, p. 1420-1423.

SHULL, B. K.; WU, Z.; KOREEDA, M. A Convenient, Highly Efficient One-Pot Preparation of Peracetylated Glycals From Reducing Sugars. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **1996**, v. 15, p. 955-959.

SILVA, A. M. P., PALVA, S. R., FIGUEIREDO, M. R., KAPLAN, M. A. C. Atividade biológica de naftoquinonas de espécies de bignoniaceae. *Revista Fitos*, **2012**, v. 1, n. 1, p. 83-100.

SILVA, G. B., ASSIS, S. P. O, LIMA, V. L. M., OLIVEIRA, R. N. Ultrasound-assisted synthesis of 1-n-beta-d-glucopyranosyl-1h-1,2,3-triazole benzoheterocycles and their anti-inflammatory activities. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2013**, v. 24, p. 914-920.

SILVA, M. T., OLIVEIRA, R. N., BARBOSA, F. C. G., VALENÇA, W. O., SILVA, M. G., CAMARA, C. A. Synthesis of N-substituted phthalimidoalkyl 1H-1,2,3-triazoles: a molecular diversity combining click chemistry and ultrasound irradiation. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2012**, v. 23, p. 1839-1843.

SONNATI, M. O, AMIGONI, S., GIVENCHY, E. P. T, DARMANIN, T., CHOULET, O. GUITTARD, F. Glycerol carbonate as a versatile building block for tomorrow: synthesis, reactivity, properties and applications, **2013**, v.14, p. 283-306.

SUAREZ, P. A. Z., MENEGHETTI, S. M. P., MENEGHETTI, M. R., WOLF, C. R. Transformação de triglicérides em combustíveis, materiais poliméricos e insumos químicos: algumas aplicações da catálise na oleoquímica. *Química Nova*, **2007**, v. 30, n. 3, p. 667-676.

SUN, Y., ZHANG, J., LI, C., GUAN, H., YU, G. Synthesis of glyco-glycerolipid of 1,2-dipalmitoyl-3-(N-palmitoyl-6'-amino-6'-deoxy- α -D-glucosyl)-sn-glycerol and its analogues, inhibitors of human Myt1-kinase. *Carbohydrate Research*, **2012**, v. 355, p. 6-12.

SILVA JR , C. V., BOLZANI, V. S. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. *Quimica Nova*, **2006**, v. 29, n. 2, p. 326-337.

SILVA JR, E. N. D., MOURA, M. A. B. F., PINTO, A. V., PINTO, M. C. F. R., SOUZA, M. C. B. V., ARAÚJO, A. J., GOULART, M. O. F. Cytotoxic, Trypanocidal Activities and Physicochemical Parameters of nor- β -Lapachone-based 1,2,3-Triazoles. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2009**, n. 20, p. 635-637.

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

TROST, B. M., VRANKEN, D. L. V. Asymmetric transition metal-catalyzed allylic alkylations. *Journal of the American Chemical Society*, **1996**, v. 96 , p. 395-397.

TSUJI, J. *Palladium reagents and catalysts: New perspectives for the 21 st century* . John Wiley e Sons, **2004**, p.2-52.

TUDORACHE, M., GHEMES, G., NAE, A., MATEI, E., MERCIONIU, I., KEMNITZ, E., PARVULESCU, V. I. Biocatalytic designs for the conversion of renewable glycerol into glycerol carbonate as a value-added product. *European Journal of Chemistry*, **2014**, v. 2, n. 12, p. 1262-1270.

UMPIERRE, A. P. ., MACHADO, F. Gliceroquímica e valorização do glicerol. *Quimica Nova*, **2013**, v. 5, n. 1, p. 106-116.

VESSECCHI, R., EMERY, F. S., GALEMBECK, S. E., LOPES, N. P. Fragmentation studies and electrospray ionization mass spectrometry of

lapachol: Protonated, deprotonated and cationized species. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **2010**, v. 24, p. 2101-2108.

VIDOTTI, C. C. F., CASTRO, L. L. C. Fármacos novos e necessidades do sistema único de saúde. *Revista Espaço Para a Saúde*, **2009**, v. 9, n. 2, p. 7-11.

WANG, C., LEE, J., LUO, S., KULKARNI, S. S., HUANG, Y., LEE, C., HUNG, S. Regioselective one-pot protection of carbohydrates. *Nature Publishing Group*, **2007**, v. 446, p. 896-899.

WANG, Y., XU, K., BAI, G., HUANG, L., WU, Q., PAN, W., YU, S. Synthesis and antifungal activity of novel triazole compounds containing piperazine moiety. *Molecules*, **2014**, v. 19, n. 8, p. 11333-11340.

WELLINGTON, K. W., & BENNER, S. A. A review: synthesis of aryl C-glycosides via the heck coupling reaction. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, **2006**, v. 25, p. 1309-1333.

WILEY, R. H., HUSSUNG, K. F., MOFFAT, J. The preparation of 1,2,3-triazole. *The Journal of Organic Chemistry*, **1956**, v. 21, p. 190-196.

WONG, C. Drugs and Pharmaceuticals Introduction Carbohydrate - Based Drug, *Current R&D Highlights*, **2010**, v. 33, n. 2, p. 3-67.

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**, v. 40, n. 6131, p. 457-460.

XAVIER, C., ANDERSON, A., BROPHY, C., CROWELL, F., FUNK, Z. Method for assigning structure of 1,2,3-triazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, **2012**, v. 77, n. 19, p. 8756-8761.

YU, J. S. 1,4-Naphthoquinone. *Synlett*, **2014**, v. 25, n. 16, p. 2377-2378

ANEXOS: ESPECTROS SELECIONADOS

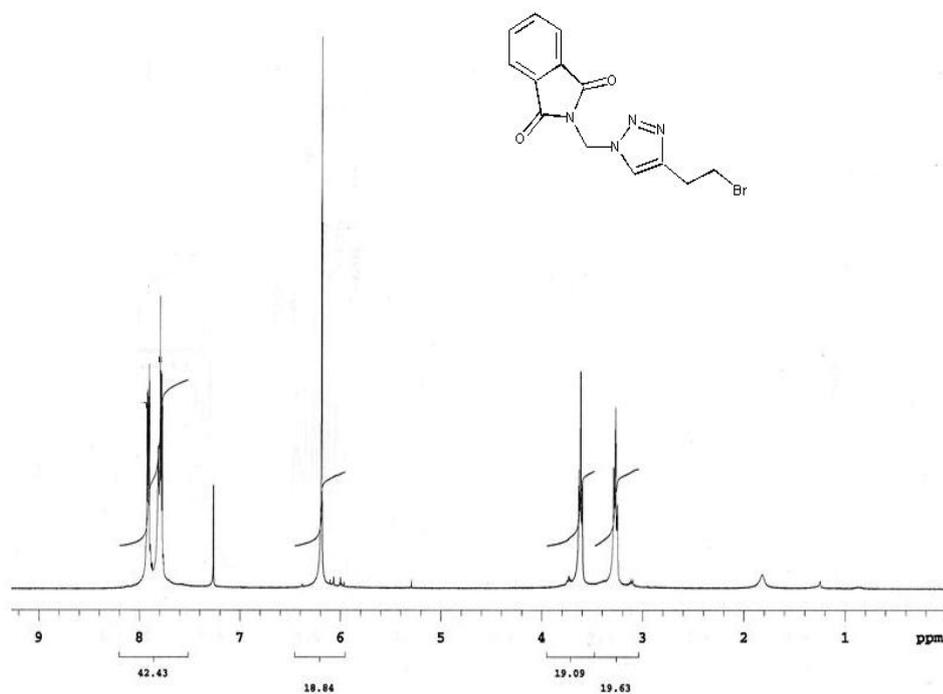
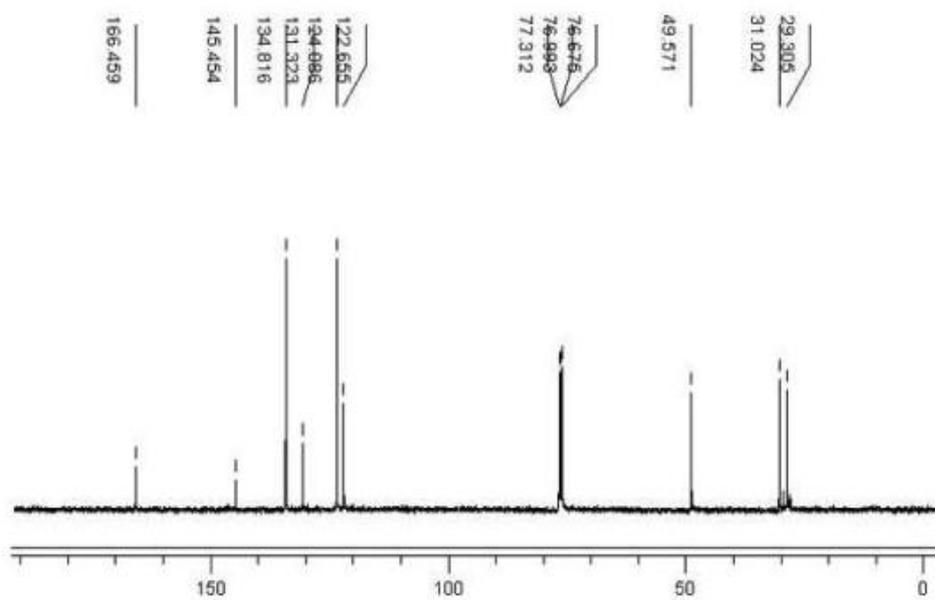
Figura 18. RMN ^1H (400 MHz) espectro do composto (28) em CDCl_3 Figura 19. RMN ^{13}C (100 MHz) espectro do composto (28) em CDCl_3 

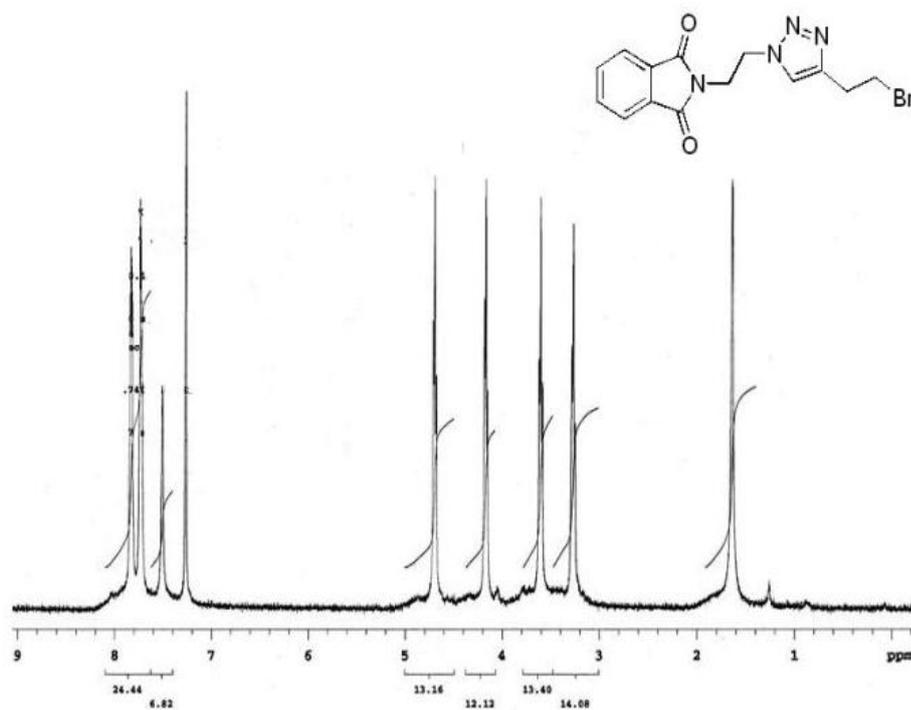
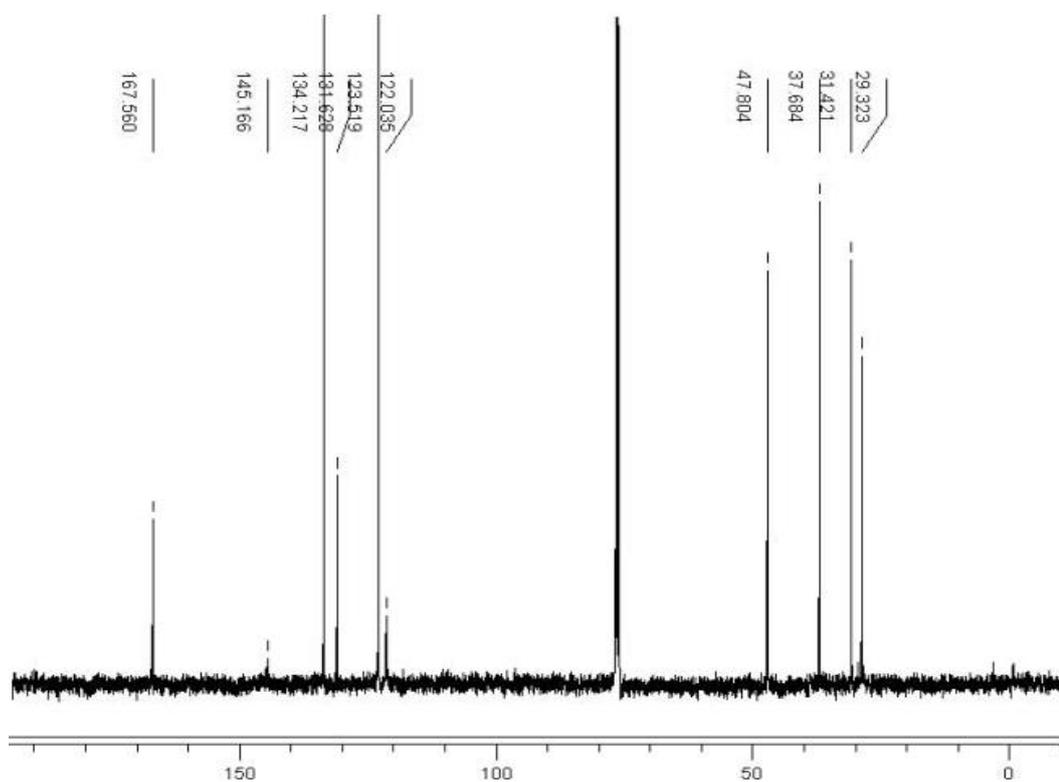
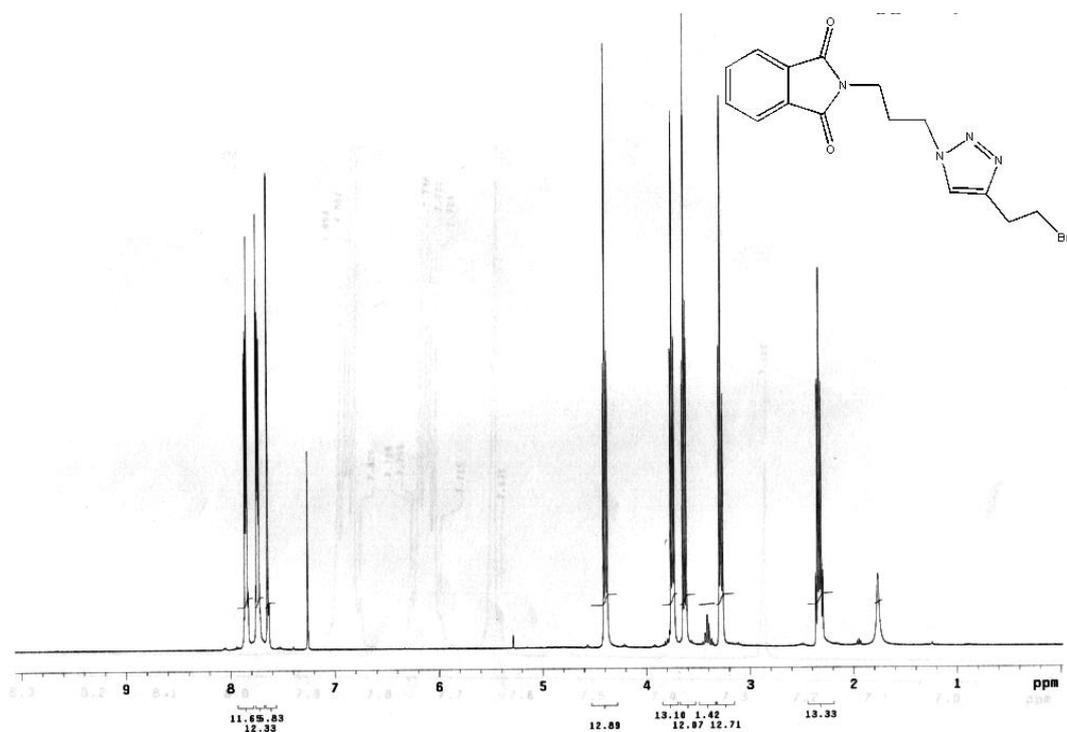
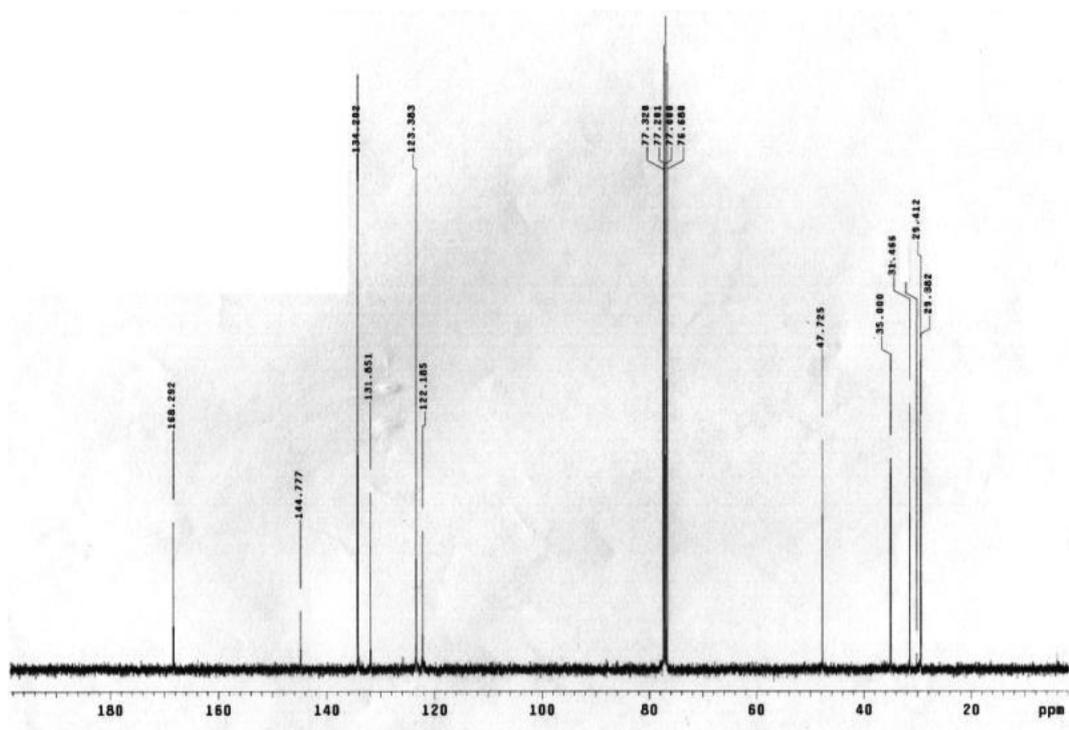
Figura 20. RMN ^1H (400 MHz) do composto (**29**) em CDCl_3 **Figura 21.** RMN ^{13}C (100 MHz) do composto (**29**) em CDCl_3 

Figura 22. RMN ^1H (400 MHz) do composto (30) em CDCl_3 **Figura 23.** RMN ^{13}C (100 MHz) do composto (30) em CDCl_3 **Figura 24.** RMN ^1H (400 MHz) do composto (31) em CDCl_3

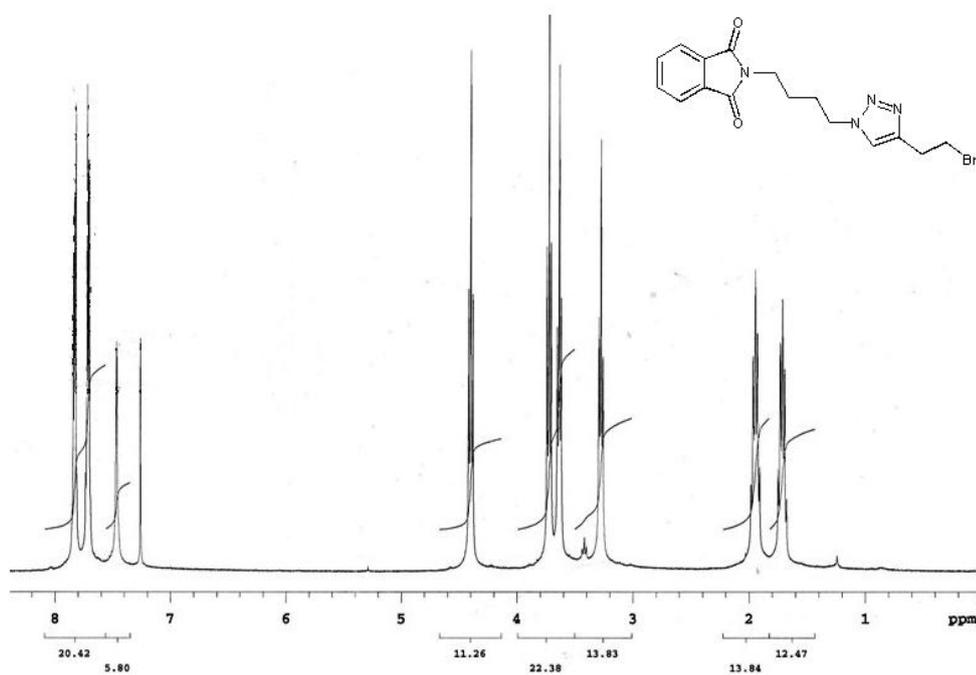


Figura 25. RMN ^{13}C (100 MHz) do composto (31) em CDCl_3

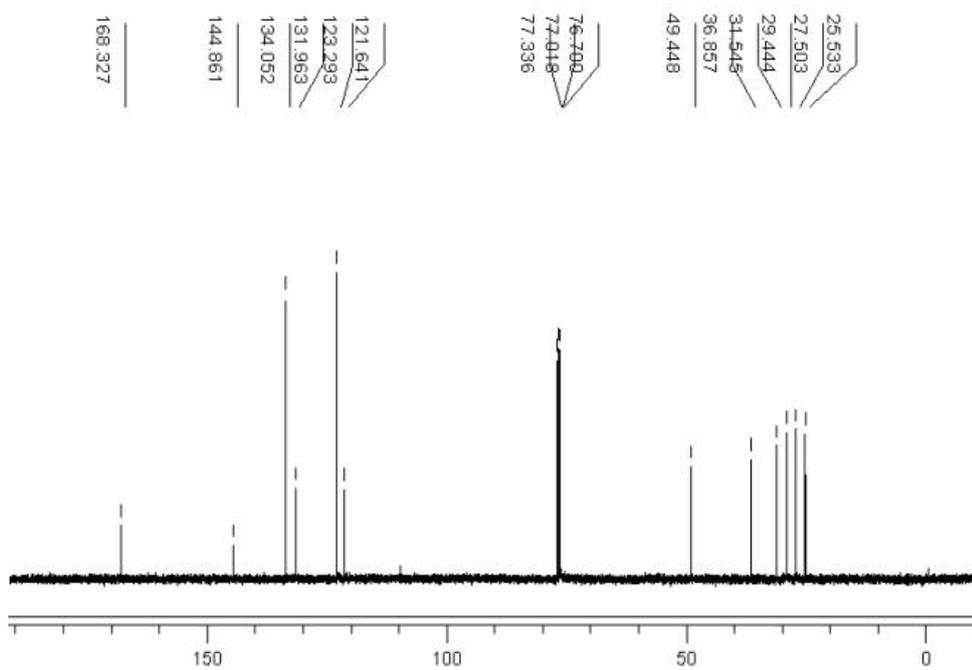


Figura 26. RMN ^{13}C (100 MHz) do composto (20) em $\text{DMSO}-d_6$

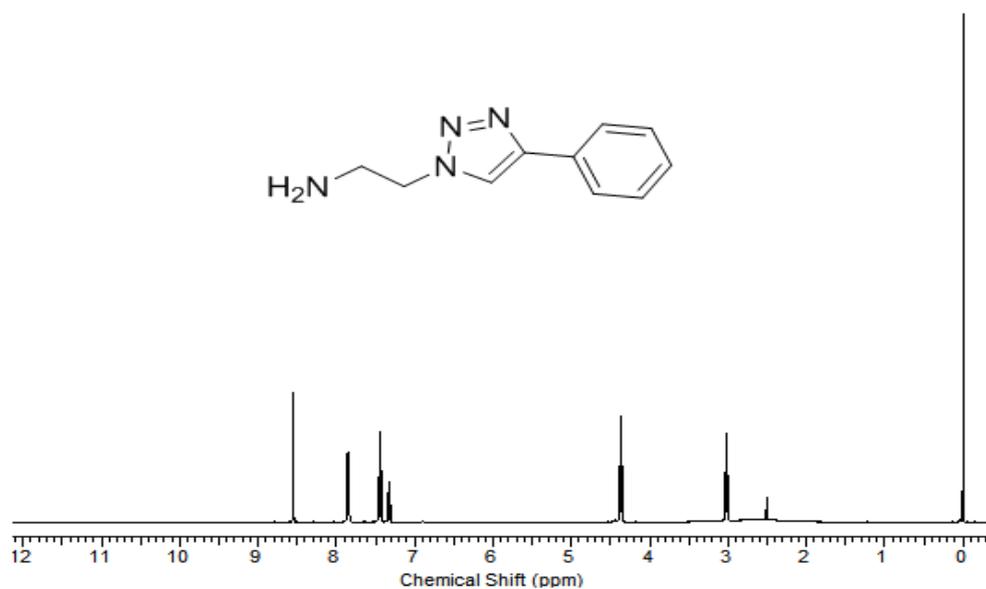


Figura 27. RMN ^{13}C (100 MHz) do composto (20) em $\text{DMSO-}d_6$

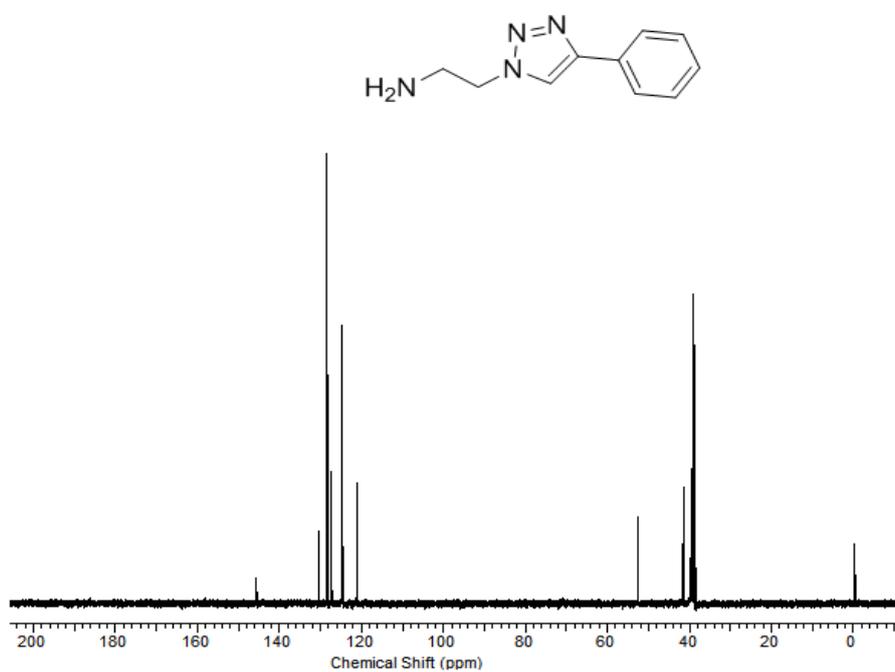


Figura 28. RMN ^1H (100 MHz) do composto (22) em $\text{DMSO-}d_6$

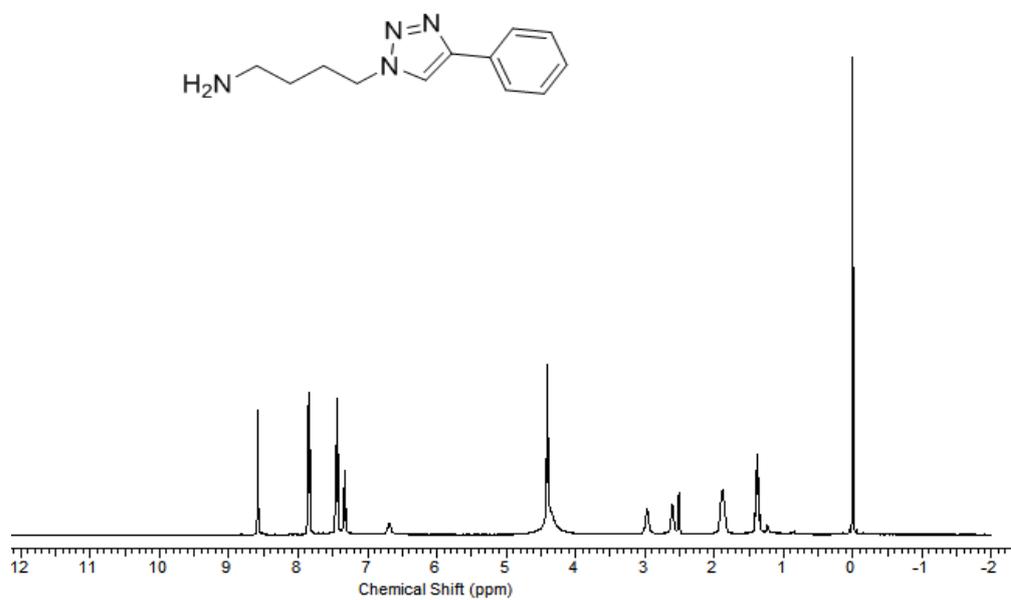


Figura 29. RMN ^{13}C (100 MHz) do composto (22) em $\text{DMSO-}d_6$

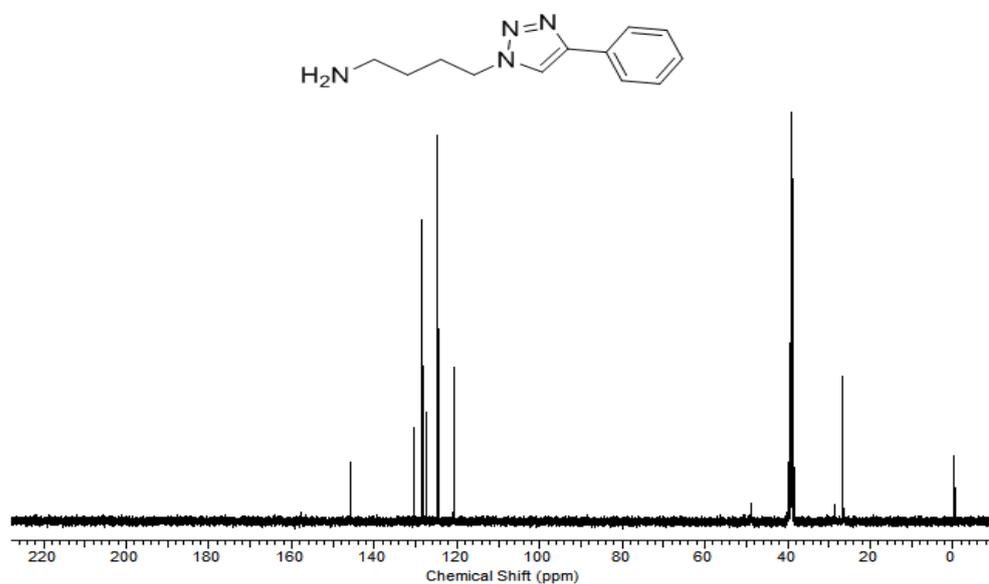


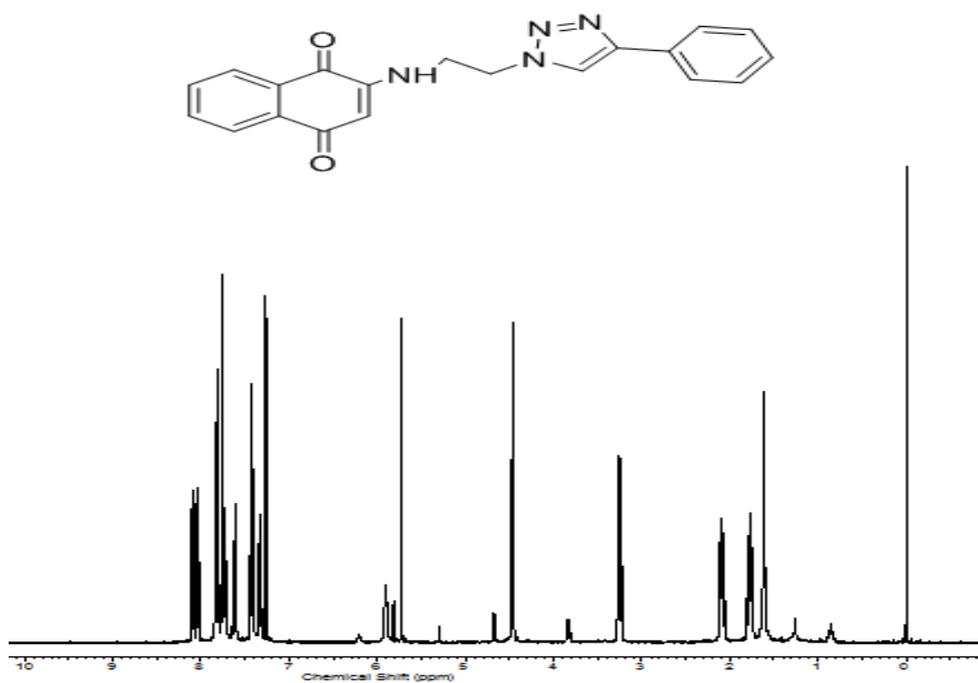
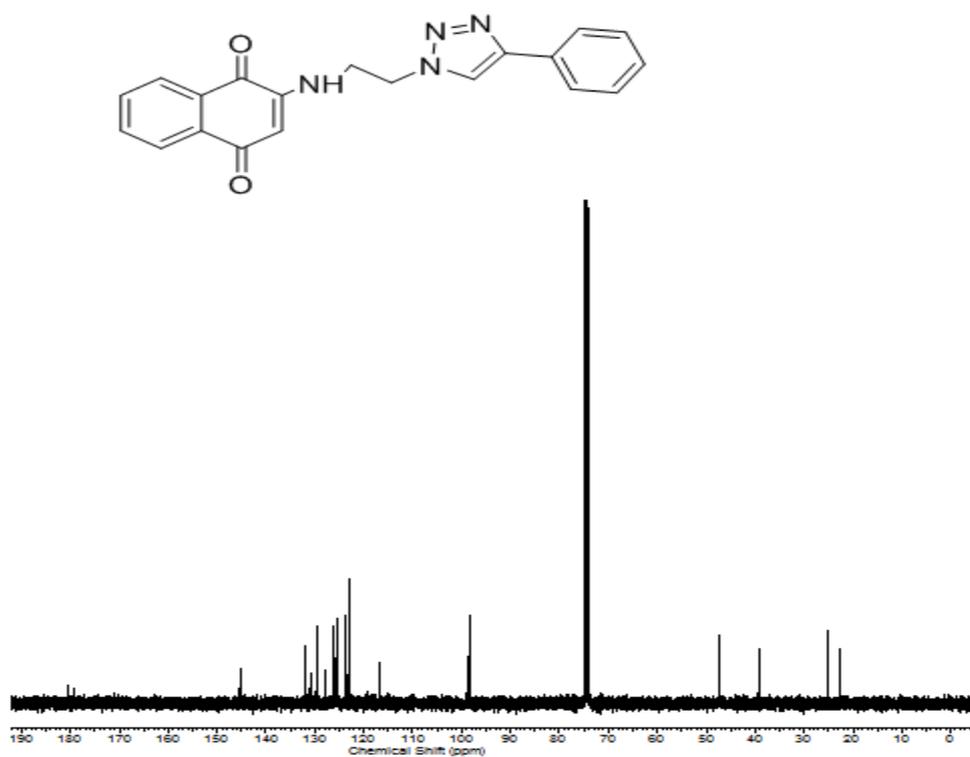
Figura 30. RMN ^1H (400 MHz) do composto (24) em CDCl_3 **Figura 31.** RMN ^{13}C (400 MHz) do composto (24) em CDCl_3 

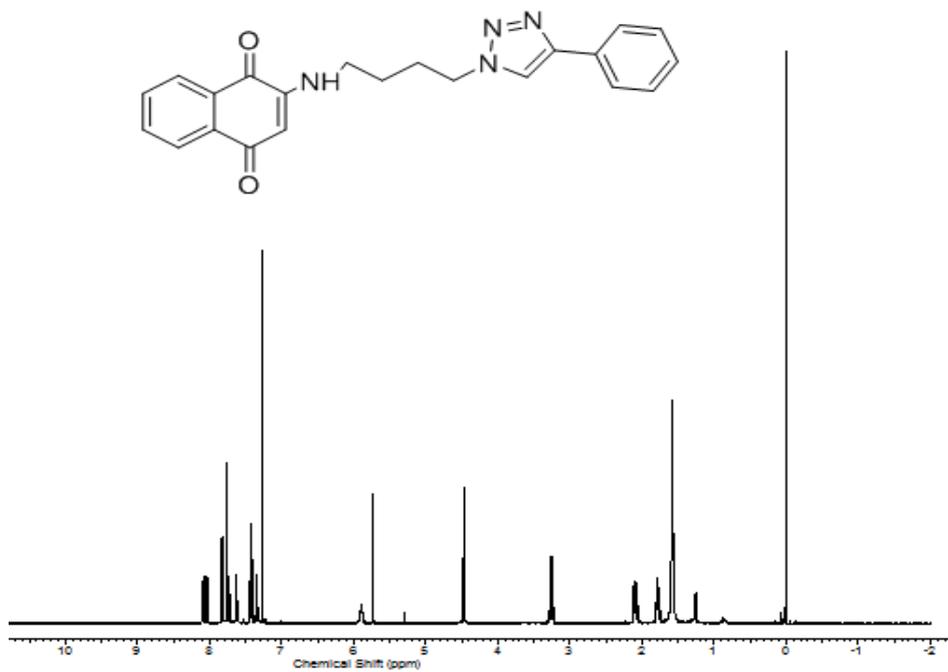
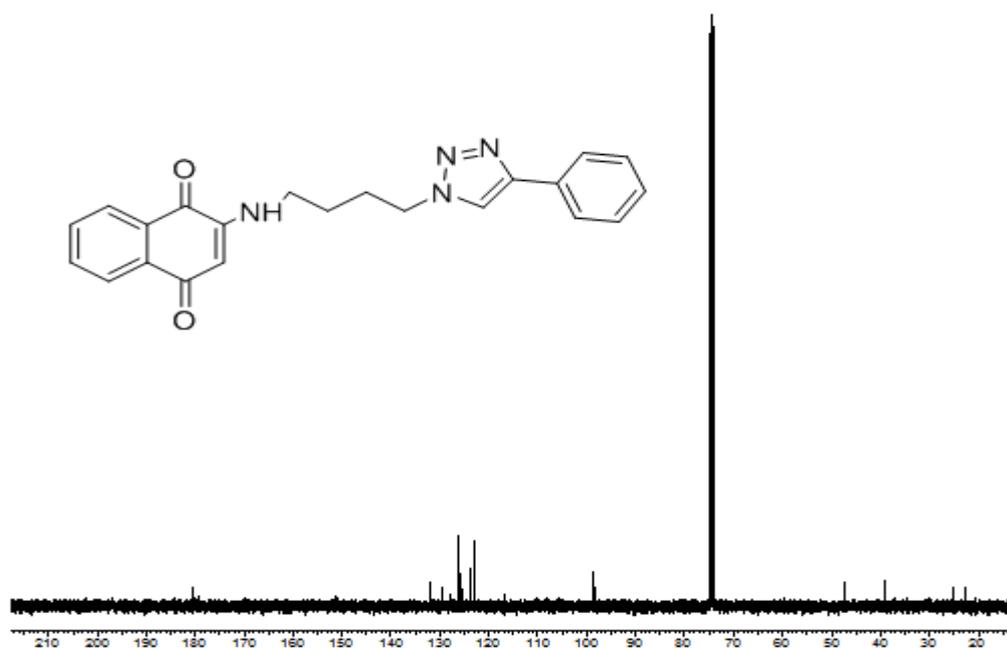
Figura 32. RMN ^1H (400 MHz) do composto (26) em CDCl_3 **Figura 33.** RMN ^{13}C (100 MHz) do composto (26) em CDCl_3 

Figura 34. RMN ^1H (400 MHz) do composto (33) em CDCl_3

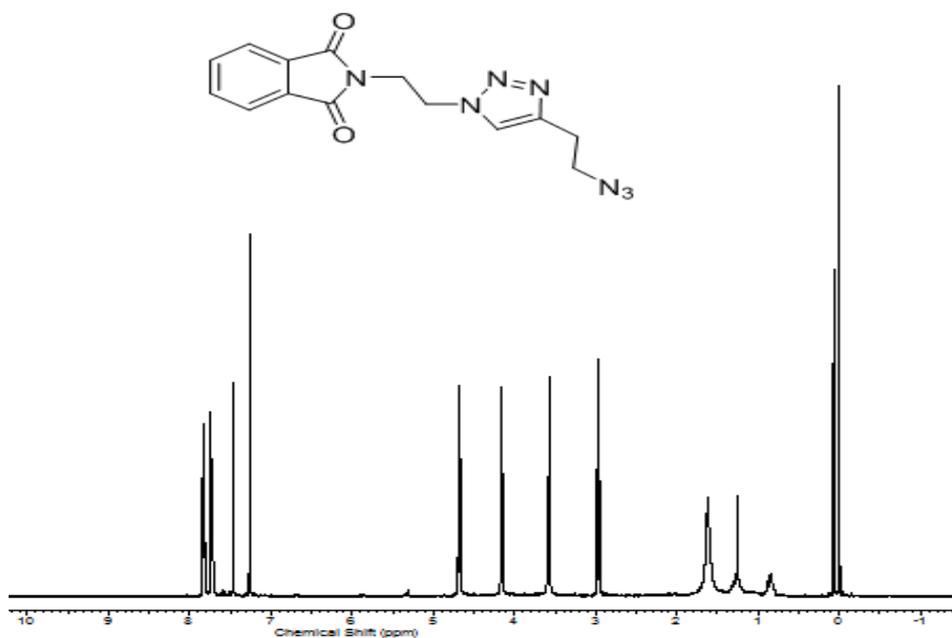


Figura 35. RMN ^1H (400 MHz) do composto (35) em CDCl_3

