



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Síntese de bistriazóis carbonilados simétricos via reação *CuAAC*.  
Caracterização e estudos da reatividade, avaliação de suas propriedades  
biológicas e potencial uso como ligantes na determinação eletroquímica  
de metais. Estudos sobre metodologias de extração do teor de cobre  
residual.**

**Tese de Doutorado**

**Carla Larissa Costa Meira**

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Moraes Victor

Salvador – Bahia  
Novembro/2023

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Síntese de bistriazóis carbonilados simétricos via reação *CuAAC*.  
Caracterização e estudos da reatividade, avaliação de suas propriedades  
biológicas e potencial uso como ligantes na determinação eletroquímica  
de metais. Estudos sobre metodologias de extração do teor de cobre  
residual.**

**Carla Larissa Costa Meira**

Tese de doutorado a ser apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para à obtenção do grau de Doutora em Química, com área de concentração em Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Moraes Victor

Salvador – Bahia  
Novembro/2023

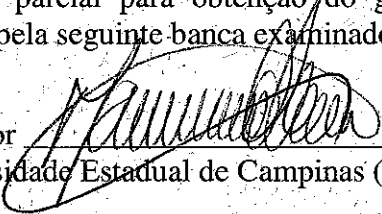



## TERMO DE APROVAÇÃO

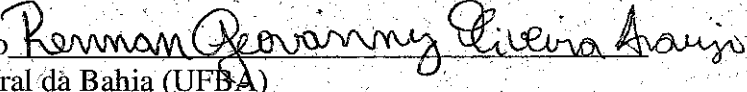
### CARLA LARISSA COSTA MEIRA

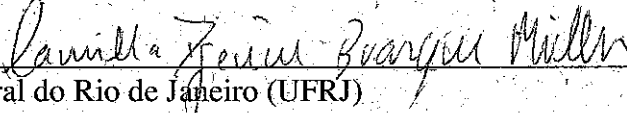
"Síntese de bistriazóis carbonilados simétricos via reação CuAAC. Caracterização e estudos da reatividade, avaliação de suas propriedades biológicas e potencial uso como ligantes metálicos na determinação eletroquímica de metais. Estudos sobre metodologias de abatimento do teor de cobre residual"

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Maurício Moraes Victor   
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Valéria Belli Riatto   
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Rennan Geovanny Oliveira Araujo   
Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)  
Universidade Federal da Bahia

Prof.ª Dr.ª. Camilla Djenne Buarque Müller   
Doutorado em Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)  
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Prof.ª Dr.ª. Eliana Midori Sussuchi  
Doutorado em Química, Universidade de São Paulo (USP)  
Universidade Federal de Sergipe

Documento assinado digitalmente  
gov.br ELIANA MIDORI SUSSUCHI  
Data: 04/12/2023 10:41:13-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Salvador, 01º de dezembro de 2023.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Ciências e Tecnologias Prof. Omar Catunda, SIBI – UFBA.

M514 Meira, Carla Larissa Costa

Síntese de bistriazóis carbonilados simétricos via reação *CuAAC*. Caracterização e estudos da reatividade, avaliação de suas propriedades biológicas e potencial uso como ligantes na determinação eletroquímica de metais. Estudos sobre metodologias de extração do teor de cobre residual / Carla Larissa Costa Meira. – Salvador, 2023.

302 f.

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Moraes Victor

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia.  
Instituto de Química, 2023.

1. Química. 2. Eletroquímica. 3. Cobre. 4. Metais I. Victor, Mauricio Moraes. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 543.63

*“Pelo carinho, afeto, incentivo, dedicação e cuidado que meus pais me deram durante toda a minha existência, dedico esta tese a eles, com muita gratidão.”*

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Maurício Moraes Victor, por me aceitar no seu grupo de pesquisa e ter contribuído grandemente na minha formação, por meio do incentivo, conselhos e apoio. Sua dedicação e compromisso com o trabalho científico nos inspira a inovar e fazer ciência, apesar de todas as adversidades.

Aos meus pais, Raimunda e Luiz, por serem meus exemplos de dedicação e perseverança. Que sempre me apoiaram nos meus sonhos e acreditaram em mim. Apesar da distância física, meus pensamentos sempre estiveram em vocês, trazendo comigo tudo que vocês me ensinaram. Ao meu irmão, Luis, e minhas sobrinhas, muito queridos na minha vida. Aos meus tios, John John, Cláudia, Dan, Manu, e a todos os meus familiares que, de alguma forma, torceram pelo meu sucesso. Amo vocês.

A minha querida Karla Guedes, por partilhar a vida comigo. Nos momentos mais críticos desse processo, ela sempre esteve presente, me acolhendo, aconselhando e cuidando. Obrigada por permanecer! Ao teu lado pude viver a melhor versão do companheirismo, respeito e amor. Ao meu menino, Thor, meu parceiro de estudo, diversão e fonte de amor incondicional. Agradeço, imensamente, a minha sogra, Vera, que foi e é como uma mãe para mim, me acolhendo na sua família e na sua casa, com carinho e paciência.

Aos meus amigos do laboratório 10 do CIENAM, por todos os momentos bons, ruins e caóticos, que compartilhamos juntos, obrigada por fazerem nosso ambiente de trabalho mais leve e harmonioso: Ju e Dan, amigos de longas datas da UESB, além de Carol, Liberato e Cíntia.

Ao meu amigo Gabriel Ramos, pela amizade e parceria, por me aguentar diariamente no laboratório e criar boas memórias durante esse período. Ao meu querido Ricardo Costa, meu parceiro de trabalho e pesquisa. Você é brilhante, exemplo de dedicação e compromisso. Obrigada pela sua parceria.

Aos amigos que fiz durante minha estadia em Salvador: meus queridos Zana e Paulinho, meus “*bests*”, por todo cuidado e amizade ao longo desses anos... sentirei saudades. Mônica, Marvin, Karol, Nanda e minha grande amiga Caroline *in memoriam*, que nos deixou tão precocemente, mas sua alegria é constantemente lembrada.

As minhas parceiras de pesquisa Schnaider Shayane, Fabiana Castro e Brenda Freire, por terem contribuído grandemente na construção deste trabalho. Também agradeço a Léo Antonelli e Jaqueline Rosa por sempre serem solícitos a ajudar.

Aos professores que contribuíram na construção deste trabalho: Valéria Riatto (UFBA), Rennan Giovanny (UFBA), Silvio Cunha (UFBA), Arthur Mascarenhas (UFBA), Eliana Midori (UFS), Carlos Eduardo (UFBA), Valéria Hernandez (IAM/FIOCRUZ/PE) e Maria Stoianoff (UFMG).

Aos meus amigos Junior Miranda, Natália, Tascy e Edu, que diariamente me apoiaram e torceram por mim. Aos demais amigos e colegas, que mesmo sem recordar nomes, estiveram na torcida pela realização desta etapa.

A todos os mestres que passaram pela minha trajetória. Tenho certeza de que tem um pouco de cada um de vocês na minha formação.

Às agências de fomento CNPq, CAPES e FAPESB pelo apoio financeiro.

Obrigada!

## RESUMO

A química *click* representa uma importante ferramenta dentro dos estudos de sínteses orgânicas. Por meio dos seus princípios, baseados na química verde, permite a elaboração de metodologias termodinamicamente favoráveis, reações modulares, estereoespecíficas e formação de produtos estáveis. Uma das principais reações pertencentes a esta classe, e objeto de estudo deste trabalho, foi a *CuAAC* - reação de cicloadição entre azida-alcino catalisada por cobre(I). Por meio deste mecanismo, foi possível otimizar os parâmetros experimentais adequados para as sínteses de 12 bistriazóis simétricos 1,4-dissubstituídos, com rendimentos que variaram de 48 – 97%, sendo 11 destes ainda não descritos na literatura, com suas estruturas confirmadas por técnicas espectroscópicas e espectrométricas. O estudo sintético permitiu a identificação da presença de cobre catalítico residual, complexado à estrutura bistriazólica, de forma que foi desenvolvida uma metodologia analítica de extração do metal, com preparo de amostra via bloco digestor e quantificação por espectrometria de absorção atômica com chama, verificando a redução de 100% do cobre residual. Além dos aspectos sintéticos, foram estudadas as suas reatividade e estabilidade, permitindo sugerir estratégias para obtenção de novos derivados e ampliação das propostas de funcionalização destes compostos. Em função das características funcionais das cadeias substituintes, cinco dos novos bistriazóis foram testados quanto a sua capacidade como ligante metálico, aplicando técnicas eletroanalíticas para detecção de íons  $Pb^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  e  $Cr^{6+}$ . A otimização do método analítico, aplicando o bistriazol 1,3-bis(4-etil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona **207**, levou a resultados 6,5 vezes maiores em termos de melhoria na detecção, quando comparado ao eletrodo padrão de pasta de carbono. Por conseguinte, os novos bistriazóis foram testados quanto às suas atividades fungicidas, leishmanicidas e anti-*Trypanosoma cruzi*, com destaque para o bistriazol 1,3-bis(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona **217**, que apresentou CIM = 32  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  contra *Candida krusei* (ATCC 20298) e IC<sub>50</sub> = 38,9  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ , frente às formas promastigotas de *L. amazonenses*, bem como os compostos 1,3-di(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona **204** (IC<sub>50</sub>: 200,3  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) e 1,3-bis{4-[(1*E*)-3-hidroxi-prop-1-en-1-il]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}propan-2-ona **223** (IC<sub>50</sub>: 340,8  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), com promissoras atividades frente às formas promastigotas de *L. amazonenses*.



Palavras-chave: Química *click*; CuAAC; bistriazóis; atividades biológicas; ligantes metálicos.

## ABSTRACT

Click chemistry is an important tool in the study of organic synthesis. Its principles, based on green chemistry, allow for the development of thermodynamically favorable methodologies, modular, stereospecific reactions and the formation of stable products. One of the main reactions belonging to this class, and the subject of this study, is CuAAC- copper(I) catalyzed azide- alkyne cycloaddition reaction. Through this mechanism, it was possible to optimize the appropriate experimental parameters for the synthesis of 12 symmetrical 1,4-disubstituted bistriazoles, with yields ranging from 48-97%, 11 of which have not yet been described in the literature, with their structures confirmed by spectroscopic and spectrometric techniques. The synthetic study made it possible to identify the presence of residual catalytic copper, complexed to the bistriazole structure, so that an analytical methodology for removing the metal was developed, with sample preparation via a digestion block and quantification by flame atomic absorption spectrometry, verifying the 100% reduction in residual copper. Moreover to the synthetic aspects, their reactivity and stability were studied, making it possible to suggest strategies for obtaining new derivatives and expanding the proposals for functionalizing these compounds. Due to the functional characteristics of the substituent chains, five of the new bistriazoles were tested for their capacity as metal ligands, using electro-analytical techniques to detect  $Pb^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  and  $Cr^{6+}$  ions. The optimization of the analytical method, applying bistriazole 1,3-bis(4-ethyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propan-2-one **207**, led to results 6.5 times greater in terms of improvement in detection when compared to the standard carbon paste electrode. Therefore, the new bistriazoles were tested for their fungicidal, leishmanicidal and anti-*Trypanosoma cruzi*, activities, with the highlight being bistriazole 1,3-bis(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propan-2-one **217**, which had a MIC = 32  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  against *Candida krusei* (ATCC 20298) and IC<sub>50</sub> = 38.9  $\text{mg.mL}^{-1}$ , against promastigote forms of *L. amazonenses*, as well as compounds 1,3-di(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propan-2-one **204** (IC<sub>50</sub>: 200.3  $\text{mg.mL}^{-1}$ ) and 1,3-bis{4-[(1*E*)-3-hydroxyprop-1-en-1-yl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}propan-2-one **223** (IC<sub>50</sub>: 340.8  $\text{mg.mL}^{-1}$ ), with promising activities against promastigote forms of *L. amazonenses*.

Keywords: click chemistry, CuAAC, bistriazoles, biological activities, metal ligands.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Exemplos de compostos nitrogenados de ocorrência natural .....	30
<b>Figura 2.</b> Exemplos de heterociclos aromáticos azóicos .....	31
<b>Figura 3.</b> Fármacos comerciais contendo o anel triazólico.....	32
<b>Figura 4.</b> Número de publicações dos últimos 13 anos sobre 1,2,3-triazóis em plataformas de busca científica .....	33
<b>Figura 5.</b> Número de publicações dos últimos 13 anos sobre 1,2,3-bistriazóis em plataformas de busca científica .....	33
<b>Figura 6.</b> Tipos de conexões atômicas em bitriazóis e bistriazóis .....	36
<b>Figura 7.</b> Comparação dos índices de aromaticidade entre os tautômeros 1,2,3-triazólicos e o benzeno.....	37
<b>Figura 8.</b> Características da estrutura eletrônica do 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol: semelhanças estruturais com piridinas e pirróis .....	38
<b>Figura 9.</b> Formas de interações entre os orbitais de fronteira de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar.....	48
<b>Figura 10.</b> Diagrama de energia proposto para o ciclo catalítico <i>CuAAC</i> .....	57
<b>Figura 11.</b> Gráfico de produção de calor global (mW, miliwatts) para a formação da triazolida em condições catalisadas e não catalisadas .....	60
<b>Figura 12.</b> Estrutura química do catalisador oligomérico de Cu(II) .....	62
<b>Figura 13.</b> Nanopartículas catalíticas de Cu(II)- $\gamma$ -ciclodextrina suportadas em nitreto de boro hexagonal, aplicadas na reação <i>CuAAC</i> .....	63
<b>Figura 14.</b> Estruturas químicas genéricas de bisazidas e bisalcinos.....	65
<b>Figura 15.</b> Condições experimentais que favorecem a síntese de bistriazóis via <i>CuAAC</i> .....	73
<b>Figura 16.</b> Proposta de complexo intramolecular catalítico da reação <i>CuAAC</i> para síntese de bistriazóis .....	74
<b>Figura 17.</b> Potencial coordenação dos ligantes <b>156</b> e <b>157</b> para ativação do cobre catalítico .....	75
<b>Figura 18.</b> Representação da reação multicomponente entre a bisazida e os diferentes alcinos, com as respectivas ordens de reatividades .....	76
<b>Figura 19.</b> Exemplos de reações <i>click</i> .....	77
<b>Figura 20.</b> Fatores determinantes na velocidade da reação <i>SAAC</i> .....	80

<b>Figura 21.</b> Estruturas sugeridas dos compostos do tipo 1,3-bis[1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il]propan-2-ona para as propostas de sínteses.....	86
<b>Figura 22.</b> Primeira família de bistriazóis simétricos com espaçador hidroxilado sintetizada do GPSQ.....	87
<b>Figura 23.</b> Primeira família de bistriazóis simétricos com espaçador alquila sintetizada do GPSQ.....	87
<b>Figura 24.</b> Espectro no infravermelho (NaCl, filme) do composto <b>201</b> .....	89
<b>Figura 25.</b> Sobreposição dos espectros no infravermelho dos compostos <b>201</b> e <b>203</b> .....	92
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>203</b> (DMSO <sub>d6</sub> , 500MHz) .....	93
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>203</b> (DMSO <sub>d6</sub> , 125MHz) .....	93
<b>Figura 28.</b> Sistema de transferência de acetileno para síntese do bistriazol <b>204</b> ...	96
<b>Figura 29.</b> Espectro no infravermelho (NaCl, filme) do composto <b>233</b> .....	105
<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>233</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) .....	106
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>233</b> (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) .....	106
<b>Figura 32.</b> Espectro no infravermelho (NaCl, filme) do composto <b>237</b> .....	109
<b>Figura 33.</b> Complexos macrocíclicos: ligante metálico na formação de complexos do composto <b>239</b> com Pd e Ag .....	110
<b>Figura 34.</b> Comparação dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>239</b> (verde, a) e do complexo <b>241</b> (marrom, b) .....	111
<b>Figura 35.</b> Representação do plano de simetria dos bistriazóis carbonilados .....	115
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>204</b> (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) .....	116
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>204</b> (DMSO-d <sub>6</sub> , 125 MHz).....	117
<b>Figura 38.</b> Espectro de HSQC do composto <b>204</b> .....	118
<b>Figura 39.</b> Espectro de HSQC do composto <b>207</b> .....	119
<b>Figura 40.</b> Espectro de HMBC do composto <b>207</b> .....	120
<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>221</b> (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) .....	121
<b>Figura 42.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>221</b> (DMSO-d <sub>6</sub> , 125 MHz).....	121
<b>Figura 43.</b> Representação dos planos de simetria existentes no composto <b>239</b> ..	122
<b>Figura 44.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>239</b> (Acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz).....	122
<b>Figura 45.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>239</b> (Acetona-d <sub>6</sub> , 125 MHz) ...	123
<b>Figura 46.</b> Procedimentos de preparo de amostra para o método de espectrometria atômica .....	129

<b>Figura 47.</b> Estruturas dos triazóis sintetizados para o estudo do teor de cobre residual em função da metodologia aplicada.....	132
<b>Figura 48.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>211</b> (não tratado) na presença de cobre residual.....	135
<b>Figura 49.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>211</b> após o tratamento com EDTA .....	135
<b>Figura 50.</b> Estrutura genérica do complexo EDTA-metal (M).....	138
<b>Figura 51.</b> Relação dos i) bistriazóis tratáveis e ii) não-tratáveis com EDTA .....	139
<b>Figura 52.</b> Processo de extração do cobre dos compostos <b>217</b> , <b>209</b> , <b>221</b> e <b>211</b> .	140
<b>Figura 53.</b> Gráfico representando a diferença nos teores de cobre nos compostos brutos e após o tratamento com EDTA.....	141
<b>Figura 54.</b> Sobreposição dos espectros no infravermelho do composto <b>217</b> na presença do cobre residual (bruto) e sem o cobre residual (tratado) .....	142
<b>Figura 55.</b> Sobreposição dos espectros no infravermelho do composto <b>215</b> na presença do cobre residual (bruto) e sem o cobre residual (tratado) .....	143
<b>Figura 56.</b> Extrações sequenciais (em triplicata) do cobre residual de acordo.....	145
<b>Figura 57.</b> Soluções extratoras reservadas para quantificação.....	146
<b>Figura 58.</b> Processo de preparo das amostras via bloco digestor .....	146
<b>Figura 59.</b> Percentuais de extração do cobre residual nas diferentes metodologias aplicadas para o triazol <b>217</b> .....	148
<b>Figura 60.</b> Balanço das massas de cobre presentes nas diferentes etapas do processo: síntese, produto complexado, água de extração e não extraído (bistriazol tratado).....	148
<b>Figura 61.</b> Estrutura química genérica da bistriazolilciclopropenona.....	154
<b>Figura 62.</b> Câmara UV utilizada nas reações radicalares .....	155
<b>Figura 63.</b> Representação dos prótons potencialmente ácidos do anel bistriazólicos carbonilado.....	159
<b>Figura 64.</b> Espectro de RMN e $^1\text{H}$ do composto <b>294</b> ( $\text{DMSO}_{\text{d}6}$ , 500 MHz) .....	162
<b>Figura 65.</b> Espectro de RMN e $^{13}\text{C}$ do composto <b>294</b> ( $\text{DMSO}_{\text{d}6}$ , 125 MHz) .....	162
<b>Figura 66.</b> Representação dos acoplamentos entre os átomos de $^{13}\text{C}$ e de $^{31}\text{P}$ no composto <b>294</b> .....	163
<b>Figura 67.</b> Espectro de RMN de $^{31}\text{P}$ do composto <b>294</b> ( $\text{DMSO}_{\text{d}6}$ , 200 MHz).....	163
<b>Figura 68.</b> Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto <b>297</b> .....	166

<b>Figura 69.</b> Ilustração de uma célula eletroquímica de três eletrodos; (A) representa o eletrodo auxiliar, (B) o eletrodo de referência, (C) o eletrodo de trabalho e (D) a descrição da composição do eletrodo modificado. ....	175
<b>Figura 70.</b> Exemplo de dendrímero ferroceniltriazólico multitrizaólico <b>298</b> , empregado na detecção dos íons metálicos Pd <sup>2+</sup> , Pt <sup>2+</sup> , Cu <sup>+</sup> e Cu <sup>2+</sup> .....	176
<b>Figura 71.</b> Estrutura química do bistriazol hidroxilado simétrico aplicado como sensor eletroquímico para detecção de íons Cu <sup>2+</sup> . Voltamogramas de pulso diferenciais de CPE na ausência de Cu <sup>2+</sup> (linha preta), CPE/BT na ausência de Cu <sup>2+</sup> (linha vermelha), CPE (linha azul) e CPE/BT (linha verde), ambos na presença de Cu <sup>2+</sup> 1,0 x 10 <sup>-5</sup> mol.L <sup>-1</sup> . Condições: pré-concentração potencial -0,5 V por 300 s em tampão fosfato (pH = 6,0); v= 10 mV.s <sup>-1</sup> .....	177
<b>Figura 72.</b> Bistriazóis pirenos aplicados em sensores metálicos .....	178
<b>Figura 73.</b> Bistriazóis carbonilados selecionados para os testes como ligantes metálicos .....	179
<b>Figura 74. A)</b> Voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de 10,0 μmol.L <sup>-1</sup> de Pb <sup>2+</sup> , utilizando o EPC e os eletrodos modificados EBT/A, EBT/B, EBT/C, EBT/D e EBT/E com o teor de modificante = 5,0% em tampão acetato (pH 5,00), v = 5,0 mV.s <sup>-1</sup> , AP = 100,0 mV, t = 10,0 ms, TA = 60 s, potencial aplicado = -0,9 V; <b>B)</b> Intensidades relativas de corrente obtidas pelos eletrodos modificados e o EPC para o sinal analítico do íon Pb <sup>2+</sup> .....	181
<b>Figura 75. A)</b> Voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de 10,0 μmol.L <sup>-1</sup> de Fe <sup>2+</sup> , utilizando o EPC e os eletrodos modificados EBT/A, EBT/B, EBT/C, EBT/D e EBT/E com o teor de modificante = 5,0% em tampão fosfato (pH 3,00), v = 60,0 mV s <sup>-1</sup> , AP = 80,0 mV, t = 20,0 ms, TA = 40 s, potencial aplicado = -1,0 V; <b>B)</b> Intensidades relativas de corrente obtidas pelos eletrodos modificados e o EPC para o sinal analítico do íon Fe <sup>2+</sup> .....	181
<b>Figura 76. A)</b> Voltamogramas de Pulso Diferencial catódico obtidos para a detecção de 100,0 μmol.L <sup>-1</sup> de Cr <sup>6+</sup> , utilizando o EPC e os eletrodos modificados EBT/A, EBT/B, EBT/C, EBT/D e EBT/E com o teor de modificante = 5,0% em tampão acetato (pH 4,00), v = 50,0 mV.s <sup>-1</sup> , AP = 80,0 mV, t = 20,0 ms, TA = 180 s, potencial aplicado = -0,6 V; <b>B)</b> Intensidades relativas de corrente obtidas pelos eletrodos modificados e o EPC para o sinal analítico do íon Cr <sup>6+</sup> .....	182
<b>Figura 77.</b> Voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de 10,0 μmol.L <sup>-1</sup> de Cd <sup>2+</sup> , utilizando o EPC e os eletrodos modificados EBT/A, EBT/B, EBT/C,	

EBT/D e EBT/E com o teor de modificante = 5,0% em tampão fosfato (pH 6,00),  $v = 10,0 \text{ mV.s}^{-1}$ , AP = 25,0 mV,  $t = 10,0 \text{ ms}$ , TA = 210 s, potencial aplicado = -1,2 V; **B)** Intensidades relativas de corrente obtidas pelos eletrodos modificados e o EPC para o sinal analítico do íon  $\text{Cd}^{2+}$  .....182

**Figura 78.** Voltamogramas de Pulso Diferencial referentes à otimização do tempo de saturação do eletrodo modificado EBT/A: **A)**  $10,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ ; **B)**  $5,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ ; **C)** Intensidades de corrente obtidas para os dois níveis de concentração estudados:  $10,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  e  $5,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$  .....184

**Figura 79.** Otimização do pH: voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de  $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ , utilizando o EBT/A, com o teor de modificante = 5,0% em tampão acetato (pH 4,00 – 6,00),  $v = 5,0 \text{ mV s}^{-1}$ , AP = 100,0 mV,  $t = 10,0 \text{ ms}$ , TA = 180 s, potencial aplicado = -0,9 V .....185

**Figura 80. A)** Voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de  $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ , utilizando o EBT/A, com o teor de modificante = (5,0 – 10,0%) em tampão acetato (pH 6,00),  $v = 5,0 \text{ mV.s}^{-1}$ , AP = 100,0 mV,  $t = 10,0 \text{ ms}$ , TA = 180 s, potencial aplicado = -0,9 V; **B)** Intensidades relativas de correntes de pico anódico obtidas utilizando diferentes teores de modificação do EBT/A .....186

**Figura 81.** Voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de  $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ , utilizando o EBT/A, com o teor de modificante = 2,5% em tampão acetato (pH 6,00),  $v = 5,0 \text{ mV.s}^{-1}$ , AP = 100,0 mV,  $t = 10,0 \text{ ms}$ , TA = 180 s, potencial aplicado = (-0,7 a -1,2 V) .....186

**Figura 82. A)** Voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de  $5,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ , utilizando o EBT/A, com o teor de modificante = 2,5% em tampão acetato (pH 6,00),  $v = 5,0 \text{ mV.s}^{-1}$ , AP = (20 – 100,0 mV),  $t = 10,0 \text{ ms}$ , TA = 180 s, potencial aplicado = 0,9 V; **B)** Variação da intensidade de corrente e  $W_{1/2}$  em função dos valores de amplitude de pulso .....187

**Figura 83. A)** Voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de  $5,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ , utilizando o EBT/A, com o teor de modificante = 2,5% em tampão acetato (pH 6,00),  $v = 5,0 \text{ mV.s}^{-1}$ , AP = 100,0 mV,  $t = (2,5 \text{ a } 50,0 \text{ ms})$ , TA = 180 s, potencial aplicado = 0,9 V; **B)** Variação da intensidade de corrente e  $W_{1/2}$  em função dos valores de tempo de pulso .....187

**Figura 84. A)** Voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de  $5,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ , utilizando o EBT/A, com o teor de modificante = 2,5% em tampão acetato (pH 6,00),  $v = (2,5 \text{ a } 30,0 \text{ mV.s}^{-1})$ , AP = 100,0 mV,  $t = 2,5 \text{ ms}$ , TA = 180 s,

potencial aplicado = 0,9 V; <b>B)</b> Variação da intensidade de corrente e $W_{1/2}$ em função dos valores de velocidade de varredura .....	188
<b>Figura 85. A)</b> Voltamogramas de pulso diferencial comparativos das intensidades de pico anódico para a detecção de $Pb^{2+}$ obtidas pelo EBT/A em suas condições iniciais e otimizadas; <b>B)</b> Intensidades relativas de corrente de pico anódico para o $Pb^{2+}$ obtidas sob condições iniciais e otimizadas .....	189
<b>Figura 86.</b> Mimetismo topológico e eletrônico de unidades amida por 1,2,3-triazóis .....	190
<b>Figura 87.</b> Estruturas químicas de 1,2,3-triazolil- $\alpha$ -GalCer dissubstituídos investigados como isósteros de amidas .....	191
<b>Figura 88.</b> Exemplo de macrociclo triazolilpeptídico <b>303</b> e seu correspondente amida <b>304</b> .....	192
<b>Figura 89.</b> Exemplos de compostos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos com potencial atividade anticâncer .....	193
<b>Figura 90.</b> Compostos com promissora atividade frente ao melanoma B16 e seus respectivos valores de $IC_{50}$ .....	194
<b>Figura 91.</b> Estruturas químicas da ribavirina® <b>315</b> e análogos 1,2,3-triazóis <b>316</b> e <b>317</b> .....	195
<b>Figura 92.</b> Estruturas químicas de compostos 1,2,3-triazólicos com promissora atividade anticoronavírus.....	196
<b>Figura 93.</b> Exemplos de compostos 1,2,3-triazólicos com potenciais atividades leishmanicidas e anti- <i>Trypanossoma cruzi</i> .....	197
<b>Figura 94.</b> Exemplos de bistriazóis com atividades fungicidas.....	198
<b>Figura 95.</b> Bistriazóis selecionados para os testes fungicidas .....	199
<b>Figura 96.</b> Gráficos da atividade de redução do <i>AlamarBlue</i> em função da concentração dos bistriazóis .....	201
<b>Figura 97.</b> Bistriazóis carbonilados simétricos sintetizados. Em amarelo, moléculas inéditas obtidas .....	206



## LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE

<b>Figura A 1.</b> Espectro no infravermelho (NaCl, filme) do composto <b>201</b> .....	210
<b>Figura A 2.</b> Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto <b>203</b> .....	211
<b>Figura A 3.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>203</b> (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) .....	212
<b>Figura A 4.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>203</b> (DMSO- $d_6$ , 125 MHz) ...	213
<b>Figura A 5.</b> Espectro de ESI-EM do composto <b>203</b> .....	214
<b>Figura A 6.</b> Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto <b>204</b> .....	215
<b>Figura A 7.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>204</b> (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).....	216
<b>Figura A 8.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>204</b> (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).....	217
<b>Figura A 9.</b> Espectro de HSQC do composto <b>204</b> .....	218
<b>Figura A 10.</b> Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto <b>207</b> .....	219
<b>Figura A 11.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>207</b> (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) ...	220
<b>Figura A 12.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>207</b> (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)..	221
<b>Figura A 13.</b> Espectro de HSQC do composto <b>207</b> .....	222
<b>Figura A 14.</b> Espectro de HMBC do composto <b>207</b> .....	223
<b>Figura A 15.</b> Espectro de ESI-EM do composto <b>207</b> .....	224
<b>Figura A 16.</b> Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto <b>209</b> .....	225
<b>Figura A 17.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>209</b> (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) ...	226
<b>Figura A 18.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>209</b> (DMSO- $d_6$ , 125 MHz) ...	227
<b>Figura A 19.</b> Espectro de ESI-EM do composto <b>209</b> .....	228
<b>Figura A 20.</b> Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto <b>211</b> .....	229
<b>Figura A 21.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>211</b> (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) ...	230
<b>Figura A 22.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>211</b> (DMSO- $d_6$ , 125 MHz) ...	231
<b>Figura A 23.</b> Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto <b>213</b> .....	232
<b>Figura A 24.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>213</b> (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) ...	233
<b>Figura A 25.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>213</b> (DMSO- $d_6$ , 125 MHz) ...	234
<b>Figura A 26.</b> Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto <b>215</b> .....	235
<b>Figura A 27.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>215</b> (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) ...	236
<b>Figura A 28.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>215</b> (DMSO- $d_6$ , 125 MHz) .	237
<b>Figura A 29.</b> Espectro de ESI-EM do composto <b>215</b> .....	238
<b>Figura A 30.</b> Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto <b>217</b> .....	239
<b>Figura A 31.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>217</b> (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) ...	240

<b>Figura A 32.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>217</b> (DMSO- $\text{d}_6$ , 125 MHz) ...	241
<b>Figura A 33.</b> Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto <b>219</b> .....	242
<b>Figura A 34.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>219</b> (DMSO- $\text{d}_6$ , 500 MHz) ....	243
<b>Figura A 35.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>219</b> (DMSO- $\text{d}_6$ , 125 MHz) ...	244
<b>Figura A 36.</b> Espectro de ESI-EM do composto <b>219</b> .....	245
<b>Figura A 37.</b> Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto <b>221</b> .....	246
<b>Figura A 38.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>221</b> (DMSO- $\text{d}_6$ , 500 MHz) ....	247
<b>Figura A 39.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>221</b> (DMSO- $\text{d}_6$ , 125 MHz) ...	248
<b>Figura A 40.</b> Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto <b>223</b> .....	249
<b>Figura A 41.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>223</b> (DMSO- $\text{d}_6$ , 500 MHz) ....	250
<b>Figura A 42.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>223</b> (DMSO- $\text{d}_6$ , 125 MHz) ...	251
<b>Figura A 43.</b> Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto <b>233</b> .....	252
<b>Figura A 44.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>233</b> (DMSO- $\text{d}_6$ , 500 MHz) ....	253
<b>Figura A 45.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>233</b> (DMSO- $\text{d}_6$ , 125 MHz) ...	254
<b>Figura A 46.</b> Espectro no infravermelho (NaCl, filme) do composto <b>236</b> .....	255
<b>Figura A 47.</b> Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto <b>239</b> .....	256
<b>Figura A 48.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>23</b> (Acetona- $\text{d}_6$ , 500 MHz)....	257
<b>Figura A 49.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>238</b> (Acetona- $\text{d}_6$ , 125 MHz).258	
<b>Figura A 50.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>295</b> (DMSO- $\text{d}_6$ , 500 MHz) ....	259
<b>Figura A 51.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>295</b> (DMSO- $\text{d}_6$ , 125 MHz) ...	260
<b>Figura A 52.</b> Espectro de RMN de $^{35}\text{P}$ do composto <b>295</b> (DMSO- $\text{d}_6$ , 200 MHz) ...	261

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Heterociclos 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis e seus respectivos tautômeros .....	34
<b>Esquema 2.</b> Classificações adicionais dos heterociclos triazólicos .....	35
<b>Esquema 3.</b> Estruturas canônicas de ressonância, cargas parciais e momento dipolar do 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol .....	39
<b>Esquema 4.</b> Estrutura química da 8-AZG <b>37</b> e de seu precursor guanina <b>38</b> .....	40
<b>Esquema 5.</b> Rota metabólica do 1,2,3-triazol 8-AZG .....	41
<b>Esquema 6.</b> Síntese de 1,2,3-triazóis partindo da bisfenil-hidrazona e derivados..	42
<b>Esquema 7.</b> Rota sintética para obtenção de osotriazóis .....	42
<b>Esquema 8.</b> Proposta de mecanismo para formação do anel triazólico via osazona .....	43
<b>Esquema 9.</b> Representação do equilíbrio tautomérico sugerido para o anel triazólico .....	44
<b>Esquema 10.</b> Síntese de 1,2,3-triazóis pelo uso de 3-diazo-1,3-di-hidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona .....	44
<b>Esquema 11.</b> Síntese de triazóis segundo mecanismo [2 <i>N</i> +1 <i>N</i> ].....	45
<b>Esquema 12.</b> Primeira reação 1,3-dipolar descrita para síntese de 1,2,3-triazóis..	46
<b>Esquema 13.</b> Síntese genérica de um heterociclo de cinco membros por meio da reação [3+2] .....	47
<b>Esquema 14.</b> Formação da mistura regioisomérica de triazóis 1,4- e 1,5-dissubstituídos .....	48
<b>Esquema 15.</b> Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, via reação AAC .....	49
<b>Esquema 16.</b> Síntese de triazoldiazepinas .....	50
<b>Esquema 17.</b> Análise conformacional para a síntese estereoseletiva de triazoldiazepinas .....	50
<b>Esquema 18.</b> Síntese de triazolactamas via AAC.....	51
<b>Esquema 19.</b> Primeiro relato do uso de cobre na formação de derivados de 1,2,3-triazol .....	52
<b>Esquema 20.</b> Síntese de 1,2,3-triazóis em fase sólida polimérica .....	53
<b>Esquema 21.</b> Síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos .....	54

<b>Esquema 22.</b> Síntese de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos por meio da geração <i>in situ</i> de Cu(I).....	55
<b>Esquema 23.</b> Primeira proposta de ciclo catalítico mediado por Cu(I) .....	56
<b>Esquema 24.</b> Proposta de mecanismo para a reação <i>CuAAC</i> com dois átomos de cobre .....	59
<b>Esquema 25.</b> Experimentos de enriquecimento isotópico para elucidação mecanística .....	61
<b>Esquema 26.</b> Reação multicomponente <i>CuAAC</i> em mecanoquímica.....	64
<b>Esquema 27.</b> Reação <i>CuAAC</i> em mecanoquímica com utilização de esferas de cobre .....	64
<b>Esquema 28.</b> Síntese de ligante metálico simétrico bistriazólico .....	66
<b>Esquema 29.</b> Síntese de compostos bistriazólicos com potenciais atividades biológicas .....	69
<b>Esquema 30.</b> Exemplo de reação <i>CuAAC</i> envolvendo uma azida com restrição conformacional.....	74
<b>Esquema 31.</b> Síntese quimiosseletiva e multicomponentes de bistriazóis assimétricos .....	76
<b>Esquema 32.</b> Reação <i>CuAAC</i> entre vírus-azidas e acetilenos fluorogênicos. ....	78
<b>Esquema 33.</b> Cicloadição [3+2] promovida por tensão .....	79
<b>Esquema 34.</b> Síntese e proposta de mecanismo para formação do 5-organoselenil-1,2,3-triazol .....	81
<b>Esquema 35.</b> Reação <i>CuAAC</i> sob condição ultrassônica na presença de nanocatalisador de cobre .....	82
<b>Esquema 36.</b> Sistema de reação <i>CuAAC</i> fotocatalisada .....	83
<b>Esquema 37.</b> Proposta mecanística para a reação <i>CuAAC</i> desencadeada na presença de fotocatalisadores.....	84
<b>Esquema 38.</b> Síntese da 1,3-diazida propano-2-ona .....	88
<b>Esquema 39.</b> Síntese dos bistriazóis via metodologia <i>CuAAC</i> .....	90
<b>Esquema 40.</b> Primeira estratégia de síntese do 1,3-bis(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propano-2-ona <b>204</b> .....	90
<b>Esquema 41.</b> Tentativas de reações <i>one pot</i> para síntese do composto <b>204</b> .....	95
<b>Esquema 42.</b> Reação de decomposição do carbureto com geração do gás acetileno .....	95
<b>Esquema 43.</b> Síntese direta do bistriazol <b>204</b> .....	96

<b>Esquema 44.</b> Síntese do 1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol <b>209</b> .....	97
<b>Esquema 45.</b> Reciclagem de carbono orgânico através da utilização de carboneto de cálcio.....	97
<b>Esquema 46.</b> Tentativas de sínteses dos compostos <b>225, 227 e 229</b> .....	103
<b>Esquema 47.</b> Síntese do bistriazol simétrico <b>230</b> via catálise heterogênea .....	104
<b>Esquema 48.</b> Síntese da dicloroacetona protegida.....	104
<b>Esquema 49.</b> Síntese da bisazida protegida.....	107
<b>Esquema 50.</b> Tentativas de sínteses do composto <b>235</b> .....	107
<b>Esquema 51.</b> Síntese da benzilazida <b>237</b> .....	108
<b>Esquema 52.</b> Síntese do composto <b>238</b> .....	109
<b>Esquema 53.</b> Processos redox dos íons de cobre e o diagrama de potenciais da reação de desproporcionamento .....	137
<b>Esquema 54.</b> Metodologias aplicadas para extração do cobre residual.....	144
<b>Esquema 55.</b> Ciclopropanação enantio e diastereosseletiva de 1,2,3-triazóis, via catálise metálica.....	150
<b>Esquema 56.</b> Síntese de imidazóis via transanulação de 1,2,3-triazóis com nitrilas .....	151
<b>Esquema 57.</b> Reações de transanulação envolvendo 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos .....	152
<b>Esquema 58.</b> Proposta de mecanismo de transanulação catalisada por Rh.....	152
<b>Esquema 59.</b> Síntese de sulfonamidas bicíclicas a partir de ciclo-octatriazóis ....	153
<b>Esquema 60.</b> Proposta de reação para formação do composto <b>279</b> .....	154
<b>Esquema 61.</b> Propostas de sínteses dos bistriazóis dibromados.....	156
<b>Esquema 62.</b> Proposta de mecanismo iônico para a $\alpha,\alpha$ -dibromação em meio ácido .....	157
<b>Esquema 63.</b> Reação do NBS em meio ácido para fornecimento do bromo reativo .....	157
<b>Esquema 64.</b> Proposta de mecanismo radicalar para a $\alpha,\alpha$ -dibromação.....	158
<b>Esquema 65.</b> Propostas de sínteses de tiocetonas bistriazólicas .....	160
<b>Esquema 66.</b> Proposta de mecanismo para a reação de tionação com o reagente de Lawesson.....	161
<b>Esquema 67.</b> Reação teste da tionação da benzofenona com utilização do reagente de Lawesson, via micro-ondas .....	164
<b>Esquema 68.</b> Proposta de síntese do bistriazol tionado <b>297</b> , via micro-ondas.....	164

<b>Esquema 69.</b> Proposta de síntese do bistriazol tionado <b>297</b> , via mecanoquímica .....	165
<b>Esquema 70.</b> Interferência dos íons $Pb^{2+}$ na biossíntese do grupo HEME .....	169
<b>Esquema 71.</b> Rota metabólica do íon $Cd^{2+}$ .....	170
<b>Esquema 72.</b> Mecanismo proposto da participação do cromo na ação da insulina .....	171
<b>Esquema 73.</b> Processo intracelular de redução do $Cr^{6+}$ .....	172
<b>Esquema 74.</b> Descrição das etapas realizadas na determinação de cobre residual presente no bistriazol <b>217</b> .....	277
<b>Esquema 75.</b> Sequência de montagem e análises eletroanalíticas do <b>EPC</b> e do <b>EBT</b> .....	278

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Exemplos de reações <i>CuAAC</i> a partir de bisalcinos como espaçadores	67
<b>Tabela 2.</b> Exemplos de reações <i>CuAAC</i> a partir de bisazidas como espaçadores.	70
<b>Tabela 3.</b> Otimização da fonte de cobre para a síntese do composto <b>203</b> .....	91
<b>Tabela 4.</b> Comparação das metodologias para remoção do grupo TMS e obtenção do composto <b>204</b> .....	94
<b>Tabela 5.</b> Síntese dos bis-1,2,3-triazóis carbonilados simétricos .....	99
<b>Tabela 6.</b> Descrição das tentativas de sínteses dos compostos <b>225</b> , <b>227</b> e <b>229</b> ..	104
<b>Tabela 7.</b> Comparação entre as bandas C=O e C <sub>sp2</sub> -H dos bistriazóis .....	113
<b>Tabela 8.</b> Comparação dos valores de $\delta$ dos hidrogênios triazólicos com valores descritos na literatura .....	116
<b>Tabela 9.</b> Descrição dos sinais dos deslocamentos químicos dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H e de <sup>13</sup> C dos bistriazóis sintetizados .....	124
<b>Tabela 10.</b> Dados dos espectros de <i>HRMS</i> dos bistriazóis sintetizados .....	127
<b>Tabela 11.</b> Quantificação do teor de cobre residual em virtude da fonte de cobre catalítico aplicada.....	130
<b>Tabela 12.</b> Teor de cobre residual nos triazóis <b>245</b> – <b>256</b> , sintetizados nas condições <b>A</b> e <b>B</b> , após purificação por cromatografia .....	133
<b>Tabela 13.</b> Comparação dos diferentes métodos de purificação para extração e quantificação do teor de cobre residual no bistriazol <b>157</b> .....	134
<b>Tabela 14.</b> Percentual de extração de cobre residual nos bistriazóis estudados, expressos em termos das médias dos valores e seus respectivo desvio-padrão (DV) .....	141
<b>Tabela 15.</b> Percentuais de extração do cobre residual nas diferentes metodologias aplicadas (LD = 0,04 $\mu\text{g.g}^{-1}$ ; LQ = 0,13 $\mu\text{g.g}^{-1}$ ).....	147
<b>Tabela 16.</b> Metodologias aplicadas nas tentativas de sínteses direta do composto <b>279</b> .....	155
<b>Tabela 17.</b> Metodologias aplicadas nas tentativas de sínteses dos bistriazóis dibromados .....	156
<b>Tabela 18.</b> Metodologias aplicadas nas tentativas de sínteses de tiocetonas bistriazólicas por via úmida: bistriazóis <b>207</b> , <b>209</b> , <b>215</b> e <b>219</b> (1,0 eq.); RL (0,5 eq.) .....	160

<b>Tabela 19.</b> Parâmetros aplicados nas análises voltamétricas .....	180
<b>Tabela 20.</b> Condições iniciais e otimizadas para a detecção do íon $Pb^{2+}$ .....	188
<b>Tabela 21.</b> Valores de CIM ( $\mu g \cdot mL^{-1}$ ) dos bistriazóis na presença de cobre (Brutos) e na ausência de cobre (tratados), frente aos fungos <i>C. albicans</i> , <i>C. krusei</i> e <i>C. neoformans</i> .....	200
<b>Tabela 22.</b> Resultados do teste anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	204



## SUMÁRIO

<b>1.0</b>	<b>Introdução</b>	<b>30</b>
1.1	Aspectos sobre classificações, estruturas químicas e propriedades gerais	33
1.2	Estratégias sintéticas de 1,2,3-triazóis e derivados	39
1.2.1	Biossíntese de triazóis	39
1.2.2	Rotas sintéticas	41
1.2.3	A reação <i>CuAAC</i> : características, aspectos mecanísticos e aplicações	52
1.2.4	A reação <i>CuAAC</i> aplicada à síntese de 1,2,3-bistriazóis	64
1.2.5	Química <i>click</i>	77
<b>2.0</b>	<b>Objetivos gerais</b>	<b>85</b>
2.1	Objetivos específicos	85
<b>3.0</b>	<b>Justificativa</b>	<b>86</b>
<b>4.0</b>	<b>Resultados e discussões</b>	<b>88</b>
<b>CAPÍTULO I: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS BISTRIAZÓIS</b>		<b>88</b>
4.1	Síntese da 1,3-diazida propan-2-ona	88
4.2	Síntese dos bistriazóis a partir da bisazida carbonilada	89
4.3	Síntese do bistriazol 1,3-bis(1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)benzeno: avaliação da metodologia com aplicação em um bisalcino	108
4.3.1	Síntese da benzilazida	108
4.3.2	Síntese do bistriazol <b>239</b> a partir da benzilazida	109
4.4	Análises dos espectros de IV-TF, HRMS e RMN de <sup>1</sup> H e de <sup>13</sup> C	111
<b>CAPÍTULO II: DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA DE EXTRAÇÃO DE COBRE RESIDUAL E DETERMINAÇÃO POR FAAS</b>		<b>128</b>
5.0	O cobre na reação <i>CuAAC</i> : função catalítica ao resíduo	128
5.1	Resultados e discussões	134
<b>CAPÍTULO III – ESTUDOS SOBRE REATIVIDADE DOS BISTRIAZÓIS CARBONILADOS</b>		<b>149</b>
6.0	Aspectos gerais sobre a reatividade de 1,2,3-triazóis	149
6.1	Resultados e discussões	153
<b>CAPÍTULO IV – APLICAÇÃO DOS BISTRIAZÓIS CARBONILADOS SIMÉTRICOS COMO CANDIDATOS A SENSORES ELETROQUÍMICOS PARA DETERMINAÇÃO ELEMENTAR</b>		<b>167</b>
7.0	Metais potencialmente tóxicos: uma abordagem geral	167
7.1	Chumbo	168
7.2	Cádmio	169
7.3	Cromo	171
7.4	Ferro	173
7.5	Sensores eletroquímicos	174

7.6 Compostos triazólicos aplicados em sensores	176
7.7 Resultados e discussões	178
<b>CAPÍTULO V – INVESTIGAÇÃO DAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS DOS BISTRIAZÓIS CARBONILADOS</b>	<b>190</b>
8.0 Bioatividades: triazóis como grupos isósteros	190
8.1 Bioatividades diversas dos compostos triazólicos	192
8.2 Resultados e discussão	199
<b>9.0 Conclusões</b>	<b>206</b>
<b>10. APÊNDICE A</b>	<b>209</b>
<b>11. Parte experimental</b>	<b>262</b>
11.1 Materiais e métodos	262
11.1.1 Preparação do catalisador Cu/C	265
11.2 Sínteses dos bistriazóis	265
11.2.1 Síntese da 1,3-diazidopropan-2-ona <b>201</b> (C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O)	266
11.2.2 Síntese da benzilazida <b>236</b> (C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> )	266
11.2.3 Síntese dos bistriazois carbonilados	267
11.2.3.1 Metodologias de sínteses dos bistriazóis partindo de alcinos gasosos	267
11.2.3.2 Metodologia geral para síntese dos demais bistriazóis partindo de alcinos líquidos ou sólidos	270
11.3 Extração do cobre residual	276
11.4 Sensores eletroquímicos	277
11.5 Testes biológicos	280
11.5.1 Anti- <i>Trypanosoma cruzi</i>	280
11.5.2 Teste leishmanicida	281
<b>12. Referências</b>	<b>282</b>

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

*HOMA* – *Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*

*NICS* – *Nucleus-independent Chemical Shift*

*HOMO* – *Highest Occupied Molecular Orbital*

*LUMO* – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*

pKa – Constante de dissociação

8-AZG – 8 – Azaguanina

DNA – Ácido desoxirribonucleico

RNA – Ácido ribonucleico

GTP – Trifosfato de Guanosina

ta – Temperatura ambiente

AAC – Cicloadição entre uma azida orgânica e um alcino terminal

*CuAAC* - Cicloadição entre uma azida orgânica e um alcino terminal catalisada por Cu(I)

NaAsc – Ascorbato de sódio

TFD – Teoria Funcional de densidade

*TOF-MS* – Espectrometria de massa de tempo de voo

*MAAC* – Cicloadição entre uma azida orgânica e um alcino terminal catalisada por metais de transição

*AuAAC* – Cicloadição entre uma azida orgânica e um alcino terminal catalisada por ouro

*NiAAC* – Cicloadição entre uma azida orgânica e um alcino terminal catalisada por níquel

*IrAAC* – Cicloadição entre uma azida orgânica e um alcino terminal catalisada por irídio

*SAAC* – Cicloadição entre uma azida orgânica e um alcino terminal catalisada por tensão

*FAAS* – Espectrometria de absorção atômica com chama

S<sub>N</sub>2 - Reação de substituição nucleofílica de segunda ordem

IV-TF – Espectroscopia no infravermelho com Transformada de Fourier

CAT-A – Catalisador de Cu/C (filtrado) constituído de carvão ativado e Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.3H<sub>2</sub>O

CAT-B – Catalisador de Cu/C (não filtrado) constituído de carvão ativado e  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

ppm – partes por milhão

*HRMS – High-resolution mass spectrometry*

DCM – diclorometano

*HSQC – Heteronuclear Single Quantum Correlation*

*HMBC – Heteronuclear Multiple-Bond Correlation*

LD – Limite de detecção

LQ – Limite de quantificação

MW – Micro-ondas

))) – ultrassom

rpm – rotação por minuto

ALAD – Enzima Delta Aminolevulínico Desidratase

PBG – Porfobilinogênio

GSR – Glutathione redutase

MT – Melatonina

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RI – Receptores da insulina

RT – Receptores da transferina

Cr-Tf – Complexo cromo-transferina

Cys – Cisteína

GSH – Glutadiona

ROS – Espécies reativas de oxigênio

*ICP-OES – Espectrometria de emissão ótica com plasma indutivamente acoplado*

*XRF – Fluorescência de raios X*

*ICP-MS – Espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado*

EPC – Eletrodo de pasta de carbono

EBT – Eletrodo de pasta de carbono modificado com os bis-triazóis

VC – Voltametria cíclica

PVC – Policloreto de vinila

pH – Potencial hidrogeniônico

IC<sub>50</sub> – Concentração inibitória

SARS-CoV-2 – Coronavirus 2 da síndrome respiratória aguda grave

HIV – Vírus da imunodeficiência humana.

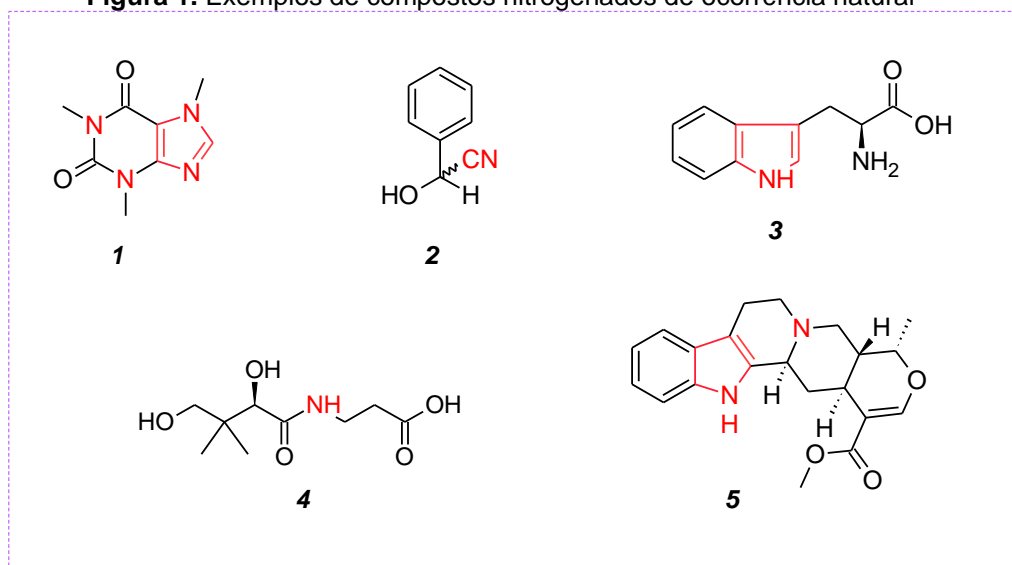
AIDS – Doença causada pela infecção do Vírus da Imunodeficiência Humana

## 1.0 Introdução

Dos diversos compostos orgânicos existentes e já identificados, a grande maioria é derivada de fontes naturais, especificamente dos metabólitos especiais de plantas, fungos e bactérias. Estes seres, por meio de vias metabólicas específicas, são capazes de produzir uma grande variedade de compostos químicos, com as mais diversas funcionalidades e possíveis bioatividades. A ocorrência destes compostos impulsiona os estudos da química orgânica sintética, que busca mimetizar os processos biológicos da síntese de substâncias, bem como desenvolver novas combinações estruturais a fim de aprimorar suas aplicações.

Dentre o universo destes compostos, podemos destacar aqueles contendo um ou mais átomos de nitrogênio, em cadeias acíclicas ou cíclicas, que constituem unidades frequentemente encontradas em fontes naturais, tais como os alcaloides, glicosídeos cianogênicos, vitaminas, terpenos, aminoácidos e numa grande variedade de produtos sintéticos, medicinais e materiais (**Figura 1**).<sup>1</sup>

**Figura 1.** Exemplos de compostos nitrogenados de ocorrência natural



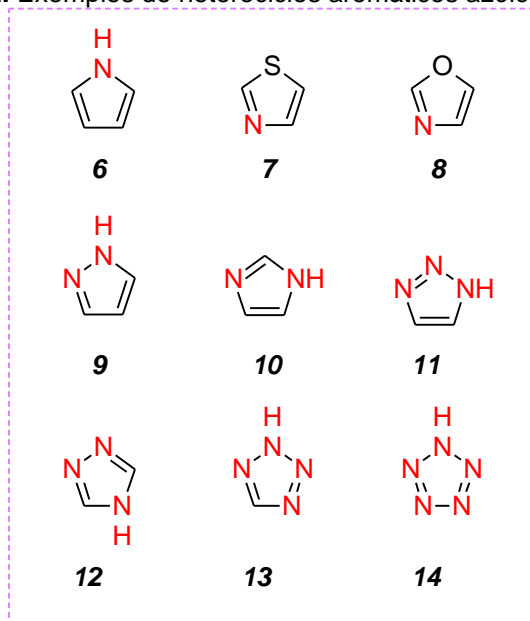
1. Cafeína; 2. Mandelonitrila; 3. Triptofano; 4. Vitamina B5; 5. Ajmalicina.

Fonte: elaborada pela autora (2023)

Os heterocíclicos aromáticos nitrogenados de cinco membros, compostos por um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe dos azóis e podem ser citados nove tipos (**Figura 2**), a depender da disposição do heteroátomo,

denominados, individualmente, como pirrol **6**, tiazol **7**, oxazol **8**, pirazol **9**, imidazol **10**, 1,2,3-triazol **11**, 1,2,4-triazol **12**, tetrazol **13** e pentazol **14**.<sup>2</sup>

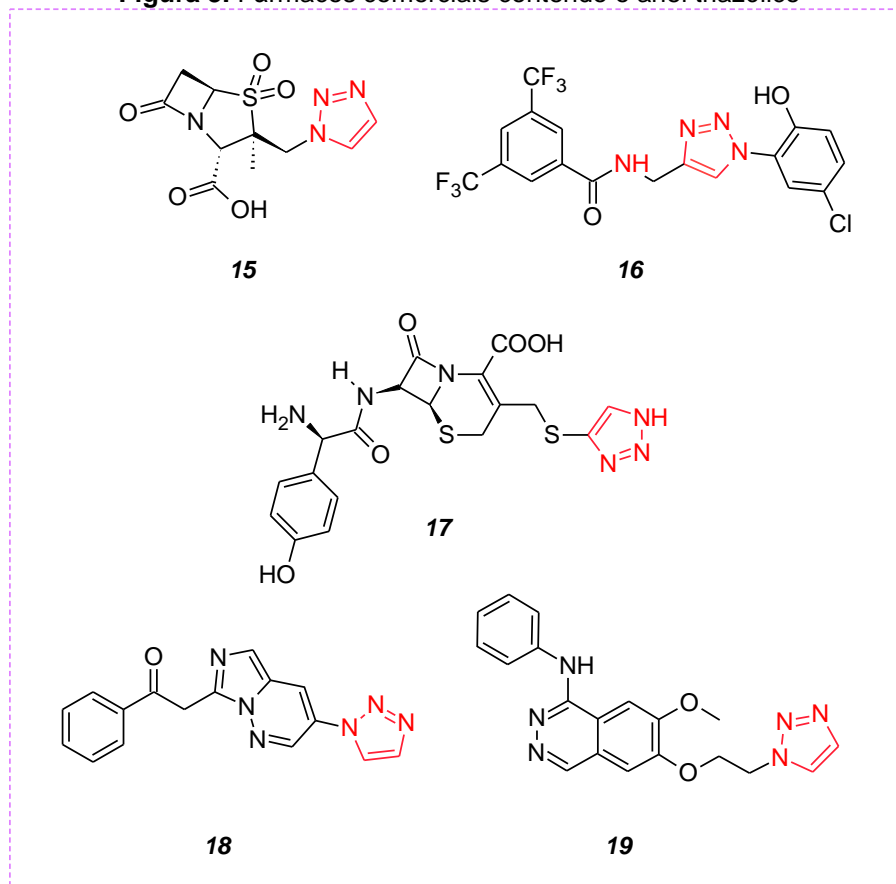
**Figura 2.** Exemplos de heterociclos aromáticos azóicos



Fonte: adaptada de Melo (2006)<sup>2</sup>

Os triazóis e seus análogos, sobretudo os 1,2,3-triazóis, objeto de estudo deste trabalho, tornaram-se alvos de promissoras investigações no que se refere aos seus potenciais biológicos, tais como leishmanicida,<sup>3</sup> antimicrobiana,<sup>4</sup> antiviral,<sup>5</sup> antineoplásico,<sup>6</sup> tripanossomicida,<sup>7</sup> bactericida,<sup>8</sup> anti-inflamatório,<sup>9</sup> anti-HIV<sup>10</sup> e antituberculose,<sup>11</sup> além de fármacos já reconhecido comercialmente, contendo o anel triazólico em sua estrutura, tais como o antibiótico tazobactam **15**, o triazol-PITs **16** anticancerígeno e o cefatrizina **17**, potencial antifúngico reconhecido mundialmente, além dos compostos **18** e **19**, com suas reconhecidas atividades anticancerígenas e receptor tirosina quinase do fator de crescimento endotelial vascular, respectivamente (**Figura 3**).<sup>12</sup>

Além da grande quantidade de compostos 1,2,3-triazóis biologicamente ativos, diversas outras aplicações vêm sendo exploradas na literatura, comprovando a ampla versatilidade dos compostos triazólicos, tais como agroquímicos,<sup>13,14</sup> cristais líquidos,<sup>15-17</sup> polímeros,<sup>18,19</sup> anticorrosivos,<sup>20,21</sup> química supramolecular,<sup>22-24</sup> e ligantes metálicos.<sup>25-27</sup>

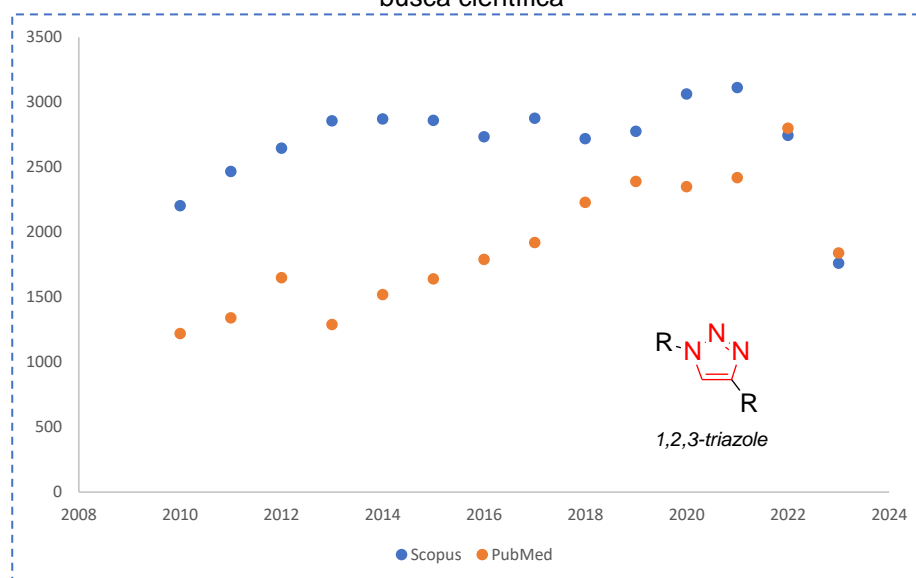
**Figura 3.** Fármacos comerciais contendo o anel triazólico

Fonte: elaborada pela autora (2023)

A ascensão dos estudos envolvendo estes compostos 1,2,3-triazólicos fica mais evidenciado pelo crescente número de publicações na última década (**Figuras 4 e 5**), considerando dados de duas das maiores plataformas de busca de periódicos disponíveis, utilizando as palavras-chaves 'triazole' e bistriazole' (*PubMed* e *Scopus*).<sup>28,29</sup> Os números também mostram que os estudos envolvendo unidades bistriazólicas ainda são baixos, quando comparados aos monotriazóis.

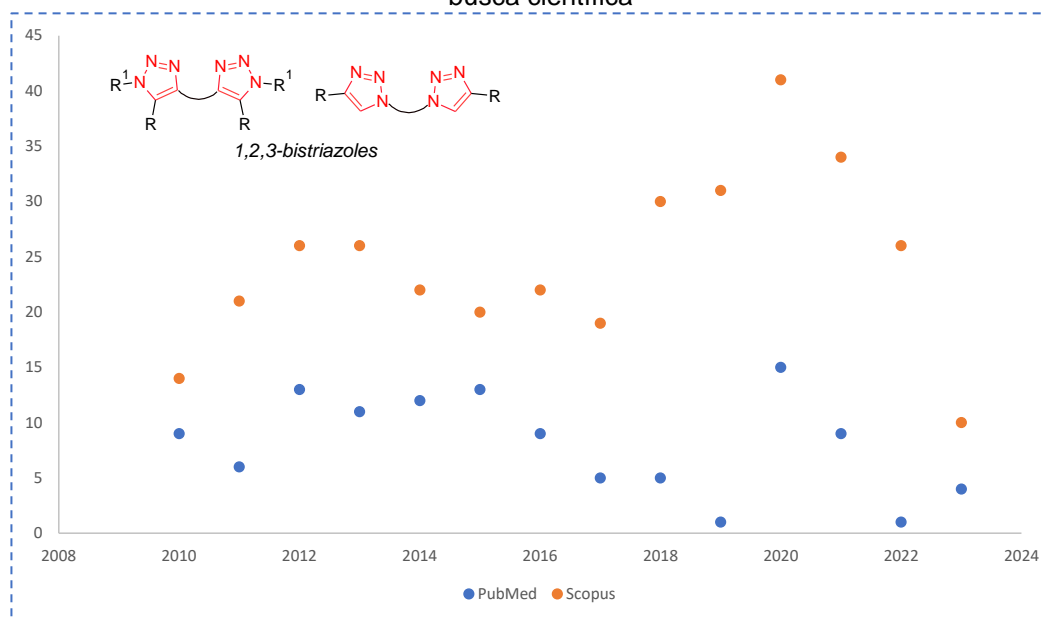


**Figura 4.** Número de publicações dos últimos 13 anos sobre 1,2,3-triazóis em plataformas de busca científica



Fonte: elaborada pela autora (2023)

**Figura 5.** Número de publicações dos últimos 13 anos sobre 1,2,3-bistriazóis em plataformas de busca científica



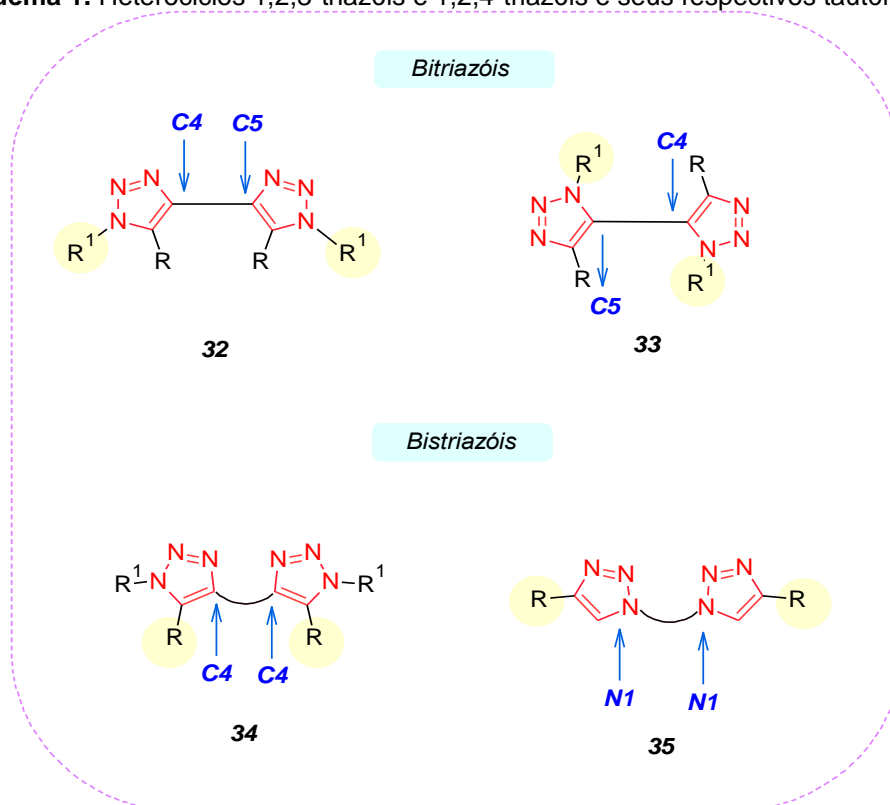
Fonte: elaborada pela autora (2023)

### 1.1 Aspectos sobre classificações, estruturas químicas e propriedades gerais

Os triazóis são substâncias heteroaromáticas, constituídos de seis elétrons  $\pi$ , podendo existir em duas formas monocíclicas isoméricas: os 1,2,4-

triazóis chamados de triazóis simétricos ou "s-triazóis", e os 1,2,3-triazóis, denominados triazóis vicinais ou "v-triazóis", sendo que os compostos desta classe que não apresentam substituintes no átomo de nitrogênio ou de carbono, como os 1,2,3 e 1,2,4-triazóis, podem apresentar-se, cada um, como três estruturas tautoméricas (**Esquema 1**). Em geral, os 1,2,3-triazóis apresentam aromaticidade e encontram-se em equilíbrio tanto em solução quanto na fase gasosa, exceto o 4*H*-1,2,3-triazol que não é aromático e apresenta os dois átomos de hidrogênio ligados ao mesmo carbono.<sup>22,30</sup>

**Esquema 1.** Heterociclos 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis e seus respectivos tautômeros

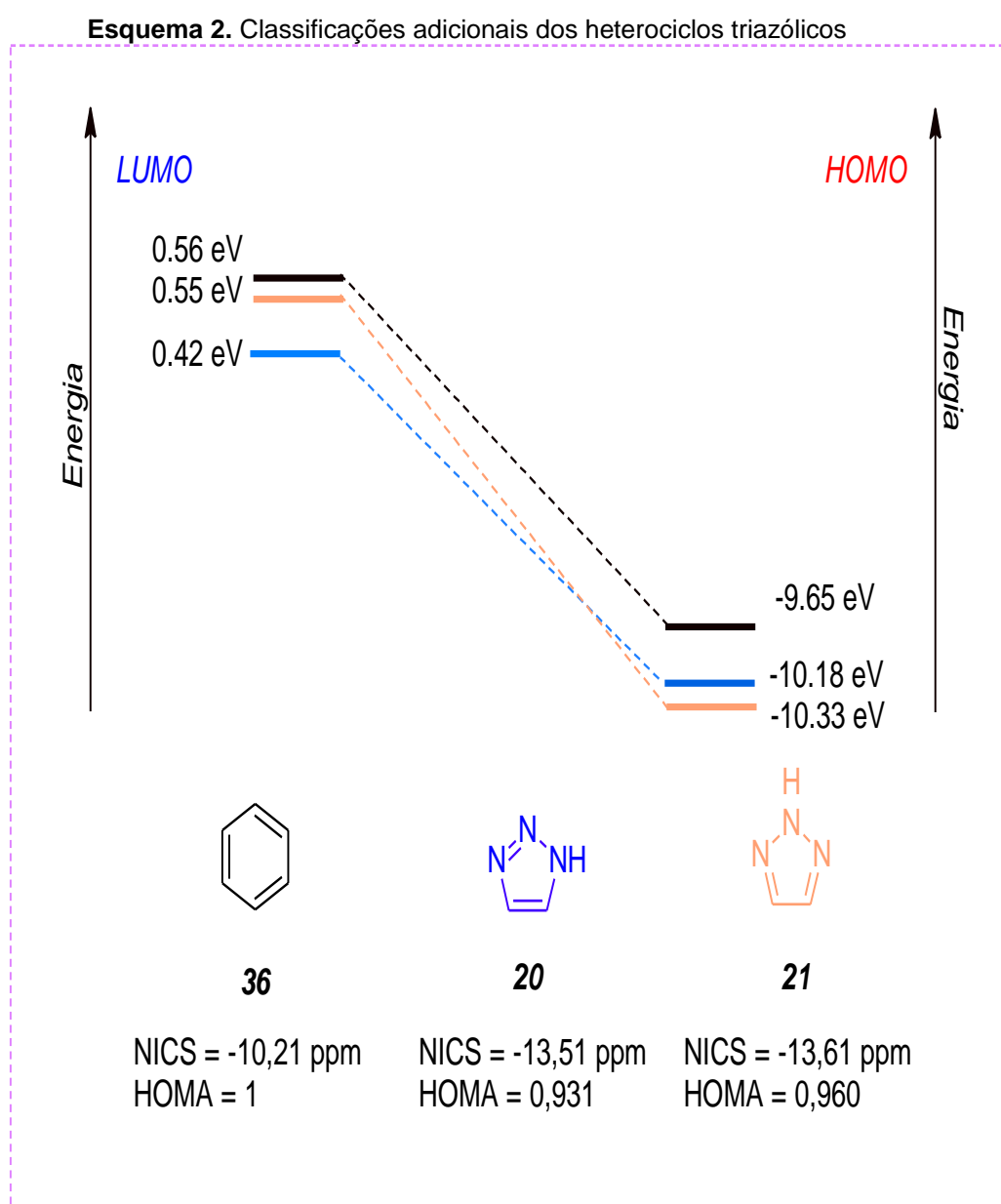


Fonte: elaborado pela autora (2023)

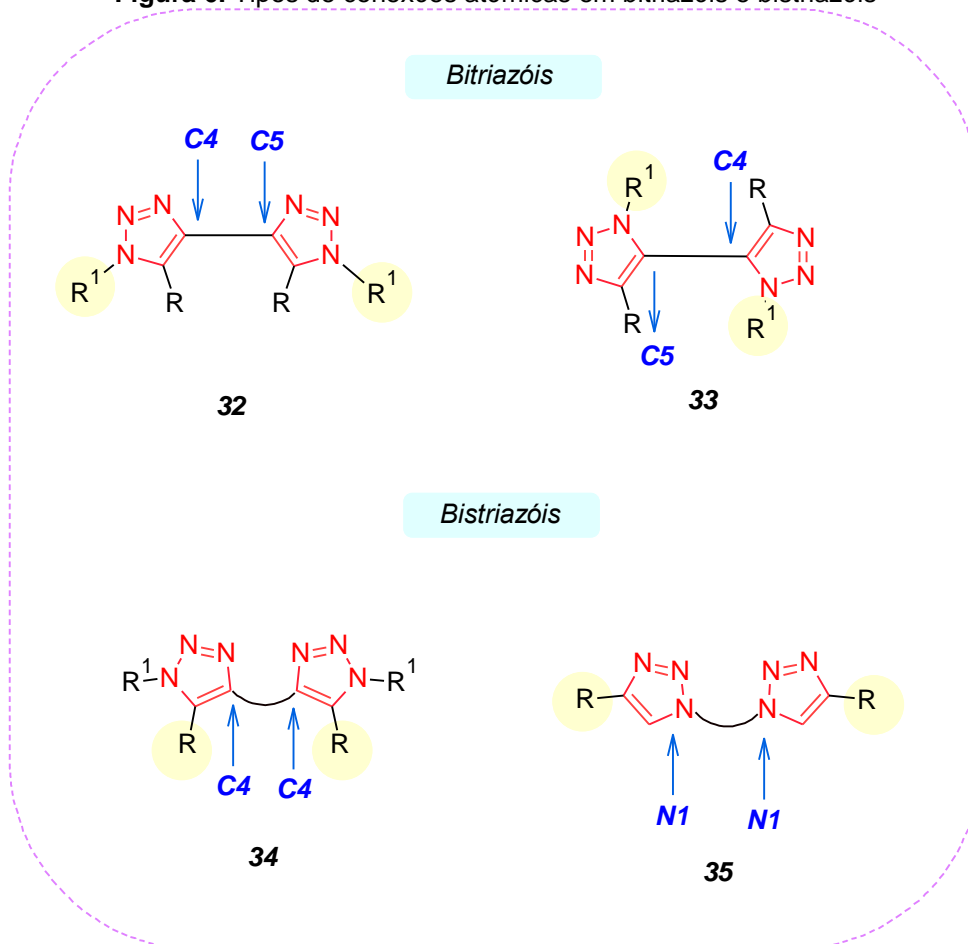
Avançando nos aspectos estruturais, além dos triazóis monocíclicos, podem-se citar outros derivados destes compostos, tais como os benzotriazóis, sais de triazóis, bitriazóis e bistriazóis (**Esquema 2**). Essas atribuições estão relacionadas ao padrão de substituição do anel e da quantidade e forma de acoplamentos entre os anéis triazólicos. Assim como os s-triazóis e v-triazóis, os sais triazólicos também assumem formas tautoméricas, num sistema aromático que estabiliza as cargas existentes. De forma análoga, os benzotriazóis adotam

formas tautoméricas tanto na configuração neutra, quanto na forma *zwiteriônica*. Estes, por sua vez, são constituídos do anel triazólico conjugado ao benzeno (**Figura 6**).<sup>31</sup>

Os bitriazóis e bistriazóis são compostos essencialmente sintéticos, sem relatos de ocorrência em produtos naturais, e diferem-se pela presença ou não de um espaçador entre os anéis triazólicos.<sup>32</sup> Os bitriazóis são conectados diretamente pelas ligações C-C dos carbonos **C4** ou **C5**, onde possuem como precursores o 1,3-butadieno e uma azida, sendo os últimos obtidos por meio de reações de controle estereoquímico. Os bistriazóis possuem espaçadores atômicos e são provenientes das reações entre diazidas ou dialcinos (**Figura 6**).



Fonte: elaborado pela autora (2023)

**Figura 6.** Tipos de conexões atômicas em bitriazóis e bistriazóis

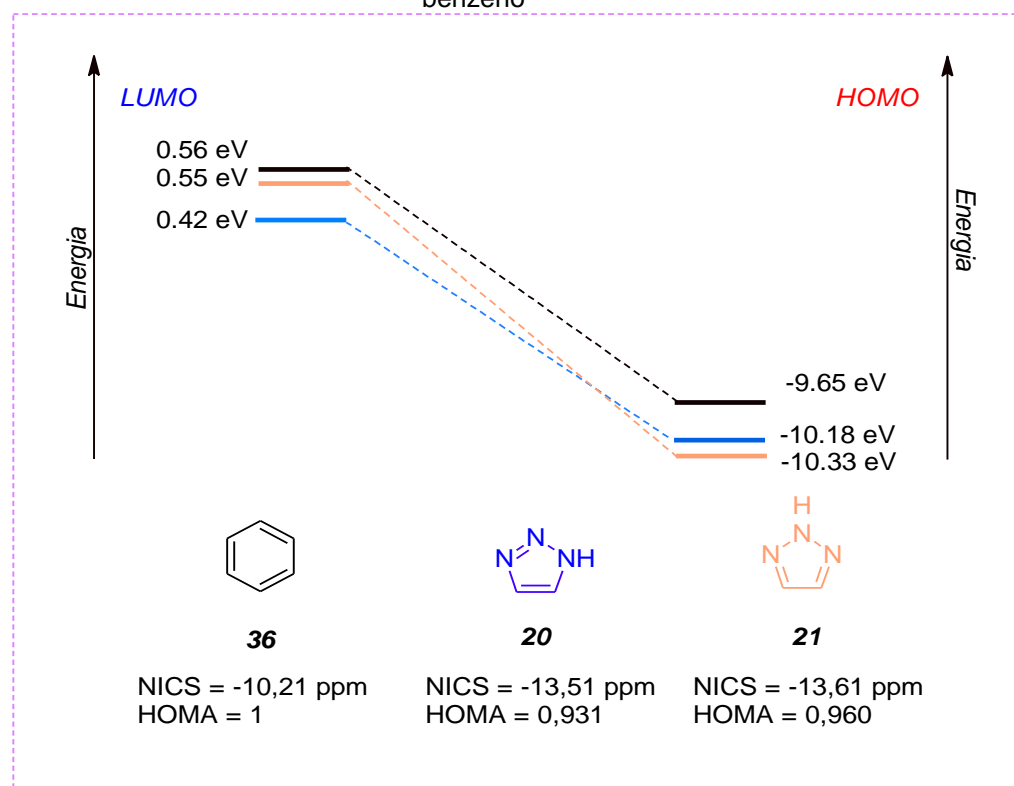
Fonte: elaborada pela autora (2023)

Considerando o isômero 1*H*-1,2,3-triazol pode-se explorar os seus aspectos estruturais, em termos de polaridade, acidez e basicidade, sendo que estas características se estendem aos análogos bistriazóis, mas com a influência das características químicas e estruturais do grupo espaçador entre os anéis triazólicos.

O caráter aromático dos compostos 1,2,3-triazóis tem sido reconhecido por meio da avaliação de diversos índices clássicos de parâmetros que incluem aspectos energéticos, magnéticos e eletrônicos. Em termos de ligação química, a aromaticidade está relacionada à equalização no comprimento das ligações químicas de um dado sistema, mensurado pelo Modelo de Oscilador Harmônico para Aromaticidade (do inglês *HOMA - Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*), cujo valor ideal é igual a 1 (valor observado para o benzeno, composto modelo para os cálculos realizados, como mostrado na **Figura 7**). Outra característica relacionada à aromaticidade é a deslocalização dos elétrons  $\pi$ , avaliada pelo

cálculo do deslocamento químico independente do núcleo (*NICS - Nucleus-independent Chemical Shift*), dado em ppm e valores negativos indicam blindagem magnética por uma corrente magnética de anel, diretamente ligada a diminuição da diferença de energia entre os orbitais de fronteira (*HOMO - Highest Occupied Molecular Orbital*, e *LUMO - Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Quando relacionados com os dados numéricos do benzeno, estes valores apresentam robustez e tendência às características aromáticas (**Figura 7**).<sup>33,34</sup> Quando são comparadas as diferenças de energias entre os orbitais *HOMO* e *LUMO* dos triazóis **20** e **21** (1*H*-1,2,3-triazol e 2*H*-1,2,3-triazol), fica clara a predominância do primeiro no equilíbrio tautomérico, sendo favorecido pela estabilidade gerada no sistema aromático.<sup>34</sup>

**Figura 7.** Comparação dos índices de aromaticidade entre os tautômeros 1,2,3-triazólicos e o benzeno

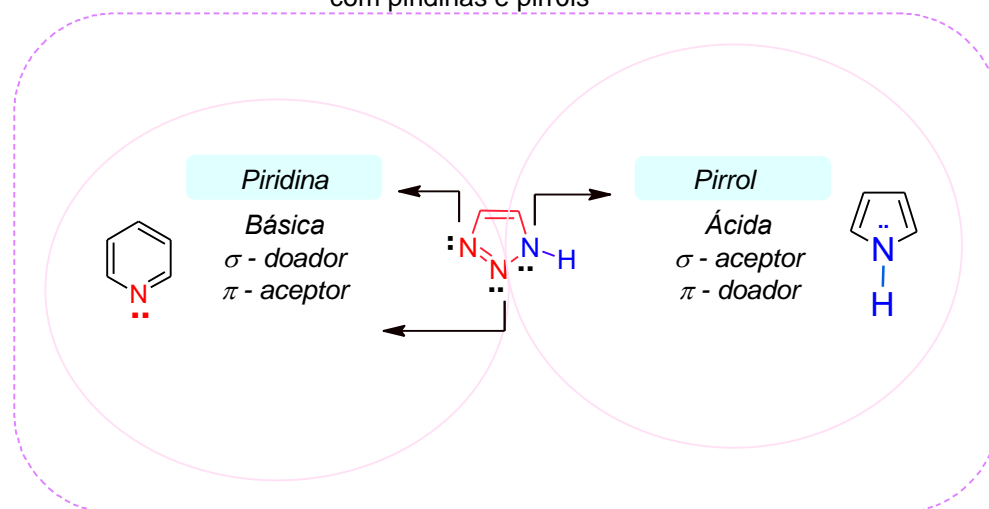


Fonte: adaptado de Ramsden (2010)<sup>34</sup>

O anel 1,2,3-triazol apresenta grande peculiaridade quanto às características químicas reativas de cada porção atômica da sua composição e sua natureza anfótera. Os pares de elétrons *N-1*, pirrólico, assemelham-se a uma amina aromática, onde esses elétrons participam do sexteto aromático, ao passo

que este hidrogênio, ligado ao **N-1**, apresenta relativa acidez ( $pK_a = 9,3$  em água). Os outros dois nitrogênios piridínicos possuem pares de elétrons isolados que não fazem parte do sexteto aromático (**Figura 8**).<sup>34</sup>

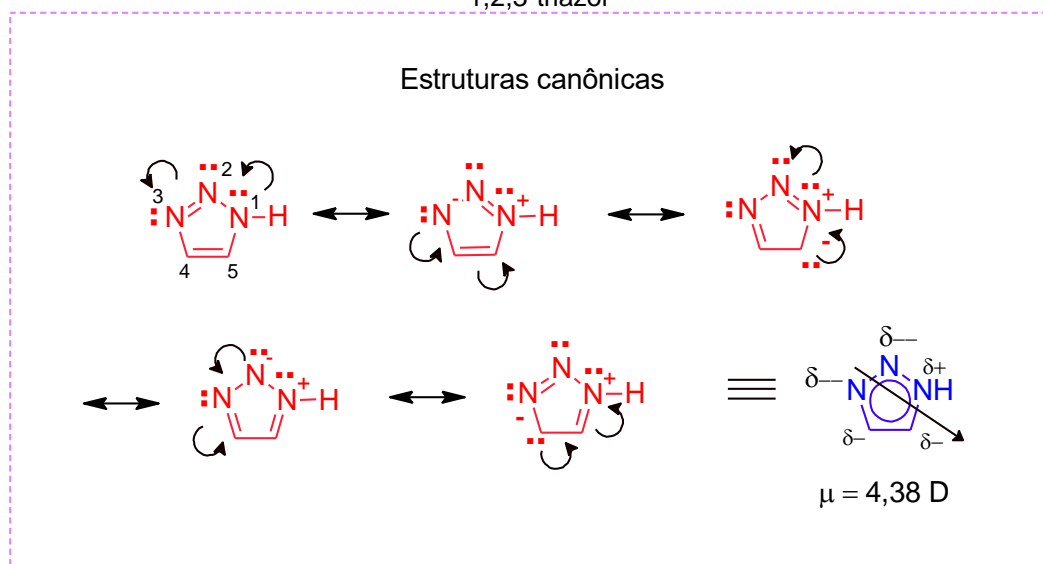
**Figura 8.** Características da estrutura eletrônica do 1H-1,2,3-triazol: semelhanças estruturais com piridinas e pirróis



Fonte: elaborada pela autora (2023)

Além da natureza anfótera causada pela disposição dos átomos de nitrogênio no heterociclo, estes, por sua vez, ainda são responsáveis pela elevada polarização na molécula. Por meio da análise das estruturas canônicas de ressonância, foi possível visualizar a distribuição das cargas e prever o direcionamento do momento dipolo. De acordo com os tautômeros do **Esquema 3**, torna-se notável que a localização de densidade eletrônica foi predominante sob os **N2** e **N3**, gerando uma alta polarização e um momento de dipolo experimental no valor de 4,38 D.<sup>35</sup>

**Esquema 3.** Estruturas canônicas de ressonância, cargas parciais e momento dipolar do 1H-1,2,3-triazol



Fonte: adaptado de Jug *et al* (2003)<sup>35</sup>

O momento dipolo dos 1H-1,2,3-triazóis alinhado ao **C-5** traz a potencial capacidade de formação de ligação de hidrogênio, via ligação **C-H** ( $pK_a = 27,8$ ). A forte polarização torna o orbital  $\sigma^*$  disponível para hiperconjugação, numa interação de transferência de carga, num sistema de três centros e quatro elétrons.<sup>36</sup>

## 1.2 Estratégias sintéticas de 1,2,3-triazóis e derivados

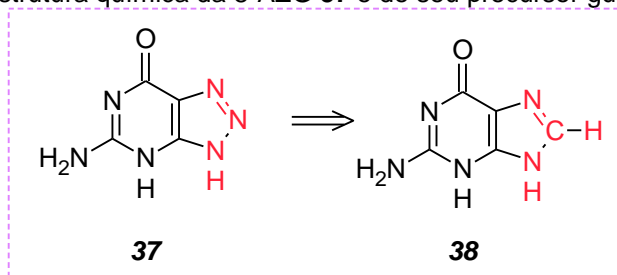
### 1.2.1 Biossíntese de triazóis

O anel heterociclo triazólico representa um promissor bloco de construção na síntese orgânica, por conta da sua versátil aplicabilidade nas diversas áreas. Estudos visando a formação da ligação **N-N**, tanto em vias sintéticas quanto bioquímicas, têm ganhado notoriedade nos últimos anos.

O único relato da presença de um anel triazólico em produtos naturais foi feito em 1961 por Anzai e colaboradores, por meio do isolamento da 8-azaguanina **37** (8-AZG) proveniente de uma cultura de bactérias da espécie *Streptomyces albus* var, sendo este composto o derivado da guanina, uma das quatro bases nitrogenadas presentes no DNA e RNA (**Esquema 4**). A 8-AZG é um metabólito

especial com excelentes bioatividades, tais como bactericida, antitumoral, anticancerígena e antituberculostática.<sup>37</sup>

**Esquema 4.** Estrutura química da 8-AZG **37** e de seu precursor guanina **38**

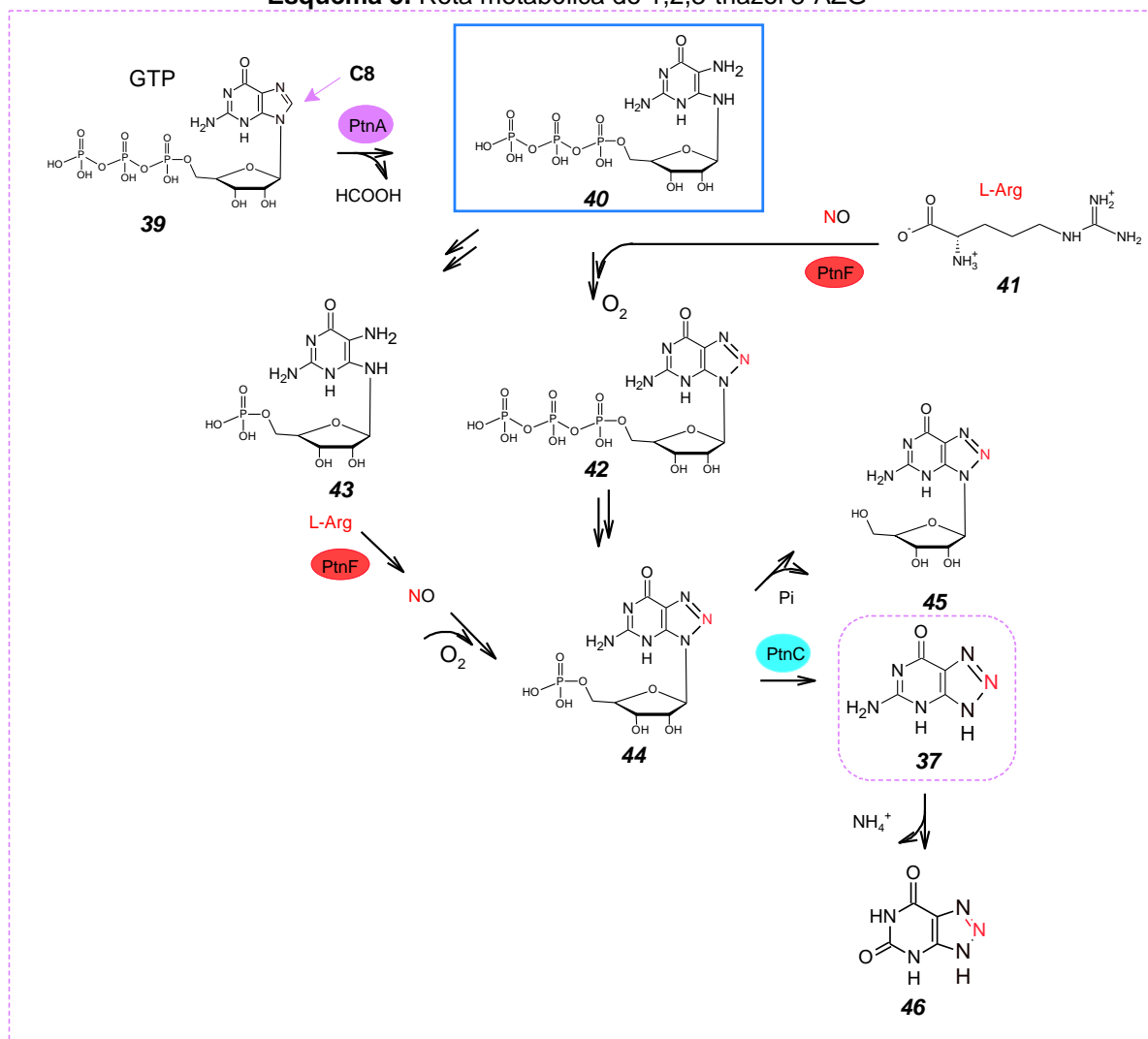


Fonte: elaborado pela autora (2023)

A biossíntese deste triazol, considerado um antimetabólito, foi proposta por Zhao e colaboradores (2020), inferindo que a porção triazol pode ser acessada através de uma cascata enzimática e não enzimática, na qual o óxido nítrico é usado como fonte de nitrogênio (**Esquema 5**). Segundo os autores, a enzima PtnA é responsável por catalisar a clivagem hidrolítica de **C8** de GTP **39**. O produto resultante, o trifosfato de 2,5-diaminopirimidina **40**, pode se combinar com uma espécie reativa de NO, oriundo da L-arginina **41**, para fornecer trifosfato de 8-azaguanosina **42** ou pode sofrer a difosforilação para o monofosfato de 2,5-diaminopirimidina **43**. Na sequência, o composto **42** pode primeiro sofrer liberação de pirofosfato para o triazol glicofosfato **44**. Nas etapas finais da rota metabólica, três produtos são observados: a perda da unidade de fosfato leva ao triazol glicosilado **45**, a ação da enzima PtnC permite a formação da 8-AZG **37** que, por sua vez, pode sofrer hidrólise fornecendo o composto **46** como produto da reação.<sup>38</sup>



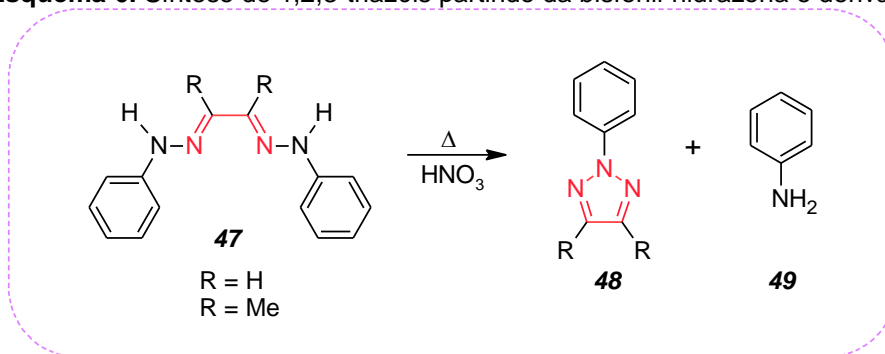
Esquema 5. Rota metabólica do 1,2,3-triazol 8-AZG



Fonte: adaptado de ZHAO, G. *et al.* (2020)<sup>38</sup>

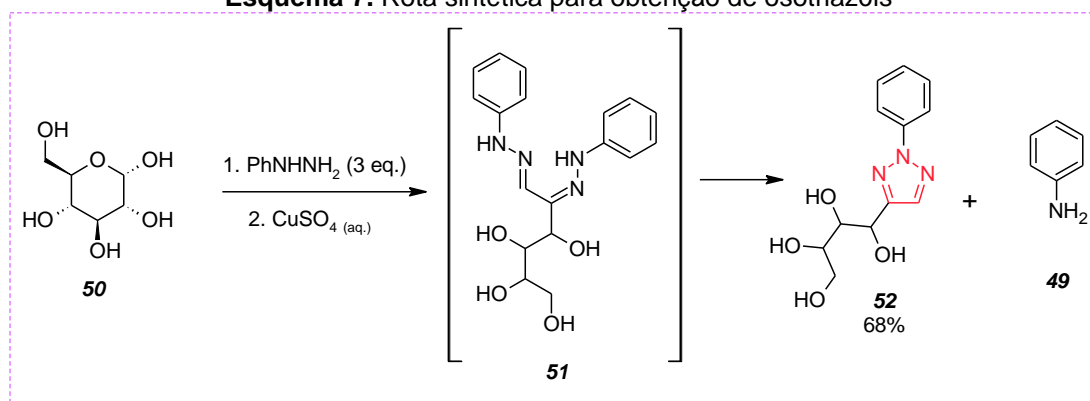
### 1.2.2 Rotas sintéticas

Devido à sua origem essencialmente sintética, várias rotas e estratégias são descritas na literatura para a obtenção dos 1,2,3-triazóis e seus derivados.<sup>39</sup> A síntese pioneira deste heterociclo foi realizada por meio da ciclização da bisfenil-hidrazona **47** em meio ácido, descrita por Pechmann, em 1888, para a preparação de 2-aryl-1,2,3-2*H*-triazóis **48**, onde a anilina **49** foi o subproduto da reação (Esquema 6).<sup>2</sup>

**Esquema 6.** Síntese de 1,2,3-triazóis partindo da bisfenil-hidrazona e derivados

Fonte: adaptado de Melo *et al* (2006)<sup>2</sup>

No ano de 1991, Khaden e colaboradores descreveram seu trabalho de síntese de osotriazóis, na presença de sais de cobre como agentes oxidantes (**Esquema 7**). A glicose **50** na presença de fenil-hidrazina transforma-se na 1,2-bis-hidrazona correspondente, a glucosazona **51**, a qual por oxidação com sulfato de cobre em solução aquosa fornece o derivado 1,2,3-triazólico **52** e a anilina **49** como subproduto.<sup>40</sup>

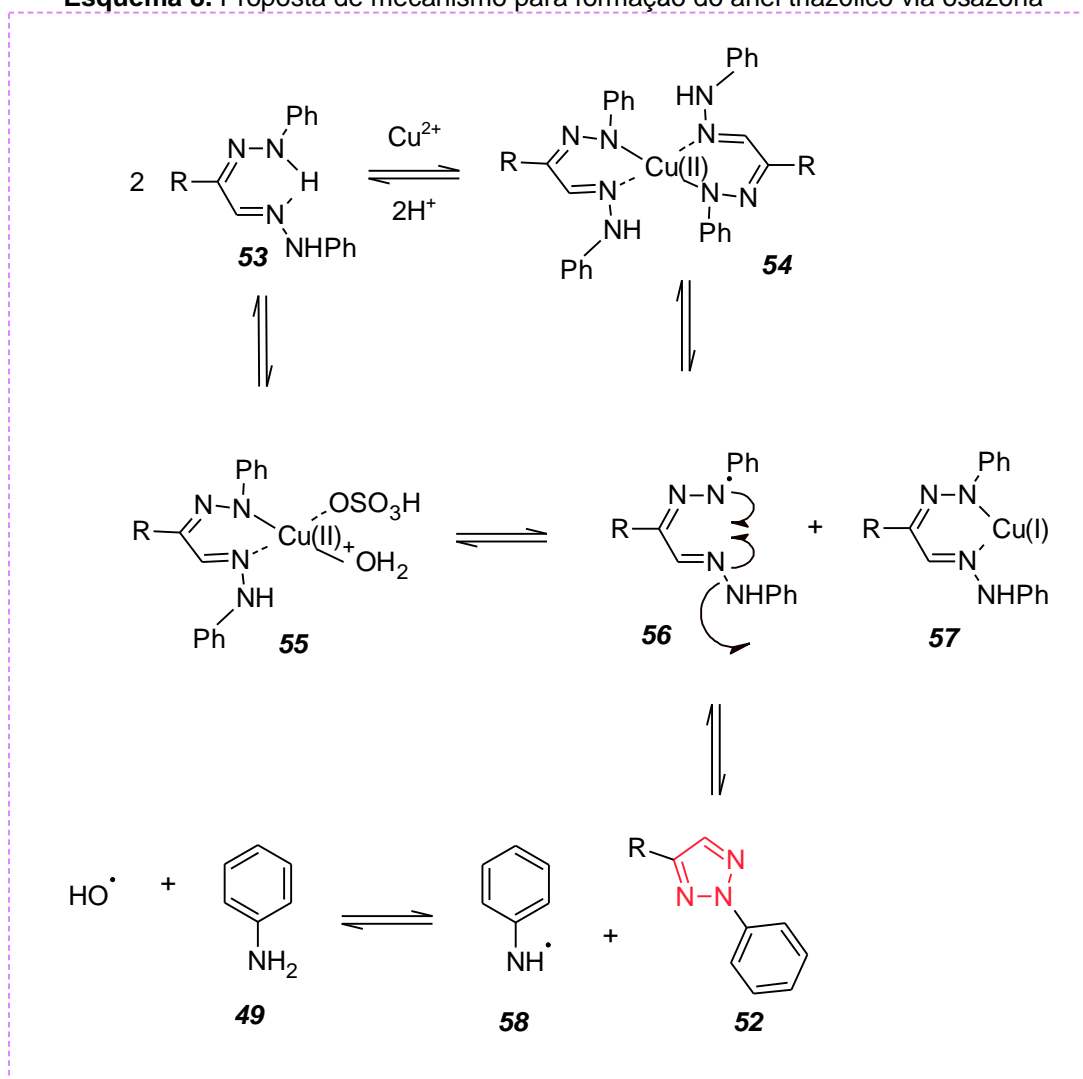
**Esquema 7.** Rota sintética para obtenção de osotriazóis

Fonte: adaptado de Khadem *et al* (1992)<sup>40</sup>

Alguns anos mais tarde, o mesmo grupo de pesquisa propôs o mecanismo de formação do anel triazólico, via formação de um complexo cobre – osazônio, de baixa estabilidade (**Esquema 8**). Foi sugerido que o primeiro passo do mecanismo dá-se pela reação da osazona **53** com o íon  $\text{Cu(II)}$  para formar, preferencialmente, um complexo dimérico **54**, onde o nitrogênio do ligante sofre oxidação, com perda de um elétron para o metal complexado ( $\text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{Cu}^+$ ), dando origem ao radical ligante **56**. Numa reação de ciclização radicalar, forma-se o

triazol **52** e o radical fenilimina **58**, este sendo rapidamente convertido em anilina **49** por hidrólise radicalar.<sup>41</sup>

**Esquema 8.** Proposta de mecanismo para formação do anel triazólico via osazona

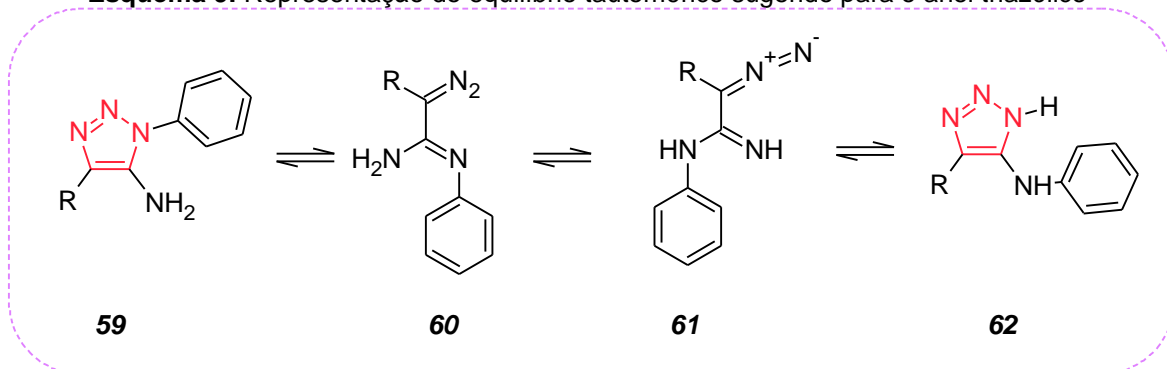


Fonte: adaptado de Khadem (1998)<sup>41</sup>

Outra metodologia descrita para a síntese dos triazóis é a  $[2N + 1M]$ , que ocorre por meio de uma reação pseudopericíclica entre uma porção contendo dois átomos de nitrogênio com outra que possui um átomo de nitrogênio. Segundo Melo e colaboradores, esta abordagem se baseia na análise retrossintética, no fato de que existe um equilíbrio tautomérico anelar entre o anel 1,2,3-triazólico **59** e sua estrutura acíclica diazoimina **60** (**Esquema 9**), denominado rearranjo de Dimroth. Este mecanismo de isomerização envolve a clivagem do anel triazólico **59**, formando a  $\alpha$ -diazoimina **60**, seguido de um prototropismo, que leva à

formação de **61** e reciclagem da imina, dando origem ao novo composto triazólico **62**.<sup>2</sup>

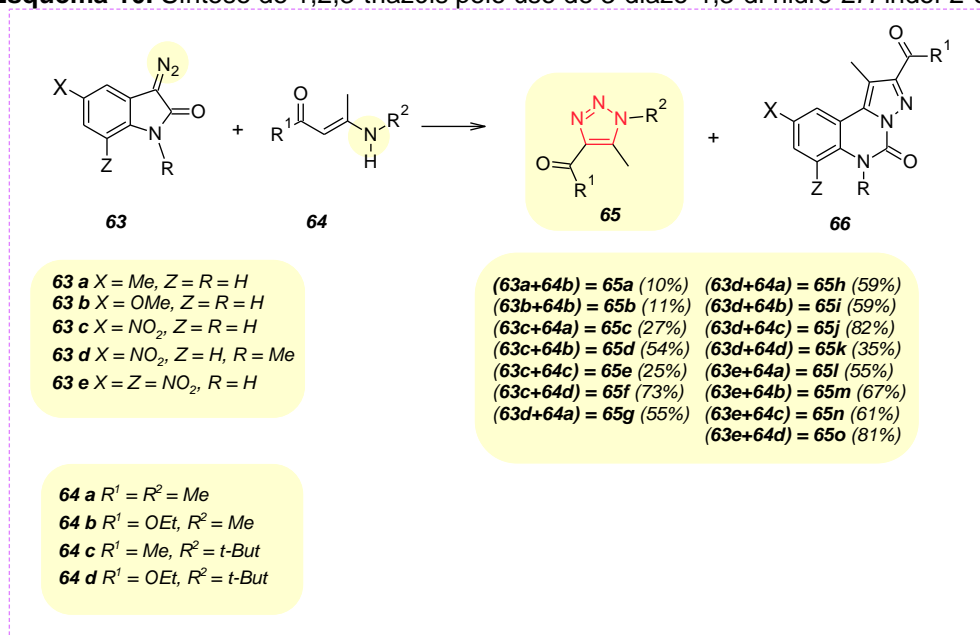
**Esquema 9.** Representação do equilíbrio tautomérico sugerido para o anel triazólico



Fonte: adaptado de Melo *et al* (2006)<sup>2</sup>

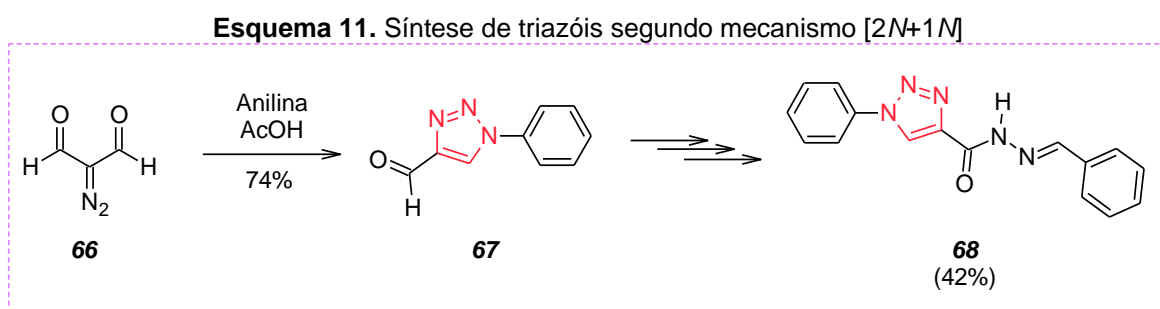
Kascheres e Augusti (1993) relataram as sínteses de um conjunto de novos 1,2,3-triazóis pelo uso de 3-diazo-1,3-di-hidro-2*H*-indol-2-ona sob condições neutras por meio da transferência de nitrogênio de compostos diazocarbonílicos **63** para enaminonas **64**. Neste trabalho, eles avaliaram a influência dos diferentes substituintes no rendimento da reação (**Esquema 10**), concluindo que a taxa aumenta com um aumento na capacidade de retirada de elétrons dos substituintes X e Z.<sup>42</sup>

**Esquema 10.** Síntese de 1,2,3-triazóis pelo uso de 3-diazo-1,3-di-hidro-2*H*-indol-2-ona



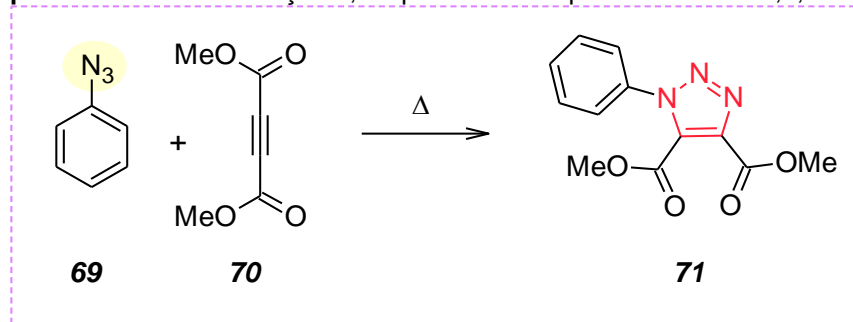
Fonte: adaptado de Kascheres e Augusti (1993)<sup>42</sup>

Cunha e colaboradores (2003) sintetizaram derivados de 1,2,3-triazol-4-acil-hidrazona, partindo do diazomalonaldeído, com aplicação da metodologia [2N+1M] (**Esquema 11**). No experimento, o composto diazo **66** reagiu frente a anilina, na presença de ácido acético, passando pelo intermediário 1-feniltriazol-4-carbaldeído **67**, isolado como um sólido amarelo em rendimento de 74%. Após três etapas reacionais, o derivado acil-hidrazona **68** foi obtido como um sólido branco, após purificação.<sup>43</sup>



Diversos estudos e metodologias para obtenção dos triazóis e seus derivados foram desenvolvidos ao longo das décadas, mas foi por meio do advento da reação de cicloadição 1,3-dipolar [3+2], dentro da construção destas moléculas, que foi evidenciado o período de maior interesse nas suas sínteses e aplicações. O conceito foi criado por Huisgen, em 1950, e trouxe contribuições ativas nos estudos mecanísticos e de sínteses de heterociclos.<sup>44</sup>

No âmbito da síntese dos compostos triazólicos, a cicloadição 1,3-dipolar foi originalmente observada por Arthur Michael, em 1893, num marco do início da aplicação desta metodologia para síntese dos heterociclos triazólicos, mas ainda não existia esta terminologia. Na ocasião, foi descoberto que a reação entre a fenilazida **69** e dimetil acetileno dicarboxilato **70** levava à formação de um produto contendo o anel 1,2,3-triazol **71** (**Esquema 12**).<sup>45</sup>

**Esquema 12.** Primeira reação 1,3-dipolar descrita para síntese de 1,2,3-triazóis

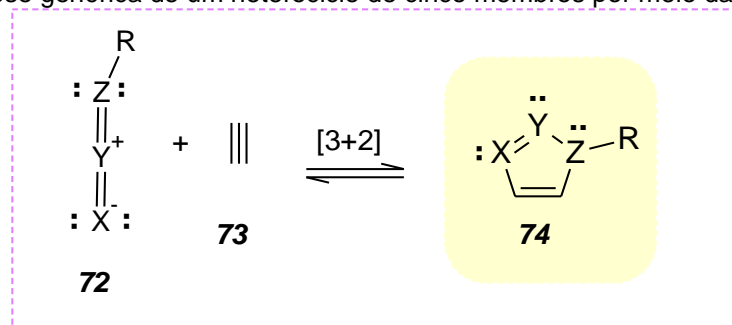
Fonte: adaptado de Michael (1893)<sup>45</sup>

Alguns anos mais tarde, em 1963, esta metodologia foi amplamente estudada e aprimorada por Huisgen, que além de ser responsável pela criação do termo, também explicou outros trabalhos que se enquadravam neste grupo de reações.<sup>46</sup>

Huisgen investigou aspectos reacionais, cinéticos e mecanísticos, em duas publicações de grande relevância no estudo das cicloadições. Logo, foi consolidado o método de síntese do anel triazólico, que consiste na utilização de azidas e acetilenos, em altas temperaturas, para formação do anel heterocíclico. De uma forma geral, as reações foram descritas como a cicloadição entre azidas e alcinos orgânicos, conhecida, desde então, na literatura como cicloadição de Huisgen (do inglês *AAC - Alkyne Azide Cycloaddition*).<sup>46,47</sup>

As reações de cicloadição são aquelas que procedem em uma única etapa, por um único e exclusivo estado de transição. As reações [3+2] envolvem espécies 1,3-dipolares com sistemas de múltiplas ligações  $\pi$  distribuídos em três núcleos, caracterizada por ser uma espécie neutra e de alta densidade eletrônica (dipolo - **72**) que na presença da outra espécie reagente contendo 2 átomos (dipolarófilo - **73**), reagem entre si, em um processo também concertado, envolvendo um estado de transição de seis elétrons, formando o cicloaduto **74** como único produto da reação (**Esquema 13**).<sup>48-50</sup>

**Esquema 13.** Síntese genérica de um heterociclo de cinco membros por meio da reação [3+2]

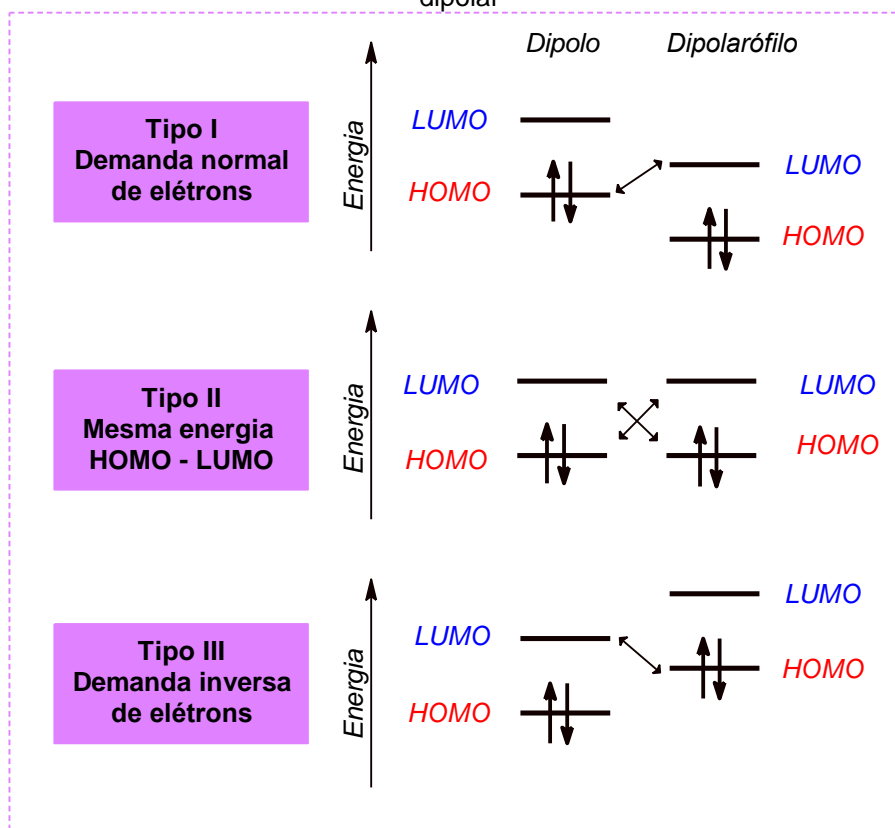


Fonte: elaborado pela autora (2023)

O mecanismo desta reação apresenta vários aspectos experimentais que merecem serem destacados, tais como reversibilidade do processo, a natureza de segunda ordem da reação, baixa influência do solvente sob o mecanismo da reação, dentre outros. Para além desses fatores, ainda é sabido que as duas espécies reativas se encontram num cenário de paralelismo, favorecendo a sobreposição dos orbitais e formação das novas ligações  $\sigma$ . A disposição dos orbitais neste esquema paralelo pode adotar três configurações distintas, variando a magnitude de energia dos orbitais envolvidos (**Figura 9**).<sup>49,50</sup>

A predominância do tipo de interação entre os orbitais *HOMO* e *LUMO* está diretamente ligada à presença de grupos retiradores ou doadores de elétrons ligados aos sistemas dos dipolarófilo e dipolo. A presença de grupos doadores de elétrons no dipolo leva preferencialmente a interações do tipo I. Por outro lado, a presença destes na espécie dipolarófila favorece à maior possibilidade de interações do tipo III. Como sugerido, nas interações do tipo II não há diferença significativa entre as energias dos orbitais de fronteira, não havendo preeminência de uma interação em detrimento a outra.<sup>49,50</sup>

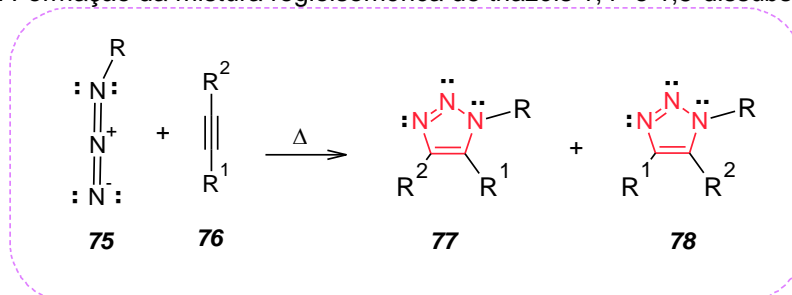
**Figura 9.** Formas de interações entre os orbitais de fronteira de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar



Fonte: elaborada pela autora (2023)

Apesar de promissora e de grande relevância na discussão cinética e termodinâmica da química dos heterociclos, a cicloadição térmica, aplicada às azidas e alcinos, restringia sua regioseletividade quando se utilizava alcinos simétricos, caso contrário, uma mistura de regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos (**77** e **78**, respectivamente) era observada (**Esquema 14**).<sup>51</sup> Além disso, o processo térmico requeria cuidados excepcionais na sua execução, visto que as azidas são relativamente instáveis e explosivas em altas temperaturas.<sup>52-54</sup>

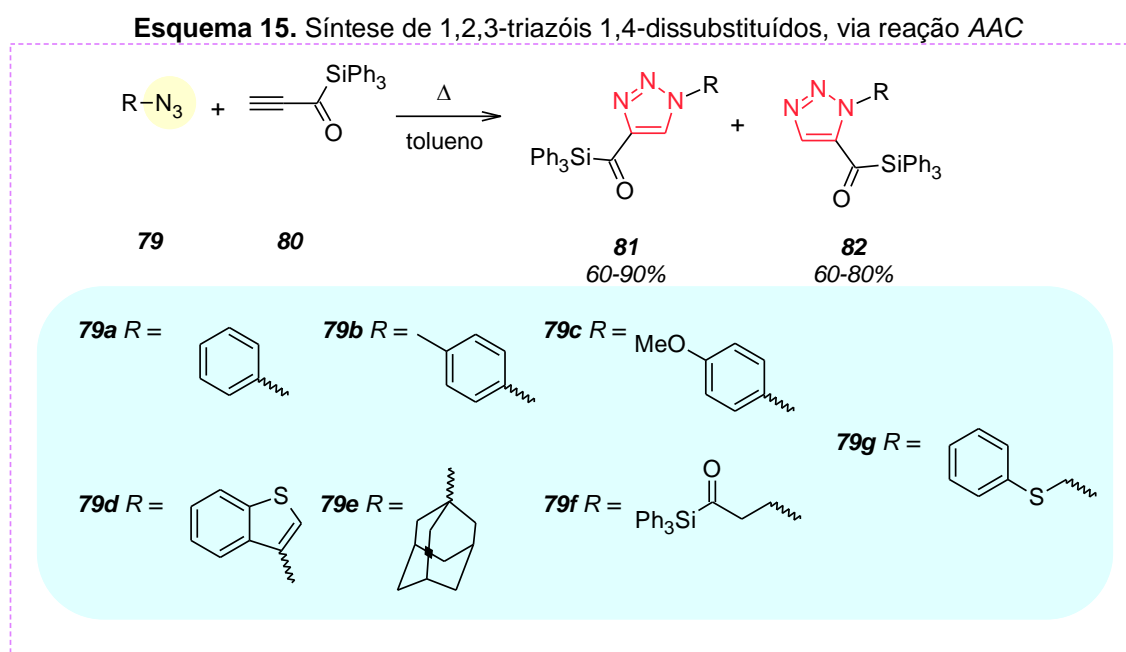
**Esquema 14.** Formação da mistura regioisomérica de triazóis 1,4- e 1,5-dissubstituídos



Fonte: elaborado pela autora (2023)

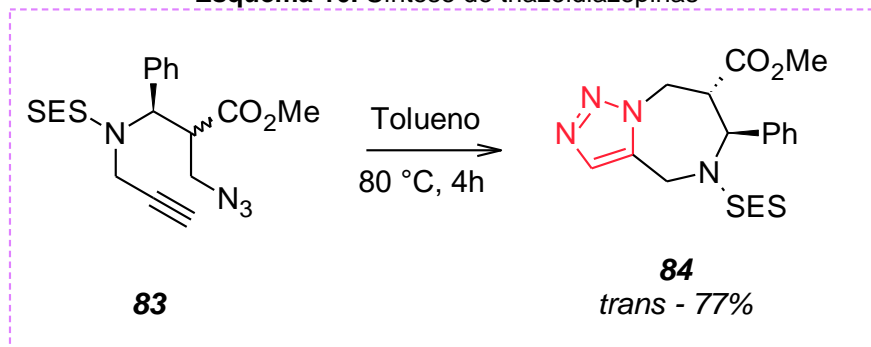


Uma aplicação sintética da cicloadição 1,3-dipolar térmica envolve a reação entre azidas orgânicas **79** e acilsilanos  $\alpha,\beta$ -insaturados **80**, sob refluxo de tolueno, fornecendo doze novos compostos triazólicos, obtidos em misturas regioisoméricas, em sua maioria (**Esquema 15**). Foi observado que o único elemento determinante na regioseletividade da reação foi o volume do substituinte da azida orgânica, já sinalizado nos trabalhos pioneiros de Huisgen, de forma que, para a azida **79e**, foi confirmada a formação exclusiva do isômero 1,4-dissubstituído.<sup>55</sup>



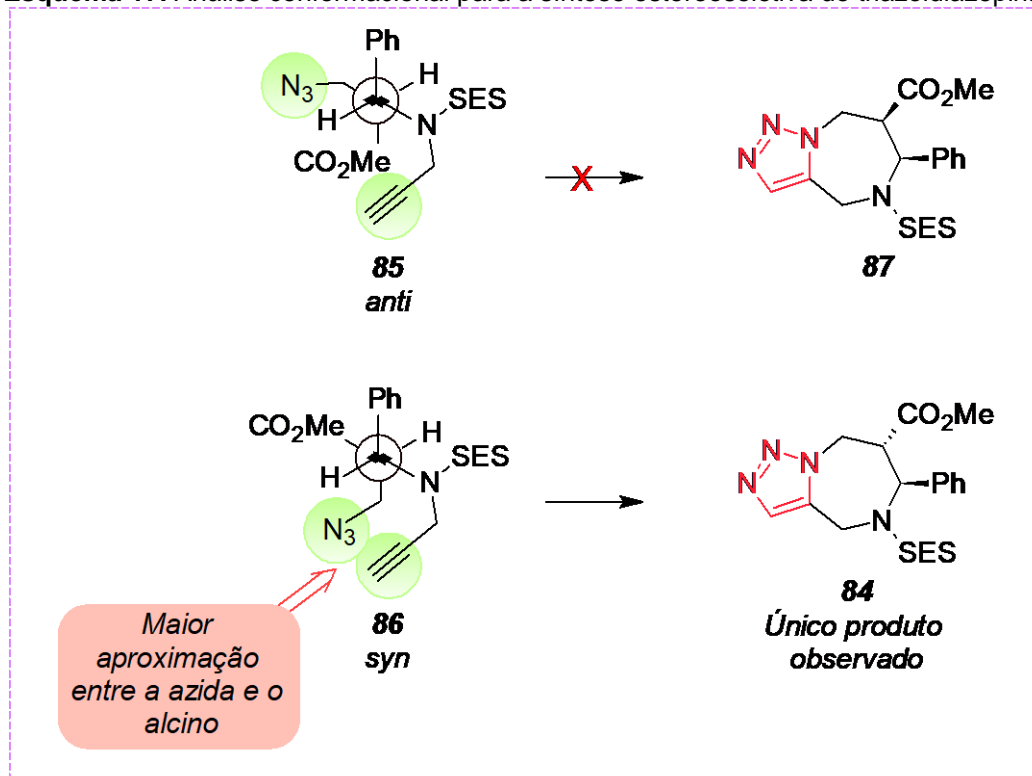
Fonte: adaptado de Degl'Innocenti *et al* (1995)<sup>55</sup>

Uma variação recente da reação AAC foi empregada na síntese de triazóis bicíclicos pequenos e médios, por meio de uma cicloadição intramolecular, onde as espécies azida e alcino encontram-se conectadas na mesma cadeia. O primeiro exemplo aponta a síntese de triazoldiazepinas *trans* substituídas **84**, num biciclo onde o triazol encontra-se conjugado a um anel de sete membros (**Esquema 16**).<sup>56</sup>

**Esquema 16.** Síntese de triazoldiazepinas

Fonte: adaptado de Declerck *et al* (2009)<sup>56</sup>

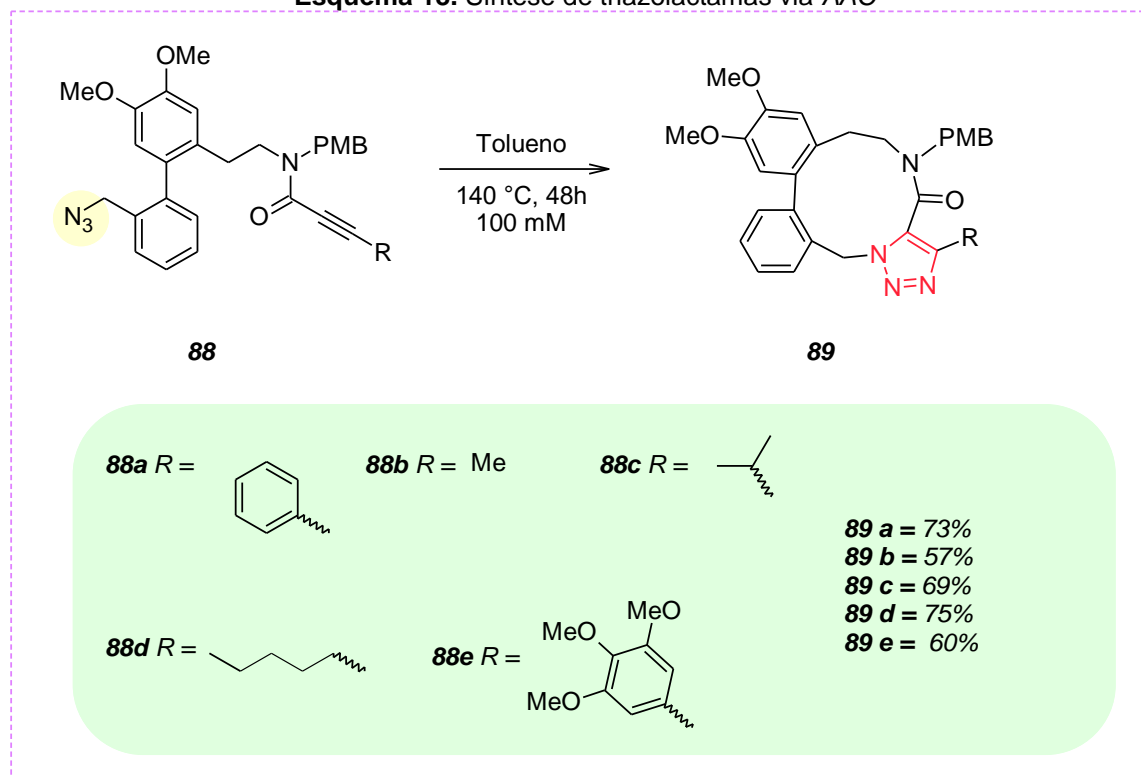
O monitoramento cuidadoso da mistura reacional por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (RMN de  $^1\text{H}$ ) permitiu concluir que, após 4h de reação, apenas o diastereoisômero *syn* havia sofrido a completa cicloadição, enquanto o diastereoisômero *anti* não reagiu. A diferença de reatividade entre os diastereoisômeros pode ser explicada por meio da análise das projeções de Newman (**Esquema 17**), onde mostra as proximidades dos grupos reagentes, em função da estereoquímica adotada.<sup>56</sup>

**Esquema 17.** Análise conformacional para a síntese estereoseletiva de triazoldiazepinas

Fonte: adaptado de Declerck *et al* (2009)<sup>56</sup>

Na síntese de lignanas triazolactamas de onze membros, Donets e colaboradores (2007) aplicaram a metodologia AAC térmica de Huisgen. A etapa de ciclização foi realizada sob condições de alta diluição para melhor promover a reação intramolecular (**Esquema 18**). O processo foi bastante lento, e exigiu 48 horas de aquecimento em tolueno para atingir a conversão completa do material de partida no produto desejado e minimizar a ocorrência de reações laterais.<sup>57</sup>

**Esquema 18.** Síntese de triazolactamas via AAC



Fonte: adaptado de Donets e Eycken (2007)<sup>57</sup>

Diante dos exemplos citados, e outros tantos descritos na literatura, podemos perceber que a reação de cicloadição térmica 1,3-dipolar entre azidas e alcinos leva à formação inequívoca do heterociclo 1*H*-1,2,3-triazol. Entretanto, algumas das suas limitações, tais como a baixa regioseletividade e a necessidade de altas temperaturas, colocam essa metodologia em desvantagem sintética.

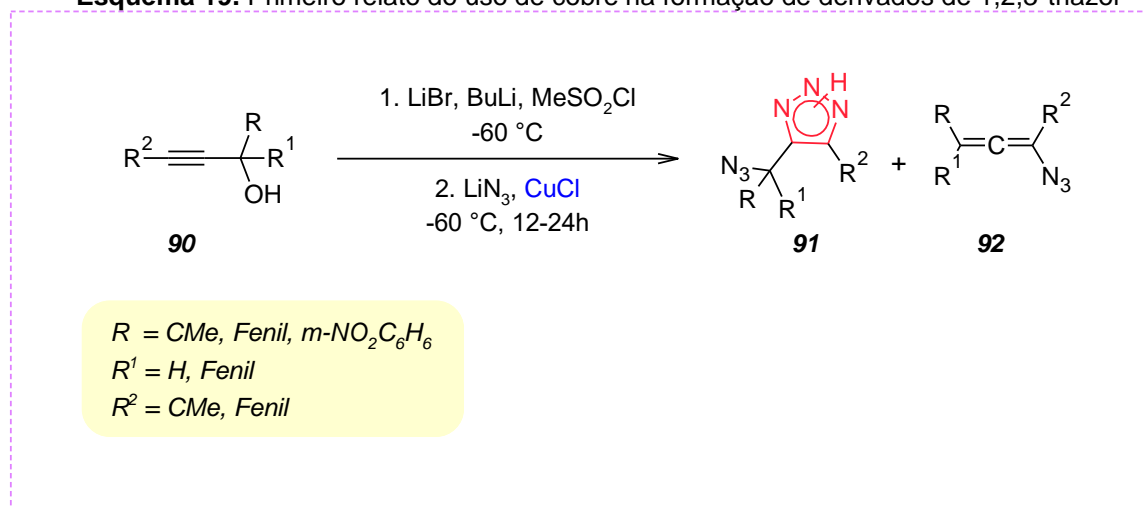
Em 2002, baseado nos princípios da química verde, foi desenvolvido um método mais robusto, eficiente e prático para a síntese regioespecífica de 1*H*-1,2,3-triazóis, por Meldal e Sharpless, colocando o cobre, e mais tarde outros metais, no cenário mecanístico. Esta descoberta representou um marco histórico

na química dos triazóis, com a introdução do termo “Química *Click*” e a reação “CuAAC” (do inglês *Copper(I)-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*),” dentro dos conceitos das reações orgânica. Por sua criação e desenvolvimento, Meldal, Sharpless e Carolyn R. Bertozzi foram laureados com o prêmio Nobel de Química, no ano de 2022. Este termo é bastante abrangente e posteriormente será tratado com mais profundidade neste manuscrito.

### 1.2.3 A reação CuAAC: características, aspectos mecanísticos e aplicações

Na sua primeira publicação sobre a síntese de 1,2,3-triazóis via catálise metálica, Morten Meldal e colaboradores fizeram referência a dois trabalhos sintéticos que impulsionaram as suas ideias. O primeiro deles, publicado em 1984 por Gerrit L'abbé, descreve derivados 1,2,3-triazólicos isolados como subprodutos da reação principal, que seria a obtenção de azidoalenos *one pot*, utilizando cloreto de cobre (CuCl), azida de lítio (LiN<sub>3</sub>) e um alcino interno (**Esquema 19**).<sup>58</sup>

**Esquema 19.** Primeiro relato do uso de cobre na formação de derivados de 1,2,3-triazol

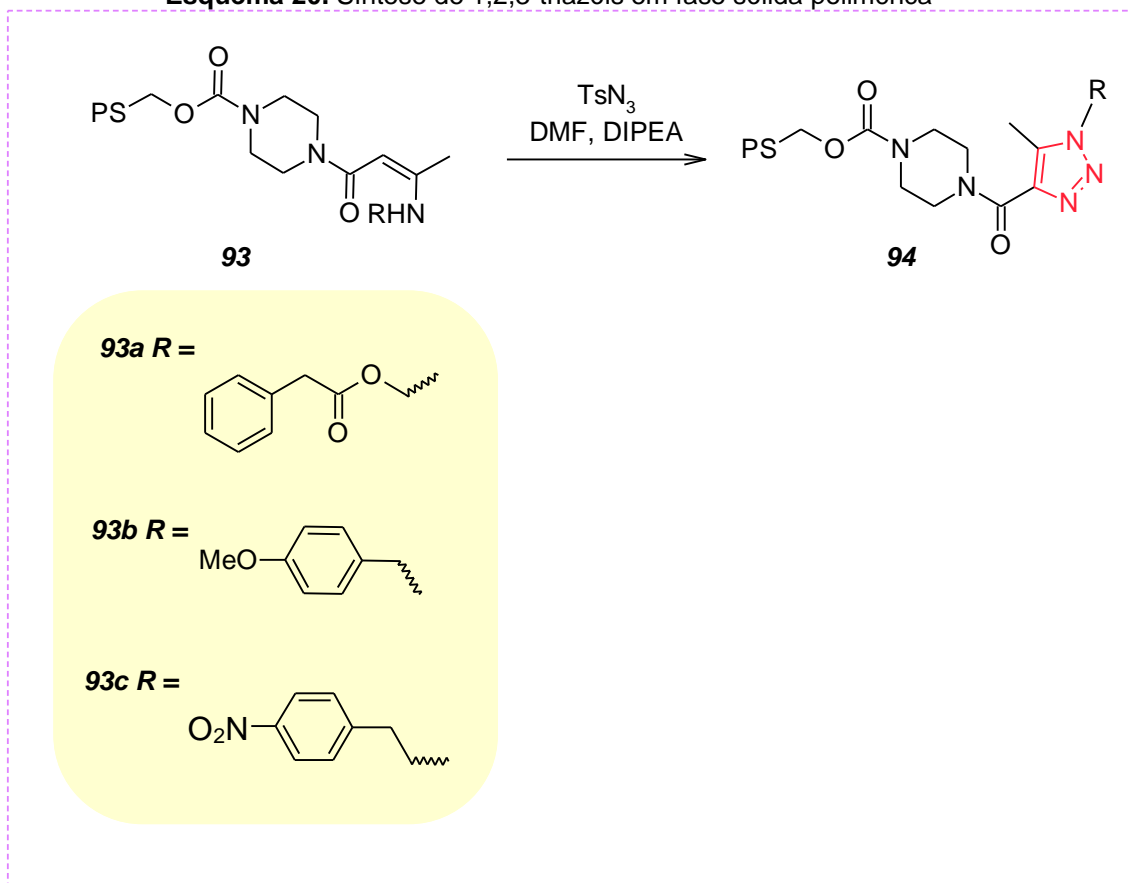


Fonte: adaptado de Gerrit L'abbé (1984)<sup>58</sup>

No segundo trabalho que inspirou Meldal, os autores descreveram a síntese em fase sólida, conectados à resina (3-oxobutiril) piperazina **93**, de 1,2,3-triazóis por uma reação de transferência diazo com tosil azida e uma amina terciária (**Esquema 20**). As condições de reação moderadas utilizadas nesta sequência

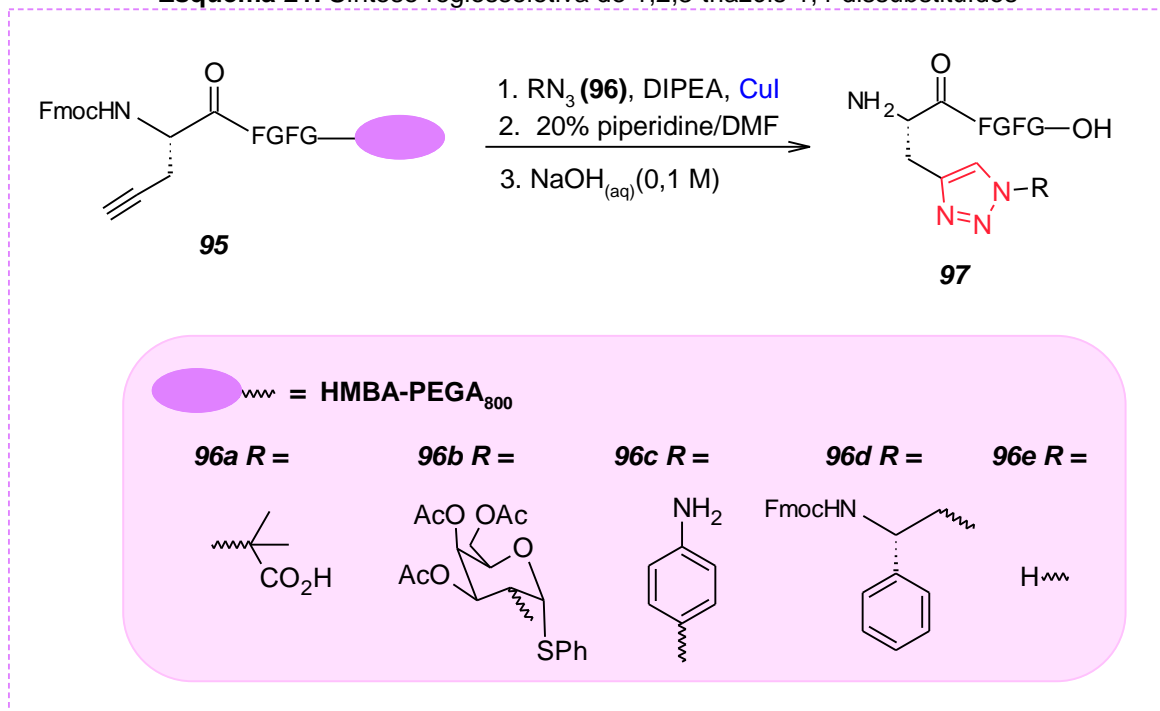
sintética permitiram sua aplicação em blocos de construção com muitas funcionalidades distintas.<sup>59</sup>

**Esquema 20.** Síntese de 1,2,3-triazóis em fase sólida polimérica



Fonte: adaptado de Zaragoza e Petersen (1996)<sup>59</sup>

Com base nestes dois últimos trabalhos citados, Meldal e colaboradores, descreveram o uso cobre(I), dentro da estratégia da cicloadição dipolar de alcinos terminais a azidas, de forma que obteve um regioisômero específico, o 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído, com rendimentos superiores a 95% em reações à temperatura ambiente, resolvendo, assim, a problemática da falta de regioseletividade e uso de elevadas temperaturas, observados na reação AAC térmica de Huisgen (**Esquema 21**). Entretanto, neste trabalho, os aspectos mecanísticos ainda não eram elucidativos, sendo citado apenas sobre a capacidade do cobre em coordenar com o alcino, mediante estudos contemporâneos sobre a coparticipação deste metal no ciclo catalítico da reação de acoplamento Sonogashira.<sup>60</sup>

**Esquema 21.** Síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos

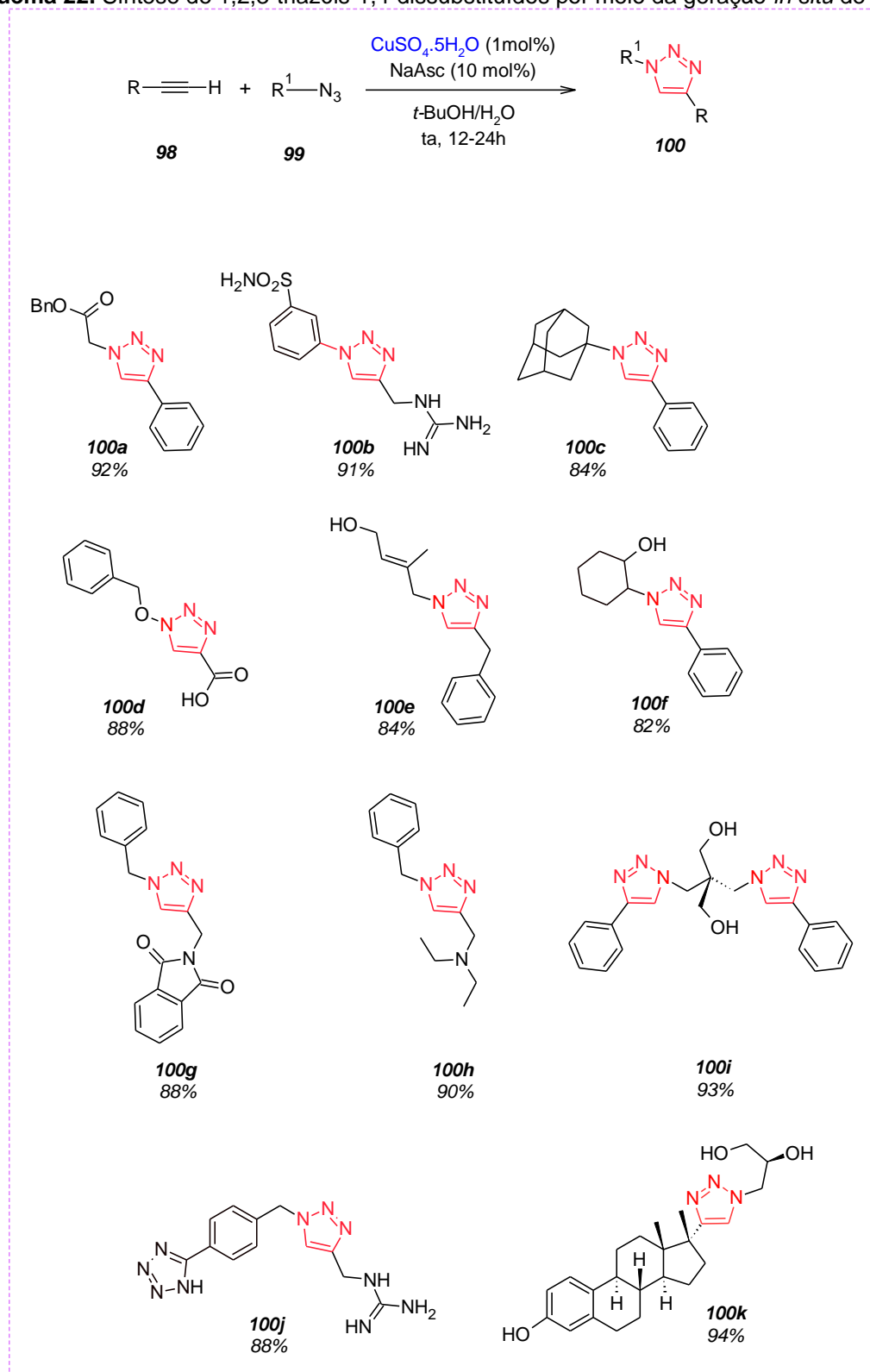
Fonte: adaptado de Meldal *et al* (2002)<sup>60</sup>

Pouco tempo depois, Sharpless e colaboradores relataram otimizações metodológicas para a preparação do heterociclo triazólico, por meio da redução *in sílico* do Cu(II) a Cu(I), usando ascorbato de sódio (NaAsc) como agente redutor, além das condições reacionais brandas e uso de solventes hidroalcoólicos ( $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ ), mas de acordo sobre o estado de oxidação do cobre necessário para se iniciar o ciclo catalítico. Neste trabalho eles mostraram as sínteses de uma grande variedade de triazóis e a primeira síntese de um bistriazol simétrico **100i** (**Esquema 22**), com rendimentos entre 82-94%, além de apresentar a primeira proposta do mecanismo do ciclo catalítico para esta reação.<sup>61</sup>

O mecanismo proposto (**Esquema 23**) tem seu ponto de partida na formação do acetileno de cobre(I). Duas rotas podem ser visualizadas, sendo a primeira **B** representando a cicloadição direta, concertada e síncrona, fornecendo o triazolilacetileno de cobre **IV** e a segunda rota (**B-1**, **B-2** e **B-3**), assíncrona, que passa pela formação de dois estados de transição, incluindo a formação de uma espécie metalacíclica (**III**), até a formação do intermediário **IV**. Os autores afirmaram que cálculos da teoria do funcional da densidade ofereceram

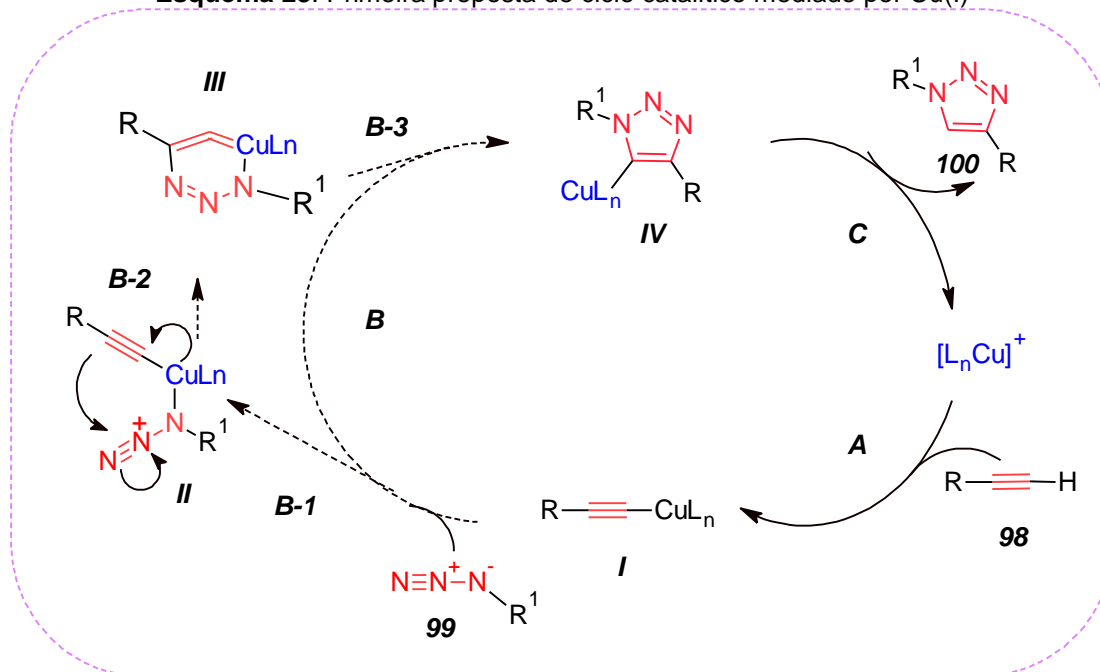
evidências que a rota **B** foi favorecida em cerca de 14 kcal, em detrimento à cicloadição concertada.<sup>61</sup>

**Esquema 22.** Síntese de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos por meio da geração *in situ* de Cu(I)



Fonte: adaptado de Sharpless *et al* (2002)<sup>61</sup>

**Esquema 23.** Primeira proposta de ciclo catalítico mediado por Cu(I)



Fonte: adaptado de Sharpless *et al* (2002)<sup>61</sup>

Por meio das contribuições de Sharpless e Meldal, a reação de síntese de 1H-1,2,3-triazóis catalisada por cobre tornou-se o método mais amplamente utilizado na comunidade científica, ficando conhecido como a 'cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre(I)', a CuAAC, a qual foi incluída na classe de reações da "Química click", introduzida por Sharpless em 2001, cujos princípios e exemplificações serão abordados adiante.

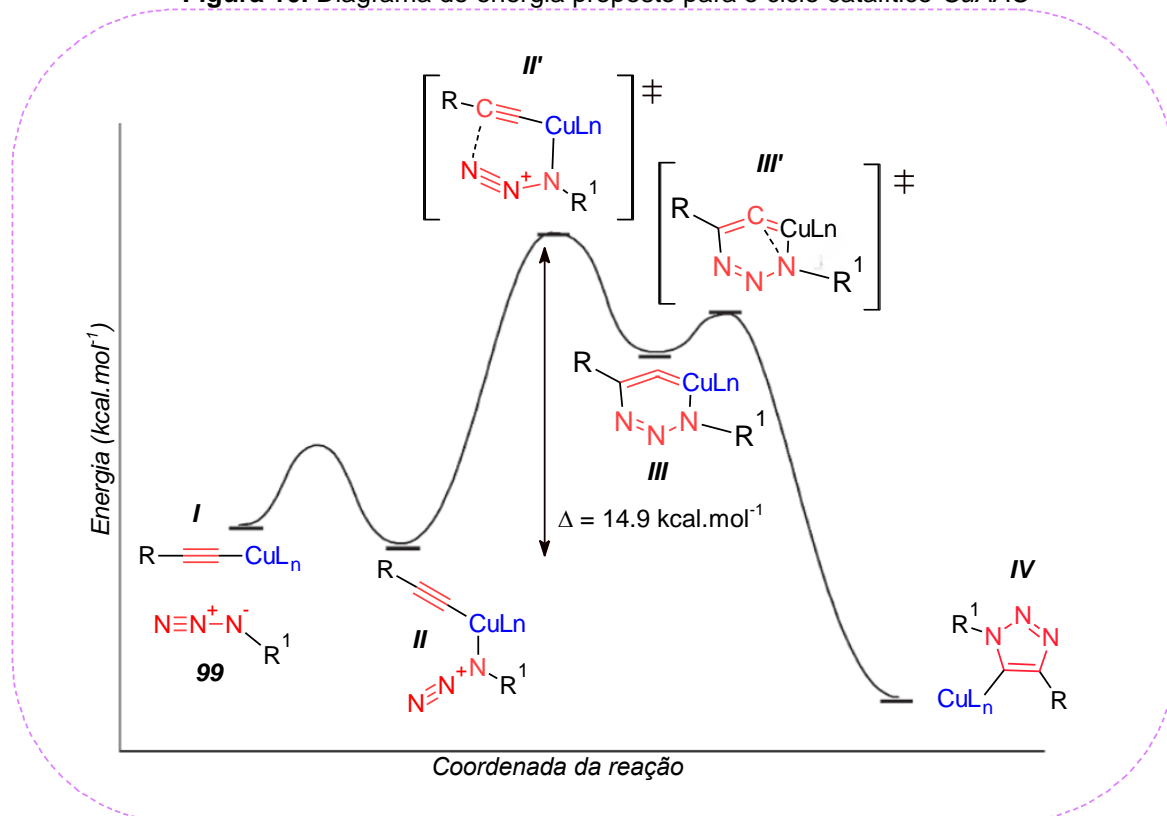
O mecanismo proposto foi amplamente estudado por Fokin e colaboradores, baseado em cálculos TFD (do inglês DFT - *Density functional theory*), que apontaram a diminuição do pKa do próton do alcino terminal em 9,8 unidades, o que facilitaria a sua desprotonação para formação do intermediário (I), o acetileno de cobre. Além disso, foi justificado o aumento da velocidade da reação, em comparação com a cicloadição térmica, por meio da previsão da barreira da energia de ativação. Para a formação do estado de transição de seis membros do metalociclo de cobre (III) a energia foi de 14,9 kcal.mol<sup>-1</sup>, enquanto na cicloadição não catalisada o valor calculado foi de 25,7 kcal.mol<sup>-1</sup>, representando uma diminuição na taxa de reação de, aproximadamente, dez ordens de grandeza.<sup>62</sup>

Com isso, foi possível traçar uma representação esquemática da reação, em termos de energia vs coordenada da reação (**Figura 10**). A primeira etapa  $I \rightarrow II$  que demonstra a troca de ligante no centro metálico é exergônica. Na sequência, o



**C-2** do acetileno atua como nucleófilo sob o **N-3** da azida orgânica **99**, formando o metalaciclo de cobre de seis membros **III**, com uma barreira energética média de 14,9 kcal/mol. Como pode ser observado no diagrama de energia, a barreira energética para a contração do anel **III**  $\rightarrow$  **III'** é baixa e termodinamicamente favorável para a formação do intermediário triazólico de cinco membros **IV**.<sup>62,63</sup>

**Figura 10.** Diagrama de energia proposto para o ciclo catalítico CuAAC



Fonte: adaptada de Fokin *et al* (2007)<sup>63</sup>

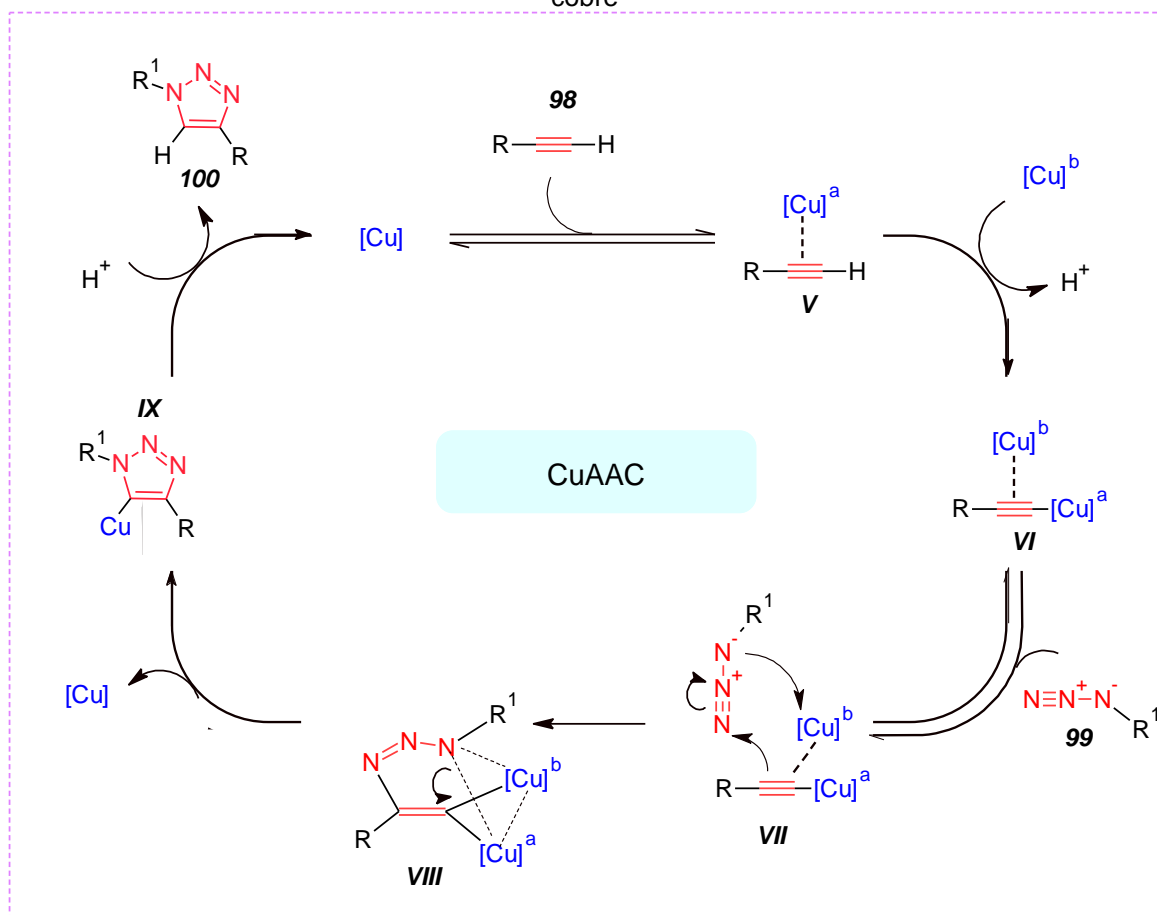
Com os parâmetros reacionais já consolidados, os esforços estavam voltados para os aspectos elucidativos do mecanismo da reação. Diversos grupos de pesquisa investiram no estudo cinético deste processo, em busca de respostas para cada evento sugerido.<sup>64,65</sup> Após diversas investigações foi verificada a exigência de uma interação de dois centros de cobre, com uma ou duas unidades alcino/acetilida e uma azida, trazendo vantagens no posicionamento intramolecular desses grupos e sucesso no isolamento do intermediário triazolil-cobre **IV**, com confirmação da sua estrutura.<sup>66,67</sup>

Com todas as aplicações sintéticas, estudos cinéticos e isotópicos foram realizados envolvendo a reação CuAAC. Fokin e colaboradores revisitaram o ciclo

catalítico existente e realizaram algumas considerações elucidativas sobre os intermediários reativos de cobre, confirmando a sua natureza binuclear. Mediante suas observações, foi concluído que os complexos monoméricos de acetileno de cobre não eram suficientemente reativos frente às azidas orgânicas, requerendo uma segunda unidade de cobre para mediar o processo dentro das etapas de cicloadição.<sup>65</sup>

O novo ciclo catalítico proposto apresenta dois átomos de cobre quimicamente equivalentes, trabalhando em conjunto para a formação regioseletiva de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos (**Esquema 24**). O início do processo sugere a ocorrência de uma interação  $\pi$  entre o alcino **98** e a primeira espécie reativa de cobre **V**; a formação deste complexo, e a participação do segundo equivalente de cobre, favorece a formação da ligação  $\sigma$  originando o complexo organometálico binuclear de acetileno de cobre **VI**. Este, por sua vez, coordena-se de forma reversível à azida orgânica **99**, de forma que favorece o ataque nucleofílico do **C-2** do acetileno ao **N-3** da azida. O mecanismo segue com uma interação do par de elétrons não-ligantes do **N-1** com o orbital antiligante do **C-1** do acetileno, formando a triazolida cuprosa **IX** e a segunda ligação  $\sigma$  **C-N**, completando o processo de ciclização. Por fim, ocorre a protonação do intermediário **IX** com a formação de 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído **100**, liberando Cu(I) no ciclo catalítico.<sup>65</sup>

**Esquema 24.** Proposta de mecanismo para a reação CuAAC com dois átomos de cobre



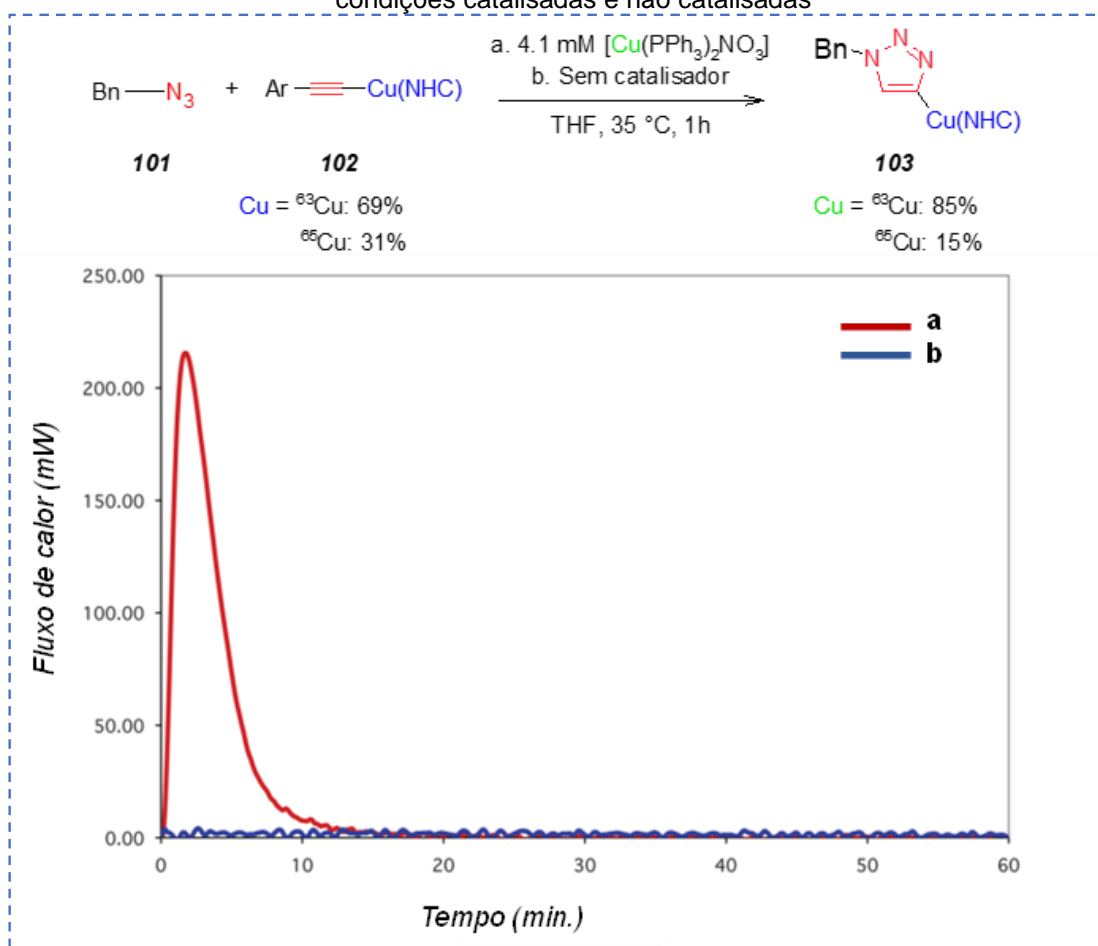
Fonte: Fokin *et al* (2007)<sup>65</sup>

O experimento de enriquecimento isotópico para elucidação do ciclo catalítico binuclear encontra-se descrito na **Figura 11**. A metodologia consistiu no monitoramento de uma reação entre um acetileno de cobre (I) pré-formado **101** frente uma azida orgânica **99**, na presença ou ausência de uma quantidade adicional de um catalisador de cobre (I), e o progresso da reação foi rastreado por calorimetria de reação de fluxo de calor em tempo real. Com isso, foi verificado que a reação catalisada forneceu, prontamente, a triazolida de cobre **102**, enquanto a reação não catalisada não apresentou quantidade considerável do produto, além da quantificação de enriquecimento do isótopo  $^{63}\text{Cu}$  por *TOF-MS*.<sup>68</sup>

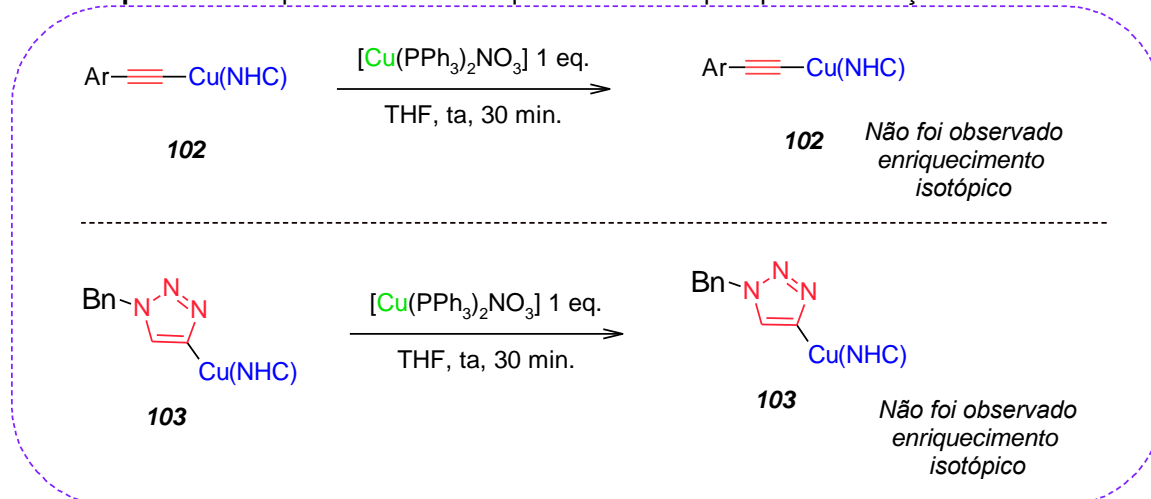
A evidência de formação do composto **103** enriquecido isotopicamente supõe que ocorra a migração do carbeno *N*-heterocíclico (NHC) do ligante de um átomo de cobre para outro, de forma que se fez necessário estabelecer em que momento ocorreria o processo de troca de ligantes: **i)** por meio do intermediário acetilida **61**; **ii)** através do intermediário triazolida já formado **103**; ou **iii)** durante o

processo de cicloadição, como já previsto no mecanismo. As espécies **102** e **103** foram tratadas com 1 equivalente do catalisador de cobre, em THF, por 30 minutos, verificando, após o tempo da reação, que não houve enriquecimento isotópico (**Esquema 25**). Logo, a hipótese mecanística já traçada prevaleceu, com a participação do cobre binuclear e troca de ligantes atuando na etapa de cicloadição.<sup>68</sup>

**Figura 11.** Gráfico de produção de calor global (mW, miliwatts) para a formação da triazolda em condições catalisadas e não catalisadas



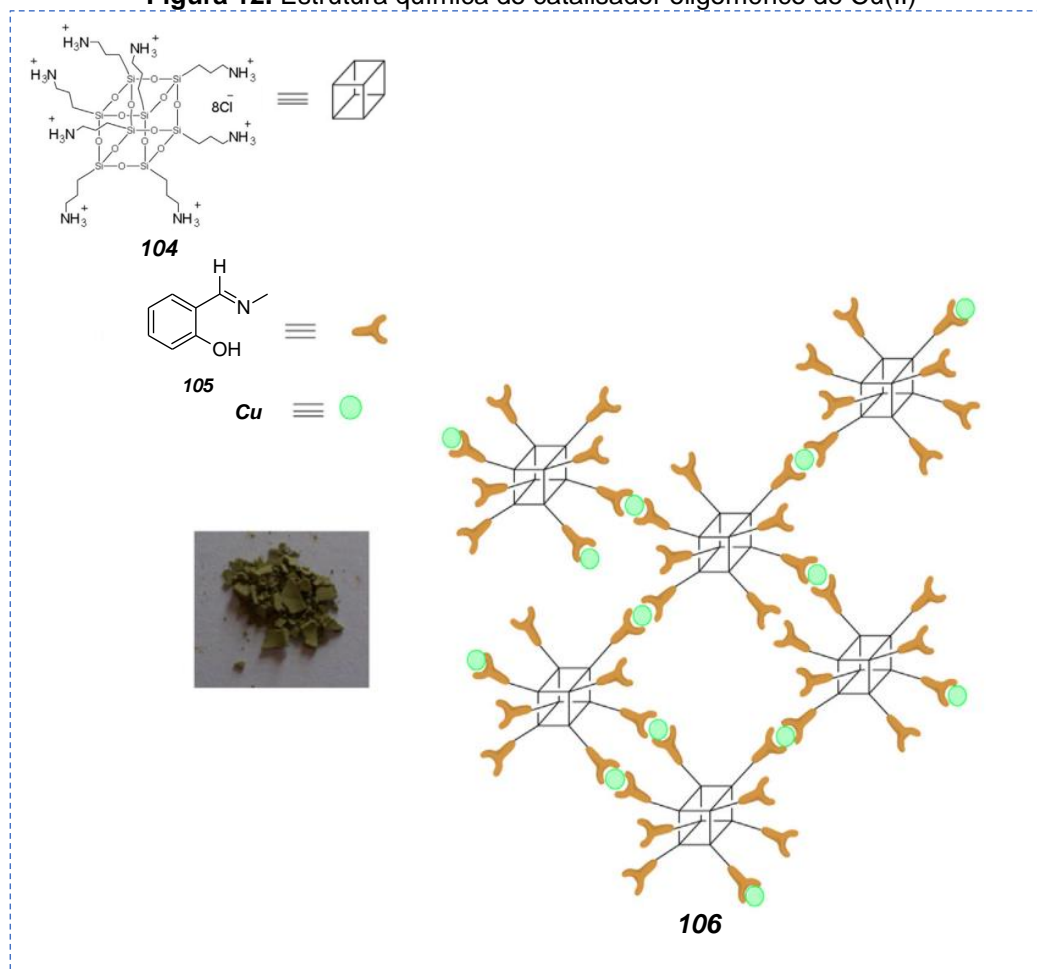
Fonte: adaptado de Fokin *et al* (2013)<sup>68</sup>

**Esquema 25.** Experimentos de enriquecimento isotópico para elucidação mecanística

Fonte: adaptado de Fokin *et al* (2013)<sup>68</sup>

Após a elucidação mecanística e fundamentada a dependência catalítica do cobre, a reação CuAAC apresentou grande expansão dentro dos estudos de sínteses do heterociclo triazólico. Várias abordagens foram ampliadas, tais como a variabilidade das fontes de cobre (CuBr, CuCl, CuI, (Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>CuBr/DIPEA)<sup>69-73</sup>, os diferentes sistemas catalíticos (homogêneo e heterogêneo)<sup>74-76</sup>, bem como o uso de outros metais de transição em reações de cicloadição envolvendo azidas e alcinos.<sup>77-80</sup>

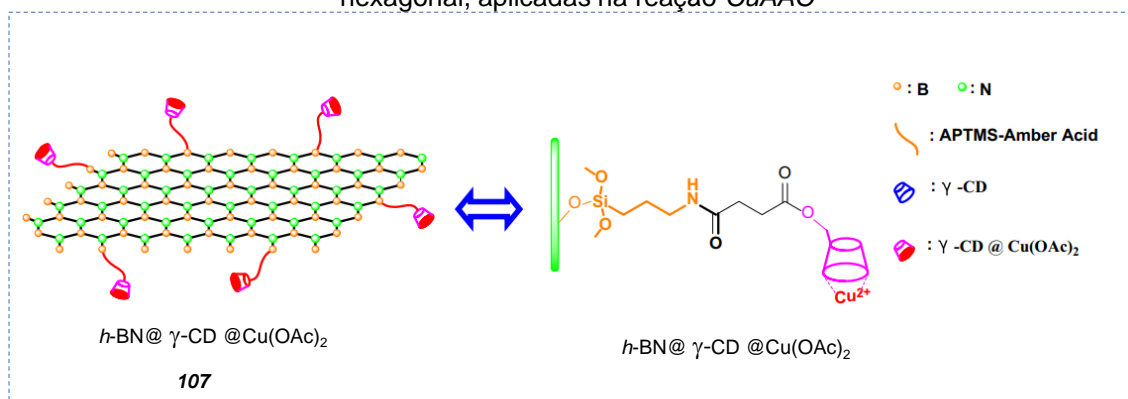
Grande parte dos trabalhos descritos na literatura relatam a presença indispensável do Cu(I) no ciclo catalítico. Entretanto, alguns autores mostraram a utilização bem sucedida do Cu(II), na ausência de um agente redutor. Jabbari e colaboradores (2016) desenvolveram uma metodologia utilizando um catalisador heterogêneo oligomérico, composto de uma base Schiff, do silsesquioxano oligomérico poliédrico (POSS) e do Cu(II) (**Figura 12**). Este material demonstrou alta atividade catalítica na síntese orgânica de 14 compostos 1*H*-1,2,3-triazóis, com rendimentos superiores a 84%, podendo ainda ser o catalisador heterogêneo facilmente recuperado e reutilizado em outras reações.<sup>81</sup>

**Figura 12.** Estrutura química do catalisador oligomérico de Cu(II)

Fonte: Adaptado de Jabbari *et al* (2016)<sup>81</sup>

O uso de nanopartículas de Cu(II)- $\gamma$ -ciclodextrina suportadas em nitreto de boro hexagonal (**Figura 13**), foi relatado numa metodologia multicomponente de síntese de 1*H*-1,2,3-triazóis. O catalisador **107** apresentou elevada atividade catalítica em água, ofereceu os produtos correspondentes com bons rendimentos e excelente tolerância aos variados grupos funcionais. Além disso, este catalisador pode ser facilmente separado por filtração e utilizado diretamente em novas reações após a reciclagem, pelo menos sete vezes, segundo os autores.<sup>82</sup>

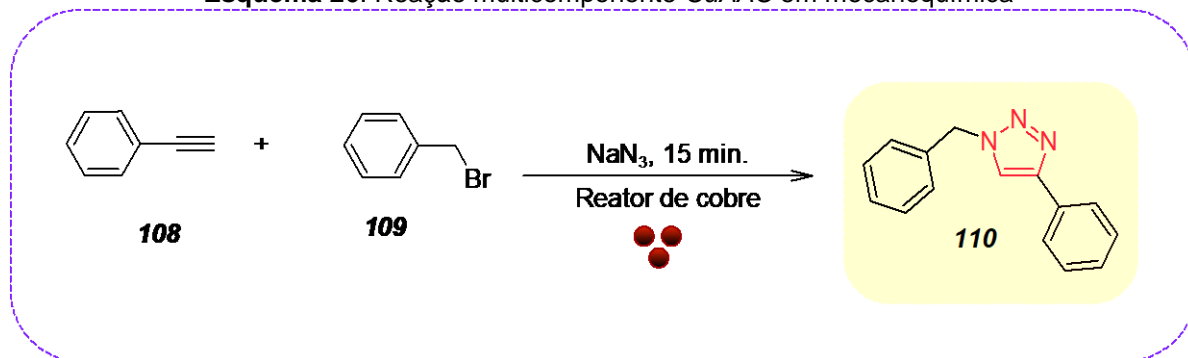
**Figura 13.** Nanopartículas catalíticas de Cu(II)- $\gamma$ -ciclodextrina suportadas em nitreto de boro hexagonal, aplicadas na reação *CuAAC*



Fonte: Adaptado de Wu *et al* (2016)<sup>82</sup>

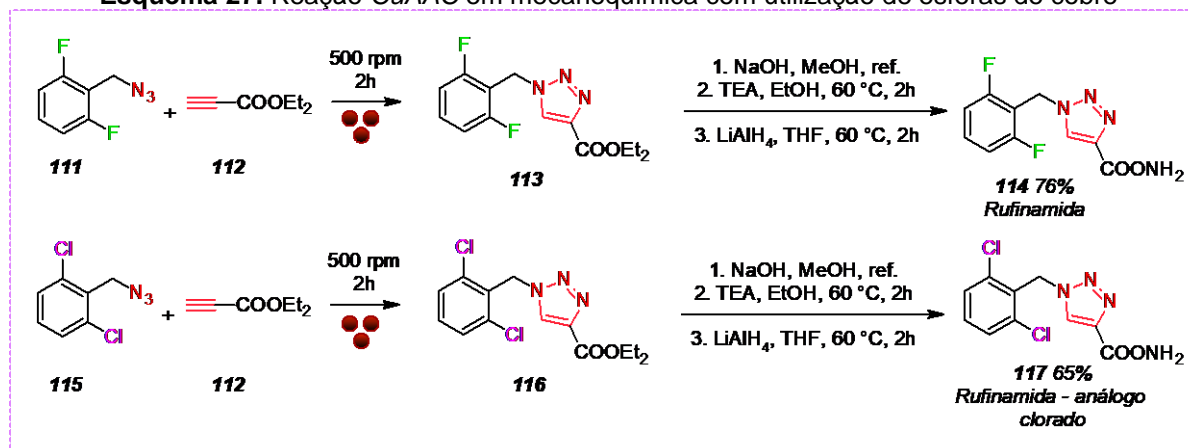
Os estudos recentes têm se voltado para a investigação do escopo da reação *CuAAC* em diversas vertentes da química orgânica, trazendo inovação e propriedades específicas, sendo desafiada pela mudança de paradigma e numerosos métodos envolvendo a síntese orgânica em desenvolvimento. Um exemplo disso é o uso da mecanoquímica, considerado um procedimento inovador, eficiente, fácil e ecológico que vem sendo testado em vários substratos diferentes e em todos os casos proporcionou os correspondentes derivados de 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituídos com elevados rendimentos e purezas, dispensando quaisquer etapas de purificação adicionais.<sup>83,84</sup>

Mack e colaboradores (2013) realizaram a síntese *in situ* da azida numa reação multicomponente *CuAAC* em mecanoquímica (**Esquema 26**). Apesar da alta liberação de calor, não foi relatado nenhum evento explosivo pelos autores. A moagem conjunta de alcinos e azidas usando as esferas de cobre, fornecem prontamente o catalisador por meio da liberação de partículas de cobre além da transferência de energia mecânica para os reagentes, além de uma reação livre de solventes e de fácil isolamento do produto.<sup>85</sup>

**Esquema 26.** Reação multicomponente *CuAAC* em mecanoquímica

Fonte: adaptado de Mack *et al* (2013)<sup>85</sup>

Recentemente, um trabalho análogo foi desenvolvido por Bhattacharjee e colaboradores (2022), onde desenvolveram uma metodologia de moagem mecanoquímica regioespecífica para a reação *CuAAC* usando esferas de cobre. Quinze heterociclos 1,2,3-triazóis, altamente funcionalizados, foram sintetizados seletivamente com rendimentos entre 58-96%. Em busca da validação do método proposto, os autores estenderam para a síntese de Rufinamida (**Esquema 27**), um medicamento antiepiléptico disponível comercialmente, e seu análogo clorado, confirmando, assim, a eficácia do ciclo catalítico nesta metodologia.<sup>86</sup>

**Esquema 27.** Reação *CuAAC* em mecanoquímica com utilização de esferas de cobre

Fonte: Adaptado de Bhattacharjee *et al* (2022)<sup>86</sup>

#### 1.2.4 A reação *CuAAC* aplicada à síntese de 1,2,3-bistriazóis

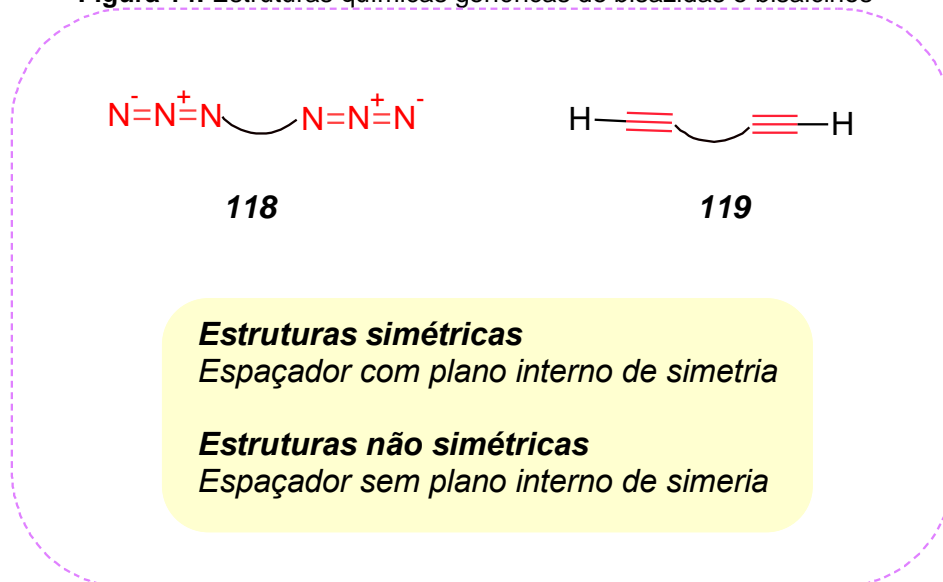
Todas as metodologias descritas para os monotriazóis são expandidas para o acesso a uma grande diversidade de bis, tris e multistriazóis, com aumento



sequencial do anel heterocíclico na mesma estrutura, por meio de um método simplificado e cada vez mais inovador.

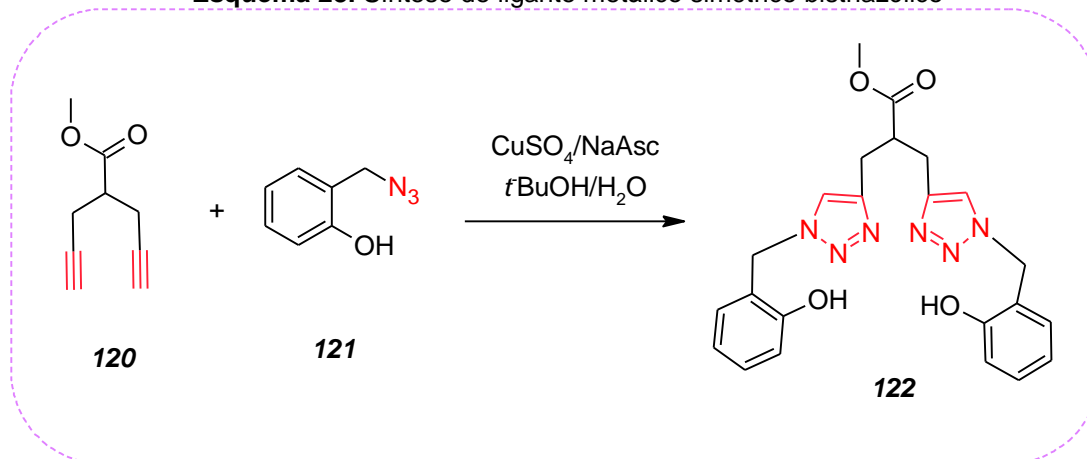
A estrutura química do bistriazol é caracterizada pela presença de um espaçador atômico entre os anéis triazólicos. Este espaçador pode ser proveniente de uma bisazida **118** ou um bisalcino **119**, em cadeias simétricas ou assimétricas, variando, assim, a natureza da conexão entre as unidades triazólicas (**Figura 14**).

**Figura 14.** Estruturas químicas genéricas de bisazidas e bisalcinos



Fonte: elaborada pela autora (2023)

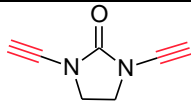
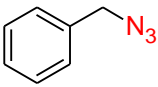
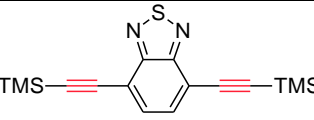
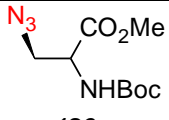
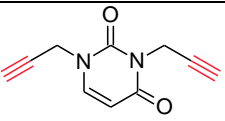
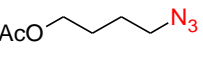
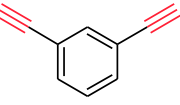
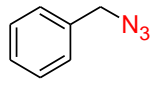
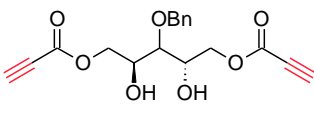
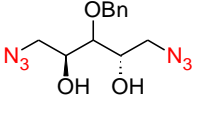
Considerando a modulação de moléculas simétricas, partindo do 1,6-heptadiino-4-carboxilato de metila **120**, do 2-(azidometil)fenol **121** e na presença de cobre (I), gerado *in situ*, usando a metodologia *CuAAC*, foi possível sintetizar um bistriazol simétrico, cuja estrutura foi desenvolvida para aplicação em sensores metálicos via eletroquímica, por detecção direta induzida (**Esquema 28**). O bistriazol obtido permitiu complexação completa e estável frente reação com 1 equivalente de cobre (II), criando perspectivas para o desenvolvimento de sensores eletroquímicos a partir destas estruturas.<sup>87</sup>

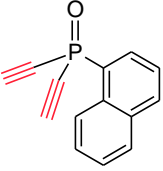
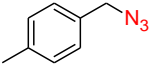
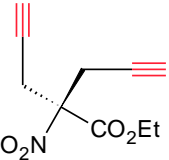
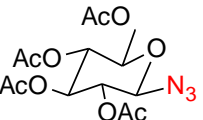
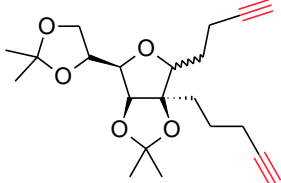
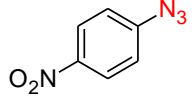
**Esquema 28.** Síntese de ligante metálico simétrico bistriazólico

Fonte: adaptado de Kanso *et al* (2021)<sup>87</sup>

A síntese de bistriazóis a partir de bisalcinos, conectados por **C-4**, é amplamente descrita na literatura, com aplicações que vão desde o estudo de estratégias sintéticas, a aplicações em quimiossensores fluorescentes, atividades bactericidas, atividades fungicidas, estudos da citotoxicidade, desenvolvimento de sensores e ligantes metálicos e a síntese de polímeros triazólicos (**Tabela 1**).<sup>88-95</sup>

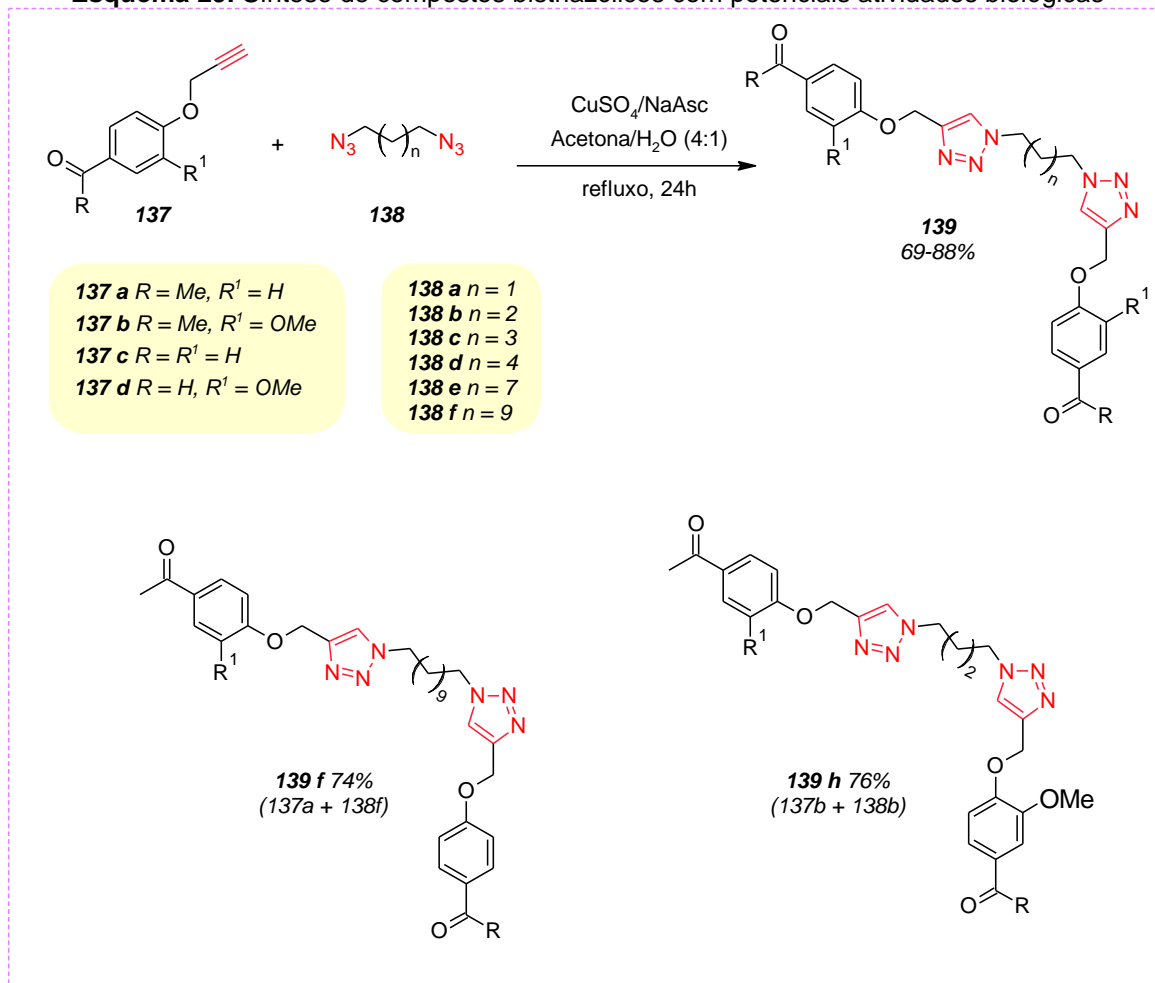
**Tabela 1.** Exemplos de reações *CuAAC* a partir de bisalcinos como espaçadores*(continua)*

Fonte de Cu	Solvente	Espaçador bisalcino	Azida	Aplicação
CuSO <sub>4</sub> /NaAsc	DMSO/ H <sub>2</sub> O	 <b>123</b>	 <b>124</b>	Estudo sintético <sup>88</sup>
Cp*RuCl(COD)	THF	 <b>125</b>	 <b>126</b>	Quimiosensores fluorescentes <sup>89</sup>
CuI	-	 <b>127</b>	 <b>128</b>	Atividades bactericida, antiviral e citotóxica <sup>90</sup>
CuCl	MeOH	 <b>129</b>	 <b>124</b>	Ligante metálico <sup>91</sup>
CuSO <sub>4</sub> /NaAsc	<i>t</i> -BuOH/ H <sub>2</sub> O	 <b>130</b>	 <b>131</b>	Bistriazóis poliméricos <sup>92</sup>

Fonte de Cu	Solvente	Espaçador biscalcino	Azida	(conclusão) Aplicação
CuBr	MeCN	 <p style="text-align: center;"><b>132</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>133</b></p>	Síntese de ligantes <sup>93</sup>
CuSO <sub>4</sub> /NaAsc	Acetona/ H <sub>2</sub> O	 <p style="text-align: center;"><b>134</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>135</b></p>	Estudo Sintético <sup>94</sup>
CuSO <sub>4</sub> /NaAsc	DMSO	 <p style="text-align: center;"><b>135</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>136</b></p>	Anticâncer e bactericida <sup>95</sup>

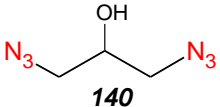
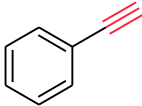
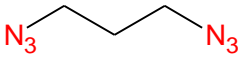
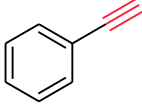
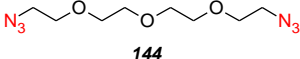
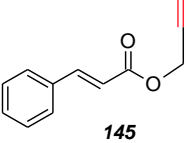
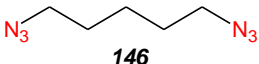
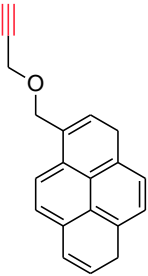
A síntese a partir de bisazidas permite a formação de bistriazóis conectados pelas unidades **N-1** de cada anel triazólico. Nesse sentido, uma série de 24 bistriazóis simétricos foram sintetizados como potenciais agentes antioxidantes via reação *CuAAC*, na presença de  $\text{CuSO}_4/\text{NaAsc}$  e a mistura de acetona e água como solvente (**Esquema 29**). Verificou-se que o composto **139f** apresentou a maior atividade de inibição de acetilcolinesterase dentre todos os demais compostos testados, ao passo que o composto **139h** possui promissora atividade antioxidante em testes *in vitro*.<sup>96</sup> Além disso, diversos outros autores relataram a síntese de bistriazóis simétricos, a partir de bisazidas, com vasta aplicabilidade em atividades biológicas, que vão desde atividade antioxidante, citotóxica, anticancerígena, antifúngica, até agente quelantes e quimiossensores (**Tabela 2**).<sup>97-101</sup>

**Esquema 29.** Síntese de compostos bistriazólicos com potenciais atividades biológicas

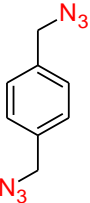
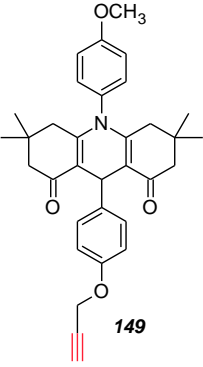
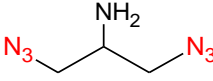
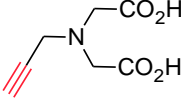


Fonte: adaptado de Dugdü *et al* (2016)<sup>96</sup>

**Tabela 2.** Exemplos de reações *CuAAC* a partir de bisazidas como espaçadores*(continua)*

Fonte de Cu	Solvente	Espaçador bisazida	Alcino	Aplicação
CuSO <sub>4</sub> /NaAsc	<i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O	 <b>140</b>	 <b>141</b>	Antifúngico <sup>97</sup>
CuSO <sub>4</sub> /NaAsc	<i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O	 <b>142</b>	 <b>143</b>	Antifúngico <sup>97</sup>
CuSO <sub>4</sub> /NaAsc	DCM/H <sub>2</sub> O	 <b>144</b>	 <b>145</b>	Anticâncer e citotoxicidade <sup>98</sup>
CuI	THF/H <sub>2</sub> O	 <b>146</b>	 <b>147</b>	Quimiosensores <sup>99</sup>

*(conclusão)*

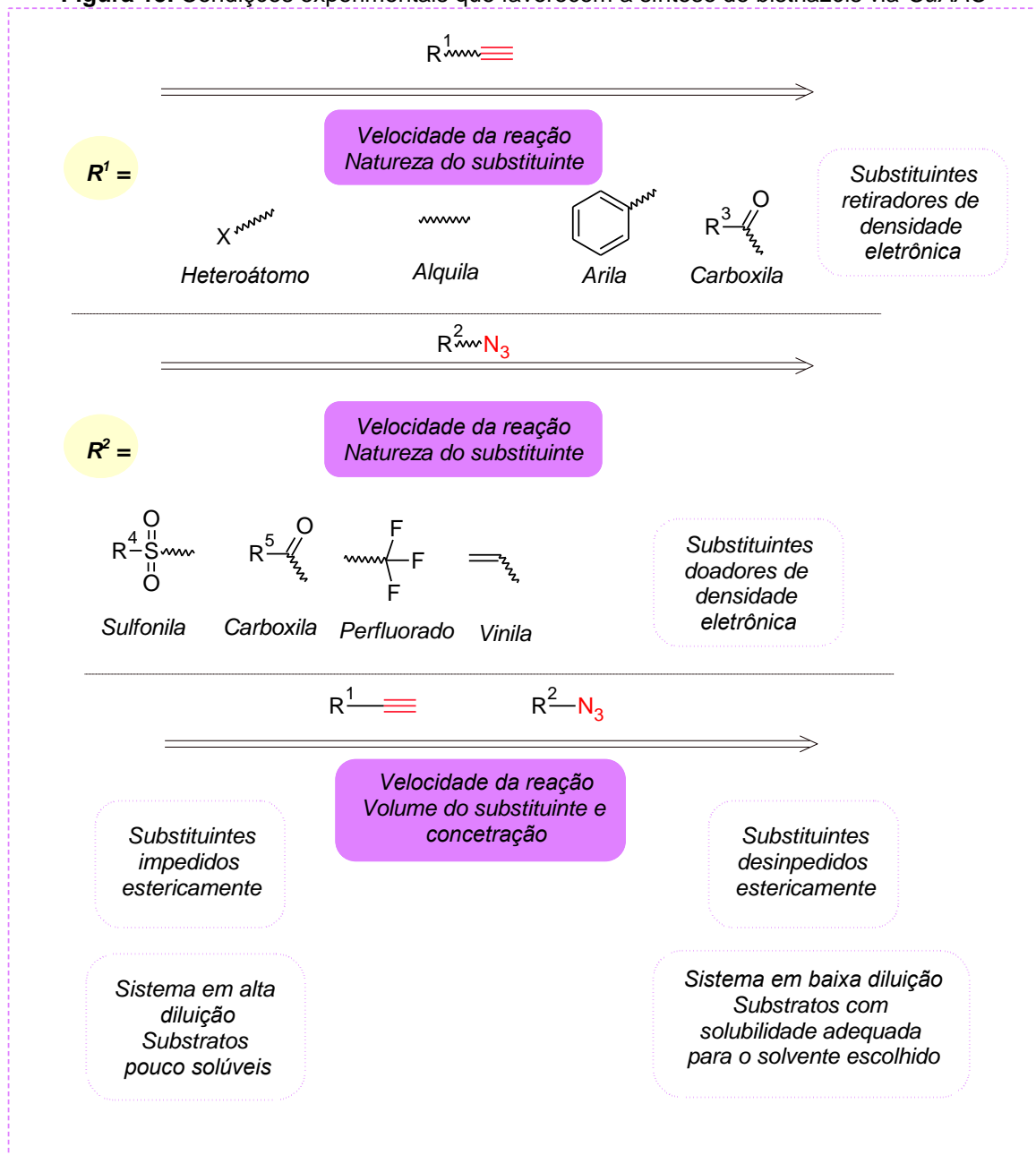
Fonte de Cu	Solvente	Espaçador bisazida	Alcino	Aplicação
CuSO <sub>4</sub> /NaAsc	THF / H <sub>2</sub> O	 <b>148</b>	 <b>149</b>	Atividade antioxidante <sup>100</sup>
Cu(Oac) <sub>2</sub> / NaAsc	<i>t</i> -BuOH/ H <sub>2</sub> O	 <b>150</b>	 <b>151</b>	Agentes quelantes <sup>101</sup>

Meldal e Tornøe (2008) realizaram um estudo aprofundado sobre a reatividade de azidas e alcinos, bem como propostas mecanísticas que envolvem a formação do segundo anel triazólico, em bistriazóis. Eles reforçaram a maior velocidade da reação quando se emprega alcinos terminais, em detrimento aos internos, o que facilita a coordenação metálica e formação do acetileno de cobre. Entretanto, a presença de alguns substituintes pode diminuir a taxa de velocidade do processo. Em relação às azidas, grupos fortemente retiradores de elétrons diminuem a velocidade da reação, bem como o substituinte alila, propensos a rearranjos 1,3-sigmatrópicos. A reação também é favorecida na presença de substituintes com menor impedimento estérico, adjacentes aos núcleos reativos e numa escolha de solvente adequada aos substratos, de forma que se mantenha uma diluição padrão (0,2-0,4 mol.L<sup>-1</sup>) nas reações (**Figura 15**).<sup>102</sup>

Os autores ainda sugeriram a existência de um complexo adicional formado a partir das reações com bisazidas, não descrito no mecanismo binuclear de cobre, onde ocorre uma pré-formação de uma espécie trinuclear de cobre, com participação do triazolil cobre formado inicialmente no ciclo catalítico. O primeiro anel triazólico formado, ainda não protonado, coordena-se com a outra porção azido, com um efeito catalítico adicional para a reação, resultando, teoricamente, na supressão de formação do monotriazol (**Figura 16**).<sup>102</sup>

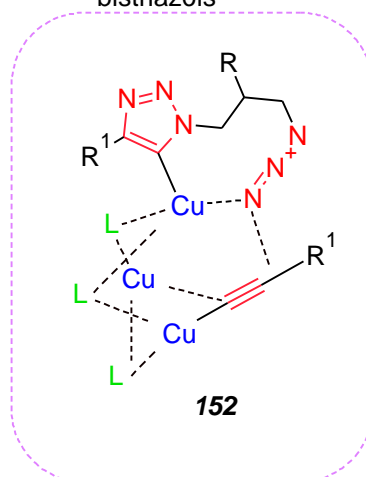


**Figura 15.** Condições experimentais que favorecem a síntese de bistriazóis via CuAAC



Fonte: adaptada de Meldal e Tornøe (2008)<sup>102</sup>

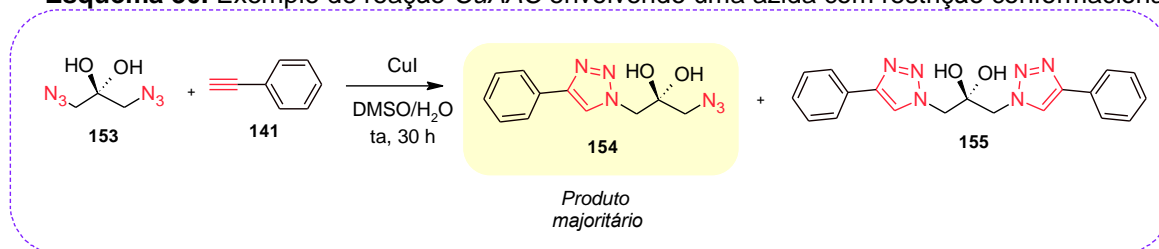
**Figura 16.** Proposta de complexo intramolecular catalítico da reação *CuAAC* para síntese de bistriazóis



Fonte: adaptada de Meldal e Tornøe (2018)<sup>102</sup>

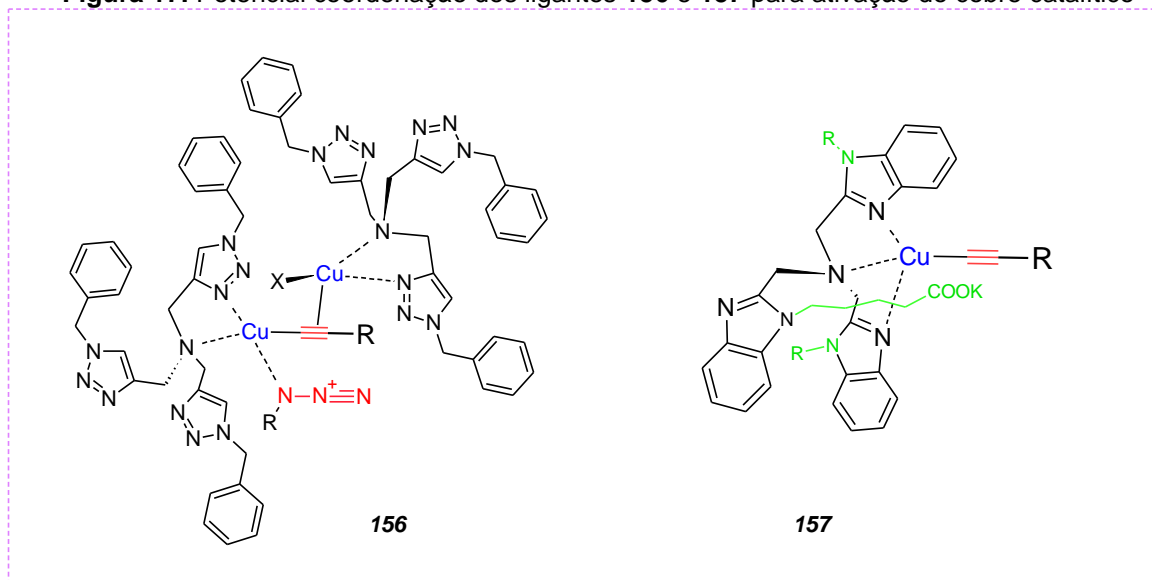
A ocorrência de bisazidas com restrição conformacional no espaçador também exerce influência na velocidade da reação do segundo anel triazólico. Finn e colaboradores (2007), relataram a formação preferencial do monotriazol, frente a reação da 1,3-diazidopropan-2,2-diol (**153**) com o alcino fenilacetileno (**141**) (**Esquema 30**). Nesse estudo, foram testadas a ação de uma classe de ligantes polibenzimidazol para potencializar a atividade catalítica do cobre, concluindo que a utilização de uma espécie com nitrogênio central é capaz de fornecer densidade eletrônica ao Cu(I), com potencial capacidade de coordenação, além de que cadeias substituintes contendo ácidos ou ésteres na posição adequada podem auxiliar a na etapa de protonação e clivagem da ligação Cu-C. Dentre o grupo de ligantes testados pode-se citar o Tris(benziltriazolilmetil)amina -TBTA, e o 5,5',5''-[2,2',2''-nitriлотris (metileno)tris(1*H*-benzimidazol-2,1-diil)]tripentanoate de Tripotássio hidratado - BimC<sub>4</sub>A<sub>3</sub>, representados na **Figura 17** na forma dos potenciais complexos que atuam na otimização catalítica do cobre e na formação da estrutura bistriazólica.<sup>103</sup>

**Esquema 30.** Exemplo de reação *CuAAC* envolvendo uma azida com restrição conformacional



Fonte: adaptado de Finn *et al* (2007)<sup>103</sup>

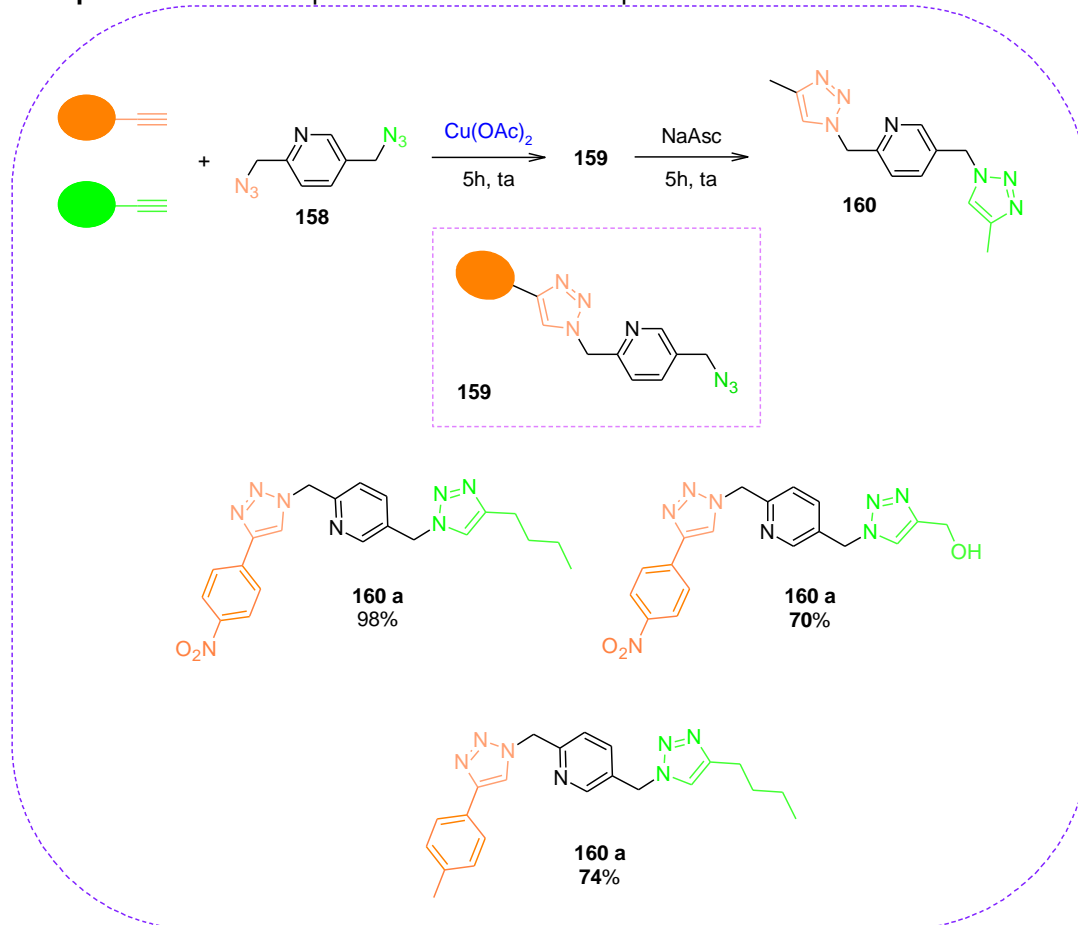
**Figura 17.** Potencial coordenação dos ligantes **156** e **157** para ativação do cobre catalítico



Fonte: adaptada de Finn *et al* (2007)<sup>103</sup>

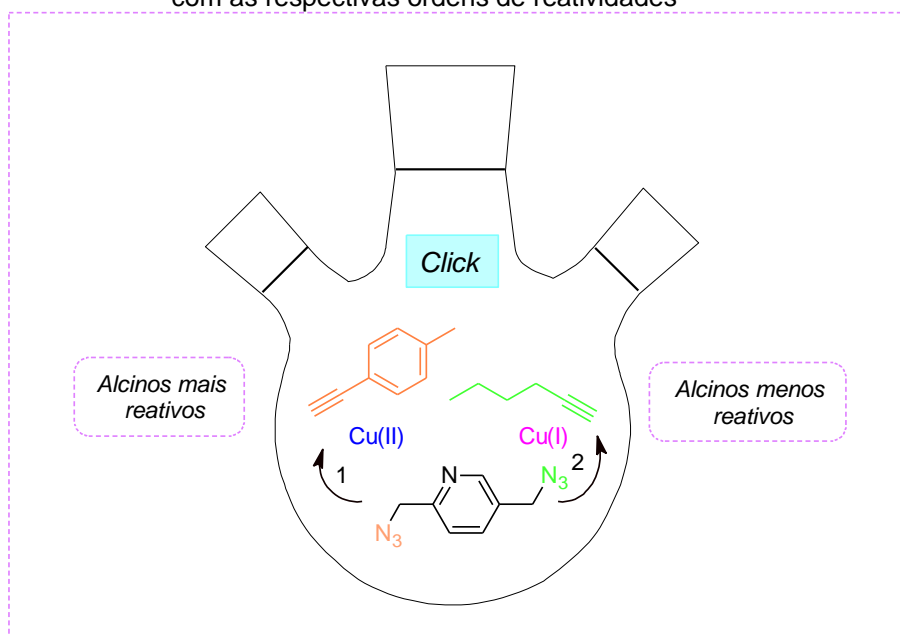
Quando esses parâmetros reacionais podem ser combinados, permite-se um maior controle reacional, como é relatado em trabalhos de síntese assimétrica de bistriazóis.<sup>104-108</sup> Yhuan e colaboradores desenvolveram uma reação multicomponentes entre uma bisazida assimétrica, com uma das porções quelantes **158**, e dois diferentes alcinos (**Esquema 31**). Os alcinos mais reativos reagirão majoritariamente com a porção quelante (mais reativa e catalítica) fornecendo, inicialmente, o monotriazol (monitoramento realizado por RMN de <sup>1</sup>H). Vale ressaltar que os autores utilizaram uma fonte de Cu(II), sem agente redutor, na primeira etapa da reação, que favorece a cicloadição com o alcino considerado mais reativo, em virtude dos grupos retiradores de densidade eletrônica. A segunda etapa da reação incluiu a geração *in situ* de Cu(I), por meio da adição de NaAsc, diante de grupos de baixa reatividade e baixa propriedade complexante, o que permitiu a segunda cicloadição, com formação do bistriazol em altos rendimentos e alto grau de pureza (**Figura 18**).<sup>109</sup>

**Esquema 31.** Síntese quimiosseletiva e multicomponentes de bistriazóis assimétricos



Fonte: Adaptado de Yuan *et al* (2012)<sup>109</sup>

**Figura 18.** Representação da reação multicomponente entre a bisazida e os diferentes alcinos, com as respectivas ordens de reatividades



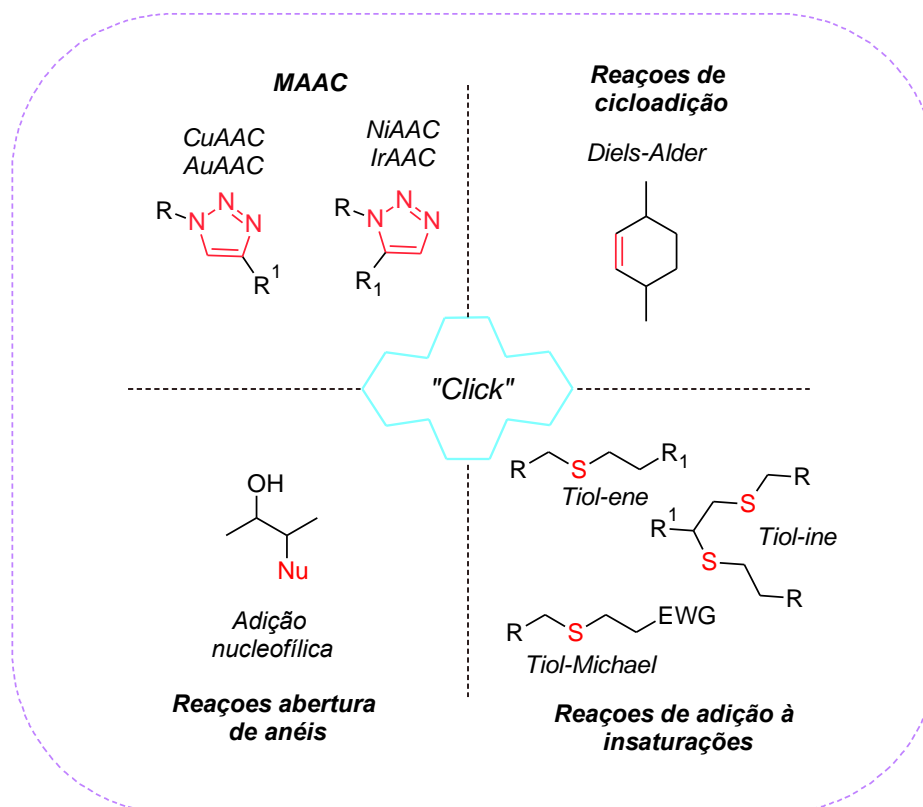
Fonte: adaptada de Yuan *et al* (2012)<sup>109</sup>

### 1.2.5 Química click

A química click representa um conjunto de reações termodinamicamente favoráveis, que levam à formação de um produto com economia atômica e altos rendimentos. A terminologia e metodologia foram desenvolvidas por Karl Barry Sharpless, em 2001, na elaboração de um conceito de reações orgânicas baseadas em princípios da química verde, reações modulares, estereoespecíficas e que gerem produtos estáveis, fazendo da química *click* uma atrativa ferramenta em estudos de síntese orgânica.<sup>110</sup>

Em contraste às reações químicas clássicas, essas reações trazem uma abordagem mais simples de construção das estruturas onde a exotermicidade da termodinâmica e a cinética da reação permitem a síntese de produtos estáveis e de forma rápida.<sup>111</sup> As reações *click* comumente estudadas incluem as reações de cicloadições catalisadas por metais de transição (*MAAC*), reações de adição nucleofílica em abertura de anéis, adição a alquenos e alquinos e as reações do tipo Diels-Alder (**Figura 19**).<sup>56, 112, 113</sup>

**Figura 19.** Exemplos de reações *click*



Fonte: adaptada de Moses e Moorhouse (2007)<sup>112</sup>

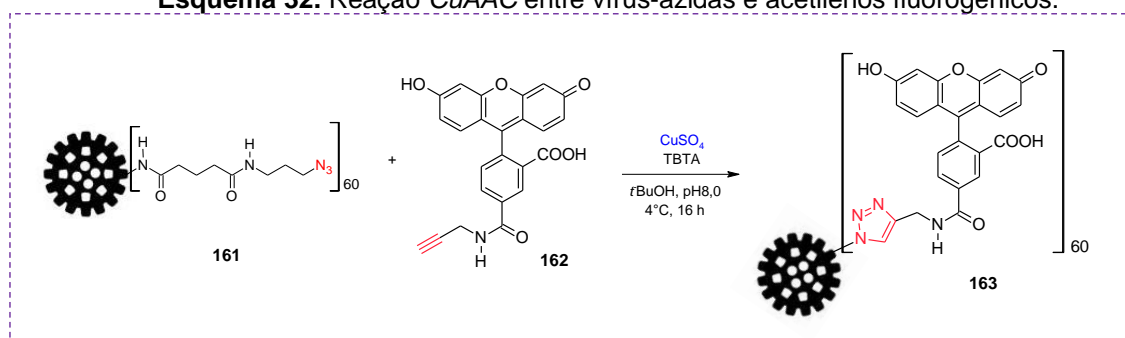
Dentre as reações *click*, a reação de ciclo-adição entre uma azida orgânica e um alcino catalisada por cobre I (*CuAAC*) é, sem dúvidas, a mais representativa e explorada na literatura, viabilizando uma reação regioseletiva na síntese de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos de grande versatilidade em várias vertentes da química.

Com todas essas vantagens descritas, na última década as reações *click* ganharam uma importância significativa nas pesquisas em química sintética, de maneira que Morten Meldal e K. Barry Sharpless foram laureados com o prêmio Nobel de Química, em 2022, juntamente com Carolyn R. Bertozzi, pela aplicação da reação *CuAAC* em biomoléculas por meio da química bio-ortogonal.

Os méritos de Meldal e Sharpless foram pelo desenvolvimento e elaboração dos princípios fundamentais que regem essas reações. Já Bertozzi, utilizou esses princípios para aplicação em sistemas vivos, aprimorando a síntese dos compostos triazólicos na ausência de cobre, por meio do desenvolvimento de reações em condições fisiológicas e promovidas por tensão.<sup>114</sup>

Sharpless e colaboradores já haviam investigado aspectos bioconjugativos das reações *CuAAC* por meio da funcionalização de estruturas virais com o grupo azido **161** e um acetileno fluorogênico, com aplicação da *CuAAC* via utilização do ligante TBTA, antecipando a aplicação dessa metodologia em biomoléculas (**Esquema 32**). Considerando as propriedades ácidas e básicas disponíveis nos sistemas biológicos e as condições de fisiológicas dentro das células dos seres vivos, alcinos e azidas reagiram seletivamente, com conservação da estrutura do vírus testada. Viabilizou-se também a incorporação desses grupos funcionais em moléculas biológicas, por natureza orgânica e rotas biossintéticas, para criar pontos únicos de reatividade para formação do heterociclo triazólico.<sup>115</sup>

**Esquema 32.** Reação *CuAAC* entre vírus-azidas e acetilenos fluorogênicos.

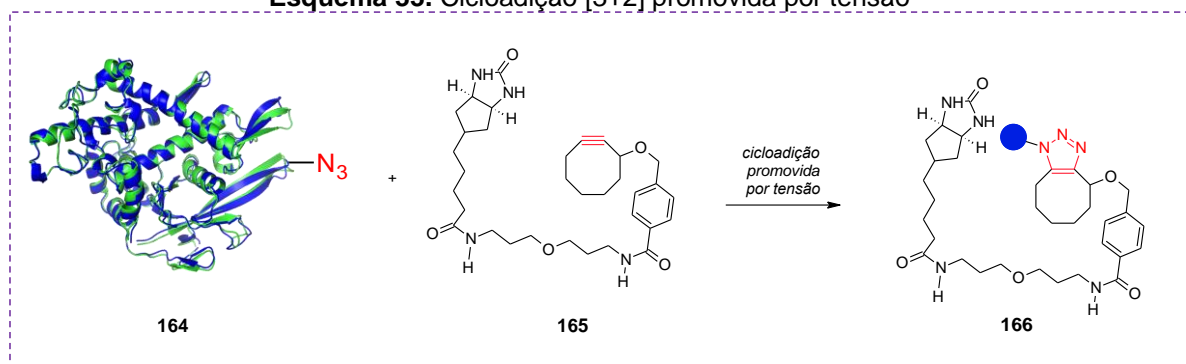


Fonte: adaptado de Sharpless *et al* (2003)<sup>115</sup>

O papel catalítico do cobre, que representou uma solução prática para a química orgânica sintética, tornou-se um problema na química bio-ortogonal, visto que a utilização do cobre diretamente nos sistemas vivos poderia gerar incompatibilidade em alguns sistemas, devido a sua elevada toxicidade. Uma alternativa seria a ativação do alcino, por meio do emprego de substituintes fortemente retiradores de densidade eletrônica, como o grupo carboxila, diminuindo, assim, a energia do *LUMO*. Entretanto, essas espécies entram em equilíbrio, de forma que o tautômero  $\alpha,\beta$ -insaturado resultante dos compostos carbonílicos também podem atuar como aceptores de Michael frente a diversos nucleófilos biológicos, perdendo a sua bio-ortogonalidade.<sup>116,118</sup>

Nesse sentido que entra a importância dos avanços das aplicações dos conceitos de sínteses dos 1,2,3-triazóis na criação de uma nova forma de cicloadição, agora mediada por tensão (*SAAC - Strain-promoted azide-alkyne cycloaddition*). Bertozzi e colaboradores (2004) concluíram que a deformação inerente do anel ciclo-octino dispensava a ação catalítica do cobre e comprovaram a natureza bioestável e bio-ortogonal dos produtos da *CuAAC*. Por meio da marcação de proteínas da superfície das células com grupos azida **164** e um ciclo-octino substituído **165**, realizaram o acoplamento de cicloadição originando moléculas fluorescentes **166**, servindo de marcadores biológicos e sem interferência na bioquímica de uma célula viva (**Esquema 33**).<sup>116,118</sup>

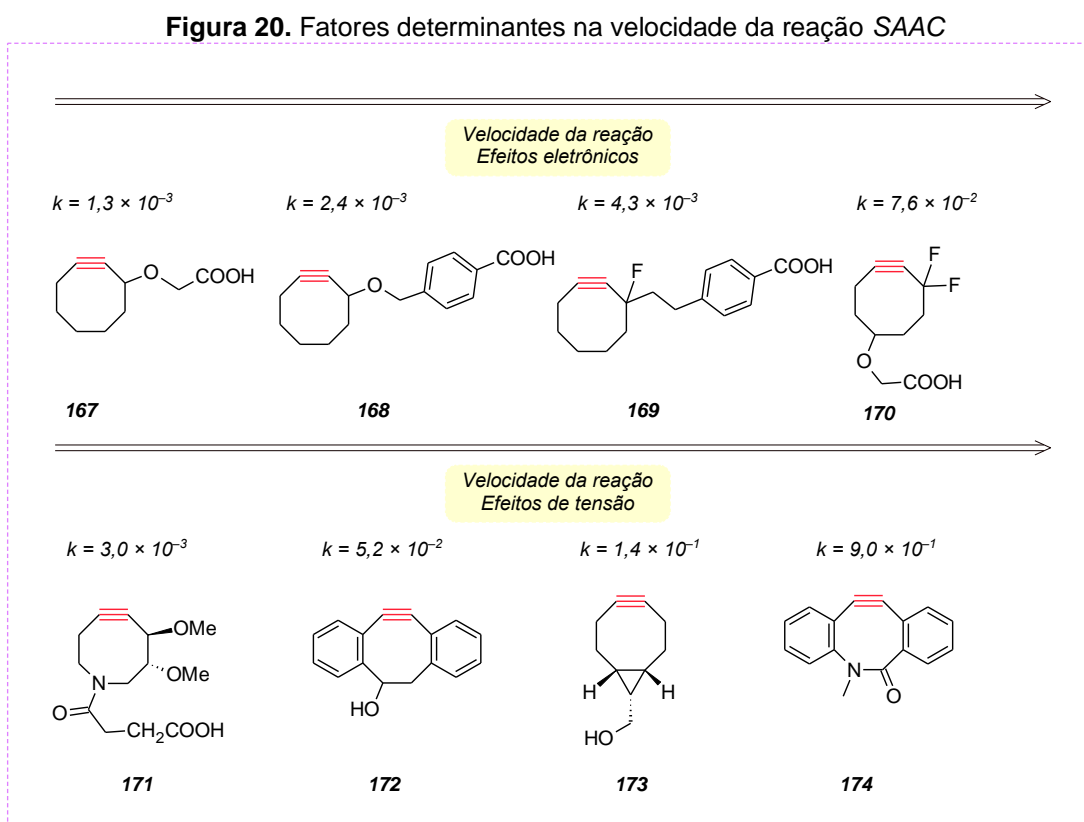
**Esquema 33.** Cicloadição [3+2] promovida por tensão



Fonte: adaptado de Bertozzi (2004)<sup>116</sup>

Dada a natureza biológica dos processos, o estudo da velocidade dessas reações foi de grande relevância, de forma que Bertozzi e colaboradores

investigaram modificações estruturais no ciclo-octino que envolveram efeitos eletrônicos e aumento da tensão anelar, concluindo que a presença de grupos retiradores de densidade eletrônica na posição propargílica aumenta consideravelmente a velocidade da reação, bem como o aumento da tensão anelar, que segue a mesma tendência (**Figura 20**).<sup>119</sup>



Fonte: adaptada de Bertozzi e Gordon (2017)<sup>119</sup>

Aprimoramentos das metodologias incluindo a aplicações de estímulos externos têm sido incorporados nas reações. O emprego de micro-ondas, ultrassom, luz ou pulsos elétricos é uma área de pesquisa de grande interesse para a química moderna, com várias aplicações em uma ampla variedade de áreas de pesquisa, incluindo ciências de materiais, química de polímeros e ciência farmacêutica.<sup>120-124</sup>

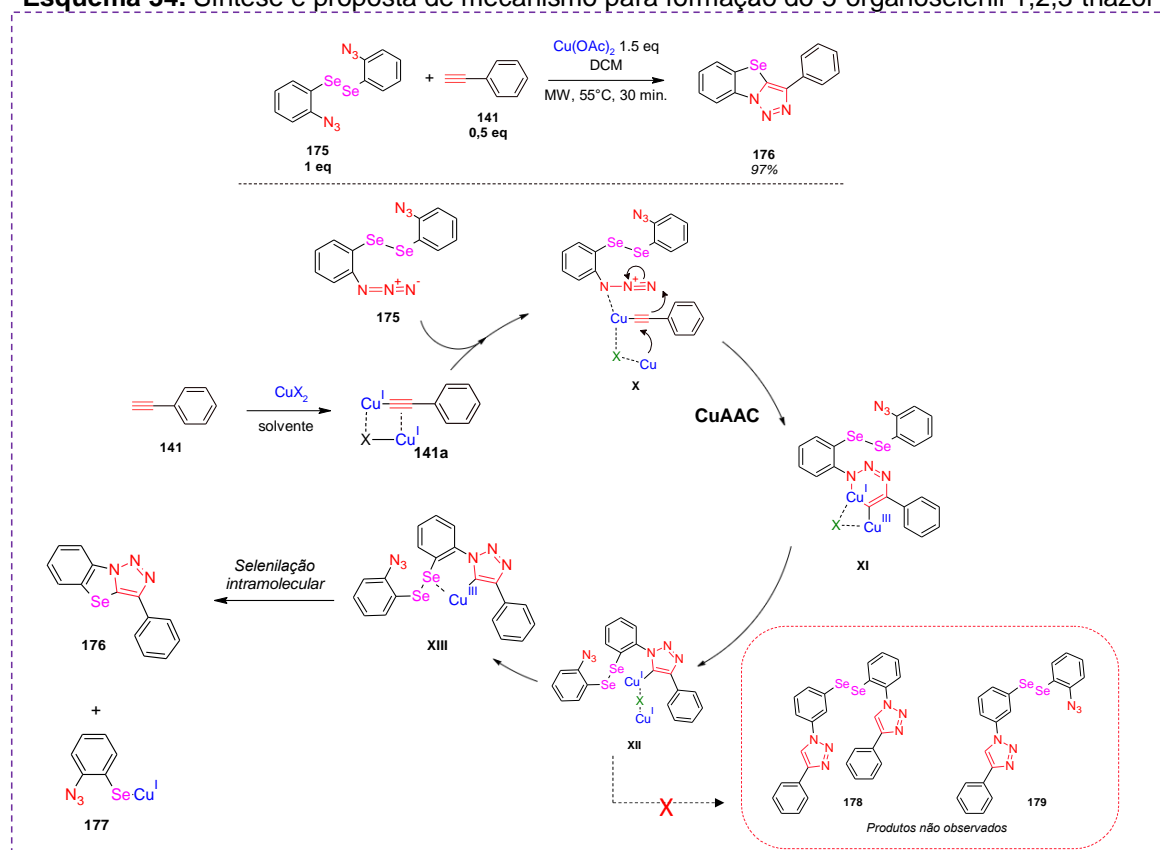
Diante de todos os avanços impulsionados pela química *click* foram desenvolvidos trabalhos de grande relevância científica. Schwab e colaboradores apresentaram resultados referentes à reação de selenização intramolecular, na síntese de 1,2,3-triazóis conjugados, via *CuAAC*. Nesse estudo, utilizou-se 1,2-bis(2-azidoaril)disselenetos **175** com alcinos terminais, protegidos e bioativos, sob



radiação de micro-ondas. O procedimento apresentou extenso escopo, além de viabilizar a proposta mecanística da reação.<sup>120</sup>

Como pode ser observado no **Esquema 34** o mecanismo segue o ciclo catalítico já descrito para a reação *CuAAC*, até a formação do intermediário **XII**. Diferentemente do ciclo já conhecido, neste não são observados os produtos bistriazólicos e monotriazólicos protonados, **178** e **179**, respectivamente. Por outro lado, o ciclo catalítico leva a uma adição oxidativa para formação do complexo de seis membros **XIII**, seguido de uma eliminação redutora com formação da nova ligação Se-C e obtenção do derivado 1,2,3-triazol **176**.

**Esquema 34.** Síntese e proposta de mecanismo para formação do 5-organoselenil-1,2,3-triazol

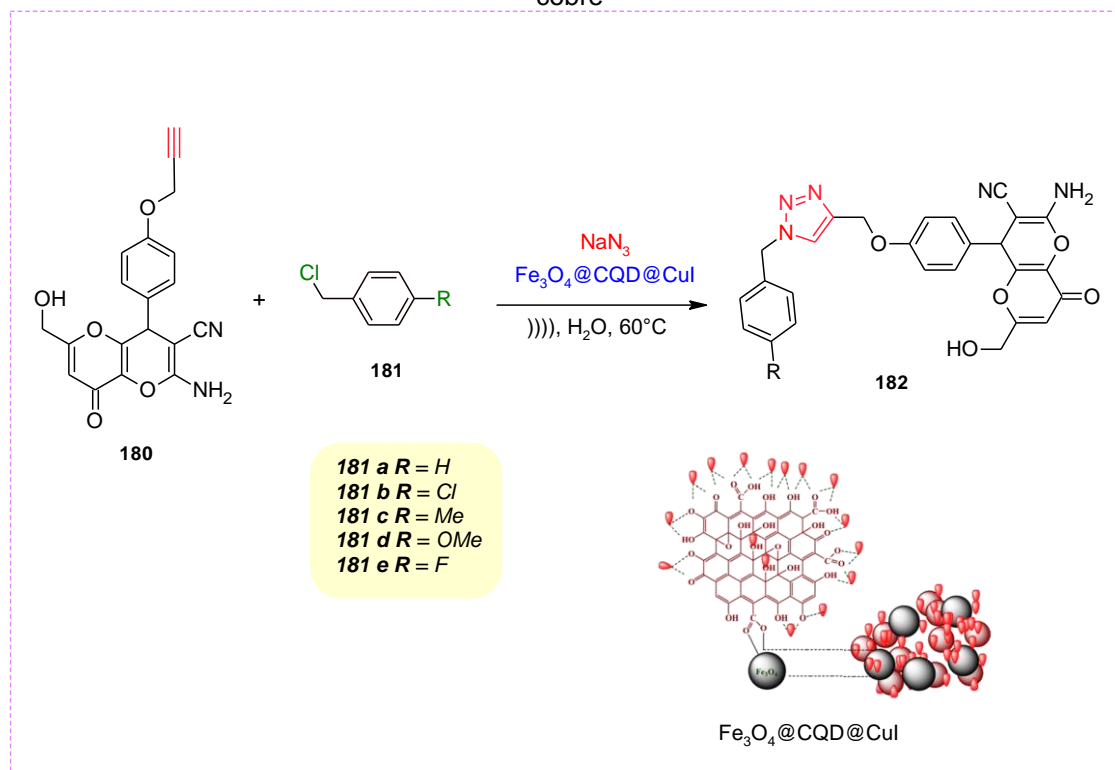


Fonte: adaptado de Schwab *et al* (2023)<sup>120</sup>

Nanocatalisadores de cobre constituídos de pontos quânticos de carbono também foram empregados na síntese de 1,2,3-triazóis, por meio da *CuAAC* multicomponente sob condição ultrassônica (**Esquema 35**). Uma reação química estimulada por ultrassom ocorre por meio do fenômeno físico de cavitação, onde a diminuição da pressão faz com que o líquido evapore localmente e se formem bolhas, que ao estourarem produzem uma onda de energética suficiente para a

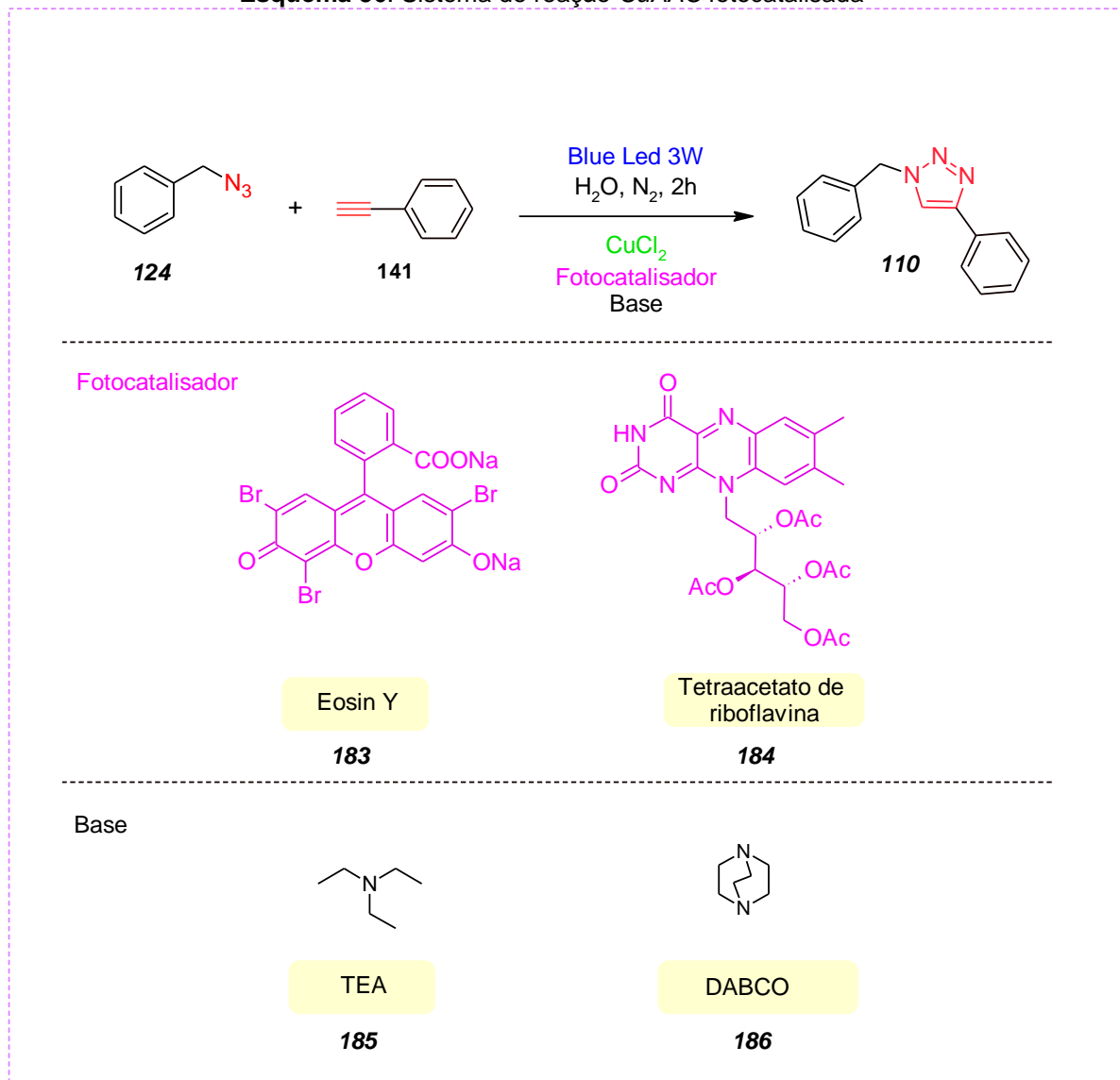
cisão da ligação covalente. As vantagens consideráveis deste método são a fácil remoção do catalisador do meio reacional utilizando um campo magnético externo, sua capacidade de reutilização e alta eficiência em menor tempo de reação.<sup>121,122</sup>

**Esquema 35.** Reação *CuAAC* sob condição ultrassônica na presença de nanocatalisador de cobre



Fonte: adaptado de Nafaji *et al* (2022)<sup>122</sup>

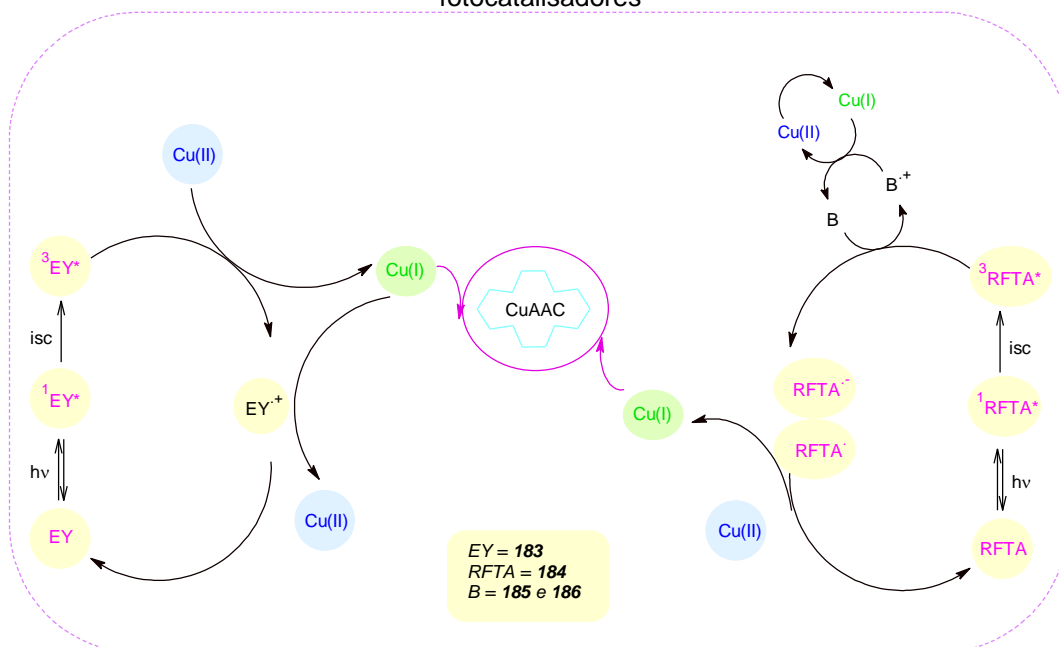
Pesquisas realizadas na área de fotocatalise têm ganhado grande notoriedade com o advento da química *click* no âmbito da reação *CuAAC* por se tratar de procedimentos ambientalmente favoráveis e eficazes. São descritos na literatura processos redox fotoinduzidos envolvendo a *redução in situ* de Cu(II) em Cu(I) e uso de fotocatalisadores, expandindo a *CuAAC* para síntese de materiais nos quais é necessário controle espacial e cinético.<sup>123-125</sup> Um trabalho de grande relevância na literatura, trouxe a aplicação da fotocatalise na reação *CuAAC* e avaliação da cinética dos estados de oxidação gerados dentro do ciclo mecanístico.<sup>125</sup> Foi considerado o uso de dois fotocatalisadores, **183** e **184**, e a utilização de bases aditivas, **185** e **186**, de a fim de avaliar as suas contribuições no processo de redução do Cu(II) para atuar no ciclo catalítico *CuAAC* (**Esquema 36**).

**Esquema 36.** Sistema de reação *CuAAC* fotocatalisada

Fonte: adaptado de Argüello *et al* (2021)<sup>125</sup>

De acordo com os experimentos realizados de fotólise por *flash a laser*, espectroscopia no infravermelho e ressonância paramagnética eletrônica, foi possível traçar as propostas de mecanismos de atuação fotocatalítica das espécies envolvidas. O ciclo catalítico envolvendo o fotocatalisador **183** mostra a sua participação direta na redução do Cu(II), por meio do seu estado excitado tripleto, sem a influência da base aditiva, num processo de transferência de elétrons exergônico, que viabiliza a ocorrência da reação *CuAAC*, bem como a regeneração do fotocatalisador. Já o composto **184** não foi capaz de reduzir o Cu(II) em nenhum dos dois estados excitados, atuando na oxidação de aditivos ( $B \rightarrow B^+$ ), para subsequente redução do Cu(II) (**Esquema 37**).

**Esquema 37.** Proposta mecanística para a reação *CuAAC* desencadeada na presença de fotocatalisadores



Fonte: adaptado de Argüello *et al* (2021)<sup>125</sup>

Diante de todos os exemplos citados, fica claro que os estudos envolvendo as sínteses dos 1,2,3-triazóis, impulsionados pelos ideais da química *click*, encontram-se em constante desenvolvimento e investigação, com aplicação de técnicas cada vez mais inovadoras, tecnológicas e “verdes”, além de explorar a versatilidade na aplicação destes compostos, bem como estudos mecanísticos e metodológicos.

## 2.0 Objetivos gerais

Dando continuidade ao desenvolvimento de novos padrões moleculares de heterociclos 1,2,3-triazólicos, o objetivo deste trabalho foi voltado para o estudo das rotas sintéticas para obtenção de bistriazóis carbonilados simétricos, via mecanismo *CuAAC*. Realização das caracterizações estruturais, investigação das suas reatividades, bioatividades e funcionalidade como sensores metálicos. Além do desenvolvimento de uma metodologia analítica para extração e posterior quantificação de cobre residual.

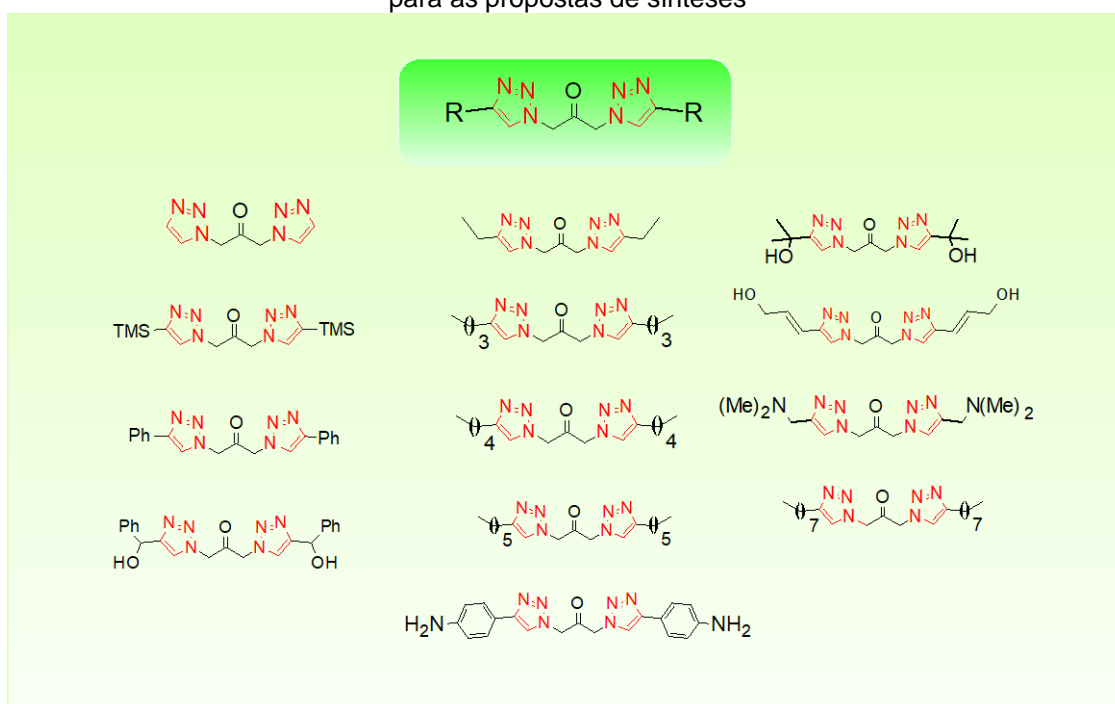
### 2.1 Objetivos específicos

- ✓ Realizar o estudo de metodologias *CuAAC* para síntese de 1,2,3-bistriazóis-1,4-dissubstituídos carbonilados simétricos;
- ✓ Sintetizar os bistriazóis e caracterizá-los por meio de análises espectroscópicas e espectrométricas;
- ✓ Desenvolver uma metodologia de extração de cobre residual, bem como a sua quantificação via espectrometria de absorção atômica com chama;
- ✓ Realizar o estudo da reatividade dos bistriazóis sintetizados, avaliando a aplicação de reações de funcionalização dos sítios reativos;
- ✓ Verificar a aplicabilidade das estruturas desenvolvidas em testes biológicos;
- ✓ Testar a potencialidade dos bistriazóis como sensores eletroquímicos voltados para detecção de metais pesados.

### 3.0 Justificativa

Os estudos envolvendo os compostos bistriazólicos têm crescido ao longo dos anos, comprovando a sua viabilidade sintética e versatilidade em várias aplicações. A elaboração deste trabalho teve como base a busca por novos compostos bistriazólicos, conectados por um espaçador carbonilado, visando explorar as suas potencialidades já previstas em estruturas análogas: 1,3-bis[1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propan-2-ona **187** (**Figura 21**).

**Figura 21.** Estruturas sugeridas dos compostos do tipo 1,3-bis[1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propan-2-ona para as propostas de sínteses

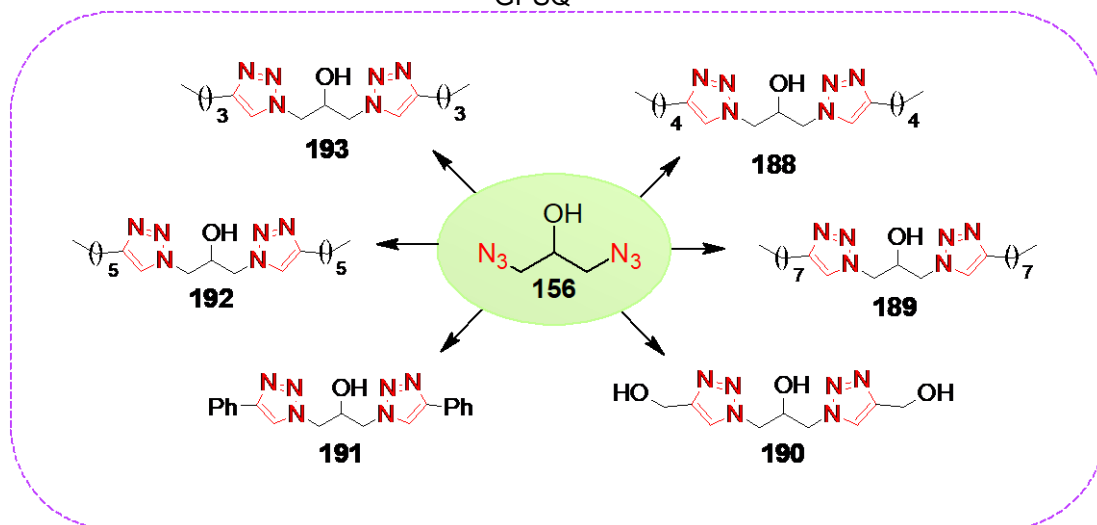


Fonte: elaborada pela autora (2023)

A síntese destes compostos foi impulsionada por trabalhos anteriores desenvolvidos no nosso grupo de pesquisa. Foram sintetizadas duas famílias de bistriazóis simétricos, com espaçadores alifático e oxigenado (hidroxila) (**Figuras 22 e 23**, respectivamente). Neste trabalho o composto **188** foi eficaz na detecção de íons Cu(II),<sup>127</sup> o composto **191** foi eficaz contra *L. amazonenses* e o composto **192** apresentou significativa atividade antifúngica, contra *Candida krusei* ATCC 6258.<sup>97,126</sup> A presença do núcleo oxigenado no espaçador sugeriu uma associação às aplicabilidades testadas, de forma que a síntese do novo espaçador carbonilado tornou-se um desafio sintético ao grupo, pois representaria

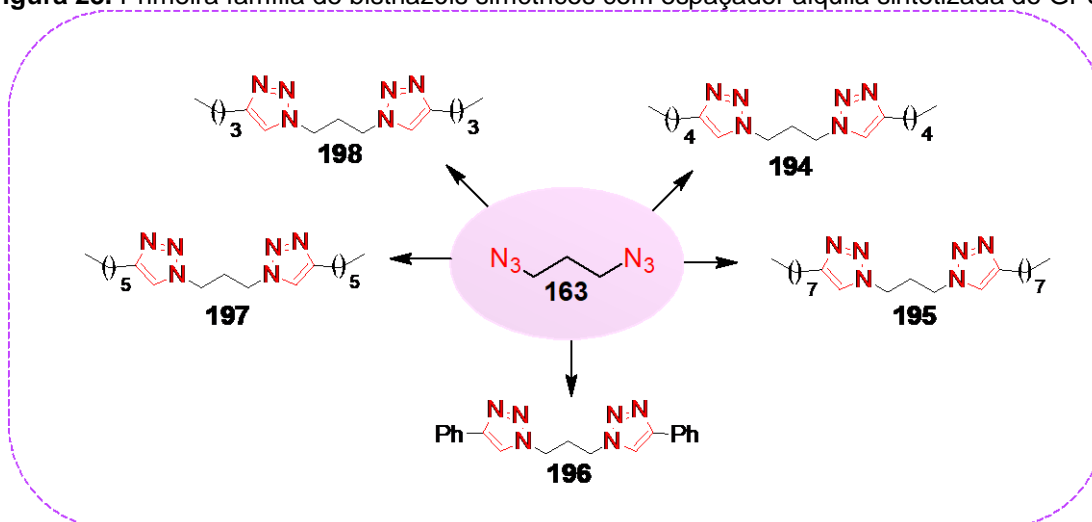
um estudo em potencial para investigação das propriedades químicas e das aplicações destes compostos.

**Figura 22.** Primeira família de bistriazóis simétricos com espaçador hidroxilado sintetizada do GPSQ



Fonte: Adaptado de Farias (2019)<sup>126</sup>

**Figura 23.** Primeira família de bistriazóis simétricos com espaçador alquila sintetizada do GPSQ



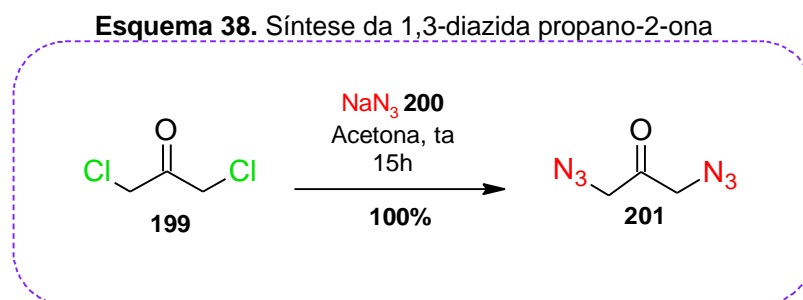
Fonte: Adaptado de Farias (2019)<sup>126</sup>

## 4.0 Resultados e discussões

### Capítulo I: Síntese e caracterização dos bistriazóis

#### 4.1 Síntese da 1,3-diazida propano-2-ona

Para a preparação da 1,3-diazida propano-2-ona **201**, necessária para a preparação dos bistriazóis, utilizou-se a azida de sódio ( $\text{NaN}_3$ ) **200** e a 1,3-dicloro acetona **199** (**Esquema 38**), reagindo por meio de um mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular de segunda ordem ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ).<sup>128</sup>

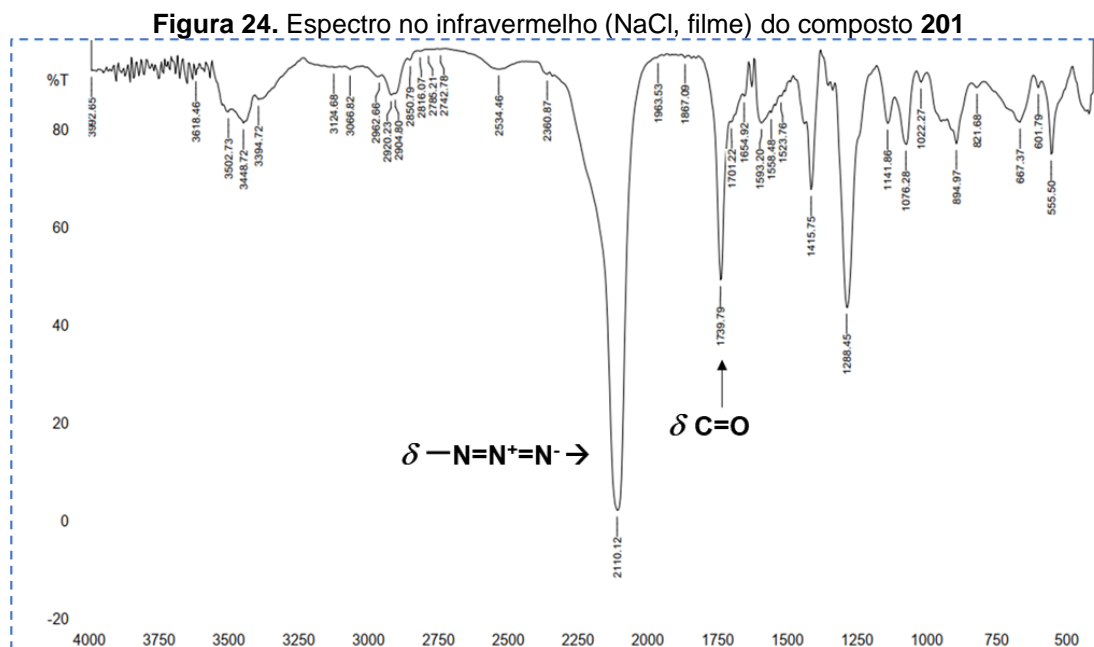


Fonte: elaborado pela autora (2023)

A bisazida carbonilada foi isolada em rendimento quantitativo, num procedimento de fácil purificação, como um óleo amarelo viscoso. O composto apresentou relativa instabilidade, alterando a sua coloração quando armazenada por longos períodos, mesmo sob refrigeração. A alternativa adotada foi a síntese e utilização imediata subsequente, a fim de manter as propriedades físico-químicas deste substrato.

A análise do espectro de absorção no infravermelho (IV-TF) (**Figura 24**) permitiu a identificação de bandas que puderam ser atribuídas a este composto, tais como em  $2110 \text{ cm}^{-1}$ , referente à deformação axial das ligações entre os nitrogênios ( $\text{N}=\text{N}=\text{N}$ ), e em  $1739 \text{ cm}^{-1}$ , referente à absorção de estiramento do grupo carbonila ( $\text{C}=\text{O}$ ).

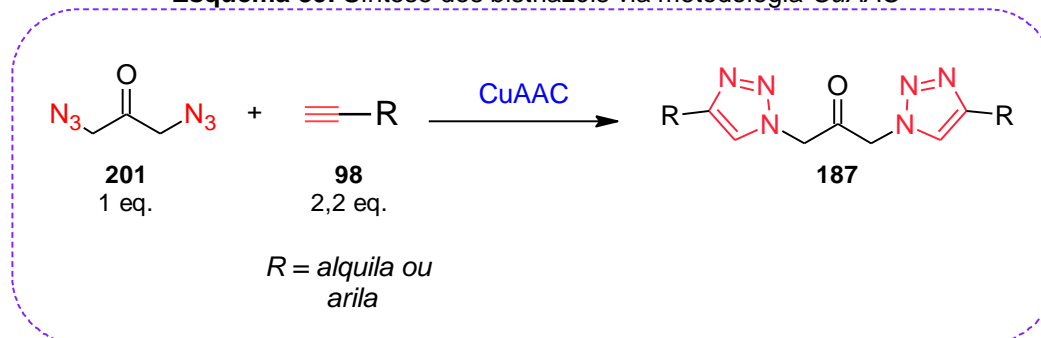




As reações envolvendo grupos azida oferecem eficientes metodologias sintéticas para o acesso a compostos nitrogenados, como é o caso da *CuAAC*. A manipulação de azidas orgânicas requer diversos cuidados nos aspectos metodológicos, que inclui a compatibilidade de materiais, tais como alguns metais e solventes clorados, e instabilidade térmica. A atenção nestes protocolos reflete na segurança e eficácia do procedimento.<sup>129</sup>

#### 4.2 Síntese dos bistriazóis a partir da bisazida carbonilada

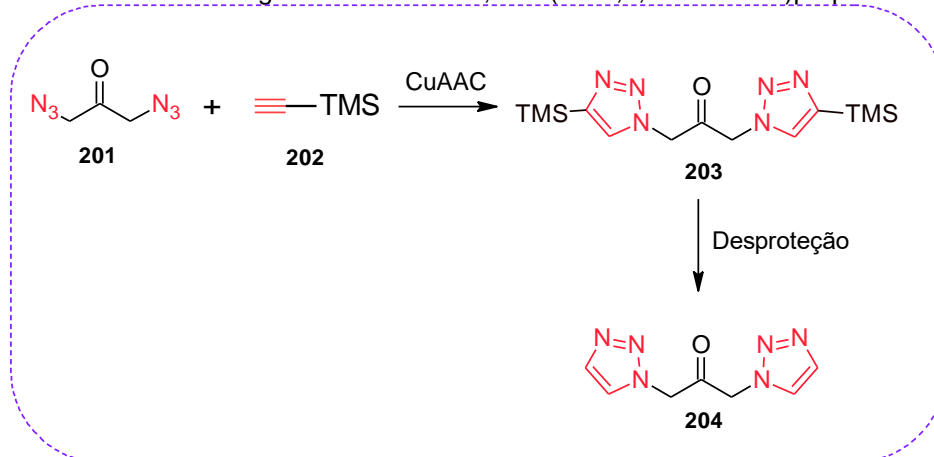
Após a confirmação da obtenção da bisazida **201** as tentativas de sínteses dos bistriazóis foram iniciadas, por meio da aplicação da reação *click*, seguindo o mecanismo da reação *CuAAC*, reagindo frente a diversos alcinos terminais **98** e uma fonte de cobre catalítica, verificando qual metodologia seria mais adequada para as sínteses dos produtos desejados (**Esquema 39**).

**Esquema 39.** Síntese dos bistriazóis via metodologia CuAAC

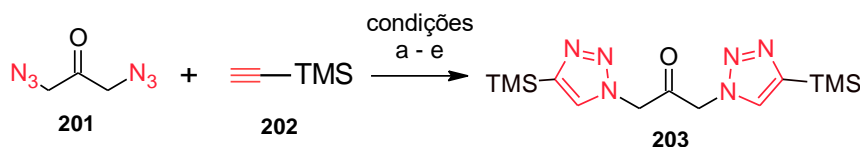
Fonte: elaborado pela autora (2023)

A otimização dos parâmetros desta reação, sobretudo a escolha da fonte catalítica de cobre e do solvente da reação, foram os principais desafios metodológicos. O primeiro composto alvo foi o bistriazol parental **204**, partindo da bisazida **201** (1,0 eq.) e do TMS-acetileno **202** (2,2 eq.), visando a posterior retirada do grupo TMS (**Esquema 40**). Durante a determinação da fonte de cobre ideal foram empregadas a catálise heterogênea, utilizando o cobre sob carvão (Cu/C) como catalisador,<sup>75</sup> e a catálise homogênea, com fontes de Cu(I) ativas e geradas *in situ* (**Tabela 3**).<sup>101, 130</sup>

Os catalisadores de Cu/C, CAT-A e CAT-B, foram sintetizados dentro do grupo de pesquisa,<sup>131</sup> por meio da reação de carvão ativado com uma solução aquosa de nitrato de cobre(II) triidratado ( $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ), em banho ultrassônico e sob atmosfera de argônio. A principal diferença entre eles é que o CAT-A foi lavado com tolueno e filtrado, enquanto o CAT-B não passou pelo processo de filtração, sendo o solvente removido por rota-evaporador.

**Esquema 40.** Primeira estratégia de síntese do 1,3-bis(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona **204**

Fonte: elaborada pela autora (2023)

**Tabela 3.** Otimização da fonte de cobre para a síntese do composto **203**

Entrada	Condições	Rendimento
a	<b>A</b>	0%
b	<b>B</b>	0%
c	<b>C</b>	0%
d	<b>D</b>	0%
e	<b>E</b>	46%

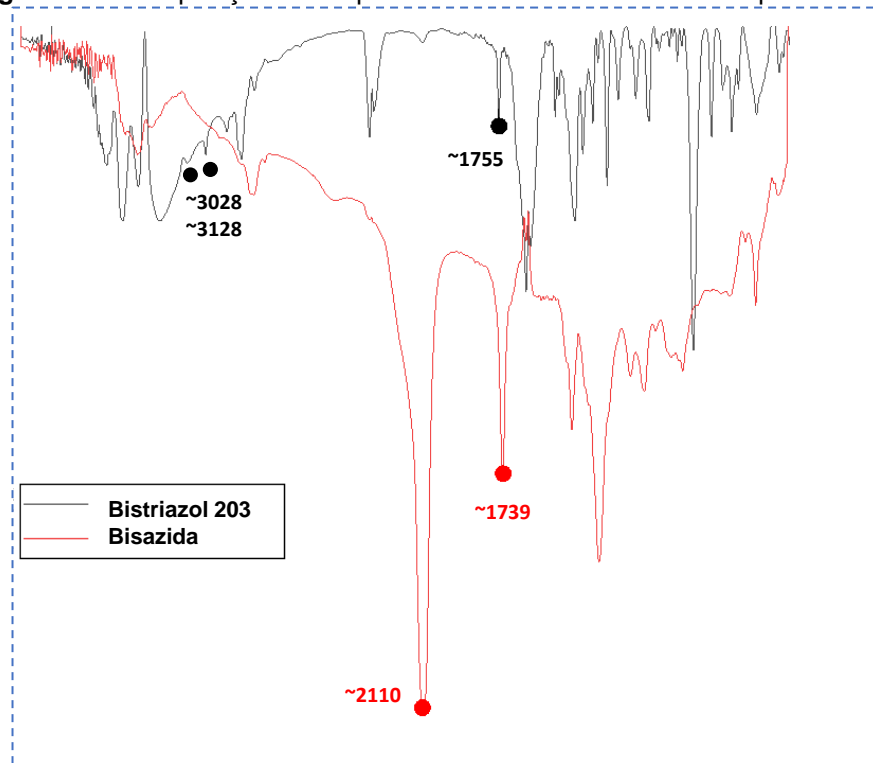
**Condições:** Bisazida **171** 1,0 eq., Alcino **173**, 2,2 eq. **A:** CAT-A (20 mmol%), TEA (1,0 eq.), 1,4-dioxano, ta, 17h; **B:** CAT-B (20 mmol%), TEA (1,0 eq.), 1,4-dioxano, t.a., 17h; **C:** CuI (20 mmol %), DIPEA (2,0 eq.), 1,4-dioxano, 40°C, 17h; **D:** CuSO<sub>4</sub> (20 mmol%), NaAsc (40 mmol %), *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1), ta, 17h; **E:** Cu(OAc)<sub>2</sub> (20 mmol%), NaAsc (40 mmol%), *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1), ta, 17h.

Pôde-se observar que, das fontes de cobre testadas, a única condição reacional que permitiu a síntese do composto **203** foi a descrita na entrada e, com a utilização de acetato de cobre e ascorbato de sódio via geração *in situ* do Cu(I) catalítico em catálise homogênea. A princípio, descartaram-se as demais metodologias e foi possível estender os parâmetros escolhidos para as sínteses dos demais bistriazóis carbonilados simétricos em planejamento, trazendo resultados animadores. A estrutura do bistriazol foi confirmada por meio das análises dos espectros de IV-TF, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. Nesta sessão discutiremos brevemente os aspectos espectrais, pois estes serão abordados com mais detalhes posteriormente.

Na **Figura 25**, encontram-se sobrepostos os espectros dos compostos **201** e **203**, reagente e produto, respectivamente. Com a análise das bandas ficou evidente o desaparecimento da banda em ~2110 cm<sup>-1</sup>, referente à deformação axial das ligações entre os nitrogênios (N=N=N), e o deslocamento da banda referente ao grupo carbonila, para um maior número de onda. Sugere-se que este último ocorre em função dos dois anéis triazólicos que foram formados no produto, na posição β em relação à carbonila, onde o efeito indutivo de retirada de elétrons torna-se mais expressivo, de forma que a ligação C=O fique, de alguma maneira, mais forte, resultando numa frequência de absorção mais alta. Ainda no espectro

de infravermelho foram identificadas as bandas de estiramento C-H nos carbonos  $sp^2$ , acima de  $3000\text{ cm}^{-1}$ , além das bandas de estiramento C=C, na região de  $1627\text{ cm}^{-1}$ .

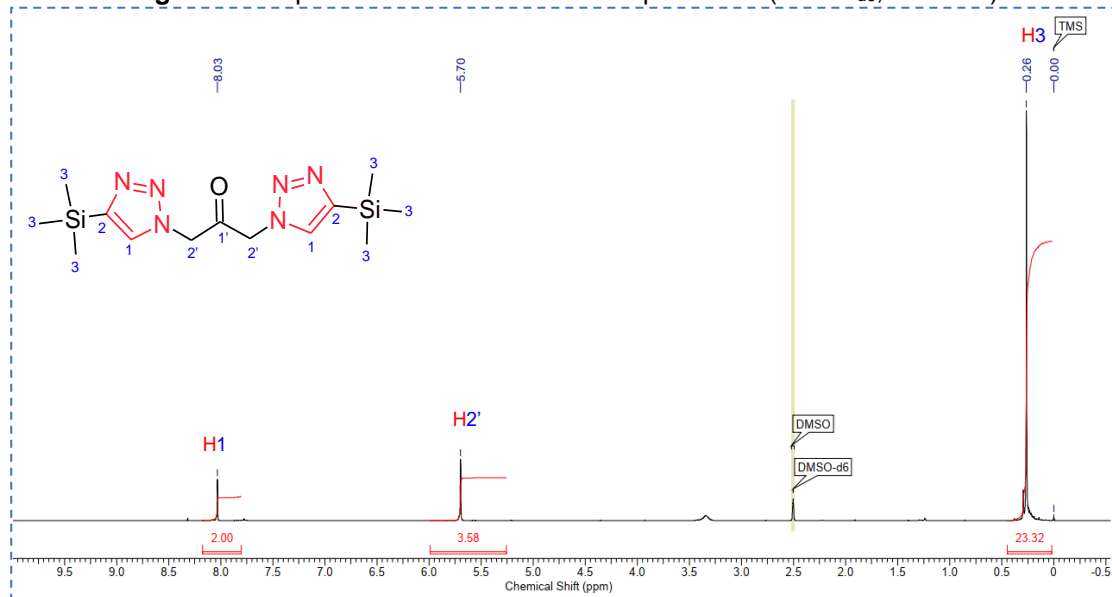
**Figura 25.** Sobreposição dos espectros no infravermelho dos compostos **201** e **203**



Fonte: elaborada pela autora (2023)

A análise dos espectros de RMN veio confirmar as conexões atômicas previstas no espectro de infravermelho. O plano de simetria interno existente nestes compostos faz com que os hidrogênios e carbonos possam ser interconvertidos por uma operação de simetria, de forma que irão apresentar o mesmo deslocamento químico e são química e magneticamente equivalentes. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 26**) foi observado o sinal característico do hidrogênio do anel triazólico **H1**, na forma de um singlete em  $8,03\text{ ppm}$ , integrado para 2 hidrogênios. Observa-se também outro singlete em  $5,70\text{ ppm}$ , referente aos hidrogênios dos metilenos **H2'**, integrado para 4 hidrogênios. Por fim, um singlete em  $0,26\text{ ppm}$ , atribuídos aos hidrogênios metílicos **H3** dos grupos TMS.

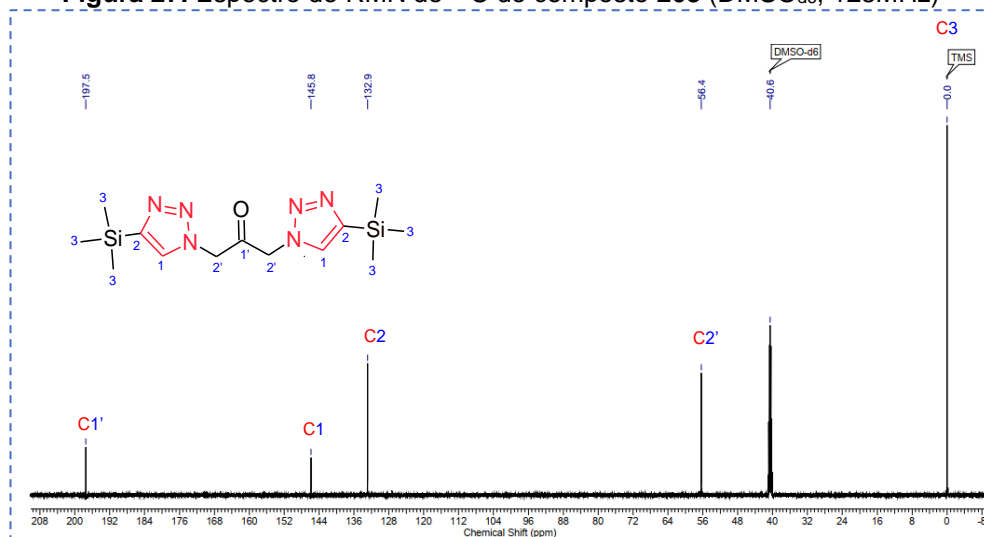
**Figura 26.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **203** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500MHz)



Fonte: elaborada pela autora (2023)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 27**), cinco sinais foram identificados e puderam ser atribuídos aos átomos de carbono do bistriazol sintetizado. O sinal em 197,5 ppm, referente ao carbono da carbonila **C1'**, e os sinais em 145,8 e 122,9 ppm, referentes aos carbonos do anel triazólico, **C1** e **C2**, respectivamente. Em 56,4 ppm tem-se a ocorrência do sinal do carbono  $\alpha$ -carbonílico **C1'** e o sinal bastante expressivo em 0 ppm, coincidindo os carbonos metálicos **C3** dos substituintes TMS e o padrão interno utilizado na metodologia de análise.

**Figura 27.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **203** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 125MHz)

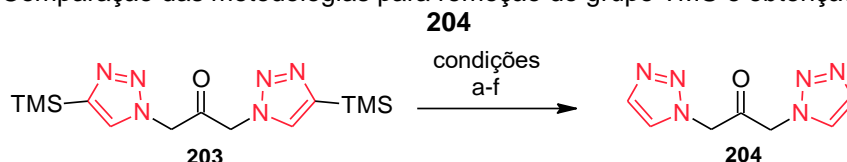


Fonte: elaborada pela autora (2023)

A confirmação da estrutura do composto **203**, por meio das análises espectroscópicas, permitiu estabelecer um padrão referente à formação dos bistriazóis, com bandas características destes compostos nos espectros de infravermelho e as regiões esperadas para a ocorrência dos sinais nos espectros de RMN.

O novo desafio à vista foi a retirada do grupo TMS. Para tanto, algumas metodologias foram testadas, partindo do composto **203**, visando, assim, a obtenção do menor bistriazol monossustituído da família em formação. Após diversas tentativas, não foi obtido êxito na retirada do grupo protetor. Muitas dificuldades foram encontradas no processo de isolamento do produto, ora com baixíssimos rendimentos, o que limitava a caracterização, ora com a formação de misturas complexas dificultando a separação do produto (**Tabela 4**).

**Tabela 4.** Comparação das metodologias para remoção do grupo TMS e obtenção do composto **204**



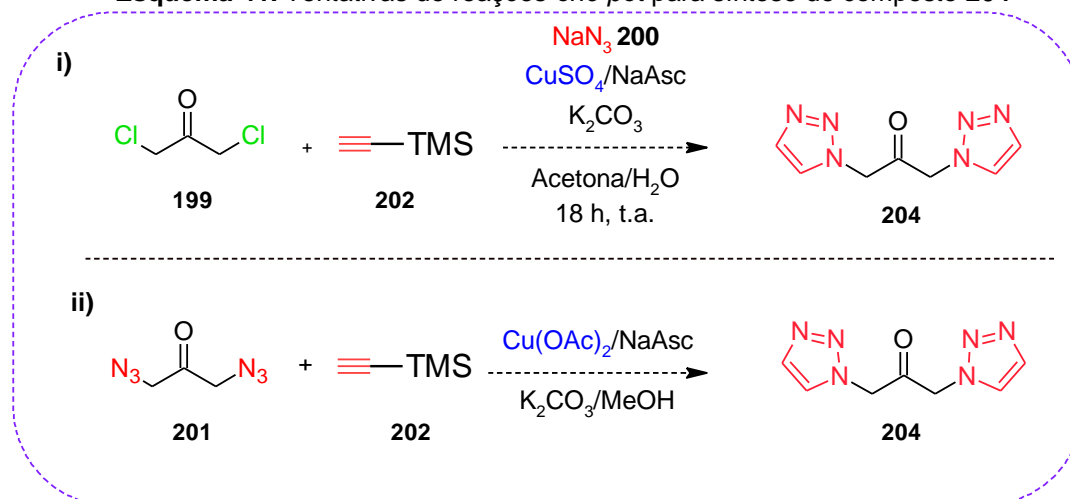
Entrada	Condições	Rendimento
a	<b>A</b>	-
b	<b>B</b>	-
c	<b>C</b>	-
d	<b>D</b>	-
e	<b>E</b>	8%
f	<b>F</b>	6%

**Condições:** **A:** NH<sub>4</sub>F (2,0 eq.), MeOH, ta, 17h; **B:** KOH (2,0 eq.), MeOH, ta, 17h; **C:** K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 eq.), MeOH, ta, 17h; **D:** NH<sub>4</sub>F (2,0 eq.), MeOH, ta, 30h; **E:** KOH (2,0 eq.), MeOH, t.a., 30h; **F:** K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 eq.), ta, 30h.

Algumas tentativas de reações *one pot* também foram realizadas, partindo das dicloroacetona **199** e da bisazida carbonilada **201**, visando a formação direta do bistriazol seguida da desproteção (**Esquema 41i** e **41ii**, respectivamente). Entretanto, o produto de interesse não foi formado. Ao invés disto, obtiveram-se

misturas complexas, de difícil separação e purificação, desviando, assim, os ideais que regem as reações *click* para síntese dos compostos.

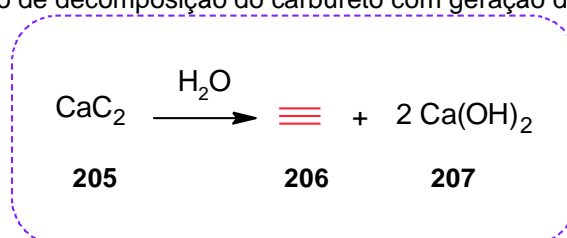
**Esquema 41.** Tentativas de reações *one pot* para síntese do composto **204**



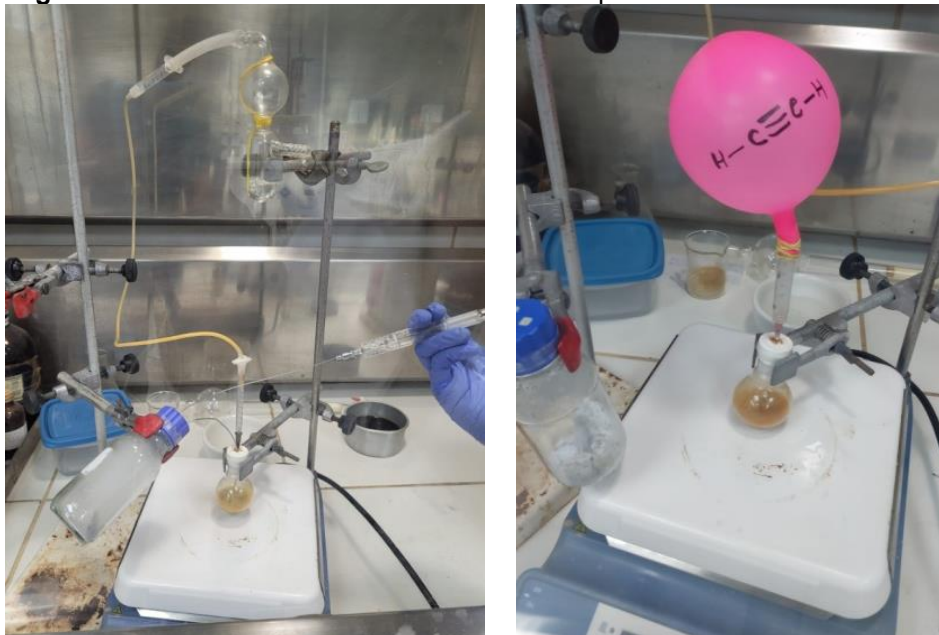
Fonte: elaborado pela autora (2023)

Dando continuidade na tentativa de síntese do bistriazol **204**, partiu-se para a utilização do acetileno e formação direta do composto. Na busca de uma fonte acessível de acetileno, optou-se pela utilização do carbeto de cálcio comercial **205** ( $\text{CaC}_2$ ) como substrato (**Esquema 42**). Foi montado um sistema de geração do gás por meio da adição direta de água, com transferência direta para o balão reacional, via cânula, contendo a bisazida, o solvente e a fonte de cobre catalítica, nas condições reacionais já otimizadas (**Figura 28**). O sistema foi purgado, para garantir toda a substituição do ar atmosférico pelo gás acetileno, e depois borbulhado excesso do acetileno **206** diretamente na solução presente no balão reacional. O sistema foi isolado e uma bexiga contendo acetileno colocada, para garantir a alta concentração do gás e formação bem-sucedida do bistriazol (**Esquema 43**).

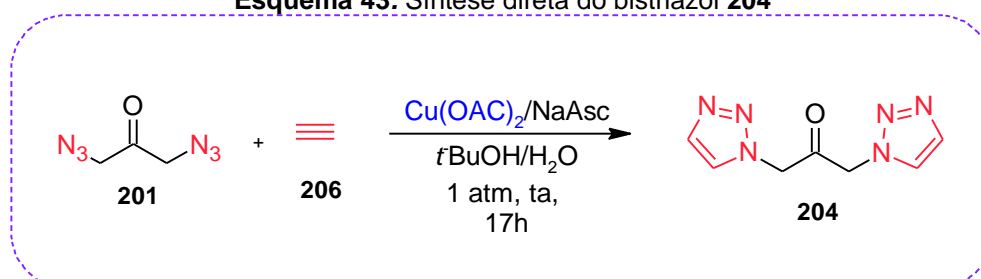
**Esquema 42.** Reação de decomposição do carbureto com geração do gás acetileno



Fonte: elaborado pela autora (2023)

**Figura 28.** Sistema de transferência de acetileno para síntese do bistriazol **204**

Fonte: elaborada pela autora (2023)

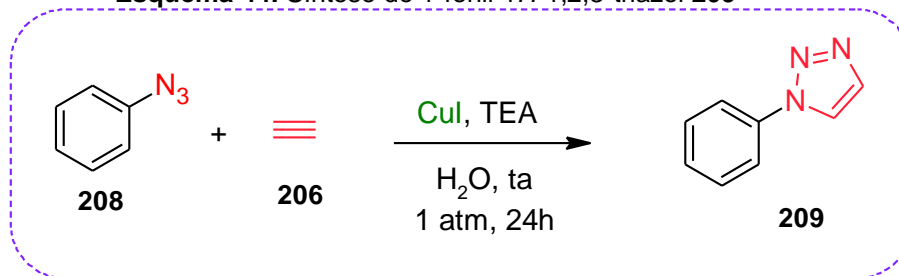
**Esquema 43.** Síntese direta do bistriazol **204**

Fonte: elaborado pela autora (2023)

Dados da literatura apontam a vasta utilização do carbeto de cálcio como fonte de acetileno, aplicado à síntese orgânica. Alguns autores descreveram a síntese de monotriazóis lançando mão desta metodologia, entretanto a maioria deles promove a geração do gás *in situ*, via adição direta do carbeto de cálcio na reação, ou a utilização do gás acetileno comercial.<sup>132-135</sup>

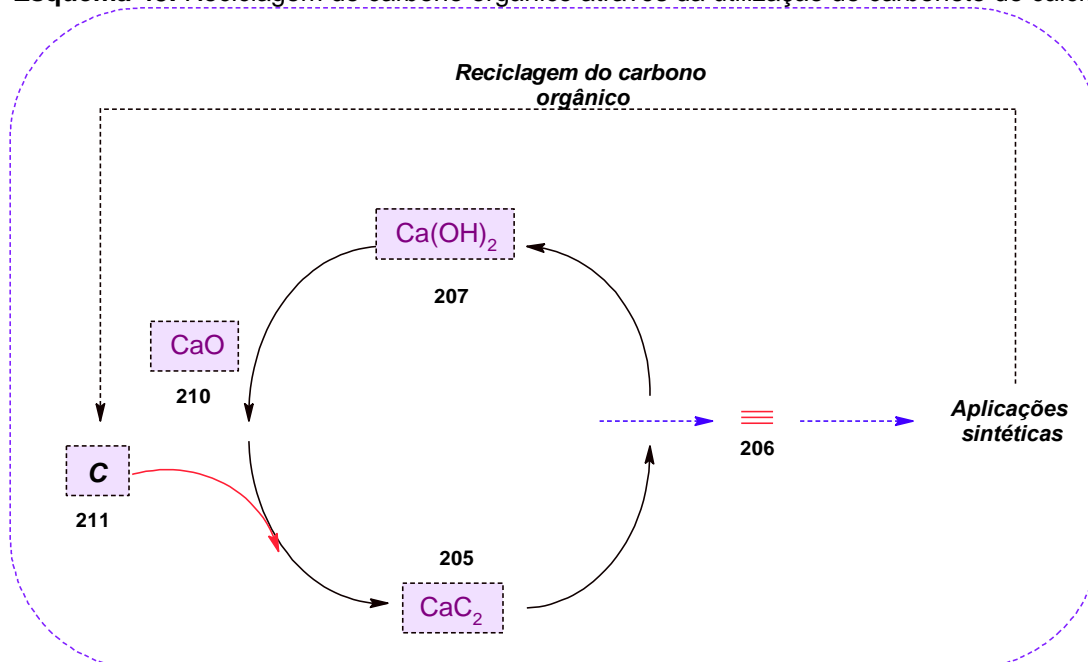
Wu e colaboradores (2013) apresentaram uma metodologia semelhante a aplicada neste trabalho, com a geração do acetileno e armazenamento num balão, para posteriormente ser adicionado à mistura reacional contendo a azida e o cobre (**Esquema 44**).<sup>136</sup> Apesar de terem adotado outra abordagem metodológica, os resultados espectrais desse trabalho foram úteis para a caracterização do composto **204**, sobretudo nos sinais de deslocamentos químicos dos hidrogênios dos anéis triazólicos.



**Esquema 44.** Síntese do 1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol **209**

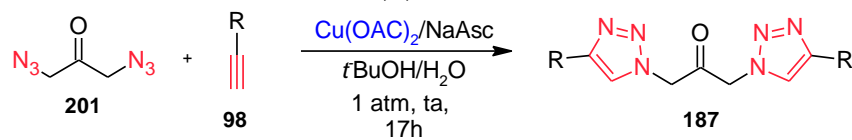
Fonte: adaptado de Wu *et al* (2013)<sup>136</sup>

A utilização do gás acetileno em química orgânica sintética envolve diversas limitações de segurança por ser um composto inflamável e explosivo, armazenamento específico em cilindros, além de que a manipulação do reagente gasoso também implica na perda de controle quantitativo, com consequente contaminação ambiental.<sup>137</sup> A utilização do carbeto de cálcio representa uma fonte sustentável desse alcino, numa abordagem sintética dentro dos princípios da química verde.<sup>137</sup> O resíduo de hidróxido de cálcio **207** gerado, pode ser redirecionado para a indústria de carbeto de cálcio, via pirólise, que se baseia numa reação envolvendo uma fonte de CaO **210** com uma fonte de carbono orgânico reciclável **211** (**Esquema 45**).

**Esquema 45.** Reciclagem de carbono orgânico através da utilização de carboneto de cálcio

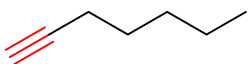
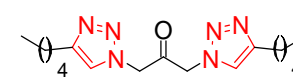
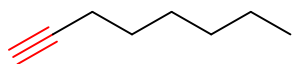
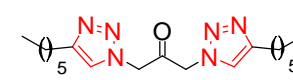
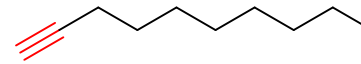
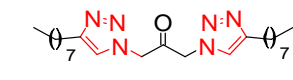
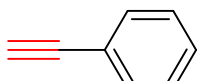
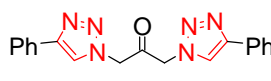
Fonte: Adaptado de Rodygin *et al* (2020)<sup>137</sup>

O bistriazol **204** foi sintetizado, com rendimento médio de 75%, fornecendo espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  bastante elucidativos, que serão apresentados posteriormente, na seção 4.4 (página 109). Com a metodologia já consolidada, foi possível sintetizar toda a série de compostos previstas, como mostrado na **Tabela 6**, com rendimentos que variaram de zero a 97%, cujas estruturas foram confirmadas por meio das análises dos dados espectrais, que seguiram o padrão dos sinais da estrutura bistriazólica, alterando apenas os sinais referentes aos novos substituintes.

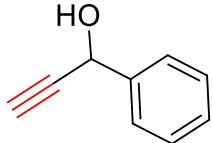
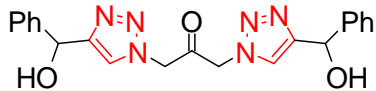
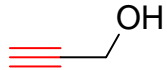
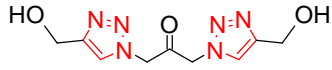
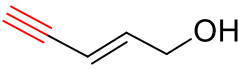
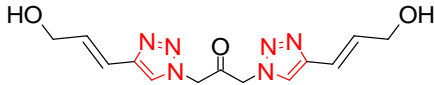

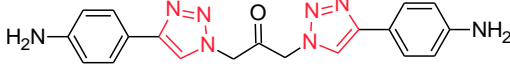
**Tabela 5.** Síntese dos bis-1,2,3-triazóis carbonilados simétricos*(continua)*

	Alcino	Bistriazol	Rendimento
a	 202	 203	47%
b	 206	 204	75%
c	 205	 207	48%
d	 208	 209	85%

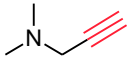
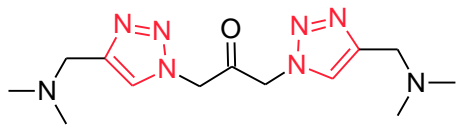
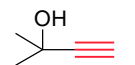
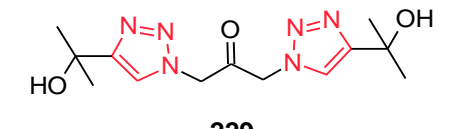
*(continua)*

	Alcino	Bistriazol	Rendimento
e	 210	 211	85%
f	 212	 213	82%
g	 214	 215	90%
h	 216	 217	97%

*(continua)*

	Alcino	Bistriazol	Rendimento
i	 <b>218</b>	 <b>219</b>	75%
j	 <b>220</b>	 <b>221</b>	93%
k	 <b>222</b>	 <b>223</b>	83%
l	 <b>224</b>	 <b>225</b>	0%

*(conclusão)*

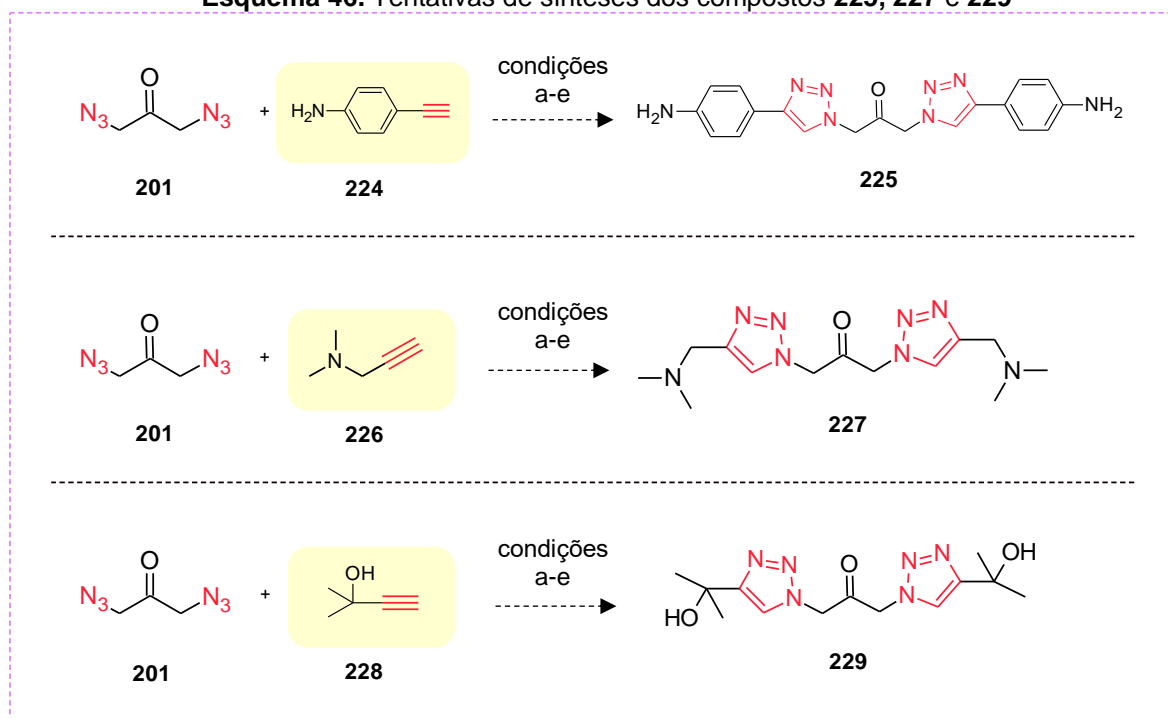
	Alcino	Bistriazol	Rendimento
<b>m</b>	 <b>226</b>	 <b>227</b>	0%
<b>n</b>	 <b>228</b>	 <b>229</b>	0%

Fonte: elaborada pela autora (2023)

Conforme mostrado na **Tabela 6** os bistriazóis foram obtidos nos variados rendimentos, permitindo inferir que os grupos substituintes das triplas ligações dos alcinos, sejam alquil ou aril, exerceram influência na ocorrência das reações. As reações descritas nas entradas **l**, **m** e **n**, contendo os grupos funcionais amina aromática, amina e álcool terciários, respectivamente, não forneceram os produtos desejados, representando uma grande limitação para o desenvolvimento deste trabalho.

Diversas outras tentativas de síntese destes compostos foram realizadas, com variadas metodologias, incluindo a utilização de catálise heterogênea (**Esquema 46**). Entretanto, nenhuma delas forneceu substancialmente os seus respectivos bistriazóis (**Tabela 7**). Dados da literatura apontam uma síntese bem-sucedida de um bistriazol simétrico **230**, similar ao projetado neste trabalho (**Esquema 47**), utilizando o alcino **228** e a metodologia de catálise heterogênea, descrita na entrada **e**. Neste trabalho, a autora utilizou uma bisazida contendo um espaçador hidroxilado.<sup>131</sup> Diante disso, fez-se necessário um estudo para avaliar a influência do espaçador carbonilado, da bisazida em estudo, na formação do bistriazol **229**.

**Esquema 46.** Tentativas de sínteses dos compostos **225**, **227** e **229**

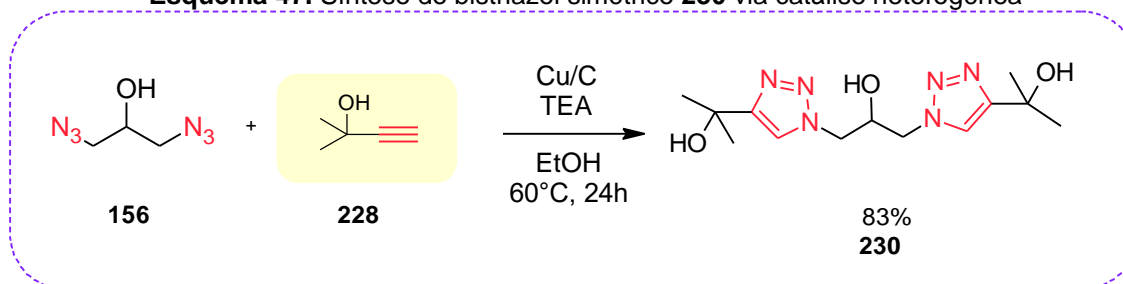


Fonte: elaborado pela autora (2023)

**Tabela 6.** Descrição das tentativas de sínteses dos compostos **225**, **227** e **229**

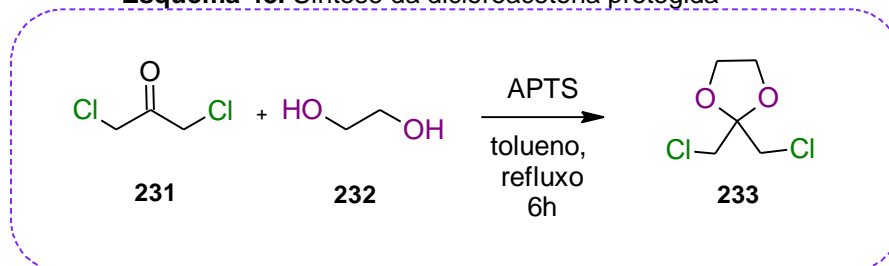
	Fontes de cobre	Base	Solvente	Temperatura	%
<b>a</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub> /NaAsc	--	DCM	<i>ta</i>	0
<b>b</b>	CuSO <sub>4</sub> /NaAsc	--	<i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O	<i>ta</i>	0
<b>c</b>	CuI	DIPEA	DMF	40 °C	0
<b>d</b>	CuI	DIPEA	Dioxano	40 °C	0
<b>e</b>	Cu/C	TEA	EtOH	60 °C	0

Fonte: elaborada pela autora (2023)

**Esquema 47.** Síntese do bistriazol simétrico **230** via catálise heterogênea

Fonte: adaptado de LUZ (2018)<sup>131</sup>

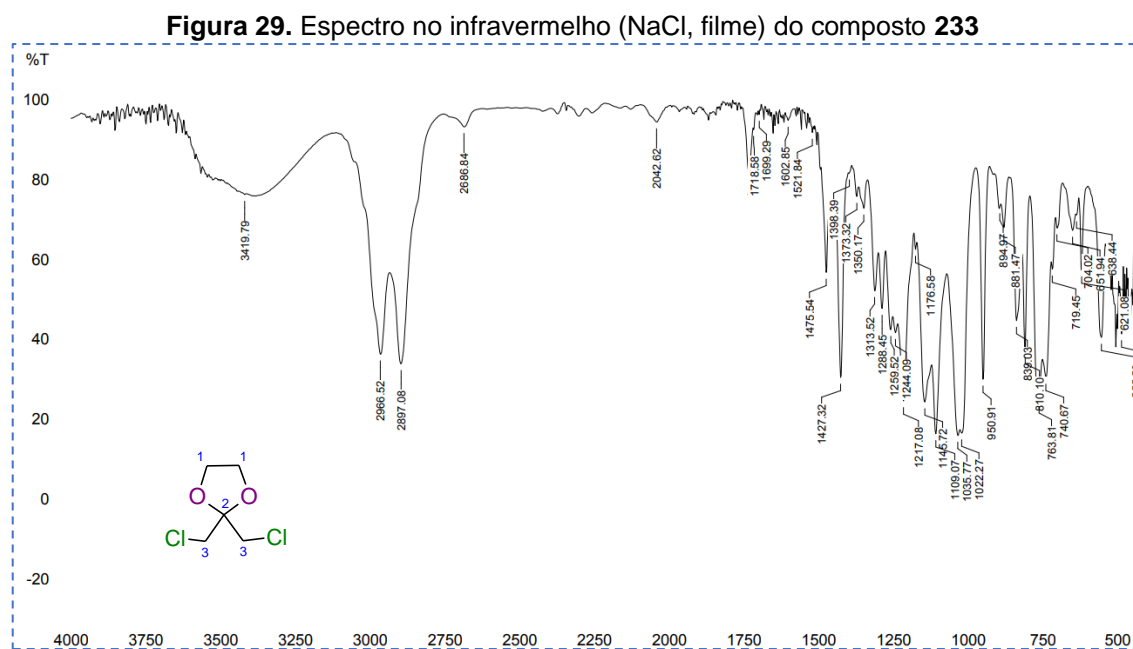
Com essa informação, nossos esforços se voltaram para os aspectos reativos da bisazida frente a este alcino, sugerindo a dificuldade da síntese à presença da carbonila. Logo, optou-se pela proteção desse substrato. Partindo da dicloroacetona **231** e etileno glicol **232**, cuja reação foi promovida pelo uso de APTS sob refluxo de tolueno anidro. A reação foi realizada utilizando um aparato de Dean-Stark, que reteve água formada na reação por meio da destilação da mistura azeotrópica com tolueno (**Esquema 48**). Essa metodologia forneceu a dicloroacetona protegida em alto grau de pureza **233** e 71% de rendimento, destilada em Kugelrohr, cuja estrutura foi confirmada pelas análises dos espectros de infravermelho, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C.<sup>138,139</sup>

**Esquema 48.** Síntese da dicloroacetona protegida

Fonte: elaborado pela autora (2023)

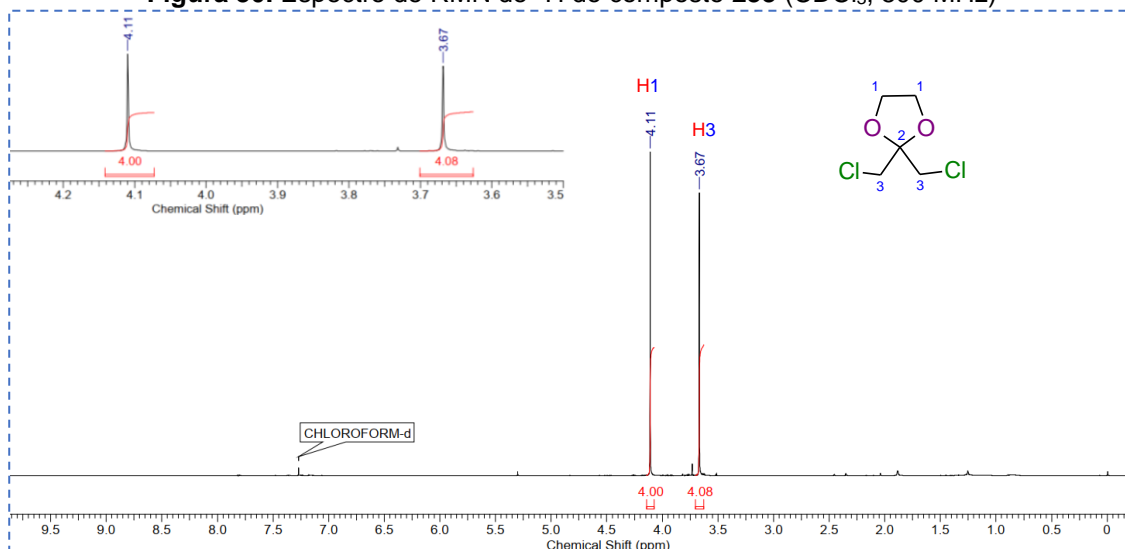


A análise do espectro no infravermelho (**Figura 29**) permitiu sugerir a formação do composto **233**, devido à ausência da dupla banda característica da carbonila da cetona, pertencente ao reagente de partida, em decorrência da presença dos átomos de cloro como substituintes  $\alpha$ -carbonílicos, em 1783 e 1746  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>140,141</sup>



Por conta do plano de simetria interno da molécula, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou dois singletos, cada um integrado para quatro átomos de hidrogênios. O singlete em 4,11 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos oxolanos **H1** e o singlete em 3,67 ppm atribuído aos hidrogênios metilênicos com os átomos de cloro adjacentes (**Figura 30**).

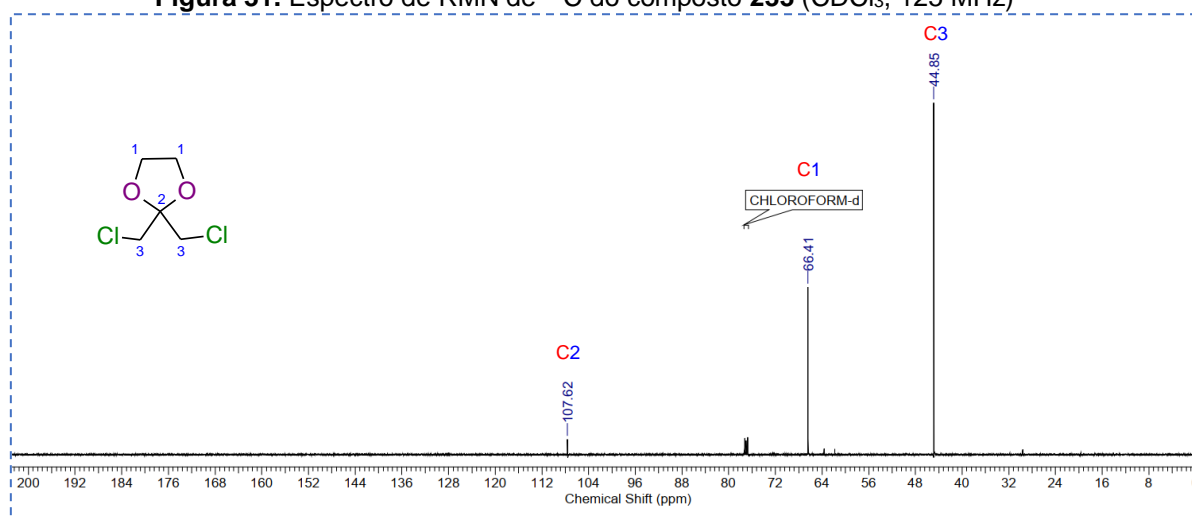
**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **233** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



Fonte: elaborada pela autora (2023)

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 31**) apresentou três sinais que puderam ser atribuídos aos átomos de carbono do composto **233**. O sinal em 107,6 ppm, referente ao carbono quaternário **C2**, o sinal em 66,4 ppm atribuído aos **C1** e o sinal em 44,8 ppm, aos **C3**.

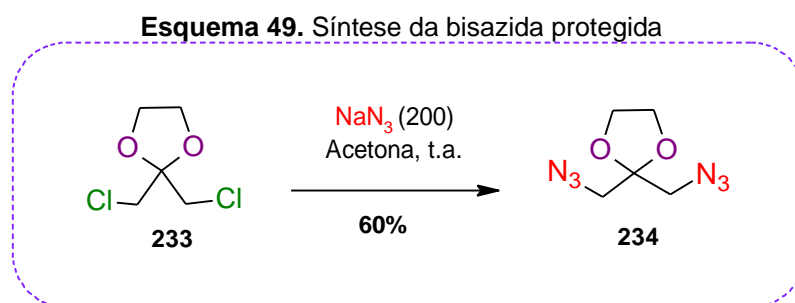
**Figura 31.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **233** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



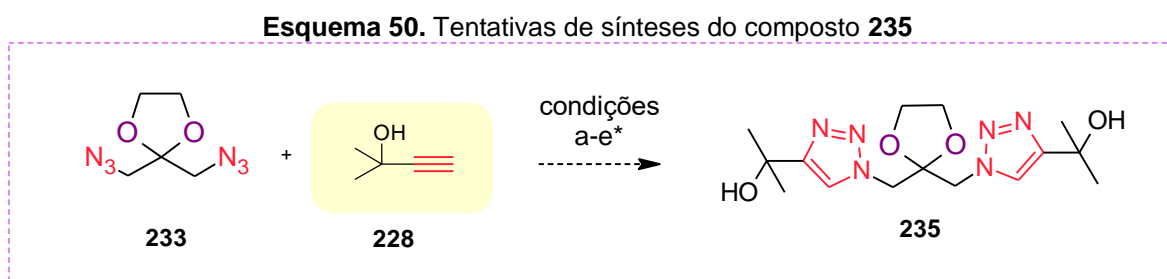
Fonte: elaborada pela autora (2023)

Com a dicloroacetona protegida, foi realizada a síntese da bisazida protegida **234** (**Esquema 49**). A reação foi acompanhada por CCD, onde verificou-se a mudança de  $R_f$ , quando comparado ao reagente de partida (0,6  $\rightarrow$  0,1, hexano/acetado de etila 1:1), além da banda em  $2112,0\text{ cm}^{-1}$  visualizada no

espectro de infravermelho. A bisazida protegida foi isolada como um óleo amarelo viscoso, com rendimento de 60%.<sup>138</sup>



As tentativas de sínteses do bistriazol (**Esquema 50**), a partir da bisazida protegida, foram malsucedidas. Todas as condições metodológicas descritas na **Tabela 7** foram aplicadas, entretanto não houve a formação do produto, fazendo com que esta síntese fosse retirada do planejamento.



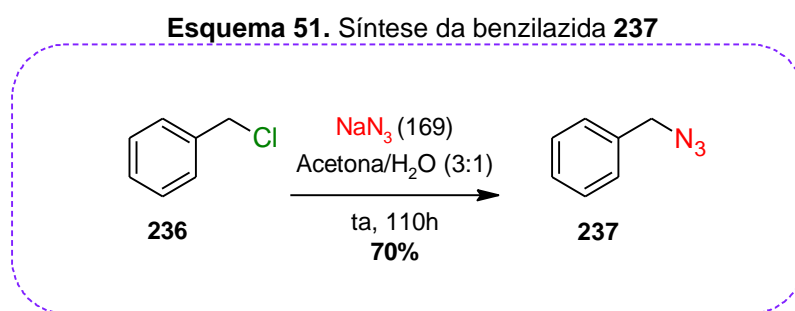
Considerando a natureza dos substituintes destes dois alcinos **224**, **226** e **228**, contendo átomos doadores de densidade eletrônica e grupos relativamente volumosos vizinhos à insaturação, pode-se sugerir um desfavorecimento estérico no mecanismo da reação, no que se diz respeito à aproximação do primeiro núcleo de cobre ao sistema  $\pi$  e subsequente formação do complexo reativo previsto na síntese de bistriazóis.<sup>102</sup>

### 4.3 Síntese do bistriazol 1,3-bis(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzeno: avaliação da metodologia com aplicação em um bisalcino

Com o intuito de avaliar a fonte catalítica de cobre aplicada a um bisalcino, foi proposta a síntese de um composto bistriazólico simétrico, contendo o espaçador aromático, partindo da benzilazida **237** e do 1,3-dietinilbenzeno **238**. Além de avaliar o escopo da metodologia, a síntese deste bistriazol representaria uma maior amplitude nos estudos como ligantes, em virtude dos dados descritos na literatura apontando-o como uma estrutura em potencial na síntese de ligantes e complexos metálicos.

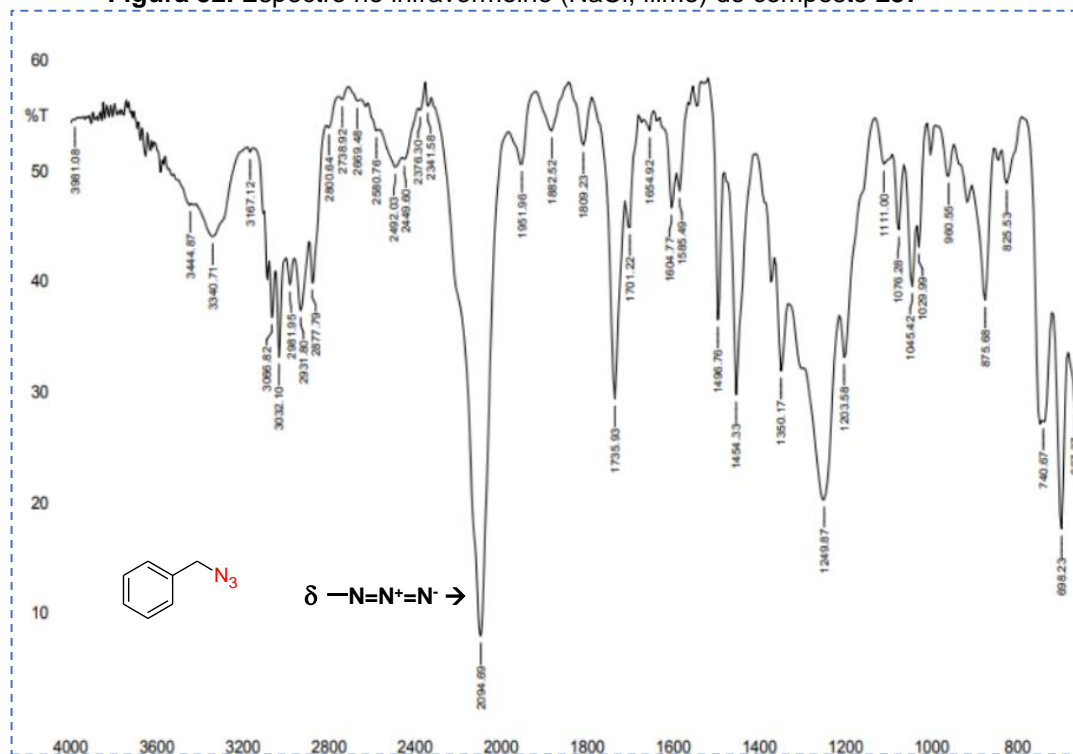
#### 4.3.1 Síntese da benzilazida

A síntese da benzilazida **237** foi realizada a partir do cloreto de benzila **236** (**Esquema 51**) nas condições reacionais já otimizadas pelo grupo de pesquisa para esta reação. O produto foi obtido como um óleo amarelo, com 70% de rendimento e identificada por meio da análise do espectro de infravermelho, com a visualização da banda em  $2094\text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao estiramento N=N=N (**Figura 32**).



Fonte: elaborado pela autora (2023)

**Figura 32.** Espectro no infravermelho (NaCl, filme) do composto **237**

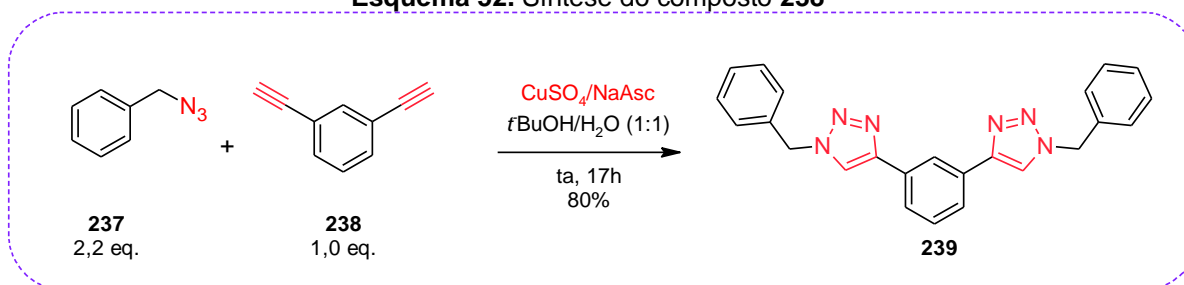


Fonte: elaborada pela autora (2023)

#### 4.3.2 Síntese do bistriazol **239** a partir da benzilazida

Um bistriazol contendo um espaçador aromático **239** foi sintetizado com o objetivo de testá-lo quanto às suas capacidades complexantes e possíveis atividades biológicas, junto aos bistriazóis carbonilados já obtidos. Por ser um composto já amplamente estudado, teve seus dados de RMN comparados com dados descritos na literatura, confirmando, assim, a sua síntese. Sua preparação a partir da benzilazida **237** e o bisalcino **238**, nas condições já otimizadas e descritas neste trabalho (**Esquema 52**).

**Esquema 52.** Síntese do composto **239**

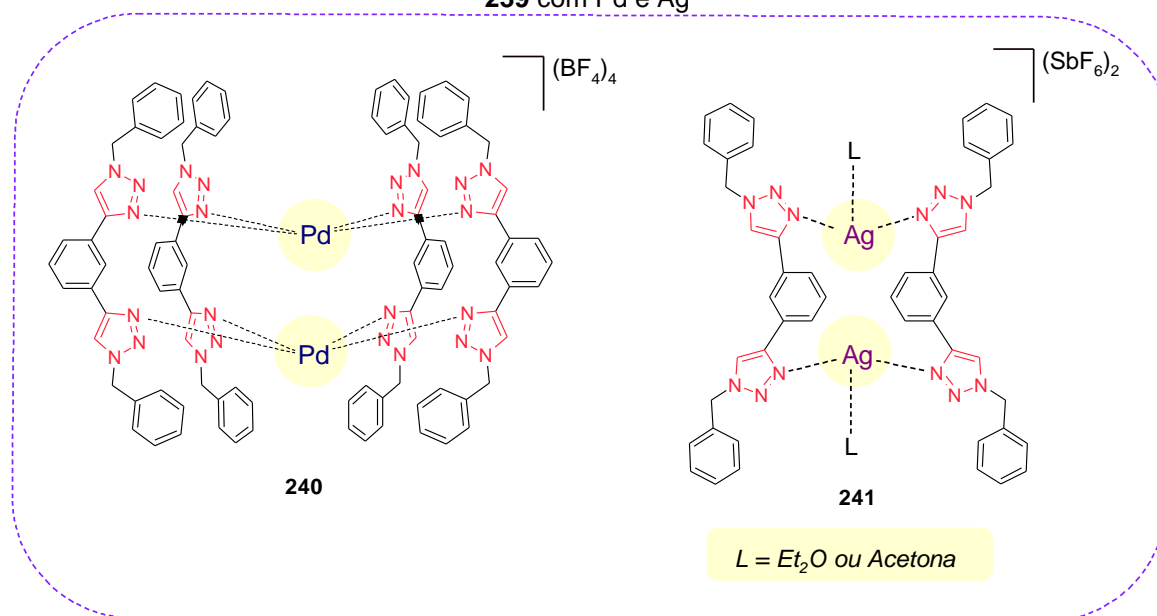


Fonte: elaborado pela autora (2023)

O bistriazol 1,3-bis(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)benzeno foi amplamente citado em estudos de estratégias de otimizações sintéticas envolvendo a aplicação de diversas metodologias para a sua obtenção, incluindo a variabilidade das fontes de cobre, uso de ligantes “verdes” para aumentar a função catalítica do cobre e o uso da radiação de micro-ondas nas reações.<sup>143-146</sup>

Na literatura, este composto tem destaque na síntese de metalomacrociclos comprovando a sua potencialidade enquanto ligante metálico, aplicado a diversos metais de transição em estudos que envolveram as suas sínteses, propriedades eletrônicas, estruturais e atividades biológicas. Crowley e colaboradores (2010) descreveram a preparação de complexos de dipaládio e diprata, com o bistriazol **239** (Figura 33). Nesses estudos foram investigadas as estabilidades das estruturas metalossupramoleculares e uma análise da influência dos pontos de complexação do ligante, no que diz respeito aos deslocamentos químicos dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H.<sup>148-150</sup>

**Figura 33.** Complexos macrocíclicos: ligante metálico na formação de complexos do composto **239** com Pd e Ag

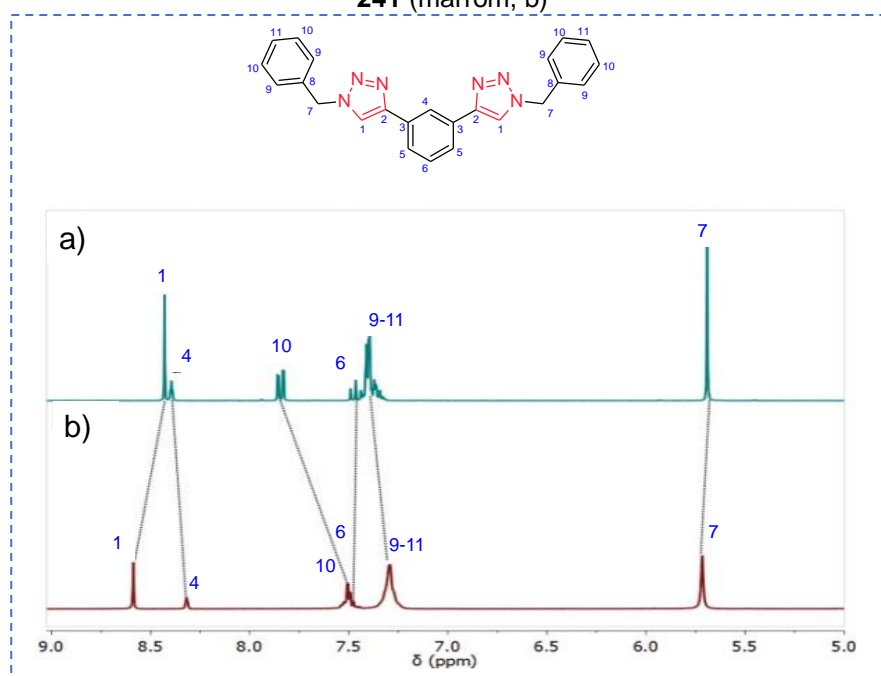


Fonte: adaptada de Crowley e colaboradores (2010)<sup>148-150</sup>

Os autores apresentaram uma comparação dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H do composto **239** e do complexo dimérico **241** mostra uma diminuição nos valores de deslocamento químico da maioria dos prótons do composto, em relação ao composto livre e a perda de multiplicidade dos acoplamentos com alargamento do

sinal referente aos hidrogênios dos anéis aromáticos (**Figura 34**). A variação nos deslocamentos químicos deu-se em decorrência do efeito  $\pi$  *stacking* gerado pela interação dos anéis aromáticos. Os núcleos mais próximos dos pontos de complexação com o metal sofreu aumento no deslocamento químico **H1** e **H7** devido ao efeito retirador de elétrons do metal, desprotegendo os núcleos frente ao campo magnético incidido.<sup>150</sup>

**Figura 34.** Comparação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **239** (verde, a) e do complexo **241** (marrom, b)



Fonte: adaptada de Crowley e colaboradores (2010)<sup>150</sup>

#### 4.4 Análises dos espectros de IV-TF, HRMS e RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$

A espectroscopia no infravermelho foi uma técnica de grande importância em todo o processo de síntese e caracterização dos bistriazóis. A análise contínua e minuciosa, permitiu verificar um padrão de formação das bandas, bem como as faixas frequências em que elas apareciam (**Tabela 7**). Uma característica comum em todos os bistriazóis carbonilados é o deslocamento da banda referente ao grupo C=O, quando comparado à banda da bisazida carbonilada ( $\sim 1739\text{ cm}^{-1} \rightarrow \sim 1755\text{ cm}^{-1}$ ).

De acordo com o grupo substituinte, pôde-se observar uma tendência na frequência de absorção do estiramento C=O. Dentro do grupo dos substituintes

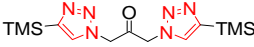


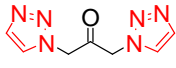


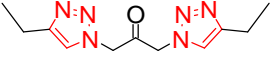


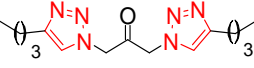


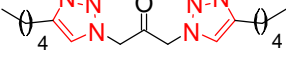


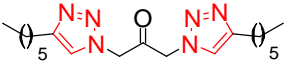


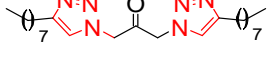


alquílicos, à medida que ocorre o aumento da cadeia, nota-se o aumento na frequência de absorção do estiramento C=O, mas com estabilização em  $1751,36\text{ cm}^{-1}$ , entre os substituintes  $\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $\text{C}_5\text{H}_{11}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_{13}$  e  $\text{C}_8\text{H}_{17}$ , permitindo inferir que a cadeia alquílica, saturada e acíclica acima de quatro carbonos não afeta a força da ligação C=O e, conseqüentemente, na sua frequência de absorção no espectro de infravermelho.

A maior diferença no deslocamento da frequência da banda referente à ligação C=O foi observada no composto **216**, passando de  $1739\text{ cm}^{-1}$  para  $1759\text{ cm}^{-1}$ , contendo o grupo fenil diretamente ligado ao anel triazólico, de forma que há uma conjugação direta entre estes anéis aromáticos. Por conta desta conjugação não se estender até a ligação C=O, o efeito é refletido como indutivo retirador de elétrons para esta ligação, aumentando o caráter s da ligação C=O, de forma que o sistema  $\pi$  é fortalecido refletindo na maior frequência de absorção.

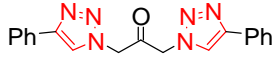
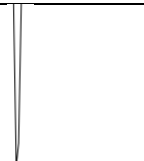

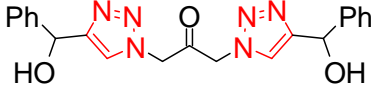
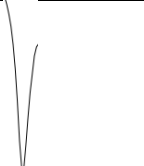

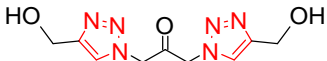
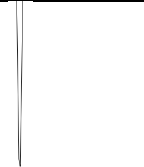

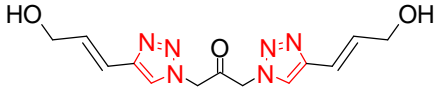

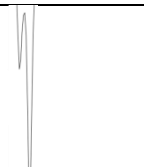
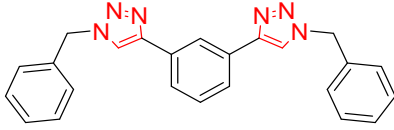

Quanto às bandas de estiramento  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  no anel 1,2,3-triazólico, não foi observada uma tendência em função do grupo substituinte dos anéis triazólicos. Vale destacar a ocorrência de uma banda alargada nesta região do espectro do composto **204**. A ausência de substituintes nos anéis triazólicos fez com que as bandas se sobrepussem na mesma região de número de onda, aparecendo como uma banda alargada.



**Tabela 7.** Comparação entre as bandas C=O e C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H dos bistriazóis  
(*continua*)

Bistriazol	Frequência (cm <sup>-1</sup> )	
	C=O	C <sub>sp<sup>2</sup></sub> -H
 <b>203</b>	 <b>1755,22</b>	 <b>3128,54</b> <b>3028,24</b>
 <b>204</b>	 <b>1743,65</b>	 <b>3101,54</b>
 <b>207</b>	 <b>1747,51</b>	 <b>3132,40</b> <b>3078,39</b>
 <b>209</b>	 <b>1751,36</b>	 <b>3124,68</b> <b>3066,82</b>
 <b>211</b>	 <b>1751,36</b>	 <b>3124,68</b> <b>3070,68</b>
 <b>213</b>	 <b>1751,36</b>	 <b>3120,82</b> <b>3066,82</b>
 <b>215</b>	 <b>1751,36</b>	 <b>3120,82</b> <b>3066,82</b>

(conclusão)

 <p style="text-align: center;"><b>217</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>1759,08</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>3120,82</b> <b>3089,96</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>219</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>1751,36</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>3147,83</b> <b>3066,82</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>221</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>1755,22</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>3140,11</b> <b>3082,25</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>223</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>1751,36</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>3124,68</b> <b>3062,96</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>239</b></p>	<p style="text-align: center;">--</p>	 <p style="text-align: center;"><b>3116,97</b> <b>3062,96</b></p>

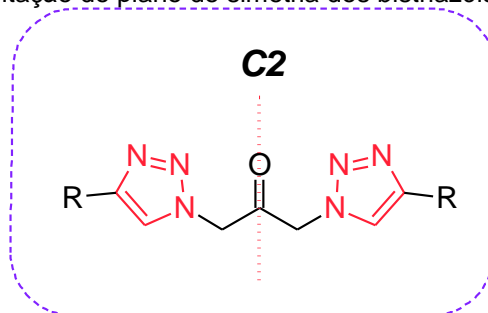
Fonte: elaborada pela autora (2023)

Os espectros de RMN trouxeram a confirmação estrutural de todos os bistriazóis sintetizados. A presença do plano de simetria nos compostos traz implicações nas análises espectroscópicas, visto que a simetria é um fator determinante da quantidade de sinais esperados devido a sua influência nas

regras de seleção, influenciado pela presença de núcleos homotópicos (**Figura 35**).

Em decorrência do plano de simetria **C2** presente nas estruturas, os núcleos são isócronos e apresentam a mesma magnitude de acoplamento. Desta forma, o que vemos do espectro é a “metade” da estrutura, requerendo uma integração duplicada dos sinais observados num espectro de primeira ordem.

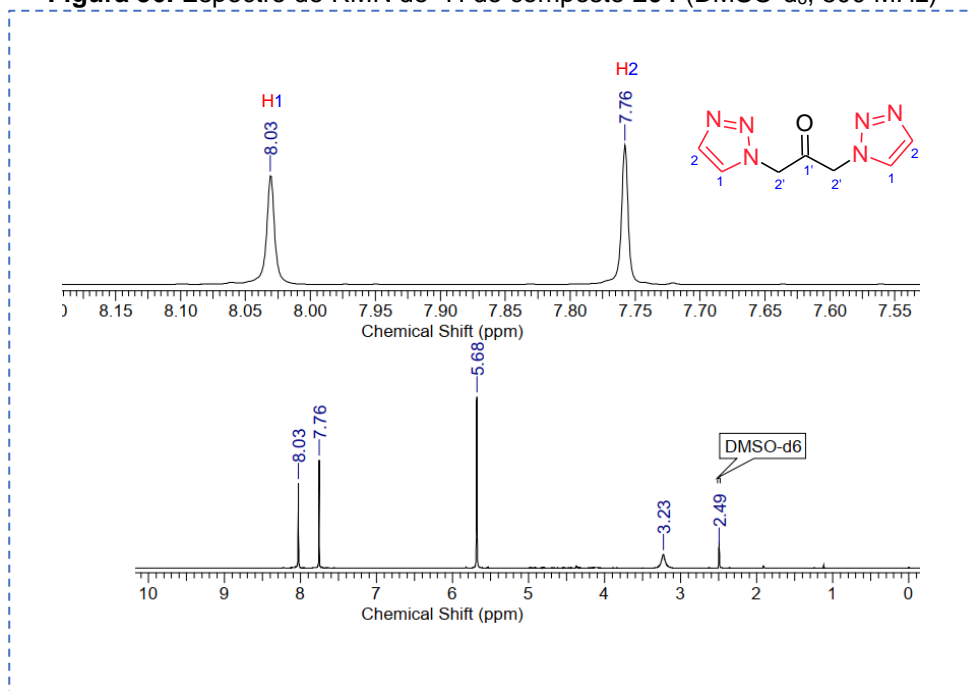
**Figura 35.** Representação do plano de simetria dos bistriazóis carbonilados



Fonte: elaborada pela autora (2023)

A seguir faremos a descrição da interpretação dos dados de RMN de alguns dos bistriazóis sintetizados, que servem de parâmetro para a interpretação dos espectros dos demais compostos.

O menor bistriazol sintetizado **204** apresentou espectros de RMN muito particulares quando comparado aos demais compostos, com dois sinais referentes aos hidrogênios triazólicos, devido à ausência de grupos substituintes (**Figura 36**). Era esperado o desdobramento destes sinais por conta do acoplamento dos prótons **H1** e **H2**, em 8,03 e 7,76 ppm, respectivamente. Entretanto, a presença de substituintes de maior eletronegatividade tende a diminuir a constante de acoplamento, fazendo com que não haja o desdobramento deste sinal, aparecendo como singletos no espectro de  $^1\text{H}$ .<sup>142</sup> A comparação dos deslocamentos químicos dos prótons do bistriazol **204** com um Monotriazol sintetizado por Wu e colaboradores (2013), veio corroborar no processo elucidativo e na comprovação da síntese desta estrutura (**Tabela 8**).<sup>136</sup>

**Figura 36.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **204** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)

Fonte: elaborada pela autora (2023)

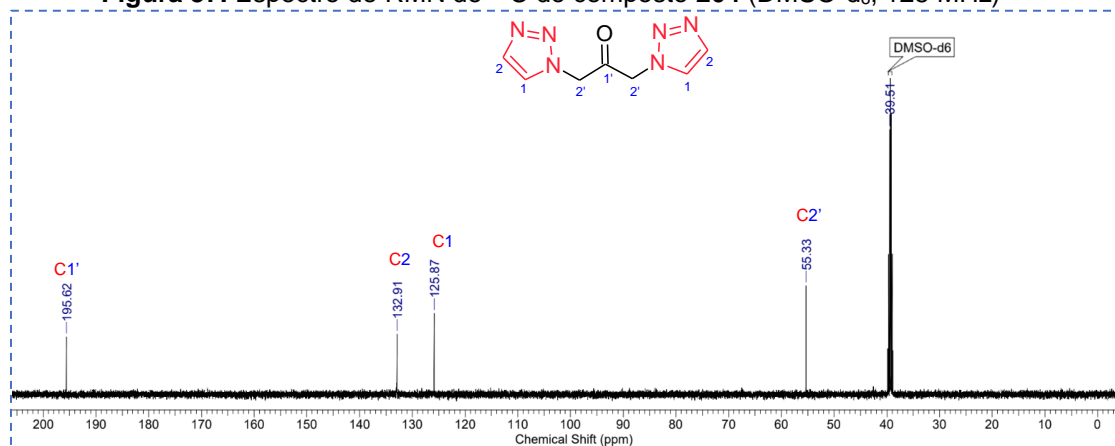
**Tabela 8.** Comparação dos valores de  $\delta$  dos hidrogênios triazólicos com valores descritos na literatura

Composto	$\delta$ RMN de $^1\text{H}$
	<b>H1</b> = 8.04 ppm (s, 1H) <sup>136</sup> <b>H2</b> = 7.82 ppm (s, 1H) <sup>136</sup>
	<b>H1</b> = 8.03 ppm (s, 2H) <b>H2</b> = 7.76 ppm (s, 2H)

Fonte: adaptada de Wu *et al* (2013)<sup>136</sup>

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 39**) é possível observar o sinal referente ao carbono carbonílico **C1'** em 195,6 ppm, os carbonos metilênos insaturados dos anéis triazólicos **C2** e **C1**, em 132,9 e 125,9 ppm, respectivamente e, por fim, o sinal referente aos carbonos  $\alpha$ -carbonílicos **C2'**, em 55,3 ppm.

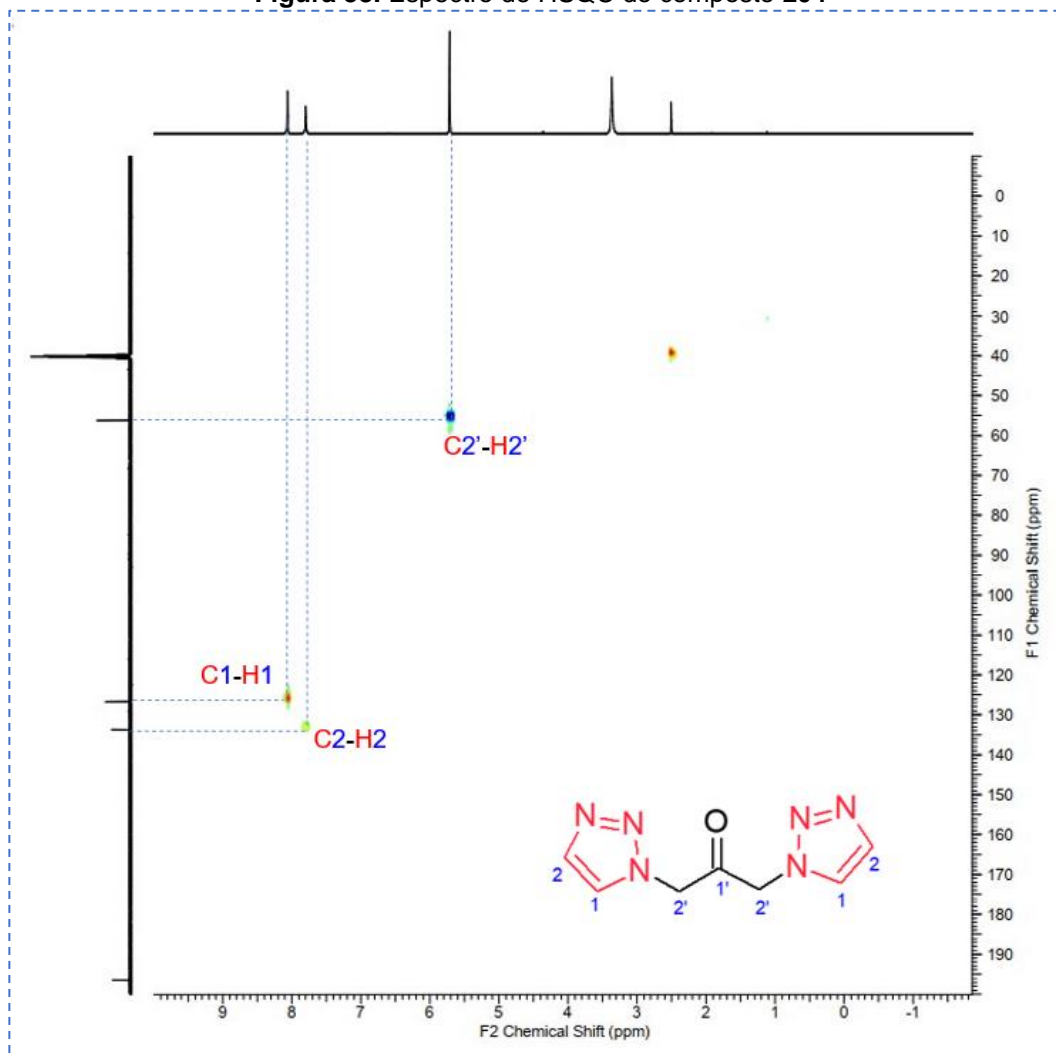
**Figura 37.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **204** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)



Fonte: elaborada pela autora (2023)

O espectro bidimensional de HSQC foi realizado para corroborar com a caracterização estrutural, fornecendo a correlação direta entre os prótons e seus respectivos carbonos, com informações suficientes para a atribuição dos sinais (**Figura 38**). A análise deste espectro trouxe um caráter elucidativo sobre os carbonos do anel triazólico, podendo concluir que o **C2** é mais desprotegido do campo magnético, em detrimento a **C1**, com deslocamentos em 132,9 e 125,9 ppm, respectivamente.

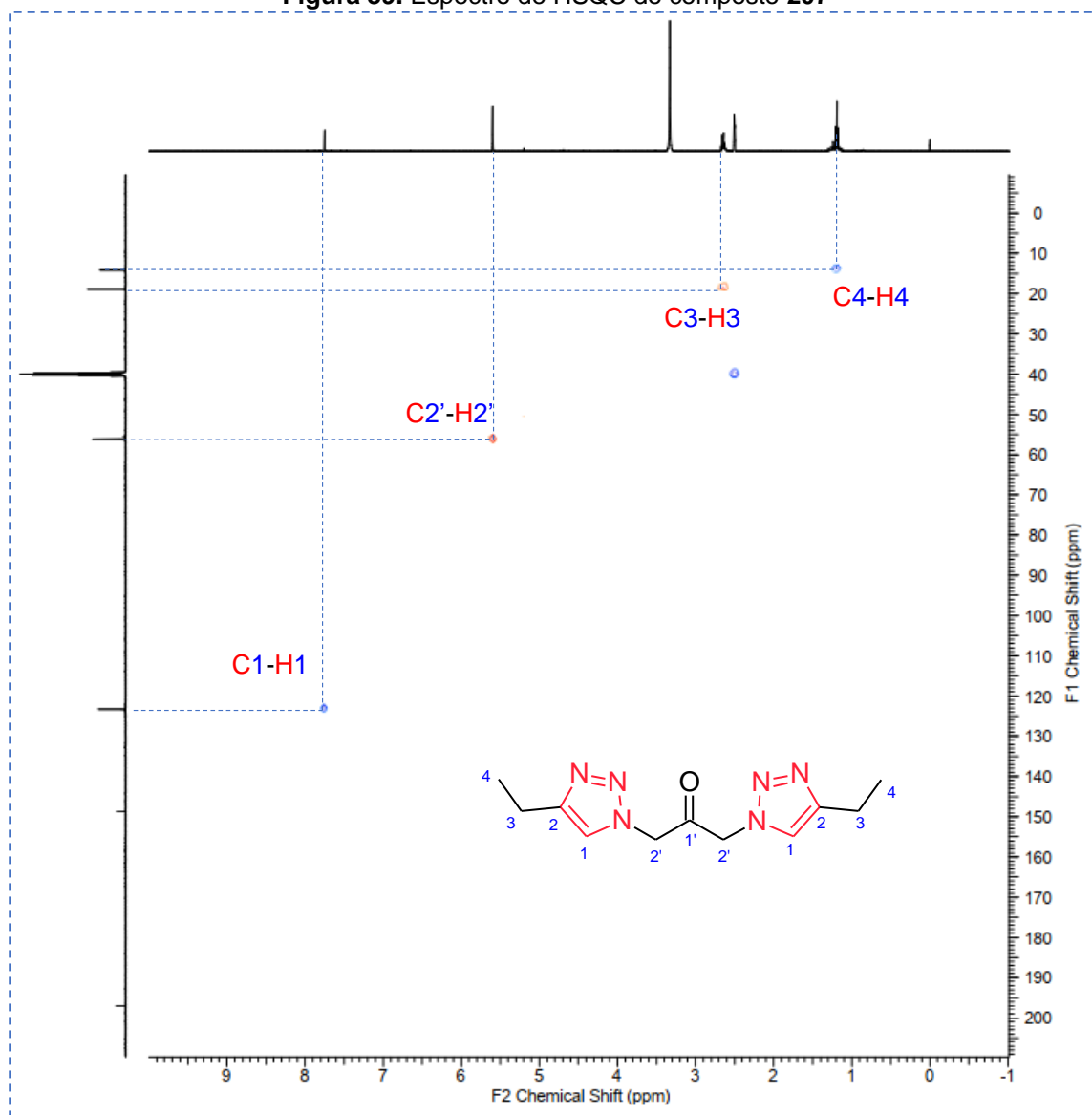
Figura 38. Espectro de HSQC do composto **204**



Fonte: elaborada pela autora (2023)

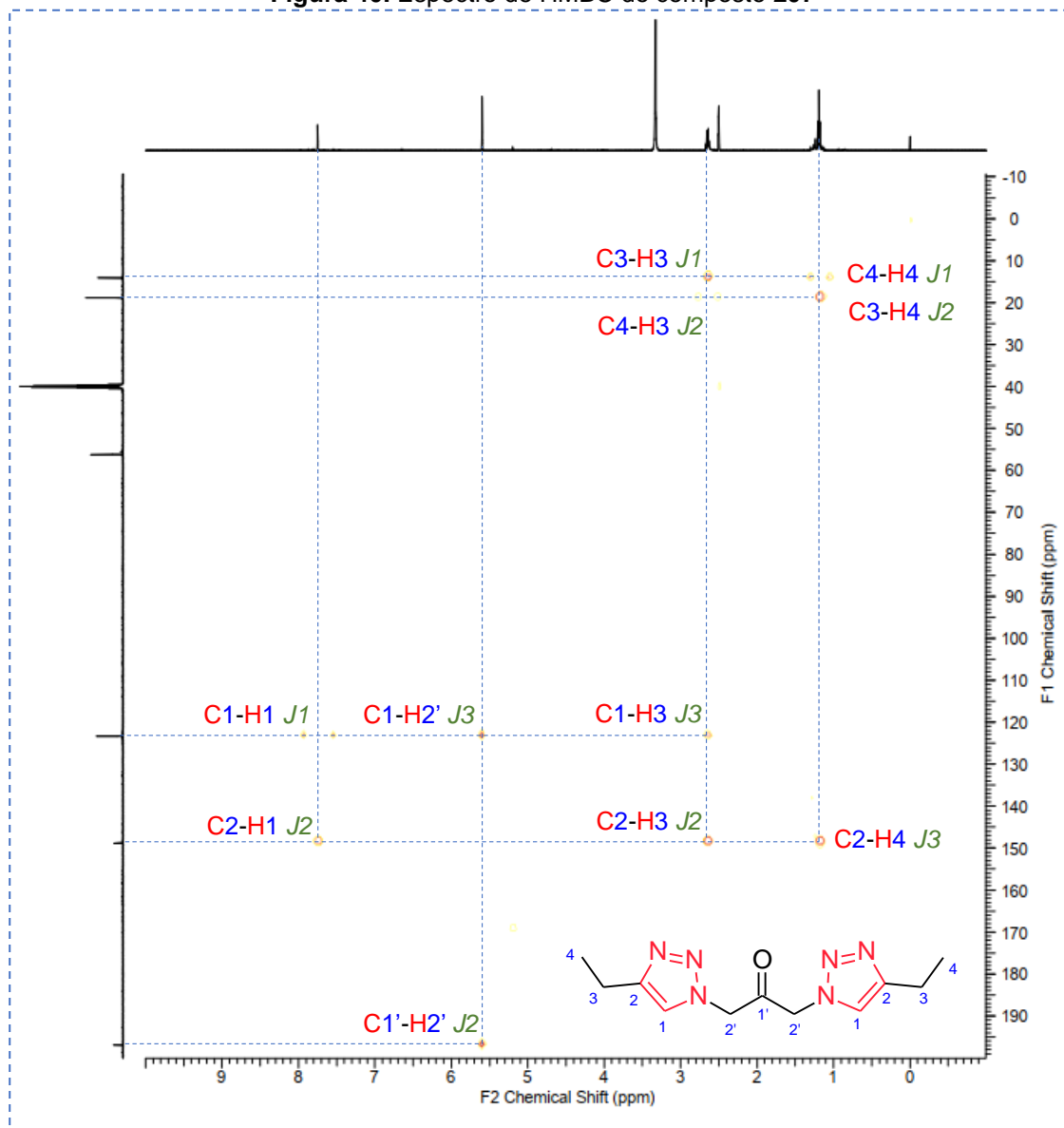
A atribuição de **C1** e **C2** na série dos bistriazóis dissustituídos seguiu a mesma tendência, sendo confirmada pela análise dos espectros bidimensionais do bistriazol **207**, estabelecendo todas as conexões e acoplamentos de **J1**, no espectro de HSQC, e até o **J3**, no espectro de HMQC, entre os núcleos irradiados (**Figuras 39** e **40**). Portanto, foi possível estabelecer um padrão de ocorrência dos sinais nos espectros de RMN, facilitando, assim, a caracterização dos demais compostos.

Figura 39. Espectro de HSQC do composto 207



Fonte: elaborada pela autora (2023)

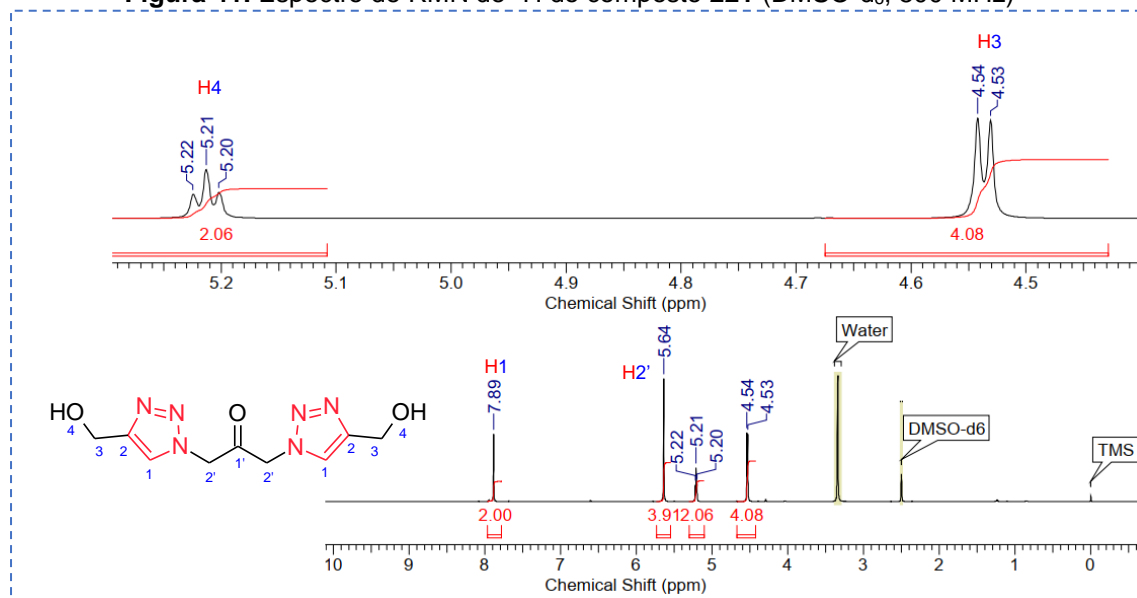
Figura 40. Espectro de HMBC do composto **207**



Fonte: elaborada pela autora (2023)

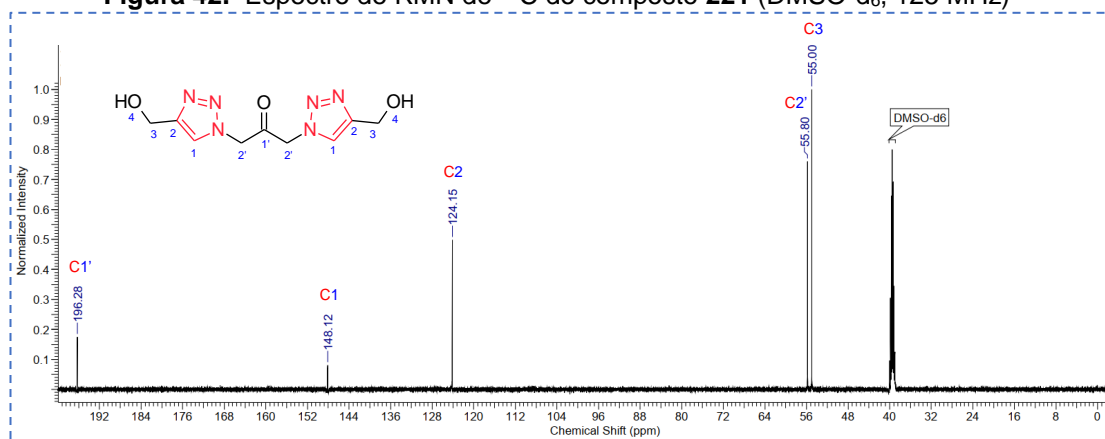
O bistriazol com substituinte hidroxilado **221** apresentou dados espectrais bastante elucidativos, condizentes com a estrutura proposta. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 41**) destaca-se o sinal atribuído aos hidrogênios triazólicos **H1** em 7,89 ppm, o sinal em 5,64 ppm referente aos hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos **H2'**, bem como os sinais da cadeia substituinte em 5,21 ppm, referente aos hidrogênios das hidroxilas **H4** (*t*, 2H,  $J = 5,8$  Hz), e em 4,53 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos **H3** (*d*, 4H,  $J = 5,8$  Hz).



**Figura 41.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **221** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)

Fonte: elaborada pela autora (2023)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **221** (**Figura 42**) foi possível observar o sinal referente ao carbono carbonílico **C1'** em 196,3 ppm, os carbonos metilenos insaturados dos anéis triazólicos **C2** e **C1**, em 148,1 e 124,1 ppm, respectivamente; o sinal referente aos carbonos  $\alpha$ -carbonílicos **C2'**, em 55,8 ppm e, por fim, o sinal do carbono metilênico **C3** em 55,0 ppm.

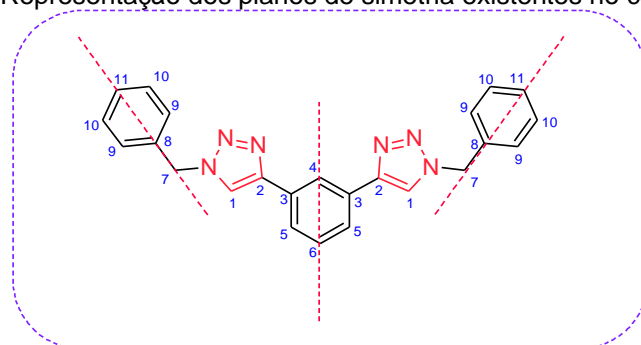
**Figura 42.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **221** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)

Fonte: elaborada pela autora (2023)

O 4,4'-benzeno-1,3-diilbis(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol) (**239**) apresenta três planos de simetria internos (**Figura 43**), refletidos no número de sinais presentes

nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , com a equivalência química e magnética dos núcleos.

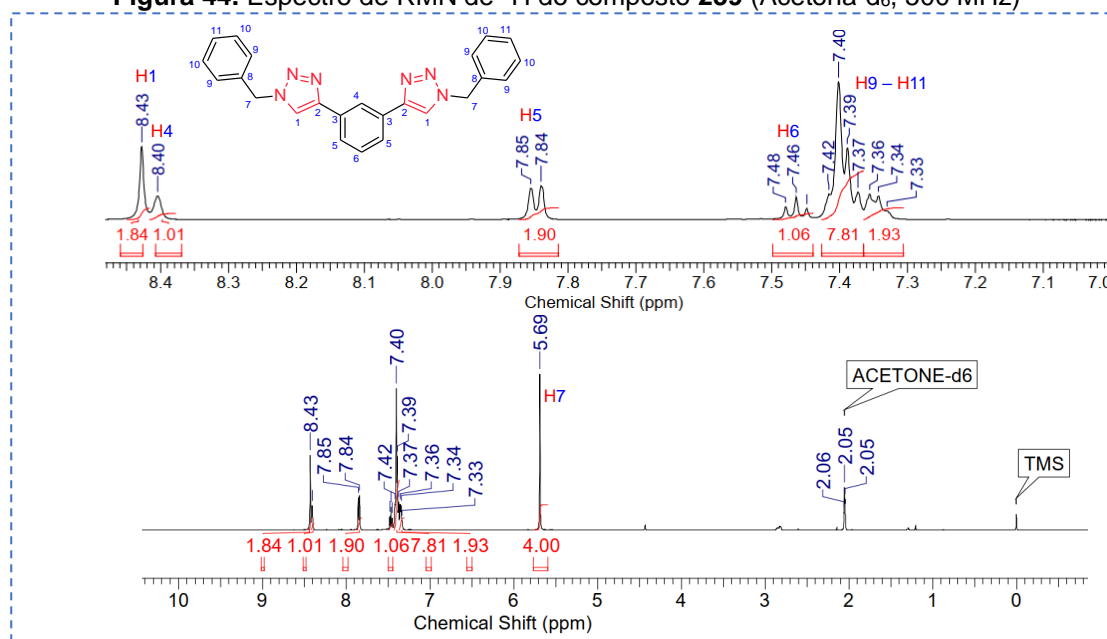
**Figura 43.** Representação dos planos de simetria existentes no composto **239**



Fonte: elaborada pela autora (2023)

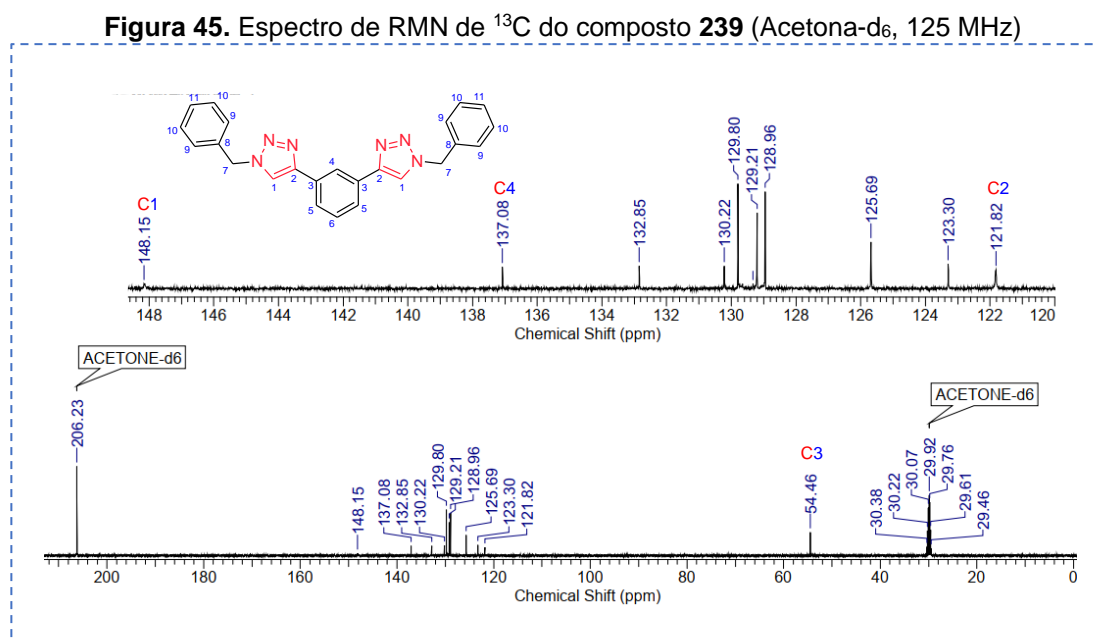
A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  permitiu a atribuição dos sinais, confirmando a síntese do composto (**Figura 44**). Por se tratar de um composto já descrito na literatura, foi possível realizar uma análise comparativa dos dados espectrais obtidos. No espectro, destacam-se os singletos em 8,43 e 5,69 ppm, referentes aos hidrogênios dos anéis triazólicos **H1** e aos hidrogênios metilênicos **H7**, respectivamente. Os demais sinais estão em concordância com os prótons referentes aos três anéis aromáticos que compõe a estrutura.

**Figura 44.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **239** (Acetona- $d_6$ , 500 MHz)



Fonte: elaborada pela autora (2023)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram identificados onze sinais referentes aos carbonos da estrutura, considerando os elementos de simetria e equivalências químicas e magnéticas (**Figura 45**). Dentre os dados apresentados, vale destacar os sinais referentes aos carbonos metilenos insaturados dos anéis triazólicos **C2** e **C1**, em 148,1 e 121,8 ppm, respectivamente e o sinal referente ao carbono  $\text{sp}^2$  **C4**, em 137,1 ppm.

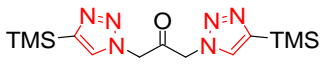
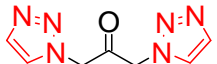
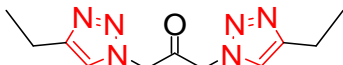
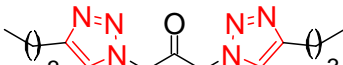
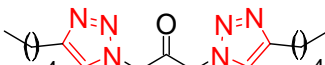


Fonte: elaborada pela autora (2023)

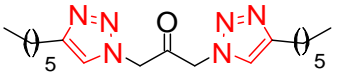
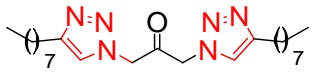
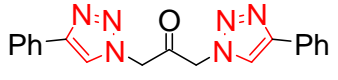
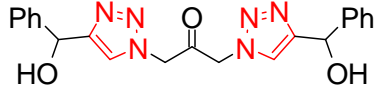
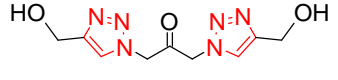
Nas **Tabela 9** encontram-se os sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  obtidos dos bistriazóis sintetizados. Além das obtenções dos espectros de infravermelho e RMN, também foram determinadas as faixas de fusão e análises de espectrometria de massa de alta resolução de alguns destes compostos (EMAR, do inglês *High Resolution Mass Spectrometry* - HRMS) dos compostos (Apêndice A).

**Tabela 9.** Descrição dos sinais dos deslocamentos químicos dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  dos bistriazóis sintetizados

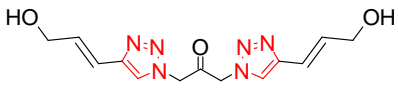
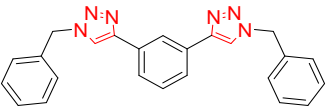
(*continua*)

Composto	Sinais de RMN de $^1\text{H}$	Sinais de RMN de $^{13}\text{C}$
 <p style="text-align: center;"><b>203</b></p>	(500 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 8,03 (s, 2H); 5,70 (s, 4H); 0,26 (s, 18H).	(125 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 197,5; 145,8; 132,9; 56,4; 0,0.
 <p style="text-align: center;"><b>204</b></p>	(500 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 8,03 (s, 2H); 7,76 (s, 2H); 5,68 (s, 4H).	(125 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 195,6; 132,9; 125,9; 55,3.
 <p style="text-align: center;"><b>207</b></p>	(500 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 7,75 (s, 2H); 5,60 (s, 4H); 2,65 ( <i>quart.</i> , 4H, $J = 7.6$ Hz); 1,19 ( <i>t</i> , 6H, $J = 7.6$ Hz).	(125 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 196,5; 148,3; 123,0; 56,0; 18,4; 13,8.
 <p style="text-align: center;"><b>209</b></p>	(500 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 7,75 (s, 2H); 5,60 (s, 4H); 2,65 ( <i>quart.</i> , 4H, $J = 7.6$ Hz); 1,19 ( <i>t</i> , 6H, $J = 7.6$ Hz).	(125 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 201,8; 128,8; 61,1; 36,4; 29,9; 26,9; 19,0.
 <p style="text-align: center;"><b>211</b></p>	(500 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 7,73 (s, 2H); 5,57 (s, 4H); 2,62 ( <i>t</i> , 6H, $J = 7.3$ Hz); 1,60 ( <i>quint</i> , 8H, $J = 7.3$ Hz); 1,29 ( <i>m</i> , 4H); 0,86 ( <i>t</i> , 6H, $J = 7.3$ Hz).	(125 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 196,2; 146,9; 123,1; 55,6; 30,6; 28,4; 24,8; 21,7; 13,7.

(continua)

Composto	Sinais de RMN de $^1\text{H}$	Sinais de RMN de $^{13}\text{C}$
 <p style="text-align: center;"><b>213</b></p>	(500 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 7,73 (s, 2H); 5,57 (s, 4H); 2,62 (t, 4H, $J = 7.3$ Hz); 1,59 (quint, 7H, $J = 7.3$ Hz); 1,29 (m, 28H); 0,86 (m, 12H).	(125 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 196,1; 146,7; 122,9; 55,5; 30,7; 28,6; 27,9; 24,7; 21,7; 13,6.
 <p style="text-align: center;"><b>215</b></p>	(500 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 7,72 (s, 2H); 5,55 (s, 4H); 2,63 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz); 1,60 (quint, 6H, $J = 7.5$ Hz); 1,26 (m, 38H); 0,86 (m, 12H).	(125 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 201,3; 149,3; 122,9; 55,5; 30,9; 28,6; 28,4; 28,25; 28,2; 24,7; 21,7; 13,5.
 <p style="text-align: center;"><b>217</b></p>	(500 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 8,49 (s, 2H); 7,84 (d, 4H, $J = 7.6$ Hz), 7,45 (t, 5H, $J = 7.6$ Hz), 7,34 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 5,80 (s, 4H).	(125 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 196,2; 146,4; 130,5; 128,9; 125,2; 122,8; 56,1.
 <p style="text-align: center;"><b>219</b></p>	(500 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 7,75 (s, 2H), 7,40 (d, 4H, $J = 7.4$ Hz), 7,33 (t, 5H, $J = 7.4$ Hz), 7,24 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 6,01 (d, 2H, $J = 4.5$ Hz), 5,81 (d, 2H, $J = 4.5$ Hz), 5,59 (s, 4H).	(125 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 196,2; 151,5; 144,0; 128,2; 128,1; 126,4; 123,5; 55,8.
 <p style="text-align: center;"><b>221</b></p>	(500 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 7,89 (s, 2H), 5,64 (s, 4H), 5,21 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 4,53 (d, 4H, $J = 5.7$ Hz).	(125 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 196,3; 148,1; 124,1; 55,8; 55,0.

(conclusão)

Composto	Sinais de RMN de $^1\text{H}$	Sinais de RMN de $^{13}\text{C}$
 <p style="text-align: center;"><b>223</b></p>	(500 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 8,01 (s, 2H), 6,54 (d, 2H, $J=4.5$ ), 6,42-6,45 (dt, 2H, $J=4.5$ Hz), 5,62 (s, 4H), 4,72 (s, 2H), 4,10 (s, 7H).	(125 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ ) $\delta$ : 195,6; 144,7; 132,0; 122,6; 117,3; 60,9; 55,6.
 <p style="text-align: center;"><b>239</b></p>	(500 MHz, $\text{Acetona}_{d6}$ ) $\delta$ : 8,43 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,84 (d, 2H, $J=7.6$ ), 7,46 (t, 1H, $J=7.6$ ), 7,42-7,33 (m, 10H), 5,69 (s, 4H).	(125 MHz, $\text{Acetona}_{d6}$ ) $\delta$ : 148,1; 137,1; 132,8; 130,2; 129,8; 129,2; 128,9; 125,7; 123,3; 121,8; 54,5.

Fonte: elaborada pela autora (2023)

Os espectros de *HRMS* foram analisados, confirmando as massas exatas dos compostos numa margem de erro entre 20 e 25 ppm, em termos de precisão analítica (**Tabela 10**). Logo, foi possível determinar as fórmulas moleculares de cinco dos bistriazóis sintetizados com precisão, confirmando, assim, as sínteses realizadas.

**Tabela 10.** Dados dos espectros de *HRMS* dos bistriazóis sintetizados

Bistriazol	Íon molecular	Fórmula molecular	m/z calculada	m/z teórica
<b>203</b>	[M+Na] <sup>+</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> O <sub>1</sub> N <sub>6</sub> Si <sub>2</sub> Na	359,14400	359,14423
<b>207</b>	[M+Na] <sup>+</sup>	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>1</sub> N <sub>6</sub> Na	271,12788	271,12778
<b>209</b>	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> O <sub>1</sub> N <sub>6</sub>	303,19389	303,19388
<b>215</b>	[M+Na] <sup>+</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>40</sub> O <sub>1</sub> N <sub>6</sub> Na	439,31557	439, 31558
<b>219</b>	[M+Na] <sup>+</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> N <sub>6</sub> Na	427,14872	427, 14891

## **Capítulo II: Desenvolvimento de uma metodologia de extração de cobre residual e determinação por FAAS**

### *5.0 O cobre na reação CuAAC: função catalítica ao resíduo*

O cobre é um dos primeiros elementos químicos da tabela periódica descobertos pela humanidade, amplamente empregado na fabricação de utensílios domésticos, de armazenamento e de armas, marcando um período histórico de grande avanço da civilização que foi caracterizado pela substituição das ferramentas de pedra por ferramentas de cobre e suas ligas metálicas, passando da idade da pedra para a idade do bronze. Com o passar do tempo, a versatilidade do cobre foi explorada, reconhecendo que a sua aplicabilidade estava para além da maleabilidade e resistência, sendo um material dúctil usado nos setores elétrico e da construção civil.<sup>151</sup>

Na sua forma metálica o cobre apresenta uma cor castanho-avermelhada, cuja configuração eletrônica é  $[\text{Ar}]3d^{10}4s^1$ , representando o número de oxidação  $\text{Cu}^0$ . Na forma de compostos com outros elementos químicos, outros três estados de oxidação são identificados: o  $\text{Cu}^{1+}$ , na forma de íon cuproso, o  $\text{Cu}^{2+}$ , como íon cúprico, sendo o mais comum dentre os demais, e o  $\text{Cu}^{3+}$ , um íon trivalente, de rara ocorrência em compostos de elevado poder de oxidação.<sup>152</sup>

Nos sistemas biológicos o íon  $\text{Cu}^{2+}$  é predominante e exerce um papel fundamental no equilíbrio metabólico devido à incorporação e especificidade num grande número de proteínas estruturais e enzimáticas. O cobre atua como um cofator, isto é, um intermediário da transferência de elétrons em atividades enzimáticas.<sup>152</sup>

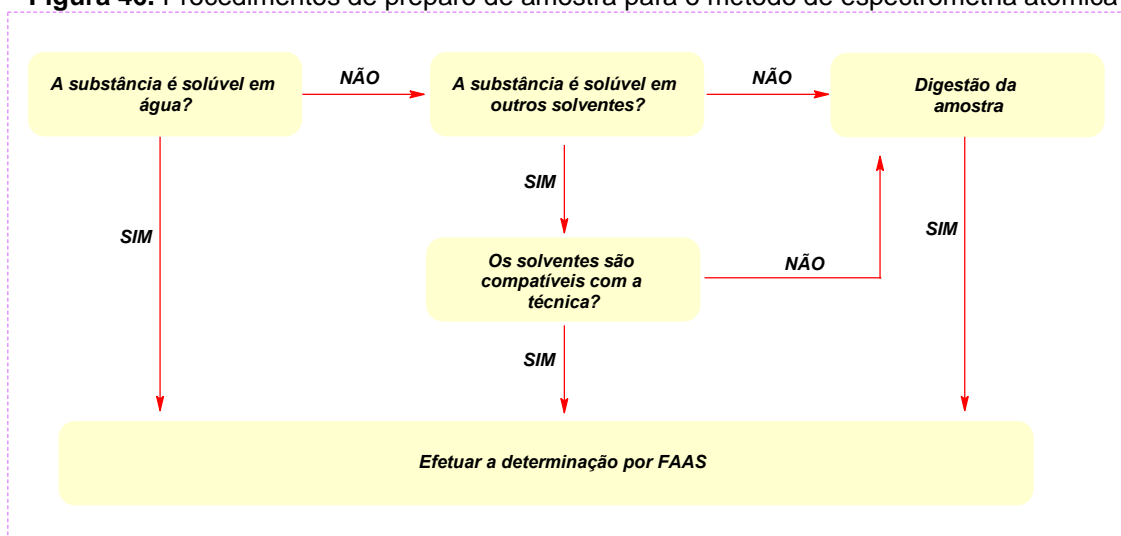
Dentro do mecanismo CuAAC para síntese dos bistriazóis, a presença do cobre tem sido determinante para a formação do produto, pois o uso das catálises homogêneas e heterogêneas na presença de metais de transição representa uma metodologia consolidada em síntese orgânica, possibilitando sínteses rápidas, seletivas e de elevados rendimentos. Os heterociclos 1,2,3-triazóis são ligantes ricos em átomos de nitrogênio com pares de elétrons livres e exibem modos de coordenação versáteis, capazes de interagir com o núcleo metálico catalítico do cobre e formar complexos estáveis com os múltiplos anéis triazólicos disponíveis.



A permanência de impurezas do catalisador após a purificação do produto pode interferir nas etapas sintéticas posteriores e eventual aplicação de material, representando um fator a ser investigado, visto à promissora atividade biológica e como ligantes metálicos, que pode sofrer possível interferência do metal. Logo, há o interesse destes bistriazóis em seus estados “livres” de complexação, para que as suas aplicabilidades não sejam mascaradas ou comprometidas pela presença residual do catalisador.

Avaliando a aplicabilidade destes compostos como futuros fármacos, a legislação brasileira prevê um limite máximo do teor de cobre, considerado como impureza. Para medicações de uso oral o valor máximo aceitável é de  $250 \mu\text{g.g}^{-1}$ , enquanto para administrações parenterais, de  $25 \mu\text{g.g}^{-1}$ .<sup>153</sup> A ANVISA ainda cita a técnica de espectrometria de absorção atômica com chama (*FAAS* - do inglês *Flame Atomic Absorption Spectrometry*) como procedimento padrão para quantificação de metais potencialmente tóxicos em fármacos ou potenciais fármacos, além das orientações técnicas para o preparo de amostras (**Figura 46**).

**Figura 46.** Procedimentos de preparo de amostra para o método de espectrometria atômica



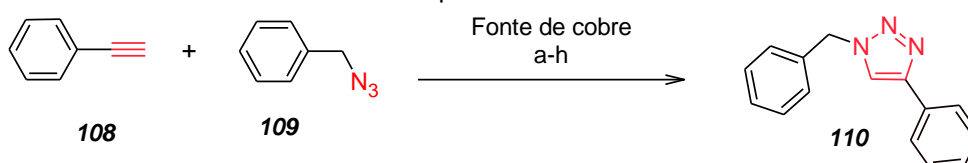
Fonte: adaptada de Brasil (2010)<sup>153</sup>

A presença de cobre residual foi relatada por Nývák e colaboradores (2012) num trabalho que envolveu o estudo metodológico no uso do cobre catalítico em fase heterogênea, a fim de minimizar as impurezas residuais do cobre complexadas ao produto triazólicos. Os resultados das medições analíticas mostraram que os teores de cobre dos produtos variaram de  $51,3 \mu\text{g.g}^{-1}$  até  $2770$

$\mu\text{g.g}^{-1}$ , de acordo com a fonte de cobre empregada (**Tabela 11**). Uma complexação com solução saturada de EDTA foi realizada, com extração significativa do cobre residual (**Tabela 11**, entrada **g**), representando o menor valor quantificado no estudo.<sup>154</sup>

Quando comparadas as catálises homogênea e heterogênea, no que se refere ao teor de cobre residual, na última há uma menor probabilidade de complexação por parte dos anéis triazólicos, visto a presença do catalisador numa fase distinta à do produto em formação.<sup>154</sup>

**Tabela 11.** Quantificação do teor de cobre residual em virtude da fonte de cobre catalítico aplicada

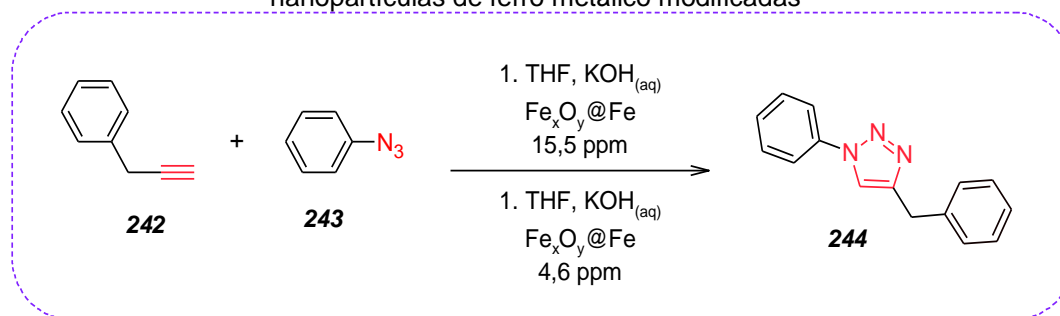


	Fonte de cobre	Teor de Cu(II) residual ( $\mu\text{g.g}^{-1}$ )
<b>A</b>	5 mol% $[\text{Cu}(\text{fen})(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$	2770
<b>B</b>	1 mol% $[\text{Cu}(\text{fen})(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$	284
<b>C</b>	0,5 mol% $[\text{Cu}(\text{fen})(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$	175
<b>D</b>	5 mol% CuI	419
<b>E</b>	5 mol% $\text{CuSO}_4/\text{NaAsc}$	1090
<b>F</b>	5 mol% $\text{CuSO}_4/\text{NaAsc}/\text{TBTA}$	412
<b>G</b>	5 mol% $\text{CuSO}_4/\text{NaAsc}/\text{TBTA}$ + lavagem com $\text{EDTA}_{(\text{aq})}$	27
<b>H</b>	5 mol% Cu/Fe	51,3

Fonte: adaptada de Nývák *et al* (2012)<sup>154</sup>

Um estudo similar foi feito com o monotriazol **244** e aplicação da extração do metal residual com uma solução de nanopartículas de ferro metálico oxidado ( $\text{Fe}_x\text{O}_y@\text{Fe}$ ), na presença de solventes orgânicos. O composto foi submetido a duas extrações com o agente complexante, verificando a redução de 71% do teor de cobre (**Esquema 53**).<sup>155</sup>

**Esquema 53.** Procedimento de extração do cobre residual por meio da utilização de nanopartículas de ferro metálico modificadas

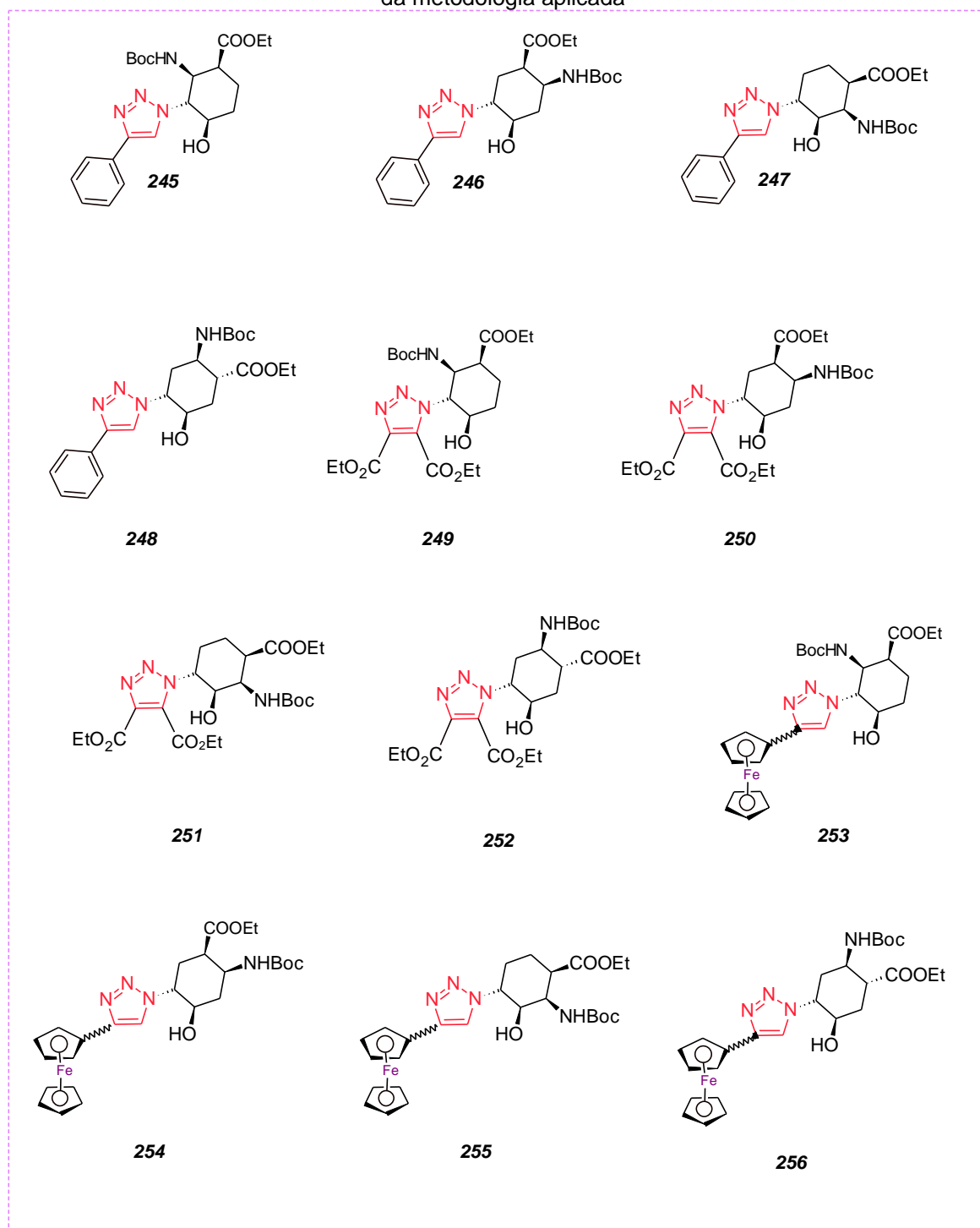


Fonte: adaptado de Macdonald *et al* (2007)<sup>155</sup>

Ötvös e colaboradores (2013) descreveram a síntese de 1,2,3-triazóis, substituídos com derivados de ácidos  $\beta$ -aminociclohexanocarboxílicos, que apresentaram potenciais atividades biológicas, via aplicação da reação em fluxo contínuo e o emprego de cobre metálico em pó como fonte catalítica (**Figura 47**). Nesse estudo, os monotriazóis sintetizados foram purificados via cromatografia em coluna e os teores de Cu(II) residuais quantificados por espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS do inglês *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*).<sup>156</sup>

Os resultados analíticos mostrados na **Tabela 12** revelam que o teor de cobre residual nos monotriazóis foram relativamente baixos, com valores entre 3,9 e 9,1  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ . Os compostos sintetizados sob as condições do método **B**, descrito na **Tabela 12**, na presença de uma base e um ácido, apresentaram o teor de cobre mais elevado do que aqueles obtidos sob as condições do método **A**, apenas com a utilização do solvente, conferindo maiores condições de complexação com a presença desses aditivos.

**Figura 47.** Estruturas dos triazóis sintetizados para o estudo do teor de cobre residual em função da metodologia aplicada



Fonte: adaptado de Ötvös *et al* (2013)<sup>156</sup>

**Tabela 12.** Teor de cobre residual nos triazóis **245 – 256**, sintetizados nas condições **A e B**, após purificação por cromatografia

	Monotriazol	Teor de Cu(II) residual ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ) $\pm$ DV <sup>1</sup>	
		Método A	Método B
<b>a</b>	<b>244</b>	4,6 ( $\pm$ 0,5)	8,4 ( $\pm$ 0,6)
<b>b</b>	<b>245</b>	4,2 ( $\pm$ 0,3)	7,7 ( $\pm$ 0,6)
<b>c</b>	<b>246</b>	3,9 ( $\pm$ 0,5)	8,0 ( $\pm$ 0,4)
<b>d</b>	<b>247</b>	4,7 ( $\pm$ 0,6)	8,2 ( $\pm$ 0,7)
<b>e</b>	<b>248</b>	5,2 ( $\pm$ 0,4)	7,9 ( $\pm$ 0,4)
<b>f</b>	<b>249</b>	5,1 ( $\pm$ 0,3)	7,5 ( $\pm$ 0,6)
<b>g</b>	<b>250</b>	4,8 ( $\pm$ 0,6)	7,7 ( $\pm$ 0,7)
<b>h</b>	<b>251</b>	5,3 ( $\pm$ 0,3)	8,2 ( $\pm$ 0,6)
<b>i</b>	<b>252</b>	6,1 ( $\pm$ 0,5)	8,6 ( $\pm$ 0,5)
<b>j</b>	<b>253</b>	4,8 ( $\pm$ 0,4)	7,7 ( $\pm$ 0,8)
<b>l</b>	<b>254</b>	5,4 ( $\pm$ 0,3)	9,1 ( $\pm$ 0,4)
<b>m</b>	<b>255</b>	4,9 ( $\pm$ 0,6)	7,8 ( $\pm$ 0,7)

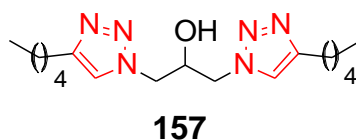
**Condição A:** DCM, 100 bar, 100 °C, fluxo 0.5 mL.min<sup>-1</sup>; **Método B:** DCM, 100 bar, ta, DIEA (0,4 eq.), HOAc (0,4 eq.), fluxo 0.5 mL.min<sup>-1</sup>.

1. Desvio-padrão

Fonte: adaptada de Ötvös et al (2012)<sup>156</sup>

Num trabalho realizado no nosso grupo de pesquisa foram feitos estudos para determinar possível lixiviação de cobre em compostos bistriazólicos, obtidos usando a metodologia *CuAAC* em catálise homogênea.<sup>126</sup> Foram comparados os teores na amostra sem tratamento e após a aplicação de algumas técnicas de purificação, utilizando o bistriazol **157** como modelo. A técnica analítica de quantificação por *FAAS*, fornecendo concentrações de cobre residual entre 195 – 4845  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ . Com estes resultados foi possível concluir que, para o composto relatado, a melhor técnica para a remoção do cobre residual foi a cromatografia em coluna (**Tabela 13 – entrada c**).

**Tabela 13.** Comparação dos diferentes métodos de purificação para extração e quantificação do teor de cobre residual no bistriazol **157**



	Técnica de purificação	Teor de Cu(II) residual ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )	% de extração
<b>A</b>	Bruto	$4845 \pm 344$	--
<b>B</b>	Recristalização	$3369 \pm 195$	30,5
<b>C</b>	Colunado ( $\text{SiO}_2$ )	$195 \pm 6$	95,8
<b>D</b>	EDTA	$381 \pm 31$	92,1

Fonte: adaptado de Farias (2019)<sup>126</sup>

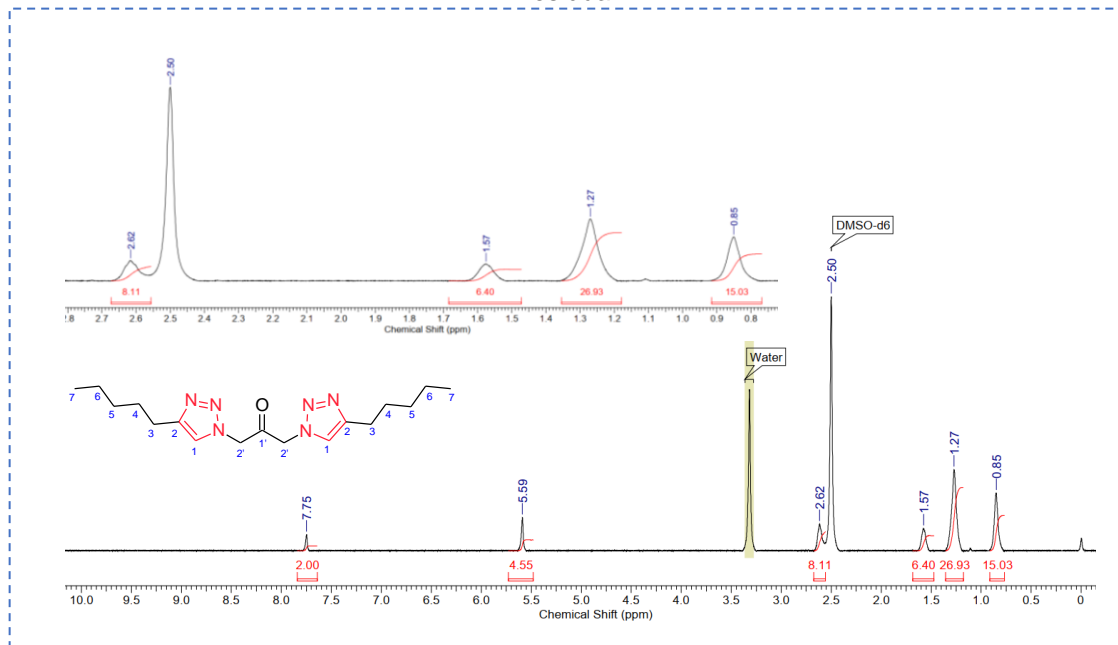
Na literatura não há relatos de desenvolvimento de metodologias, com validação analítica, para extração de cobre residual em produtos da reação *CuAAC*, como a utilização de EDTA como agente complexante. Nesse sentido, neste capítulo serão abordadas as etapas de desenvolvimento de uma metodologia de extração de cobre residual e sua quantificação via *FAAS*.

### 5.1 Resultados e discussões

A investigação sobre a ocorrência de cobre residual, presente nos bistriazóis sintetizados nesse trabalho, partiu de estudos anteriores dentro do grupo de pesquisa, bem como dos padrões espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  obtidos. Quando realizados os experimentos de RMN em alguns dos compostos, sem remoção do cobre residual, não foi possível determinar a multiplicidade dos sinais. Por exemplo, quando se compara a resolução dos espectros do composto bruto **211**, contendo cobre residual (**Figura 48**) e após a extração do metal (**Figura 49**), fica evidente o comprometimento da visualização da multiplicidade em função da presença do núcleo metálico paramagnético no composto. A melhoria na resolução dos sinais no espectro do composto veio sugerir fortemente a capacidade de complexação dos bistriazóis sintetizados, e assim justificar o

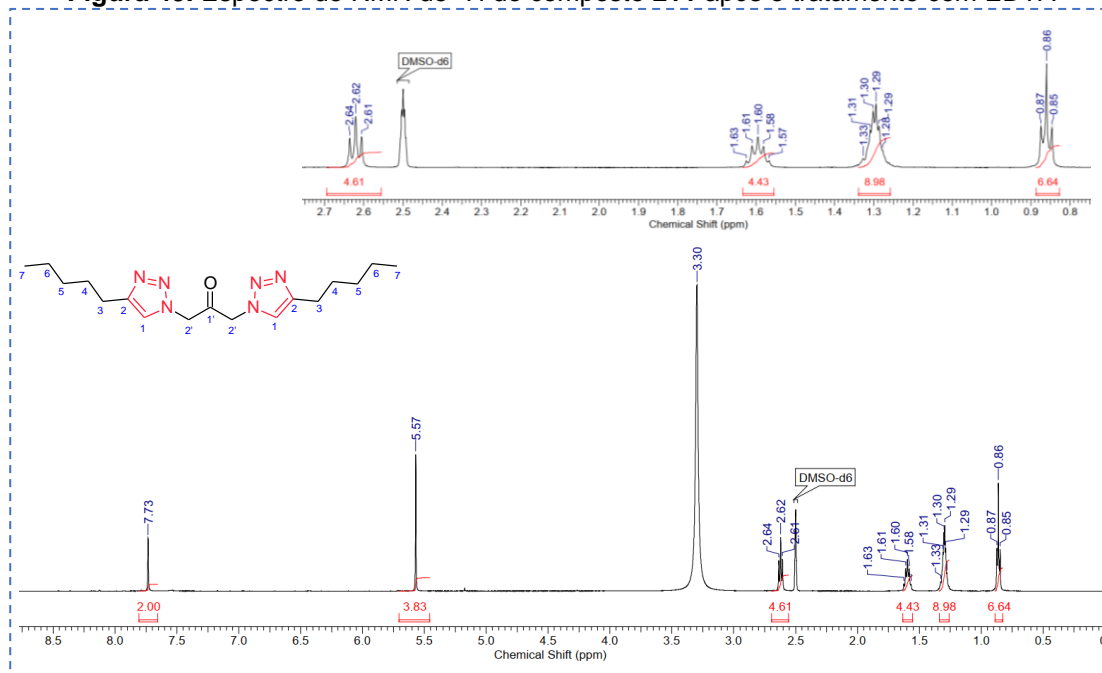
desenvolvimento de uma metodologia de extração dos teores de cobre presentes em cada estrutura.

**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **211** (não tratado) na presença de cobre residual



Fonte: elaborada pela autora (2023)

**Figura 49.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **211** após o tratamento com EDTA



Fonte: elaborada pela autora (2023)

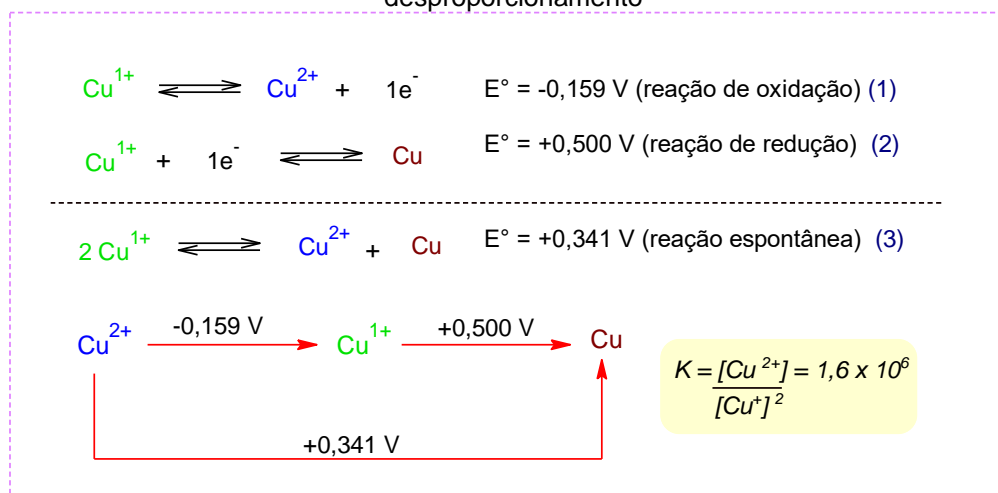
Na espectroscopia de RMN, o alargamento dos sinais é dependente de dois fatores: a relaxação transversal induzida e a heterogeneidade do campo. O primeiro fator consiste na perda de magnetização do plano *xy*, provenientes de interações que fazem com que os movimentos de precessão dos *spins* tenham frequências ligeiramente diferentes, interferindo na sua coerência de fase ao longo do tempo. Já a heterogeneidade do campo é caracterizada pela presença de impurezas paramagnéticas, neste caso, o Cu(II). As interações dipolo-dipolo dos núcleos magnéticos com os elétrons desemparelhados de núcleos paramagnéticos são de alta magnitude, visto a velocidade do processo de relaxação, o que conduz ao alargamento dos sinais de RMN.<sup>157,158</sup>

A probabilidade de formação dos complexos triazólicos está diretamente ligada aos íons metálicos presentes no meio reacional. Na reação *CuAAC*, o Cu(I) é responsável por catalisar a reação. Quando o núcleo metálico cumpre o ciclo catalítico, ele retorna ao meio reacional e, em teoria, torna-se suscetível para retornar ao processo de catálise. No entanto, o meio reacional aquoso pode fornecer condições para que o Cu(I) sofra desproporcionamento, liberando íons Cu<sup>2+</sup> em solução, na forma de aquocomplexos. Apesar do excesso de agente redutor utilizado, o produto formado possui alta capacidade de complexação, ligando-se prontamente ao íon metálico, podendo inferir a coexistência de complexos de Cu<sup>+</sup> e de Cu<sup>2+</sup> nos produtos das reações.

No **Esquema 53** estão apresentados dados referentes aos processos redox dos íons de cobre e seu diagrama de potenciais, considerando a reação de desproporcionamento. A constante de equilíbrio para este processo é alta ( $K = 1,6 \times 10^6$ ) de forma que a concentração de íons Cu<sup>+</sup> em solução aquosa é baixa. Quando presentes, tendem à formação imediata de complexos ou à insolubilidade.



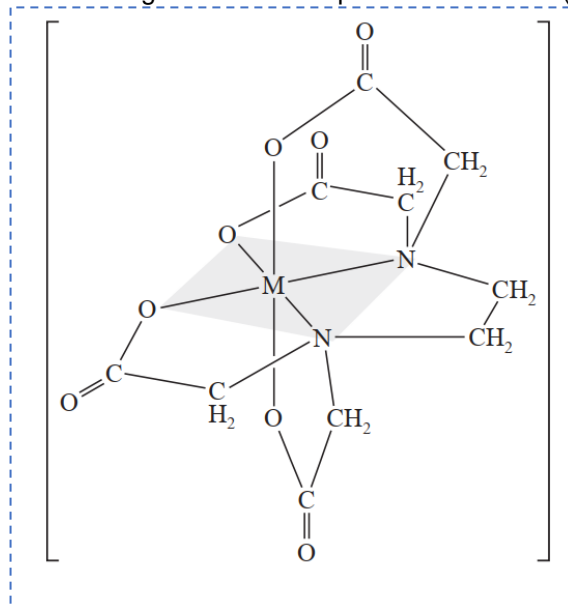
**Esquema 53.** Processos redox dos íons de cobre e o diagrama de potenciais da reação de desproporcionamento



Fonte: adaptado de Lee (1999)<sup>152</sup>

O processo de otimização da metodologia de extração foi viabilizado pela utilização da solução saturada de EDTA reagindo com uma solução em solvente orgânico do bistriazol. O uso da cromatografia em coluna foi uma alternativa aviltada no decorrer das investigações, mas o comportamento dos bistriazóis em sílica não foi promissor, com elevadas perdas de massa no processo de fracionamento das colunas cromatográficas, provavelmente devido à alta polaridade dos bistriazóis

A molécula de EDTA possui seis sítios potenciais para a ligação de íons metálicos: quatro grupos carboxílicos e dois grupos amino, cada um dos grupos com pares de elétrons não-ligantes, configurando em um ligante hexadentado de alto grau de complexação (**Figura 50**). O EDTA é capaz de encapsular o íon metálico tornando-o isolado do meio reacional, num processo altamente favorável termodinamicamente, compatível com qualquer cátion, exceto os metais alcalinos.<sup>151</sup>

**Figura 50.** Estrutura genérica do complexo EDTA-metal (M)

Fonte: Skoog *et al* (2009)<sup>151</sup>

Na primeira parte do trabalho foi realizada a quantificação de cobre residual nos bistriazóis brutos e tratados, dissolvidos em solução orgânica. Nesse teste inicial, as amostras dos bistriazóis selecionados foram pesadas em triplicata e tratadas apenas uma vez com a solução saturada de EDTA, verificando uma pequena perda de massa no processo de extração, que não pode ser atribuída exatamente ao cobre extraído, visto que há perdas na manipulação, contato com vidrarias, dentre outros fatores.

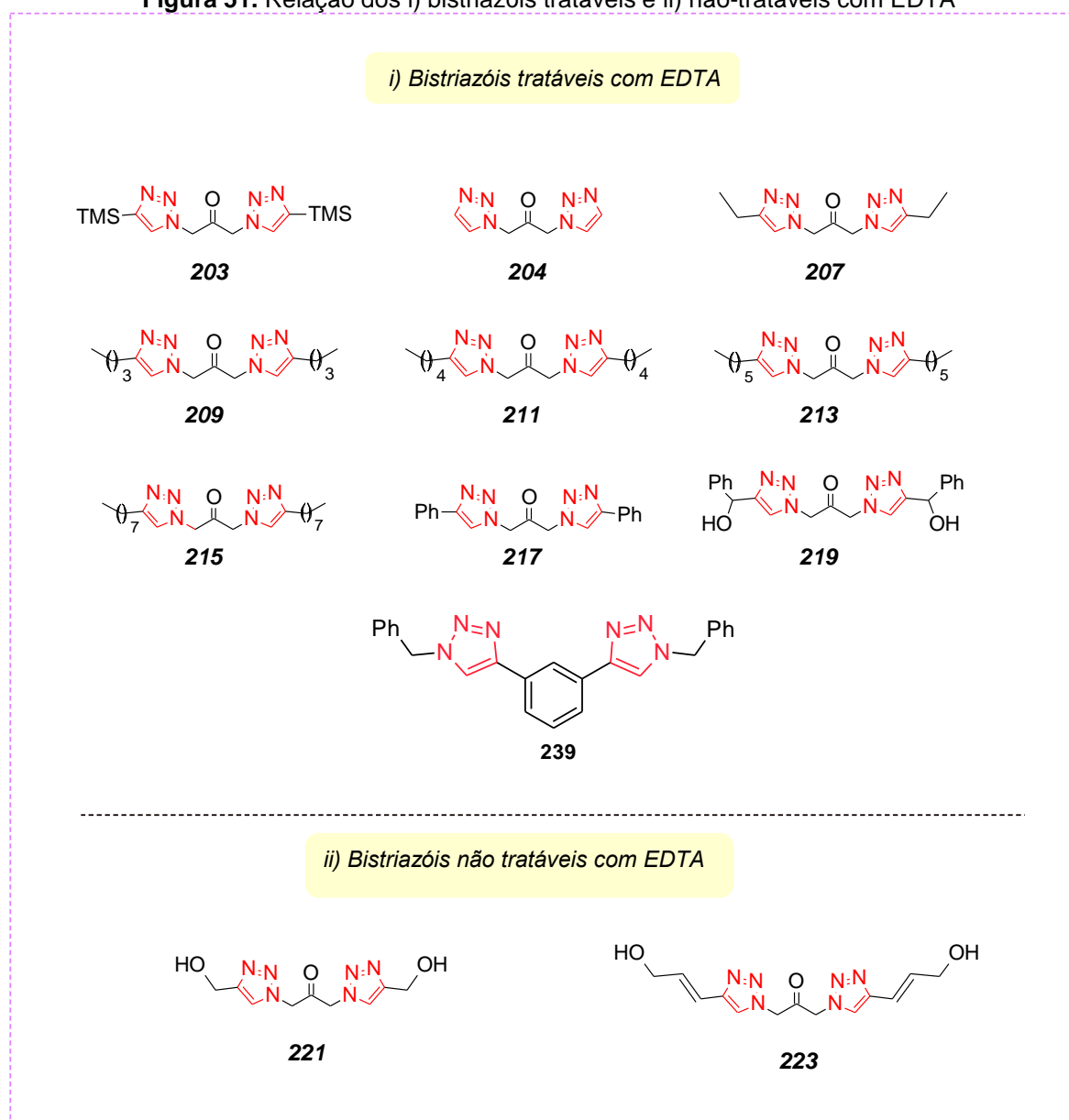
Nesta etapa ainda foi possível verificar que a aplicação deste método de extração não foi compatível com todas as estruturas. Os bistriazóis com substituintes hidrofílicos, migraram para a fase aquosa, contendo o EDTA, inviabilizando a metodologia. Diversos solventes orgânicos foram empregados na tentativa de retroextrair o bistriazol “livre” da fase aquosa, mas nenhuma das condições forneceu algum valor de massa de extração. Esses compostos (bistriazóis **221** e **223**) permaneceram com o cobre residual complexado e foram denominados de “bistriazóis não tratáveis” (**Figura 51**).

Na **Figura 52** é possível verificar a eficácia do processo de extração do EDTA (solução azul) e permanência do bistriazol na fase orgânica sobrenadante, evidente nos frascos 1, 2 e 4, sendo estas extrações referentes aos compostos **217**, **209** e **211**, respectivamente. O frasco 3 contém a tentativa de extração do

cobre do composto **221**, derivado do álcool propargílico, contendo os substituintes hidroxilados. Como pode ser observado, a solução aquosa saturada de EDTA adotou uma coloração esverdeada, diferentemente do padrão azul verificado nos demais experimentos realizados.

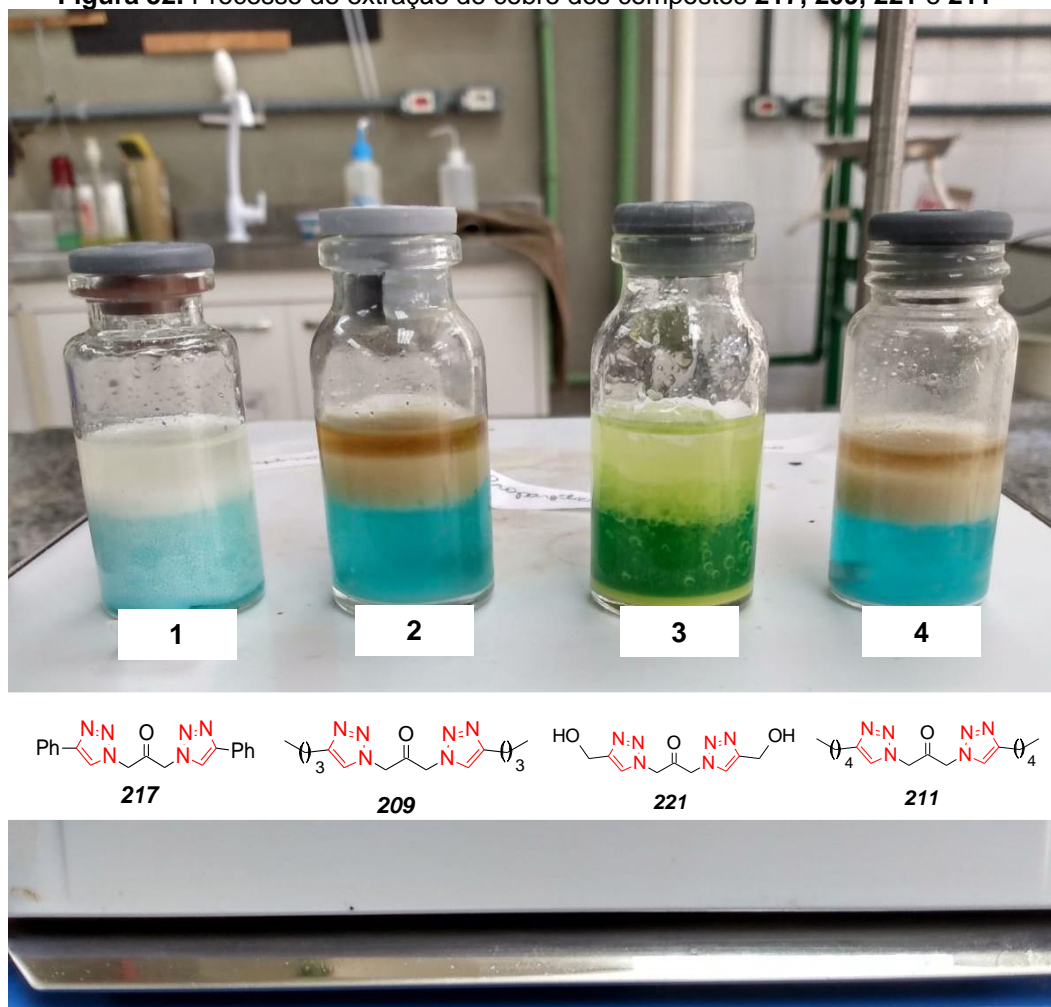
Apesar das diversas tentativas de extrações com outros solventes orgânicos ( $\text{CHCl}_3$ , éter dietílico, hexano, DCM) e aquecimento da mistura reacional visando o aumento da solubilidade, o bistriazol **221** permaneceu irre recuperável na fase aquosa. O mesmo padrão de comportamento foi observado para o composto **223**.

**Figura 51.** Relação dos i) bistriazóis tratáveis e ii) não-tratáveis com EDTA



Fonte: elaborada pela autora (2023)

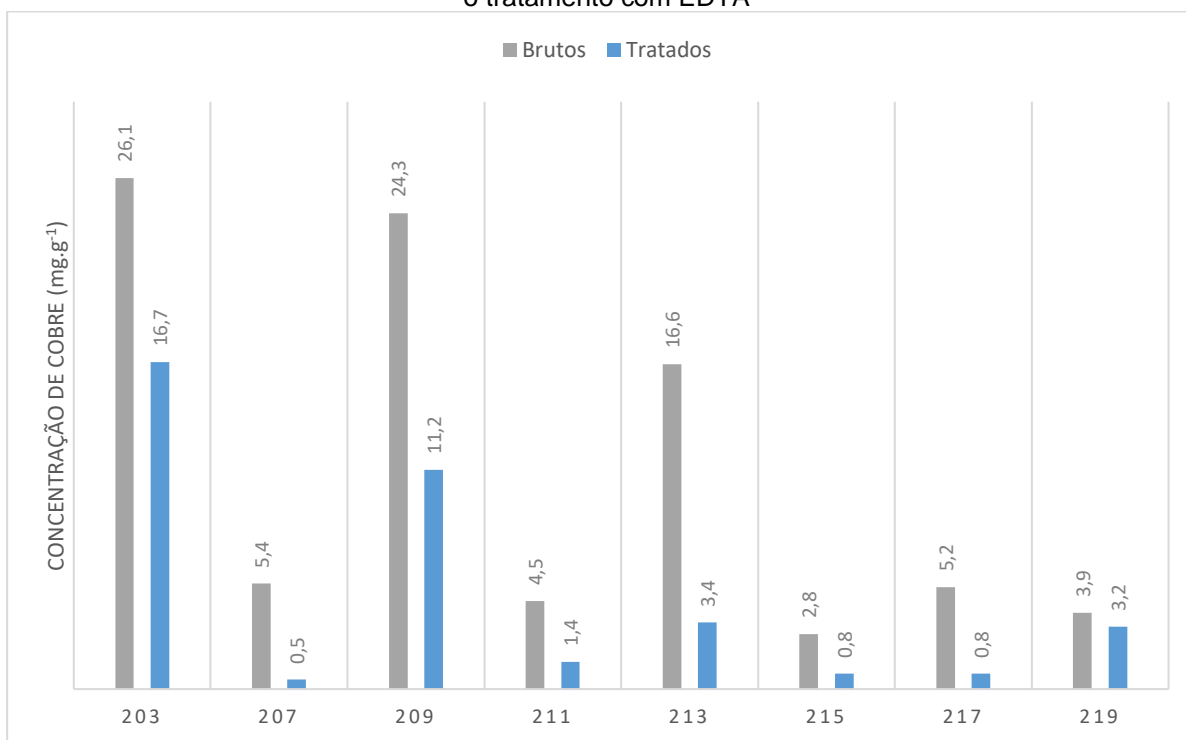
**Figura 52.** Processo de extração do cobre dos compostos **217**, **209**, **221** e **211**



Fonte: elaborado pela autora (2023)

Os compostos selecionados (**Figura 51, i**), após tratamento com solução de EDTA, foram solubilizados em metanol e seus teores de cobre quantificados por FAAS, mediante os resultados fornecidos na curva de calibração externa. As curvas de calibração ( $n = 13$ ) apresentaram coeficientes de regressão superiores a 0,99, demonstrando a linearidade e a repetitividade do método analítico. Para o limite de detecção (LD) o resultado obtido foi de  $0,09 \text{ mg.L}^{-1}$  e para o limite de quantificação (LQ), de  $0,31 \text{ mg.L}^{-1}$ . Para os bistriazóis brutos testados, os valores oscilam entre 2756 e  $26135 \mu\text{g.g}^{-1}$ . Após o processo de uma extração com EDTA, os valores reduziram para uma faixa entre 457 e  $11230 \mu\text{g.g}^{-1}$  (**Figura 53**), com extrações entre 36 e 94% do teor de cobre residual, com resultados expressos considerando os valores médios e seu respectivo desvio-padrão (**Tabela 14**).

**Figura 53.** Gráfico representando a diferença nos teores de cobre nos compostos brutos e após o tratamento com EDTA



Fonte: elaborada pela autora (2023)

**Tabela 14.** Percentual de extração de cobre residual nos bistriazóis estudados, expressos em termos das médias dos valores e seus respectivo desvio-padrão (DV)

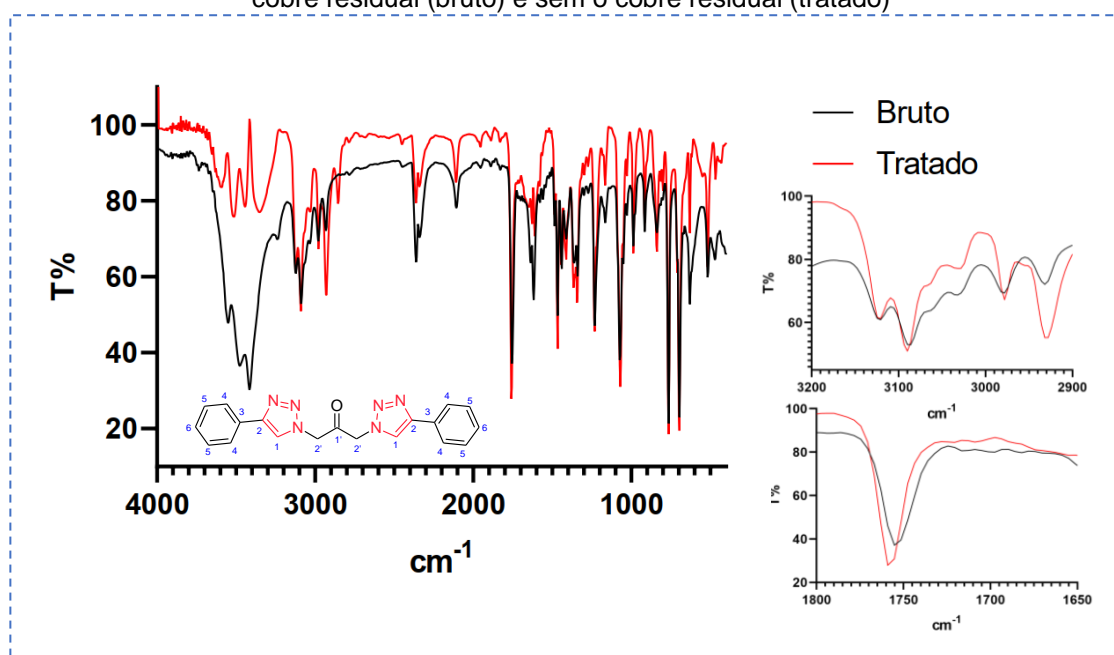
Bistriazóis	% ± DV
<b>203</b>	35,7 ± 2,2
<b>207</b>	93,6 ± 0,8
<b>209</b>	61,5 ± 1,6
<b>211</b>	80,1 ± 2,5
<b>213</b>	75,4 ± 3,6
<b>215</b>	59,4 ± 1,4
<b>217</b>	85,1 ± 2,1
<b>219</b>	44,4 ± 2,7

Fonte: elaborada pela autora (2023)

Foram realizadas análises dos espectros no infravermelho dos compostos brutos e tratados em busca de alguma evidência dos pontos de complexação do cobre, em função do deslocamento das principais bandas de absorção. Entretanto, não foi verificado um padrão de modificação significativo nestas

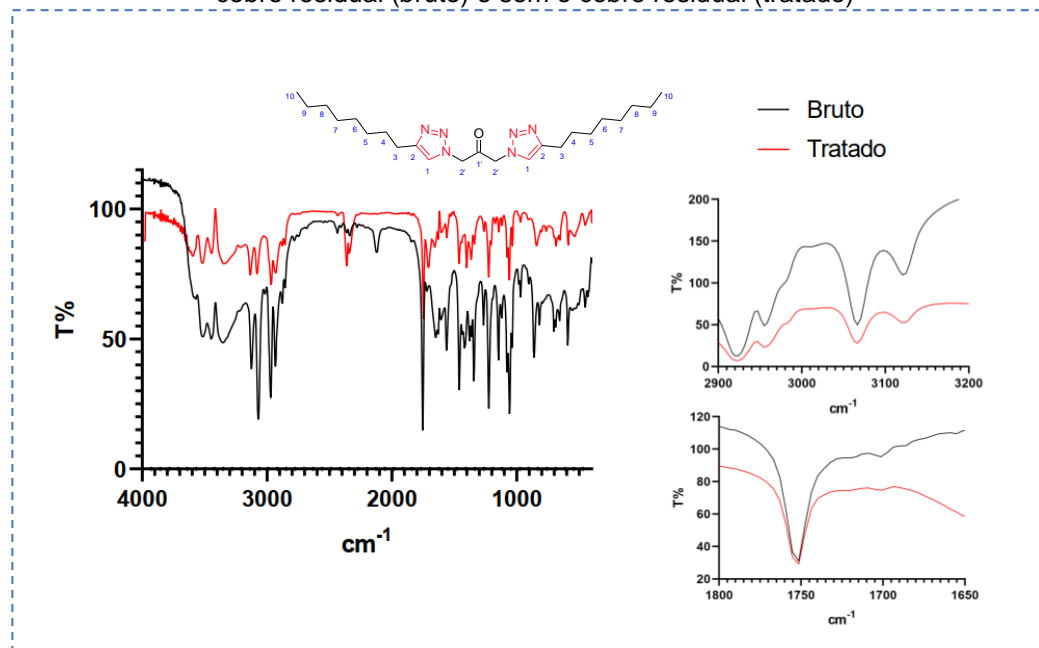
análises. O único composto com uma alteração perceptível no deslocamento da banda de carbonila foi o bistriazol **217** (Figura 54): de  $1754,08\text{ cm}^{-1}$  com cobre para  $1759,08\text{ cm}^{-1}$  sem cobre. Por outro lado, nos compostos contendo cadeias alifáticas como, por exemplo, nos espectros do composto **215** (Figura 55), foram verificadas as sobreposições completas das principais bandas analisadas. Os dois compostos apresentaram teores similares de cobre na primeira análise, entretanto, os espectros de infravermelho puderam sugerir diferenciações no processo de agregação do metal, de acordo com os deslocamentos das bandas.

**Figura 54.** Sobreposição dos espectros no infravermelho do composto **217** na presença do cobre residual (bruto) e sem o cobre residual (tratado)



Fonte: elaborada pela autora (2023)

**Figura 55.** Sobreposição dos espectros no infravermelho do composto **215** na presença do cobre residual (bruto) e sem o cobre residual (tratado)

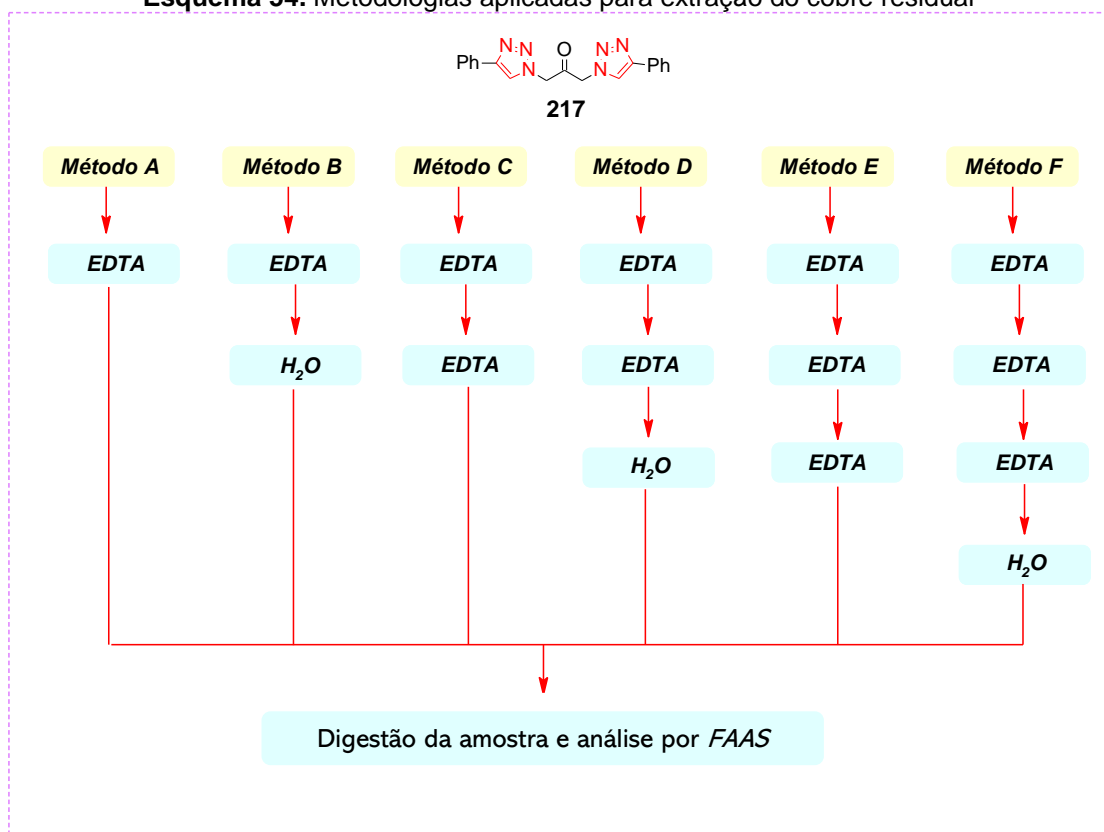


Fonte: elaborada pela autora (2023)

Após a obtenção destes resultados iniciais, um dos bistriazolóis foi escolhido para a otimização e melhoria da metodologia, em busca do máximo de remoção do cobre residual, optando-se pela digestão da amostra em via úmida, devido à baixa solubilidade destes compostos, na maioria dos solventes compatíveis com a técnica. A escolha do bistriazol foi feita em função da disponibilidade dos reagentes e bons rendimentos observados nas sínteses, visto que uma grande quantidade de experimentos seria requerida nesta etapa do trabalho. Nesse sentido, optou-se pelo composto **217**, o bistriazol contendo o grupo fenil como substituinte.

O bistriazol **217** foi então sintetizado e na sequência o composto bruto foi fracionado e submetido a diversas condições de extração (em triplicatas) como descrito na **Esquema 54**, a fim de avaliar a capacidade de extração nos diversos sistemas. Foram adotadas as extrações sequenciais de EDTA e uma lavagem adicional com água destilada, como parâmetros para otimização do método, investigando qual seria a contribuição da lavagem com água ou da terceira extração com EDTA na extração de cobre.

**Esquema 54.** Metodologias aplicadas para extração do cobre residual

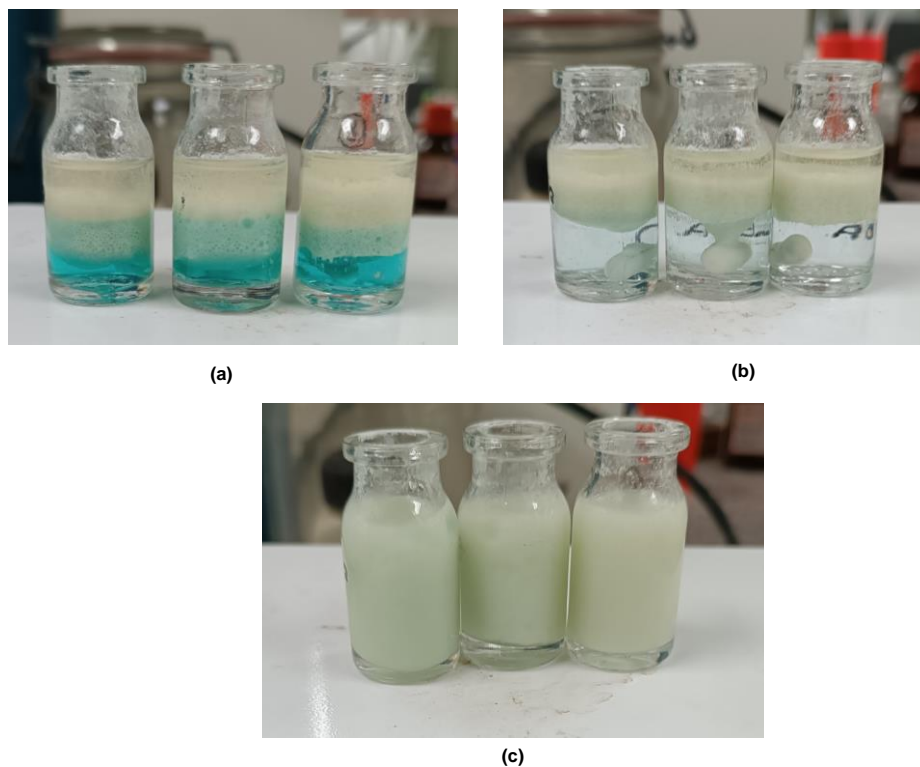


Fonte: elaborado pela autora (2023)

Na **Figura 56** encontram-se exemplificados os sistemas sequenciais de extração montados, contendo o bistriazol **217** solubilizado em acetato de etila e a solução de EDTA saturada extratora. A sequência de extrações representadas nesta imagem refere-se ao método **D** (EDTA → EDTA → H<sub>2</sub>O), ficando evidente o clareamento da solução extratora, podendo inferir, de forma qualitativa, a redução do teor de cobre disponível para extração.



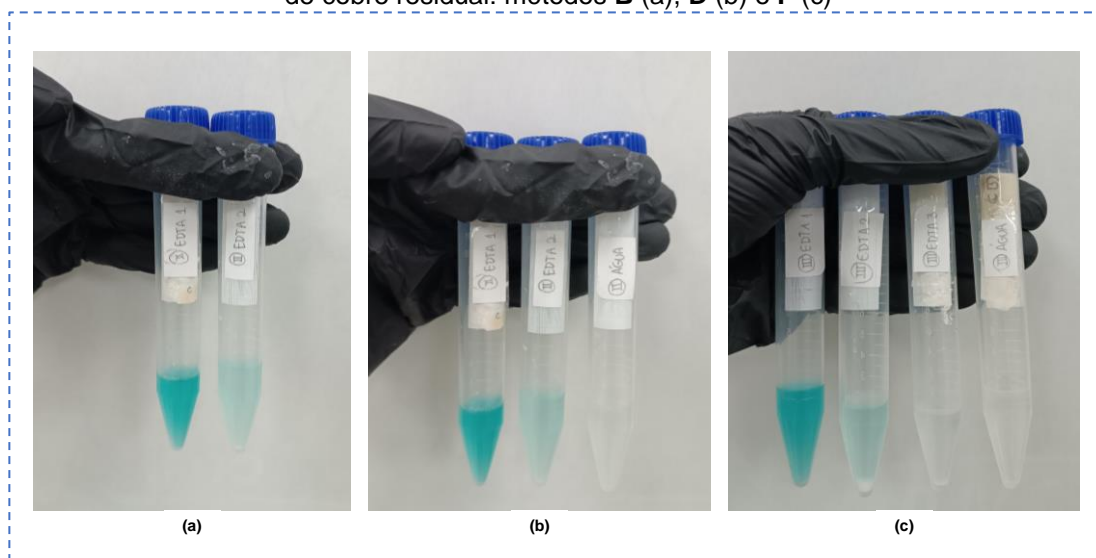
**Figura 56.** Extrações sequenciais (em triplicata) do cobre residual de acordo com o método D: 1º EDTA (a) → 2º EDTA (b) → H<sub>2</sub>O (c)



Fonte: elaborada pela autora (2023)

As soluções extratoras também foram separadas para quantificação do cobre presente, como mostrado na **Figura 57**. Sendo assim, tanto a extração com EDTA quanto da lavagem com água foram reservados para determinação de cobre nas fases aquosas removidas na extração, permitindo calcular a extração de cobre nas amostras e fazer um balanço de massa com a concentração de cobre presente nas fases aquosas obtidas.

**Figura 57.** Soluções extratoras reservadas para quantificação de cobre residual: métodos **B** (a), **D** (b) e **F** (c)



Fonte: elaborada pela autora (2023)

A partir deste ponto, as amostras do bistriazol **217** submetidas às condições de extrações foram separadas da fase aquosa, secas e evaporadas, e as amostras tratadas foram digeridas em bloco digestor, dentro de tubos PTFE numa solução de ácido nítrico 65%, peróxido de hidrogênio 30% e avolumadas com água destilada. Um branco foi preparado nas mesmas condições reacionais. Vale ressaltar que, diferente do primeiro processo adotado, as amostras foram completamente solubilizadas no processo de digestão (**Figura 58**). A linearidade do método foi mantida nesta etapa, com coeficientes de regressão superiores a 0,99.

**Figura 58.** Processo de preparo das amostras via bloco digestor



Fonte: elaborada pela autora (2023)

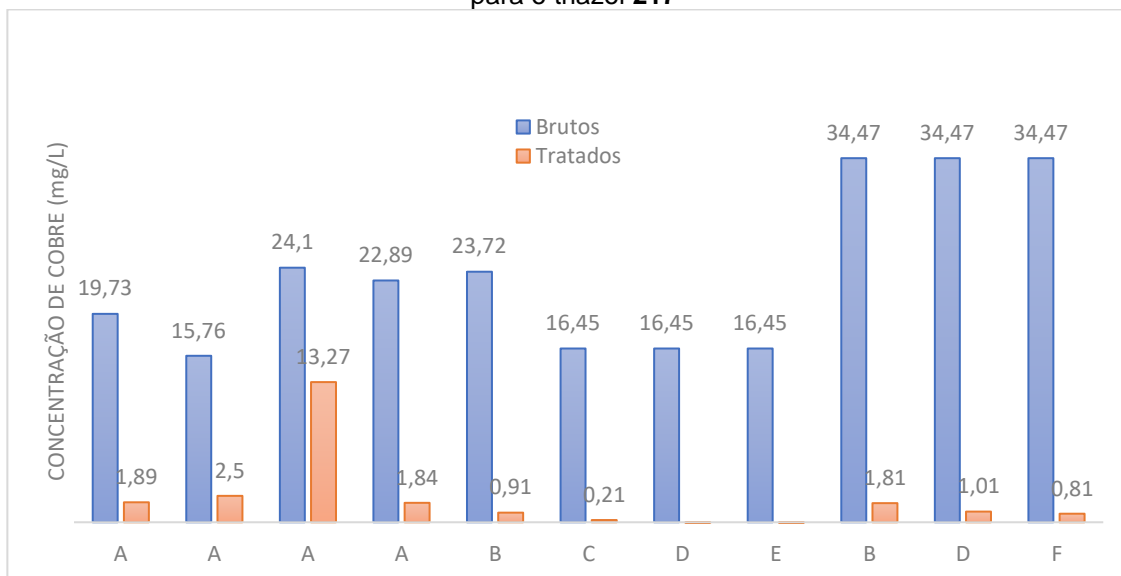
Os resultados referentes aos percentuais de extração de cobre em cada um dos métodos utilizados encontram-se na **Tabela 15** expressos em termos das médias dos valores e seu respectivo desvio-padrão. A aplicação das variações metodológicas permitiu inferir sobre a importância da presença do EDTA no processo de extração, além da utilização etapas extratoras adicionais com EDTA, para garantir a eficiência de remoção do cobre. A comparação entre os procedimentos aplicados permitiu concluir que os métodos **C**, **D** e **E** apresentaram eficiência quantitativa na remoção do cobre residual, de forma que foi possível sugerir que, ao menos duas extrações com EDTA seriam minimamente adequadas para a remoção do cobre residual em compostos triazólico (**Figura 59**). Os teores de cobre nos bistriazóis não-tratáveis, **221** e **223**, foram quantificados pela mesma metodologia descrita neste trabalho (síntese → digestão → FAAS), fornecendo valores de 1872  $\mu\text{g.g}^{-1}$  e 2462  $\mu\text{g.g}^{-1}$ , respectivamente.

**Tabela 15.** Percentuais de extração do cobre residual nas diferentes metodologias aplicadas (LD = 0,04  $\mu\text{g.g}^{-1}$ ; LQ = 0,13  $\mu\text{g.g}^{-1}$ )

Método de extração		Extração % ( $\pm$ DV)
a	A	91,1 $\pm$ 0,2
b	A	85,8 $\pm$ 0,7
c	B	92,6 $\pm$ 2,1
d	B	96,5 $\pm$ 0,9
e	C	100,0 $\pm$ 0,6
g	D	100,0 $\pm$ 0,5
h	E	100,0 $\pm$ 0,2
i	B	94,4 $\pm$ 0,4
j	D	96,8 $\pm$ 0,3
k	F	97,6 $\pm$ 0,2

Fonte: elaborada pela autora (2023)

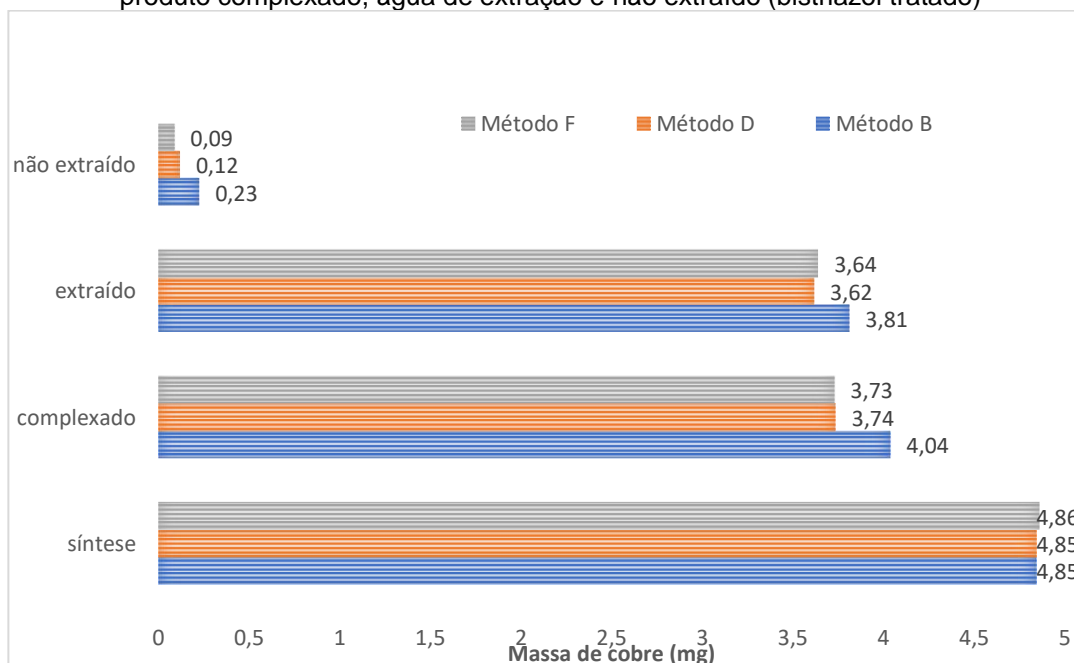
**Figura 59.** Percentuais de extração do cobre residual nas diferentes metodologias aplicadas para o triazol **217**



Fonte: elaborada pela autora (2023)

As medições referentes às águas de extração trouxeram resultados bastante robustos e coerentes, numa correlação direta entre a massa de cobre empregada na síntese, a massa complexada ao bistriazol, a massa extraída (contida na água de extração) e a massa remanescente nos compostos considerando os métodos B, D e F de extração (**Figura 60**).

**Figura 60.** Balanço das massas de cobre presentes nas diferentes etapas do processo: síntese, produto complexado, água de extração e não extraído (bistriazol tratado)



Fonte: elaborada pela autora (2023)

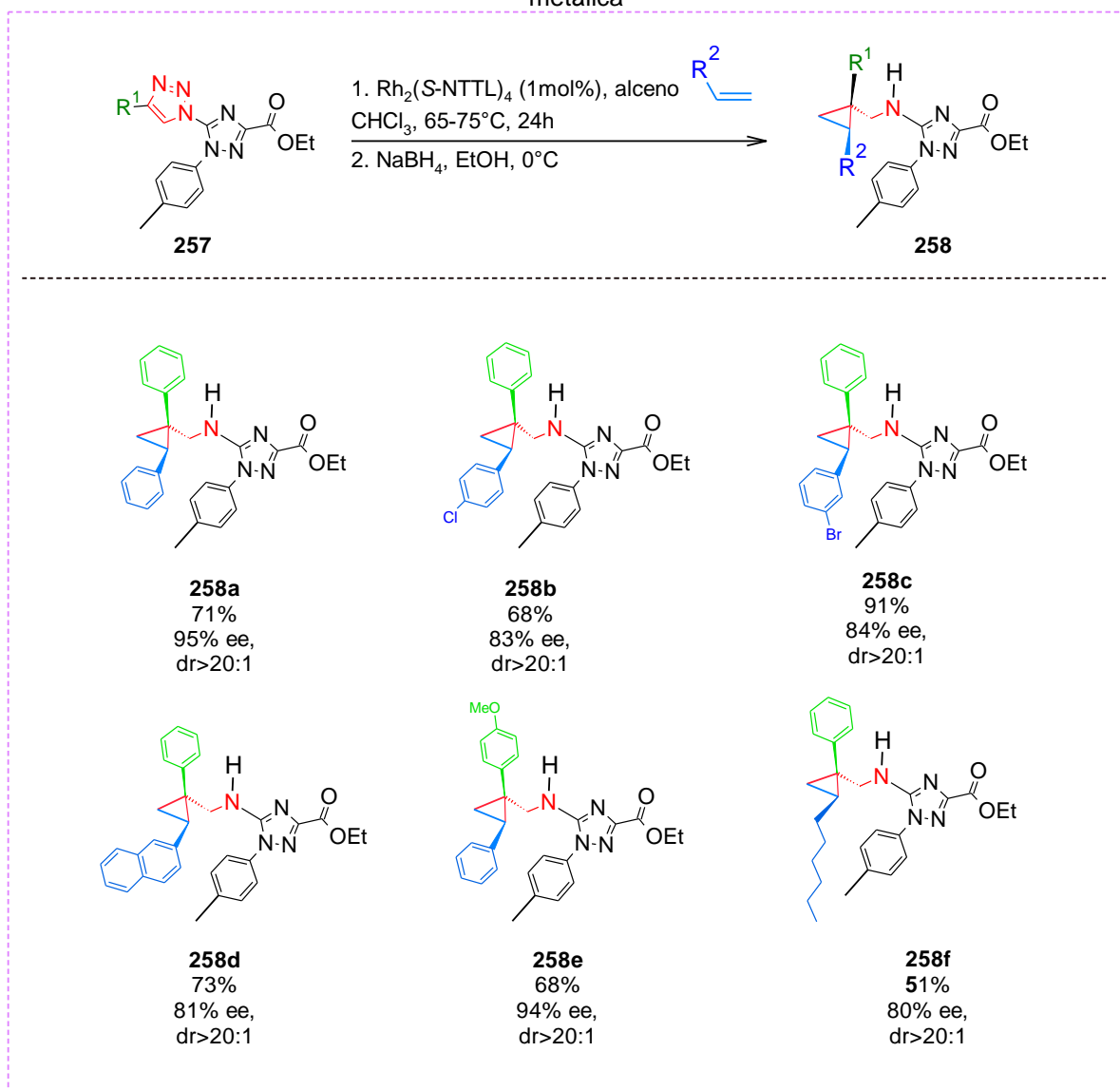
### **Capítulo III – Estudos sobre reatividade dos bistriazóis carbonilados**

#### *6.0 Aspectos gerais sobre a reatividade de 1,2,3-triazóis*

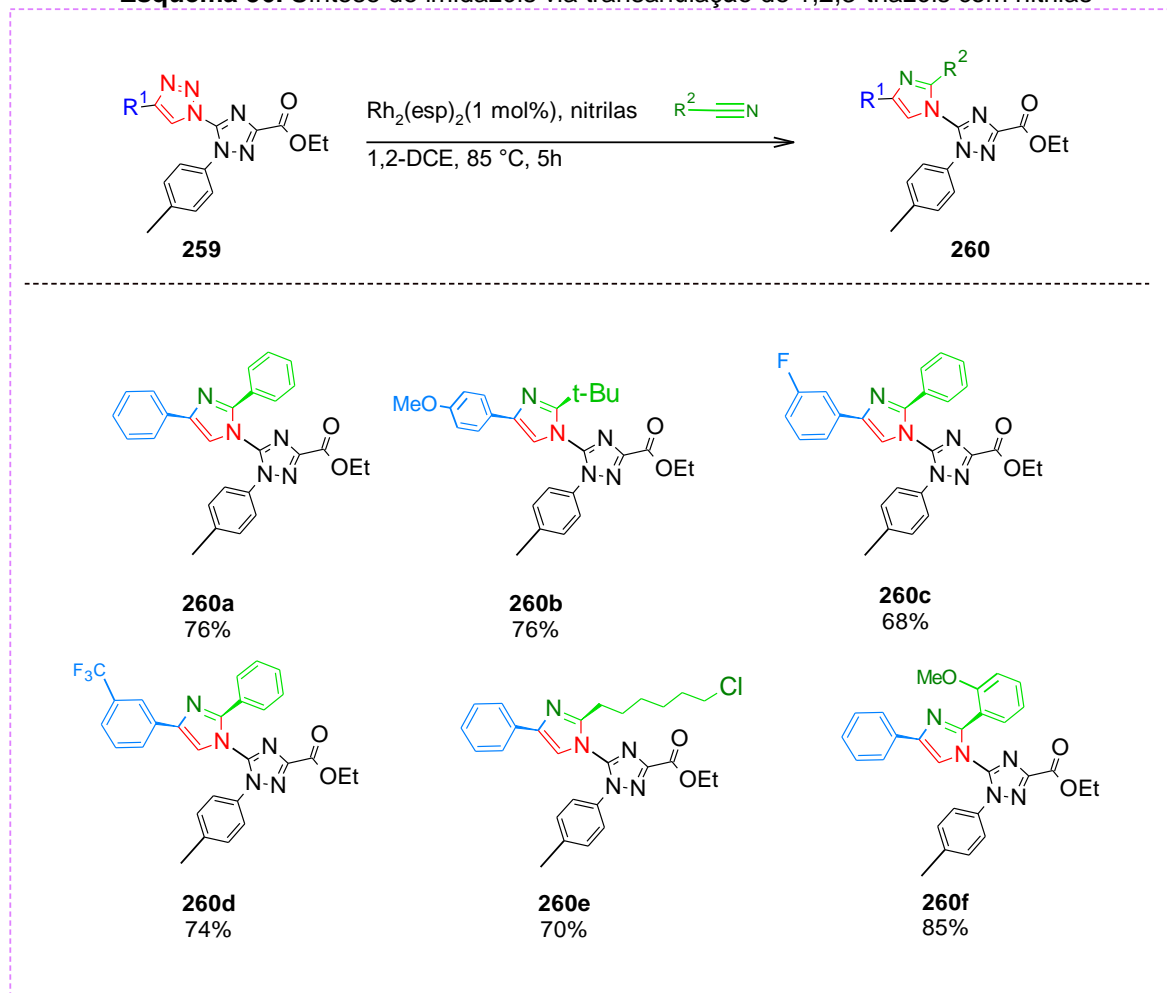
Estudos sobre a reatividade de compostos contendo a estrutura 1,2,3-triazólica estão amplamente relatados na literatura, com maior destaque na utilização da catálise metálica nas reações empregadas. De uma forma geral, as reações de funcionalização destes compostos, com o intuito de manter o anel triazólicos no produto, são realizadas de forma convergente, antes da etapa de cicloadição.

Compostos 1,2,3-triazólicos deficientes em elétrons serviram como precursores na síntese assimétrica de compostos azavinilcarbenos, com elevada estabilidade térmica, reatividade e estereosseletividade frente a olefinas e nitrilas. A reação do triazol **257** frente a olefinas, na presença de um catalisador de ródio, forneceu os produtos de ciclopropanação **258** num processo enantio e diastereosseletivo (**Esquema 55**). Já nas reações frente às nitrilas alifáticas e aromáticas, foram obtidos imidazóis **260** como produtos de transanulação, com rendimentos entre 68 – 85% (**Esquema 56**).<sup>159</sup>

**Esquema 55.** Ciclopropanação enantio e diastereosseletiva de 1,2,3-triazóis, via catálise metálica



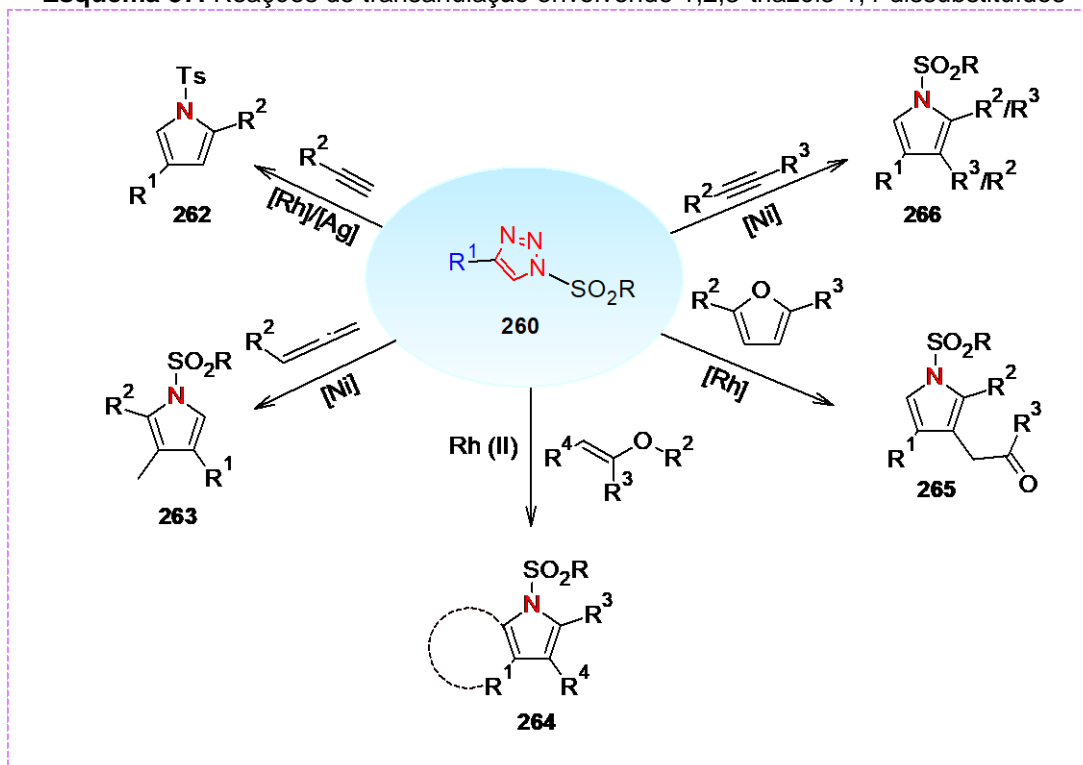
Fonte: adaptado de Fokin e Zibinsky (2011)<sup>159</sup>

**Esquema 56.** Síntese de imidazóis via transanulação de 1,2,3-triazóis com nitrilas

Fonte: adaptado de Fokin e Zibinsky (2011)<sup>159</sup>

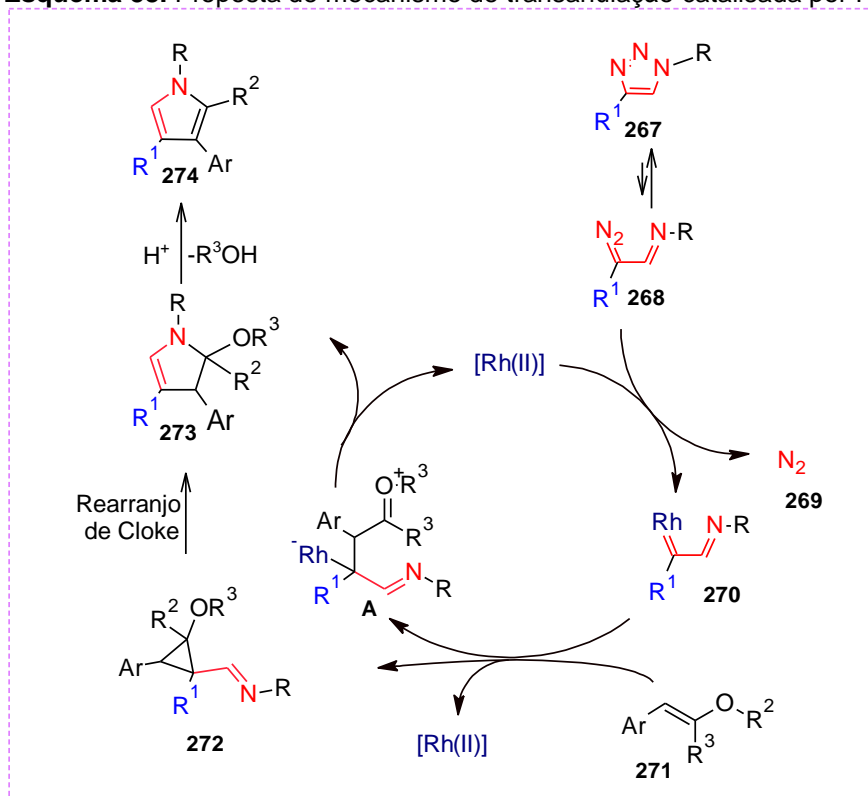
A síntese de anéis do tipo de pirrol, classicamente realizada pela reação de Paal-Knorr, pode ser acessada partindo-se de 1,2,3-triazóis reagindo com alcinos, alenos e furanos, por meio do mecanismo de transanulação catalisado por metais, numa modificação estrutural direta no anel triazólico (**Esquema 57**).<sup>160</sup> Uma proposta de mecanismo para formação do pirrol do tipo **264** encontra-se no **Esquema 58**. O início do processo considera o equilíbrio isomérico do anel triazólico, para formação da espécie reativa  $\alpha$ -diazoinina **268**. Numa reação de adição nucleofílica entre **270** e **271**, forma-se o intermediário *zwitteriônico* A, suscetível à ciclização, levando ao composto **273**. Este, por sua vez, também pode ser obtido por meio da formação do composto do tipo ciclopropano **272**, seguido do rearranjo de Cloke. Finalmente, com a eliminação do álcool, tem-se o pirrol **274** como produto da reação.<sup>160</sup>

**Esquema 57.** Reações de transanulação envolvendo 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos



Fonte: adaptado de Rajasekar (2014)<sup>160</sup>

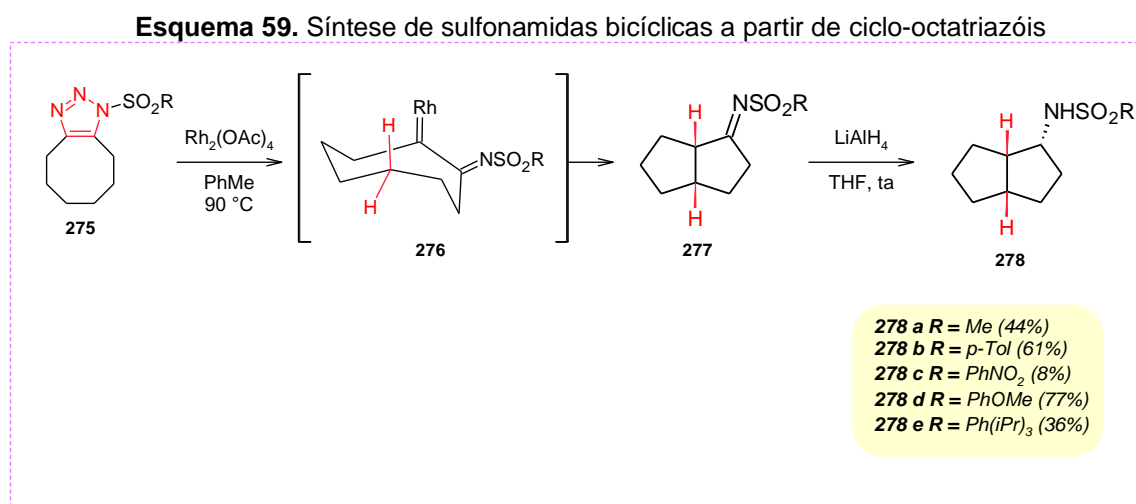
**Esquema 58.** Proposta de mecanismo de transanulação catalisada por Rh



Fonte: adaptado de Rajasekar (2014)<sup>160</sup>



A reatividade dos ciclo-octatriazóis **275** foi estudada frente à catálise metálica com acetato de ródio(II). O anel de oito membros é bem conhecido por ter interações transanulares próximas por meio da inserção 1,5 do carbeno de ródio na ligação transanular C–H visualizada em **276** (**Esquema 59**). A sulfonamida [3.3.0]-bicíclica **278** foi formada com completo diastereocontrole. Uma etapa final de redução leva às sulfonamidas **278a-e**. A mesma tendência de formação foi observada para outros diferentes grupos sulfonil substituintes testados, confirmando a aplicabilidade da reação.<sup>161</sup>



Fonte: adaptado de Williams *et al* (2022)

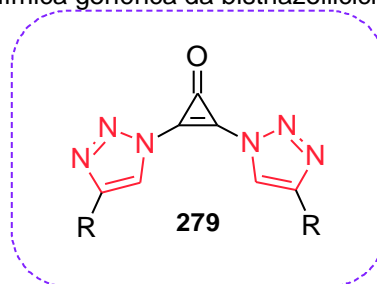
## 6.1 Resultados e discussões

Neste trabalho serão apresentados resultados preliminares de propostas de funcionalização da porção espaçadora dos bistriazóis carbonilados, a fim de compreender seus aspectos reativos, especificamente com tentativas de modificações estruturais nas posições  $\alpha$ -carbonílicas e no oxigênio da carbonila.

Nosso primeiro alvo sintético foi a obtenção da bistriazolilciclopropenona **279** (**Figura 61**), devido ao fato de que o novo espaçador aromático representaria uma maior versatilidade às novas estruturas propostas. Compostos contendo a ciclopropenona foram amplamente explorados ao longo dos anos, por conta da sua amplitude enquanto precursor químico, que permite o acesso a derivados cíclicos saturados, ciclo-adições, reações de Diels-Alder, catálise metálica,

organocatálise, etc, originando compostos com distintas funcionalizações, onde a sua pronta disponibilidade possibilitaria levar a variadas aplicações sintéticas.

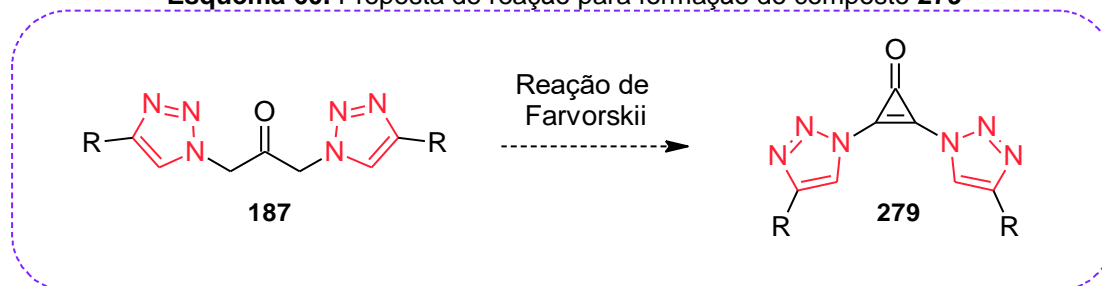
**Figura 61.** Estrutura química genérica da bistriazolilciclopropenona



Fonte: elaborada pela autora (2023)

Diversas metodologias sintéticas são relatadas na literatura, tais como a utilização da química de carbenos,<sup>162</sup> carbenoides de mercúrio,<sup>163</sup> reações de Friedel-Crafts<sup>164</sup> e a reação de Favorskii modificada.<sup>165,166</sup> Esta última foi utilizada na tentativa de formação do anel ciclopropênico no substrato genérico **187** (**Esquema 60**). A reação de Favorskii consiste na dupla bromação dos carbonos  $\alpha$ -carbonílicos, passando por um intermediário  $\alpha,\alpha$ -dibromoacetona, que na presença de uma base, sofre ciclização, seguida de uma eliminação para formar a ciclopropenona correspondente. Algumas tentativas metodológicas foram aplicadas, por vias iônicas e radicalares, mas, infelizmente, não levaram ao produto desejado (**Tabela 16**). Para as reações radicalares foi montada uma espécie de câmara reativa, contendo uma lâmpada ultravioleta de 30 w (**Figura 62**).

**Esquema 60.** Proposta de reação para formação do composto **279**

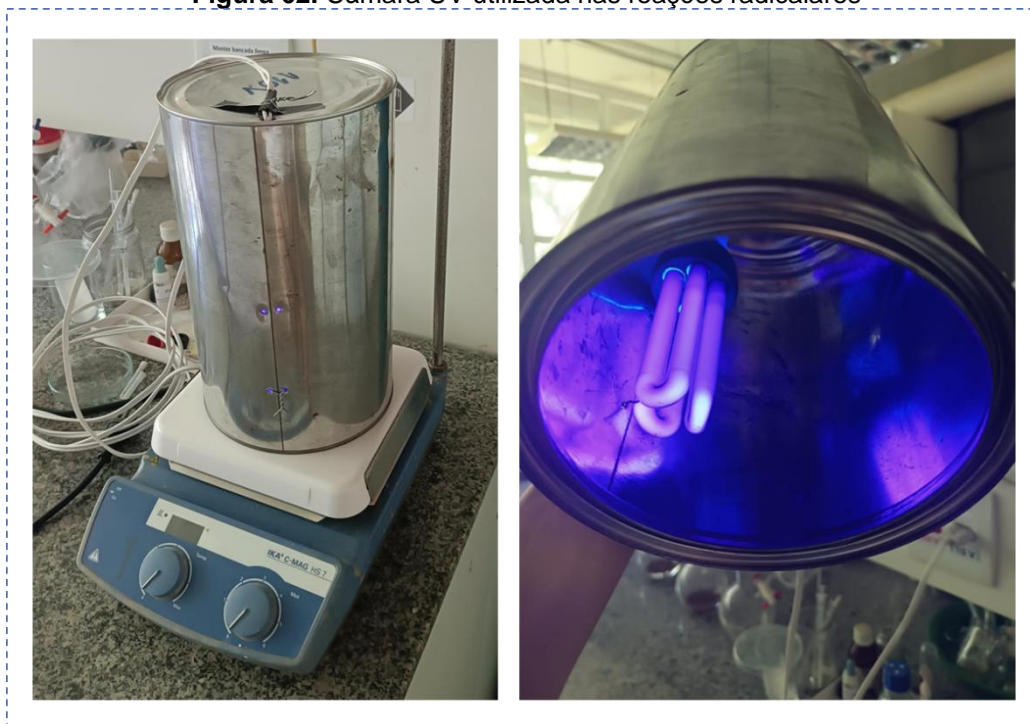


Fonte: elaborada pela autora (2023)

**Tabela 16.** Metodologias aplicadas nas tentativas de sínteses direta do composto **279**

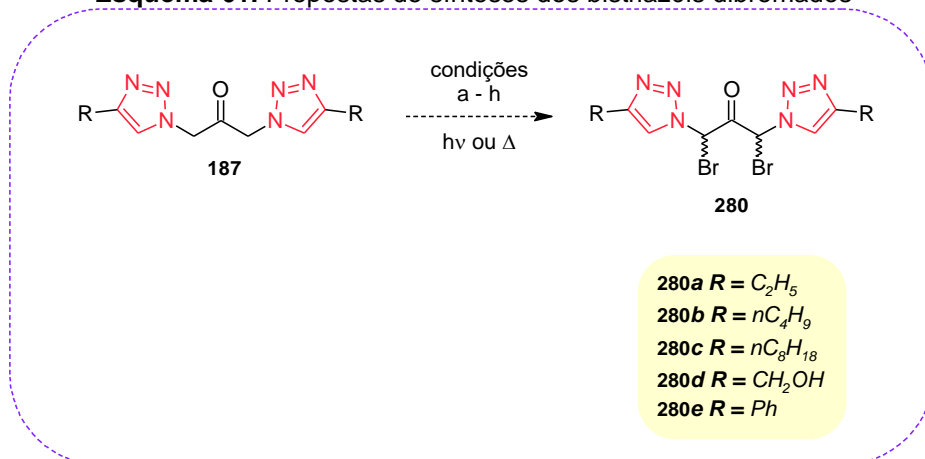
	Fontes de bromo	Base	Solvente	Temperatura	Tempo
<b>a</b>	Br <sub>2</sub>	TEA	CHCl <sub>3</sub>	ta	3h
<b>b</b>	Br <sub>2</sub>	TEA	CHCl <sub>3</sub>	ta	12h
<b>c</b>	Br <sub>2</sub>	TEA	CHCl <sub>3</sub>	ta	24h
<b>d</b>	Br <sub>2</sub>	TEA	CHCl <sub>3</sub>	λv (30 W)	3h
<b>e</b>	Br <sub>2</sub>	TEA	CHCl <sub>3</sub>	λv (30 W)	6h

Fonte: elaborada pela autora (2023)

**Figura 62.** Câmara UV utilizada nas reações radiculares

Fonte: elaborada pela autora (2023)

No objetivo de isolar o intermediário  $\alpha,\alpha$ -dibromoacetona **280** foram realizadas tentativas de bromação iônica e radiculares, variando as fontes de bromo, solventes e condições reacionais (**Esquema 61** e **Tabela 17**). Entretanto não foi possível isolá-lo, acessando, apenas, misturas complexas de difícil separação. Ainda pretende-se retomar as tentativas de obtenção destes compostos.

**Esquema 61.** Propostas de sínteses dos bistriazóis dibromados

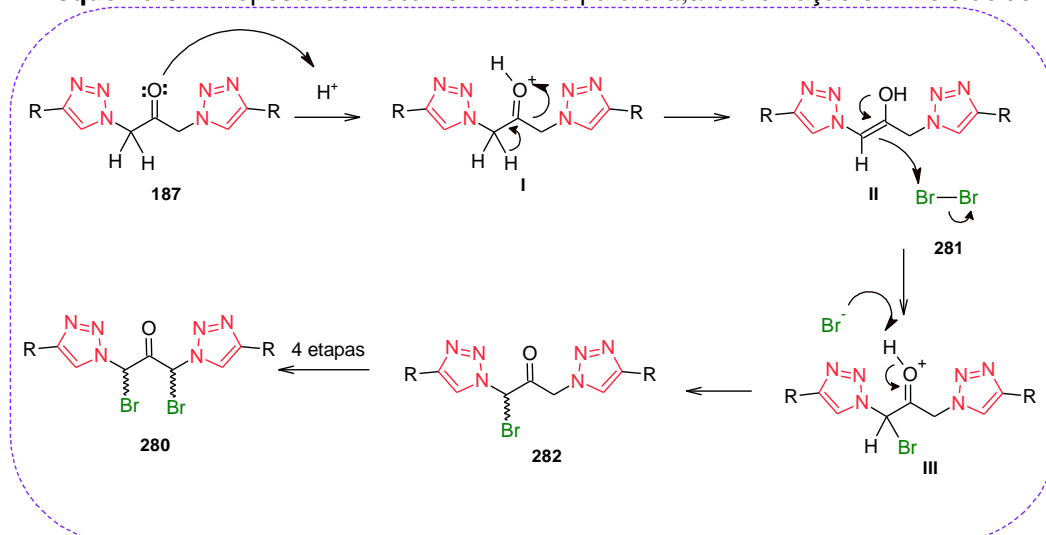
Fonte: elaborado pela autora (2023)

**Tabela 17.** Metodologias aplicadas nas tentativas de sínteses dos bistriazóis dibromados

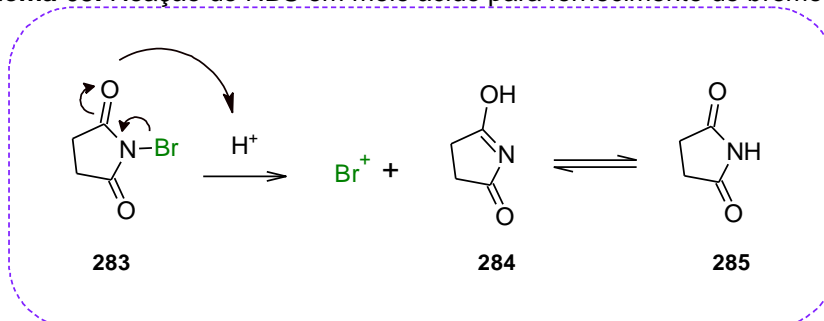
	Fontes de bromo	Solvente	Catalisador	Temperatura	Tempo
<b>a</b>	Br <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	APTS	ta	24h
<b>b</b>	Br <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> COOH	--	ta	24h
<b>c</b>	Br <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> COOH	--	70 °C	24h
<b>d</b>	Br <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	--	λv (30 W)	2h
<b>e</b>	Br <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	--	λv (30 W)	3h
<b>f</b>	NBS	MeCN	APTS	ta	3h
<b>g</b>	NBS	MeCN	APTS	50 °C	3h
<b>h</b>	NBS	MeCN	--	λv (30 W)	3h

Fonte: elaborada pela autora (2023)

No **Esquema 62** está apresentada a proposta de mecanismo pela via iônica para a reação da dibromação na posição  $\alpha$ -carbonílica dos bistriazóis carbonilados. Inicialmente ocorreria a ativação da carbonila em meio ácido, seguido da desprotonação do  $H\alpha$  e formação do correspondente enol **II**. Este, por sua vez, atuaria como nucleófilo frente ao bromo molecular **281** ou a outra espécie de bromo reativo, como a presente no reagente *N*-bromosuccinimida (NBS) **283** (**Esquema 63**), fornecendo a primeira molécula substituída **282**. O mecanismo segue até a formação do composto dibromado, considerando quantidades estequiométricas de bromo. A origem dos centros estereogênicos possibilitaria a formação do conjunto de três estereoisômeros.

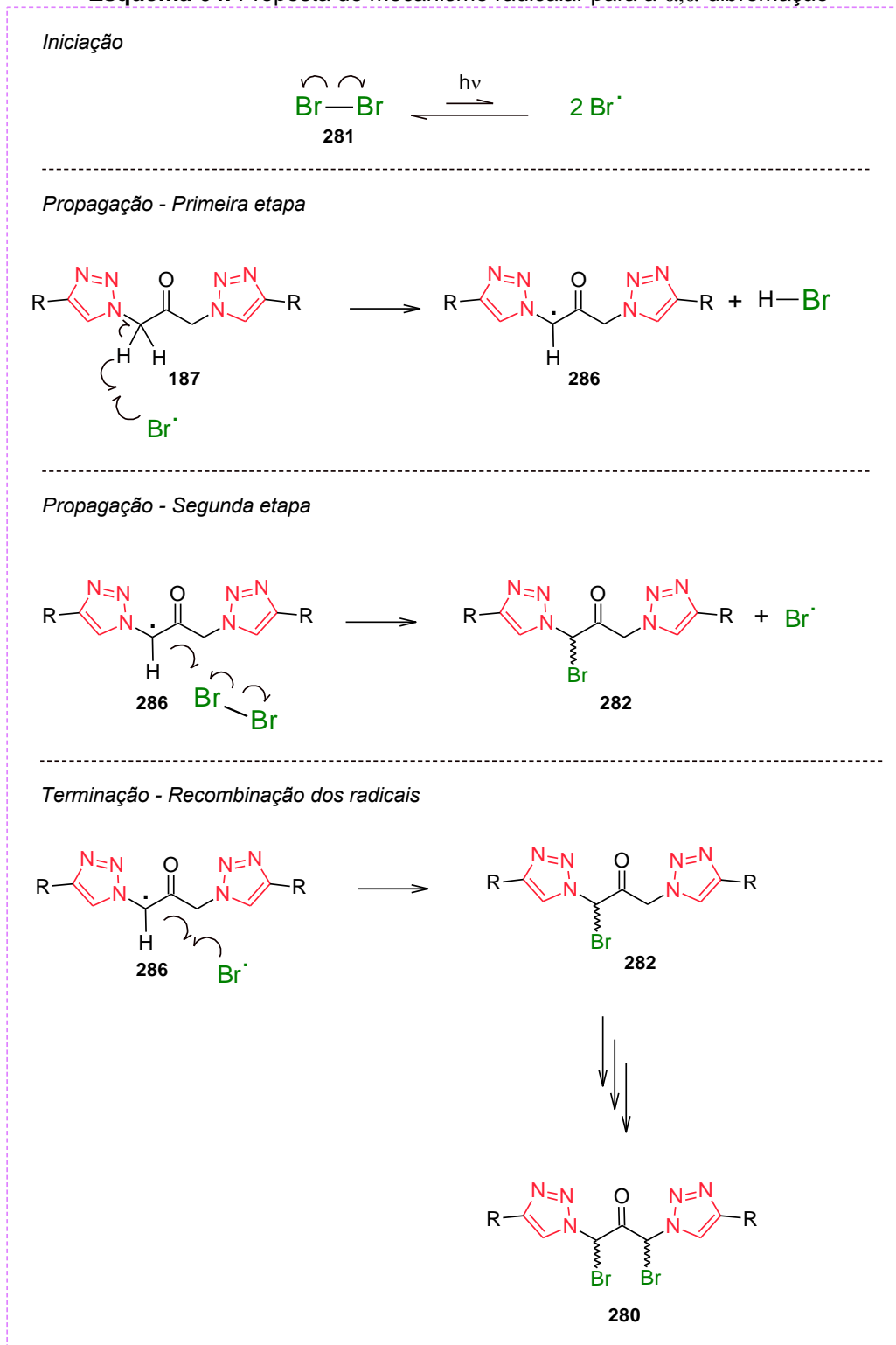
**Esquema 62.** Proposta de mecanismo iônico para a  $\alpha,\alpha$ -dibromação em meio ácido

Fonte: elaborado pela autora (2023)

**Esquema 63.** Reação do NBS em meio ácido para fornecimento do bromo reativo

Fonte: elaborado pela autora (2023)

A proposta de mecanismo via radicais encontra-se no **Esquema 64**. O processo é descrito em três fases: iniciação, propagação e terminação. A iniciação é caracterizada pela cisão homolítica das ligações, representada pela molécula de bromo **281**, por ser, em teoria, a ligação mais suscetível à quebra da ligação, devido à menor energia de dissociação da ligação ( $Br-Br = 192 \text{ kJ.mol}^{-1}$  e  $C-H = 435 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ).<sup>49</sup> A reação segue para as etapas de propagação e terminação, que incluem o aumento da concentração de radicais no meio reacional e consequente combinação destas espécies reativas para formação de produtos estáveis. A proporção estequiométrica 1:2 bistriazol/fonte de bromo, permitiria o avanço da reação para a possível formação do produto  $\alpha,\alpha$ -dibromado **280**.

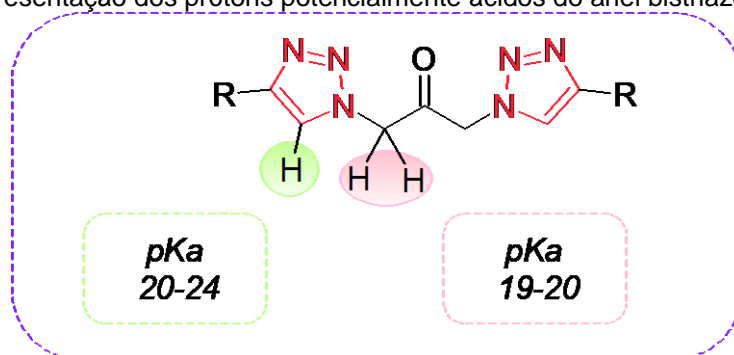
**Esquema 64.** Proposta de mecanismo radicalar para a  $\alpha,\alpha$ -dibromação

Fonte: elaborado pela autora (2023)

A não obtenção dos produtos pode estar associada à reatividade dos anéis aromáticos dos bistriazóis dos compostos. O caráter anfótero destas porções, contendo regiões ácidas e básicas, aumentaria a probabilidade de reações

laterais e fez com que o controle refinado dessas reações não fosse alcançado. Além disso, o  $pK_a$  do hidrogênio triazólicos encontra-se num valor muito próximo ao  $pK_a$  dos hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos, ~20-24 e 19-20, respectivamente, o que poderia trazer competição no processo de desprotonação frente a uma espécie básica (**Figura 63**).<sup>167</sup>

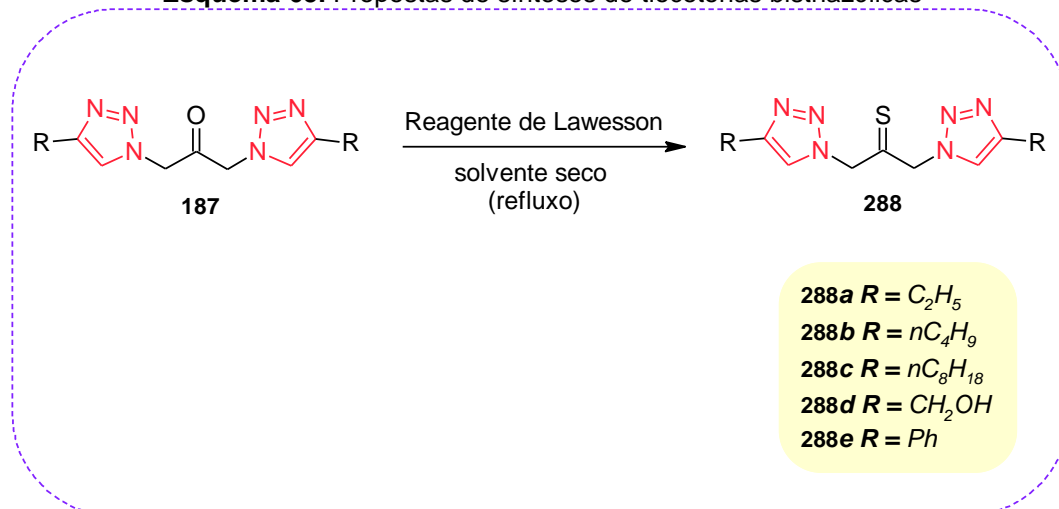
**Figura 63.** Representação dos prótons potencialmente ácidos do anel bistriazólicos carbonilado



Fonte: adaptado de Wilson *et al* (2022)<sup>167</sup>

A segunda proposta de modificação estrutural consistiu na tentativa de síntese da tiocetona **287**, por meio da reação de tionação (**Esquema 65**). A substituição do oxigênio da carbonila por um enxofre abriria maiores aplicabilidades para estes compostos, sobretudo como sensores eletroquímicos. Por ser um átomo do terceiro período da tabela periódica, mais mole interagiria, em teoria, com espécies metálicas também moles, como por exemplo, o íon  $Hg^{2+}$ , de grande representatividade nos estudos envolvendo o desenvolvimento de sensores.<sup>168</sup>

Utilizando o reagente de Lawesson (RL), 2,4-bis(4-metóxi-fenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-dissulfeto (**288**), foram empregadas diferentes condições reacionais, com variações dos solventes e do tempo reacional, com base em metodologias já descritas na literatura, como detalhado na **Tabela 18**.<sup>169</sup>

**Esquema 65.** Propostas de sínteses de tiocetonas bistriazólicas

Fonte: elaborado pela autora (2023)

**Tabela 18.** Metodologias aplicadas nas tentativas de sínteses de tiocetonas bistriazólicas por via úmida: bistriazóis **207**, **209**, **215** e **219** (1,0 eq.); RL (0,5 eq.)

	Solvente	Temperatura	Temperatura
<b>a</b>	Tolueno	115 °C	24 h
<b>b</b>	Tolueno	115 °C	48 h
<b>c</b>	THF	70 °C	24 h
<b>d</b>	THF	70 °C	48 h
<b>e</b>	DCM	50 °C	24 h
<b>f</b>	DCM	50 °C	48 h
<b>e</b>	MeCN	80 °C	24 h
<b>f</b>	MeCN	80 °C	48 h

Fonte: elaborada pela autora (2023)

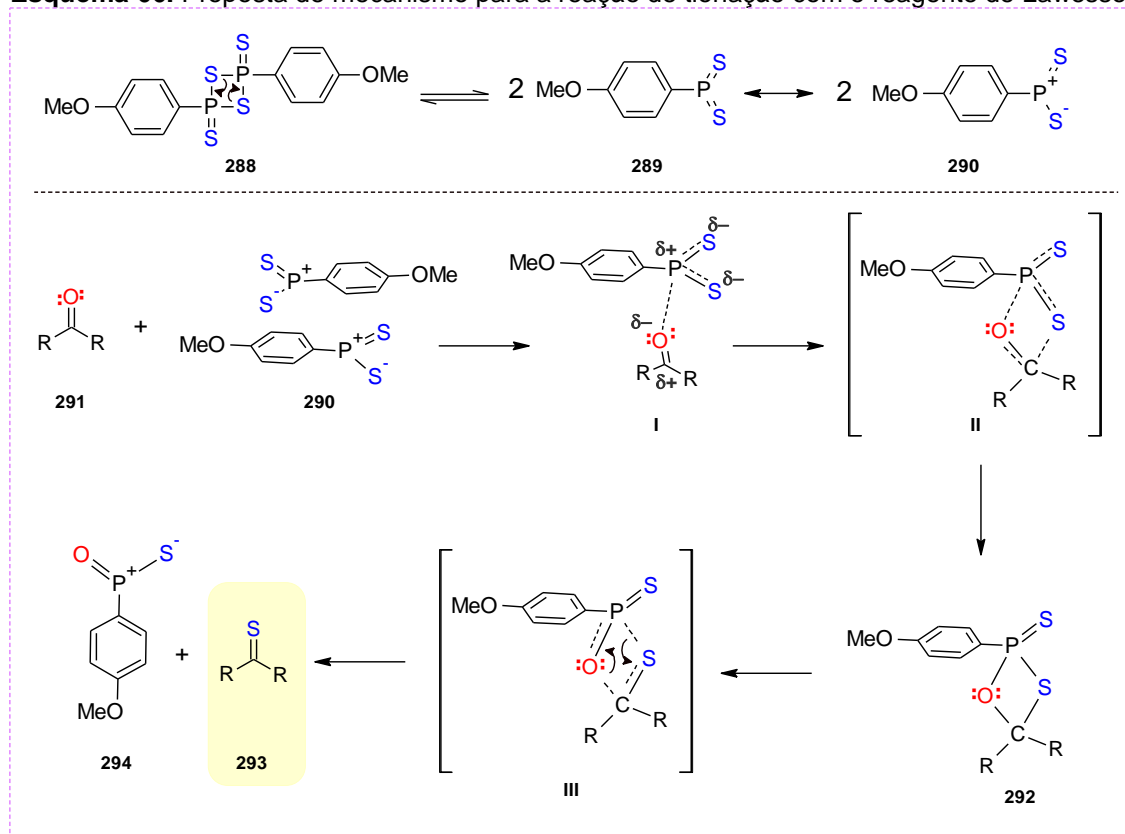
O mecanismo da reação, proposto no **Esquema 66**, sugere a dissociação do reagente de Lawesson **288**, formando as espécies monoméricas híbridas **289** e **290**, sendo a última considerada a forma mais reativa. Na sequência uma reação ácido-base de Lewis, na qual o átomo de oxigênio da cetona **291** doa um par de elétrons para o átomo fósforo deficiente em elétrons **290**, dando origem a uma interação eletrostática. O estado de transição **I** é observado, com formação da ligação P-O e, posteriormente a ligação C-S. Estas interações são formadas de forma concertada, embora de maneira assíncrona, sendo vistas de forma mais consolidadas no estado de transição **II**. Formado o intermediário tio-oxafosfetana **282**, a ciclorreversão é iniciada, também de forma concertada e assíncrona, com



rompimento da ligação C-O e, posteriormente, da ligação P-S, fornecendo o produto tionado **293** e o subproduto **294**.<sup>170</sup>

Os produtos tionados, derivados dos bistriazóis carbonilados, não foram isolados. As elevadas temperaturas requeridas nesta reação não favoreceram a estabilidade dos substratos bistriazólicos. Em todas as tentativas de isolamento foi obtido o subproduto **294**, que foi devidamente caracterizado pelas técnicas de RMN de <sup>1</sup>H, de <sup>13</sup>C e <sup>35</sup>P. Na análise dos espectros de infravermelho das misturas de compostos obtidas, foi observado o deslocamento da banda referente à ligação C=O, entretanto os espectros de RMN de <sup>1</sup>H, de <sup>13</sup>C não apontaram, de forma elucidativa, a formação do composto.

**Esquema 66.** Proposta de mecanismo para a reação de tionação com o reagente de Lawesson

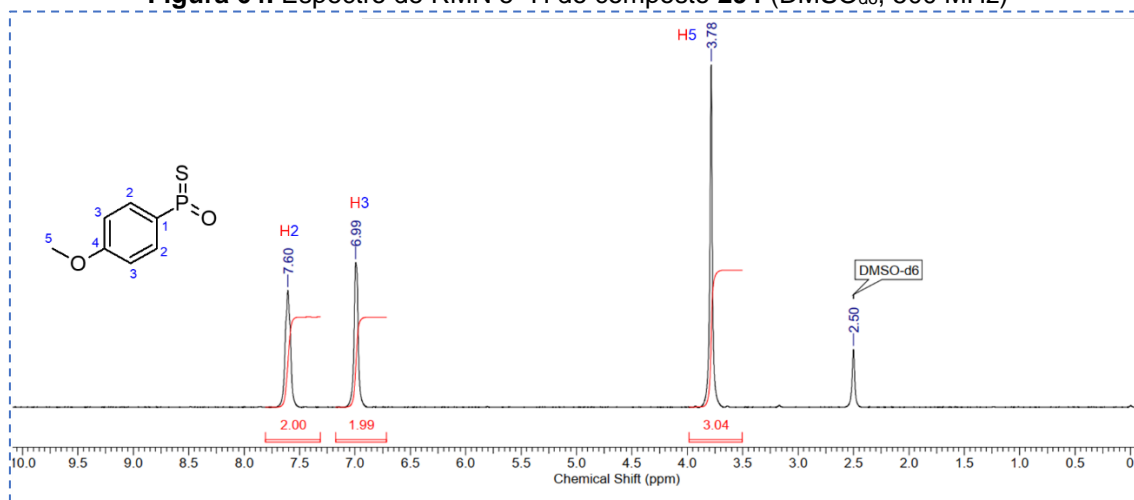


Fonte: adaptado de Legnani *et al* (2016)<sup>170</sup>

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **294** (**Figura 64**) apresenta apenas três singletos, referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos **H2** e **H3**, e dos hidrogênios metílicos **H5**. O espectro de RMN de <sup>13</sup>C apresenta os sinais referentes aos núcleos de carbono, bem como os acoplamentos de **J1** até **J4** com o núcleo de fósforo presente na molécula (**Figuras 65 e 66**). Por fim, o RMN de

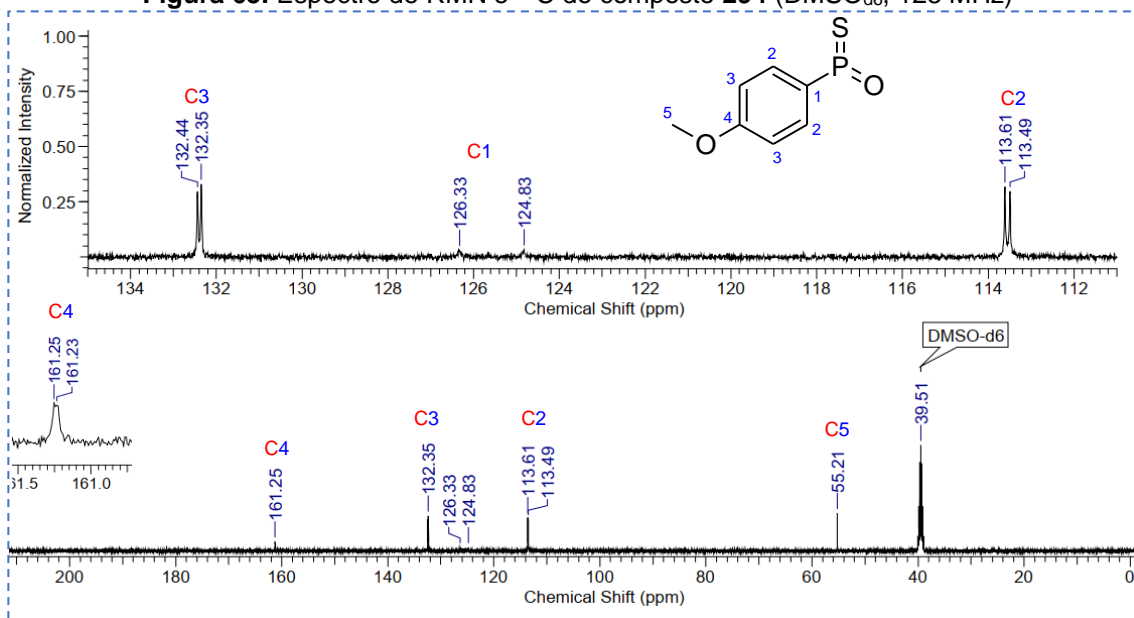
$^{31}\text{P}$  desacoplado, apresentou apenas um singlete, integrado para um núcleo de fósforo, em 15,51 ppm (**Figura 67**), condizente com dados de deslocamentos químicos já previstos na literatura, para moléculas análogas.<sup>171,172</sup>

**Figura 64.** Espectro de RMN e  $^1\text{H}$  do composto **294** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)



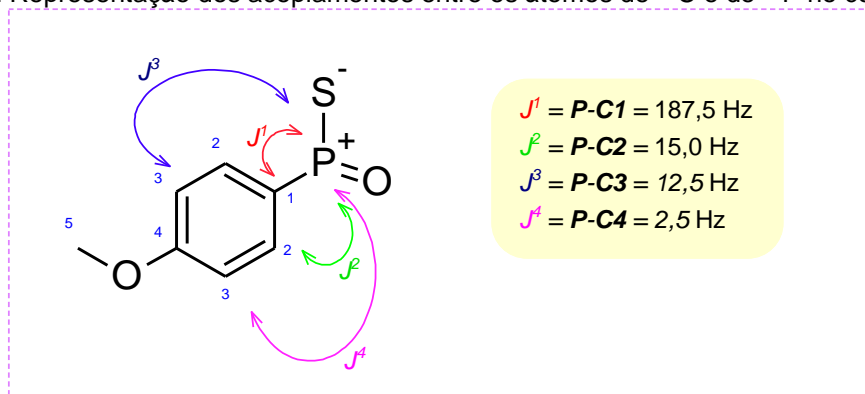
Fonte: elaborada pela autora (2023)

**Figura 65.** Espectro de RMN e  $^{13}\text{C}$  do composto **294** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 125 MHz)



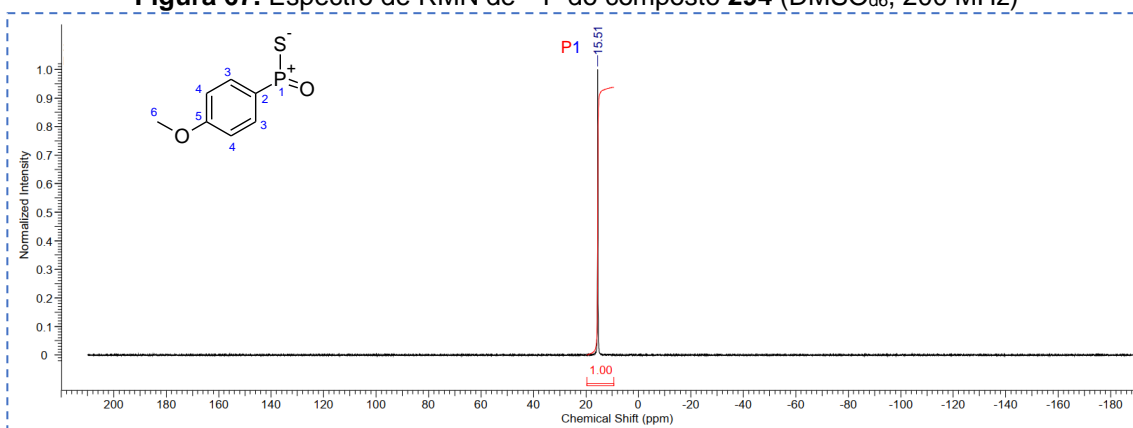
Fonte: elaborada pela autora (2023)

**Figura 66.** Representação dos acoplamentos entre os átomos de  $^{13}\text{C}$  e de  $^{31}\text{P}$  no composto **294**



Fonte: elaborada pela autora (2023)

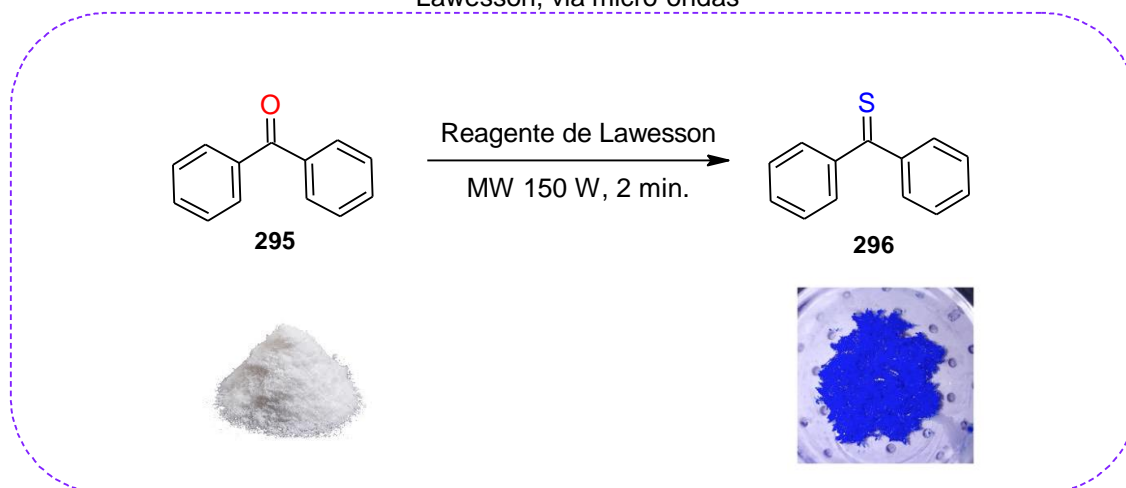
**Figura 67.** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  do composto **294** ( $\text{DMSO}_{d6}$ , 200 MHz)



Fonte: elaborada pela autora (2023)

Como o produto não foi isolado por via úmida, duas novas tentativas por outras técnicas foram avaliadas: reação em micro-ondas e uso de mecanoquímica.<sup>173,174</sup> Para a reação em micro-ondas foi realizada uma reação teste com a benzofenona **295** e o reagente de Lawesson **288**, de forma que o produto tionado **296** foi obtido em 2 minutos (**Esquema 67**). Não foram realizadas análises espectrais, pois a formação do produto foi confirmada de forma qualitativa, pela evidente mudança de cor, em relação ao substrato (branco → azul).

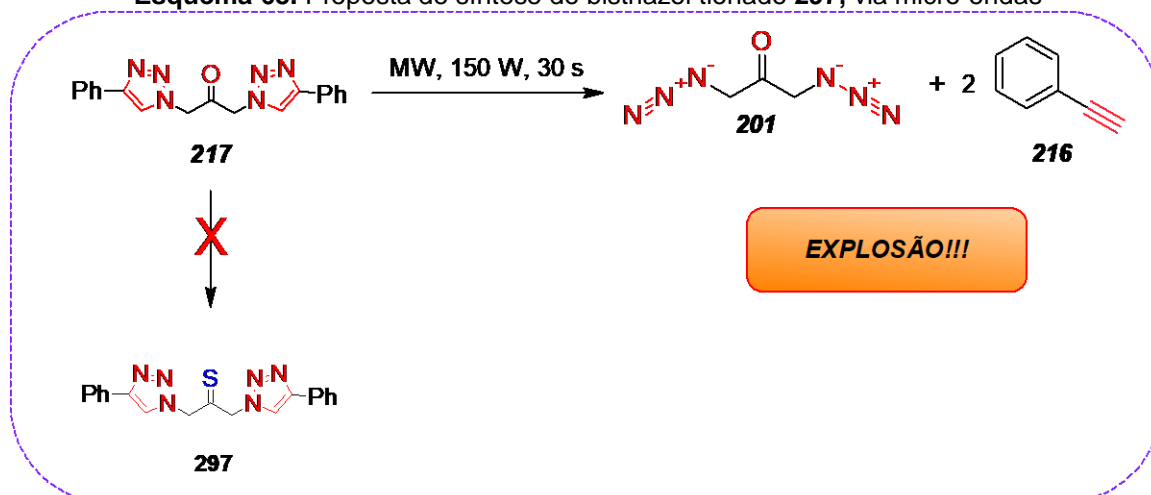
**Esquema 67.** Reação teste da tionação da benzofenona com utilização do reagente de Lawesson, via micro-ondas



Fonte: elaborado pela autora (2023)

As mesmas condições foram aplicadas ao bistriazol **217** (**Esquema 68**) com o intuito de sintetizar o correspondente tionado **297**. O produto não foi isolado, pois o tubo de micro-ondas explodiu após 30 segundos de reação, permitindo sugerir a ocorrência da retro-CuAAC, processo já relatado na literatura envolvendo estruturas 1,2,3-triazólicas-1,4-dissubstituídas.<sup>175,176</sup> O evento explosivo levou a sugerir a formação da bisazida carbonilada **201**, cuja faixa de temperatura a partir de 90 °C leva a sua instabilidade térmica e consequente explosão.<sup>52</sup>

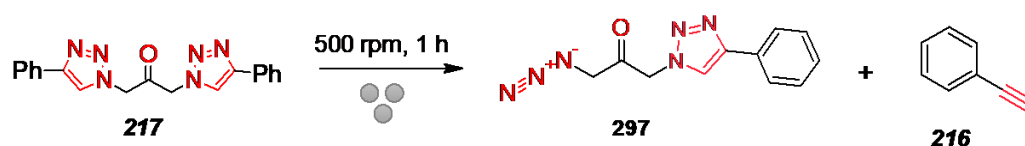
**Esquema 68.** Proposta de síntese do bistriazol tionado **297**, via micro-ondas



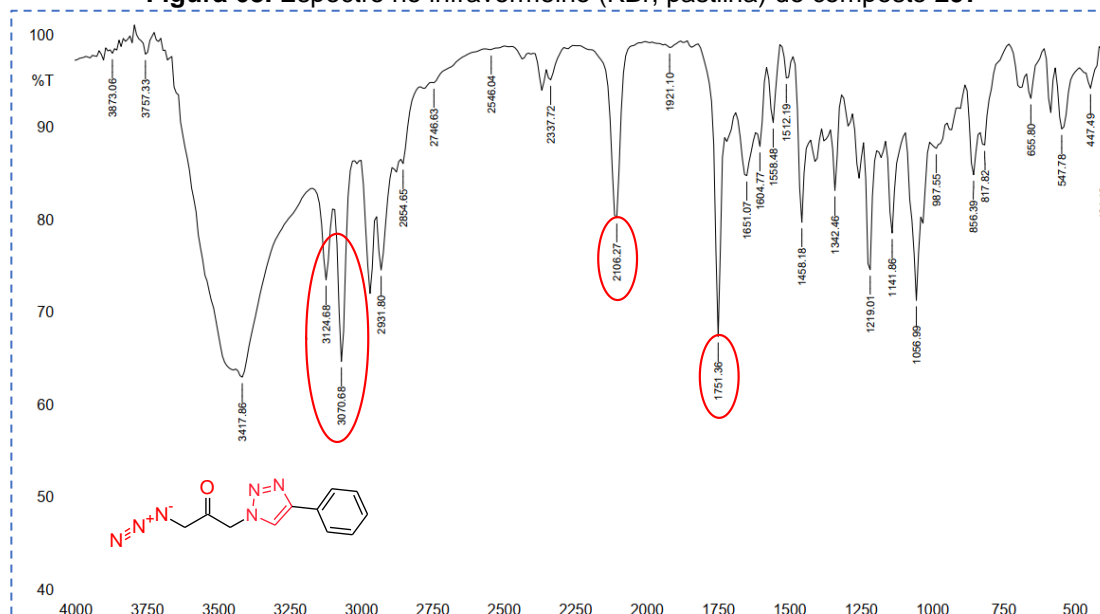
Fonte: elaborado pela autora (2023)

Dando prosseguimento nas tentativas de funcionalização, a realização da reação de tionação via mecanoquímica também não forneceu o produto tiocetona esperado, mas sim o sistema forneceu energia para a retro-*click* no composto **217** (Esquema 69). O A análise do espectro de absorção no infravermelho (Figura 68), sugeriu a coexistência da porção azida ( $N=N=N$ ), em  $2106,27\text{ cm}^{-1}$ , e da porção triazólica no produto,  $3070,68$  e  $3124,68\text{ cm}^{-1}$ , inferindo que a energia fornecida no processo foi suficiente para a retro-*CuAAC* em apenas um dos anéis triazólicos. Além disso, a banda referente ao estiramento  $C=O$  manteve-se na região já relatada para os compostos descritos neste trabalho, em  $1751,36\text{ cm}^{-1}$ .

Esquema 69. Proposta de síntese do bistriazol tionado **297**, via mecanoquímica



Fonte: elaborado pela autora (2023)

**Figura 68.** Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto **297**

Fonte: elaborada pela autora (2023)

O processo de retro-*CuAAC* tem ganhado notoriedade nos últimos anos, no que diz respeito ao estudo da estabilidade de compostos 1,2,3-triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos. A ciclorreversão deve ser induzida por alguma fonte de energética sobre as moléculas como, por exemplo, a temperatura, o ultrassom ou choque mecânico (mecanoquímica). Estudos teóricos, de aplicação de ferramentas de química quântica, quantificaram a distribuição da energia de deformação em moléculas mecanicamente deformadas, empregando fatores para identificar as principais influências que facilitam a reação de retro-*CuAAC* induzida por força nesses sistemas, numa energia estimada em 70 kcal.mol<sup>-1</sup>.<sup>177,178</sup>

As investigações voltadas para a reatividade dos bistriazóis carbonilados serão continuadas para além dos procedimentos alcançados neste trabalho, fazendo-se necessários estudos metodológicos de otimização, bem como a aplicação de variadas rotas sintéticas para obtenção de derivados funcionalizados destes compostos.

## **Capítulo IV – Aplicação dos bistriazóis carbonilados simétricos como candidatos a sensores eletroquímicos para determinação elementar**

### *7.0 Metais potencialmente tóxicos: uma abordagem geral*

Os metais constituem um grupo de elementos químicos da tabela periódica que apresentam características similares, tais como a condutividade térmica e elétrica, brilho e maleabilidade, as quais estão intrinsecamente relacionadas às suas organizações subatômicas.<sup>179</sup> Em meio a este grande grupo de elementos, aqueles que apresentam raio atômico maior que 20 nm, densidade superior a 5 g.cm<sup>-3</sup> e tóxico em doses não reduzidas, são designados como metais potencialmente tóxicos. Dentre os elementos químicos normalmente incluídos no grupo dos metais potencialmente tóxicos podemos citar: arsênio (As), cádmio (Cd), cobre (Cu), zinco (Zn), estanho (Sn), manganês (Mn), ferro (Fe), chumbo (Pb), bismuto (Bi), mercúrio (Hg), cromo (Cr) e níquel (Ni).<sup>180</sup>

Os efeitos nocivos dos metais potencialmente tóxicos sobre os seres vivos potencializam os estudos acerca de sua identificação, quantificação e monitoramento em vias ambientais (água, solo) e setores relacionados à saúde do ser humano (alimentos, medicamentos). Este monitoramento faz-se necessário devido ao fato de que alguns destes metais são considerados como essenciais, pois participam, em baixas concentrações, de funções no metabolismo dos seres vivos, tais como Fe, Zn, Cu e Mn. Os demais metais são denominados não essenciais, pois, de maneira contrária, não participam de funções fisiológicas e apresentam alta toxicidade mesmo em baixíssimas concentrações.<sup>180</sup>

Os metais podem ser encontrados no meio ambiente além das suas quantidades de ocorrência natural, devido a atividades antropogênicas, tais como mineração, fundição e produção agrícola (quando ultrapassam as diretrizes ambientais com o emprego de fertilizantes e pesticidas), além de fenômenos naturais que incluem desagregações e decomposições rochosas.<sup>181</sup> Estes fatores aumentam a disponibilidade dos metais potencialmente tóxicos, sendo as principais causas de contaminações ambientais e do ser humano por transferência trófica, biomagnificação ou bioacumulação.<sup>182,183.</sup>

O interesse ambiental e ecotoxicológico de investigação dos teores de metais potencialmente tóxicos dentro dos ecossistemas está diretamente ligado à linha

tênue entre as quantidades consideradas essenciais e tóxicas para os organismos vivos. Quando absorvidos pelo organismo humano, em quantidades excessivas (no caso dos essenciais) e traços (para os não essenciais), estes metais se acumulam nos órgãos e representam um grande risco à saúde humana. Os efeitos colaterais e patologias geradas estão relacionados ao tempo de exposição e o tipo de metal, incluindo os seus variados estados de oxidação, que serão abordados individualmente a seguir.<sup>184</sup>

De uma forma geral, os metais potencialmente tóxicos reagem com os principais compostos antioxidantes presentes nas células, aumentando a concentração de espécies radicalares, em especial as espécies reativas de oxigênio (radicais hidróxidos, peróxidos e superóxidos), onde, por meio de reações em cadeia, consomem todo o estoque antioxidante, denominado de estresse oxidativo.<sup>185</sup> Neste trabalho, a abordagem será voltada para os quatro metais utilizados nos experimentos de detecção eletroquímica dos íons metálicos Pb(II), Cd(II), Cr(III) ou Cr(VI) e Fe(II).

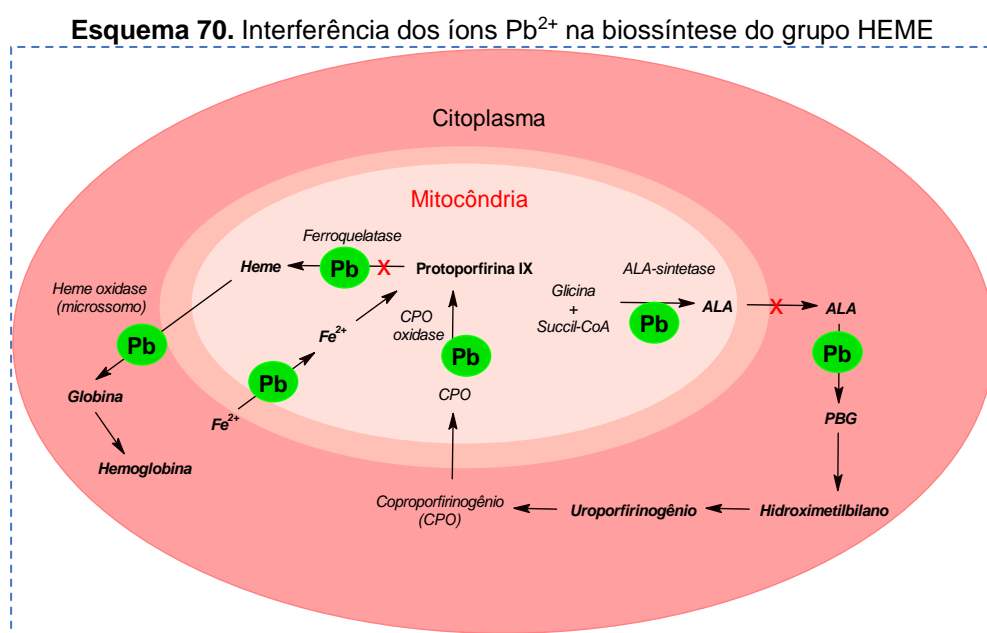
### 7.1 Chumbo

O metal Pb, no estado de oxidação  $Pb^{2+}$ , pode ser encontrado na forma de compostos orgânicos e inorgânicos e é considerado o marcador de contaminação ambiental de maior ocorrência. Diversos setores industriais são responsáveis pelas fontes de contaminação, tais como refino, mineração, fundição, soldagem, pintura e fabricação de corantes, sendo o limite superior de normalidade legal de  $40 \mu\text{g.dL}^{-1}$  e o índice biológico máximo permitido de  $60 \mu\text{g.dL}^{-1}$ .<sup>186</sup>

A sua toxicidade é relatada nas formas aguda e crônica de exposição, causando sintomas gastrointestinais, neuromusculares e neuropatológicos.<sup>187</sup> Além do mecanismo radicalar do estresse oxidativo, os íons  $Pb^{2+}$  agem num processo iônico devido à capacidade dos íons metálicos de chumbo em biomimetizar outros cátions já presentes nas atividades celulares, tais como  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  e  $Na^+$ , causando mudanças importantes nos processos biológicos, afetando a funcionalidade de proteínas, transporte iônico, enzimas e a liberação de neurotransmissores.<sup>187</sup>



Um dos principais processos celulares que sofre interferência do  $Pb^{2+}$  é na biossíntese do grupo Heme (**Esquema 70**). O  $Pb^{2+}$  age na inibição da ferroquelase e do ácido  $\delta$ -aminolevulínico desidratase (ALAD). O ALAD é responsável pela condensação de duas unidades de ácido  $\delta$ -aminolevulínico (ALA) para formar o porfobilinogênio (PBG). A inibição da ALAD leva ao acúmulo de ALA na mitocôndria. Já a inibição da ferroquelase leva ao acúmulo da protoporfirina IX, onde a sua maior biodisponibilidade leva à quelação do  $Zn^{2+}$  no local que deveria ser ocupado pelo  $Fe^{2+}$  aumentando a concentração de ferro no interior das mitocôndrias, causando danos celulares e a ocorrência de anemia sideroblástica.<sup>188</sup>



Fonte: adaptado de Klaassen e Watkins (2012)<sup>188</sup>

## 7.2 Cádmiio

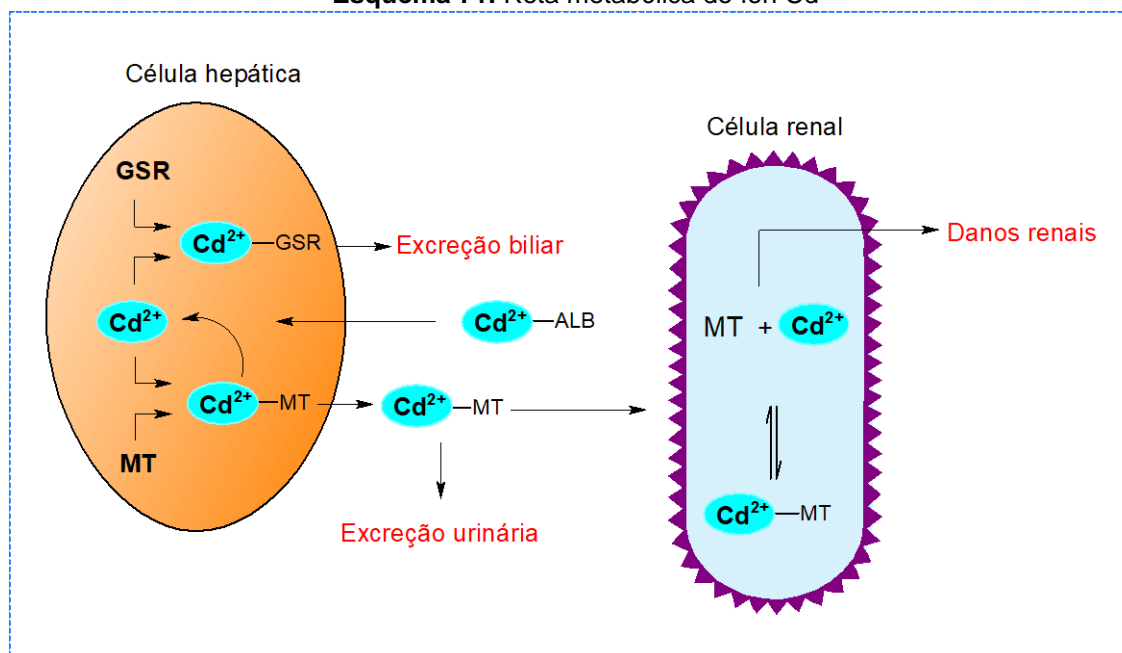
No estado de oxidação  $Cd^{2+}$ , o metal cádmio pode ser encontrado naturalmente em minérios e é geralmente aplicado como um estabilizador para diferentes produtos, tais como pigmentos de cor e em algumas. A principal via de exposição do  $Cd^{2+}$  dá-se por vias inalatórias em setores da indústria de fundição e como subproduto da produção de zinco. Quando absorvido, se acumula nos rins, fígado, pulmões e pâncreas, levando a problemas renais, hipertensão, lesão hepática e danos pulmonares.<sup>187</sup> A bioacumulação é uma das principais

características do  $\text{Cd}^{2+}$  no organismo, com meia-vida biológica de 17 a 30 anos em humanos e dose letal entre 350-500 mg.<sup>189</sup>

Diferentemente dos demais metais, o íon  $\text{Cd}^{2+}$  não participa diretamente do processo de estresse oxidativo. Dentro do organismo humano, ele biomimetiza os íons  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Cu}^{2+}$  presentes no ambiente celular, liberando-os para atuarem no processo de produção radicalar e levando à deficiência de absorção destes íons.<sup>190</sup> Além disso, este metal reage de forma destrutiva, impedindo a atividade de reparo do DNA, ligando-se covalentemente às estruturas componentes, o que leva à propagação de erros celulares, de forma que os seus efeitos tóxicos do tornam-se amplificados, por meio da maior probabilidade de mutações genéticas que induzem a ocorrência de outras funções defeituosas.<sup>191</sup>

Dentro do organismo humano os íons  $\text{Cd}^{2+}$  ficam retidos na mucosa intestinal onde se liga à glutathiona redutase (GSR), excretado em sequência, e à melatonina (MT), responsável pelo seu transporte até a corrente sanguínea. Este íon acumula-se, preferencialmente, nas células hepáticas e renais (**Esquema 71**), onde segue um ciclo de reações catabólicas que favorecem seu acúmulo nos rins de forma definitiva, justificando a sua alta nefrotoxicidade.<sup>191</sup>

**Esquema 71.** Rota metabólica do íon  $\text{Cd}^{2+}$

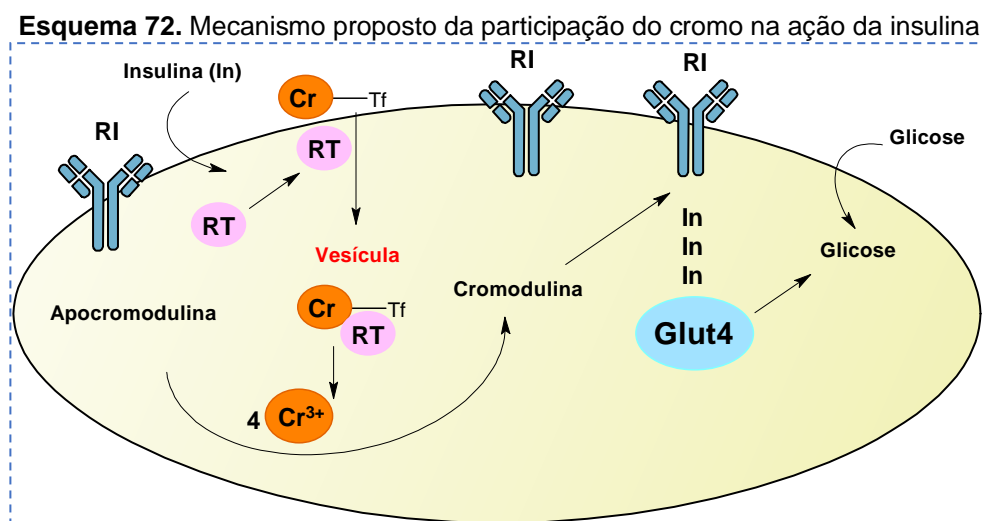


Fonte: adaptado de Klaassen e Watkins (2012)<sup>188</sup>

### 7.3 Cromo

O Cr é considerado um metal essencial, mas o consumo excessivo o torna potencialmente tóxico ao organismo humano. Ele pode ser encontrado nos estados de oxidação  $\text{Cr}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$  e  $\text{Cr}^{6+}$ , onde a forma mais comumente encontrada na dieta humana é o  $\text{Cr}^{3+}$ , presente em oleaginosas, cerveja, frutas, cereais integrais, carnes, leguminosas e vegetais. Segundo a ANVISA, a ingestão diária recomendada de  $\text{Cr}^{3+}$  para uma pessoa adulta com peso em torno de 70 Kg é de 35  $\mu\text{g}$ , responsável por agir principalmente nos metabolismos de carboidratos, potencializando os efeitos da insulina na conversão da glicose em  $\text{CO}_2$  ou em lipídeo.<sup>192</sup>

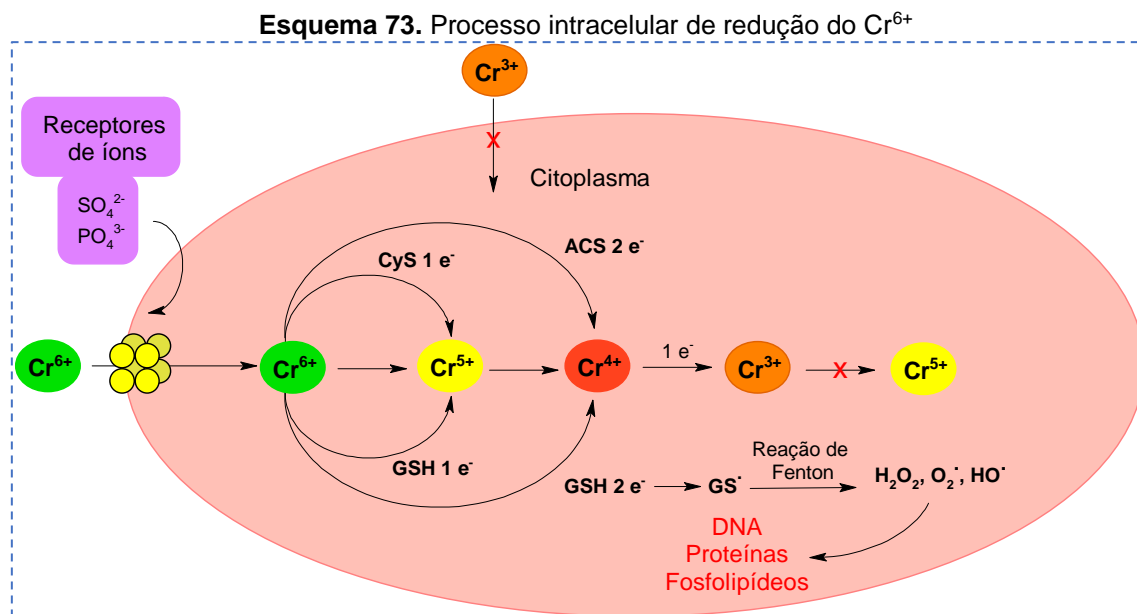
A interação do  $\text{Cr}^{3+}$  com aminoácidos intracelulares gera as espécies cromodulina, que atuam como receptores da insulina (RI), para carrear glicose para dentro da célula, amplificando a sinalização da presença deste composto no organismo. O aumento da concentração de insulina gera maior mobilização do cromo e mobilização de receptores de transferrina (RT). Sendo assim, a transferrina saturada com cromo liga-se a seus respectivos receptores e o complexo formado é internalizado (Cr-Tf). O pH ácido promove a digestão deste complexo e a liberação do cromo para o citosol, onde quatro íons  $\text{Cr}^{3+}$  unem-se à apocromodulina tornando-a ativa sob a forma de cromodulina, que por sua vez liga-se ao sítio ativo no RI, completando a sua ativação e amplificando o sinal da insulina (**Esquema 72**).<sup>192</sup>



Fonte: adaptado de Gomes *et al* (2005)<sup>192</sup>

Como um metal pesado essencial, o  $\text{Cr}^{3+}$  não é a forma mais tóxica encontrada, entretanto em quantidades elevadas apresenta potencial toxicidade. Em contrapartida, o  $\text{Cr}^{6+}$  apresenta alto nível de toxicidade, cerca de vinte vezes mais que o  $\text{Cr}^{3+}$ . As principais fontes de contaminação concentram-se em ambientes industriais, por meio da inalação direta, causando diversas patologias no trato respiratório, que vão desde ulceração do septo nasal, inflamação da mucosa nasal, bronquite crônica e enfisema.<sup>188</sup>

O  $\text{Cr}^{3+}$  não pode adentrar na célula da mesma forma que o  $\text{Cr}^{6+}$ . Este se assemelha estruturalmente ao íon fosfato e ânions sulfato, de forma que pode facilmente atravessar as membranas celulares por meio de sistemas de transferência aniônica (**Esquema 73**). Dentro da célula, o  $\text{Cr}^{6+}$  pode ser reduzido a  $\text{Cr}^{5+} \rightarrow \text{Cr}^{4+} \rightarrow \text{Cr}^{3+}$ , sequencialmente, frente a agentes redutores como a cisteína (CyS), glutatona reduzida (GSH) e ascorbato (ASC). O acúmulo de íons  $\text{Cr}^{3+}$  leva a reação de Fenton produzindo espécies reativas de oxigênio (ROS), como peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), radicais hidroxila ( $\text{HO}\cdot$ ) e radicais do ânion superóxido ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), capazes de interagir com proteínas, DNA e fosfolipídeos, levando a danos celulares.<sup>188</sup>



Fonte: adaptado de Klaassen e Watkins (2012)<sup>188</sup>

#### 7.4 Ferro

O Fe é um dos metais pesados mais comuns, considerado um elemento essencial e simultaneamente um potencial contaminante. Ele encontra-se presente na nossa alimentação, por se tratar de um componente essencial na composição de biomoléculas tal como a hemoglobina, que é responsável pelo transporte de oxigênio em nosso organismo. Por outro lado, se ingerido em concentrações elevadas, acarreta diversas patologias associadas ao estresse oxidativo, como por exemplo, àquelas relacionadas aos distúrbios neurológicos.<sup>193</sup>

A configuração eletrônica do Fe,  $[Ar] 3d^6 4s^2$ , apresenta uma diferença relativamente baixa entre os subníveis mais externos, de forma que vários elétrons podem ser ionizados, gerando uma ampla variedade de estados de oxidação, sendo o  $Fe^{2+}$  e o  $Fe^{3+}$  os mais comumente encontrados. Os íons  $Fe^{2+}$  desempenham um importante papel metabólico, uma vez que constitui centro de grupos heme, presentes na metaloproteína hemoglobina. Esta, por sua vez, é a responsável pelo transporte de oxigênio dos pulmões aos tecidos celulares, onde ocorre a queima da glicose, conseqüente geração de energia e trocas gasosas importantes para o metabolismo ( $CO_2 \rightarrow O_2$ ).<sup>194,195</sup>

A principal via de monitoramento da presença deste metal como contaminante é no meio ambiente, especificamente, nos estudos de águas e efluentes. O ferro é encontrado em praticamente todas as águas e de acordo com a legislação vigente, o valor máximo de ferro permitido na água utilizada para consumo, direto ou indireto, é de 0,3 mg/L. Logo, quando encontrados teores superiores a esta quantidade, a água tem sua cor, odor e sabor alterados.<sup>196</sup>

Diante dos argumentos expostos, a busca por novas estratégias de monitoramento, detecção e identificação destes metais, nas mais variadas matrizes, é de grande relevância nos estudos ecotoxicológicos. Várias técnicas analíticas, altamente seletivas e sensíveis, podem ser empregadas nestes, tais como FAAS, Espectrometria de Emissão Óptica por Plasma Acoplado Indutivamente (ICP-OES), fluorescência de raios X (XRF), Espectrômetro de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS), dentre outras. No entanto, o emprego dessas vias requer algumas estratégias metodológicas, um alto custo, além do preparo de amostra, sendo processos relativamente dispendiosos,

fazendo-se necessária a busca por alternativas de abordagens analíticas mais práticas, rápidas e confiáveis.

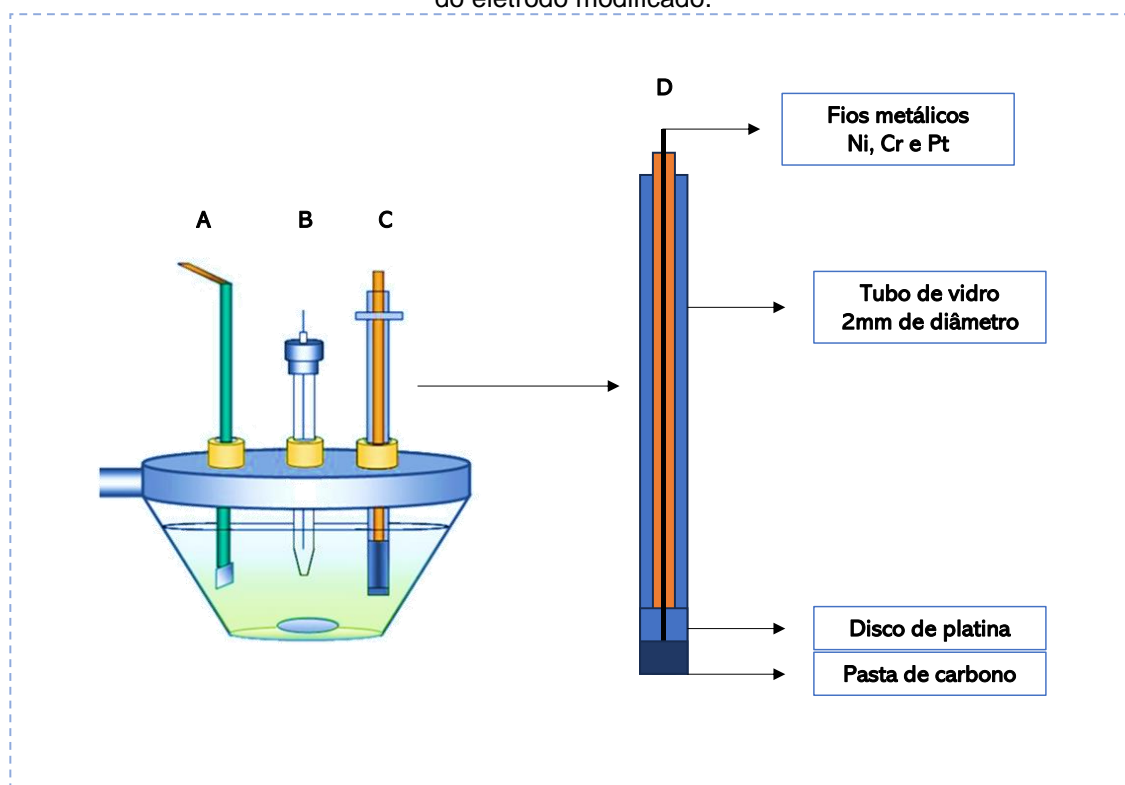
### 7.5 Sensores eletroquímicos

Os sensores eletroquímicos representam uma alternativa prática e confiável para o monitoramento de íons metálicos, aplicável a diferentes amostras. Estes dispositivos são miniaturizados, de baixo custo e fácil manuseio, além de poder ser utilizado para aplicações fora do ambiente de laboratório, superando as desvantagens dos procedimentos analíticos convencionais.<sup>197</sup> A resposta quantitativa dos sensores está associada às técnicas voltamétricas, consideradas de simples aplicação, que permite realizar medidas que dispensam etapas de preparação da amostra, de alta sensibilidade, seletividade, baixos limites de detecção e proporcionam análises rápidas.<sup>198</sup>

As medidas voltamétricas são métodos eletroanalíticos que estudam a relação entre a voltagem, a corrente e o tempo, durante a eletrólise em uma célula eletroquímica, envolvendo o uso de uma célula eletroquímica de dois ou três eletrodos, sendo o último mais utilizado, que incluem os eletrodos de trabalho, de referência e o eletrodo auxiliar.<sup>199</sup> A técnica é baseada nos fenômenos que ocorrem na interface entre a superfície do eletrodo de trabalho e a camada de solução eletrolítica adjacente a essa superfície, medindo-se a corrente elétrica em função da variação do potencial aplicado sobre o eletrodo de trabalho (**Figura 69**).<sup>200</sup> A corrente medida é diretamente proporcional à concentração do analito eletroativo presente na solução e as curvas corrente *versus* potencial aplicado que são obtidas são denominadas voltamogramas.

Desta forma, vários trabalhos vêm sendo publicados em que os autores relatam o desenvolvimento de diferentes tipos de eletrodos utilizados na quantificação de espécies eletroativas, destacando-se, dentre eles, os eletrodos de pasta de carbono (EPC).<sup>201,202</sup> O primeiro EPC foi descrito em 1958, por Rhalph Adams, na busca por potenciais mais positivos, nos quais o tradicional eletrodo de mercúrio não era capaz de quantificar.<sup>203</sup>

**Figura 69.** Ilustração de uma célula eletroquímica de três eletrodos; (A) representa o eletrodo auxiliar, (B) o eletrodo de referência, (C) o eletrodo de trabalho e (D) a descrição da composição do eletrodo modificado.



Fonte: elaborada pela autora (2023)

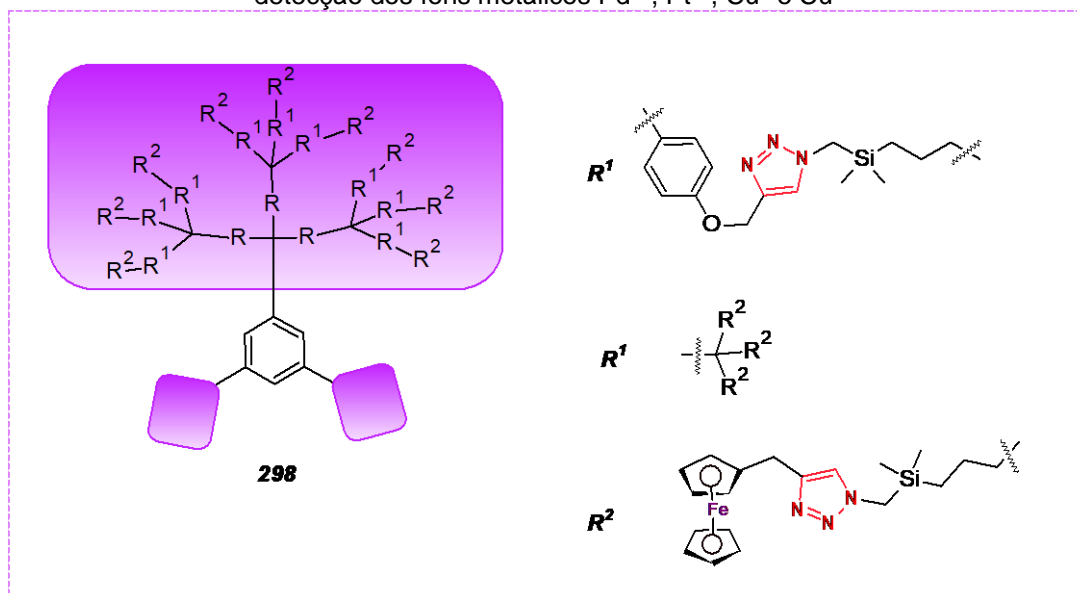
O mecanismo de funcionamento do sensor consiste em três etapas: a primeira diz respeito à seletividade do sensor, onde ocorre o reconhecimento do analito presente em uma matriz; a segunda é referente ao tipo de interação estabelecida de acordo com a natureza (emissão/absorção de luz, variação de massa, por emissão/absorção de calor ou transferência eletrônica); a terceira etapa é a transdução, onde se tem a medição do sinal elétrico gerado pelo tipo de fenômeno manifestado na interação da espécie de interesse e o sítio de reconhecimento.<sup>204</sup>

Os avanços das pesquisas eletroanalíticas tornaram-se voltados ao desenvolvimento de sensores cada vez mais eficientes para determinação de compostos em solução, de forma que, prontamente, foram investigadas as incorporações de outras substâncias ao EPC, a fim de potencializar as suas funções. Nesse sentido, o EPC foi modificado com diversas substâncias, sobretudo aquelas com capacidade complexante, como é o caso dos bistriazóis deste trabalho.

## 7.6 Compostos triazólicos aplicados em sensores

Dentro da composição de um sensor eletroquímico, a estrutura triazólica serve como um receptor, uma unidade de ligação ou um sinalizador da presença do analito em estudo. Ornelas e colaboradores (2007) sintetizaram uma série de dendrímeros ferroceniltriazólicos, contendo múltiplas unidades triazólicas, que na presença de cátions metálicos, a onda de voltametria cíclica (do inglês *CV – cyclic voltammetric*) aparece em um potencial mais positivo, pois os cátions retiram a densidade eletrônica do sistema. Por outro lado, os ânions doam densidade eletrônica aos ferrocenos, resultando em uma mudança de potencial negativa. Dentro destas observações foi possível a utilização do dendrímero **298** (Figura 70) para detecção dos íons metálicos Pd<sup>2+</sup>, Pt<sup>2+</sup>, Cu<sup>+</sup> e Cu<sup>2+</sup>.<sup>205</sup>

**Figura 70.** Exemplo de dendrímero ferroceniltriazólico multiriazólico **298**, empregado na detecção dos íons metálicos Pd<sup>2+</sup>, Pt<sup>2+</sup>, Cu<sup>+</sup> e Cu<sup>2+</sup>



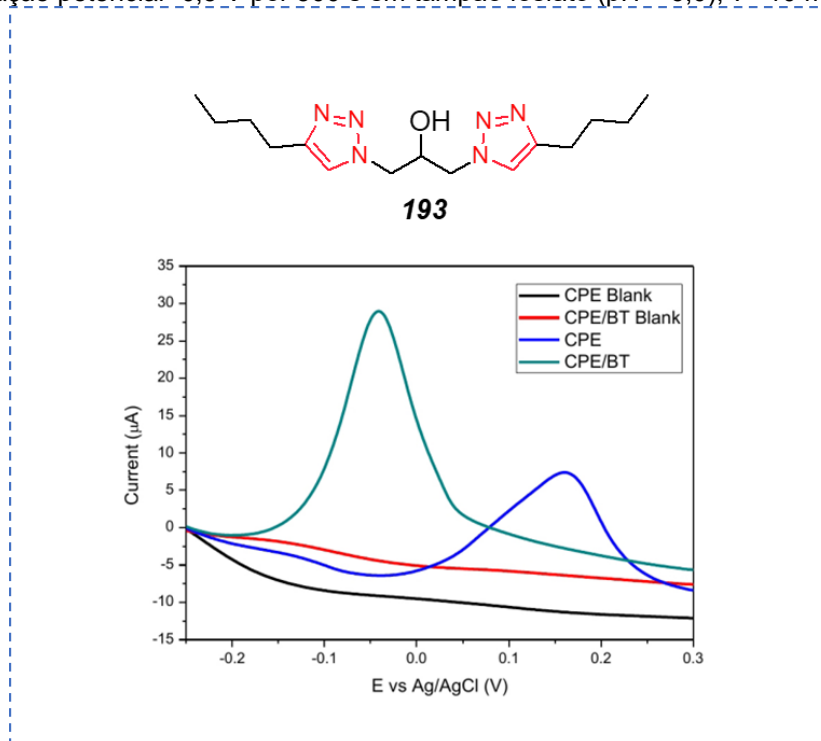
Fonte: adaptado de Ornelas *et al* (2007)<sup>205</sup>

Um novo eletrodo de pasta de carbono modificado com 1,3-bis(4-butil-1*H* 1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol (**193**) foi preparado por Sussuchi e colaboradores (2019) e aplicado com sucesso para determinações de Cu<sup>2+</sup> em amostras de couve, cultivadas com o uso da calda bordalesa. Após a otimização dos parâmetros do método (**Figura 71**), a quantidade de cobre encontrada foi igual a 8,05 µg.kg<sup>-1</sup> (LD = 1,67 x 10<sup>-9</sup> mol.L<sup>-1</sup> e LQ = 5,05 x 10<sup>-9</sup> mol.L<sup>-1</sup>), que se encontra



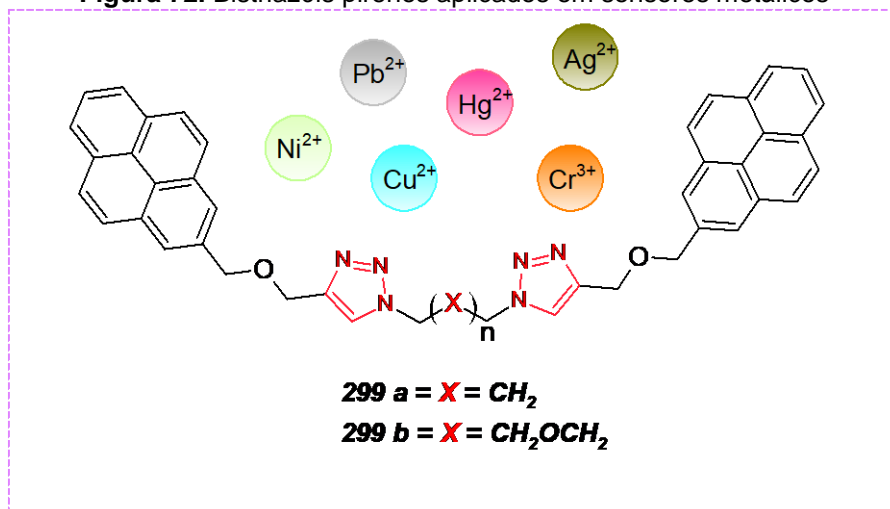
dentro dos padrões estipulados pela ANVISA, ou seja, a amostra estudada estava enquadrada dentro dos padrões legais para consumo humano.<sup>127</sup>

**Figura 71.** Estrutura química do bistriazol hidroxilado simétrico aplicado como sensor eletroquímico para detecção de íons  $\text{Cu}^{2+}$ . Voltamogramas de pulso diferenciais de CPE na ausência de  $\text{Cu}^{2+}$  (linha preta), CPE/BT na ausência de  $\text{Cu}^{2+}$  (linha vermelha), CPE (linha azul) e CPE/BT (linha verde), ambos na presença de  $\text{Cu}^{2+}$   $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ . Condições: pré-concentração potencial  $-0,5 \text{ V}$  por  $300 \text{ s}$  em tampão fosfato ( $\text{pH} = 6,0$ );  $v = 10 \text{ mV.s}^{-1}$



Fonte: Sussuchi *et al* (2019)<sup>127</sup>

Estudos envolvendo sensores enriquecidos com bistriazóis pirenos, contendo espaçadores alifáticos e oxigenados, foram relatados na literatura. O bistriazol de espaçador alquílico **299a** apresentou eficiência da detecção de íons  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$  e  $\text{Cr}^{3+}$ , entretanto, apontou baixa seletividade. O composto **299b**, contendo o espaçador polioxoetileno, que pode atuar como um ligante, exibe propriedades semelhantes, mas com uma resposta específica para os íons  $\text{Ag}^+$  e  $\text{Hg}^{2+}$  (**Figura 72**).<sup>206,207</sup>

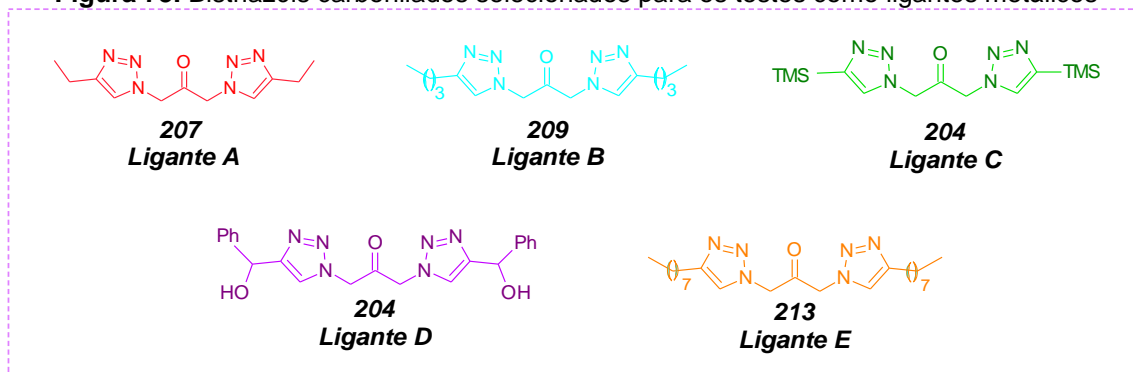
**Figura 72.** Bistriazóis pirenos aplicados em sensores metálicos

Fonte: Hung *et al* (2009)<sup>207</sup>

### 7.7 Resultados e discussões

As investigações da versatilidade dos compostos bistriazólicos como sensores eletroquímicos, foram realizadas pelo grupo de pesquisa do laboratório de corrosão e nanotecnologia, com a colaboração da Professora Dr<sup>a</sup> Eliana Midori Sussuchi e da sua orientanda de mestrado Brenda Freire, do Departamento de Química da Universidade Federal de Sergipe. Nos experimentos, o EPC foi modificado com cinco dos compostos bistriazólicos, escolhidos em função da natureza do grupo substituinte, para a determinação de íons Pb<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> e Cr<sup>6+</sup>.

Os compostos escolhidos como ligantes para modificação do EPC, encontram-se representados na **Figura 73**. Foram selecionados três compostos contendo substituintes alquílicos e com variação nos tamanhos das cadeias (ligantes **A**, **B** e **E**), o bistriazol contendo os grupos TMS (ligante **C**) e o último contendo os substituintes aromáticos hidroxilados (ligante **D**). Sugeriu-se, assim, que a variação das cadeias permitiria estabelecer um parâmetro de influência entre as respostas destes compostos, frente às diferentes espécies iônicas.

**Figura 73.** Bistriazóis carbonilados selecionados para os testes como ligantes metálicos

Fonte: elaborada pela autora (2023)

Inicialmente, os eletrodos modificados de pasta de carbono foram preparados usando pó de grafite (70-x%), óleo mineral (30%) como aglutinante e o modificante bistriazol (x%), numa relação m/m. O material foi pesado e homogeneizado em almofariz e pistilo, para posterior compactação em um tubo de PVC contendo um fio de cobre para contato elétrico, formando o EBT. Um EPC foi montado de forma análogo para comparação das respostas voltamétricas de referência e foi construído apenas com de grafite em pó (70%) e de óleo mineral (30%).

As medidas voltamétricas para a detecção dos metais ocorreram em três etapas:

- i) a cela eletroquímica foi submetida a um fluxo de gás nitrogênio durante 10 minutos a fim de minimizar o oxigênio dissolvido no eletrólito suporte;
- ii) etapa de pré-concentração, que consistiu na acumulação do analito na superfície do eletrodo (EPC ou modificado) a partir da aplicação de um potencial de redução sob agitação magnética durante um tempo determinado de acordo com os parâmetros seguidos e;
- iii) realização da varredura em uma faixa de potencial no sentido anódico ou catódico para obtenção dos voltamogramas.

Todas as etapas de otimizações das metodologias foram realizadas e as análises voltamétricas foram efetivadas de acordo com o metal a ser estudado, adotando parâmetros distintos para cada método (**Tabela 19**). Foi utilizada a voltametria de pulso diferencial anódico para verificar o comportamento

eletroquímico dos eletrodos modificados com os bistriazóis, onde todas as medições foram realizadas em triplicatas.

**Tabela 19.** Parâmetros aplicados nas análises voltamétricas

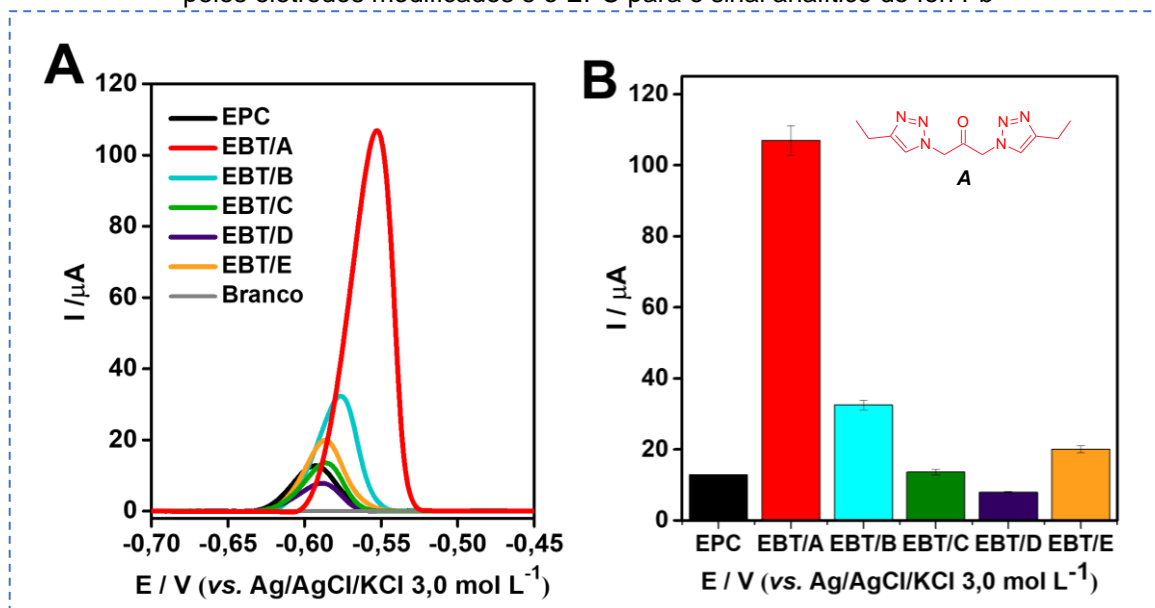
Parâmetros	Íons metálicos			
	Pb <sup>+</sup>	Fe <sup>2+</sup>	Cr <sup>6+</sup>	Cd <sup>2+</sup>
Teor de modificante	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
Eletrólito suporte	pH 5,00 <sup>1</sup>	pH 3,00 <sup>2</sup>	pH 5,00 <sup>1</sup>	pH 3,00 <sup>2</sup>
Velocidade de varredura	5,0 mV s <sup>-1</sup>	60,0 mV s <sup>-1</sup>	50,0 mV s <sup>-1</sup>	10,0 mV s <sup>-1</sup>
Amplitude de pulso	100,0 mV	80,0 mV	80,0 mV	25,0 mV
Tempo de pulso	10,0 ms	20,0 ms	20,0 ms	10,0 ms
Tempo de acumulação	60 s	40 s	180 s	210 s
Potencial aplicado	-0,9 V	-1,0 V	-1,0 V	-1,2 V
Concentração da solução	10 µmol L <sup>-1</sup>	10 µmol L <sup>-1</sup>	10 µmol L <sup>-1</sup>	10 µmol L <sup>-1</sup>

1. Tampão acetato; 2. Tampão fosfato.

Fonte: elaborada pela autora (2023)

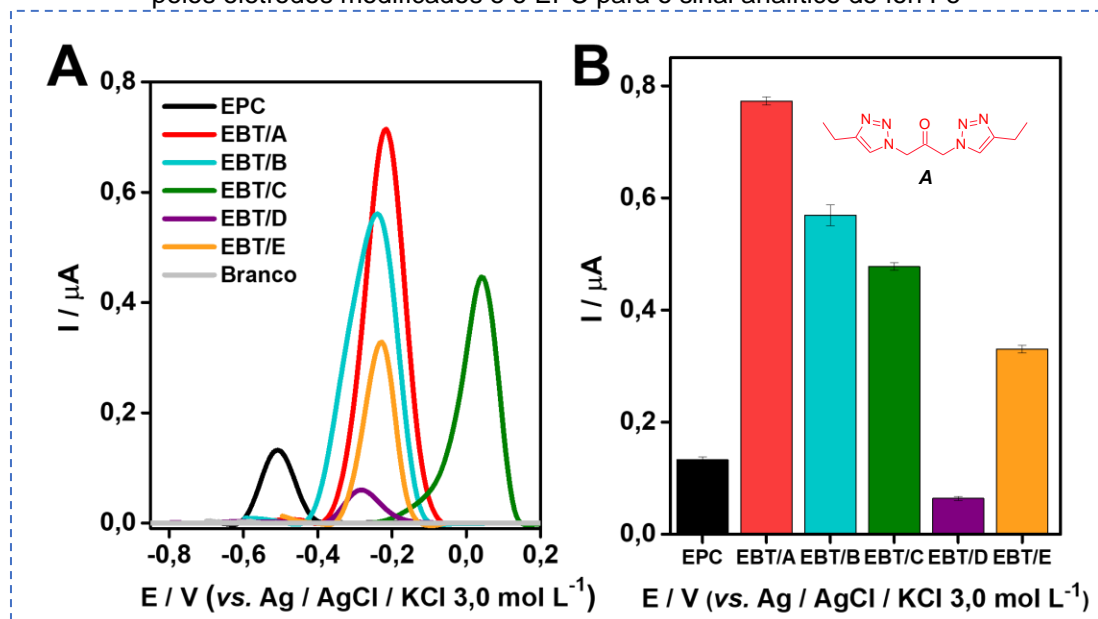
Foi realizado um estudo para avaliar o efeito da ativação química dos EBT **A** – **E**, no desempenho voltamétrico dos eletrodos, frente aos íons estudados. Os resultados obtidos estão expressos nos voltamogramas das **Figuras 74-77**.

**Figura 74. A)** Voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de  $10,0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ , utilizando o EPC e os eletrodos modificados EBT/A, EBT/B, EBT/C, EBT/D e EBT/E com o teor de modificante = 5,0% em tampão acetato (pH 5,00),  $v = 5,0 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ , AP =  $100,0 \text{ mV}$ ,  $t = 10,0 \text{ ms}$ , TA = 60 s, potencial aplicado =  $-0,9 \text{ V}$ ; **B)** Intensidades relativas de corrente obtidas pelos eletrodos modificados e o EPC para o sinal analítico do íon  $\text{Pb}^{2+}$



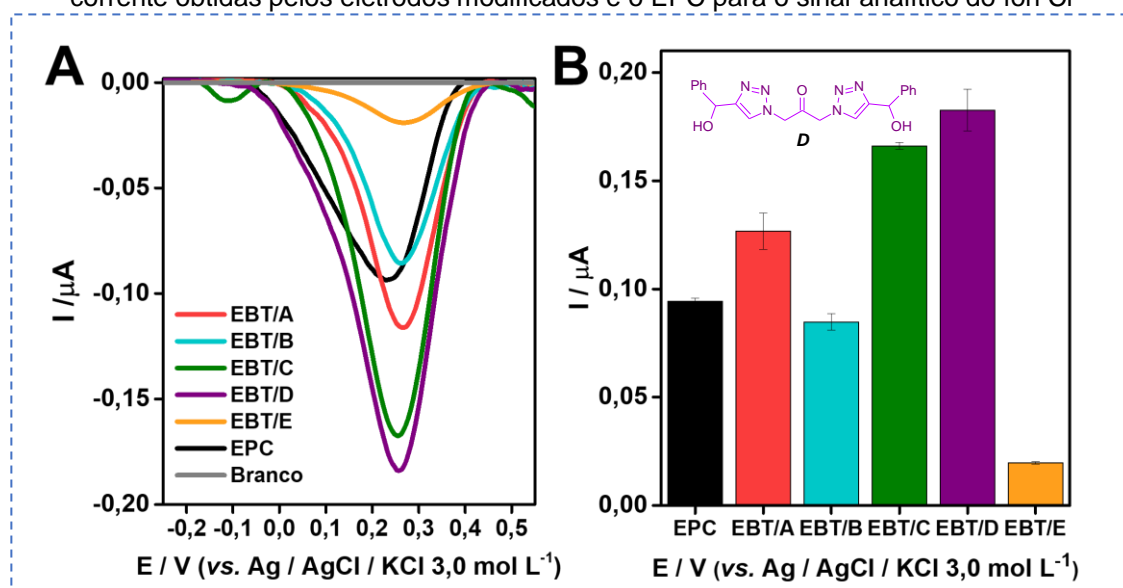
Fonte: elaborada pela autora (2023)

**Figura 75. A)** Voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de  $10,0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  de  $\text{Fe}^{2+}$ , utilizando o EPC e os eletrodos modificados EBT/A, EBT/B, EBT/C, EBT/D e EBT/E com o teor de modificante = 5,0% em tampão fosfato (pH 3,00),  $v = 60,0 \text{ mV s}^{-1}$ , AP =  $80,0 \text{ mV}$ ,  $t = 20,0 \text{ ms}$ , TA = 40 s, potencial aplicado =  $-1,0 \text{ V}$ ; **B)** Intensidades relativas de corrente obtidas pelos eletrodos modificados e o EPC para o sinal analítico do íon  $\text{Fe}^{2+}$



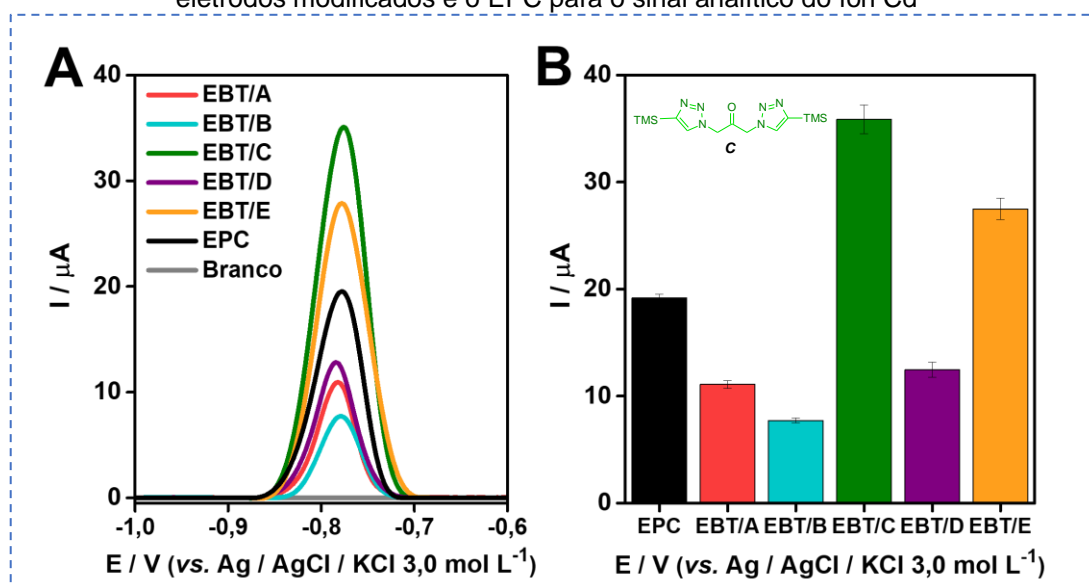
Fonte: elaborada pela autora (2023)

**Figura 76. A)** Voltamogramas de Pulso Diferencial catódico obtidos para a detecção de  $100,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de  $\text{Cr}^{6+}$ , utilizando o EPC e os eletrodos modificados EBT/A, EBT/B, EBT/C, EBT/D e EBT/E com o teor de modificante = 5,0% em tampão acetato (pH 4,00),  $v = 50,0 \text{ mV.s}^{-1}$ , AP = 80,0 mV,  $t = 20,0 \text{ ms}$ , TA = 180 s, potencial aplicado = -0,6 V; **B)** Intensidades relativas de corrente obtidas pelos eletrodos modificados e o EPC para o sinal analítico do íon  $\text{Cr}^{6+}$



Fonte: elaborada pela autora (2023)

**Figura 77. A)** Voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de  $10,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de  $\text{Cd}^{2+}$ , utilizando o EPC e os eletrodos modificados EBT/A, EBT/B, EBT/C, EBT/D e EBT/E com o teor de modificante = 5,0% em tampão fosfato (pH 6,00),  $v = 10,0 \text{ mV.s}^{-1}$ , AP = 25,0 mV,  $t = 10,0 \text{ ms}$ , TA = 210 s, potencial aplicado = -1,2 V; **B)** Intensidades relativas de corrente obtidas pelos eletrodos modificados e o EPC para o sinal analítico do íon  $\text{Cd}^{2+}$



Fonte: elaborada pela autora (2023)

Com a análise dos resultados foi possível concluir que o EBT/A, apresentou melhores resultados na capacidade de detecção dos íons  $\text{Pb}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{2+}$ , quando comparado ao EPC (Figuras 74 e 75). Na determinação de  $\text{Fe}^{2+}$  os EBT/B, EBT/C

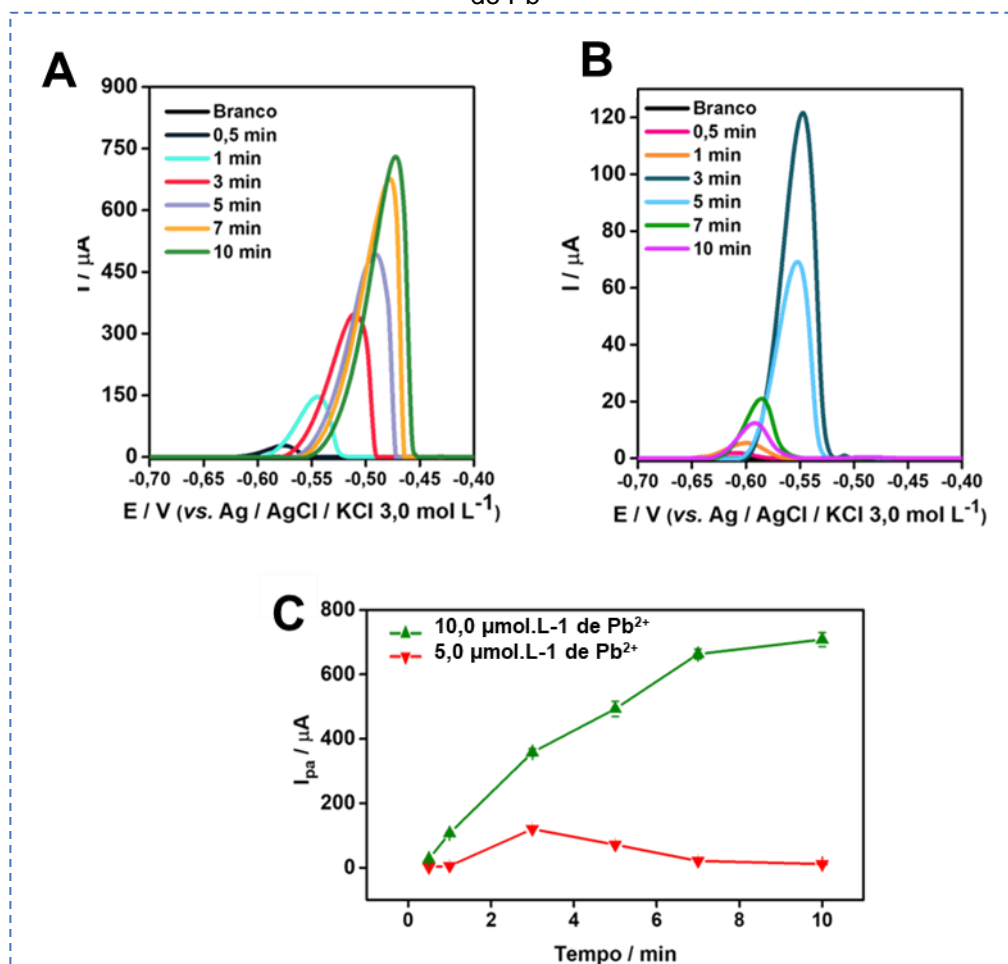
e EBT/E, também apresentaram bons desempenhos na detecção. Para a detecção de  $\text{Cr}^{6+}$  (**Figura 76**), o melhor resultado foi atribuído ao eletrodo modificado EBT/D, seguido dos EBT/C e EBT/A, que também aumentaram de forma significativa a atividade do sensor. Por fim, na detecção de íons  $\text{Cd}^{2+}$  (**Figura 77**), o EBT/C apresentou a melhor resposta, seguido do EBT/E, com intensidades de correntes de pico anódico muito superiores aos demais eletrodos.

O comportamento observado sugere que a presença do bistriazol, integrado ao EPC, promoveu o aumento da resposta, em virtude ao aumento da quantidade de grupos funcionais nitrogenados e oxigenados, aumentando, conseqüentemente, as interações entre a superfície do eletrodo e o analito em estudo. Assim, a presença destes grupos funcionais promove diversas interações com os íons a serem detectados, como, por exemplo, os mecanismos de adsorção física ou química, em virtude da maior porosidade do eletrodo modificado em relação ao EPC. Além disso, as interações  $\pi-\pi$  geram alta condutividade e trocas eletrostáticas entre o eletrodo e o analito.<sup>208</sup>

Dentre o conjunto de eletrodos modificados, o EBT/A destacou-se, considerando a sua promissora resposta frente a dois dos íons metálicos testados. Dessa forma, foi realizado o desenvolvimento de um método analítico para determinação de íons  $\text{Pb}^{2+}$ , considerando a variação e otimização de diversos parâmetros analíticos.

O primeiro parâmetro avaliado foi a determinação do tempo de saturação do eletrodo modificado EBT/A, expressos em intensidade de corrente em função do tempo, variando a concentração do analito (**Figura 78**). Foi possível verificar que existe uma relação entre o sinal gerado e o tempo de contato entre o eletrodo e o analito. Para a concentração de  $10,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$  (**Figura 78 A**) quanto maior o tempo de contato com a solução, maior a tendência de mais espécies interagirem com a superfície modificada. Para a concentração de  $5,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$  (**Figura 78 B**), os níveis de concentração houve um aumento contínuo progressivo do sinal analítico até 3 minutos. Após esse tempo verifica-se a formação de um platô para tempos de pré-concentração maiores, possivelmente pelo equilíbrio dos íons  $\text{Pb}^{2+}$  com a superfície ativa (**Figura 78 C**). Este processo consiste numa varredura rápida do analito de interesse, onde o material coletado é reoxidado para a solução reduzindo os limites de detecção do analito.

**Figura 78.** Voltamogramas de Pulso Diferencial referentes à otimização do tempo de saturação do eletrodo modificado EBT/A: **A)**  $10,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ ; **B)**  $5,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ ; **C)** Intensidades de corrente obtidas para os dois níveis de concentração estudados:  $10,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  e  $5,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$

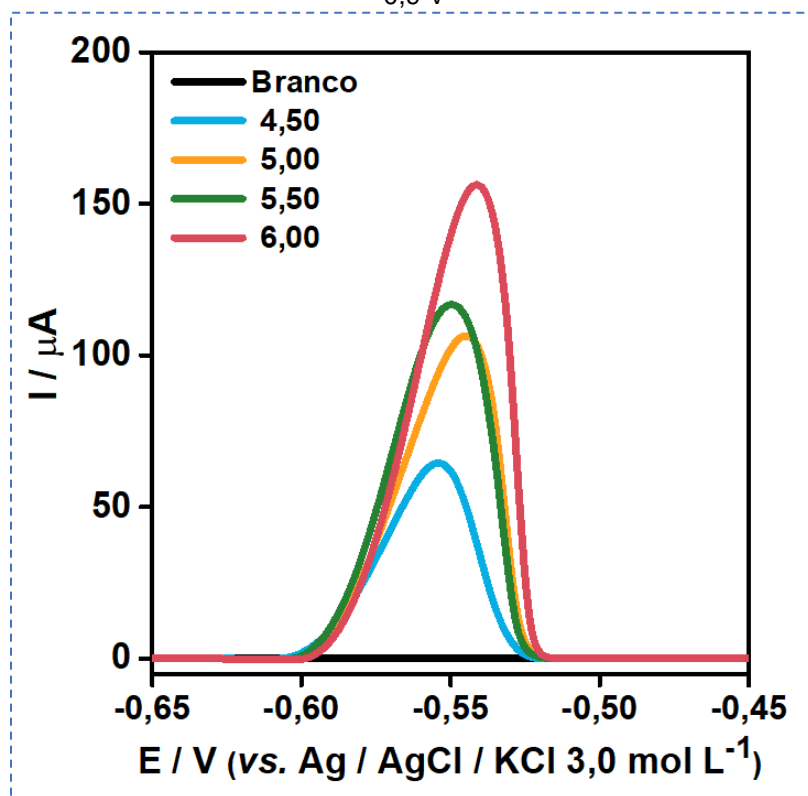


Fonte: elaborada pela autora (2023)

Na sequência o parâmetro pH do eletrólito suporte foi estudado. As melhores respostas para a etapa de pré-concentração foram observadas em tampão acetato, com uma variação de pH entre 4,5 – 6,0. Analisando da **Figura 79** é possível inferir que a melhor resposta foi alcançada em pH 6,0, sugerindo a maior concentração de espécies desprotonadas, aumentando as cargas negativas disponíveis para interagir com as espécies  $\text{Pb}^{2+}$ .



**Figura 79.** Otimização do pH: voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de  $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ , utilizando o EBT/A, com o teor de modificante = 5,0% em tampão acetato (pH 4,00 – 6,00),  $v = 5,0 \text{ mV s}^{-1}$ , AP = 100,0 mV,  $t = 10,0 \text{ ms}$ , TA = 180 s, potencial aplicado = -0,9 V

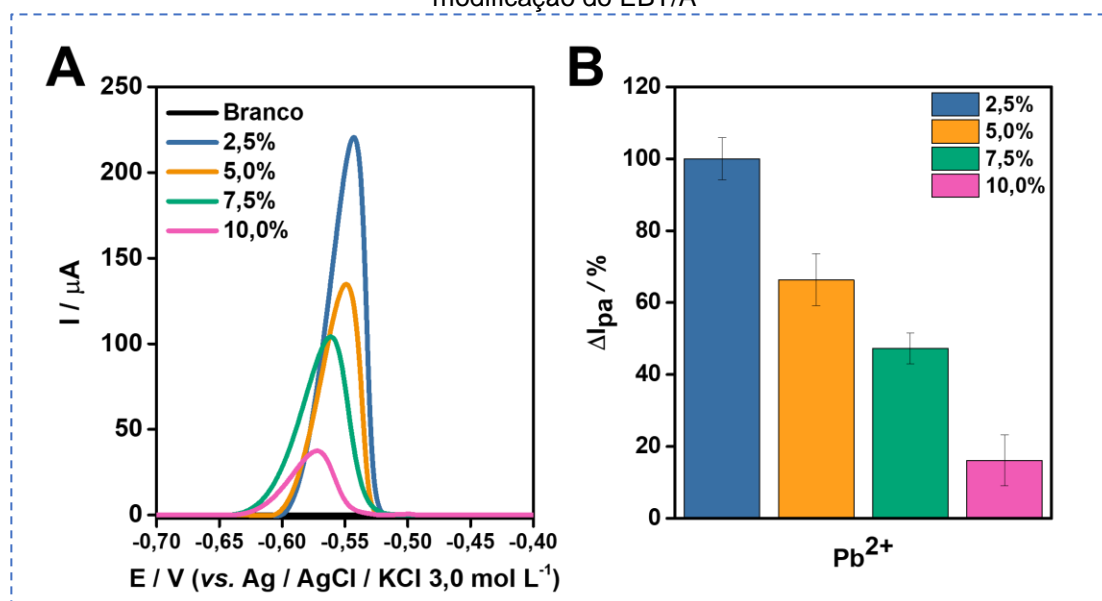


Fonte: elaborada pela autora (2023)

A influência do teor de modificador no eletrodo EBT/A, também foi avaliada por meio da utilização de quantidades equivalentes do composto **207** que variaram entre 2,5-10%. Com a análise dos resultados expressos na **Figura 80** foi possível observar que o aumento na quantidade de modificador atinge uma corrente máxima quando foi empregado o teor de 2,5%. Quando ocorre o aumento da concentração do modificador, ocorreu uma diminuição da corrente, podendo ser atribuída à maior resistência elétrica do sensor, contendo maior quantidade do bistriazol, com redução do teor de grafite na pasta de carbono, considerado um material mais condutor.<sup>209</sup>

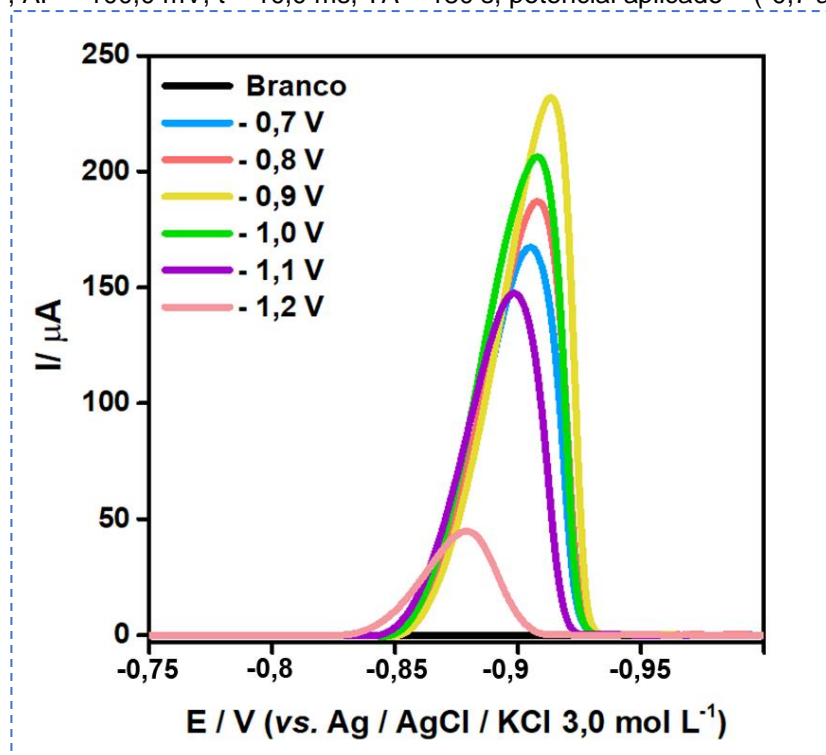
Para a avaliação do potencial aplicado ao eletrodo de trabalho na etapa de acumulação foi determinado o valor de -0,9 V como o valor ideal para a análise, representado pelos voltamogramas de pulso diferencial na **Figura 81**, avaliados num intervalo de -0,7 a -1,2 V.

**Figura 80. A)** Voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de  $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ , utilizando o EBT/A, com o teor de modificante = (5,0 – 10,0%) em tampão acetato (pH 6,00),  $v = 5,0 \text{ mV.s}^{-1}$ , AP = 100,0 mV,  $t = 10,0 \text{ ms}$ , TA = 180 s, potencial aplicado = -0,9 V; **B)** Intensidades relativas de correntes de pico anódico obtidas utilizando diferentes teores de modificação do EBT/A



Fonte: elaborada pela autora (2023)

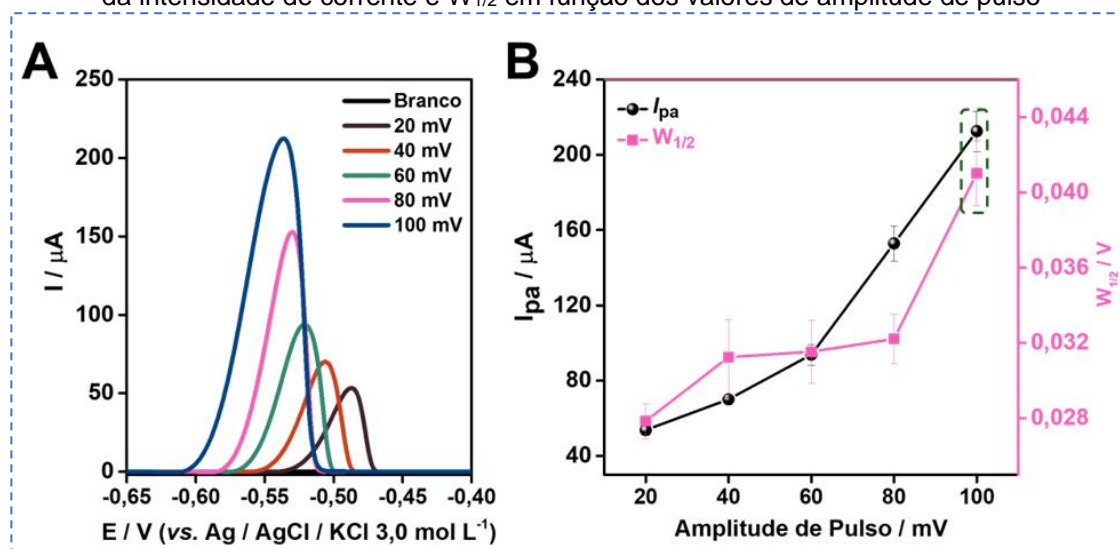
**Figura 81.** Voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de  $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ , utilizando o EBT/A, com o teor de modificante = 2,5% em tampão acetato (pH 6,00),  $v = 5,0 \text{ mV.s}^{-1}$ , AP = 100,0 mV,  $t = 10,0 \text{ ms}$ , TA = 180 s, potencial aplicado = (-0,7 a -1,2 V)



Fonte: elaborada pela autora (2023)

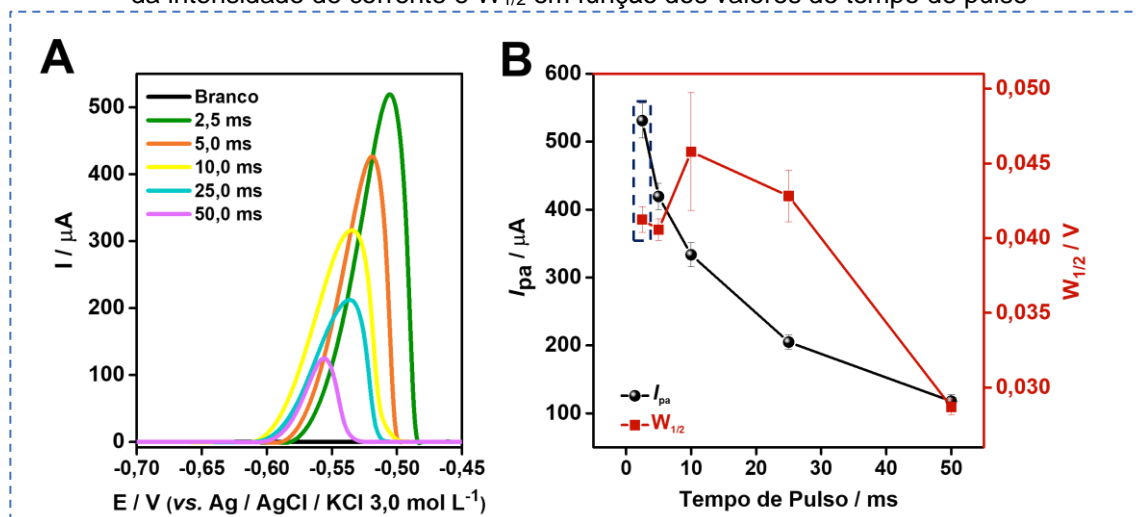
Outros três parâmetros foram otimizados nesta etapa, incluindo a amplitude do pulso (**Figura 82**), o tempo de pulso (**Figura 83**) e velocidade da varredura (**Figura 84**), que, juntamente com os outros dados já otimizados, permitiram a construção da **Tabela 20**, com todos os dados metodológicos a serem aplicados, com a variação em relação às condições iniciais não otimizadas.

**Figura 82. A)** Voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de  $5,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ , utilizando o EBT/A, com o teor de modificante = 2,5% em tampão acetato (pH 6,00),  $v = 5,0 \text{ mV.s}^{-1}$ , AP = (20 – 100,0 mV),  $t = 10,0 \text{ ms}$ , TA = 180 s, potencial aplicado = 0,9 V; **B)** Variação da intensidade de corrente e  $W_{1/2}$  em função dos valores de amplitude de pulso



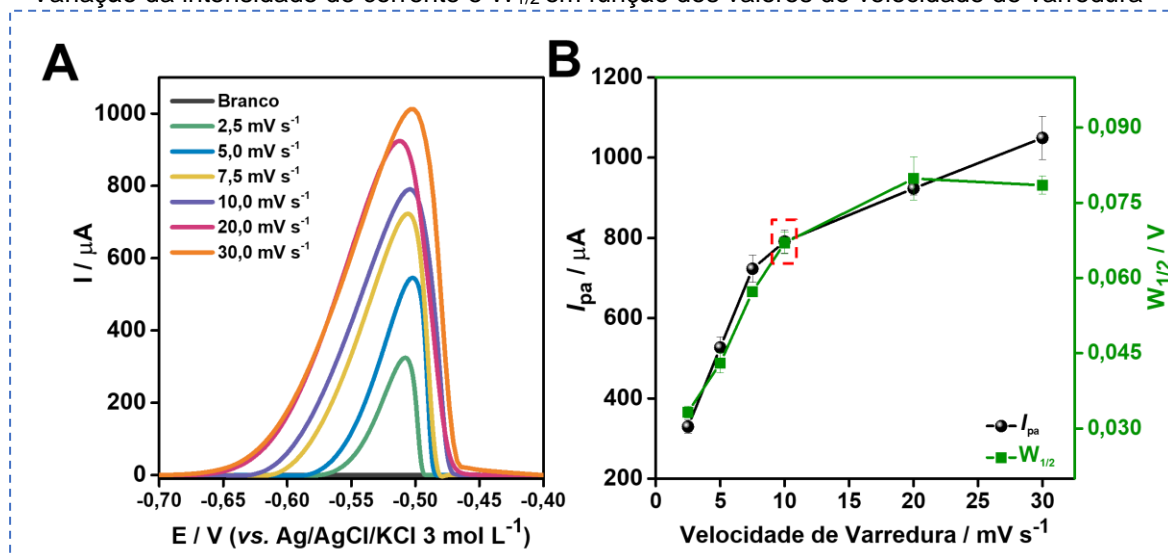
Fonte: elaborada pela autora (2023)

**Figura 83. A)** Voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de  $5,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ , utilizando o EBT/A, com o teor de modificante = 2,5% em tampão acetato (pH 6,00),  $v = 5,0 \text{ mV.s}^{-1}$ , AP = 100,0 mV,  $t = (2,5 \text{ a } 50,0 \text{ ms})$ , TA = 180 s, potencial aplicado = 0,9 V; **B)** Variação da intensidade de corrente e  $W_{1/2}$  em função dos valores de tempo de pulso



Fonte: elaborada pela autora (2023)

**Figura 84. A)** Voltamogramas de Pulso Diferencial obtidos para a detecção de  $5,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de  $\text{Pb}^{2+}$ , utilizando o EBT/A, com o teor de modificante = 2,5% em tampão acetato (pH 6,00),  $v = (2,5 \text{ a } 30,0 \text{ mV.s}^{-1})$ , AP = 100,0 mV,  $t = 2,5 \text{ ms}$ , TA = 180 s, potencial aplicado = 0,9 V; **B)** Variação da intensidade de corrente e  $W_{1/2}$  em função dos valores de velocidade de varredura



Fonte: elaborada pela autora (2023)

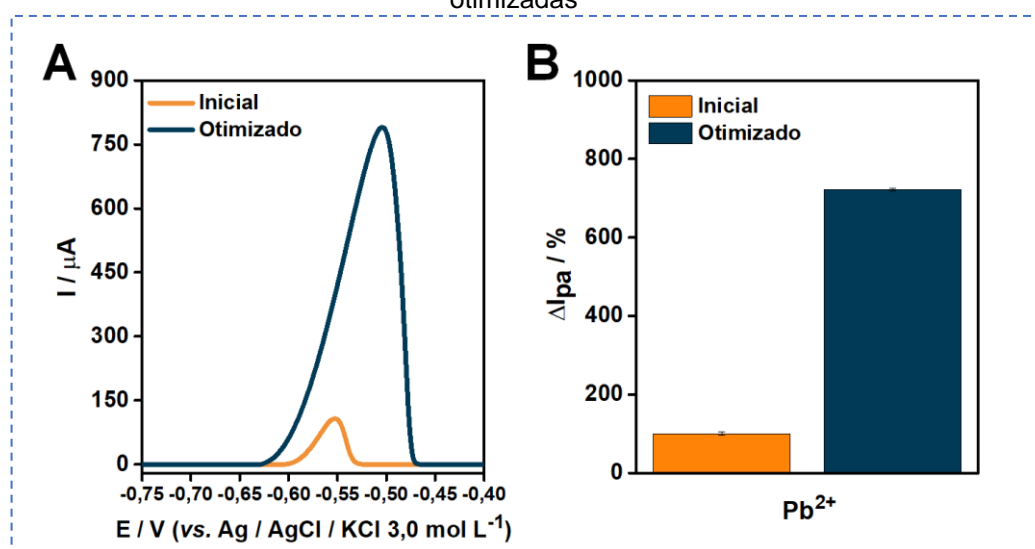
**Tabela 20.** Condições iniciais e otimizadas para a detecção do íon  $\text{Pb}^{2+}$

Parâmetros	Condição Inicial	Condição Final
Tempo de acumulação (min.)	1	3
pH do eletrólito suporte	5,0	6,0
Teor de modificante (%)	5,0	2,5
Potencial aplicado na etapa de pré-concentração (V)	-0,9	-0,9
Amplitude de pulso (mV)	100	100
Tempo de pulso (ms)	10,0	2,5
Velocidade de varredura (mV)	5,0	10,0

Fonte: elaborada pela autora (2023)

Após o estabelecimento de condições otimizadas para a determinação de  $\text{Pb}^{2+}$  foi possível a aplicação direta do EBT/A no novo método, que mostrou alta seletividade e sensibilidade ao metal estudado, com o aumento de, aproximadamente, 7,5x na detecção, em relação aos parâmetros não otimizados (Figura 85).

**Figura 85.** A) Voltamogramas de pulso diferencial comparativos das intensidades de pico anódico para a detecção de  $\text{Pb}^{2+}$  obtidas pelo EBT/A em suas condições iniciais e otimizadas; B) Intensidades relativas de corrente de pico anódico para o  $\text{Pb}^{2+}$  obtidas sob condições iniciais e otimizadas



Fonte: elaborada pela autora (2023)

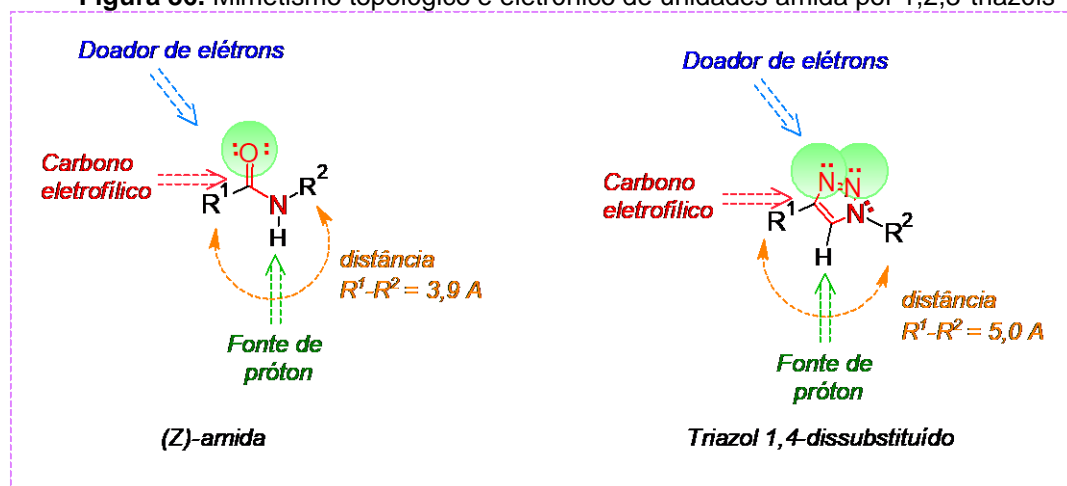
## Capítulo V – Investigação das atividades biológicas dos bistriazóis carbonilados

### 8.0 Bioatividades: triazóis como grupos isósteros

O desenho de novas estruturas com potenciais bioatividades representa uma área de intensa investigação na química medicinal, com a síntese de moléculas candidatas a novos fármacos mais seletivos, menos tóxicos e com melhores perfis farmacocinéticos. Os triazóis e bistriazóis representam unidades estruturais de grande relevância quanto às atividades biológicas. O ciclo de cinco membros, contendo três átomos de nitrogênio, atua como isótero de ácidos carboxílicos, ésteres e, principalmente, das amidas, com o diferencial da elevada estabilidade no meio celular, além da resistência à hidrólise, ortogonalidade, oxidação e redução, suscetíveis nos sistemas biológicos, além de ser reconhecido como um excelente conector de grupos farmacofóricos.<sup>210-212</sup>

Como mostrado na **Figura 86**, o comportamento do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído como um bioisótero de amidas é baseado nas semelhanças na topologia e eletrônica entre o anel triazólico e a Z-amida. As ligações desses dois compostos apresentam propriedades químicas semelhantes, entretanto as distâncias entre os grupos substituintes R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup> apresentem valores diferentes (3,9 Å, para amida, e 5,0 Å, para o triazol), bem como o ângulo de orientação das ligações de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> nos triazóis são ligeiramente maiores que nas Z-amidas.<sup>212,213</sup>

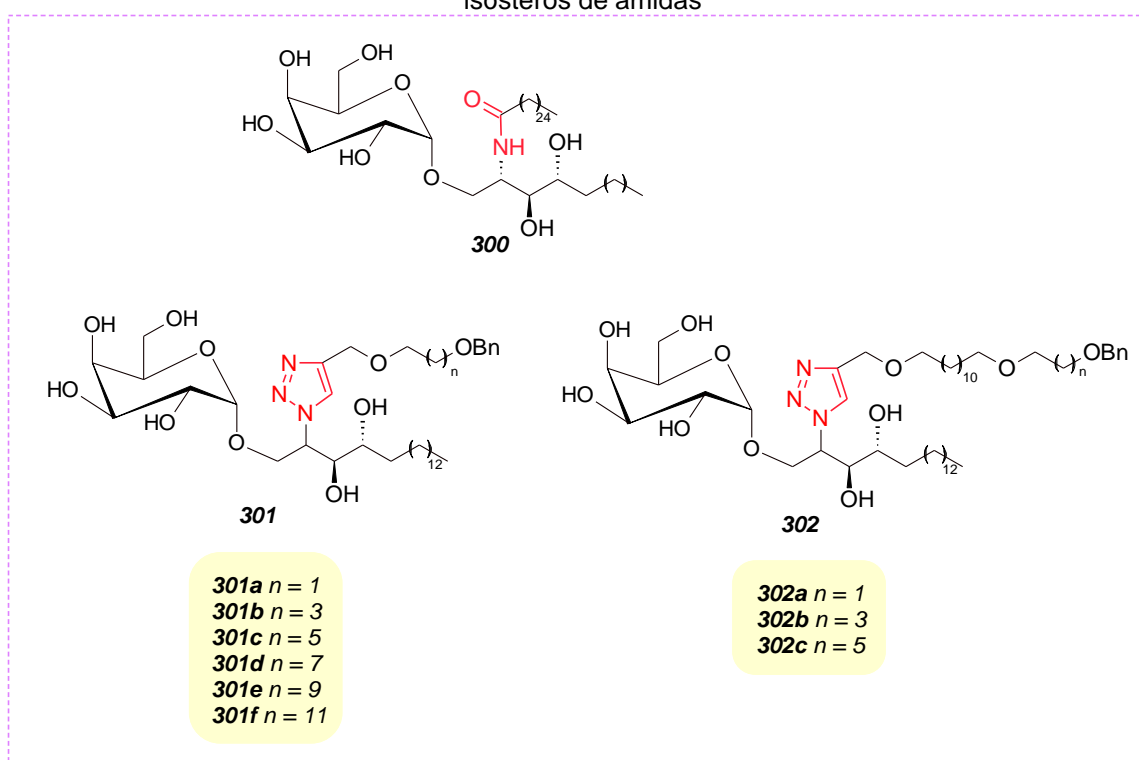
**Figura 86.** Mimetismo topológico e eletrônico de unidades amida por 1,2,3-triazóis



Fonte: adaptado de Doiron *et al* (2020)<sup>213</sup>

Estudos realizados por Verma e colaboradores (2015), comprovaram o comportamento isótero do triazol em sistemas bioativos. Logo, foram realizados ensaios de avaliação imunológica com derivados triazólicos da  $\alpha$ -galactosilceramida, substituindo a porção amida da estrutura, por um ligante 1,2,3-triazol, denominados 1,2,3-triazolil- $\alpha$ -GalCer dissustituídos (**Figura 87**). Os resultados mostraram uma similar eficiência na atividade imunológica destes novos compostos quando comparados à estrutura nativa da  $\alpha$ -galactosilceramida.<sup>215</sup>

**Figura 87.** Estruturas químicas de 1,2,3-triazolil- $\alpha$ -GalCer dissustituídos investigados como isósteros de amidas



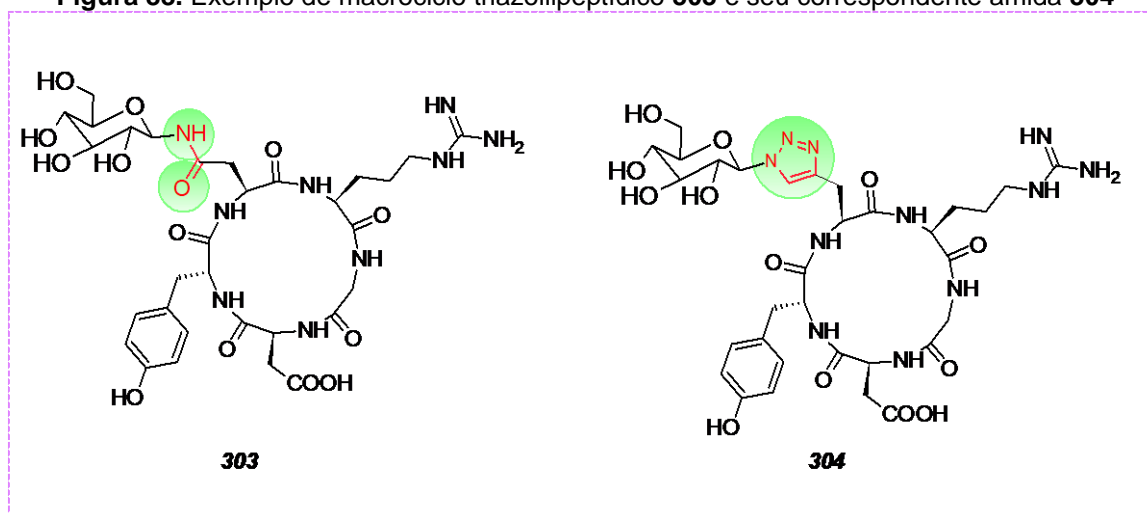
Fonte: adaptada de Verma *et al* (2015)<sup>215</sup>

A síntese de peptídeos cíclicos modificados com anéis 1,2,3-triazólicos são amplamente relatados na literatura, devido ao seu comportamento biomimético, proveniente da substituição do grupo amida pelo anel triazólicos. De uma forma geral, ocorrem em uma ampla variedade de produtos naturais, apresentando diversas atividades biológicas.

Kuijpers e colaboradores (2007) relataram a síntese de macrociclos triazolilpeptídicos, por meio de uma reação *CuAAC* com fechamento de anel por lactamização (**Figura 88**). O novo composto apresentou melhor estabilidade

química em relação ao análogo glicoaminoácido ligado a amida, sendo totalmente compatível com condições básicas e ácidas, além da similaridade nas atividades farmacológicas.<sup>216</sup>

**Figura 88.** Exemplo de macrociclo triazolilpeptídico **303** e seu correspondente amida **304**



Fonte: adaptada de Kuijpers *et al* (2007)<sup>216</sup>

### 8.1 Bioatividades diversas dos compostos triazólicos

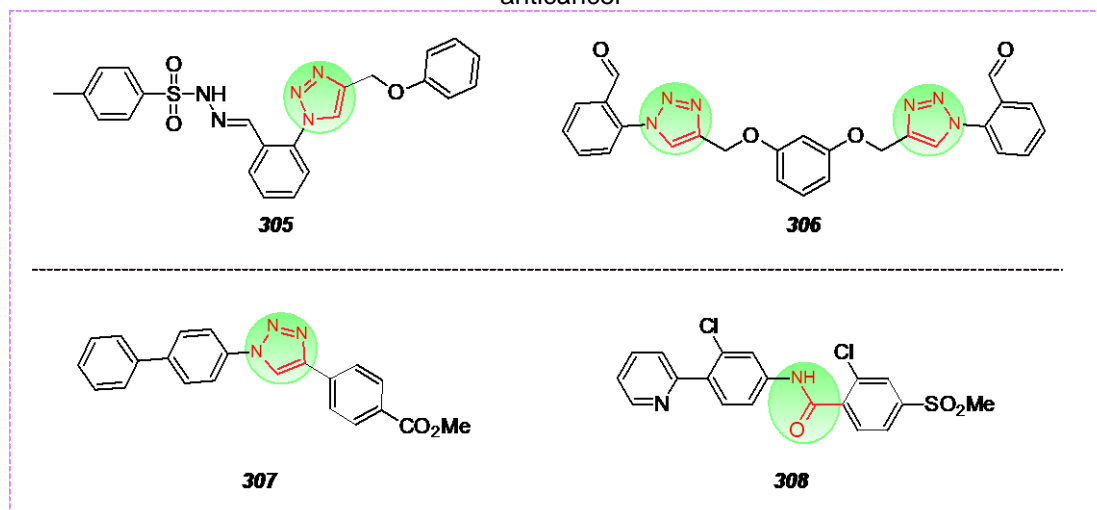
Os compostos triazólicos têm sido vastamente explorados por representarem importantes blocos de construção na química medicinal, refletidos nas suas promissoras atividades antivirais, anticancerígenas, antibacterianas, leishmanicidas, fungicidas, antitripanossoma, anticolinesterase, dentre outras, com destaque para a estrutura dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, mono e bistriazóis, de ampla versatilidade descrita na literatura.<sup>217-220</sup> Devido ao grande número de publicações em torno desses estudos, aqui citaremos alguns dos trabalhos mais relevantes e que contribuíram para a discussão dos nossos resultados.

Uma nova série de derivados 1,4-dissubstituídos-1,2,3-triazólicos foi sintetizada através da reação *CuAAC* e suas atividades inibitórias foram avaliadas contra diferentes linhagens celulares de glioblastoma humano, destacando-se os compostos **305** e **306**, com valores de  $IC_{50}$  de 27,1  $\mu$ M (U87) e 30,3  $\mu$ mol.L<sup>-1</sup> (GBM95), respectivamente.<sup>221</sup> O composto **307**, análogo isostérico do Vismodegibe ® **308**, apresentou promissora atividade contra diferentes linhagens



de células endoteliais e anticancerígenas, num potencial 50 vezes maior que o fármaco de referência, com ações de inibição da proliferação celular e de formação de vasos sanguíneos (**Figura 89**).<sup>222</sup>

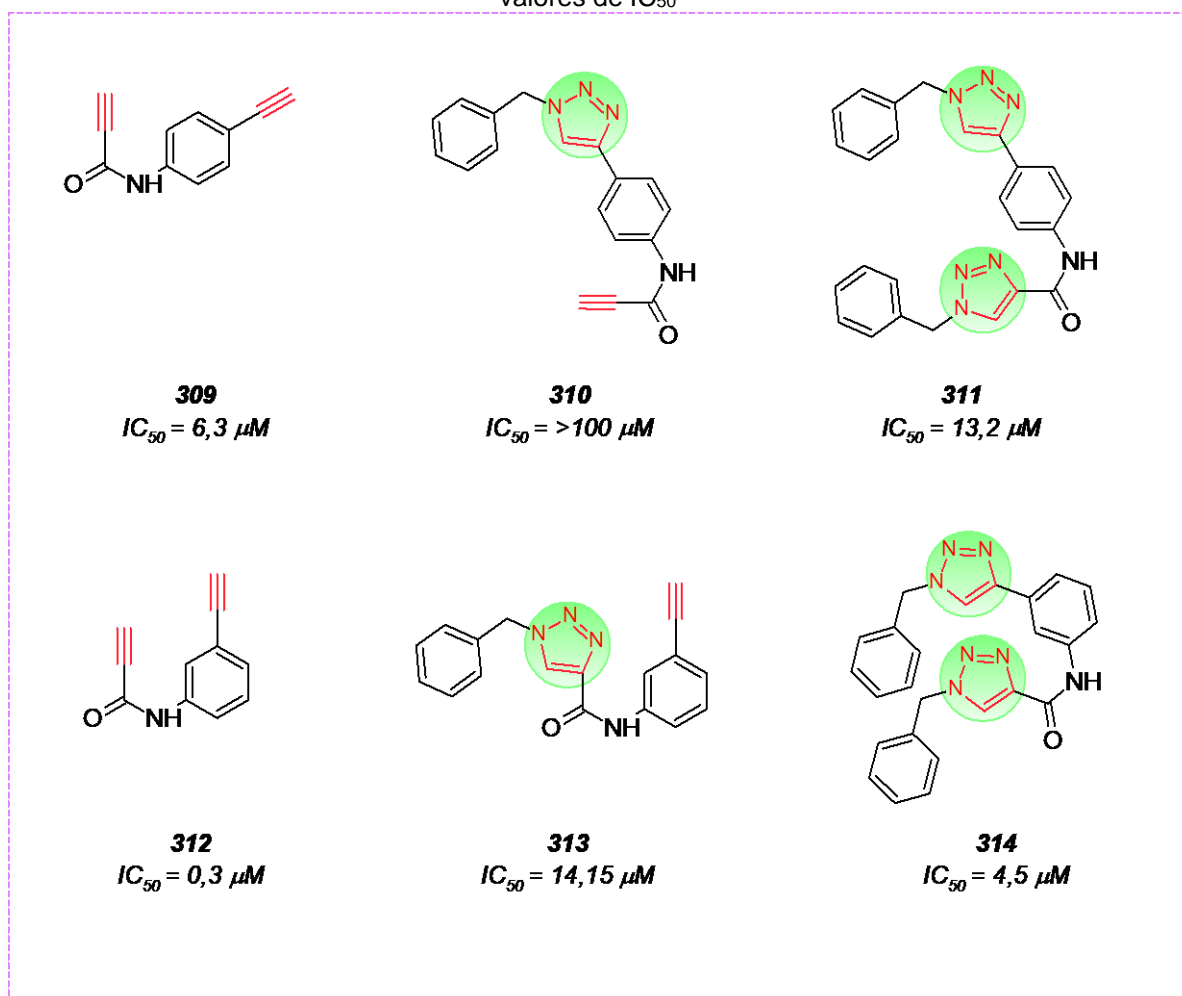
**Figura 89.** Exemplos de compostos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos com potencial atividade anticâncer



Fonte: Da Silva *et al* (2019)<sup>221</sup>, Christodoulou *et al* (2015)<sup>222</sup>

Uma triagem anticancerígena envolvendo alcinos, triazóis e bistriazóis foi realizada frente a células de melanoma B16 metastático, visto a extensa necessidade de descoberta de novos fármacos que atuem nesse tipo de célula, diante da resistência que foi criada aos tratamentos já existentes (**Figura 90**). Desta forma, foram testados os bisalcinos, os monotriazóis e os bistriazóis, concluindo que os derivados apresentaram atividades biológicas na faixa de concentração micro e nanomolar. Neste trabalho, ainda foi verificado que o padrão de substituição dos bistriazóis também influenciou na atividade citotóxica. Quando foram comparados os regioisômeros **311** e **314**, o último, isômero *meta*, apresentou a bioatividade mais pronunciada, bem como o menor valor de IC<sub>50</sub>.<sup>223</sup>

**Figura 90.** Compostos com promissora atividade frente ao melanoma B16 e seus respectivos valores de  $IC_{50}$



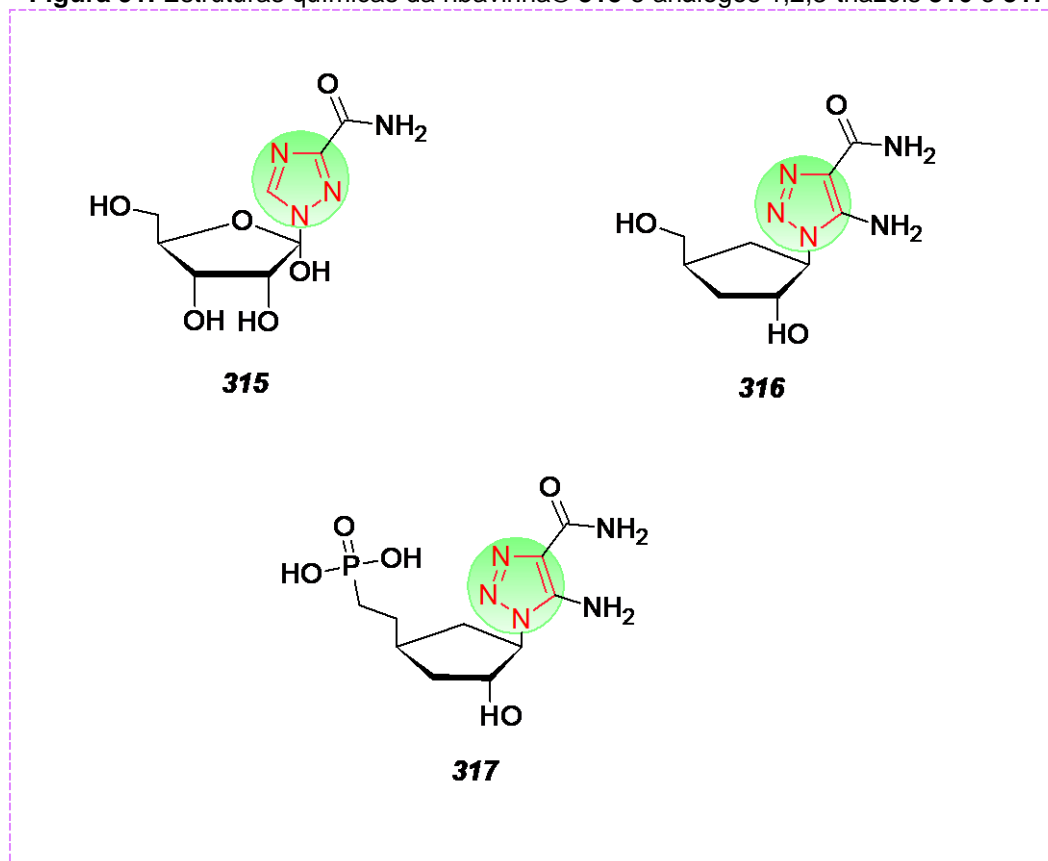
Fonte: Elamari *et al* (2013)<sup>223</sup>

No âmbito da química orgânica sintética e medicinal há uma busca intensiva por novas eficazes na quimioterapia de doenças virais como AIDS, herpes simples, hepatite C, citomegalovírus e, mais recentemente, SARS-CoV-2. Parte dos esqueletos bases dessas drogas são análogos de nucleosídeos e nucleotídeos naturais, atuando de forma biomimética e que interferem de alguma maneira com a síntese de DNA ou RNA. A presença do anel triazólico nesses esqueletos nucleosídicos e/ou nucleotídicos mostra um amplo espectro de atividades biológicas, sobretudo bactericida e antiviral. Unidades 1,2,4-triazóis e 1,2,3 triazóis de origens não-naturais apresentam considerável ortogonalidade, estabilidade e eficiência.<sup>224,225</sup>

Esses compostos atuam interrompendo a replicação do vírus sem afetar significativamente o metabolismo das células do hospedeiro. Vários isomorfos de

nucleotídeos já foram consolidados como fármacos quimioterápicos, anti-HIV e anti-hepático, impedindo eficientemente a replicação viral, como por exemplo a ribavirina® **327** contendo o anel 1,2,4-triazol em sua composição. Antivirais análogos, contendo o isômero 1,2,3-triazólico, apresentaram atividade antiviral contra o HIV (**Figura 91**).<sup>226</sup>

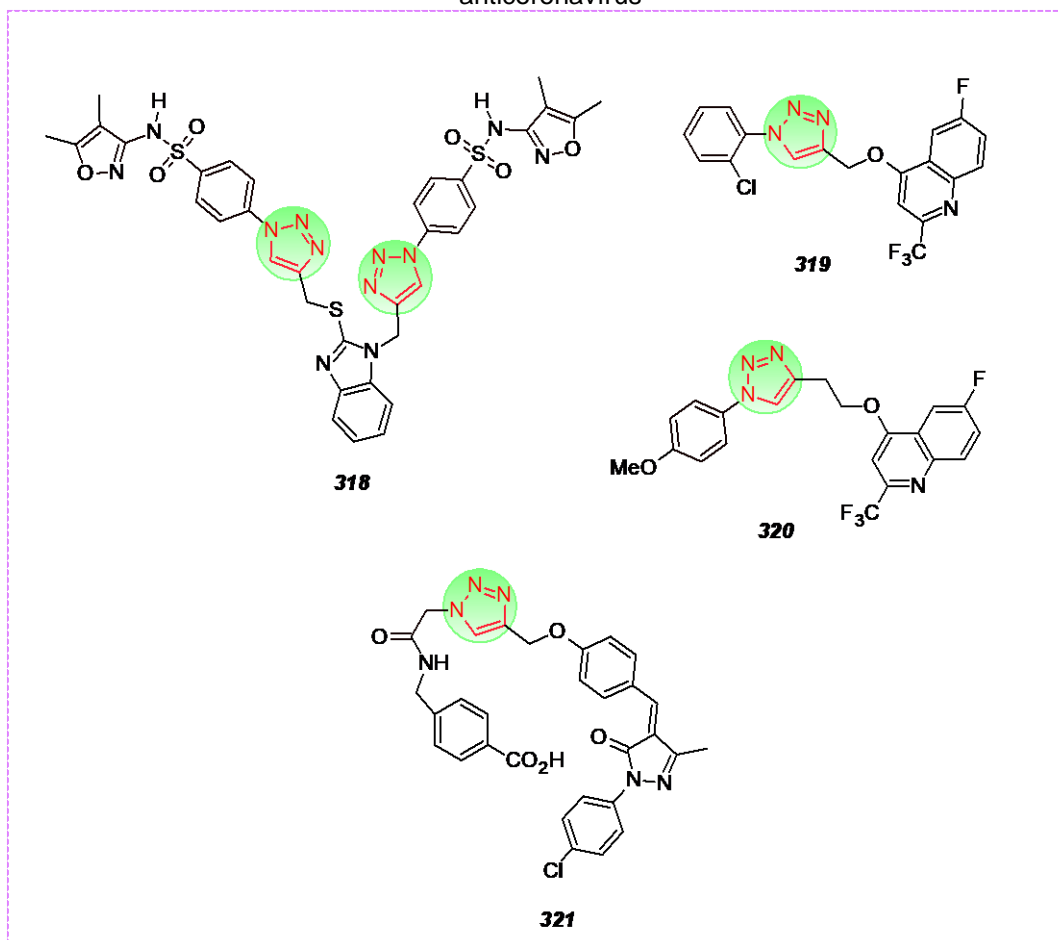
**Figura 91.** Estruturas químicas da ribavirina® **315** e análogos 1,2,3-triazóis **316** e **317**



Fonte: Bankowska *et al* (2014)<sup>226</sup>

Os 1,2,3-triazóis tornaram-se moléculas alvo diante da necessidade de descoberta de novos compostos capazes de contribuir no controle da pandemia do vírus SARS-CoV-2 e suas emergentes mutações. A possível interação entre os triazóis e as proteínas *spike* do vírus pode ocorrer pela prevenção da entrada viral nas células hospedeiras, o que leva a uma redução na reprodução viral e do processo infeccioso. Na **Figura 92**, pode-se verificar alguns exemplos de compostos mono e bistriazólicos com potenciais atividades contra o coronavirus.<sup>227-</sup>

**Figura 92.** Estruturas químicas de compostos 1,2,3-triazólicos com promissora atividade anticoronavírus

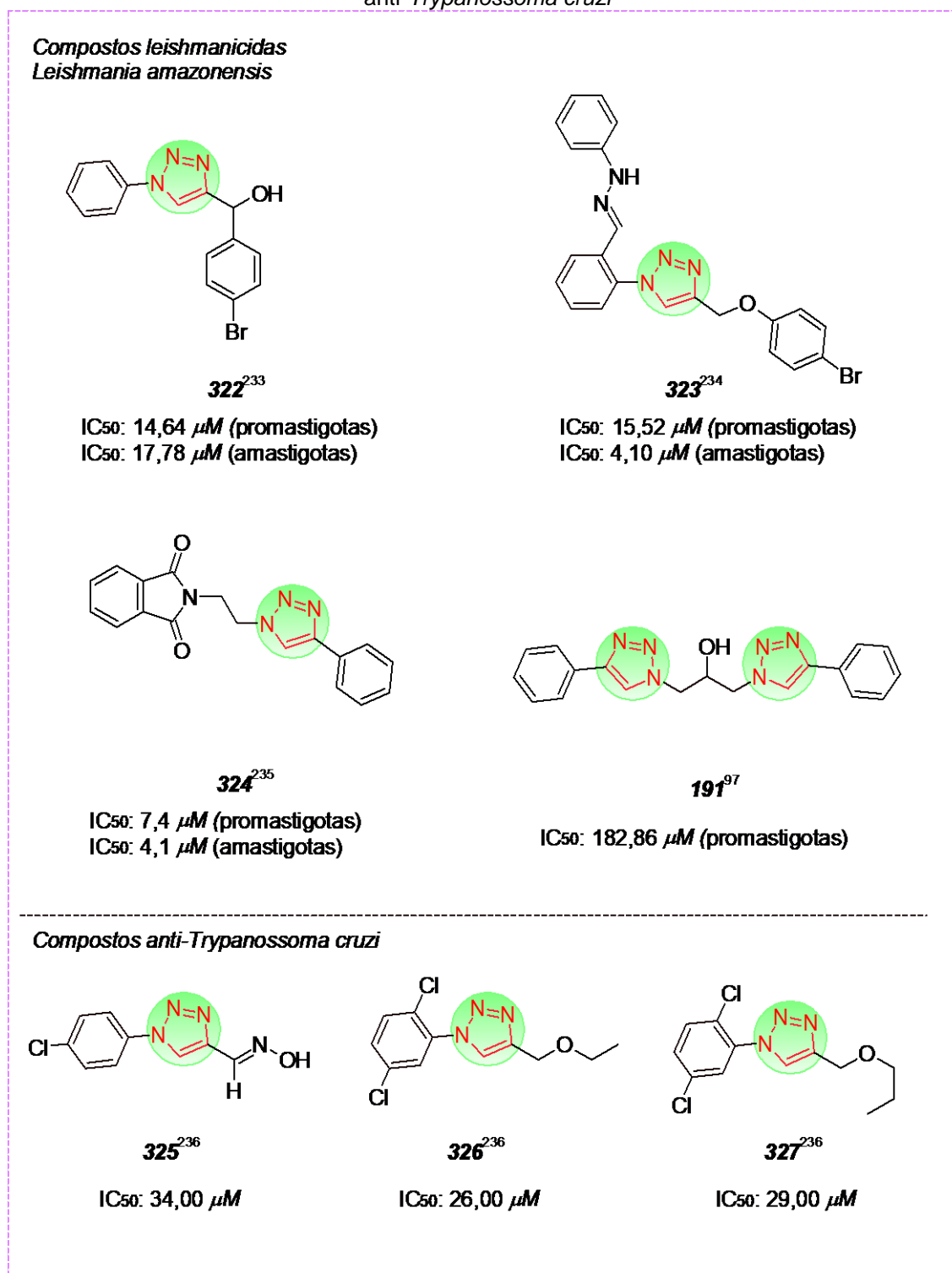


Fonte: Al-Humaidi *et al* (2022),<sup>226</sup> Seliem *et al* (2021),<sup>227</sup> Musa *et al* (2023)<sup>228</sup>

As leishmanioses e a doença de Chagas são grupos de doenças infecciosas negligenciadas de amplo espectro de estudos envolvendo unidades triazólicas. As leishmanioses apresentam diferentes manifestações clínicas, desde formas cutâneas a formas viscerais, sendo essa a doença protozoária mais letal.<sup>230</sup> Os tratamentos incluem o uso de fármacos já consolidados, entretanto apresentam diversas limitações quanto à elevada toxicidade e elevado custo, o que gera abandono do ciclo terapêutico e, conseqüente, agravamento do quadro clínico.<sup>231</sup> Já a doença de Chagas, também causada por um protozoário parasita, o *Trypanosoma cruzi*, é potencialmente letal e de difícil avanço na cura, visto que os fármacos existentes são muito ativos apenas na fase aguda da infecção.<sup>232</sup>

Dentro deste contexto, diversos compostos que apresentam funcionalidades 1,2,3-triazólicas, algumas delas mostradas na **Figura 93**, foram identificados com atividades leishmanicidas e anti-*Trypanosoma cruzi* relevantes.<sup>97,233-236</sup>

**Figura 93.** Exemplos de compostos 1,2,3-triazólicos com potenciais atividades leishmanicidas e anti-*Trypanossoma cruzi*

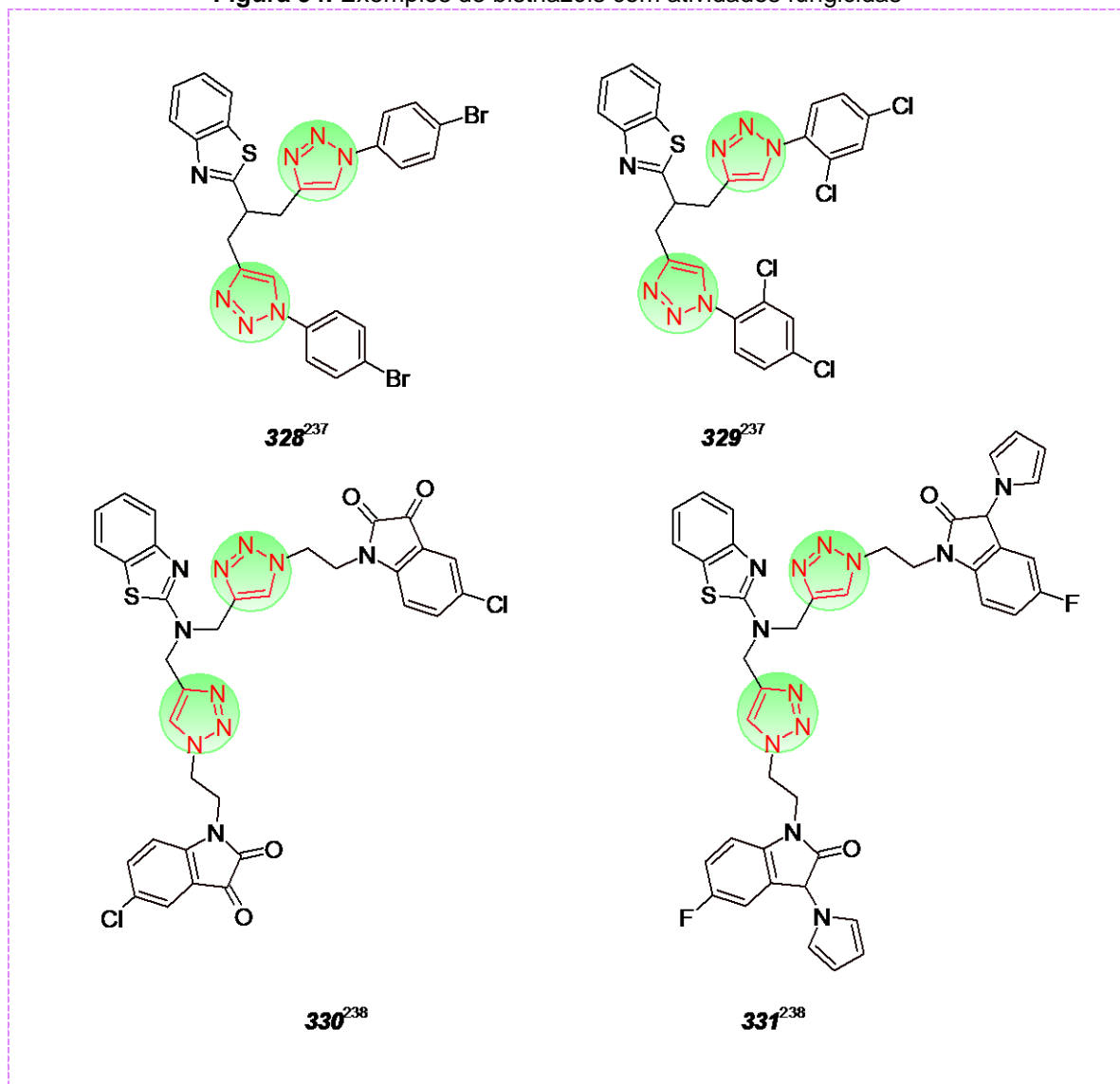


Fonte: Victor *et al* (2018),<sup>97</sup> Almeida-Souza *et al* (2020),<sup>233</sup> Almeida-Souza *et al* (2021),<sup>234</sup> Holanda *et al* (2020),<sup>235</sup> Faria *et al* (2020)<sup>236</sup>

Os compostos 1,2,3-triazólicos também são amplamente investigados quanto às suas atividades antifúngicas e antimicrobianas. Singh e colaboradores (2013), descreveram um estudo sintético e das bioatividades de 20 bistriazóis do

tipo benzotiazóis funcionalizados, com destaque para dois compostos com amplo espectro de atividade fungicida.<sup>237</sup> Outros dois compostos benzotiazóis foram descritos por Upadhyay e colaboradores (2022), funcionalizados com isatinas, que inibiram o crescimento fúngico com maior eficiência que a droga padrão (**Figura 94**).<sup>238</sup>

**Figura 94.** Exemplos de bistriazóis com atividades fungicidas



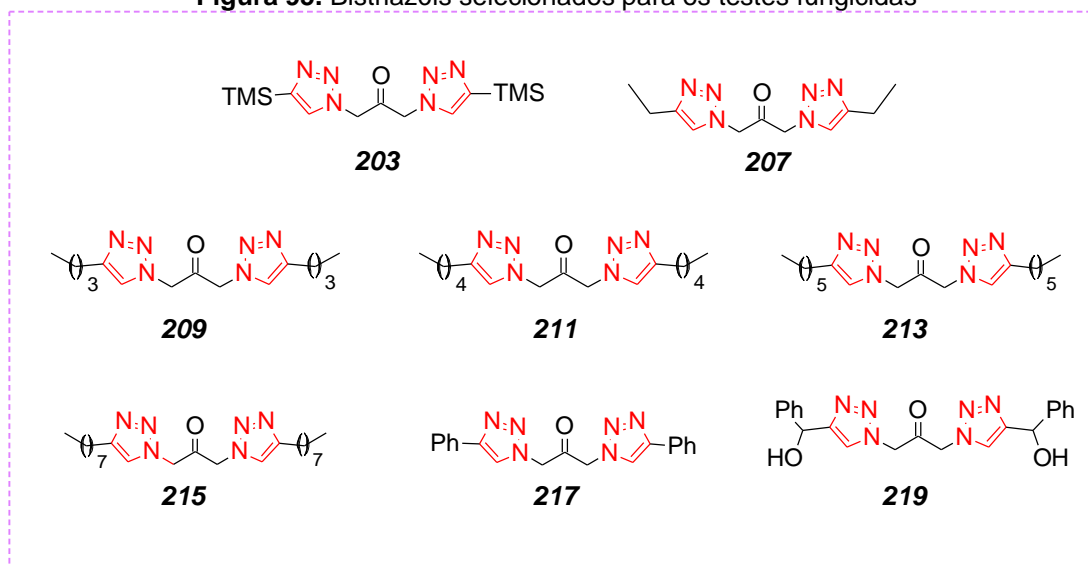
Fonte: Singh *et al* (2013),<sup>237</sup> Upadhyay *et al* (2022)<sup>238</sup>

## 8.2 Resultados e discussão

Os bistriazóis sintetizados e purificados neste trabalho foram testados quanto as suas atividades fungicidas, leishmanicidas e anti-*Trypanosoma cruzi*.

Os testes antifúngicos foram realizados em colaboração com a professora Dr<sup>a</sup> Maria Aparecida de Resende-Stoianoff, da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Nove dos compostos sintetizados (**Figura 95**) foram testados contra *Candida albicans* - ATCC 18804, *Candida krusei* - ATCC 20298 e *Cryptococcus neoformans* - H99, com determinação da concentração inibitória mínima (CIM), expressas em  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ . Nestes ensaios, os bistriazóis foram testados na presença e na ausência de cobre residual, a fim de verificar qual a influência da presença do metal nos resultados obtidos.

**Figura 95.** Bistriazóis selecionados para os testes fungicidas



Fonte: elaborada pela autora (2023)

As espécies de fungos testados apresentam diferentes mecanismos de resistência frente aos triazóis e controles, incluindo diversos fatores tais como mutação e recombinação mitóticas, componentes-alvo dos antifúngicos com diferentes afinidades de ligação e formação de biofilmes. Desta forma, faz-se necessária uma abordagem individualizada das tendências de CIM no comparativo dos compostos testados.

De acordo com os valores de CIM mostrados na **Tabela 21**, parte dos compostos testados nas espécies de *C. albicans* e *C. krusei* apresentou uma

melhora significativa na capacidade inibitória quando foram tratados para remoção do cobre residual. Quanto à inibição do *C. neoformans* não foi verificada uma tendência, quando comparados os valores de CIM dos bistriazóis brutos e tratados. De uma forma geral, a maioria dos bistriazóis apresentou a CIM mais alta que a sugerida no protocolo de referência ( $64 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ), com exceção do bistriazol **217** ativo para *Candida krusei* ATCC 20298, com o valor de CIM igual a um dos fármacos de referência utilizado, o fluconazol® ( $32 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ).

**Tabela 21.** Valores de CIM ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) dos bistriazóis na presença de cobre (Brutos) e na ausência de cobre (tratados), frente aos fungos *C. albicans*, *C. krusei* e *C. neoformans*

Composto	<i>C. albicans</i> (ATCC 18804)	<i>C. krusei</i> (ATCC 20298)	<i>C. neoformans</i> (H99)
<i>Brutos</i>			
<b>203</b> <sup>1</sup>	>128	64	128
<b>207</b> <sup>1</sup>	>128	128	128
<b>209</b> <sup>1</sup>	>128	128	64
<b>211</b> <sup>1</sup>	>128	128	128
<b>213</b> <sup>1</sup>	>128	128	64
<b>215</b> <sup>1</sup>	>128	128	64
<b>217</b> <sup>1</sup>	>128	128	128
<b>219</b> <sup>1</sup>	>128	128	128
<i>Tratados</i>			
<b>203</b> <sup>2</sup>	64	64	32
<b>207</b> <sup>2</sup>	32	64	64
<b>209</b> <sup>2</sup>	>128	128	128
<b>211</b> <sup>2</sup>	>128	128	>128
<b>213</b> <sup>2</sup>	128	128	128
<b>215</b> <sup>2</sup>	32	64	32
<b>217</b> <sup>2</sup>	>128	32	>128
<b>219</b> <sup>2</sup>	>128	128	128
<b>Fluconazol</b> ® <sup>3</sup>	0,5	32	4
<b>Anfotericina B</b> ® <sup>4</sup>	0,5	0,5	0,06

Fonte: elaborada pela autora (2023)

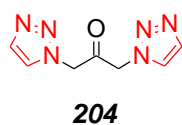
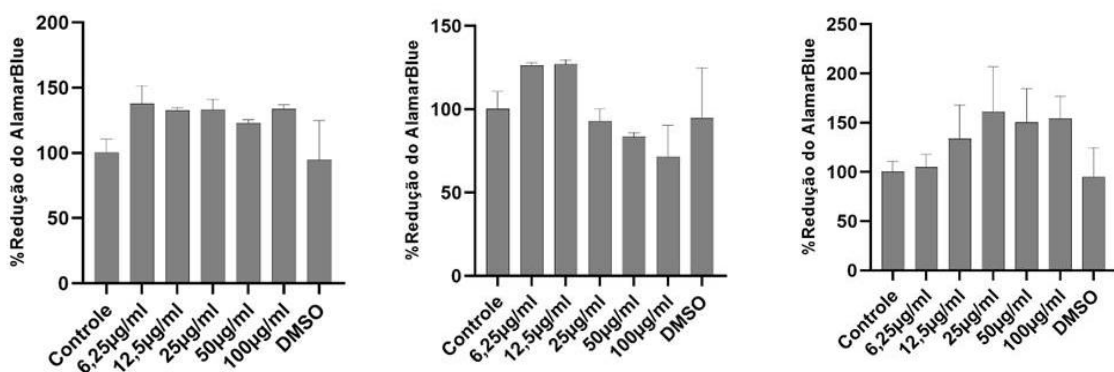
Os testes leishmanicidas foram realizados com a colaboração do Prof. Dr. Carlos Eduardo Sampaio Guedes, do Instituto de Biologia, da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Todos os compostos sintetizados neste trabalho foram testados frente às formas promastigotas da *Leishmania amazonenses* e todos eles apresentaram alguma atividade, dentro da faixa de concentração testada ( $6,25 - 100 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ), destacando-se os bistriazóis **204**, **217** e **223**, com valores de  $\text{IC}_{50}$   $200,3 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ,  $38,19 \mu\text{g.mL}^{-1}$  e  $340,8 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , respectivamente, como



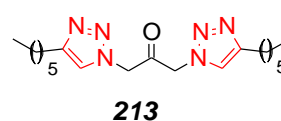
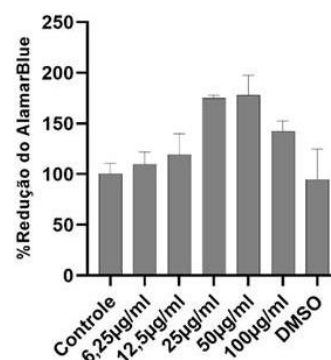
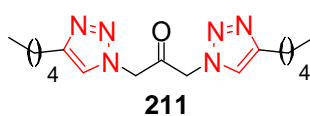
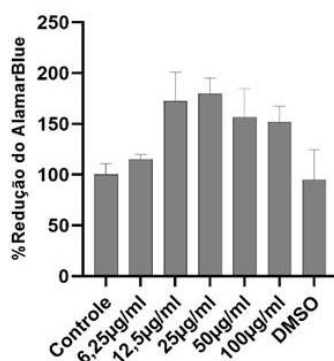
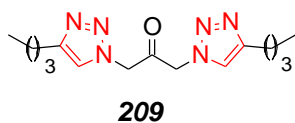
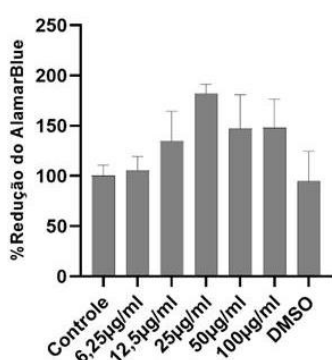
destacados na **Figura 96**. Vale ressaltar que dois destes três compostos que apresentaram melhores resultados (**204** e **217**) foram submetidos ao protocolo de tratamento desenvolvido neste trabalho, que direciona para a remoção completa do cobre residual.

**Figura 96.** Gráficos da atividade de redução do *AlamarBlue* em função da concentração dos bistriazóis

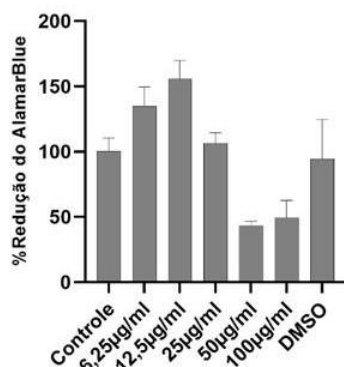
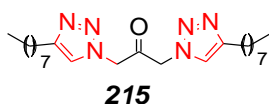
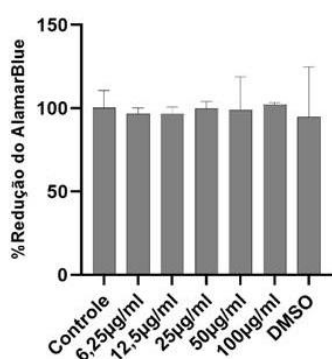
(continua)



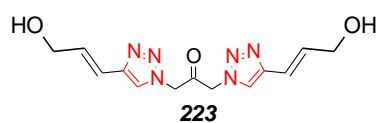
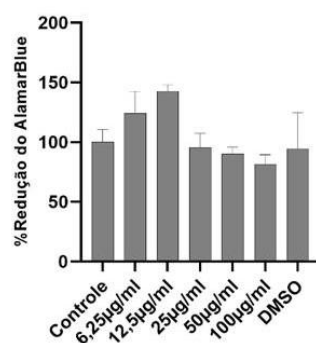
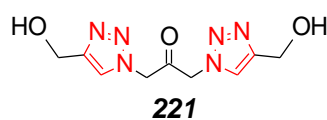
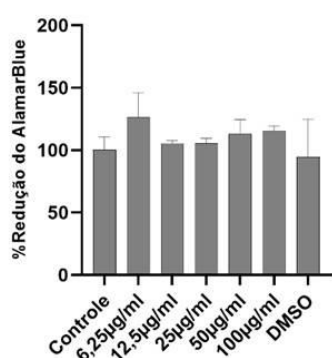
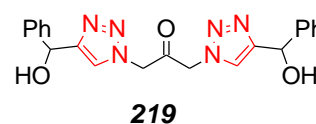
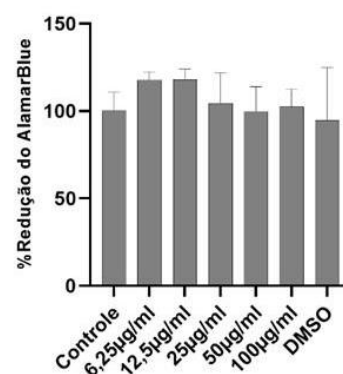
$IC_{50}$ : 200,3  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$



(conclusão)

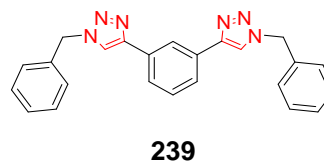
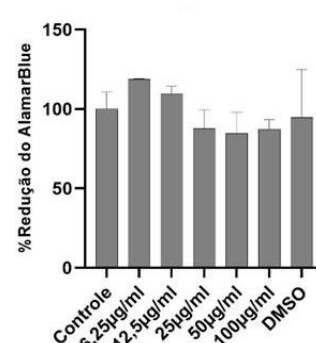


$IC_{50}$ : 38,19  $\mu\text{g.mL}^{-1}$



$IC_{50}$ : 340,8  $\mu\text{g.mL}^{-1}$

Fonte: elaborada pela autora (2023)



A avaliação anti-*trypanosoma* foi realizada por meio da parceria com a Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Valéria Pereira Hernandez, no laboratório de imunopatologia e biologia molecular, do Departamento de imunologia do Instituto Aggeu Magalhães (FIOCRUZ – Pernambuco). O ensaio foi realizado sobre as formas amastigotas e tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi* de cultivo celular, com a cepa Tulahuen e Y. Na **Tabela 22** encontram-se relatados todos os parâmetros avaliados, incluindo a porcentagem de redução das formas amastigotas e tripomastigotas sob a ação do composto,  $IC_{50}$ ,  $LC_{50}$ ,  $CC_{50}$  e o índice de seletividade ( $CC_{50}/IC_{50}$ ). Os valores

de IC<sub>50</sub>, CC<sub>50</sub> e LC<sub>50</sub> foram calculados por meio de interpolação linear. Alguns dos compostos testados apresentaram baixa solubilidade nos solventes compatíveis com o ensaio, o que pode ter influenciado nas respostas obtidas.

Os resultados revelaram que os compostos **203**, **209** e **211** apresentaram baixa atividade e índices de seletividade muito abaixo do valor de referência.<sup>239</sup> Apesar das baixas seletividades, comuns a todos os compostos testados, os bistriazóis **203**, **209** e **221**, apresentaram valores de LC<sub>50</sub> menores que o fármaco de referência, quando testados frente as formas tripomastigotas da cepa Y de *T. cruzi*. Foram observados eventos de letalidade da célula hospedeira em algumas concentrações dos compostos **203** e **221**, sugerindo relativa toxicidade destes bistriazóis, em concentrações mais elevadas.

A partir dos resultados obtidos nas avaliações biológicas descritas, fica evidente que o bistriazol 1,3-bis(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona (**217**) apresentou a melhor resposta dentre os demais compostos testados, com potencial atividade fungicida e leishmanicida. Nesse sentido, este composto pode ser estudado visando novas funcionalizações, que pode incluir estudos biotecnológicos de relação estrutura-atividade a fim de desenvolver novos e promissores compostos biologicamente ativos.

Tabela 22. Resultados do teste anti-*Trypanosoma cruzi*

(continua)

Composto	Concentração ( $\mu\text{g/ mL}$ )	Atividade sobre o parasita <sup>1</sup> (%)	IC <sub>50</sub> sobre o parasita <sup>2</sup> ( $\mu\text{g/ mL}$ )	LC <sub>50</sub> sobre tripomastigotas <sup>3</sup> ( $\mu\text{g/ mL}$ )	CC <sub>50</sub> sobre L929 <sup>4</sup> ( $\mu\text{g/ mL}$ )	Índice de Seletividade <sup>5</sup>
203 <sup>#</sup>	100	Morte <sup>¥</sup> /Morte <sup>¥</sup> /100	16,9 $\pm$ 0,07	2,2	19,2 $\pm$ 0,9	1,1
	50	Morte <sup>¥</sup> /Morte <sup>¥</sup> /100				
	25	33/84/61				
	12,5	17/31/44				
	6,25	40/30				
	3,12	12/18				
209	100	100 <sup>‡</sup> /100	25,6 $\pm$ 10,3	17	50,6 $\pm$ 29	2
	50	100/92				
	25	98/31				
	12,5	8/0				
211 <sup>#</sup>	100	100 <sup>‡</sup> /96 <sup>‡</sup>	42,5 $\pm$ 23,2	47,2	44,4 <sup>‡</sup>	1
	50	93/40 <sup>‡</sup>				
	25	48/8				
	12,5	5				
213 <sup>#</sup>	100	27 <sup>‡</sup>	Inativo	-	> 100	-
	50	8 <sup>‡</sup>				

(conclusão)

Composto	Concentração (µg/ mL)	Atividade sobre o parasita <sup>1</sup> (%)	IC <sub>50</sub> sobre o parasita <sup>2</sup> (µg/ mL)	LC <sub>50</sub> sobre tripomastigotas <sup>3</sup> (µg/ mL)	CC <sub>50</sub> sobre L929 <sup>4</sup> (µg/ mL)	Índice de Seletividade <sup>5</sup>
215 <sup>#</sup>	100	7 <sup>#</sup>	Inativo	-	> 100	-
217	100	0	Inativo	-	> 100	-
219	100	8	Inativo	-	> 100	-
221	100 50 25 12,5 6,25 3,12	69/Morte <sup>¥</sup> /99/Morte <sup>¥</sup> /Morte <sup>¥</sup> 0/0/38/41/45 24/48/45 15/27/14 24 8	48,9 ± 30	9,5	46 ± 0,3	< 1
Benzonidazol	4 2 1 0.5 0.25 0.125	87/87 78/79 74/68 50/52 33/39 12/22	0,48 ± 0,03	22,5	540 ± 57	1125

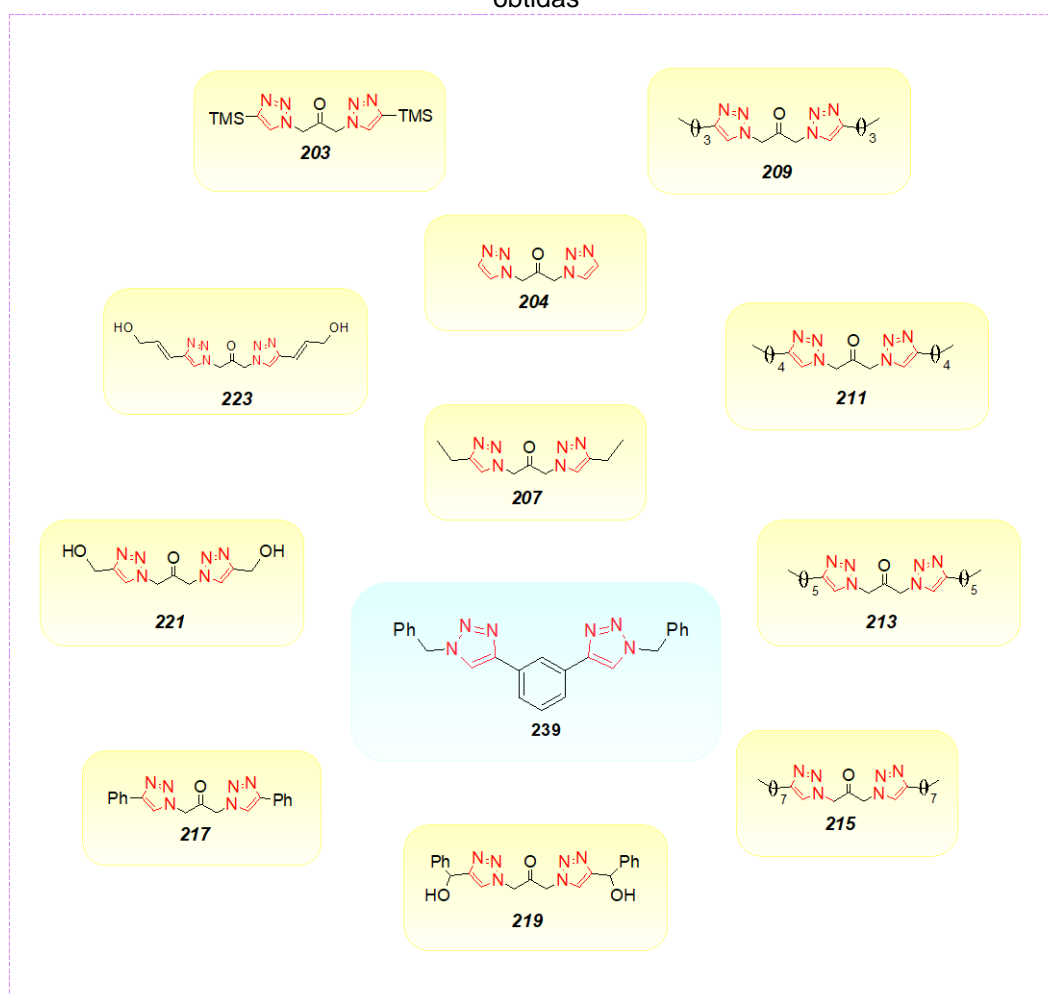
<sup>1</sup> Porcentagem de redução das formas amastigotas e tripomastigotas sob ação do composto (cepa Tulahuen de *T. cruzi*); <sup>2</sup> Concentração do composto que reduz o crescimento parasitário da cepa Tulahuen em 50% (amastigotas e tripomastigotas); <sup>3</sup> Concentração do composto letal para 50% dos tripomastigotas da cepa Y de *T. cruzi*; <sup>4</sup> Concentração do composto que inibe a viabilidade das células L929 em 50%; <sup>5</sup> CC<sub>50</sub> do composto sobre as células L929 dividido pelo IC<sub>50</sub> do composto sobre o parasita (cepa Tulahuen); <sup>#</sup>Precipitados na solução final, o que indica pouca solubilidade em meio aquoso; <sup>#</sup>Precipitados na solução estoque, o que indica que os compostos não dissolveram completamente em DMSO a 10 mg/mL; <sup>¥</sup> ~ 100% de morte das células hospedeiras L929.

## 9.0 Conclusões

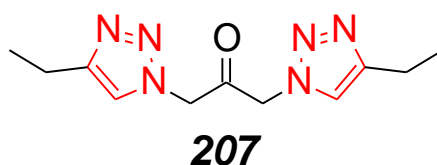
Após a realização deste trabalho, exposição e discussão dos resultados foi possível concluir que:

- Foi alcançada a síntese de 12 compostos bistriazólicos carbonilados simétricos via reação *CuAAC*, sendo 11 deles inéditos, com rendimentos entre 45 – 97% (**Figura 97**);
- A aplicação das técnicas espectroscópicas e espectrométricas permitiu a caracterização completa de todos os compostos sintetizados;

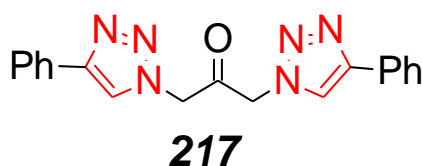
**Figura 97.** Bistriazóis carbonilados simétricos sintetizados. Em amarelo, moléculas inéditas obtidas



- Foi possível desenvolver uma metodologia analítica para extração de cobre residual, via preparo das amostras por digestão e quantificação por FAAS;
- As tentativas de funcionalização dos bistriazóis carbonilados simétricos requerem outras propostas de rotas sintéticas, visto que nenhum dos produtos propostos foi isolado;
- Frente a reconhecida capacidade de complexação dos compostos bistriazólicos, cinco dos carbonilados simétricos foram testados como sensores eletroquímicos e mostraram-se eficazes na detecção de  $Pb^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  e  $Cr^{6+}$ , com destaque para o composto **207**, com melhoria de até 6,5 vezes da capacidade de detecção, frente ao íon  $Pb^{2+}$ , considerando os parâmetros otimizados. Estes resultados representam um potencial avanço nos estudos destes compostos como ligantes metálicos, bem como a investigação das propriedades e estruturas dos complexos que podem ser formados nesses processos;



- As avaliações antifúngicas dos compostos apontaram o bistriazol **217** com o mesmo CIM do fármaco de referência fluconazol® ( $32 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ) contra *Candida krusei* ATCC 20298;



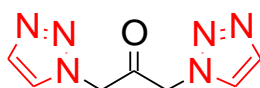
*Atividade antifúngica*

*Candida krusei* ATCC 20298

CIM =  $32 \mu\text{g.mL}^{-1}$

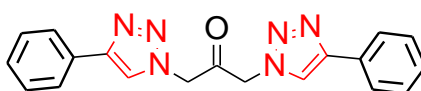
- Na avaliação da atividade leishmanicida, todos os compostos demonstraram alguma atividade frente às formas promastigotas da *L. amazonenses*. Dentre

eles, os compostos **204**, **217** e **223**, apresentaram os melhores valores de  $IC_{50}$ : 200,3 mg.mL<sup>-1</sup>, 38,19 mg.mL<sup>-1</sup> e 340,8 mg.mL<sup>-1</sup>, respectivamente;

**204**

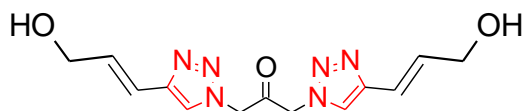
*L. amazonenses* (promastigotas)

$IC_{50}$ : 200,3 mg.mL<sup>-1</sup>

**217**

*L. amazonenses* (promastigotas)

$IC_{50}$ : 38,9 mg.mL<sup>-1</sup>

**223**

*L. amazonenses* (promastigotas)

$IC_{50}$ : 340,8 mg.mL<sup>-1</sup>

- Quando avaliados frente às formas amastigotas e tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi* (cepa Tulahen e Y), os compostos testados foram pouco ativos e com índices de seletividade muito abaixo dos valores de referência;
- Com estes resultados pretendemos avançar nas pesquisas sobre reatividades dos bistriazóis simétricos contendo o espaçador carbonilado e ampliar as investigações na área de complexação com metais.



**10. APÉNDICE A**

**ESPECTROS**

Figura A 1. Espectro no infravermelho (NaCl, filme) do composto 201

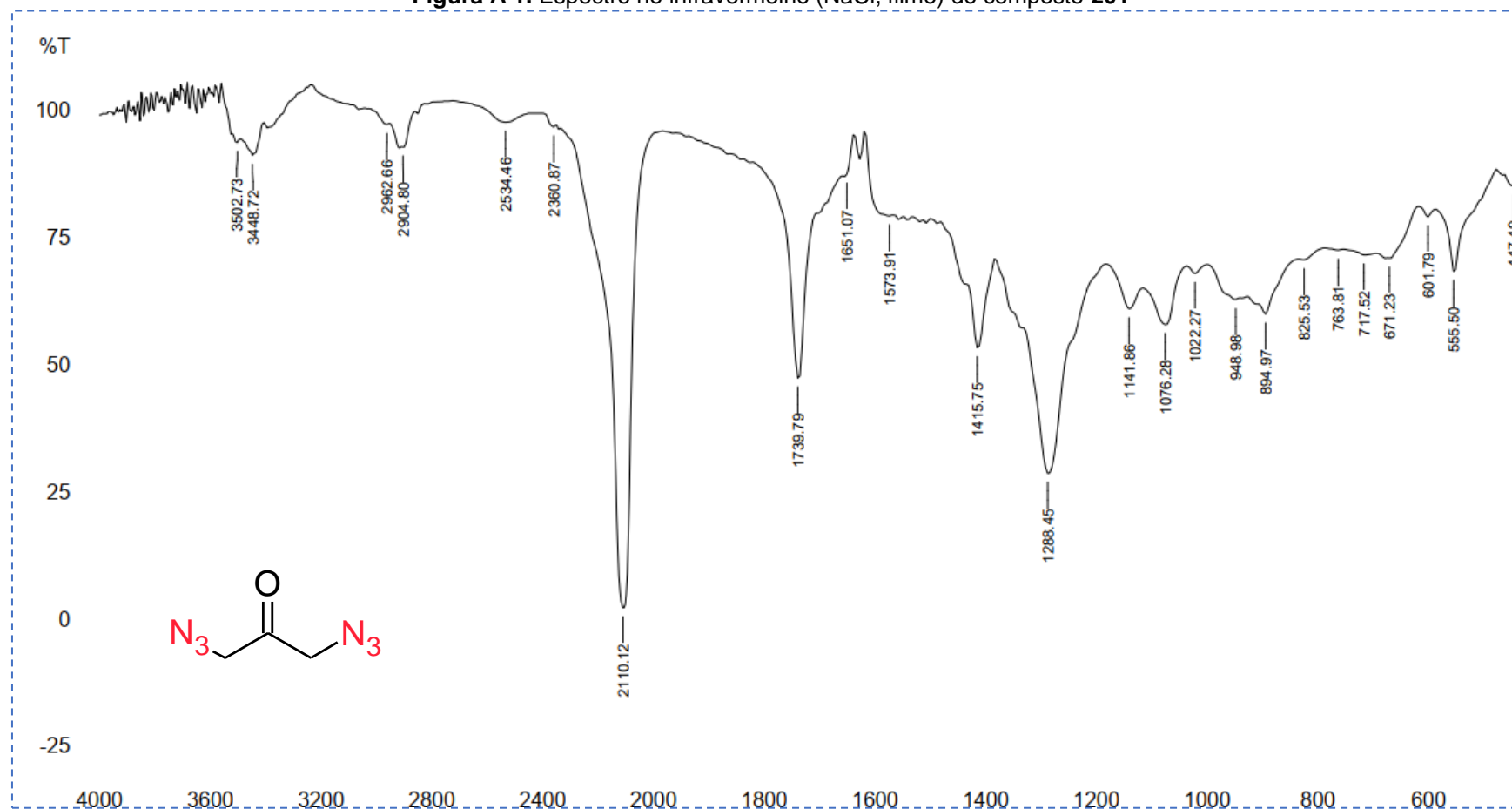


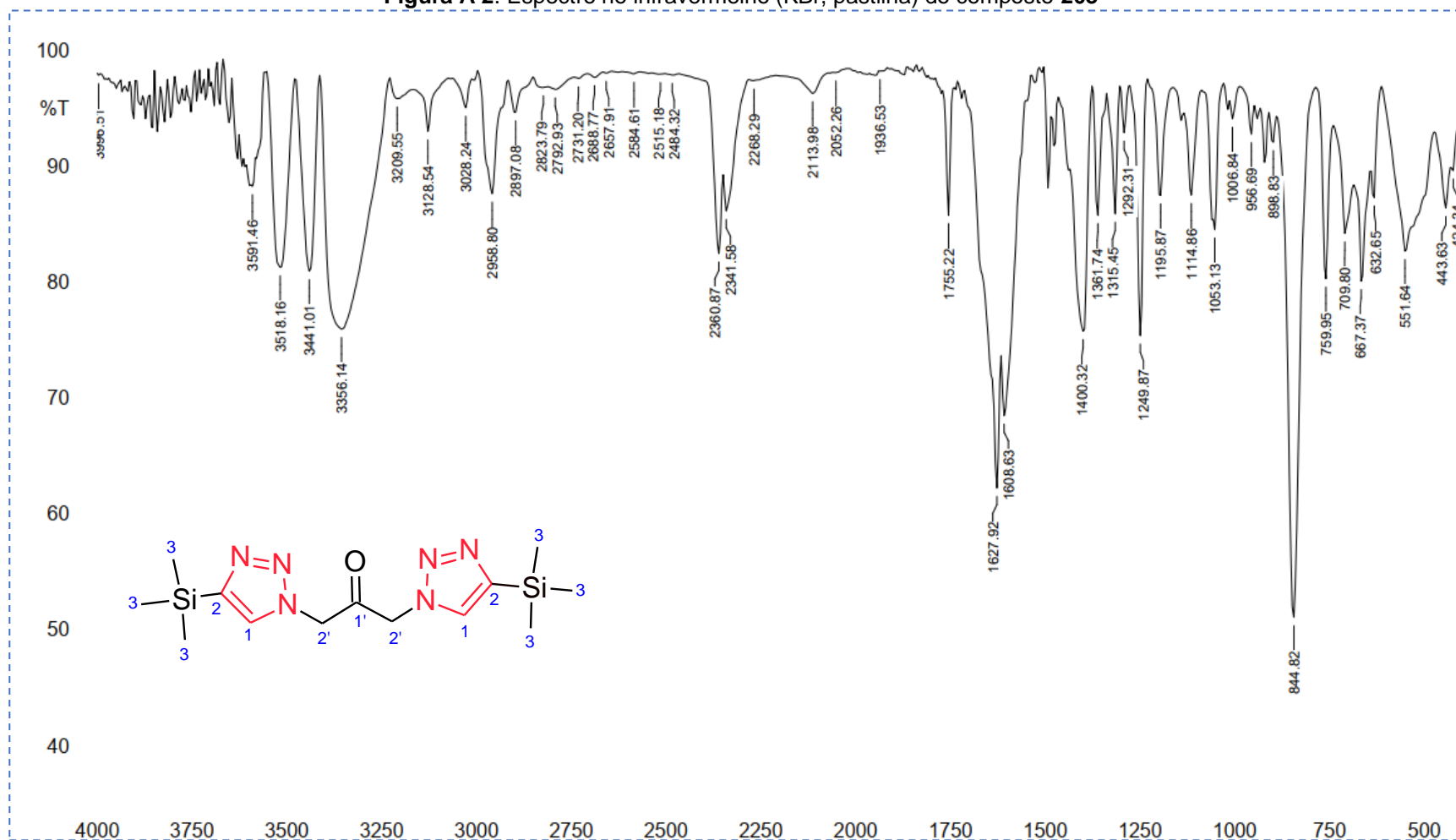
Figura A 2. Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto **203**

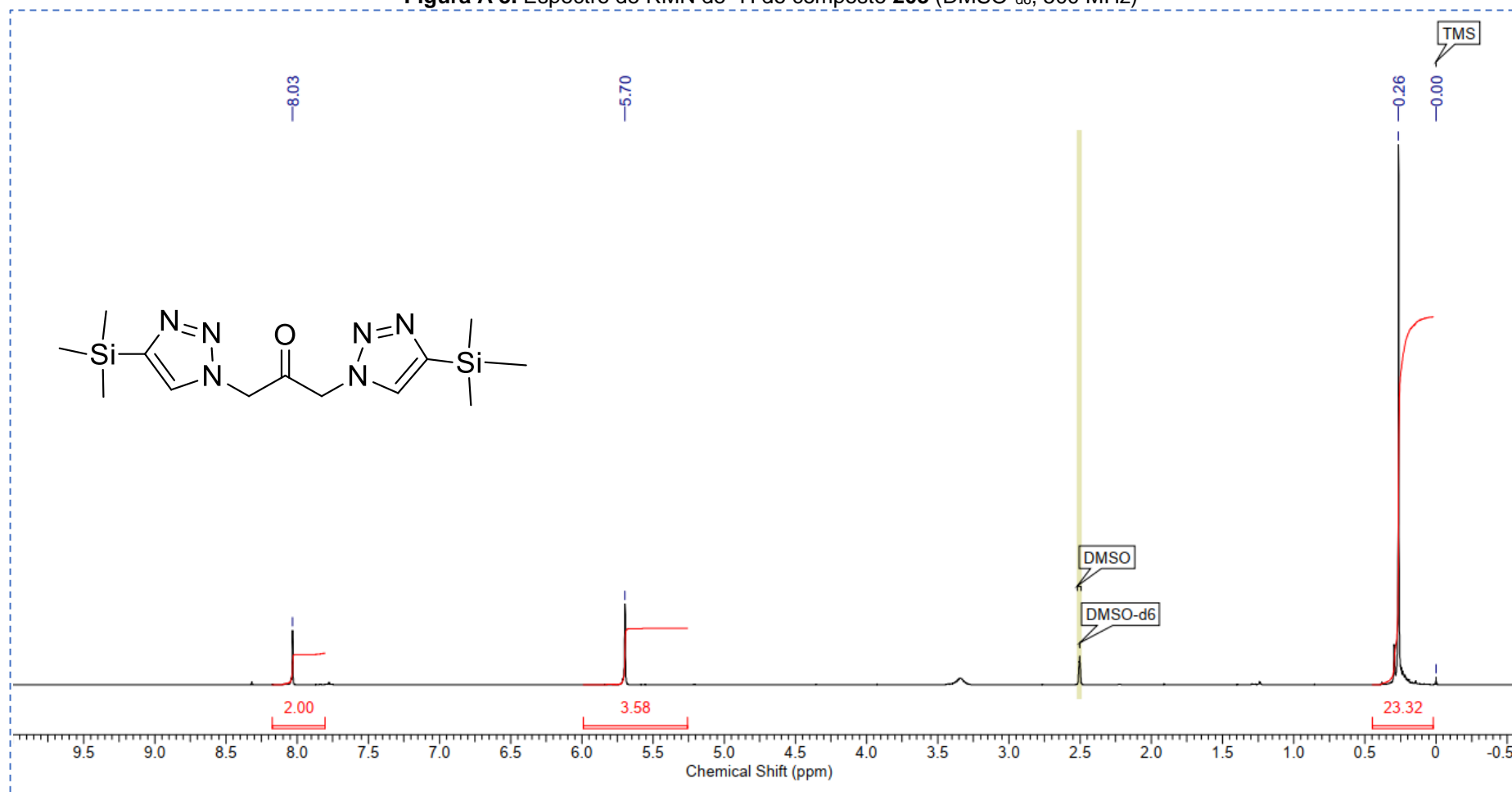
Figura A 3. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **203** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)

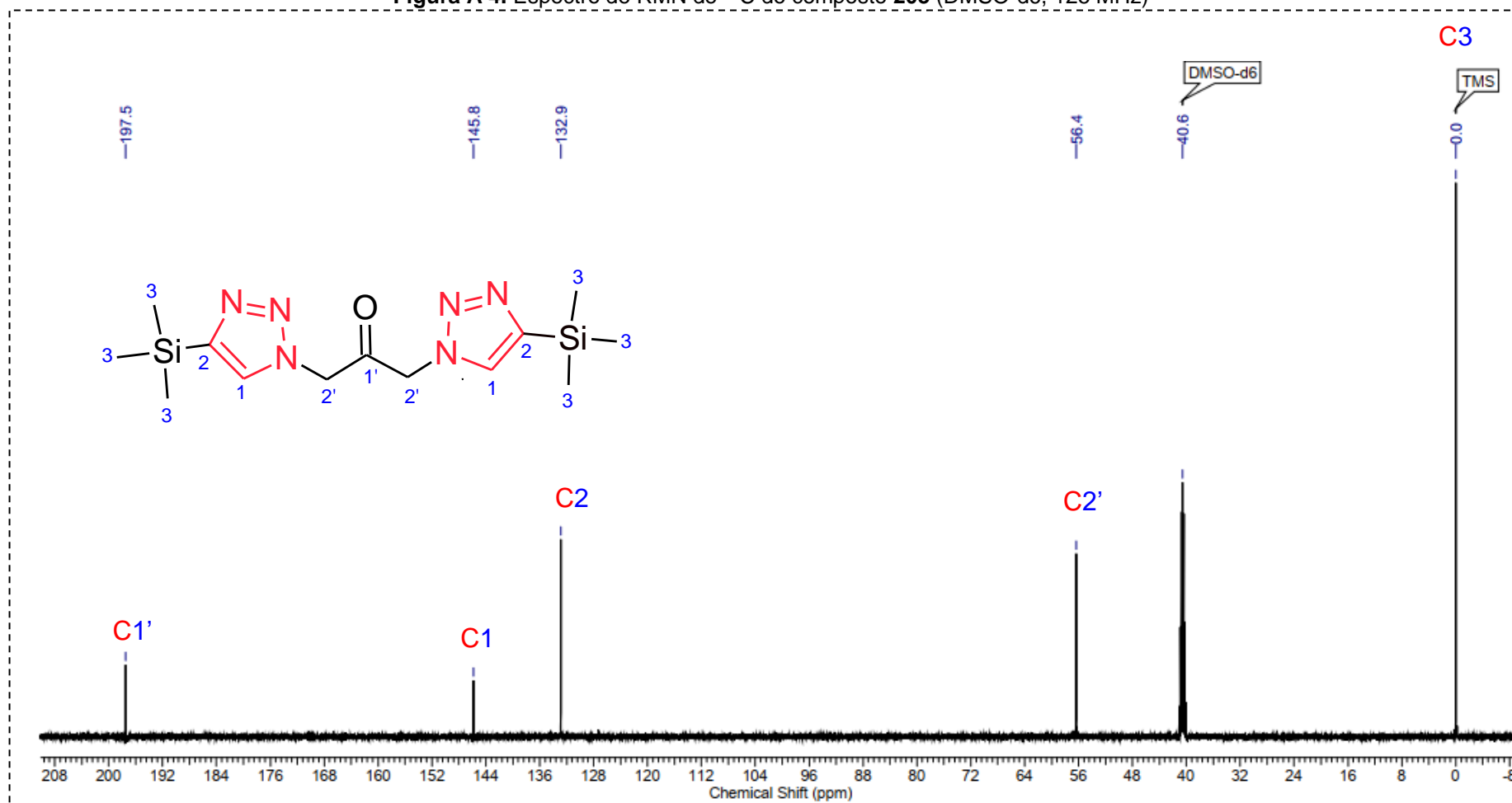
Figura A 4. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **203** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz)

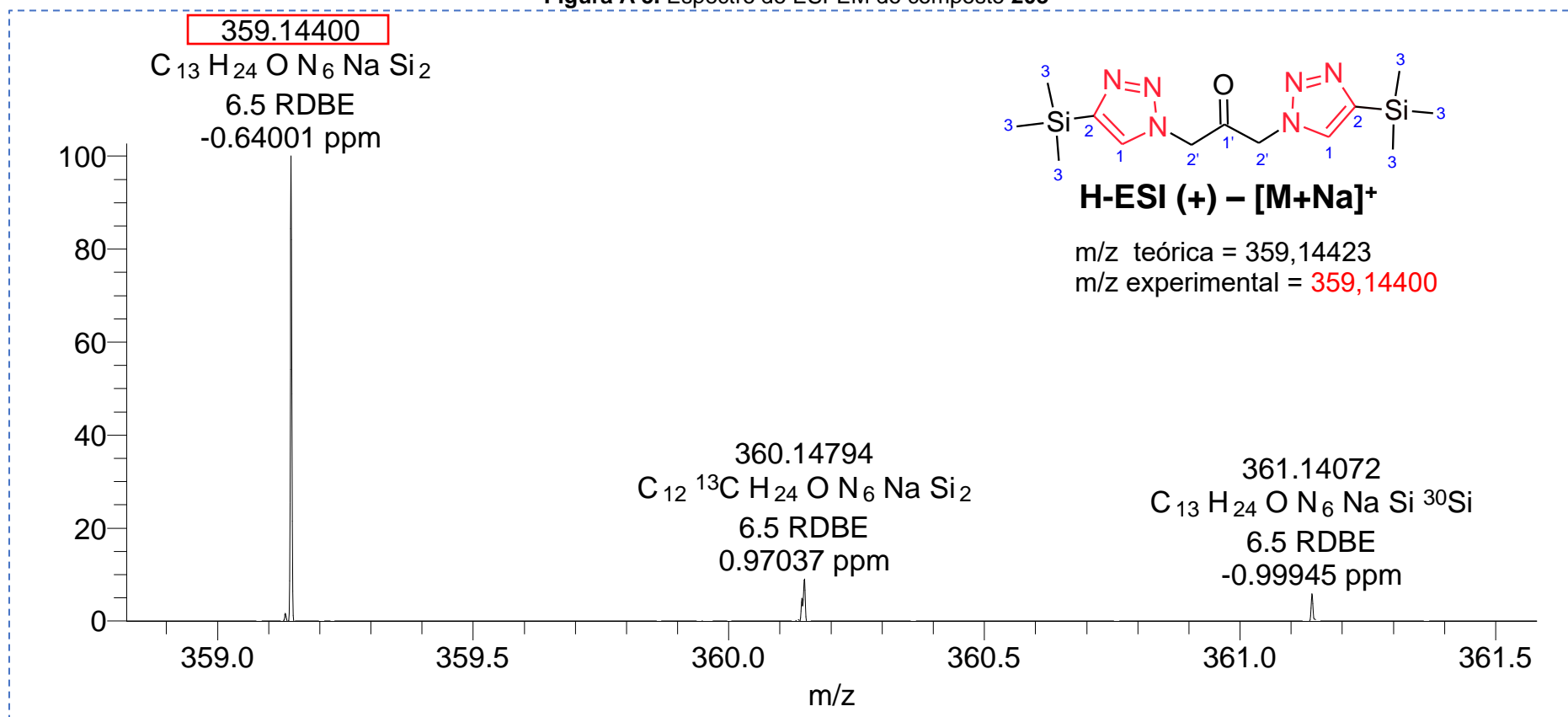
Figura A 5. Espectro de ESI-EM do composto **203**

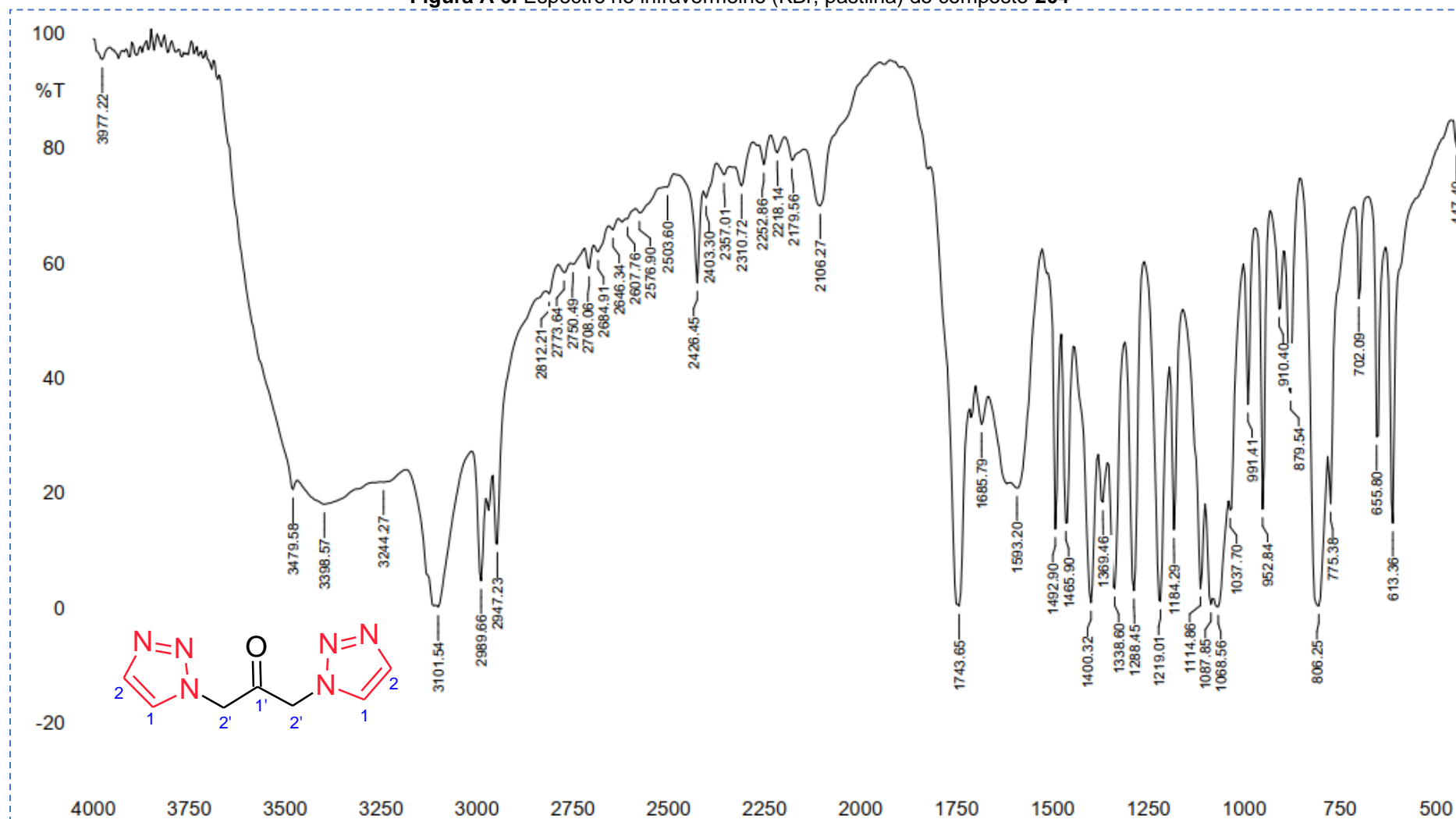
Figura A 6. Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto **204**

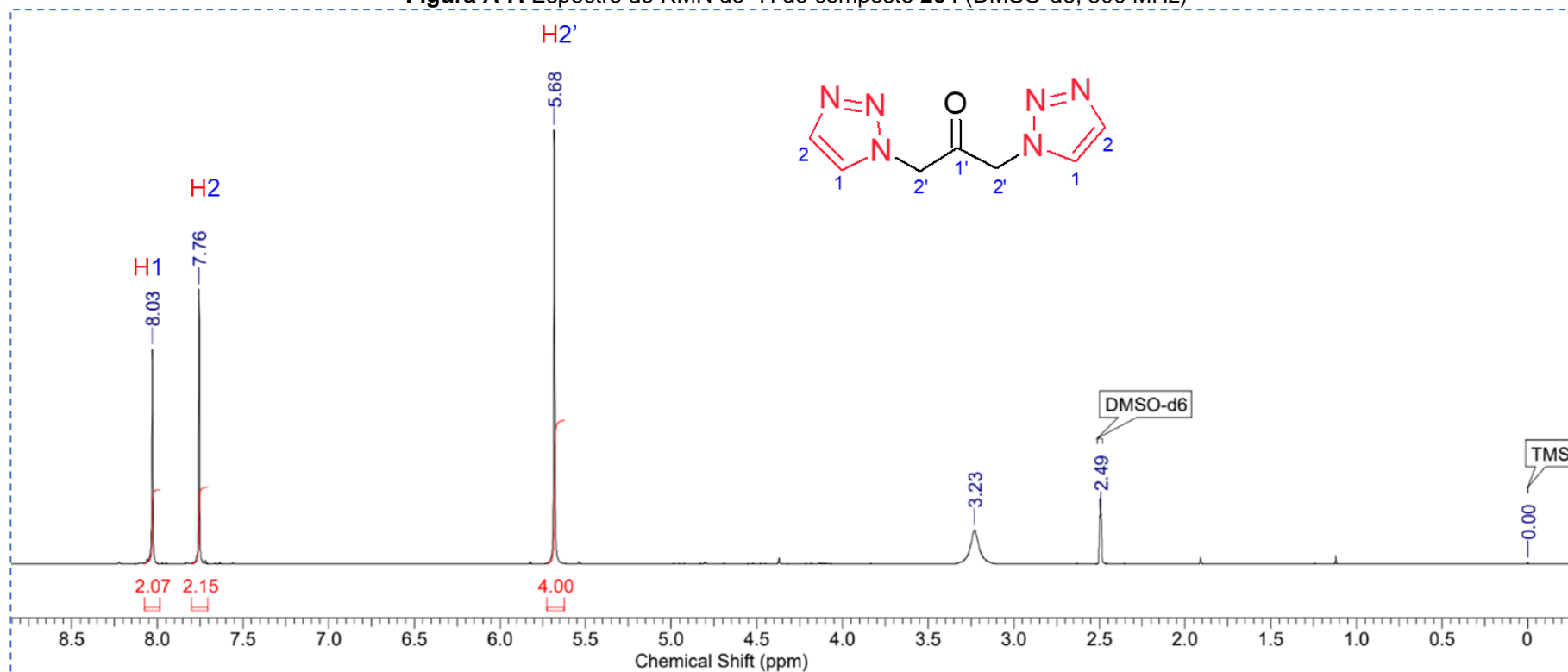
Figura A 7. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **204** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)



Figura A 8. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **204** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)

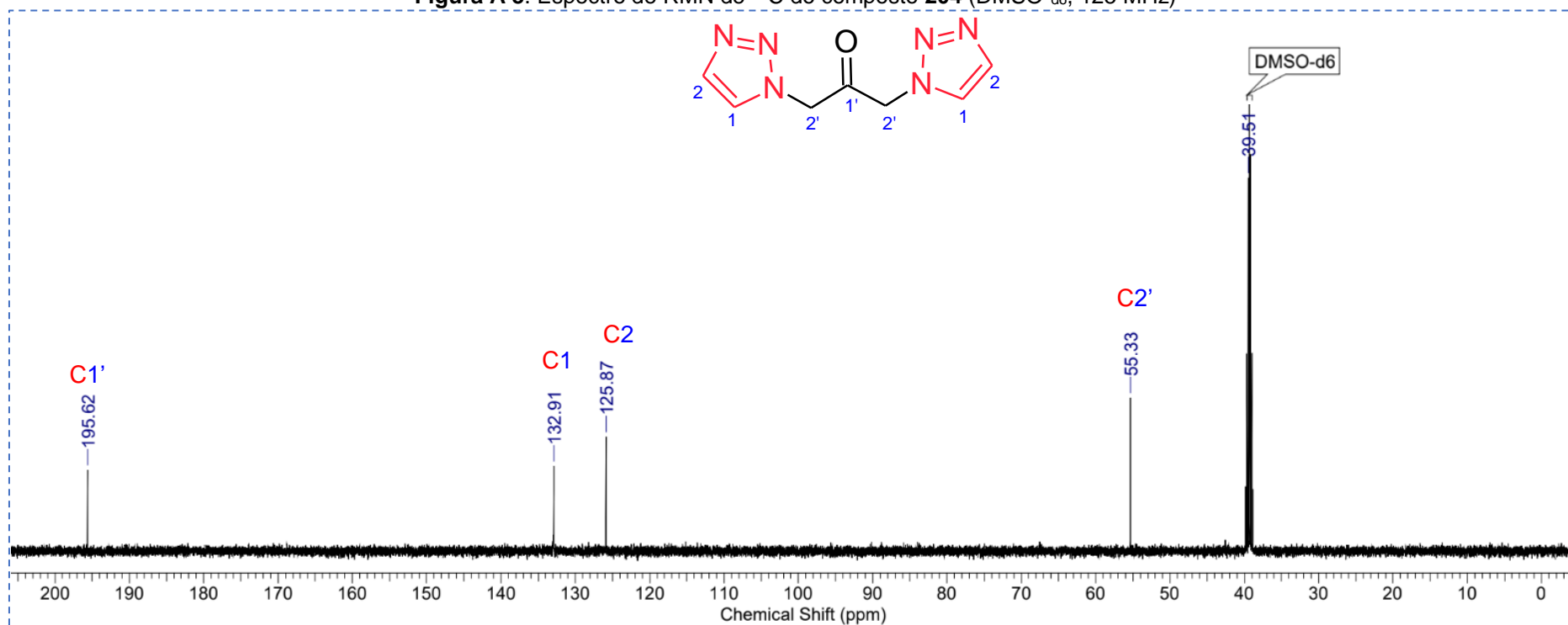


Figura A 9. Espectro de HSQC do composto 204

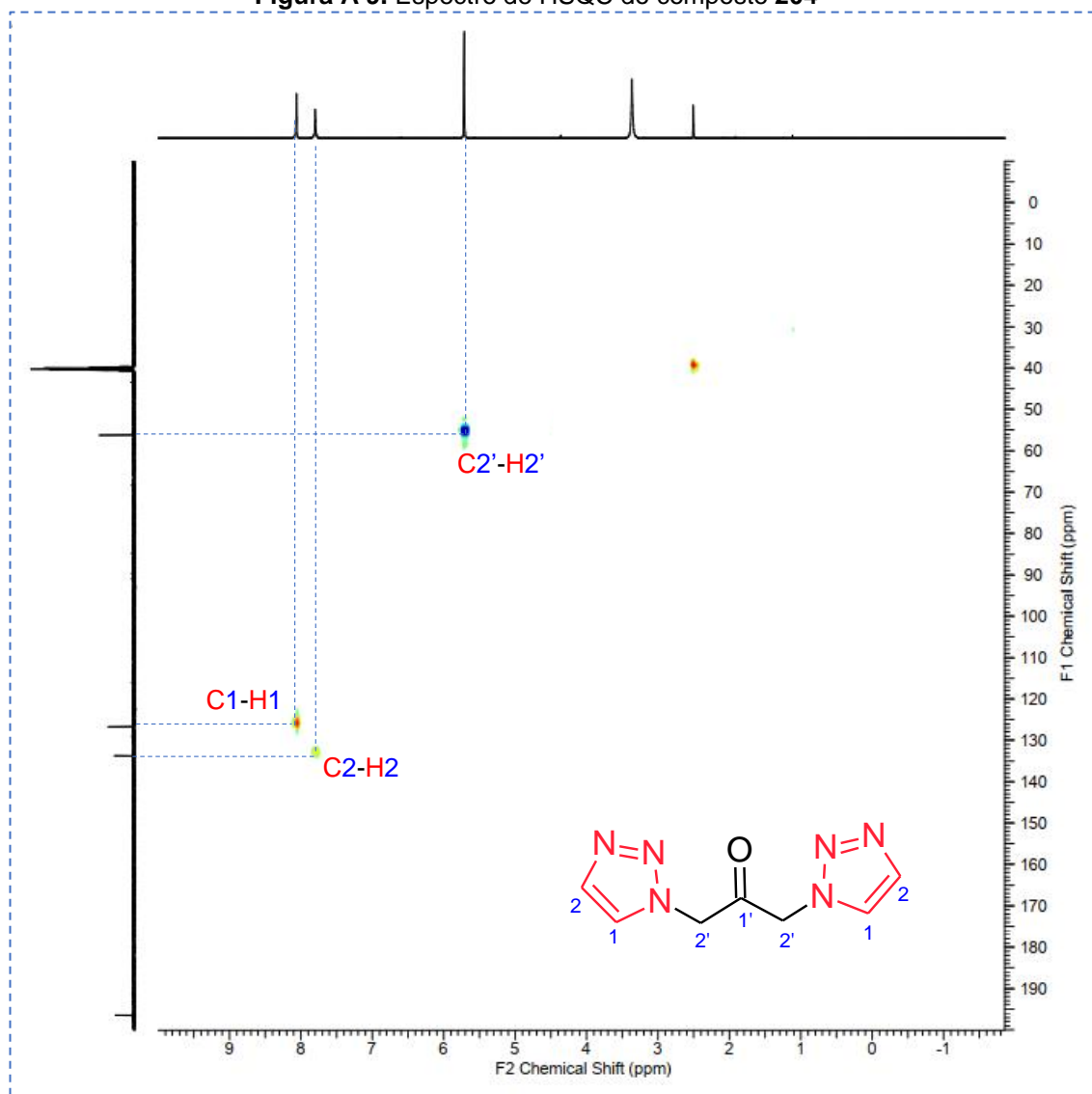


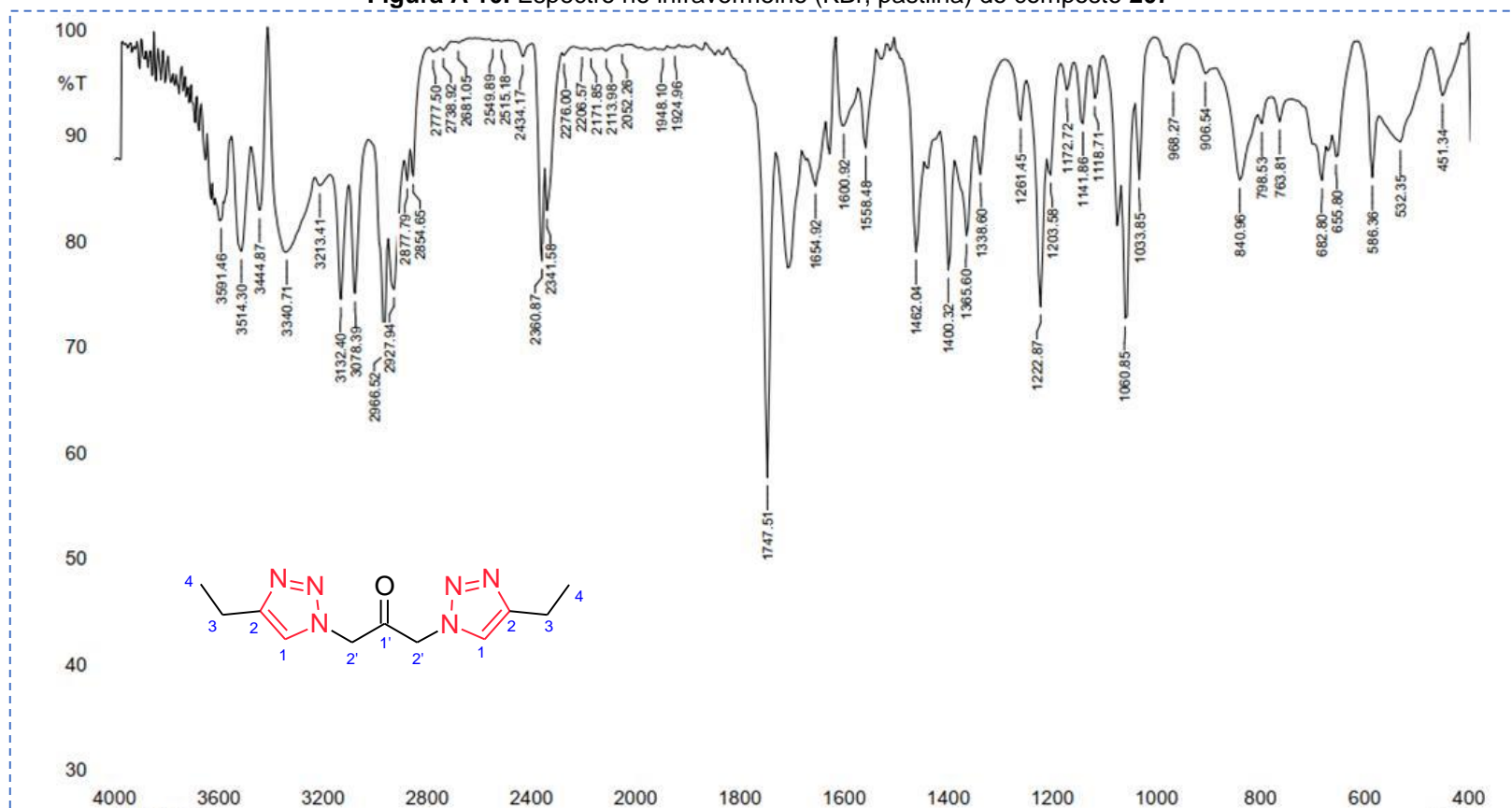
Figura A 10. Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto **207**

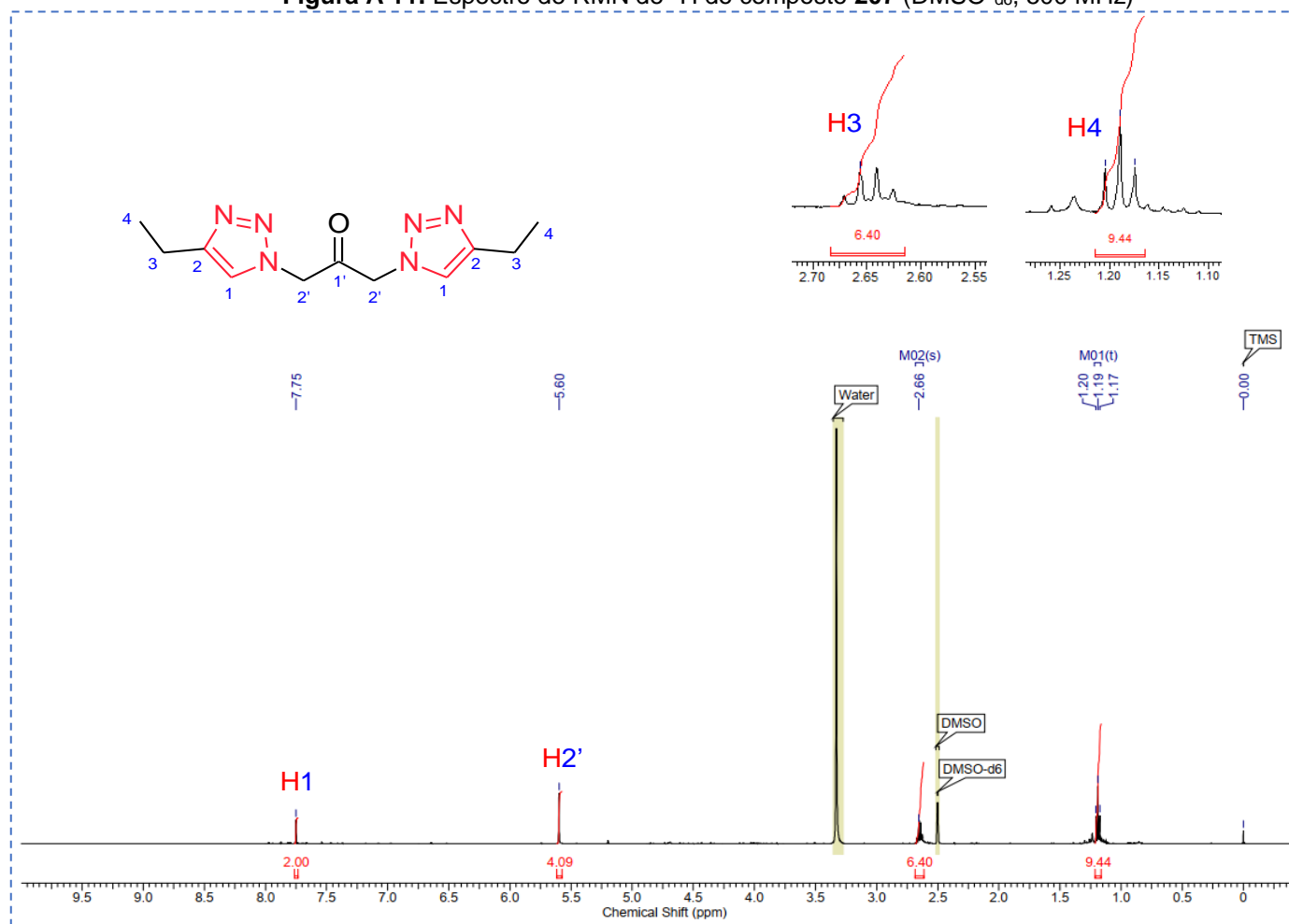
Figura A 11. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **207** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)

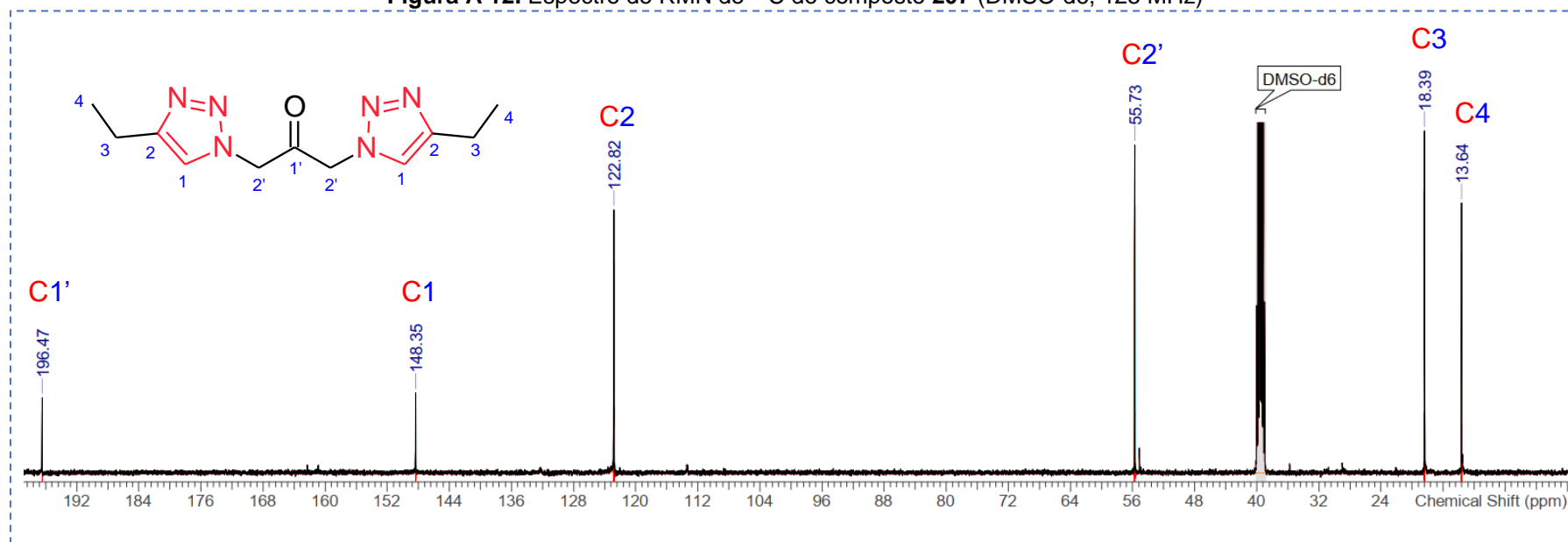
Figura A 12. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **207** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz)

Figura A 13. Espectro de HSQC do composto 207

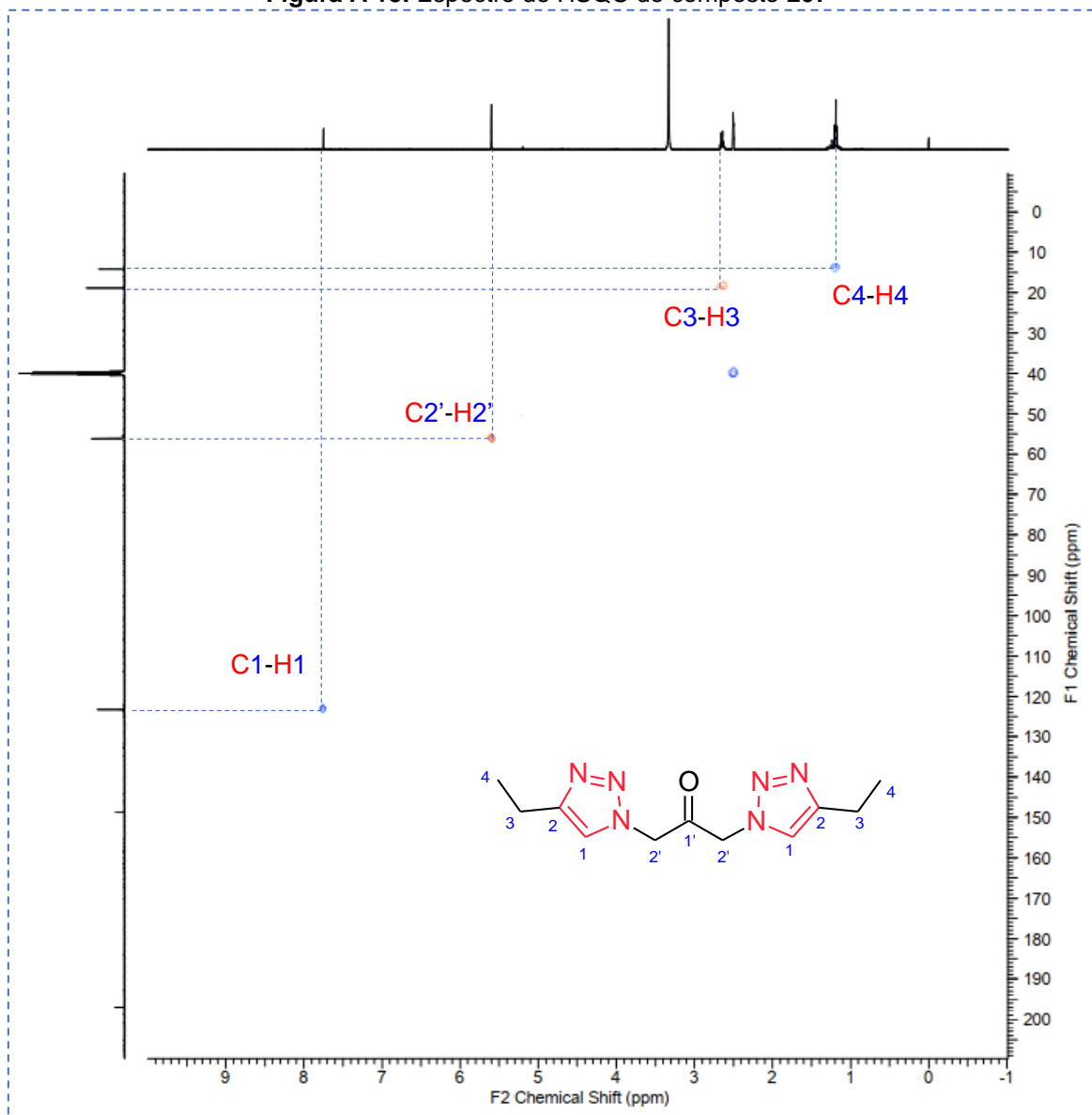


Figura A 14. Espectro de HMBC do composto 207

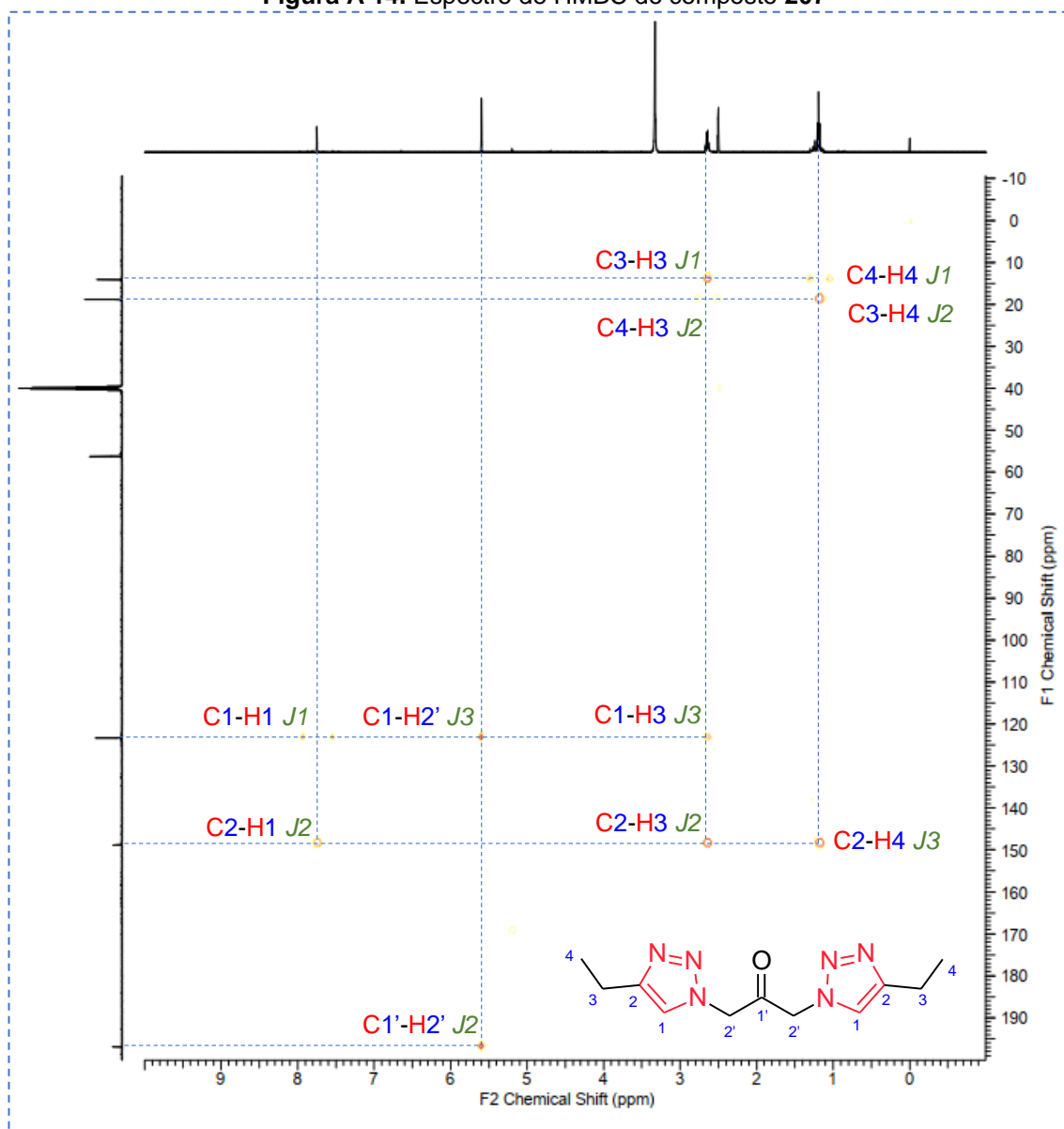


Figura A 15. Espectro de ESI-EM do composto 207

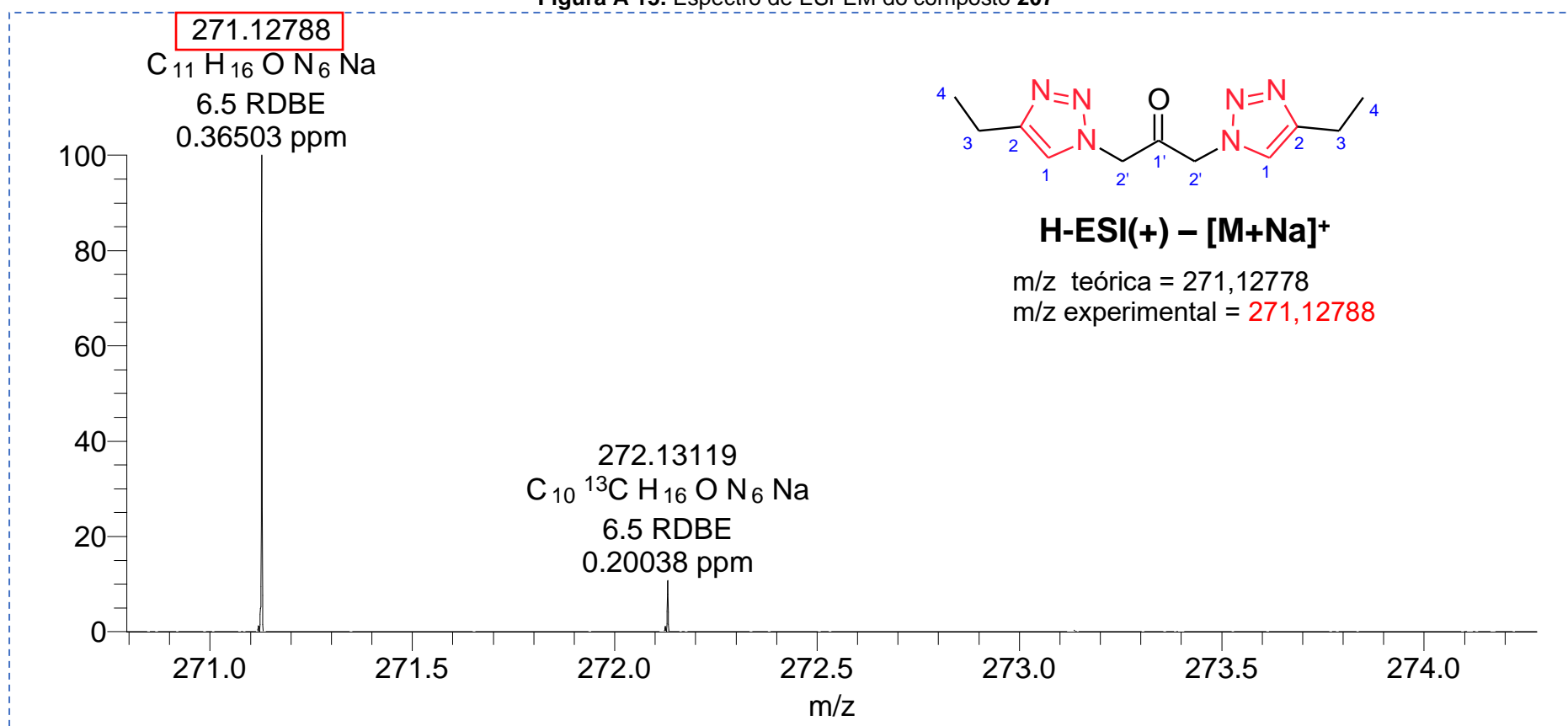




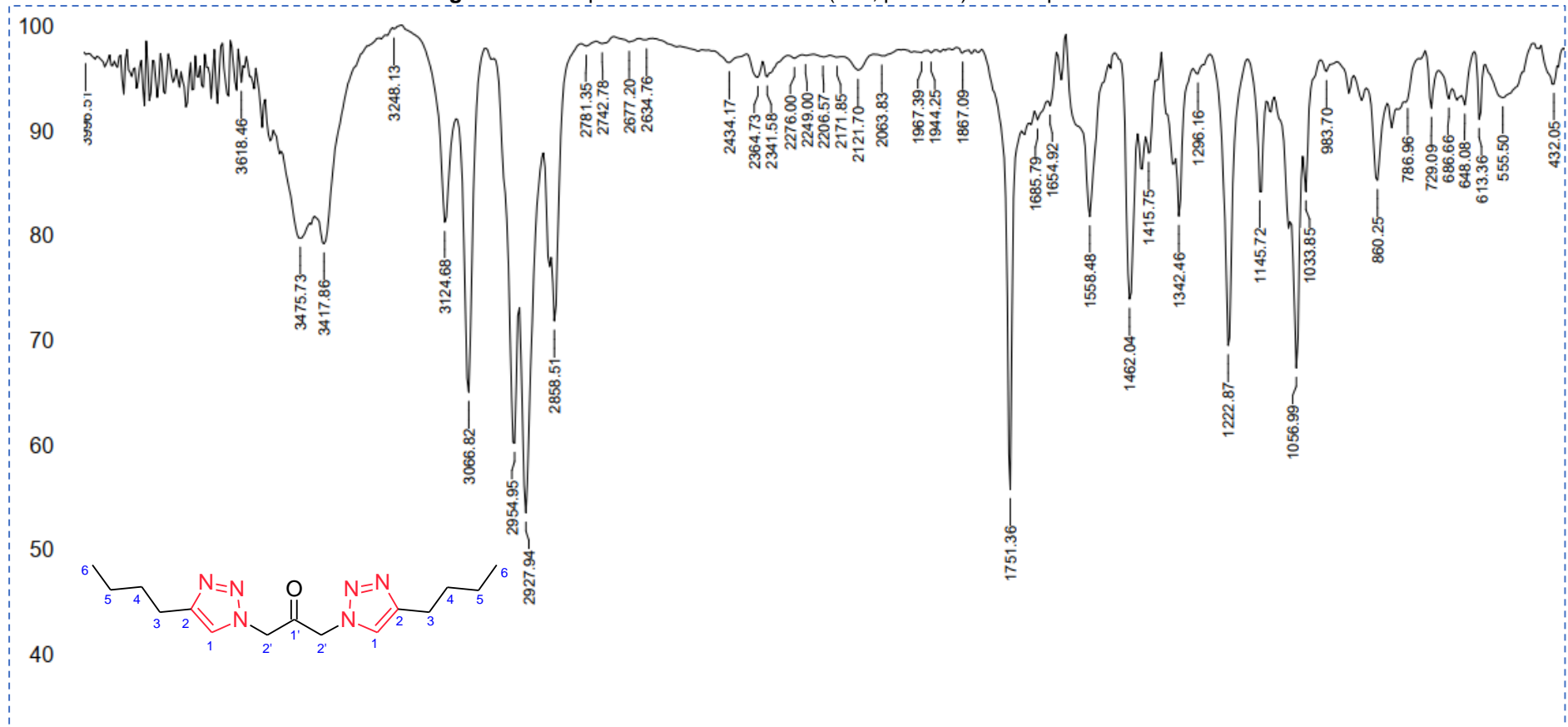
Figura A 16. Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto **209**

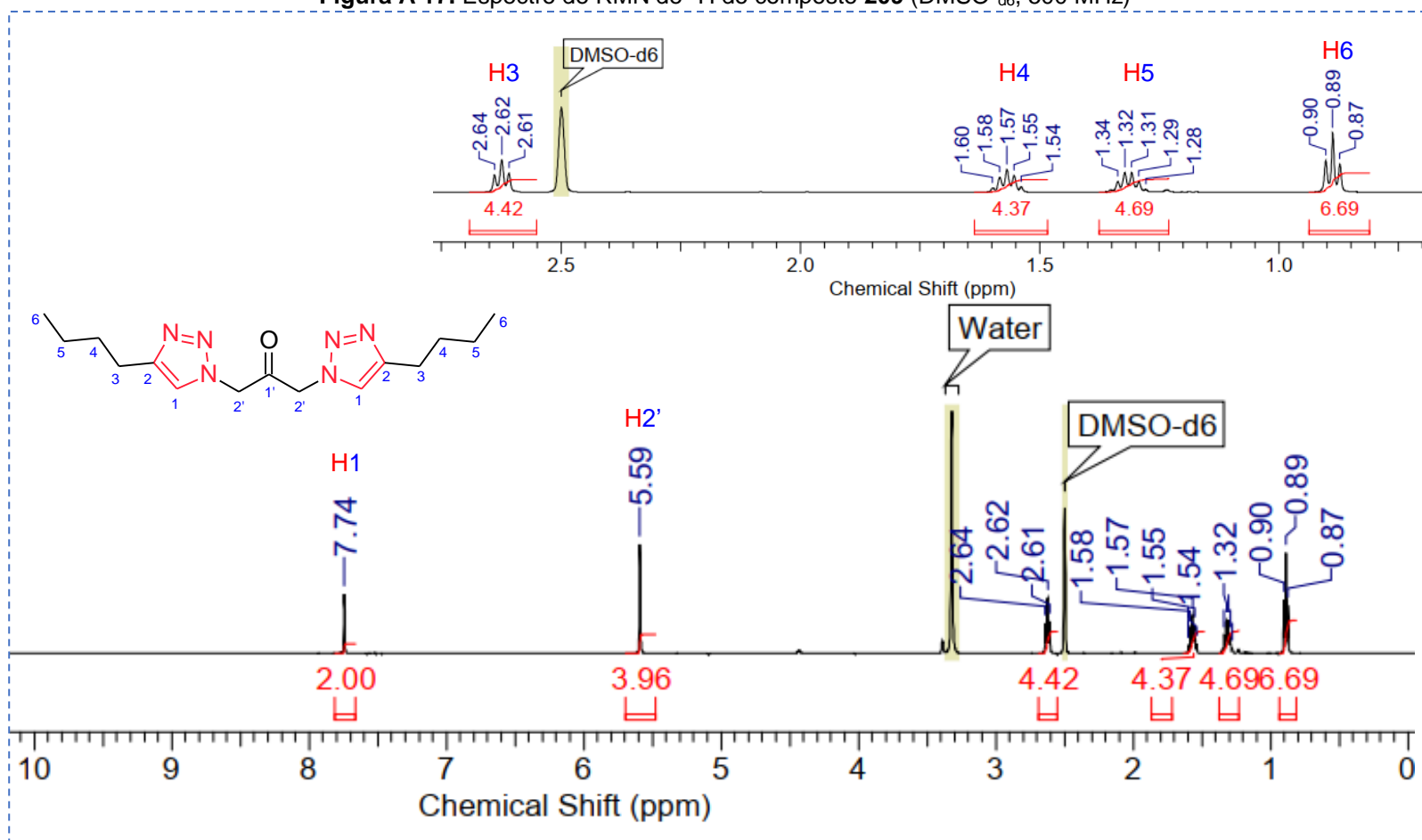
Figura A 17. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **209** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)

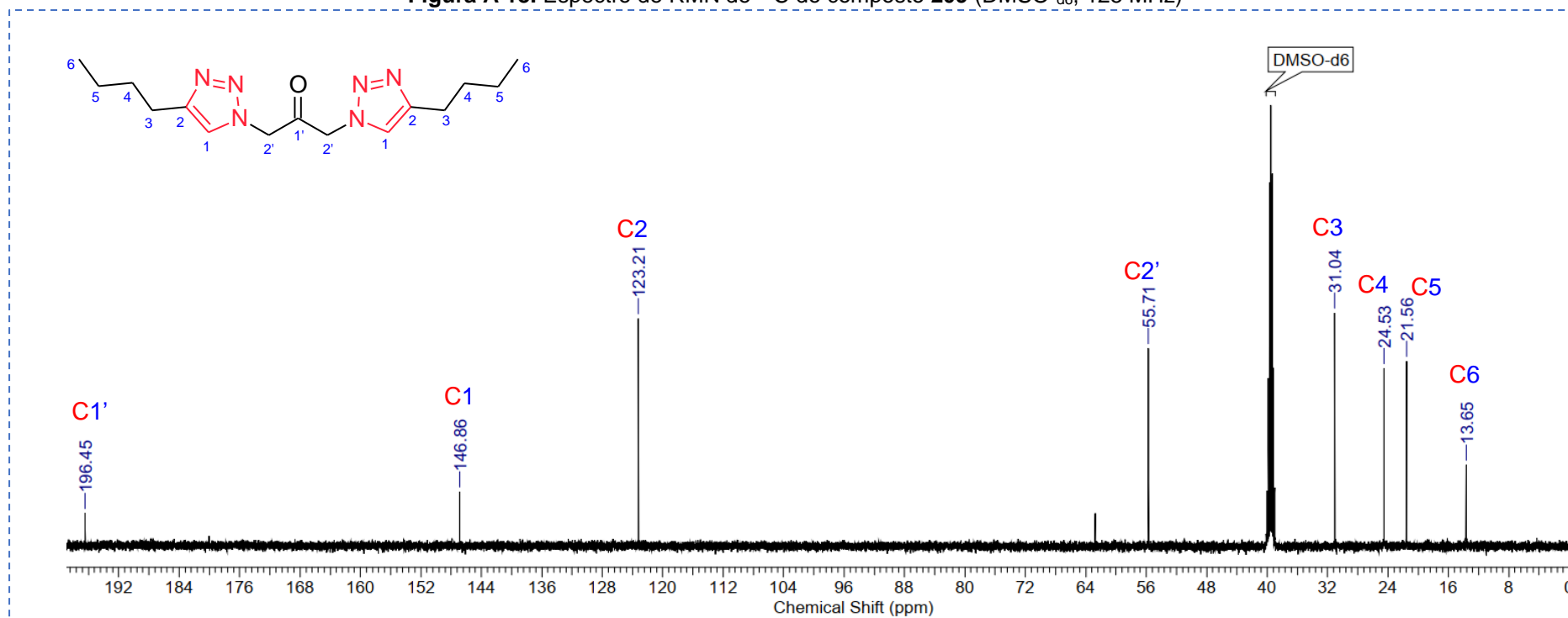
Figura A 18. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **209** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 125 MHz)

Figura A 19. Espectro de ESI-EM do composto 209

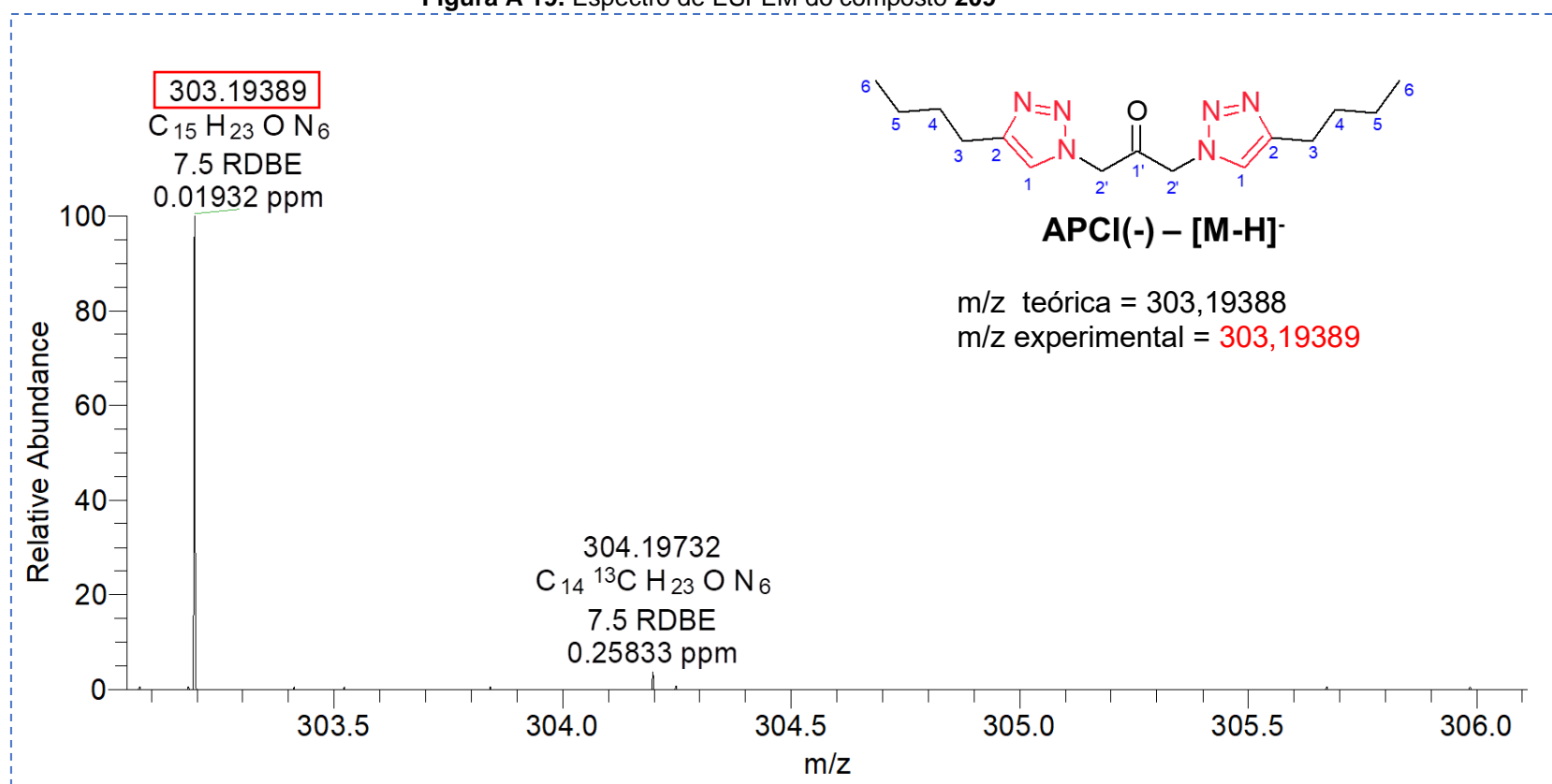


Figura A 20. Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto 211

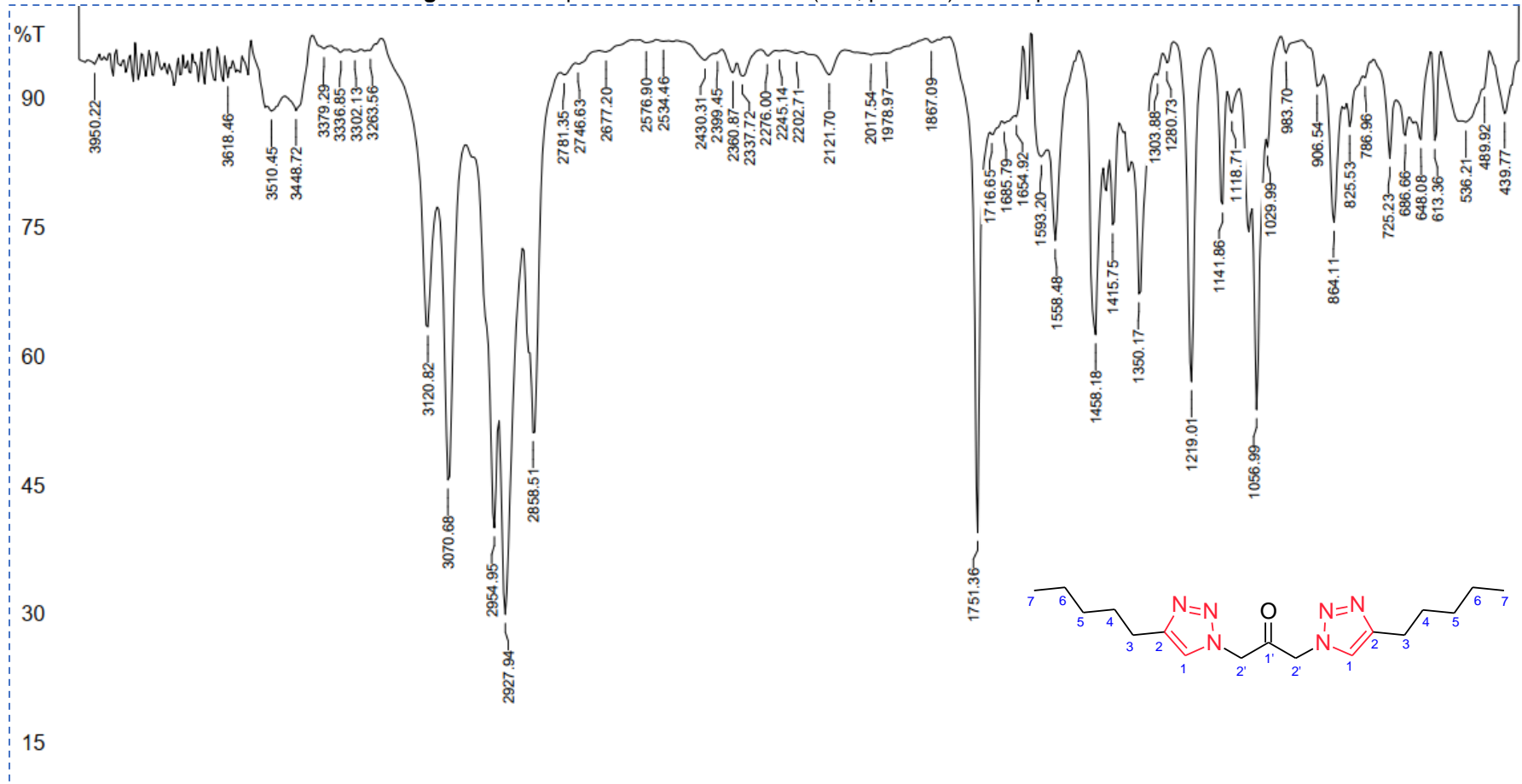


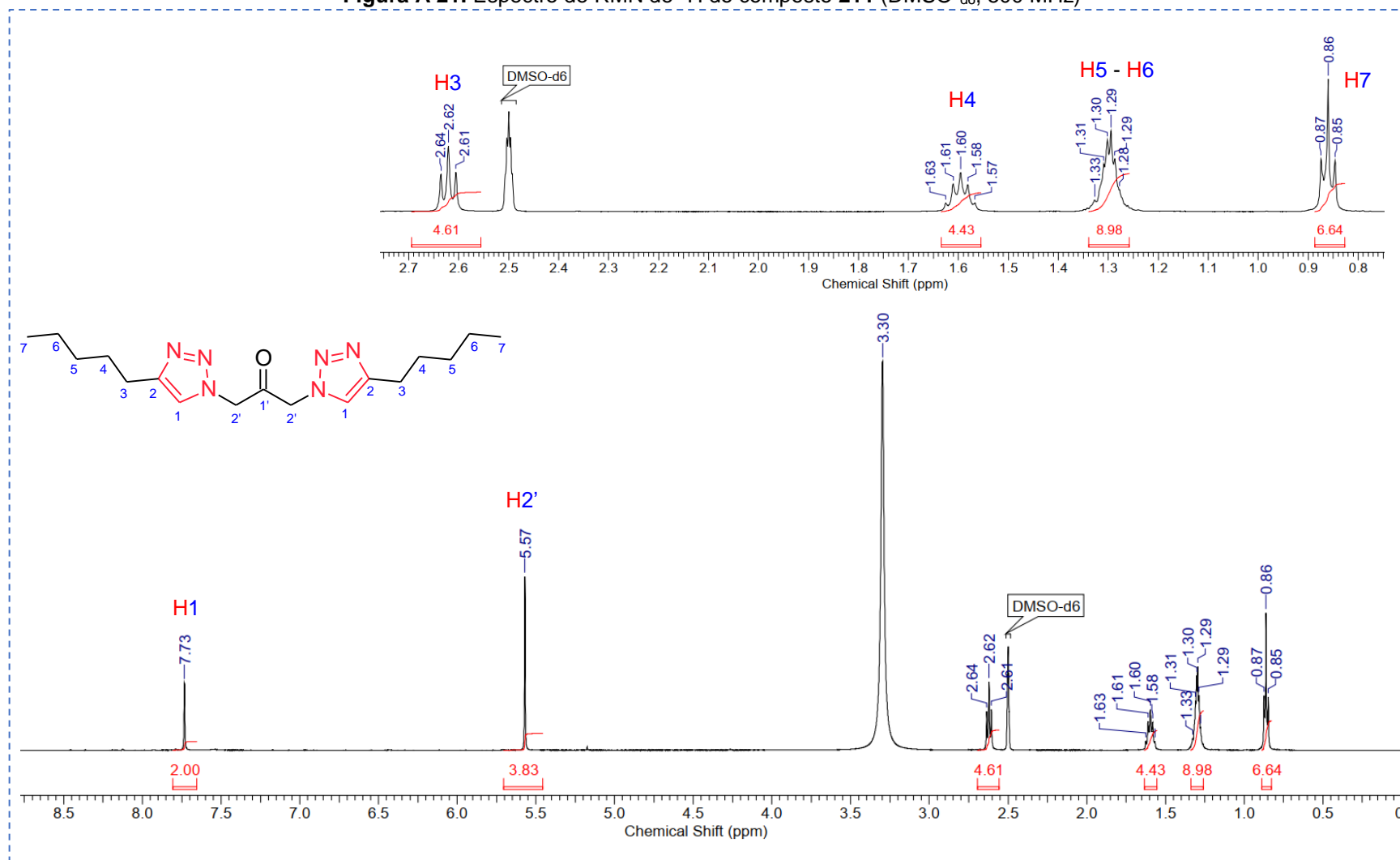
Figura A 21. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 211 (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)

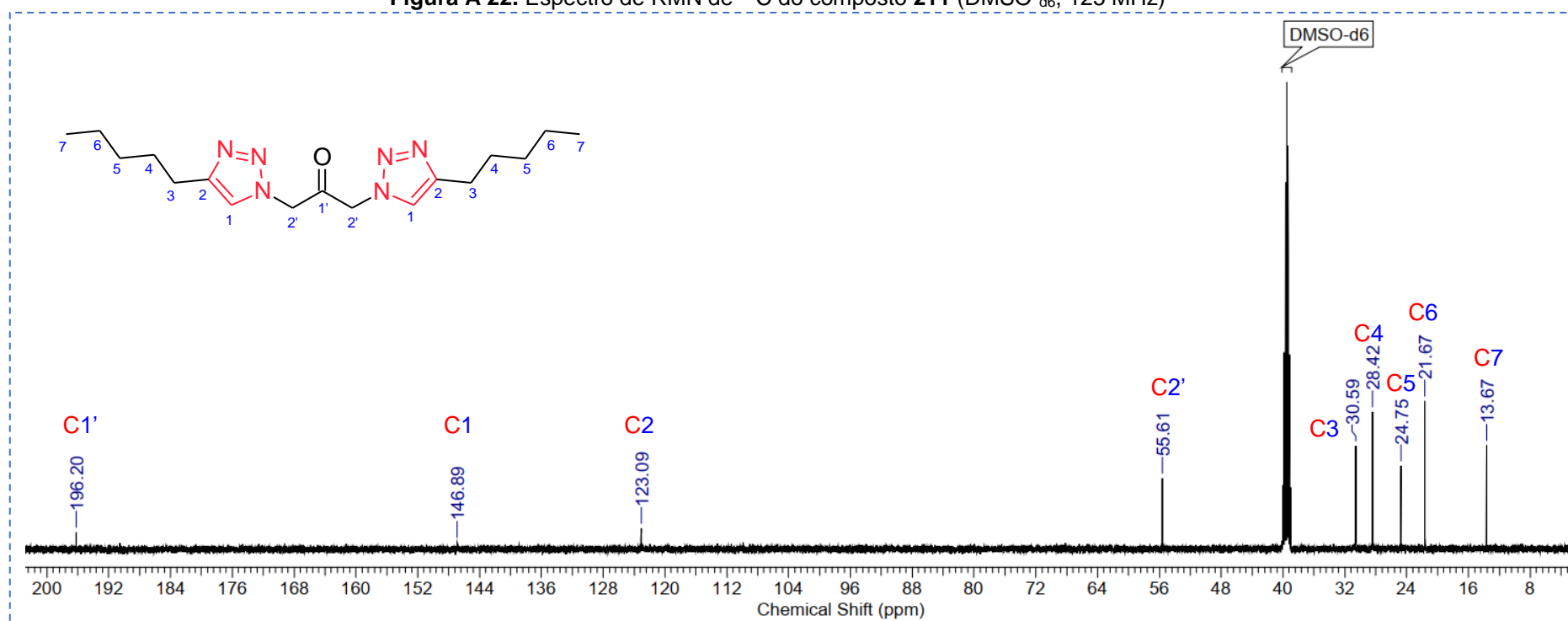
Figura A 22. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **211** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 125 MHz)

Figura A 23. Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto 213

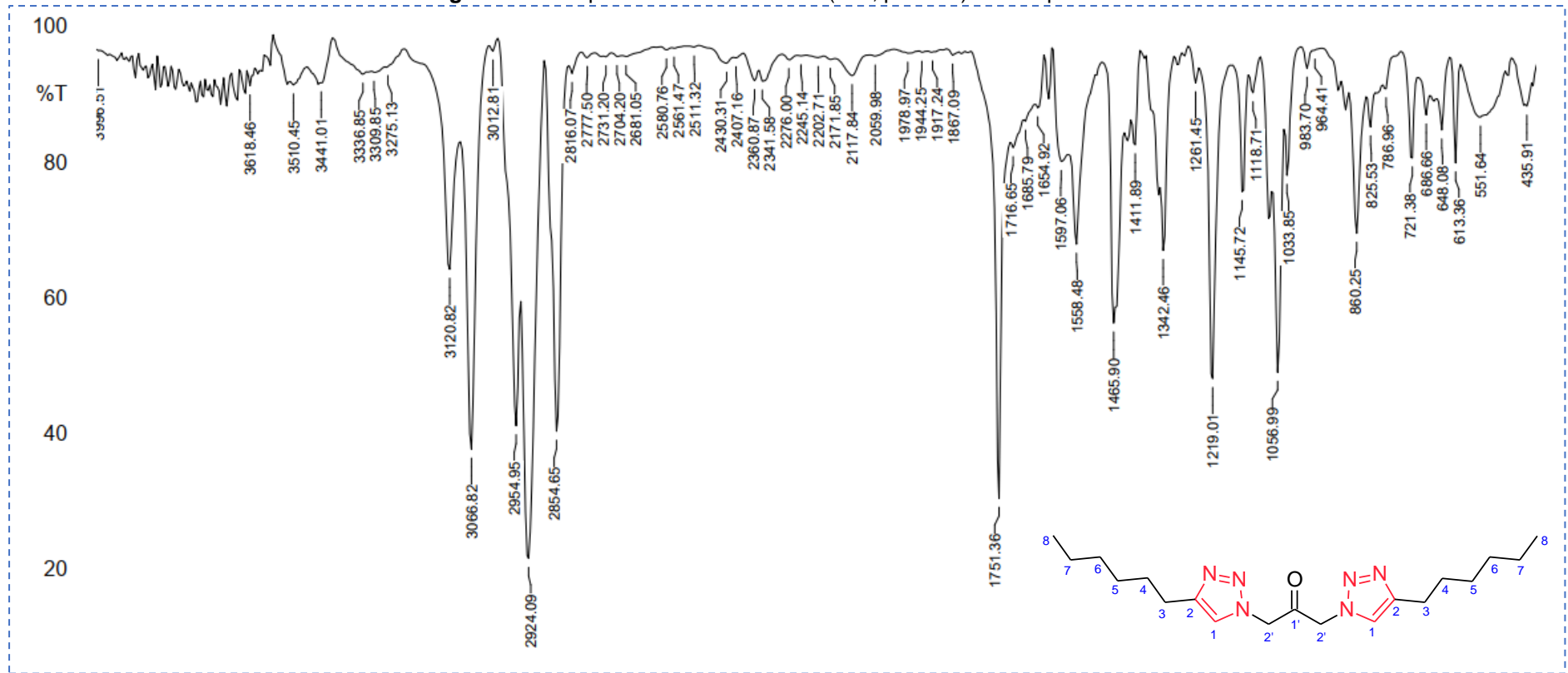




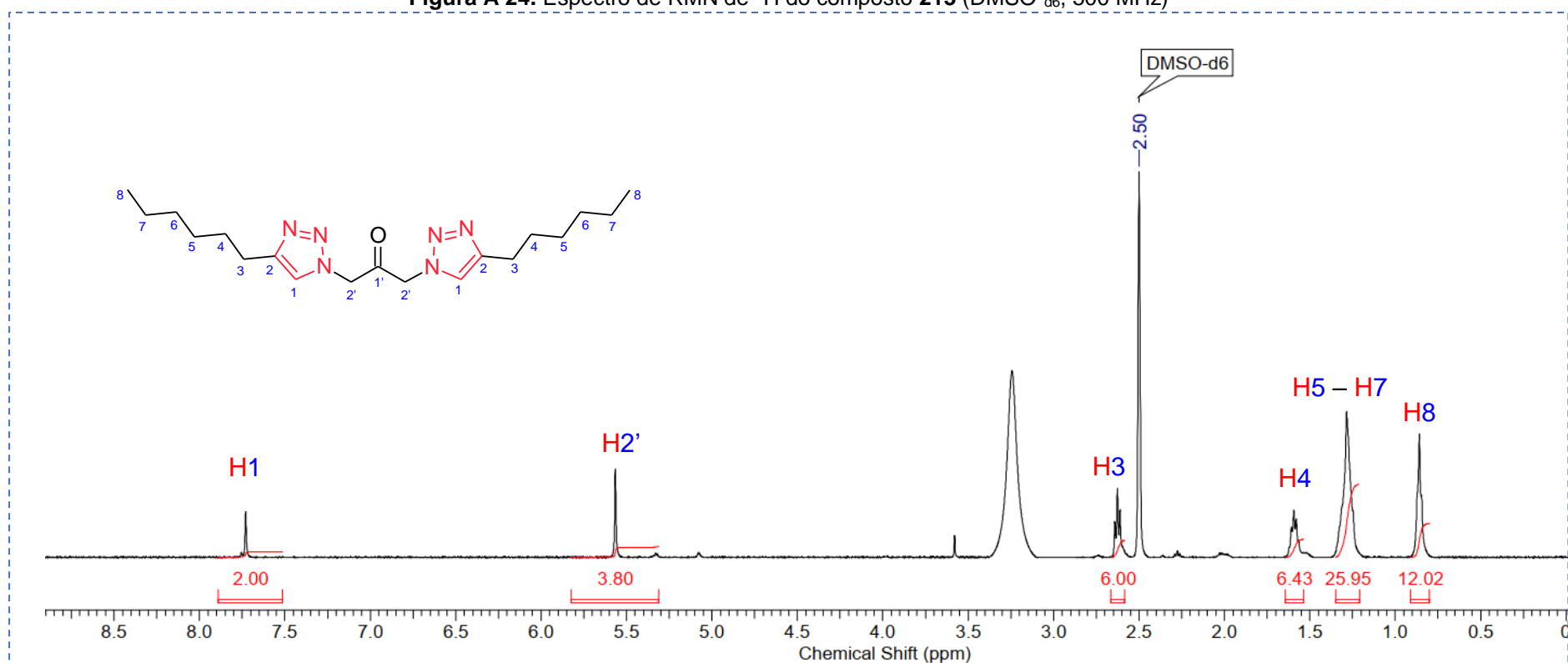
Figura A 24. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **213** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)

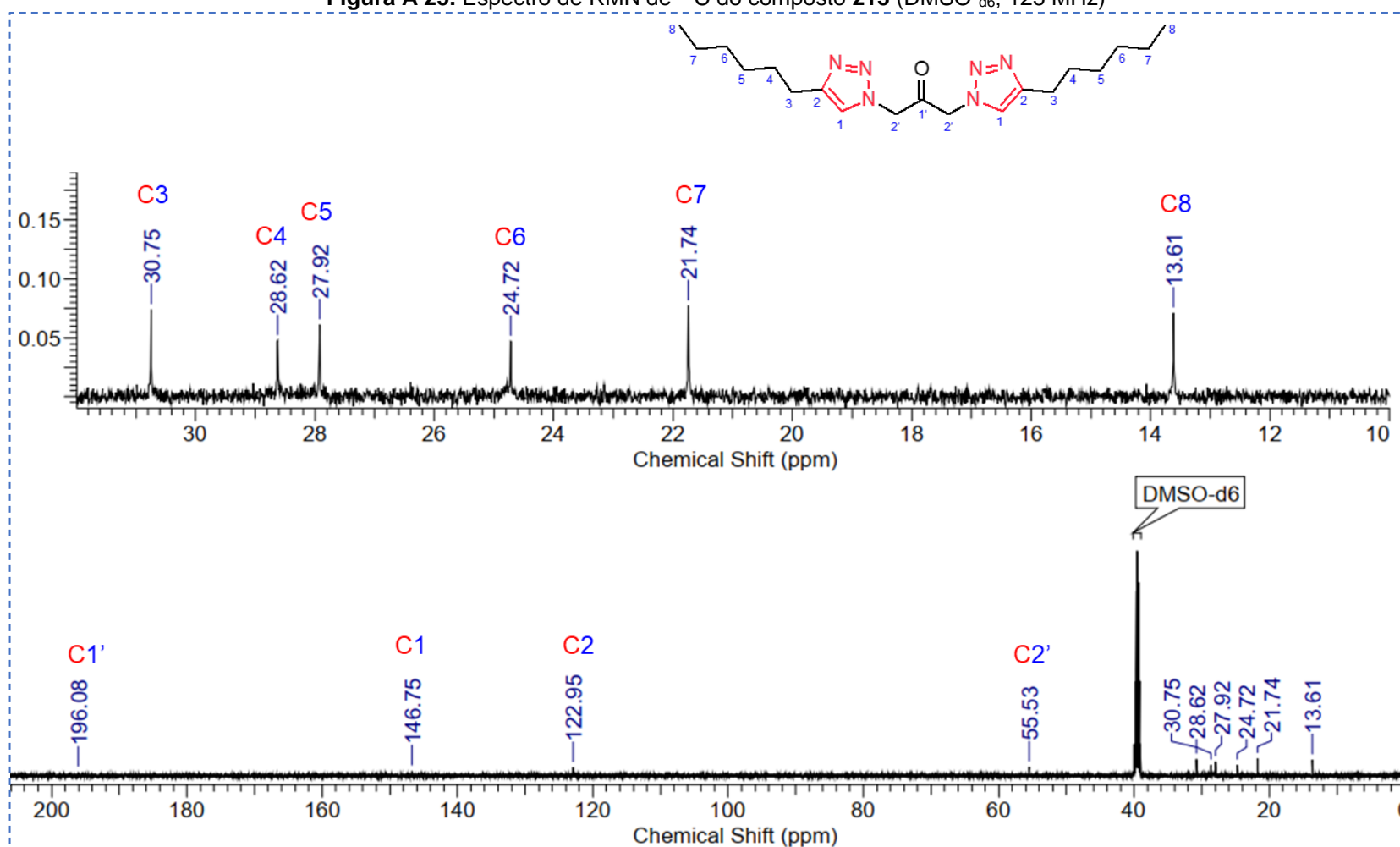
Figura A 25. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **213** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)

Figura A 26. Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto 215

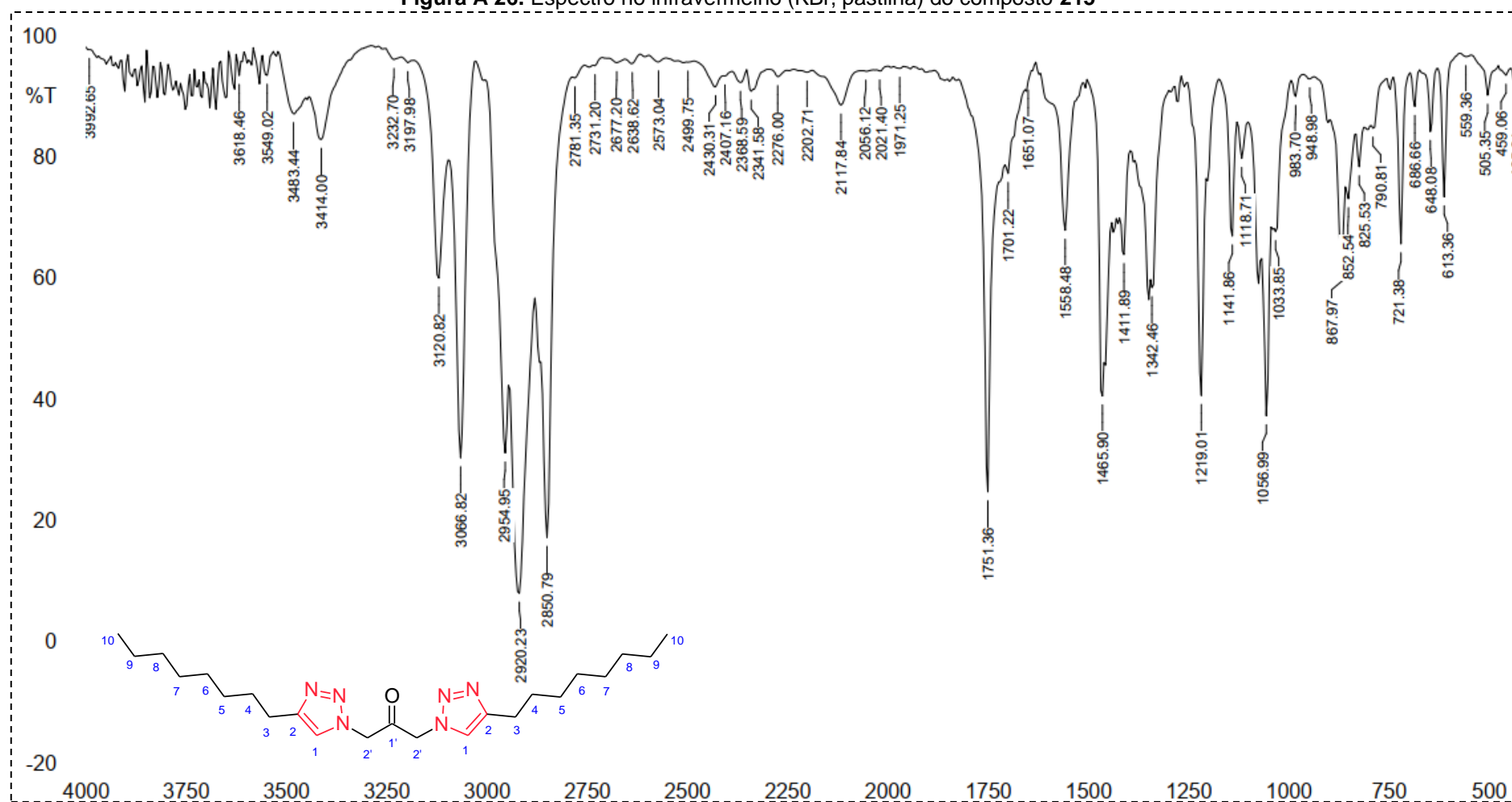


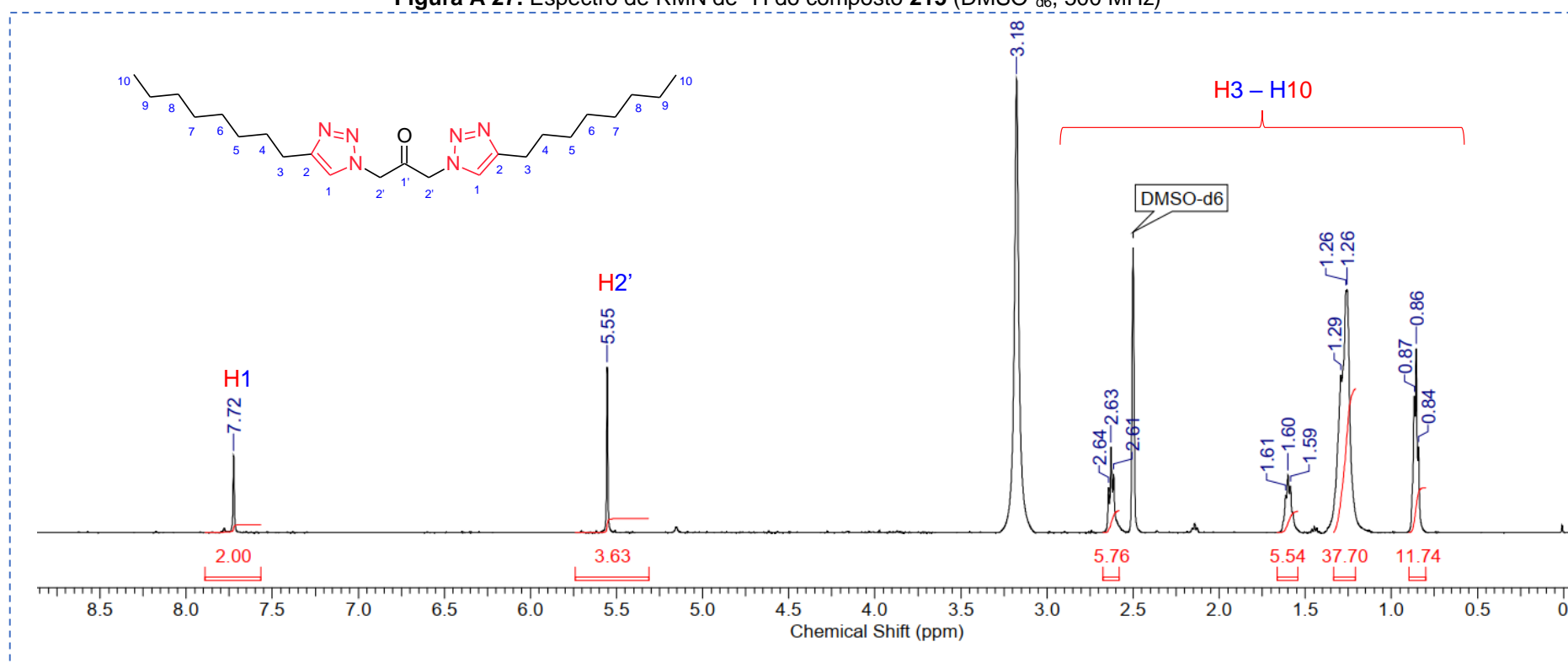
Figura A 27. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **215** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)

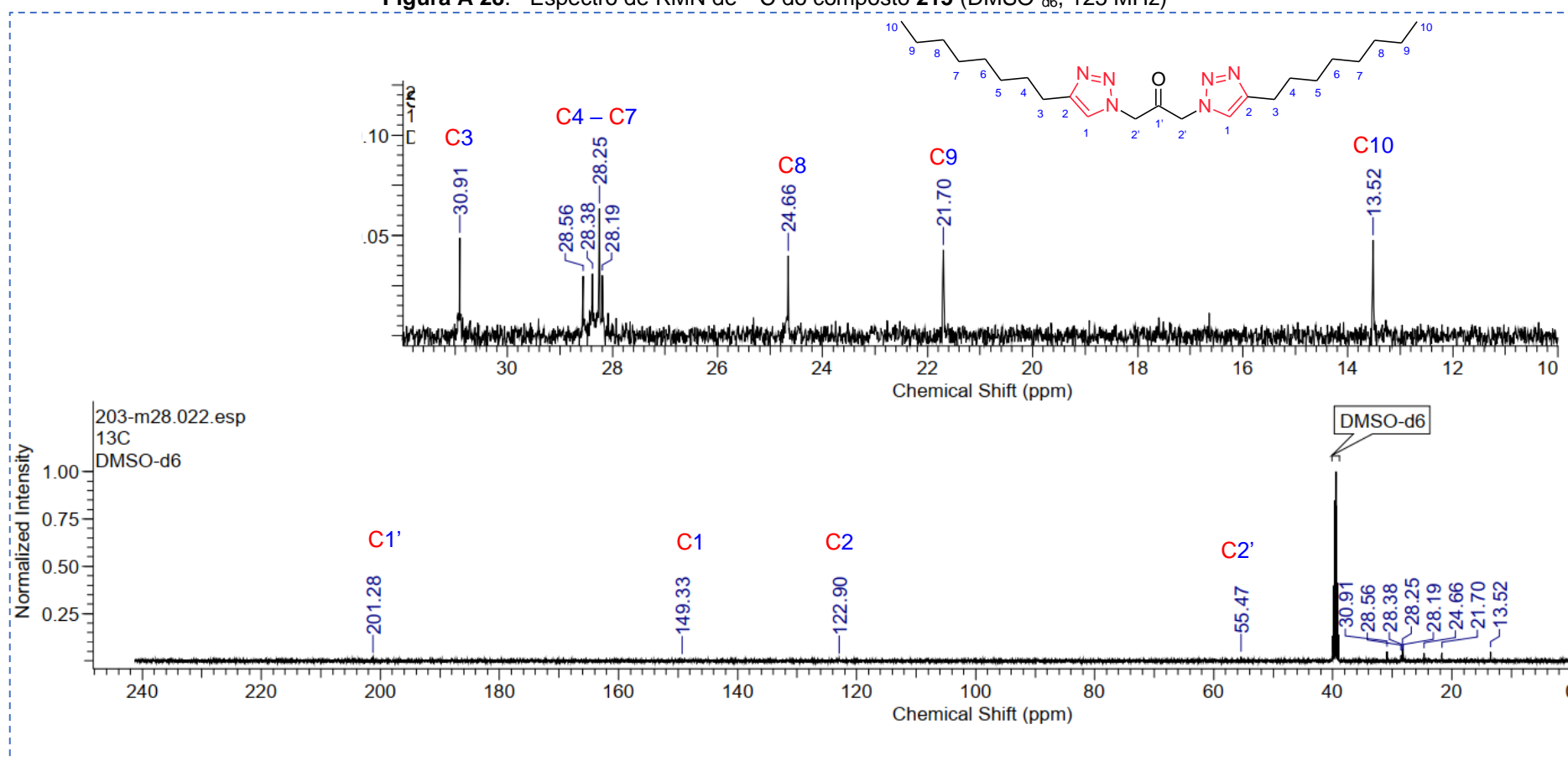
Figura A 28. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **215** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)

Figura A 29. Espectro de ESI-EM do composto 215

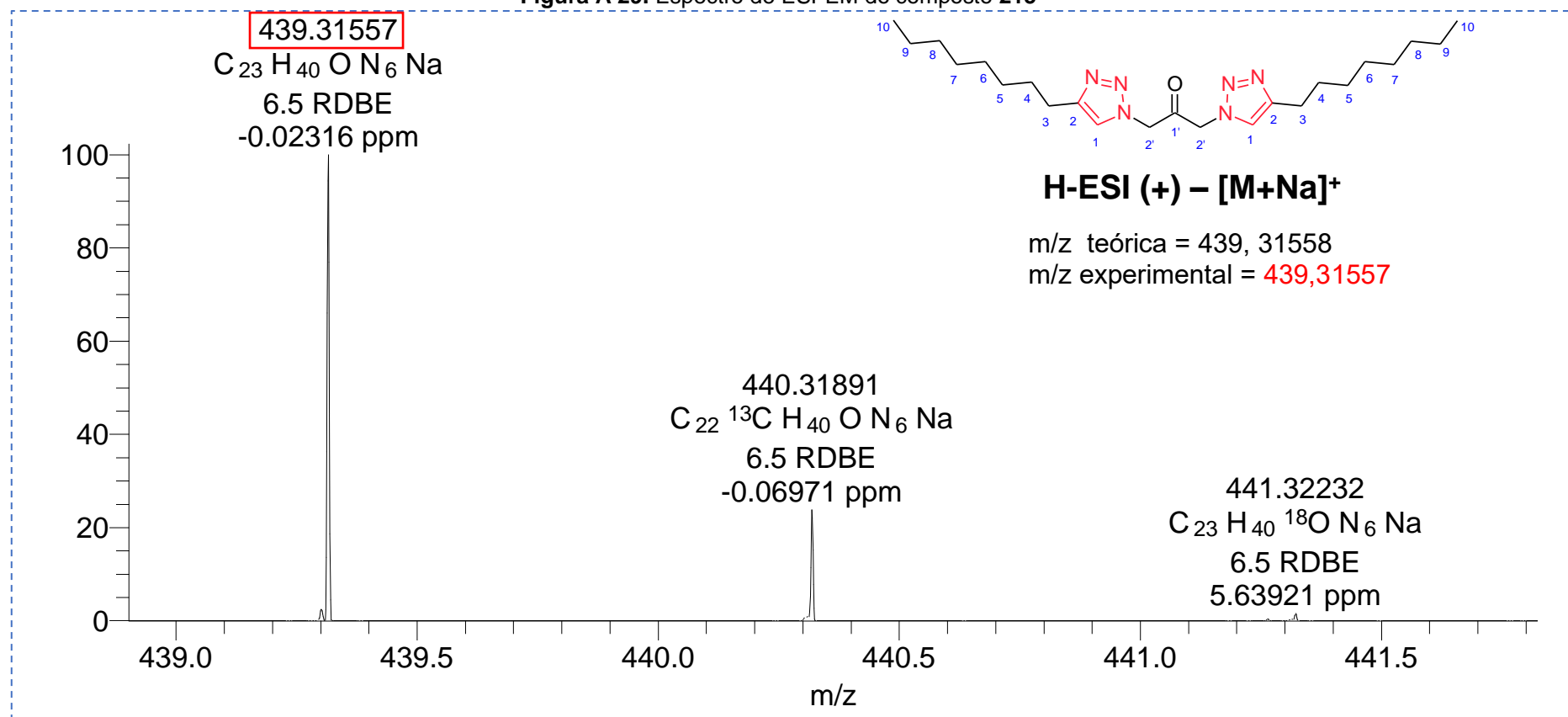


Figura A 30. Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto 217

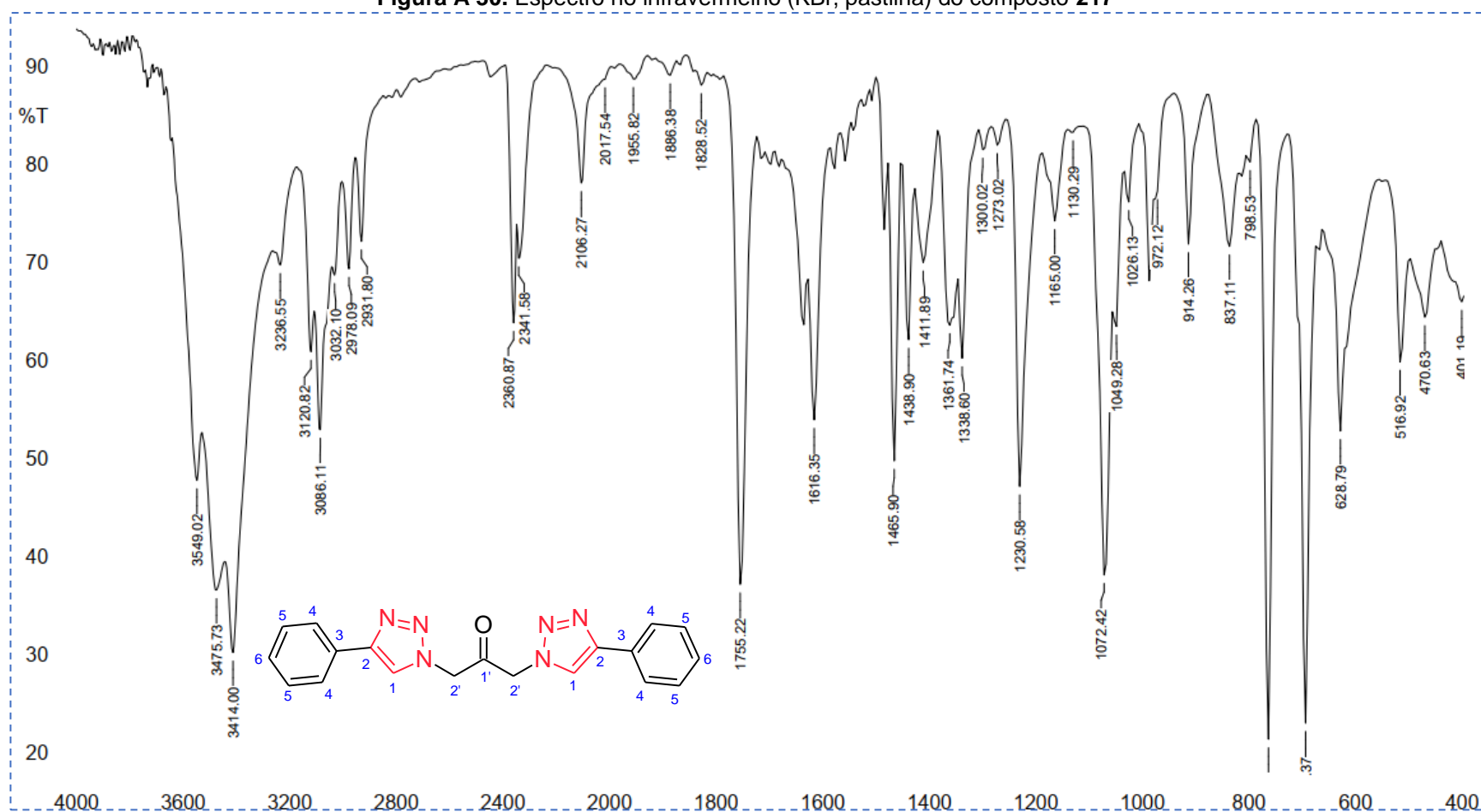


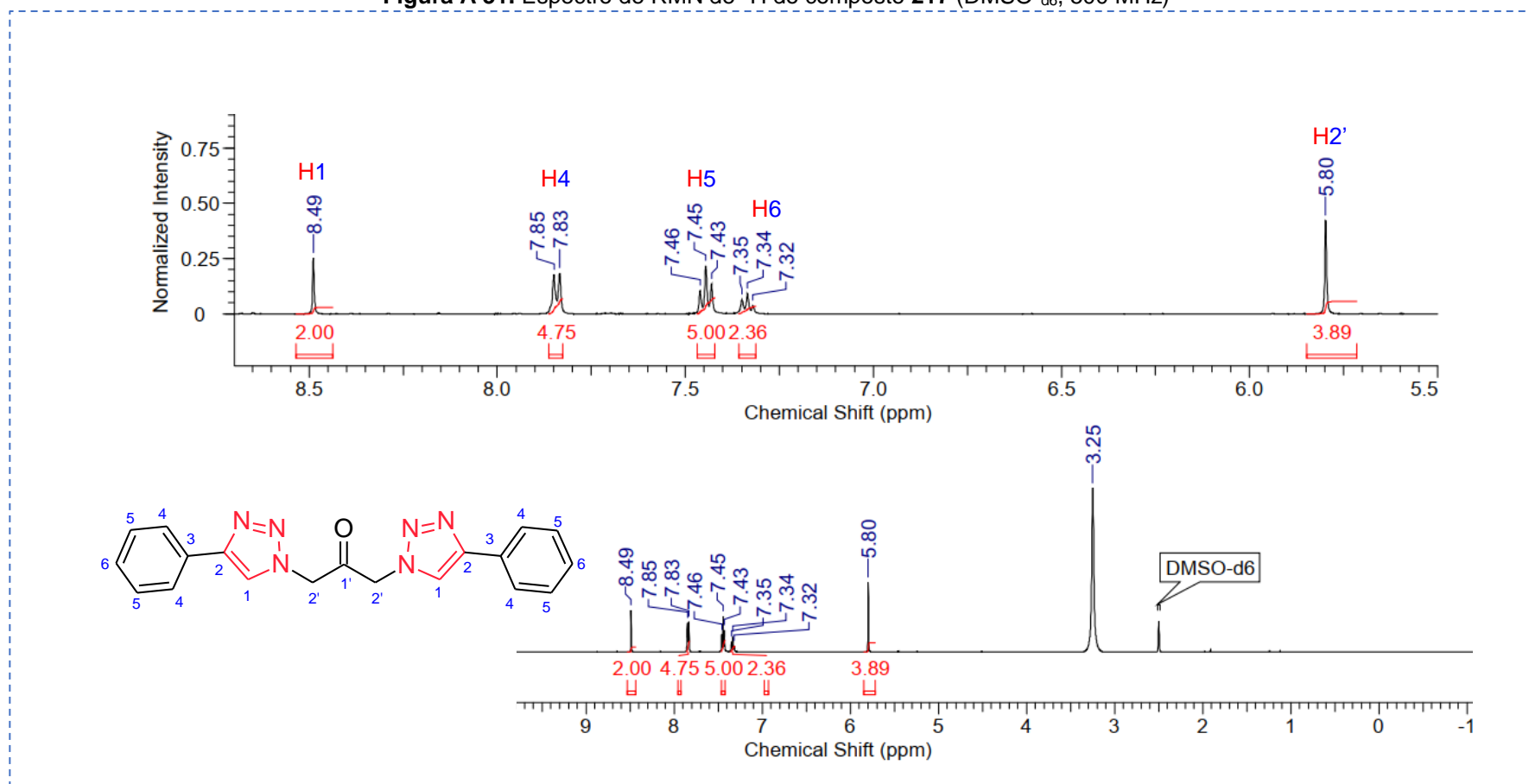
Figura A 31. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **217** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)



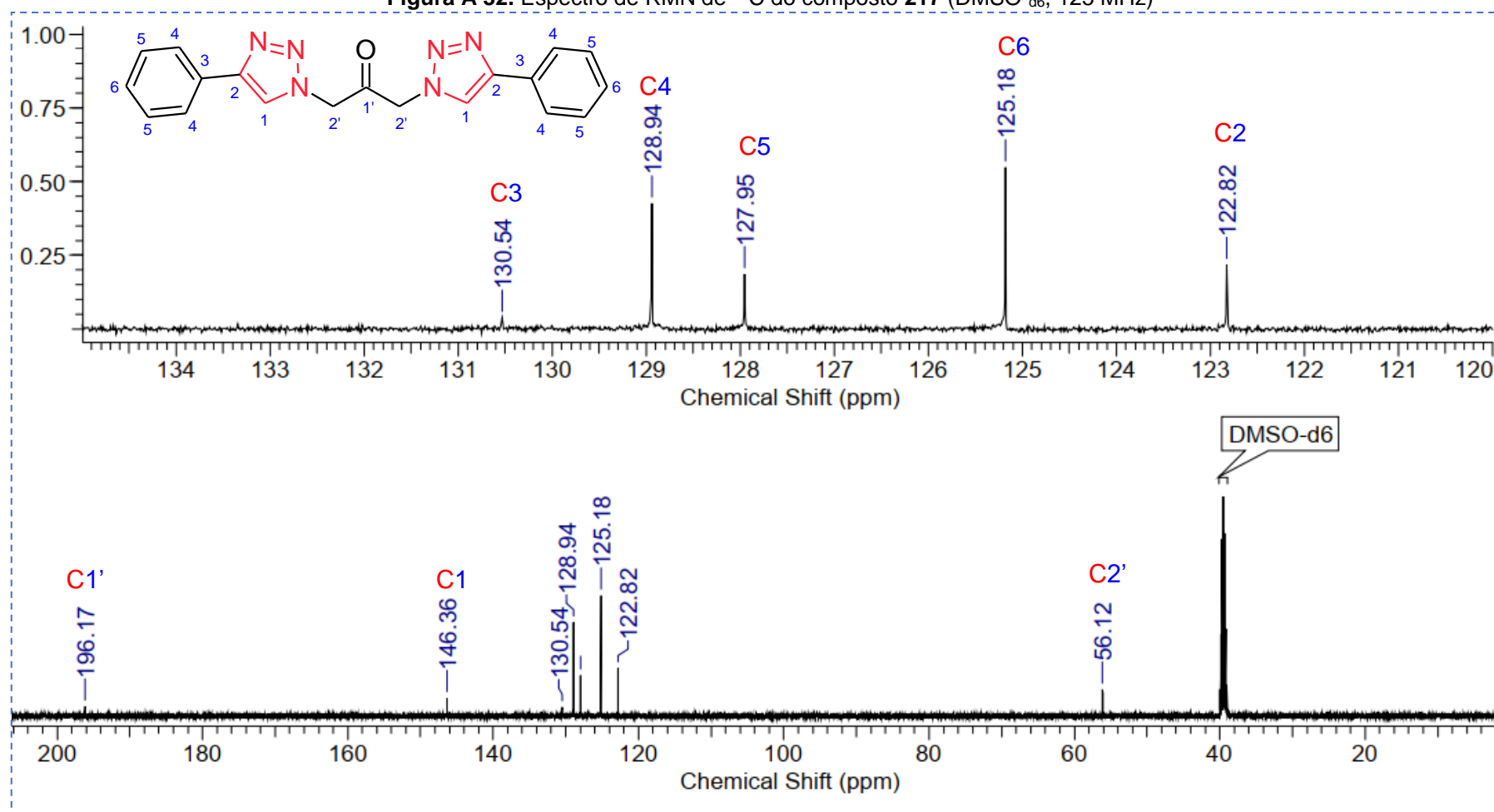
Figura A 32. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **217** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)

Figura A 33. Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto 219

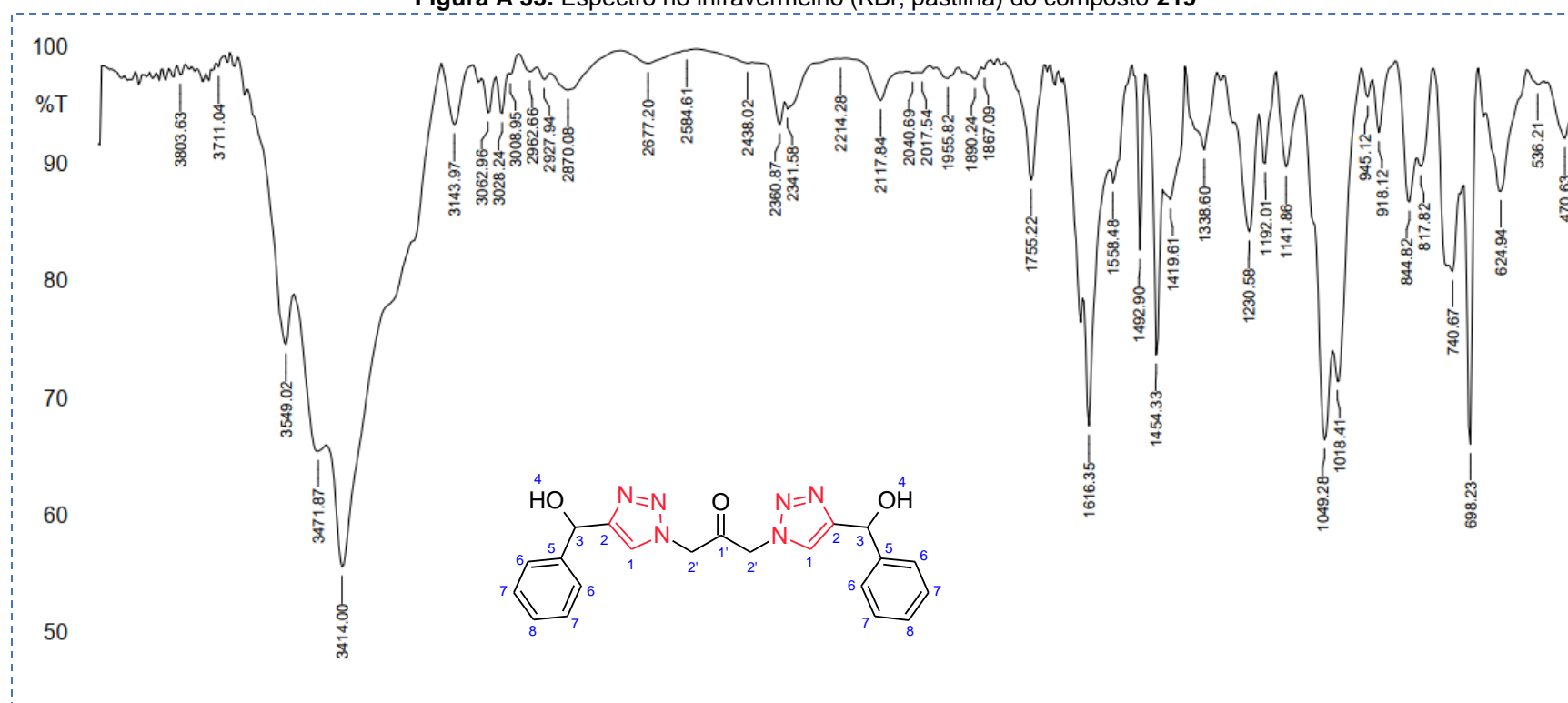


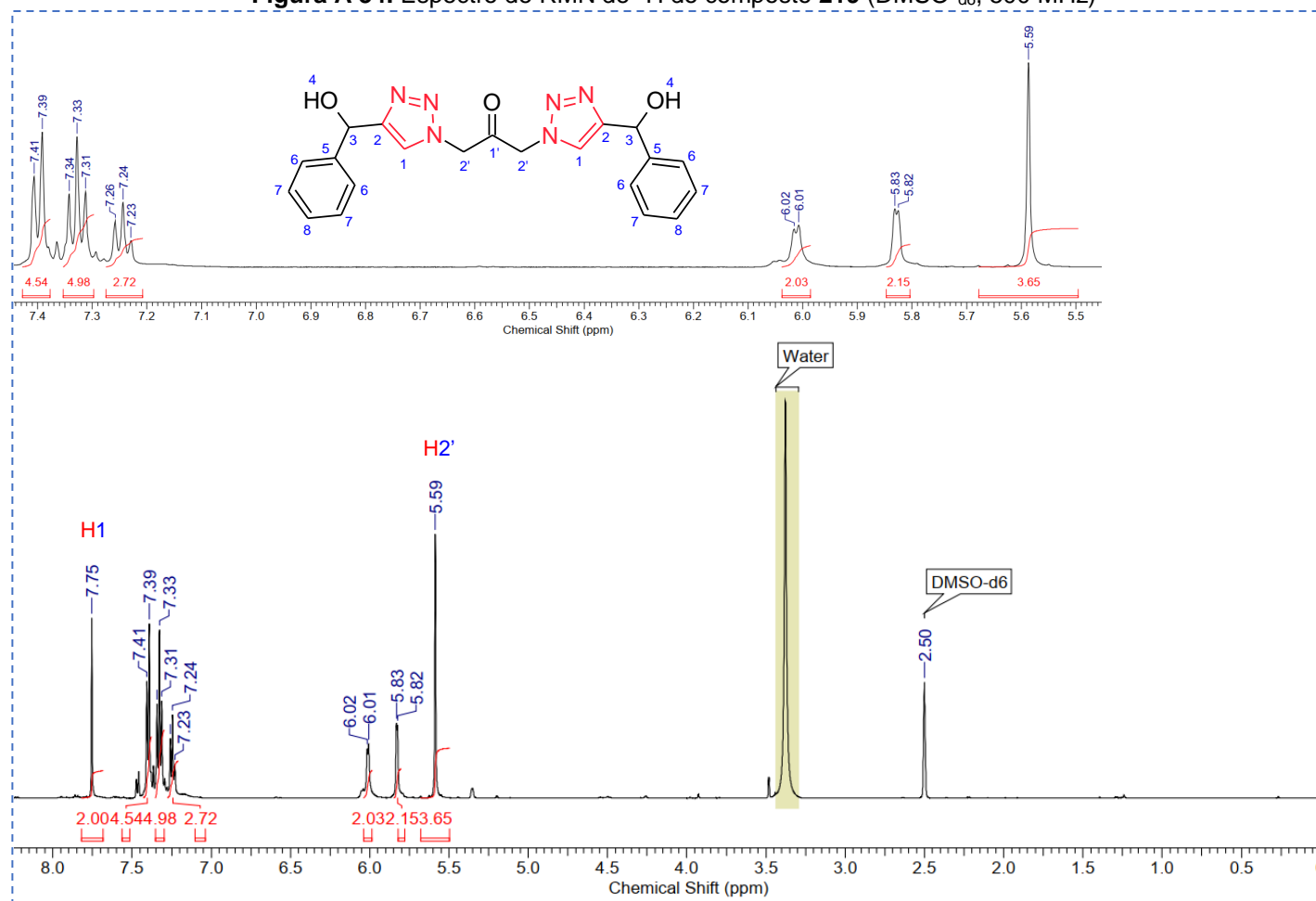
Figura A 34. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **219** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)

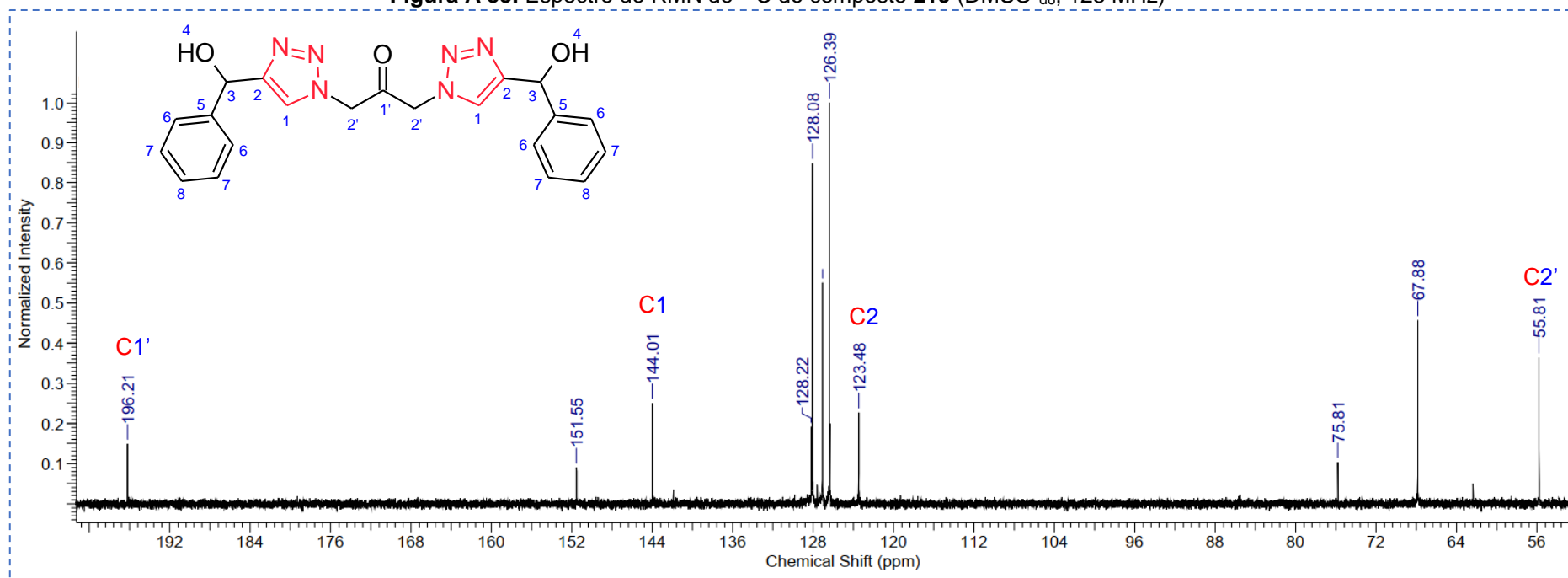
Figura A 35. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **219** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 125 MHz)

Figura A 36. Espectro de ESI-EM do composto 219

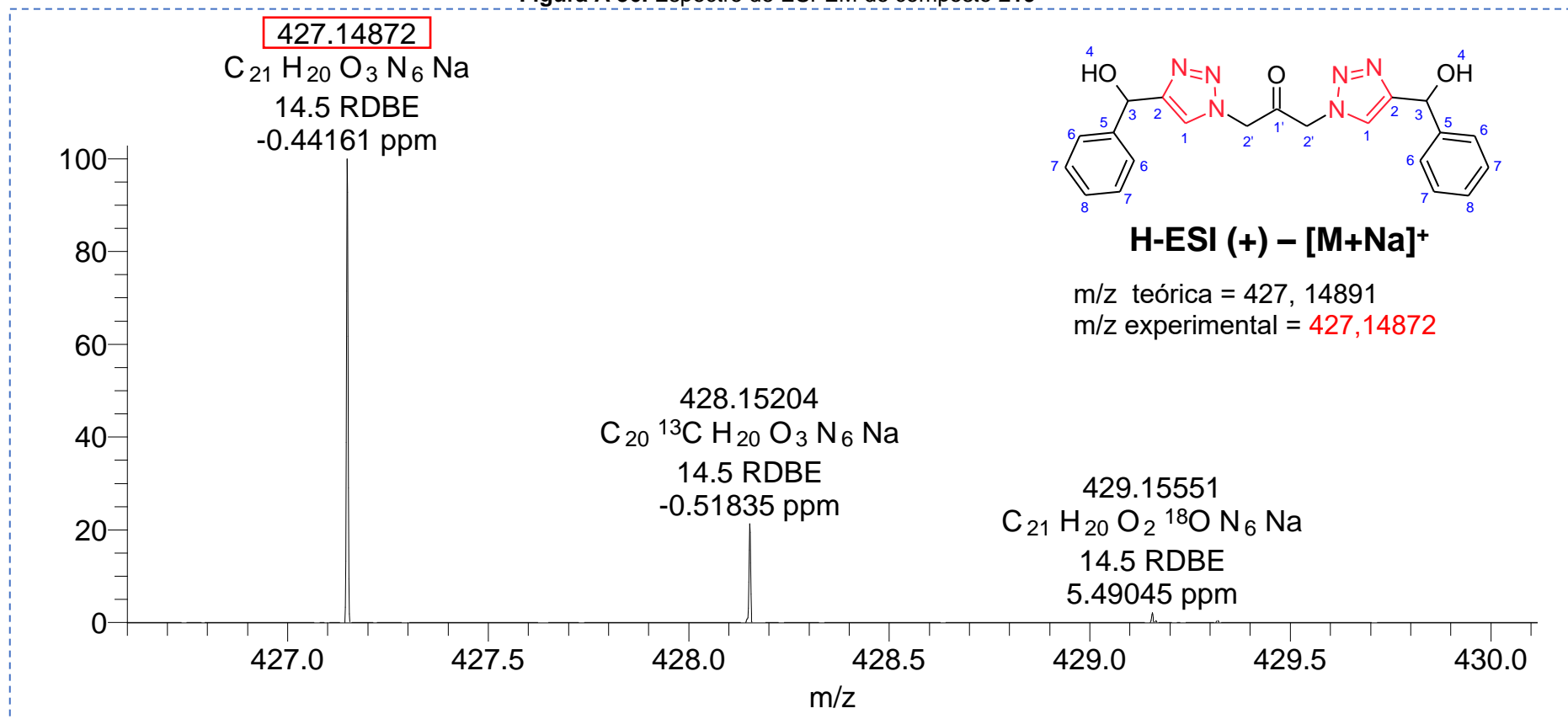
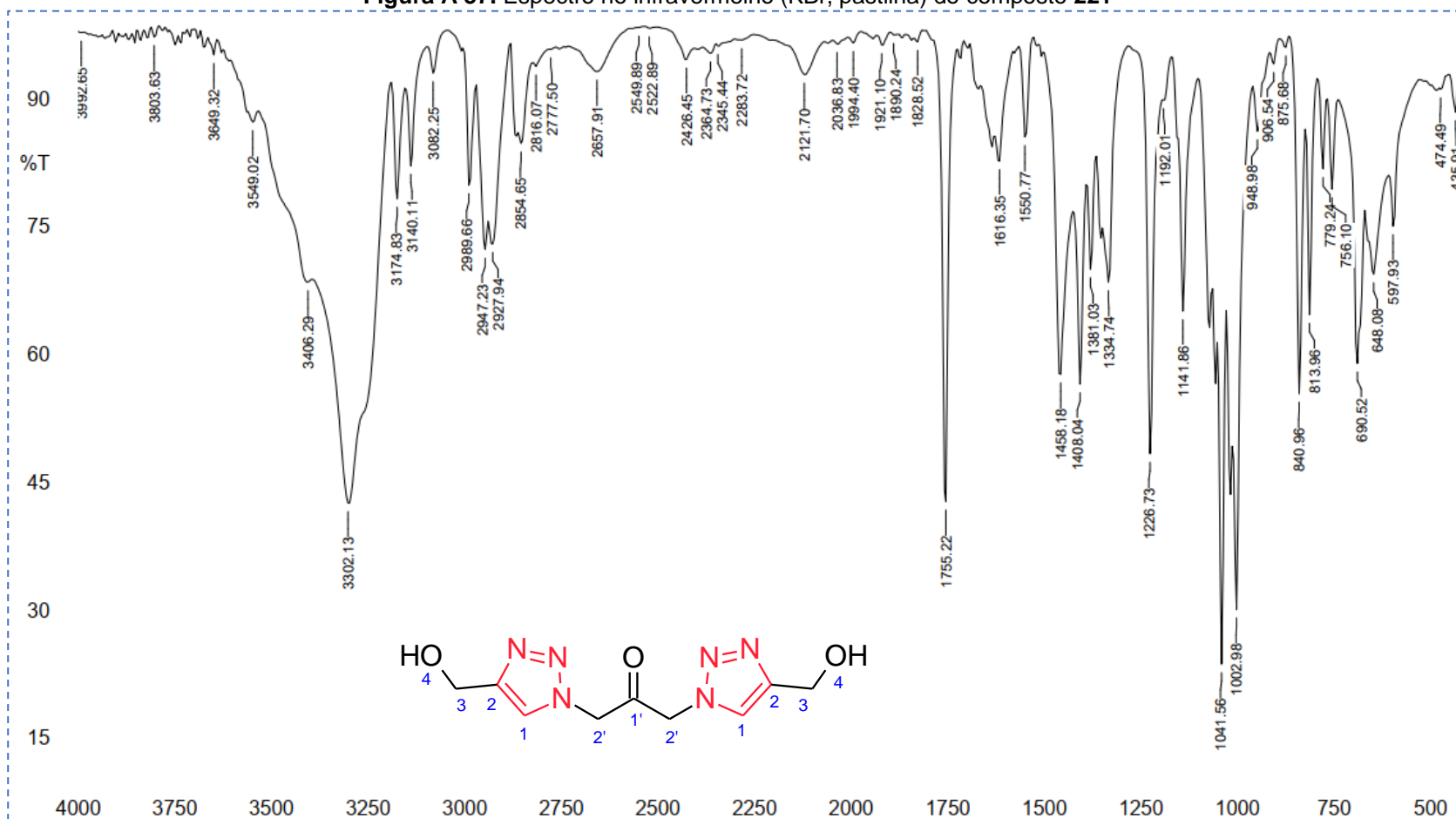


Figura A 37. Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto **221**

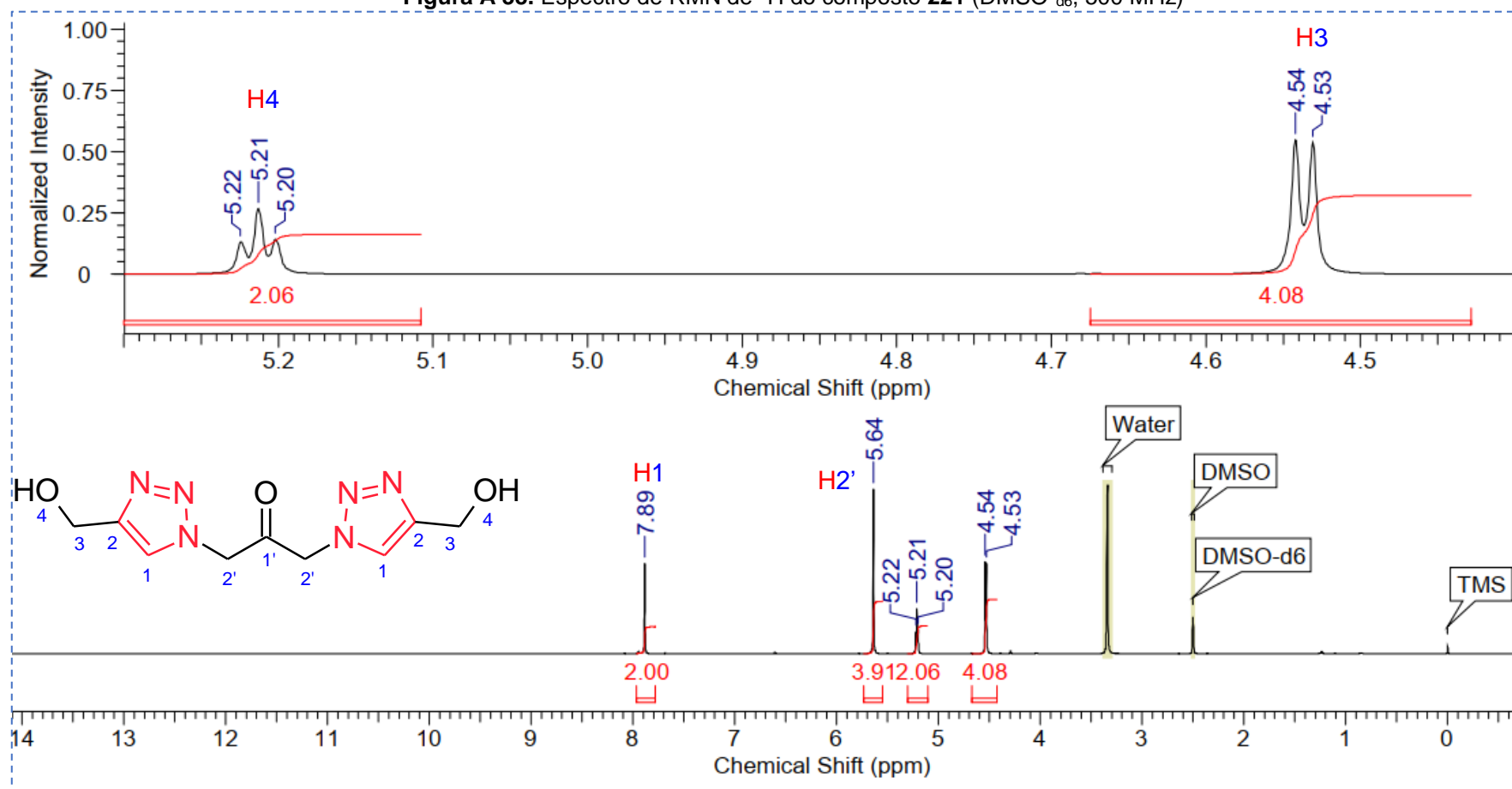
**Figura A 38.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **221** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)

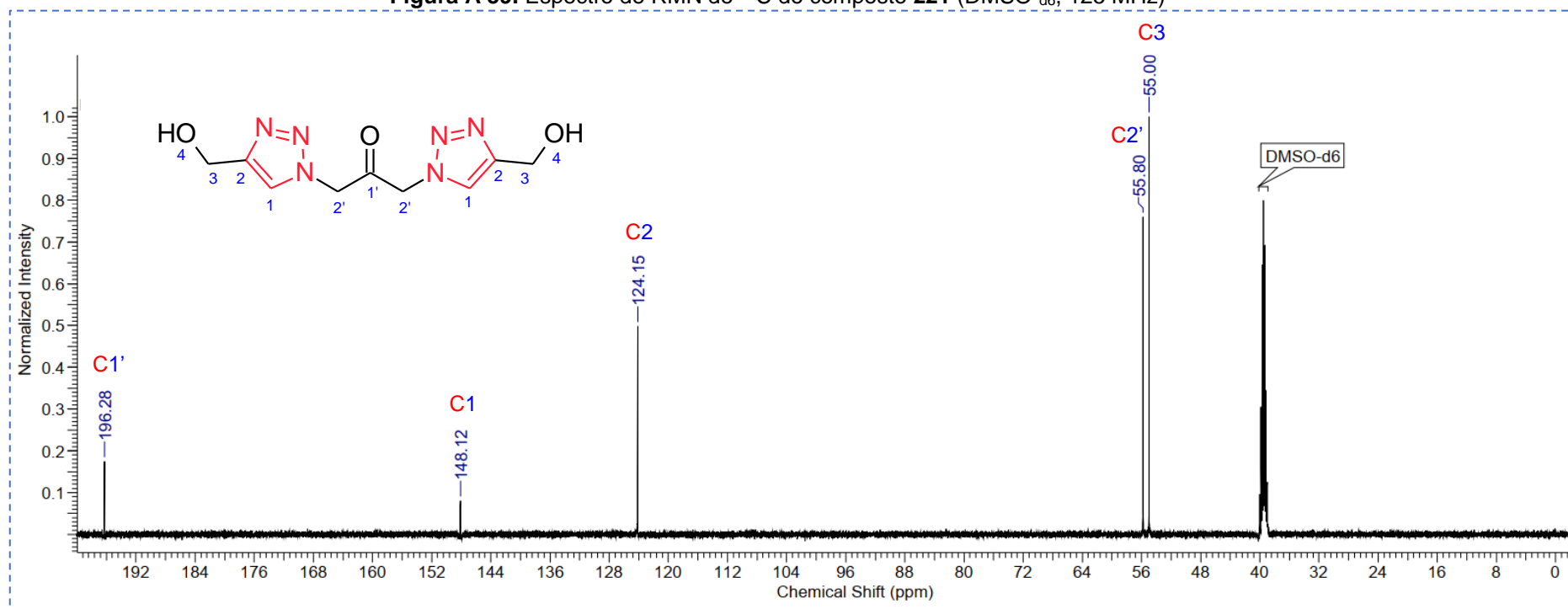
Figura A 39. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **221** (DMSO- $\text{d}_6$ , 125 MHz)



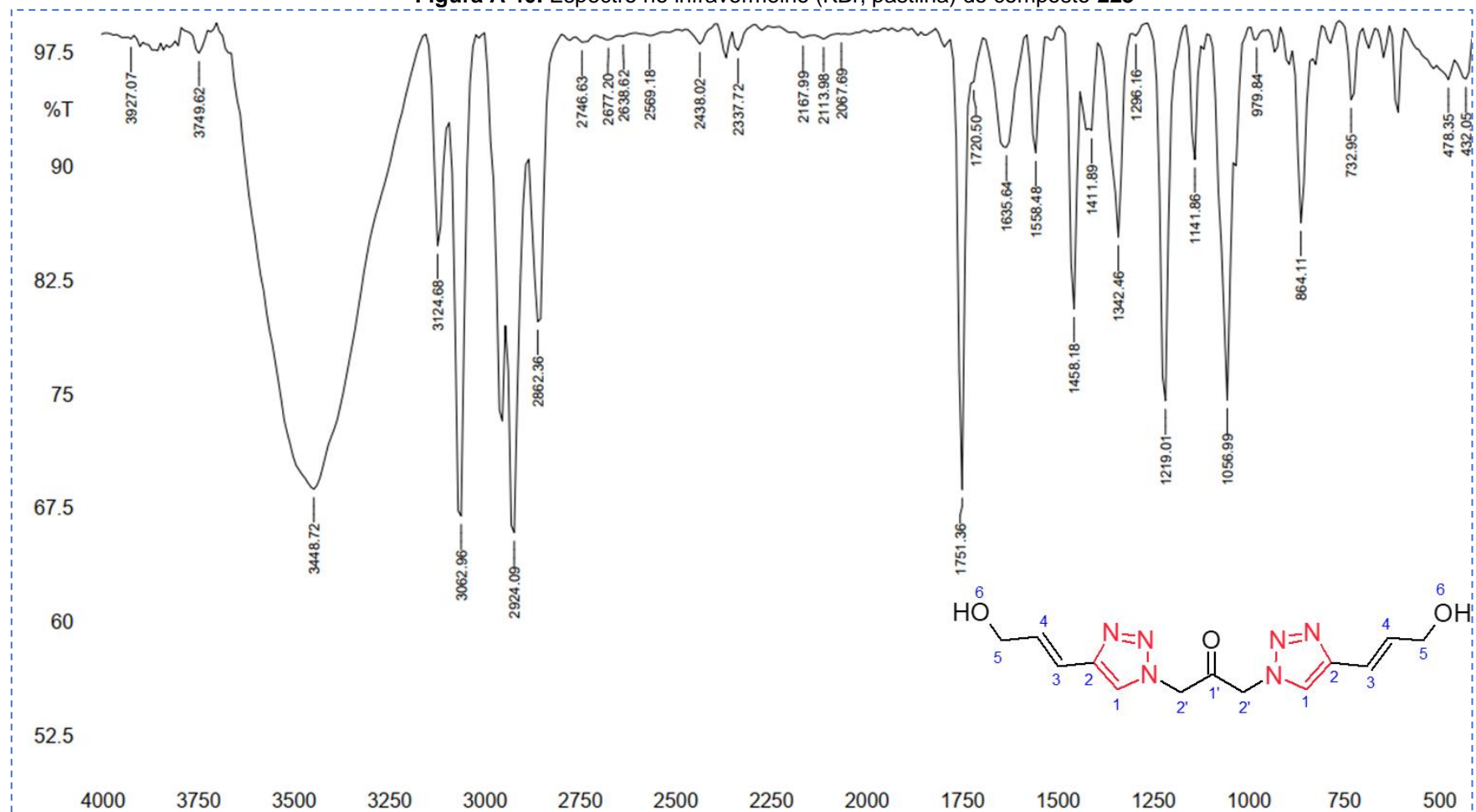
Figura A 40. Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto **223**

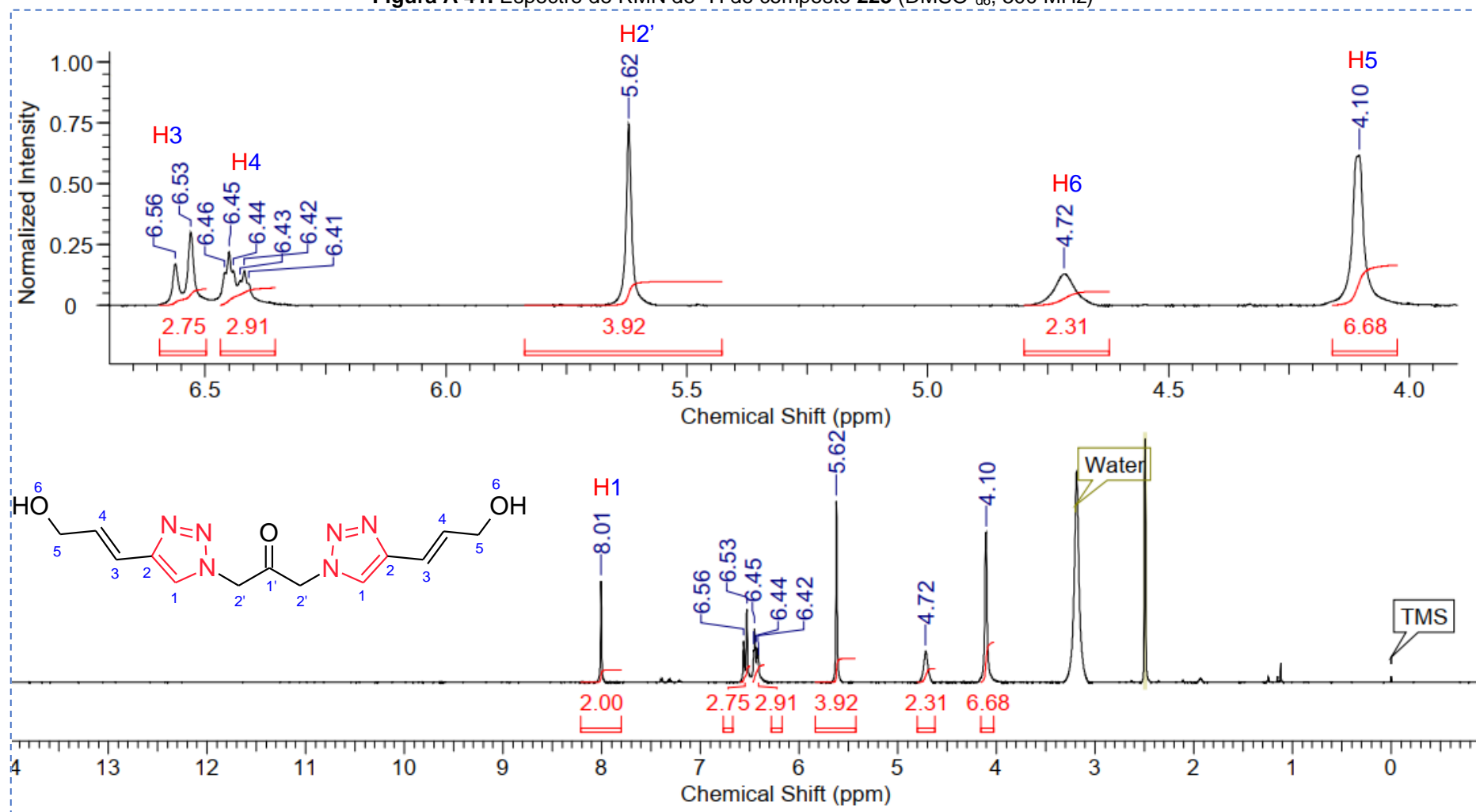
Figura A 41. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **223** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)

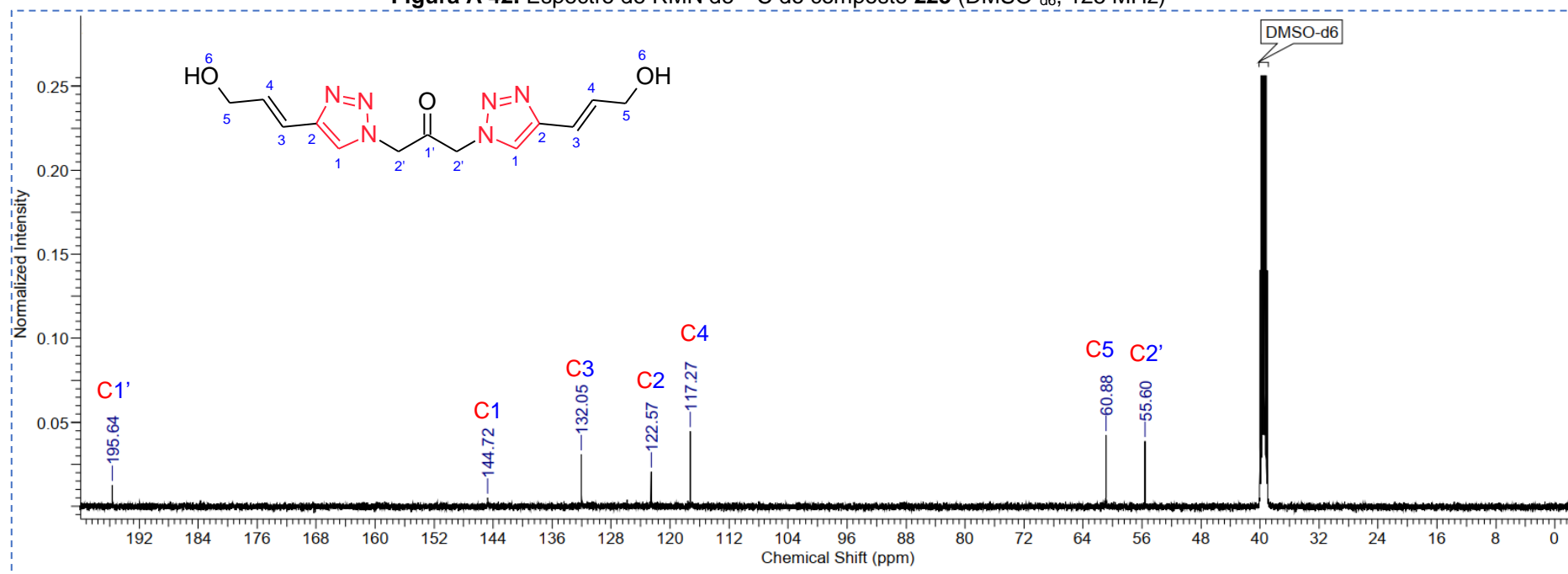
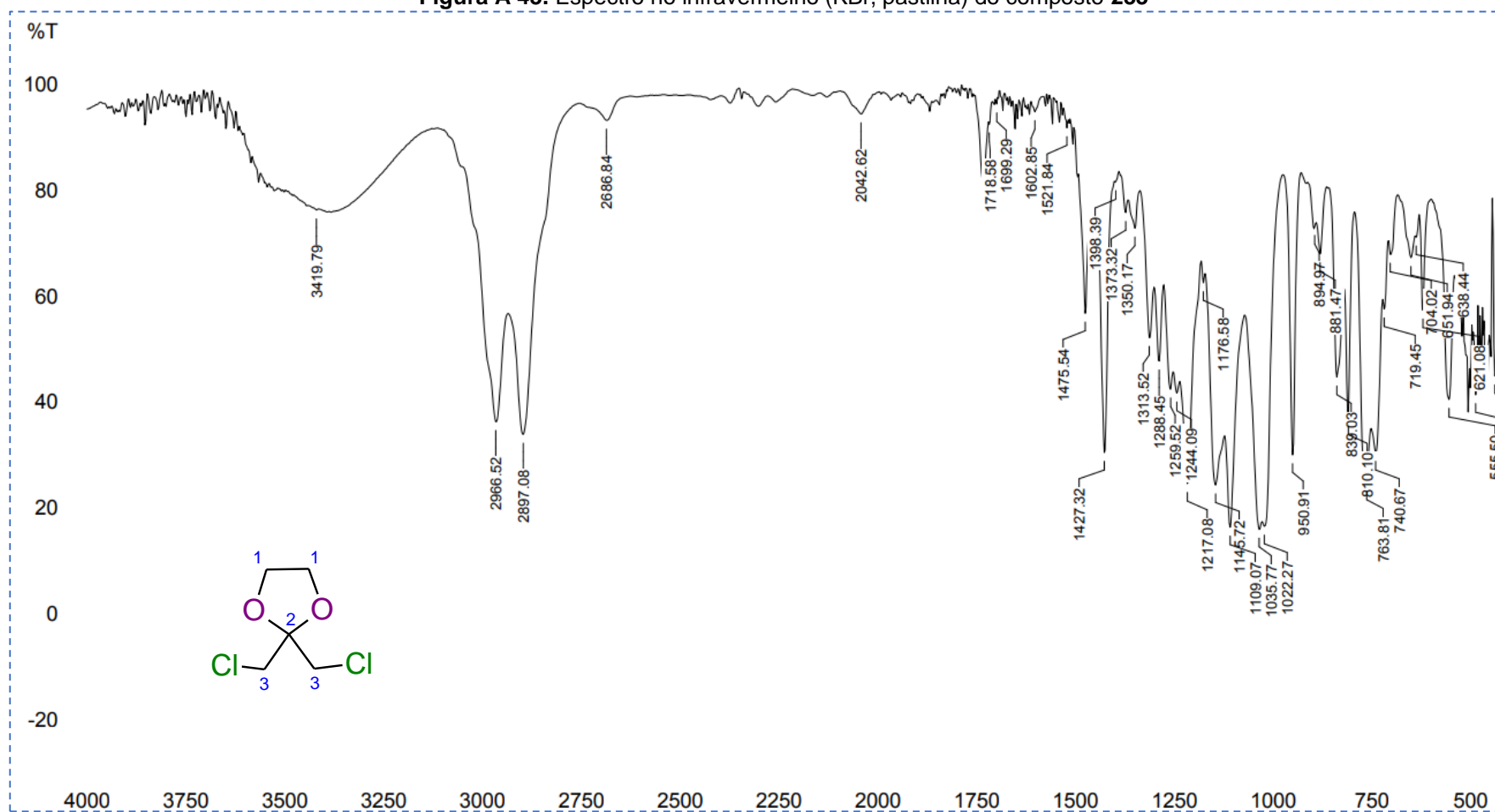
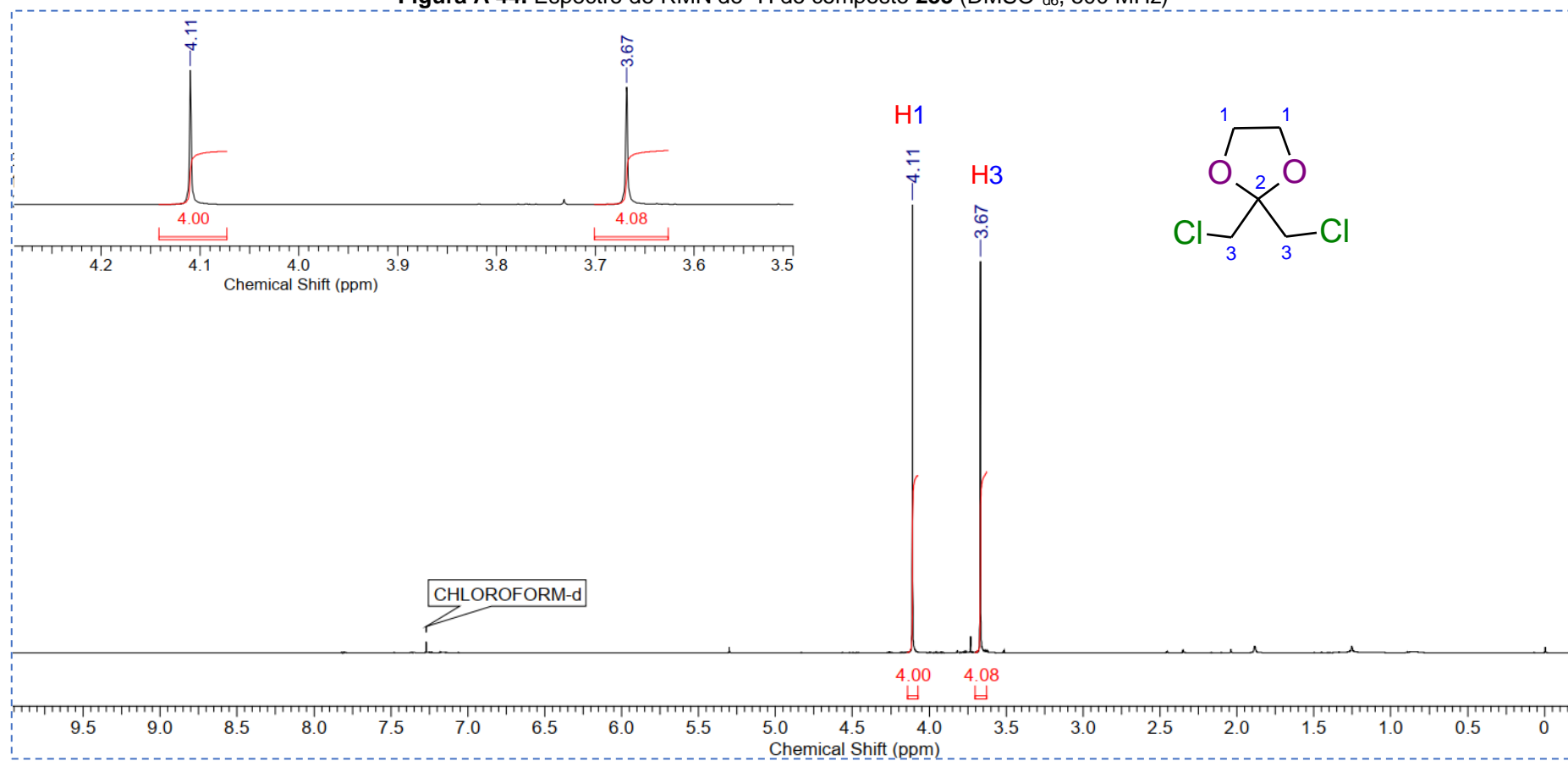
Figura A 42. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **223** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)

Figura A 43. Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto **233**

**Figura A 44.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **233** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)

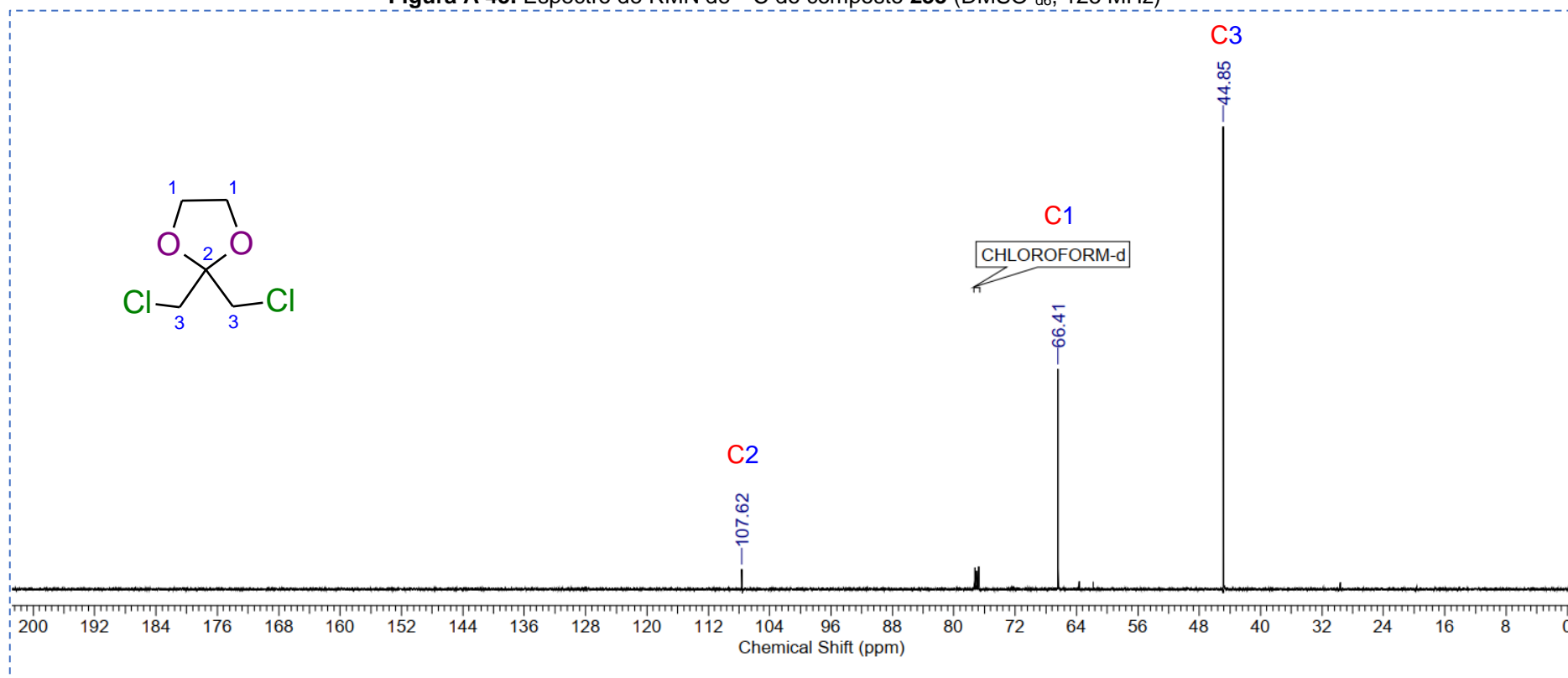
**Figura A 45.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **233** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 125 MHz)

Figura A 46. Espectro no infravermelho (NaCl, filme) do composto 236

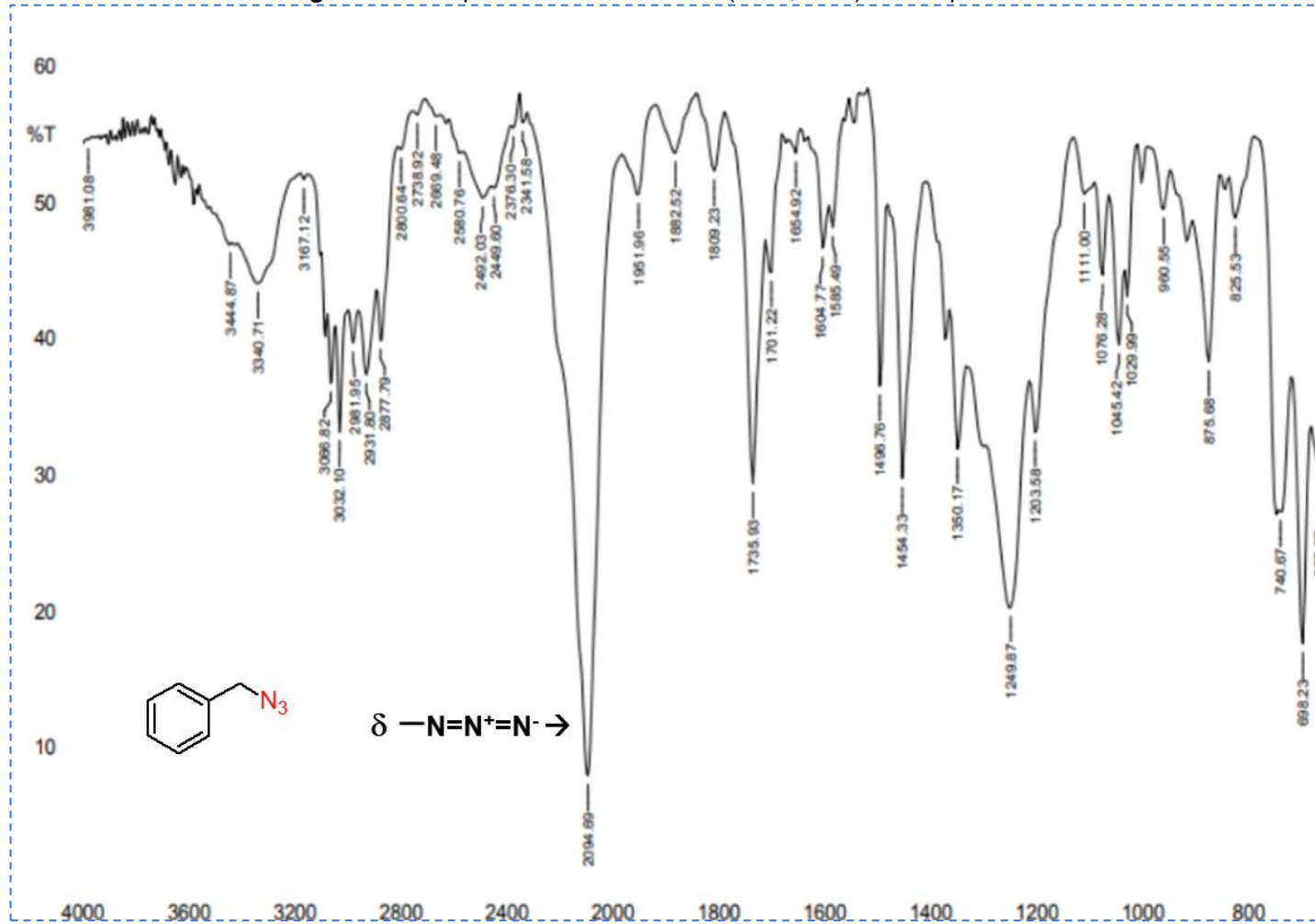


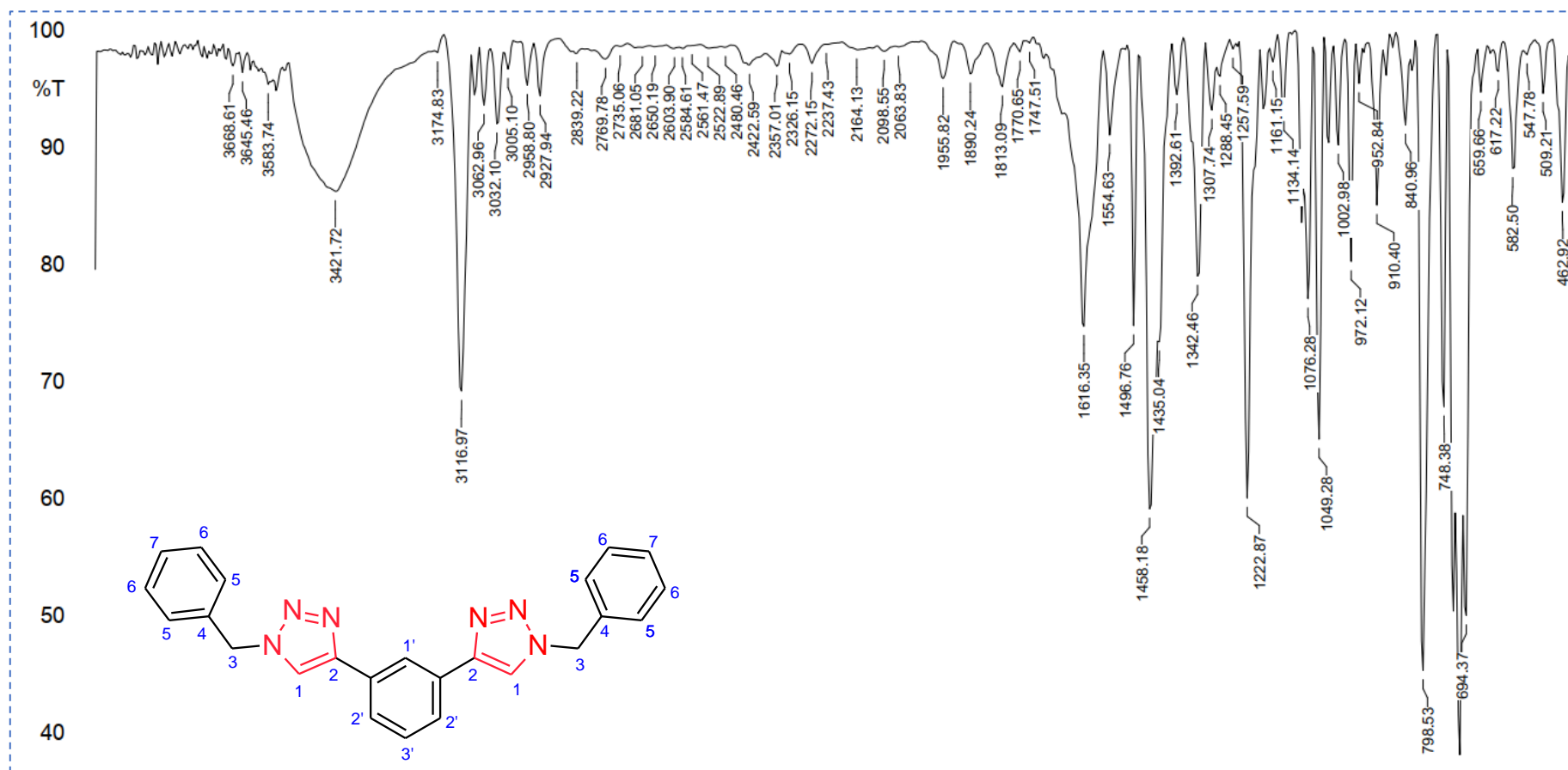
Figura A 47. Espectro no infravermelho (KBr, pastilha) do composto **239**



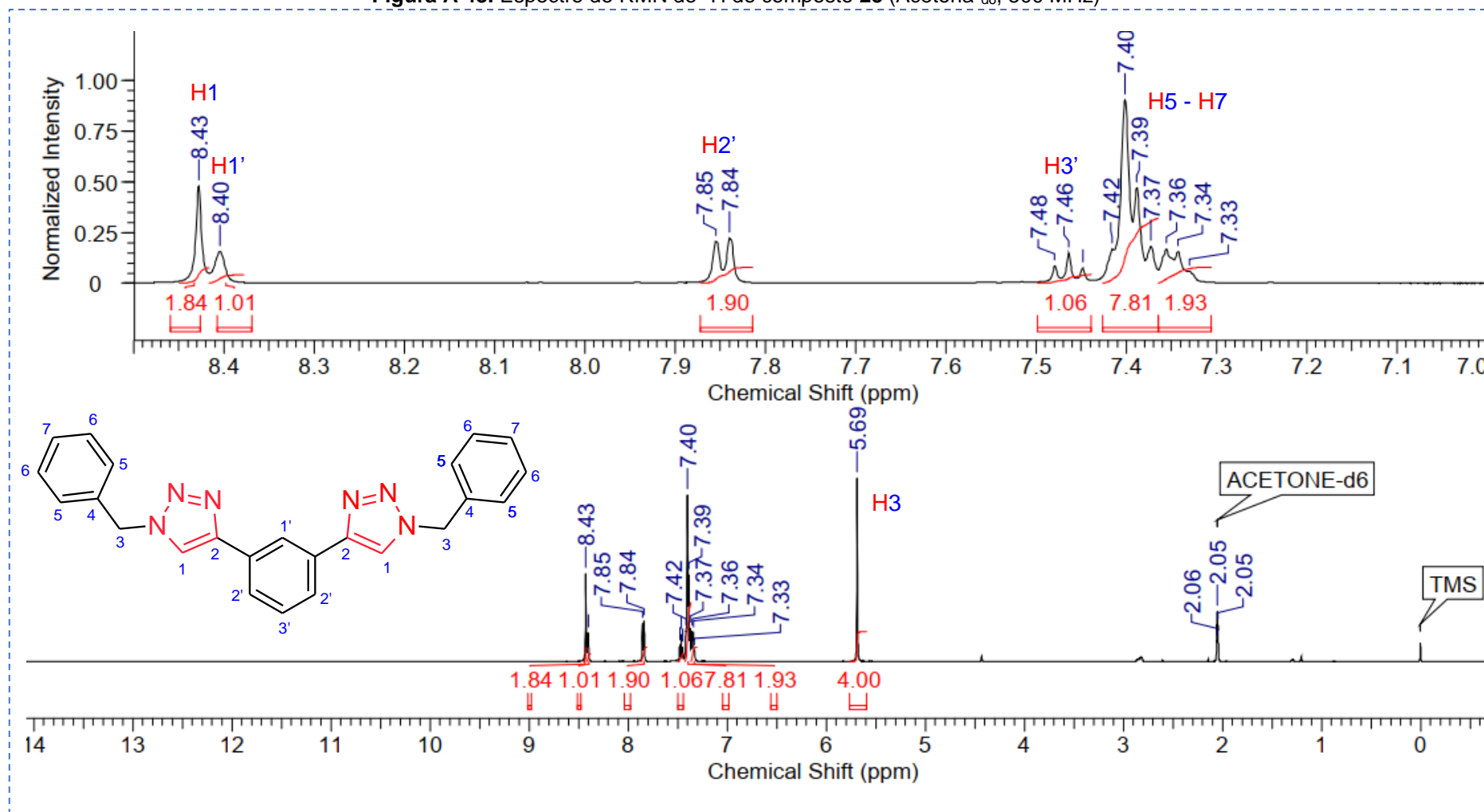
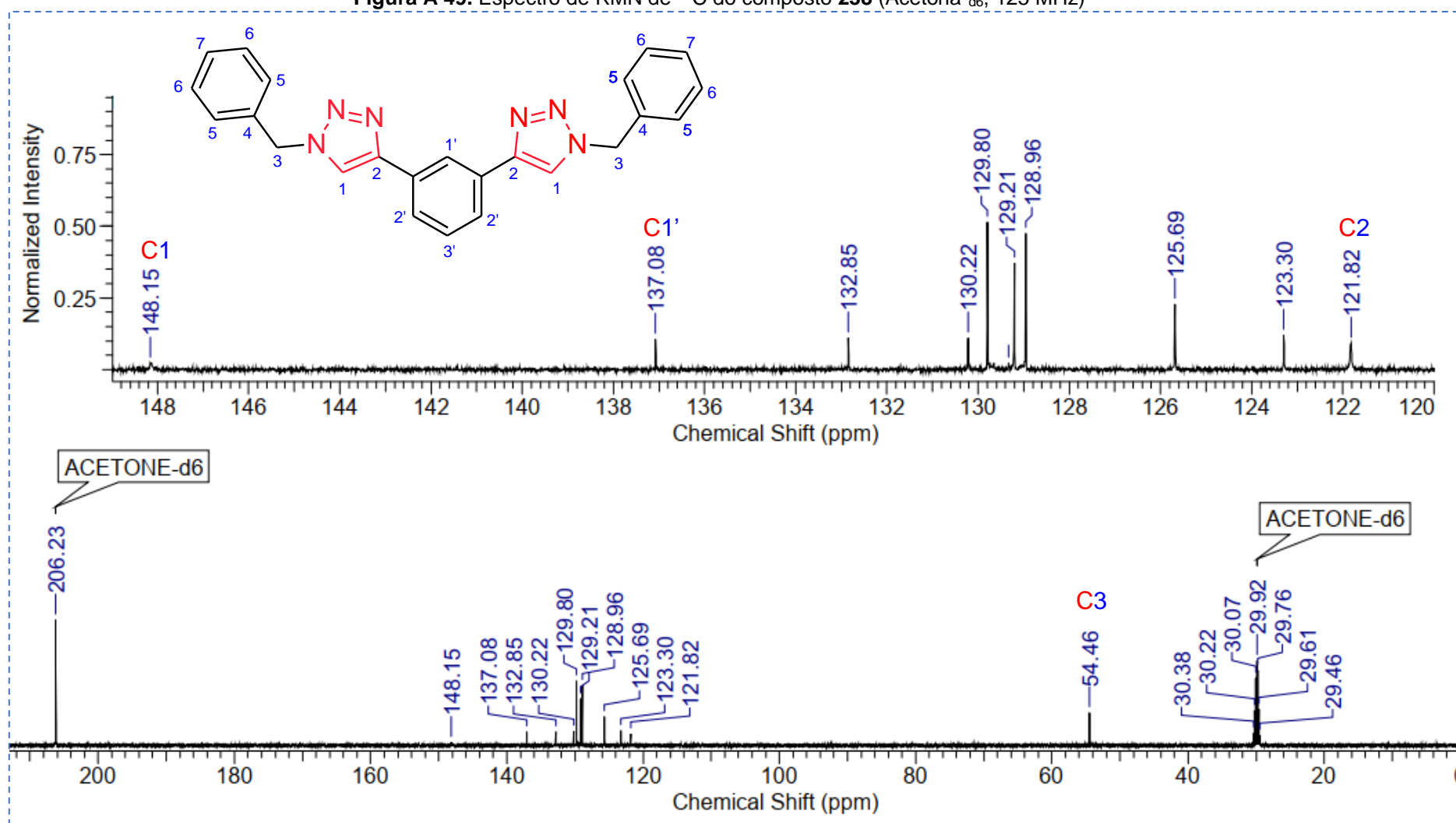
Figura A 48. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **23** (Acetona- $\text{d}_6$ , 500 MHz)

Figura A 49. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **238** (Acetona- $\text{d}_6$ , 125 MHz)

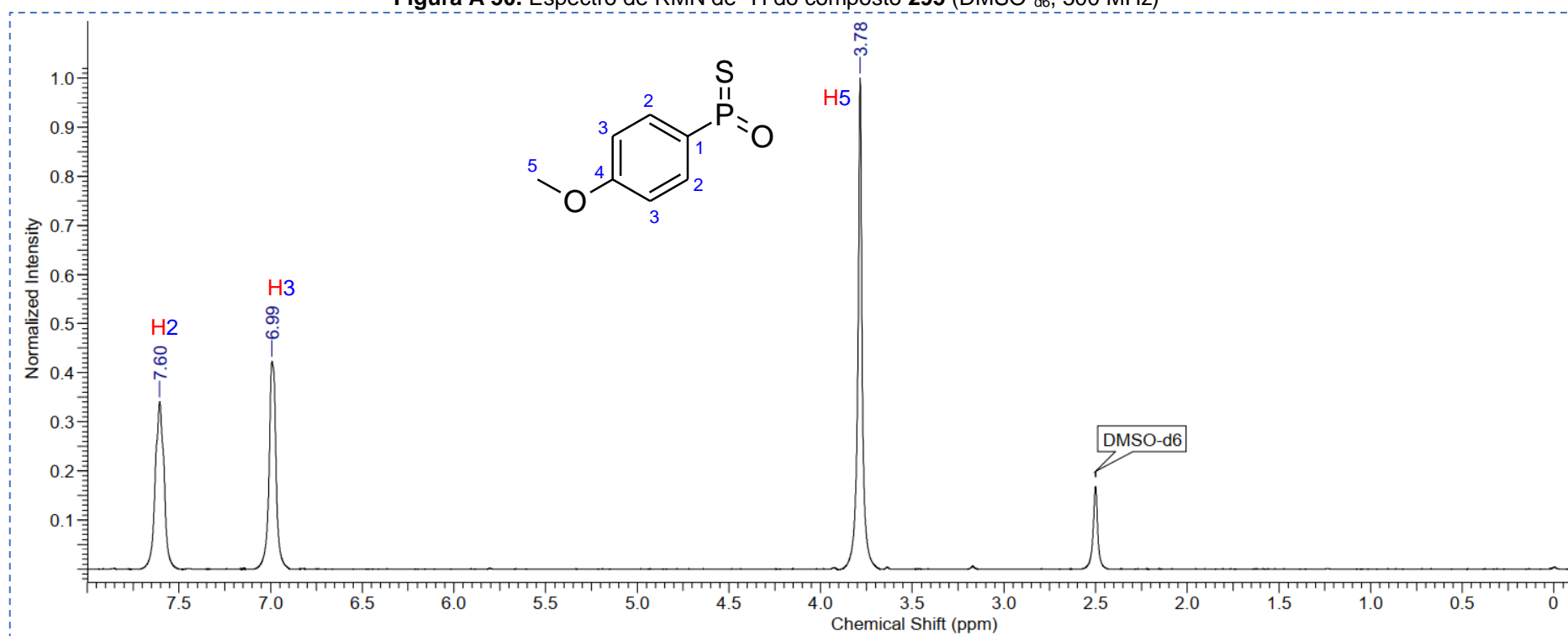
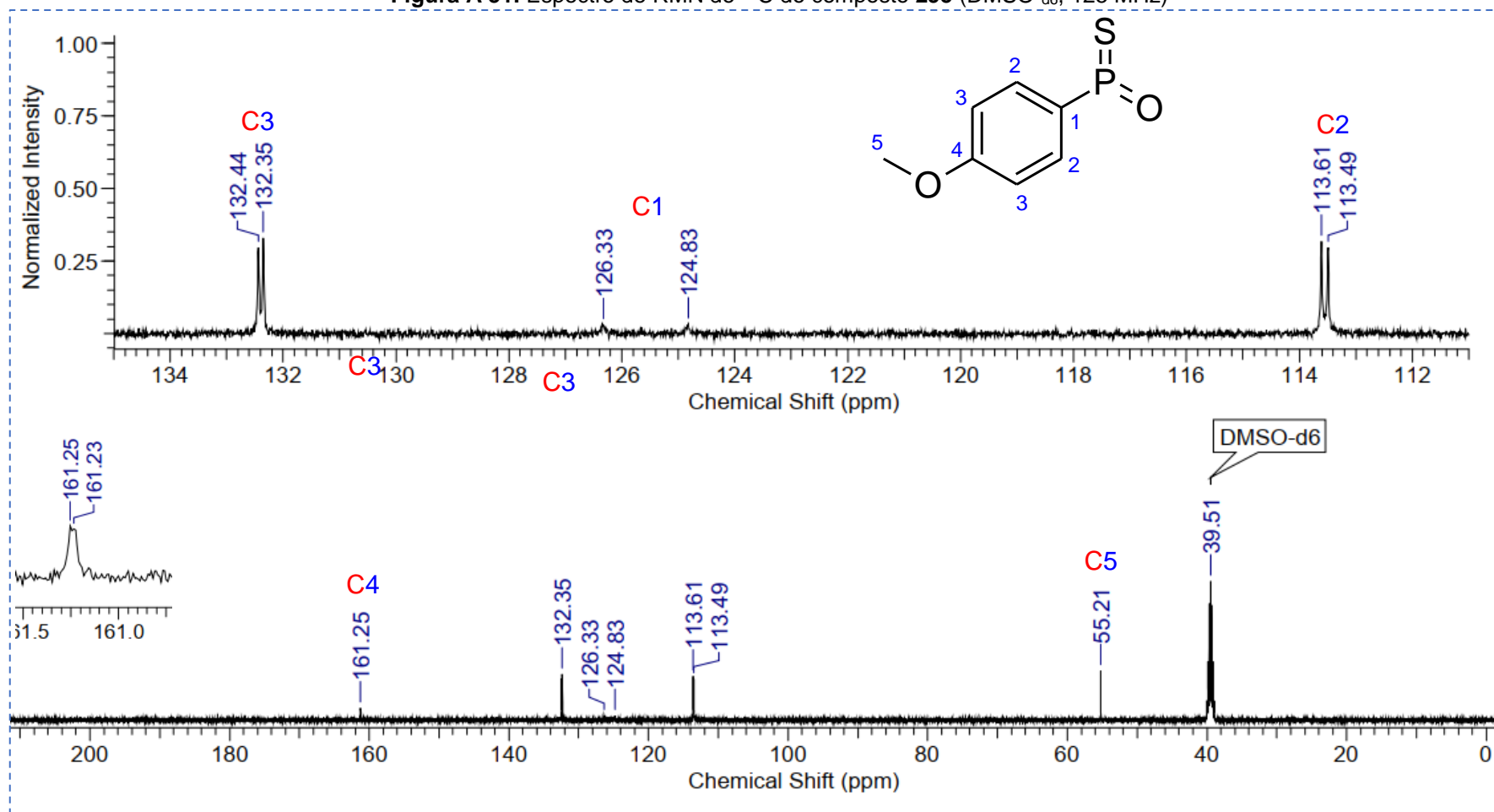
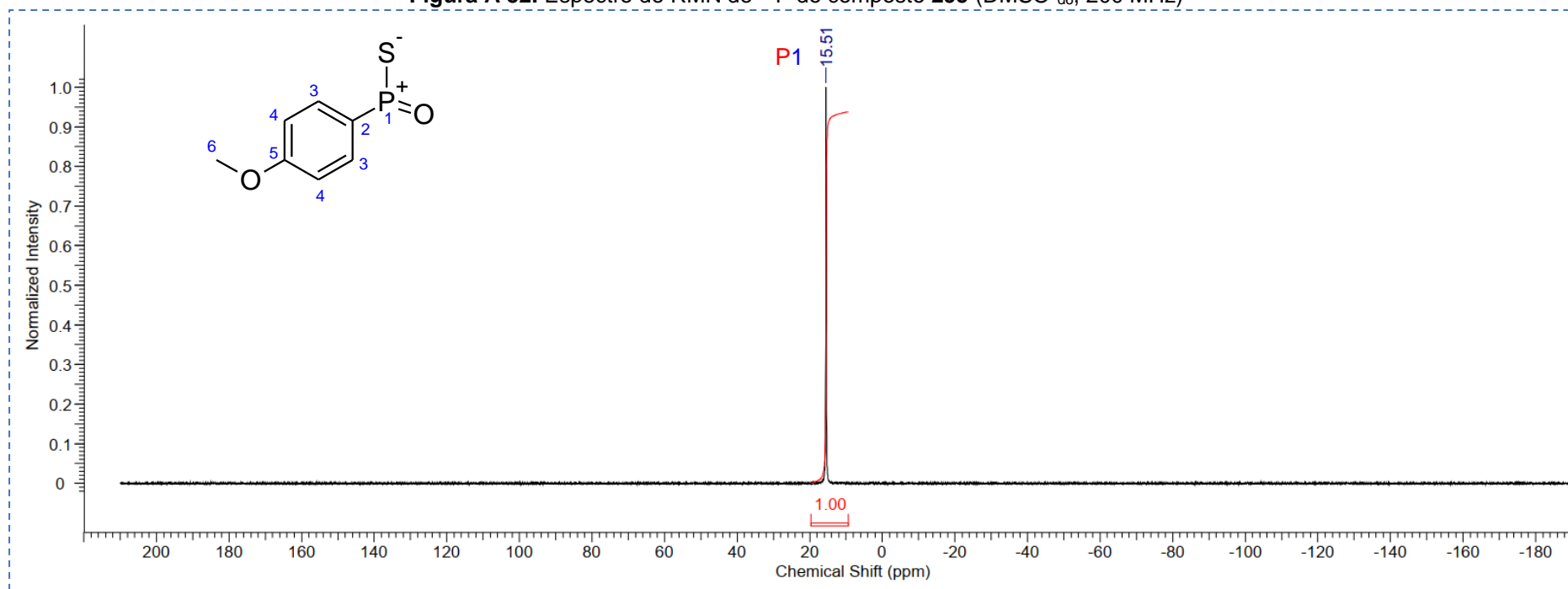
**Figura A 50.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **295** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)

Figura A 51. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **295** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 125 MHz)

**Figura A 52.** Espectro de RMN de  $^{35}\text{P}$  do composto **295** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 200 MHz)

## 11. Parte experimental

### 11.1 Materiais e métodos

Os reagentes foram adquiridos da Sigma-Aldrich, Merck e Acros Química, e foram utilizados sem purificação adicional. Alguns solventes necessitaram de um tratamento de secagem prévio:

- ✓ *Diclorometano (DCM)*: refluxado sob hidreto de cálcio ( $\text{CaH}_2$ ) por 3 horas, subsequentemente destilado e armazenado sob peneira molecular 3Å, ativada previamente por 72h em estufa à vácuo a 140 °C;
- ✓ *Diétil éter*: deixado sob agitação em hidróxido de potássio (KOH) por 24h, refluxado sob sódio metálico (Na) por 3 horas, destilado e armazenado sob peneira molecular 3Å, ativada previamente por 72h em estufa à vácuo a 140 °C;
- ✓ *Tetraidrofurano (THF)*: agitado sob KOH por 24h, destilado, refluxado sob Na metálico por 3 horas, destilado e armazenado sob peneira molecular 3Å, ativada previamente por 72h em estufa à vácuo a 140 °C;
- ✓ *Tolueno*: refluxado sob hidreto de cálcio ( $\text{CaH}_2$ ) por 3 horas, subsequentemente destilado e armazenado sob peneira molecular 3Å, ativada previamente por 72h em estufa à vácuo a 140 °C;
- ✓ *Clorofórmio*: refluxado sob hidreto de cálcio ( $\text{CaH}_2$ ) por 3 horas, subsequentemente destilado e armazenado sob peneira molecular 3Å, ativada previamente por 72h em estufa à vácuo a 140 °C.

Além dos cuidados na secagem dos solventes, algumas reações foram realizadas em sistemas anidros e sob atmosfera de argônio. As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram feitas em placas de sílica-gel 60 F<sub>254</sub> /0,2 mm suportada em alumínio (Merck), utilizando o fator de retenção (fr) como um dos parâmetros de comparação. Para visualização foram utilizadas irradiação com luz UV (254 e 366 nm) reveladores químicos: *Dragendorff*, iodo molecular, solução ácida de permanganato de potássio ( $\text{KMnO}_4$ ) e vanilina. Quando necessárias, as purificações das reações foram

realizadas por cromatografia em coluna (CC), utilizando sílica gel 200-400 mesh.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  (500 MHz),  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) e  $^{31}\text{P}$  (75 MHz) foram adquiridos em equipamentos *Varian Gemini 500*, do laboratório de RMN de Goiás e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são expressos em ppm. O tetrametilsilano (TMS) e os sinais de  $\text{CHCl}_3$  e DMSO residuais foram usados como referências internas. As análises foram realizadas em DMSO deuterado ( $\text{DMSO-}d_6$ ) e clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ).

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em parceria com a Prof. Dr. Alberto Wisniewski Junior, no Laboratório de Petróleo e Energia da Biomassa (PEB), localizado no Núcleo de Petróleo e Gás (NUPEG) da Universidade Federal de Sergipe. A determinação das massas exatas foi realizada utilizando o sistema Exactive HCD Plus (Thermo Scientific, Bremen, Alemanha), com uma resolução de 140.000 em  $m/z$  200, disponibilizado pelo CLQM/UFS. As amostras foram introduzidas por infusão direta, utilizando uma seringa de 500  $\mu\text{L}$  (Thermo Scientific, NJ, EUA), com um fluxo de 20  $\mu\text{L min}^{-1}$ . Foram empregadas a fonte de ionização de eletronebulização aquecida, no modo positivo (H-ESI) e a fonte de ionização utilizada foi a ionização química à pressão atmosférica (APCI), no modo negativo. Todas as amostras seguiram o mesmo procedimento de preparação, sendo dissolvidas em uma solução de tolueno:metanol (1:1 v/v), resultando em uma concentração de 100  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . As condições de análise para o modo H-ESI(+) foram: voltagem do spray de +4,0 kV, aquecimento da região de vaporização a 100 °C, temperatura capilar de 320 °C, gás de bainha e gás auxiliar em 10 psi e 5 psi, respectivamente, e S-lens em 50 rf. Para o modo APCI(-), as condições foram: voltagem do spray de -3,0 kV, temperatura capilar de 320 °C, descarga da corona de 9  $\mu\text{A}$ , S-lens em 50 rf e gás de bainha e gás auxiliar em 20 psi e 5 psi, respectivamente.

Para as composições elementares observadas simultaneamente nos espectros da amostra e do branco, as intensidades finais foram determinadas como a diferença entre as intensidades dos espectros da amostra e do branco. Os resultados obtidos foram processados pelo programa Xcalibur Qual

Browser para atribuição das fórmulas moleculares para os íons detectados. Cada íon molecular teve sua massa atribuída com erro inferior a 1 ppm. Para os íons referentes aos padrões isotopólogos foram consideradas moléculas com erro de até 6 ppm. Os critérios para a atribuição de composições elementares foram:  $^{13}\text{C}_{0-1}$ ;  $^{12}\text{C}_{0-30}$ ,  $^1\text{H}_{0-50}$ ,  $^{14}\text{N}_{0-8}$ ,  $^{18}\text{O}_{0-1}$ ,  $^{16}\text{O}_{0-5}$ ,  $^{28}\text{Si}_{0-3}$  e  $^{30}\text{Si}_{0-1}$ .

Os experimentos em micro-ondas foram realizados em um aparelho da marca CEM Discover SP monomode usando um tubo Pyrex para reações fechadas sob pressão indicada automática, sob potência para manter a temperatura do meio reacional, com controle de temperatura por infravermelho e velocidade de agitação forte usando barras cilíndricas de agitação (10 x 6 mm), tempo de rampa de 2 minutos, na temperatura de 120°C e indicação máxima potência usando refrigeração com fluxo de ar.

A aplicação da técnica de mecanoquímica foi feita num equipamento Planetary Ball Mill PM 100, Retsch, aplicando as condições de 500 rpm, por 1h, com intervalo de rotação do sentido na metade deste tempo. Foram utilizados frascos (12 mL) e esferas (10 mm) de aço inoxidável.

As faixas de fusão foram determinadas em um aparelho Microquímica MQAPF 302. As análises de infravermelho foram realizadas num aparelho FTIR da Shimadzu IRAffinity-1, onde os compostos sólidos foram analisados na forma de pastilha homogêneas de brometo de potássio (KBr) e os líquidos em filmes dispostos em sela de cloreto de sódio (NaCl), expressos em termos de absorção em número de ondas ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Para a quantificação dos teores de cobre foi utilizado um espectrômetro de absorção atômica com chama (modelo 240FS AA, Varian), sendo utilizado uma estequiometria da chama de ar e acetileno com vazão de 13,5  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$  e 2,0  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ . Foram utilizados os comprimentos de onda de 327,4 nm, 325,8 nm, 222,6 nm e 217,9 nm para as medidas da absorvância de cobre, com a construção de curvas analíticas, nas mesmas condições das amostras, para fornecer a quantificação de cobre. Foram determinados os valores de desvio padrão (DV), limites de quantificação (LQ), limites de detecção (LD) e coeficientes de variação (CV).



Os eletrodos modificados em pasta de carbono, para determinação de íons metálicos, foram produzidos na Universidade Federal de Sergipe (UFS), em parceria com a Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Eliana Midori e alunos do seu grupo de pesquisa.

Os testes de atividades biológicas foram realizados em parcerias com grupos de pesquisa da UFBA (leishmanicida), na UFMG (fungicidas) e IAM/FIOCRUZ/PE (anti-*Trypanosoma*).

#### 11.1.1 Preparação do catalisador Cu/C

##### **CAT-A**

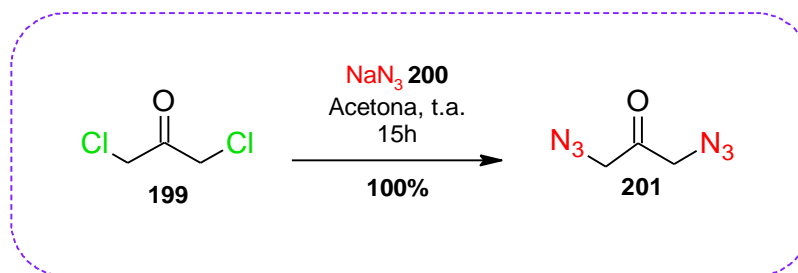
Pesaram-se 10g do carvão ativado Darco (Sigma Aldrich 100mesh) a um balão de fundo chato posteriormente adicionaram-se 50 mL da solução aquosa de nitrato de cobre(II) triidratado ( $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) (Merck) e 20 mL de água deionizada. O balão foi colocado sob o gás argônio e deixado no banho ultrassônico por 7 horas. Em seguida, efetuou-se a lavagem com tolueno e filtrou-se por gravidade o sólido. Evaporou-se à pressão reduzida com o auxílio do equipamento rota-evaporador.

##### **CAT-B**

Pesaram-se 2,23g de nitrato de cobre(II) triidratado (Merck) para o preparo da solução de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (0,1846 mol/L). A partir deste preparo, pesou-se 10g do carvão ativado Darco (Sigma Aldrich 100mesh) a um balão de fundo chato e adicionaram-se 50mL da solução aquosa de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  junto a 20mL de água deionizada. O balão foi colocado sob o gás argônio e posteriormente deixado no banho ultrassônico por 7 horas. O tratamento deste catalisador foi modificado adicionando algumas gotas de tolueno e removendo a água com o auxílio do equipamento rota-evaporador, em seguida, usou-se a bomba de vácuo acoplada a um sistema de banho de óleo e “trap” para auxiliar na remoção dos vapores.

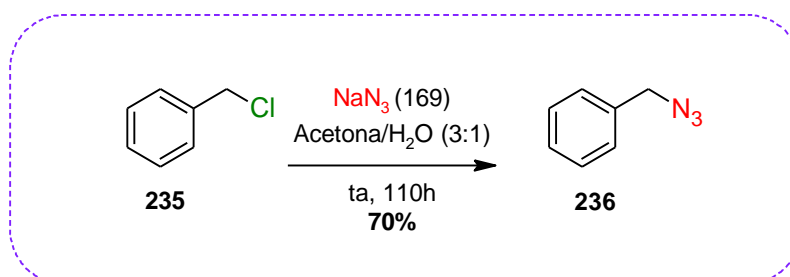
#### 11.2 Sínteses dos bistriazóis

### 11.2.1 Síntese da 1,3-diazidopropan-2-ona **201** (C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O)



Foi adicionada azida de sódio (3,0 eq., 12,15 mmol) a uma solução contendo 1,3-dicloroacetona (1,0 eq., 4,05 mmol) com acetona (15 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 horas. O sólido foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado em vácuo para obter um óleo amarelo (fr. 0,8 – EtOAc 100%), com rendimento quantitativo.

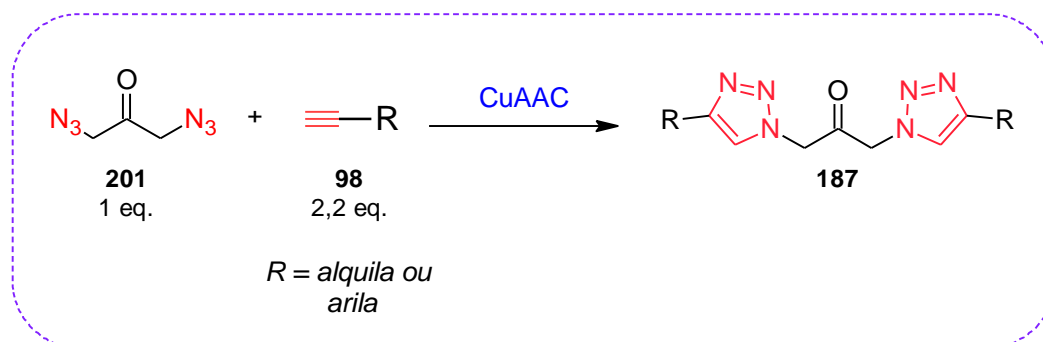
### 11.2.2 Síntese da benzilazida **236** (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>)



Em um balão foram adicionados a azida de sódio (2,0 eq.; 1,0 mmol; 130 mg), e a solução acetona/água (3:1), sob agitação constante, até completa dissolução do sólido. Em seguida, foi adicionado, lentamente, o cloreto de benzila (1,0 eq.; 0,5 mmol; 57,5 µL), mantendo a mistura em temperatura ambiente, durante quatro dias. A evolução da reação foi acompanhada por CCD. Após o consumo total dos reagentes, a mistura foi diluída com água destilada (40mL) e a fase orgânica extraída com acetato de etila (3 x 15mL). A porção orgânica foi lavada com brine (3 x 15mL) e a água residual foi retirada adicionando à solução agente secante sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado e o produto purificado em coluna cromatográfica, empregando sílica flash como fase estacionária e hexano/acetato (8:2),

obtendo, assim a benzilazida, um óleo castanho claro (fr. 0,8 – EtOAc 100%).

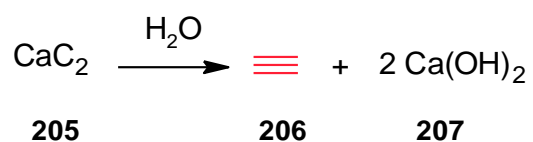
### 11.2.3 Síntese dos bistriazóis carbonilados



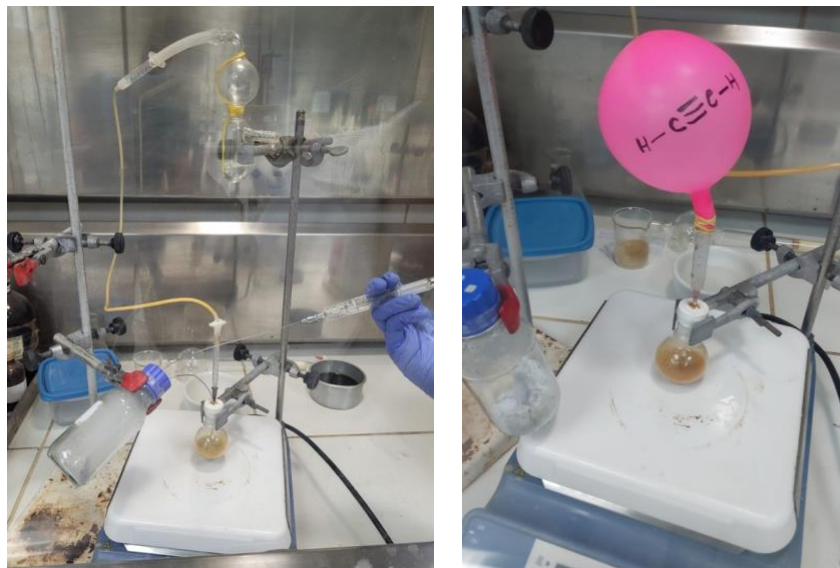
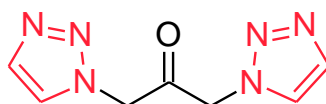
#### 11.2.3.1 Metodologias de sínteses dos bistriazóis partindo de alcinos gasosos.

*Alcino - acetileno:* inicialmente foi montado um sistema de geração de acetileno, partindo da reação do carbeto de cálcio (~1g) e água (500 mL). Este foi conectado, por meio de uma cânula, a um balão reacional contendo a diazida (1,0 eq.; 1,0 mmol; 140,1 mg), 6 mL de uma solução *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1) e uma solução aquosa de acetato de cobre (II) monohidratado (0,30 mmol; 59,9 mg) e ascorbato de sódio (0,60 mmol; 118,9 mg), de forma que o gás borbulhe diretamente na solução, resfriada em banho de gelo, entre 1 e 2 minutos. Após a purga do sistema, garantindo que todo o ar atmosférico foi substituído por excesso de acetileno (3 x 5 segundos), o sistema foi fechado e colocado sob atmosfera de acetileno, coletado numa bexiga comum. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 17 horas. O balão foi colocado em banho de gelo, o precipitado recolhido por filtração à vácuo e lavado com acetato de etila resfriado. O sólido foi mantido sob vácuo para eliminar toda umidade residual e fornecendo 144,1 mg do 1,3-bis(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona como único produto da reação.

## Equação química de geração de acetileno



## Sistema de geração de acetileno para reação CuAAC

(204) 1,3-bis(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona

204

**Característica física:** sólido amarelo;

**Rendimento:** 75%;

**Fr:** ~0,1 OAc/MeOH (1:1);

**Faixa de fusão:** 210,0 – 212,5 °C;

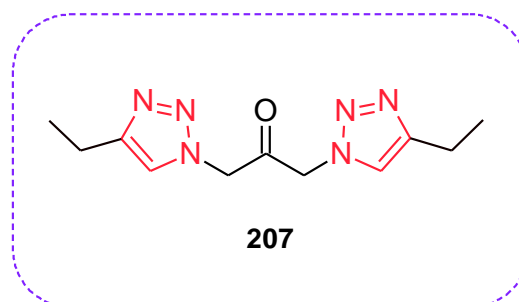
**IV (KBr):** 1743,65; 3101,54  $\text{cm}^{-1}$ ;

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 8,03 (s, 2H); 7,76 (s, 2H); 5,68 (s, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 195,6; 132,9; 125,9; 55,3.

*Alcino – butino:* o cilindro de butino foi conectado ao balão reacional contendo a diazida (1,0 eq.; 1,0 mmol; 140,1 mg), 6 mL de uma solução *t*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1), juntamente com uma solução aquosa (2 mL) de acetato de cobre (II) monohidratado (0,30 mmol; 59,9 mg) e ascorbato de sódio (0,60 mmol; 118,9 mg). Após a adição de excesso de butino, o sistema foi fechado e reagiu por 18h. O balão foi colocado em banho de gelo, o precipitado recolhido por filtração à vácuo e lavado com acetato de etila resfriado. O sólido foi mantido sob vácuo para eliminar toda umidade residual e fornecendo 124,1 mg do 1,3-bis(4-etil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona como único produto da reação.

**(207) 1,3-bis(4-etil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona**



**Característica física:** sólido bege;

**Rendimento:** 50%;

**Fr:** ~0,3 EtOAc (100%);

**Faixa de fusão:** 200,8 – 202,9  $^{\circ}\text{C}$ ;

**IV (KBr):** 1747,51; 3132,40; 3078,39  $\text{cm}^{-1}$ ;

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 7,75 (s, 2H); 5,60 (s, 4H); 2,65 (*quart.*, 4H,  $J = 7.6$  Hz); 1,19 (*t*, 6H,  $J = 7.6$  Hz).

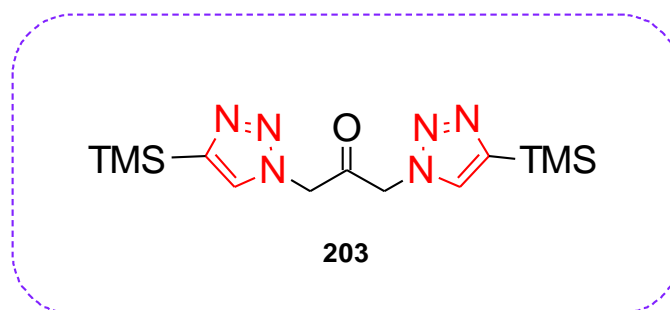
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 196,5; 148,3; 123,0; 56,0; 18,4; 13,8;

**HR-MS**  $m/z$  calculado para  $[\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_1\text{N}_6\text{Na}]^+$ : 271,12788; encontrado: 271,12778.

### 11.2.3.2 Metodologia geral para síntese dos demais bistriazóis partindo de alcinos líquidos ou sólidos

Em um balão reacional foram adicionados a diazida (1,0 eq.; 1,0 mmol; 140,1 mg), 6 mL de uma solução *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1), juntamente com uma solução aquosa (2 mL) de acetato de cobre (II) monohidratado (0,30 mmol; 59,9 mg) e ascorbato de sódio (0,60 mmol; 118,9 mg). O alcino (2,2 mmol) foi adicionado com o auxílio de microsseringa, e a mistura foi deixada reagir por 17 horas. O balão foi colocado em banho de gelo, o precipitado recolhido por filtração à vácuo e lavado com água destilada resfriada, fornecendo os respectivos bistriazóis. O sólido foi mantido sob vácuo para eliminar toda umidade residual.

#### (203) 1,3-bis(4-trimetilsilil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona



**Característica física:** sólido bege;

**Rendimento:** 46%;

**Fr:** ~0,2; EtOAc (100%);

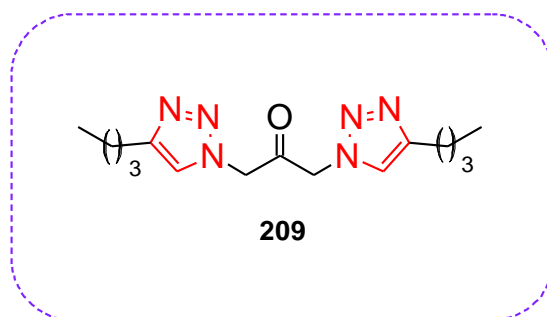
**Faixa de fusão:** 228,0 – 232,0 °C

**IV (KBr):** 1755,22; 3128,54; 3028,24 cm<sup>-1</sup>;

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 8,03 (s, 2H); 5,70 (s, 4H); 0,26 (s, 18H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 197,5; 145,8; 132,9; 56,4; 0,0;

**HR-MS** m/z calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>1</sub>N<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>: 359,14400; encontrado: 359,14423.

**(209) 1,3-bis(4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propan-2-ona**

**Característica física:** sólido bege;

**Rendimento:** 84%;

**Fr:** ~0,3; EtOAc (100%);

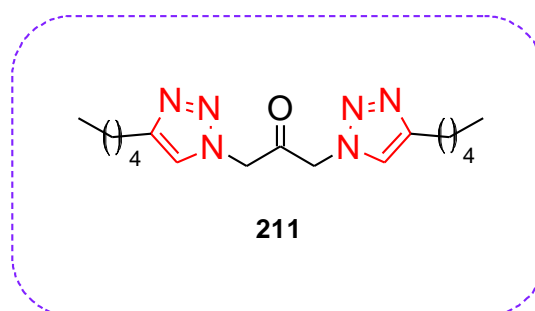
**Faixa de fusão:** 198,1 – 200,0 °C;

**IV (KBr):** 1751,36; 3124,68; 3066,82  $\text{cm}^{-1}$ ;

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 7,75 (s, 2H); 5,60 (s, 4H); 2,65 (*quart.*, 4H,  $J = 7.6$  Hz); 1,19 (*t*, 6H,  $J = 7.6$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 201,8; 128,8; 61,1; 36,4; 29,9; 26,9; 19,0;

**HR-MS** m/z calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_1\text{N}_6]$ : 303,19389; encontrado: 303,19388.

**(211) 1,3-bis(4-pentil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propan-2-ona**

**Característica física:** sólido bege;

**Rendimento:** 85%;

**Fr:** ~0,3; EtOAc (100%);

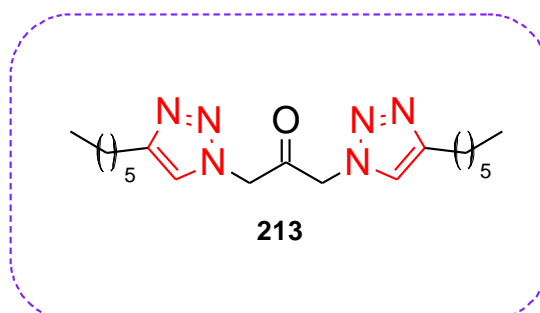
**Faixa de fusão:** 178,0 – 180,0 °C;

**IV (KBr):** 1751,36; 3124,68; 3070,68  $\text{cm}^{-1}$ ;

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 7,73 (s, 2H); 5,57 (s, 4H); 2,62 (*t*, 6H,  $J = 7.3$  Hz); 1,60 (*quint*, 8H,  $J = 7.3$  Hz); 1,29 (*m*, 4H); 0,86 (*t*, 6H,  $J = 7.3$  Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 196,2; 146,9; 123,1; 55,6; 30,6; 28,4; 24,8; 21,7; 13,7.

**(213) 1,3-bis(4-hexil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona**



**Característica física:** sólido bege;

**Rendimento:** 82%;

**Fr:** ~0,3; EtOAc (100%);

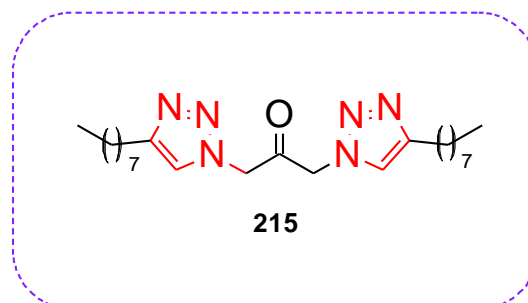
**Faixa de fusão:** 188,0 – 191,0 °C;

**IV (KBr):** 1751,36; 3120,82; 3066,82  $\text{cm}^{-1}$ ;

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 7,73 (s, 2H); 5,57 (s, 4H); 2,62 (t, 4H,  $J = 7.3$  Hz); 1,59 (quint, 7H,  $J = 7.3$  Hz); 1,29 (m, 28H); 0,86 (m, 12H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 196,1; 146,7; 122,9; 55,5; 30,7; 28,6; 27,9; 24,7; 21,7; 13,6.

**(215) 1,3-bis(4-octil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona**



**Característica física:** sólido bege;

**Rendimento:** 88%



Fr: ~0,3; EtOAc (100%);

Faixa de fusão: 178,0 – 201,0 °C;

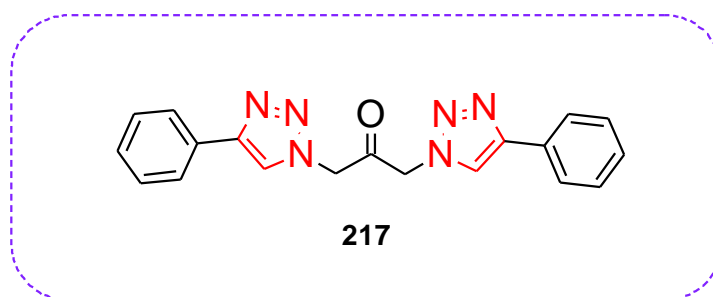
IV (KBr): 1751,36; 3120,82; 3066,82  $\text{cm}^{-1}$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,72 (s, 2H); 5,55 (s, 4H); 2,63 (t, 6H,  $J = 7.5$  Hz); 1,60 (quint, 6H,  $J = 7.5$  Hz); 1,26 (m, 38H); 0,86 (m, 12H);

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 201,3; 149,3; 122,9; 55,5; 30,9; 28,6; 28,4; 28,25; 28,2; 24,7; 21,7; 13,5;

HR-MS m/z calculado para  $[\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_1\text{N}_6\text{Na}]^+$ : 439,31557; encontrado: 439,31558.

**(217) 1,3-bis(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona**



**Característica física:** sólido amarelo claro;

**Rendimento:** 96%

Fr: ~0,2; EtOAc (100%);

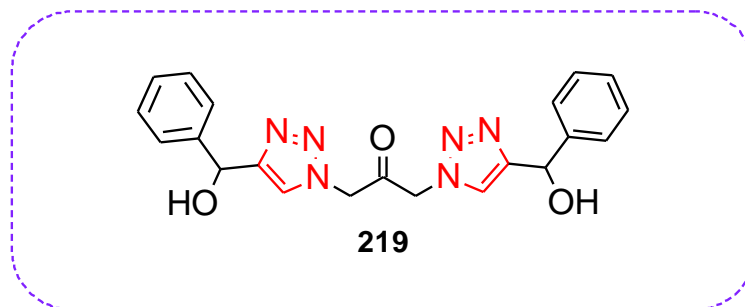
Faixa de fusão: 190,2 – 193,5 °C

IV (KBr): 1759,08; 3120,82; 3089,96  $\text{cm}^{-1}$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,49 (s, 2H); 7,84 (d, 4H,  $J = 7.6$  Hz), 7,45 (t, 5H,  $J = 7.6$  Hz), 7,34 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 5,80 (s, 4H);

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 196,2; 146,4; 130,5; 128,9; 125,2; 122,8; 56,1.

**(219) 1,3-bis{4-[hidroxi(fenil)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}propan-2-ona**



**Característica física:** sólido castanho;

**Rendimento:** 96%;

**Fr:** ~0,1; EtOac (100%);

**Faixa de fusão:** 133,0 – 137,0 °C;

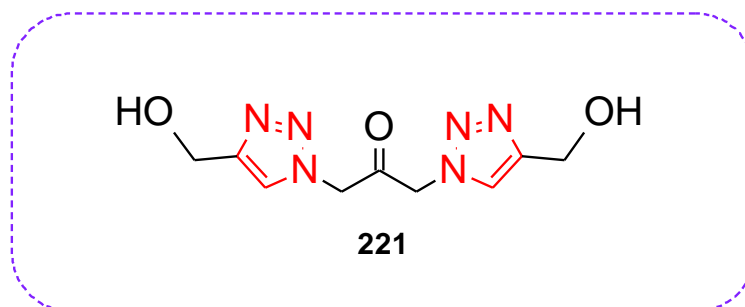
**IV (KBr):** 1751,36; 3147,83; 3066,82  $\text{cm}^{-1}$ ;

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 7,75 (s, 2H), 7,40 (d, 4H,  $J = 7.4$  Hz), 7,33 (t, 5H,  $J = 7.4$  Hz), 7,24 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 6,01 (d, 2H,  $J = 4.5$  Hz), 5,81 (d, 2H,  $J = 4.5$  Hz), 5,59 (s, 4H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 196,2; 151,5; 144,0; 128,2; 128,1; 126,4; 123,5; 55,8;

**HR-MS** m/z calculado para  $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_6\text{Na}]^+$ : 427,14872; encontrado: 427,14891.

**(221) 1,3-bis[4-(hidróxi-metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propan-2-ona**



**Característica física:** sólido amarelo ouro;

**Rendimento:** 93%

**Fr:** ~0,1, EtOAc/MeOH (1:1)

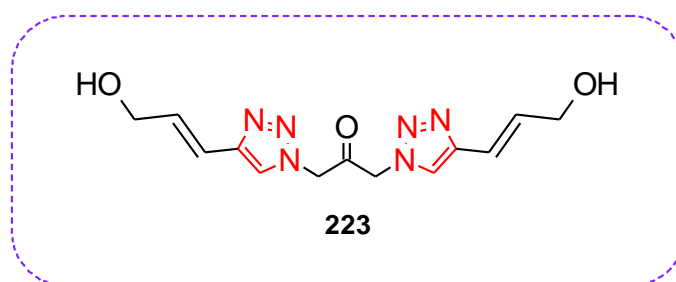
**Faixa de fusão:** 222,0 – 225,0 °C

**IV (KBr):** 1755,22; 3140,11; 3082,25  $\text{cm}^{-1}$ ;

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : 7,89 (s, 2H), 5,64 (s, 4H), 5,21 (t, 2H,  $J = 5.7$  Hz), 4,53 (d, 4H,  $J = 5.7$  Hz);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : 196,3; 148,1; 124,1; 55,8; 55,0.

**(223) 1,3-bis{4-[(1E)-3-hidróxi-prop-1-en-1-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}propan-2-ona**



**Característica física:** sólido castanho;

**Rendimento:** 83%;

**Fr:** ~0,1, EtOAc/MeOH (1:1);

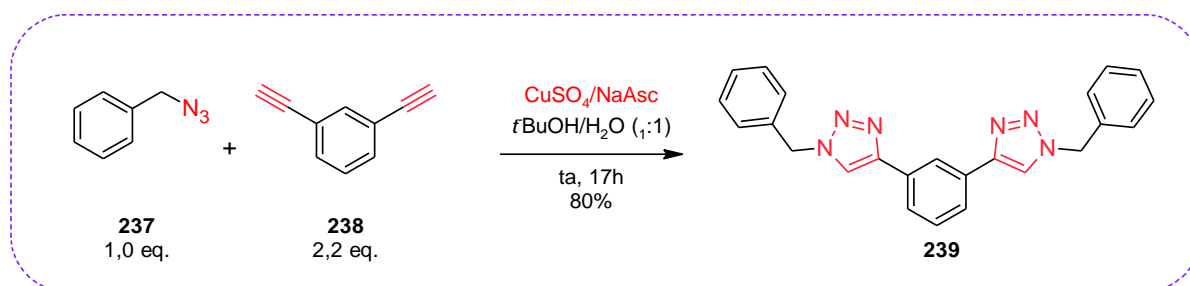
**Faixa de fusão:** 264,4 – 265,7 °C;

**IV (KBr):** 1751,36; 3124,68; 3062,96  $\text{cm}^{-1}$ ;

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : 8,01 (s, 2H), 6,54 (d, 2H,  $J=4.5$ ), 6,42-6,45 (dt, 2H,  $J=4.5$  Hz), 5,62 (s, 4H), 4,72 (s, 2H), 4,10 (s, 7H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : 195,6; 144,7; 132,0; 122,6; 117,3; 60,9; 55,6.

**(239) 1,3-Bis(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzeno**



**Característica física:** sólido branco, levemente esverdeado;

**Rendimento:** 88%;

**Fr:** ~0,6, EtOAc (100%);

**Faixa de fusão:** 115,0 – 116,0 °C;

**IV (KBr):** 3116,97; 3062,96  $\text{cm}^{-1}$ ;

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 8,43 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,84 (d, 2H,  $J=7.6$ ), 7,46 (t, 1H,  $J=7.6$ ), 7,42-7,33 (m, 10H), 5,69 (s, 4H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 148,1; 137,1; 132,8; 130,2; 129,8; 129,2; 128,9; 125,7; 123,3; 121,8; 54,5.

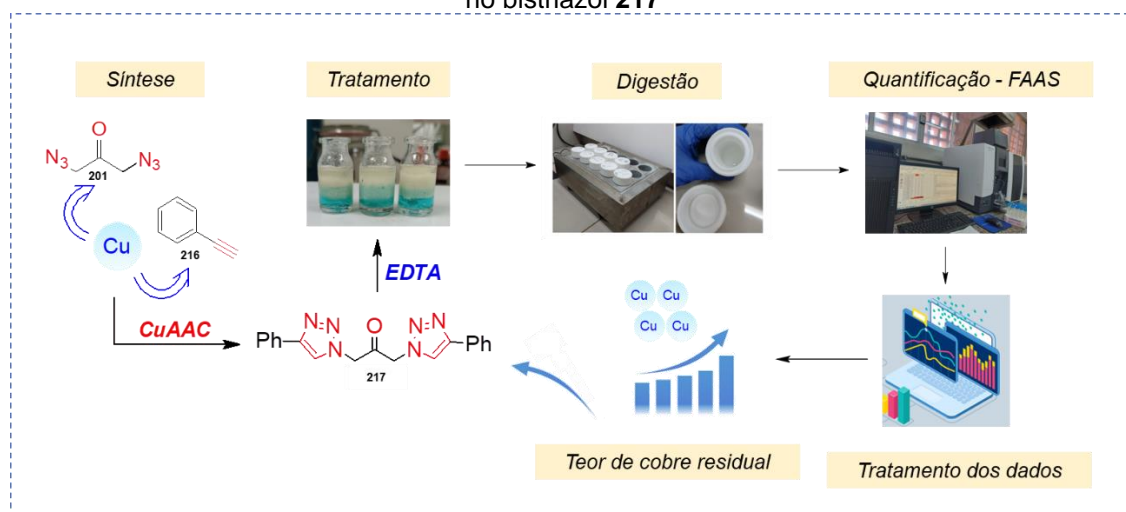
### 11.3 Extração do cobre residual

A extração de cobre residual presente nos bistriazóis carbonilados foi realizada por meio de uma extração líquido-líquido convencional, envolvendo uma fase composta de solvente orgânico e outra com a solução saturada de EDTA. O procedimento padrão consistiu em pesar uma determinada quantidade da amostra (30 – 40 mg) em um frasquinho de penicilina (10 mL) e adicionar 2 mL de acetato de etila. A solução foi aquecida a 50 °C, em constante agitação, até completa dissolução do sólido. O aquecimento foi desligado e adicionaram-se 2 mL de solução saturada de EDTA. O sistema foi mantido à ta e agitado, vigorosamente, por 19 horas. Na sequência, a fração orgânica sobrenadante foi coletada com o uso de uma pipeta Pasteur e lavada repetidas vezes com pequenos volumes (~1mL) de acetato de etila para garantir total extração do produto. Este procedimento foi repetido por mais três vezes e, por fim, uma lavagem adicional com água destilada foi realizada, compreendendo o procedimento **D** de extração, descrito no capítulo II deste trabalho. Não foram empregados agentes secantes, a fim de minimizar perdas do sólido, devido à baixa solubilidade dos bistriazóis nos variados sistemas testados. O solvente orgânico foi evaporado, obtendo-se o sólido tratado, sem cobre residual, que foi direcionado para a quantificação do metal, testes biológicos e testes como sensores metálicos.

Para a quantificação do cobre residual as amostras foram digeridas em bloco digestor, dentro de tubos PTFE numa solução de ácido nítrico 95%,

peróxido de hidrogênio 30% e avolumadas com água destilada; o branco foi preparado nas mesmas condições reacionais. As leituras foram realizadas via FAAS e os valores padrões obtidos nas curvas analíticas, permitiram a determinação dos teores de cobre em todas as amostras estudadas.

**Esquema 74.** Descrição das etapas realizadas na determinação de cobre residual presente no bistriazol **217**



Fonte: elaborado pela autora 2023

#### 11.4 Sensores eletroquímicos

Inicialmente, os eletrodos modificados de pasta de carbono foram preparados usando pó de grafite (70-x%), óleo mineral (30%) como aglutinante e o modificante bistriazol (x%), numa relação m/m, denominados **EBT**. O material foi pesado e homogeneizado em almofariz e pistilo durante 10 minutos, para posterior compactação em um tubo de PVC contendo um fio de cobre para contato elétrico. Um eletrodo de pasta de carbono (**EPC**) foi montado de forma análoga para comparação das respostas voltamétricas de referência e foi construído apenas com de grafite em pó (70%) e de óleo mineral (30%) (**Esquema 75**).

**Esquema 75.** Sequência de montagem e análises eletroanalíticas do EPC e do EBT

Fonte: elaborado pela autora

As análises foram realizadas utilizando um potenciostato/galvanostato AutoLab modelo Autolab 100, e os dados obtidos foram tratados com o software NOVA 2.1.6. Foi utilizada a metodologia *in-situ*, com as medidas sendo feitas em uma célula eletroquímica contendo 10 mL do eletrólito suporte composta por três eletrodos: o EPC ou EBT como eletrodo de trabalho, um fio de platina como eletrodo auxiliar e Ag/AgCl/KCl 3,0 mol.L<sup>-1</sup> como eletrodo de referência. Os parâmetros adotados, de acordo com íons estudado, encontram-se no quadro abaixo.

**Quadro 1.** Parâmetros adotados, para cada íon estudado, nas medidas voltamétricas

Parâmetros	Íons metálicos			
	Pb <sup>+</sup>	Fe <sup>2+</sup>	Cr <sup>6+</sup>	Cd <sup>2+</sup>
Teor de modificante	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
Eletrólito suporte	pH 5,00 <sup>1</sup>	pH 3,00 <sup>2</sup>	pH 5,00 <sup>1</sup>	pH 3,00 <sup>2</sup>
Velocidade de varredura	5,0 mV s <sup>-1</sup>	60,0 mV s <sup>-1</sup> 1	50,0 mV s <sup>-1</sup> 1	10,0 mV s <sup>-1</sup>
Amplitude de pulso	100,0 mV	80,0 mV	80,0 mV	25,0 mV
Tempo de pulso	10,0 ms	20,0 ms	20,0 ms	10,0 ms
Tempo de acumulação	60 s	40 s	180 s	210 s
Potencial aplicado	-0,9 V	-1,0 V	-1,0 V	-1,2 V
Concentração da solução	10 µmol L <sup>-1</sup>	10 µmol L <sup>-1</sup> 1	10 µmol L <sup>-1</sup> 1	10 µmol L <sup>-1</sup>

As medidas voltamétricas para a detecção dos metais ocorreram em três etapas. i) A cela eletroquímica foi submetida a um fluxo de gás nitrogênio durante 10 minutos a fim de minimizar o oxigênio dissolvido no eletrólito suporte; ii) a etapa de pré-concentração consistiu na acumulação do analito na superfície do eletrodo (EPC ou EBT) a partir da aplicação de um potencial de redução sob agitação magnética durante um tempo determinado de acordo com os parâmetros seguidos e; iii) varredura em uma faixa de potencial no sentido anódico ou catódico e obtenção dos voltamogramas.

## 11.5 Testes biológicos

### 11.5.1 Anti-*Trypanosoma cruzi*

Os bistriazóis foram testados quanto às suas atividades sobre as formas amastigotas e tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi* por meio do método de cultivo celular, utilizando o fármaco benzonidazol® como controle positivo de comparação, seguindo as metodologias descritas a seguir:

1. Condições do ensaio com a cepa Tulahuen: 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. Linhagem celular: L929. Cepa de *T. cruzi*: Tulahuen expressando beta-galactosidase (sensível aos medicamentos comercialmente disponíveis). Infecção: 10 tripomastigotas/ célula/ 2 horas. Desenvolvimento da infecção: 2 dias. Tempo de contato dos compostos: 4 dias. Concentração de uso: diluídos a partir da solução estoque no momento do ensaio. Solução estoque: 10 mg.mL<sup>-1</sup> em DMSO. Indicador de viabilidade celular utilizado para determinação da citotoxicidade sobre células L929: *alamarBlue*®.

2. Condições do ensaio com a cepa Y: 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub>. Cepa de *T. cruzi*: cepa Y (média resistência aos medicamentos comercialmente disponíveis). Número de tripomastigotas por poço: 100.000. Tempo de contato dos compostos: 1 dia. Concentração de uso: diluídos a partir da solução estoque no momento do ensaio. Solução estoque: 10 mg.mL<sup>-1</sup> em DMSO. Indicador de viabilidade celular utilizado para determinação da citotoxicidade: *alamarBlue*®.

Os resultados foram expressos em porcentagem de redução das formas amastigotas e tripomastigotas sob ação do composto (cepa Tulahuen de *T. cruzi*), concentração do composto que reduz o crescimento parasitário da cepa Tulahuen em 50% (amastigotas e tripomastigotas), concentração do composto letal para 50% dos tripomastigotas da cepa Y de *T. cruzi* e concentração do composto que inibe a viabilidade das células L929 em 50%.



### 11.5.2 Teste leishmanicida

Promastigotas axênicas de *Leishmania amazonensis* foram plaqueadas em placas de 96 poços, totalizando  $4 \times 10^5$  células por poço, em meio Schneider suplementado com  $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$  de gentamicina (Sigma) e 10% de soro fetal bovino. As promastigotas foram expostas aos compostos testados nas concentrações de 100, 50, 25, 12,5 e  $6,25 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , um grupo foi exposto ao diluente dos compostos, DMSO, na concentração mais elevada utilizada no grupo tratado e um grupo permaneceu sem tratamento algum, servindo de controle no experimento. As placas contendo os cultivos foram mantidas em estufa B.O.D. a  $24^\circ\text{C}$  por 44 horas. Após o período de incubação com os compostos, foram adicionados  $20\mu\text{l}$  de *AlamarBlue*® (Invitrogen) e novamente colocadas em estufa, nas mesmas condições descritas acima por 4 horas. Em seguida as placas foram lidas no espectrofotômetro Spectramax 340pc (Molecular Devices) sob os comprimentos de onda ( $\lambda$ ) de 570 nm e 600 nm. A viabilidade das promastigotas foi acessada por meio do cálculo do percentual de redução do *AlamarBlue*® de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante. O  $\text{IC}_{50}$  foi calculado com auxílio do programa Prism 8.0.

### 11.5.3 Testes fungicidas

A avaliação fungicida foi realizada via parceria com a Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Aparecida de Resende Stoianoff, do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Foram utilizados os fungos de relevância clínica: *Candida albicans* ATCC 18804, *Candida Krusei* ATCC 20298 e *Cryptococcus neoformans* H99. Os testes foram realizados seguindo a metodologia preconizada em protocolo de referência para testagem de antifúngicos comerciais. Os dados foram expressos em termos de concentração inibitória mínima (CIM) e empregaram-se como controles positivos de comparação os fármacos fluconazol® e anfotericina B®.

## 12. Referências

1. DEWICK, P. M. Medicinal Natural Products. JOHN WILEY & SONS INC. ed. 3, p. 291, 2009.
2. MELO, J. O.; DONICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. 1,2,3-triazolic heterocycles: history, preparations, applications and pharmacological activities. **Quím. Nova**, v. 29, n. 3, p. 569-579, jun. 2006.
3. DALIGAUX, P.; POMEL, S.; LEBLANC, K.; LOISEAU, P. M.; CAVÉ, C.; Simple and efficient synthesis of 5-aryl-5-deoxyguanosine analogs by azide-alkyne click reaction and their antileishmanial activities. **Mol. Diversity**, v. 20, p. 507–519, jan. 2016.
4. KANT, R.; KUMAR, D.; AGARWAL, D.; GUPTA, R. D.; TILAK, R.; AWASTI, S. K.; AGARWAL, A. Synthesis of Newer 1,2,3-Triazole Linked Chalcone and Flavone Hybrid Compounds and Evaluation of their Antimicrobial and Cytotoxic Activities. **Europ. Jour. of Med. Chemistry**, v. 113, p. 34-49, fev. 2016.
5. LAZREK, H. B.; OUAHROUCH, A.; TAOURIRTE, M.; SCHOLS, D.; SNOECK, R.; ANDREI, G.; ENGELS, J. W. Design, Synthesis, and Antiviral Activity of Novel Ribonucleosides of 1,2,3-Triazolylbenzyl-aminophosphonates. **Arch. Pharm. Chem. Life Sci.**, v. 349, p. 30–41, jan. 2016.
6. ASHWINI, N.; GARG, M.; MOHAN, C. D.; FUCHS, J. E.; RANGAPPA, S.; ANUSHA, S.; SWAROOP, T. R.; RAKESH, K. S.; KANOJIA, D.; MADAN, V.; BENDER, A.; PHILLIP, K. H.; BASAPPA, R. K. S. Synthesis of 1,2-Benzisoxazole Tethered 1,2,3-Triazoles That Exhibit Anticancer Activity in Acute Myeloid Leukemia Cell Lines by Inhibiting Histone Deacetylases, and Inducing p21 and Tubulin Acetylation, **Bioorg. Med. Chem.**, v. 28, n. 18, p. 6157-6165, jul. 2015.
7. CASSAMALE, T. B.; COSTA, E. C.; CARVALHO, D. B.; CASSEMIRO, N. S.; TOMAZELA, C. C.; MARQUES, M. C. S.; OJEDA, M.; MATOS, M. F. C.; ALBUQUERQUE, S.; ARRUDA, C. C. P.; BARONI, A. C. M. Synthesis and Antitrypanosomastid Activity of 1,4-Diaryl-1,2,3-triazole Analogues of Neolignans Veraguensin, Grandisin and Machilin G. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 27, n. 7, p. 1217-1228, 2016.
8. TAJBAKSH, M.; ISFAHANI, H. N.; TAJBAKSH, M.; MOHSENI, M.; ZABIHI, E.; ABEDIAN, Z. Antibacterial and Cytotoxic Effects of Cyclodextrin-Triazole-Titanium Based Nanocomposite. **Braz. Arch. Biol. Technol.**, v. 64, p. 1-13, 2022.
9. ASSIS, S. P. O.; SILVA, M. T. D.; SILVA, F. T. D.; SANT'ANNA, M. P.; TENÓRIO, C. M. B. A.; SANTOS, C. F. B. D.; FONSECA, C. S. M. D.;

SEABRA, G.; LIMA, V. L. M.; OLIVEIRA, R. N. Design and Synthesis of Triazole-Phthalimide Hybrids with Antiinflammatory Activity. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 67, n. 2, p. 96-105, jan. 2019.

10. FENG, L. S.; ZENGH, M. J.; ZAHO, F.; LIU, D. 1,2,3-Triazole hybrids with anti-HIV-1 activity. **Arch Pharm.**, v. 2, p. 1-10, agos. 2020.

11. ZALA, M.; VORA, J. J.; KHEDKAR, V. M. Synthesis, Characterization, Antitubercular Activity, and Molecular Docking Studies of Pyrazolylpyrazoline-Clubbed Triazole and Tetrazole Hybrids. **ACS Omega**, v. 8, n. 23, p. 20262-20271, jun. 2023.

12. KOMMAGALLA, Y.; CORNEA, S.; RIEHLE, R.; TORCHILIN, V.; DEGTEREV, A.; RAMANA, C. V. Optimization of the anti-cancer activity of the phosphatidylinositol-3 kinase pathway inhibitor PITENIN-1: switching thiourea with 1,2,3-triazole. **Med. Chem. Commun.**, v. 5, n. 9, p. 1359-1344, mai. 2014.

13. SILVA, R. A.; QUINTELA, E. D.; MASCARIN, G. M.; BARRIGOSI, J. A. F.; LIÃO, L. M. Compatibility of conventional agrochemicals used in rice crops with the entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae*. **Sci. Agric.**, v. 70, n. 3, p. 152-160, jun. 2013.

14. WORTHINGTON, P. A. Synthesis of 1,2,4-Triazole Compounds Related to the Fungicides Flutriafol and Hexaconazole. **Pestic. Sci.**, v. 31, n. 4, p. 457-498, 1991.

15. RODRIGUES, L. D.; CHAITHRA, D. S. D.; BHAGAVATH, P. 1,2,3/1,2,4-Triazole containing liquid crystalline materials: An up-to-date review of their synthetic design and mesomorphic behavior. **J. Mol. Liq.**, v. 297, p. 1-106, jan. 2020.

16. DHINGRA, S.; BALA, I.; DE, J.; GUPTA, S. P.; PANDEY, U. K.; PAL, S. K. An electron-deficient tris(triazole)-based discotic liquid crystal that exhibits fast electron transport. **J. Mater. Chem. C.**, v. 9, n. 17, p. 5628-5632, abr. 2021.

17. XIA, M.; CHEN, Y.; CHEN, Z.; YU, W.; CHENG, H.; FENG, C.; NI, H.; WANG, B.; ZHAO, K.; HU, P. 1,2,3-Triazole lamellar liquid crystal and its noncovalent palladium complex dimer: structure, mesomorphism and self-assembly properties. **Liquid Crystals**, v. 49, p. 72-84, jul. 2021.

18. ARSENEAULT, M.; WAFER, C.; MORIN, J. F. Recent Advances in Click Chemistry Applied to Dendrimer Synthesis. **Molecules**, v. 20, n. 5, p. 9263-9294, mai. 2015.

19. JOHNSON, J. A.; FINN, M. G.; KOBERSTEIN, J.; TURRO, N. J. Construction of Linear Polymers, Dendrimers, Networks, and Other Polymeric Architectures by Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition "Click" Chemistry. **Macromol. Rapid Commun.**, v. 29, p. 1052-1072, 2008.

20. HRIMLA, M.; BAHISIS, L.; LAAMARI, M. R.; JULVE, M.; STIRIBA, S. E. An Overview on the Performance of 1,2,3-Triazole Derivatives as Corrosion Inhibitors for Metal Surfaces. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 23, n. 16, p. 1-32, dez. 2021.
21. NAHLE, A.; SALIM, R.; HAJJAJI, F. E.; AOUAD, M. R.; MESSALI, M.; ECH-CHIHBI, E.; HAMMOUTI, B.; TALEB, M. Novel triazole derivatives as ecological corrosion inhibitors for mild steel in 1.0 M HCl: experimental & theoretical approach. **RSC Adv.**, n. 11, p. 4147-4162, jan. 2021.
22. SCHULZEAB, B.; SCHUBERT, U. S. Beyond click chemistry – supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles. **Chem. Soc. Rev.**, v. 43, p. 2522-2571, 2014.
23. HUA, Y.; FLOOD, A. H. Click chemistry generates privileged CH hydrogen-bonding triazoles: the latest addition to anion supramolecular chemistry. **Chem. Soc. Rev.**, v. 39, p. 1262–1271, fev. 2010.
24. XU, X.; JERCA, V. V.; HOOGENBOOM, R. Self-Healing Metallo-Supramolecular Hydrogel Based on Specific Ni<sup>2+</sup> Coordination Interactions of Poly(ethylene glycol) with Bistriazole Pyridine Ligands in the Main Chain. **Macromol. Rapid Commun.**, v. 41, n. 4, jan. 2020.
25. SHI, X. J.; CHEN, P. Y.; WU, M. Z.; CAI, D. C.; TIAN, L. Five New Transition Metal Coordination Polymers Based on V-Shaped Bis-triazole Ligand with Aromatic Dicarboxylates: Syntheses, Structures, and Properties. **Cryst. Growth Des.**, v. 17, p. 2757-2766, mar. 2017.
26. RADHAKRISHNA, L.; KUNCHUR, H. S.; NANDEO, P. K.; BUTCHER, R. J.; BALAKRISHNA, M. S. New 1,2,3-triazole based bis- and trisphosphine ligands: synthesis, transition metal chemistry and catalytic studies. **Dalton Trans.**, v. 49, p. 3434-3449, jan. 2020.
27. WANG, X. L.; CAO, J. J.; LIU, G.; LIN, H.; TIAN, A. I. X. Ligands directed versatile cadmium-bis(triazole) metal–organic fragments to generate three new two-dimensional complexes based on polymolybdenum phosphate. **Inorg. Chem. Acta.**, v. 402, p. 6-11, mar. 2013.
28. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acessado em 6 de setembro de 2023.
29. Disponível em: <https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic>. Acessado em 6 de setembro de 2023.
30. ASIF, M. Biological Potentials of Biological Active Triazole Derivatives: A Short Review. **Organic Chem. Curr. Res.**, v. 5, n. 4, p. 1-8, 2016.
31. DHEER, D.; SINGH, V.; SHANKAR, R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. **Bioorg. Chem.**, v. 71, p. 30–54, jan. 2017.

32. Dawood, K. M.; Wahab, B. F. A.; Raslan, M. A. Synthesis and applications of bi- and bis-triazole systems. **Arkivoc**, v. 1, p. 179-215, abr. 2018.
33. KRYGOWSKI, T. M.; CYRANSKI, M. K. Structural Aspects of Aromaticity. **Chem. Rev.**, v. 101, n. 5, p. 1385–1419, agos. 2001.
34. RAMSDEN, C. A. The influence of aza-substitution on azole aromaticity. **Tetrahedron**, v. 66, n. 14, p. 2695–2699, fev. 2010.
35. JUG, K.; CHIODO, S.; CALAMINICI, P.; AVRAMOPOULOS, A.; PAPADOPOULOS, M. G. Electronic and Vibrational Polarizabilities and Hyperpolarizabilities of Azoles: A Comparative Study of the Structure-Polarization Relationship. **J. Phys. Chem. A**, v. 107, p. 4172-4183, abr. 2003.
36. REED, A.; CURTISS, L. A.; WEINHOLD, F. Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor-Acceptor Viewpoint. **Chem. Rev.**, v. 88, p. 899-926, fev. 1988.
37. ANZAI, K.; NAGATSU, J.; SUZUKI, S. Phatocidin, a new antifungal antibiotic. **The Journ. of Antib.**, v. 14, n. 6, p. 340-342, nov. 1961.
38. ZHAO, G.; GUO, Y. Y.; YAO, S.; SHI, X.; LV, L.; DU, Y. L. Nitric oxide as a source for bacterial triazole biosynthesis. **Nat. Commun.**, Hangzhou, v. 11, n. 1, p. 1-8, mar. 2020.
39. FREITAS, L. B. O.; RUELA, F. A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; DE FREITAS, R. P.; DOS SANTOS, L. J. The "click" reaction in the synthesis of 1,2,3-triazoles: chemical aspects and applications. **Quím. Nova**, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, ago. 2011.
40. KHADEM, H. E.; CZUBAROW, P.; SANDSTEDT, C. Action of Cu(II) salts on osazones: side reactions of osotriazole formation. **Carbohydr. Res.**, v. 224, n. 1, p. 327-330, fev. 1992.
41. KHADEM, H. E. The mechanism of saccharide osotriazole formation. **Carbohydr. Res.**, v. 313, p. 255-257, out. 1998.
42. AUGUSTI, R.; KASCHERES, C. Reactions of 3-Diazo- 1,3-dihydro-BH-indol-2-one Derivatives with Enaminones. A Novel Synthesis of 1,2,3-Triazole. **J. Org. Chem.**, v. 58, n. 25, p. 7079-7083, jun. 1993.
43. CUNHA, A. C.; FIGUEIREDO, J. M.; TRIBUTINO, J. L.; MIRANDA, A. L.; CASTRO, H. C.; ZINGALI, R. B.; FRAGA, C. A.; DE SOUZA, M. C.; FERREIRA, V. F.; BARREIRO, E. J. Antiplatelet Properties of Novel N-Substituted-phenyl-1,2,3-triazole-4-acylhydrazone Derivatives. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 11, p. 2051–2059, dez. 2002.

44. RÜCHARDT, C.; SAUER, J.; SUSTMANN, R. Rolf Huisgen: Some Highlights of His Contributions to Organic Chemistry. **Helv. Chim. Acta**, v. 88, p. 1154-1184, fev. 2005.
45. MICHAEL, A. Ueber die Einwirkung von Diazobenzolimid auf Acetylendicarbonsauremethylester. **J. Prakt. Chem.**, v. 48, n. 22, p. 94-95, 1893.
46. HUISGEN, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions Past and Future. **Angew. Chern. internat. Edit.**, v. 2, n. 10, p. 565-632, out, 1963.
47. HUISGEN, R. Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. **Angew. Chern. internat. Edit.**, v. 2, n. 11, p. 633-696, nov, 1963.
48. DOMINGO, L. R.; RÍOS-GUTIÉRREZ, M. Unravelling the Mysteries of the [3+2] Cycloaddition Reactions. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2, n. 3, p. 267-282, 2019.
49. FLEMING, I.; *Frontier Orbitals and Organic Reaction*, Wiley: London, 1976.
50. JOULE, J. A.; MILLS, K. *Heterocyclic Chemistry*, 5 ed. 2010.
51. HUISGEN, R. Neues über 1,3-Cycloadditionen. **Helv. Chim. Acta**, v. 50, n. 254, p. 2421-2439, set. 1967.
52. VICTOR, M. M.; FARIAS, R. R.; MASCARENHAS, A. J. S.; SANTOS, T. J. Are diazides really dangerous compounds under ordinary conditions? **Tetrahedron Lett.**, v. 61, n. 48, nov. 2020.
53. CONROW, R. E.; DEAN, W. D. Diazidomethane Explosion. **Org. Process. Res. Dev.**, v. 12, n. 6, p. 1285-1286, agos. 2008.
54. TREITLER, D. S. How Dangerous Is Too Dangerous? A Perspective on Azide Chemistry. **J. Org. Chem.**, v. 87, p. 11293-11295, set. 2022.
55. DEGL'INNOCENTI, A.; SACAFATO, P.; CAPPERUCCI, A.; BARTOLETTI, L.; MORDINI, A.; REGINATO, G. Azide cyclizations with acetylenic silyl ketone: a general access to functionalized-1,2,3-triazolylacylsilanes and aldehydes. **Tetrahedron Lett.**, v. 36, n. 49, p. 9031-9034, 1995.
56. DECLERCK, V.; TOUPET, L.; MARTINEZ, J.; LAMATY, F. Selective [3+2] Huisgen Cycloaddition. Synthesis of *trans*-Disubstituted Triazolodiazepines from aza-Baylis-Hillman Adducts. **J. Org. Chem.**, v. 74, n. 5, p. 2004-2007, mar. 2009.
57. DONETS, P. A.; EYCKEN, E. V. Synthesis of Ring-Expanded Aza-Analogues of Bisbenzocyclooctadiene Lignan Lactones. **QSAR Comb. Sci.**, v. 26, n. 11-12, p. 1239-1242, 2007.

58. L'ABBE, G. B. Are azidocumulenes accessible? **Soc. Chim.**, Bélgica, v. 93, n. 7, p. 579-592, agos. 1984.
59. ZARAGOZA, F.; PETERSEN, S. V. Solid-Phase Synthesis of Substituted 1,2,3-Triazoles. **Tetrahedron**, V. 52, N. 32, p. 10823-0826, 1996.
60. MELDAL, M.; TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. **J. Org. Chem.**, v. 67, n. 9, p. 3057-3064, 2002.
61. SHARPLESS, K. B.; ROSTOVTSEV, V. V.; VERDE, L. G.; FOKIN, V. V. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. **Angew. Chem. Int.**, v. 41, n. 14, 2002.
62. FOKIN, V. V.; HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSEV, V. V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 127, p. 210-216, 2005.
63. FOKIN, V. V.; FINN, M. G.; RODIONOV, V. O. Mechanism of the Ligand-Free Cu<sup>I</sup>-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 44, p. 2210–2215, 2005.
64. FINN, M. G. *et al.* Ligand-Accelerated Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: A Mechanistic Report. **J. AM. CHEM. SOC.**, v. 129, p. 2705-12712, mar. 2007.
65. FOKIN, V. V.; AHLQUIST, M. Enhanced Reactivity of Dinuclear Copper(I) Acetylides in Dipolar Cycloadditions. **Organometallics**, v. 26, p. 4389-4391, mar. 2007.
66. STRAUB, B. F.; MAYER, P.; NOLTE, C. Isolation of a Copper(I) Triazolide: A "Click" Intermediate. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 46, p. 2101-2103, 2007.
67. STRAUB, B. F. m-Acetylde and m-alkenylidene ligands in "click" triazole syntheses. **Chem. Commun.**, v. 37, p. 3868–3870, jun. 2007.
68. FOKIN, V. V.; WORRELL, B. T.; MALIK, J. A. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. **SCIENCE**, v. 340, p. 457-460, abr. 2013.
69. FU, H.; WANG, F.; JIANGA, Y.; ZHAO, Y. Quick and highly efficient copper-catalyzed cycloaddition of aliphatic and aryl azides with terminal alkynes "on water". **Green Chem.**, v. 10, p. 452–456, 2008.
70. WROBLEWSKI, A. E.; GŁOWACKA, I. E. Synthesis of four enantiomerically pure 4-(4-carbamoyl-1,2,3-triazol-1-yl)-2,3-dihydroxy-1-

methoxybutylphosphonic acids. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 16, p. 4056–4064, 2005.

71. BAO, H.; ISRAR, M.; YE, C.; MUHAMMAD, M. T.; LI, Y. Copper(I)-catalyzed tandem reaction: synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from alkyl diacyl peroxides, azidotrimethylsilane, and alkynes. **Beilstein J. Org. Chem.**, v. 14, p. 2916–2922, 2018.

72. GERARD, B.; RYAN, J.; BEELER, A. B.; PORCO, J. A. Synthesis of 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazoles by coppercatalyzed cycloaddition-coupling of azides and terminal alkynes. **Tetrahedron**, v. 62, p. 6405–6411, 2006.

73. SANTOYO-GONZÁLEZ, F.; HERNÁNDEZ-MATEO, F. Azide–Alkyne 1,3-Dipolar Cycloadditions: a Valuable Tool in Carbohydrate Chemistry. **Top. Heterocycl. Chem.**, v. 7, p. 133–177, 2007.

74. CHASSAING, S.; PALE, P.; BÉNÉTEAU, V. When CuAAC 'Click Chemistry' goes heterogeneous. **Catal. Sci. Technol.**, v. 6, n. 4, p. 923-957, 2016.

75. LIPSHUTZ, B. H.; TAFT, B. R. Heterogeneous Copper-in-Charcoal-Catalyzed Click Chemistry. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 118, p. 8235-8238, 2006.

76. SARMA, D.; CHETIA, M.; ALI, A. A.; BHUYAN, D.; SAIKIA, L. Magnetically recoverable chitosan stabilised copper-iron oxide nanocomposite material as efficient heterogeneous catalyst for azide-alkyne cycloaddition reactions. **New J. Chem.**, n. 39, p. 5902-5907, 2015.

77. SARMA, D.; GARG, A.; KHUPSE, N.; BORDOLOI, A. Ag–NHC anchored on silica: an efficient ultra-low loading catalyst for regioselective 1,2,3-triazole synthesis. **New J. Chem.**, n. 43, p. 19331-19337, 2019.

78. CUI, S.; ZHANG, F.; ZENG, L. Construction of Axial Chirality via Click Chemistry: Rh-Catalyzed Enantioselective Synthesis of 1-Triazolyl-2-Naphthylamines. **Organic Lett.**, v. 25, n. 2, p. 309-454, 2023.

79. ZHANG, X.; LI, S.; YU, W.; XIE, Y.; TUNG, C. O.; XU, Z. Asymmetric Azide–Alkyne Cycloaddition with Ir(I)/Squaramide Cooperative Catalysis: Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Aryltriazoles. **J. Am. Química. Soc.**, v. 144, n. 14, p. 6200-6207, abr. 2022.

80. WANG, C.; IKHLEF, D.; KAHLAL, S.; SAILLARD, J. Y.; ASTRUC, D. Metal-Catalyzed Azide-Alkyne “Click” Reactions: Mechanistic Overview and Recent Trends. **Coord. Chem. Rev.**, n. 316, p.1-49, 2016.

81. JABBARI, E.; AKBARI, A.; ARSALANI, N.; AMINI, M. Cube-octameric silsesquioxane-mediated cargo copper Schiff base for efficient click reaction in aqueous media. **J. Mol. Catal. A. Chem.**, v. 414, p. 47–54, 2016.



82. WU, Y.; NIE, R.; SANG, R.; MA, X.; ZHENG, Y.; CHENG, X.; LI, W.; GUO, L.; JIN, H. Copper-g-cyclodextrin complexes immobilized on hexagonal boron nitride as an efficient catalyst in the multicomponent synthesis of 1,2,3-triazoles. **J. Catal.**, v. 344, p. 286–292, 2016.
83. RINALDI, L.; MARTINA, K.; BARICO, F.; ROTOLO, L.; CRAVOTTO, G. Solvent-Free Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition under Mechanochemical Activation. **Molecules**, v. 20, n. 2, p. 2837-2849, fev. 2015.
84. THORWIRTH, R.; STOLLE, A.; ONDRUSCHKA, B.; WILD, A.; SCHUBERT, U. S. Fast, ligand- and solvent-free copper-catalyzed click reactions in a ball mill. **Chem. Commun.**, n. 47, p. 4370–4372, fev. 2011.
85. MACK, J.; COOK, T. L.; WALKER, J. A. Scratching the catalytic surface of mechanochemistry: a multi-component CuAAC reaction using a copper reaction vial. **Green Chem.**, v. 15, p. 617-619, 2013.
86. BHATTACHERJEE, D.; KOVALEV, I. S.; KOPCHUK, D. S.; RAHMAN, M.; SANTRA, S.; ZYRYANOV, G. V.; DAS, P.; PUROHIT, R.; RUSINOV, V. L.; CHUPAKHIN, O. N. Mechanochemical Approach towards Multi-Functionalized 1,2,3-Triazoles and Anti-Seizure Drug Rufinamide Analogs Using Copper Beads, **Molecules**, v. 27, p. 7784-7786, nov. 2022.
87. KANSO, H.; JRAD, A. B.; INGUIMBERT, N.; RAMMAL, W.; PHILOUZE, C.; THOMAS, F.; NOGUER, T.; CALAS-BLANCHARD, C. Synthesis and Characterization of Bis-1,2,3-Triazole Ligand and its Corresponding Copper Complex for the Development of Electrochemical Affinity Biosensors. **Chem. Eur. J.**, v. 27, n. 37, p. 9580-9588, abr. 2021.
88. ZHANG, X.; LI, H.; YOU, L.; TANG, Y.; HSUNG, R. P. Copper Salt-Catalyzed Azide-[3 + 2] Cycloadditions of Ynamides and Bis-Ynamides. **Adv. Synth. Catal.**, v. 348, n. 16, p. 2437-2442, set. 2006.
89. RUAN, Y. B. *et al.* Triazolyl benzothiadiazole fluorescent chemosensors: a systematic investigation of 1,4- or 1,5-disubstituted mono- and bis-triazole derivatives. **Tetrahedron**, v. 69, n. 23, p. 4603-4608, abr. 2013.
90. KRIM, J.; TAOURIRTE, M.; ENGELS, J. W. Synthesis of 1,4-Disubstituted Mono and Bis-triazolocarboacyclonucleoside Analogues of 9-(4-Hydroxybutyl)guanine by Cu(I)-Catalyzed Click Azide-Alkyne Cycloaddition. v. 17, n. 1, p 179–190, dez. 2011.
91. SCOTT, S. O.; GAVEY, E. L.; LIND, S. J.; GORDON, K. C.; CROWLEY, J. D. Self-assembled palladium(II) “click” cages: synthesis, structural modification and stability. **Dalton Trans.**, v. 40, n. 45, p. 12117-12124, jun. 2011.
92. Hakkou, K. *et al.* Degradable Poly(ester triazole)s Based on Renewable Resources. **J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.**, v. 53, p. 2481–2493, jun. 2015.

93. ZHU, R. Y.; CHEN, L.; HU, X. S.; ZHOU, F.; ZHOU, J. Enantioselective synthesis of P-chiral tertiary phosphine oxides with an ethynyl group via Cu(I)-catalyzed azide–alkyne cycloaddition. **Chem. Sci.**, v. 11, p. 97-106, 2020.
94. SHAOO, L.; SINGHAMAHAPATRA, A.; KUMAR, K.; LOGANATHAN, D. Synthesis of divalent glycoamino acids with bis-triazole linkage. **Carbohydr. Res.**, v. 381, p. 51–58, agos. 2013.
95. MAHDI, L. S.; MOHAMMED, A. I.; MOHAMMED, M. J. Synthesis, Anticancer and Antibacterial Activity of Mannose-based bis-1,2,3-Triazole Derivatives. **Baghdad Sci. J.**, v. 20, n. 4, p. 1309-1321, jan. 2023.
96. DUGDÜ, E. *et al.* Synthesis of Novel Symmetrical 1,4-Disubstituted 1,2,3-Bistriazole Derivatives via ‘Click Chemistry’ and Their Biological Evaluation. **Molecules**, v. 21, n. 5, p. 659-672, mai. 2016.
97. VICTOR, M. M.; FARIAS, R. R.; DA SILVA, D. L.; DO CARMO, P. H. F.; DE RESENDE-STOIANOFF, M. A.; VIEGAS, C.; ESPURI, P. F.; MARQUES, M. J. Synthesis and Evaluation of Antifungal and Antitrypanosomastid Activities of Symmetrical 1,4-Disubstituted-1,2,3-Bistriazoles Obtained by CuAAC Conditions. **Med. Chem.**, v. 14, p. 1-9, out. 2018.
98. SANTOS, F. B. *et al.* Synthesis of Novel Cinnamides and a Bis Cinnamate Bearing 1,2,3-Triazole Functionalities with Antiproliferative and Antimetastatic Activities on Melanoma Cells. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 32, n. 12, p. 2174-2185, 2021.
99. HUNG, H. C.; CHENG, C. W.; HO, I. T.; CHUNG, W. S. Dual-mode recognition of transition metal ions by bis-triazoles chained pyrenes. **Tetrahedron Lett.**, v. 50, n. 3, p. 302–305, 2009.
100. RAJU, R.; RAJASEKAR, S.; RAGHUNATAN, R.; ARUMUGAM, N.; ALMANSOUR, A. I.; KUMAR, R. S. Regioselective synthesis and antioxidant activity of a novel class of mono and C2-symmetric bis-1,2,3-triazole and acridinedione grafted macromolecules. **J. Saudi Chem. Soc.**, v. 24, n. 12, p. 934-941, dez. 2020.
101. CAMP, C.; DORBES, S.; PICARD, C.; BENOIST, E. Efficient and tunable synthesis of new polydentate bifunctional chelating agents using click chemistry. **Tetrahedron Lett.**, v. 49, p. 1979–1983, jan. 2008.
102. MELDAL, M.; TORNØE, C. W. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. **Chem. Rev.**, v. 108, n. 8, p. 2952–3015, 2018.
103. FINN, M. G.; RODIONOV, V. O.; PRESOLSKI, S. I.; DIAS, D. D.; FOKIN, V. V. Ligand-Accelerated Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition: A Mechanistic Report. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 129, p. 12705-12712, abr. 2007.

104. KALIAPPAN, K. P.; KALANIDHI, P.; MAHAPATRA, S. 'Click' Chemistry on Sugar-Derived Alkynes: A Tandem 'Click-Click' Approach to Bistriazoles. **SYNLETT**, n. 13, p. 2162-2166, jul. 2009.
105. BANDAY, A. H.; SHAMEEM, S. A.; GANAI, B. A. Antimicrobial studies of unsymmetrical bis-1,2,3-triazoles. **Bioorganic Med. Chem. Lett.**, v. 2, n. 1, p. 1-7, 2012.
106. KAMAL, A.; SHANKARAIHAH, N.; REDDY, C. R.; PRABHAKAR, S.; MARKANDEYA, N.; SRIVASTAVA, H. K.; SASTRY, G. N. Synthesis of bis-1,2,3-triazolo-bridged unsymmetrical pyrrolobenzodiazepine trimers via 'click' chemistry and their DNA-binding studies. **Tetrahedron**, v. 66 p. 5498-5506, mai. 2010.
107. YERRABELLY, J. R.; GOGULA, T.; ERUKALA, Y. G.; TERRABELLY, H.; GABRIELLA, S. Synthesis and antiproliferative activity of Daidzein bridged bis-[1,2,3]-triazole derivatives: Double click strategy. **CDC** v. 29, p.1523-1532, agos. 2020.
108. YOSHIDA, S. Sequential conjugation methods based on triazole formation and related reactions using azides. **Org. Biomol. Chem.**, v.18, p. 1550-1562, jan. 2020.
109. YUAN, Z.; KUANG, G. C.; CLARK, R. J.; ZHU, L. Chemoselective Sequential "Click" Ligation Using Unsymmetrical Bisazides. **Org. Lett.**, v. 14, n. 10, p. 2590-2593, abr. 2012.
110. KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 40, n. 11, p. 2004-2021, 2001.
111. KAPPE, C. O.; EYCKEN, E. V. der. Click chemistry under non-classical reaction conditions. **Chem. Soc. Rev.**, v. 39, p. 1280-1290, 2010.
112. MOSES, J. E.; MOORHOUSE, A. D. The growing applications of click chemistry. **Chem. Soc. Rev.**, v. 36, n. 8, p; 1249-1262, mai. 2007.
113. TASDELEN, M. A.; KISKAN, B.; YAGCI, Y. Externally stimulated click reactions for macromolecular syntheses. **Prog. Polym. Sci.**, v. 52, p. 19-78, 2016.
114. BERTOZZI, C. R. A Special Virtual Issue Celebrating the 2022 Nobel Prize in Chemistry for the Development of Click Chemistry and Bioorthogonal Chemistry. **ACS Cent. Sci.**, v. 9, p. 558-559, 2023.
115. SHARPLESS, B. K.; FINN, M. G.; FOKIN, V. V.; HILGRAF, R.; CHAN, T. R.; WANG, Q. Bioconjugation by Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne [3 + 2] Cycloaddition. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 125, p. 3192-3193, mar. 2003.

116. BERTOZZI, C. R.; AGARD, N. J.; PRESCHER, J. A. A Strain-Promoted [3 + 2] Azide-Alkyne Cycloaddition for Covalent Modification of Biomolecules in Living Systems. **J. Am. Chem. Soc.** v. 126, p. 15046-15047, agos. 2004.
117. BERTOZZI, C. R.; PRESCHER, J. A. Chemistry in living systems. **Nat. Chem. Biol.**, v. 1, n. 1, p. 13-21, jun. 2005.
118. BERTOZZI, C. R.; AGARD, N. J.; BASKIN, J. M.; PRESCHER, J. A.; LO, A. A Comparative Study of Bioorthogonal Reactions with Azides. **ACS Chem. Biol.**, v. 1, n. 10, p. 644-648, set. 2006.
119. BERTOZZI, C. R.; GORDON, C. G. In Vivo Applications of Bioorthogonal Chemistries. Chemoselective and Bioorthogonal Ligation Reactions. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & KGaA, 2017. 417-57.
120. SCHWAB, R. S.; TEIXEIRA, W. K. O.; ALBUQUERQUE, D. Y.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; SECKLER, D.; RAMPON, D. S. Copper-Mediated Intramolecular Interrupted CuAAC Selanylation. **J. Org. Chem.**, v. 88, p. 10434-10447, 2023.
121. AL-ROMAIZAN, A. N.; BAJAFAR, W.; BAWAKED, S. M.; SALEH, T. S.; AHMED, N. S. I.; KHDARY, N. H.; MOUSTAFA, M. M. M. Sonochemical parallel synthesis of novel 1,2,3-triazoles utilizing gold-supported titania catalyst. **J. Taiwan Inst. Chem. Eng.**, v. 150, p. 1-18, jul. 2023.
122. NAJAFI, Z.; ESMAILI, S.; KHALESEH, B.; BABAEE, S.; KHOSHNEVISZADEH, M.; CHEHARDOLI, G.; AKBARZADEH, T. Ultrasound-assisted synthesis of kojic acid-1,2,3-triazole based dihydropyrano[3,2-b]pyran derivatives using Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@CQD@CuI as a novel nanomagnetic catalyst. **Sci Rep.**, v. 12, p. 19917-19933, 2022.
123. YAGCI, Y.; TASDELEN, M. A.; JOCKUSCH, S. Reduction of Cu(II) by photochemically generated phosphonyl radicals to generate Cu(I) as catalyst for atom transfer radical polymerization and azide-alkyne cycloaddition click reactions. **Polymer**, v. 55, n. 16, p. 3468-3474, jun. 2014.
124. RITTER, S. C.; KÖNING, B.; Signal amplification and transduction by photo-activated catalysis. **Chem. Comm.**, v. 45, p. 4694-4696, out. 2006.
125. ARGÜELLO, J. E.; MARTÍNEZ-HAYA, R.; HEREDIA, A. A.; CASTRO-GODOY, W. D.; SCHMIDT, L. C.; MARIN, M. L. Mechanistic Insight into the Light-Triggered CuAAC Reaction: Does Any of the Photocatalyst Go? **J. Org. Chem.**, v. 86, n. 8, p. 5832-5844, mai. 2021.
126. FARIAS, R. R. Uso da metodologia cicloadição entre azida-alcino catalisada por cobre na síntese de bis-triazóis simétricos. Investigação de suas propriedades físicas, biológicas e como ligante. Tese de doutorado. Instituto de Química – Universidade Federal da Bahia. Salvador, p. 179, 2019.

127. SUSSUCHI, E. M.; SILVA, J. O. S.; LIMA, J. B. S.; DE CARVALHO, S. W. M. M.; SANT'ANNA, M. V. S.; JUNIOR, J. C. S.; FARIAS, R. R.; VICTOR, M. M. Electrode Modified with 1,3-bis(4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propan-2-ol for Electrochemical Determination of Cu(II) Ions in Cabbage Cultivated with Bordeaux Syrup. **Br. J. Anal. Chem.**, v. 6, n. 22, p. 67-79, 2018.
128. ZHANG, S.; ZHAO, Y. Facile Synthesis of Multivalent Water-Soluble Organic Nanoparticles via "Surface Clicking" of Alkynylated Surfactant Micelles. **Macrom.**, v. 43, p. 4020-4022, 2010.
129. LEZ-BOBES, F. G.; KOPP, N.; LI, L.; DEERBERG, J.; SHARMA, P.; LEUG, S.; DAVIES, M.; BUSH, J.; HAMM, J.; HRYTSAK, M. Scale-up of Azide Chemistry: A Case Study. **Org. Process Res. Dev.**, v. 16, p. 2051-2057, 2012.
130. KWON, M.; JANG, Y.; YOON, S.; YANG, D.; JEON, H. B. Unusual Cu(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of acetylenic amides: formation of bistriazoles. **Tetrahedron Lett.**, v. 53, p. 1606-1609, jan. 2012.
131. LUZ, A. R. C. V. Preparação de catalisadores de cobre e a sua utilização na síntese de bistriazóis oxigenados. TCC. Instituto de Química – Universidade Federal da Bahia. Salvador, p. 54, 2018.
132. JIANG, Y.; KUANG, C.; YANG, Q. The Use of Calcium Carbide in the Synthesis of 1-Monosubstituted Aryl 1,2,3-Triazole via Click Chemistry. **SYNLETT**, n. 19, p. 3163-3166, agos. 2009.
133. MATAKE, R.; NIWA, Y.; MATSUBARA, H. Phase-Vanishing Method with Acetylene Evolution and Its Utilization in Several Organic Syntheses. **Org.Lett.**, v. 17, p. 2354-2357, mai. 2015.
134. VORONI, V. V.; LEDOVSKAYA, M. S.; BOGACHENKOV, A. S.; RODYGIN, K. S.; ANANIKOV, V. P. Acetylene in Organic Synthesis: Recent Progress and New Uses. **Molecules**, v. 23, n. 10, p. 2442-2526, 2018
135. VELASQUEZ, H. D.; GARCÍA, I. R.; VANDICHEL, M.; MADDER, A.; VERPOORT, F. Water-soluble NHC-Cu catalysts: applications in click chemistry, bioconjugation and mechanistic analysis. **Org. Biomol. Chem.**, v. 12, p. 9350-9356, set. 2014.
136. WU, L.; YAN, B.; YANG, G.; CHEN, Y. Green synthesis of 1-monosubstituted 1,2,3-triazoles via 'click chemistry' in water. **Heterocycl. Commun.**, v. 19, n. 6, p. 397-400, 2013.
137. RODYGIN, K. S.; LEDOVSKAYA, M. S.; VORONIN, V. V.; LOTSMAN, K. A.; ANANIKOV, V. P. Calcium Carbide: Versatile Synthetic Applications, Green Methodology and Sustainability. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 1, p. 43-52, 2020.

138. MIAOGEN, S. **Preparing method of 3-oxo-1-cyclobutane-carboxylic acid**. Depositante: Song Miaogen. CN101555205A, 2021.
139. MIAOGEN, S. **Preparing method of 3-oxo-1-cyclobutane-carboxylic acid**. CN101555205A, out. 04, 2009
140. WUTS, P. G. M. *Greene's protective groups in organic synthesis*. 15. ed. Michigan: Wiley, 2014. 587 p.
141. Disponível em: [https://sdfs.db.aist.go.jp/sdfs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](https://sdfs.db.aist.go.jp/sdfs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi). Acessado em 28 de setembro de 2023.
142. PAVIA, D. L.; LAPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. *Introduction to Spectroscopy*, 3<sup>a</sup> Edition, Brooks / Cole, Thomson Learning, Canada, 2001.
143. KARANJULE, N. S.; TALAWAR, M. B.; SIVABALAN, R.; GORE, G. M.; DHAVALÉ, D. D.; ASTHANA, S. N. Synthesis and characterization of 1-azido, 2,3-dihydroxy 2-azidomethylpropane (ADMP): A new energetic organic azide. **Indian J. Chem. Technol.**, v. 14, p. 34-38, jan. 2007.
144. ALBADI, J.; KESHAVARZ, M.; ABEDINI, M.; VAFAIE-NEZHAD, M. Copper iodide nanoparticles on poly(4-vinyl pyridine) as new and green catalyst for multicomponent click synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles in water. **Chin. Chem. Lett.**, v. 23, p. 797–800, jun. 2012.
145. WANG, W.; WU, J.; XIA, C.; LI, F. Reusable ammonium salt-tagged NHC–Cu(I) complexes: preparation and catalytic application in the three component click reaction. **Green Chem.**, v. 13, p. 3440-3445, set. 2011.
146. RAI, R.; CHAND, D. K.; Multicomponent click reactions catalysed by copper(I) oxide nanoparticles (Cu<sub>2</sub>ONPs) derived using *Oryza sativa*. **J. Chem. Sci.**, v. 132, n. 83, p. 1-12, jul. 2020.
147. SARMIENTO-SÁNCHEZ, J. I.; OCHOA-TERÁN, A.; RIVERO, I. A. Conventional and microwave assisted synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from Huisgen cycloaddition. **Arkivoc**, v. 9, p. 177-188, mai. 2011.
148. CROWLEY, J. D.; GAVEY, E. L. Use of di-1,4-substituted-1,2,3-triazole “click” ligands to self-assemble dipalladium(II) coordinatively saturated, quadruply stranded helicate cages. **Dalton Trans.**, v. 39, p. 4035-4037, mar. 2010.
149. CROWLEY, J. D.; SCOTT, S.; GAVEY, E. L.; LIND, S. J.; GORDON, K. C. Self-assembled palladium(II) “click” cages: synthesis, structural modification and stability. **Dalton Trans.**, v. 40, p. 12117-12124, jun. 2011.
150. CROWLEY, J. D.; GOWER, M. L. Self-assembly of silver(I) metallomacrocycles using unsupported 1,4-substituted-1,2,3-triazole “click” ligands. **Dalton Trans.**, v. 39, p. 2371-2378, jan. 2010.

151. SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J. Fundamentos de química analítica. 8 ed. Sao Paulo: Cengage Learning, p. 437, 2009.
152. LEE, J. D. Química inorgânica não tão concisa. Tradução da 5ª ed. inglesa. Editora Edgard Blücher Ltda. p. 415, 1999.
153. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 5, ed. RDC Nº. 49, de 23 de novembro DE 2010.
154. NÓVAK, Z.; KOVÁCS, S.; ZIH-PERÉNYI, K.; RÉVÉSZ, A. Copper on Iron: Catalyst and Scavenger for Azide–Alkyne Cycloaddition. **Synthesis**, v. 44, n. 24, p. 3722–3730, 2012.
155. MACDONALD, J. E.; KELLY, J. A.; VEINOT, J. G. C. Iron/Iron Oxide Nanoparticle Sequestration of Catalytic Metal Impurities from Aqueous Media and Organic Reaction Products. **Langmuir**, v. 23, p. 9543-9545, 2007.
156. ÖTVÖS, S. B.; GEORGIÁDES, A.; MÁNDITY, I. M.; KISS, L.; FÜLÖP, F. Efficient continuous-flow synthesis of novel 1,2,3-triazole-substituted  $\beta$ -aminocyclohexanecarboxylic acid derivatives with gram-scale production. **Beilstein J. Org. Chem.**, v. 9, p. 1508-1516, jul. 2013.
157. Hore, P. J. Nuclear Magnetic Resonance. New York : Oxford University Press, 1995. Vol. Oxford Chemistry Primers 32.
158. LIÃO, L. M.; CHOZE, R.; CAVALCANTI, P. P. A.; SANTOS, S. C.; FERRI, P. H.; FERREIRA, A. G. Perfil químico de cultivares de feijão (*Phaseolus vulgaris*) pela técnica de *High Resolution Magic Angle Spinning* (HR-MAS). **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p. 634-638, 2010.
159. FOKIN, V. V.; ZIBINSKY, M. Reactivity of N-(1,2,4-Triazolyl)-Substituted 1,2,3-Triazoles. **Org. Lett.**, v. 13, n. 18, p. 4755-4976, jul. 2011.
160. RAJASEKAR, S.; ANBARASAN, P. Rhodium-Catalyzed Transannulation of 1,2,3-Triazoles to Polysubstituted Pyrroles. **J. Org. Chem.**, v. 79, n. 17, p. 8428-8434, set. 2014.
161. WILLIAMS, M. B.; WELLS, R. J.; BOYER, A. Synthesis and reactivity of 1-sulfonylcyclooctatriazoles. **Chem. Commun.**, v. 58, p. 12495–12498, out. 2022.
162. BRESLOW, R.; PETERSON, R. Dipropylcyclopropenone. **Commun. Ed.**, v. 82, p. 4426-4427, jun. 1960.
163. DEHMLow, E. V. Die Umsetzung van Phenyl(tribrommethyl)-quecksilber mit Acetylenen. **J. Organometal Chem.**, p. 293-296, 1966.
164. POTTS, K. T.; BAUM, J. S. The Chemistry of Cyclopropenones. **Chemical Reviews**, v. 74, n. 2, p. 189-213, mar. 1974.

165. WEST, R.; CHICKOS, J. S.; PATTON, E. Ariltriclorociclopropenes and Arilhidroxíciclopropenona. **J. Org. Chem.**, v. 39, n. 12, p. 1647-1650, jan. 1974.
166. CUNHA, S.; ROCHA, Z. N. Reatividade de ciclopropenonas frente a nucleófilos e sua correlação com potenciais de redução em meio aprótico. **Quim. Nova**, v. 31, n. 4, p. 788-792, abr. 2008.
167. WILSON, N. D.; WANG, Z. Y.; GUNG, B. W. How to control the acidity of 1,2,3-triazolium ions: A density functional theory study. **J. Mol. Graph. Model.**, v. 112, p. 1-7, jan. 2022.
168. PRZYCHODZEN, W. Mechanism of the Reaction of Lawesson's Reagent with *N*-Alkylhydroxamic Acids. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2005, n. 10, p. 2002–2014, mai. 2005.
169. WU, K.; LING, Y.; DING, A.; JIN, L.; SUN, N.; HU, B.; SHEN, Z.; HU, X. A chromatography-free and aqueous waste-free process for thioamide preparation with Lawesson's reagent. **Beilstein J. Org. Chem.**, v. 17, p. 805–812, abr. 2021.
170. LEGNANI, L.; TOMA, L.; CAMELLA, P.; CHIACCHIO, M. A.; GIOFRE, S.; DELSO, I.; TEJERO, T.; MERINO, P. Computational Mechanistic Study of Thionation of Carbonyl Compounds with Lawesson's Reagent. **J. Org. Chem.**, v. 81, p. 7733–7740, 2016.
171. GORENSTEIN, D. G.; LUXON, B. A. <sup>31</sup>P NMR. Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry. **Elsevier**, v. 3, p. 2204–2212, 1999.
172. KÜHL, O. Phosphorus-31 NMR Spectroscopy. A Concise Introduction for the Synthetic Organic and Organometallic Chemist.
173. HATOON, H.; ABDULMALEK, E. A Focused Review of Synthetic Applications of Lawesson's Reagent in Organic Synthesis. **Molecules**. v. 26, p. 1-43, nov. 2021.
174. GOODWIN, M. D.; COSTA, M. Q.; ROBINSON, J. R.; KOTYK, C. M. Mechanochemical synthesis of thiolactams and other thioamides using Lawesson's reagent. **Results Chem.**, v. 4, p. 1-6, set. 2022.
175. KRUPICKA, M.; DOPIERALSKI, P.; MARX, D. Unclicking the Click: Metal-Assisted Mechanochemical Cycloreversion of Triazoles is Possible. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 56, n. 27, p. 1–6, 2017.
176. BRANTLEY, J. N.; WIGGINS, K. M.; BIELAWSKI, C. W. Unclicking the Click: Mechanically Facilitated 1,3-Dipolar Cycloreversions. **Science**, v. 333, n. 6049, p. 1606-1609, set. 2011.
177. BRANTLEY, J. N.; KONDA, S. S. M.; MARAKOV, D. E.; BIELAWSKI, C. W. Regiochemical Effects on Molecular Stability: A Mechanochemical



Evaluation of 1,4- and 1,5-Disubstituted Triazoles. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 134, p. 9882-9885, jun. 2012.

178. STAUCH, T.; DREUW, A. Force-induced retro-click reaction of triazoles competes with adjacent single-bond rupture. **Chem. Sci.**, v. 8, p. 5567-5575,

179. Atkins, P. W. & Jones, L. L. *Chemistry: molecules, matter, and change*. (W. H. Freeman and Co, 1997).

180. KIM, J. J., KIM, Y. S. & KUMAR, V. Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. **J. Trace Elem. Med. Biol.**, v. 54, p. 226–231, 2019.

181. SHAH, S.B. Heavy Metals in the Marine Environment - An Overview. In: *Heavy Metals in Scleractinian Corals*. Springer Briefs in Earth Sciences. **Springer Cham.**, 2021.

182. ALI, H.; KHAN, E. AND ILAHI, I. Environmental Chemistry and Ecotoxicology of Hazardous Heavy Metals: Environmental Persistence, Toxicity, and Bioaccumulation. **J. Chem.**, v. 2019, p. 1-14, 2019.

183. ALI, H. & KHAN, E. Trophic transfer, bioaccumulation, and biomagnification of non-essential hazardous heavy metals and metalloids in food chains/webs—Concepts and implications for wildlife and human health. **HERA**, v. 25, n. 6, p. 1353-1376, mai, 2018.

184. FU, Z. & XI, S. The effects of heavy metals on human metabolism. **Toxicol. Mech. Methods**, v. 30, p. 167–176, 2020.

185. ERCAL, N.; GURER-ORHAN, H.; AYKIN-BURNS, N. Toxic metals and oxidative stress Part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. **Curr. Top. Med. Chem.**, v. 1, n. 6, p. 529–539, 2001.

186. FLORA, G.; GUPTA, D.; TIWARI, A. Toxicity of lead: A review with recent updates. **Interdiscip. Toxicol.**, v. 5, n. 2, p. 47–58, abr. 2012.

187. FLORA, S. J. S.; MITTAL, M.; MEHTA, A. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. **Indian J. Med. Res.**, v. 128, n. 4, p. 501–523, out. 2008.

188. KLAASSEN, C.; WATKINS, B. J. *Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull* (Lange). 2ª ed, Porto Alegre: AMGH, p. 330, 2012.

189. HIDEAKI, S., YASUTAKE, A., HIRASHIMA, T., TAKAMURE, Y., KITANO, T., WAALKES, M.P. AND IMAMURA, Y. Strain difference of cadmium accumulation by liver slices of inbred Wistar-Imamichi and Fischer 344 rats. **Toxicol. in Vitro**, v. 22, n. 2, p. 338-343, 2008.

190. JAISHANKAR, M.; TSETEN, T.; ANBALAGAN, N.; MATHEW, B. B.; BEEREGOWDA, K. N. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. **Interdiscip Toxicol.**, v. 7, n. 2, p. 60-72, jun. 2014.
191. MCMURRAY, C.; TAINER, J. Cancer, cadmium and genome integrity. **Nat. Genet.**, v. 34, p. 239–241, jul. 2003.
192. GOMES, M. R.; ROGERO, M. M.; TIRAPEGUI, J. Considerações sobre cromo, insulina e exercício físico. **Rev. Bras. Med. Esporte**, v. 11, n. 5, p. 262-266, out. 2005.
193. FERNANDEZ, L. L.; FORNARI, L. H. T.; BAROSA, M. V.; SCHRODER, N. Iron and neurodegeneration. **Sci. Med.**, v. 17, n. 4, p. 218-214, dez. 2007.
194. HENTZE, M. W.; MUCKENTHALER, M. U.; GALY, B.; CAMASCHELLA, C. Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism. **Cell.**, v. 142, 2010.
195. FERNANDEZ-REAL, J.; MANCO, M. Effects of iron overload on chronic metabolic diseases. **Lancet Diabetes Endocrinol.**, v. 2, n. 6, p. 513-526, 2014.
196. Disponível em:  
[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/anexo/anexo\\_prt2914\\_12\\_12\\_2011.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/anexo/anexo_prt2914_12_12_2011.pdf)  
Acessado em: 07 de outubro de 2023.
197. ZHANG, W., WANG, R., LUO, F., WANG, P. & LIN, Z. Miniaturized electrochemical sensors and their point-of-care applications. **Chin. Chem. Lett.**, v. 31, p. 589–600, 2020.
198. METTERS, J. P.; KADARA, R. O.; BANKS, C. E. New directions in screen printed electroanalytical sensors: an overview of recent developments. **Analyst**, v. 136, n. 6, p. 1067-1076, 2011.
199. CHAUAN, C. Contemporary voltammetric techniques and its application to pesticide analysis: A review. **Mater. Today Proc.**, V. 37, p. 3231-3240, 2021.
200. SCHOLZ, F. Voltammetric techniques of analysis: the essentials. **Chem.Texts.**, v. 1, n. 17, p. 1-24, set. 2015.
201. BAREK, J.; MOREIRA, J. C.; ZIMA, J. Modern Electrochemical Methods for Monitoring of Chemical Carcinogens. **Sensors**, v. 5, p. 148-158, 2005.
202. USLU, B.; OZKAN, S. A.; Electroanalytical Methods for the Determination of Pharmaceuticals: A Review of Recent Trends and Developments. **Anal. Lett.**, v. 44, p. 2644-2702, 2011.
203. ADAMS, R. N. Carbon Paste Electrodes. **Sci.Commun.**, v. 30, n. 9, 1958.

204. HULANICKI, A.; GLAB, S.; INGMAN, F. Chemical Sensors Definitions and Classification. **Pure Appl. Chem.**, v. 63, p. 1247–1250, 1991.
205. ORNELAS, C., RUIZ ARANZAES, J., CLOUTET, E., ALVES, S., & ASTRUC, D. Click Assembly of 1,2,3-Triazole-Linked Dendrimers, Including Ferrocenyl Dendrimers, Which Sense Both Oxo Anions and Metal Cations. **Angew. Chem. Int. Ed.**, V. 46, p. 872-877, 2007.
206. HUNG, H. C.; CHENG, C. W.; HO, I. T.; CHUNG, W. S. Dual-mode recognition of transition metal ions by bis-triazoles chained pyrenes. **Tetrahedron Lett**, v. 50, p. 302–305, 2009.
207. HUNG, H. C.; CHENG, C. W.; HO, I. T.; CHUNG, W. S. Highly Selective Fluorescent Sensors for Hg<sup>2+</sup> and Ag<sup>+</sup> Based on Bis-triazole-Coupled Polyoxyethylenes in MeOH Solution. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 36, p. 6360–6366, 2009.
208. OLIVEIRA, P. R.; KALINKE, C.; GOGOLA, J. L.; MANGRICH, A. S.; MARCOLINO-JUNIOR, L. H.; BERGAMINI, M. F. The use of activated biochar for development of a sensitive electrochemical sensor for determination of methyl parathion. **J. Electroanal. Chem.**, v. 799, p. 602-608, 2017.
209. GEVAERD, A.; OLIVEIRA, P. R.; MANGRICH, A. S.; BERGAMINI, M. F.; MARCOLINO-JUNIOR, L. H. Evaluation of antimony microparticles supported on biochar for application in the voltammetric determination of paraquat. **Mater. Sci. Eng. C.**, v. 62, p. 123-129, 2016.
210. BONANDI, E.; CHRISTODOULOU, M. S.; FUMAGALLI, G.; PERDICCHIA, D.; RASTELLI, G.; PASSARELLA, D. The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. **Drug Discov. Today**, v. 22, n. 10, 2017.
211. SHARPLESS, K. B.; KOLB, H. C. The growing impact of click chemistry on drug discovery. **Drug Discov. Today**, v. 8, n. 24, p. 1128-1137, 2003.
212. TOTOBENAZARA, J.; BURKE, A. J. New click-chemistry methods for 1,2,3-triazoles synthesis: recent advances and applications. **Tetrahedron Lett.**, v. 56, p. 2853-2859, 2015.
213. DOIRON, J. E.; LE, C. A.; BACSA, J.; BRETON, G. W.; MARTIN, K. L.; ALLER, S. G.; TURLINGTON, M. Structural Consequences of the 1,2,3-Triazole as an Amide Bioisostere in Analogs of Cystic Fibrosis Drugs VX-809 and VX-770. **Chem. Med. Chem.**, v. 15, n. 18, p. 1720-1730, 2020.
214. AGOURAM, N.; HADRAMI, E. M. E.; BENTAMA, A. 1,2,3-Triazoles as Biomimetics in Peptide Science. **Molecules**, v. 26, p. 1-30, mai. 2021.
215. VERMA, Y. K.; REDDY, B. S.; PAWAR, M. S.; BHUNIA, D.; KUMAR, H. M. S. Design, Synthesis and Immunological Evaluation of Benzyloxyalkyl substituted 1,2,3-Triazolyl #-GalCer Analogues. **ACS Med. Chem. Lett.**, v. 7, n. 2, p. 172-176, dez. 2015.

216. KUIJPERS, B. H. M.; GROOTHUYS, S.; SOEDE, A. C.; LAVERMAN, P.; BOERMAN, O. C.; VAN DELFT, F. L.; RUTJES, F. P. J. T. Preparation and Evaluation of Glycosylated Arginine–Glycine–Aspartate (RGD) Derivatives for Integrin Targeting. **Bioconjugate Chem.**, v. 18, p. 1847-1854, 2007.
217. DA SILVA, F. C.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FRUGULHETTI, I. I. P.; CASTRO, H. C.; SOUZA, S. L. O.; DE SOUZA, T. M. L.; PASSAMANI, F.; RODRIGUES, C. R.; FERREIRA, V. F. Synthesis, HIV-RT inhibitory activity and SAR of 1-benzyl-1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 44, n. 1, p. 373–383, 2019.
218. YU, W., RAO, Q., WANG, M., TIAN, Z., LIN, D., LIU, X., & WANG, J. Yu, W., Rao, Q., Wang, M., Tian, Z., Lin, D., Liu, X., & Wang, J. (2006). The Hsp90 inhibitor 17-allylamide-17-demethoxygeldanamycin induces apoptosis and differentiation of Kasumi-1 harboring the Asn822Lys KIT mutation and down-regulates KIT protein level. **Leuk. Res.**, v. 30, n. 5, p. 575–582, 2006.
219. KHAN, S. A.; AKHTAR, M. J.; GOGOI, U.; MEENAKSHI, D. U.; DAS, A. An Overview of 1,2,3-triazole-Containing Hybrids and Their Potential Anticholinesterase Activities. **Pharmaceuticals**, v. 6, n. 2, p. 1-43, 2023.
220. ZHAO, S.; LIU, J.; LV, Z.; ZHANG, G.; XU, Z. Recent updates on 1,2,3-triazole-containing hybrids with in vivo therapeutic potential against cancers: A mini-review. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 251, p. 115254-115264, mar. 2023.
221. DA SILVA, V. D.; DE FARIA, B. M.; COLOMBO, E.; ASCARI, L.; FREITAS, G. P. A.; FLORES, L. S.; CORDEIRO, Y.; ROMÃO, L.; BUARQUE, C. D. Design, synthesis, structural characterization and in vitro evaluation of new 1,4-disubstituted-1,2,3-triazole derivatives against glioblastoma cells. **Bioorganic Chemistry**, p. 87–97, 2019.
222. CHRISTODOULOU, M. S.; MORI, M.; PANTANO, R.; ALFONSI, R.; INFANTE, P.; BOTTA, M.; PASSARELLA, D. Click Reaction as a Tool to Combine Pharmacophores: The Case of Vismodegib. **Chem. Plus. Chem.** v. 80, p. 938 – 943, 2015.
223. ELAMARI, H.; SLIMI, R.; CHABOT, G. G.; QUENTIN, L.; SCHERMAN, D.; GIRARD, C. Synthesis and in vitro evaluation of potential anticancer activity of mono- and bis-1,2,3-triazole derivatives of bis-alkynes. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 60, p. 360–364, dez. 2012.
224. DE LOURDES G. F. M.; PINHEIRO, L. C. S.; SANTOS-FILHO, O. A.; PEÇANHA, M. D. S.; SACRAMENTO, C. Q.; MACHADO, V.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, T. M. L.; BOECHAT, N. Design, synthesis, and antiviral activity of new 1H-1,2,3-triazole nucleoside ribavirin analogs. **Med. Chem.**, v. 23, n. 3, p. 1501–1511, 2013.
225. MALKOWSKI, S. N.; DISHUCK, C. F.; LAMANILAO, G. G.; EMBRY, C. P.; GRUBB, C. S.; CAFIERO, M.; PETERSON, L. W. Design, Modeling and

Synthesis of 1,2,3-Triazole-Linked Nucleoside-Amino Acid Conjugates as Potential Antibacterial Agents. **Molecules**, v. 22, p. 1682-1696, 2017.

226. BANKOWSKA, E.; BALZARINI, J.; GŁOWACKA, I. E.; WROBLEWSKI, A. E. Design, synthesis, antiviral and cytotoxic evaluation of novel acyclic phosphonate nucleotide analogues with a 5,6-dihydro1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyridazine-4,7-dione system. **Monatsh. Chem.**, v. 145, p. 663-673, 2014.

227. AL-HUMAIDI, J. Y.; SHAABAN, M. M.; REZKI, N.; AOUAD, M. R.; ZAKARIA, M.; JAREMKO, M.; HAGAR, M.; ELWAKIL, B. H. 1,2,3-Triazole-Benzofused Molecular Conjugates as Potential Antiviral Agents against SARS-CoV-2 Virus Variants. **Life**, v. 12, n. 9, p. 1341-1355, 2022.

228. SELIEM, I. A.; PANDA, S. S.; GIRGIS, A. S.; MOATASIM, Y.; KANDEIL, A.; MOSTAFA, A.; ALI, M. A.; NOSSIER, E. S.; RASSLAN, F.; SROUR, A. M.; SAKHUJA, R.; IBRAHIM, T. S.; ABDEL-SAMII, Z. K. M.; AL-MAHMOUDY, A. M. M. New quinoline-triazole conjugates: Synthesis, and antiviral properties against SARS-CoV-2. **Bio. Chem.**, v. 144, p. 1-8, 2021.

229. MUSA, A.; ABULKHAIR, H. S.; ALJUHANI, A.; REZKI, N.; ABDELGAWAD, M. A.; SHALABY, K.; EL-GHORAB, A. H.; AOUAD, M. R. Phenylpyrazolone-1,2,3-triazole Hybrids as Potent Antiviral Agents with Promising SARS-CoV-2 Main Protease Inhibition Potential. **Pharmaceuticals**, v.16, p. 463-486, 2023.

230. ALMEIDA, O. L. S.; SANTOS, J. B. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. **An. Bras. Dermatol.**, v. 86, n. 3, p. 497-507, 2011.

231. RIZK, Y. S.; HARDOIM, D. J.; SANTOS, K. B. A.; ZAVERUCHA-DO-VALLE, T.; TANIWAKI, N. N.; ALMEIDA-SOUZA, F.; CAROLLO, C. A.; VANNIER-SANTOS, M. A.; DE ARRUDA, C. C. P.; CALABRESE, K. DA S. Amentoflavone isolated from *Selaginella sellowii* Hieron induces mitochondrial dysfunction in *Leishmania amazonensis* promastigotes. **Parasitology International**, v. 86, p. 1-20, 2022.

232. Organização Mundial da Saúde, (OMS); Research Priorities for Chagas Disease, Human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis, *Leishmaniasis Control*, v. 975, Representante Técnico da OMS, Genebra, p. 1–164, 2012.

233. ALMEIDA-SOUZA, F.; DA SILVA, V. D.; SILVA, G. X.; TANIWAKI, N. N.; HARDOIM, D. J.; BUARQUE, C. D.; ABREU-SILVA, A. L.; CALABRESE, K. S. 1,4-Disubstituted-1,2,3-Triazole Compounds Induce Ultrastructural Alterations in *Leishmania amazonensis* Promastigote: An in Vitro Antileishmanial and in Silico Pharmacokinetic Study. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 21, p. 1-20, set. 2020.

234. ALMEIDA-SOUZA, F.; DA SILVA, V. D.; SILVA, G. X.; TANIWAKI, N. N.; HARDOIM, D. J.; BUARQUE, C. D.; ABREU-SILVA, A. L.; CALABRESE, K. S. Nitric Oxide Induction in Peritoneal Macrophages by a 1,2,3-Triazole

Derivative Improves Its Efficacy upon *Leishmania amazonensis* In Vitro Infection. **J. Med. Chem.**, v. 64, p. 12691–12704, 2021.

235. HOLANDA, V. N.; SILVA, W. V.; NASCIMENTO, P. H.; SILVA, S. R. B.; CABRAL FILHO, P. E.; ASSIS, S.P. O.; FIGUEIREDO, R. C. B. Q.; LIMA, V. L. M. **Bio. Chem.**, v. 105, p. 1-46, 2020.

236. FARIA, R. X., GONZAGA, D. T. G., PACHECO, P. A. F., SOUZA, A. L. A., FERREIRA, V. F., & DA SILVA, F. DE C. Searching for new drugs for Chagas diseases: triazole analogs display high in vitro activity against *Trypanosoma cruzi* and low toxicity toward mammalian cells. **J. Bioenerg. Biomembr.**, v. 50, n. 2, p. 81-91, 2018.

237. SINGH, M. K.; TILAK, R.; NATH, G.; AWASTHI, S. K.; AGARWAL, A. Design, synthesis and antimicrobial activity of novel benzothiazole analogs. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 63, p. 635-644, 2013.

238. UPADHYAY, R. K.; SAINI, K. K.; DESWAL, N.; SINGH, T.; TRIPATHI, K. P.; KAUSHIK, P.; SHAKIL, N. A.; BHARTI, A. C.; KUMAR, R. Synthesis of benzothiazole-appended bis-triazole based structural isomers with promising antifungal activity against *Rhizoctonia solani*. **RSC Adv.**, v. 12, p. 24412–24426, 2022.

239. ROMANHA, A. J.; DE CASTRO, S. L.; SOEIRO, M. N. C.; LANNES-VIEIRA, J.; RIBEIRO, I.; TALVANI, A.; BOURDIN, B.; BLUM, B.; OLIVIERI, B.; ZANI, C.; SPADAFORA, C.; CHIARI, E.; CHATELAIN, E.; CHAVES, G.; CALZADA, J. E.; BUSTAMANTE, J. M.; FREITAS-JUNIOR, L. H.; ROMERO, L. I.; BAHIA, M. T.; LOTROWSKA, M. SOARES, M.; ANDRADE, S. G.; ARMSTRONG, T.; DEGRAVE, W.; ANDRADE, Z. A. In vitro and in vivo experimental models for drug screening and development for Chagas disease. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.** 105: 233-238, 2010.