



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS, FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA-PPGQ

TESE DE DOUTORADO

Síntese de 1,2,3-Triazóis contendo Quinolinas e Sulfonas via Cicloadições Catalisadas por Pirrolidina

Maiara Torchelsen Saraiva

Pelotas, outubro de 2016.

Maiara Torchelsen Saraiva

**Síntese de 1,2,3-Triazóis contendo Quinolinas e Sulfonas via
Cicloadições Catalisadas por Pirrolidina**

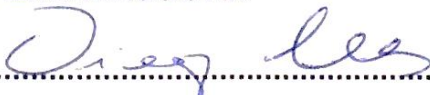
Tese apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Química
da Universidade Federal de
Pelotas como requisito parcial
para a obtenção do título de
Doutora em Química.

Orientador: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

Pelotas, Outubro de 2016.

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova o Tese de Doutorado intitulada “**Síntese de 1,2,3-Triazóis contendo Quinolinas e Sulfonas via Cicloadições Catalisadas por Pirrolidina**”, de autoria de Maiara Torchelsen Saraiva.

Banca Examinadora:


.....

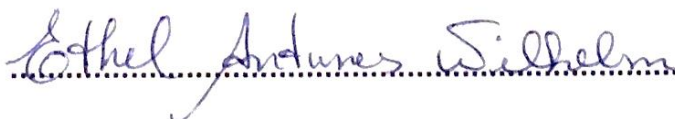
Prof. Dr. Diego da Silva Alves – UFPel


.....

Prof. Dr. Eder João Lenardão - UFPel


.....

Prof. Dr. José Sebastião dos Santos Neto - PNPD UFPel


.....

Prof. Dr. Ethel Antunes Wilhelm - UFPel

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a minha família, meus pais Ubirajara e Marlene e minha irmã Juliane por todo apoio e compreensão durante todos esses anos de estudos.

Ao meu noivo Lucas por toda a sua ajuda nos momentos mais complicados, por toda sua dedicação e carinho.

Ao professor Diego Alves pela orientação e paciência durante esses vários anos de estudos.

E aos demais professores do grupo LASOL.

A minha amiga de longos anos Angelita por sua ajuda nos estudos.

Aos grandes amigos de laboratório, sem eles o trabalho seria muito mais árduo, por todos os momentos de descontração (grupo abacaxi com bergamota) Bruna, Natalia, Manoela, Sergio, Mariana, Angelita, Gabriel, Daiane.

Aos colegas Roberta e Gabriel pela ajuda na elaboração dos trabalhos.

Aos demais colegas do laboratório LASOL, pela ajuda e companheirismo.

Aos órgãos de fomento CAPES pela concessão da bolsa, CNPQ, FAPERGS.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química.

A Djanira, secretária do pós-graduação, pela ajuda na concessão de documentos e emails enviados.

Agradeço a todos que de alguma forma me ajudaram e apoiaram para esta conquista.

Muito Obrigada!

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

RESUMO

Titulo: **Síntese de 1,2,3-Triazóis contendo Quinolinas e Sulfonas via Cicloadições Catalisadas por Pirrolidina**

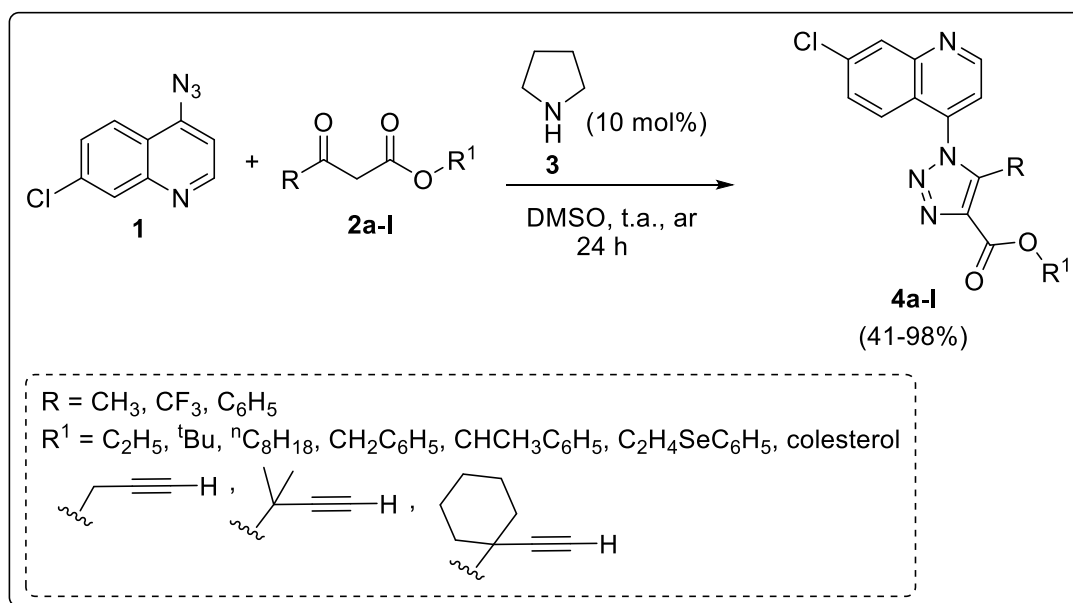
Autora: Maiara Torchelsen Saraiva

Orientador: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

Palavras-chave: Cicloadição 1,3-dipolar, triazóis, organocatálise.

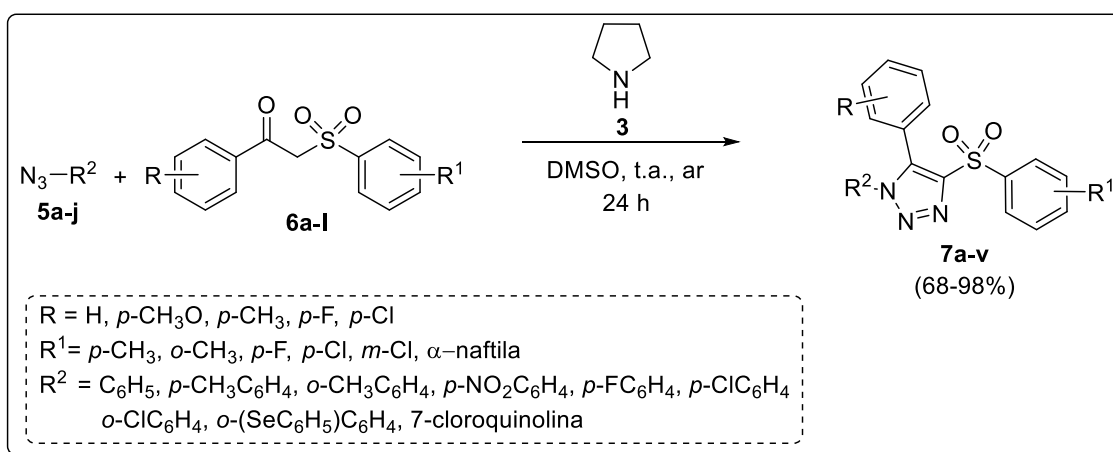
Neste trabalho é apresentada a síntese de novos compostos triazólicos via cicloadição 1,3 dipolar utilizando como organocatalisador a pirrolidina.

Primeiramente foi realizada a síntese dos 7-cloroquinolino-1*H*-1,2,3-triazol carboxilatos **4a-l** a partir da reação entre 4-azido-7-cloroquinolina **1** com variados β -ceto ésteres **2a-l**, utilizando a pirrolidina **3** (10 mol%) como catalisador. As condições reacionais envolvem o uso do dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente à temperatura ambiente, sem necessidade de atmosfera inerte e com tempo reacional de 24 horas para a formação de uma variedade dos compostos de interesse **4a-l**, em moderados a excelentes rendimentos, variando entre 41 a 98%.



No segundo trabalho, foi realizada a reação entre azidas orgânicas **5a-j** e β -ceto sulfonas **6a-l** para obtenção de 4-(arilsulfonil)-1*H*-1,2,3-triazóis 1,5-

dissubstituídos **7a-v**. Foi utilizado a pirrolidina (5 mol%) como catalisador, em dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente à temperatura ambiente, sem a necessidade de atmosfera inerte e com tempo reacional de 24 horas. Esta reação se mostrou eficiente para uma variedade de substratos empregados, fornecendo os produtos desejados **7a-v**, de bons a excelentes rendimentos (68-98%) em condições reacionais brandas.



As metodologias descritas, utilizando-se da organocatálise demonstraram ser eficientes para a síntese de uma série de 1,2,3-triazóis em bons rendimentos e em tempos reacionais de 24 horas para variados substratos.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de Doutorado

Pelotas, outubro de 2016.

ABSTRACT

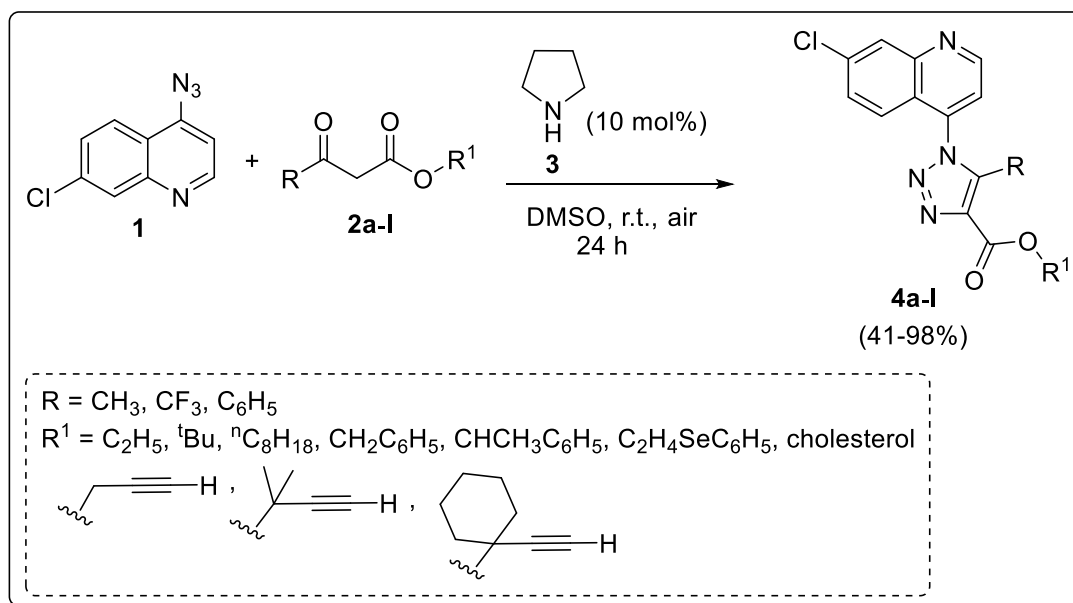
Title: **Synthesis of 1,2,3-triazoles containing Quinolines and Sulfones by Cycloaddition catalyzed by Pyrrolidine**

Author: Maiara Torchelsen Saraiva

Advisor: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

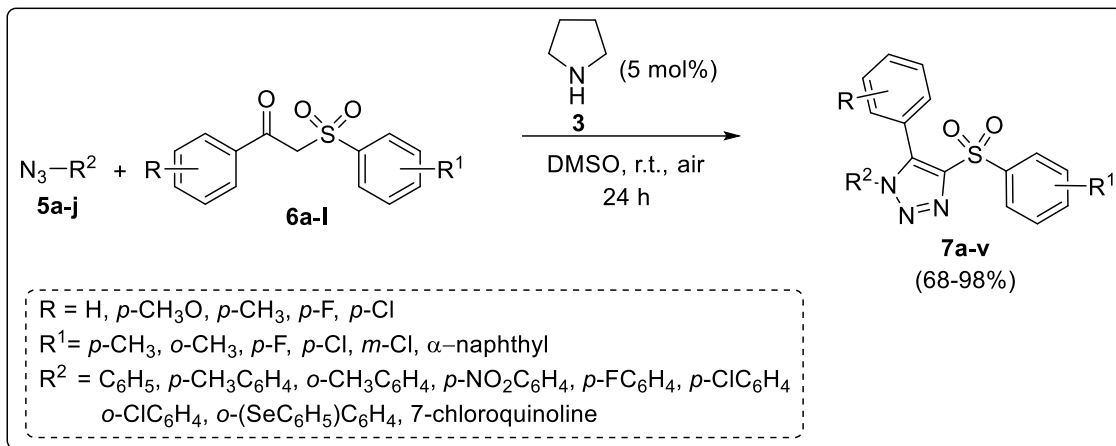
This work presents the synthesis of new 1,2,3-triazole compounds using pyrrolidine as an organocatalyst in the 1,3-dipolar cycloadditions.

First it was made the synthesis of 7-chloroquinoline-1*H*-1,2,3-triazol-carboxylates **4a-l** it from 4-azido-7-chloroquinoline **1** with various β -keto esters **2a-l**, using pyrrolidine (10 mol%) as catalyst in dimethyl sulfoxide (DMSO) as solvent at room temperature, without an inert atmosphere and reaction time of 24 hours for the formation of the 7-chloroquinoline-1*H*-1,2,3-triazol-carboxylates **4a-l**, obtaining a variety of products good to excellent yields ranging from 41 to 98%.



In a second study, the synthesis of organic azides **5a-j** and β -keto sulfones **6a-l** was performed to obtain 4-(arylsulfonyl)-1*H*-1,2,3-triazoles 1,5-disubstituted **7a-v**. It was used pyrrolidine (5 mol%) as catalyst in dimethyl sulfoxide (DMSO) solvent at room temperature without the need for an inert atmosphere and reaction time of 24 hours. These reactions were efficient substrates for a variety

of providing the desired products **7a-v**, good to excellent yields under mild reaction conditions.



The methodologies described, using the organocatalysis proven to be efficient for the synthesis of a series of 1,2,3-triazole in good yields and reaction times of 24 hours for various substrates.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

PhD Thesis in Chemistry.

Pelotas, October 2016.

Sumário

AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO.....	vi
ABSTRACT	viii
Índice de Figuras.....	xii
Lista de siglas e abreviaturas	xi
1. Introdução e objetivos	1
2. Revisão Bibliográfica	8
2.1. Compostos Quinolínicos	8
2.2. Síntese de triazóis contendo o grupo 7-cloro-quinolina	16
2.3. Compostos contendo grupos sulfonila.	22
2.4. Síntese e aplicação de β-ceto sulfonas.	24
2.5. Síntese de triazóis contendo o grupo sulfonas	33
2.6. Síntese de 1,2,3-triazóis utilizando a organocatálise	36
3. Apresentação e discussão dos resultados	43
3.1. Obtenção dos 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxilatos	43
3.2. Obtenção dos 4-(arilsulfonil)-1H-1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos	52
4. Considerações finais	65
5. Materiais e métodos	66
5.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	66
5.2. Espectrometria de Massas	66
5.3. Pontos de Fusão	66
5.4. Reator de Micro-ondas	66
5.5. Solventes e Reagentes	67
5.6. Procedimentos Experimentais	67
5.6.1. Síntese das 7-cloroquinolina-1,2,3-triazol carboxilatos 4a-l	67
5.6.2. Síntese do composto 1-fenil-2-(feniltio)etan-1-ona.	67
5.6.3. Síntese do composto 1-fenil-2-(fenilsulfonil)etan-1-ona.	68
5.6.4. Síntese das 4-(arilsulfonil)-1H-1,2,3-triazóis 7a-v	68
5.7. Dados espectrais de RMN ^1H, RMN ^{13}C e EM	69
5.7.1. Dados espectrais das 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxilatos 4a-l	69
5.7.2. Dados espectrais das 4-(arilsulfonil)-1H-1,2,3-triazóis 7a-v	73
6. Referências	82

7. Anexos	88
7.1. Espectros seleccionados das 7-cloroquinolino-1<i>H</i>-1,2,3-triazol carboxilatos 4a-l.....	88
7.2. Espectros seleccionados das 4-(arilsulfonil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazóis 7a-v.....	99

Índice de Figuras

Figura 1: Exemplos de triazóis.	1
Figura 2: Quinolinas importantes biologicamente.	4
Figura 3: Moléculas com atividades biológicas contendo o grupo sulfona na sua estrutura.	6
Figura 4: Estrutura básica da quinolina.	8
Figura 5: Estrutura de variados organocatalisadores.	37
Figura 6: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 400 MHz do composto 4a	49
Figura 7: Ampliação do espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 400 MHz do composto 4a	50
Figura 8: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 100 MHz do composto 4a	51
Figura 9: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1,5-bis(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol 7b	61
Figura 10: Ampliação do espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 400 MHz do composto 7b	61
Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1,5-bis(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol 7b	62
Figura 12: Mecanismo geral proposto da cicloadição 1,3-dipolar para a síntese dos 4-cloroquinolino-triazol-carboxilatos e dos 4-sulfonil-1,2,3-triazóis.	64

Índice de Tabelas

Tabela 1: Otimização da condição reacional. ^a	44
Tabela 2: Variabilidade na síntese das 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxilatos 4a-l . ^a	45
Tabela 3: Otimização da condição reacional. ^a	53
Tabela 4: Variabilidade das β -ceto sulfonas.	54
Tabela 5: Escopo da reação: variabilidade das azidas. ^a	57
Tabela 6: Fontes alternativas de energia.	59

Lista de siglas e abreviaturas

<i>m</i> CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
PCC	Clorocromato de piridínio.
TEBAC	Cloreto de benziltriethylamônio.
CC	Cromatografia em Coluna.
CCD	Cromatografia em Camada Delgada.
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado.
CG	Cromatografia Gasosa.
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.
DMSO	Dimetilsulfóxido.
Et ₂ NH	Dietilamina.
DMF	Dimetilformamida.
DMAP	4-dimetilaminopiridina.
δ	Deslocamento químico.
EtOH	Etanol.
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida).
TBDPS	Éter <i>t</i> -butildifenilsilil
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução.
EDG	Grupo doador de elétrons.
EWG	Grupo retirador de elétrons.
PEG-400	Polietilenoglicol 400.
RMN	Ressonância Magnética Nuclear.
TMS	Tetrametilsilano.
LiTMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina de lítio.

1. Introdução e objetivos

Dentre a gama de moléculas orgânicas que existem, os compostos classificados como heterociclos são os que mais se destacam, não somente por sua abundância, mas acima de tudo, por sua composição química e por possuírem variadas atividades biológicas.

Os compostos heterocíclicos estão presentes em muitos produtos naturais, tais como as vitaminas, os hormônios, os alcaloides, assim como produtos farmacêuticos, herbicidas, corantes e outros produtos de importância tecnológica (inibidores de corrosão, agentes antienvelhecimento, sensibilizadores, agentes de estabilização, etc.).¹

A estrutura base destes compostos é formado por um ciclo de átomos de carbonos e um ou mais heteroátomos, como por exemplo, oxigênio, nitrogênio, enxofre, entre outros. Uma das classes dos heterociclos que se destaca são os triazóis.

Os triazóis são ciclos de 5 membros que contêm 3 átomos de nitrogênio e 2 carbonos, os quais possuem um vasto campo de aplicações, tais como explosivos **8**,² agrotóxicos **9**³ e fármacos, com destaque ao fluconazol **10**, que possui atividade antifúngica (Figura 1).⁴

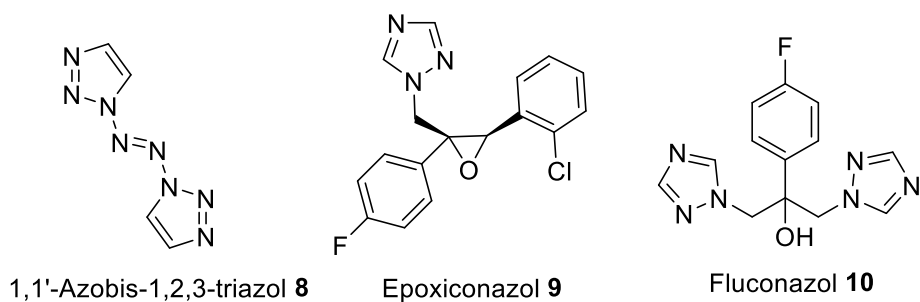


Figura 1: Exemplos de triazóis.

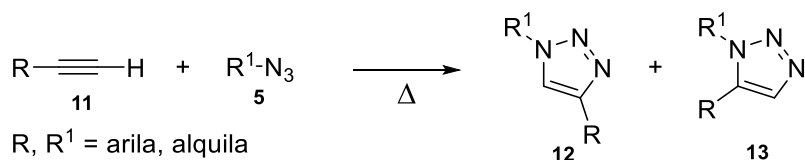
¹ Eicher, T.; Hauptmann, S. Em. *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*. Wiley-VCH, **2003**.

² Li, Y-C; Qi, C.; Li, S-H.; Zhang, H-J; Sun, C-H; Yu, Y-Z; Pang, S-P *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 12172.

³ Cunha, J. P. A. R.; Teixeira, M. M.; Vieira, R. F.; Barbosa, L. C. A. *Rev. Bras. Eng. Agríc. Ambient.* **2001**, *5*, 450.

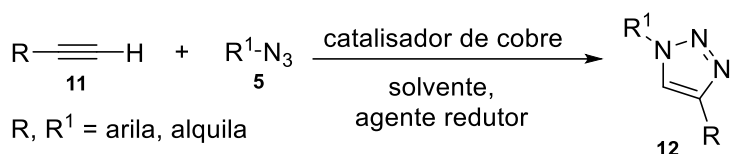
⁴ Xu, Y.; Wang, Y.; Yan, L.; Liang, R-M; Dai, B-D; Tang, R-J; Gao, P-H; Jiang, Y-Y *J. J. Proteome Res.*, **2009**, *8*, 5296.

A síntese pioneira para a obtenção de triazóis tem base na cicloadição 1,3 dipolar de Huisgen, que ocorre entre um alcino terminal **11** (dipolarófilo) na presença de uma azida orgânica **5** (1,3 dipolo). No entanto, essas reações são lentas e necessitam de altas temperaturas, e possuem como desvantagem a formação de regioisômeros 1,4- e 1,5- triazol **12** e **13** (Esquema 1).⁵



Esquema 1

Sharpless^{6a} e Meldal,^{6b} em trabalhos independentes, observaram uma importante vantagem reacional ao empregar catalisadores de cobre (II) e agentes redutores na cicloadição, para gerar espécies de cobre (I) *in situ* que além de acelerar a reação levam à formação exclusiva do 1,4- regioisômero 1,2,3-triazol **12** (Esquema 2).



Esquema 2

Apesar de ser uma metodologia de síntese amplamente utilizada, existem alguns fatores que restringem a aplicação de metais de transição na química biológica.⁷ O cobre é um elemento-traço essencial para a manutenção de vários processos biológicos, tais como metabolismo energético. No entanto, o cobre também participa de reações oxidativas que promovem a liberação de radicais livres, podendo prejudicar a integridade e a funcionalidade celular.⁸

Assim, esta restrição pode ser facilmente solucionada através da aplicação de reagentes não-metálicos em reações orgânicas, como por exemplo, os organocatalisadores. Neste sentido, nos últimos anos vem crescendo na

⁵ Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604.

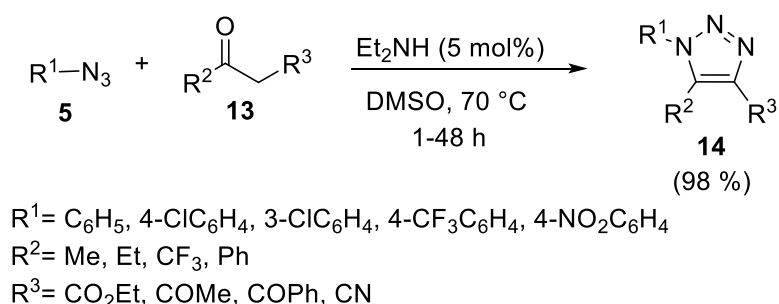
⁶ (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.

⁷ (a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. J. *Chem. Commun.* **2008**, 26, 3064; (b) Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1211.

⁸ Gaetke, L. M.; Chow, C. K. *Toxicology* **2003**, 189, 147.

literatura científica o número de métodos sintéticos que utilizam organocatalisadores com o objetivo de diminuir a utilização de sais de cobre em reações de cicloadição 1,3 dipolar.⁹

Em 2011, Danence e colaboradores¹⁰ descreveram a síntese regioespecífica de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos, no qual os autores realizaram reações de cicloadição enamino-azida entre β -ceto estéres **13** e azidas substituídas **5**, utilizando um organocatalisador (Esquema 3). Neste trabalho, os autores obtiveram os respectivos produtos **14** em bons rendimentos, utilizando a dietilamina em quantidade catalítica de 5 mol %.



Esquema 3

Outra importante classe de heterociclos estudada são as quinolinas, uma vez que a unidade estrutural é um anel benzênico fundido a um anel piridínico e seus análogos sintéticos possuem atividades biológicas interessantes.¹¹

Uma grande variedade de derivados de quinolina têm sido utilizados como agentes antivirais,¹² anticancerígenos,¹³ antibacterianos,¹⁴ antifúngicos¹⁵ e anti-

⁹ Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9143.

¹⁰ Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584.

¹¹ (a) Larsen, R. D.; Corley, E. G.; King, A. O.; Carrol, J. D.; Davis, P.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Labelle, M.; Gauthier, J. Y.; Xiang, Y. B.; Zamboni, R. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3398; (b) Roma, G.; Braccio, M. D.; Grossi, G.; Mattioli, F.; Ghia, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1021; (c) Chen, Y. L.; Fang, K. C.; Sheu, J. Y.; Hsu, S. L.; Tzeng, C. C. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2374; (d) Gantier, J. C.; Fournet, A.; Munos, M. H.; Hocquemiller, R. *Planta Med.* **1996**, *62*, 285.

¹² (a) Gottlieb, D.; Shaw, P. D.; *Antibiotics II, Biosynthesis*, Vol. 2; 1st ed.; Springer: New York, **1967**; (b) Font, M.; Monge, A.; Ruiz, I.; Heras, B.; *Drug Des. Discov.* **1997**, *14*, 259.

¹³ Nakamura, T.; Oka, M.; Aizawa, K.; Soda, H.; Fukuda, M.; Terashi, K.; Ikeda, K.; Mizuta, Y.; Noguchi, Y.; Kimura, Y.; Tsuruo, T.; Kohno, S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, *255*, 618.

¹⁴ Kaminsky, D.; Meltzer, R. I. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 160; (e) Musiol, R.; Jampilek, J.; Buchta, V.; Silva, L.; Niedbala, H.; Podeszwa, B.; Palka, A.; Majerz-Maniecka, K.; Oleksyn, B.; Polanski, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *14*, 3592.

¹⁵ Warshakoon, N. C.; Sheville, J.; Bhatt, R. T.; Ji, W.; Mendez-Andino, J. L.; Meyers, K. M.; Kim, N.; Wos, J. A.; Mitchell, C.; Paris, J. L.; Pinney, B. B.; Reizes, O.; Hu, X. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5207.

inflamatórios¹⁶ (Figura 2). Especificamente, os derivados de 7-cloroquinolina são compostos biologicamente ativos e exibem uma gama de atividades farmacológicas, incluindo propriedades antimalárica e antituberculosa.¹⁷

Devido à sua importância como uma subestrutura em uma ampla variedade de produtos sintéticos e naturais, inúmeros trabalhos têm sido descritos para a obtenção de novas moléculas com base na 7-cloroquinolina. Recentemente, o nosso grupo de pesquisa descreveu a síntese e propriedades farmacológicas de 7-cloroquinolina-1,2,3 triazol carboxamidas.¹⁸ Um dos compostos sintetizados (QTCA-1 **20**, Figura 2) apresentou atividades importantes como anticonvulsivante, antinociceptiva e anti-inflamatória.

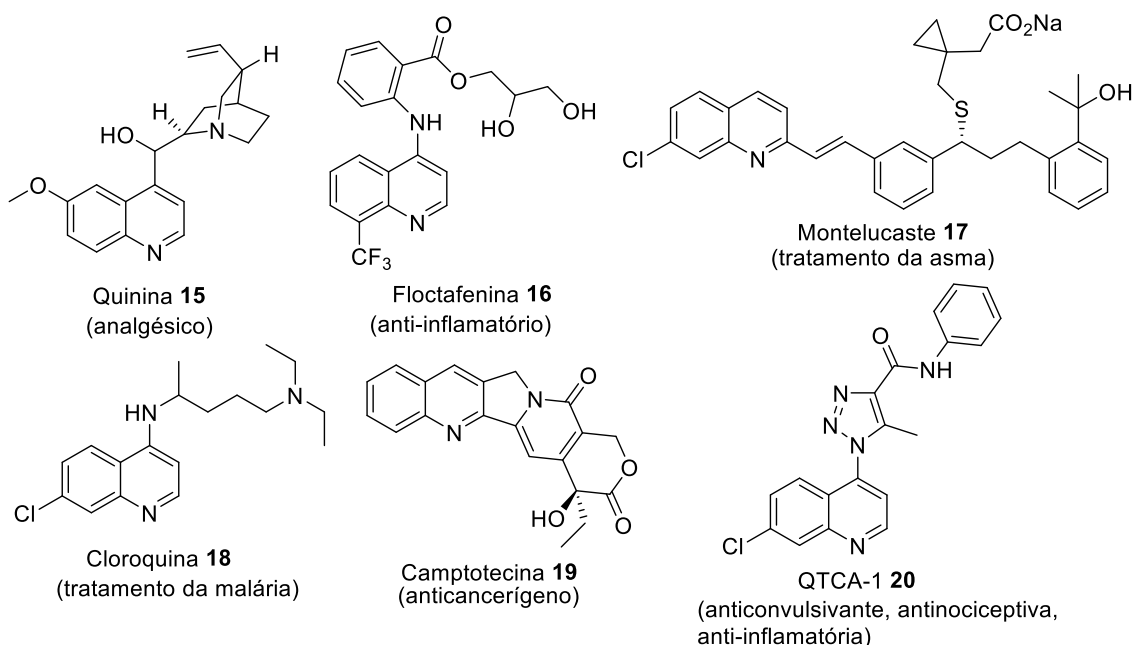


Figura 2: Quinolinas importantes biologicamente.

¹⁶ Giuseppe, P.; Antonino, R.; Alessandro, D. B.; Donato, Q.; Marina, D. F.; Donatella, P.; Francesca, G.; Venuti Alberto, V. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **1997**, 78, 74.

¹⁷ (a) Macedo, B.; Kaschula, C. H.; Hunter, R.; Chaves, J. A. P.; van der Merwe, J. D.; Silva, J. L.; Egan, T. J.; Cordeiro, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5468; (b) Candéa, A. L. P.; Ferreira, M. L.; Pais, K. C.; Cardoso, L. N. F.; Kaiser, C. R.; Henriques, M. G. M.; Lourenço, M. C. S.; Bezerra, F. A. F. M.; Souza, M. V. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6272; (c) Souza, M. V. N.; Pais, K. C.; Kaiser, C. R.; Peralta, M. A.; Ferreira, M. L.; Lourenço, M. C. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 17, 1474; (d) Singh, P.; Singh, P.; Kumar, M.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Kumar, K.; Kumar, V.; Mahajan, M. P.; Bisetty, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 57.

¹⁸ Wilhelm, E. A.; Machado, N. C.; Pedroso, A. B.; Goldani, B. S.; Seus, N.; Moura, S.; Savegnago, L.; Jacob, R. G.; Alves, D. *RSC Adv.* **2014**, 4, 41437.

Outra classe de compostos que vem sendo bastante reportada são as sulfonas,¹⁹ cuja a estrutura é representada por um átomo de enxofre unido a dois oxigênios por ligações duplas e por ligações simples à duas cadeias carbônicas.

Os grupos sulfonilas também possuem importância, tanto para a síntese de novos compostos quanto na química medicinal, como no caso o fármaco muito utilizado a Nimesulida (Figura 3, **22**) que possui atividade anti-inflamatória, outro fármaco comercializado é o celecoxibe, também possui atividade anti-inflamatória para o tratamento osteoartrite.²⁰ Particularmente, as β -ceto sulfonas são intermediários versáteis na síntese orgânica e são empregados como precursores para a preparação de adutos de Michael,²¹ chalconas,²² alquinos,²³ pirróis,²⁴ fenantrenos²⁵ e na síntese de nitronas cíclicas quirais.²⁶

Existem variadas moléculas que contêm grupos sulfonila que apresentam atividades biológicas²⁷ como antibacteriana, antifúngica, anticonceptiva e antitumoral. Recentemente, Park e col.²⁸ relataram a síntese de sulfonilalquilas com potencial terapêutico para o tratamento da doença de Parkinson (Figura 3).

¹⁹ (a) Simpkins, N. S. *In Sulfones in Organic Synthesis*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon: Oxford, **1993**; (b) Trost, B. M. *Comprehensive Organic Chemistry*; Pergamon: Oxford, **1991**; (c) El-Awa, A.; Noshi, M. N.; Mollat du Jourdin, X.; Fuchs, P. L. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2315.

²⁰ Yelland, M. J.; Nikles, C. J.; McNairn, N.; Del Mar, C. B.; Schluter, P. J.; Brown, R. M. *Rheumatology* **2007**, *46*, 135.

²¹ Alemán, J.; Marcos, V.; Marzo, L.; Ruano, J. L. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *23*, 4482.

²² Kumar, A.; Sharma, S.; Tripathi, V. D.; Srivastava, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9445.

²³ Mandai, T.; Yanagi, T.; Araki, K.; Morisaki, Y.; Kawada, M.; Otera, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3670.

²⁴ Chang, M.-Y.; Cheng, Y.-C.; Lu, Y.-J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6252.

²⁵ Chang, M.-Y.; Chen, Y.-C.; Chan, C.-K. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 782.

²⁶ Mancheño, O. G.; Tangen, P.; Rohlmann, R.; Fröhlich, R.; Alemán, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 984.

²⁷ (a) Curti, C.; Laget, M.; Carle, A. O.; Gellis, A.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 880; (b) Rais-Bahrami, K.; Majd, M.; Veszelszky, E.; Short, B. L. *Am. J. Perinatol.* **2004**, *21*, 329. (c) Duarte, J. D.; Cooper-DeHoff, R. M. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* **2010**, *8*, 793; (d) Billard, W.; Binch, H.; Bratzler, K.; Chen, L. Y.; Crosby, G., Jr.; Duffy, R. A.; Dugar, S.; Lachowicz, J.; McQuade, R.; Pushpavanam, P.; Ruperto, V. B.; Taylor, L. A.; Clader, J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2209; (e) Huang, F.; Batey, R. A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7667; (f) Padmavathi, V.; Thriveni, P.; Reddy, G. S.; Deepti, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 917; (g) Konduru, N.K.; Dey, S.; Sajid, M.; Owais, M.; Ahmed, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *59*, 23; (h) Todd, P. A.; Clissold, S. P. *Drugs* **1991**, *41*, 625; (i) Lee, C. R.; Balfour, J. A. *Drugs* **1994**, *48*, 907.

²⁸ Woo, S.Y.; Kim, J. H.; Moon, M. K.; Han, S.-H.; Yeon, S. K.; Choi, J.W.; Jang, B. K.; Song, H. J.; Kang, Y. G.; Kim, J. W.; Lee, J.; Kim, D.J.; Hwang, O.; Park, K. D. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1473.

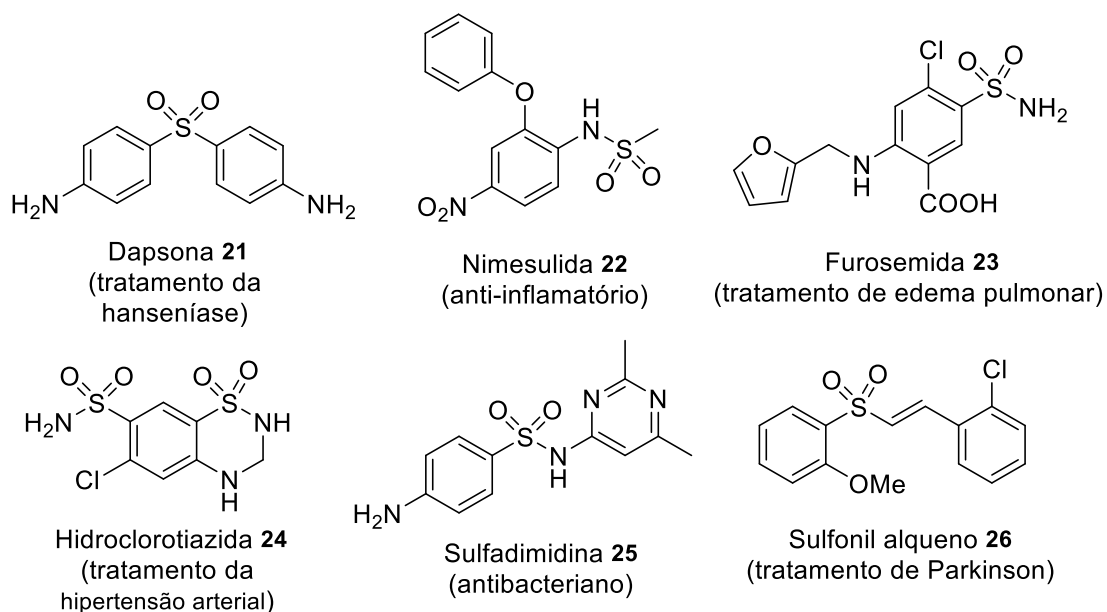
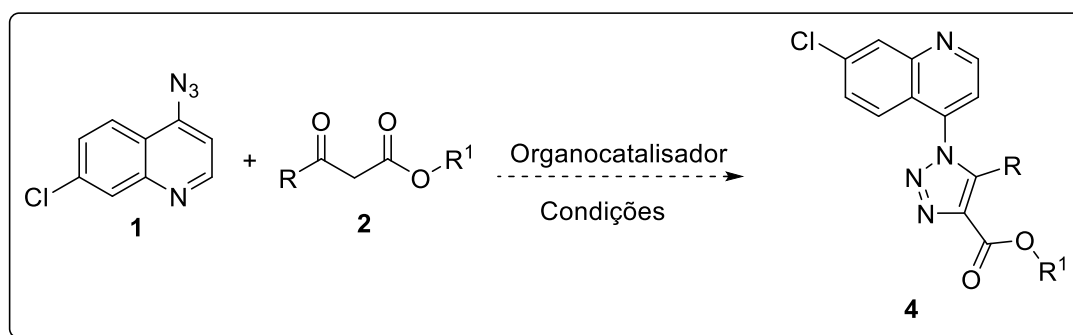


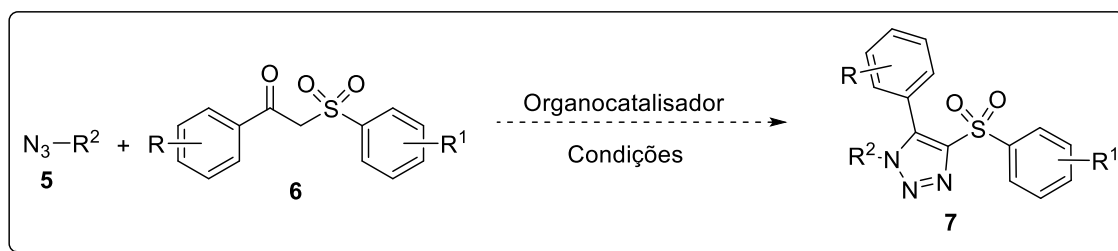
Figura 3: Moléculas com atividades biológicas contendo o grupo sulfona na sua estrutura.

Diante de todos os resultados encontrados na literatura científica e devido à importância biológica dessas classes de moléculas, o objetivo deste trabalho foi desenvolver uma nova abordagem sintética para a obtenção de compostos triazólicos que contenham o grupo quinolínic 4 em suas estruturas a partir da cicloadição 1,3 dipolar enamino-azida catalisada por pirrolidina (Esquema 4).



Esquema 4

Além disso, o trabalho teve como meta a síntese de novos compostos triazólicos contendo o grupo sulfonila na sua estrutura através da cicloadição 1,3 dipolar entre azidas orgânicas e β -ceto sulfonas utilizando um organocatalisador (Esquema 5).



Esquema 5

2. Revisão Bibliográfica

A seguir será apresentada uma revisão sobre os assuntos pertinentes a esse trabalho. Serão abordadas, inicialmente, algumas propriedades e aplicações dos compostos quinolínicos, destacando os compostos triazólicos e derivados que contenham um núcleo quinolínico.

Serão discutidas também algumas metodologias sintéticas para a obtenção destas estruturas. Será mostrada algumas propriedades, aplicações e síntese de sulfonas e a importância da utilização de organocatalisadores na síntese de compostos triazólicos.

2.1. Compostos Quinolínicos

A quinolina ou 1-aza-naftaleno ou também a benzo[*b*]piridina (Figura 4) este, é um composto aromático heterocíclico que contém um átomo de nitrogênio. Possui a fórmula molecular de C_9H_7N .²⁹ Ainda, a quinolina é uma base terciária fraca que pode formar sais com ácidos e exibe reatividade semelhante às da piridina e do benzeno e, também é suscetível tanto reações de substituição eletrofílicas quanto nucleofílicas. É um composto não tóxico para seres humanos na absorção oral ou inalação.

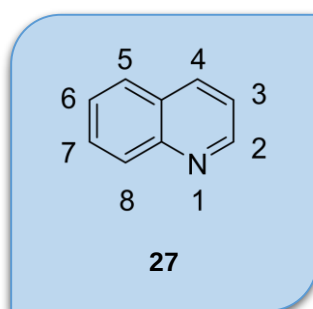


Figura 4 : Estrutura básica da quinolina.

O núcleo quinolínico está presente em vários compostos naturais (ex. *Cinchona officinalis*) e substâncias farmacologicamente ativas que exibem uma ampla gama de atividades. Uma das principais atividades farmacológicas é

²⁹ Patrick, G.L. *An introduction to medicinal chemistry*, Oxford University Press: New York, 2009.

contra a malária e outras atividades incluem a antibacteriana, a antifúngica, o antihelmíntico, os cardiotônicos, os a anticonvulsivantes, a anti-inflamatória e atividade analgésica.³⁰

O composto 4,7-dicloroquinolina **28** (Figura 5) vem sendo empregado como um intermediário versátil para variadas metodologias na síntese de compostos que contenham um núcleo quinolínic na sua estrutura, principalmente para a obtenção de fármacos com potencial antimalárico.³¹

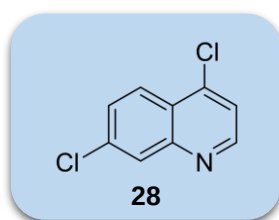


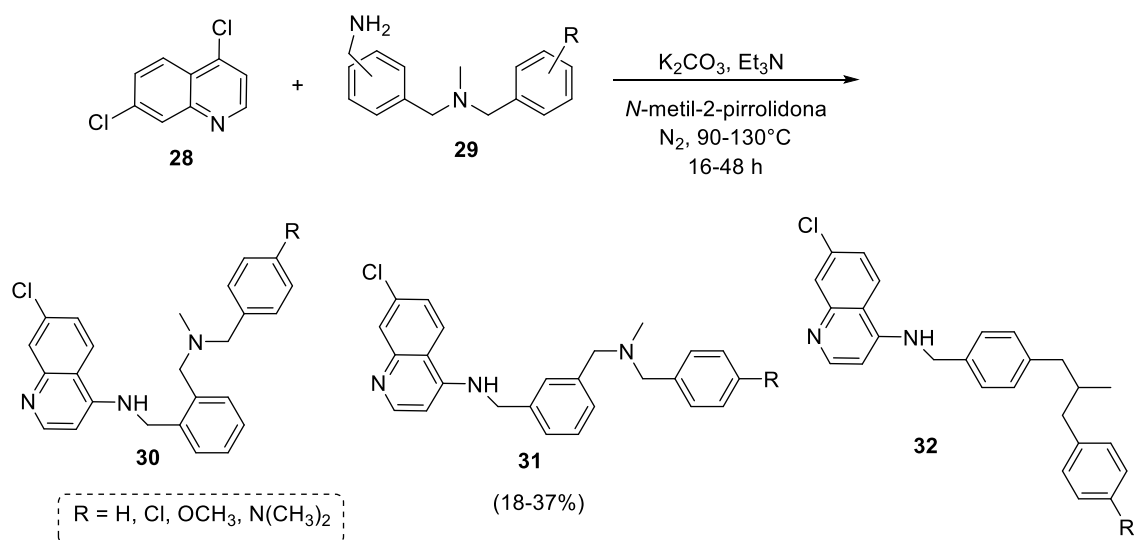
Figura 5: Estrutura da 4,7-dicloroquinolina.

Nos estudos desenvolvidos por Zishiri e col.³² para a síntese de moléculas com o núcleo quinolínic, foram obtidos através de uma única etapa reacional entre diferentes dibemetinas apropriadas **29** e 4,7-dicloroquinolina **28** em excesso, utilizando como solvente anidro *N*-metil-2-pirrolidona, na presença de carbonato de potássio e trietilamina como bases. A reação de cicloadição foi realizada em atmosfera de N₂ a temperaturas de 90-130 °C durante períodos que variaram de 16 a 48 horas. Foram obtidos os produtos **30**, **31** e **32** em baixos rendimentos (18-37%) (Esquema 6).

³⁰Marella, A.; Tanwar, O. P.; Saha, R.; Ali, M. R.; Srivastava, S.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M.; Alam, M. M. *Saudi Pharm. J.* **2013**, *21*, 1.

³¹ Price, C. C.; Roberts, R. M. *Org. Synth.* **1948**, *28*, 38.

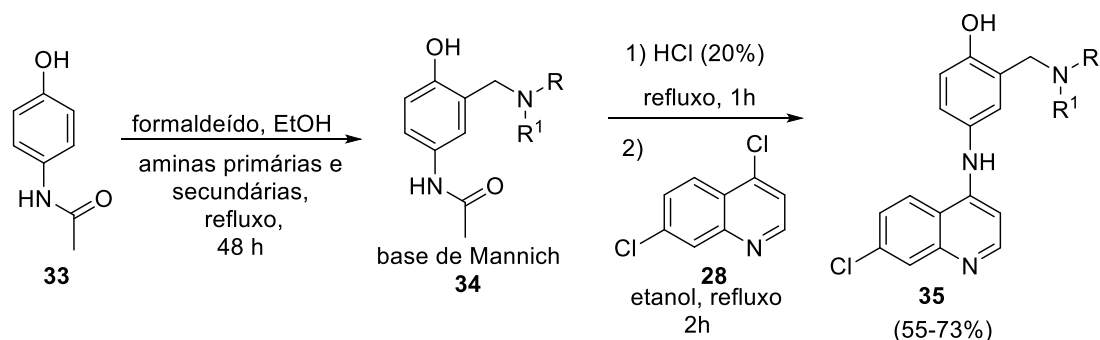
³² Zishiri, V. K.; Joshi, M. C.; Hunter, R.; Chibale, K.; Smith, P. J.; Summers, R. L.; Martin, R. E.; Egan, T. J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6956.



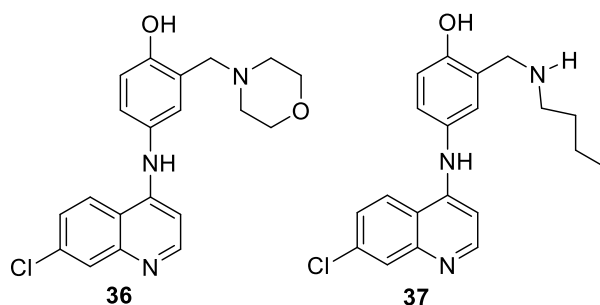
Esquema 6

O trabalho desenvolvido por Singh e col.³³ relata a síntese de 4-anilino quinolinas **35** derivadas de bases de Mannich. A 4-hidroxiacetanilida **33** foi submetida a uma reação de Mannich com morfolina e formaldeído aquoso, utilizando etanol sob refluxo em um tempo reacional de 48 horas. O produto (*N*-(3-substituído-aminometil-4-hidroxi-fenil)-acetamida) **34** foi aquecido sob refluxo durante 1 hora em ácido clorídrico. Esta solução foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em etanol e adicionado a 4,7-dicloroquinolina **28**, e em seguida, a solução foi aquecida sob refluxo durante 2 horas, levando aos produtos **35** em moderados a bons rendimentos (55-73%) (Esquema 7). Foram realizados testes de atividades *in vivo* e *in vitro* e os compostos apresentaram potencial para o tratamento da malária.

³³Singh, B.; Chetia, D.; Puri, S., K.; Srivastava, K.; Prakash, A. *Med. Chem. Res.* **2011**, 20, 1523.



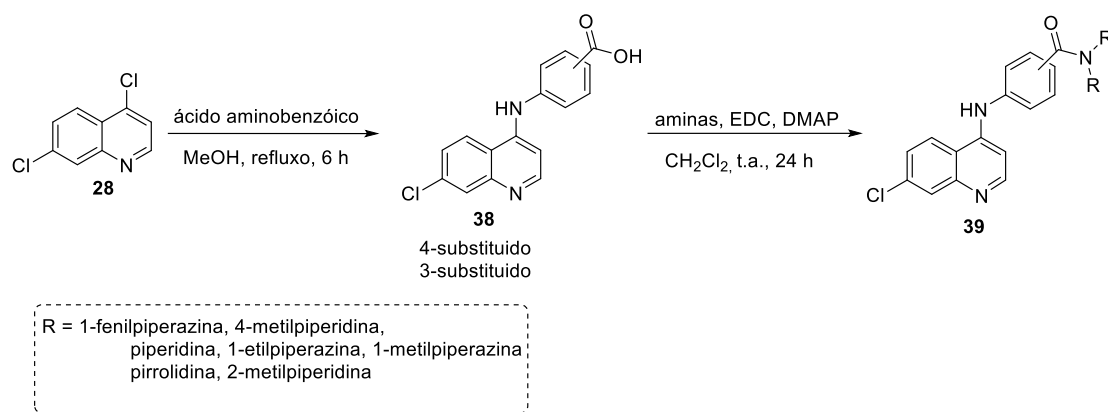
R = *n*-Butila, isopropila, H, fenila. R¹ = *n*-Butila, isopropila, fenila, *n*-propila.



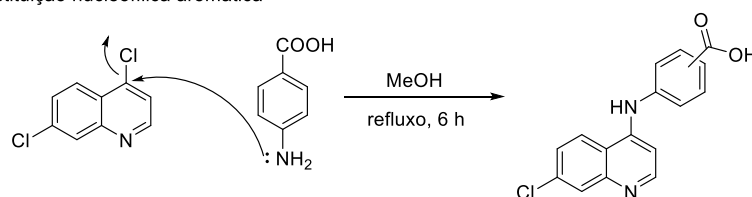
Esquema 7

Em 2013, Hieu e col.³⁴ relataram a síntese de uma série de novas 4-anilino-quinolinas **39** contendo grupo amida com variados substituintes. A 4,7-dicloroquinolina **28** reagiu com o ácido 4-aminobenzóico em metanol sob refluxo durante 6 horas. Após obtido o produto **38**, foi realizada a reação com variadas aminas que reagiram com o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) (EDC) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) em diclorometano à temperatura ambiente durante 24 horas, foram obtidas as 4-anilino-quinolinas **39** (Esquema 8). O mecanismo desta reação é através da substituição nucleofílica aromática, os pares de elétrons do nitrogênio atacam o carbono ocorrendo a eliminação do cloro. Foram avaliadas com relação a atividade citotóxica *in vitro* contra o carcinoma hepatocelular e apresentaram potencial atividade contra as células do carcinoma.

³⁴Hieu, B. T.; Thuy, V. T.; Tien, H. X.; Vu, T. K. *Asian J. Chem.* **2013**, 25, 4453.



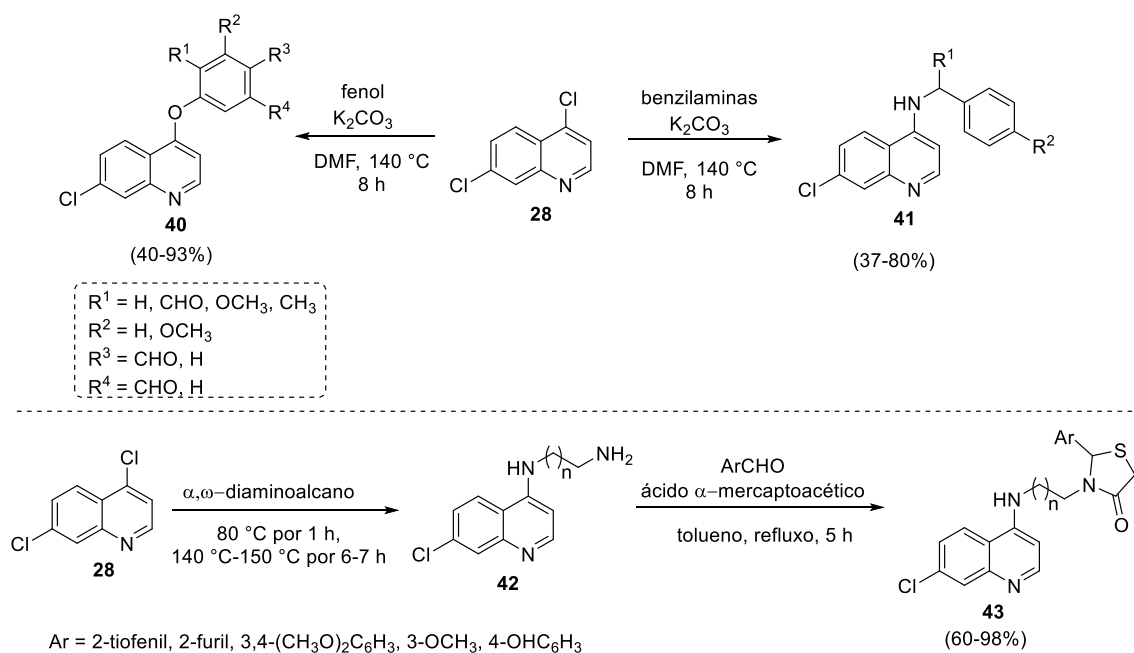
mecanismo: substituição nucleofílica aromática



Esquema 8

No trabalho descrito por Bueno e col.³⁵ foi realizada a síntese de derivados da 7-cloroquinolina a partir de fenóis e benzilaminas com diferentes substituintes que reagiram com a 4,7-cloroquinolina **28** por substituição nucleofílica aromática (SNAr), utilizando como solvente *N,N*-dimetilformamida (DMF) a uma temperatura elevada de 140 °C e com tempo reacional de 8 horas para a obtenção dos produtos **40** e **41** em moderados a excelentes rendimentos (37-93%). Outra reação *one-pot* multicomponente foi realizada entre diaminas com furfuraldeído, tiofenaldeído ou benzaldeídos com o ácido α -mercaptopoacético em refluxo utilizando tolueno seco como solvente durante 5 horas, obtendo os produtos sólidos **43** com rendimentos de bons a excelentes (60-98%). Entre os 18 compostos, sete derivados de quinolina mostraram atividade moderada contra a espécie de bactéria *Mycobacterium* (Esquema 9).

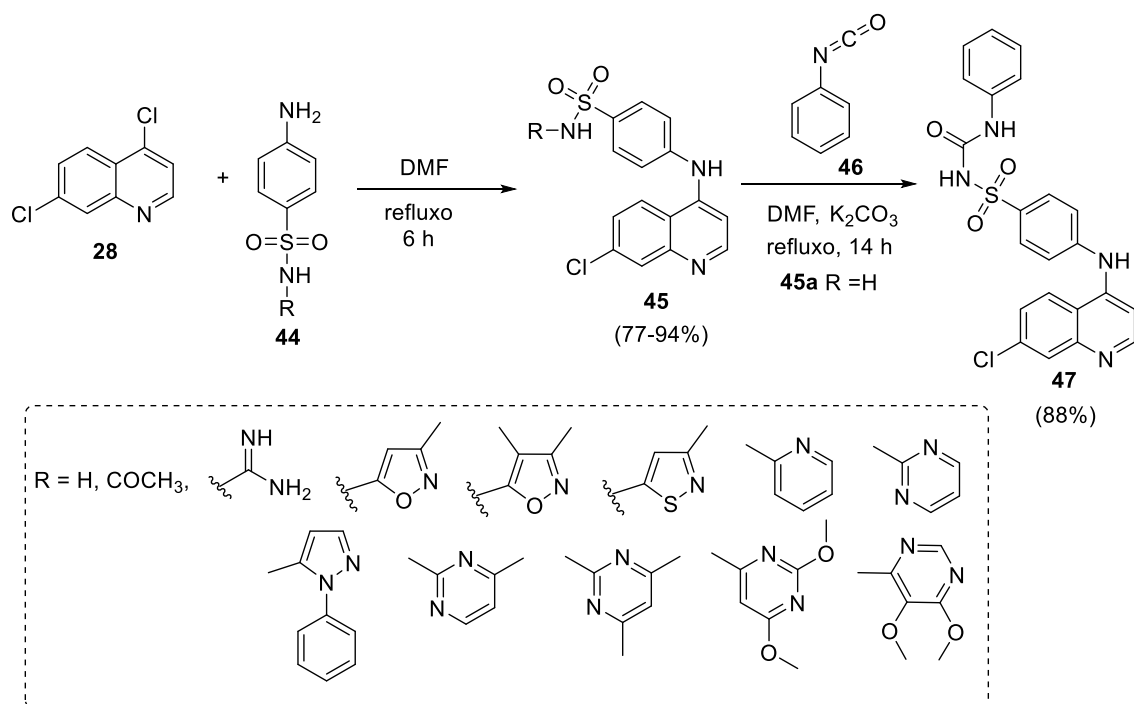
³⁵ Bueno, J.; Ruiz, F., A., R.; Estupiñan, S., V.; Kouznetsov, V., V. *Lett. Drug Des. Discov.*, **2012**, 9, 126.



Esquema 9

No trabalho descrito por Al-Dosari e col.³⁶ foram sintetizados os compostos 7-cloroquinolinosulfonamidas **45** com bons a excelentes rendimentos (77- 94%) a partir da reação entre a 4,7-dicloroquinolina com várias sulfonamidas em *N,N*-dimetilformamida (DMF), sob refluxo em um tempo reacional de 6 horas. Após a obtenção do produto **45a** (substituinte = hidrogênio) foi realizada a reação na presença de isocianato de fenila **46** em DMF seco contendo carbonato de potássio anidro, K_2CO_3 , como base. A mistura foi agitada sob refluxo durante 14 horas e o derivado 7-cloroquinolinasulfonamida **47** foi obtido com 88% de rendimento. Os compostos foram avaliados *in vitro* por suas atividades anticancerígena em células de câncer de mama e células de câncer de pele os compostos apresentaram atividades moderadas nos testes realizados (Esquema 10).

³⁶ Al-Dosari, M. S.; Ghorab, M. M.; Al-Said, M. S.; Nissan, Y. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 50.

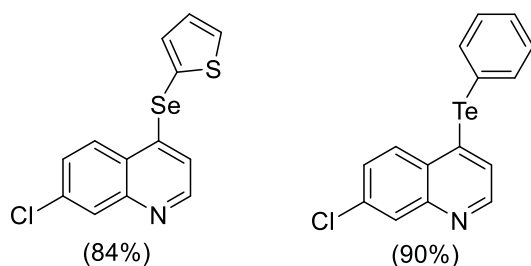
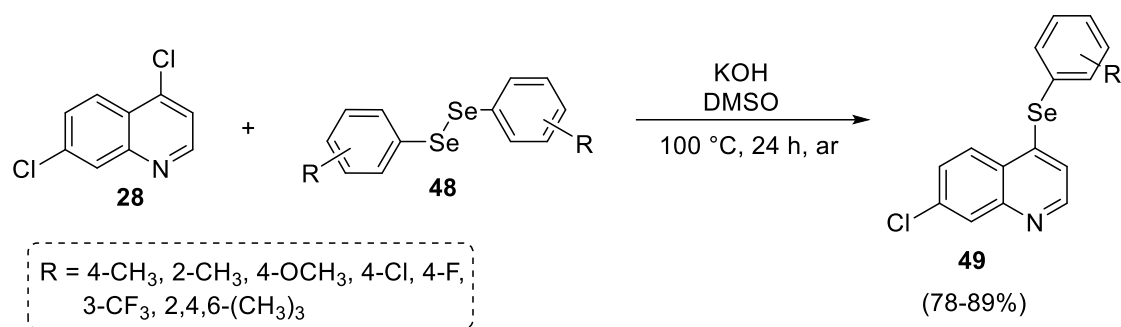


Esquema 10

Nosso grupo de pesquisa descreveu os resultados sobre a síntese e propriedades antioxidantes de 4-arylcalcogenil-7-cloroquinolinas **49**.³⁷ Esta nova classe de compostos foi sintetizada em elevados rendimentos (78-90%) por meio da reação da 4,7-dicloroquinolina com dicalcogenetos de diarila **48** tanto de selênio como de telúrio, utilizando-se hidróxido de potássio (KOH) como base, dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente à temperatura de 100 °C, sob atmosfera de ar, durante um tempo reacional de 24 horas. A reação foi eficiente para uma gama de substituintes ligados aos anéis aromáticos dos disselenetos de diorganoíla (Esquema 11). Estudos recentes mostraram que a 4-fenilselanil-7-cloroquinolina teve efeitos antinociceptivo e anti-inflamatório.³⁸

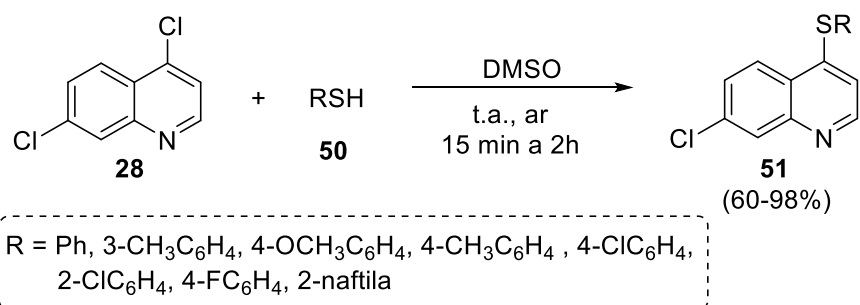
³⁷ Savegnago L.; Vieira, A.; I; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, M. R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 40.

³⁸ Pinza, M.; Reis, A. S.; Duarte, V. D.; Rocha, M. J.; Goldani, B. S.; Alves, D.; Savegnago, L.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *Eur. J. Pharm.* **2016**, 780, 122.



Esquema 11

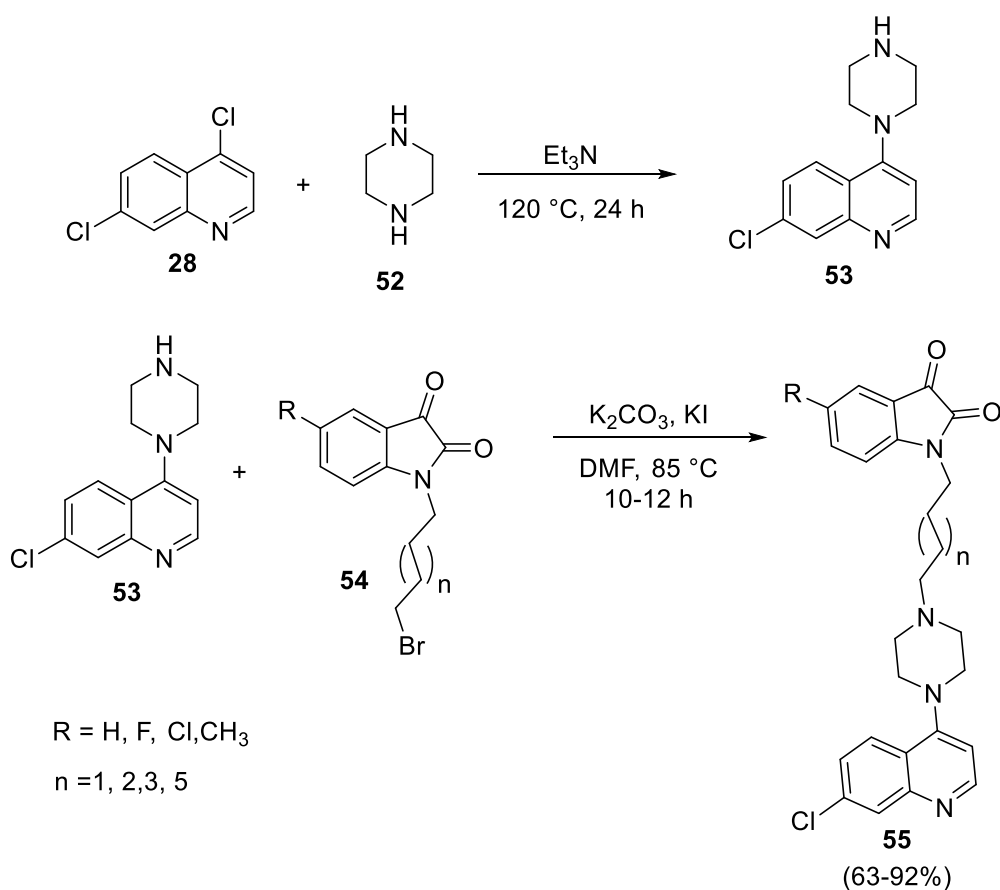
Outro trabalho descrito pelo nosso grupo de pesquisa,³⁹ retratou a síntese de variadas 4-organilsulfenil-7-cloroquinolinas **51**, que foram testadas as propriedades biológicas no nematódeo *Caenorhabditis elegans*. Estas classes de compostos foram facilmente sintetizadas com altos rendimentos (60-98%) através da reação direta entre a 4,7-dicloroquinolina **28** com tióis **50** utilizando-se como solvente DMSO à temperatura ambiente sob uma atmosfera de ar em tempos reacionais de 15 minutos a 2 horas. A reação se mostrou eficaz para uma gama de substituintes na porção do organosulfenila. Após obtidos os compostos foram realizados testes no nematódeo *Caenorhabditis elegans*, dois dos compostos reduziram a reprodução e longevidade do nematódeo (Esquema 12).



³⁹ Salgueiro, W. G.; Xavier, M. C. D. F.; Duarte, L. F. B.; Câmara, D. F.; Fagundez, D. A.; Soares, A. T. G.; Perin, G.; Alves, D.; Avila, D. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 75, 448.

Esquema 12

Raj e col em 2014⁴⁰ descreveram a síntese das 7-cloro-4-piperazin-1-il-quinolinas **53**, a partir da 4,7-dicloroquinolina **28** e com um excesso de piperazina **52** e trietilamina a uma temperatura de 120 °C. Após obtido a 7-cloro-4-piperazin-1-il-quinolina **53** ela foi diluída em DMF e foi adicionado carbonato de potássio (K_2CO_3) e iodeto de potássio (KI). A solução resultante reagiu durante 10 minutos, seguido pela adição de isatina *N*-alquilado **54** sob agitação no período de 10-12 horas a uma temperatura de 85 °C, foram obtidos os produtos **55** em bons a excelentes rendimentos (63-92%). Após os compostos foram avaliados a eficácia antimalárica e antituberculosa, um dos compostos apresentou boa atividade (Esquema 13).



Esquema 13

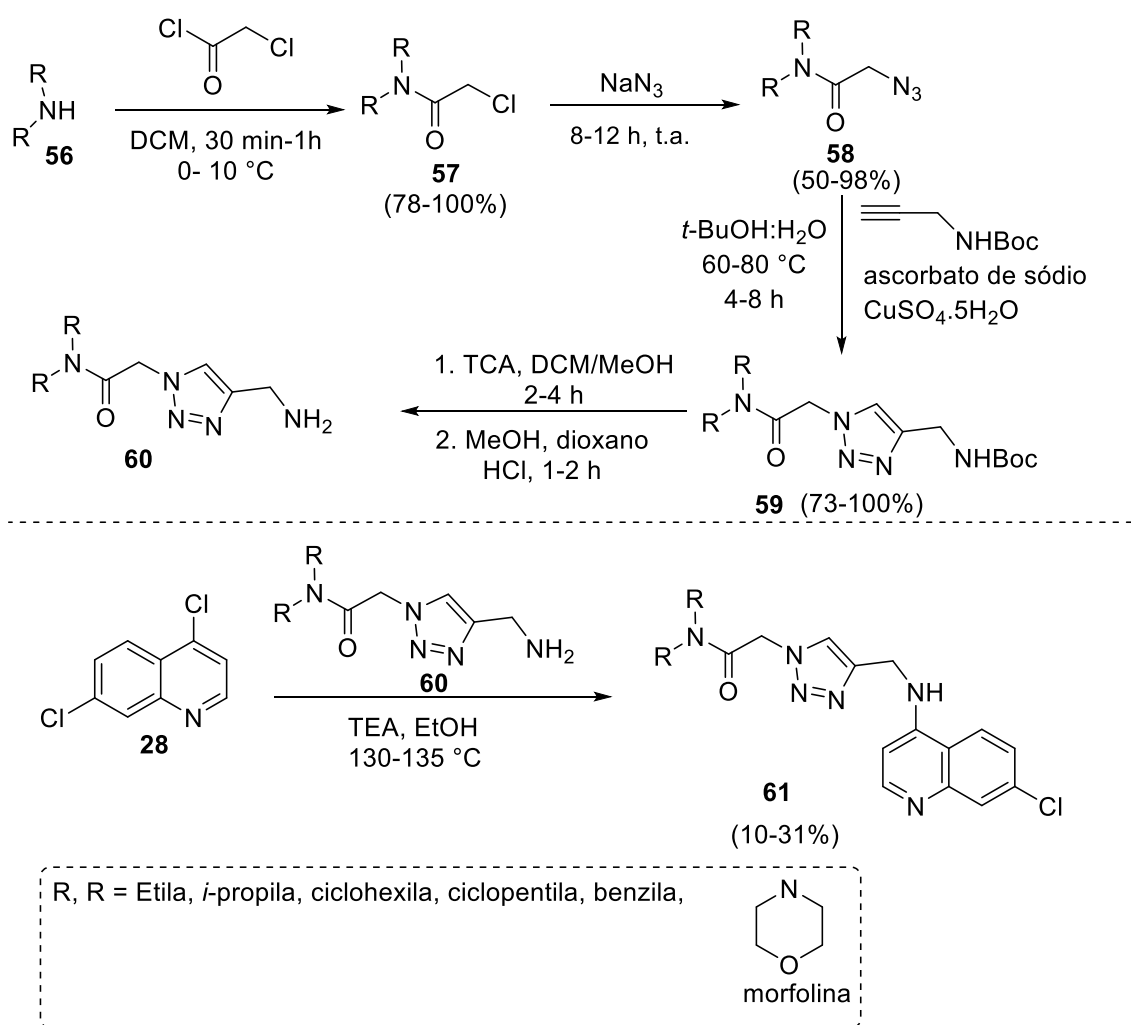
2.2. Síntese de triazóis contendo o grupo 7-cloro-quinolina

⁴⁰ Raj, R.; Biot, C.; Carrère-Kremer, S.; Kremer, L.; Guérardel, Y.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Forge, D.; Kumar, V. *Chem Biol Drug Des* **2014**, 83, 622.

No trabalho realizado por Joshi e col.⁴¹ uma nova série de análogos de quinolinotriazóis **61** contendo o grupo amida foram sintetizados. Na primeira etapa as aminas *N*-substituídas **56** reagiram com cloreto de cloroacetila em diclorometano com temperatura de 0 a 10 °C durante 30 minutos a 1 hora para formar as amidas **57**. Os compostos **57** foram posteriormente reagidos com NaN₃ em dimetilformamida (DMF) à temperatura ambiente durante 8 à 12 horas para formar as azidas **58**. Em seguida, estas reagiram à temperaturas 60 a 80 °C durante 4 à 8 horas em uma reação de cicloadição com *N*-Boc-propargilamina em *t*-BuOH e H₂O na presença de ascorbato de sódio e CuSO₄·5H₂O como catalisador, obtendo o triazol protegido **59** com rendimentos de bons á excelentes (73-100%).

Estes compostos **59** foram, em seguida, desprotegidos com ácido tricloroacético (TCA) em diclorometano/metanol seguido de ácido clorídrico e dioxano para se obter triazoilaminas **60**. De posse das triazoilaminas foram adicionados a 4,7-dicloroquinolina **28** utilizando trietilamina como base em etanol a uma temperatura de 130 a 135 °C durante 8 horas, sob uma atmosfera de N₂ obtendo os produtos **61** em baixos rendimentos (10-31%) (Esquema 14).

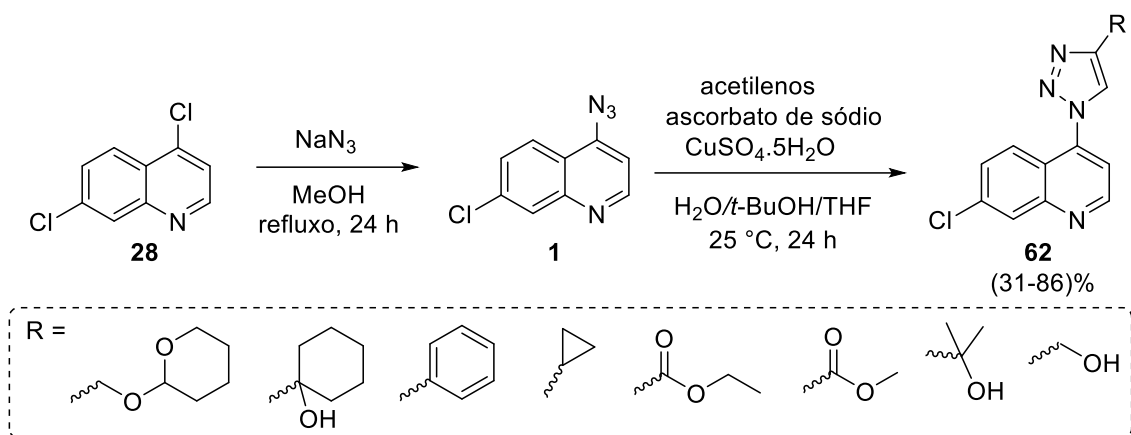
⁴¹ Joshi, M., C.; Wicht, K., J.; Taylor, D.; Hunter, R.; Smith, P., J.; Egan, T., J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 338.



Esquema 14

O trabalho realizado por Boechat e col.⁴² descreve a síntese de quinolino 1*H*-1,2,3-triazóis **62** com potencial antimalárico. Na primeira etapa reacional foi realizada a reação da azida da quinolina com azida de sódio em metanol sob refluxo durante 24 horas. Após, na segunda etapa reacional foi realizada a mistura dos solventes H₂O/*t*-BuOH e adicionado a 4-azido-7-cloroquinolina **28** com os variados acetilenos, juntamente com o catalisador CuSO₄·5H₂O e com o redutor ascorbato de sódio. A mistura reacional foi deixada por 24 horas à temperatura de 25 °C, formando os triazóis **62** de moderados a bons rendimentos (31-86%) (Esquema 15).

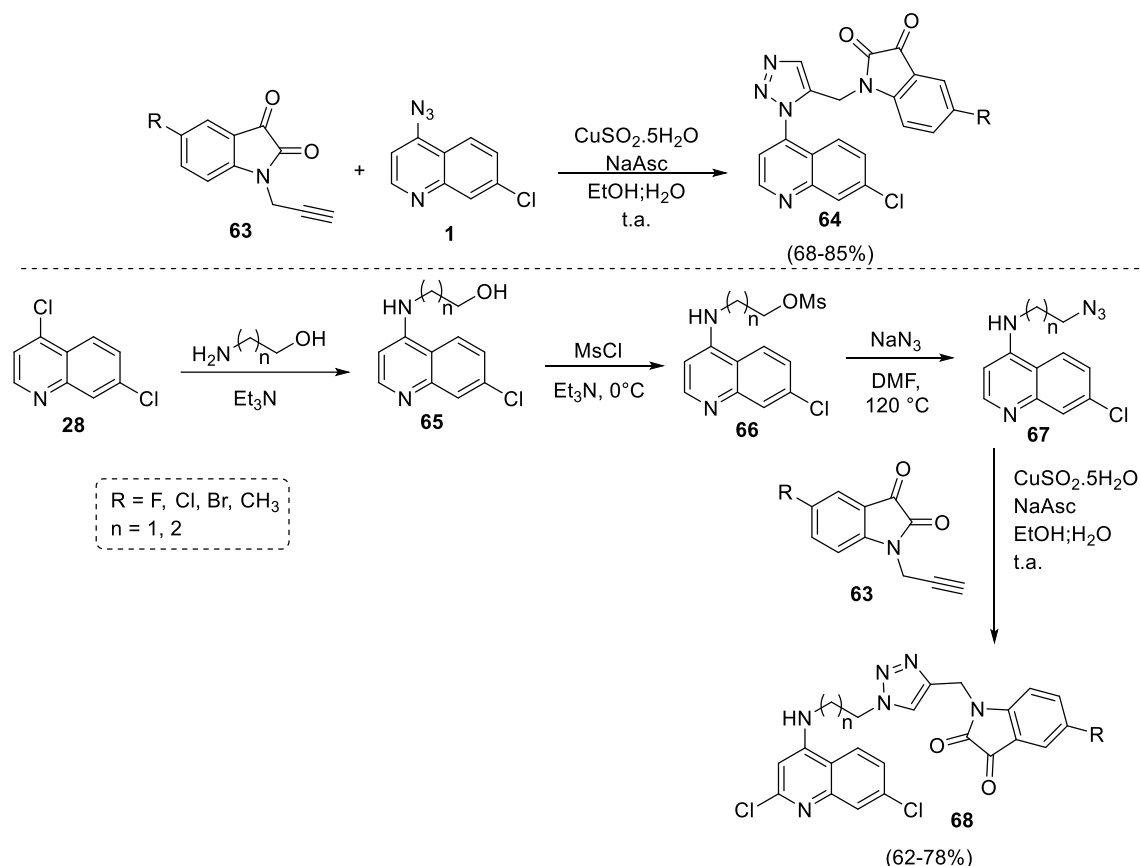
⁴² Boechat, N.; Ferreira, M. G. F.; Pinheiro, L. C. S.; Jesus, A. M. L.; Leite, M. M. M.; Júnior, C. C. S.; Aguiar, A. C. C.; Andrade, I. M.; Krettl, A. U. *Chem Biol Drug Des* **2014**, 84, 325.



Em 2013 Raj e col.⁴³ relataram a síntese de 1*H*-1,2,3-triazol-7-cloroquinolina-isatina **64**. Os precursores *N*-propargil isatinas **63** foram sintetizados por tratamento de uma solução das correspondentes isatinas em dimetilformamida (DMF) com hidreto de sódio (NaH), subsequentemente reagiram com brometo de propargila. A 4-azido-7-cloroquinolina **1** foi preparada a partir da 4,7-dicloroquinolina com NaN₃ em DMF a 65 °C durante 6 horas. Os triazóis **64** foram preparados em temperatura ambiente, na presença de sulfato de cobre e ascorbato de sódio em uma mistura dos solventes C₂H₅OH/H₂O obtendo os produtos de bons a excelentes rendimentos (68-85%).

A preparação da (2-azido-etil/propil)-(7-cloro-quinolin-4-il)-amina **65** foi realizada a partir da reação da 4,7-dicloroquinolina **28** com etanolamina ou 1-propanolamina a 120 °C durante 12 horas, seguida pela mesilação com cloreto de mesila, a temperatura de 0 °C durante 2-3 horas. O produto mesilato **66** foi tratado com azida de sódio a 120 °C em DMF seco durante 12 horas, resultando nos precursores desejados **67**. Os triazóis **68** foram sintetizados pelos precursores **67** com as isatinas propargílicas **63** à temperatura ambiente e em uma mistura de solventes C₂H₅OH/H₂O, na presença do catalisador de CuSO₄.5H₂O e ascorbato de sódio durante 7 horas de reação foram obtidos os triazóis **68** de bons a excelentes rendimentos (62-78%) (Esquema 16).

⁴³ Raj, R.; Singh, P.; Singh, P.; Gut, J.; Rosenthal, P., J.; Kumar, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 62, 590.



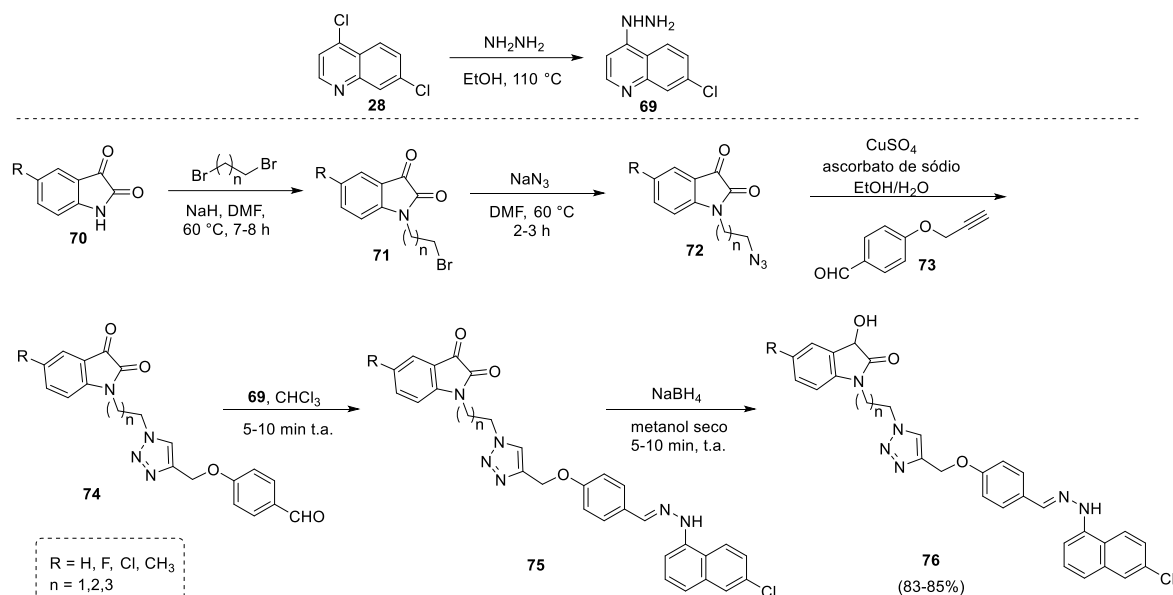
Esquema 16

No trabalho realizado por Raj e col.⁴⁴ foi realizada a síntese de compostos triazólicos **76** contendo isatina na sua estrutura. Para a síntese dos produtos desejados, o precursor (7-cloroquinolin-4-il)-hidrazina **69** foi preparado à partir da 4,7-dicloroquinolina **28**, em refluxo com hidrato de hidrazina em etanol, a 110 °C, durante 3 a 4 horas. Após, foram preparados os 1*H*-1,2,3-triazol isatinas **73** por uma alquilação da isatina **70** assistida pela base hidreto de sódio com dibromoalcanos. Assim, as *N*-alquilbromoisatinas **71** obtidas foram tratadas com azida de sódio em DMF seco a uma temperatura de 60 °C para se obter as correspondentes *N*-alquillazido-isatinas **72** em bons rendimentos.

Na próxima etapa reacional o catalisador sulfato de cobre (CuSO₄) promoveu a cicloadição com o *O*-propargílico salicilaldeído **73** utilizando o ascorbato de sódio como agente redutor em etanol e água formando o desejado precursor **74** com um grupo aldeído livre em rendimentos excelentes (Esquema 17). A reação de **69** com **74** em clorofórmio seco durante 5 a 10 minutos resultou

⁴⁴ Raj, R.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Kumar, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 756.

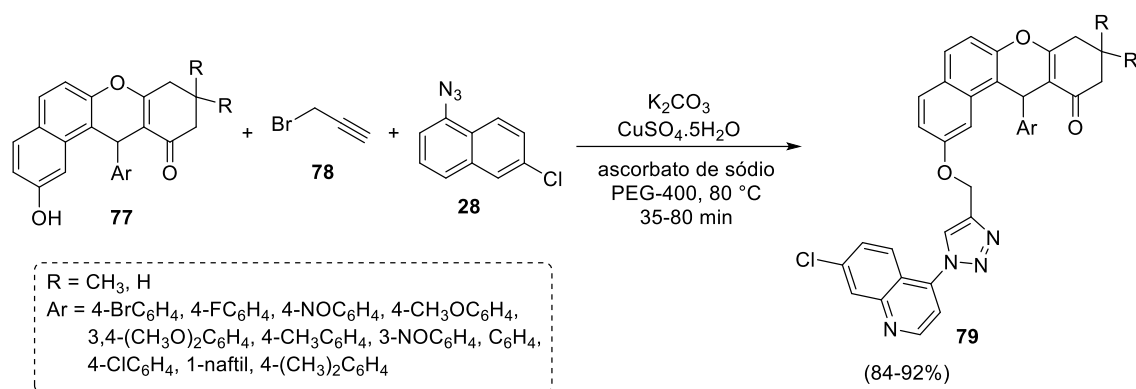
no produto 1*H*-1,2,3-triazol-isatina-7-cloroquinolina **75**. Após obtido o composto **75**, esse reagiu com borohidreto de sódio (NaBH₄) em metanol em tempo reacional de 5 a 10 min a temperatura ambiente resultando no isolamento de 1*H*-1,2,3-triazol-3-hidroxiindol-7-cloroquinolina **76** em excelentes rendimentos (83-85%) (Esquema 17).



Esquema 17

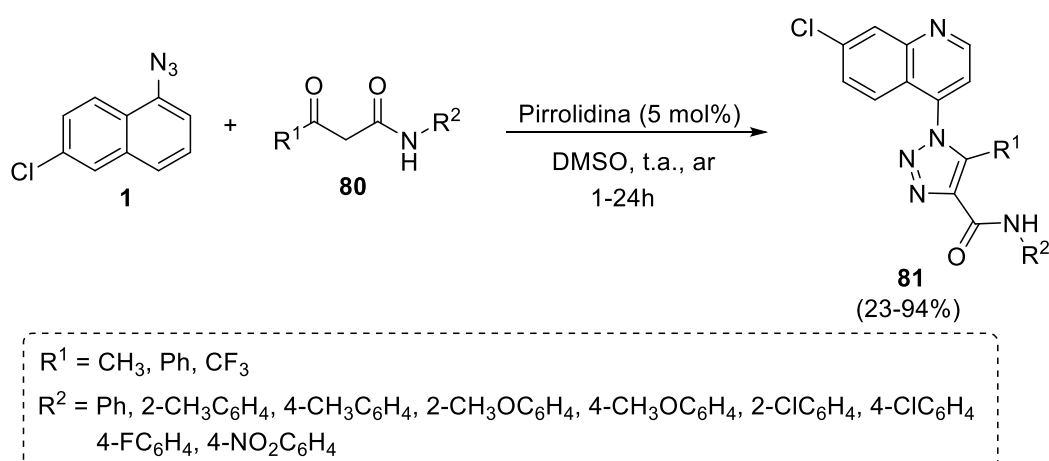
Recentemente Singh e col.⁴⁵ realizaram a síntese de xanteno-triazol-quinolina **79** conjugados via reação de condensação multicomponente *one pot*, de variadas 12-aryl-2-hidroxi-tetrahidrobenzo[*a*]xanteno-11-ona **77**, com brometo propargílico **78** e 4-azido-7-cloroquinolina **1** usando polietilenoglicol 400 (PEG-400) como solvente verde. Foi utilizado ainda o catalisador sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) com o redutor ascorbato de sódio a uma temperatura de 80°C em tempos reacionais de 35 a 80 minutos, obtendo os produtos **79** de bons a excelentes rendimentos (84-92%). Após obtidos os produtos, foram explorados seus efeitos no crescimento *in vitro* de microrganismos que causam infecção microbiana. Todos os compostos exibiram boas propriedades antibacterianas e atividade antifúngica. (Esquema 18).

⁴⁵ Singh, H.; Nand, B.; Sindhu, J.; Khurana, J. M.; Sharma, C.; Aneja, K. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, 25, 1178.



Esquema 18

Em 2014, nosso grupo de pesquisa demonstrou a síntese e propriedades farmacológicas de 7-cloroquinolina-1,2,3-triazoilcarboxamidas **81** através da cicloadição organocatalítica. Esta classe de compostos foi sintetizadas em bom excelentes rendimentos (23-94%), à partir da reação da 4-azido-7-cloroquinolina **1** com uma gama de β -oxo-amidas **80** substituídas na presença de uma quantidade catalítica de pirrolidina (5 mol %) em DMSO como solvente a temperatura ambiente em tempos reacionais de 1 à 24 horas. Os compostos obtidos foram submetidos a testes de atividades anticonvulsivantes, antinociceptiva e anti-inflamatórios *in vivo* (Esquema 19).¹⁸ Os resultados obtidos neste estudo sugere fortemente que 7-cloroquinolina-1,2,3-carboxamida triazoil tiveram efeito sobre modulação de dor central, apresentando características antinociceptiva e anti-inflamatorias para combater a dor aguda.



Esquema 19

2.3. Compostos contendo grupos sulfonila.

A fórmula estrutural geral das sulfonas contém o grupo sulfonil ligado a dois átomos de carbono $R-S(=O)_2-R'$ (Figura 6). Os sulfetos na maioria das vezes são precursores das sulfonas por oxidação através da formação intermediária de sulfóxidos. Por exemplo, sulfeto de dimetila é oxidado a sulfóxido de dimetila e depois para dimetil sulfona.^{19a} Na Reação de Ramberg- Bäcklund e na reação de Julia (olefinação de sulfonas) as sulfonas são convertidas em alcenos através da eliminação do dióxido de enxofre.⁴⁶

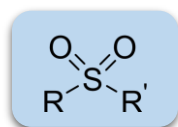


Figura 6: Estrutura básica da sulfona.

As sulfonas são uma interessante classe de compostos por possuírem variadas aplicações, como por exemplo, o sulfolano **82** comumente usado na indústria química como um solvente extrativo em destilação ou solvente de reação é um composto organossulfurado aprótico e, é facilmente solúvel em água.⁴⁷ Outra aplicação é na área dos polímeros, vários materiais apresentam resistência à oxidação, corrosão, altas temperaturas. Por exemplo, os polímeros bisfenol S **83** e 4,4'diclorodifenil sulfona **84**, são amplamente utilizados em encanamentos.⁴⁸ As sulfonas são muito utilizadas na indústria farmacêutica, sendo que o medicamento mais comum é a dapsona **85**, um antibiótico que pode ser utilizado no tratamento de diversas doenças entre elas no tratamento da lepra, da pneumonia, prevenção da toxoplasmose, para acne e outras doenças na pele (Figura 7).⁴⁹

⁴⁶Cao, X.-P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1301.

⁴⁷ HILLIS O. FOLKINS, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* Ed.Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Claremont, EUA, **2012**, 5, 255.

⁴⁸ FINK, J., K.; *High Performance Polymers* Ed. William Andrew, Norwich, USA, **2008**, 239-241.

⁴⁹ Zhu, Y., I.; Stiller, M., J. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2001**, 45, 421.

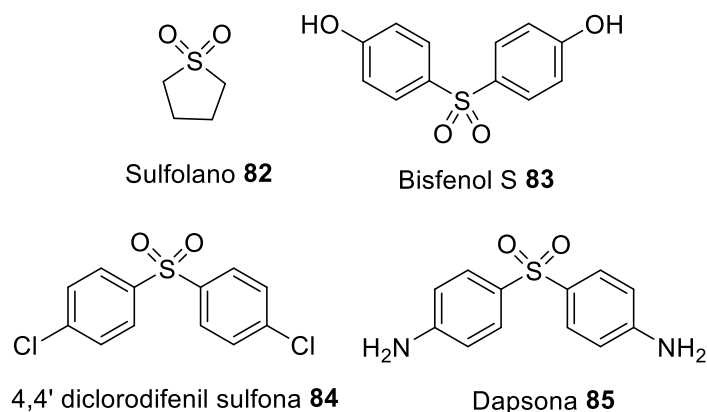


Figura 7: Compostos contendo sulfona na estrutura.

2.4. Síntese e aplicação de β -ceto sulfonas.

Uma classe de sulfonas que tem atraído a atenção dos químicos sintéticos é sulfonas contendo grupo funcional. Em particular, 2-oxo-sulfonas (β -ceto sulfonas) tendo a função carbonila na posição β ao grupo sulfonila, estes são intermediários sintéticos versáteis utilizados para a preparação de diversas classes de compostos orgânicos. Por meio intermediário e por conversão do fragmento β -ceto sulfona, pode ser realizada a síntese de produtos naturais. Além disso, certos derivados de β -ceto sulfona são conhecidos por exibirem atividade biológica.⁵⁰

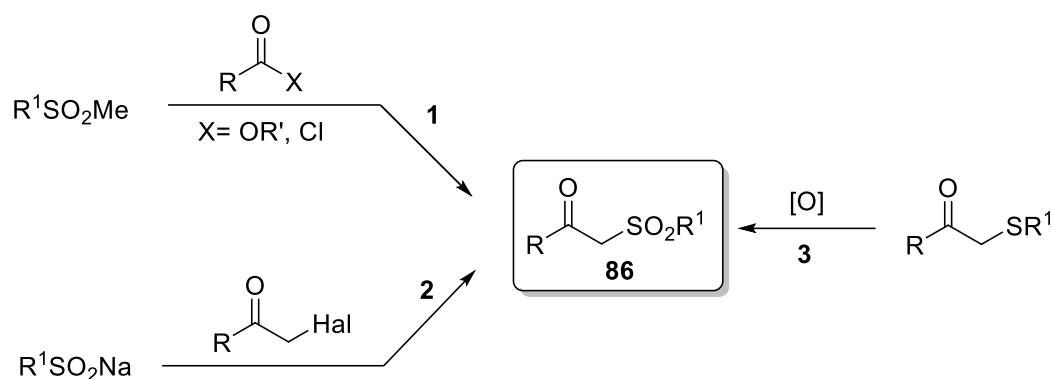
Existem várias vias sintéticas para a obtenção das β -ceto sulfona **86**, a mais disponível e amplamente usadas para β -ceto sulfonas incluem acilação de metil sulfonas (Método 1),⁵¹ alquilação de aril sulfonas metálicos com α -halo cetonas⁵² (Método 2) e oxidação de β -cetossulfetos⁵³ (Método 3) (Esquema 20). A acilação de metil sulfonas pode ser obtida através de ésteres, de ácidos carboxílicos ou de cloretos na presença de variadas bases como *n*-butil-lítio, LDA ou hidreto de sódio (Método 1) (Esquema 20). Este é o método mais explorado para proporcionar as β -ceto sulfonas.

⁵⁰ Markitanov, Y. M.; Timoshenko, V. M.; Shermolovich, Y. G. *J. Sulfur Chem.* **2013**, 35, 188.

⁵¹ (a) House, H. O.; Larson, J. K. *J Org Chem.* **1968**; 33, 61; (b) Thomsen, M., W.; Handwerker, B., M.; Katz, S. A.; Belser, R. B. *J Org Chem.* **1988**, 53, 906.

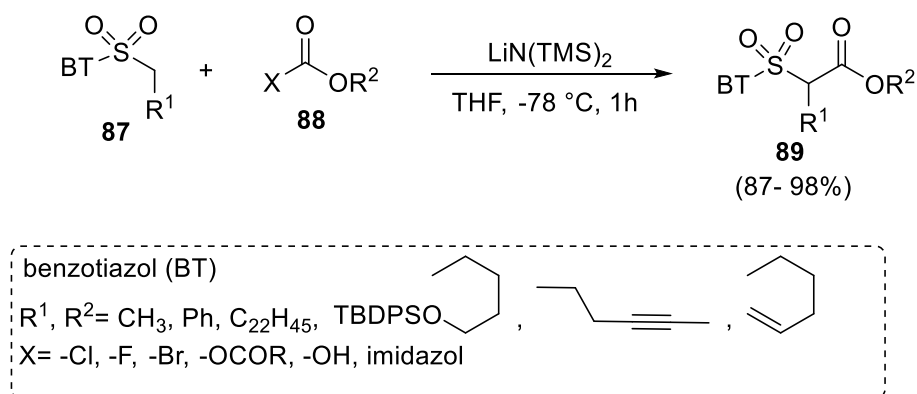
⁵² (a) Wildeman J; Leusen, V. A. M. *Synthesis* **1979**, 733. (b) Vennstra, G., E.; Zwaneburg, B. *Synthesis* **1975**, 519.

⁵³ Fan, A.-L.; Cao, S.; Zhang, Z. *J Heterocycl Chem.* **1997**, 34, 1657.



Esquema 20

No trabalho realizado por Sato e col.⁵⁴ as β -alcoxicarbonil sulfonas **89** contendo o núcleo heterocíclico benzotiazol foram preparados pela acilação dos correspondentes heteroarilsulfonas **87** utilizando bis(trimetilsilil)amida de lítio ($\text{LiN}(\text{TMS})_2$) como base, diferentes ésteres **88** em tetrahidrofurano (THF) como solvente a temperatura de -78°C durante 1 hora de reação (Esquema 21). Diferentes tipos de reagentes com grupo alcoxi **88** (Cl, imidazol ou OCOR como grupos de saída) foram testados. A natureza dos grupos de saída mostrou ter pouco efeito na reação obtendo os correspondes produtos em excelentes rendimentos (87-98%). Além disso, as condições de reação mostraram tolerar diversas funcionalidades, por exemplo, éter *t*-butildifenilsilil (TBDPS), éteres de fenila e halogenados ou alcanos insaturados.



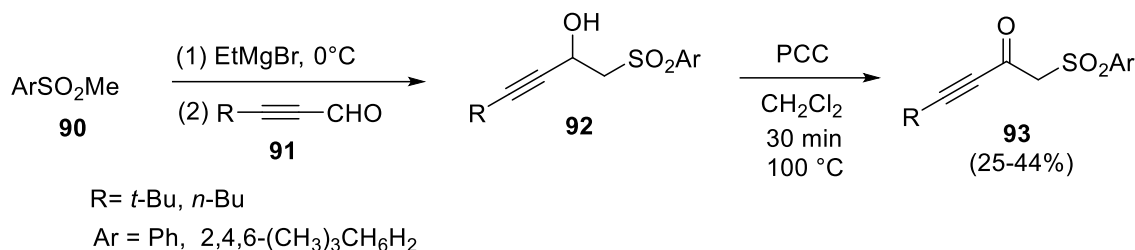
Esquema 21

A metodologia descrita por Yoshimatsu e col.⁵⁵, para a obtenção de β -ceto sulfonas ligado ao grupo alquino **93**, foram preparados através da oxidação de

⁵⁴ Pospíšil, J.; Sato, H. *J Org Chem.* **2011**, 76, 2269.

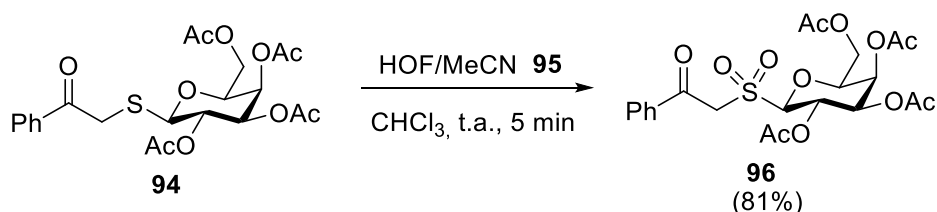
⁵⁵ Yoshimatsu, M.; Oh-Ishi, K.; Tanabe, G.; Muraoka, O. *J Chem Soc. Perkin Trans.* **2002**, 1, 1413.

β -hidroxisulfonas **92** com clorocromato de piridínio (PCC). As correspondentes β -hidroxisulfonas **92** foram obtidas à partir de aril sulfonas **90** e aldeídos propargílicos **91** via reação de Grignard. As sulfonas **93** foram obtidas em rendimentos moderados (25-44%) após a oxidação do grupo hidroxila, durante 30 minutos de reação à temperatura de 100 °C (Esquema 22).



Esquema 22

Os peróxidos ou peroxiácidos são os oxidantes mais comuns nestas reações. No entanto, quando existe mais funcionalidades no substrato sulfeto, muitas vezes a oxidação é complicada devido às reações concorrentes pela presença desses grupos funcionais, exigindo, portanto, condições reacionais específicas. O trabalho relatado por Moraes e col.⁵⁶, trata da síntese de β -ceto glicosil sulfona **96** derivado de um glicosídeo **94** que contém um átomo de enxofre ligado no carbono anômero, nesta reação ocorre uma oxidação suave do correspondente tioglicosídeo usando o complexo HOF/MeCN **95**, obtém-se esse complexo borbulhando flúor diluído com N₂ em acetonitrila, à temperatura ambiente utilizando como solvente clorofórmio. O correspondente β -ceto glicosil sulfona é obtido com rendimento de 81 % em curto tempo reacional (Esquema 23).



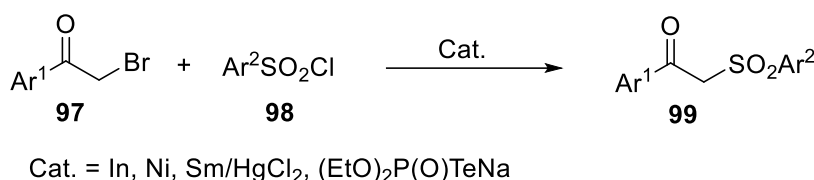
Esquema 23

Outra abordagem para sintetizar β -ceto sulfonas **99** contendo grupos arila envolve reações de acoplamento de cloretos de arilsulfonila com α -halo

⁵⁶ Moraes, G. R.; Humphrey, A. J.; Falconer, R. A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7426.

cetonas **97** efetuada com a utilização de catalisadores metálicos tais como o índio em TFH como solvente a temperatura de 0 °C em tempos reacionais de 3 a 36 horas, obtendo os produtos de 45-64% de rendimento.⁵⁷ Ainda, utilizando níquel em DMF como solvente à temperatura de 90 °C durante 2 horas em ultrassom obteve-se o produto com 68% de rendimento.⁵⁸

Uma alternativa foi descrita através do uso de zinco em THF à temperatura ambiente, durante 4 horas de reação 69% de rendimento do produto.⁵⁹ O sistema bimetálico Sm/HgCl₂ e THF como solvente à temperatura de 50 °C durante 2,5 horas de reação foi obtido o produto com 73% de rendimento.⁶⁰ O cloreto de benziltriethylamônio (TEBA) assistido por O,O-diethylfosforotellureto de sódio em EtOH/THF como solvente sob refluxo durante 4 horas pode fornecer o produto em 84% de rendimento (Esquema 24).⁶¹



Esquema 24

Uma metodologia descrita por Rawat e col.⁶² em 2014 relata a síntese *one-pot* e quimiosseletiva à partir de cetonas **100** utilizando iodeto de tosilato **101** em metanol como solvente e trietilamina como base à temperatura ambiente. Em um tempo reacional de 6 horas foram obtidos as β-ceto sulfonas **102** em excelentes rendimentos (73-98%). A reação ocorreu através da adição nucleofílica do enolato do iodeto de sulfonila, resultando na clivagem da S-I ligação e, consequentemente, a formação das β-ceto sulfonas (Esquema 25).

⁵⁷ Wang, L.; Zhang, Y. *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 9, 588.

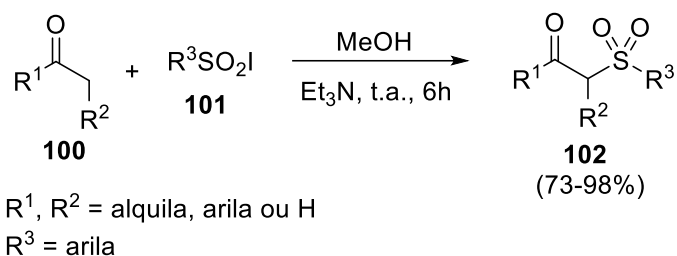
⁵⁸ Wang, L. H.; Pan, H.; Shi, Y. Y. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 409.

⁵⁹ Srinivas, K.; Dubey, P. K. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 1584.

⁶⁰ Zhang, J.; Zhang, Y. *J. Chem. Res. (S)* **2001**, 2001, 516.

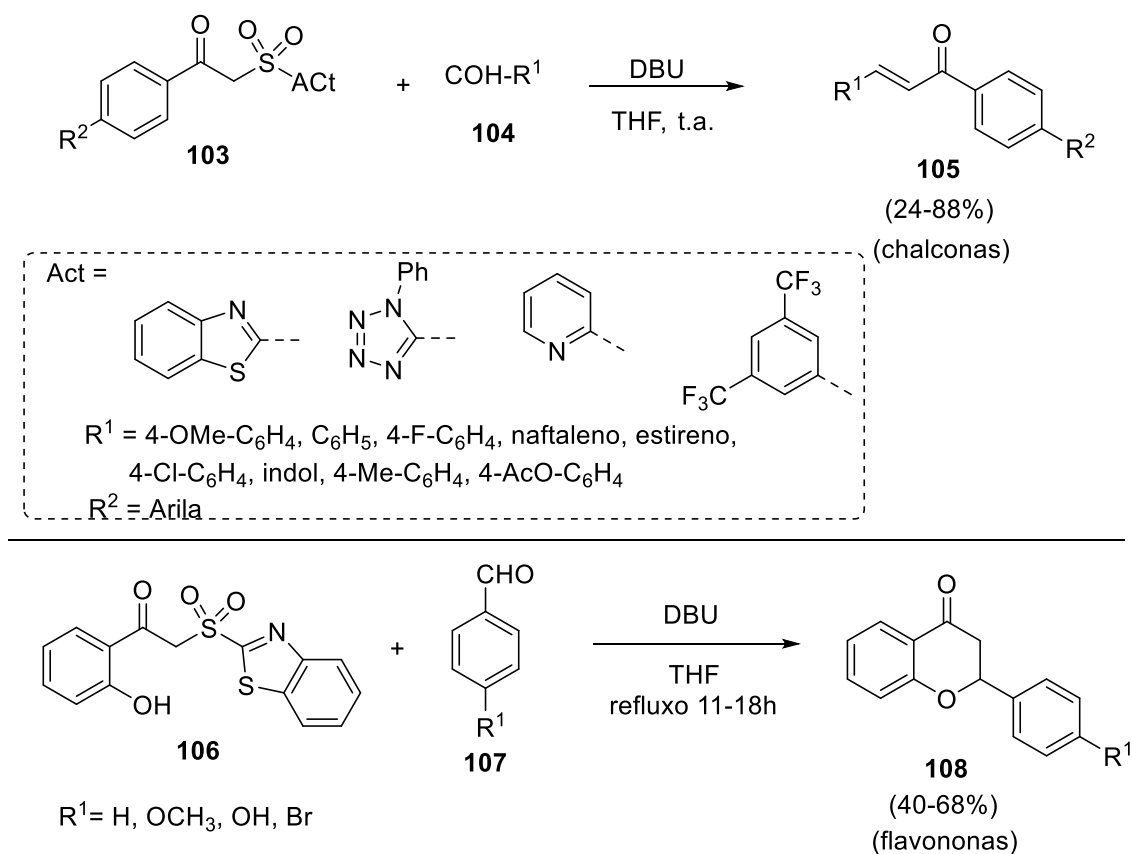
⁶¹ Huang, X.; Pi, J.-H. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2291.

⁶² Rawat, V. S.; Reddy, P. L. M.; Sreedhar, B. *RSC Adv.* **2014**, 4, 5165.



Esquema 25

Uma nova aplicação da olefinação Julia-Kocienski para a síntese de chalconas e flavanonas foi descrito por Kumar e col.⁶³ As 2-(benzo[d]tiazol-2-ilsulfonil)-1-feniletanonas **103** ou **106** foram escolhidos como reagentes para olefinação direta de Julia-Kocienski com aldeídos **104** na presença de DBU, em tetrahydrofurano (THF) como solvente, proporcionou as chalconas **105** em bons a excelentes rendimentos (24-88%) à temperatura ambiente (Esquema 26).



Esquema 26

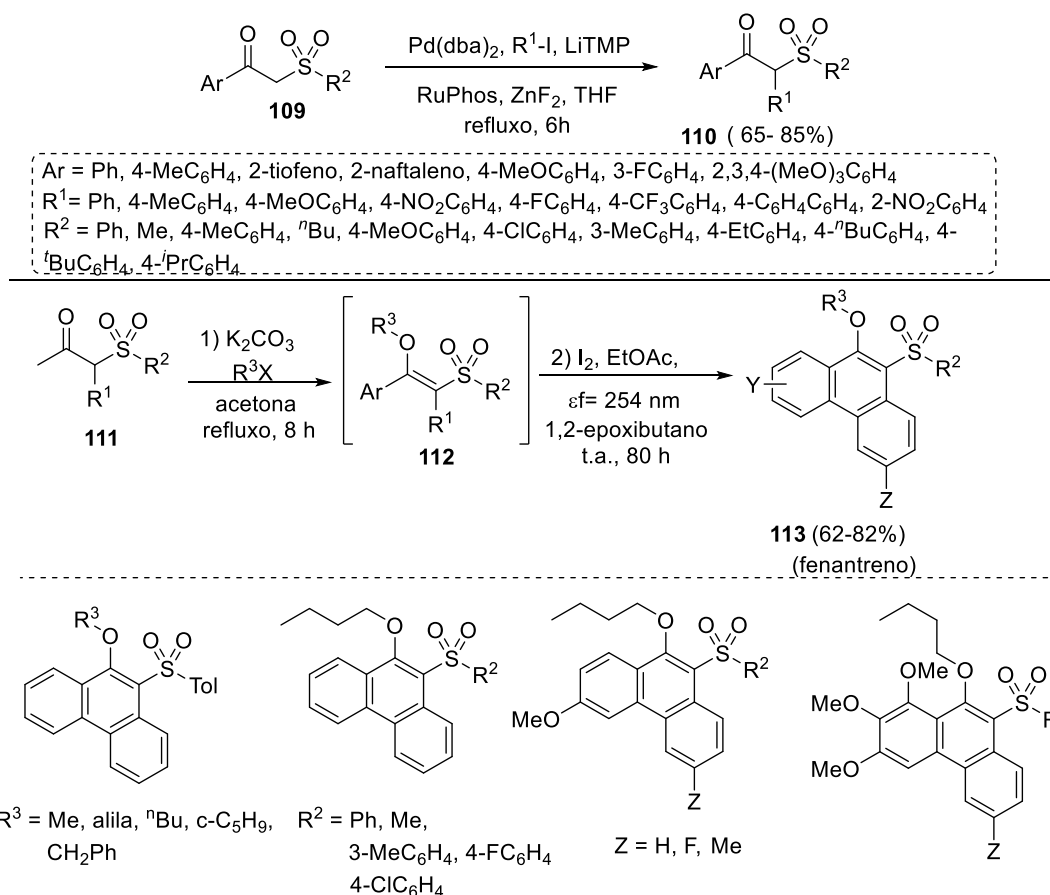
A versatilidade dos ativadores Julia desenvolvidos foi explorada na

⁶³ Kumar, A.; Sharma, S.; Tripathi, V. D.; Srivastava, S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9445.

síntese de flavanonas **108** através da reação de acoplamento *one-pot* utilizando o 2-(benzo[d]tiazol-2-ilsulfonil)-1-(2-hidroxifenil)etanona **106** que reagiu com benzaldeídos **107** na presença de DBU em THF como solvente em refluxo de 11 à 18 horas, para fornecer os produtos **108** com rendimentos moderados (40-68%) (Esquema 26). No entanto, a correspondente chalcona também foi formada como um produto secundário. Estudos demonstraram que os reagentes de Julia exibem promissora atividade anti-hiperglicêmica.

Outro trabalho descrito na literatura em 2015 ⁶⁴ relata que a α -arilação de β -ceto sulfonas **109** com iodetos de arila na presença do 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de lítio (LiTMP), fluoreto de zinco (ZnF₂) mediado por paládio e 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenil (RuPhos) em THF proporcionou as β -arilceto sulfonas **110** α -substituídas em rendimentos que variaram de moderados a bons (65-85%). A reação tolerou uma variedade de iodetos de arila com diferentes substituintes funcionalizados. As β -arilceto sulfonas **111** funcionalizadas proporcionaram os fenantrenos **113**, os quais foram preparados através da *O*-alquilação do **110** seguido pela ciclização do anel através da fotólise em duas etapas reacionais obtendo os fenantrenos de moderados a excelentes rendimentos (62-82%) (Esquema 27).

⁶⁴ Chang, M.-Y.; Chen, Y.-C.; Chan, C.-K. *Tetrahedron* **2015**, 71, 782.



Esquema 27

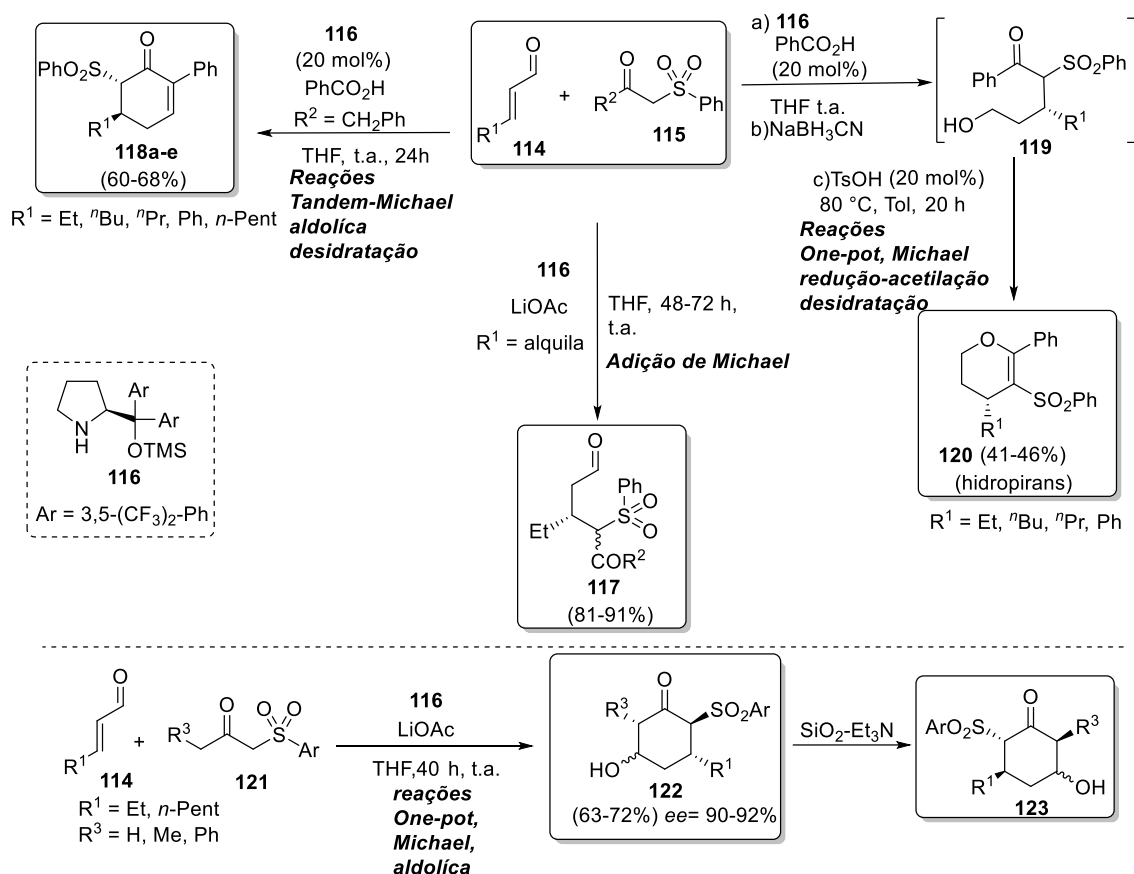
No trabalho realizado por Alemán e col.⁶⁵ foi avaliada a influência de diferentes condições reacionais na adição conjugada de β -ceto sulfonas com aldeídos α , β -insaturados catalisada por sililprolinol éter. A grande versatilidade dos adutos de Michael resultantes permitiu a sua aplicação em uma variedade de reações *tandem* e *one-pot* para proporcionar produtos cíclicos polissubstituídos com múltiplos centros quirais. Quando a β -ceto sulfona **115**, reagiu com aldeídos α , β -insaturados **114** e com o catalisador sililprolinol éter **116** e utilizando o acetato de lítio (LiOAc) como aditivo em THF como solvente a temperatura ambiente durante 72 horas forneceu os produtos **117** em bons rendimentos (81-91%). Entretanto observou-se uma mistura de diastereoisômeros (50:50) no carbono vizinho aos grupos carbonila e sulfonila.

Quando utilizado a β -ceto sulfonas, aldeídos α , β -insaturados com o mesmo catalisador **116** mas substituindo o aditivo para o ácido benzóico (PhCO₂H), foram obtidos as ciclohexanonas **118a-e** em bons rendimentos (60-68%).

⁶⁵ Alemán, J.; Marcos, V.; Marzo, L.; Ruano, J. L. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4482.

Quando realizada a reação com os materiais de partida **114** e **115** na presença do catalisador **116** com ácido benzóico como um aditivo foi realizada a redução com NaBH₃CN para formar o intermediário **119**, após adição do ácido *p*-toluenossulfônico (TsOH) em tolueno como solvente durante 20 horas de reação foram obtidos os produtos **120** em rendimentos moderados (41-46%) e com excelente pureza óptica ee (90-91%).

A reação foi realizada com a β -ceto sulfonas **121** e o aldeído **114** na presença do catalisador **116** utilizando como aditivo o LiOAc, em THF, à temperatura ambiente durante 40 horas de reação obtiveram-se os produtos **122** em bons rendimentos (63-72%), esse por sua vez após feita a coluna cromatográfica com SiO₂ neutralizada com Et₃N levou a inversão de configuração dos compostos **122** formando o composto **123** (Esquema 28).

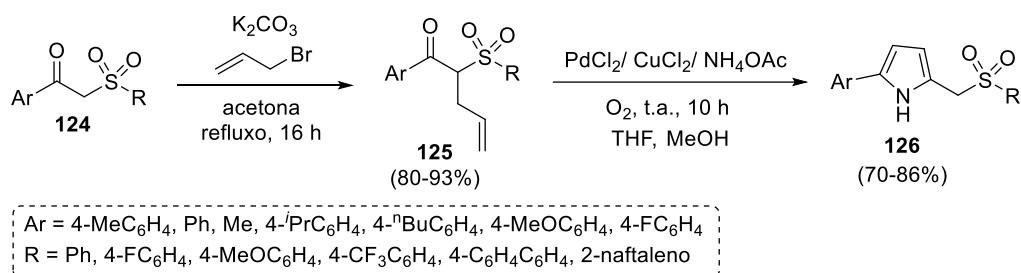


Esquema 28

No trabalho realizado por Chang e col.⁶⁶ foi utilizado o sistema PdCl₂/CuCl₂/NH₄OAc através de oxidação aeróbica e ocorrendo a

⁶⁶ Chang, M.-Y.; Cheng, Y.-C.; Lu, Y.-J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6252.

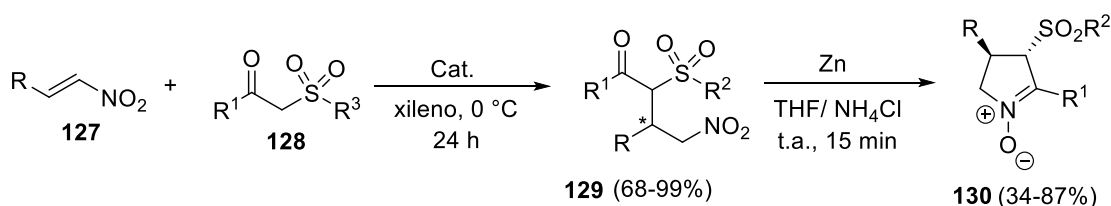
aminociclização tipo de α -alil- β -ceto sulfonas **125** utilizando os solventes THF e MeOH à temperatura ambiente, em um tempo reacional de 10 horas, e originou os variados 2-(sulfonilmetil)-arilpirróis **126** via migração do grupo 1,4-sulfonil à temperatura ambiente, utilizando THF como solvente em metanol, obtendo os produtos com moderados a bons rendimentos (70-86%) em um tempo reacional de 10 horas (Esquema 29).



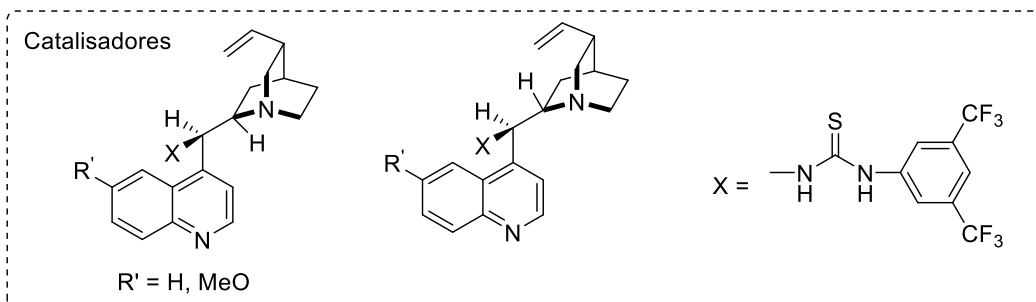
Esquema 29

No trabalho descrito por Mancheño e col.⁶⁷ foi realizada a primeira adição organocatalítica para a formação de nitronas quirais **130**. As β -ceto sulfonas **128** que reagiram com nitroalquenos **127** que foram catalisadas por derivados de alcaloides da quinina tioureia utilizando xileno como solvente a uma temperatura de 0 °C, foram obtidos os produtos **129** de bons a excelentes rendimentos (68-99%) em 24 horas de reação. Após obtido os produtos de adição **129**, estes por redução do grupo nitro e ciclização *in situ* utilizando zinco em THF e cloreto de amônio a temperatura ambiente durante 15 minutos, formaram as nitronas cíclicas **130** de moderados a excelentes rendimentos (34-87%) em um único diastereoisômero à partir de uma mistura 1:1 de diastereoisômeros do **129** em curtos tempos reacionais (Esquema 30).

⁶⁷ Mancheño, O. G.; Tangen, P.; Rohlmann, R.; Fröhlich, R.; Alemán, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 984.



R = 4-MeC₆H₄, Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-CNC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄,
 3,5-(CF₃)₂C₆H₄, 2-tionefo, *n*Pr
 R¹ = Ph, Me
 R² = Ph, 4-MeC₆H₄, 2-naftaleno

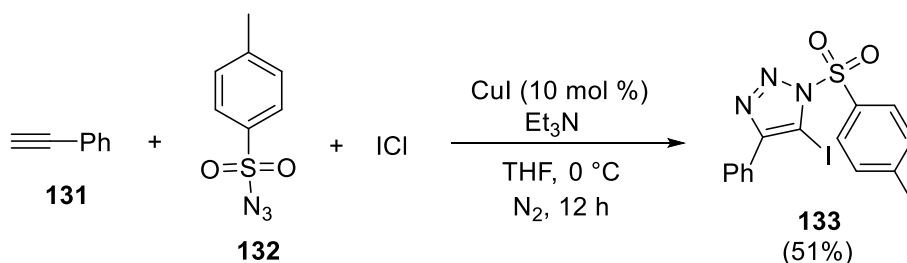


Esquema 30

2.5. Síntese de triazóis contendo o grupo sulfonas

Como os compostos 1,2,3-triazóis contendo o grupo sulfona são praticamente inexplorados, na literatura existem poucas metodologias para a obtenção de derivados de 1,2,3-triazóis com o grupo sulfona em variadas posições.

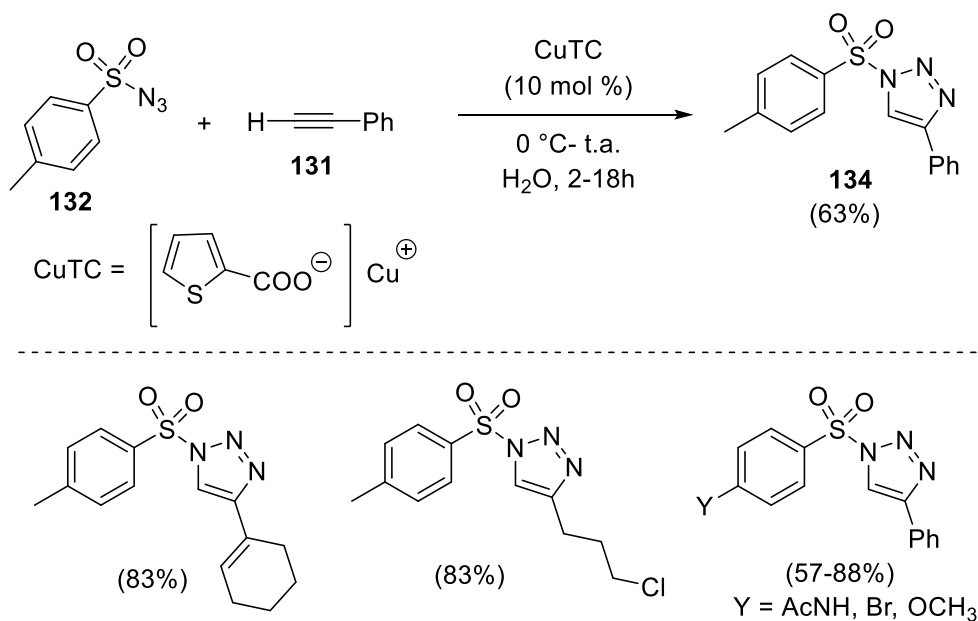
No trabalho desenvolvido por Yoo e col.⁶⁸ foi realizada a reação de cicloadição entre um alcino terminal **131** e *p*-toluilsulfonil azida **132** na presença de trietilamina (Et₃N), e monocloreto de iodo (ICl) utilizando como catalisador iodeto de cobre (CuI) em THF como solvente à temperatura de 0 °C durante 12 horas, formou o sulfoniltriazol **133** em 51% de rendimento (Esquema 31).



Esquema 31

⁶⁸ Yoo, E. J.; Ahlquist, M.; Bae, I.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5521.

Raushel e col.⁶⁹ em 2010 criaram um método eficiente à temperatura ambiente para a síntese de 1-sulfonil-1,2,3-triazóis **134** a partir do catalisador de tiofeno-2-carboxilato de cobre(I) (CuTC) esse método gera *in situ* a espécie de acetileto de cobre(I) reagindo com as sulfonilazidas **132**, a temperatura de 0 °C em água em tempos reacionais de 2 a 18 horas, obtendo os compostos **134** em bons rendimentos (57-88%) (Esquema 32).

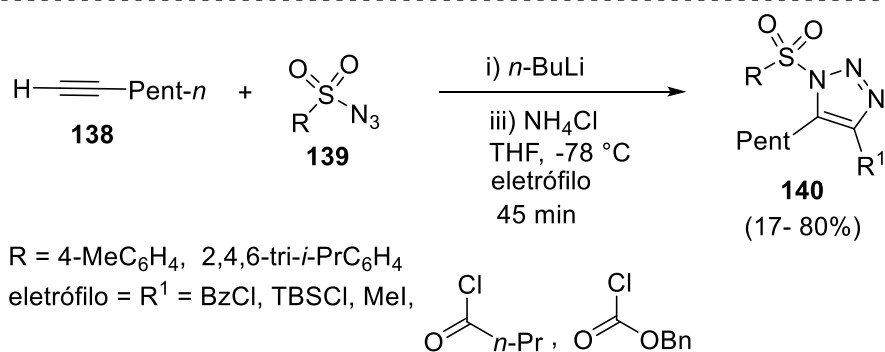
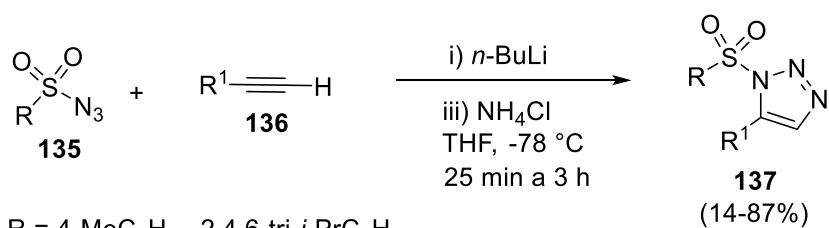


Esquema 32

A reação de sulfonilazidas **135** com acetiletos **136** e foi realizada para formar seletivamente triazóis sulfonila 1,5-substituídos **137**. Esta reação fornece o produto regioisomérico, análogo a popular cicloadição entre a azida e um alcino catalisada por cobre. A reação é eficiente e seletiva com uma variedade fonte de alcinos **136** e sulfonilazidas **135** com *n*-butil lítio (*n*-BuLi) seguido da adição de cloreto de amônio (NH₄Cl) em TFH a uma temperatura de -78 °C em tempos reacionais de 25 minutos a 3 horas obtendo os produtos **137** de moderados a excelentes rendimentos (14-87%). À partir dessa reação pode-se incorporar um eletrófilo para se obter os sulfonil triazóis 1,4,5-tri-substituídos **140** com rendimentos entre 17-80% (Esquema 33).⁷⁰

⁶⁹ Raushel, J.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4953.

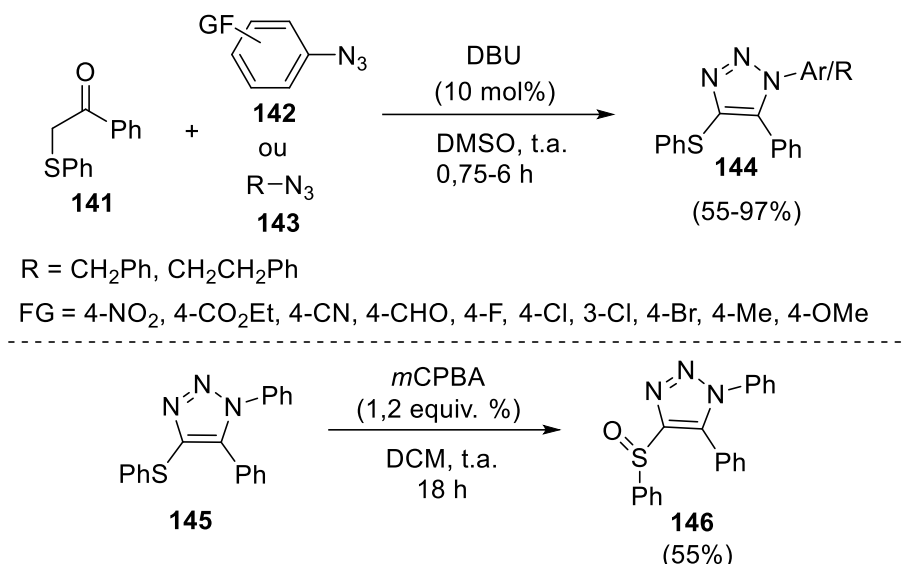
⁷⁰ Meza-Aviña, M. E.; Patel, M. K.; Lee, C. B.; Dietz, T. J.; Croatt, M. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2985.



Esquema 33

Recentemente, o trabalho publicado por Ramachary e col.⁷¹ relata a cicloadição organocatalítica de uma variedade de 1-aryl-2-(ariltio)-etanonas **141** com diferentes aril ou alquil azidas **142** e **143** em de dimetilsulfóxido sob temperatura ambiente com DBU como catalisador durante tempo reacional entre 0,75 à 6 horas para fornecer os 1,5-dissubstituído 4-tio-1,2,3-triazóis **144** com rendimentos de bons a excelentes (55-97%). A reação do 1,5-difenil-4-feniltio-1,2,3-triazóis **145** com 1,2 equivalentes de ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*CPBA) em diclorometano (DCM) como solvente à temperatura de 25 °C durante 18 horas foi obtido seletivamente o monooxidado 1,5-difenil-4-(fenilsulfinil)-1*H*-1,2,3-triazol **146** em rendimento de 55% (Esquema 34).

⁷¹ Ramachary, D. B.; Krishna, P. M.; Gujral, J.; Reddy, G. S. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 1.



Esquema 34

2.6. Síntese de 1,2,3-triazóis utilizando a organocatálise

Existem diversos relatos na literatura demonstrando a utilização de organocatalisadores de uma forma eficiente em diversos tipos de reações, especialmente em reações de cicloadição 1,3 dipolar, que diminuem o uso de catalisadores de metal, pois esses podem incorporar no produto final, prejudicando possíveis estudos biológicos já que pequenos traços de cobre podem causar danos a alguns sistemas biológicos.⁸

Os primeiros relatos do desenvolvimento do método da organocatálise para a reação de cicloadição de azidas com enamina para obtenção dos 1,2,3-triazóis descrevem alguns fatores importantes para a escolha do organocatalisador, como o catalisador possuir uma estrutura simples, alta eficiência (rendimentos elevados e curto tempo reacional na maioria dos casos), temperatura reacional branda, regioespecificidade (exclusão total de regioisômeros), ser compatível com variados grupos funcionais (por exemplo, cetonas, ésteres, grupos nitrila, halogêneo, entre outros).⁷²

Pesquisas recentes à respeito da organocatálise tem perpetuado destaque na síntese orgânica através de reações utilizando condições brandas para a formação de novas ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo. Além disto, estes compostos são de baixo custo e de fácil obtenção. Os

⁷² Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.

exemplos mais comuns de organocatalisadores são glicina **I**, L-prolina **II**, (S)-pirrolidina-2-carboxamida **III**, pirrolidina **IV**, piperidina **V**, dietilamina **VI**, trietilamina **VII** e 4-dimetilaminopiridina **VIII** (Figura 7).¹⁰

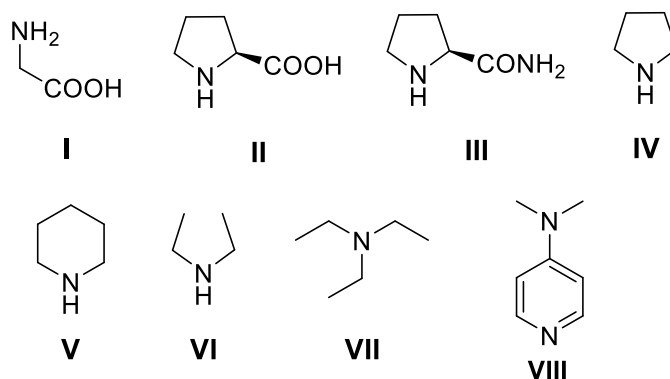
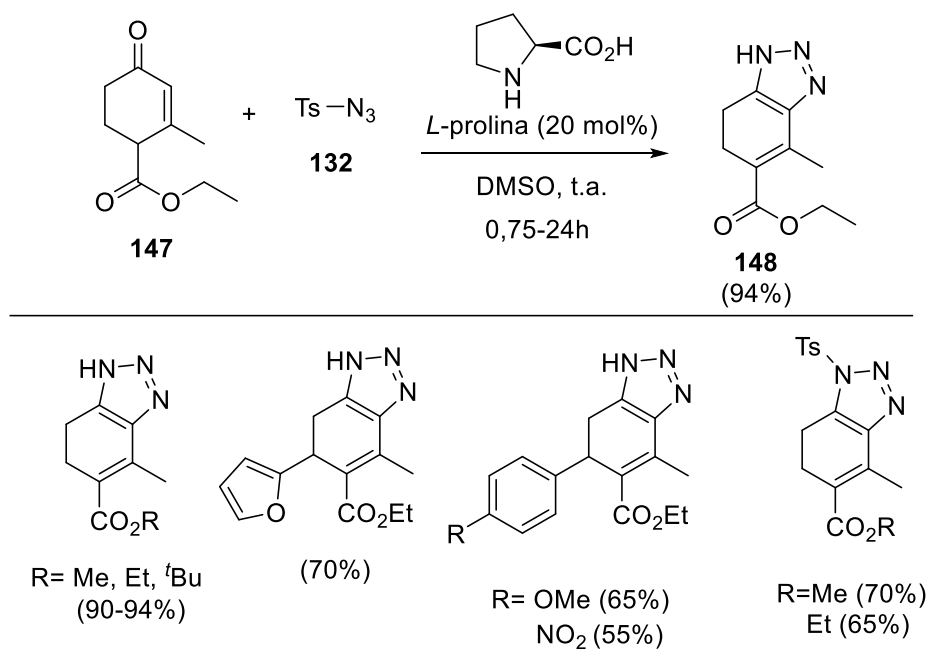


Figura 5: Estrutura de variados organocatalisadores.

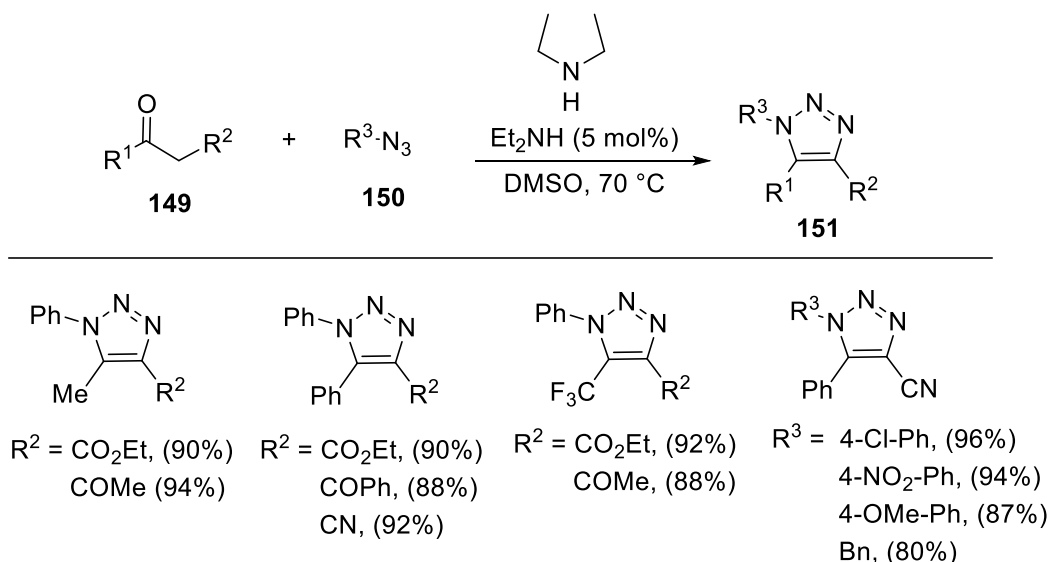
Em um trabalho descrito por Ramachary e col.⁹, é relatada a síntese livre de metal de 1,2,3-triazóis **148** através da cicloadição 1,3 dipolar à partir de enonas cíclicas **147** empregando a tosilazida **132** na presença de prolina. A reação proporcionou os NH-1,2,3-triazóis em excelentes rendimentos (Esquema 35).



Esquema 35

A síntese regioespecífica de triazóis trissubstituídos a partir de compostos

de metileno ativos e azidas orgânicas foi relatada por Wang e col.⁷³ A cicloadição de azidas orgânicas **150** com o composto ativo de metileno, na presença de 5 mol% de dietilamina em DMSO a 70 °C, proporcionou os produtos 1,2,3-triazóis **151** substituídos em excelentes rendimentos (80-96%) (Esquema 36).

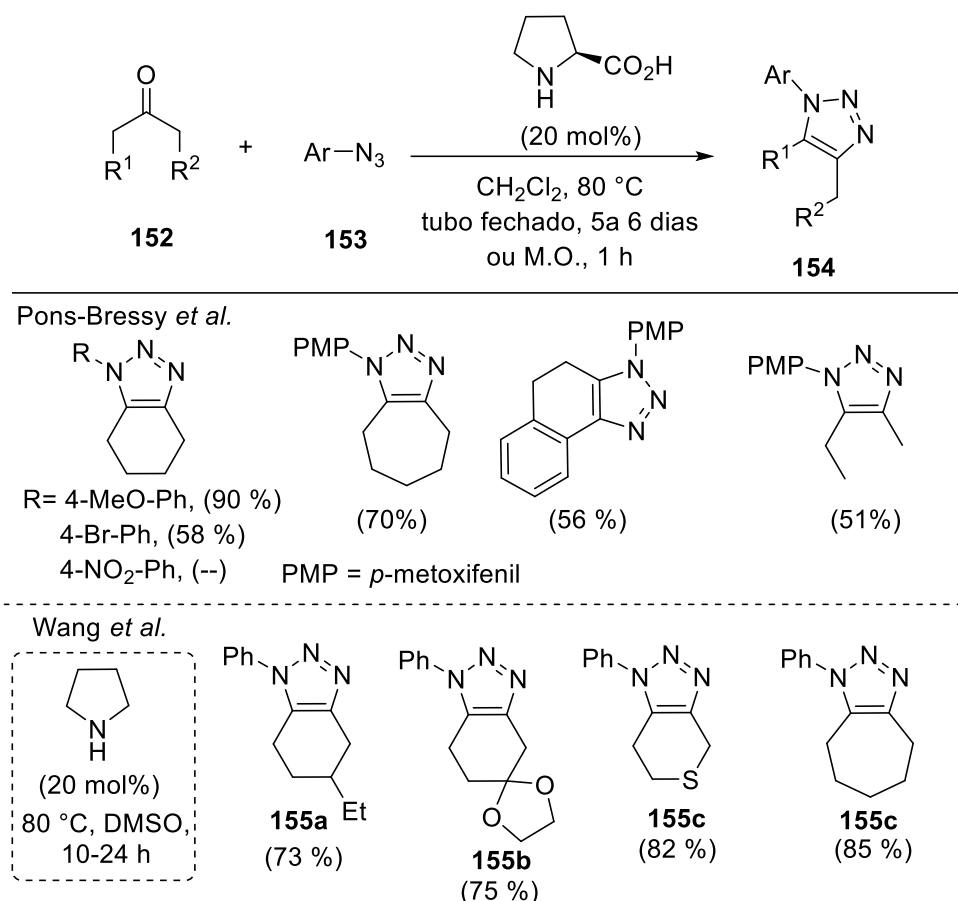


Esquema 36

Logo depois, os grupos de Pons-Bressy e Wang⁷⁴ relataram independentemente uma síntese eficiente de triazóis à partir de cetonas. As condições de otimização relatadas por Pons-Bressy e col. exigiam 20 mol% de prolina como catalisador e uma razão de 2:1 entre cetonas **152** e azidas **153** em diclorometano como solvente (Esquema 6). Com o aquecimento convencional da reação a 80 °C foi necessário 5 a 6 dias para a conclusão. O longo tempo de reação foi reduzido para uma 1 hora utilizando a irradiação de micro-ondas a 80 °C, o que provou ser igualmente eficiente obtendo os produtos com elevados rendimentos (51-90%). Verificou-se que a reação funcionou apenas com arilazidas com substituintes doadores de elétrons. A reação prosseguiu com alta regio- e quimiosseletividade com ambas as cetonas cíclicas e acíclicas (Esquema 37).

⁷³ Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 3584.

⁷⁴ (a) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J.-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12917. (b) Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6088.



Esquema 37

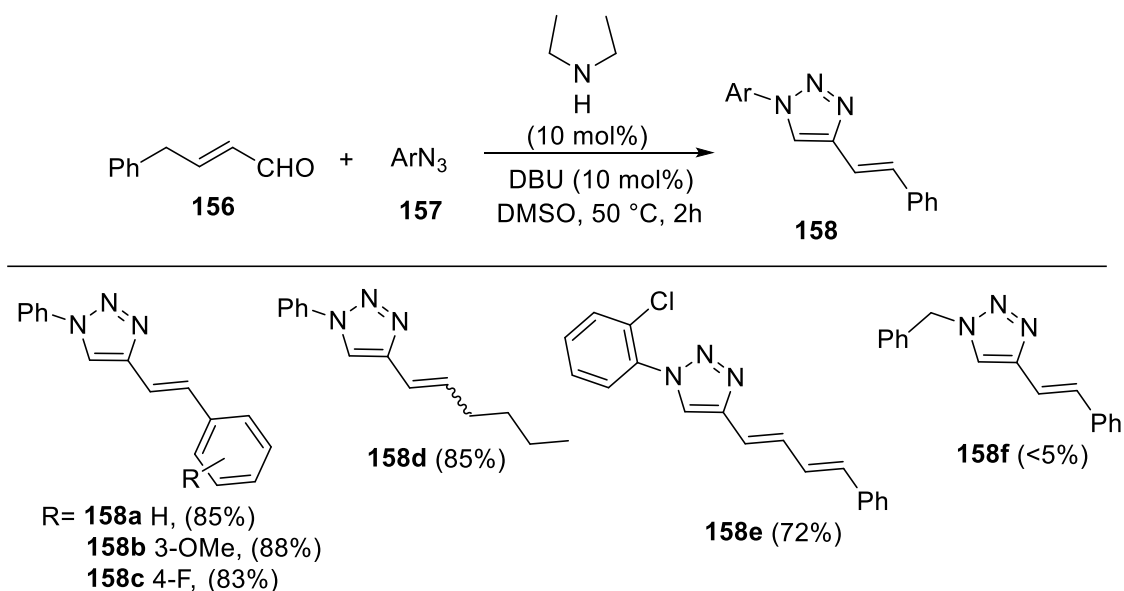
As condições reacionais de Wang e colaboradores^{73b} utilizaram a pirrolidina (20 mol%) como o catalisador e DMSO como solvente a uma temperatura de 80 °C levou entre 10 a 24 horas de reação. Foi observado que a reação funcionou bem com uma variedade de cetonas cíclicas substituídos e arilazidas substituídas, obtendo os triazóis **155** com rendimentos elevados entre 73 a 85% (Esquema 37).

Uma rota simples para a síntese de 4-alquenil-1,2,3-triazóis **158** a partir de aldeídos insaturados **156** foi descrita por Li e col.⁷⁵ Esta reação requer a adição de 10 mol% de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) ao catalisador dietilamina utilizando como solvente DMSO à temperatura de 50 °C em um tempo reacional de 2 horas. Os autores relataram que o rendimento foi consideravelmente menor na ausência da dietilamina ou DBU (Esquema 38).

A síntese dos triazóis mostrou ser em geral eficiente independente dos substituintes dadores de elétrons ou de retiradores de elétrons tanto em aldeídos

⁷⁵ Li, W.; Jia, Q.; Du, Z.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10187.

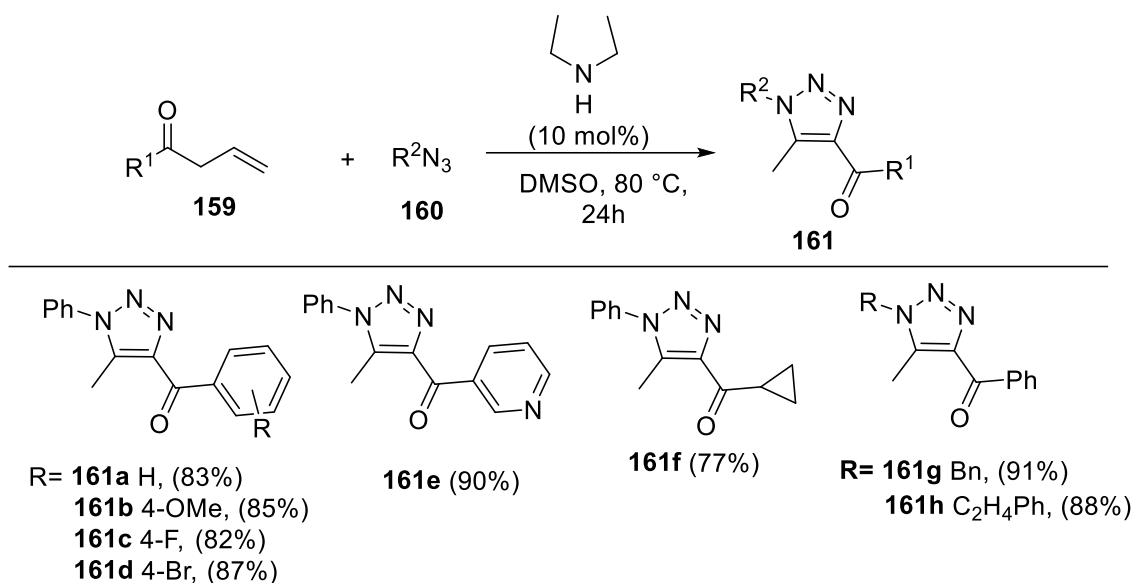
α,β -insaturados quanto nas arilazidas. Quando a reação foi feita com a benzilazida, observou-se uma fraca reatividade **158f**. A síntese também funcionou bem quando reagiu com o aldeído de cadeia alifática longa **158d** e quando reagiu com o aldeído alcadieno **158e** (Esquema 38).



Esquema 38

Recentemente Li e col.⁷⁶ também relataram uma abordagem organocatalítica para a síntese de triazóis **161** trissubstituídos à partir de cetonas de vinílicas **159** (Esquema 39). Para esta metodologia regioseletiva, os autores utilizaram uma mistura 2:1 da arilazida **160** e da cetona vinílica **159** na presença de 10 mol% de dietilamina como catalisador em DMSO como solvente a uma temperatura de 80 °C em um tempo reacional de 24 horas.

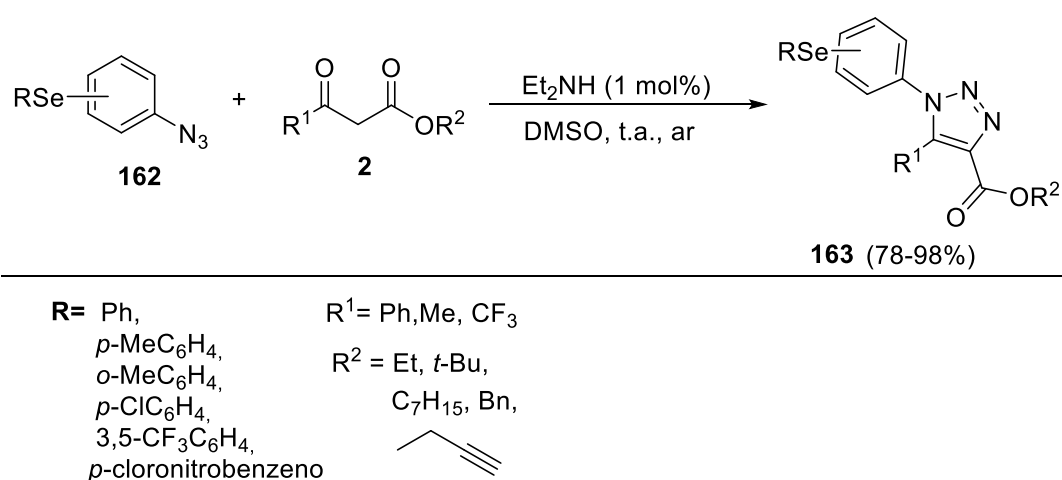
⁷⁶ Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3003.



Esquema 39

A reação se deu de maneira satisfatória tanto para cetonas vinílicas, alifáticas, aromáticas quanto para heteroaromáticas. A reação foi excelente quando utilizando azidas com cadeia alifáticas e aromáticas, obtendo em excelentes rendimentos os triazóis **161** substituídos (77-91%).

Em nosso grupo de pesquisa em 2012,⁷⁷ foi realizada a síntese de arilselanil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilatos **163**, através da cicloadição enamina-azida entre β -ceto ésteres **2** e arilselanilfenilazidas **162**, utilizando como organocatalisador a dietilamina (1 mol%) em DMSO como solvente à temperatura ambiente sem a necessidade de atmosfera inerte (Esquema 40).

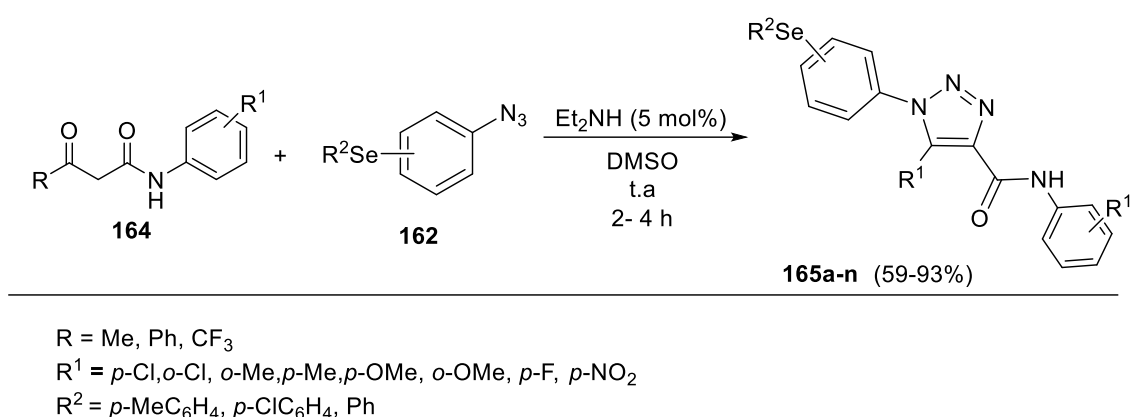


Esquema 40

⁷⁷ Seus, N.; Gonçalves, L., C.; Deobald, A., M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixão, M., W. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10456.

Foram obtidos variados triazóis **163** de bons a excelentes rendimentos à partir de diversos β -ceto ésteres com substituintes tanto alifáticos quanto aromáticos em excelentes rendimentos entre 78 a 98%.

Em outro trabalho realizado por Seus e col.⁷⁸ em 2014, foi desenvolvido uma metodologia para a obtenção de (arilselanil)fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamidas **165** via organocatálise. Este trabalho envolveu a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre ariselanilfenilazidas **162** e uma variedade de β -cetoamidas **164** (Esquema 41).



Esquema 41

Estas reações se mostraram eficientes para uma variedade de substratos, gerando os produtos correspondentes com rendimentos que variaram de 59 a 93% em curtos tempos reacionais de 2 a 4 horas, na presença da dietilamina (5 mol%) como organocatalisador e DMSO como solvente à temperatura ambiente.

⁷⁸ Seus, N.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Paixão, M. W.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 2014, 1059.

3. Apresentação e discussão dos resultados

Serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será apresentada a síntese dos 7-cloroquinolino-1*H*-1,2,3-triazol carboxilatos **4** e os espectros selecionados referentes ao composto **4a**. Em seguida, serão discutidos os resultados referente à síntese das aril-triazol sulfonas **7** e os espectros do composto **7b**, e o mecanismo geral para as duas sínteses.

3.1. Obtenção dos 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxilatos

Primeiramente foram realizados testes para a obtenção da melhor condição reacional para a síntese das 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxilatos. As reações foram realizadas em um tubo de ensaio no qual foi adicionada a 4-azido-7-cloroquinolina **1** (0,3 mmol) e o acetoacetato de etila **2a** (0,3 mmol), utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente (0,3 mL), em atmosfera aberta.

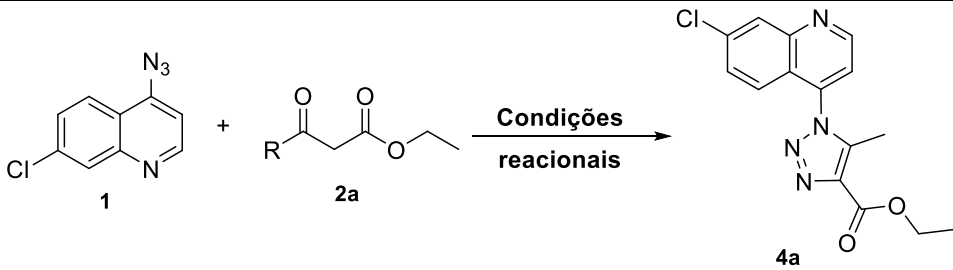
Foi realizada a variação dos organocatalisadores utilizando os reagentes da condição inicial. Quando utilizada a dietilamina (Et₂NH) foi obtido o produto desejado com 78% de rendimento a uma temperatura de 70 °C, após 24 horas de reação (Tabela 1, linha 1). Contudo trocando os organocatalisadores para a *L*-prolina, piperidina ou trietilamina (Et₃N) ocorreu um decréscimo nos rendimentos (57, 57 e 68 %) (Tabela 1, linhas 2, 4 e 5). Quando empregada a pirrolidina, o produto foi obtido com melhor rendimento, de 93% (Tabela 1, linha 3). Na ausência de organocatalisador, o produto **4a** foi isolado em apenas 18% de rendimento, após um tempo reacional de 48 horas a uma temperatura de 70 °C (Tabela 1, linha 6).

Após estabelecer a pirrolidina como melhor organocatalisador, experimentos adicionais foram realizados. Foi preparada a reação com 10 mol% de pirrolidina, no qual foi realizada a diluição em dimetilsulfóxido (concentração 0,5 mol L⁻¹), na reação foi usado 0,6 mL da mistura solvente/pirrolidina à temperatura de 70 °C que forneceu o composto **4a** com 89% de rendimento (Tabela 1, linha 7). Fixando a pirrolidina a 10 mol% e variando as temperaturas

de 50 °C ou à temperatura ambiente, o produto **4a** foi obtido com bons rendimentos (Tabela 1, linhas 8-9).

Ao diminuir a concentração do organocatalisador de 10 para 5 e 1 mol%, utilizando 0,3 mL de DMSO, à temperatura ambiente, ocorreu uma diminuição no rendimento do produto **4a** (Tabela 1, linhas 10 e 11). As reações também foram realizadas com diferentes solventes como polietilenoglicol 400 (PEG-400) e etanol (EtOH) e o composto de interesse foi obtido em 80 e 57% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, linhas 12 e 13). Quando a reação foi realizada usando glicerol, uma série de subprodutos foram observado e apenas traços do produto desejado foi obtido.

Tabela 1: Otimização da condição reacional.^a

			
Linha	Catalisador (mol %)	Temperatura	Rendimento isolado de 4a (%) ^b
1	Et ₂ NH (10)	70 °C	78
2	L-prolina (10)	70 °C	57
3	Pirrolidina (10)	70 °C	93
4	Piperidina (10)	70 °C	57
5	Et ₃ N (10)	70 °C	68
6 ^c	---	70 °C	18
7 ^d	Pirrolidina (10)	70 °C	89
8	Pirrolidina (10)	50 °C	89
9	Pirrolidina (10)	t.a.	90
10	Pirrolidina (5)	t.a.	75
11 ^c	Pirrolidina (1)	t.a.	35
12 ^e	Pirrolidina (10)	t.a.	80
13 ^f	Pirrolidina (10)	t.a.	57
14 ^g	Pirrolidina (10)	t.a.	traços

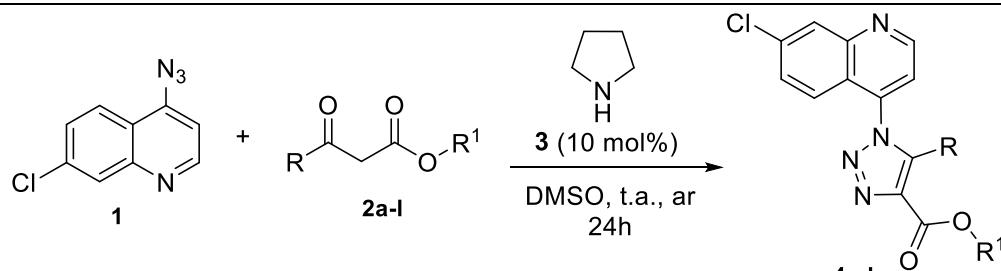
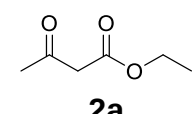
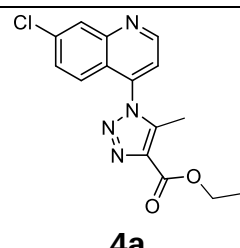
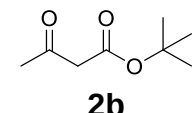
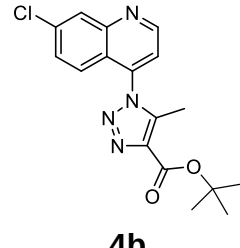
^a As reações foram realizadas usando 4-azido-7-cloroquinolina **1** (0,3 mmol) acetoacetato de etila **2a** (0,3 mmol), utilizando DMSO como solvente (0,3 mL), sob atmosfera aberta, durante 24 horas; ^b Os rendimentos apresentados são dos produtos isolados; ^c As reações foram realizadas em 48 horas; ^d A reação foi realizada usando 0,6 mL de DMSO; ^e A

reação foi realizada em PEG-400 (0,3 mL); ^fA reação foi realizada com EtOH (0,3 mL); ^gA reação foi realizada em glicerol (0,3 mL).

A partir dos resultados apresentados na Tabela 1, pode-se inferir que a melhor condição reacional para se obter a 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol-carboxilato **4a** é utilizando a 4-azido-7-cloroquinolina **1** (0,3 mmol), acetoacetato de etila **2a** (0,3 mmol) e pirrolidina (10 mol%) como organocatalisador em DMSO (0,3 mL) sob agitação à temperatura ambiente sob atmosfera de ar, durante 24 horas (Tabela 1, linha 9).

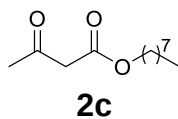
Após determinar a melhor condição reacional, foram realizadas diversas reações para ampliar o escopo reacional desta metodologia reagindo a 4-azido-7-cloroquinolina **1** com variados β -ceto ésteres (Tabela 2).

Tabela 2: Variabilidade na síntese das 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxilatos **4a-l**.^a

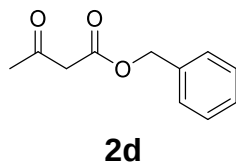
			
Linha	β -ceto-ésteres	Produto	Rend. (%) ^b
1	 2a	 4a	90
2	 2b	 4b	98

Continua

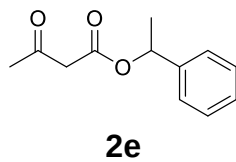
3



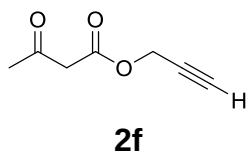
4



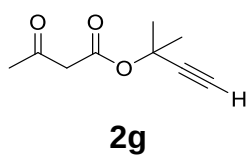
5



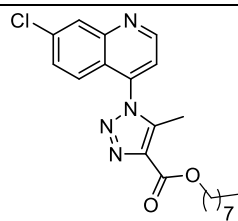
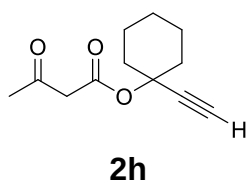
6



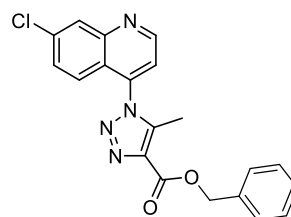
7



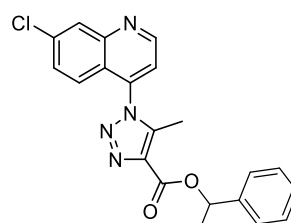
8



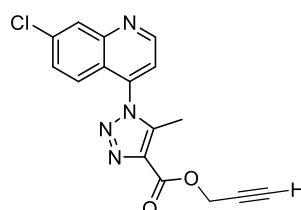
98



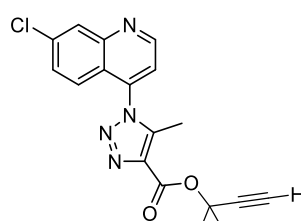
97



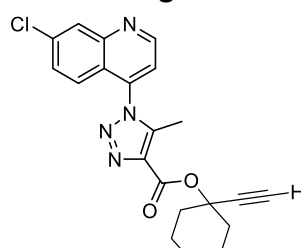
96



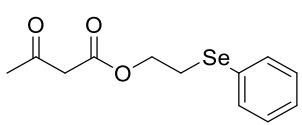
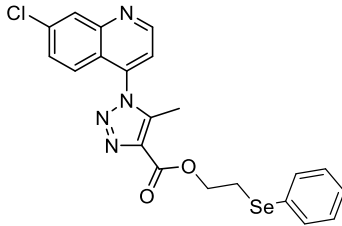
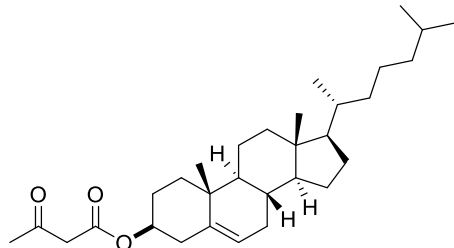
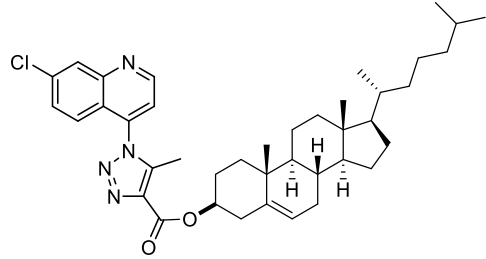
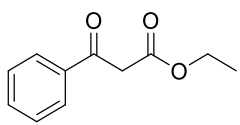
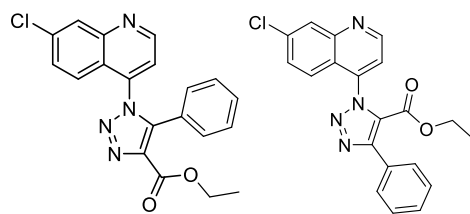
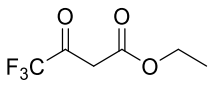
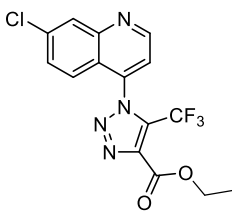
73



97



41

9	 2i	 4i	63
10	 2j	 4j	48
11	 2k	 4k (10:1)	85 ^c
12	 2l	 4l	traços ^d

^a As reações foram realizadas usando 4-azido-7-cloroquinolina **1** (0,3 mmol), β-ceto ésteres **2a-l** (0,3 mmol) e pirrolidina (10 mol%) em DMSO (0,3 mL) como solvente, à temperatura ambiente durante 24 horas sob atmosfera de ar; ^b Os rendimentos são apresentados para os produtos isolados; ^c Produto obtido como uma mistura de regioisômeros 10: 1; ^d Reação realizada em 48 horas.

Os resultados apresentados na Tabela 2 revelam que esta metodologia funciona bem para uma variedade de β-ceto ésteres substituídos, levando a elevados rendimentos para os respectivos produtos **4**. Por exemplo, β-ceto ésteres **2b-c**, contendo grupos alquila (^tbutila e ⁿoctila); e contendo o grupo benzila **2d** e **2e**, forneceram os produtos esperados em excelentes rendimentos (Tabela 2, linhas 2-5). Semelhantemente, as reações que utilizaram derivados de alcinos **2f-h** originaram os correspondentes quinolino-triazol carboxilatos **4f-h**, em bons rendimentos (Tabela 2, linhas 6-8).

Quando o reagente β -ceto éster contendo selênio **2i** reagiu, em condições brandas, com 4-azido-7-cloroquinolina **1**, obteve-se o correspondente produto **3i** com rendimento de 63% (Tabela 2, linha 9). Além disso, a reação do β -ceto éster derivado do colesterol **2j** foi eficiente, quando reagiu com 4-azido-7-cloroquinolina **1** fornecendo um rendimento satisfatório para o produto **4j** (Tabela 2, linha 10). Finalmente, quando a reação foi realizada utilizando benzoilacetato de etila **2k**, o correspondente produto **4k** foi obtido com 85% em uma mistura 10:1 de regioisômeros (Tabela 2, linha 11). A reação não ocorreu quando utilizado o reagente etil-4,4,4-trifluoroacetoacetato **2l** e foi obtido apenas traços do produto desejado **4l**, mesmo após 48 horas de reação (Tabela 2, linha 12).

Além disso foram realizados ensaios biológicos preliminares, que mostraram que os 7-cloroquinolina-1,2,3-triazol carboxilatos tem o potencial de agir contra o estresse oxidativo e esses resultados corroboram com outros estudos encontrados na literatura que revelaram o potencial antioxidante de outros derivados de quinolina.

Após serem isolados, todos os produtos sintetizados 7-cloroquinolina-1,2,3-triazol carboxilatos (**4a-k**) foram caracterizados por espectrometria de massas, análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 (RMN ^1H e ^{13}C), cujos os dados comprovaram as estruturas propostas. Para elucidar a formação dos compostos, será discutido os dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **4a**.

No espectro de RMN ^1H do composto **4a** (Figuras 8 e 9), pode-se observar na região compreendida entre 1,45 e 9,15 ppm, sinais referentes aos hidrogênios da estrutura, os quais apresentam valores relativos às integrais somadas de 13H. pode-se observar no deslocamento químico de 1,47 ppm, o sinal de um tripleto relativo aos 3 hidrogênios da metila de C-**15**, com constante de acoplamento (J) igual 7,1 Hz. No deslocamento químico de 2,49 ppm, é possível observar um singlete referente aos 3 hidrogênios da metila C-**11**. No deslocamento de 4,50 ppm, observa-se um quarteto referente aos 2 hidrogênios metilênicos de C-**14**, com constante de acoplamento (J) igual 7,1 Hz, no deslocamento de 7,34 ppm, é possível observar um dubleto referente ao hidrogênio do C-**4** no anel quinolínico, com constante de acoplamento 9,0 Hz, no deslocamento de 7,48 ppm, observa-se um dubleto referente ao hidrogênio do C-**8** do anel, com constante de acoplamento 4,5 Hz, no deslocamento químico de 7,60 ppm, é

possível observar um duplo dubleto referente ao hidrogênio do C-3, com constantes de acoplamento (J) 9,0 e 1,9 Hz, no deslocamento químico de 8,27 ppm, observa-se um dubleto referente ao hidrogênio do C-1, com constante de acoplamento (J) 1,9 Hz e em 9,15 ppm um deslocamento referente a um dubleto do hidrogênio no C-7, com constante de acoplamento (J) 4,5 Hz.

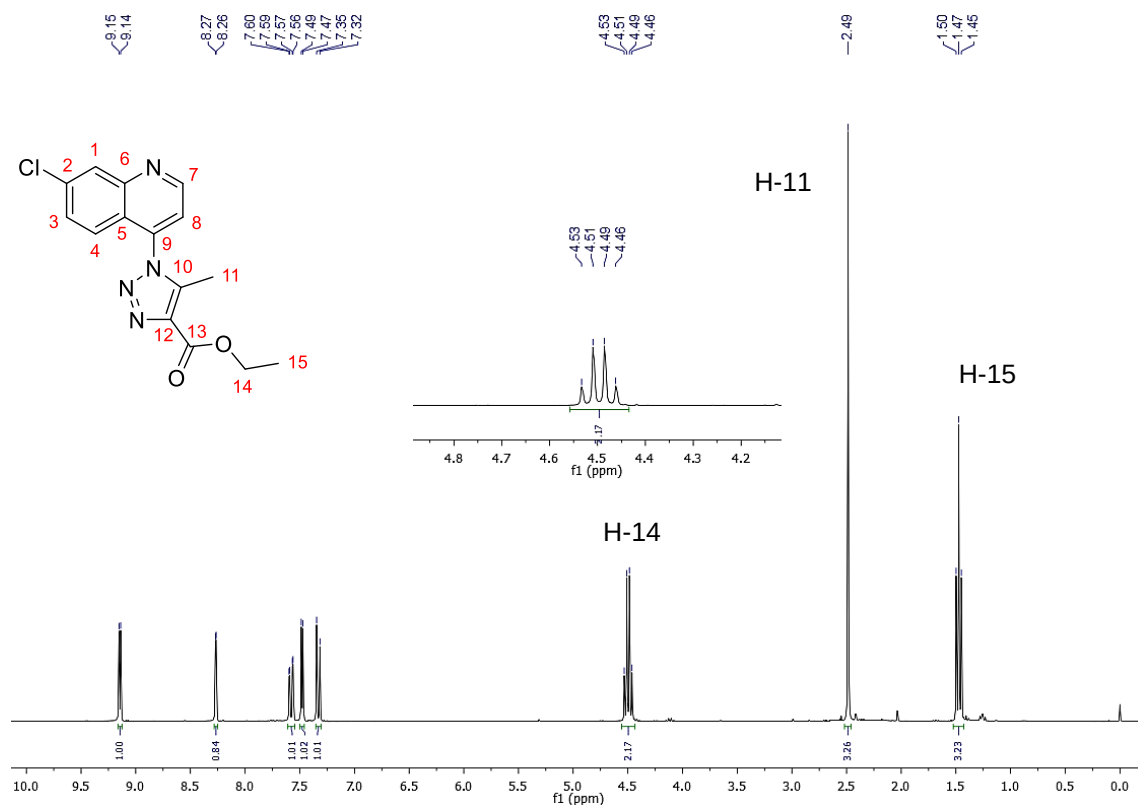


Figura 6: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 400 MHz do composto **4a**.

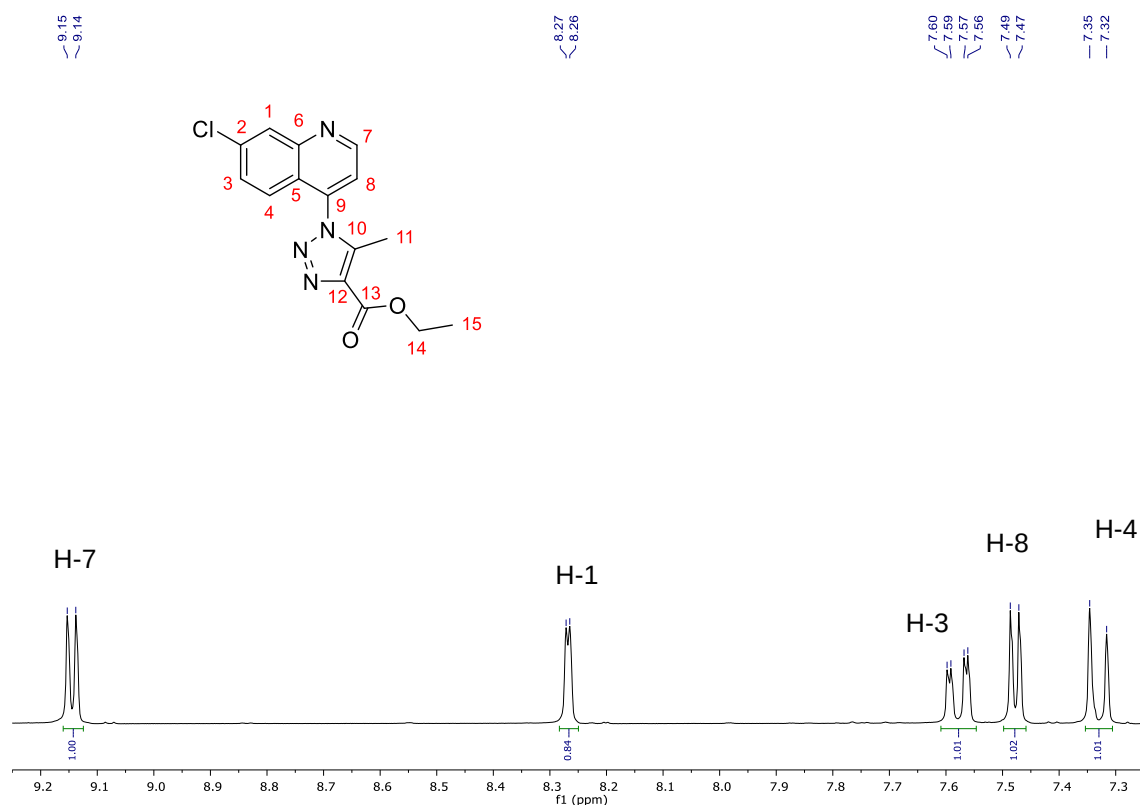


Figura 7: Ampliação do espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 400 MHz do composto **4a**.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** (Figura 6), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 15 sinais, conforme o esperado. Em um deslocamento químico de 161,10 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono carbonílico C-**13**. Nos deslocamentos de 151,28, 149,88, 140,20, 139,34, 137,00, 136,76, 129,67, 128,93, 123,58, 122,09, 118,75 ppm podem-se observar os sinais referentes aos carbonos presentes no anel quinolínico e aos correspondentes aos carbonos quaternários do núcleo triazólico. O carbono C-**14**, por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 61,15 ppm. Já em campo mais alto, no deslocamento químico de 14,18 e 9,44 ppm, encontram-se os sinais referentes aos carbonos C-**11** e C-**15**, respectivamente.

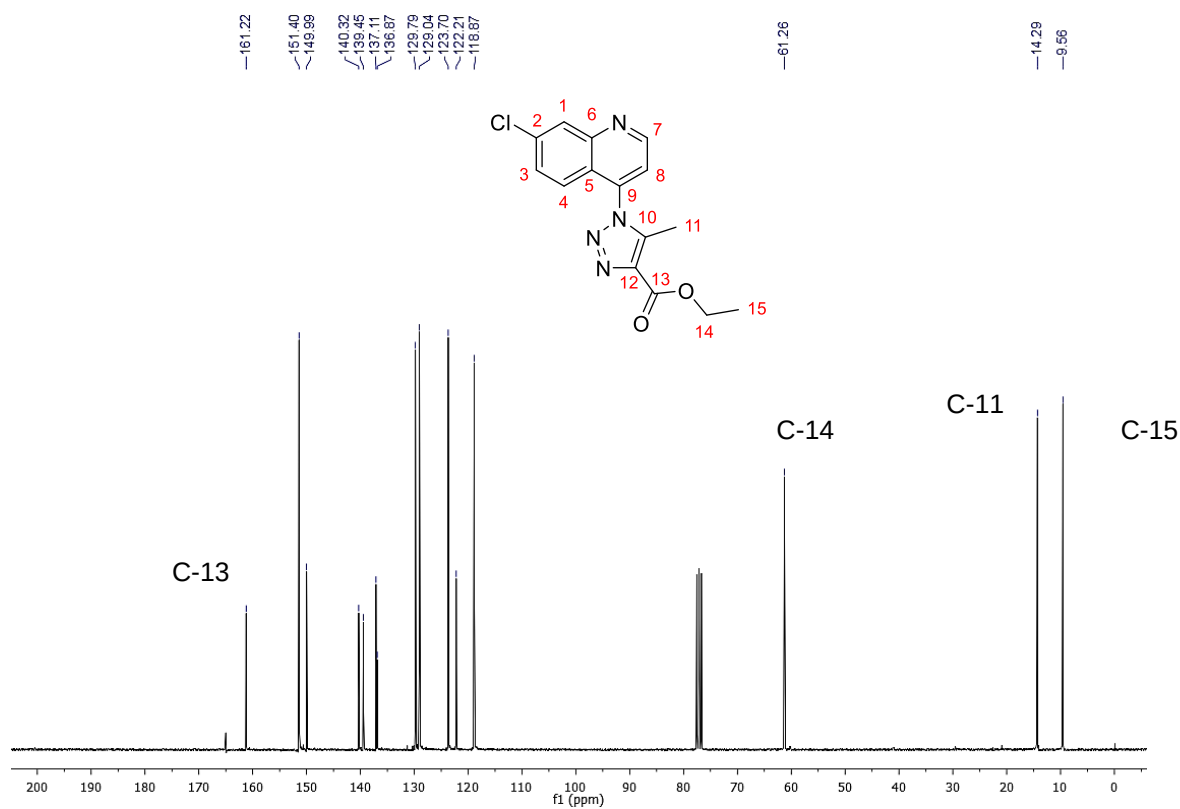
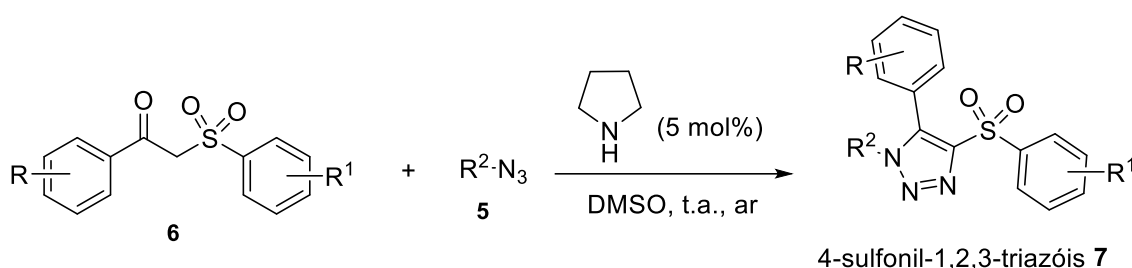


Figura 8: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ a 100 MHz do composto **4a**.

3.2. Obtenção dos 4-(arilsulfonil)-1*H*-1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos

Os compostos de 1,2,3-triazol contendo o grupo sulfonila são uma classe interessante de compostos inexplorados que poderão demonstrar atividades biológicas promissoras devido à combinação do conhecido grupo sulfonila com o núcleo triazólico.

A seguir será relatado a síntese de diferentes compostos 4-(arilsulfonil)-1*H*-1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos via cicloadição [3+2] enamina-azida organocatalizada à temperatura ambiente (Esquema 42).



Esquema 42

Os experimentos preliminares para otimizar as condições reacionais foram realizados utilizando a β-ceto sulfona **6a** e 4-metoxifenil azida **5a** como materiais de partida de referência para a reação (Tabela 3). Com base nas condições descritas no trabalho realizado pelo grupo,⁷⁶ a reação ocorreu à temperatura ambiente entre os reagentes **6a** (0,3 mmol) e **5a** (0,33 mmol) em DMSO (0,6 mL) como solvente, utilizando 1 mol% de Et₂NH como organocatalisador, o que proporcionou um rendimento baixo (30%) do produto desejado **7a** após 24 horas (Tabela 3, linha 1).

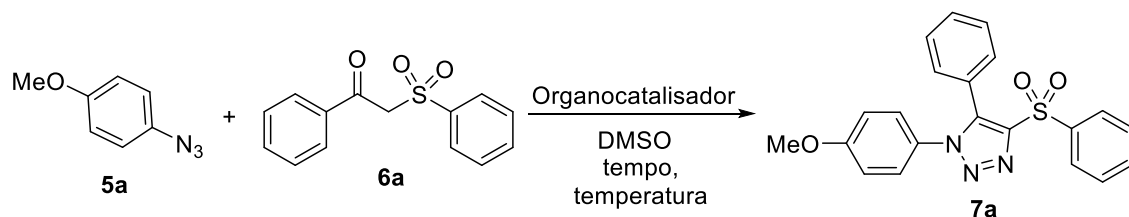
Para melhorar o rendimento do composto **7a** foi realizado um teste reacional utilizando uma maior quantidade do organocatalisador (de 1 para 5, 10 e 20 mol%, Tabela 3, linhas 2-4). Utilizando 10 mol% de Et₂NH, o produto **7a** foi obtido a 70 °C em tempo reacional de 4 horas com um bom rendimento de 84 % (Tabela 3, linha 5). Resultados semelhantes foram obtidos sob condições de reação idênticas utilizando a pirrolidina como organocatalisador (10 mol%, Tabela 3, linha 6).

Uma notável melhoria no rendimento foi alcançada quando a reação foi realizada à temperatura ambiente, no entanto, em um tempo reacional de 24 horas (Tabela 3, linhas 7 e 8). Um decréscimo na quantidade do

organocatalisador (de 10 para 5 mol%) não influenciou no rendimento da reação (Tabela 3, linhas 7 e 8).

Comparativamente, a reação foi realizada na presença de 1 mol% de pirrolidina à temperatura ambiente, no entanto isso reduziu drasticamente o rendimento do produto **7a** (Tabela 3, linha 10).

Tabela 3: Otimização da condição reacional.^a



Linha	Organocatalisador (mol %)	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rend. (%)
1	Et ₂ NH (1)	24	t.a.	30
2	Et ₂ NH (5)	24	t.a.	35
3	Et ₂ NH (10)	24	t.a.	60
4	Et ₂ NH (20)	24	t.a.	65
5	Et ₂ NH (10)	4	70	84
6	Pirrolidina (10)	4	70	87
7	Pirrolidina (10)	24	t.a.	92
8	Pirrolidina (5)	24	t.a.	92
9	Pirrolidina (5)	4	70	93
10	Pirrolidina (1)	24	t.a.	43

^a Condição reacional: 2-benzenosulfonil-1-feniletanona **6a** (0,3 mmol) e 4-metoxifenilazida **5a** (0,33 mmol) em DMSO (0,6 mL) como solvente em atmosfera aberta durante 24 horas. ^b Rendimentos calculados a partir dos produtos isolados.

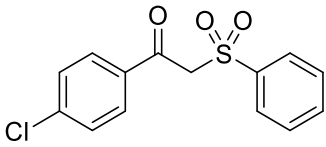
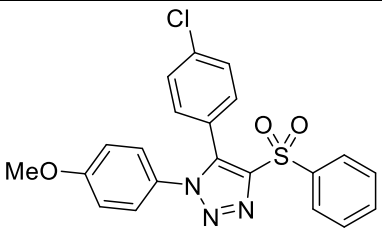
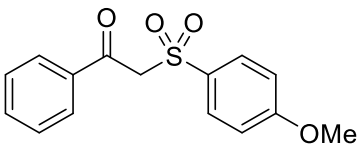
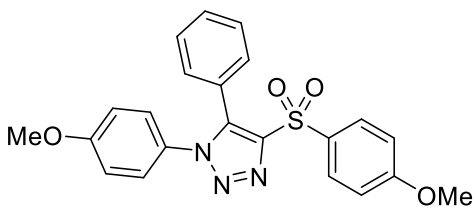
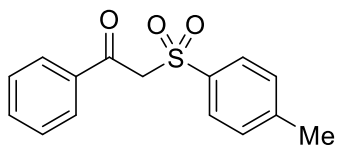
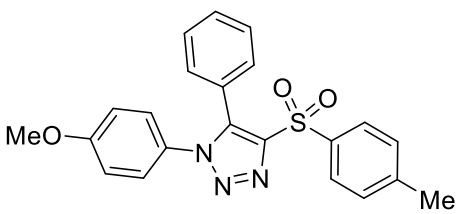
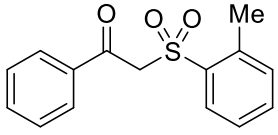
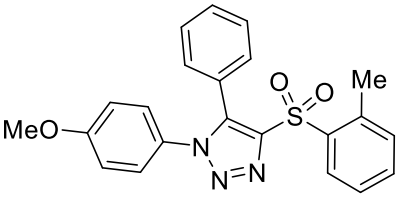
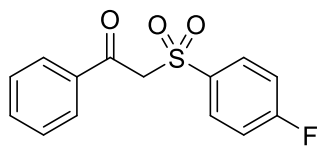
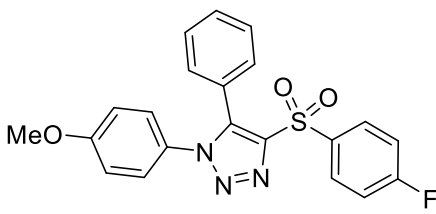
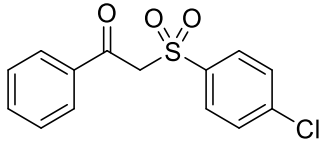
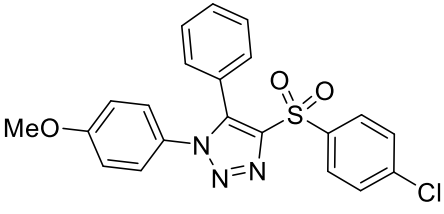
A partir dos resultados obtidos apresentados na Tabela 3, foram investigados as melhores condições reacionais para se obter 1-(4-metoxifenil)-5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,3-triazol **7a**, ficou evidente que a melhor metodologia descrita foi a da linha 8 para a obtenção do produto **7a**, utilizando a 2-benzenosulfonil-1-feniletanona **6a** (0,3 mmol), 4-metoxifenil-azida **5a** (0,33 mmol), e pirrolidina (5 mol%) como organocatalisador e DMSO (0,6 mL) como solvente, à temperatura ambiente em uma atmosfera aberta.

A partir da melhor condição proposta foi estendido o escopo reacional variando um conjunto de β -ceto sulfonas **6a-m** (Tabela 4) e arilazidas **5b-j** (Tabela 5) com diversos substituintes em suas estruturas.

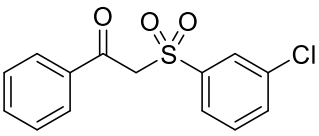
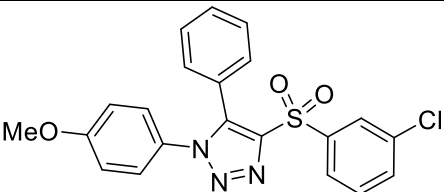
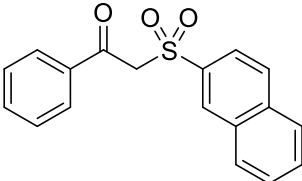
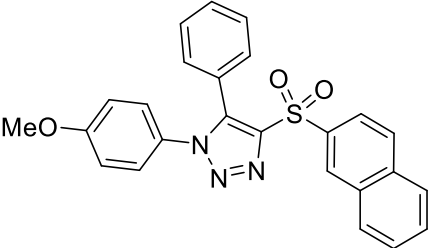
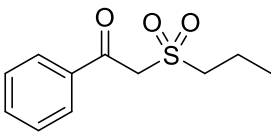
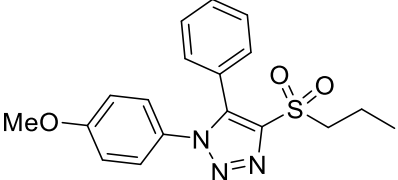
Tabela 4: Variabilidade das β -ceto sulfonas.

Linha	β -ceto sulfonas	Produto	Rend. (%)
1	 6a	 7a	92
2	 6b	 7b	84
3	 6c	 7c	93
4	 6d	 7d	93

Continua

5	 6e	 7e	95
6	 6f	 7f	92
7	 6g	 7g	68
8	 6h	 7h	96
9	 6i	 7i	80
10	 6j	 7j	98

Continua

11			86
	6k	7k	
12			90
	6l	7l	
13			78
	6m	7m	

^a As reações foram realizadas com β -ceto sulfonas **6a-m** (0,3 mmol) e 4-metoxifenilazida **2a** (0,33 mmol) em DMSO (0,6 mL) como solvente a temperatura ambiente, ar durante 24 horas. ^b Rendimentos calculados a partir dos produtos isolados.

Foram realizadas diversas reações utilizando a 4-metoxifenilazida **5a** como material de partida, que reagiu eficientemente tanto com substituintes nas β -ceto sulfonas que possuíam grupos neutros quanto com substituintes deficientes de elétrons para proporcionar os correspondentes compostos 4-sulfonil-1,2,3-triazóis **7a-m** de bons a excelentes rendimentos.

Quando foram utilizados os substituintes presentes no grupo arila vicinal da cetona (por exemplo, MeO, Me, F, Cl) não tiveram influência na reatividade, assim obtendo-se os produtos em elevados rendimentos em todos os casos (Tabela 4, linhas 2-5, produtos **7b-e**). Quando ocorreram as reações da azida **5a** com β -ceto sulfonas, que continham grupos substituintes dadores de elétrons (EDG) **6f-h** e com grupos retiradores de elétrons (EWG) **6i-k** na porção da arilsulfonila, produziram os correspondentes produtos **6f-k** com rendimentos entre 68-98% (Tabela 4, linhas 6-11).

A reação realizada com a β -ceto sulfona contendo o grupo tosila (**6g**) formou o correspondente triazol **7g** em 68% de rendimento (Tabela 4, linha 7).

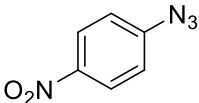
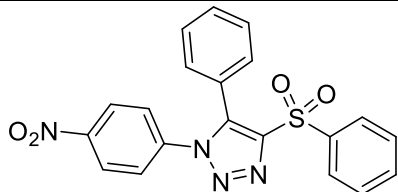
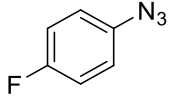
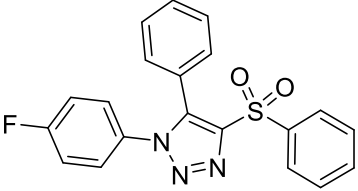
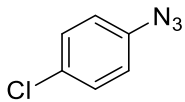
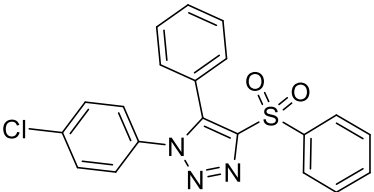
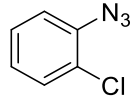
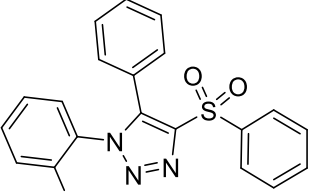
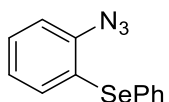
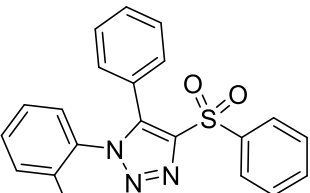
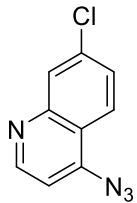
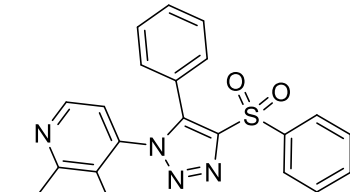
Comparativamente, a reação com o substrato derivado da naftilsulfonila **6l** formou o produto 4-sulfonil-1,2,3-triazol **7l** em um rendimento de 90% (Tabela 4, linha 12). Quando a reação foi realizada com uma sulfona substituída com um grupo alquila **6m**, a mesma forneceu com exclusividade o respectivo produto **7m** com 78% de rendimento, pode-se observar um decréscimo no rendimento em comparação aos demais produtos, talvez por esses possuírem grupos aromáticos, estabilizando melhor a molécula do que um grupo alifático (Tabela 4, linha 13).

Após a variação dos grupos nas porções das β -ceto sulfonas, a metodologia foi estendida para a obtenção dos triazóis à partir da variação dos substituintes nas azidas mantendo fixo o reagente **6a** (Tabela 5).

Tabela 5: Escopo da reação: variabilidade das azidas.^a

Linha	Azida	Produto	Rend. (%) ^b
1	 5b	 7n	90
2	 5c	 7o	90
3	 5d	 7p	76

Continua

4	 5e	 7q	83
5	 5f	 7r	96
6	 5g	 7s	92
7	 5h	 7t	90
8	 5i	 7u	83
9	 5j	 7v	95

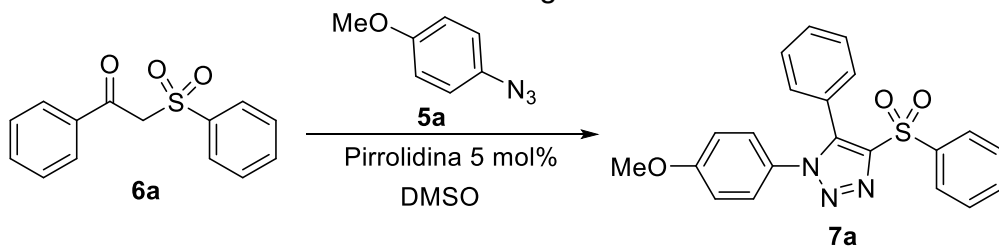
^a A reação foi realizada com 2-benzenosulfonyl-1-feniletanona **6a** (0,3 mmol) e arilazidas **5b-j** (0,33 mmol) em DMSO (0,6 mL) como solvente a temperatura ambiente em atmosfera aberta por 24 horas. ^b Rendimentos obtidos dos produtos isolados.

Foram investigadas a reatividade da 2-benzenosulfonil-1-feniletanona **6a** com diversas arilazidas funcionalizadas **5b-j** sob as mesmas condições de reação atribuídas anteriormente. Em geral, as reações não foram afetadas pelas condições eletrônicas no anel benzeno das azidas. As arilazidas contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons (EDG ou EWG) no anel aromático, proporcionou os esperados produtos 4-sulfonil-1,2,3-triazóis **7o-t** em bons rendimentos (Tabela 5, linhas 2-7).

No entanto, foi observado uma diminuição do rendimento quando a reação foi realizada com a arilazida contendo um grupo fortemente retirador de elétrons (NO₂), pela instabilidade do substrato **5e** (Tabela 5, linha 4). Um interessante efeito estérico foi observado quando a *o*-toluilazida **5d** foi empregada, o produto desejado **7p** foi obtido com 76% de rendimento (Tabela 5, linha 3). Finalmente, quando a reação foi realizada com a arilselanil fenilazida **5i** formando o composto **7u** com 83% de rendimento, quando utilizado a 4-azido-7-cloroquinolina **5j**, promoveu o correspondente produto **7v** obtido com excelente rendimento de 95%, esse triazol mostrou-se importante pela junção das quinolinas com as sulfonas, sendo um possível haver atividades biológicas interessantes (Tabela 5, linhas de 8 e 9).

Foram testados também fontes alternativas de energia como a radiação em micro-ondas e sonda de ultrassom para a síntese de composto **7a**, utilizando os reagentes **5a** (0,33 mol) e **6a** (0,3 mmol) em DMSO e como organocatalisador a pirrolidina. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e curtos tempos reacionais. Após 1 hora e 20 minutos no micro-ondas foi obtido o produto **7a** com rendimento de 82%, já no ultrassom o mesmo foi obtido com rendimento de 73% em um tempo reacional de 2 horas. Em comparação ao método convencional, foi eficiente e com um tempo reacional menor, porém houve uma diminuição no rendimento dos produtos (Tabela 6).

Tabela 6: Fontes alternativas de energia.



Linha	Fonte de energia	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	Micro-ondas	80 min	82
2	Sonda de Ultrassom	120 min	73

Após serem isolados, os compostos 4-sulfonil-1,2,3-triazóis (**7a-7v**) obtidos foram identificados por espectrometria de massas, análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 e, cujos dados comprovaram as estruturas propostas. A título de exemplo, serão discutidos e atribuídos os sinais nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **7b**. Na Figura 8 pode-se observar na região compreendida entre 3,79 e 7,90, sinais referentes aos hidrogênios da estrutura, os quais apresentam valores relativos às integrais somadas de 19H.

No espectro de RMN ^1H do composto **7b** em campo alto do espectro, nos deslocamentos de 3,79 e 3,84 ppm encontram-se os dois singletos referentes aos 3 hidrogênios das metilas C-**13** e C-**1**, respectivamente (Figura 9) no deslocamento de 6,85 ppm encontra-se um sinal de dubleto de tripleto referente aos 2 hidrogênios do anel aromático ligados nos carbonos C-**11**, C-**14** com constantes de acoplamento de 9,1 e 2,2 Hz, no deslocamento de 6,90 ppm aparece um sinal de um dubleto de tripleto referente a 2 hidrogênios dos carbonos C-**3**, C-**7**, com constante de acoplamento de 8,9 Hz e 2,2 Hz. No deslocamento químico de 7,14 ppm, observa-se um dubleto de tripleto referente aos 2 hidrogênios do anel aromático ligados aos carbonos C-**10**, C-**15**, e constante J de 9,1 e 2,2 Hz, no deslocamento químico de 7,19 ppm encontra-se um sinal de dubleto de tripleto referente a 2 hidrogênios ligados no C-**4**, C-**6** com constantes de acoplamento de 8,9 Hz e 2,1 Hz, nos deslocamentos de 7,45 a 7,49 ppm encontra-se os sinais dos multipletos referente a dois hidrogênios ligados aos carbonos C-**19**, C-**21**, no deslocamento de 7,58 ppm, observa-se um tripleto de tripleto referente a um hidrogênio ligado ao C-**20**, com constante J de 7,4 e 1,3 Hz.

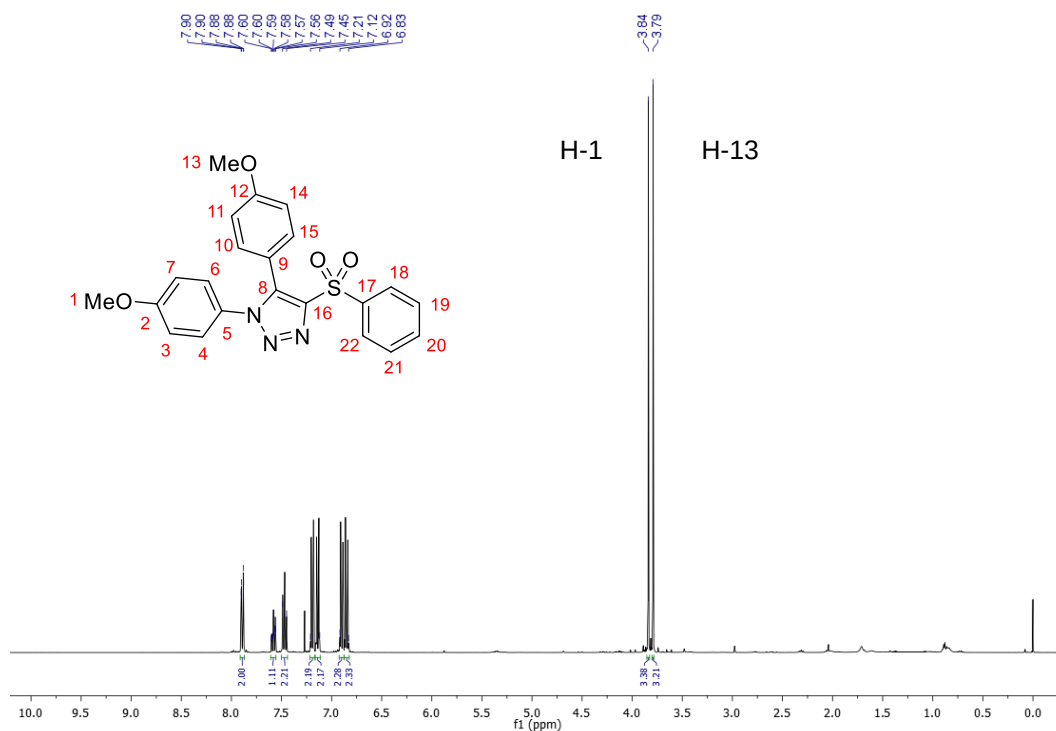


Figura 9: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1,5-bis(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol 7b.

No campo mais baixo do espectro encontra-se nos deslocamentos químicos de 7,88 a 7,90 ppm observa-se um multipeto referentes aos dois hidrogênios dos carbonos C-18 e C-22 (Figura 10).

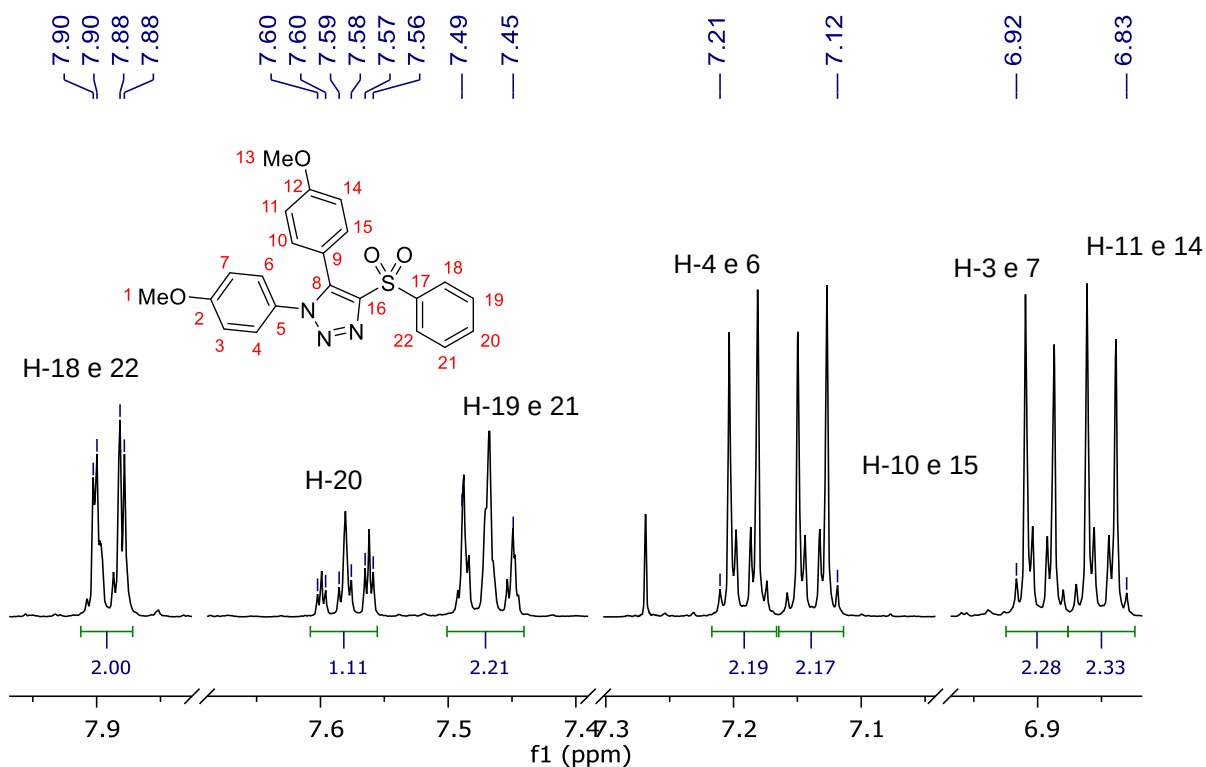


Figura 10: Ampliação do espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 400 MHz do composto 7b.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **7b** (Figura 11), por sua vez, observam-se os sinais referentes a 16 sinais, como a simetria dos anéis aromáticos da molécula, 6 sinais não aparecem no espectro, conforme o esperado. Em um deslocamento químico de 161,01 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono C-2. No deslocamento químico de 160,47 ppm, observa-se um sinal referente ao carbono também vizinho ao oxigênio C-12. Nos deslocamentos de 151,40; 149,99; 140,32; 139,45; 137,11; 136,67; 129,79 e 129,04; 123,70; 122,21; 118,87 ppm podem-se observar os sinais referentes aos carbonos presentes nos anéis aromáticos e aos correspondentes aos carbonos quaternários do núcleo triazólico. O carbono C-1, referente a metila, por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 55,49 ppm. Já em campo mais alto, no deslocamento químico de 55,28 ppm, encontra-se o sinal referente ao carbono da metila C-13.

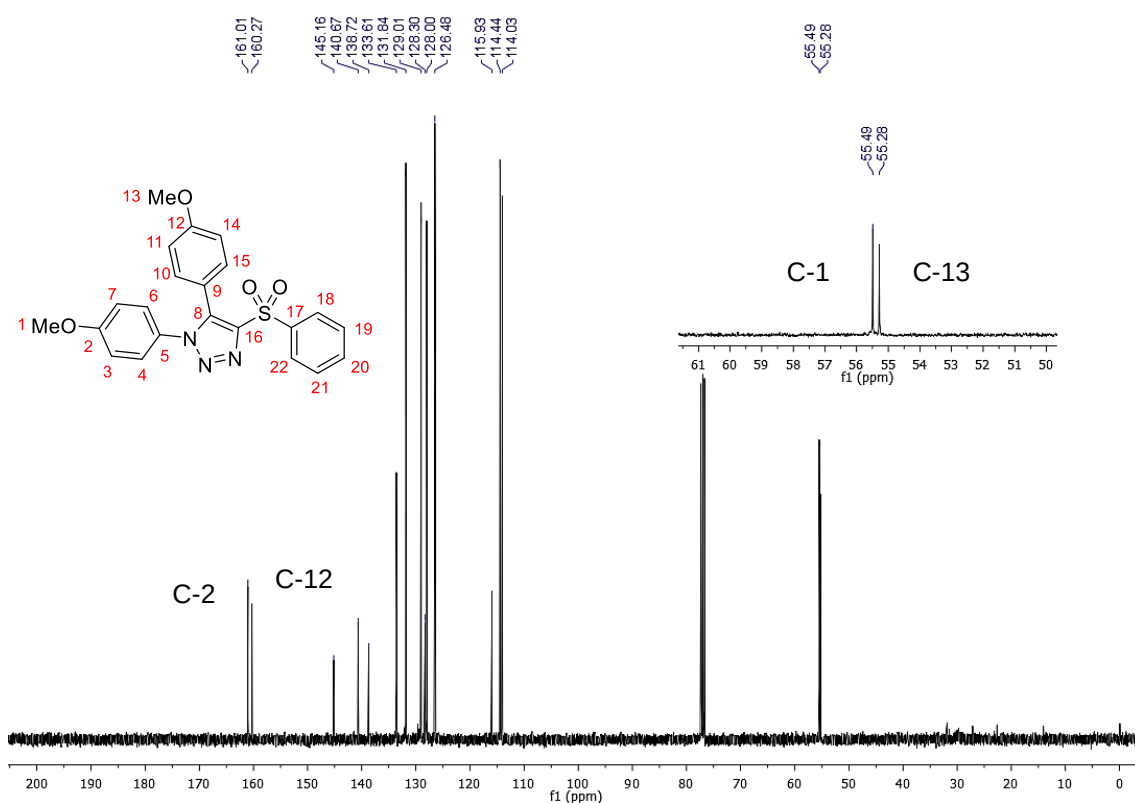


Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1,5-bis(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol **7b**.

Com base nos artigos publicados recentemente sobre cicloadição [3+2] enamina-azida organocatalisada empregando arilazidas como dipolarófilos,^{79,80} é possível propor um possível mecanismo tanto para a síntese dos 7-cloroquinolino-triazol-carboxilatos quanto para os 4-sulfonil-1,2,3-triazóis. Primeiramente ocorre a condensação de pirrolidina com a β -ceto éster ou sulfona **6** depois o intermediário enamina sulfona **A** é formado. Uma subsequente cicloadição 1,3-dipolar entre a enamina sulfonil **A** e a arilazida daria origem ao intermediário triazolina **B**, o qual pode ocorrer uma plausível migração 1,3 do hidrogênio para gerar o intermediário triazolina **C**. Finalmente, o intermediário **C** fica na forma de *zwitterion*, representada como intermediário **D**, ocorrendo uma reação de eliminação para regenerar pirrolidina para continuar o ciclo catalítico e produzir os desejados triazóis (Figura 12).

⁷⁹ (a) Lima, C. G. S.; Ali, A.; van Berkel, S. S.; Westermann, B.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 10784. (b) Ramasastry, S. S. V. *Angew. Chem., Int.Ed.* **2014**, 53, 14310. (c) John, J.; Thomas, J.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 10797.

⁸⁰ (a) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J.-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12917; (b) Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. T. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6088; (c) Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.* **2013**, 15, 2384; (d) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 13175; (e) Li, W.; Jia, Q.; Du, Z.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10187; (f) Seus, N.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Paixão, M. W.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 1059; (g) Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, 16, 3003.

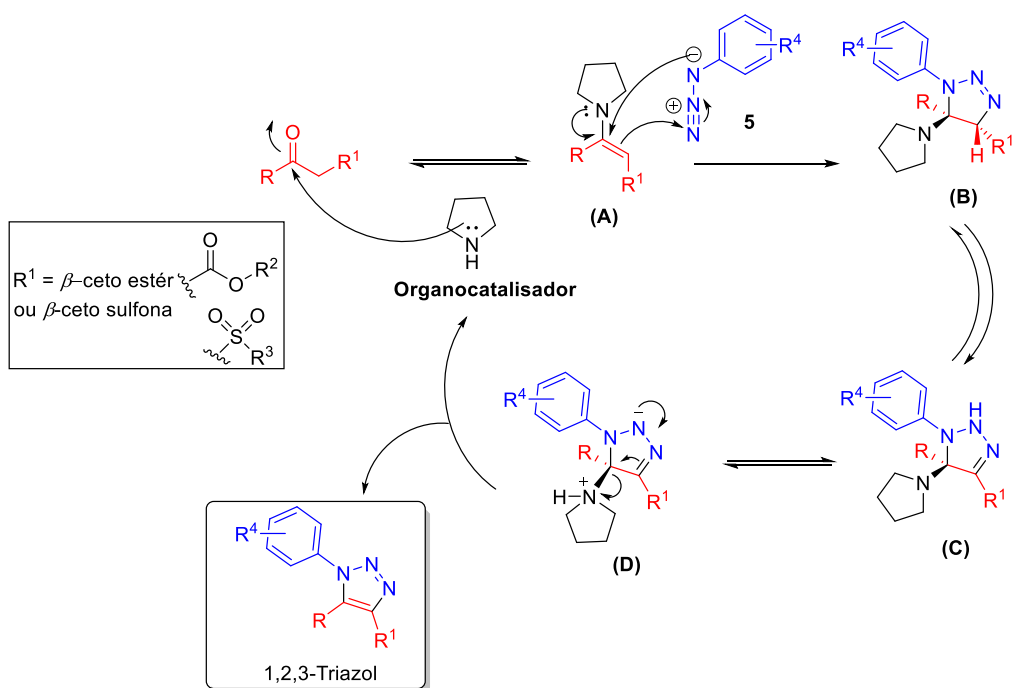


Figura 12: Mecanismo geral proposto da cicloadição 1,3-dipolar para a síntese dos 4-cloroquinolino-triazoil-carboxilatos e dos 4-sulfonil-1,2,3-triazóis.

4. Considerações finais

Durante o intervalo de dois anos e meio de doutorado foram realizadas diversas atividades do curso, entre elas algumas disciplinas e na maior parte do tempo o trabalho de pesquisa desenvolvido no laboratório.

No período do doutorado em um primeiro momento foi desenvolvido um protocolo simples e eficiente para a síntese das 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxilatos através da cicloadição entre 4-azido-7-cloroquinolina e variados β -ceto estéres, utilizando a pirrolidina como organocatalisador. Os produtos foram obtidos em bons a excelentes rendimentos (41-98%).

Além disso foram realizados ensaios biológicos preliminares, que mostraram que os 7-cloroquinolina-1,2,3-triazol carboxilatos tem o potencial de agir contra o estresse oxidativo.

Outro estudo realizado foi a síntese dos 4-(arilsulfonil)-1*H*-1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos, através da cicloadição 1,3-dipolar entre azidas orgânicas e β -ceto sulfonas utilizando a pirrolidina como catalisador. Esta reação se mostrou eficiente para uma variedade de substratos empregados, fornecendo os produtos desejados em bons a excelentes rendimentos (68-98%). A utilização de um organocatalisador mostrou-se eficiente para a síntese dos triazóis, evitando assim a utilização de catalisadores de cobre.

Cabe salientar que os resultados aqui apresentados nessa tese de doutorado resultaram na produção de dois artigos científicos, publicados em periódicos de nível internacional de boa qualidade publicados nas revistas *Journal of The Brazilian Chemical Society* e *Organic Letters*.

5. Materiais e métodos

5.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos nos espectrômetros Varian Inova que opera na frequência de 300 ou no Bruker ARX que opera na frequência de 400 MHz para RMN ^1H e na frequência de 75, ou 100 MHz para RMN ^{13}C (Nos departamentos de Química da UFRGS, UFSM e UCS) e os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multipeto, tt= tripleto de tripleto, dd= dupleto de dupleto, dt =dupleto de trilpeto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.2. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas foram obtidos a partir de um aparelho de CG/MS QP 2010-Plus (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - Universidade Federal de Pelotas-UFPeI - Pelotas - RS). Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho BrukerBio-Apex 70eV.

5.3. Pontos de Fusão

Os pontos de fusão das amostras sólidas foram medidos utilizando o Aparelho de Ponto de Fusão Digital (Modelo: PFD III) da marca Marte.

5.4. Reator de Micro-ondas

Para a realização das reações no reator de MO. científico, foi utilizado um aparelho da marca CEM Explorer monomodo, com uma frequência magnética de 2450 MHz. A potência máxima é de 300 W, com controle de temperatura e agitação magnética.

5.5. Solventes e Reagentes

Os solventes hexano e acetato de Etila (AcOEt) foram purificados por destilação fracionada. Os demais reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com a polaridade do produto obtido. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais, Merck Sílica Gel G/UV₂₅₄ (0,25 mm). Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, cuba de iodo, e solução alcoólica ácida de vanilina.

5.6. Procedimentos Experimentais

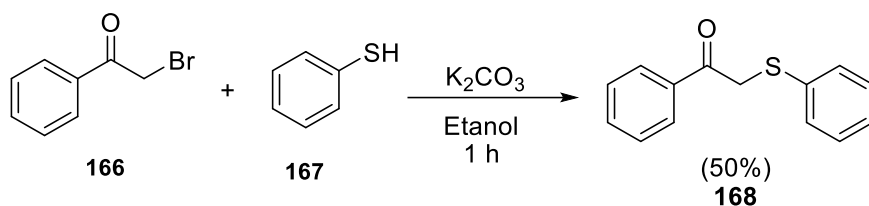
5.6.1. Síntese das 7-cloroquinolina-1,2,3-triazol carboxilatos **4a-l**.

Inicialmente, foi feita a solução da 4-azida-7-cloroquinolina **1** (0,3 mmol; 0,061 g) em DMSO (0,3 mL), após foram adicionados no tubo de ensaio os β -ceto ésteres **2a-l** (0,3 mmol) seguido da pirrolidina como organocatalisador (0,03 mmol; 0,021 g). A mistura reacional é deixada sob agitação em atmosfera aberta à temperatura ambiente durante 24 horas. O consumo dos materiais de partida nas reações foi acompanhado por cromatografia de camada delgada (CCD). Após os produtos brutos foram purificados por coluna cromatográfica com sílica gel usando uma mistura de solventes hexano/acetato de etila (5:1) fornecendo os desejados produtos **4a-l**.

5.6.2. Síntese do composto 1-fenil-2-(feniltio)etan-1-ona.

Em um balão de 25 mL sob atmosfera aberta, foram adicionados a 2-bromoacetofenona **166** (2,5 mmol; 0,4976 g), o etanol como solvente (6 mL), o carbonato de potássio (K₂CO₃, 3 mmol; 0,4147 g) e por último o benzenotiol **167** (3mmol; 0,3306 g). Após 1 hora de reação sob agitação constante a temperatura ambiente, foi observado por CCD) o consumo dos materiais de partida. Ao termino da reação a mistura foi filtrada e lavada com diclorometano (CH₂Cl₂), posteriormente o produto foi extraído com água destilada e diclorometano e a

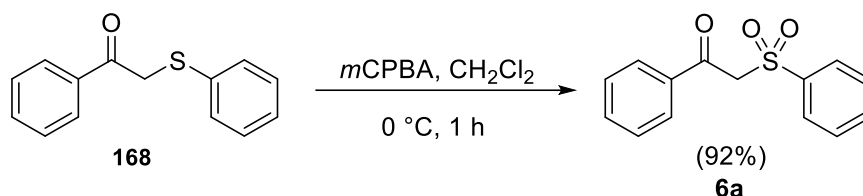
fase orgânica seca com sulfato de magnésio. O produto **168** foi obtido com um rendimento de 50% pós coluna cromatográfica (Esquema 43).⁸¹



Esquema 43

5.6.3. Síntese do composto 1-fenil-2-(fenilsulfonil)etan-1-ona.

Na próxima etapa reacional o composto **168** (1 mmol; 0,2280 g) reagiu com o ácido *m*-cloroperoxibenzóico (*m*CPBA, 3 mmol; 0,5177 g) em diclorometano (20 mL) resfriando o sistema com um banho de gelo durante 30 minutos, em seguida foi adicionada a solução saturada de sulfito de sódio (Na_2SO_3 , 50 mL). Após 1 hora de reação constante e temperatura ambiente foi observado o consumo do material de partida **6a**. Após foi feita a extração com diclorometano e água destilada. O produto foi obtido com 92% de rendimento (Esquema 44).⁸²



Esquema 44

5.6.4. Síntese das 4-(arilsulfonil)-1*H*-1,2,3-triazóis 7a-v.

De posse das β -ceto sulfonas (de **6a-l**, 0,3 mmol) primeiro foi adicionado a solução da apropriada arilazida (de **5a-j**, 0,33 mmol) em DMSO (0,5 mL), seguido da pirrolidina (0,015 mmol, 5 mol%) como catalisador. A mistura da reação foi agitada em atmosfera aberta a temperatura ambiente durante 24 horas. Depois das reações se completaram, os produtos brutos foram purificados

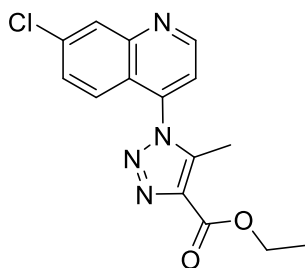
⁸¹ He; M.; Yang; N.; Sun; C.; Yao; X.; Yang, M. *Med Chem Res* **2011**, 20, 200.

⁸² Loghmani-khouzani, H; Poorheravi, M. R.; Sadeghi, M. M. M., Caggiano, L.; Jackson, R. F. W. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7419.

por coluna cromatográfica em sílica gel com uma mistura de hexano/acetato de etila (5:1) como solvente para fornecer os desejados produtos (**7a-u**).

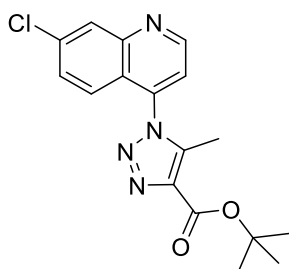
5.7. Dados espectrais de RMN ^1H , RMN ^{13}C e EM

5.7.1. Dados espectrais das 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxilatos **4a-l**.



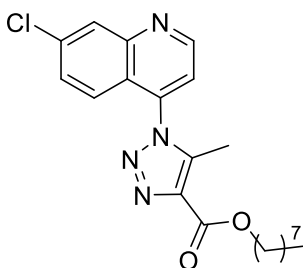
Etil-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato) (4a): Rendimento 0,085 g (90%); sólido branco; P.F. 128–130 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 9,15 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 9,0 e 1,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,50 (q, J = 7,13 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H),

1,50 (t, J = 7,13 Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 161,10; 151,28; 149,88; 140,20; 139,34; 137,00; 136,76; 129,67; 128,93; 123,58; 122,09; 118,75; 61,15; 14,18; 9,44. EM (intensidade relativa) m/z : 316 (7), 259 (15), 243 (17), 231 (19), 217 (45), 215 (100), 214 (22), 205 (16), 203 (19), 189 (28), 181 (27), 179 (27), 164 (26), 162 (80), 137 (15), 135 (44), 127 (44), 126 (27), 100 (20), 99 (65), 83 (30), 75 (15), 74 (14), 43 (25). HRMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 317,0805; encontrado: 317,0788.

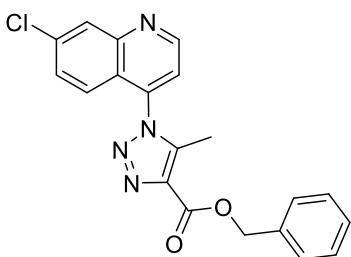


(tert-butil-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato) (4b): Rendimento 0,101 g (98%); Sólido branco; P.F. 133- 135 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 9,15 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9 e 1,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,68 (s, 9H).

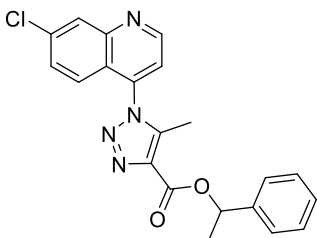
^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 160,33; 151,30; 149,78; 139,61; 139,61; 139,38; 137,80; 136,92; 129,61; 128,85; 123,67; 122,12; 118,77; 82,44; 28,13; 9,60. EM (intensidade relativa) m/z : 344 (1), 215 (18), 163 (14), 57 (100), 41 (21). HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 345,1118; encontrado: 345,1095.



octil 1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato) (4c): Rendimento 0,118 g (98%); Sólido amarelo claro; P.F. 70-72 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 9,15 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2 e 9 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,50-1,29 (m, 10 H), 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 161,22; 151,30; 149,84; 140,16; 139,31; 137,00; 136,78; 129,69; 128,93; 123,61; 122,07; 118,76; 65,35; 31,60; 29,06; 29,00; 28,55; 25,80; 22,46; 13,93; 9,53. EM (intensidade relativa) *m/z*: 400 (2), 260 (25), 243 (21), 218 (23), 217 (30), 216 (64), 215 (37), 214 (20), 189 (23), 162 (30), 71 (26), 57 (62), 55 (23), 43 (100), 41 (46). HRMS calculado para C₂₁H₂₆ClN₄O₂ [M + H]⁺: 401,1744; encontrado: 401,1687.

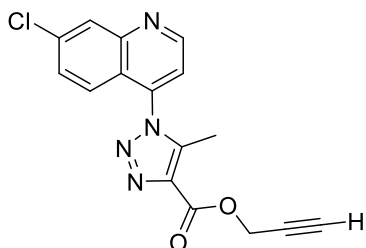


Benzil 1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato) (4d): Rendimento 0,110 g (97 %); Líquido viscoso amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 9,13 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 9 e 2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8 e 1,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,42-7,30 (m, 4H), 5,46 (s, 2H), 2,46 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 160,82; 151,24; 149,70; 140,42; 139,13; 136,89; 136,39; 135,21; 129,61; 128,80; 128,39; 128,31; 128,24; 123,51; 121,93; 118,71; 66,67; 9,48. EM (intensidade relativa) *m/z*: 377 (0.72), 202 (7), 162 (8), 91 (100), 92 (8), 65 (8). HRMS calculado para C₂₀H₁₆ClN₄O₂ [M + H]⁺: 379,0962; encontrado: 379,0961.

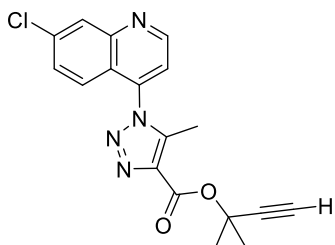


1-feniletil-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato) (4e): Rendimento 0,113 g (96 %); Sólido amarelo; P.F. 63-65 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 9,13 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,43-7,29 (m, 5H), 6,23 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,76 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 160,52; 151,31; 149,85; 141,07; 140,40; 139,31; 137,06; 136,77; 129,74; 128,95; 128,50; 128,01; 126,15; 123,63; 122,09; 118,77; 73,47; 22,29; 9,60. EM (intensidade

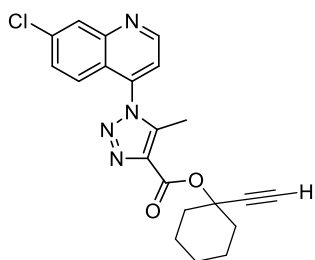
relativa) m/z : 392 (0.53), 272 (10), 203 (11), 106 (9), 105 (100), 79 (9), 77 (8).
HRMS calculado para $C_{21}H_{18}ClN_4O_2$ $[M + H]^+$: 393,1118; encontrado: 393,1139.



prop-2-yn-1-yl 1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato) (4f): Rendimento 0,072 g (73 %); Sólido branco; P.F. 97- 99 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 9,16 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 9 e 2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 2,4 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 160,27; 151,33; 149,83; 140,91; 139,13; 137,06; 135,92; 129,78; 128,96; 123,52; 121,98; 118,79; 77,04; 75,49; 52,47; 9,58. EM (intensidade relativa) m/z : 327 (7), 325 (23), 296 (21), 252 (21), 216 (38), 214 (93), 164 (33), 162 (100), 135 (51), 127 (43), 99 (59), 83 (33), 43 (36). *HRMS* calculado para $C_{16}H_{12}ClN_4O_2$ $[M + H]^+$: 327,0649; encontrado: 327,0625.

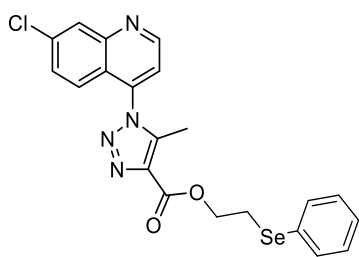


2-metilbut-3-yn-2-yl 1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4 carboxilato) (4g): Rendimento 0,103 g (97 %), Sólido branco; P.F. 61- 63 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 9,16 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9 e 2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,91 (s, 6H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 159,52; 151,31; 149,78; 140,51; 139,24; 136,97; 136,81; 129,68; 128,88; 123,57; 122,03; 118,75; 84,07; 73,15; 28,97; 9,57. EM (intensidade relativa) m/z : 354 (4), 216 (17), 215 (26), 205 (14), 203 (35), 163 (12), 162 (34), 135 (14), 127 (13), 99 (20), 83 (11), 67 (100), 65 (21), 57 (14), 43 (19), 41 (44). *HRMS* calculado para $C_{18}H_{16}ClN_4O_2$ $[M + H]^+$: 355,0962; encontrado: 364,0972.



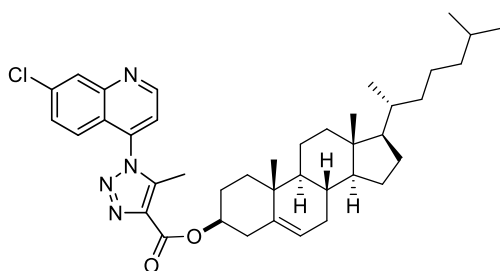
1-etinilciclohexil-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4 carboxilato) (4h):

Rendimento 0,050 g (41%); Sólido branco; P.F. 68-70 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 9,15 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,0 e 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,40 -2,33 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 6H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 159,51; 151,34; 149,91; 140,53; 139,40; 137,12; 137,03; 129,78; 129,00; 123,69; 122,16; 118,78; 83,08; 76,96; 75,16; 37,06; 24,98; 22,51; 9,68. EM (intensidade relativa) m/z : 394 (0,15), 203 (10), 105 (100), 97 (11), 95 (12), 83 (15), 81 (35), 77 (11), 71 (14), 69 (58), 57 (29), 55 (24), 43 (24), 41 (23). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 395,1275; encontrado: 395,1252.



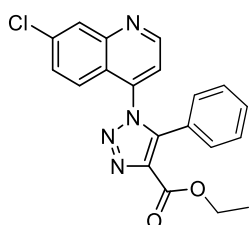
2-(fenilselanyl)etil-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (4i):

Rendimento 0,089 g (63%); Sólido amarelo claro; P.F. 139-141 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 9,15 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 3H), 7,41 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 4H), 4,64 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 160,95; 151,37; 150,10; 140,58; 139,46; 137,31; 136,61; 133,06; 129,93; 129,95; 129,19; 128,83; 127,42; 123,66; 122,22; 118,80; 64,41; 25,17; 9,65. EM (intensidade relativa) m/z : 472 (0,03), 216 (15), 215 (17), 184 (9), 181 (8), 157 (28), 155 (16), 154 (10), 135 (5), 127 (5), 99 (8), 78 (13), 77 (28), 75 (5), 74 (7), 65 (4), 51 (14), 44 (21), 40 (100). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Se}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 473,0284; encontrado: 473,0279.



(3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-10,13-Dimetil-17-((*R*)-6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-il-1-(7-

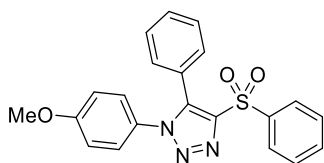
cloroquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (4j): Rendimento 0,094 g (48%); Sólido branco; P.F. 199-201 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 9,14 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,9 e 2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,03-4,94 (m, 1H), 2,65-2,49 (m, 5H), 2,06-1,81 (m, 6H), 1,62- 0,86 (m, 29H, 6 CH_2 , 5CH e 4 CH_3), 0,70 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 160,66; 151,32; 149,86; 140,23; 139,37; 137,30; 137,08; 133,96; 129,76; 128,97; 123,65; 122,91; 122,13; 118,79; 75,15; 56,56; 56,01; 49,90; 42,18; 39,60; 39,39; 38,05; 36,92; 36,53; 36,06; 35,68; 31,81; 31,72; 28,13; 27,89; 27,72; 24,18; 23,72; 22,74; 22,47; 20,93; 19,24; 18,62; 11,76; 9,61. EM (intensidade relativa) m/z : 371 (0,06), 288 (5), 147 (8), 145 (6), 107 (5), 105 (5), 95 (6), 93 (4), 69 (4), 66 (4), 55 (6), 44 (17), 39 (100). HRMS calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 657,3935; encontrado: 657,3877.



etil-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (4k): Rendimento 0,096 g (85 %); Sólido cinza claro; P.F. 123,8- 126,9 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 8,92 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,35-7,16 (m, 6H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1

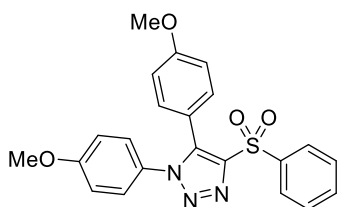
Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 160,49; 150,98; 149,79; 142,71; 139,76; 136,88; 130,36; 129,61; 129,55; 128,84; 128,39; 127,26; 124,42; 123,90; 122,13; 119,04; 61,44; 14,05. EM (intensidade relativa) m/z : 377 (7), 304 (20), 293 (25), 292 (21), 278 (30), 277 (53), 276 (69), 275 (22), 264 (21), 242 (27), 241 (57), 240 (33), 204 (32), 161 (39), 145 (35), 135 (35), 118 (34), 105 (100), 99 (40), 89 (71), 77 (37). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 379,0962; encontrado: 379,0924.

5.7.2. Dados espectrais das 4-(arilsulfonil)-1*H*-1,2,3-triazóis 7a-v.



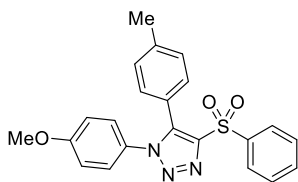
1-(4-metoxifenil)-5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (7a):

Rendimento 0,107 g (92%); Sólido branco; P.F. 151-153 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,78-7,75 (m, 2H), 7,47 (tt, $J = 7,4$ e $1,0$ Hz, 1H), 7,37-7,33 (m, 3H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 7,03 (dt, $J = 9,0$ e $2,2$ Hz, 2H), 6,73 (dt, $J = 9,0$ e $2,2$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160,28; 145,41; 140,49; 138,69; 133,61; 130,30; 130,24; 128,96; 128,42; 128,03; 127,87; 126,36; 124,18; 114,37; 55,41. EM (intensidade relativa) m/z : 391(3), 363 (6), 223(17), 222 (100), 207 (9), 105 (9), 89 (51), 77 (20), 51 (6), 39 (8). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 392,1069. encontrado: 392,1119.



1,5-bis(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (7b):

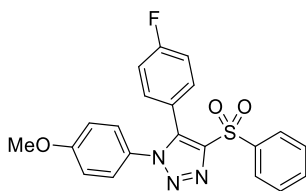
Rendimento 0,106 g (84%); Sólido amarelo; P.F. 156-158 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,90-7,88 (m, 2H), 7,58 (tt, $J = 7,4$ e $1,3$ Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,19 (dt, $J = 8,9$ e $2,1$ Hz, 2H), 7,14 (dt, $J = 9,1$ e $2,2$ Hz, 2H), 6,90 (dt, $J = 8,9$ e $2,2$ Hz, 2H), 6,85 (dt, $J = 9,1$ e $2,2$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 161,01; 160,27; 145,16; 140,67; 138,72; 133,61; 131,84; 129,01; 128,30; 128,00; 126,48; 115,93; 114,44; 114,03; 55,49; 55,28. EM (intensidade relativa) m/z : 421 (2), 253 (19), 252 (100), 237 (15), 222 (17), 119 (34), 77 (19), 39 (7). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 422,1175. encontrado: 422,1153.



1-(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfonil)-5-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (7c):

0,113 g (93%); Sólido marrom; P.F. 158-159 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,99 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,57 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,15-7,12 (m, 4H), 6,84 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) 160,26; 145,31; 140,64; 138,91; 133,60; 130,16; 129,22; 128,99; 128,23; 127,98; 126,44; 121,12; 114,39; 55,46; 21,43. EM (intensidade relativa) m/z : 405 (3), 255(4), 237 (18), 236 (100), 221 (10), 190 (7), 177 (10), 119 (11), 103 (44), 91 (11), 77 (30), 69 (16), 57 (35), 55 (22), 44 (23), 43 (22), 41 (17), 40 (69). HRMS calculado. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$

406,1225. encontrado: 406,1197.

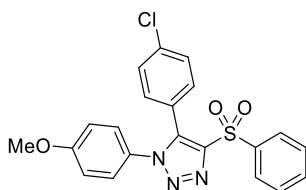


5-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfonil)-

1H-1,2,3-triazol (7d): Rendimento: 0,114 g (93%);

líquido viscoso amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,89-7,86 (m, 2H), 7,60 (tt, $J = 7,4$ e $1,3$ Hz, 1H), 7,50-

7,46 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 4H), 6,86 (dt, $J = 9,1$ e $2,2$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) 163,53 (d, $J = 252,1$ Hz), 160,34; 145,37; 140,25; 137,71; 133,70; 132,39 (d, $J = 8,8$ Hz); 129,00; 127,78; 127,72; 126,39; 120,07 (d, $J = 3,5$ Hz); 115,78 (d, $J = 22,1$ Hz); 114,42; 55,38. EM (intensidade relativa) m/z : 409 (2), 241 (17), 240 (100), 225 (11), 107 (44), 77 (17), 40 (22). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 410,0975. encontrado: 410,0942.

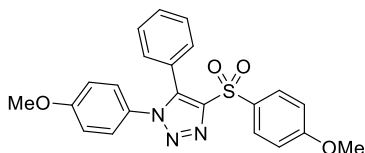


5-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfonil)-

1H-1,2,3-triazol (7e): Rendimento: 0,121 g (95%);

Sólido amarelo; P.F. 196-197. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,92-7,90 (m, 2H), 7,61 (tt, $J = 7,5$ e $1,2$ Hz,

1H), 7,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,38 (dt, $J = 8,5$ e $1,9$ Hz, 2H), 7,22 (dt, $J = 8,5$ e $1,9$ Hz, 2H), 7,12 (dt, $J = 9,0$ e $2,2$ Hz, 2H), 6,86 (dt, $J = 8,5$ e $1,9$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160,54; 145,70; 140,41; 137,59; 136,85; 133,84; 131,73; 129,15; 128,94; 128,08; 127,89; 126,54; 122,75; 114,62; 55,53. EM (intensidade relativa) m/z : 425 (2), 397 (4), 258 (30), 237 (15), 256 (84), 241 (10), 125 (10), 123 (27), 77(22), 44 (17), 40 (100). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 426,0679. encontrado: 426,0651.



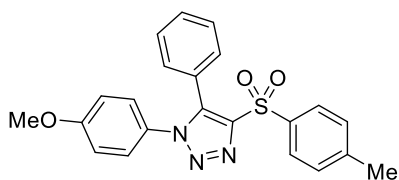
1-(4-metoxifenil)-4-((4-metoxifenil)sulfonil)-5-

fenil-1H-1,2,3-triazol (7f): Rendimento: 0,116 g

(92%); Sólido amarelo; P.F. 75-76 °C. RMN ^1H

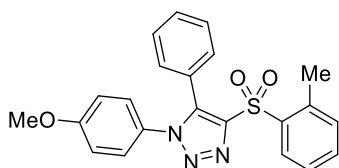
(CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,78 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 163,68; 160,24; 146,04; 138,15; 132,00; 130,22; 130,12 (2C); 128,31; 128,09; 126,33; 124,32; 114,31; 114,15; 55,48; 55,34. EM (intensidade

relativa) m/z : 421 (7), 393 (1), 329 (24), 314 (16), 222 (91), 207 (11), 181 (7), 105 (15), 92 (15), 89 (100), 77 (28), 64 (16), 63 (16), 40 (13). HRMS calculado para $C_{22}H_{20}N_3O_4S$: $[M + H]^+$ 422,1175. encontrado: 422,1169.



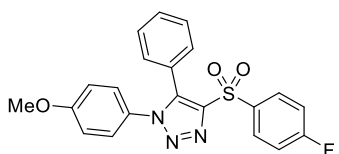
1-(4-metoxifenil)-5-fenil-4-tosil-1H-1,2,3-triazol (7g): Rendimento 0,083 g (68%) Sólido amarelo; P.F. 183-185 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (tt, J = 7,5

e 1,4 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 4H), 7,13 (dt, J = 9,1 e 2,2 Hz, 2H), 6,83 (dt, J = 9,1 e 2,3 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 160,33; 145,88; 144,75; 138,48; 137,68; 130,40; 130,32; 129,69; 128,49; 128,25; 128,13; 126,48; 124,42; 114,43; 55,50; 21,62. EM (intensidade relativa) m/z : 405 (1), 377 (2), 223 (9), 222 (52), 105 (5), 91 (7), 89 (28), 77 (7), 57 (12), 55 (9), 44 (21), 43 (18), 40 (100). HRMS calculado para $C_{22}H_{20}N_3O_3S$: $[M + H]^+$ 406,1225. encontrado: 406,1188.



1-(4-metoxifenil)-5-fenil-4-(o-tolilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (7h): Rendimento 0,116 g (96%); Sólido amarelo; P.F. 153-155 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,34-

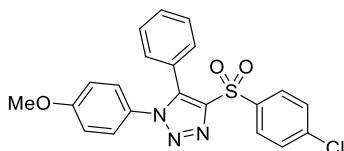
7,30 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,84-6,82 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 160,25; 145,43; 138,69; 138,64; 138,16; 133,75; 132,40; 130,19; 130,16; 129,56; 128,35; 128,03; 126,31; 126,02; 124,09; 114,36; 55,41; 20,28. EM (intensidade relativa) m/z : 405 (2), 313 (12), 312 (22), 223 (32), 222 (100), 207 (11), 179 (14), 178 (11), 105 (10), 92 (11), 91 (16), 89 (75), 77 (20), 65 (11), 64 (10), 63 (12), 44 (20), 43 (13), 40 (85). HRMS calculado para $C_{22}H_{20}N_3O_3S$: $[M + H]^+$ 406,1225. encontrado: 406,1213.



4-((4-fluorofenil)sulfonil)-1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (7i): (0,098 g, 80%) Óleo amarelo. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,91-7,88 (m,

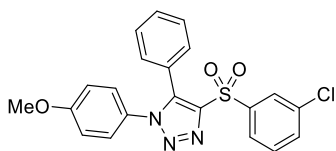
2H), 7,47 (tt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,15-

7,11 (m, 4H), 6,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 165,85 (d, $J = 256,8$ Hz), 160,51, 145,60, 138,71, 136,74 (d, $J = 3,1$ Hz), 131,80 (d, $J = 9,6$ Hz), 130,47, 130,40, 128,60, 128,24, 126,51, 124,35, 116,36 (d, $J = 22,7$ Hz), 114,55, 55,53. EM (intensidade relativa) m/z : 409 (1), 381 (3), 223 (12), 222 (71), 207 (6), 105 (9), 95 (8), 89 (41), 77 (11), 63 (8), 44 (15), 40 (100). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 410,0975. encontrado: 410,0931.



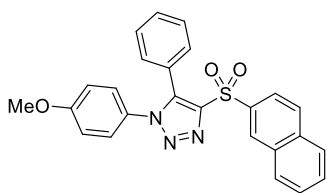
4-((4-clorofenil)sulfonil)-1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (7j):

Rendimento 0,125 g (98%); Sólido amarelo; P.F. 161-163 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,79 (dd, $J = 8,7$ e 2,5 Hz, 2H), 7,50-7,38 (m, 5H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,84 (dd, $J = 9,0$ e 2,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160,25; 144,98; 140,27; 138,82; 138,72; 130,36; 130,14; 129,31; 129,23; 128,43; 127,83; 126,30; 123,91; 114,33; 55,36. EM (intensidade relativa) m/z : 425 (2), 397 (3), 223 (17), 222 (100), 207 (8), 105 (8), 89 (53), 77 (10), 63 (9), 44 (22), 43 (11), 40 (97). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 426,0679. encontrado: 426,0668.



4-((3-clorofenil)sulfonil)-1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (7k):

Rendimento: 0,110 g (86%); Sólido amarelo; P.F. 143-145 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,77 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,74 (dq, $J = 7,8$ e 1,1 Hz, 1H), 7,54 (dq, $J = 8,0$ e 1,1 Hz, 1H), 7,49 (tt, $J = 7,5$ e 1,3 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 4H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,15 (dt, $J = 9,1$ e 2,2 Hz, 2H), 6,85 (dt, $J = 9,1$ e 2,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160,31; 144,82; 142,01; 138,96; 135,04; 133,72; 130,49; 130,31; 130,13; 128,50; 127,89; 127,85; 126,31; 126,00; 123,86; 114,37; 55,40. EM (intensidade relativa) m/z : 425 (2), 397 (4), 223 (17), 222 (100), 207 (9), 105 (7), 89 (53), 77 (9), 63 (9), 40 (23); 425 (2), 397 (4), 223 (17), 222 (100), 207 (9), 105 (7), 89 (53), 77 (9), 63 (9), 40 (23). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 426,0679. encontrado: 426,0652.

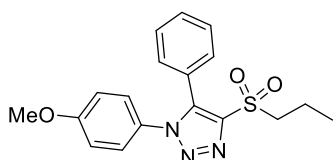


1-(4-metoxifenil)-4-(naftalen-2-ilsulfonil)-5-fenil-

1H-1,2,3-triazol (7l): Rendimento: 0,119 g (90%);

Sólido branco; P.F. 64-66 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91-7,86 (m, 3H),

7,85-7,82 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,47 (tt, J = 7,6 e 1,3 Hz, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,12 (dt, J = 9,1 e 2,2 Hz, 2H), 6,82 (dt, J = 9,1 e 2,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 160,35; 145,67; 138,78; 137,47; 135,26; 132,01; 130,45; 130,41; 129,84; 129,49; 129,35; 129,27; 128,52; 128,19; 127,86; 127,49; 126,46; 124,38; 122,78; 114,44; 55,50. EM (intensidade relativa) m/z: 441 (1), 413 (2), 349 (23), 223 (18), 222 (100), 207 (9), 127 (20), 105 (8), 89 (58), 77 (14), 63 (8), 40 (23). HRMS calculado para C₂₅H₂₀N₃O₃S: [M + H]⁺ 442,1225. Encontrado: 442,1220.

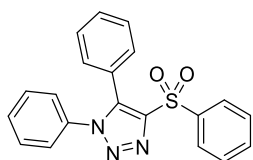


1-(4-metoxifenil)-5-fenil-4-(propilsulfonil)-1H-

1,2,3-triazol (7m): Rendimento (0,167 g, 78%) Sólido

amarelo; P.F. 152-154 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

δ 7,47-7,32 (m, 5H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,41-3,36 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,04 (t, J = 7,5 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 160,34; 143,65; 138,90; 130,34; 130,27; 128,44; 128,06; 126,50; 123,89; 114,44; 56,88; 50,46; 15,88; 12,78. EM (intensidade relativa) m/z: 357 (14), 329(1), 223 (62), 222 (100), 208 (10), 207 (11), 178 (8), 105 (21), 92 (9), 89 (94), 77 (21), 64 (13), 63 (16), 43(45), 40 (46). HRMS calculado para C₁₈H₂₀N₃O₃S: [M + H]⁺ 358,1225. Encontrado: 358,1233.

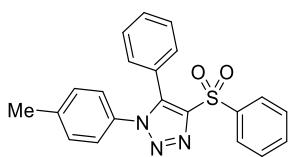


1,5-difenil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (7n):

Rendimento 0,097 g (90%); Sólido amarelo; P.F. 171-173

°C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,90-7,87 (m, 2H), 7,60

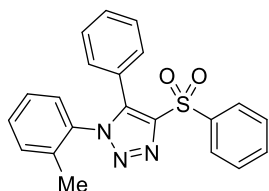
(tt, J = 7,5 e 1,3 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,42-7,33 (m, 5H), 7,28-7,21 (m, 4H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 145,52; 140,27; 138,70; 135,08; 133,68; 130,40; 130,17; 129,74; 129,25; 128,98; 128,45; 127,83; 124,92; 123,92. EM (intensidade relativa) m/z: 361(2); 333(6); 269 (21), 193 (8), 192 (50), 165 (15), 105 (13), 89 (100), 77(43), 63 (12), 51 (28), 43 (19). HRMS calculado para C₂₀H₁₆N₃O₂S: [M + H]⁺ 362,0963. Encontrado: 362,0943.



5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol

(7o): Rendimento 0,1012 g (90%); Sólido branco; P.F.

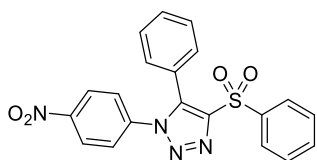
153-155 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,87-7,85 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 4H), 2,32 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 145,49; 140,44; 140,03; 138,65; 133,63; 132,70; 130,32; 130,22; 129,81; 128,97; 128,43; 127,87; 124,74; 124,14; 21,02. EM (intensidade relativa) m/z: 375 (1), 347 (6), 283 (6), 206 (45), 179 (4), 165 (5), 105 (6), 89 (50), 77 (13), 44 (14), 43 (15), 40 (100). HRMS calculado para C₂₁H₁₈N₃O₂S: [M + H]⁺ 376,1120. Encontrado: 376,1098.



5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1-(o-tolil)-1H-1,2,3-triazol (7p):

Rendimento: 0,085 g (76%); Sólido amarelo; P.F. 116-118

°C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,93-7,91 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 3H), 7,25-7,18 (m, 4H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 145,05; 140,46; 139,88; 134,89; 134,21; 133,72; 131,20; 130,62; 130,36; 130,01; 129,03; 128,28; 127,99; 127,56; 126,70; 123,77; 17,41. EM (intensidade relativa) m/z: 375 (3), 347 (20), 283 (16), 207 (17), 206 (100), 204 (61), 194 (19), 179 (19), 178 (29), 128 (33), 105 (26), 91 (24), 89 (46), 77 (58), 65 (40), 40 (16). HRMS calculado para C₂₁H₁₈N₃O₂S: [M + H]⁺ 376,1120. Encontrado: 376,1106.

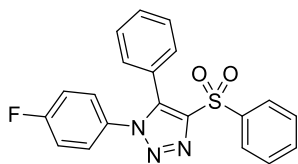


1-(4-nitrofenil)-5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-

triazol (7q): Rendimento 0,077 g (63%); Sólido

amarelo; P.F. 179-180 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,22 (dt, J = 9,2 e 2,2 Hz, 2H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,61 (tt, J = 7,5 e 1,3 Hz, 1H), 7,55 (tt, J = 7,5 e 1,3 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 6H), 7,30-7,27 (m, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 147,82; 146,43; 140,09; 139,92; 138,92; 133,96; 131,09; 130,18; 129,15; 129,01; 128,03; 125,51; 124,80; 123,46. EM (intensidade relativa) m/z: 406 (1), 378 (2), 314 (28), 268 (11), 237 (42), 225 (13), 191 (11), 190 (20), 179 (14), 165 (12), 105 (14), 89 (100), 77 (33), 51 (12), 40 (28). HRMS calculado para C₂₀H₁₅N₄O₄S: [M + H]⁺ 407,0814.

Encontrado: 407,0766.

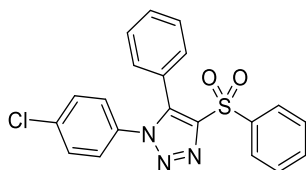


1-(4-fluorofenil)-5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-

triazol (7r): Rendimento: 0,109 g (96%); Sólido

amarelo; P.F. 151-153 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,59 (tt, J = 7,5 e 1,1 Hz, 1H),

7,50-7,44 (m, 3H), 7,40 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 4H), 7,05 (t, J = 8,9 Hz, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 162,91 (d, J = 251,6 Hz), 145,87; 140,48; 138,96; 133,87; 131,43 (d, J = 3,4 Hz); 130,70; 130,36; 129,17; 128,74; 128,07; 127,15 (d, J 8.9 Hz); 124,00; 116,57 (d, J = 23,4 Hz). EM (intensidade relativa) m/z: 379 (1), 351 (7), 287 (14), 211 (11), 210 (68), 198 (10), 165 (7), 105 (10), 95 (14), 89 (100), 77 (24), 75 (13), 63 (13), 39 (19). HRMS calculado para C₂₀H₁₅FN₃O₂S: [M + H]⁺ 380,0869. Encontrado: 380,0831.

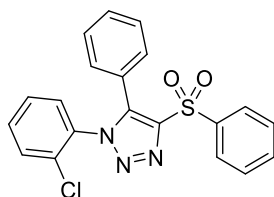


1-(4-clorofenil)-5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-

triazol (7s): Rendimento: 0,110 g (92%); Sólido

branco; P.F. 165-166 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,87 (dd, J = 7,2 e 1,4 Hz, 2H), 7,60 (tt, J = 7,5 e 1,3

Hz, 1H), 7,51-7,40 (m, 5H), 7,34 (dt, J = 8,9 e 2,1 Hz, 2H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,17 (dt, J = 8,9 e 2,1 Hz, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 145,47; 139,95; 138,56; 135,57; 133,62; 133,37; 130,44; 129,94; 129,33; 128,87; 128,45; 127,59; 125,97; 123,44. EM (intensidade relativa) m/z: 395 (1), 367 (5), 303 (11), 228 (18), 226 (58), 165 (8), 111 (10), 105 (10), 89 (100), 77(24), 75 (15), 63 (13), 39 (56). HRMS calculado para C₂₀H₁₅ClN₃O₂S: [M + H]⁺ 396,0574. Encontrado: 396,0552.



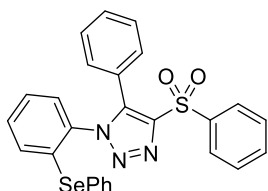
1-(2-clorofenil)-5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-

triazol (7t): Rendimento: 0,106 g (90%); white solid; mp:

120-122 °C. ¹³C RMN ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,91-7,89 (m, 2H), 7,60 (tt, J = 7,5 e 1,2 Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H),

7,43-7,39 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 4H), 7,28-7,25 (m, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 144,99; 140,62; 140,34; 133,76; 132,83; 132,03; 131,53; 130,48; 130,44; 129,93; 129,30; 129,04; 128,23; 127,91; 127,65; 123,41. EM

(intensidade relativa) m/z : 395 (0,55), 367 (3), 303 (16), 268 (10), 228 (15), 226 (38), 214 (13), 165 (11), 149 (10), 111 (12), 105 (16), 97 (11), 89 (100), 85 (11), 77 (29), 75 (14), 71 (15), 69 (17), 63 (12), 57 (27), 55 (19), 51 (13), 44 (26), 43 (40), 41 (13), 40 (99). HRMS calculado para $C_{20}H_{15}ClN_3O_2S$: $[M + H]^+$ 396,0574. Encontrado: 396,0543.

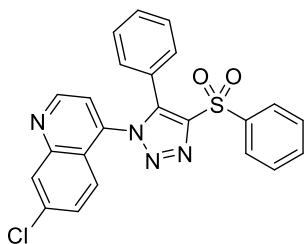


5-fenil-1-(2-(fenilselanil)fenil)-4-(fenilsulfonil)-1H-

1,2,3-triazol (7u): Rendimento: 0,129 g (83%); Sólido

amarelo; P.F. 173-174 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,91 (dd, $J = 8,6$ e $1,3$ Hz, 2H), 7,57 (tt, $J = 7,5$ e $1,2$ Hz,

1H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,31-7,18 (m, 13H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 145,11; 140,64; 139,99; 135,15; 134,44; 133,62; 133,55; 132,44; 131,12; 130,35; 130,31; 129,51; 128,97; 128,48; 128,40; 128,14 (2C); 127,91; 127,63; 123,74. EM (intensidade relativa) m/z : 517 (1), 489 (2), 348 (36), 347 (18), 346 (20), 268 (19), 267 (27), 191 (17), 165 (45), 149 (16), 137 (20), 125 (31), 123 (34), 111 (43), 110 (15), 109 (44), 105 (47), 99 (16), 97 (66), 96 (23), 95 (64), 91 (14), 89 (15), 85 (39), 84 (20), 83 (69), 81 (72), 77 (33), 73 (17), 71 (60), 69 (90), 67 (41), 57 (100), 55 (93), 45 (15), 44 (24), 43 (93), 41 (51), 40 (12). HRMS calculado para $C_{26}H_{20}N_3O_2SSe$: $[M + H]^+$ 518,0441. Encontrado: 518,0440.



7-cloro-4-(5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol-

1-il)quinolina (7v): Rendimento: 0,127 g (95%); Sólido

amarelo; P.F. 74-76 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,90 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,96

(dd, $J = 8,6$ e $1,5$ Hz, 2H), 7,64 (tt, $J = 7,6$ e $1,2$ Hz, 1H),

7,54-7,51 (m, 3H), 7,45 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,39 (tt, $J = 7,6$ e $1,2$ Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 150,94; 149,74; 145,82; 140,65; 140,01; 139,27; 137,00; 134,04; 130,93; 129,76; 129,68; 129,18; 128,87; 128,65; 128,17; 123,69; 122,99; 121,78; 119,08. EM (intensidade relativa) m/z : 446 (1), 418 (3), 354 (7), 277 (15), 242 (29), 105 (9), 99 (9), 89 (28), 77 (15), 51 (7), 44 (14), 40 (100). HRMS calculado para $C_{23}H_{16}ClN_4O_2S$: $[M + H]^+$ 447,0682. Encontrado: 447,0630.

6. Referências

1. Eicher, T.; Hauptmann, S. Em. *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*. Wiley-VCH, **2003**.
2. Li, Y.-C.; Qi, C.; Li, S.-H.; Zhang, H.-J.; Sun, C.-H.; Yu, Y.-Z.; Pang, S.-P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 12172.
3. Cunha, J. P. A. R.; Teixeira, M. M.; Vieira, R. F.; Barbosa, L. C. A. *Rev. Bras. Eng. Agríc. Ambient.* **2001**, *5*, 450.
4. Xu, Y.; Wang, Y.; Yan, L.; Liang, R.-M.; Dai, B.-D.; Tang, R.-J.; Gao, P.-H.; Jiang, Y.-Y. *J. Proteome Res.* **2009**, *8*, 5296.
5. Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604.
6. (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
7. (a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. J. *Chem. Commun.* **2008**, *26*, 3064; (b) Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1211.
8. Gaetke, L. M.; Chow, C. K. *Toxicology* **2003**, *189*, 147.
9. Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9143.
10. Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584.
11. (a) Larsen, R. D.; Corley, E. G.; King, A. O.; Carrol, J. D.; Davis, P.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Labelle, M.; Gauthier, J. Y.; Xiang, Y. B.; Zamboni, R. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3398; (b) Roma, G.; Braccio, M. D.; Grossi, G.; Mattioli, F.; Ghia, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1021; (c) Chen, Y. L.; Fang, K. C.; Sheu, J. Y.; Hsu, S. L.; Tzeng, C. C. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2374; (d) Gantier, J. C.; Fournet, A.; Munos, M. H.; Hocquemiller, R. *Planta Med.* **1996**, *62*, 285.
12. (a) Gottlieb, D.; Shaw, P. D.; *Antibiotics II, Biosynthesis*, Vol. 2; 1st ed.; Springer: New York, **1967**; (b) Font, M.; Monge, A.; Ruiz, I.; Heras, B. *Drug Des. Discov.* **1997**, *14*, 259.

13. Nakamura, T.; Oka, M.; Aizawa, K.; Soda, H.; Fukuda, M.; Terashi, K.; Ikeda, K.; Mizuta, Y.; Noguchi, Y.; Kimura, Y.; Tsuruo, T.; Kohno, S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, *255*, 618.
14. (a) Kaminsky, D.; Meltzer, R. I.; *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 160; (b) Musiol, R.; Jampilek, J.; Buchta, V.; Silva, L.; Niedbala, H.; Podeszwa, B.; Palka, A.; Majerz-Maniecka, K.; Oleksyn, B.; Polanski, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *14*, 3592.
15. Warshakoon, N. C.; Sheville, J.; Bhatt, R. T.; Ji, W.; Mendez-Andino, J. L.; Meyers, K. M.; Kim, N.; Wos, J. A.; Mitchell, C.; Paris, J. L.; Pinney, B. B.; Reizes, O.; Hu, X. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5207.
16. Giuseppe, P.; Antonino, R.; Alessandro, D. B.; Donato, Q.; Marina, D. F.; Donatella, P.; Francesca, G.; Venuti Alberto, V. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **1997**, *78*, 74.
17. (a) Macedo, B.; Kaschula, C. H.; Hunter, R.; Chaves, J. A. P.; van der Merwe, J. D.; Silva, J. L.; Egan, T. J.; Cordeiro, Y.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5468; (b) Candéa, A. L. P.; Ferreira, M. L.; Pais, K. C.; Cardoso, L. N. F.; Kaiser, C. R.; Henriques, M. G. M.; Lourenço, M. C. S.; Bezerra, F. A. F. M.; Souza, M. V. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6272; (c) Souza, M. V. N.; Pais, K. C.; Kaiser, C. R.; Peralta, M. A.; Ferreira, M. L.; Lourenço, M. C. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *17*, 1474; (d) Singh, P.; Singh, P.; Kumar, M.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Kumar, K.; Kumar, V.; Mahajan, M. P.; Bisetty, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 57.
18. Wilhelm, E. A.; Machado, N. C.; Pedroso, A. B.; Goldani, B. S.; Seus, N.; Moura, S.; Savegnago, L.; Jacob, R. G.; Alves, D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 41437.
19. (a) Simpkins, N. S. *In Sulfones in Organic Synthesis*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon: Oxford, **1993**. (b) Trost, B. M. *Comprehensive Organic Chemistry*; Pergamon: Oxford, **1991**. (c) El-Awa, A.; Noshi, M. N.; Mollat du Jourdin, X.; Fuchs, P. L. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2315.
20. Yelland, M. J.; Nikles, C. J.; McNairn, N.; Del Mar, C. B.; Schluter, P. J.; Brown, R. M. *Rheumatology* **2007**, *46*, 135.

21. Alemán, J.; Marcos, V.; Marzo, L.; Ruano, J. L. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 23, 4482.
22. Kumar, A.; Sharma, S.; Tripathi, V. D.; Srivastava, S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9445.
23. Mandai, T.; Yanagi, T.; Araki, K.; Morisaki, Y.; Kawada, M.; Otera, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3670.
24. Chang, M.-Y.; Cheng, Y.-C.; Lu, Y.-J. *Org. Lett.* **2014**, 16, 6252.
25. Chang, M.-Y.; Chen, Y.-C.; Chan, C.-K. *Tetrahedron* **2015**, 71, 782.
26. Mancheño, O. G.; Tangen, P.; Rohlmann, R.; Fröhlich, R.; Alemán, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 984.
27. (a) Curti, C.; Laget, M.; Carle, A. O.; Gellis, A.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 880. (b) Rais-Bahrami, K.; Majd, M.; Veszelovszky, E.; Short, B. L. *Am. J. Perinatol.* **2004**, 21, 329. (c) Duarte, J. D.; Cooper-DeHoff, R. M. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* **2010**, 8, 793. (d) Billard, W.; Binch, H.; Bratzler, K.; Chen, L. Y.; Crosby, G., Jr.; Duffy, R. A.; Dugar, S.; Lachowicz, J.; McQuade, R.; Pushpavanam, P.; Ruperto, V. B.; Taylor, L. A.; Clader, J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2209. (e) Huang, F.; Batey, R. A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7667. (f) Padmavathi, V.; Thriveni, P.; Reddy, G. S.; Deepti, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 917. (g) Konduru, N.K.; Dey, S.; Sajid, M.; Owais, M.; Ahmed, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 59, 23. (h) Todd, P. A.; Clissold, S. P. *Drugs* **1991**, 41, 625. (i) Lee, C. R.; Balfour, J. A. *Drugs* **1994**, 48, 907.
28. Woo, S.Y.; Kim, J. H.; Moon, M. K.; Han, S.-H.; Yeon, S. K.; Choi, J.W.; Jang, B. K.; Song, H. J.; Kang, Y. G.; Kim, J. W.; Lee, J.; Kim, D.J.; Hwang, O.; Park, K. D. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 1473.
29. Patrick, G.L. *An introduction to medicinal chemistry*, Oxford University Press: New York, **2009**.
30. Marella, A.; Tanwar, O. P.; Saha, R.; Ali, M. R.; Srivastava, S.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M.; Alam, M. M. *Saudi Pharm. J.* **2013**, 21, 1.
31. Price, C. C.; Roberts, R. M. *Org. Synth.* **1948**, 28, 38.
32. Zishiri, V. K.; Joshi, M., C.; Hunter, R.; Chibale, K.; Smith, P. J.; Summers, R. L.; Martin, R. E.; Egan, T. J. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 6956.

33. Singh, B.; Chetia, D.; Puri, S. K.; Srivastava, K.; Prakash, A. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1523.
34. Hieu, B. T.; Thuy, V. T.; Tien, H. X.; Vu, T. K. *Asian J. Chem.* **2013**, *25*, 4453.
35. Bueno, J.; Ruiz, F. A. R.; Estupiñan, S. V.; Kouznetsov, V. V. *Lett. Drug Des. Discov.* **2012**, *9*, 126.
36. Al-Dosari, M. S.; Ghorab, M. M.; Al-Said, M. S.; Nissan, Y. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 50.
37. Savegnago L.; Vieira, A.; I; Seus, N.; Goldani, B., S.; Castro, M. R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 40.
38. Pinza, M.; Reis, A. S.; Duarte, V. D.; Rocha, M. J.; Goldani, B. S.; Alves, D.; Savegnago, L.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *Eur. J. Pharm.* **2016**, *780*, 122.
39. Salgueiro, W. G.; Xavier, M. C. D. F.; Duarte, L. F. B.; Câmara, D. F.; Fagundez, D. A.; Soares, A. T. G.; Perin, G.; Alves, D.; Avila, D. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *75*, 448.
40. Raj, R.; Biot, C.; Carrère-Kremer, S.; Kremer, L.; Guérardel, Y.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Forge, D.; Kumar, V. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, *83*, 622.
41. Joshi, M. C.; Wicht, K. J.; Taylor, D.; Hunter, R.; Smith, P. J.; Egan, T. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 338.
42. Boechat, N.; Ferreira, M. G. F.; Pinheiro, L. C. S.; Jesus, A. M. L.; Leite, M. M. M.; Júnior, C. C. S.; Aguiar, A. C. C.; Andrade, I. M.; Krettl, A. U. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, *84*, 325.
43. Raj, R.; Singh, P.; Singh, P.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Kumar, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 590.
44. Raj, R.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Kumar, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 756.
45. Singh, H.; Nand, B.; Sindhu, J.; Khurana, J. M.; Sharma, C.; Aneja, K., R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 1178.
46. Cao, X.-P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1301.
47. HILLIS O. FOLKINS, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Claremont, EUA, **2012**, *5*, 255.

48. FINK, J., K.; *High Performance Polymers* Ed. William Andrew, Norwich, USA, **2008**, 239-241.
49. Zhu, Y. I.; Stiller, M. J. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2001**, 45, 421.
50. Markitanov, Y. M.; Timoshenko, V. M.; Shermolovich, Y. G. *J. Sulfur Chem.* **2013**, 35, 188.
51. (a) House, H. O.; Larson, J. K. *J. Org. Chem.* **1968**; 33, 61; (b) Thomsen, M. W.; Handwerker, B. M.; Katz, S. A.; Belser, R. B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 906.
52. (a) Wildeman J; Leusen, V. A. M. *Synthesis* **1979**, 733; (b) Vennstra, G. E.; Zwaneburg, B. *Synthesis* **1975**, 519.
53. Fan, A.-L.; Cao, S.; Zhang, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 1657.
54. Pospíšil, J.; Sato, H. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2269.
55. Yoshimatsu, M.; Oh-Ishi, K.; Tanabe, G.; Muraoka, O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, 1, 1413.
56. Morais, G., R.; Humphrey, A., J.; Falconer, R., A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7426.
57. Wang, L.; Zhang, Y. *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 9, 588.
58. Wang, L., H.; Pan, H.; Shi, Y., Y. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 409.
59. Srinivas, K.; Dubey, P., K. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 1584.
60. Zhang, J.; Zhang, Y. *J. Chem. Res. (S)* **2001**, 2001, 516.
61. Huang, X.; Pi, J.-H. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2291.
62. Rawat, V. S.; Reddy, P. L. M.; Sreedhar, B. *RSC Adv.* **2014**, 4, 5165.
63. Kumar, A.; Sharma, S.; Tripathi, V. D.; Srivastava, S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9445.
64. Chang, M.-Y.; Chen, Y.-C.; Chan, C.-K. *Tetrahedron* **2015**, 71, 782.
65. Alemán, J.; Marcos, V.; Marzo, L.; Ruano, J. L. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4482.
66. Chang, M.-Y.; Cheng, Y.-C.; Lu, Y.-J. *Org. Lett.* **2014**, 16, 6252.
67. Mancheño, O. G.; Tangen, P.; Rohlmann, R.; Fröhlich, R.; Alemán, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 984.
68. Yoo, E. J.; Ahlquist, M.; Bae, I.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5521.
69. Raushel, J.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4953.

70. Meza-Aviña, M. E.; Patel, M. K.; Lee, C. B.; Dietz, T. J.; Croatt, M. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2985.
71. Ramachary, D. B.; Krishna, P. M.; Gujral, J.; Reddy, G. S. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1.
72. Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
73. Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584.
74. (a) Belkheira, M.; Abed, D., E.; Pons, J.-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12917; (b) Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6088.
75. Li, W.; Jia, Q.; Du, Z.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10187.
76. Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3003.
77. Seus, N.; Gonçalves, L. C.; Deobald, A. M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixão, M. W. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10456.
78. Seus, N.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Paixão, M. W.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 1059.
79. (a) Lima, C. G. S.; Ali, A.; van Berkel, S. S.; Westermann, B.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10784; (b) Ramasastry, S. S. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 14310; (c) John, J.; Thomas, J.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10797.
80. (a) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J.-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12917; (b) Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. T. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6088; (c) Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2384; (d) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13175; (e) Li, W.; Jia, Q.; Du, Z.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10187; (f) Seus, N.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Paixão, M. W.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 1059; (g) Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3003.
81. He, M.; Yang, N.; Sun, C.; Yao, X.; Yang, M. *Med Chem Res* **2011**, *20*, 200.
82. Loghmani-khouzani, H.; Poorheravi, M., R.; Sadeghi, M. M. M.; Caggiano, L.; Jackson, R. F. W. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7419.

7. Anexos

7.1. Espectros selecionados das 7-cloroquinolino-1*H*-1,2,3-triazol carboxilatos

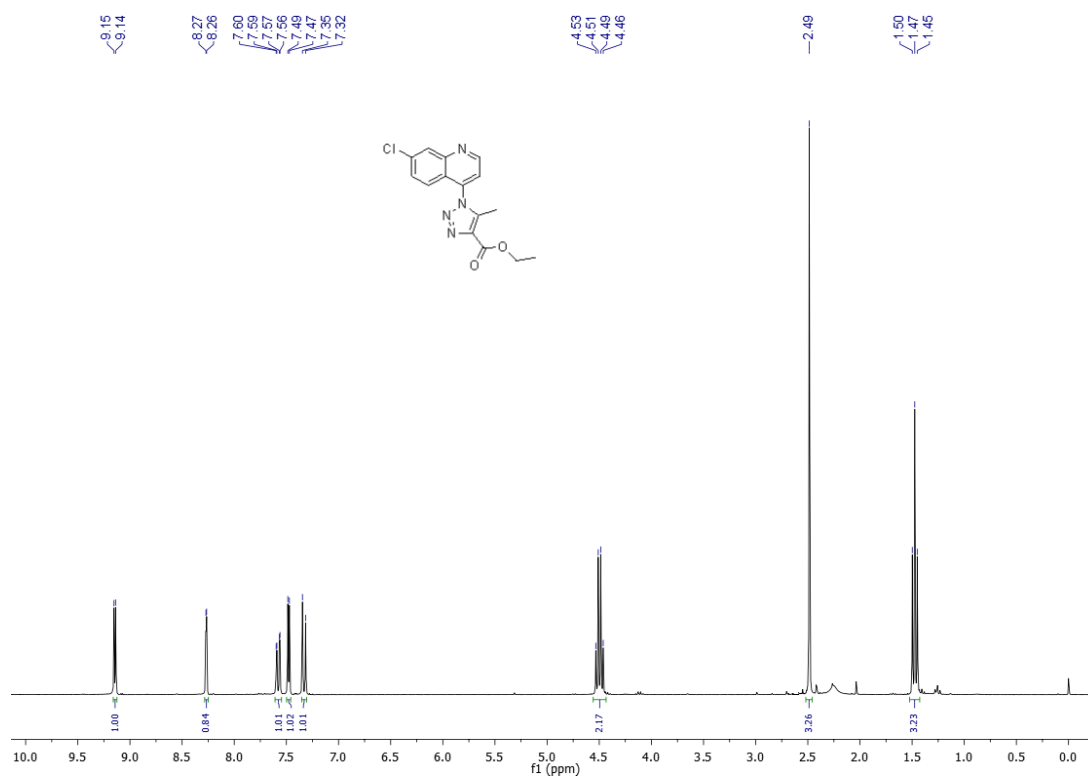


Figura 13: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do Etil-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato) (**4a**).

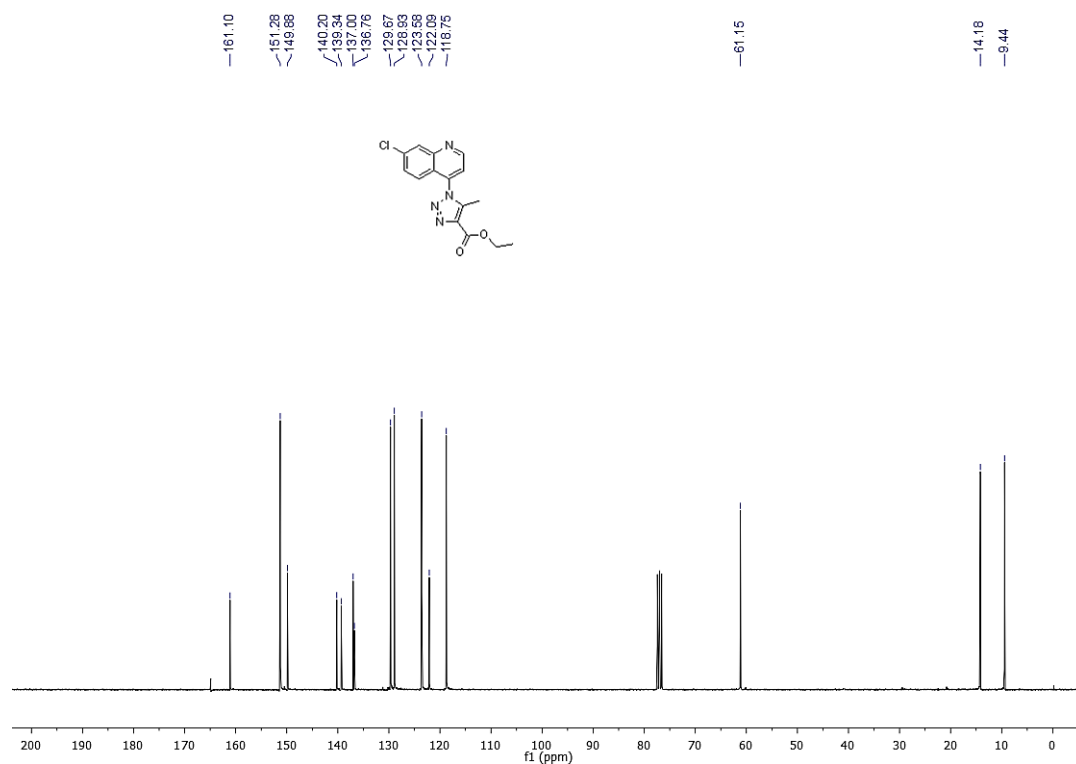


Figura 14: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do Etil-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato) (**4a**).

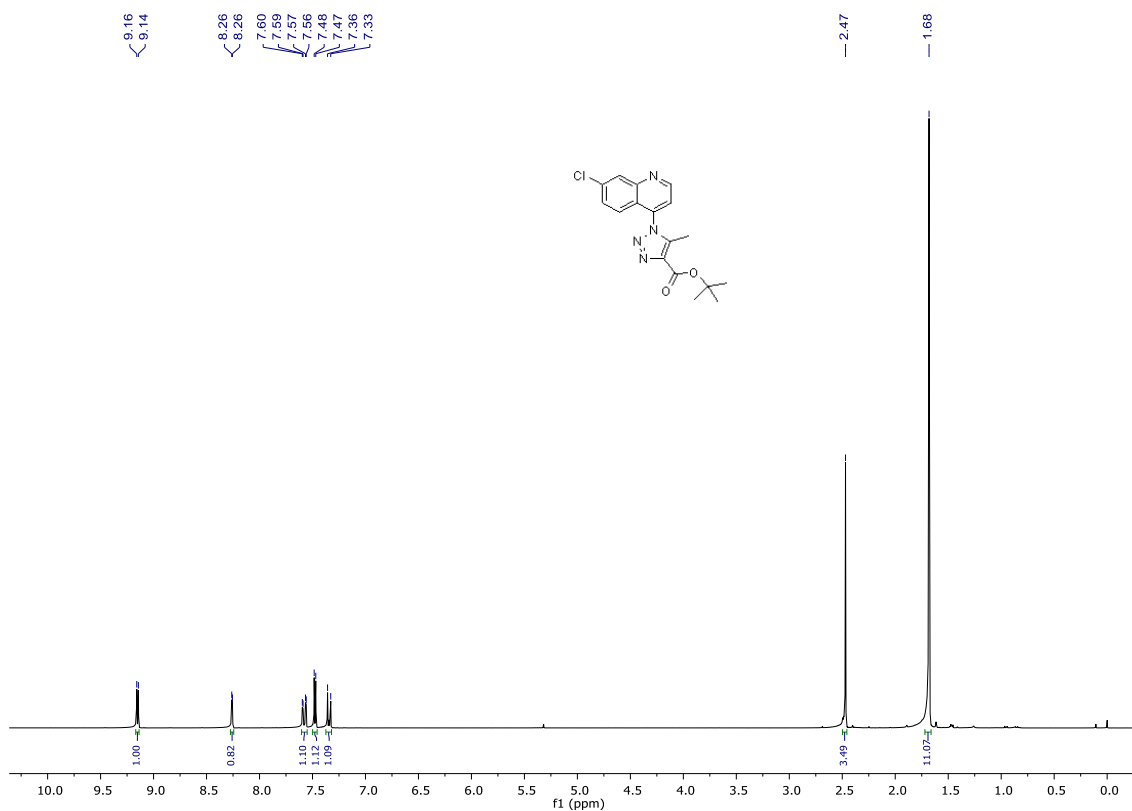


Figura 15: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do (tert-butil-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato) (**4b**).

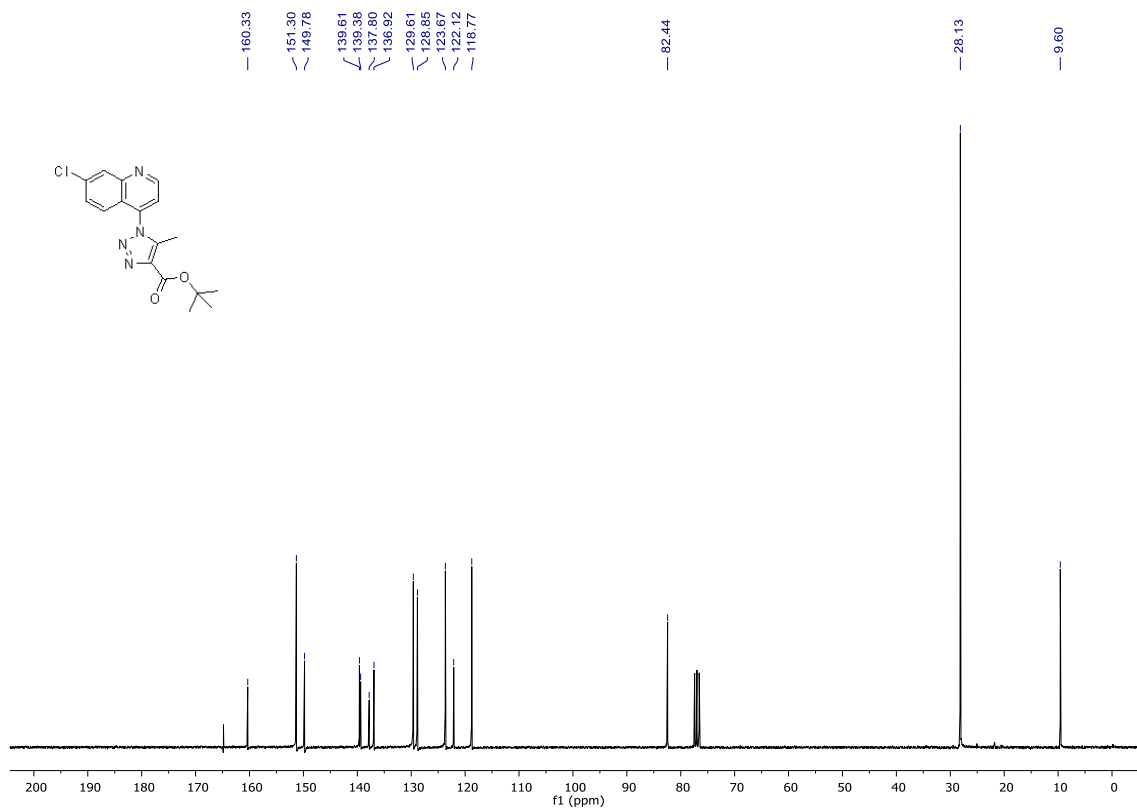


Figura 16: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do (tert-butyl-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato) (**4b**).

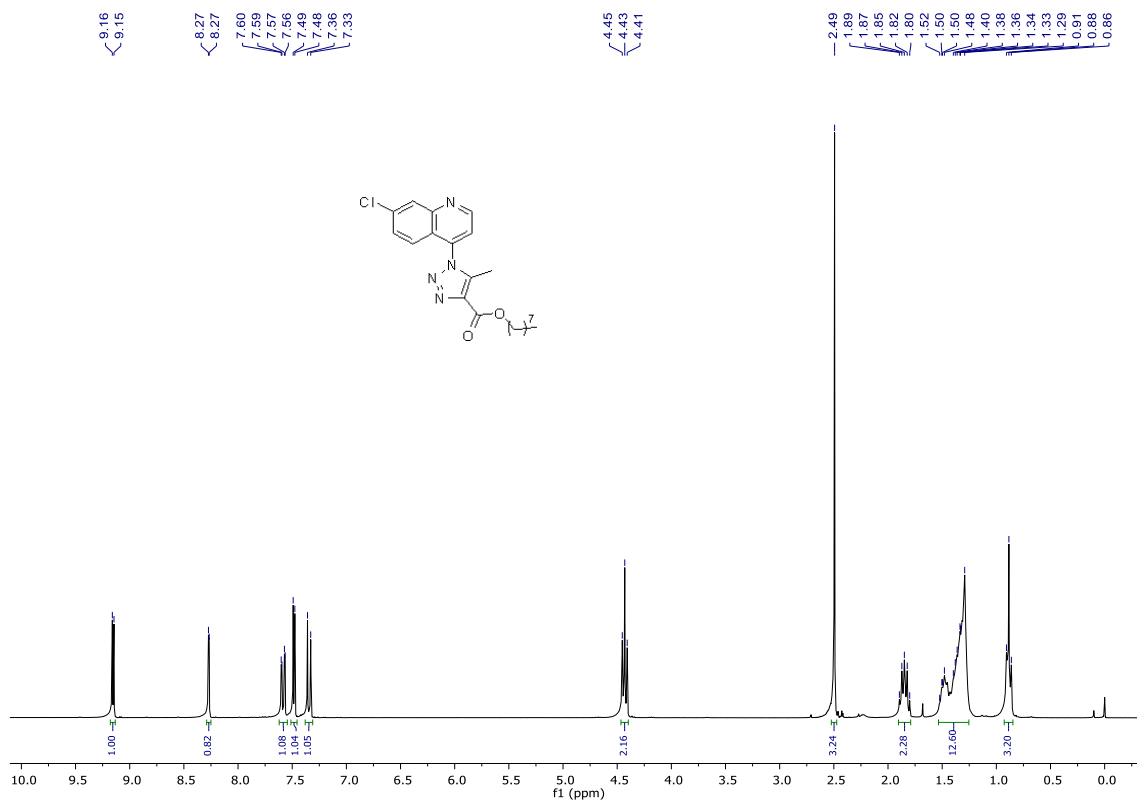


Figura 17: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do octil-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato) (**4c**).

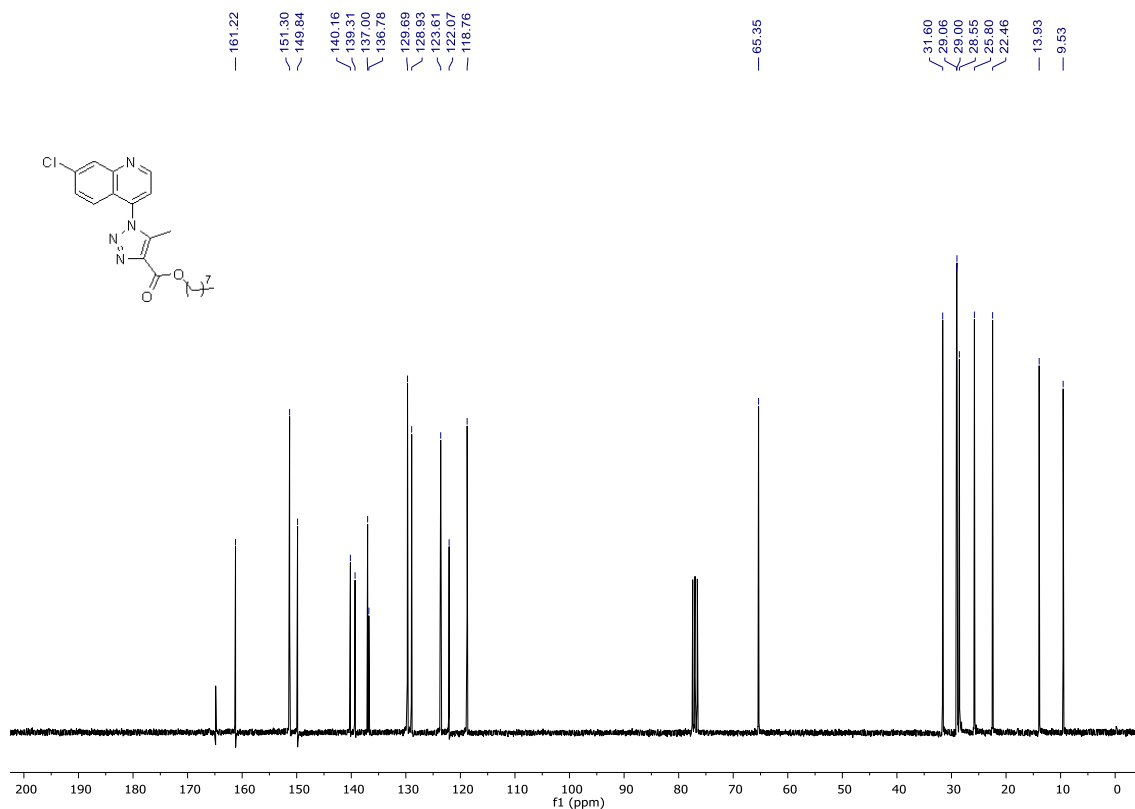


Figura 18: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do octil 1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (**4c**).

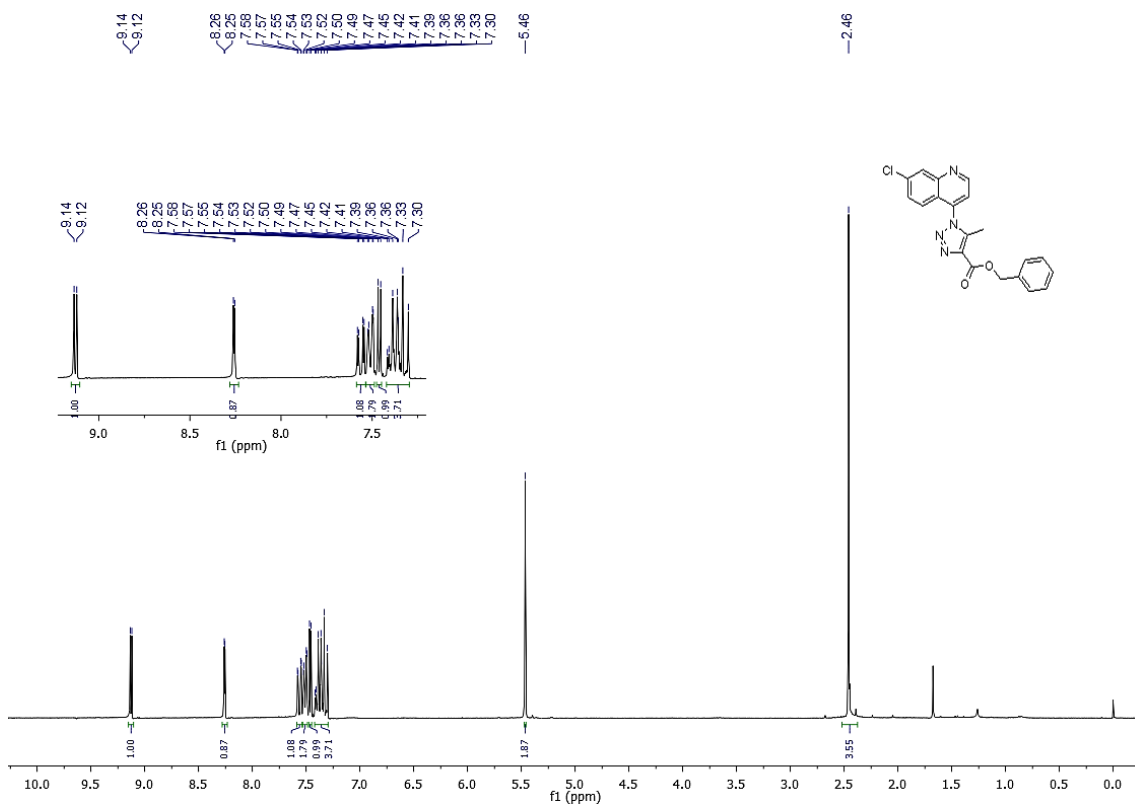


Figura 19: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do Benzil-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (**4d**).

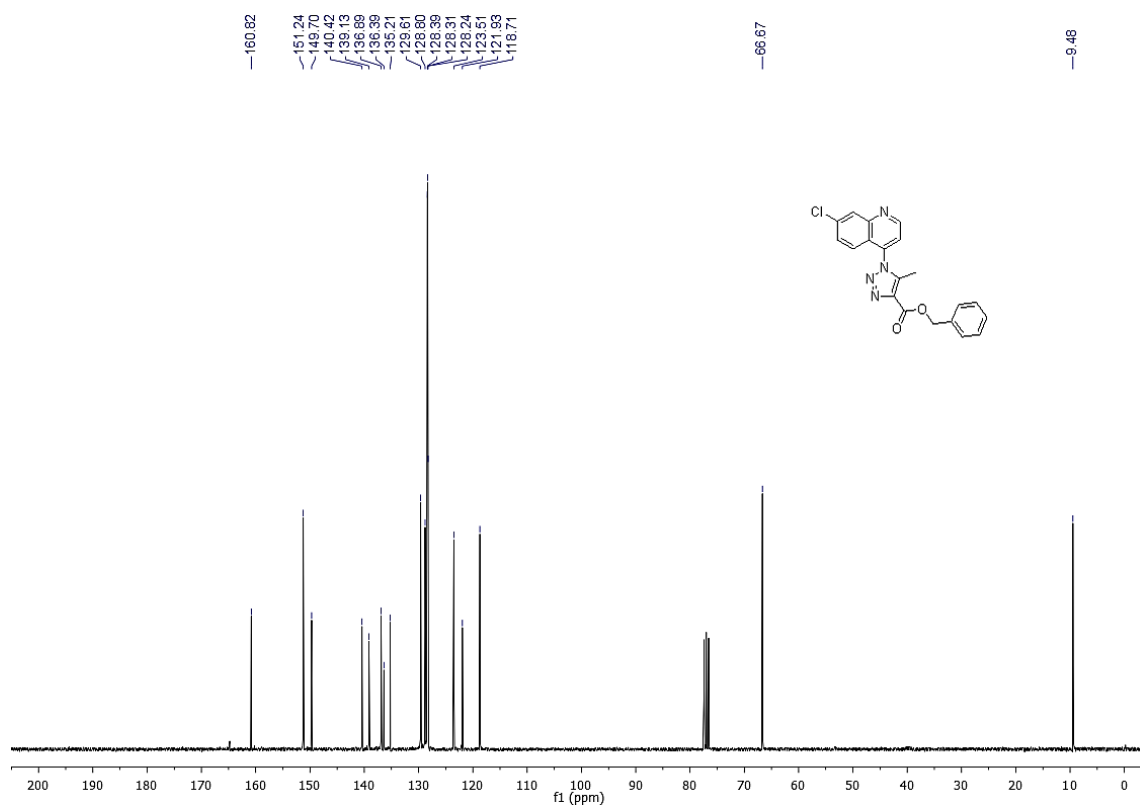


Figura 20: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do Benzil 1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (**4d**).

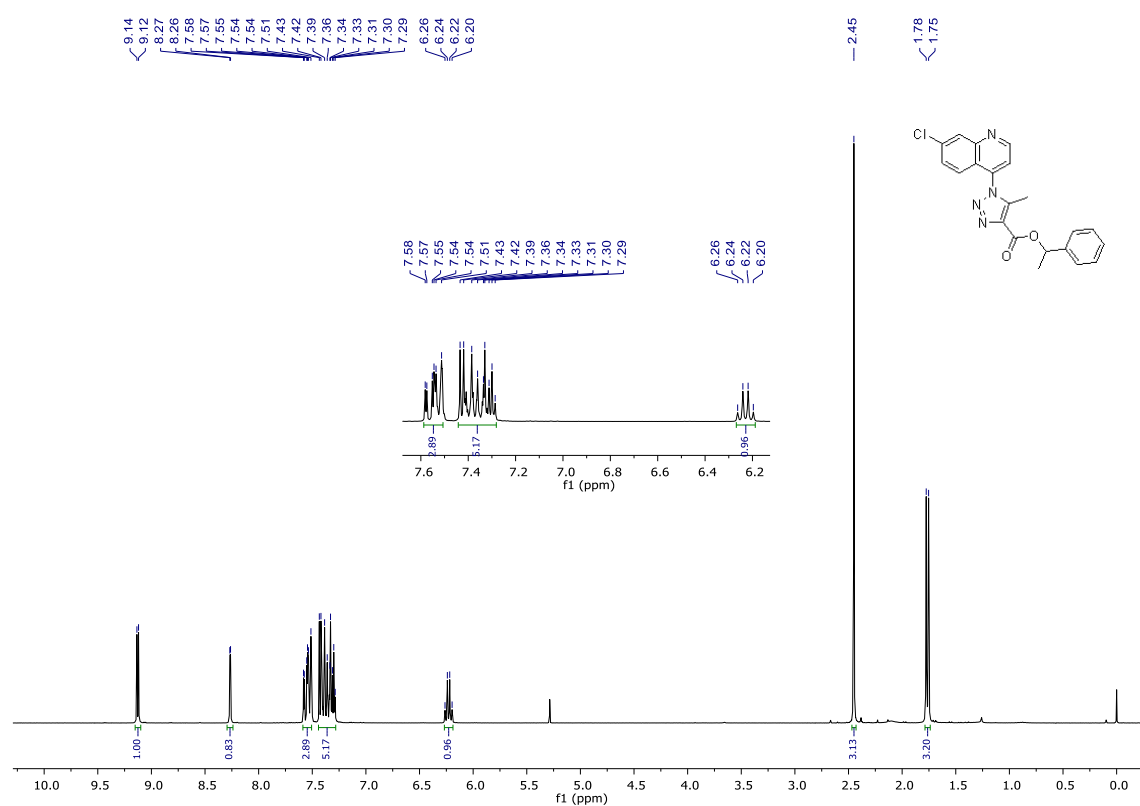


Figura 21: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do 1-feniletil-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (**4e**).

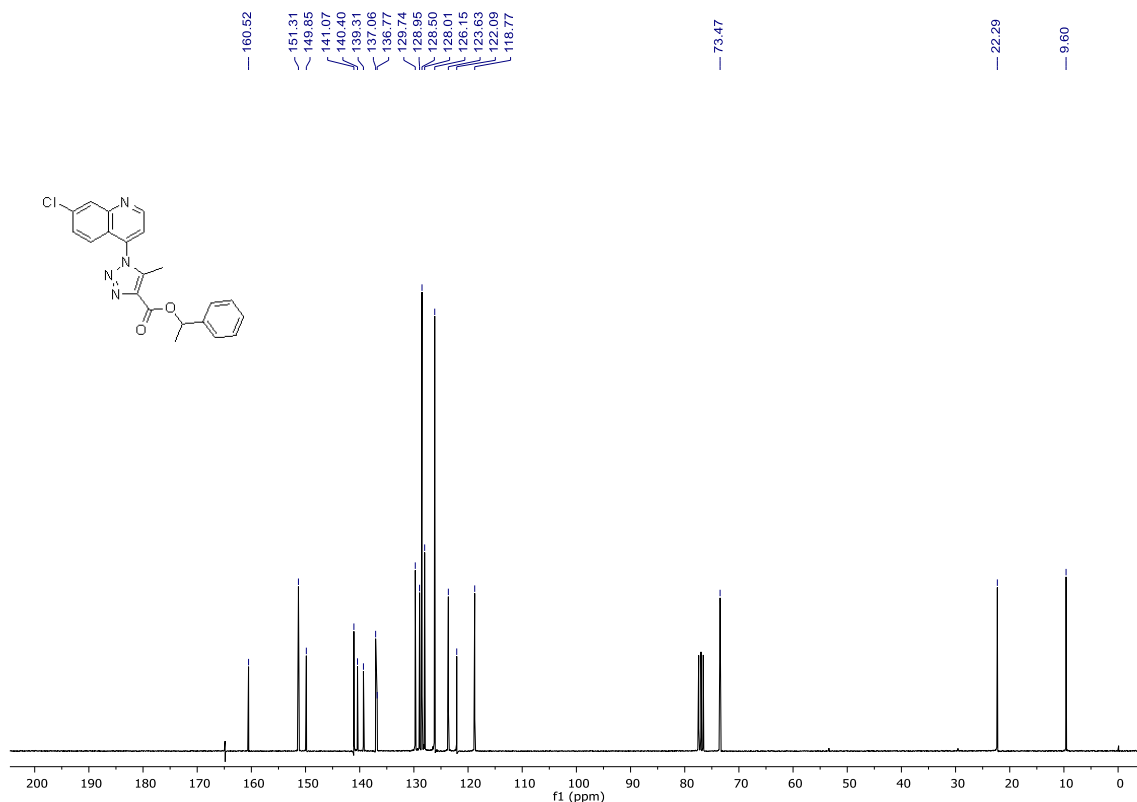


Figura 22: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do 1-feniletil-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (**4e**).

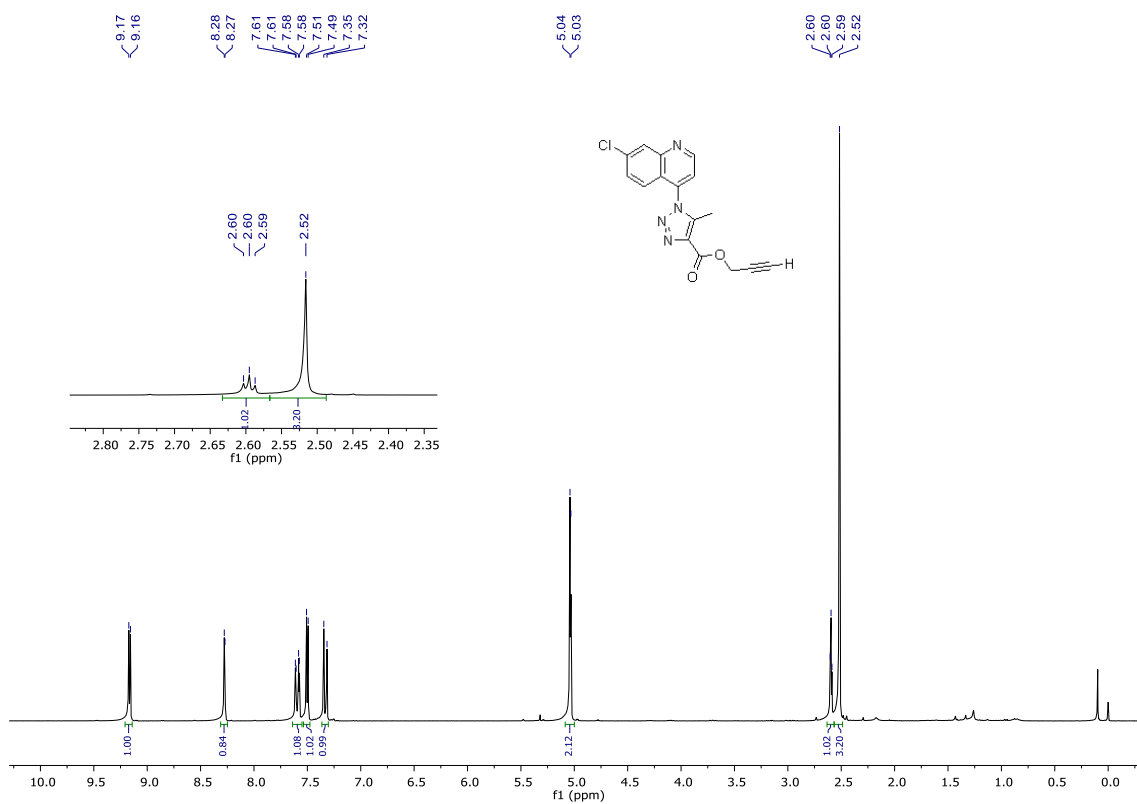


Figura 23: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do prop-2-in-1-il-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (**4f**).

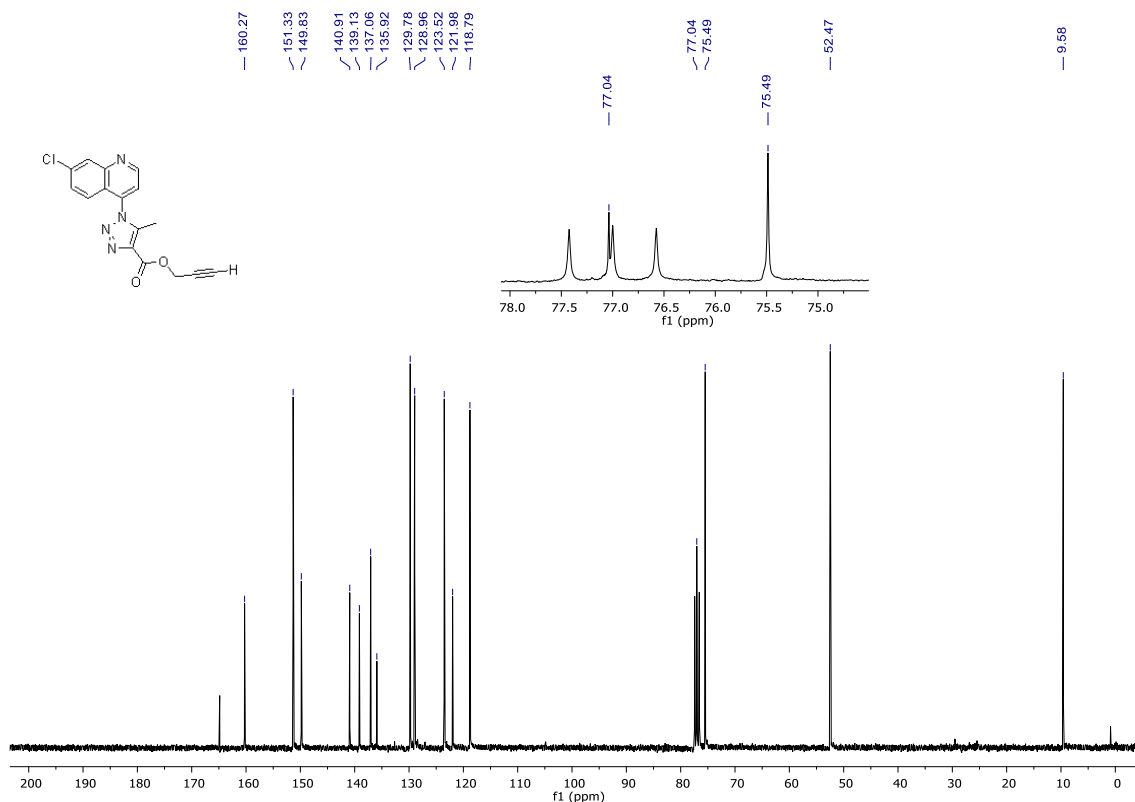


Figura 24: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do prop-2-in-1-il-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (**4f**).

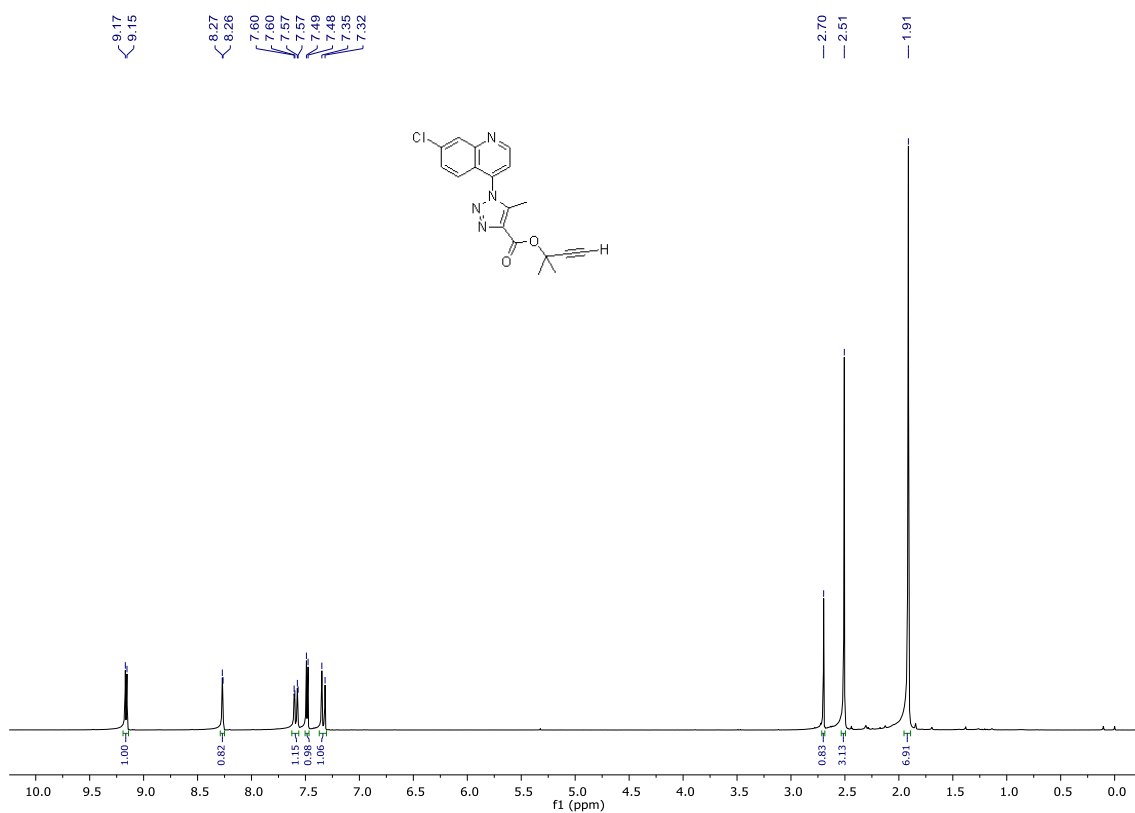


Figura 25: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do 2-metilbut-3-in-2-il-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4 carboxilato (**4g**).

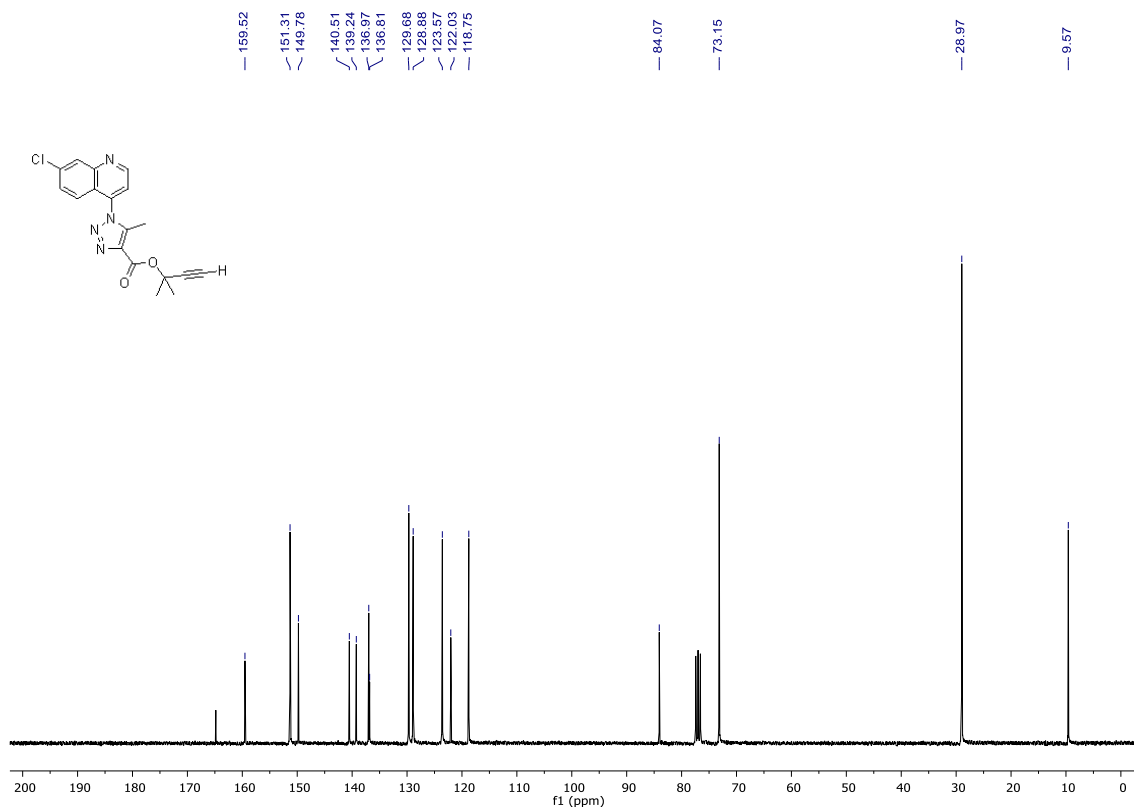


Figura 26: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do 2-metilbut-3-in-2-il-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4 carboxilato (**4g**).

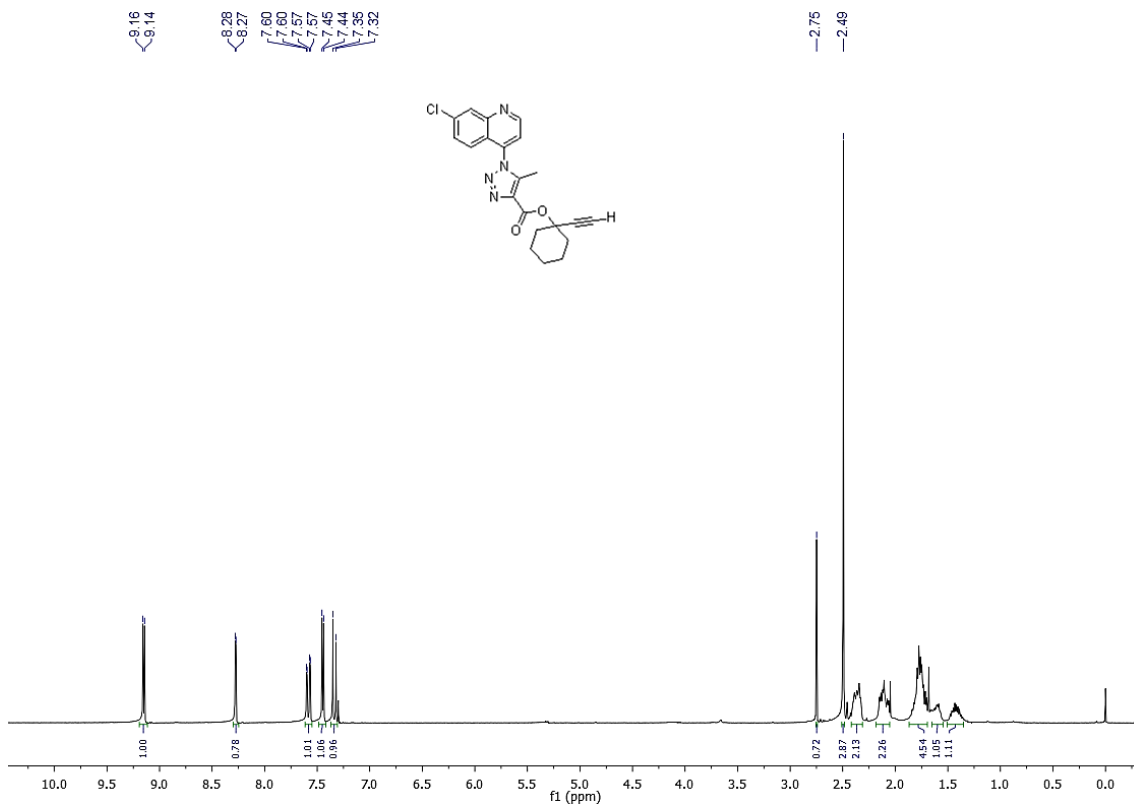


Figura 27: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do 1-etinilciclohexil-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4 carboxilato (**4h**).

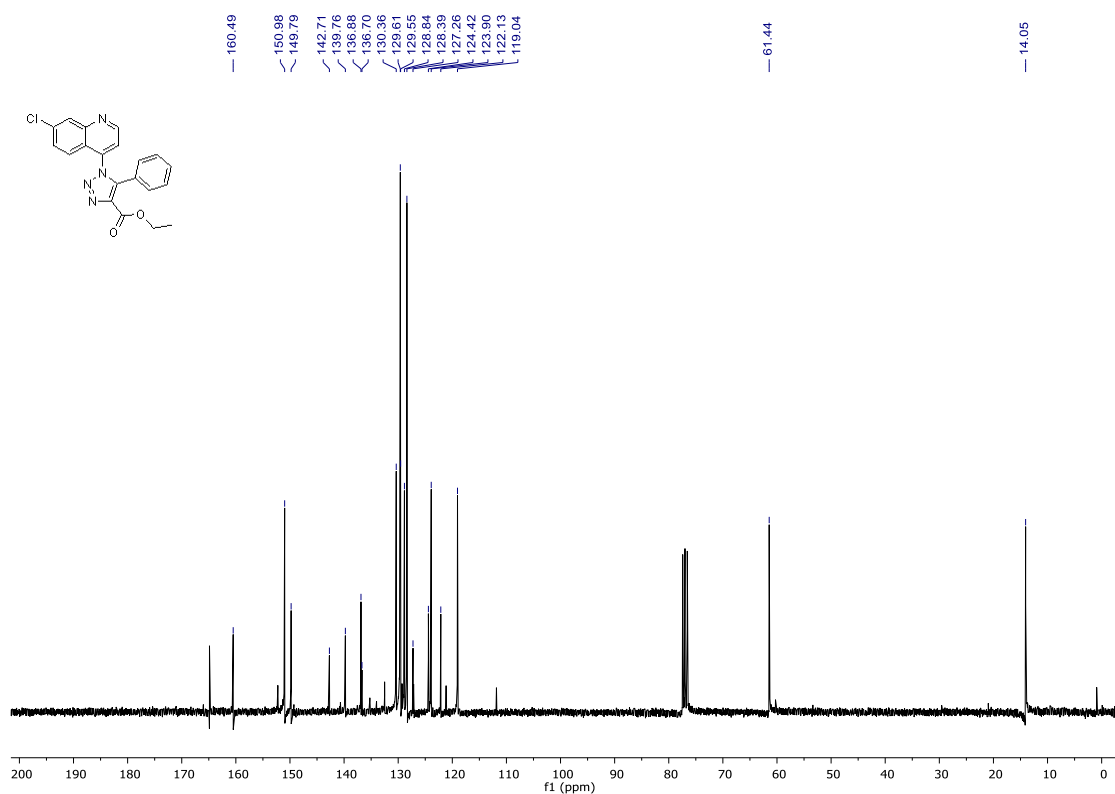


Figura 34: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do etil-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (**4k**).

7.2. Espectros selecionados das 4-(arilsulfonil)-1*H*-1,2,3-triazóis **7a-v**.

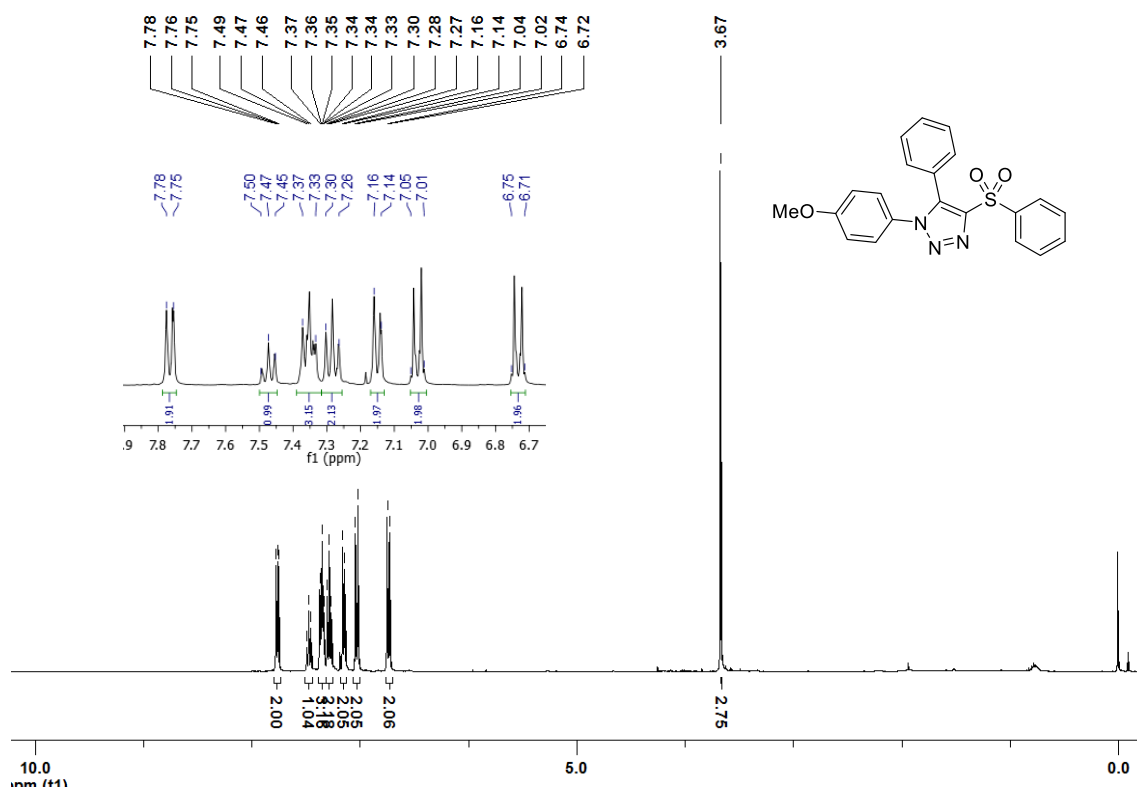


Figura 35: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(4-metoxifenil)-5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,3-triazol (**7a**).

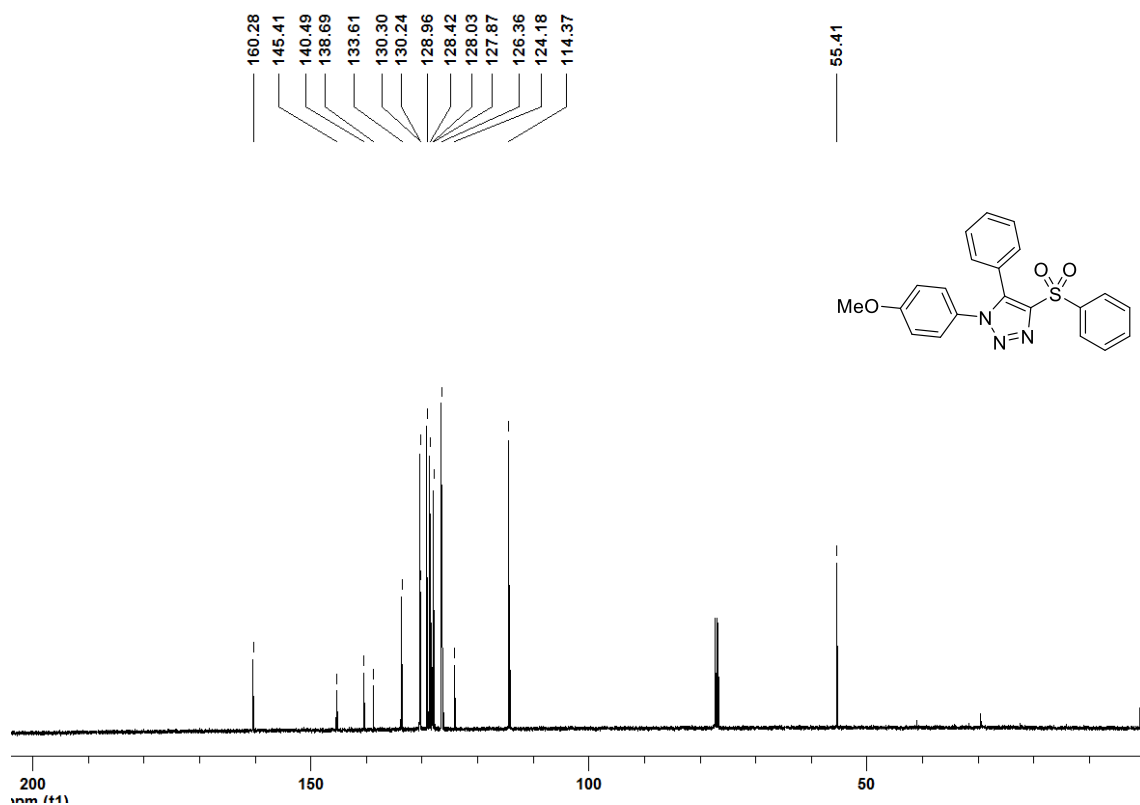


Figura 36: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(4-metoxifenil)-5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (**7a**).

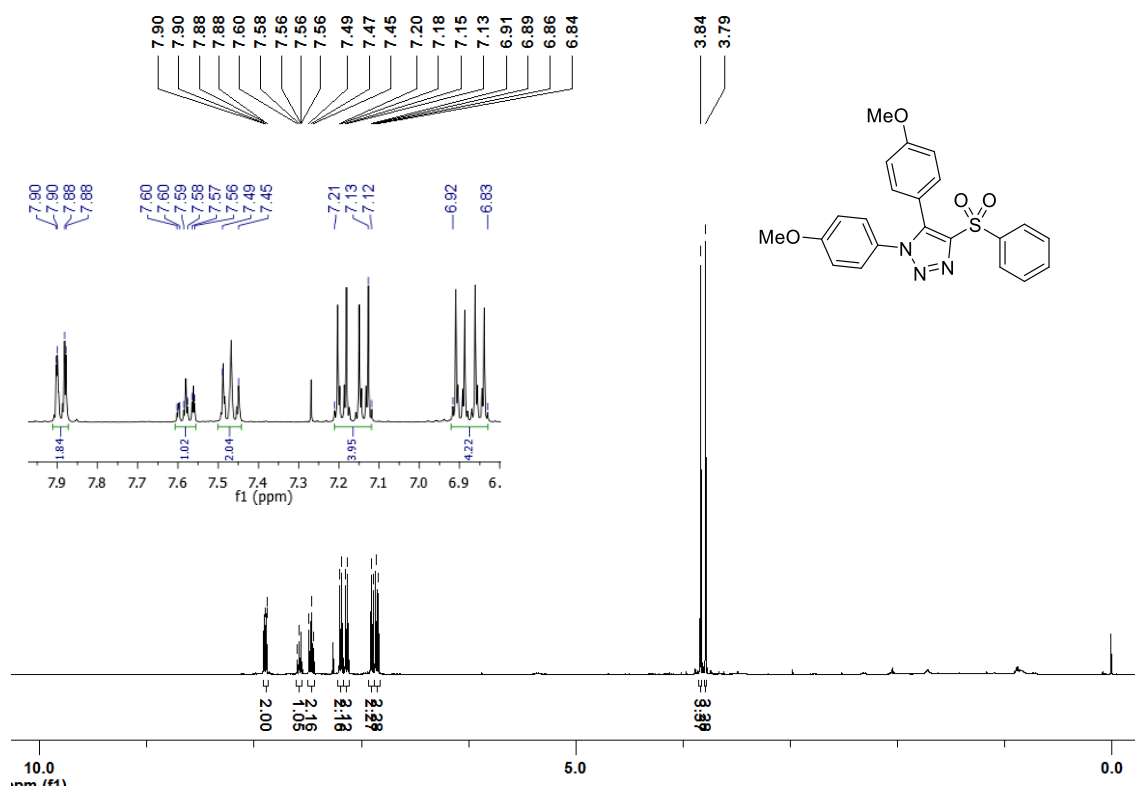


Figura 37: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1,5-bis(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (**7b**).

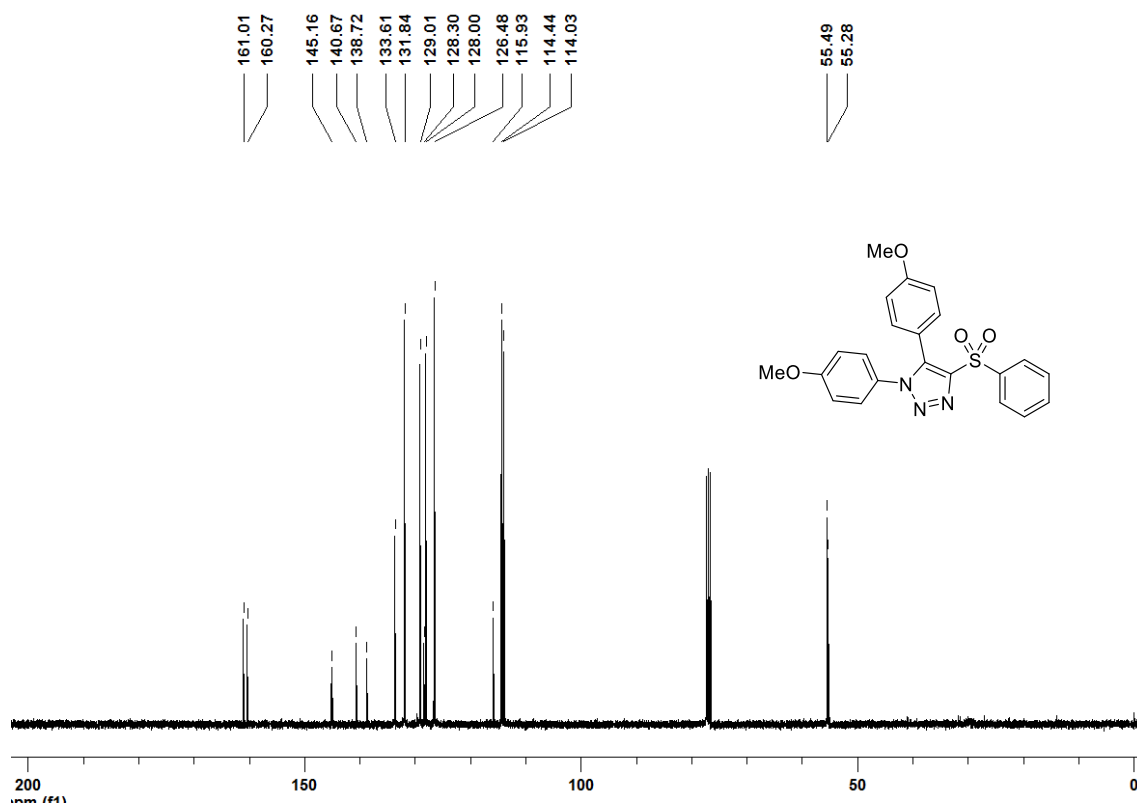


Figura 38: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1,5-bis(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (**7b**).

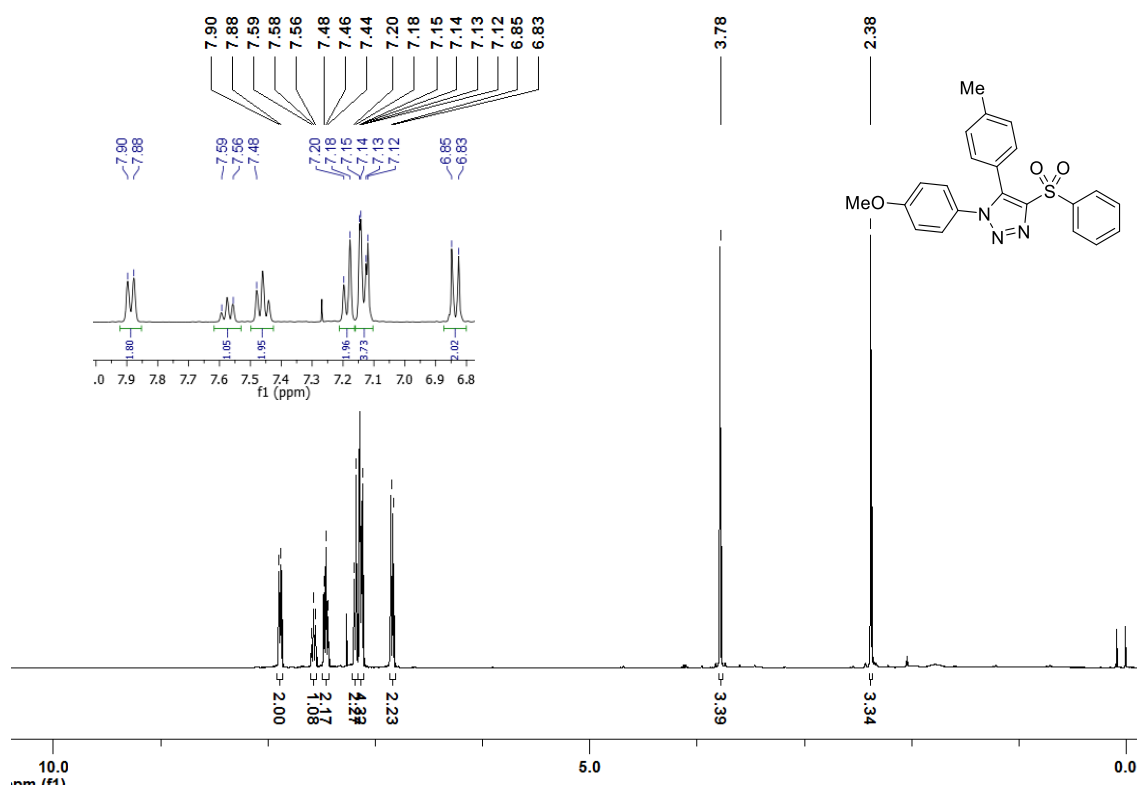


Figura 39: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) para o 1-(4-metoxifenil)-4-(p-tolil)-5-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (**7c**).

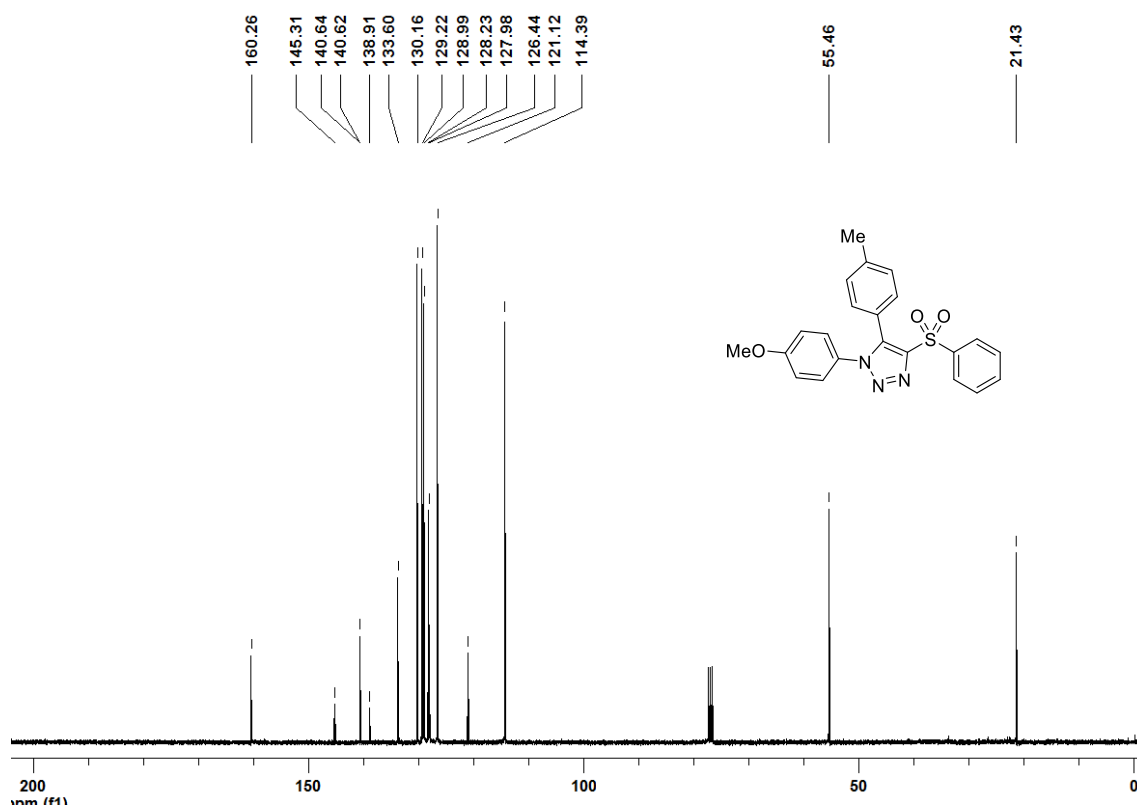


Figura 40: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) para o 1-(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfonil)-5-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (**7c**).

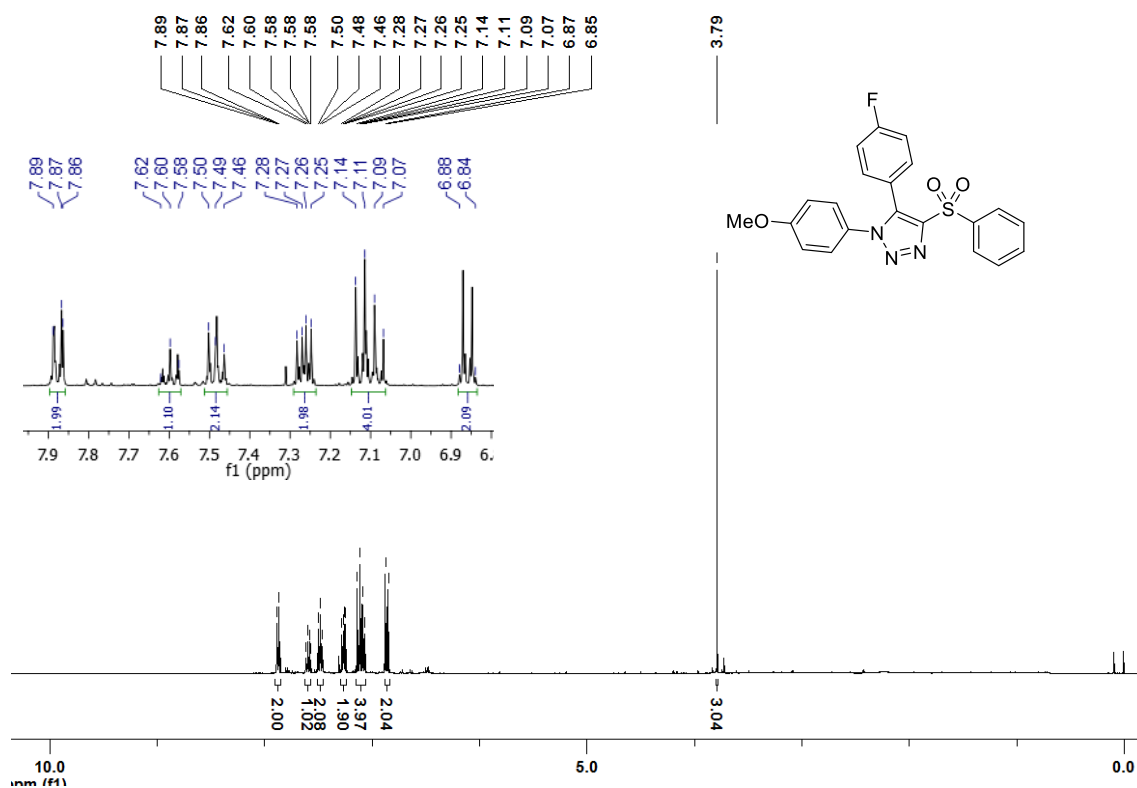


Figura 41: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 5-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (**7d**).

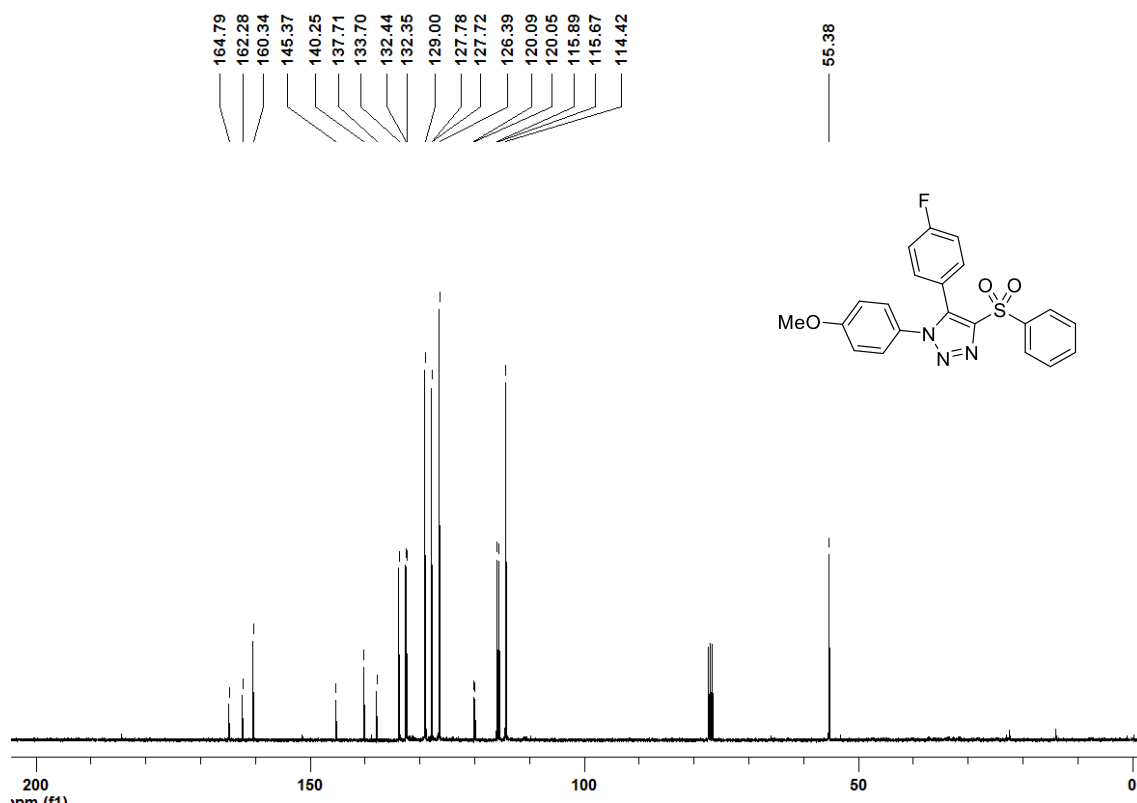


Figura 42: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 5-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (7d).

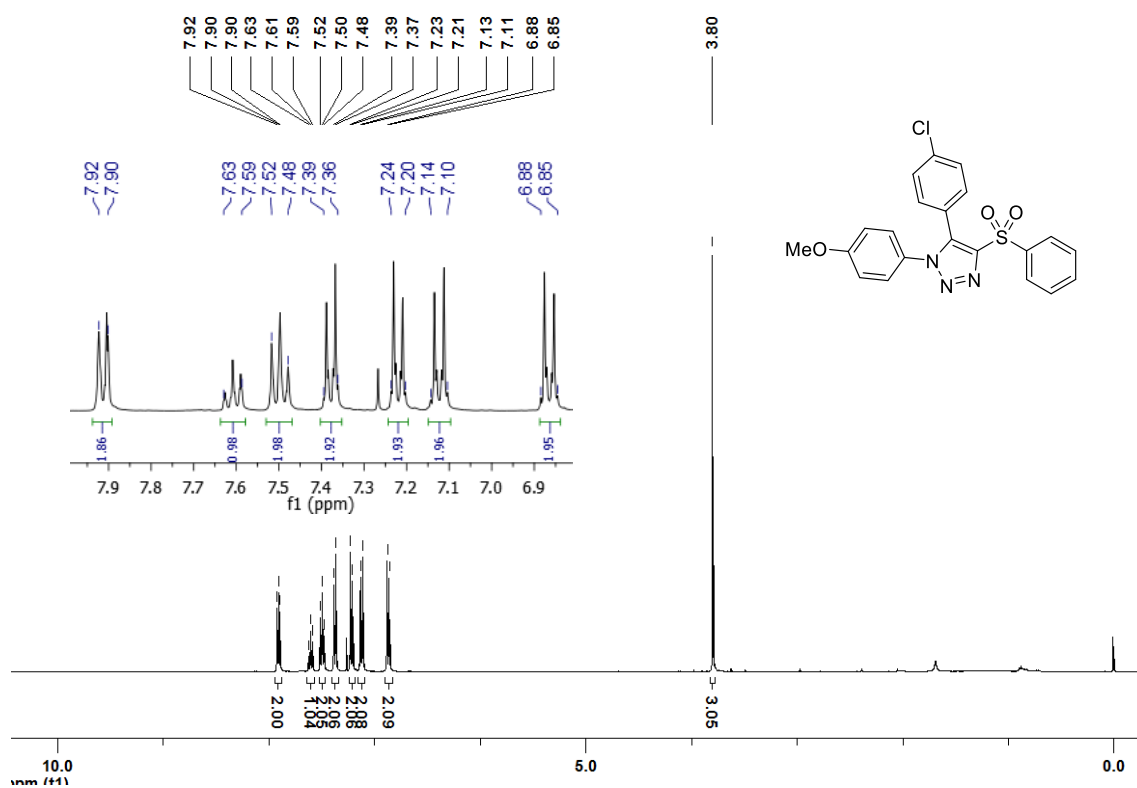


Figura 43: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 5-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (7e).

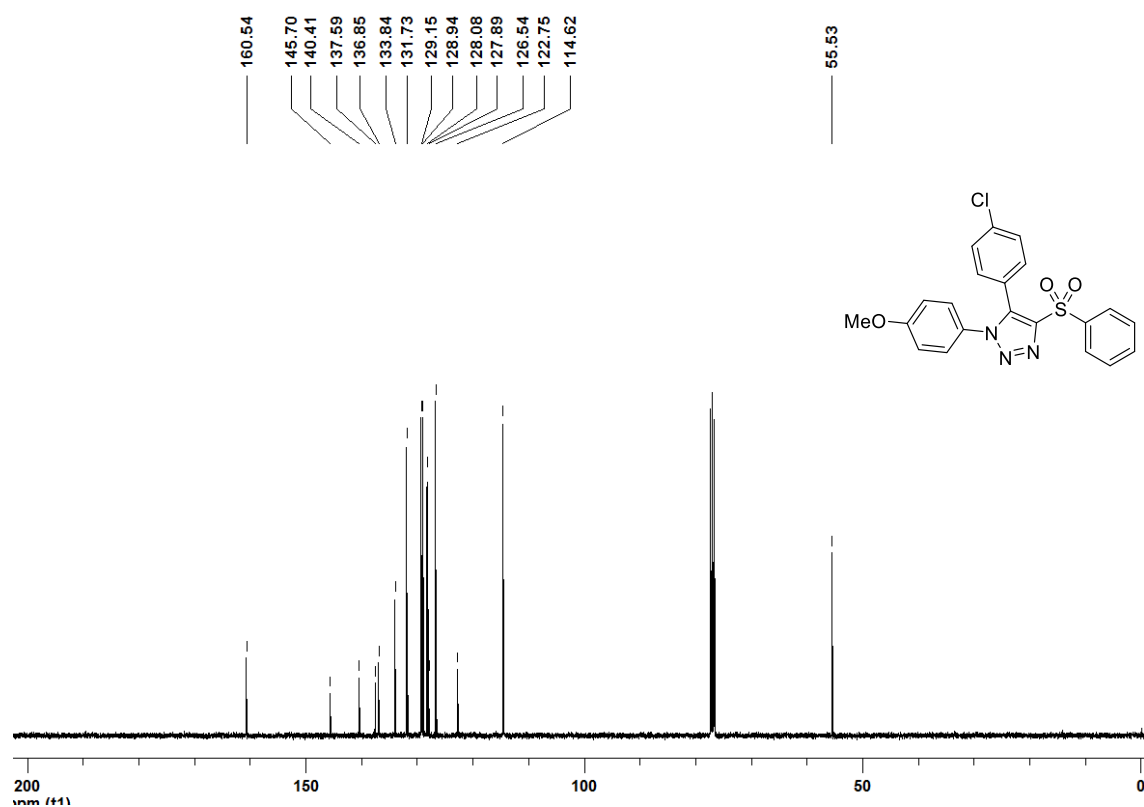


Figura 44: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 5-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (**7e**).

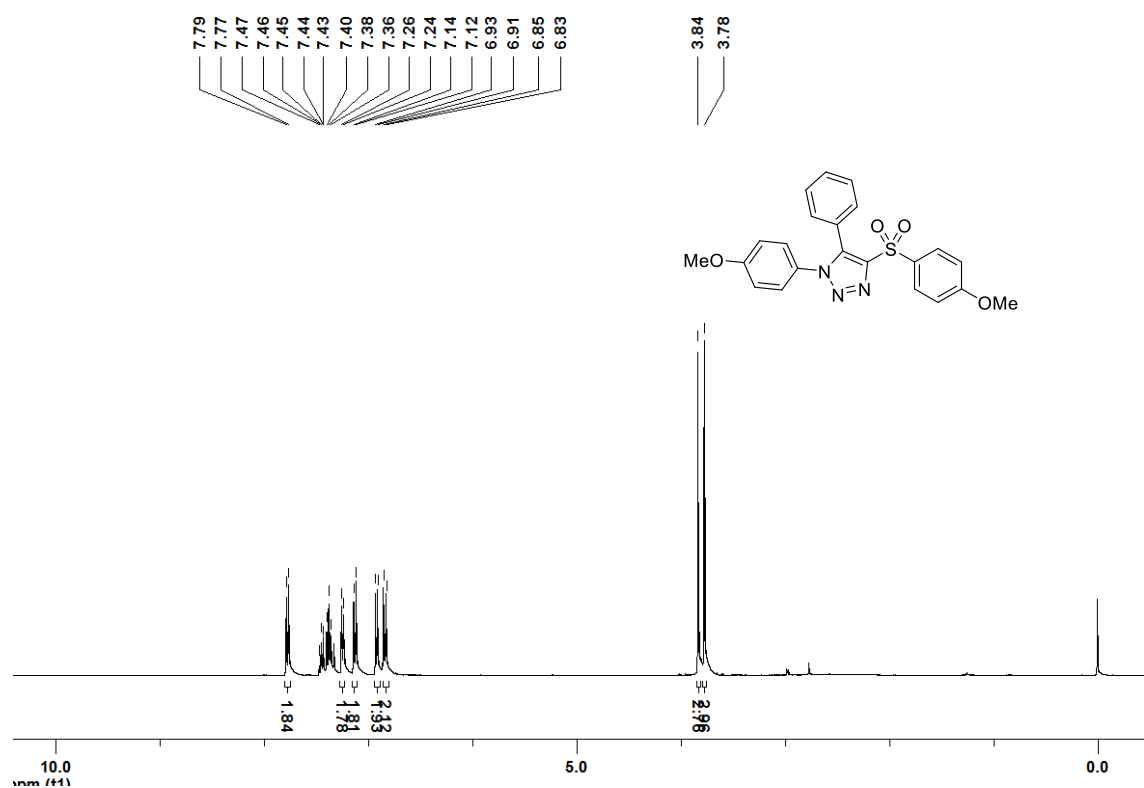


Figura 45: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(4-metoxifenil)-4-((4-metoxifenil)sulfonil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (**7f**).

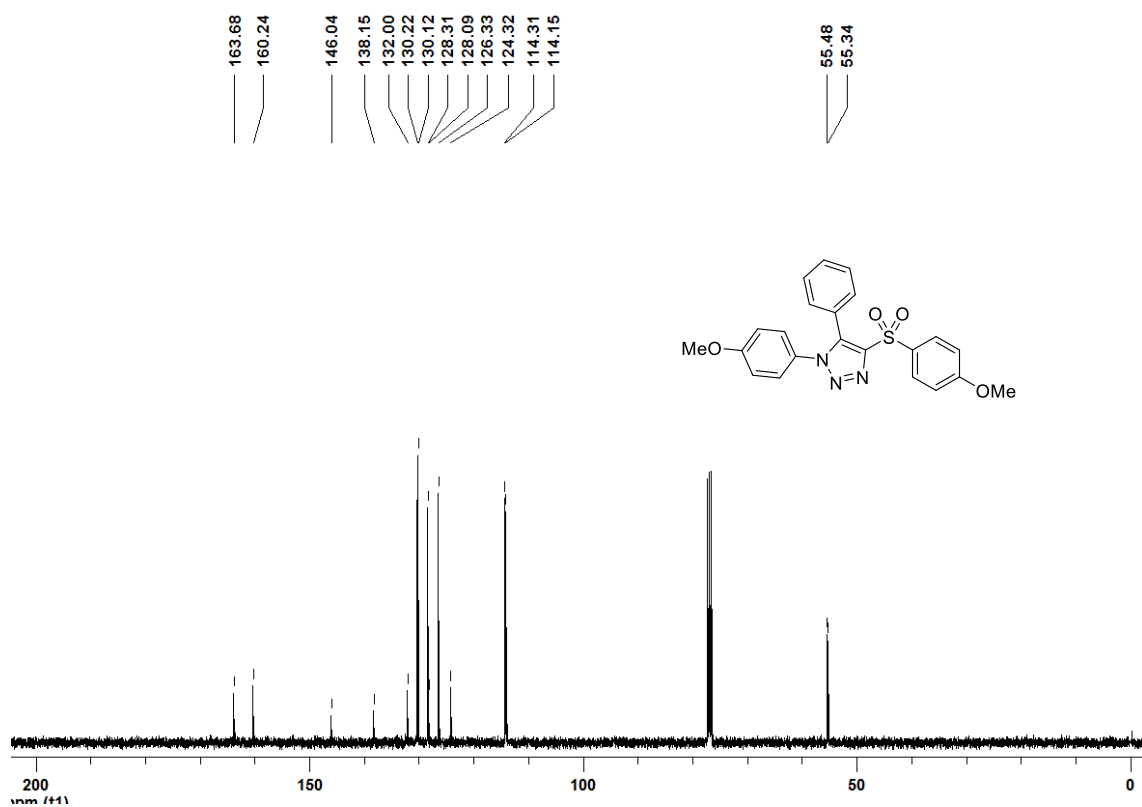


Figura 46: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(4-metoxifenil)-4-((4-metoxifenil)sulfonyl)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (**7f**).

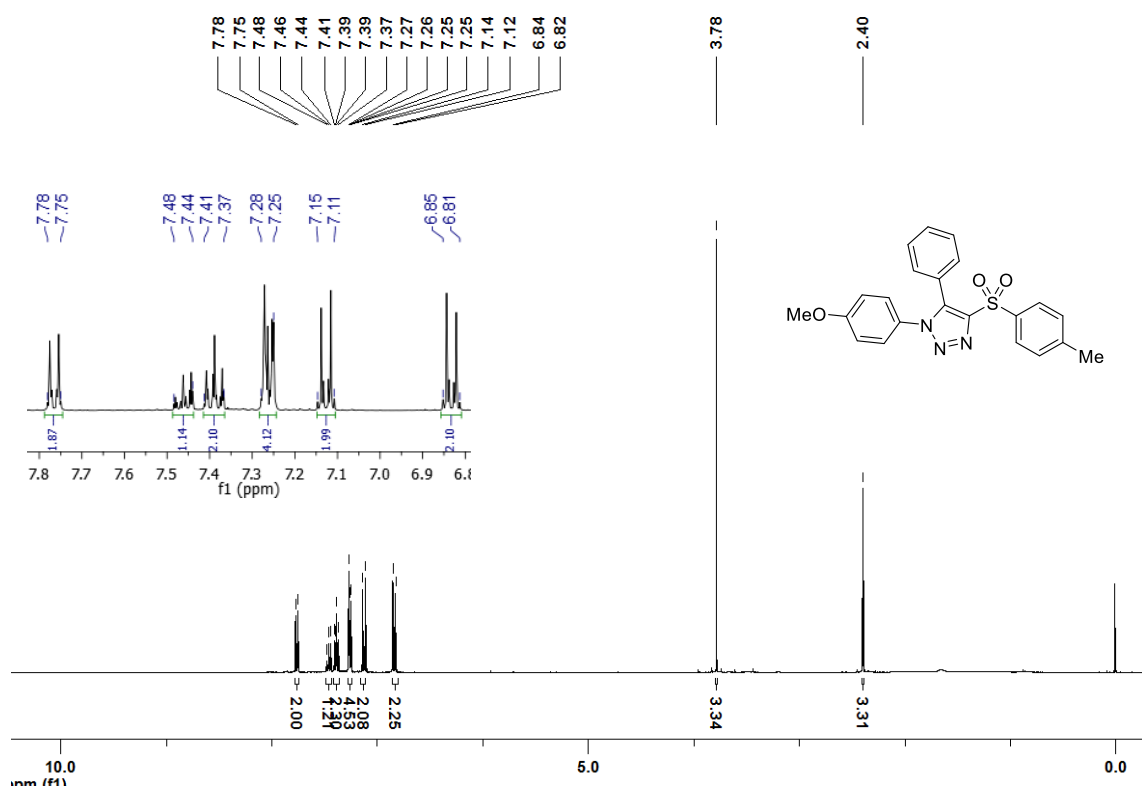


Figura 47: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de 1-(4-metoxifenil)-5-fenil-4-tosil-1H-1,2,3-triazol (**7g**).

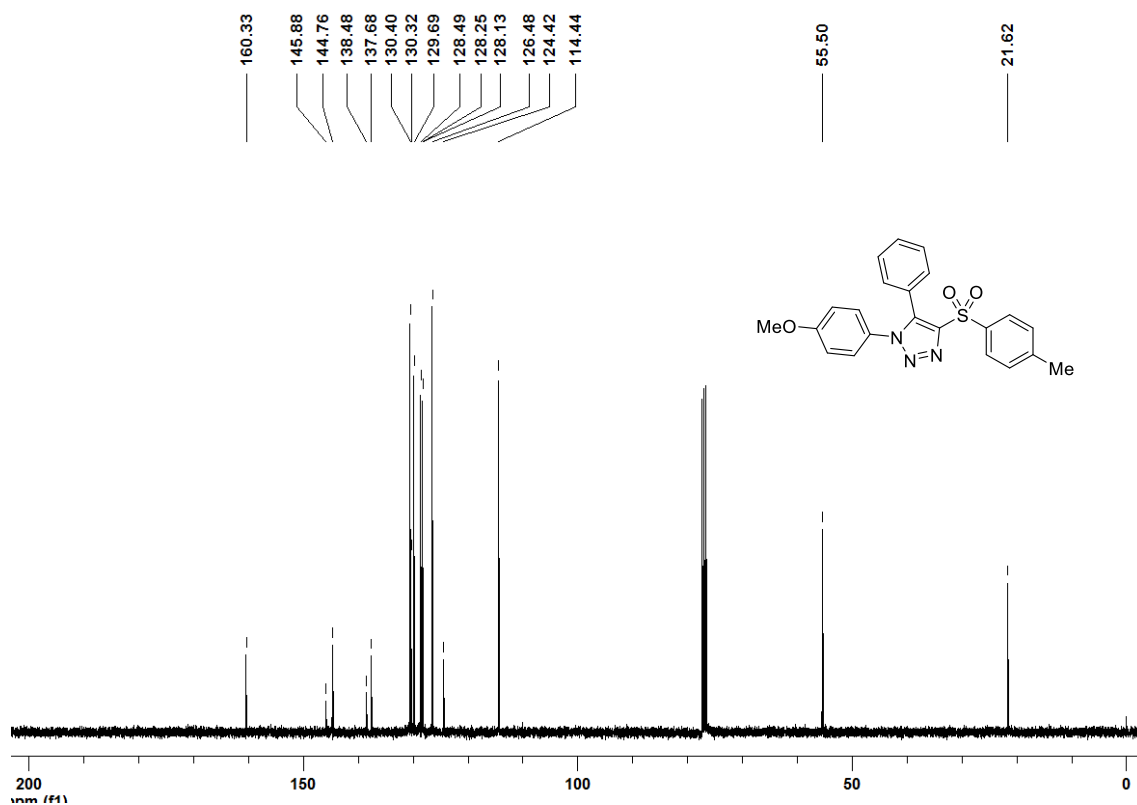


Figura 48: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(4-metoxifenil)-5-fenil-4-tosil-1H-1,2,3-triazol (**7g**).

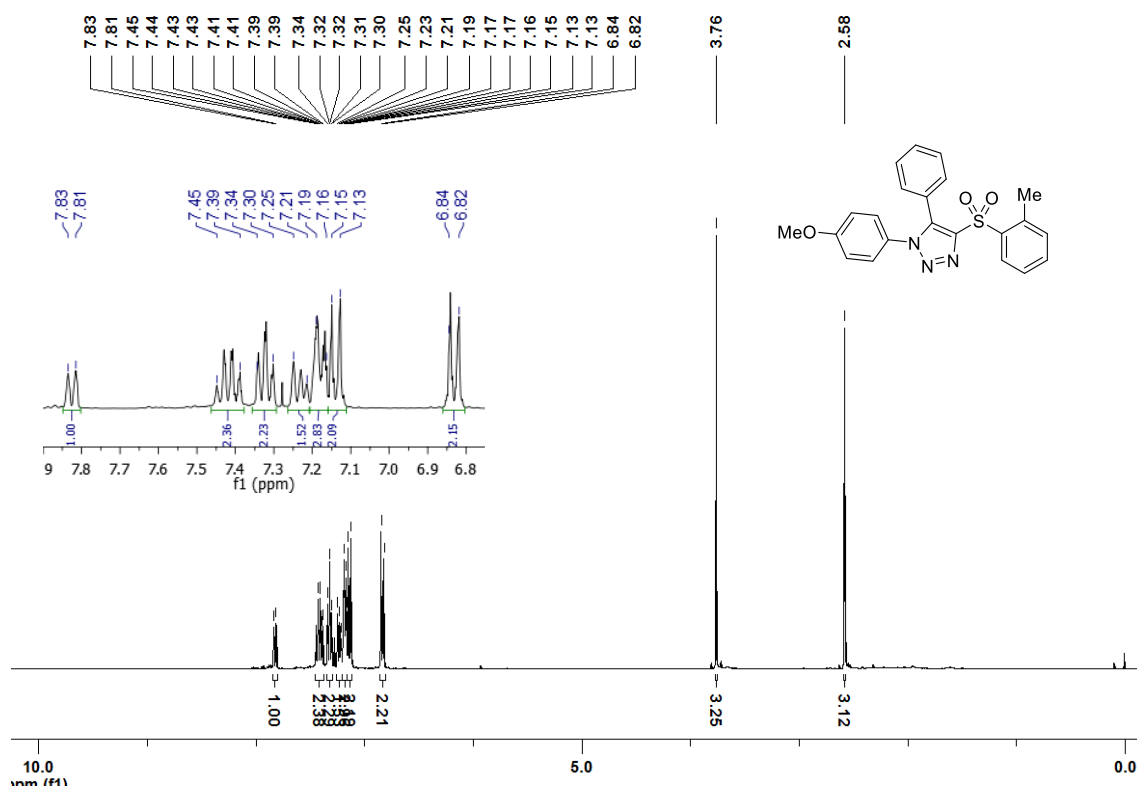


Figura 49: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(4-metoxifenil)-5-fenil-4-(o-tolilsulfonyl)-1H-1,2,3-triazol (**7h**).

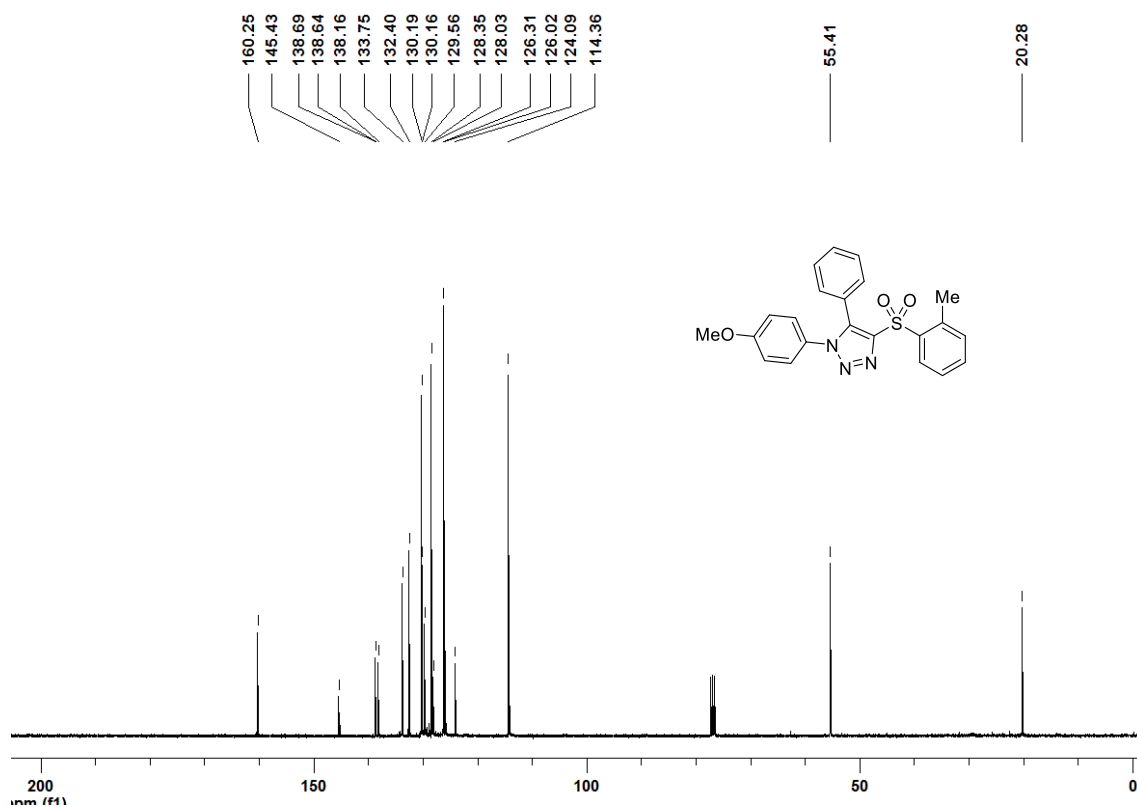


Figura 50: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(4-metoxifenil)-5-fenil-4-(o-tolilsulfonyl)-1H-1,2,3-triazol (**7h**).

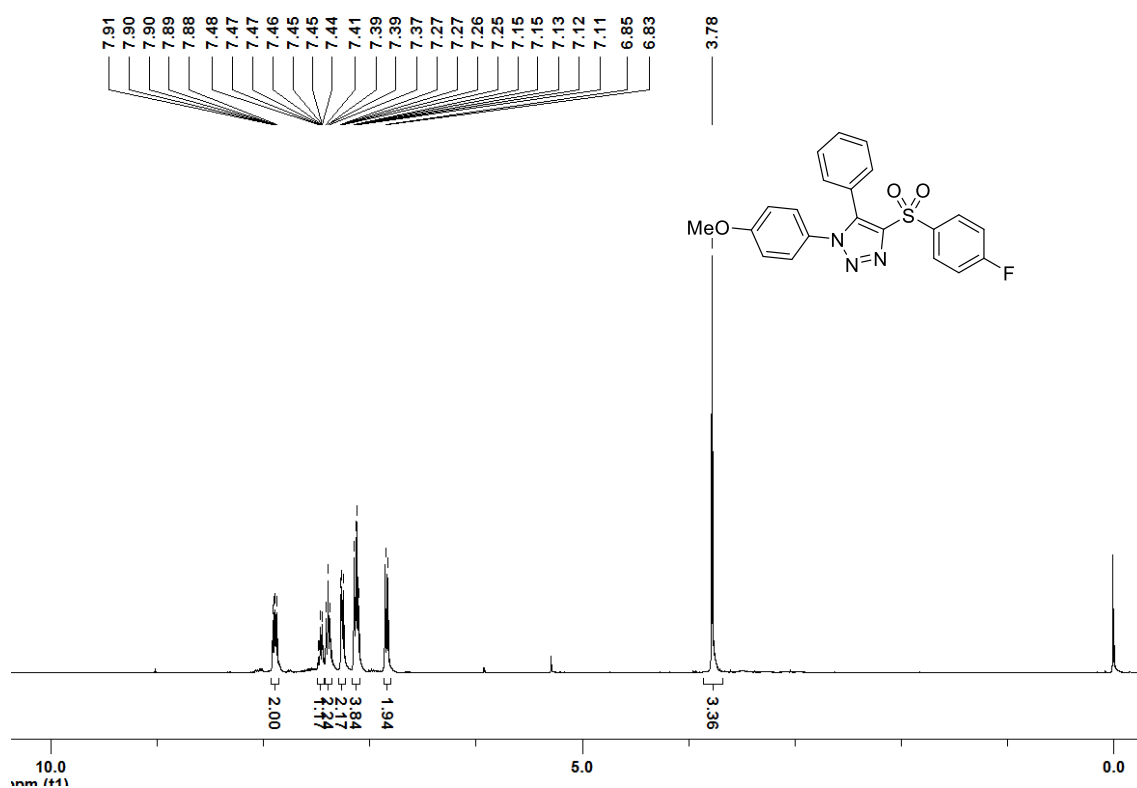


Figura 51: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (**7i**).

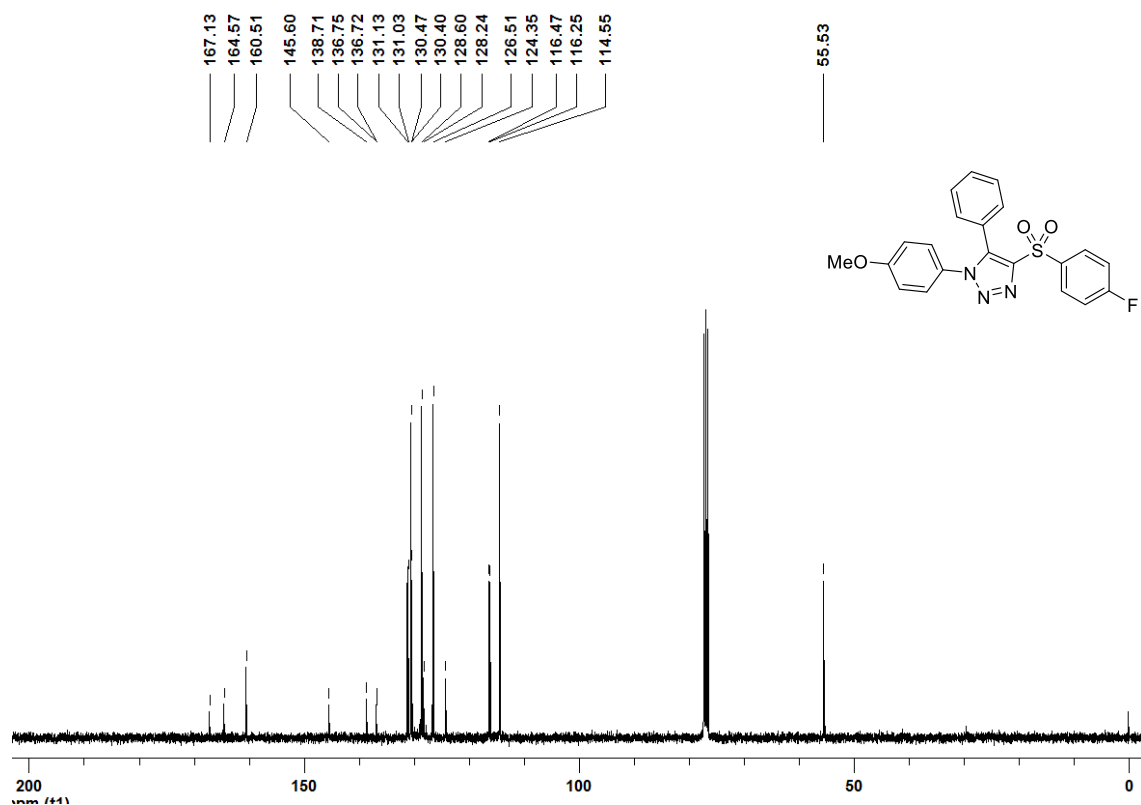


Figura 52: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 4-((4-fluorofenil)sulfonil)-1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (**7i**).

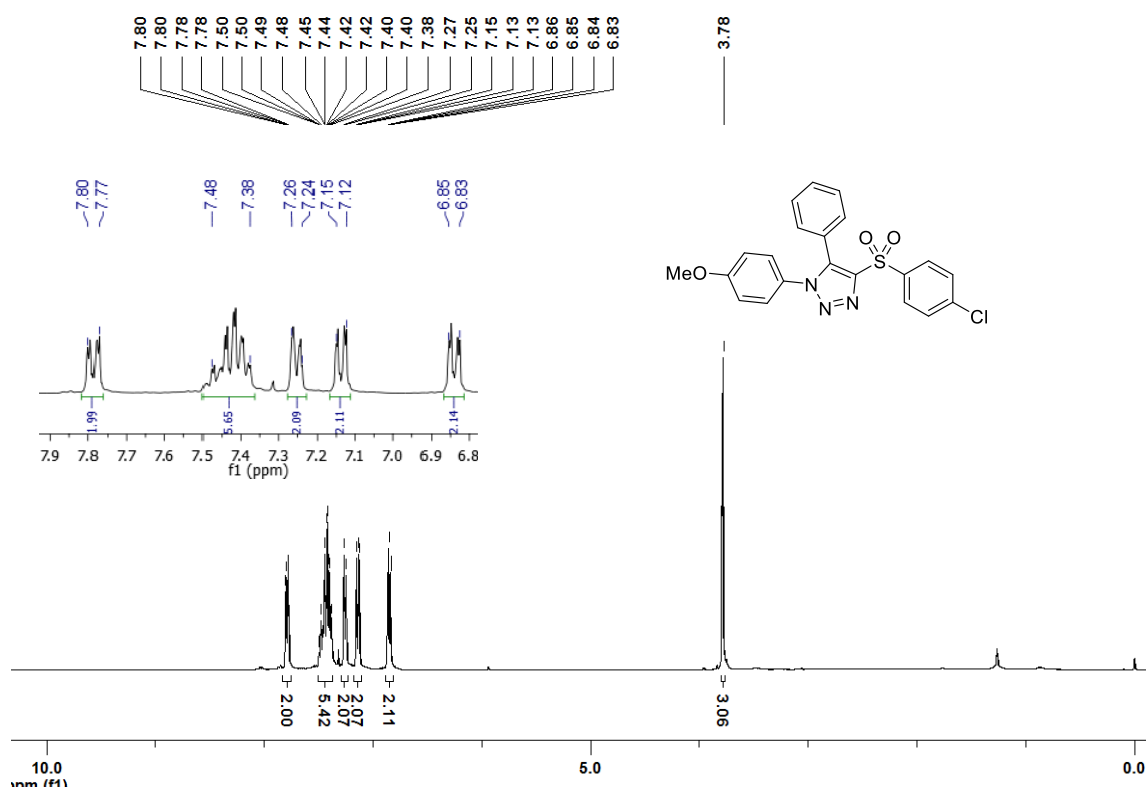


Figura 53: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 4-((4-clorofenil)sulfonil)-1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (**7j**).

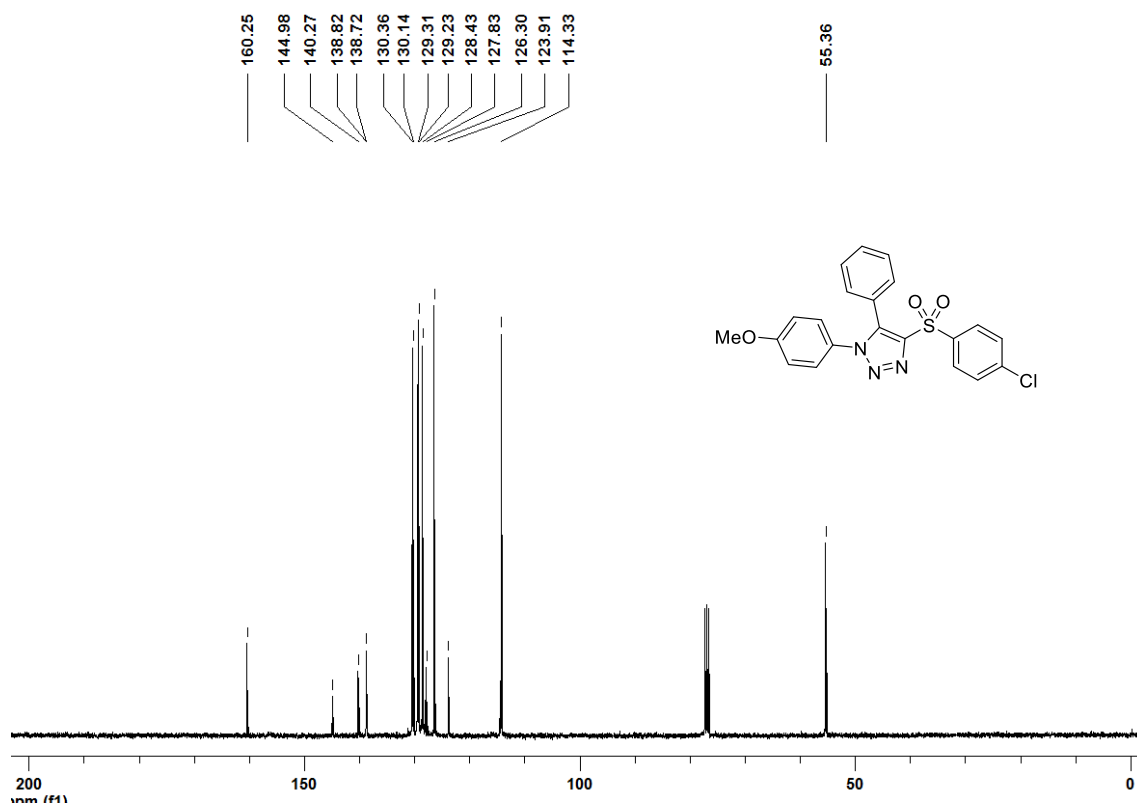


Figura 54: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 4-((4-clorofenil)sulfonil)-1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (**7j**).

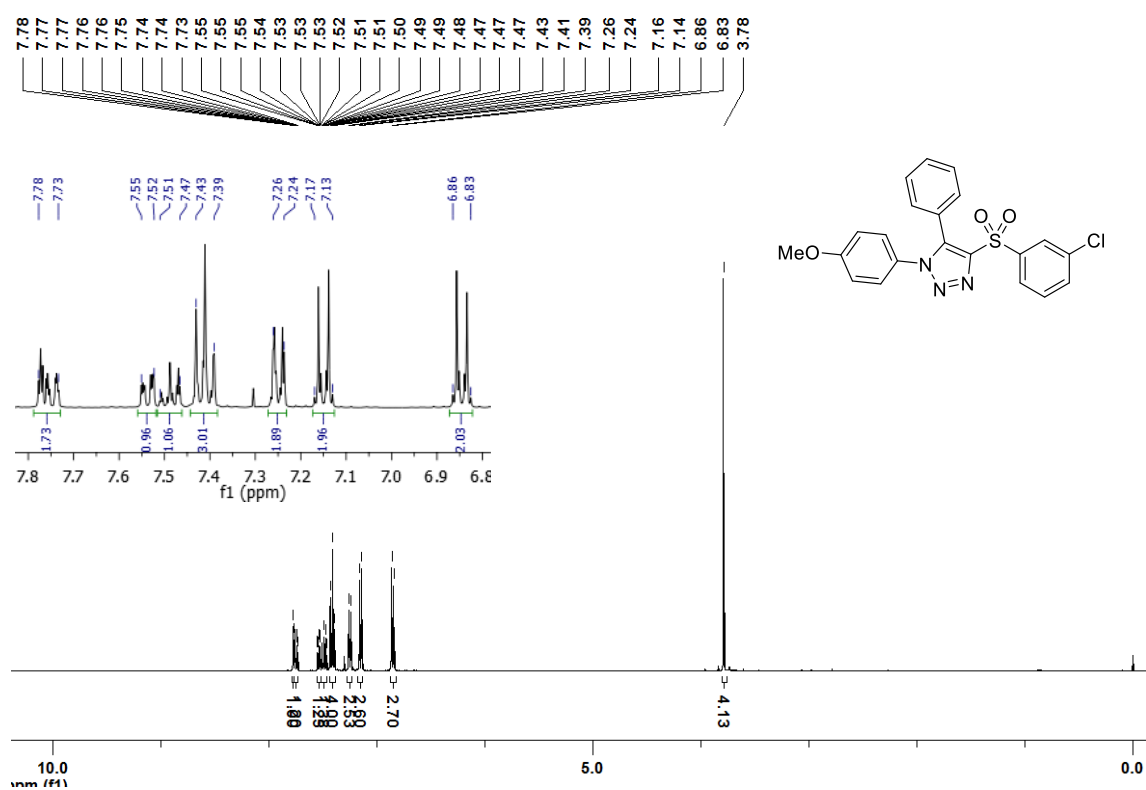


Figura 55: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 4-((3-clorofenil)sulfonil)-1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (**7k**).

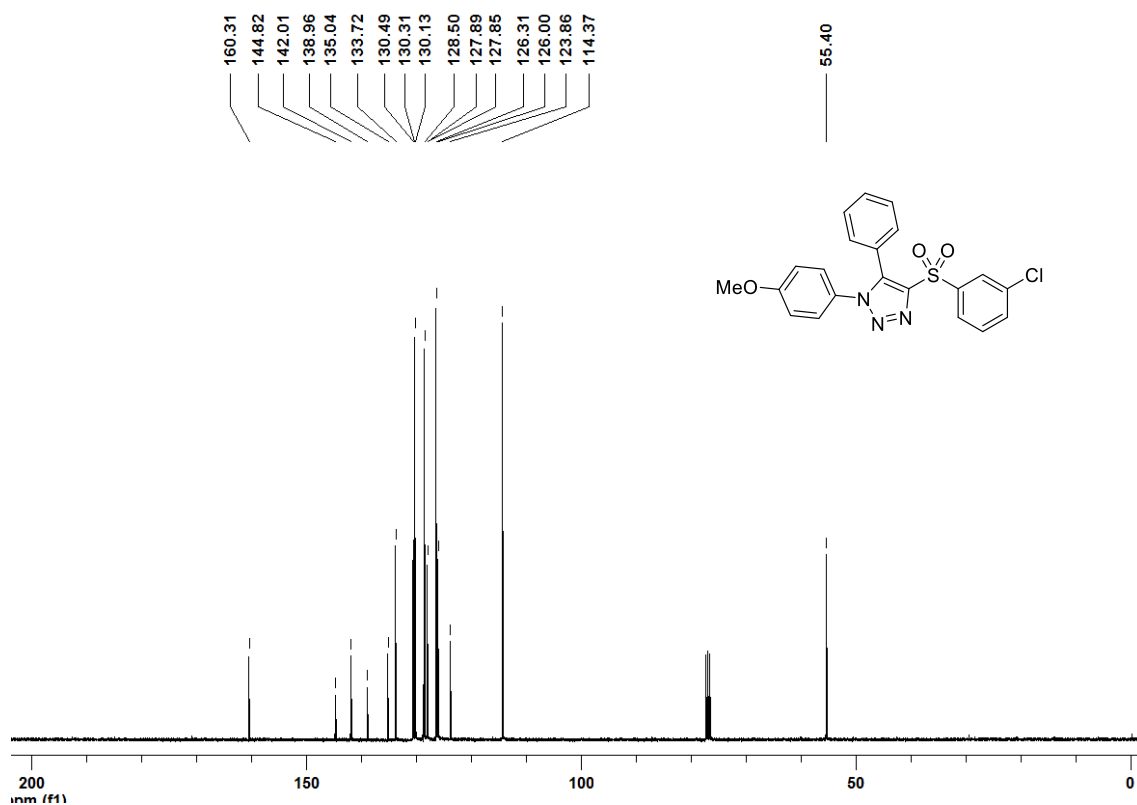


Figura 56: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 4-((3-clorofenil)sulfonil)-1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (**7k**).

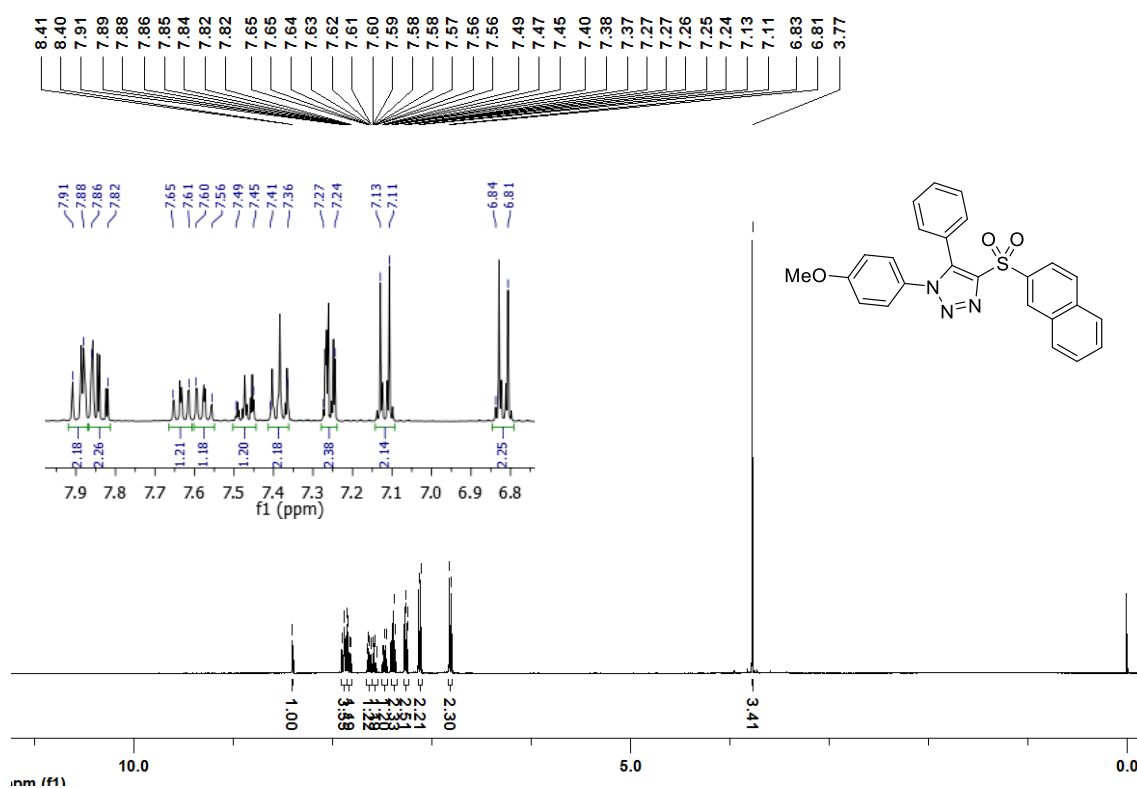


Figura 57: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(4-metoxifenil)-4-(naftalen-2-ilsulfonil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (**7l**).

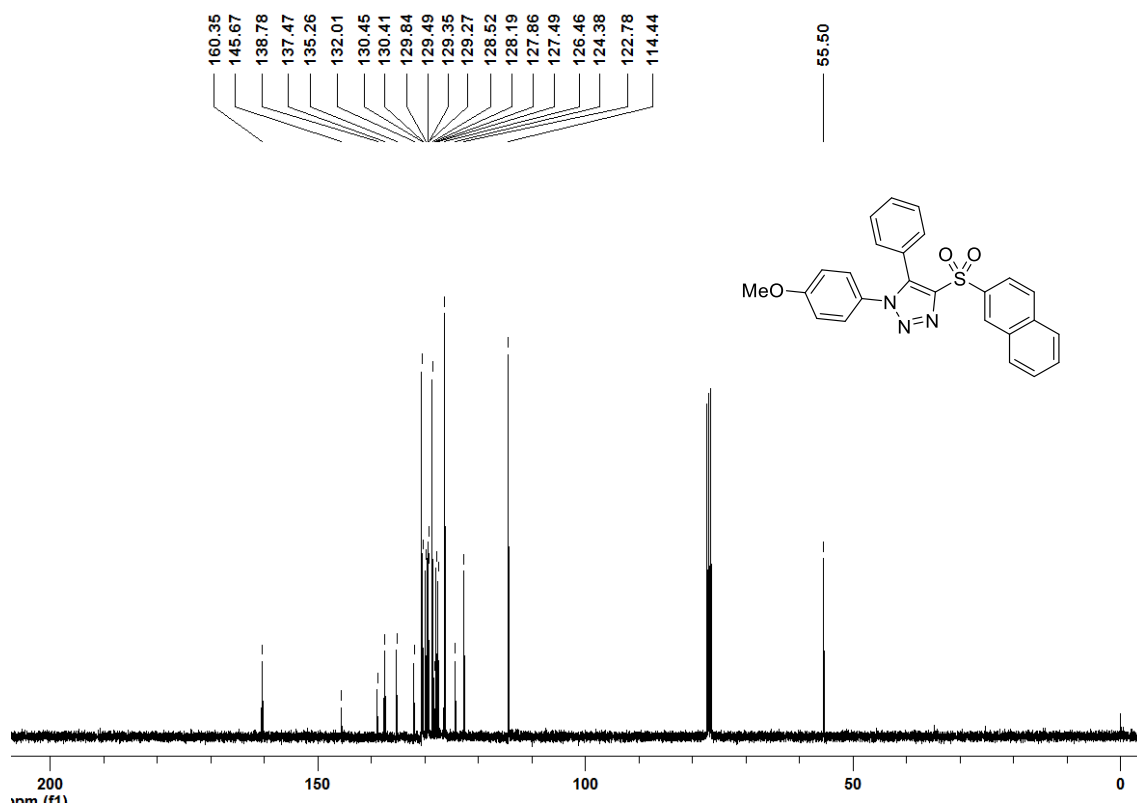


Figura 58: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(4-metoxifenil)-4-(naftalen-2-ilsulfonil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (**7l**).

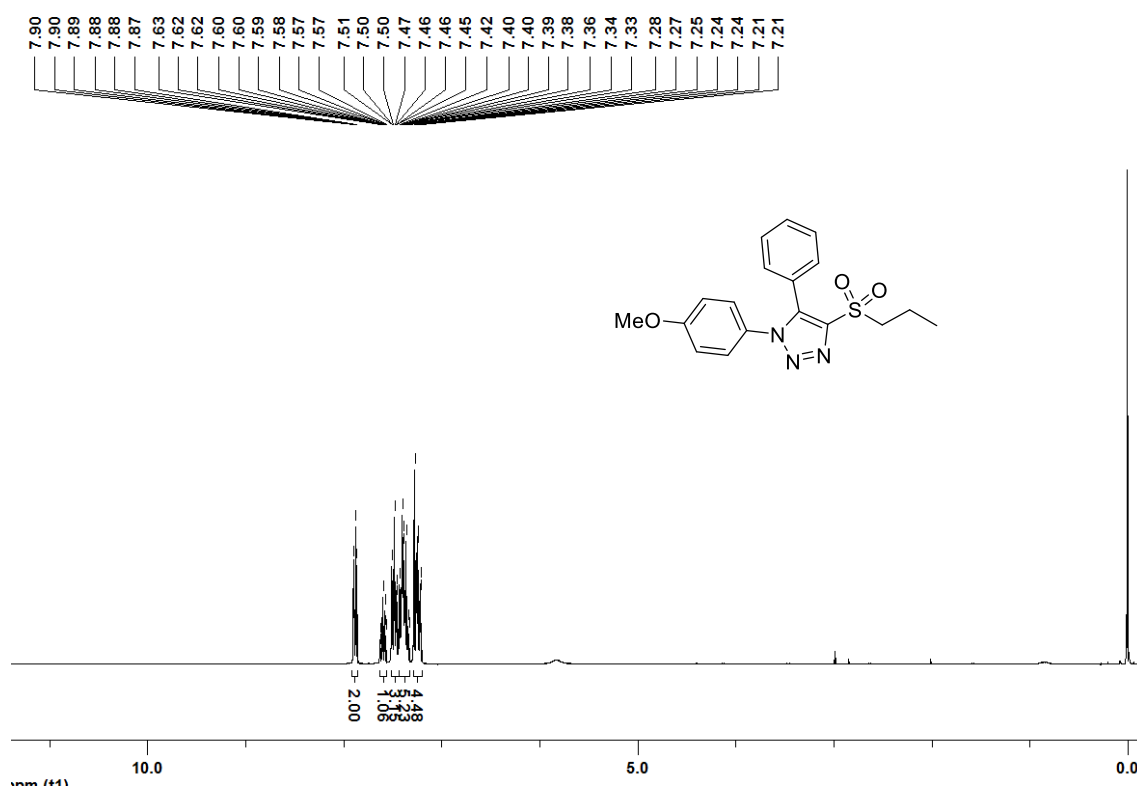


Figura 59: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(4-metoxifenil)-5-fenil-4-(propilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (**7m**).

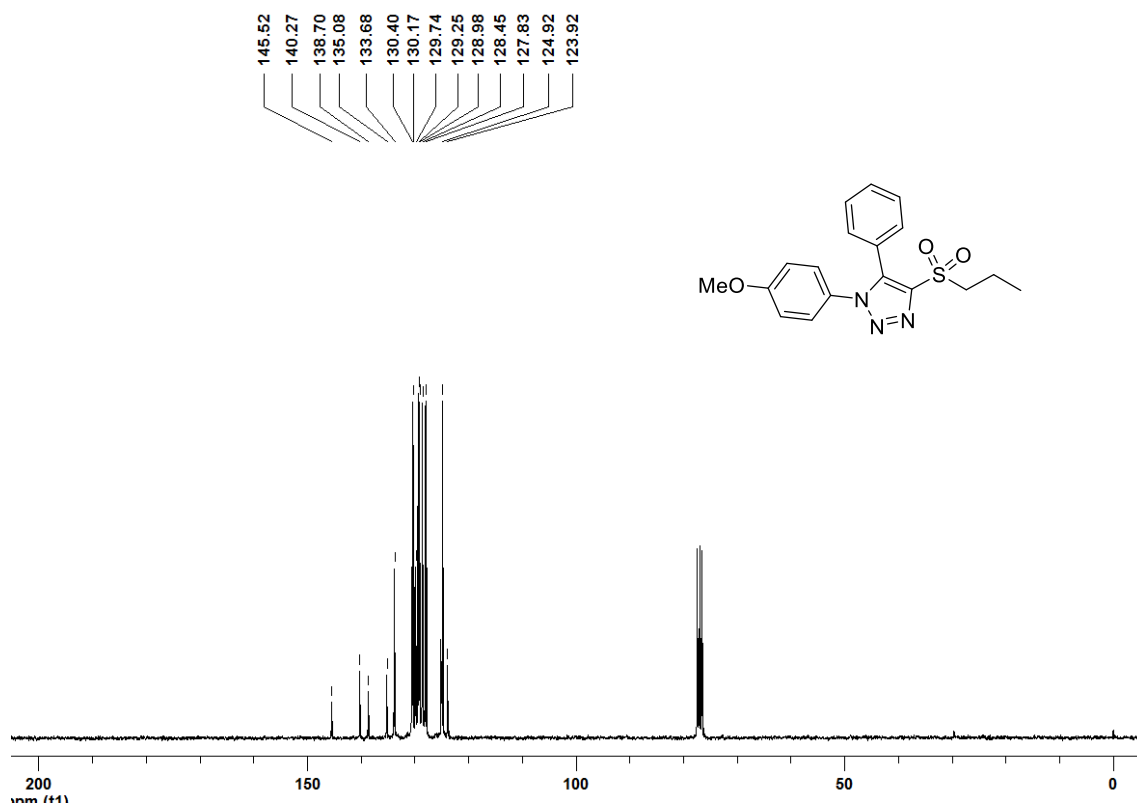


Figura 60: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(4-metoxifenil)-5-fenil-4-(propilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (7m).

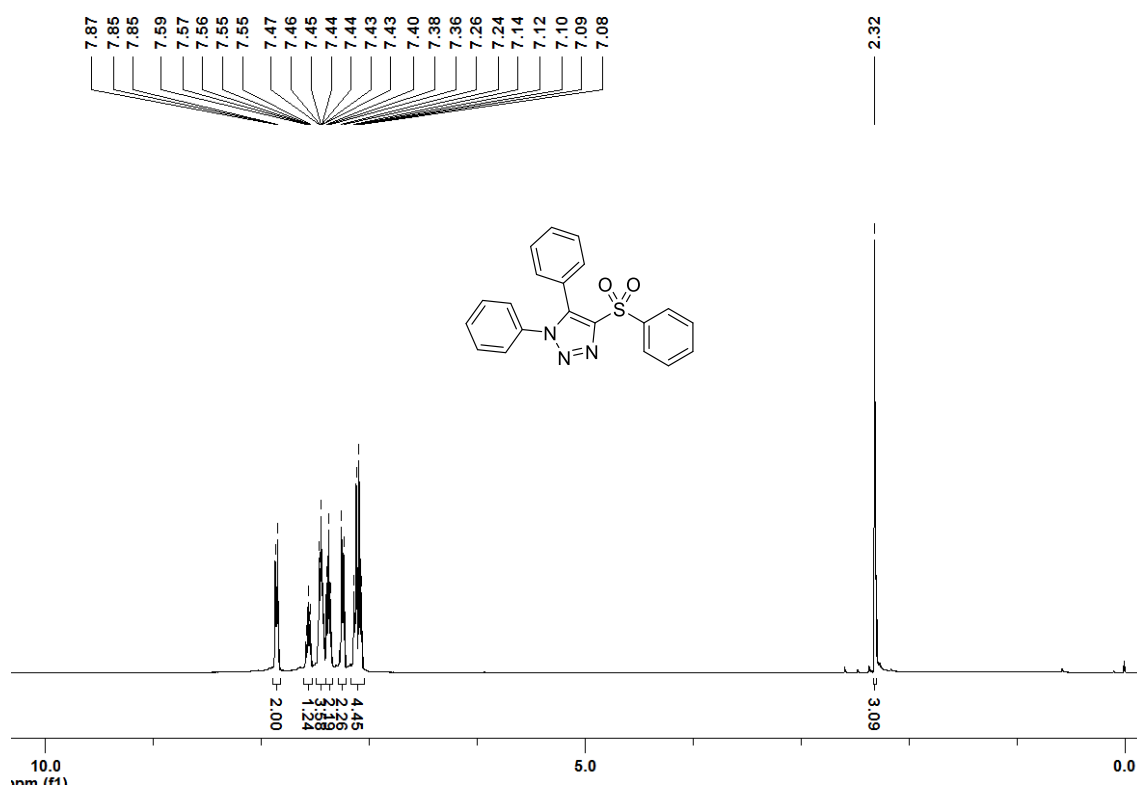


Figura 61: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1,5-difenil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (7n).

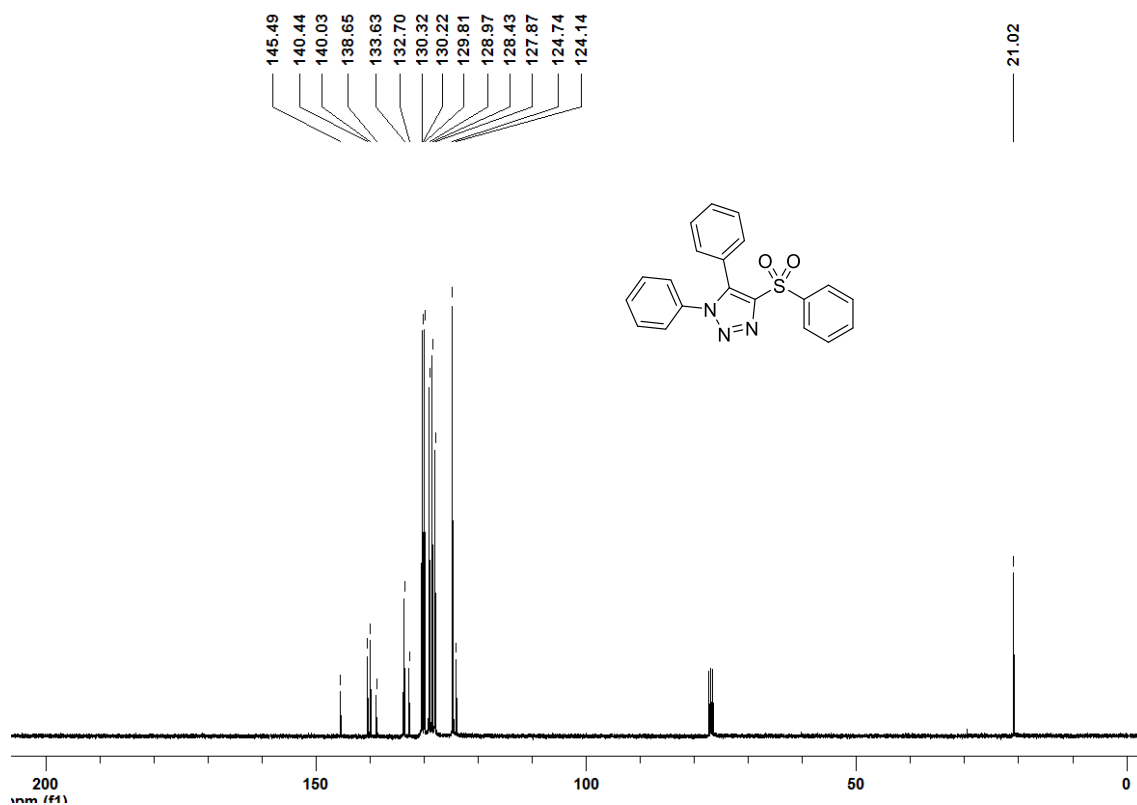


Figura 62: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1,5-difenil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (7n).

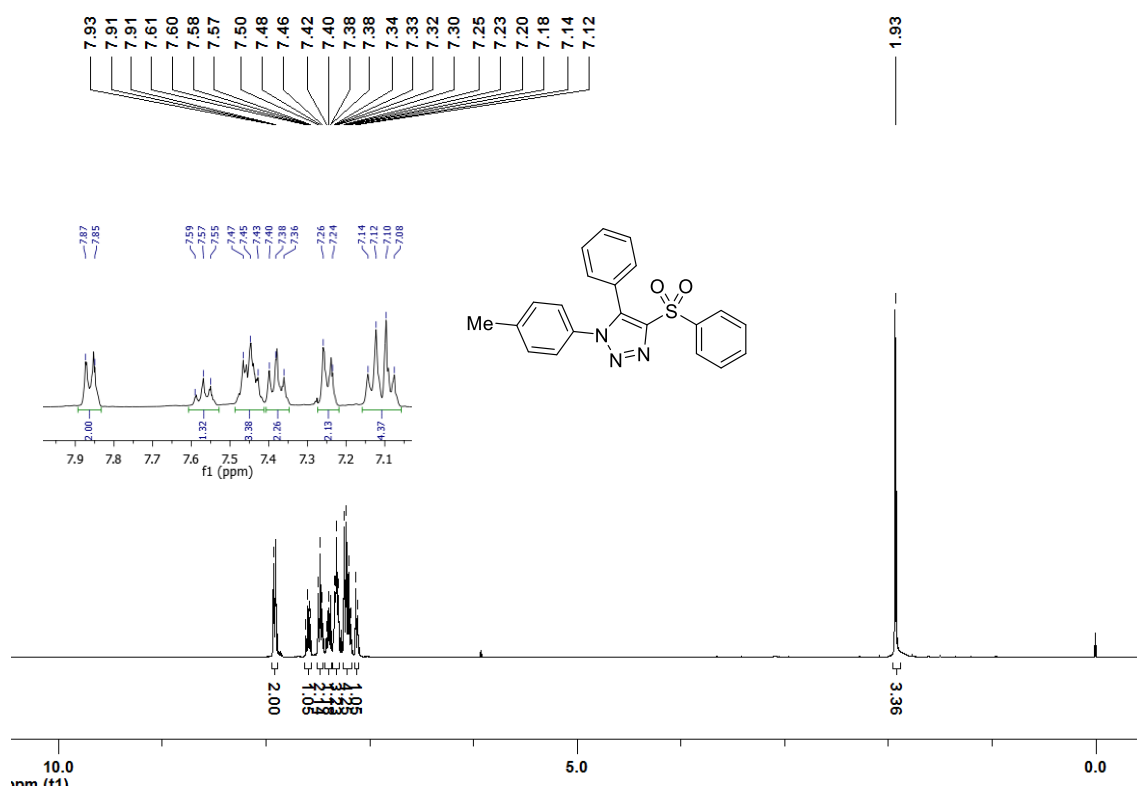


Figura 63: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (7o).

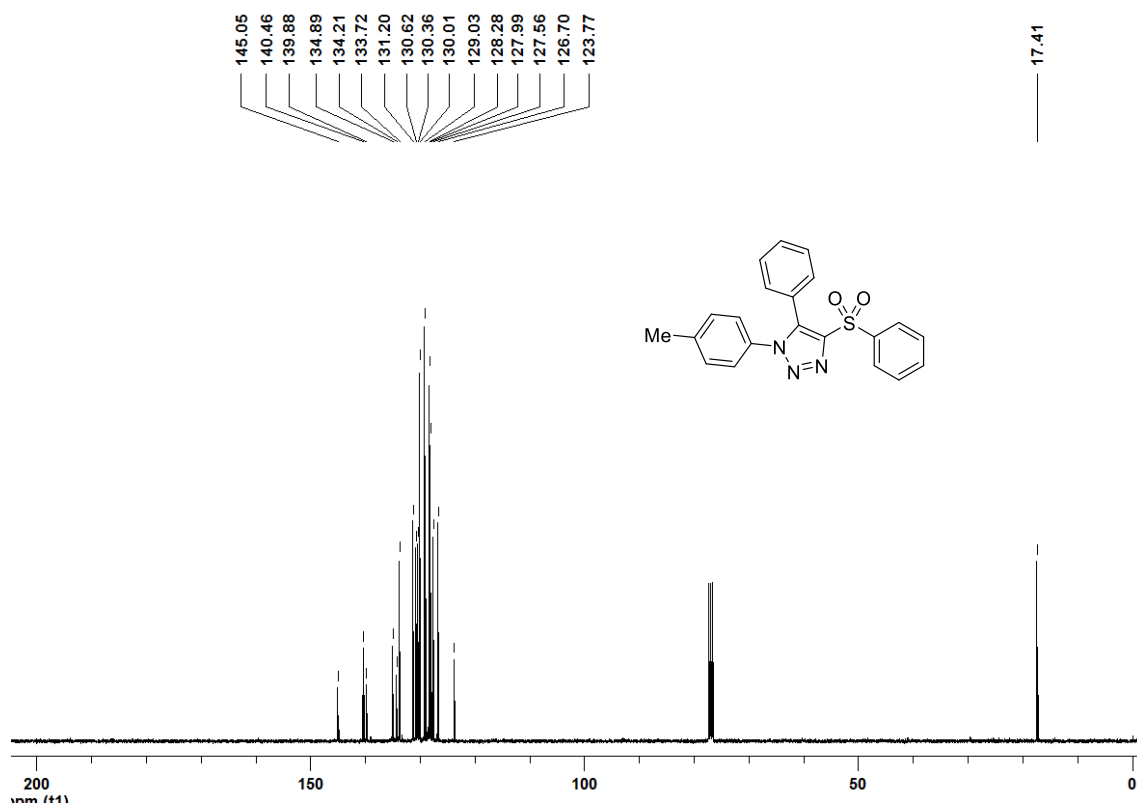


Figura 64: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (**7o**).

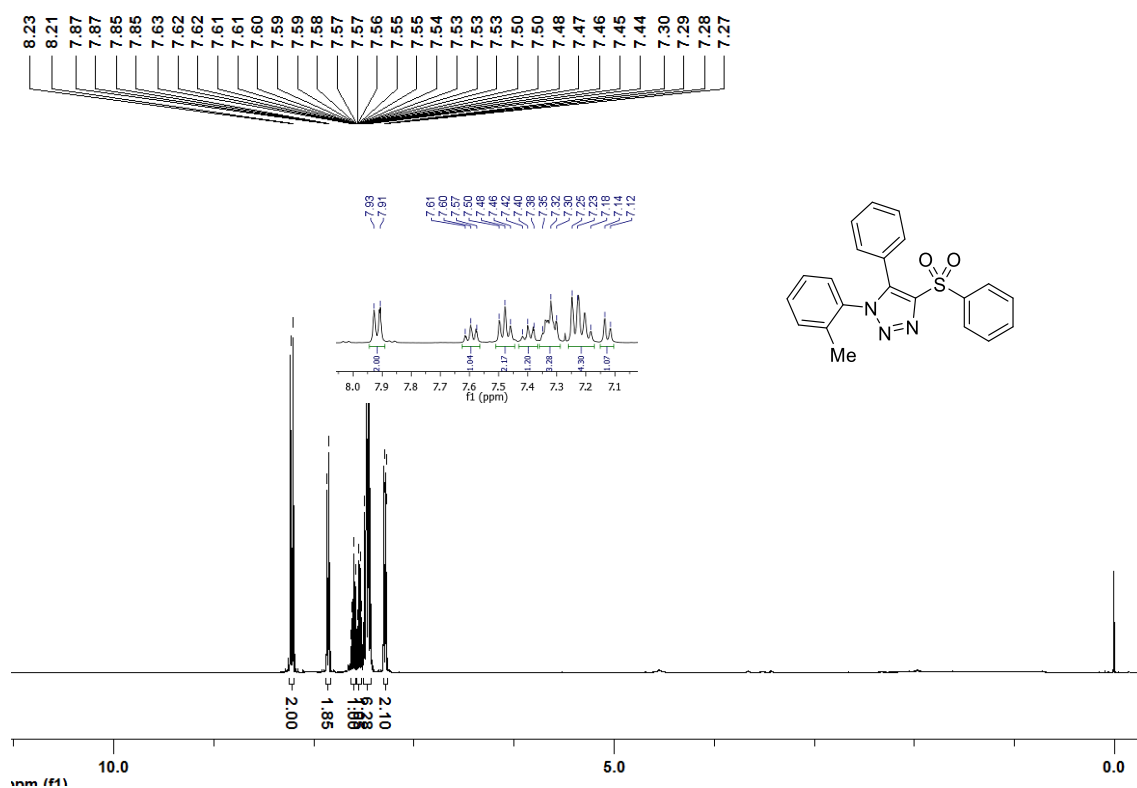


Figura 65: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1-(o-tolil)-1H-1,2,3-triazol (**7p**).

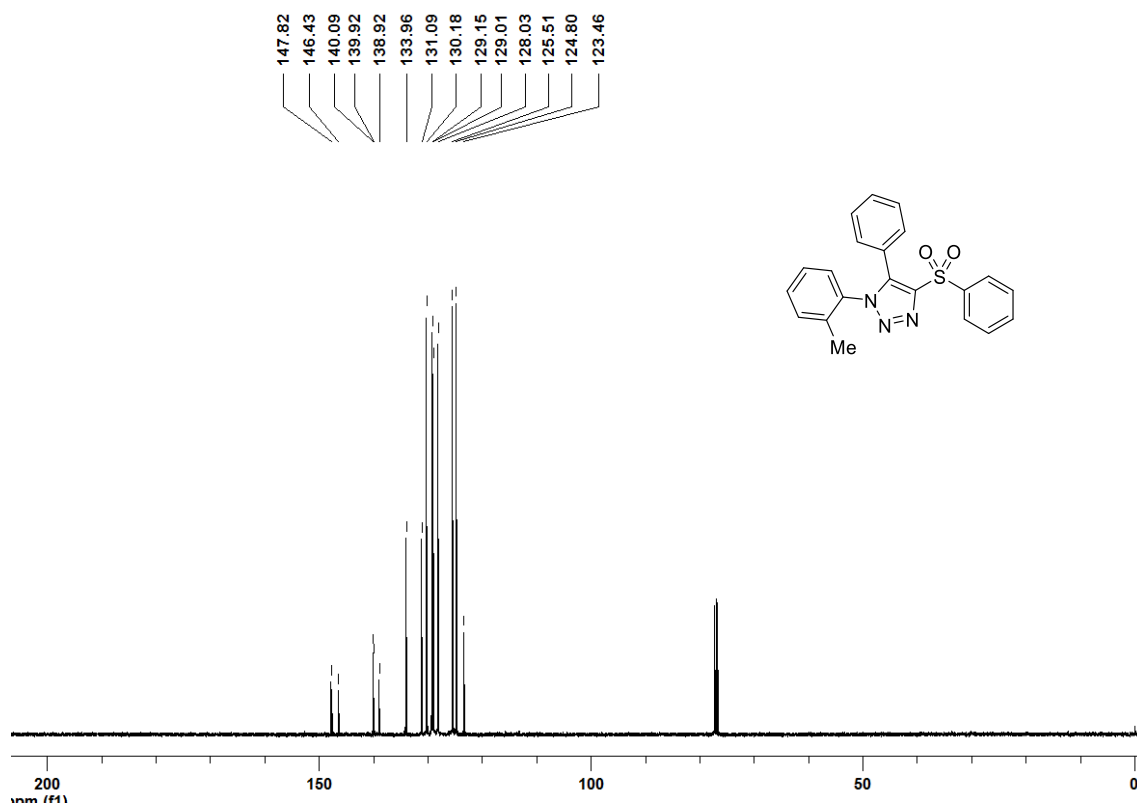


Figura 66: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1-(o-tolil)-1H-1,2,3-triazol (**7p**).

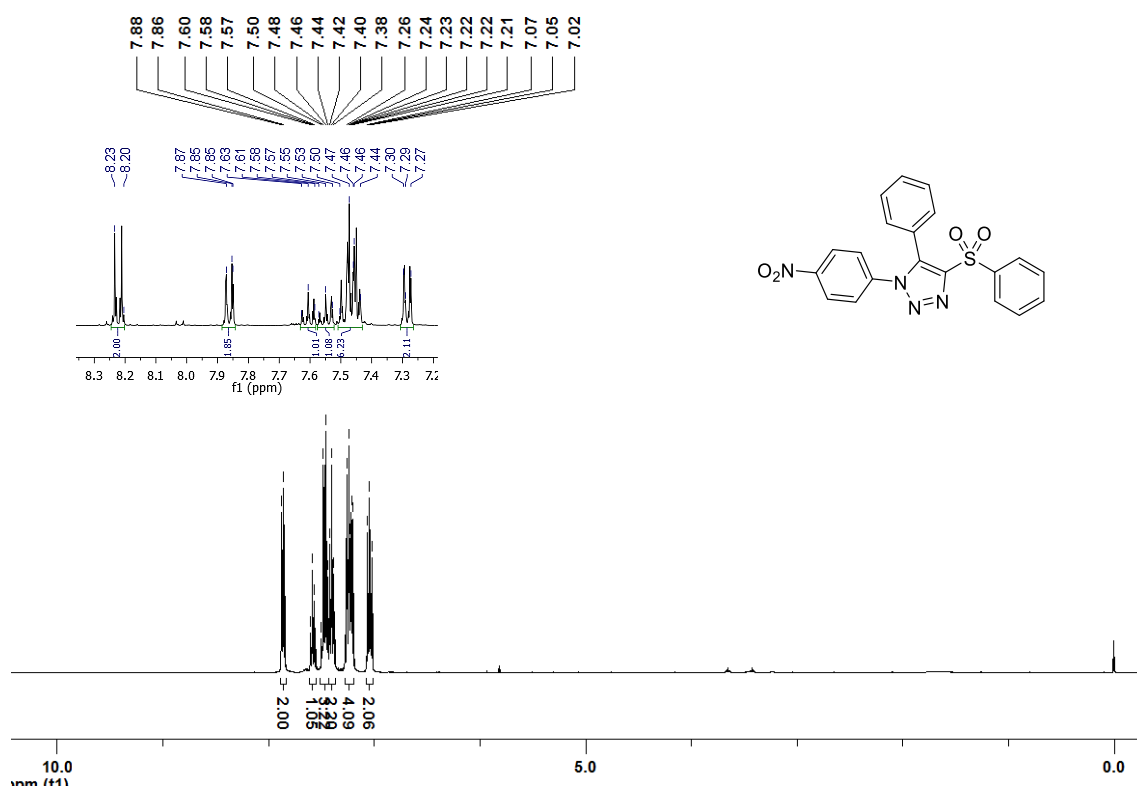
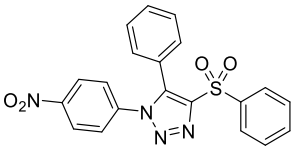


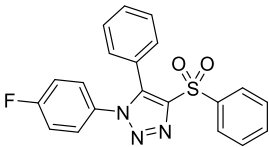
Figura 67: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(4-nitrofenil)-5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (**7q**).



Chemical Structure: Nc1nc2ccccc2n(c1-c1ccc(F)cc1)S(=O)(=O)c2ccccc2

¹H NMR Spectrum (DMSO-d₆):

Chemical Shift (ppm)	Integration
~0.0	1.00
~2.50	2.00
7.00 - 7.90	2.04, 1.07, 2.03, 2.03

[illegible]

117

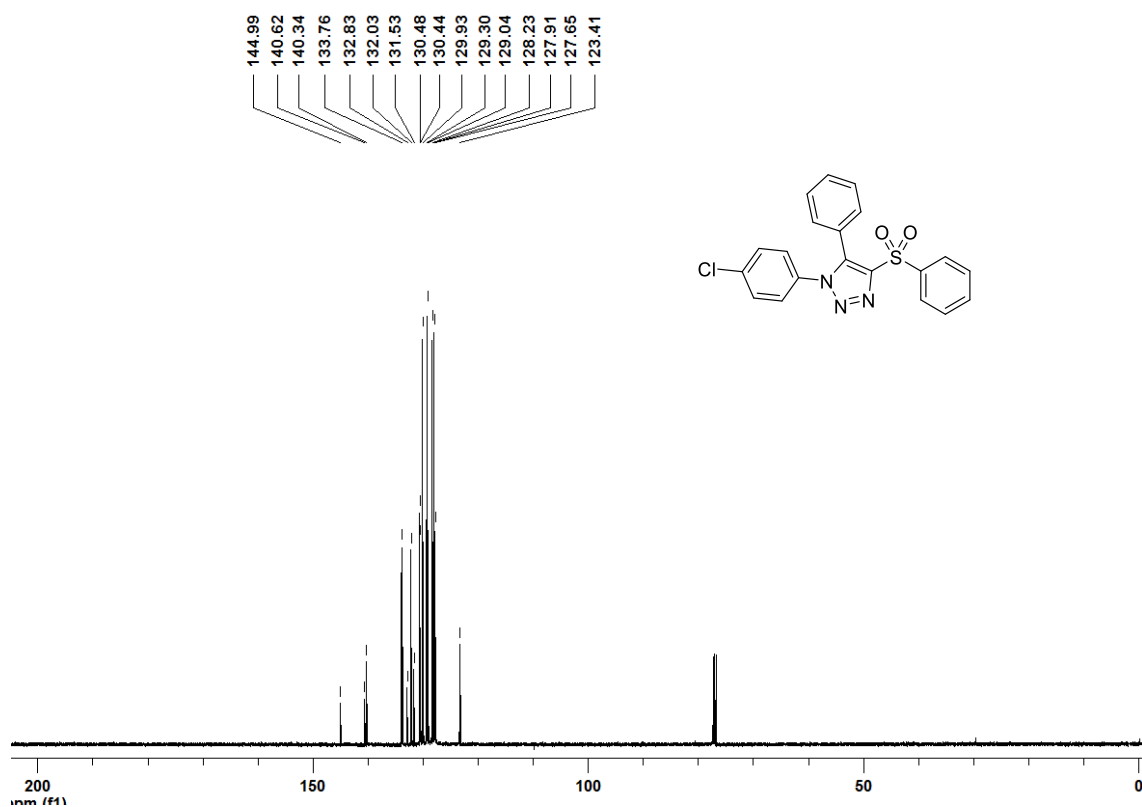


Figura 72: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(4-clorofenil)-5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (7s).

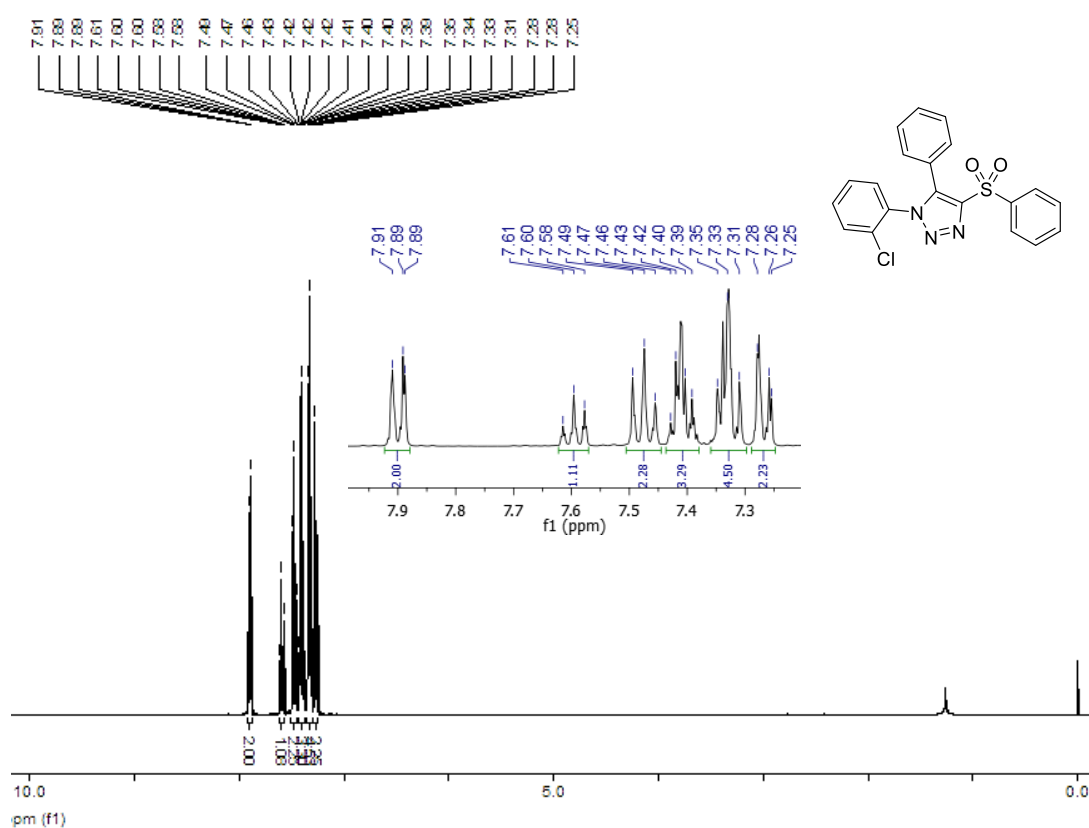


Figura 73: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(2-clorofenil)-5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (7t).

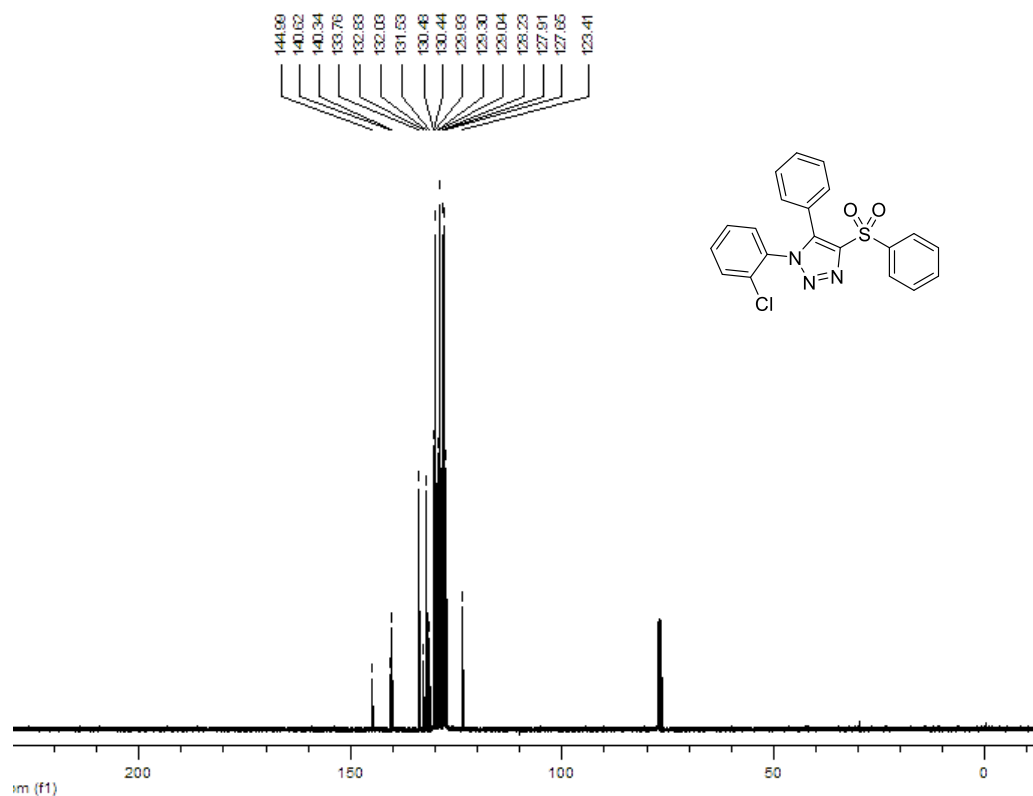


Figura 74: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(2-clorofenil)-5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (**7t**).

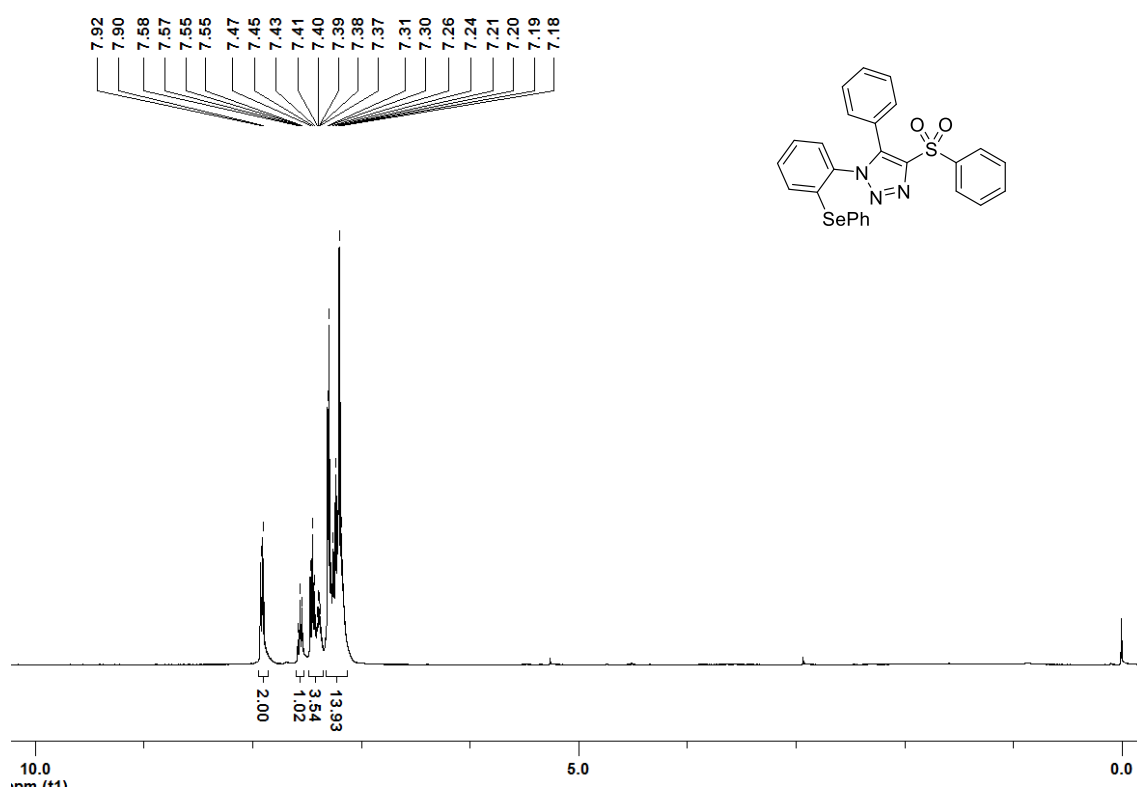
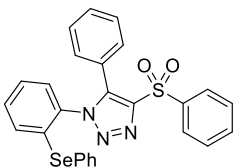


Figura 75: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 5-fenil-1-(2-(fenilselanil)fenil)-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol (**7u**).



Chemical structure of compound 10: c1ccc(cc1)S(=O)(=O)c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4)c5ccc(Cl)cc5

¹H NMR spectrum (CDCl₃) of compound 10. The spectrum shows peaks from 7.15 to 8.90 ppm. The inset shows the aromatic region from 7.15 to 8.90 ppm. The chemical structure of compound 10 is shown in the top right corner.

120

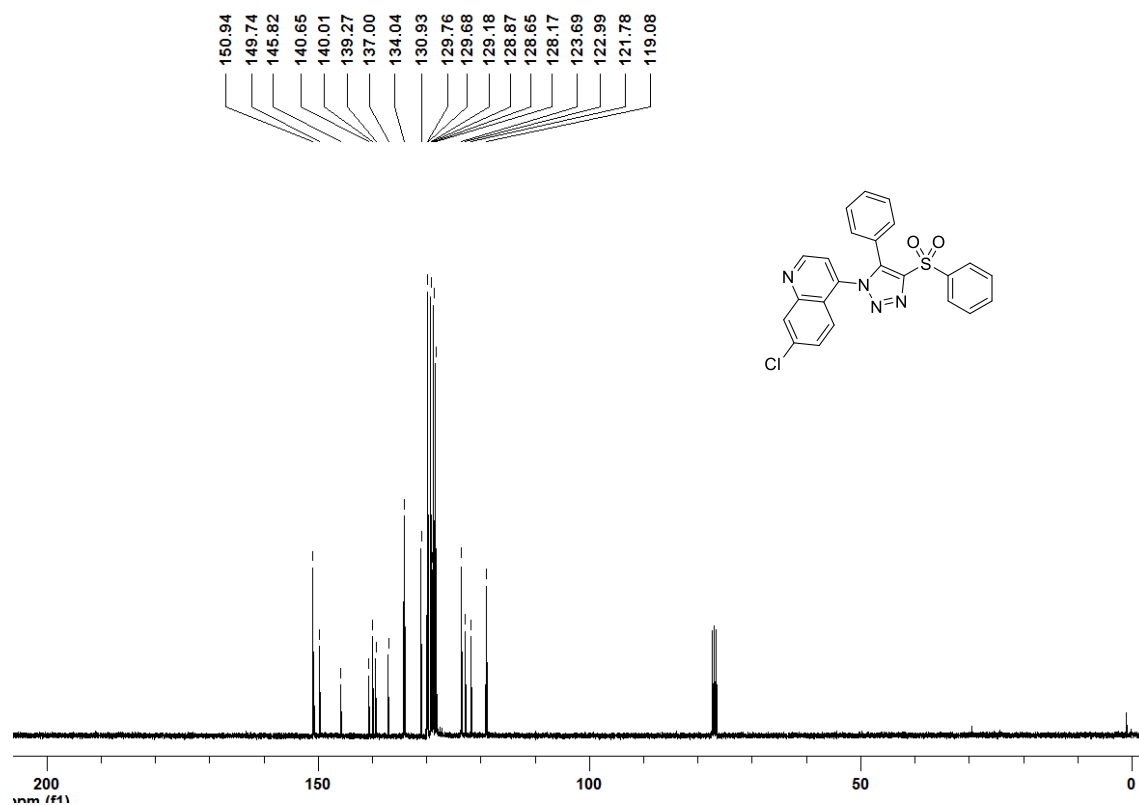


Figura 78: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 7-cloro-4-(5-fenil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)quinolina (**7v**).