

Ministério da Educação
Universidade Federal de Pelotas
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química



Tese de Doutorado

**Síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas promovida
por base**

Gabriel Pereira da Costa

Pelotas, 06 de dezembro de 2021.

Gabriel Pereira da Costa

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

Orientador: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

Coorientador: Prof. Dr. Márcio Santos da Silva

Pelotas, 06 de dezembro de 2021

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

C837s Costa, Gabriel Pereira da

Síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas promovida por base / Gabriel Pereira da Costa ; Diego da Silva Alves, orientador ; Márcio Santos da Silva, coorientador. — Pelotas, 2021.

224 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2021.

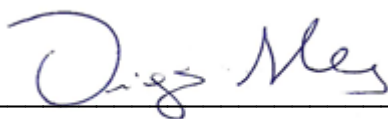
1. Organocatálise. 2. 1,2,3-triazóis. 3. Quinolinas. I. Alves, Diego da Silva, orient. II. Silva, Márcio Santos da, coorient. III. Título.

CDD : 540

Elaborada por Gabriela Machado Lopes CRB: 10/1842

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada '*Síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas promovida por base*', de autoria de Gabriel Pereira da Costa.

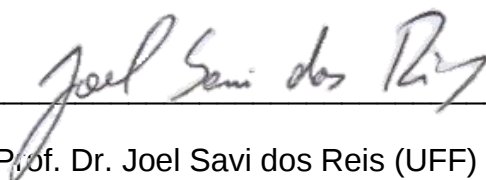
Banca Examinadora:



Prof. Dr. Diego da Silva Alves - Orientador - UFPel



Prof. Dr. Márcio Weber Paixão (UFSCar)



Prof. Dr. Joel Savi dos Reis (UFF)



Prof. Dr. Eder João Lenardão - UFPel

Agradecimentos

Gostaria de agradecer inicialmente aos meus pais, que jamais mediram esforços para que eu pudesse alcançar meus sonhos, e que tantas vezes tiveram de abrir mão dos seus projetos em favor dos meus. A vocês, por todo amor e incentivo, meu muito obrigado.

De modo especial, agradeço ao meu irmão, Daniel, pela amizade, companheirismo e incentivo incondicional, por estar sempre presente e ser tão fundamental em minha vida, és o meu alicerce, és o meu maior exemplo. Obrigado por me apresentar à química. Mesmo que indiretamente, você foi responsável por isso.

Ao Prof. Dr. Diego Alves por abrir as portas do seu laboratório para que eu pudesse realizar a iniciação científica, mestrado e doutorado. Obrigado pela orientação nestes quase nove anos desde o início da IC, aos momentos do café com muita conversa no laboratório, que foram fundamentais para meu crescimento como profissional e como pessoa. Obrigado pela confiança, paciência, amizade, apoio, pelas oportunidades oferecidas, pela dedicação e exemplo de professor, pesquisador e orientador.

Também agradeço muito ao Prof. Dr. Márcio S. Silva pela coorientação, ensinamentos, oportunidades. Obrigado pela amizade e por estar sempre disposto a ajudar. Muito obrigado por tudo.

Aos Professores Drs. Eder João Lenardão, Gelson Perin, Raquel Guimarães Jacob, Lucielli Savegnago, Ricardo Schumacher, Ethel Wilhelm, Daniela Hartwig e Juliano Roehrs pelos ensinamentos, confiança, oportunidades e orientação dedicados desde o início da iniciação científica, meu muito obrigado.

Agradeço aos professores Dr. Paulo Henrique Schneider, Eder João Lenardão e a Dr^a. Luana Bettanin, pelas considerações feitas no exame de qualificação.

Agradeço à Angelita por toda a compreensão nos momentos de ausência, por toda ajuda e incentivo nos momentos mais difíceis, apoio nas minhas escolhas, pelo carinho e pelos bons momentos. És essencial em minha vida, te amo.

À Manoela pela amizade desde o curso técnico, graduação mestrado e doutorado, pela ajuda de sempre, risadas e parceria diária. Você foi (é) fundamental no meu dia a dia. Estaremos sempre juntos... “Vamo timee”.

Agradeço ao Thiago Peglow e ao Patrick Nobre (Ney) pela amizade, churrascos com muita cerveja para ver o Grêmio, por toda ajuda, conversas sobre futebol, pescaria e química. Sempre escutávamos do Ney “Eu te entendo, mas não concordo”.

Aos amigos Andia e Dapper, pela amizade acima da média, cervejas e churrascos, um secando o Grêmio e o outro o Inter, obrigado por tudo.

Aos colegas e amigos do LASOL, em especial a todos do lab. 210. Aos colegas mais recentes do Lab 210 Allya, Gustavo, Liane, Mauricio, Manu, Andia, L. Pedro, Roberta, bem como aqueles que já saíram do lab. há algum tempo Natália, Bruna, Maiara, Renata, Luís Duarte, Vanessa, Samuel, Juliano, Mariana Bach, Edmilson, Zé Neto, muito obrigado por tudo. Foi muito bom trabalhar e conviver com vocês, com certeza aprendi muito sobre química e sobre a vida com vocês.

Agradeço à Mariana Bach e ao Gustavo pela ajuda nos trabalhos apresentados neste documento.

E aos amigos que sempre estiveram por perto acompanhando a caminhada até aqui.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química.

À CAPES, ao CNPq e à FAPERGS pelo auxílio financeiro durante esses anos.

À Djanira, secretária do pós-graduação, pela ajuda na concessão de documentos e disponibilidade

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

RESUMO

Título: Síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas promovida por base

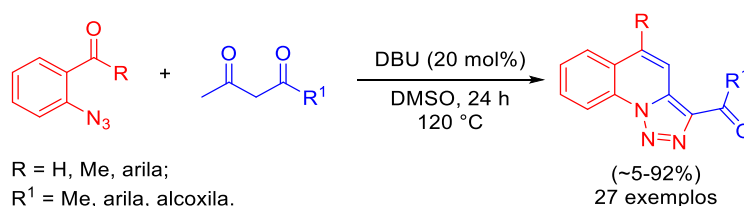
Autor: Gabriel Pereira da Costa

Orientador: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

Coorientador: Prof. Dr. Márcio Santos da Silva

Palavras-Chave: Organocatálise, quinolinas, 1,2,3-triazóis.

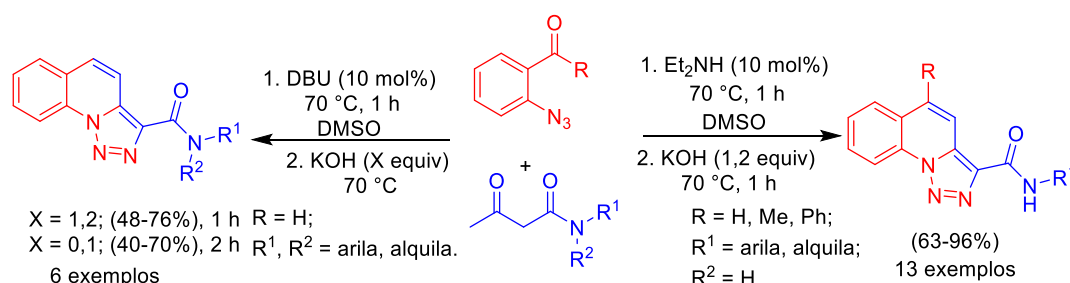
No presente trabalho, descreve-se um método para a obtenção de vinte e sete [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas via organocatálise por meio de duas reações de ciclização sucessivas. A estratégia sintética envolve primeiramente a cicloadição [3+2] intermolecular entre compostos 1,3-dicarbonílicos (β -cetoésteres e β -dicetonas) e *o*-carbonil fenilazidas, levando à formação dos intermediários triazólicos. Uma segunda reação de ciclização intramolecular sequencial nos triazóis intermediários, levou à formação do anel quinolínico fundido com o núcleo triazol, formando os produtos de interesse. Essas reações se procederam via formação de um intermediário enolato utilizando 20 mol% de DBU como organocatalisador, na presença de DMSO como solvente a 120 °C por 24 h. Este novo método, livre de metal, levou aos produtos com rendimentos que variaram de baixos a excelentes (~5-92%). O método pode ser utilizado tanto para β -cetoésteres substituídos com grupos alquila, como para β -dicetonas substituídas com grupos alquila ou arila. Entretanto, o método não foi eficiente quando β -cetoamidas foram utilizadas como substratos nesta reação.



Em um segundo momento, estudou-se a extensão do método anterior para a síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas 3-carboxamidas. No novo método desenvolvido, os produtos de interesse foram obtidos eficientemente por meio de uma estratégia sintética de duas etapas, na qual, a primeira utiliza um organocatalisador, enquanto a segunda etapa consiste no uso de uma base inorgânica.

Nesse segundo relato, sintetizou-se treze exemplos de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas 3-carboxamidas (secundárias) em rendimentos que variaram de bons a excelentes (63-96%), através da reação entre β -cetoamidas (secundárias) e *o*-carbonil fenilazidas. Estas reações se procederam na presença de 10 mol% de dietilamina como organocatalisador, DMSO como solvente à temperatura de 70 °C por um período de 1 h (condições para formação do intermediário triazol), seguido pela adição de 1,2 equivalente de KOH no meio reacional, levando aos produtos de interesse após 1 h de reação à 70 °C.

Quando β -cetoamidas terciárias foram utilizadas, seis exemplos de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas 3-carboxamidas foram obtidas em rendimentos que variaram de moderados a bons (48-76%). Estes compostos foram sintetizados por meio da reação entre β -cetoamidas terciárias e 2-azidobenzaldeído, sob condições similares às utilizadas para β -cetoamidas secundárias. Contudo, nestes casos foi utilizado DBU como organocatalisador ao invés de dietilamina. Resultados semelhantes foram obtidos quando foi utilizado 0,1 equivalente de KOH na segunda etapa reacional, no qual as respectivas [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas 3-carboxamidas (terciárias) foram formadas em rendimentos de 40-70%.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de Doutorado - Doutorado em Ciências

Pelotas, 06 de dezembro de 2021.

ABSTRACT

Title: Base-promoted synthesis of [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolines

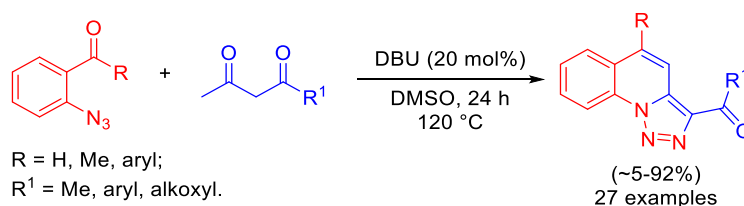
Author: Gabriel Pereira da Costa

Academic Advisor: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

Academic Co-advisor: Prof. Dr. Márcio Santos da Silva

Keywords: Organocatalysis, quinolines, 1,2,3-triazoles.

In the present work, we describe a method to obtain twenty-seven [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolines via organocatalysis through two successive cyclization reactions. The synthetic strategy primarily involves an intermolecular [3+2] cycloaddition between 1,3-dicarbonyl compounds (β -ketoesters and β -diketones) and *o*-carbonyl phenylazides, leading to the formation of triazole intermediates. A second sequential intramolecular cyclization reaction in the intermediate triazoles, in which the quinoline ring fused with the triazole nucleus, giving the products of interest. These reactions proceeded via formation of an enolate intermediate using 20 mol% of DBU as organocatalyst, in the presence of DMSO as solvent at 120 °C for 24 h. This new metal-free method leads to the formation of products with yields ranging from low to excellent (~5-92%). The method can be used both for β -ketoesters alkyl-substituted, as for β -diketones alkyl/aryl-substituted. However the method was not efficient when β -ketoamides were used as substrates in this reaction.

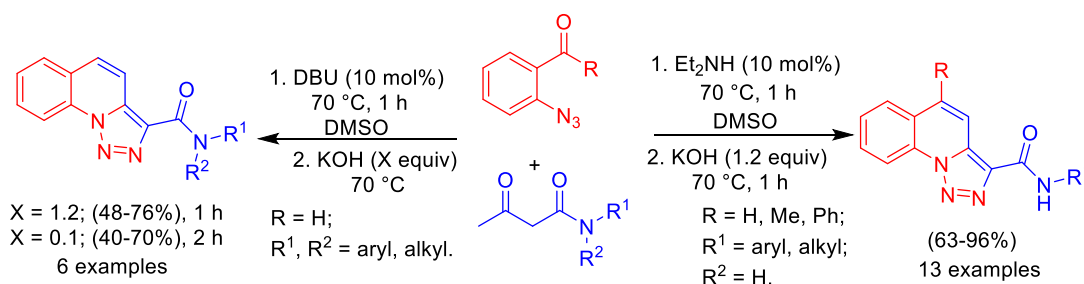


In a second moment, the extension of the previous method for the synthesis of [1,2,3]triazol[1,5-a]quinoline 3-carboxamides was studied. In the new developed method the products of interest were efficiently obtained through a two-step synthetic strategy, in which the first step uses an organocatalyst, while the second one involves the use of an inorganic base.

In this second report, thirteen examples of [1,2,3]triazol[1,5-a]quinoline 3-carboxamides (secondary) were synthesized in yields ranging from good to excellent (63-96%) through the reaction between β -ketoamides (secondary) and

o-carbonyl phenylazides. These reactions were carried out in the presence of 10 mol% of diethylamine as an organocatalyst, DMSO as a solvent at 70 °C for 1 h (conditions for the formation of the triazole intermediate), followed by the addition of 1.2 equivalent of KOH in the reaction medium, leading to the formation of the products of interest after 1 h of reaction at 70 °C.

The method was extended to tertiary β -ketoamides, in this case six examples of [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolines 3-carboxamides (tertiary) were obtained with yields ranging from moderate to good (48-76%). These compounds were synthesized through the reaction between tertiary β -ketoamides and 2-azidobenzaldehyde, under similar conditions to those used for secondary β -ketoamides. However, in these cases, DBU was used as organocatalyst instead of diethylamine. Similar results were obtained when 0.1 equivalent of KOH was used in the second reaction step, in which the products [1,2,3]triazolyl[1,5-a]quinolines 3-carboxamides (tertiary) were formed in yields of 40-70%.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

PhD Thesis - PhD in Science

Pelotas, December 6th, 2021.

ÍNDICE

RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	viii
ÍNDICE	x
ÍNDICE DE FIGURAS	xii
ÍNDICE DE TABELAS	xiv
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xv
1. Introdução e Objetivos	1
2. – Revisão Bibliográfica	11
2 – Revisão Bibliográfica	12
2.1 Síntese de Triazóis	12
2.2 Síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas	30
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	60
3.1. Síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas	61
3.2. Proposta mecanística	71
3.3 Apresentação e discussão dos dados espectrais	78
3.4. Síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas-3-carboxamidas	92
3.5. Proposta mecanística para a obtenção de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas-3-carboxamidas	99
3.6. Apresentação e discussão dos dados espectrais para as [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas-3-carboxamidas	103
4. Considerações Finais	113
5. Parte Experimental	116
5.1. Materiais e Métodos	117
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ..	117
5.1.2. Espectrometria de massas de baixa resolução	117
5.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução	117

5.1.4. Ponto de fusão	118
5.1.5. Solventes e reagentes	118
5.2. Procedimentos Experimentais.....	118
5.2.1. Procedimento geral para a síntese das β -cetoamidas secundárias e β -ceto ésteres 2	118
5.2.2. Procedimento geral para a síntese das 1,3-dicetonas 2i-l	119
5.2.3. Procedimento geral para a síntese das β -cetoamidas terciárias 5b, q-u	120
5.2.4. Procedimento para a síntese da 2-azidobenzaldeído 1a.	120
5.2.5. Procedimento para a síntese da 2'-azidoacetofenona 1b.....	121
5.2.6. Procedimento para a síntese da 2'-azidobenzofenona 1c-e ...	121
5.2.7. Procedimento geral para a síntese das [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas 3.....	123
5.2.8. Procedimento geral para a síntese das N-substituídas-[1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas-3-carboxamidas	123
5.2.9. Procedimento geral para a síntese das N,N-dissubstituídas-[1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas-3-carboxamidas	124
6. Dados Espectrais	125
7. Espectros Seleccionados	149
8. Referências Bibliográficas	202

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Equilíbrio tautomérico no 1,2,3-triazóis.	3
Figura 2 - Exemplo de compostos híbridos com atividade farmacológica.	6
Figura 3 - Estrutura química de diferentes organocatalisadores.	9
Figura 4 - Regioisômeros dos triazóis.	13
Figura 5 - Orbitais de fronteira nas reações de cicloadição 1,3-dipolar.	14
Figura 6 - Nomenclatura de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina.	31
Figura 7 - Espectros de NOESY para o composto 3a	76
Figura 8 - Simulação da estrutura 3D da molécula 3a , proposta pelos cálculos de distâncias interatômicas.	78
Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4a	80
Figura 10 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto 4a	81
Figura 11 - Experimento de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do composto 4a	82
Figura 12 - Expansão do RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 4a	83
Figura 13 - Expansão do RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 4a	84
Figura 14 - Expansão do RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 4a	85
Figura 15 - Expansão do RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 4a	86
Figura 16 - Expansão do RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 4a	87
Figura 17 - Expansão do RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 4a	88
Figura 18 - Expansão do RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 4a	89
Figura 19 - Expansão do RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 4a	90
Figura 20 - Espectro de RMN-2D HMBC ^1H - ^{15}N (400 MHz, CDCl_3) do composto 4a	91
Figura 21 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 7a	105

Figura 22 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto 7a	107
Figura 23 - Experimento de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do composto 7a	108
Figura 24 - Expansão do RMN-2D COSY (400 MHz, CDCl_3) do composto 7a	109
Figura 25 - Expansão do RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 7a	110
Figura 26 - Expansão do RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 7a	110
Figura 27 - Expansão do RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 7a	111
Figuras 28 - 131 – Espectros de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ das [1,2,3]triazol[1,5- a]quinolina sintetizadas 4 e 7	150-201

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Otimização das condições reacionais para formar o composto 4a . ^a	
.....	62
Tabela 2 - Valores calculados das distâncias interatômicas do composto 3a	77
Tabela 3 - Caracterização estrutural completa do composto 4a	79
Tabela 4 - Estudos de otimização para preparar o composto 7a . ^a	94
Tabela 5 - Caracterização estrutural completa do composto 7a	104

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

δ	Deslocamento Químico (PPM)
CCD	Cromatografia em camada delgada
COSY	<i>Homonuclear correlation spectroscopy</i>
Cp*	Pentametilciclopentadienila
CuAAC	<i>Copper-catalysed azide–alkyne cycloadditions</i>
CVR	Carbono vítreo reticulado
Cy	Ciclo-hexila
DABCO	1,4-diazobiciclo [2.2.2] octano
DBU	1,8-diazobiciclo [5.4.0] undec-7-eno
DEPT-135	<i>Distortionless enhancement by polarization transfer ¹³C NMR</i>
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMEDA	1,2-Dimetiletilenodiamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppb	1,4-Bis (difenilfosfino) butano
EM	Espectrometria de Massas
GRE	Grupo retirador de elétrons
GDE	Grupo doador de elétrons
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>
HOMO	<i>Highest occupied molecular orbital</i>
HSQC	<i>Heteronuclear single-quantum correlation</i>
Int. Rel.	Intensidade Relativa
<i>J</i>	Constante de Acoplamento (Hz)
LUMO	<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>
mA	Miliampere
<i>m/z</i>	Razão Massa/Carga
NOE	<i>Nuclear overhauser effect</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy</i>
PTSA	Ácido p-toluenossulfônico
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

1.Introdução e Objetivos

1. Introdução e Objetivos

Os heterociclos possuem uma importância incontestável, por serem unidades estruturais encontradas na maioria dos compostos bioativos naturais e sintéticos, produtos farmacêuticos e agroquímicos. Os mesmos ainda podem ser utilizados como intermediários orgânicos sintéticos para a obtenção de compostos com estruturas mais complexas.¹ Esses se caracterizam pela presença de dois ou mais átomos distintos entre si, em uma cadeia carbônica cíclica. Os heteroátomos mais encontrados são os átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre.^{2,1e-j}

Dentre os diferentes compostos heterocíclicos, os nitrogenados, em especial os 1,2,3-triazóis e as quinolinas, têm despertado um elevado interesse nos químicos orgânicos, devido à variedade de aplicações na área farmacêutica.^{3,1j,2c} Os 1,2,3-triazóis são substâncias heteroaromáticas, apresentando seis elétrons π , sendo que aqueles que não possuem substituintes no átomo de nitrogênio podem apresentar três estruturas tautoméricas (Figura 1).^{2,4}

¹ (a) Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, **1988**; (b) Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, **1996**; (c) Brunton, L.L.; Chabner, B.A.; Knollmann, B.C. Goodman & Gilman - *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 12^a ed., AMGH Editora Ltda.: Rio de Janeiro, **2012**; (d) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**; (e) Kalaria, P. N.; Karad, S. C.; Raval, D. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 158, 917; (f) Pathania, S.; Narang, R. K.; Rawal, R. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 180, 486; (g) Bozorova, K.; Zhao, J.; Aisaa, H. A. *Bioorg & Med. Chem.* **2019**, 27, 3511; (h) Neha; Dwivedi, A. R.; Kumar, R.; Kumar, V. *Curr. Org. Synt.* **2018**, 15, 321; (i) Sydnes, M. O. *Curr. Green Chem.* **2018**, 5, 22; (j) Kerru, N.; Gummidi, L.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B. *Molecules* **2020**, 25, 1909.

² (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford, **2000**; (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH, **2003**; (c) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257.

³ (a) Acheson, R. M. Em *An introduction to the chemistry of heterocycle compounds*, John Wiley & Sons: Canada, **1977**; (b) Rajesh, Y. B. R. D. Em *Heterocycles - Synthesis and Biological Activities*, chapter: Quinoline, **2018**, disponível online: DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.81239>; (c) Kumar, S.; Bawa, S.; Gupta, H. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, 9, 1648; (d) Anjali; Pathak, D.; Singh, D. *IJPSR* **2016**, 7, 1; (e) Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. *Bioorg. Chem.* **2017**, 71, 30; (f) Ngoro, X.; Tobeka, N.; Aderibigbe, B. A. *Molecules* **2017**, 22, 2268; (g) Chu, X.-M.; Wang, C.; Liu, W.; Liang, L.-L.; Gong, K.-K.; Zhao, C.-Y.; Sun, K.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 161, 101; (h) Zhang, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 168, 357; (i) Lal, K.; Yadav, P. *Anti-cancer Agent. Me.* **2018**, 18, 21; (j) Forezi, L. S. M.; Cardoso, M. F. C.; Gonzaga, D. T. G.; Silva, F. C.; Ferreira, V. F. *Curr. Top. Med. Chem.* **2018**, 18, 1428; (k) Nainwal, L. M.; Tasneem, S.; Akhtar, W.; Verma, G.; Khan, M. F.; Parvez, S.; Shaquiquzzaman, M.; Akhter, M.; Alam, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 164, 121.

⁴ (a) Maes, B.U.W. em *Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer, **2012**; (b) Farooq, T. em *Advances in Triazole Chemistry*, Elsevier, **2021**.

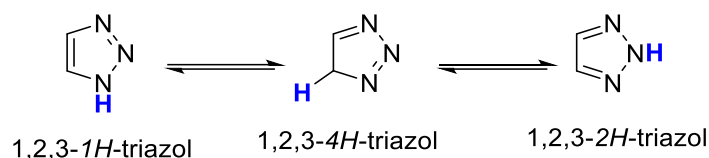


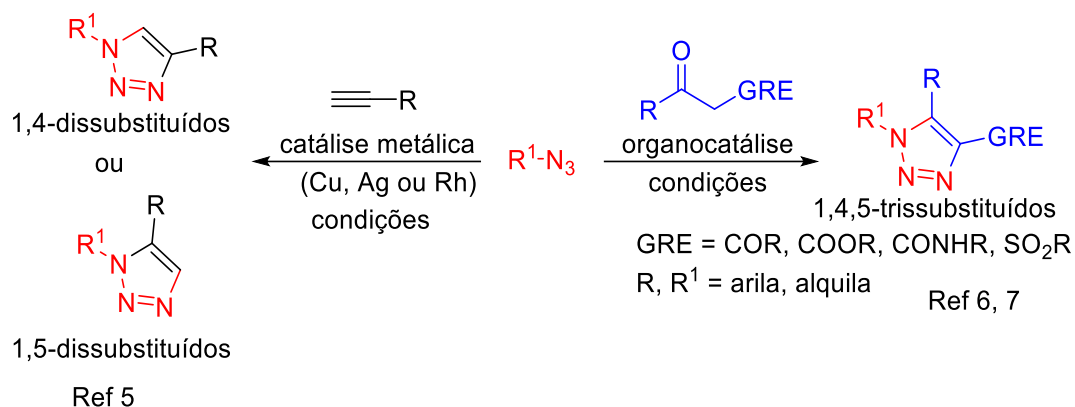
Figura 1 - Equilíbrio tautomérico nos 1,2,3-triazóis.

Os 1,2,3-triazóis podem ser preparados por reações de cicloadição [3+2] entre azidas e alquinos na presença de um catalisador metálico (Cu, Ag ou Rh).⁵ Alternativamente, compostos carbonílicos na presença de organocatalisadores podem atuar como dipolarófilos em cicloadições 1,3-dipolares com azidas orgânicas, através da geração de enaminas⁶ ou enolatos⁷. Mais especificamente, nosso grupo de pesquisa descreveu o uso da organocatálise em uma ampla gama de reações envolvendo compostos carbonílicos e azidas para a formação de triazóis substituídos com grupos sulfonila,^{6a} carboxamidas,^{6b} cetonas^{6c} ou carboxilatos^{6d-e} (Esquema 1).

⁵ (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596; (b) Tornée, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057; (c) Johansson, J. R.; Beke-Somfai, T. S.; Ismeden, A. S. S.; Kann, N. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14726; (d) McNulty, J.; Keskar, K.; Vemula, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14727; (e) McNulty, J.; Keskar, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *28*, 5462; (f) Liu, P. N.; Siyang, H. X.; Zhang, L.; Tse, S. K. S.; Jia, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5844; (g) Liu, P. N.; Li, J.; Su, F. H.; Ju, K. D.; Zhang, L.; Shi, C.; Sung, H. H. Y.; Williams, I. D.; Fokin, V. V.; Lin, Z.; Jia, G. *Organometallics* **2012**, *31*, 4904; (h) Rej, S.; Chanda, K.; Chiu, C.-Y.; Huang, M. H. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15991; (i) Gomes, R. S.; Jardim, G. A. M.; Carvalho, R. L.; Araujo, M. H.; Júnior, E. N. *S.Tetrahedron* **2019**, *75*, 3697.

⁶ (a) Saraiva, M. T.; Costa, G. P.; Seus, N.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Paixão, M. W.; Luque, R.; Alves, D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6206; (b) Seus, N.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Paixão, M. W.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *5*, 1059; (c) Costa, G. P.; Seus, N.; Roehrs, J. A.; Jacob, R. G.; Schumacher, R. F.; Barcellos, T.; Luque, R.; Alves, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 694; (d) Seus, N.; Gonçalves, L. C.; Deobald, A. M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixão, M. W. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10456; (e) Duarte, L. F. B.; Nascimento, N. M.; Perin, G.; Luque, R.; Alves, D.; Schumacher, R. F. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 6645; (f) Alves, D.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Schumacher, R. F.; Paixão, M. W. *Chem. Rec.* **2018**, *18*, 527; (g) Lima, C. G. S.; Ali, A.; Berkel, S. S. V.; Westermann, B.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 10784.

⁷ (a) Ali, A.; Corrêa, A. G.; Alves, D.; Zukerman-Schpector, J.; Westermann, B.; Ferreira, M. A. B.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11926; (b) Shashank, A. B.; Karthik, S.; Madhavachary, R.; Ramachary D. B. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16877; (c) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B.; Karthik, S. *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10588; (d) Reddy, G. S.; Reddy, L. M.; Kumar, A. S.; Ramachary, D. B. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15488; (e) Reddy, G. S.; Kumar, A. S.; Ramachary, D. B. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4470.



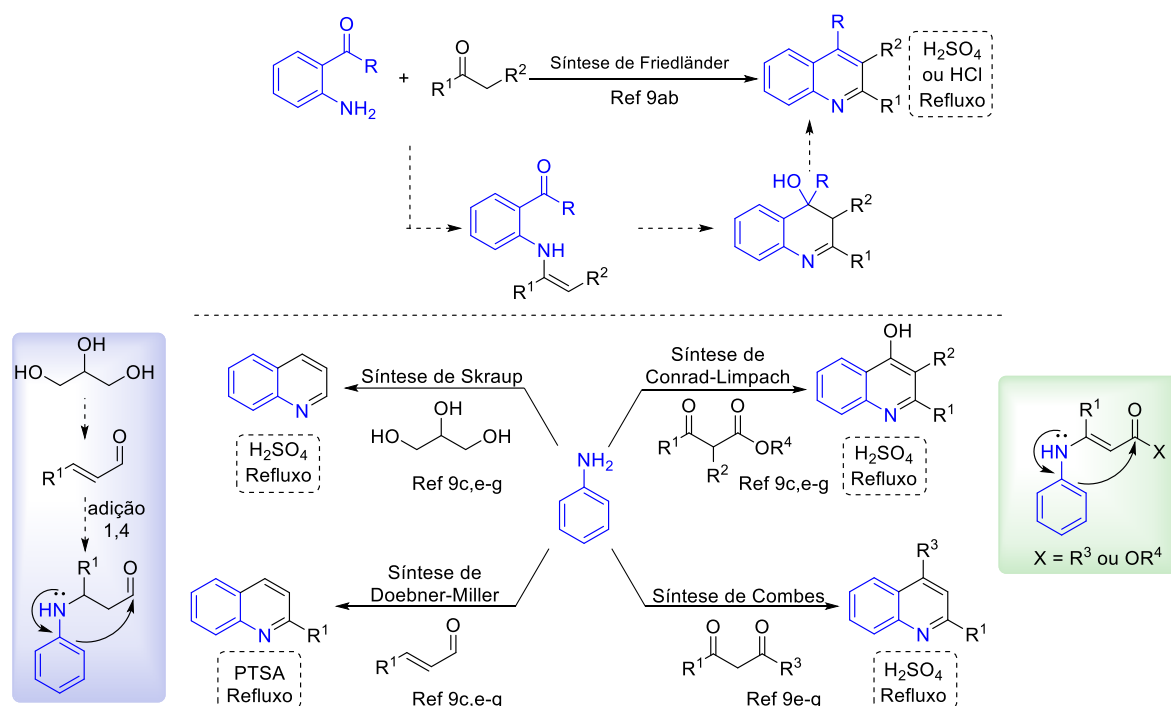
Esquema 1

Em paralelo, os compostos que contêm o grupo quinolínico em sua estrutura têm atraído considerável interesse devido a suas diferentes aplicações na ciência de materiais e diversas atividades farmacológicas, como atividade antioxidante, antimalárica, ansiolítica e antitumoral.⁸ Existem várias metodologias para a obtenção do núcleo quinolínico através de métodos clássicos e utilizando reagentes comercialmente disponíveis. Por exemplo: o método sintético de Friedländer, que utiliza o-aminoacetofenonas e compostos α -carbonílicos, ou as sínteses de Skraup, Conrad-Limpach, Combes e Doebner-Miller, as quais envolvem reações de anilinas com trióis ou compostos carbonílicos (Esquema 2).⁹

⁸ (a) Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, M. R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 40; (b) Prajapati, S. M.; Patel, K. D.; Vekariya, R. H.; Panchal, S. N.; Patel H. D. *RSC Adv.* **2014**, 4, 24463; (c) Reis, A. S.; Pinz, M.; Duarte, L. F. B.; Roehrs, J. A.; Alves, D.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *J. Psychiat. Res.* **2017**, 84, 191; (d) Matada, B. S.; Pattanashettar, R.; Yernale, N. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, 32, 115973; (e) Seliem, I. A.; Panda, S. S.; Girgis, A. S.; Moatasim, Y.; Kandeil, A.; Mostafa, A.; Ali, M. A.; Nossier, E. S.; Rasslan, F.; Srouf, A. M.; Sakhuja, R.; Ibrahim, T. S.; Abdel-samii, Z. K.M.; Al-Mahmoudy, A. M.M. *Bioorg. Chem.* **2021**, 114, 105117.

⁹ (a) Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. d. C.; Soriano, E. *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 2652; (b) Fallah-Mehrjardi, M. *Mini-Rev. Org. Chem.*, **2017**, 14, 187; (c) Ramann, G. A.; Cowen, B. J. *Molecules*, **2016**, 21, 986; (d) Ahmed, W.; Zhang, S.; Yu, X.; Yamamotoa, Y.; Bao, M. *Green Chem.* **2018**, 20, 261; (e) Batista, V. F.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2016**, 4, 4064; (f) Wang, Z. *Em Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, **2010**; (g) Matada, B. S.; Yernale, N. G. *Synth. Commun.* **2021**, 51, 1133; (h) Dhiya, A. K.; Monga, A.; Sharma, A. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 1657.

1. Introdução e Objetivos



Esquema 2

Ainda assim, alguns desses métodos apresentam desvantagens em comum, exigindo meios fortemente ácidos e/ou oxidantes, altas temperaturas e longos tempos de reação, além de problemas de seletividade com substratos *meta*-substituídos. Sua versatilidade é limitada pela reatividade do carbono metilênico dos substratos envolvidos na reação aldólica e a necessidade de excesso de reagentes.⁹

Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa descreveu a síntese de moléculas híbridas contendo triazóis e quinolinas em sua estrutura, como os compostos **QTCA-1** e **A** (Figura 2), os quais possuem atividade anticonvulsivante, antinociceptiva, anti-inflamatória e antioxidante.¹⁰ Upadhyay e col.¹¹ descreveram a síntese de um composto similar (Figura 2, **B**), o qual possui potencial como agente antileishmaniose. Recentemente, Selien e colaboradores descreveram a síntese de **C** e **D**, os quais se apresentaram potentes atividades antivirais contra o SARS-CoV-2.^{8e}

¹⁰ (a) Saraiva, M. T.; Krüger, R.; Baldinotti, R. S. M.; Lenardão, E. J.; Luchese, C.; Savegnago, L.; Wilhelm, E. A.; Alves, D. J. *Braz. Chem. Soc.* **2016**, 27, 41; (b) Begninia, K. R.; Duarte, W. R.; da Silva, L. P.; Bussa, J. H.; Goldani, B. S.; Fronza, M.; Segatto, N. V.; Alves, D.; Savegnago, L.; Seixasa, F. K.; Collares, T. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, 91, 510.

¹¹ Upadhyay, A.; Kushwaha, P.; Gupta, S.; Dodda, R. P.; Ramalingam, K.; Kant, R.; Goyal, N.; Sashidhara K. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 154, 172.

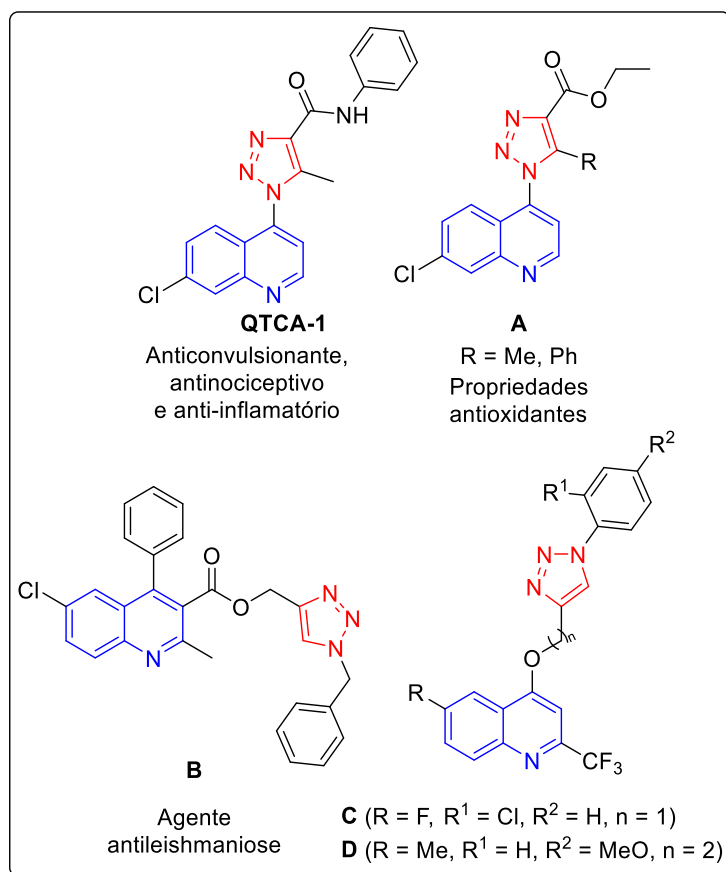


Figura 2 - Exemplo de compostos híbridos com atividade farmacológica.

Visto que a maioria dos relatos descritos na literatura descrevem a síntese de quinolinas substituídas com triazóis,^{8e,10,11,12} a combinação das propriedades conhecidas de quinolinas e 1,2,3-triazóis para a obtenção de núcleos heterocíclicos fundidos, como o [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas, é de grande importância e ainda carece de mais estudos. Existem diferentes metodologias na literatura para a preparação destes compostos policíclicos contendo *N*-heteroátomo, como reações de ciclização inter- e intramoleculares. Embora muitos destes métodos sejam eficazes, eles envolvem frequentemente o uso de metais de transição como Fe, Cu, Rh ou Pd. Além disso, requerem várias etapas

¹² (a) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2696; (b) Parada, L. K. L.; Méndez, L. Y. V.; Kouznetsov, V. V. *OMCIJ.* **2018**, 7, 1; (c) Passador, K.; Thorimbert, S.; Botuha, C. *Synthesis* **2019**, 51, 384; (d) Zhang, J.; Wang, S.; Ba, Y.; Xu, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 174, 1; (e) Oukoloff, K.; Lucero, B.; Francisco, K. R.; Brunden, K. R.; Ballatore, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 165, 332; (f) Kouznetsov, V. V.; Vargas-Mendez, L. Y.; Zubkov, F. I. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2016**, 13, 488. (g) Panda, P.; Chakroborty, S. *ChemistrySelect*, **2020**, 5, 10187.

reacionais, bem como materiais de partida complexos, os quais são de difícil preparo e não são ambientalmente amigáveis.¹³

Em 2014, Liu e col.¹⁴ descreveram uma reação em cascata de três componentes envolvendo iodônios de diarila cíclicos, azida de sódio e alquinos em presença de iodeto de cobre como catalisador (Esquema 3, Eq. 1). No entanto, para sintetizar os iodônios de diarila cíclicos são necessárias três etapas e condições reacionais drásticas.

No mesmo ano, Hirayama e seu grupo de pesquisa¹⁵ relataram a síntese de várias [1,2,3]triazol[1,5-a]piridinas e um exemplo de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina. O método utilizado envolve a formação oxidativa de uma ligação N-N catalisada por cobre(II), no qual o oxigênio atmosférico é utilizado como oxidante terminal após a reação de condensação da hidrazina em uma reação *one-pot* (Esquema 3, Eq. 2).

Kumar e colaboradores descreveram, em 2016,¹⁶ a reação dominó de acoplamento de triazóis 1,4-dissubstituídos catalisada por paládio, envolvendo a homocondensação com uma segunda molécula para formar diferentes [1,2,3]triazol[1,5-f]fenantridinas (Esquema 3, Eq. 3). Mais recentemente, Wu e col.¹⁷ descreveram um método livre de catalisador para a obtenção de [1,2,3]triazol[1,5-a]piridinas, partindo da piridin-2-ilmetanamina através de uma estratégia de acoplamento N-N oxidativo. Nesse trabalho apenas um composto [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina foi sintetizado (Esquema 3, Eq. 4).

¹³ (a) Gangaprasad, D.; Paul Raj, J.; Karthikeyan, K.; Rengasamy, R.; Elangovan, J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 4485; (b) Li, K.; Chen, J.; Li, J.; Chen, Y.; Qu, J.; Guo, X.; Chen, C.; Chen, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6246; (c) Upadhyaya, K.; Ajay, A.; Mahar, R.; Pandey, R.; Kumar, B.; Shukla, S. K.; Tripathi, R. P. *Tetrahedron* **2013**, 69, 8547; (d) Jia, F.-C.; Xu, C.; Zhou, Z.-W.; Cai, Q.; Li, D.-K.; Wu, A.-X. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2820; (e) Shafran, E. A.; Bakulev, V. A.; Rozin, Y. A.; Shafran, Y. M. *Chem. Heterocyc. Compd.* **2008**, 44, 1040; (f) Schulman, J. M.; Friedman, A. A.; Panteleev, J.; Lautens, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 55.

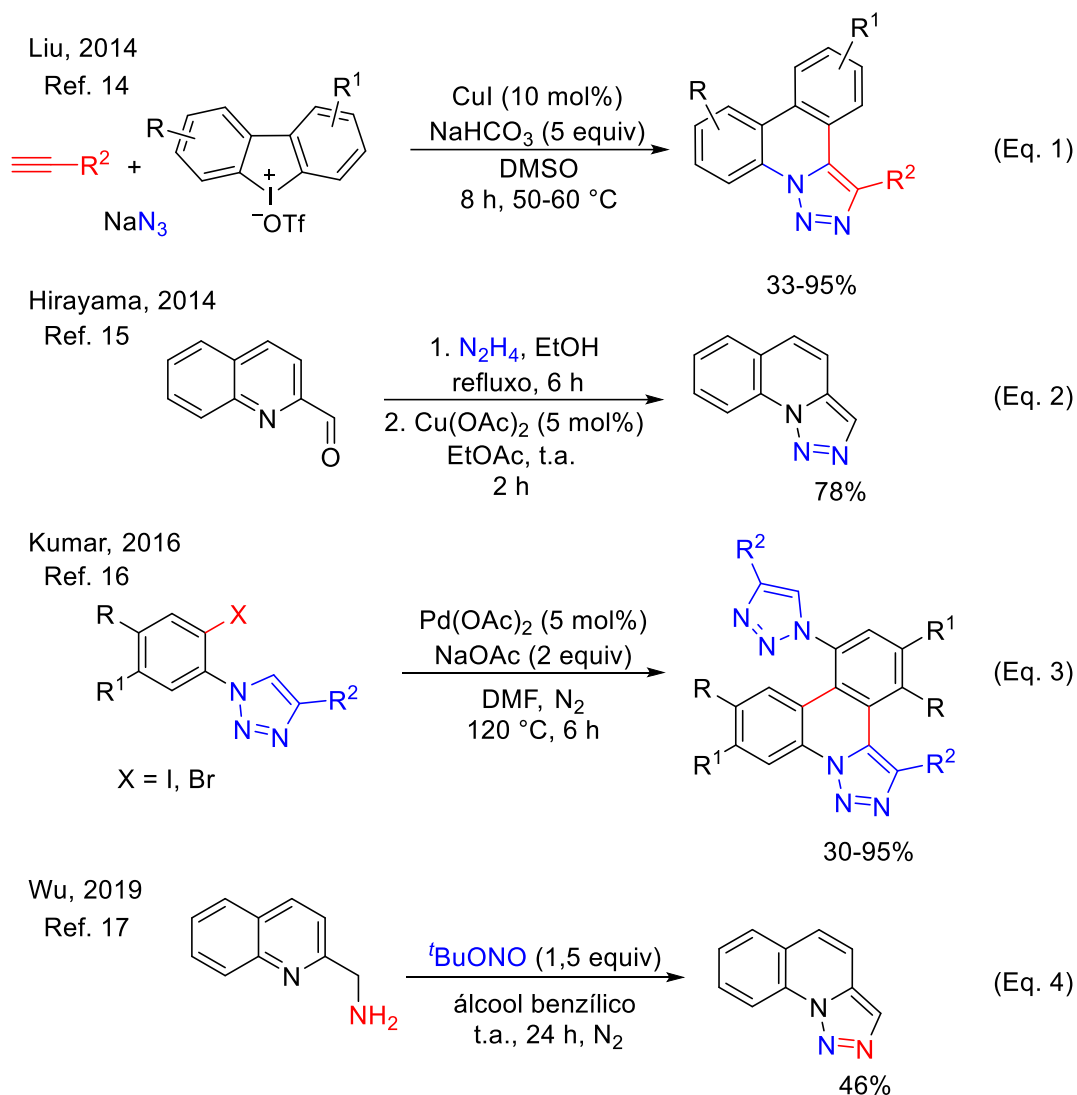
¹⁴ Liu, Z.; Zhu, D.; Luo, B.; Zhang, N.; Liu, Q.; Hu, Y.; Pi, R.; Huang, P.; Wen, S. *Org. Lett.* **2014**, 16, 21, 5600.

¹⁵ Hirayama, B. T.; Ueda, S.; Okada, T.; Tsurue, N.; Okuda, K.; Nagasawa, H. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 4156.

¹⁶ Kumar, A.; Shinde, S. S.; Tiwari, D. K.; Sridhar, B.; Likhar, P. R. *RSC Adv.* **2016**, 6, 43638.

¹⁷ Cai, Y.-M.; Zhang, X.; An, C.; Yang, Y.-F.; Liu, W.; Gao, W.-X.; Huang, X.-B.; Zhou, Y.-B.; Liu, M.-C.; Wu, H.-Y. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 1481.

1. Introdução e Objetivos



Esquema 3

Neste sentido, esforços significativos têm sido direcionados para o desenvolvimento de processos catalíticos mais eficientes nesta área. No entanto, isso continua sendo um desafio para os químicos orgânicos sintéticos. Com isso, a organocatálise emerge como um método alternativo e eficiente, o qual consiste na utilização de compostos orgânicos de baixo peso molecular como catalisadores em diversas reações, em um sistema livre de qualquer metal.¹⁸ Metodologias envolvendo organocatálise têm se destacado em síntese orgânica através de reações utilizando condições brandas para a formação de

¹⁸ (a) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304. (b) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243; (c) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395; (d) List, B. *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5413; (e) Deepa; Singh, S. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 629.

1. Introdução e Objetivos

novas ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo.^{6,7,19} Além disso, esses catalisadores são, em geral, de baixo custo e fácil obtenção. Como exemplos de organocatalisadores têm-se a *L*-prolina **I**, pirrolidina **II**, piperidina **III**, dietilamina **IV**, trietilamina **V**, 1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano (DABCO) **VI** e 1,8-diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) **VII** (Figura 3).

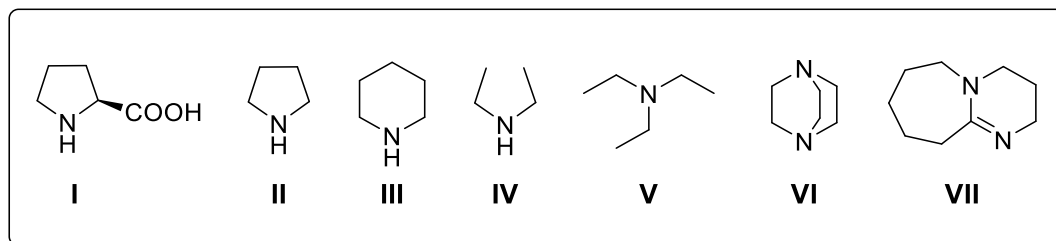
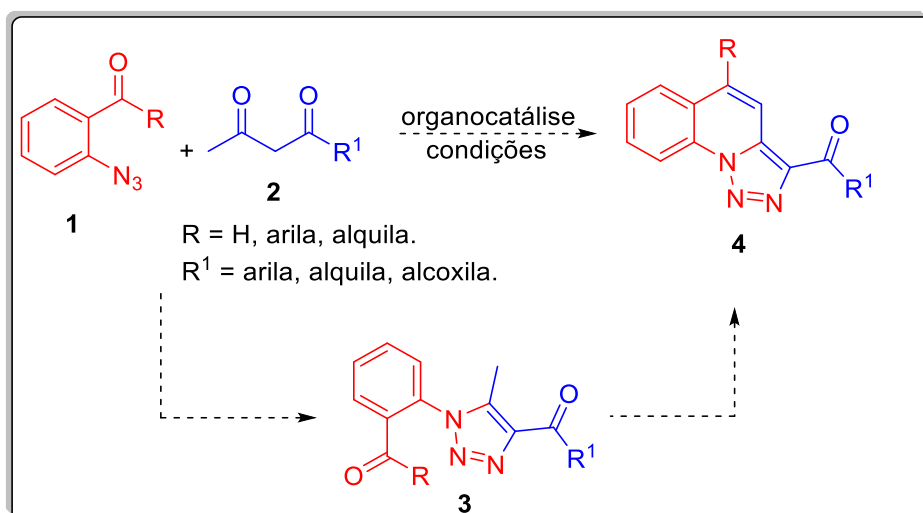


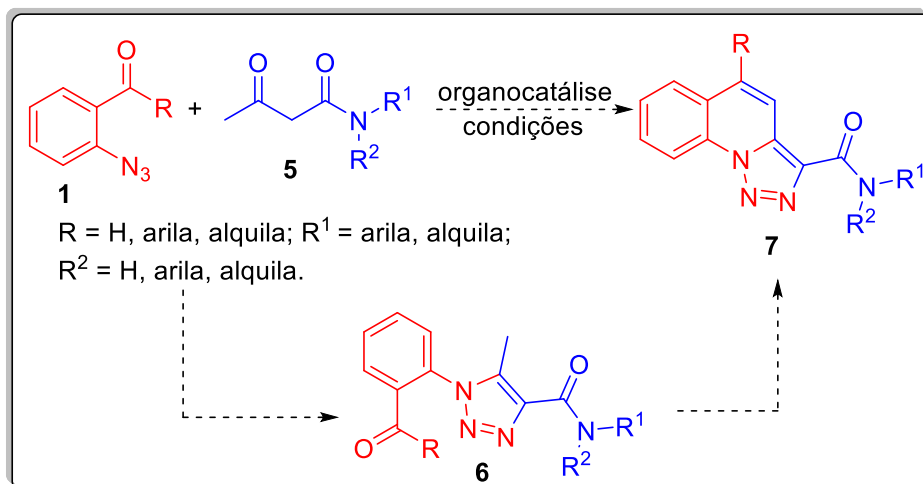
Figura 3 - Estrutura química de diferentes organocatalisadores.

Com base no que foi exposto, bem como na expertise do nosso grupo de pesquisa em obter 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos utilizando organocatalisadores, o objetivo deste trabalho é o uso da organocatálise na síntese de triazóis. Para tanto, pretende-se realizar a ciclização intermolecular entre *o*-carbonil fenilazidas **1** e compostos carbonílicos (β -cetoésteres, β -dicetonas) **2** ou β -cetoamidas **5**, para a obtenção de moléculas de maior complexidade, tal como as [1,2,3]triazol[1,5-*a*]quinolinas **4** e **7** (Esquema 4) (Esquema 5).

¹⁹ (a) Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9143; (b) Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584; (c) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J.-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12917; (d) Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6088; (e) Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2384; (f) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13175; (g) Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3003. (h) Mao, J.-H.; Wang, Y.-B.; Yang, L.; Xiang, S.-H.; Wu, Q.-H.; Cui, Y.; Lu, Q.; Lv, J.; Li, S.; Tan, B. *Nature Chemistry*, 2021, *13*, 982; (i) Alonso, D. A.; Burlingham, S.-J.; Chinchilla, R.; Guillena, G.; Ramón, D. J.; Tiecco, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 4065.



Esquema 4



Esquema 5

2. – Revisão Bibliográfica

2 – Revisão Bibliográfica

A seguir será apresentada uma breve revisão da literatura, em que serão abordados temas pertinentes a este trabalho. Em um primeiro momento serão relatados alguns trabalhos descritos na literatura para síntese de compostos triazólicos por meio de reações que utilizam organocatalisadores. Posteriormente será relatada uma revisão geral sobre a síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas.

2.1 Síntese de Triazóis

Os compostos triazólicos possuem dois regioisômeros, sendo estes os 1,2,3-triazóis e os 1,2,4-triazóis, se diferenciando pela posição dos átomos de nitrogênio no anel azólico. Dentre os 1*H*-1,2,3-triazóis, há a possibilidade de diferentes regioisômeros, agora em função da posição dos substituintes na porção triazólica, como representado na Figura 4.^{2,4}

Uma característica importante que torna os triazóis um núcleo interessante (especialmente os 1,4 e os 1,5-disubstituídos), principalmente do ponto de vista da obtenção de moléculas mais complexas com foco no estudo e aplicação farmacológica, é a sua capacidade de mimetizar efetivamente ligações amidas-*trans*. Esta propriedade se dá devido ao tamanho semelhante entre eles (amidas e triazóis), planaridade, capacidade de ligação de hidrogênio e momento de dipolo, as quais são capazes de interagir com receptores biológicos. As principais interações que os núcleos triazólicos realizam são ligações de hidrogênio nos nitrogênios N-2 e N-3 (os quais possuem pares de elétrons livres), bem como interações do tipo “ *π stacking*” (empilhamento π - π) do anel aromático triazólico.²⁰

Não menos importante, os 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos (os quais serão abordados nesta revisão da literatura), possuem uma vasta aplicação que

²⁰ (a) Bock, V. D.; Speijer, D.; Hiemstr, H.; Van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 971; (b) Horne, W. S.; Olsen, C. A.; Beierle, J. M.; Montero, A.; Ghadiri, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, 4718; (c) Tischler, M.; Nasu, D.; Empting, M.; Schmelz, S.; Heinz, D. W.; Rottmann, P.; Kolmar, H.; Buntkowsky, G.; Tietze D.; Avrutina, O. *Angew. Chem.*, **2012**, 124, 3768; (d) Valverde, I. E.; Bauman, A.; Kluba, C. A.; Vomstein, S.; Walter, M. A.; Mindt, T. L. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, 53, 1; (e) Massarotti, A.; Aprile, S.; Mercalli, V.; Del Grosso, E.; Grose, G.; Sorba, G.; Tron, G. C. *ChemMedChem*, **2014**, 9, 2497; (f) Mantoani, S. P.; de Andrade, P.; Chierrito, T. P. C.; Figueredo, A. S.; Carvalho, I. *Curr. Med. Chem.*, **2019**, 26, 4403.

vai desde inúmeras atividades farmacológicas (tais como: agente antiviral, anti-inflamatório, anticâncer e antibacteriano). Adicionalmente, os (1, 4 ou 5)-vinil-1,2,3-triazóis podem ser aplicados como monômeros para a formação de polímeros.²¹

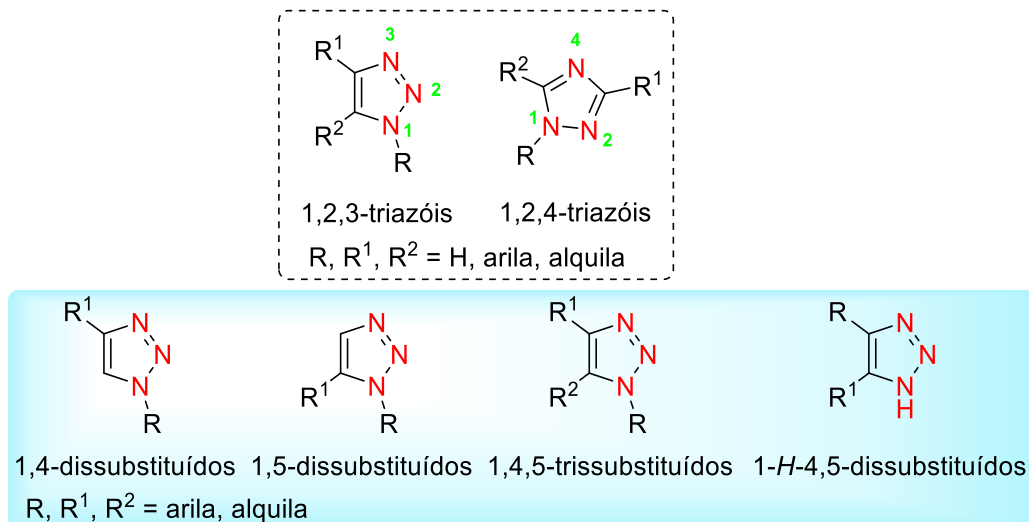


Figura 4 - Regioisômeros dos triazóis.

Os triazóis são obtidos por meio de reações de cicloadição 1,3-dipolar. As primeiras reações de cicloadição datam do ano de 1888. Entretanto, somente em 1960 o conceito de cicloadição 1,3-dipolar foi apresentado por Huisgen, após reconhecer e relacionar a característica comum das reações previamente descritas na literatura. Huisgen também foi responsável por uma expansão sistemática deste tipo de reação, a qual é conhecida como “reação de Huisgen”.²²

As reações de cicloadição 1,3-dipolar (formação de triazóis) se dão através da sobreposição suprafacial entre os orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) do 1,3-dipolo (azida) e de diferentes dipolarófilos (Figura 5). Para uma melhor compreensão, um pequeno comparativo entre reações de “*Diels-Alder*” e 1,3-cicloadição é necessário. Nas reações clássicas de “*Diels-Alder*” a reação ocorre entre o HOMO do dieno e LUMO do dienófilo, uma vez de que os dienos são nucleofílicos e preferem usar seu HOMO. Entretanto, dependendo dos substituintes nos substratos (diene e dienófilo) a reação pode ocorrer através da

²¹ Reddy, G. S.; Anebouseelvy, K. Ramachary, D. B. *Asian J. Chem.* **2020**, 15, 2960.

²² (a) Breugst, M.; Reissig, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 2; (b) Giese, B.; Mayr, H.; Reissig, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12228.

demanda inversa de elétrons, e neste caso a interação se dá entre o LUMO do dieno e HOMO do dienófilo.²³

Por outro lado, nas reações de cicloadição 1,3-dipolar, o dipolo possui caráter ambifílico (eletrofílico e nucleofílico). Com isso eles podem usar o HOMO ou o LUMO, sendo influenciado diretamente pela natureza do substituinte do dipolarófilo (doador ou retirador de elétrons). Por exemplo, um dipolarófilo substituído com um grupo retirador de elétrons (GRE) diminui a energia do orbital LUMO enquanto a presença de um grupo doador de elétrons (GDE) aumenta a energia do orbital HOMO.²³

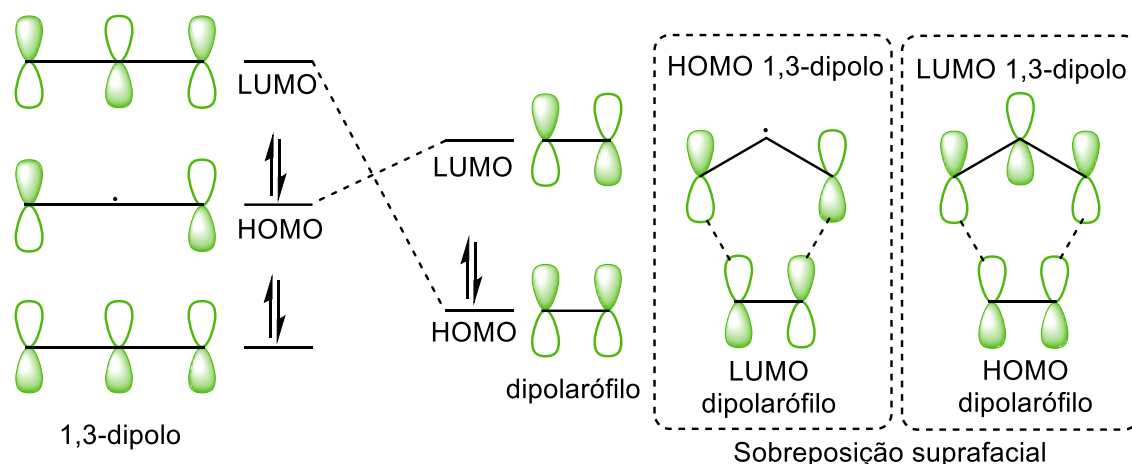


Figura 5 - Orbitais de fronteira nas reações de cicloadição 1,3-dipolar.

O uso da organocatálise na formação de 1,2,3-triazóis tem como finalidade formar intermediários enaminas ou enolatos (dependendo da natureza do organocatalisador utilizado) em compostos carbonílicos, para que esses sofram reações de cicloadição 1,3-dipolar com azidas orgânicas.^{6,7} Esse tipo de reação é conhecido desde o século XIX, porém apenas no final do século XX o termo organocatálise foi popularizado por David MacMillan.¹⁸ Juntamente com Benjamin List, MacMillan recebeu neste ano de 2021 o Prêmio Nobel de Química, devido aos inúmeros avanços científicos obtidos na área da organocatálise.²⁴

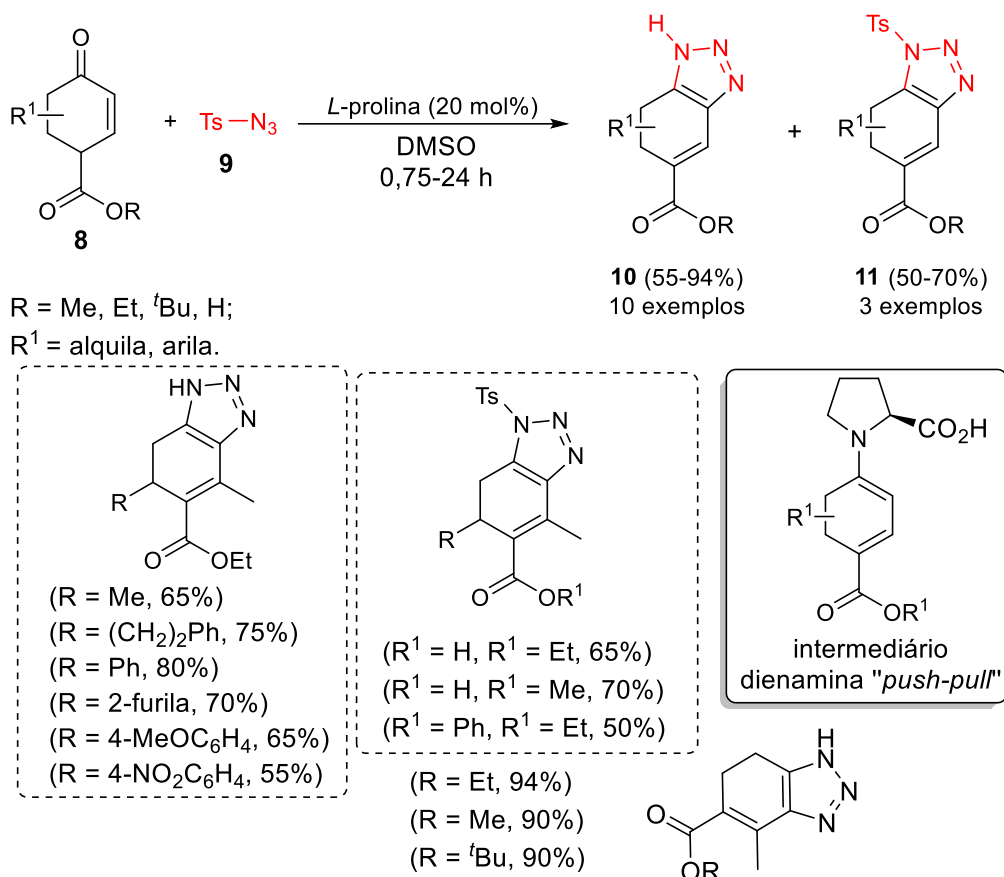
²³ (a) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. capítulo 34, *Organic Chemistry*, Oxford: New York, 2^a ed., **2012**; (b) Kar, A. capítulo 18, *Advanced Organic Chemistry (Structure & Mechanisms)*, MEDTECH, **2017**; (c) Okuyama, T. and Maskill, H. capítulo 21, *Organic Chemistry a mechanism approach*, Oxford University Press, **2014**; (d) Xie, S.; Sundhoro, M.; Houk, K. N.; Ya, M. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 937.

²⁴ <https://www.nobelprize.org/>, acessado em 19/12/2021.

Em 2008, Ramachary e colaboradores^{19a} descreveram o primeiro método para a síntese de 1-*H*-1,2,3-triazóis **10** ou **11** (substituídos com *N-H* ou *N-Ts*) através do uso de um organocatalisador (Esquema 6). A *L*-prolina foi utilizada com a finalidade de formar *in situ* intermediários enamina em ésteres de Hagemann **8**, sendo este intermediário uma dienamina “*push-pull*”. Na presença da tosil azida **9** estes intermediários realizam reações de cicloadição enamino-azidas entre estes substratos (Esquema 6). O efeito “*push-pull*” em uma dupla ligação se dá pela presença de um grupo doador de elétrons de um lado e um grupo retirador de elétrons do outro. Esse efeito aumenta a polarização da dupla ligação bem como diminui a barreira rotacional facilitando a interconversão entre o esterôisômeros (*Z* e *E*).²⁵

Os autores avaliaram outras azidas além da TsN₃ **9**, tais como, MsN₃, N₃CO₂Et, 4-NO₂C₆H₄SO₂N₃, 2-NO₂C₆H₄SO₂N₃ e BnN₃, entretanto nenhuma dessas gerou o produto substituído com a porção *N*-arila **11**. Além disso, não foram mais eficientes do que a tosil azida **9** para a formação dos produtos *N-H* substituídos **10**. Utilizando esse método, os autores obtiveram os produtos de interesse **10** (substituídos com *N-H*, 10 exemplos) em rendimentos que variaram de moderados a excelentes (55-94%). Já, para os produtos **11** (3 exemplos) substituídos com o grupo tosil no nitrogênio do triazol, os rendimentos variaram entre 50% e 70%. Ambas as reações foram realizadas na presença de 20 mol% de *L*-prolina como organocatalisador, DMSO como solvente, à temperatura ambiente e em tempos reacionais que variaram de 0,75-24 h (Esquema 6).

²⁵ (a) Dar'in, D. V.; Lobanov, P. S. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 601; (b) C. M. Kascheres *J. Braz. Chem. Soc.*, **2003**, *14*, 945.

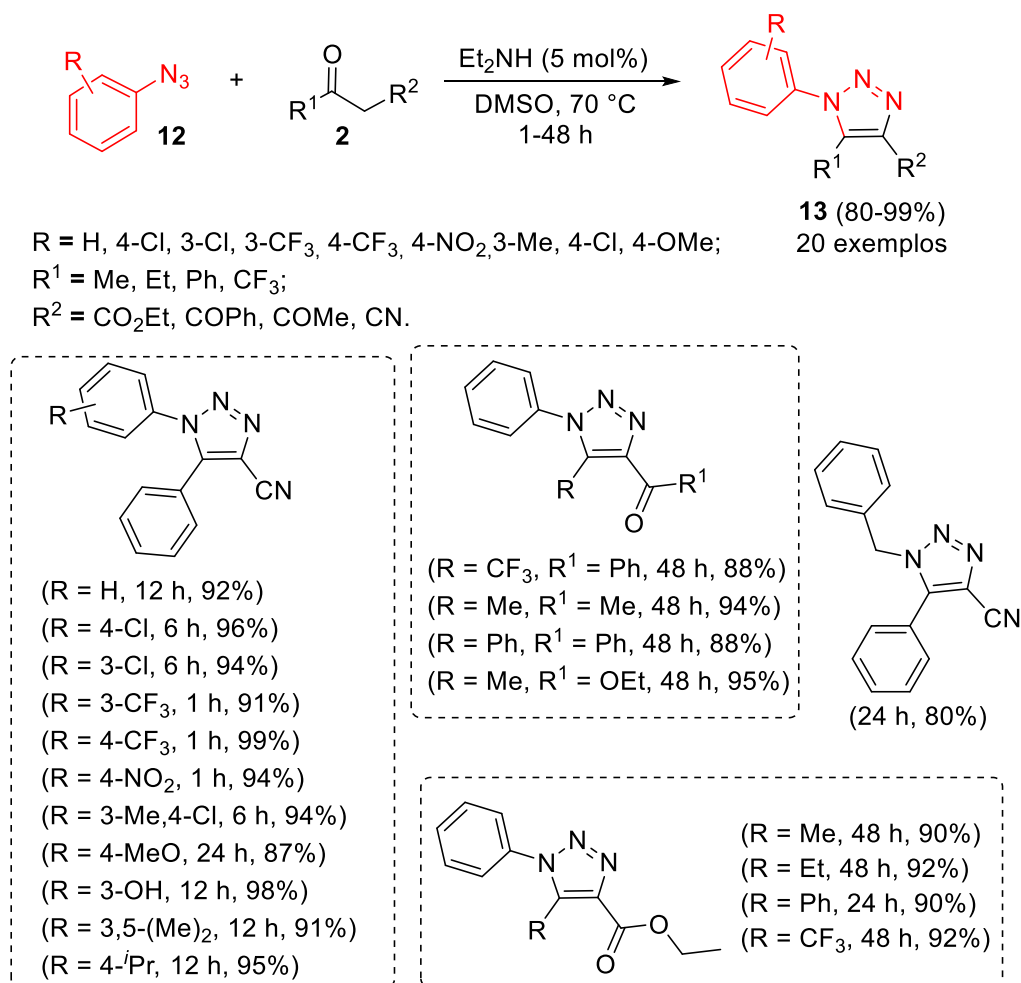


Esquema 6

Em 2011, Wang e colaboradores^{19b} relataram pela primeira vez a síntese 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos **13** utilizando organocatálise através de reações entre azidas arílicas **12** e compostos carbonílicos **2**, os quais formam intermediários enamina *in situ* (Esquema 7). Nesse método, um amplo escopo de arilazidas **12** foram avaliadas, bem como compostos carbonílicos **2** (tais como: β -cetoésteres, β -dicetonas e a benzoil acetonitrila) quando reagidos na presença de 5 mol% de dietilamina como organocatalisador, DMSO como solvente a temperatura de 70 °C. Sob estas condições, um total de vinte exemplos **13** foram obtidos com rendimentos que variaram de bons a excelentes (80-99%) em tempos reacionais variando de 1-48 h (Esquema 7).

De modo geral, é possível verificar que quando os autores utilizaram β -cetoésteres e β -dicetonas **2** os tempos reacionais foram maiores (48 h, apenas um exemplo necessitou 24 h) quando comparado ao uso da benzoil acetonitrila, a qual na maioria dos casos o tempo de reação não ultrapassou o período de 12 h. Esse método apresenta como principal vantagem alta eficiência, condições

brandas de reação, regioespecificidade (uma vez que apenas um regioisômero foi obtido) e elevado caráter modular (Esquema 7).



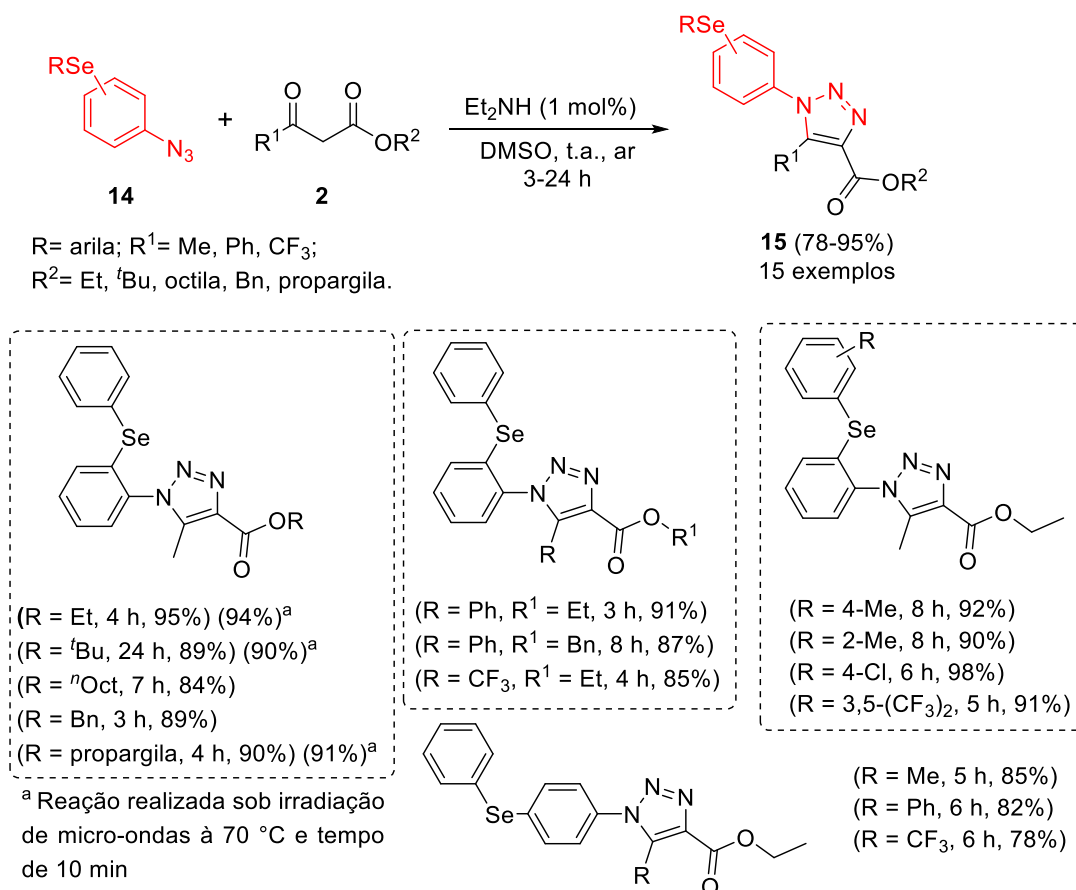
Esquema 7

No ano seguinte (2012), o nosso grupo de pesquisa adaptou o método descrito por Wang, para a síntese de arilselanil-1*H*-1,2,3-triazóis-4-carboxilatos **15** por meio da reação entre azidas contendo átomo de selênio (arilselanil fenilazidas) **14** e β -cetoésteres **2** (Esquema 8).^{6d} Nesse trabalho, diferentes azidas **14** e β -cetoésteres **2** foram reagidos na presença de 1 mol% de dietilamina como organocatalisador, DMSO como solvente e em temperatura ambiente, obtendo um total de quinze exemplos de triazóis 1,4,5-trissubstituídos **15** em excelentes rendimentos que variaram de 78% a 95%, e tempos reacionais de 3-24 h (Esquema 8).

Adicionalmente, o método foi eficiente também utilizando uma fonte alternativa de energia, a irradiação de micro-ondas. Nesse caso, os triazóis **15**

de interesse (3 exemplos) foram obtidos em rendimentos similares quando utilizado o aquecimento convencional, entretanto um decréscimo significativo nos tempos reacionais foi observado, de 4 e 24 h (utilizando aquecimento convencional) para 10 min (utilizando a irradiação de micro-ondas). Além do uso da fonte alternativa de energia, esse método utiliza uma quantidade menor de organocatalisador (1 mol% de dietilamina), bem como menor temperatura de reação (temperatura ambiente), quando comparado ao método descrito por Wang, o qual utiliza 5 mol% e temperatura de 70 °C (Esquema 8).

O mecanismo (será representado no Esquema 11) para esta reação se procede também via intermediário enamina gerado *in situ*. Cabe ressaltar que esse método foi aplicado também pelo nosso grupo de pesquisa no ano de 2017 para a síntese de 1-(2-(organilselanil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de alquila.^{6e}

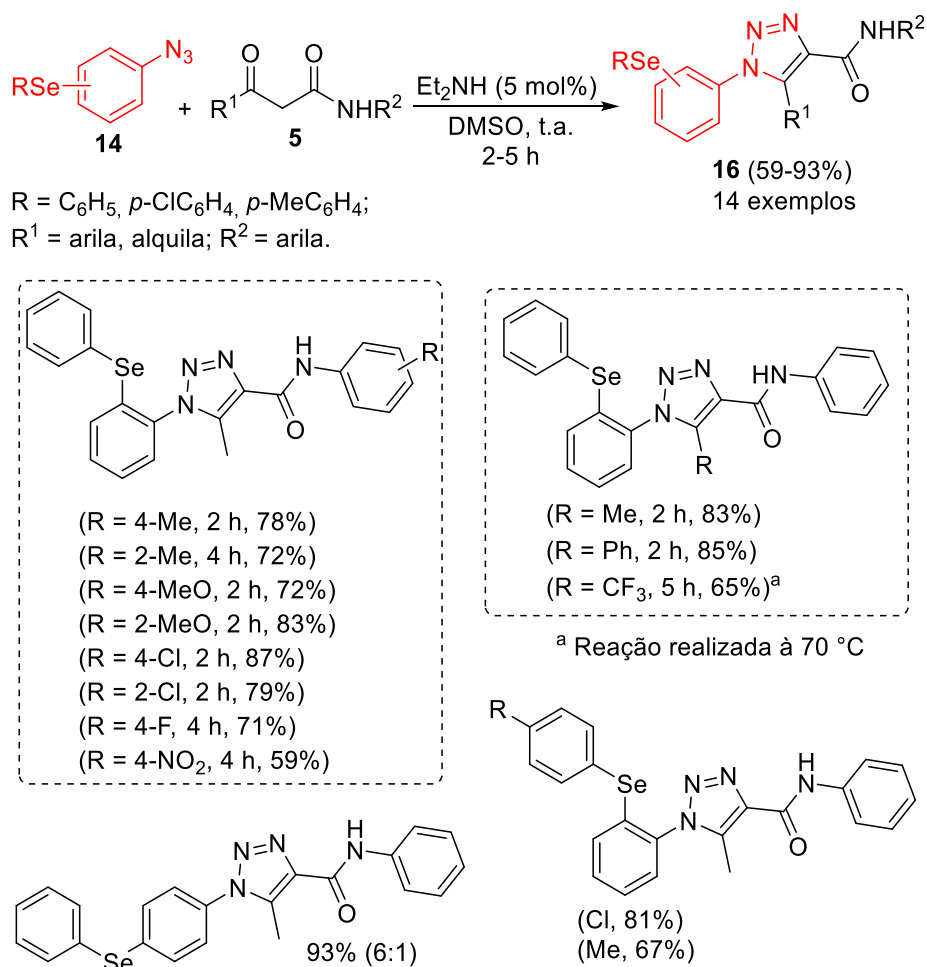


Esquema 8

Em 2014, nosso grupo de pesquisa utilizou condições similares às descritas em 2012, estendendo-as às β -cetoamidas **5**. Desta forma, ampliando

a versatilidade do uso de dietilamina como organocatalisador, aplicando-a para a síntese de (arilselanyl)fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamidas **16** (Esquema 9).^{6b} A reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas contendo selênio **14** e uma série de β -cetoamidas **5** ocorreu na presença de 5 mol% de dietilamina e DMSO como solvente. Os produtos de interesse **16** foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a excelentes (59-93%) em curtos tempos reacionais (2-5 h). Apenas quando a 4,4,4-trifluoro-3-oxo-*N*-fenilbutanamida foi utilizada, foi necessária uma maior temperatura (70 °C) (Esquema 9).

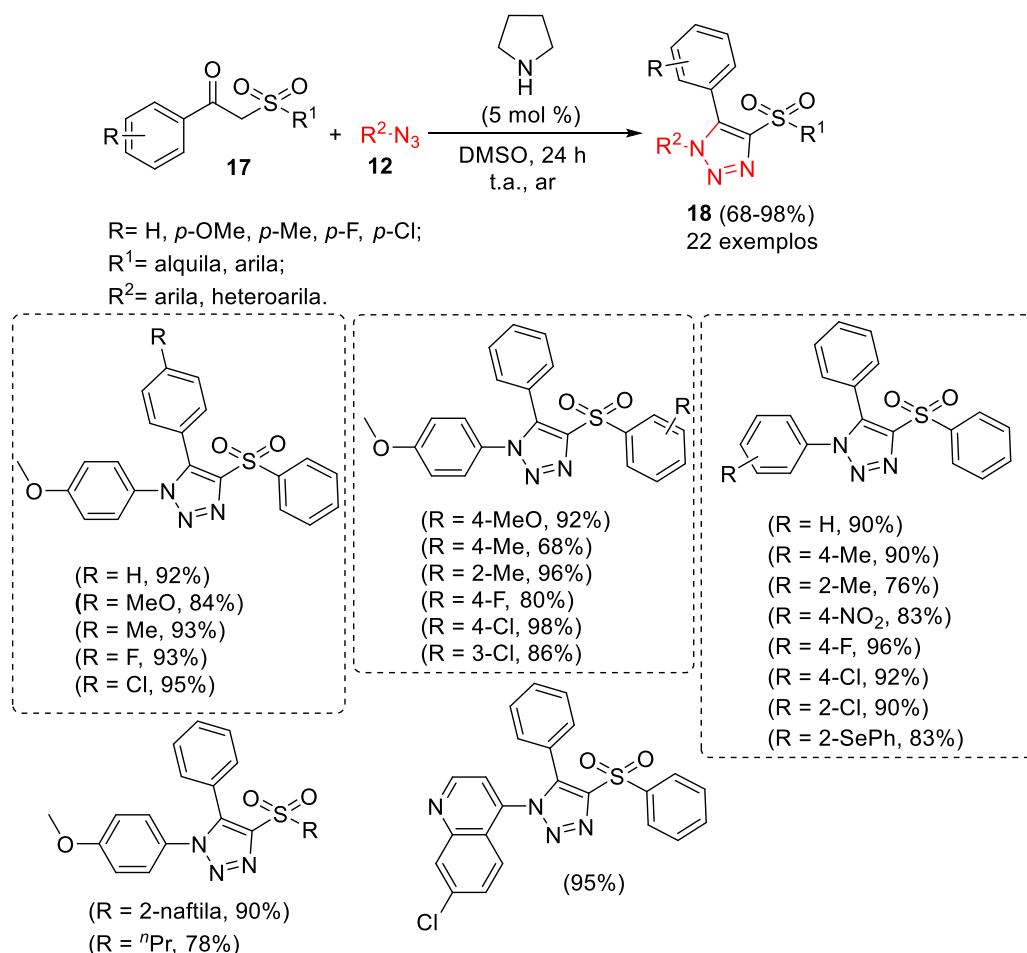
Cabe salientar que a reação foi regioespecífica para quase a totalidade dos exemplos (todos contendo o grupo orgânico de selênio na posição *orto* à azida). Apenas em um exemplo houve a formação de mistura de regioisômeros. Quando a 4-fenilselanyl fenilazida foi utilizada como substrato, uma mistura de 6:1 dos isômeros 1,2,3-triazol-4-carboxamida:1,2,3-triazol-5-carboxamida foi observada através da análise de RMN de ¹H.



Esquema 9

O primeiro relato do uso direto de β -ceto sulfonas **17** em reações de cicloadição via enamina-azida na presença de um organocatalisador, para a obtenção de 1,2,3-triazóis **18** altamente substituídos, foi descrito pelo nosso grupo de pesquisa no ano de 2015 (Esquema 10).^{6a} Nesse método, a pirrolidina foi utilizada em quantidade de 5 mol% como organocatalisadores, DMSO foi utilizado como solvente, à temperatura ambiente, durante 24 horas (Esquema 10). Sob estas condições, um total de vinte e dois exemplos foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a excelentes (68-98%) (Esquema 10).

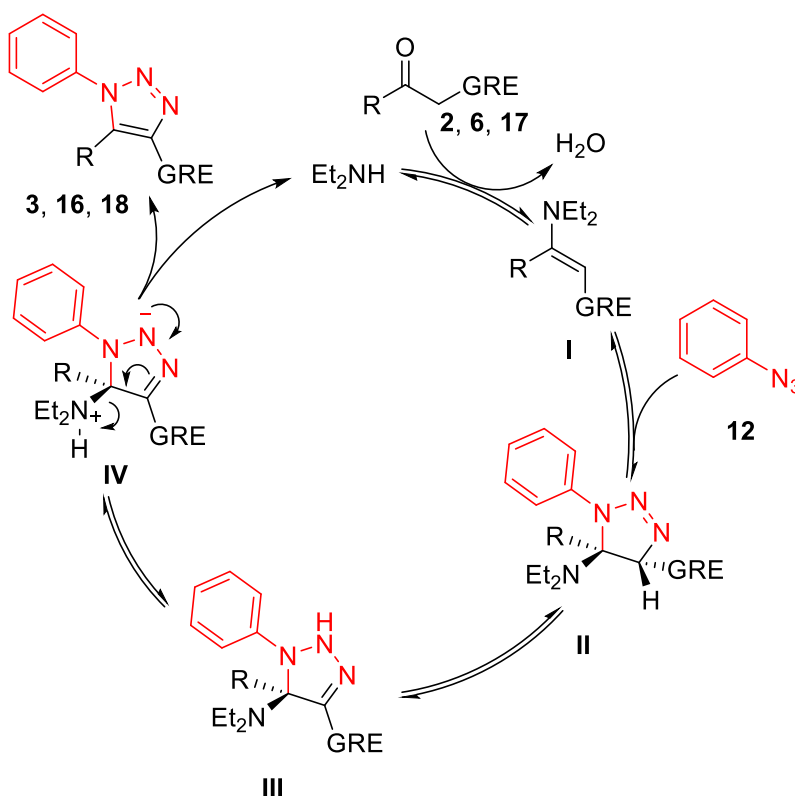
O método foi eficiente para substratos substituídos com diferentes grupos doadores e retiradores de elétrons ligados tanto no anel aromático das azidas arílicas **12**, bem como no anel aromático vizinho aos grupos sulfona e cetona das β -ceto sulfonas. O método foi estendido para uma azida contendo selênio, a 2-(fenilselanil) fenilazida, bem como para a 4-azido-7-cloro quinolina. Nesses casos, os produtos de interesse **18** foram obtidos em 83% e 95% de rendimento, respectivamente. Resultados similares foram obtidos quando β -ceto sulfonas **17** substituídas com grupos 2-naftila e n propila ligados na porção sulfona foram avaliados, sendo os produtos de interesse obtidos em rendimentos de 78% e 90%, respectivamente (Esquema 10).



Esquema 10

O mecanismo para as reações acima descritas, entre azidas orgânicas **12**, **14** e compostos carbonílicos **2**, **6**, **17** realizadas na presença de uma amina secundária como organocatalisador, se dá por meio de cicloadição via intermediários enamina e ocorre de forma similar (Esquema 11). Com base na literatura, um mecanismo geral utilizando Et_2NH como organocatalisador está descrito no Esquema 11.⁶

Inicialmente, ocorre a condensação do composto carbonílico **2**, **6**, **17** com a Et_2NH para formar o intermediário β -enaminona **I**. Posteriormente, ocorre a formação do intermediário triazolina **II** através da cicloadição 1,3-dipolar entre **I** e a fenilazida. O intermediário triazolina **II** pode sofrer uma migração 1,3 de hidreto, gerando o intermediário **III**. Por fim, **III** está em equilíbrio com a sua forma zwitteriônica **IV**, a qual, após reação de eliminação, forma o 1,2,3-triazol 1,4,5-trissubstituído de interesse **3**, **16**, **18** e o organocatalisador é regenerado para o ciclo reacional (Esquema 11).

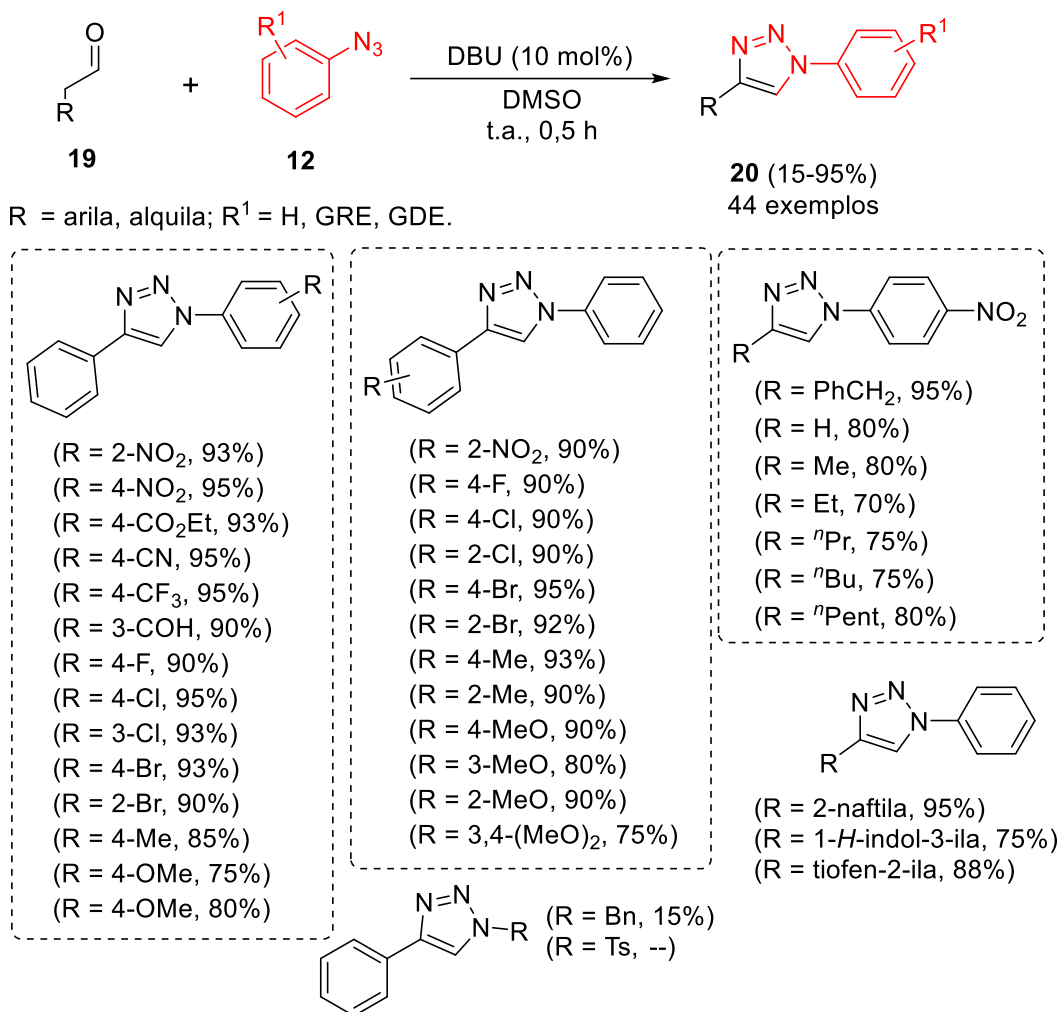


Esquema 11

No ano de 2014, Ramachary e colaboradores^{7c} relataram a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos **20** utilizando DBU como organocatalisador (reação se procede via intermediário enolato) para cicloadição [3+2] entre azidas arílicas **12** e aldeídos enolizáveis **19** (Esquema 12). O método desenvolvido por Ramachary foi aplicado para uma variedade de azidas arílicas **12**, bem como para diferentes fenilacetaldéidos e aldeídos alquílicos **19**, quando estes foram reagidos na presença de 10 mol% de DBU como organocatalisador e DMSO como solvente, à temperatura ambiente (Esquema 12).

Após 30 min de reação, diferentes 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos **20** foram obtidos (44 exemplos) em rendimentos que variaram de bons a excelentes (70-95%). Entretanto, esse método não foi eficiente quando a tosil azida e a benzil azida foram utilizadas na reação com fenilacetaldéido sob as condições otimizadas. Nesse caso, somente o 1-benzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol foi obtido em um baixo rendimento (15%). É importante ressaltar que os 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos **20** até o momento da publicação, somente eram obtidos através do uso de catalisadores metálicos, tais como cobre (reações CuAAC), rutênio

(reações RuAAC) e irídio (reações IrAAC) (*metal-catalyzed alkyne-azide cycloaddition*).



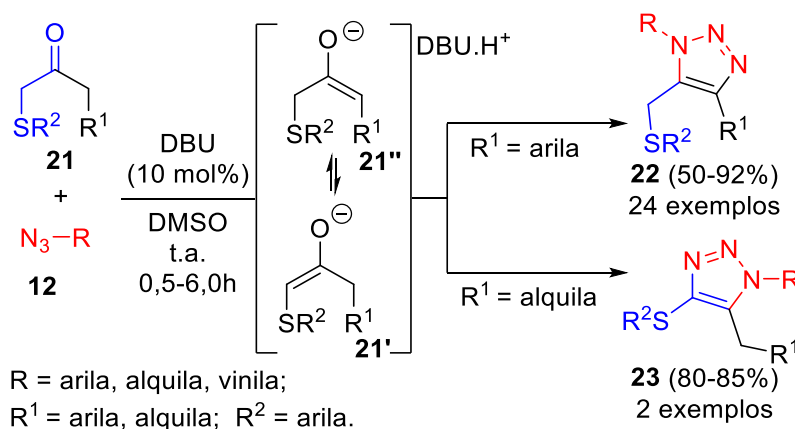
Esquema 12

Mais recentemente, em 2020, Ramachary^{7d} e colaboradores, relataram novamente a síntese de 1,2,3-triazóis **22** e **23** (Esquema 13). Este trabalho descreve a reação entre 1-*aril*-3-(*ariltio*) propan-2-onas **21** ou 1-*alquil*-3-(*ariltio*) propan-2-onas **21** com azidas *arílicas*, *vinílicas* e *alquílicas* **12** utilizando a organocatálise. Ambos os produtos foram obtidos com alta seletividade e em rendimentos que variaram de bons a excelentes em curtos tempos reacionais (0,5-6,0 h) (Esquema 13).

Nesse método a reação é realizada na presença de 10 mol% de DBU como organocatalisador e DMSO como solvente, à temperatura ambiente. A reação é direcionada pela natureza do substituinte R¹ da cetona. Quando esse substrato possui substituinte arila, as 1-aril-3-(ariltio) propan-2-onas **21**, a

formação do enolato **21'** é preferencial no carbono metilênico vizinho ao sulfeto (enolato termodinâmico, pKa = 17,1 para o H-metilênico). Contudo, este pode estar em equilíbrio com o enolato cinético **21''** (pKa = 17,7 para o H'-metilênico) devido à transferência [1,3] de hidreto. O enolato cinético **21''** reage com a azida para formar os produtos 5-ariltiometil-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos **22**, sendo provavelmente a etapa de transferência [1,3] de hidreto que direciona o caminho da reação. Além disso, com o decorrer da reação, ocorre o consumo do enolato cinético **21''**, deslocando o equilíbrio e convertendo o enolato termodinâmico **21'** no enolato cinético **21''** (Esquema 13 e Esquema 14).

Por outro lado, quando o substrato carbonílico possui um substituinte alquílico na porção R¹, as 1-alkil-3-(ariltio)propan-2-onas **21**, a reação é direcionada para a formação dos produtos 4-ariltio-1,2,3-triazol-1,5-dissubstituído **23**. Uma vez formado o enolato termodinâmico **21'**, esse reage imediatamente com a azida **12** para formar os produtos de interesse, sem que ocorra a etapa de transferência [1,3] de hidreto. Esse fato ocorre, provavelmente, devido à menor acidez do hidrogênio vizinho à carbonila (quando R = alquila) (Esquema 13 e Esquema 14).



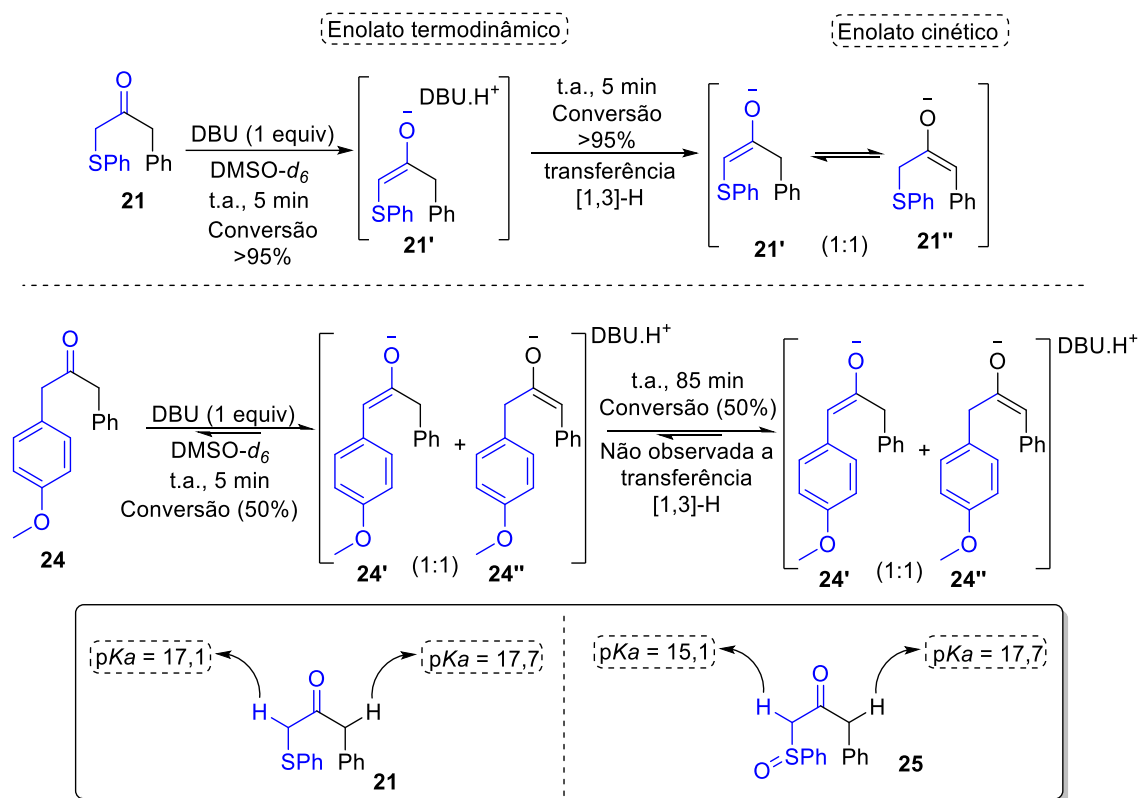
Esquema 13

Cabe ressaltar que esse é o primeiro estudo sobre seletividade de reações organocatalíticas que utiliza compostos carbonílicos não simétricos **21** para a síntese de triazóis (Esquema 14). Adicionalmente, os autores realizaram experimentos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e confirmaram a hipótese de que a reação segue o curso de enolização

organocatalítica por meio de uma desprotonação seletiva, seguida de uma migração [1,3] de hidreto (Esquema 14).

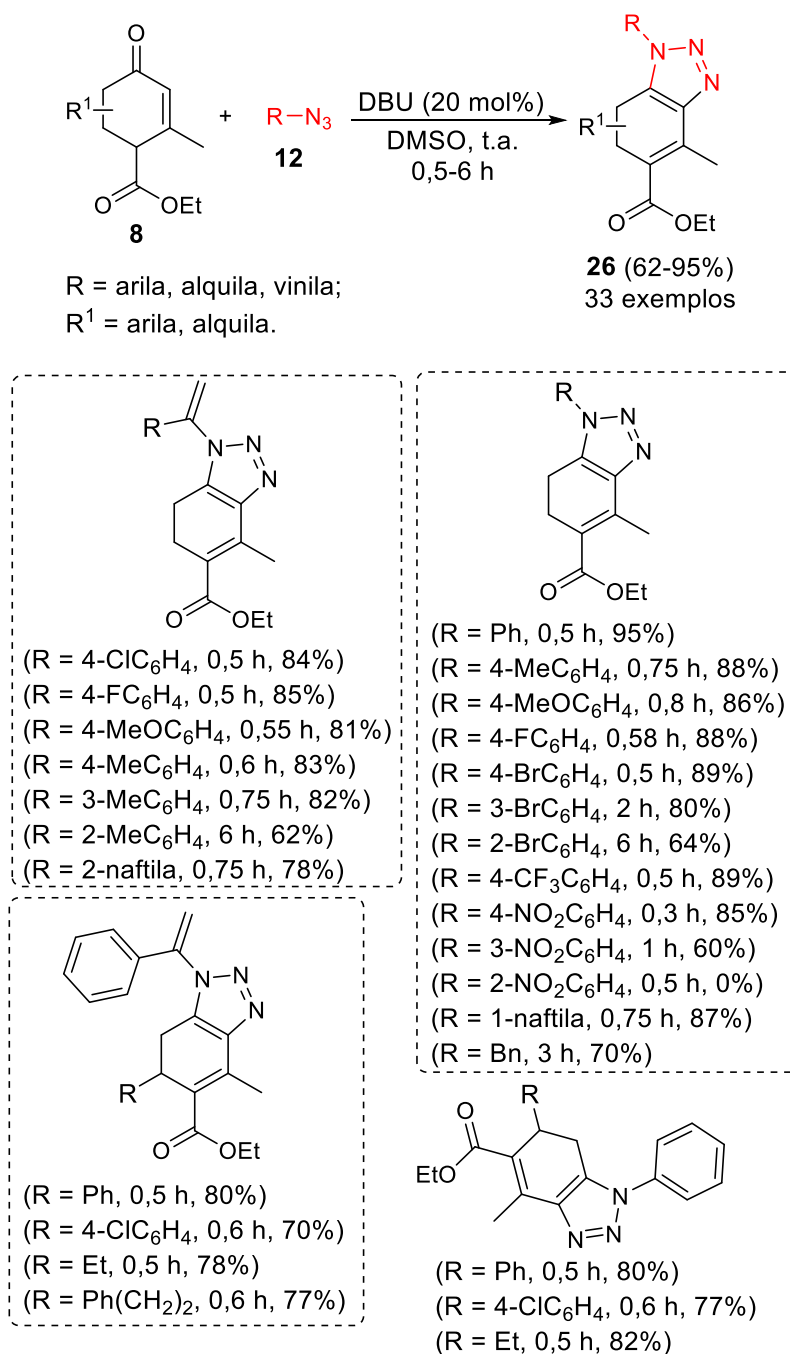
Um primeiro teste realizado pelos autores foi a reação utilizando 1 equiv. de DBU com 1-fenil-3-(feniltio)propan-2-ona **21a** em DMSO-*d*₆ como solvente e após 5 min, foi verificado pelo espectro de RMN de ¹H que o sinal do próton metilênico vizinho ao átomo de enxofre desapareceu totalmente, comprovando que o enolato **21a'** foi primeiramente formado. Uma segunda análise foi realizada pelos autores após 85 min e nesse caso foi observado o desaparecimento do hidrogênio metilênico vizinho ao grupo fenila. Esse resultado corrobora com a proposta de que ocorre um equilíbrio entre os enolatos **21a'** e **21a''** através da transferência [1,3] de hidreto (Esquema 14).

Quando o mesmo teste foi realizado utilizando a 1-(3-metoxifenil)-3-fenilpropan-2-ona **24**, após 5 min os enolatos **24'** e **24''** foram formados em proporções de 1:1. O mesmo resultado foi observado após 85 min, quando foi realizada uma segunda análise; ou seja, não ocorreu a etapa de transferência [1,3] de hidreto para esse substrato. Esses resultados comprovam que a seletividade da reação se dá pela presença do átomo de enxofre (o que torna o hidrogênio metilênico vizinho mais ácido), bem como pela presença de grupos alquila ou arila vizinhos a outra porção metilênica da molécula, os quais induzem a etapa de transferência [1,3] de hidreto (Esquema 14)



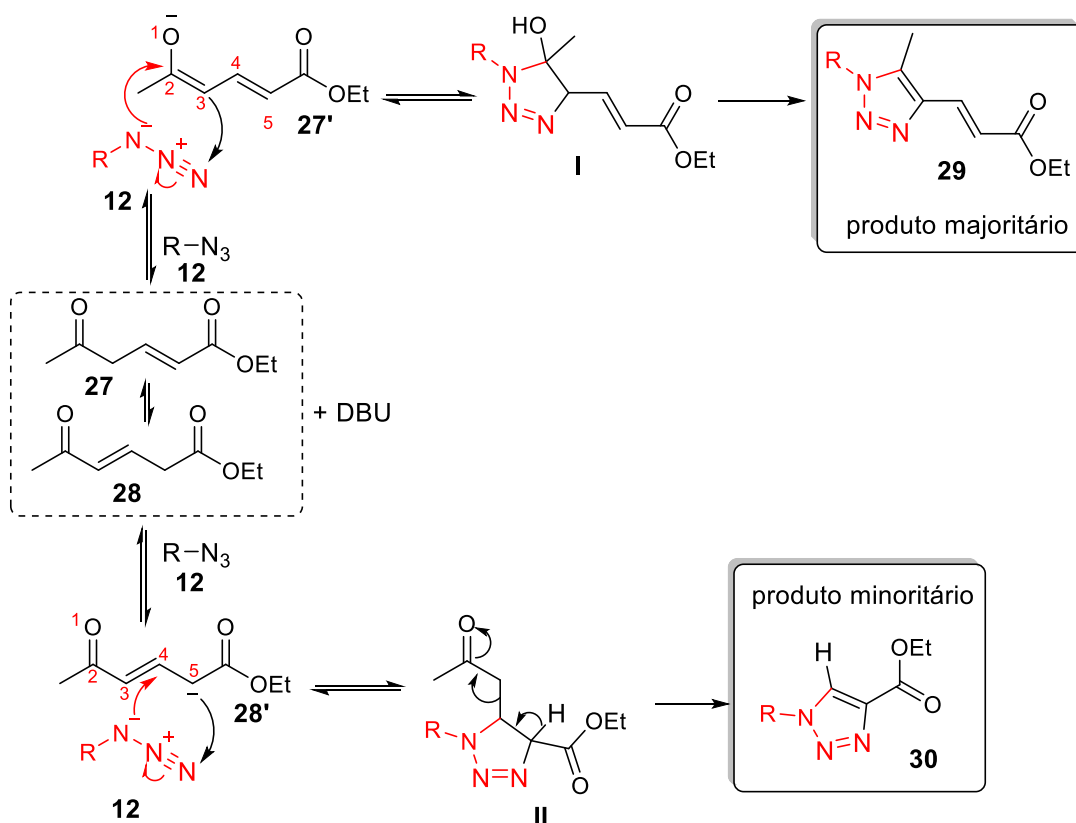
Também em 2020, Ramachary e seu grupo de pesquisa^{7e} seguiram os estudos da reatividade dos ésteres de Hagemann **8**, relatando o uso de DBU como organocatalisador para realizar a síntese de 1,2,3-triazóis *N*-(arila, alquila e vinila) substituídos **26** (Esquema 15). O método descrito utiliza azidas orgânicas substituídas com grupos arila, alquila e vinila **12** na reação com ésteres de Hagemann **8** na presença de 20 mol% de DBU como organocatalisador e DMSO como solvente à temperatura ambiente (Esquema 15).

Sob estas condições, um total de trinta e três exemplos de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos **26** foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a excelentes (62-95%) em tempos reacionais de 0,5 a 6 h. Foi relatado pelos autores que a reação dos ésteres de Hagemann **8** via intermediários enamina ocorrem de forma mais lenta e assim, esse método (via intermediário enolato) se mostrou mais eficiente, uma vez que azidas (alquílicas, arílicas e vinílicas) menos reativas foram eficientemente utilizadas pelos autores (Esquema 15).



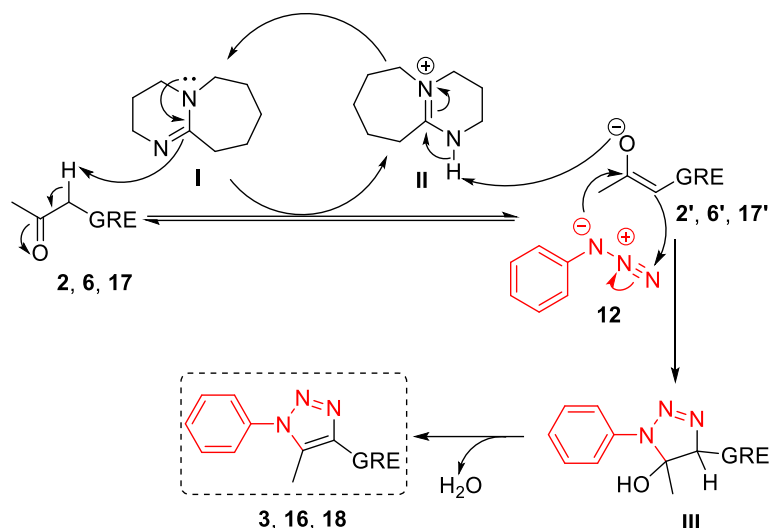
Esquema 15

Posteriormente, o método foi aplicado para a reação utilizando uma enona acíclica **27** como substrato (Esquema 16). Nesse caso, um total de nove compostos **29** foram obtidos em rendimentos que variaram de 40% a 88%, após reação de diferentes azidas arílicas com o (*E*)-5-oxoex-2-enoato de etila **27** sob as condições otimizadas pelos autores. O método também foi eficientemente estendido para (1-azidovinil)benzeno e 1-azidonaftaleno, sendo que nesses



Esquema 17

A formação de triazóis na presença de uma amina terciária como organocatalisador (reação via intermediário enolato) pode ser descrita abaixo de forma genérica, utilizando DBU como organocatalisador (Esquema 18). Com base na literatura,⁷ inicialmente, a base **I** abstrai o próton ácido do composto carbonílico **2**, **6**, **17**, formando o enolato **2'**, **6'**, **17'**. Este intermediário reage com a azida orgânica **12** através de uma reação de cicloadição [3+2] para formar o intermediário triazolína **III**. Nesta etapa ocorre também a regeneração da base **I** para um novo ciclo catalítico. O próton da base protonada **II** ($DBU-H^+$) é abstraído pelo enolato, levando ao intermediário **III** através da reação de cicloadição [3+2], bem como regenerando a DBU para um novo ciclo catalítico. O intermediário **III** sofre uma etapa de desidratação formando o 1,2,3-triazol de interesse **3**, **16**, **18** (Esquema 18).



Esquema 18

2.2 Síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas

Como citado brevemente na introdução desta tese, os métodos para a obtenção da classe das [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas usando orgaocatálise ainda são escassos. Isto porque a maioria dos métodos já descritos utilizam metais de transição como catalisadores, substratos de difícil preparo, bem como muitos desses métodos possuem modulação molecular limitada. Nesta seção serão apresentados diferentes trabalhos descritos na literatura referentes à síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas.

A estrutura do composto a ser descrita nesta seção do manuscrito é denominada de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina e esta nomenclatura segue a regra de Hantzsch-Widman. Esta regra diz que se deve determinar o componente base (heterociclo com maior número de anéis), neste caso a quinolina, precedido pelo prefixo do heterociclo de menor prioridade, o qual está fundido no componente base.²⁶

Segundo a regra de Hantzsch-Widman o sistema fundido irá apresentar como nomenclatura o prefixo, seguido pelos átomos/face de fusão dos heterociclos, entre colchetes, seguido pelo nome do componente base. Dessa forma, temos [1,2,3]triazol (referente ao prefixo com seu regioisômero

²⁶ Stefani, H. A. em *Introdução à Química de Compostos Heterocíclicos* - Editora Guanabara Koogan, **2008**.

representado) seguido de [1,5-a], uma vez que a fusão do núcleo triazólico se dá na face ‘a’ da quinolina e a fusão entre os dois heterociclos ocorre nas posições 1,5 do núcleo triazólico. E, por fim, é adicionado o nome quinolina devido a esse ser o componente base, com isso temos [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina (Figura 6).²⁶

A numeração desse novo sistema heterocíclico pode ser determinada por meio da disposição da estrutura em quadrantes, de forma que o maior número possível de anéis aromáticos fique na linha horizontal e o número máximo de anéis (preferencialmente heterociclos) esteja no quadrante superior direito. Posteriormente, o sistema é numerado no sentido horário, omitindo os átomos cabeça de ponte da numeração (Figura 6).²⁶

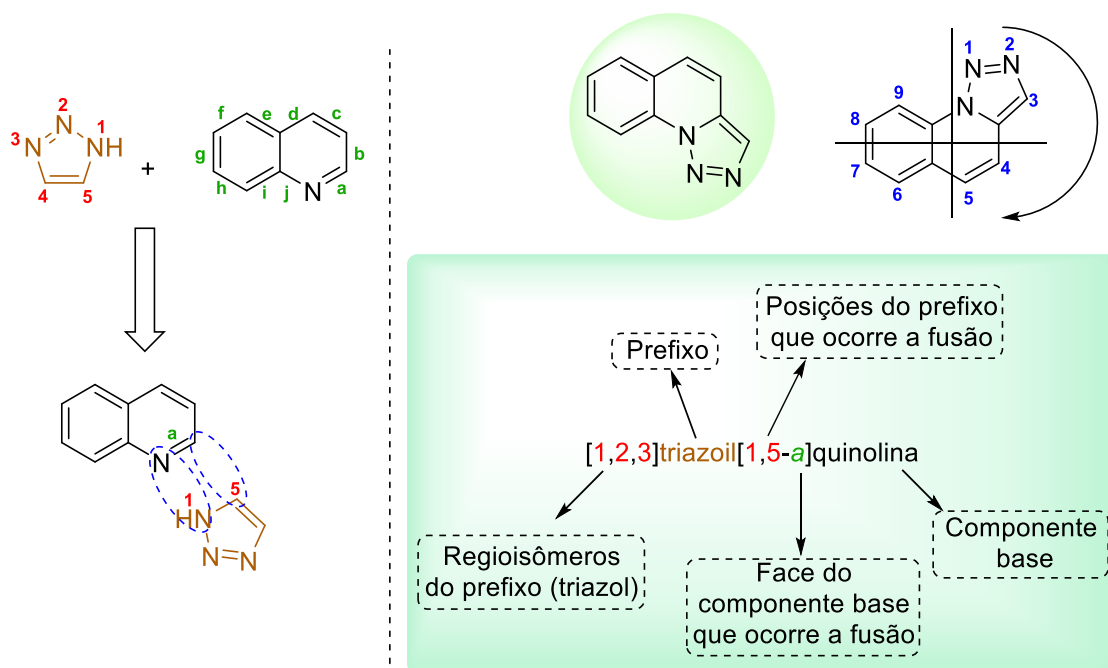
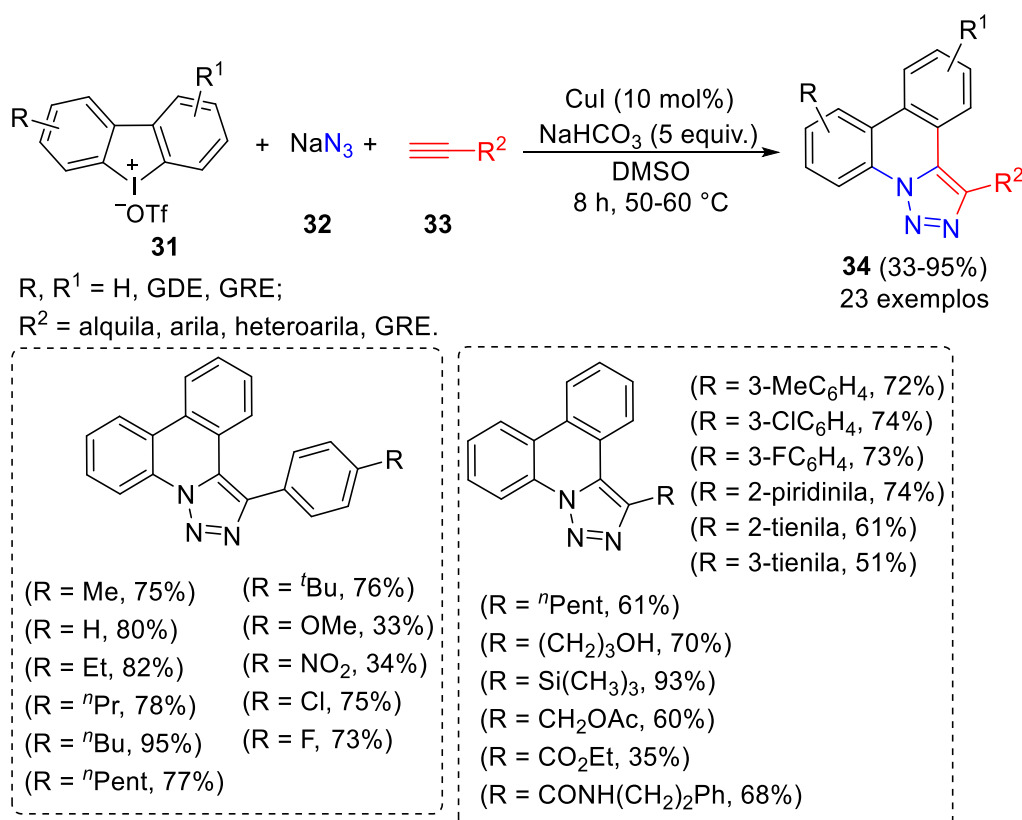


Figura 6 - Nomenclatura de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina.

Com o foco em obter esse núcleo, Wen e colaboradores¹⁴ descreveram em 2014 a síntese de diferentes [1,2,3]triazol[1,5-f]fenantridinas **34** mediante reações de azidação de diariliodônio cíclico, CuAAC (*Copper-catalysed azide-alkyne cycloaddition*) e reações de acoplamento de Ullmann, utilizando alquinos terminais **33**, azida de sódio **32** e diariliodônios cíclicos **31** (Esquema 19). Nesse método foi utilizada a catálise metálica (10 mol% de iodeto de cobre (I)), na presença de 5 equiv. de bicarbonato de sódio e DMSO como solvente à 50-60

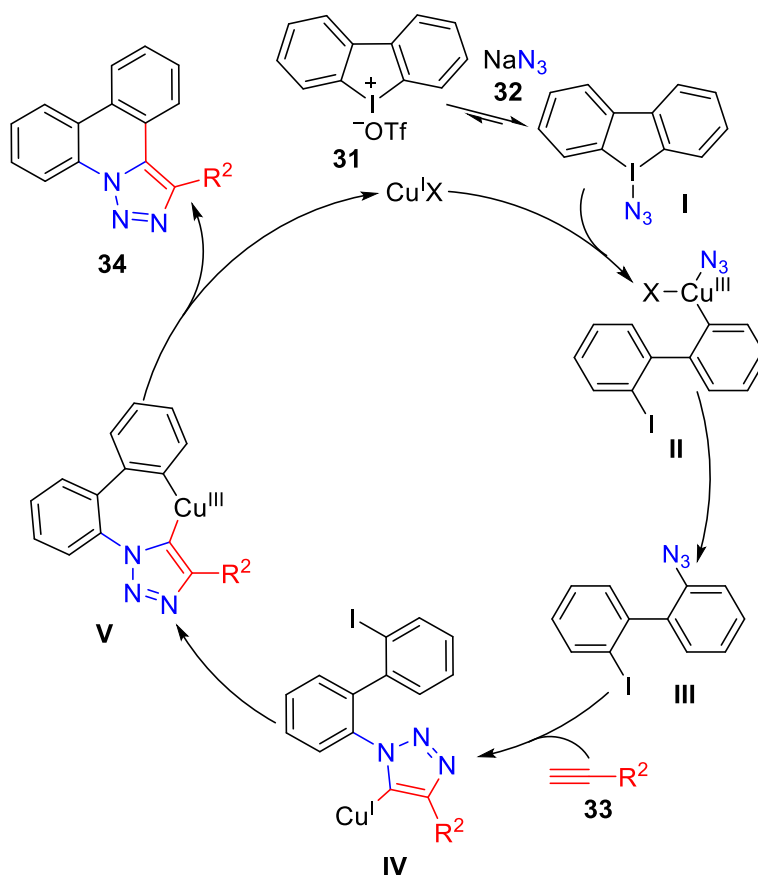
°C, e sob atmosfera inerte (argônio). Após 8 h de reação, um total de 35 exemplos **34** foram obtidos com rendimentos que variaram de baixo a excelente (33-95%). Com exceção de quando os autores utilizaram o 4-metoxifenilacetileno como substrato (produto obtido com 33%), os menores rendimentos foram obtidos quando grupos retiradores de elétrons estavam ligados no anel aromático do fenilacetileno. Por exemplo, quando 1-etinil-4-nitrobenzeno e propiolato de etila foram utilizados, os respectivos produtos foram obtidos em rendimentos de 34% e 35% (Esquema 19).



Esquema 19

O mecanismo proposto pelos autores inicia com a troca de ânion entre os iodônios **31** e a azida de sódio **32**. Após essa troca ocorre a adição oxidativa da espécie de cobre para formar o intermediário **I**, o qual dá origem ao composto **III** após sofrer uma etapa de eliminação redutiva do intermediário **II** (Esquema 20). A azida **III** formada reage com o alquino **33** através de uma reação CuAAC, formando o intermediário triazólico **IV**. Uma segunda adição oxidativa intramolecular ocorre, dessa vez no cobre ligado na posição 5 do triazol na ligação C-I, para formar o intermediário **V**. Por fim, o produto de interesse **34** é

formado após a etapa de eliminação redutiva do intermediário **V**, regenerando as espécies de cobre(I) para um novo ciclo reacional (Esquema 20).



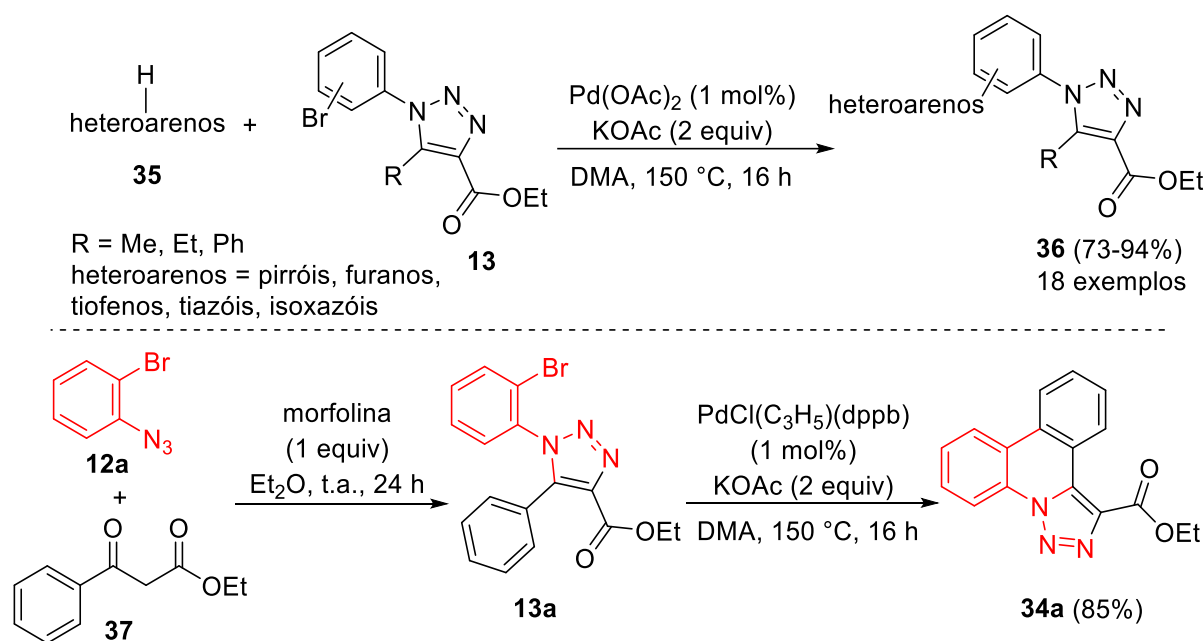
Esquema 20

Em 2017, Ducet e colaboradores²⁷ descreveram a arilação intermolecular entre 1-(bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazóis **13** com heteroarenos **35** via catálise de paládio (Esquema 21). Utilizando esses substratos, foram obtidos 18 exemplos de 1-aryl-1,2,3-triazóis **36** contendo heteroarenos ligados nas posições C-2 (2 exemplos), C-3 (4 exemplos) ou C-4 (12 exemplos) do anel aromático ligado na posição 1 do triazol. Nesse método, foi utilizado 1 mol% de Pd(OAc)₂ como catalisador em quase todos os casos, porém quando os autores expandiram o método para realizar uma arilação intramolecular com a finalidade de obter a triazoilfenantridina **34**, esse catalisador não foi eficiente (Esquema 21).

Focados na obtenção do composto policíclico de interesse **34**, inicialmente os autores realizaram a síntese do triazol **13a** por meio da reação

²⁷ Mokhtar, H. H.; Laidaoui, N.; Abed, D. E.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Catal. Commun.*, **2017**, 92, 124.

entre 2-bromo-fenilazida **12a** e benzoilacetato de etila **37** na presença de 1 equivalente de morfolina como organocatalisador e éter dietílico como solvente, à temperatura ambiente por 24 h. Após a obtenção do triazol **13a**, a próxima etapa (arilação intramolecular) foi realizada utilizando 1 mol% de PdCl(C₃H₅)(dppb) (dppb = 1,4-bis (difenilfosfino) butano, um catalisador mais estável termicamente) como catalisador, 2 equivalentes de acetato de potássio como base e *N,N*-dimetilacetamida como solvente a 150 °C por 16 h. Sob essas condições, o [1,2,3]triazol[1,5-*f*]fenantridina 3-carboxilato de etila **34a** foi obtido com 85% de rendimento (Esquema 21).



Esquema 21

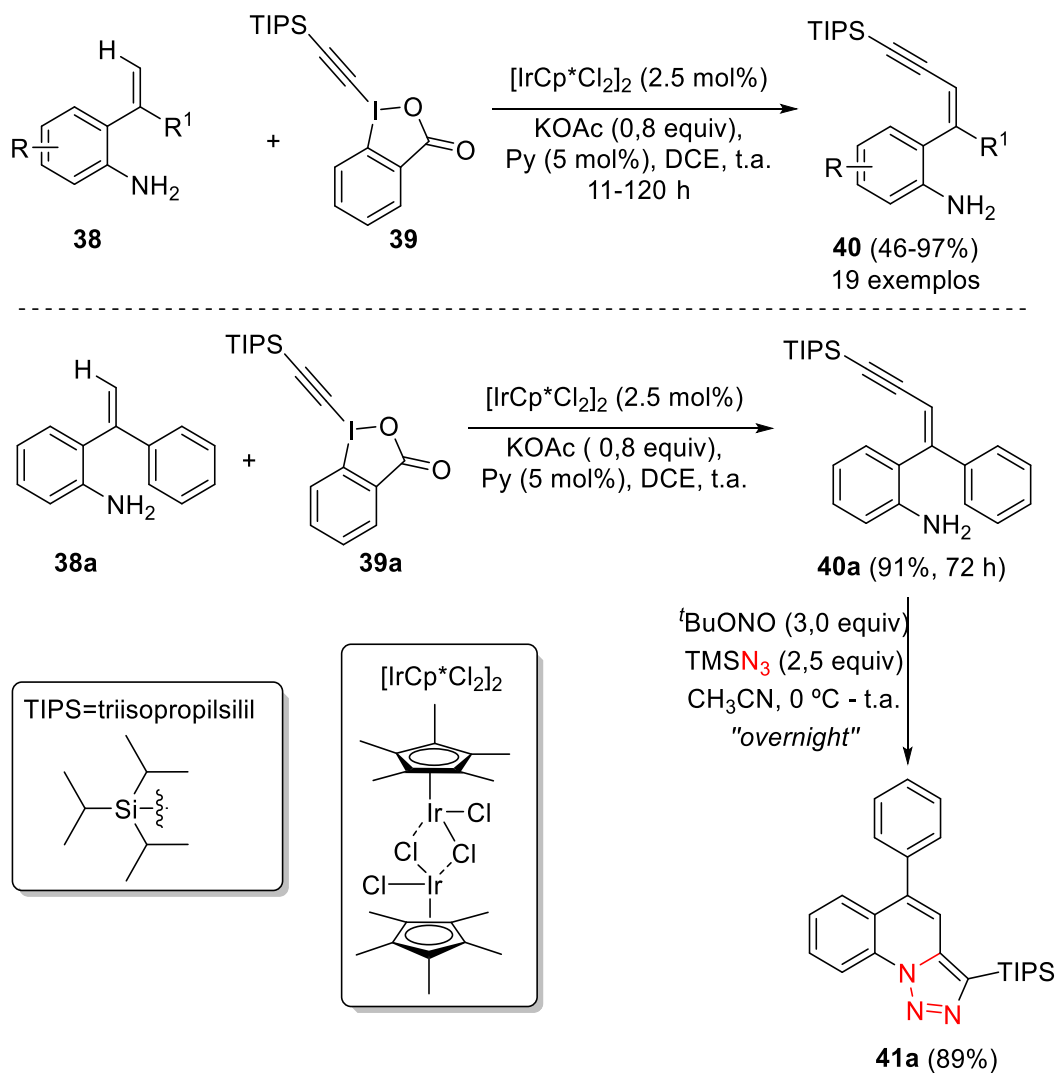
No mesmo ano, Nachtsheim e colaboradores²⁸ descreveram um método para a formação de novas ligações C_{sp2}-C_{sp} através da funcionalização da ligação C-H da porção vinílica de 2-(1-arylvinil)anilinas **28** com alquinos **39** (Esquema 22). Nesse método, as benziodoxolonas de alquinila **39** foram utilizadas como reagentes eletrofílicos de transferência da porção alquinila em um meio catalisado por irídio (2,5 mol% de [IrCp*Cl₂]₂, dímero de dicloreto pentametilciclopentadienil de irídio, para formar os 1,3-eninos **40** em excelentes rendimentos (46-97%), com estereosseletividade preferencialmente para o isômero Z (Esquema 22).

²⁸ Caspers, L. D.; Finkbeiner, P.; Nachtsheim, B. J. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 2748.

Devido à aplicabilidade de anilinas e 1,3-eninos **40** em várias transformações, os produtos obtidos poderiam ser usados para sintetizar heterociclos de cinco e seis membros. Dessa forma, os autores aplicaram as anilinas *orto*-substituídas com a porção Z-1,3-eninos **40** em diferentes transformações (reações de desproteção, acoplamento, cicloadição 1,3 dipolar, formação de quinolinas), bem como para a síntese da [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **41a** (Esquema 22).

Assim, utilizando as condições otimizadas, a 2-(1-fenilvinil)anilina **38a** foi reagida com benziodoxolona de alquinila **39a** formando a (Z)-2-(1-fenil-4-(triisopropilsilil)but-1-en-3-in-1-il) anilina **40a** com um rendimento de 91% após 72 h de reação. Posteriormente, o composto **40a** previamente sintetizado foi submetido a uma reação na qual o grupo amina foi convertido em azida (Esquema 22).

Dessa forma, **40a** foi reagido com 3 equivalentes de *t*BuONO em MeCN a 0 °C para transformar a amina no sal de aril diazônio (reação de Sandmeyer) seguido pela adição de 2,5 equivalentes de trimetilsilil azida (TMSN₃) como fonte de azida para realizar a reação de S_NAr (substituição nucleofílica aromática). Após a formação *in situ* da azida, a mistura reacional permaneceu por um período *overnight* à temperatura ambiente, para ocorrer a reação entre o alquino interno e a porção azida por meio de uma cicloadição [3+2] intramolecular formando a [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **41a** de interesse com excelente rendimento (89%) (Esquema 22).



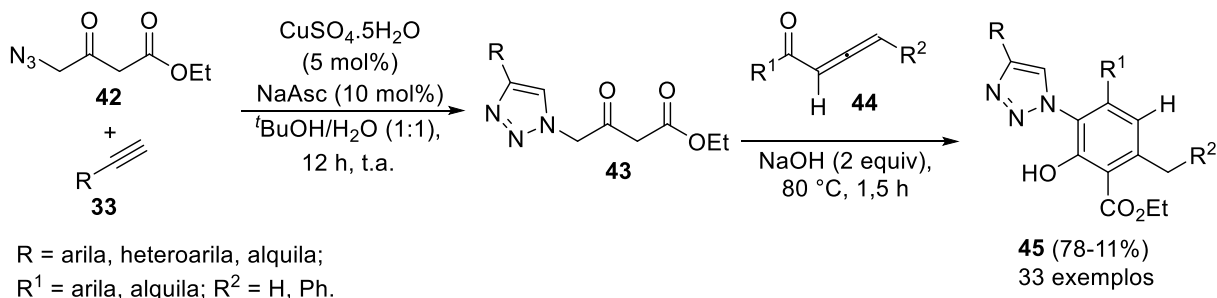
Esquema 22

Fan²⁹ e seu grupo de pesquisa desenvolveram em 2017 um método para a síntese de 1-aryl-1H-1,2,3-triazóis **45** através da reação entre alquinos **33**, azidas alifáticas **42** e cetonas alênicas **44** (Esquema 23). Esse método envolve uma reação em cascata *one-pot*, na qual inicialmente ocorre a cicloadição 1,3 dipolar catalisada pelo sulfato de cobre(II) na presença de ascorbato de sódio (NaAsc) como agente redutor, seguida de uma anelação [3+3], a qual se dá através de uma adição de Michael e uma condensação intramolecular sequencial para formar os triazóis **45** (Esquema 23).

Visto que alguns dos exemplos dos 1-aryl-1H-1,2,3-triazóis **45** obtidos contêm o átomo de bromo ligado ao anel aromático (posição *orto* ao triazol) como

²⁹ Wang, Q.; Shi, X.; Zhang, X.; Fan, X. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 8529.

substituinte, esses compostos **45** são potenciais materiais de partida para futuras transformações. Eles podem ser utilizados em reações de arilação intramolecular da ligação C5-H do triazol por meio do uso da catálise metálica (paládio). Dessa forma, os autores testaram a aplicação desses triazóis **45** com a finalidade de obter as triazoilfenantridinas **34** (Esquema 23).

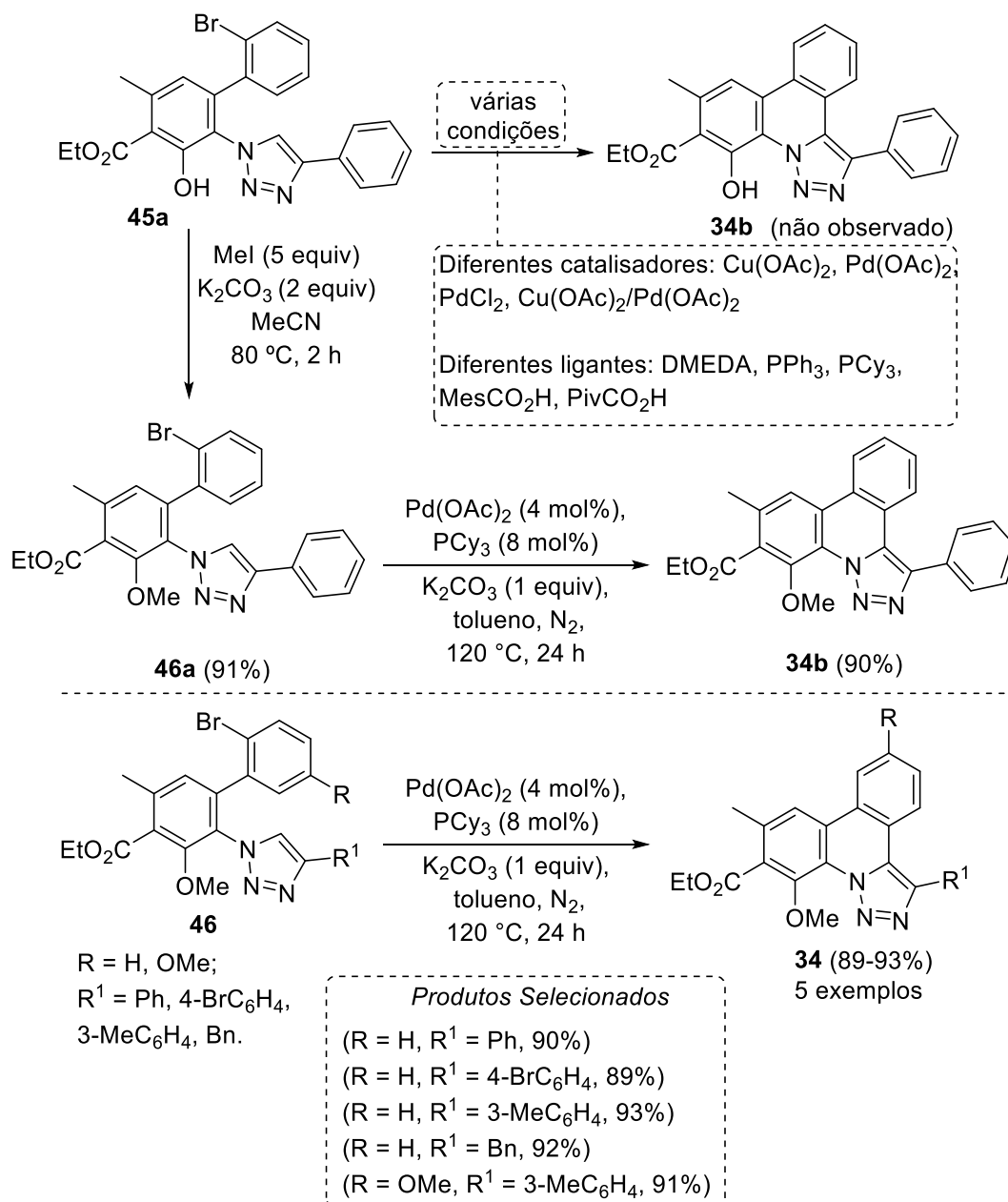


Esquema 23

Assim, inicialmente o triazol **45a**, previamente sintetizado, foi reagido na presença de CuI/DMEDA (1,2-dimetiletilenodiamina) em tolueno a 120 °C por 24 h. Entretanto, não houve a formação do produto esperado **34a**, ou seja, a arilação C–H intramolecular não ocorreu (Esquema 24). Resultados semelhantes foram obtidos quando outros catalisadores e ligantes como Cu(OAc)₂, Pd(OAc)₂, PdCl₂, Cu(OAc)₂/Pd(OAc)₂ e DMEDA, PPh₃, PCy₃, MesCO₂H, PivCO₂H foram utilizados e em todos os casos o produto desejado **34a** não foi formado.

Esses resultados foram atribuídos à presença do grupo hidroxila da porção fenólica no composto **45a**. Com a finalidade de contornar esse problema, os autores sintetizaram o seu derivado metilado (éter) **46a** com rendimento de 91% (compostos sem a presença do grupo hidroxila) por meio da reação do composto **45a** com iodeto de metila (5 equiv.), K₂CO₃ (2 equiv.) como base em MeCN como solvente a 80 °C por 2 h (Esquema 24).

Dessa forma, o composto metilado **46a** sintetizado foi reagido na presença de Pd(OAc)₂ (4 mol%), PCy₃ (8 mol%), K₂CO₃ (1 equiv.) e em tolueno como solvente a 120 °C sob atmosfera de N₂. Após 24 h, a triazoilfenantridina de interesse **34b** foi obtida com 90% de rendimento. Após obter esse resultado, foi estudado o escopo desse método, o qual foi eficiente formando todas as triazoilfenantridina **34** de interesse com excelentes rendimentos (89-93%) (Esquema 24).



Esquema 24

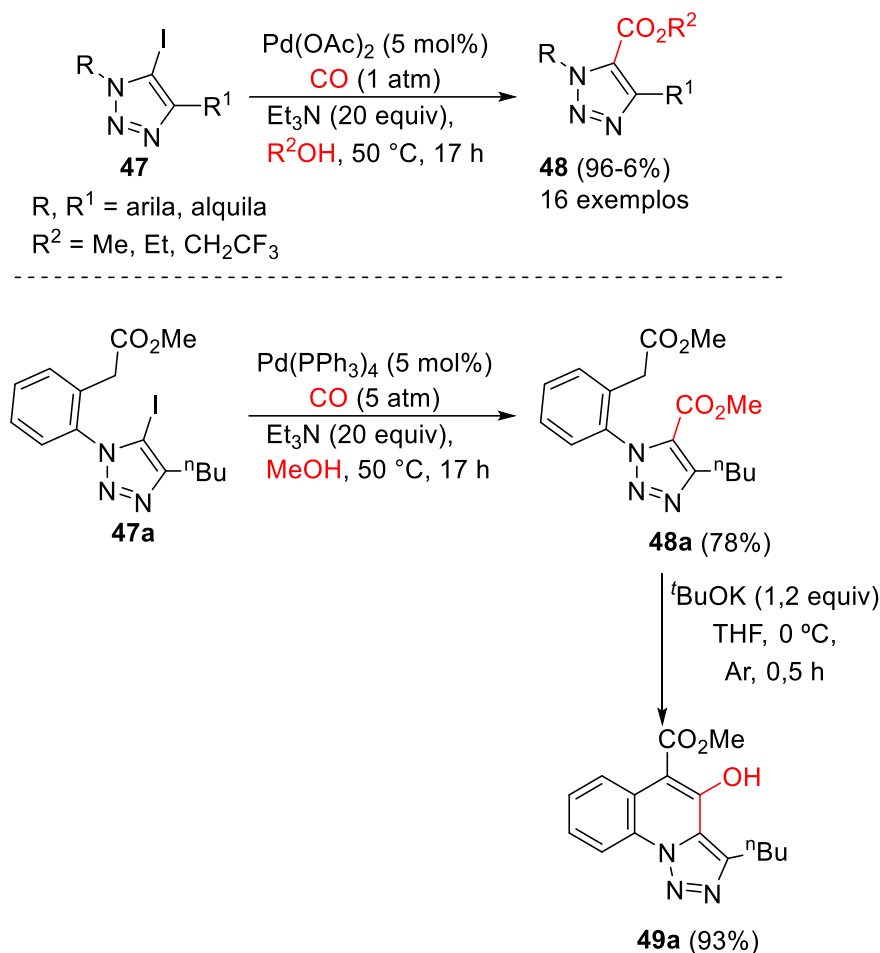
No ano seguinte, 2018, Latyshev e colaboradores³⁰ desenvolveram a síntese de 5-carboxi-1,2,3-triazóis **48** através da carbonilação de 5-iodo-1,2,3-triazóis **47** utilizando a catálise de paládio (Esquema 25). Neste método, diferentes 5-iodo-1,2,3-triazóis **47** foram reagidos na presença de CO (1 atm), Pd(OAc)₂ (5 mol%) como catalisador, Et₃N como base em MeOH a 50 °C, para

³⁰ Kotovshchikov, Y. N.; Latyshev, G. V.; Beletskaya, I. P.; Lukashev, N. V. *Synthesis* **2018**, 50, 1926.

formar os 5-carboxi-1,2,3-triazóis **48** de interesse através de uma alcóxicarbonilação (Esquema 25).

Estas condições foram aplicadas para o triazol **47a**, entretanto o produto **48a** de interesse foi obtido em baixo rendimento (menos de 50%) (Esquema 25). Dessa forma, com o intuito de aumentar o rendimento do composto **48a**, alguns testes foram realizados pelos autores, como o aumento da pressão de CO, porém o produto **48a** foi obtido em baixo rendimento. Esse resultado, provavelmente, se deve à redução acelerada do pré-catalisador e agregação dos complexos de Pd(0) formando o “*Pd black*”, o qual é cataliticamente inativo.

Entretanto, quando foi realizada uma reação com aumento de pressão de CO (5 atm) e o catalisador, acetato de paládio(II) foi substituído por Pd(PPh₃)₄, o triazol contendo os dois grupos ésteres em sua estrutura **48a** foi formado com rendimento de 78% após 17 h. Esse produto **48a** previamente sintetizado foi utilizado como material de partida para obter a [1,2,3]triazol[1,5-*a*]quinolina **49a**, a qual foi formada em 93% de rendimento. A formação do produto de interesse se deu por meio da reação de condensação de Dieckmann, na qual o composto **49a** foi reagido na presença de KO^tBu (1,2 equiv.) como base, THF como solvente a 0 °C durante 0,5 h sob atmosfera de argônio (Esquema 25).



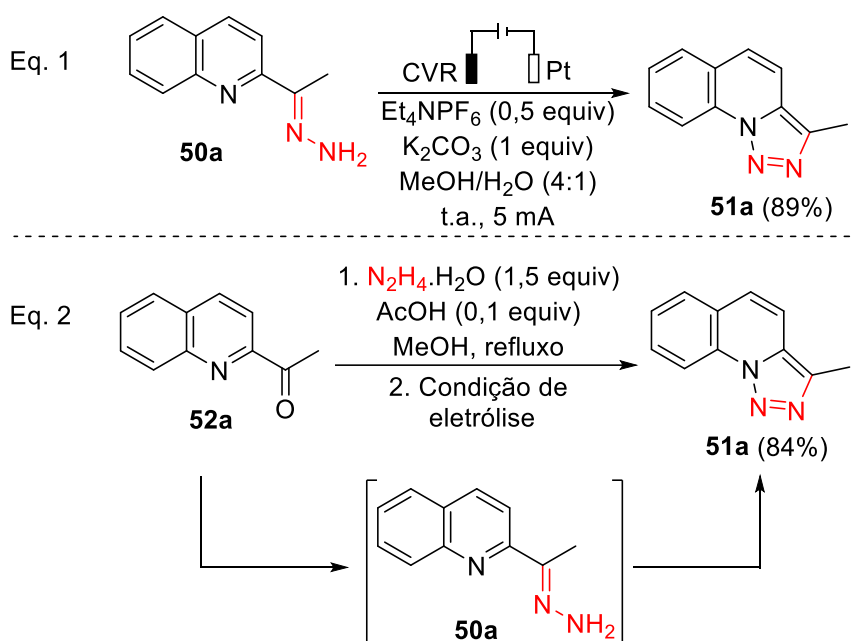
Esquema 25

Em 2019, Xu e Xu ³¹ relataram o uso da eletroquímica para realizar a ciclização desidrogenativa de hidrazonas derivadas de 2-acilN-heterociclos, com a finalidade de sintetizar diferentes [1,2,3]triazol[1,5-a] N-heterociclos (Esquema 26). Esse método conduzido sob condições brandas de reação, na ausência de reagentes oxidantes ou metais de transição como catalisadores (Esquema 26).

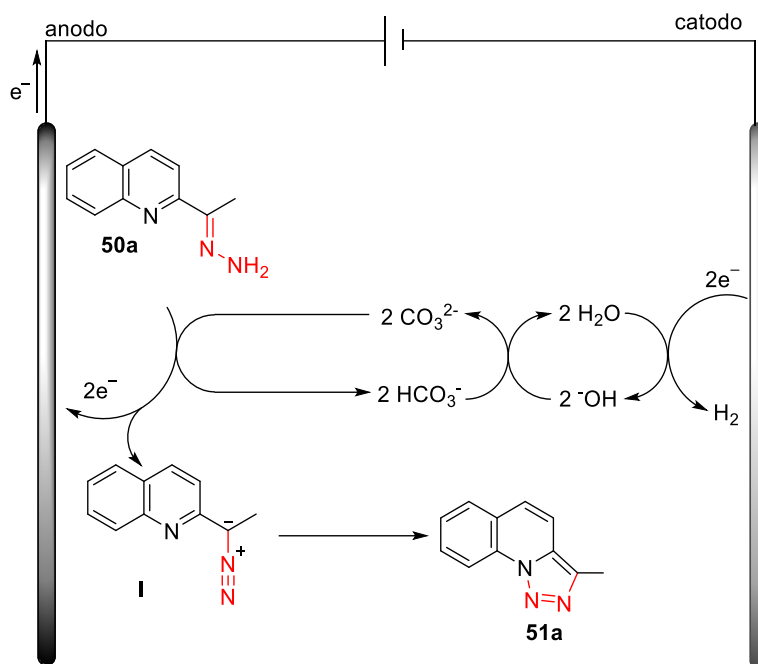
Os autores reagiram a quinolina substituída na posição 2 com grupo hidrazona **50a** na presença de Et_4NPF_6 (0,5 equiv.), K_2CO_3 (1,0 equiv.), em uma mistura de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1) como solvente, à temperatura ambiente usando uma corrente constante de 5 mA. Sob estas condições, em um sistema equipado com um ânodo de carbono vítreo reticulado (CVR) e um cátodo de placa de platina, o produto de interesse 3-metil-[1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **51a** foi obtido em 89% de rendimento (Eq. 1, Esquema 26).

³¹ Xu, P.; Xu, H.-C. *ChemElectroChem* **2019**, 6, 4177.

Devido ao excelente resultado obtido na síntese do composto **51a**, uma reação *one-pot* foi realizada partindo da cetona **52a** ao invés da hidrazona **50a**. Nesta rota sintética, a 1-(quinolin-2-il)etan-1-ona **50a** foi reagida com hidrazina na presença de AcOH (0,1 equiv.) e MeOH como solvente sob temperatura de refluxo (65 °C). Após a formação *in situ* da imina **50a** por meio da reação de condensação entre **52a** e a hidrazina, foram adicionados ao sistema H₂O, K₂CO₃ e Et₄NPF₆ (reagentes da condição de eletrólise). Nesse processo *one-pot* o produto de interesse **51a** foi formado em 84% de rendimento ao final das duas reações. O uso de um excesso de hidrazina na primeira etapa, não interferiu na reação de ciclização (Eq. 2, Esquema 26)



Um mecanismo plausível foi proposto pelos autores para a formação do produto **51a**, o qual inicia com uma oxidação de dois elétrons de **50a** no ânodo, através da assistência de carbonato para formar o intermediário diazo **I** (Esquema 27). Esse intermediário **I** sofre reação de ciclização para formar o produto de interesse **51a**. Em paralelo, a H₂O é reduzida no cátodo para formar H₂ e HO⁻ e dessa forma, o pH da mistura reacional permanece constante durante a eletrólise, uma vez que a mesma quantidade de ácido e base são formados no ânodo e no cátodo, respectivamente (Esquema 27).

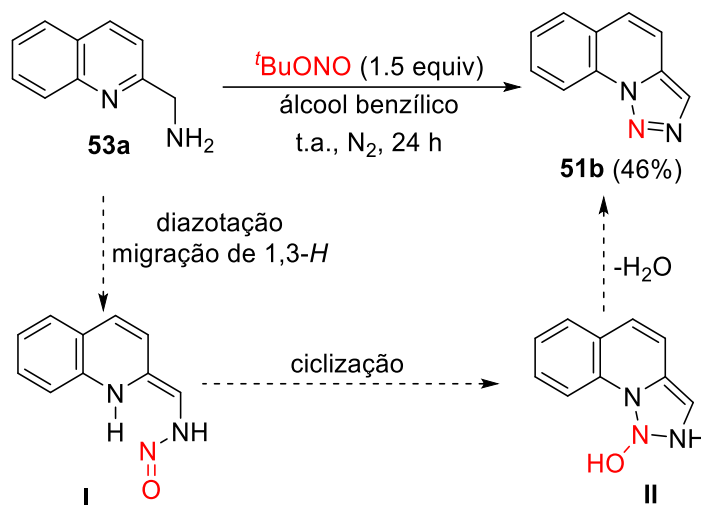


Esquema 27

Wu e seu grupo de pesquisa¹⁷ descreveram em 2019 o uso de nitrito de *t*-butila como um oxidante brando e comercialmente disponível, bem como fonte de átomo de nitrogênio, para sintetizar diferentes *N*-heterociclos, em um método com excelente eficiência e meio livre de catalisador (Esquema 28). Ao avaliar o escopo desse método, que utiliza o nitrito de *t*-butila como promotor para o acoplamento *N-N* oxidativo, foram sintetizados uma gama de 1,2,3-benzotiadiazóis, 1,2,3-benzotriazina-4(3*H*)-onas, [1,2,3]triazol[1,5-*a*]piridinas, bem como um exemplo de [1,2,3]triazol[1,5-*a*]quinolina. A síntese desses compostos foi possível quando diferentes 2-aminobenzenotrióis, 2-aminobenzamidas piridin- ou quinolin-2-il metanaminas foram reagidos com nitrito de *t*-butila sob as condições reacionais otimizadas (Esquema 28).

Quando a quinolin-2-ilmetanamina **53a** reagiu com nitrito de *t*-butila (2,0 equiv.) em álcool benzílico como solvente sob atmosfera de nitrogênio, à temperatura ambiente, a [1,2,3]triazol[1,5-*a*]quinolina **51b** foi obtida com 46% de rendimento após 24 h. Os autores propuseram um possível caminho reacional, que inicia com uma etapa de diazotização/migração 1,3-*H* através da reação entre quinolin-2-ilmetanamina **53a** e nitrito de *t*-butila para formar o intermediário **I**. Posteriormente, o intermediário **I** é ciclizado para formar o intermediário **II** que,

após etapa de desidratação, forma a [1,2,3]triazol[1,5-a] quinolina **51b** (Esquema 28).

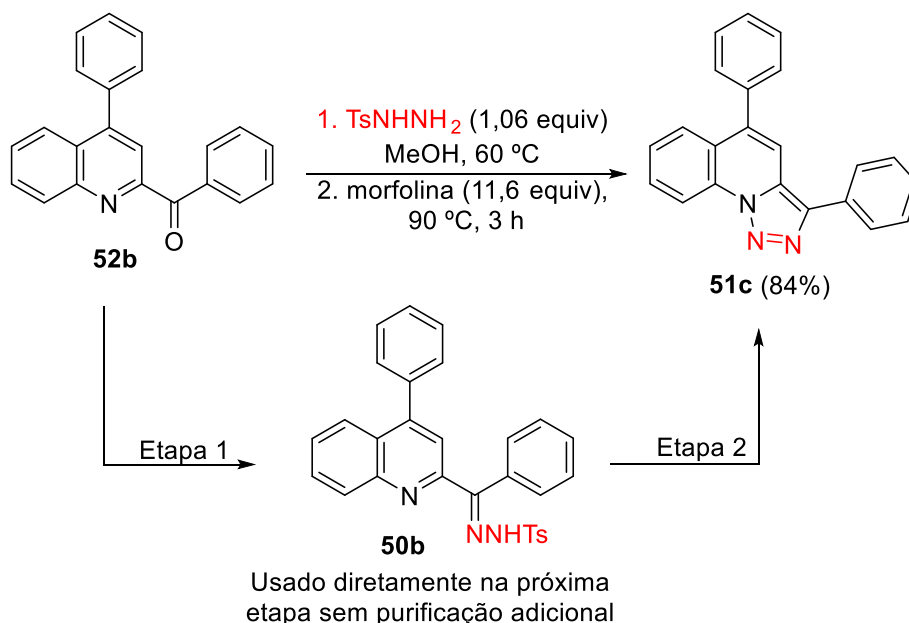
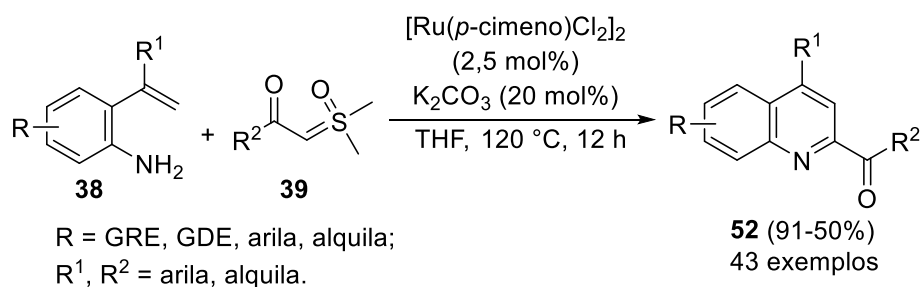


Esquema 28

Ma e colaboradores³² descreveram em 2019 um método para sintetizar várias 2-acilquinolinas **52** por meio de um processo de anelação [5+1] catalisada por rutênio através da reação entre alquenilanilinas **38** e ilidas de sulfoxônio **39** (Esquema 29). Nesta estratégia sintética, diferentes 2-acilquinolinas **52** foram obtidas, bem como a versatilidade de aplicações desses compostos foram demonstradas e, diferentes transformações químicas. Dentre essas transformações, é relatada a obtenção de *N*-heterociclos fundidos (Esquema 29).

Dessa forma, quando o composto **52b** previamente sintetizado foi usado como substrato na reação com *N*-tosilidrazina, utilizando metanol como solvente a 60 °C, a imina **50b** foi obtida após etapa de filtração. Em seguida, a imina **50b** foi seca e utilizada diretamente na próxima etapa reacional sem purificação adicional. Esse intermediário **50b** foi dissolvido em morfolina e foi reagido a 90 °C durante 3 h para formar a 3,5-difenil [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **51c** com rendimento de 84% após as duas etapas reacionais (Esquema 29).

³² Chen, P.; Nan, J.; Hu, Y.; Ma, Q.; Ma, Y. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4812.

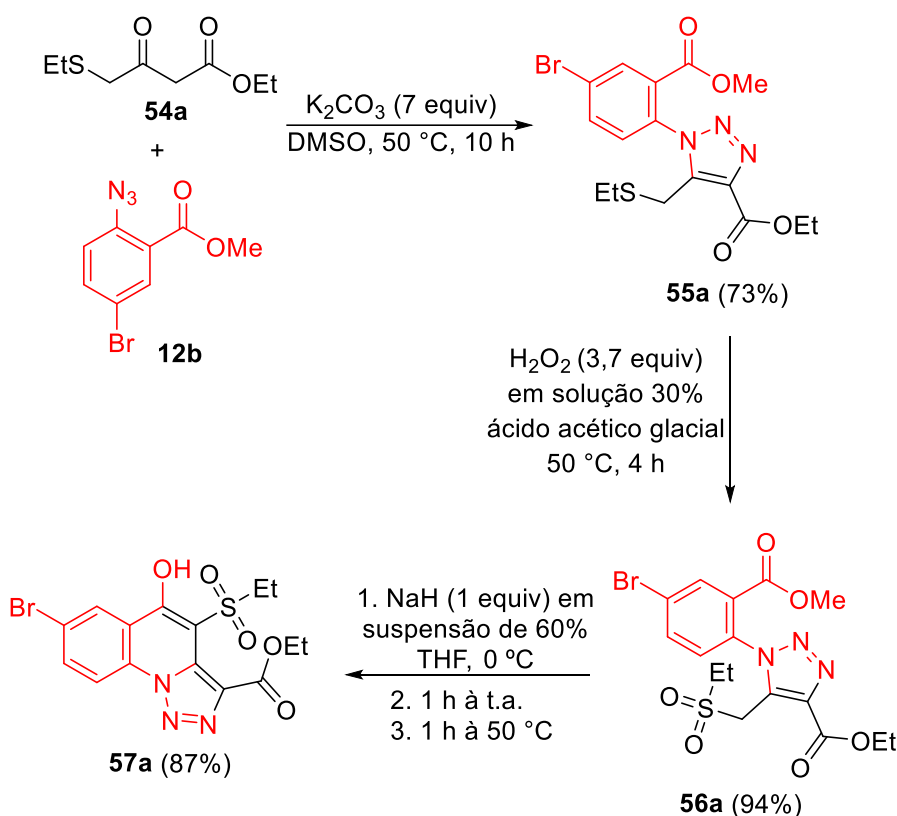


Esquema 29

No mesmo ano, foi relatado por Pokhodyloa e Obushaka³³ a síntese de 7-bromo-4-(etilsulfonil)-5-hidroxi[1,2,3]triazolil[1,5-a]quinolina 3-carboxilato de etila **57a** após 3 etapas reacionais (Esquema 30). Inicialmente, os autores realizaram a reação entre o 2-azido-5-bromobenzoato de metila **12b** e 4-(etilsulfanil)-3-oxobutanoato de etila **54a** na presença de K₂CO₃ (7 equiv.) como base e DMSO como solvente a 50 °C por 10 h. Nestas condições, o triazol **55a** foi obtido com um rendimento de 73%. Além disso, é destacado pelos autores a necessidade de um controle rigoroso da temperatura, bem como a presença de NaOMe/MeOH. Essa base afetou negativamente a reação, uma vez que o produto **55a** foi obtido em rendimentos baixos, os quais se devem à formação de muitos subprodutos, tais como o produto da saponificação do grupo éster com o metóxido de sódio (Esquema 30).

³³ Pokhodyloa, N. T.; Obushak, M. D. *Russ. J. Org. Chem.*, **2019**, 55, 1241.

Posteriormente, uma etapa de oxidação foi realizada na qual o sulfeto foi oxidado para sulfona. Nesta reação o triazol **55a** previamente sintetizado, reagiu com uma solução 30% de H₂O₂ e ácido acético glacial. Após 4 h à 50 °C, a sulfona de interesse **56a** foi obtida com excelente rendimento (97%). Na última etapa reacional, o 7-bromo-4-(etilsulfonil)-5-hidroxi[1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina 3-carboxilato de etila **57a** foi obtido em 87% de rendimento após uma reação de condensação da porção sulfonilmetileno com o carboxilato de metila do triazol **56a** na presença de hidreto de sódio (1 equiv.), (Esquema 30).



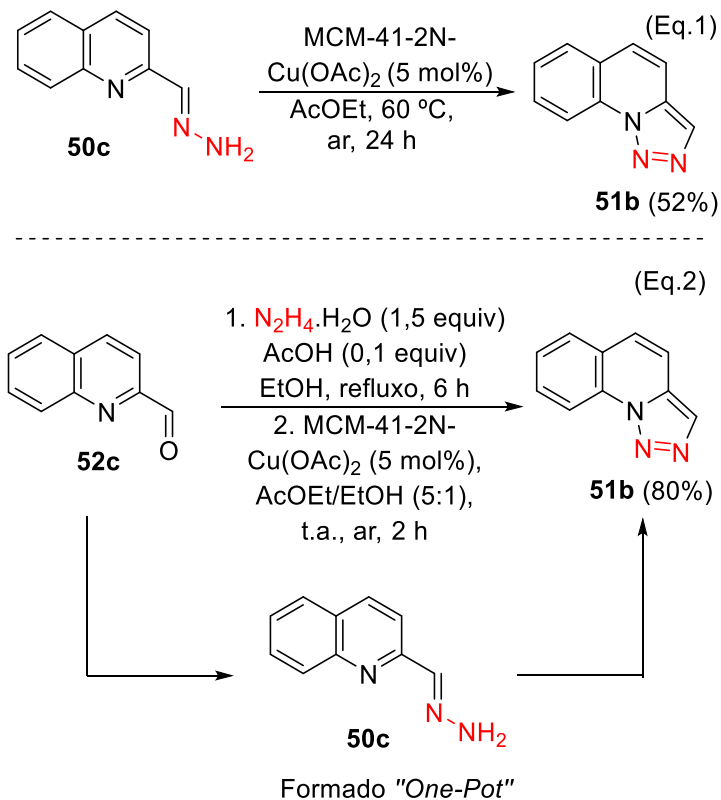
Esquema 30

Zhao e colaboradores³⁴ utilizaram um catalisador heterogêneo de cobre (II) para sintetizar [1,2,3]triazol[1,5-a]piridinas por meio de uma ciclização oxidativa direta utilizando 2-piridinilidrazonas ou 2-piridinil cetonas em uma reação de duas etapas, na qual as 2-piridinilidrazonas são formadas *in situ* (Esquema 31). Nesse método, várias [1,2,3]triazol[1,5-a]piridinas e um exemplo de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **51b** foram obtidas utilizando um catalisador heterogêneo formado pelo material mesoporoso MCM-41 ligado a uma porção

³⁴ Jianga, G.; Lina, Y.; Cai, M.; Zhao, H. *Synthesis* **2019**, 51, 4487.

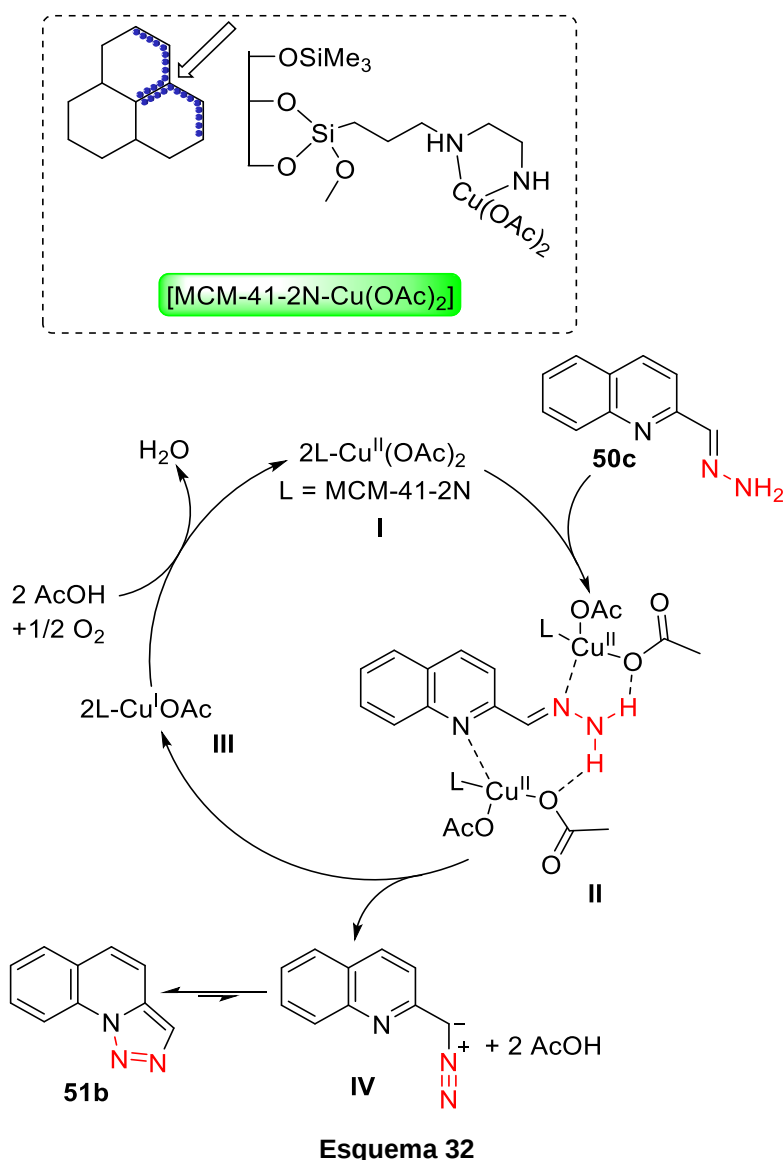
2-aminoetilamino coordenada de forma bidentada ao acetato de cobre(II) [MCM-41-2N-Cu(OAc)₂]. Esse catalisador foi sintetizado utilizando uma metodologia ambientalmente amigável com reagentes comercialmente disponíveis e de baixo custo. O catalisador pode ser recuperado ao final da reação por meio de um processo de filtração e foi reutilizado em pelo menos sete ciclos reacionais sem perda significativa da atividade catalítica (Esquema 31).

No procedimento reacional, quando a imina 2-(hidrazonometil)quinolina **50c** foi reagida na presença de 5 mol% do catalisador heterogêneo (MCM-41-2N-Cu(OAc)₂), utilizando acetato de etila como solvente a 60 °C, a triazolquinolina **51b** foi obtida em 52% de rendimento após 24 h (Esquema 31, Eq. 1). Posteriormente, uma estratégia *one-pot* foi realizada, na qual o quinolinil-2-carbaldeído **52c** foi reagido com hidrazina mono-hidratada, ácido acético em etanol sob refluxo. Após 6 h de reação, a imina **50c** foi formada e submetida a uma reação de ciclização na presença de 5 mol% de MCM-41-2N-Cu(OAc)₂ como catalisador, em uma mistura dos solventes acetato de etila:etanol (5:1) à temperatura ambiente. Após 2 h, a [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **51b** foi formada com rendimento de 80% (Esquema 31, Eq 2).



Esquema 31

O mecanismo proposto pelos autores inicia com a formação do intermediário **II** pela coordenação do MCM-41-2N-Cu(OAc)₂ **I** na imina **50c**. Posteriormente, ocorre a transferência de dois elétrons da hidrazona **50c** para cada um dos dois íons de cobre(II) do intermediário **II**, formando o MCM-41-2N-CuOAc **III** (Esquema 32). Esse intermediário é oxidado pelo oxigênio atmosférico, regenerando o catalisador **I** para um novo ciclo. Em paralelo, também é formado o intermediário diazo **IV**, o qual pode formar o produto de interesse [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **51b** pelo deslocamento do equilíbrio de **IV** para **51b** (Esquema 32).



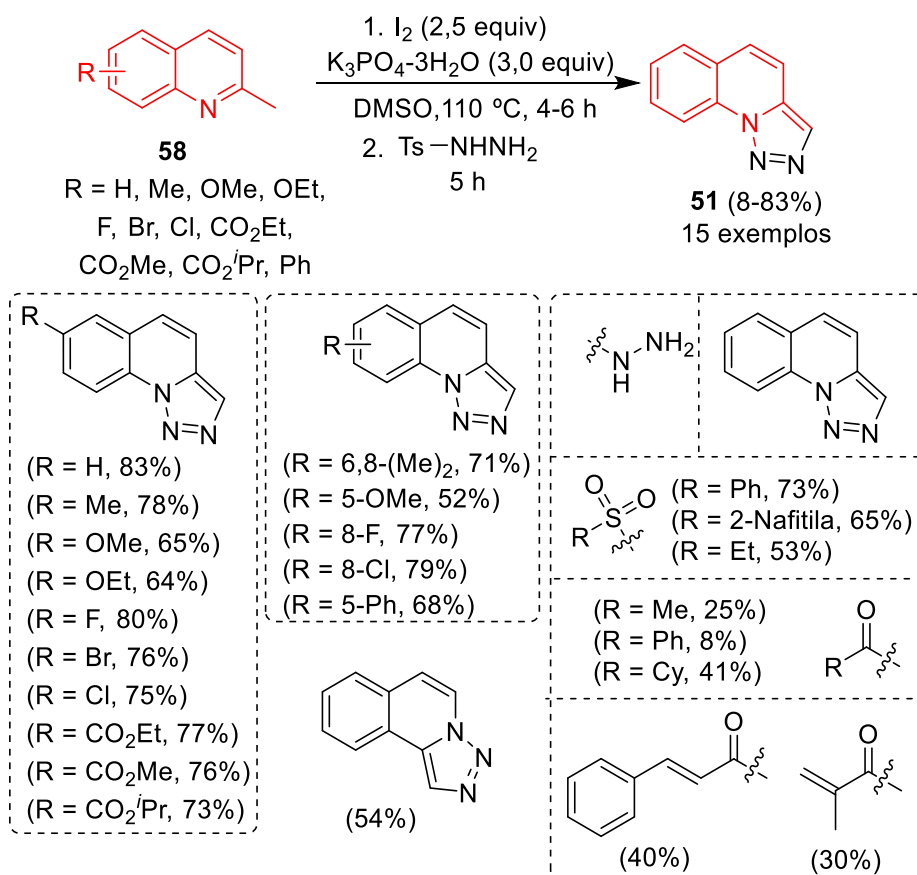
No ano de 2020, Zhu e colaboradores³⁵ descreveram um método livre de azida e de metal de transição para sintetizar [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas **51** utilizando iodo molecular (I₂) como promotor da reação (Esquema 33). Esses compostos **51** foram obtidos por meio de uma reação de anelação oxidativa em cascata *one-pot*, na qual a 2-metilquinolina **58** foi reagida com 2,5 equivalentes de I₂ em DMSO como solvente a 110 °C em tempos reacionais que variaram de 4 h a 6 h. Posteriormente, a *N*-tosilidrazina e 3 equivalentes de K₃PO₄·3H₂O foram adicionados à mistura reacional, a qual permaneceu à mesma temperatura (110 °C) até o desaparecimento da *N*-tosilidrazina (reação acompanhada pelos autores por CCD) (Esquema 33).

Sob estas condições, uma gama de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas **51**, substituídas com grupos retiradores e doadores de elétrons ligados em diferentes posições do anel aromático da quinolina foram obtidas em rendimentos que variaram de moderados a bons (52-83%). Esse método não apresentou influência de efeito eletrônico, apenas um exemplo apresentou um rendimento inferior (52%), quando a 5-metóxi[1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **51** foi obtida (Esquema 33).

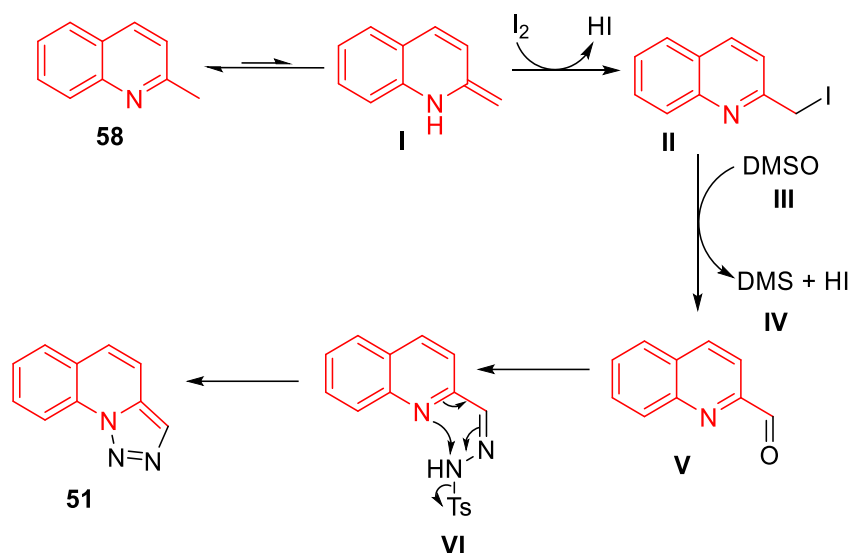
A reatividade da porção organil da organil hidrazina também foi avaliada, por meio da reação com 2-metilquinolina **58** com diferentes organil hidrazinas sob as condições previamente otimizadas pelos autores. Quando *N*-sulfonil hidrazinas substituídas com grupos fenila, 2-naftila ou etila foram testadas, a respectiva [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **51** foi obtida em rendimentos de 73%, 65% e 53%. Entretanto, quando hidrazinas substituídas com grupo acila foram utilizadas, o composto **51** foi formado com rendimentos que variaram de baixos a moderado (8%, 25% e 41%) (Esquema 33).

Resultados semelhantes foram observados quando as acil hidrazinas conjugadas foram testadas, as quais formaram o produto **51** com rendimentos moderados (30% e 40%). No entanto, nenhum destes grupos *N*-sulfonil ou *N*-acilidrazinas foram mais eficientes, comparados com a *N*-tosilidrazina, a qual proporcionou a formação do composto **51** em um bom rendimento (83%) (Esquema 33).

³⁵ Shang, Z.-H.; Zhang, Z.-X.; Weng, W.-Z.; Wang, Y.-F.; Cheng, T.-W.; Zhang, Q.-Y.; Song, L.-Q.; Shao, T.-Q.; Liu, K.-X.; Zhu, Y.-P. *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, 2, 409.



O mecanismo proposto pelos autores inicia com o equilíbrio entre a 2-metilquinolina **58** e o intermediário **I**, o qual reage com I₂ para formar a 2-(iodometil)quinolina **II** (Esquema 34). Posteriormente, o quinolinil-2-carbaldeído **IV** é formado pela oxidação do composto **II** na presença de DMSO **III** (oxidação de Kornblum). O composto **V** formado sofre uma reação de condensação com a *N*-tosilidrazina formando o intermediário imínico **VI**. Por fim, o produto **51** é obtido através de uma anelação seguida de uma etapa de oxidação do intermediário **VI** (Esquema 34).



Esquema 34

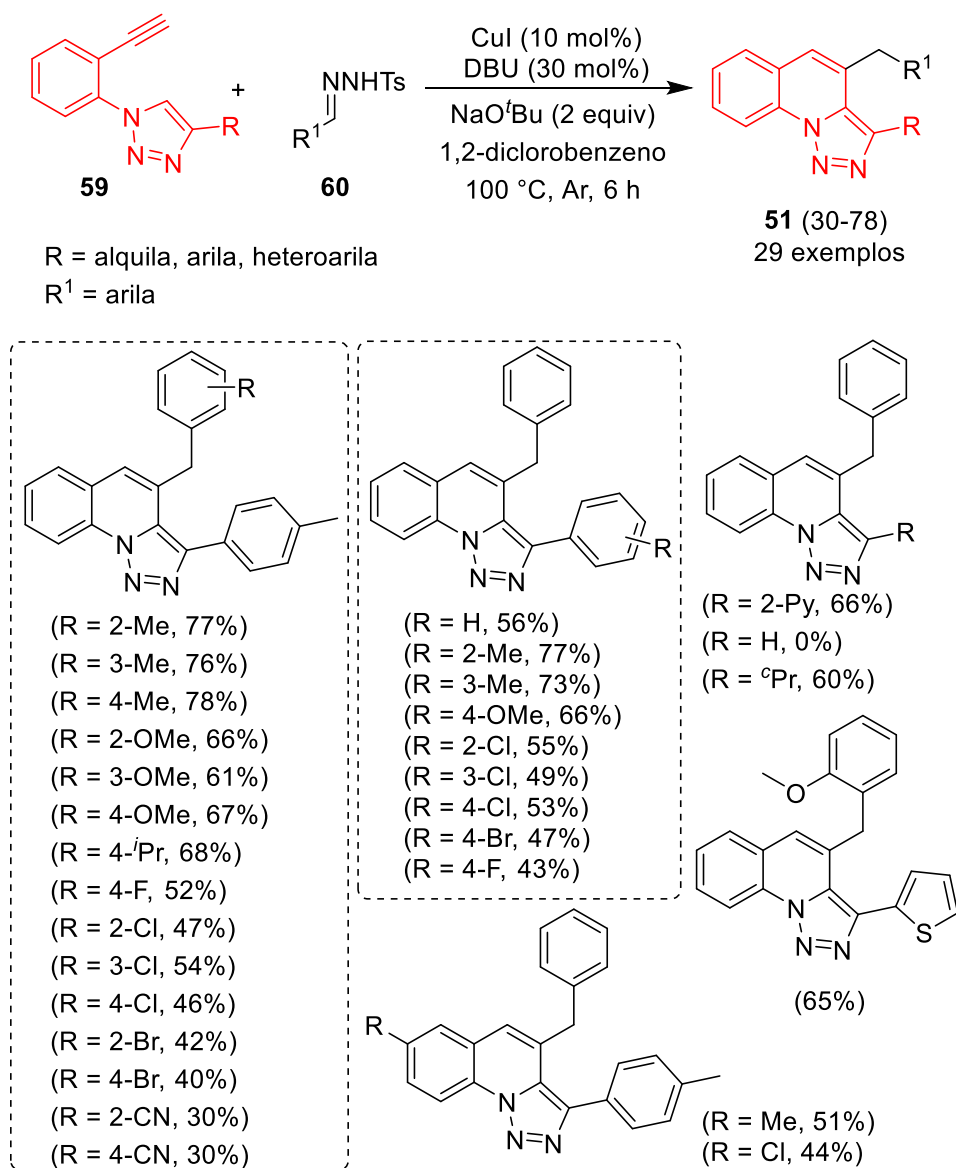
No mesmo ano, Jiang e colaboradores³⁶ descreveram a síntese de [1,2,3]-triazol[1,5-a]quinolinas **51** altamente funcionalizadas por meio do acoplamento cruzado catalisado por cobre entre os 1-(2-etinilaril)-1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos **59** e *N*-tosilidrazona **60** (Esquema 35). Os autores estabeleceram condições otimizadas quando os 1-(2-etinilaril)-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos **59** foram reagidos com *N*-tosil hidrazonas **60** (2 equiv.), na presença de CuI (10 mol%), DBU (30 mol%), NaO^tBu (2 equiv.) em 1,2-diclorobenzeno a 100 °C, sob atmosfera de argônio. Após 6 h, uma vasta gama de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas **51** altamente substituídas foram obtidas em rendimentos que variaram de baixos a bons (30-78%) (Esquema 35).

Esse método apresentou influência de efeito eletrônico dos diferentes grupos ligados ao anel aromático das *N*-tosil hidrazonas **60**. A presença de grupos doadores de elétrons no substrato proporcionou os produtos **51** com melhor rendimento (61-78%) quando comparado com a presença de grupos retiradores de elétrons, os quais formaram as respectivas [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas **51** em rendimentos inferiores (30-54%). Resultados semelhantes foram obtidos quando diferentes 1-(2-etinilfenil)-1,2,3-triazóis (4-aril substituídos no núcleo triazólico) **59** foram avaliados. A presença de grupos retiradores de elétrons ligados no anel aromático ligado na posição C-4 do núcleo triazólico do substrato **59** influenciou negativamente a reação. Neste caso, os produtos **51**

³⁶ Yang, J.; Xiong, S.; Ren, Y.; Xiao, T.; Jiang, Y. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 18, 7174.

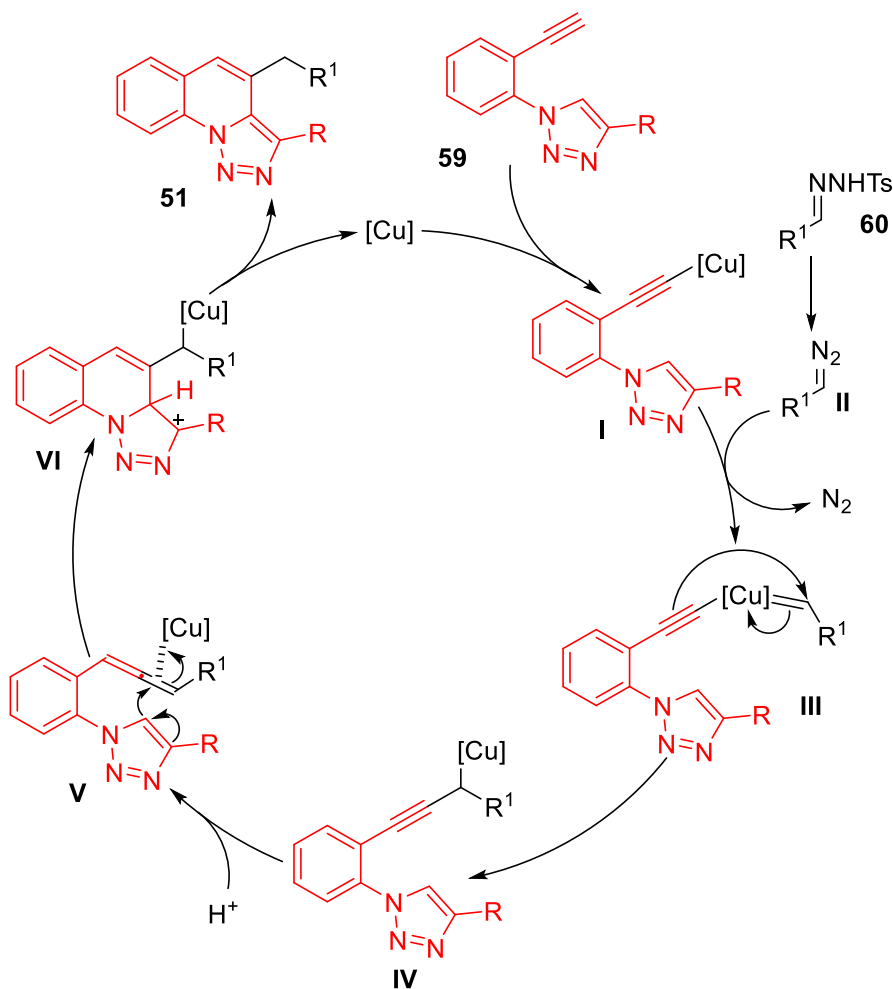
foram obtidos em rendimentos menores (43-55%) comparados à presença de grupos doadores de elétrons **51** (56-77%) (Esquema 35).

O método foi estendido eficientemente para a derivados contendo grupos alquila e heteroarila ligados na posição C-4 do núcleo triazólico. Os produtos substituídos com 2-piridinila e 2-tienila foram obtidos em rendimentos moderados, 66% e 65%, respectivamente. Um resultado similar foi obtido quando um grupo alquila (ciclopropila) foi avaliado, e o produto desejado foi obtido em 60% de rendimento. Por outro lado, quando 1-(2-etinilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol foi utilizado como substrato, o método não foi eficiente e o produto esperado não foi formado (Esquema 35).



Esquema 35

O mecanismo proposto pelos autores para a formação das [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas **51** se dá por meio da reação em cascata de acoplamento cruzado-alenilação-ciclização catalisada por cobre (Esquema 36). Inicialmente, ocorre a formação do acetileto de cobre **I** através da reação entre o triazol **59** e o catalisador de cobre. Em paralelo, a *N*-tosil hidrazona **60** reage com a base para formar o diazo composto **II** (Esquema 36). Posteriormente, o intermediário carbeno de cobre **III** é formado por meio da reação entre os intermediários acetileto de cobre **I** e **II**, os quais sofrem uma inserção migratória do carbeno metálico na ligação alquínil-Cu formando o intermediário **IV** (alquil cobre). Na etapa seguinte, ocorre a protonação do intermediário **IV** para formar o aleno **V**, que após uma etapa de ciclização forma o intermediário **VI**. Por fim, o produto esperado **51** é formado pela migração [1,3]-hidrogênio em **VI**, regenerando o catalisador de cobre para um novo ciclo catalítico (Esquema 36).



Esquema 36

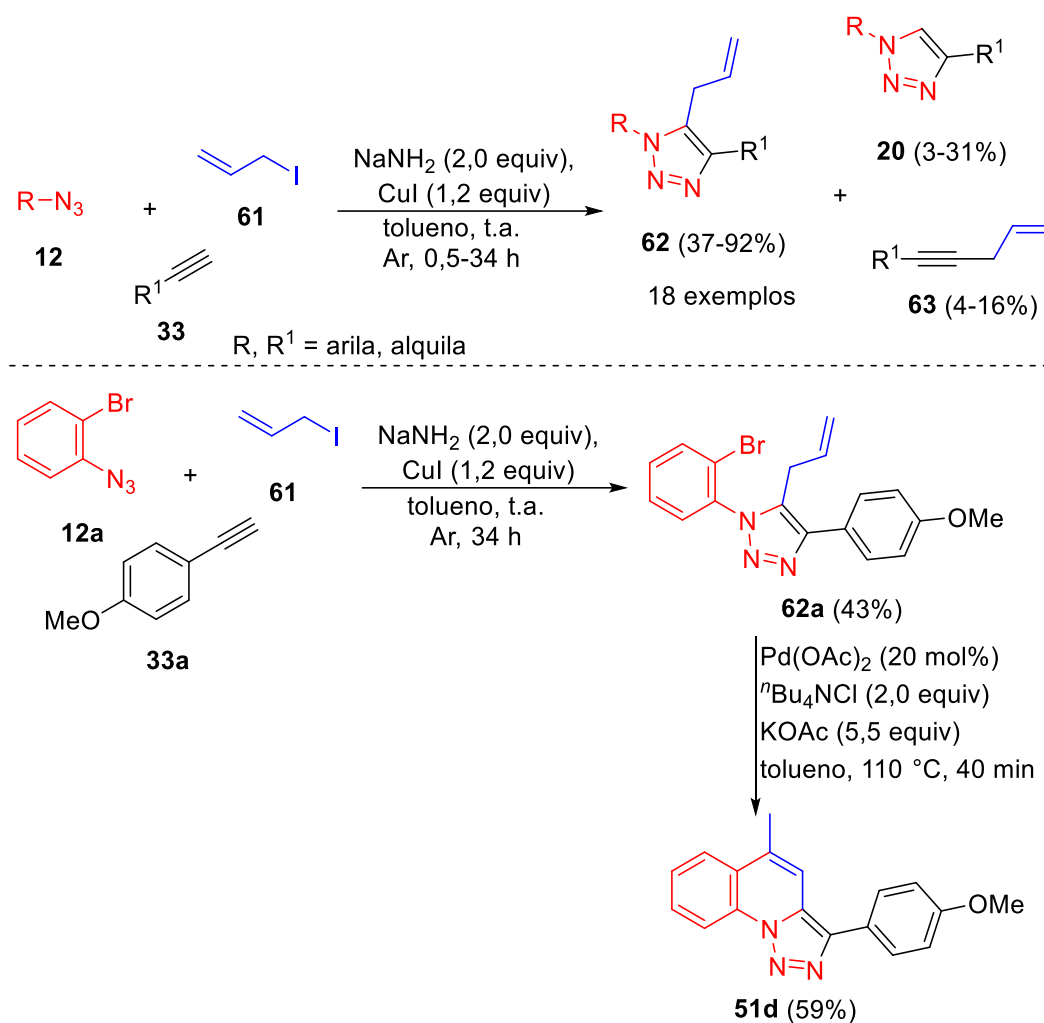
No mesmo ano, Ryu e seu grupo de pesquisa³⁷ descreveram a síntese de 5-alil-1,2,3-triazóis **62** por meio de uma reação multicomponente entre os alquinos terminais **33**, aril azidas **12** e iodetos de alila **61** (Esquema 37). Nesse trabalho, inicialmente ocorre a formação do 1,2,3-triazol pela reação de cicloadição [3+2], o qual em uma próxima etapa realiza um acoplamento com os iodetos de alila **61** para formar os 5-alil 1,2,3-triazóis **62** de interesse (Esquema 37).

As melhores condições foram estabelecidas, reagindo alquinos terminais **33**, aril azidas **12** (1,5 equiv.) e iodeto de alila **61** (4 equiv.) na presença de iodeto de cobre (1,2 equiv.) como catalisador, NaNH₂ (2 equiv.) como base e tolueno como solvente sob atmosfera de argônio. Utilizando estas condições, os autores sintetizaram um amplo escopo (18 exemplos) de 5-alil 1,2,3-triazóis **62**, ressaltando que na maioria dos casos houve a formação de co-produtos como 5-*H*-1,2,3-triazóis **20** e eninos **63** (Esquema 37).

Quando os autores realizaram a reação entre o 4-metoxi fenilacetileno **33a**, 1-azido-2-bromobenzeno **12a** e iodeto de alila **61a** sob as condições otimizadas, o 5-alil-1-(2-bromofenil)-4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol **62a** foi obtido com 43% de rendimento após 34 h de reação. De posse do composto **62a**, os autores voltaram suas atenções para sintetizar a [1,2,3]triazol[1,5-*a*]quinolina **51d** que foi obtida através de uma reação de Heck intramolecular (Esquema 37).

Assim, o composto **62a** foi reagido na presença de acetato de paládio (20 mol%), cloreto de tetrabutilamônio (2,0 equiv.) e acetato de potássio (5,5 equiv.) em tolueno, a 110 °C. Após 40 min de reação sob essas condições, a 3-(4-metoxifenil)-5-metil-[1,2,3]triazol[1,5-*a*]quinolina **51d** foi obtida com 56% de rendimento, por meio de uma reação tri componente do tipo CuAAC-alilação, seguida da reação de Heck intramolecular catalisada por paládio (Esquema 37).

³⁷ Song, Y.; Lee, S.; Dutta, P.; Ryu, J.-S. *Synthesis*, **2020**, 52, 744.



Esquema 37

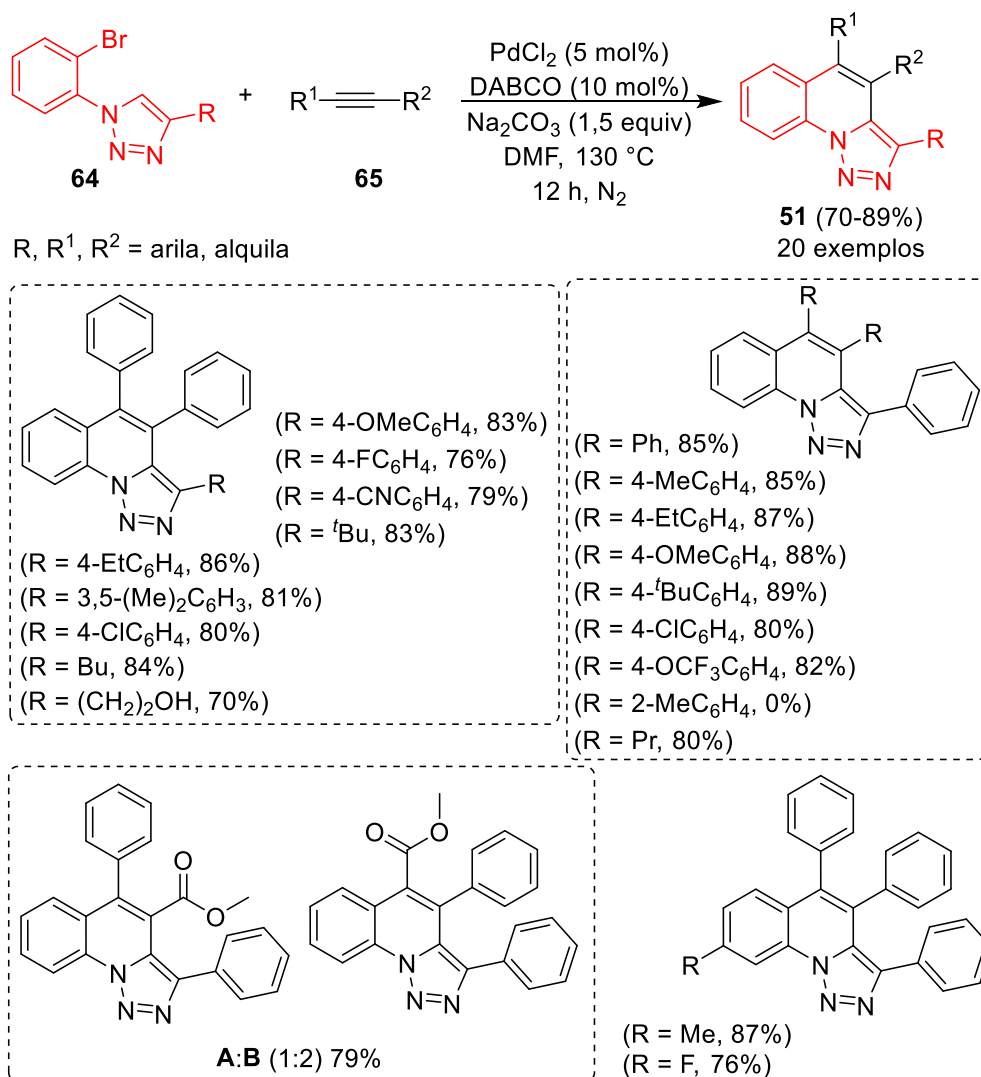
Também em 2020, Zhou e colaboradores³⁸ descreveram um método para sintetizar [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas **51** por meio de uma reação catalisada por paládio (Esquema 38). Neste método, *o*-triazol bromobenzenos **64** reagiram com alquinos internos **65** (1,25 equiv.) na presença de 5 mol% de cloreto de paládio (II) como catalisador, DABCO (10 mol%) e Na_2CO_3 (1,5 equiv.) em DMF a 130 °C por 12 h em um tubo selado, sob atmosfera de nitrogênio. Sob estas condições, diferentes [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas **51** poli-substituídas foram obtidas em rendimento variando de bons a excelentes (70-89%) (Esquema 38).

Esse método não foi sensível a efeitos eletrônicos quando 1,2-difenilacetileno reagiu com diferentes triazóis **64** e as 3-aril/alquil 4,5-difenil [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas **51** substituídas com porções alquila ou arila

³⁸ Qiu, H.; Zhou, P.; Liu, W.; Zhang, J.; Chen, B. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 2935.

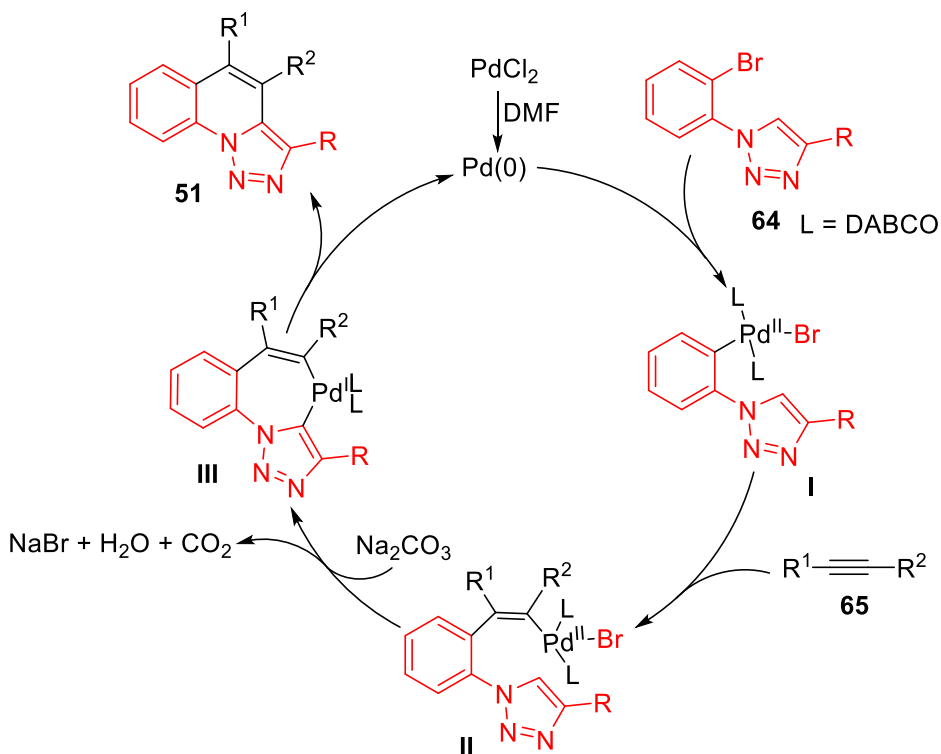
contendo grupos doadores de elétrons foram obtidas em bons rendimentos (70-86%). Resultados semelhantes foram observados quando o 1-(2-bromofenil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol foi reagido com diferentes alquinos internos simétricos **65**. Nesses casos, as 3-difenil-4,5-diaril/dialquil[1,2,3]triazol[1,5-*a*]quinolinas **51** contendo grupos doadores e retiradores de elétrons foram obtidas em excelentes rendimentos (80-89%) (Esquema 38).

No entanto, o método não foi eficiente quando o 1,2-di-*o*-tolilético foi utilizado como substrato e nesse caso o produto de interesse não foi formado. Interessantemente, quando um alquino não simétrico foi reagido com 1-(2-bromofenil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol, uma mistura dos produtos **A** e **B** foi observada. Quando os autores utilizaram o 3-fenilpropiolato de metila os compostos **A** e **B** foram formados com proporção de 1:2 dos isômeros 5-fenil:4-fenil, respectivamente (Esquema 38).



Esquema 38

O mecanismo proposto pelos autores está representado no Esquema 39 e se inicia com a formação da espécie ativa de Pd(0) através da redução do cloreto de paládio(II) pela DMF (Esquema 39). Posteriormente, o Pd(0) ativo realiza uma adição oxidativa na ligação C-Br do substrato **64** para formar a espécie aril paládio(II) **I**. Com isso, o intermediário **II** é formado pela coordenação entre a espécie de Pd(II) **I** na ligação tripla do material de partida **65** (Esquema 39). Em seguida, o intermediário de paládio vinílico **II** é formado por meio da carbopaladação de **I**. O paladaciclo **III** de 7 membros pode ser formado pela arilação da ligação C-H da porção triazólica na presença de base. Este paladaciclo **III** sofre uma etapa de eliminação redutiva (das ligações Csp²) formando as [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas **51** e regenerando Pd(0) para um novo ciclo reacional. É importante salientar que o Na₂CO₃ atua como uma base, enquanto o DABCO atua como ligante. No entanto, o DABCO também pode atuar como base, sendo que esta hipótese não foi descartada pelos autores (Esquema 39).



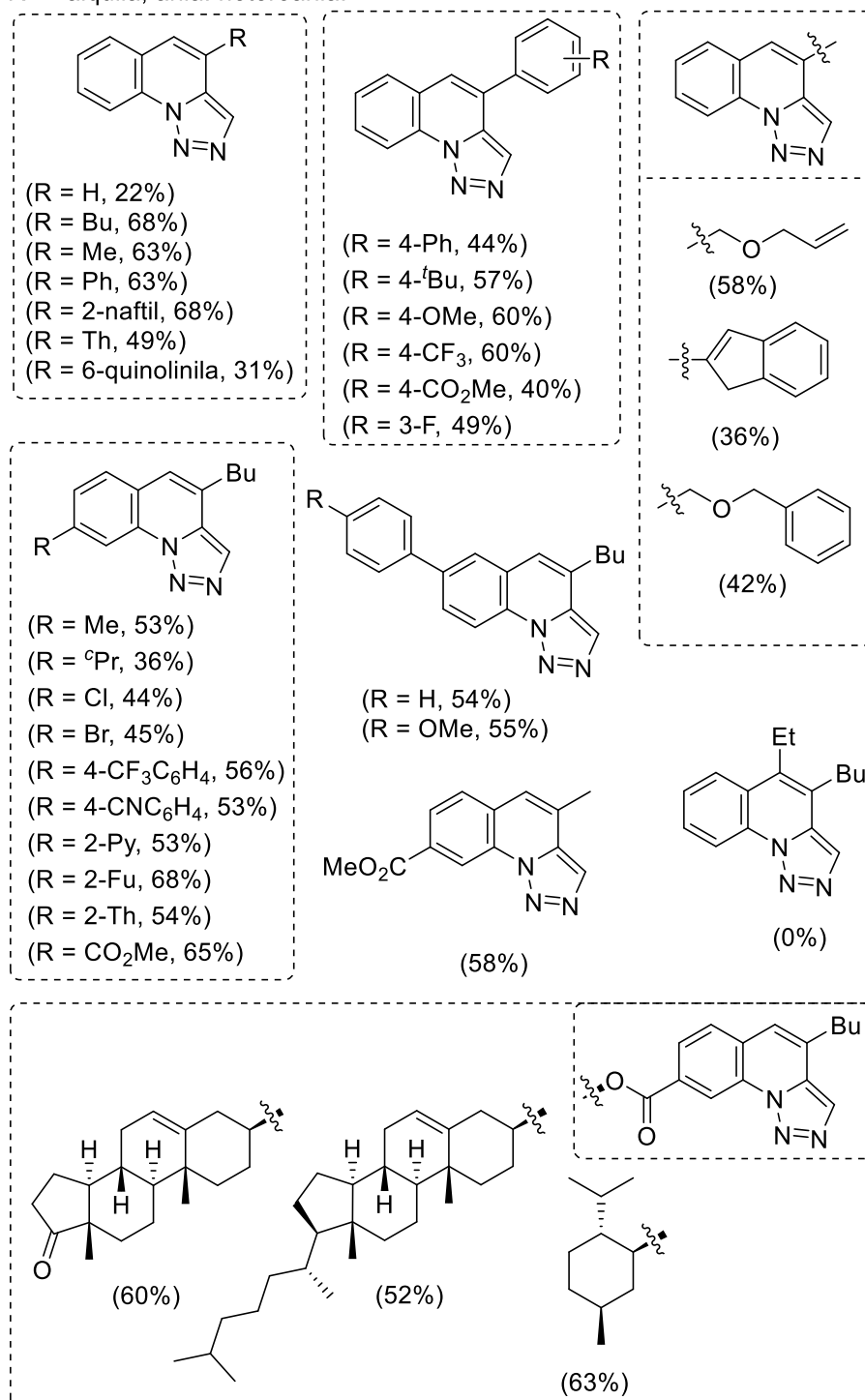
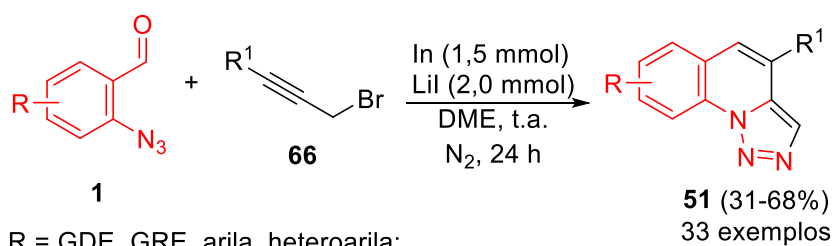
Esquema 39

Em 2021, Zeng e seu grupo de pesquisa³⁹ relataram um método para a síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas **51** através da reação entre 2-azidobenzaldeídos **1** e diferentes brometos propargílicos **66** mediada por índio em uma reação de anelação em cascata (Esquema 40). Uma diversidade de brometos propargílicos **66** foram reagidos com 2-azidobenzaldeídos **1** na presença de índio elementar (1.5 equiv.), LiI (2,0 equiv.) em DME como solvente à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte por um período de 24 h. Sob estas condições, os autores obtiveram 33 exemplos de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas **51** em rendimentos que variaram de baixo a bons (31-68%) (Esquema 40).

Foi relatado pelos autores que, quando o grupo funcional formila do 2-azidobenzaldeído foi substituído por uma cetona, como a 1-(2-azidofenil)propan-1-ona, não foi observada a formação do produto de interesse. Neste caso houve apenas a formação do 1-(2-azidofenil)propan-1-ol, um álcool secundário originado pela reação de redução da cetona de partida (Esquema 40).

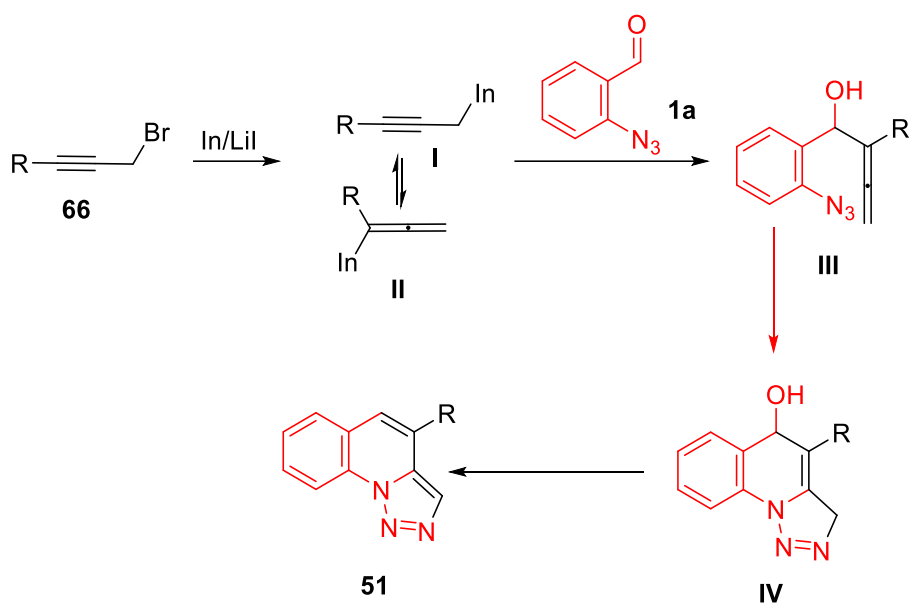
Além de obter compostos substituídos em diferentes posições (4, 7 e 8), tanto com grupos alquílicos quanto arílicos ou heteroarílicos, os autores sintetizaram [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas **51** substituídas na posição 8 com unidades orgânicas de elevada complexidade estrutural. Dentre estas unidades estão derivados do (L)-mentol, desidroepiandrosterona e colesterol, os quais foram obtidos em rendimentos de 63%, 52% e 60%, respectivamente (Esquema 40).

³⁹ Zhang, X.; Yang, J.; Xiong, N.; Han, Z.; Duan, X.; Zeng, R. *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, 19, 6346.



Esquema 40

Os autores propuseram um caminho reacional para a formação das [1,2,3]triazoil[1,5-a]quinolinas **51**, o qual inicia pela reação entre o brometo propargílico **66** e índio elementar para formar o intermediário **I** (Esquema 41). Esse intermediário está em equilíbrio com o intermediário alênico **II**, que na presença do 2-azidobenzaldeído **1a** forma o alenol **III**. Posteriormente, no intermediário alenol **III** ocorre uma cicloadição azida-aleno [3+2] intramolecular para formar o álcool **IV**, que após uma etapa de desidratação leva à formação da [1,2,3]triazoil[1,5-a]quinolina **51** (Esquema 41).



Esquema 41

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos para a síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas **4** e, num segundo momento, serão abordados os resultados envolvendo a síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas 3-carboxamidas **7**. Para cada uma das referidas classes de compostos, serão abordados os testes iniciais para determinação da melhor condição reacional, seguido da ampliação do escopo reacional com a exploração da versatilidade do método. Também serão discutidos os dados espectrais e o mecanismo reacional.

3.1. Síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas

Com o intuito de obter *N*-heterociclos por meio de reações de cicloadição [3+2] entre compostos carbonílicos e azidas orgânicas utilizando a organocatálise, os testes reacionais tiveram início a partir de um método previamente descrito por Ramachary e colaboradores^{7c} no ano de 2014. Neste estudo foi realizada a síntese de diferentes triazóis através do mecanismo via formação de enolato intermediário, utilizando DBU como organocatalisador.

Adaptando as condições desse método, foi utilizado o 2-azidobenzaldeído **1a** e acetoacetato de etila **2a** como substratos, na presença de 10 mol% de DBU como catalisador, o qual apresenta $pK_{aH} = 13,9$; em DMSO segundo estudo relatado da literatura,⁴⁰ e dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente à temperatura ambiente (25 °C). O desempenho da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD) e após 24 h, o triazol **3a**, foi obtido como o único produto na reação em rendimento de 82% (Tabela 1, linha 1).

Visto que o foco do trabalho foi realizar uma segunda ciclização *one-pot* para obter o [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina-3-carboxilato de etila **4a**, realizou-se uma reação sob as mesmas condições reacionais anteriores, porém, com uma temperatura mais elevada (70 °C). Sob esta condição, o triazol **3a** foi obtido em 30% de rendimento e a [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **4a** de interesse em 46% de rendimento (Tabela 1, linha 2). Ainda, verificou-se o papel fundamental do organocatalisador para a formação dos produtos **3a** e **4a**, através de uma reação na ausência do mesmo. Nesse caso, porém não houve consumo dos materiais

⁴⁰ Tshepelevitsh, S.; Kütt, A.; Lõkov, M.; Kaljurand, I.; Saame, J.; Heering, A.; Plieger, P. G.; Vianello, R.; Leito, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6735.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

de partida mesmo após 24 h de reação, e apenas uma quantidade traço do triazol **3a** foi observada. Cabe ressaltar que os materiais de partida não consumidos foram recuperados ao final da etapa reacional (Tabela 1, linha 3).

Tabela 1 - Otimização das condições reacionais para formar o composto **4a**.^a

Linha	Base (mol%)	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b	
					3a	4a
1	DBU (10)	DMSO	25	24	82	n.d.
2	DBU (10)	DMSO	70	24	30	46
3	--	DMSO	70	24	traços	n.d.
4	Et ₂ NH (10)	DMSO	70	24	80	n.d.
5	Et ₃ N (10)	DMSO	70	24	67	traços
6	DABCO (10)	DMSO	70	24	60	14
7	DMAP (10)	DMSO	70	24	64	9
8	<i>N,N</i> -dimetil anilina (10)	DMSO	70	24	28	n.d.
9	K ₂ CO ₃ (10)	DMSO	70	24	58	traços
10	Cs ₂ CO ₃ (10)	DMSO	70	24	49	6
11	KO ^t Bu (10)	DMSO	70	24	53	16
12	KOH (10)	DMSO	70	24	50	34
13	DBU (20)	DMSO	70	24	22	53
14	DBU (20)	DMSO	100	24	9	77
15	DBU (20)	DMSO	120	24	traços	92
16	DBU (10)	DMSO	120	24	27	62
17	DBU (20)	tolueno	111	24	15	n.d.
18	DBU (20)	MeCN	82	24	49	17
19	DBU (20)	DMF	120	24	19	47
20	DBU (20)	etilenoglicol	120	24	traços	n.d.
21	DBU (20)	DMSO	120	8	34	52
22 ^c	DBU (20)	DMSO	120	1	23	65
23 ^d	DBU (20)	DMSO	120	24	traços	85

^a Reações realizadas com 2-azidobenzaldeído **1a** (0,25 mmol), acetoacetato de etila **2a** (0,25 mmol), base, em solvente (0,25 mL) sob ar atmosférico. O progresso da reação foi acompanhado por CCD. ^b Os rendimentos dos produtos isolados foram determinados, após purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel. ^c Reação realizada sob irradiação de micro-ondas por 1 h a 120 °C. ^d Reação realizada sob atmosfera de nitrogênio. n.d. = produto não detectado.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Com a finalidade de obter o composto **4a** com um melhor rendimento, verificou-se a influência de diferentes temperaturas, a natureza e quantidade da base, o tipo de solvente além de fontes alternativas de energia nesta reação. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 1.

Ao avaliar a eficácia de diferentes organocatalisadores, foi observado que ao utilizar uma amina secundária (dietilamina, $pK_{aH} = 10,5$; em DMSO), apenas o triazol **3a** foi obtido em 80% de rendimento (Tabela 1, linha 4). Posteriormente, verificou-se a influência de diferentes aminas terciárias, como Et_3N ($pK_{aH} = 9,0$; em DMSO), DABCO ($pK_{aH} = 9,06$; em DMSO), DMAP ($pK_{aH} = 9,6$; em H_2O), e a *N,N*-dimetil anilina ($pK_{aH} = 2,7$; em DMSO), as quais geraram o triazol **3a** em rendimentos moderados (67%, 60%, 64% e 28%, respectivamente), além do produto **4a** em pequenas quantidades, quando formado (Tabela 1, linhas 5-8). O mesmo comportamento foi observado quando bases inorgânicas como K_2CO_3 , CS_2CO_3 , KO^tBu ($pK_{aH} = 17$; em H_2O) e KOH ($pK_{aH} = 15,7$; em H_2O) foram testadas, e em todos os casos o triazol **3a** foi obtido preferencialmente. Nenhuma base se mostrou mais eficiente, do que quando DBU foi utilizado (Tabela 1, linhas 4-12 vs. 2).

Obteve-se um pequeno acréscimo no rendimento do produto de interesse **4a** quando a quantidade do organocatalisador (DBU, $pK_{aH} = 13,9$; em DMSO) foi elevada de 10 mol% para 20 mol% (53% de rendimento) (Tabela 1, linha 2 vs 13). Bons resultados foram obtidos quando a temperatura foi elevada, de 70 °C para 100 °C. Sob essa condição, o produto de interesse **4a** foi obtido em 77% de rendimento e o triazol **4a** em apenas 9% de rendimento (Tabela 1, linha 13 vs 14). Elevando ainda mais a temperatura para 120 °C, obteve-se apenas traços do triazol **3a** e um excelente rendimento (92%) do [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina-3-carboxilato de etila **4a** (Tabela 1, linha 15).

Com o intuito de reduzir a quantidade de DBU utilizada, realizou-se outro teste com 10 mol% do organocatalisador à 120 °C. Entretanto, neste caso o produto de interesse **4a** foi obtido em 62% de rendimento e o intermediário triazólico **3a** em 27% (Tabela 1, linha 15 vs linha 16). Com base nesse resultado, fixou-se em 20 mol% a quantidade ideal de DBU para seguir os testes.

Além do DMSO, outros solventes foram estudados. Quando a reação foi realizada na presença de um solvente apolar (tolueno) apenas o triazol **3a** foi

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

formado (reação realizada a 111 °C) e em um baixo rendimento (15%) (Tabela 1, linha 17). Ao avaliar solventes polares apróticos como acetonitrila ($pK_{aH} = 24,31$; DBU em MeCN) e *N,N*-dimetilformamida, o composto **4a** foi obtido em 17% e 47%, além da formação do triazol **3a** em 49% e 19% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, linhas 18-19). Apesar de a DBU ter um caráter mais básico em MeCN do que em DMSO, a reação não procedeu-se de forma mais eficiente. Por outro lado, quando utilizou-se o etilenoglicol, apenas uma quantidade traço do triazol **3a** foi obtida (Tabela 1, linha 20). Esses solventes se mostraram mais eficientes que o solvente apolar, porém menos eficientes do que o DMSO.

Com o propósito de avaliar o tempo reacional, realizou-se uma reação com período de 8 horas. Neste caso o [1,2,3]triazol[1,5-*a*]quinolina-3-carboxilato de etila **4a** e o triazol **3a** foram isolados em apenas 54% e 34% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, linha 21). Adicionalmente, o aquecimento convencional foi substituído pela irradiação com micro-ondas, uma fonte alternativa de energia e, após 1 h de reação, o composto **4a** foi obtido em 65% de rendimento (Tabela 1, linha 22). Foi decidido então, manter a fonte convencional de aquecimento.

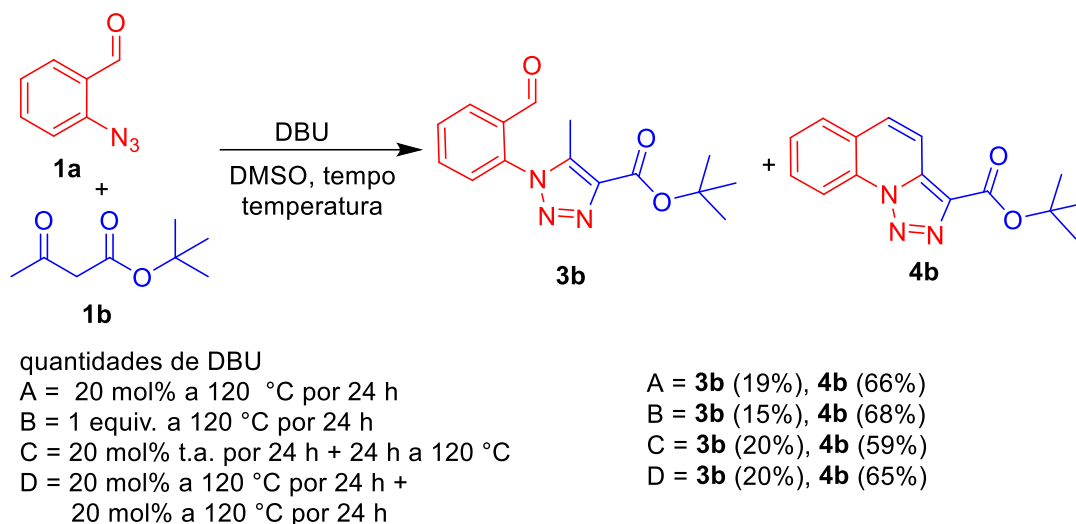
Também foi realizado um teste sob atmosfera de nitrogênio, entretanto, não houve mudança significativa no rendimento do produto **4a**, o qual foi de 85% (Tabela 1, linha 23). Avaliando os resultados da Tabela 1, determinou-se como melhor condição reacional a linha 15, em que são utilizadas quantidades equivalentes dos materiais de partida - 0,25 mmol do 2-azidobenzaldeído **1a** e 0,25 mmol do acetoacetato de etila **2a**, na presença de 0,25 mL de DMSO como solvente e 20 mol% de DBU como catalisador à uma temperatura de 120 °C por 24 h, sob atmosfera aberta.

Após a otimização das condições reacionais, iniciou-se a avaliação do escopo reacional, primeiramente variando os compostos carbonílicos, seguido pela avaliação de diferentes azidas orgânicas (Esquema 43). Considerando os diferentes compostos carbonílicos, observou-se um rendimento moderado do composto **4b** (66%) quando acetoacetato de *t*-butila **2b** foi utilizado como substrato sob as condições otimizadas (Esquema 43). Devido à observação de um decréscimo significativo no rendimento, quando comparado à reação

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

utilizando acetoacetato de etila **2a**, alguns testes foram realizados com a finalidade de elevar o rendimento do composto **4b**.

Realizou-se um teste utilizando quantidade equivalente de DBU sob as condições otimizadas (Esquema 42, condição B). Adicionalmente, realizou-se um teste reacional em duas etapas, em que primeiramente reagiu-se a azida **1a** e o composto carbonílico **2b** na presença de 20 mol% de DBU a temperatura ambiente por 24 h. Após esse período, a reação foi aquecida à 120 °C, permanecendo sob essa temperatura por mais 24 h (Esquema 42, condição C). Em outro experimento, os materiais de partida reagiram na presença de 20 mol% de DBU durante as primeiras 24 h a 120 °C. Subsequentemente, adicionou-se mais 20 mol% de DBU ao meio reacional, permanecendo por mais 24 h a 120 °C (Esquema 42, condição D). Nos três testes obteve-se resultados semelhantes, com rendimentos do composto **4b** semelhantes aqueles da reação realizada sob as condições otimizadas (Esquema 42, condição A).



Esquema 42

Posteriormente, avaliou-se a expansão do escopo reacional variando diferentes β -cetoésteres **2** sob a condição pré-estabelecida e os resultados obtidos encontram-se no Esquema 43. Quando utilizou-se um éster alquílico (acetoacetato de *n*-pentila), a [1,2,3]triazol[1,5-*a*]quinolina **4c** foi obtida em 75% de rendimento (Esquema 43). Rendimentos moderados (48% e 51%) foram obtidos das [1,2,3]triazol[1,5-*a*]quinolinas **4d** e **4e** substituídas na posição 3 com os grupos éster 1-fenil-1-etila e benzila, respectivamente. Interessantemente, quando utilizou-se um β -ceto éster substituído com um grupo alquinila, a reação

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

se mostrou quimiosseletiva, uma vez que a elevadas temperaturas, o grupo alquinila pode facilmente reagir com a azida.^{5a,b} Sob as condições otimizadas, houve a cicloadição 1,3-dipolar exclusivamente na porção do enol, formando o produto desejado **4f** em 30% de rendimento (Esquema 43).

Analizou-se a versatilidade do método frente a outros grupos funcionais, substituindo, os β -cetoésteres por 1,3-dicetonas. Inicialmente, testou-se a 2,4-pentanodiona e o produto desejado **4g**, substituído com grupo acetila, foi formado em 71% de rendimento. Adicionalmente, testou-se a reação de **1a** com diferentes 1-arilbutano-1,3-dionas **2i-l** contendo grupos doadores de elétrons (GDE) ou grupos retiradores de elétrons (GRE). Os produtos de interesse **4i-l** foram obtidos com rendimentos de moderados a bons (62-85%). Quando utilizou-se um substrato contendo um grupo doador de elétrons ligado ao anel aromático como por exemplo **2i**, a 1-(4-metoxi-fenil) butano-1,3-diona **2i**, o produto de interesse **4i** foi formado em elevado rendimento (85%).

Por outro lado, as 1-arilbutano-1,3-dionas **2h** e **2j-k** formaram seus respectivos produtos **4h** e **4j-k** em rendimentos moderados (68%, 69% e 62%, respectivamente). Esses resultados sugerem que o grupo metoxila, doador de elétrons, poderia facilitar a etapa de condensação intramolecular (ver Esquema 47, no tópico 3.2, Proposta mecanística). Quando a 1-(2-metoxi-fenilbutano) - 1,3-diona **2l** foi utilizada como substrato, o produto de interesse **4l** foi obtido em um bom rendimento de 71%, apesar do impedimento estérico (Esquema 43).

De maneira geral, é possível verificar que ao utilizar os substratos 1,3-dicetonas, os produtos desejados foram obtidos com rendimentos levemente superiores àqueles quando utilizam os β -cetoésteres. Dentre os β -cetoésteres, é possível verificar que os β -cetoacetatos substituídos com grupos alquílicos se mostraram mais reativos do que os derivados de grupos benzílicos e alquinilas (Esquema 43).

Com a finalidade de avaliar a influência do grupo o-carbonil ligado na fenilazida **1**, o grupo formila ligado na posição adjacente à fenilazida foi substituído pelo grupo acetila. Com essa mudança (de 2-azidobenzaldeído **1a** para 2'-azidoacetofenona **1b**) foi possível comparar a reatividade dos grupos aldeído e cetona presentes nas respectivas azidas utilizadas. Aplicou-se o método desenvolvido para a reação de 2'-azidoacetofenona **1b** com diferentes β -cetoésteres substituídos **2a-f** e 1,3-dicetonas **2g-l**. Uma vez que aldeídos são

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

mais reativos que cetonas, observou-se essa diferença quando acetoacetato de etila **2a** foi reagido com 2'-azidoacetofenona **1b**, o [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina-5-metil-3-carboxilato de etila **4m** foi obtido em rendimento menor (75%), comparado à utilização do 2-azidobenzaldeído **1a** (**4a**, 92%). Neste caso, o intermediário triazólico **3m** foi isolado e identificado em rendimento de 23%. Esses resultados podem ser atribuídos, pelo menos em parte, ao impedimento estérico, devido ao grupo metila na 2'-azidoacetofenona **1b**, quando comparado ao grupo aldeído do 2-azidobenzaldeído **1a** (Esquema 43).

Ao verificar o desempenho de outros β -ceto ésteres **2b-f**, foram obtidos rendimentos moderados. Assim, quando o acetoacetato de *t*-butila **2b** foi utilizado, o produto **4n** foi obtido em 64% de rendimento. Similarmente, quando o acetoacetato de *i*-pentila **2c** foi utilizado, o composto **4o** foi obtido em 70% de rendimento. Resultados semelhantes foram obtidos quando utilizou-se β -ceto ésteres substituídos com derivados do grupos benzila **2d-e**, os quais formaram os produtos de interesse **4p** e **4q** em 51% e 52% de rendimento, respectivamente. Contudo, quando utilizou-se um β -ceto éster substituído com grupo propargila **2f**, o produto de interesse **4r** foi detectado em pequenas quantidades (rendimento <5%) sendo identificado por análise por espectroscopia de massas e não obteve-se quantidade suficiente para realizar as demais análises necessárias (Esquema 43).

Avaliou-se também outros grupos funcionais, como as 1,3-dicetonas. Ao utilizar a 2,4-pentanodiona, a [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **4s** substituída com um grupo cetona foi obtida em 69% de rendimento. Ainda, quando a 1-fenil-2,4-butanodiona **2h** foi utilizada, o produto de interesse **4t** foi obtido em 63% de rendimento. Uma hipótese para esse pequeno decréscimo no rendimento seria pelo maior impedimento estérico do grupo fenila quando comparado ao grupo metila ligado à carbonila (Esquema 43).

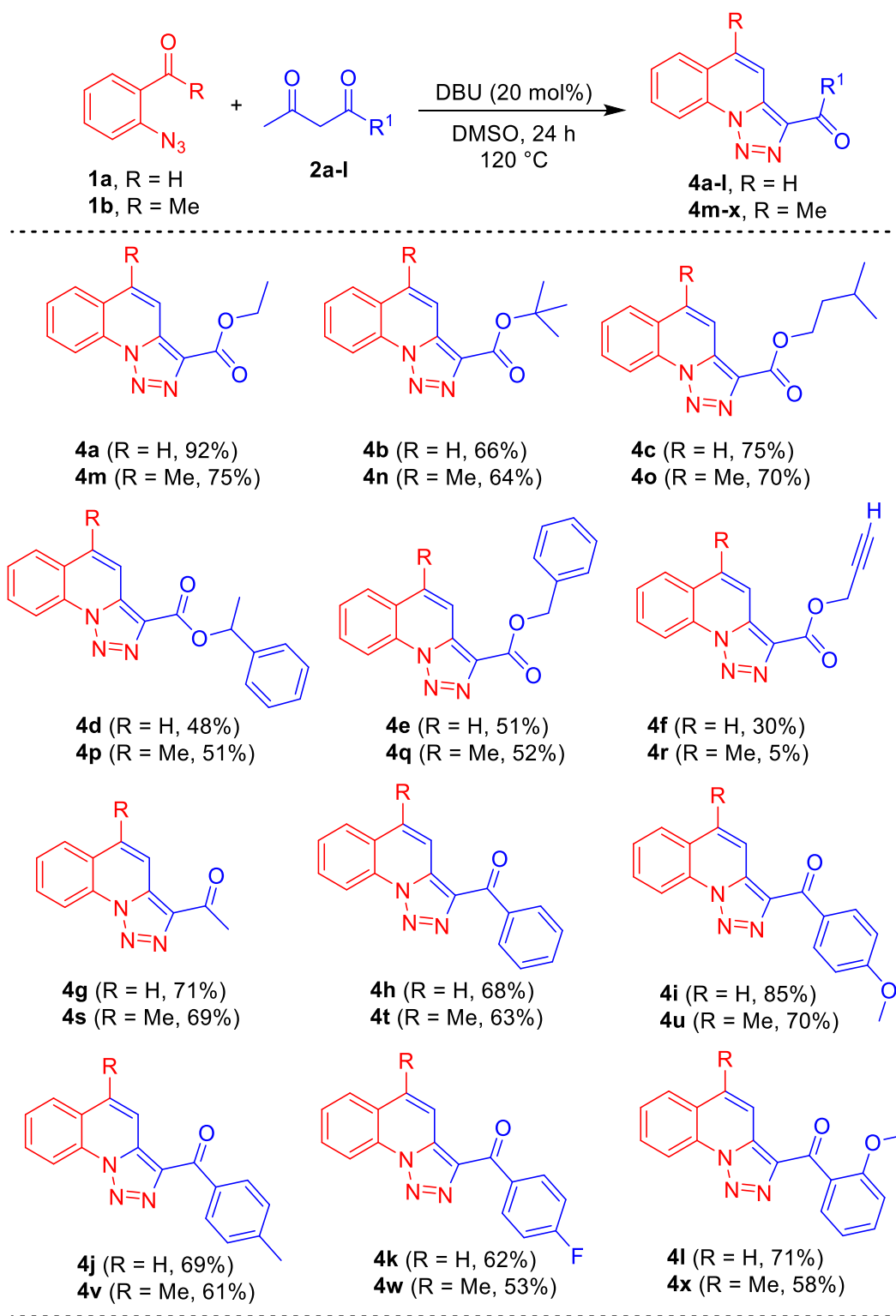
Quando a azida **1b** foi reagida com diferentes 1-arylbutano-1,3-dionas **2i-l** contendo grupos doadores de elétrons (GDE) ou grupos retiradores de elétrons (GRE), foram obtidos resultados similares aos observados para o uso 2-azidobenzaldeído **1a**. A presença de grupos doadores de elétrons na posição *para* do anel aromático das 1-arylbutano-1,3-dionas **2i-l** influenciou positivamente a reação, fornecendo os produtos esperados **4u** e **4v** foram isolados em

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

rendimentos de 70% (R = OMe) e 61% (R = Me), respectivamente (Esquema 43).

No entanto, a presença de um grupo retirador de elétrons na posição *para* do anel aromático (atribuído a efeito eletrônico) ou grupo doador de elétrons na posição *orto* do anel aromático (atribuído a fatores estéricos) dos substratos **2** influenciaram negativamente a reação. Isso pode ser verificado através da obtenção do produto **4w** em menor rendimento (53%) quando a 1-(4-fluorofenil)butano-1,3-diona **2k** foi utilizada como substrato. Já quando utilizou-se a 1-(2-metoxifenil)butano-1,3-diona **2l** como material de partida, a [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **4x** de interesse foi obtida em rendimento de 58% (Esquema 43).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados



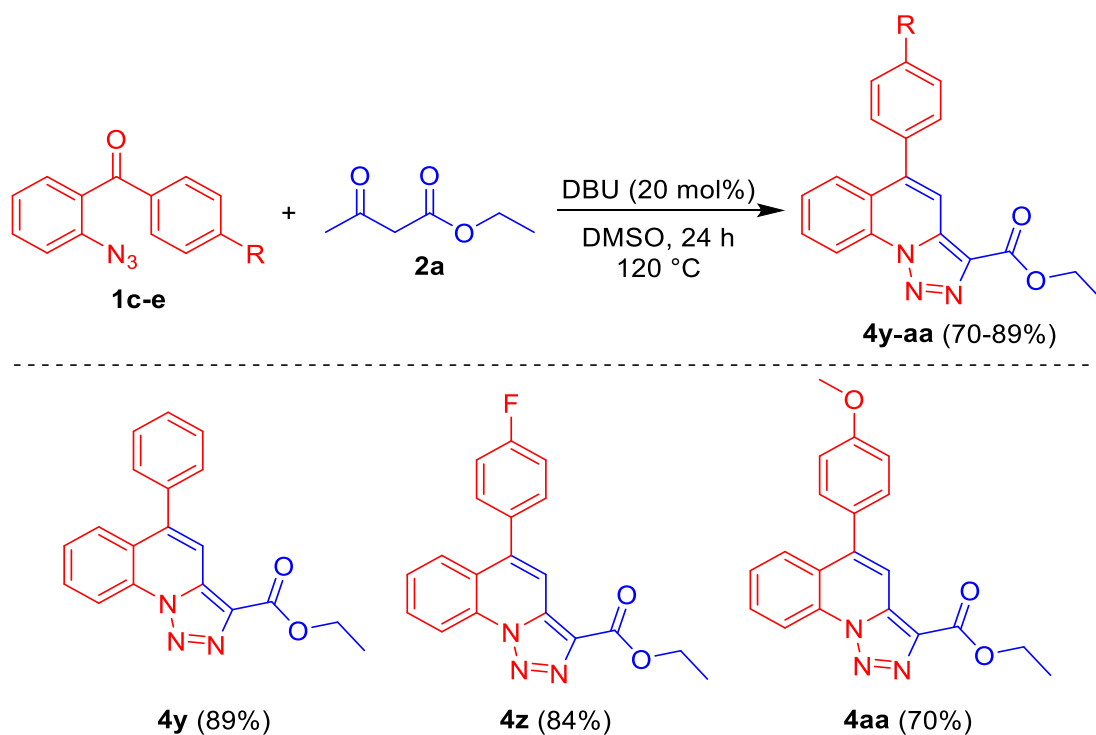
Esquema 43

Em seguida, avaliou-se a eficiência do método desenvolvido na reação de 2-azidobenzofenonas **1c-e** com acetoacetato de etila **2a** (Esquema 44). As 5-aryl-[1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas-3-carboxilato de etila **4** de interesse **4y-aa**

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

foram obtidas em rendimentos que variaram de bons a excelentes (70-89%). O produto **4y**, derivado da 2-azidobenzofenona **1c**, foi formado com rendimento de 89%, enquanto as benzofenonas *para*-substituídas **1d** e **1e** reagiram com o acetoacetato de etila **2a** formando os respectivos produtos **4z** e **4aa** em rendimentos de 84% e 70%, respectivamente (Esquema 44).

Já a presença do átomo de flúor na posição *para* do anel aromático (retirador de elétrons), não influenciou a reatividade do substrato **1d**. A presença do grupo metoxila (doador de elétrons) na mesma posição (*para*) no composto **1e**, causou um decréscimo na reatividade do reagente **1e**, provavelmente devido à diminuição na eletrofilicidade do grupo carbonila (Esquema 44, composto **4y-z** vs. **4aa**).



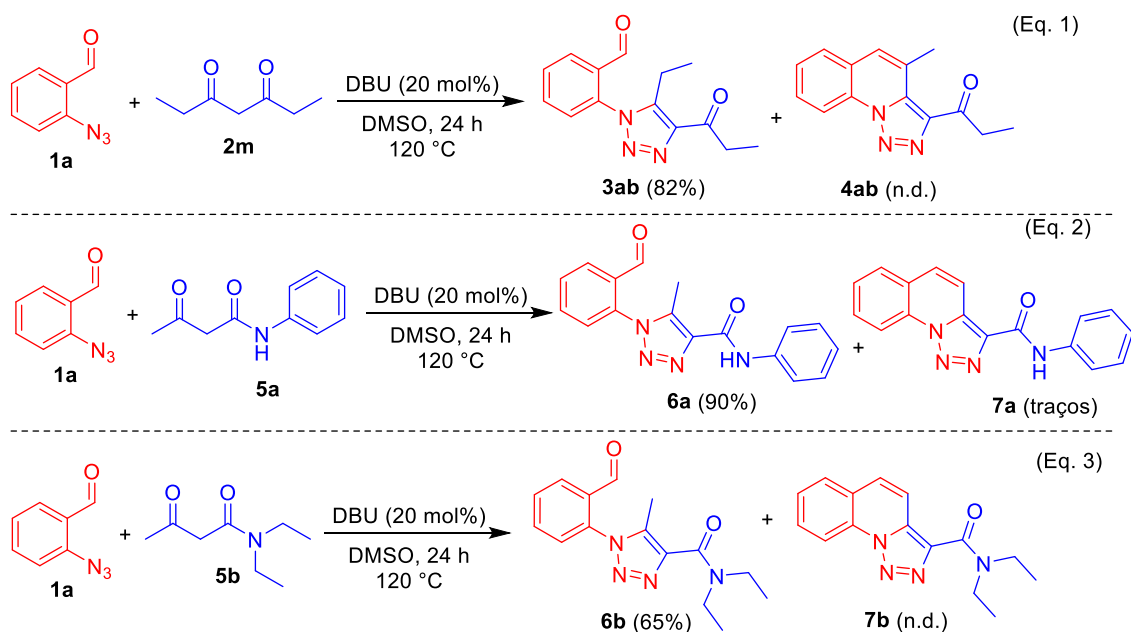
Esquema 44

Posteriormente, testou-se um composto 1,3-dicarbonílico contendo grupos etila nas extremidades, a 3,5-heptanodiona **2m**. Nesse caso, apenas o triazol **3ab** foi formado em rendimento de 82% (Esquema 45, Eq. 1). Com a finalidade de ampliar ainda mais a gama de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas e verificar a versatilidade frente a diferentes grupos funcionais, testou-se o método utilizando uma β -cetoamida secundária. Assim, quando a β -cetoamida **5a** foi utilizada, apenas traços do produto desejado **7a** foi formado. Similarmente ao

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

resultado descrito acima, nesta reação o intermediário triazólico **6a** substituído com a amida secundária foi obtido com rendimento de 90% (Esquema 45, Eq. 2).

Acredita-se que o organocatalisador poderia estar comprometido devido à presença de um hidrogênio ácido ligado no grupo amida. Para verificar esta hipótese, amidas terciárias foram sintetizadas, e testadas na reação. De posse da β -cetoamida terciária **5b**, realizou-se uma reação sob as condições otimizadas e, a exemplo do observado com a β -cetoamida secundária **5a**, não houve a formação da [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **7b** e apenas o triazol **6b** foi formado, em rendimento de 65% (Esquema 45, Eq. 3). Com esse resultado, conclui-se que esse método se mostrou ineficiente a esse grupo funcional.



Esquema 45

3.2. Proposta mecanística

Com a finalidade de propor um mecanismo plausível para a reação, realizou-se alguns experimentos de controle. Inicialmente, a reação entre os compostos **1a** e **2a** foi conduzida na presença de TEMPO, levando aos produtos **3a** e **4a** em 14% e 74% de rendimento, respectivamente. Esse resultado sugere que a reação não envolve radicais, uma vez que o TEMPO é um inibidor radicalar (Esquema 46, Eq. 1).

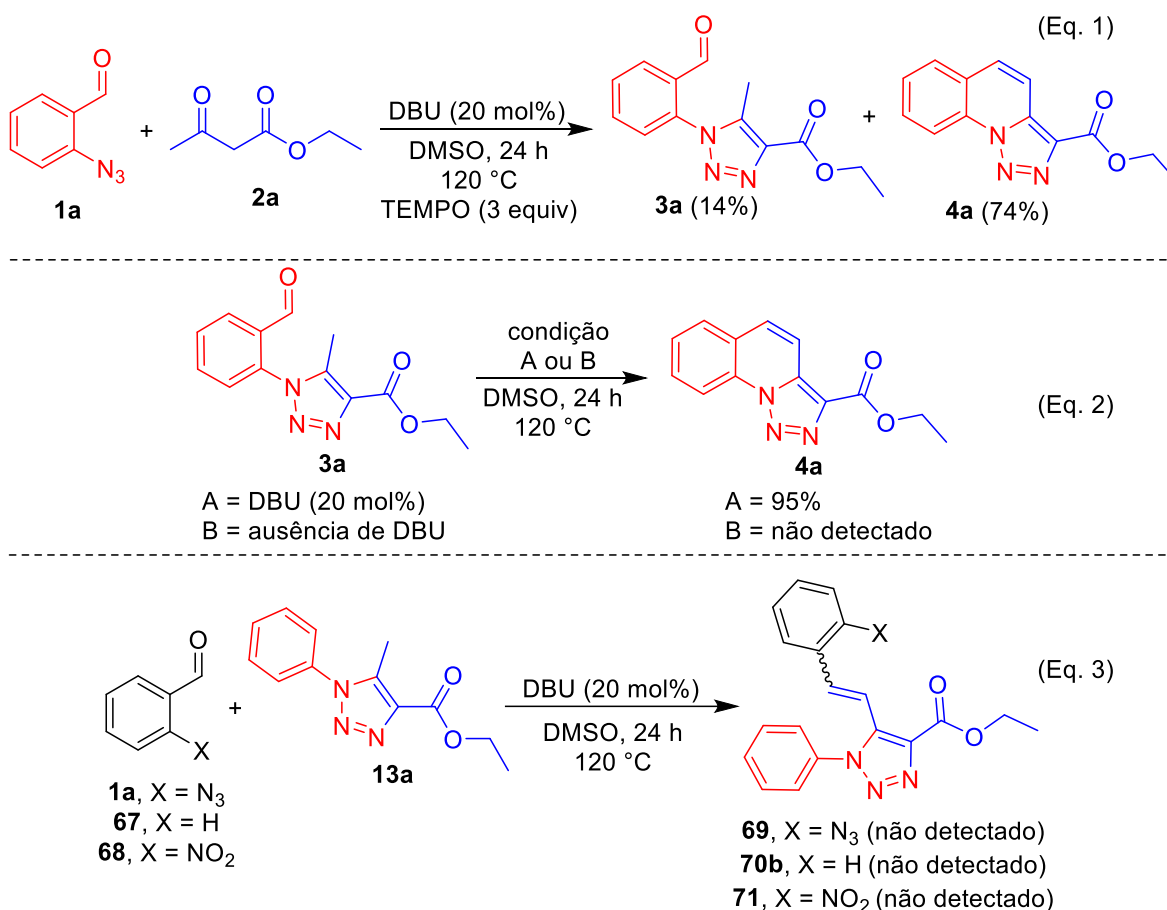
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Visto que na etapa de otimização reacional o triazol **3a** e a [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **4a** foram os únicos compostos observados por CCD, acredita-se que o triazol **3a** possa ser um intermediário da reação. Para comprovar essa hipótese, utilizou-se o triazol **3a** como material de partida sob as condições otimizadas. Após 24 h de reação, o produto **4a** foi obtido em 95% de rendimento (Esquema 46, Eq. 2A).

Esse resultado, fundamenta a hipótese de que o triazol **3a** seja um intermediário para a obtenção dos compostos de interesse. Visto que é de nosso conhecimento que para a formação do triazol **3a** é necessária a presença de um organocatalisador, verificou-se a importância desse na etapa de ciclização para a formação do composto **4a**. Assim, realizou-se um teste utilizando o triazol **3a** como material de partida, sob as condições otimizadas (DMSO, 120 °C) porém, na ausência da DBU. Visto que não houve a formação do produto de interesse **4a** e nem ocorreu o consumo do material de partida **3a**, esse teste reacional comprova que o organocatalisador é essencial em ambas as etapas, tanto na formação do triazol **3a**, quanto na sua ciclização para a formação do composto de interesse **4a** (Esquema 46, Eq. 2B).

Ainda, a fim de realizar a reação intermolecular da metila ligada na posição 5 do triazol **13a** e os correspondentes aldeídos (2-azidobenzaldeído **1a**, benzaldeído **67** e 2-nitrobenzalaldeído **68**) com a finalidade de verificar a formação do triazol substituído com o grupo vinílico na posição 5. Entretanto, os compostos **69**, **70** e **71** não foram obtidos. Com base neste resultado, é possível verificar que a aromaticidade do sistema policíclico da [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **4**, termodinamicamente favorecido (estável), é essencial para a realização da segunda etapa de ciclização (Esquema 46, Eq. 3).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

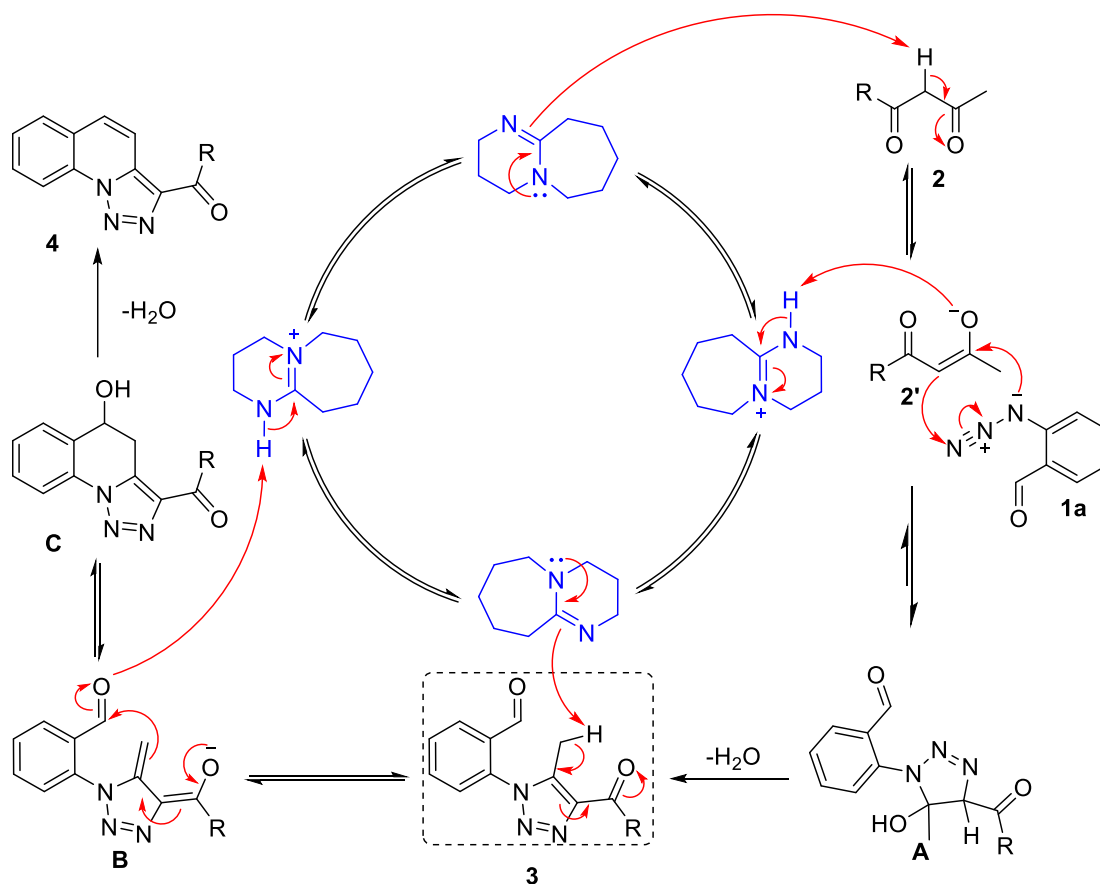


Esquema 46

Considerando os resultados obtidos, bem como em relatos descritos na literatura referentes à síntese de 1,2,3-triazóis utilizando DBU como organocatalisador,⁷ um possível mecanismo para a síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **4** é apresentado no Esquema 47. Inicialmente, o enolato **2'** é formado pela abstração de um próton ácido metilênico do composto **2** pela DBU. Então, uma reação de cicloadição [3+2] ocorre entre o enolato **2'** e o 2-azidobenzaldeído **1a**, gerando o intermediário triazolina **A**, a qual subsequentemente após reação de desidratação, forma o triazol intermediário **3**. Em seguida, o triazol **3** reage com DBU, que abstrai um próton do grupo metila da posição 5, deslocalizando os elétrons pelo anel triazólico e pela carbonila, formando o intermediário enolato **B**. Posteriormente, a carga negativa presente no oxigênio migra, de modo que o carbono ligado na posição 5 do triazol realiza um ataque nucleofílico ao grupo carbonila (oriundo da azida **1a**), formando o intermediário **C**. Este, sofre uma reação de desidratação para formar o produto de interesse [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **4** e regenerar a DBU para um novo ciclo reacional. Assumiu-se que

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

a força motriz para esta reação de condensação intramolecular é a aromatização para a formação da [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina **4** (Esquema 47).



Esquema 47

Através da técnica de NOESY (*Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy*), a qual estabelece correlações entre hidrogênios que estão espacialmente próximos (em geral, à distância menor do que 4 Å), pode-se verificar que o hidrogênio do aldeído está próximo ao hidrogênio da metila e ao hidrogênio do anel aromático *orto* à carbonila. Além disso, os hidrogênios da metila estão próximos do hidrogênio da carbonila do aldeído e do hidrogênio do anel aromático *orto* ao grupo triazólico.

Utilizando essa técnica, é possível calcular a distância entre os hidrogênios próximos da molécula e, assim, estabelecer a geometria molecular do composto. É importante ressaltar que a mesma informação pode ser obtida através da difração de Raios-X, entretanto essa técnica é restrita

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

apenas para compostos sólidos e em sua forma cristalina.⁴¹

A correlação entre o efeito *Overhauser* nuclear intramolecular e as distâncias interatômicas foi realizada por Bell e Saunders em 1970.⁴² Uma relação recíproca foi derivada entre o aumento da intensidade do NOE observada e a sexta potência das distâncias interatômicas (Equação 1):

$$R_{ab} = R_{ref} \left(\frac{I_{ref}}{I_{ab}} \right)^{\frac{1}{6}}$$

Equação 1

O R_{ab} é referente à distância entre os dois átomos de hidrogênio (hidrogênio a e hidrogênio b), havendo como relação o aumento de intensidade do efeito NOE em um hidrogênio quando o outro é irradiado. O R_{ref} é referente a uma distância atômica conhecida da molécula, normalmente sendo utilizado para átomos de hidrogênio adjacentes de anéis aromáticos. O valor de I_{ref} refere-se à área da integral da diferença no espectro de NOE correspondente a essa distância conhecida. Por fim, I_{ab} é a área da integral referente à distância a ser calculada.

A validade dessa relação foi demonstrada em dados disponíveis na literatura sobre moléculas orgânicas rígidas razoavelmente compactas medidas pelo método da diferença NOE em solução.^{41,42} A Figura 7 apresenta os espectros de RMN de ^1H , e NOE do triazol **3a**, o qual acredita-se ser o intermediário na reação de ciclização intramolecular entre a metila da posição 5 do triazol e o carbono carbonílico do aldeído para haver a formação da quinolina.

Analizando a Figura 7, é possível verificar que, ao irradiar o hidrogênio H-1 (hidrogênio do aldeído) é observado um acréscimo na integral do hidrogênio H-3, o qual está ligado no carbono *orto* ao grupo formila. Um outro acréscimo também é observado na integral do hidrogênio H-8, que apesar de estar a 7 ligações de distância, está próximo espacialmente do hidrogênio H-1 (Figura 7, espectro B).

⁴¹ (a) Boros, S.; Gáspári, Z.; Batta, G. *Ann. Rep. NMR Spectro.* **2018**, 94, 1; (b) Butts, C. P.; Jones, C. R.; Towers, E. C.; Flynn, J. L.; Appleby, L.; Barron, N. J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 177; (c) Williamson, M. P. *Ann. Rep. NMR Spectro.* **2009**, 65, 77.

⁴² Bell, R. A.; Saunders, J. K. *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 1114.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Ao irradiar o hidrogênio 3 é possível verificar que esse está à mesma distância dos hidrogênios H-1 e H-4, além de ser observado um pequeno acréscimo na integral do hidrogênio 8 (Figura 7, espectro C).

Quando o hidrogênio H-6 é irradiado, é possível verificar que o sinal referente ao hidrogênio H-5 (hidrogênio ligado ao átomo de carbono adjacente ao C-6 no anel aromático) possui um acréscimo maior na integral, quando comparado aos hidrogênios H-8 (hidrogênio da metila ligado na posição 5 do triazol). Esse resultado nos mostra que o hidrogênio H-6 está mais próximo espacialmente do H-5 do que o H-8 (Figura 7, espectro D).

Contudo, somente ao irradiar os hidrogênios H-8 é possível observar que o maior acréscimo na integral é do hidrogênio H-6 do que do hidrogênio H-1, sugerindo que a metila 8 está mais próxima espacialmente do hidrogênio H-6 do que da carbonila H-1 (Figura 7, espectro E).

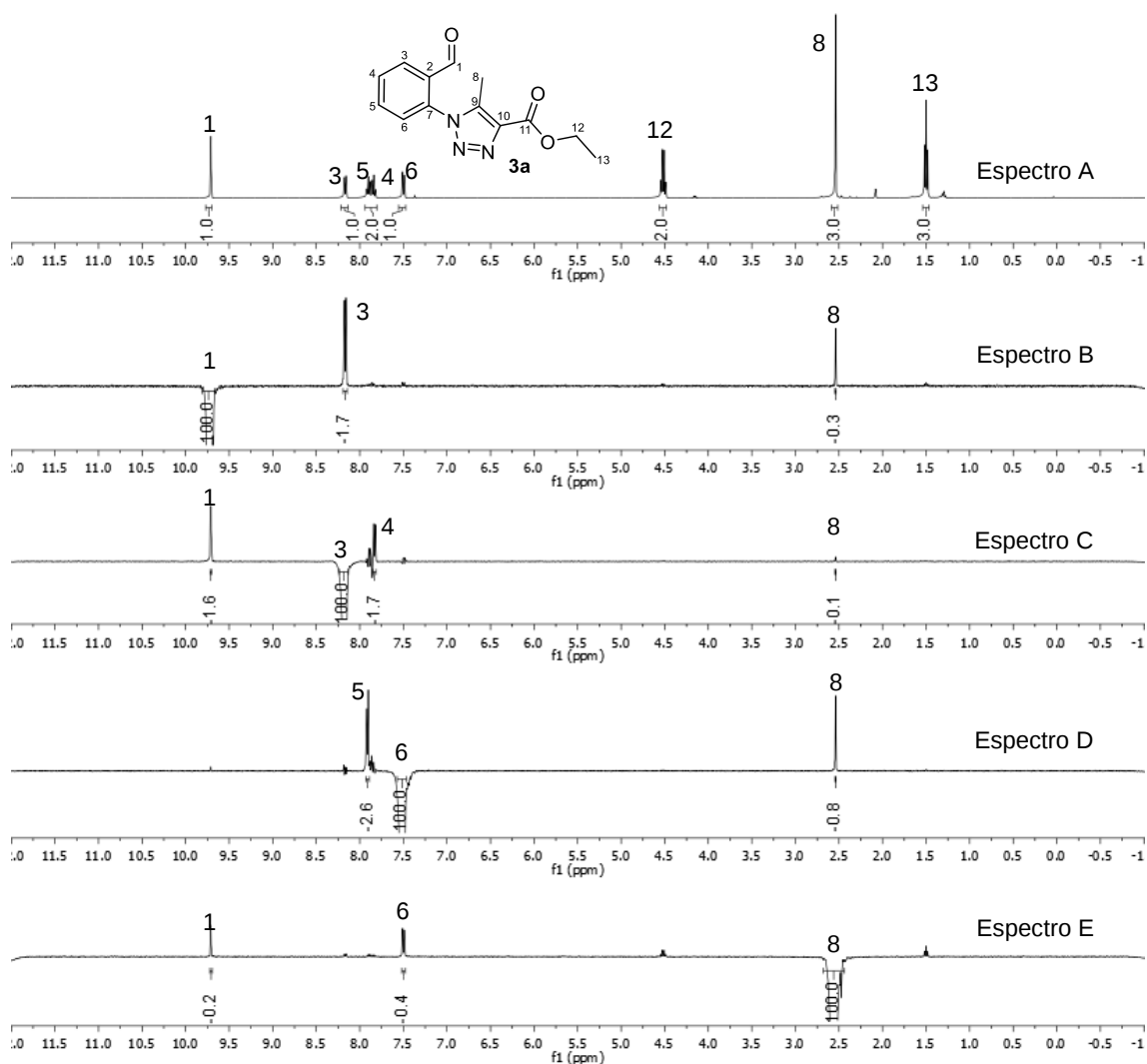


Figura 7 - Espectros de NOESY do composto 3a.

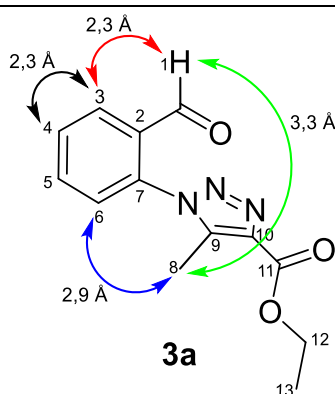
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Os resultados dos cálculos para determinar as distâncias interatômicas dos hidrogênios do triazol **3a** utilizando a técnica NOE e aplicando os valores dos acréscimos das integrais na Equação 1, estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Valores calculados das distâncias interatômicas do composto **3a**

H _{a-b}	I _{a-b}	H _{ref}	I _{ref}	Ângulo (Å)
H ₁₋₃	1,7	*	2,2	2,4
H ₁₋₈	0,3	*	2,2	3,2
H ₃₋₁	1,6	H ₃₋₄	1,7	2,3
H ₃₋₈	0,1	H ₃₋₄	1,7	3,7
H ₆₋₈	0,8	H ₆₋₅	2,6	2,8
H ₈₋₁	0,2	*	2,2	3,4
H ₈₋₆	0,4	*	2,2	3,1

* Valor médio dos valores de referência H₃₋₄ e H₆₋₅



Com os resultados da Tabela 2, é possível atribuir uma possível estrutura 3D do composto **3a** (Figura 8), a qual sugere que o hidrogênio H-1 (amarelo) está coplanar ao hidrogênio H-3 (roxo). Os hidrogênios da metila H-8 (verde) possuem quase a mesma distância entre os hidrogênios H-6 e H-1 (preto e amarelo, respectivamente). Entretanto, H-8 está mais próximo do hidrogênio H-6 (preto) do que do hidrogênio H-1 (amarelo), sugerindo que o anel triazólico está quase perpendicular ao anel aromático.

Interessantemente, esses resultados nos sugerem que a proximidade entre os hidrogênios da metila H-8 (verde) e a carbonila H-1 (carbono ligado ao hidrogênio em amarelo e oxigênio em vermelho) seja essencial para que a reação ocorra, uma vez que a metila está voltada ora para frente, ora para trás do plano. A base que é volumosa poderia estar se aproximando por ambas as

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

faces da estrutura para realizar a abstração do próton da metila e assim realizar a ciclização.

Na Figura 8, é mostrada a possível estrutura 3D da molécula **3a** obtida através dos cálculos de distâncias interatômicas utilizando o experimento de NOESY. Na Figura 8 é mostrada a mesma molécula em dois ângulos diferentes, para uma melhor visualização da dispersão dos átomos no espaço.

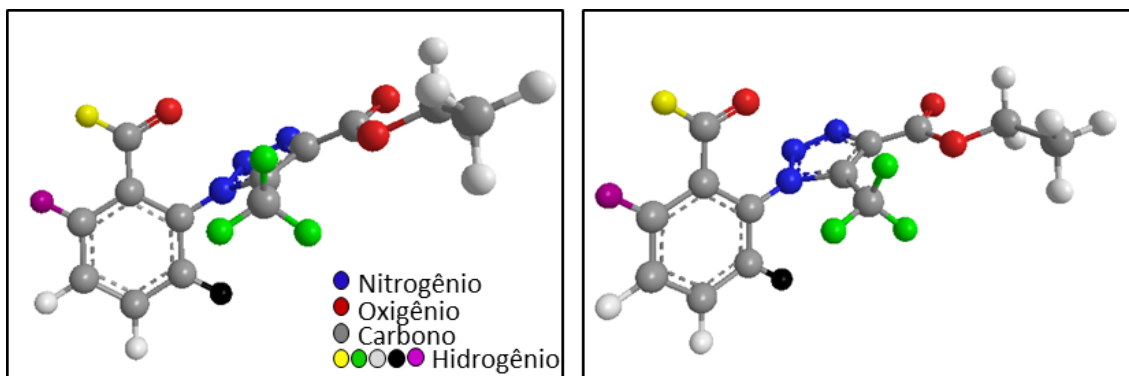


Figura 8 – Simulação da estrutura 3D da molécula **3a**, proposta pelos cálculos de distâncias interatômicas.

3.3 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H), carbono treze (RMN de ^{13}C) e espectrometria de massas de baixa resolução (EM). Para uma melhor elucidação e determinação estrutural, foi escolhido o composto **4a** para descrever as técnicas de RMN 1D e 2D (tais como COSY, HSQC e HMBC). Após a análise dos espectros de RMN, é possível discriminar e determinar todos os sinais de hidrogênio e carbono, sendo esses resultados descritos na Tabela 3.

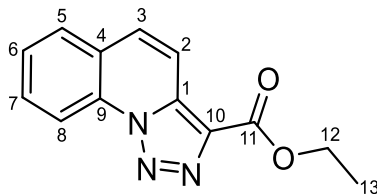
Selecionou-se o RMN de ^1H e RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **4a** para dar início à elucidação da molécula. Assim, a Figura 9 ilustra o espectro do RMN de ^1H desse composto, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 400 MHz. Analisando a região de campo baixo do espectro de RMN de ^1H , pode-se observar um duplete com deslocamento químico de 8,82 ppm, com constante de acoplamento $J = 8,4$ Hz e integral relativa a um hidrogênio, referente ao hidrogênio H-8.

É observado outro duplete com deslocamento químico de 8,06 ppm, com constante de acoplamento $J = 9,3$ Hz e integral relativa a um hidrogênio,

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

referente ao hidrogênio H-2. Um terceiro duplete encontra-se em 7,91 ppm, com constante de acoplamento $J = 8,4$ Hz e integral relativa a um hidrogênio, referente ao hidrogênio H-5.

Tabela 3 - Caracterização estrutural completa do composto **4a**



	$^1\text{H}^{\text{a}}$	^{13}C	HMBC ^b
1	--	131,9	
2	8,06 (d, $J = 9,3$ Hz)	115,9	C4, C10
3	7,77 (d, $J = 9,3$ Hz)	130,7	C1, C2, C4, C5, C9, C10
4	--	124,4	
5	7,91 (d, $J = 8,4$ Hz)	129,1	C7, C9
6	7,68 - 7,64 (m)	128,2	C4, C8
7	7,84 - 7,80 (m)	131,2	C5, C9
8	8,82 (d, $J = 8,4$ Hz)	116,9	C4, C6
9	--	131,7	
10	--	134,0	
11	--	162,0	
12	4,55 (q, $J = 7,1$ Hz)	61,6	C11
13	1,51 (t, $J = 7,1$ Hz)	14,9	C12

^aDeslocamentos químicos δ em ppm (multiplicidade, constante de acoplamento).

^bCarbonos acoplados com os correspondentes átomos de H.

Na região entre 7,84 e 7,80 ppm, encontra-se um multiplete com integral relativa a um hidrogênio referente ao hidrogênio H-7. Ainda, pode ser observado em 7,77 ppm um duplete com constante de acoplamento $J = 9,3$ Hz e integral relativa a um hidrogênio, referente ao átomo de hidrogênio H-3, o qual apresenta no sinal um efeito telhado acoplando com o H-2 descrito anteriormente com deslocamento de 8,06 ppm. O sinal mais blindado na região dos hidrogênios aromáticos é referente ao H-6, que é caracterizado por um multiplete na região de 7,68-7,64 com integral relativa de um hidrogênio.

Analisando a região de campo alto do espectro, observa-se em 4,55 ppm um quarteto com constante de acoplamento $J = 7,1$ Hz e integral relativa a dois

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

hidrogênios, referente aos dois átomos de hidrogênios H-12 do metileno do grupo etila. Por fim, em 1,51 ppm observa-se um tripleto com integral relativa a três hidrogênio e constante de acoplamento $J = 7,1$ Hz, referente aos três átomos de hidrogênio H-13 da metila do grupo etila.

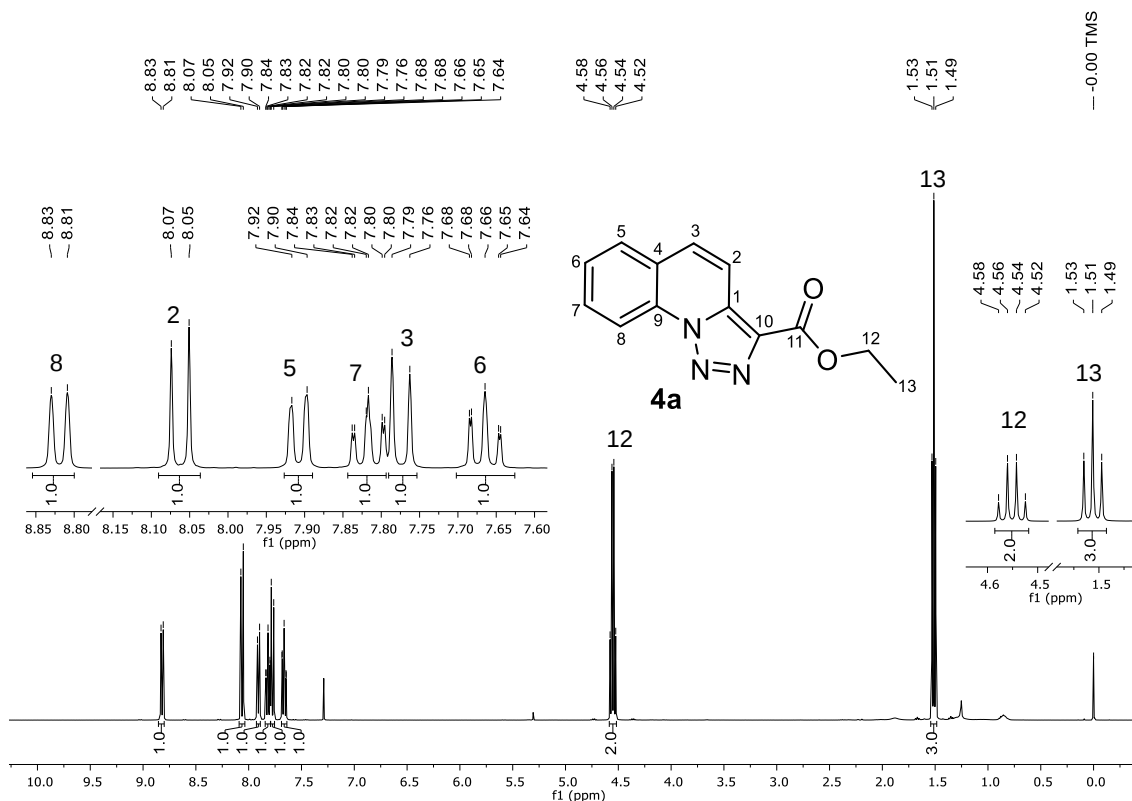


Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.

A Figura 10 ilustra o espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **4a**, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 100 MHz. Analisando o espectro é possível observar 13 sinais referentes aos 13 carbonos da estrutura.

O primeiro sinal observado em campo baixo, no deslocamento químico de 162,0 ppm, corresponde ao carbono C-11, referente ao carbono carbonílico (hibridação sp^2) da porção éster ligada diretamente na posição 4 do anel triazólico. Em seguida, três sinais de carbonos quaternários podem ser observados, o sinal do carbono C-10, referente ao carbono sp^2 da posição 4 do anel triazólico apresenta deslocamento químico de 134,0 ppm, seguido do carbono quaternário da posição 5 do triazol (o qual está fundido no anel quinolínico na posição 2 da mesma) em um deslocamento químico de 131,9 ppm referente ao C-1. Por fim, o carbono vizinho ao nitrogênio oriundo da fusão do

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

anel piridínico ao anel benzênico C-9 encontra-se em um deslocamento químico de 131,7 ppm.

Na região de 131,2; 130,7; 129,1 e 128,2 ppm são observados quatro sinais correspondentes aos carbonos sp^2 do anel quinolínico C-7, C-3, C5 e C-6, respectivamente. Em 124,4 ppm é observado um sinal referente ao último carbono quaternário da molécula, o carbono C-4, o qual é o outro carbono da fusão do anel benzênico ao anel piridínico.

Os últimos dois sinais em campo baixo do espectro são referentes aos carbonos sp^2 restantes do anel quinolínico C-8 e C-2, os quais apresentam deslocamentos de 116,9 e 115,9 ppm, respectivamente. Já na região de campo alto do espectro (região dos carbonos alifáticos), é possível observar a presença de dois sinais, os quais são referentes à etila ligada na porção éster. O sinal do carbono metilênico C-12 pode ser observado em 61,6 ppm enquanto o carbono da metila C-13 possui deslocamento químico de 14,9 ppm.

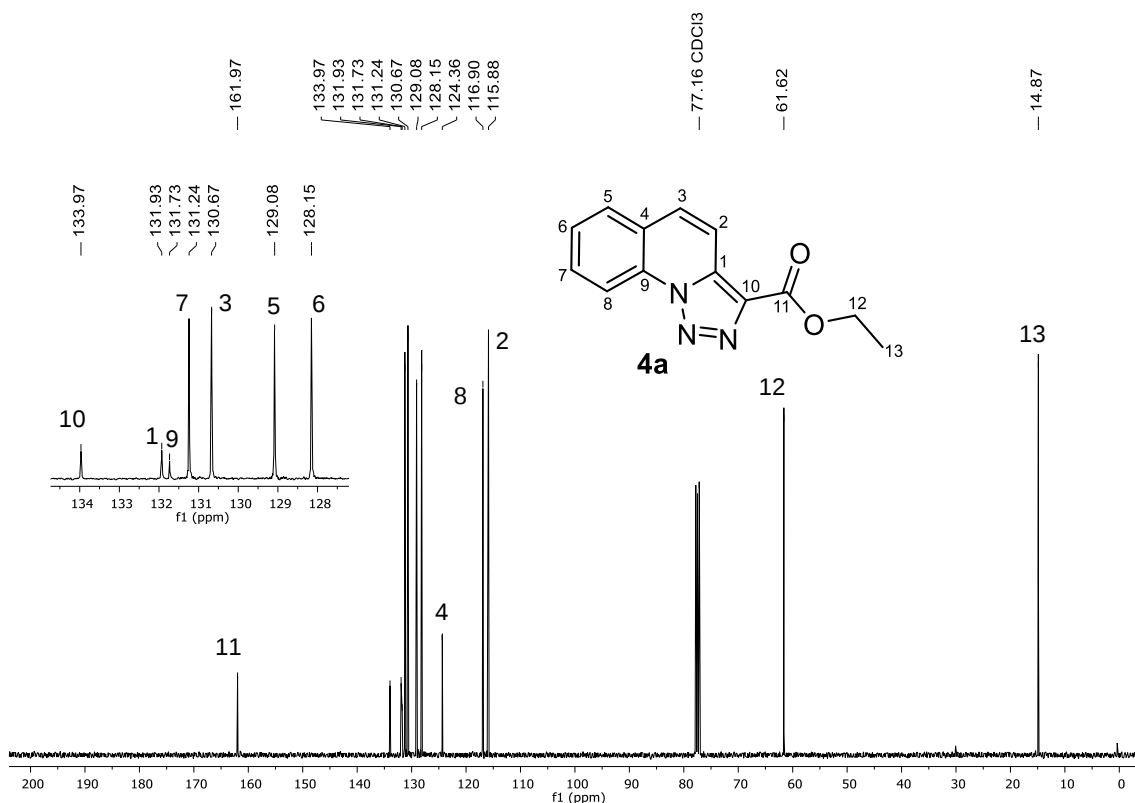


Figura 10 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.

Adicionalmente, foi realizado o experimento de DEPT-135, o qual apresenta os sinais referentes aos carbonos metílicos (CH_3) e metínicos (CH) em fase positiva e os carbonos metilênicos (CH_2) em fase oposta, além do

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

desaparecimento dos sinais referentes a carbonos quaternários. Ao analisar o espectro de DEPT-135 do composto **4a** (Figura 11), foi possível observar o desaparecimento dos sinais 162,0; 134,0; 131,9; 131,7 e 124,4 ppm, os quais foram atribuídos aos carbonos quaternários quando analisado o espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. Foi possível verificar que o sinal em 61,6 ppm apresentou fase inversa, confirmando ser o C-12, pois é o único carbono metilênico da molécula. Todos os outros sinais de carbonos apresentaram fase positiva, visto que além dos que já foram descritos, a molécula apresenta somente carbonos metínicos dos anéis aromáticos e um carbono metílico do grupo etila.

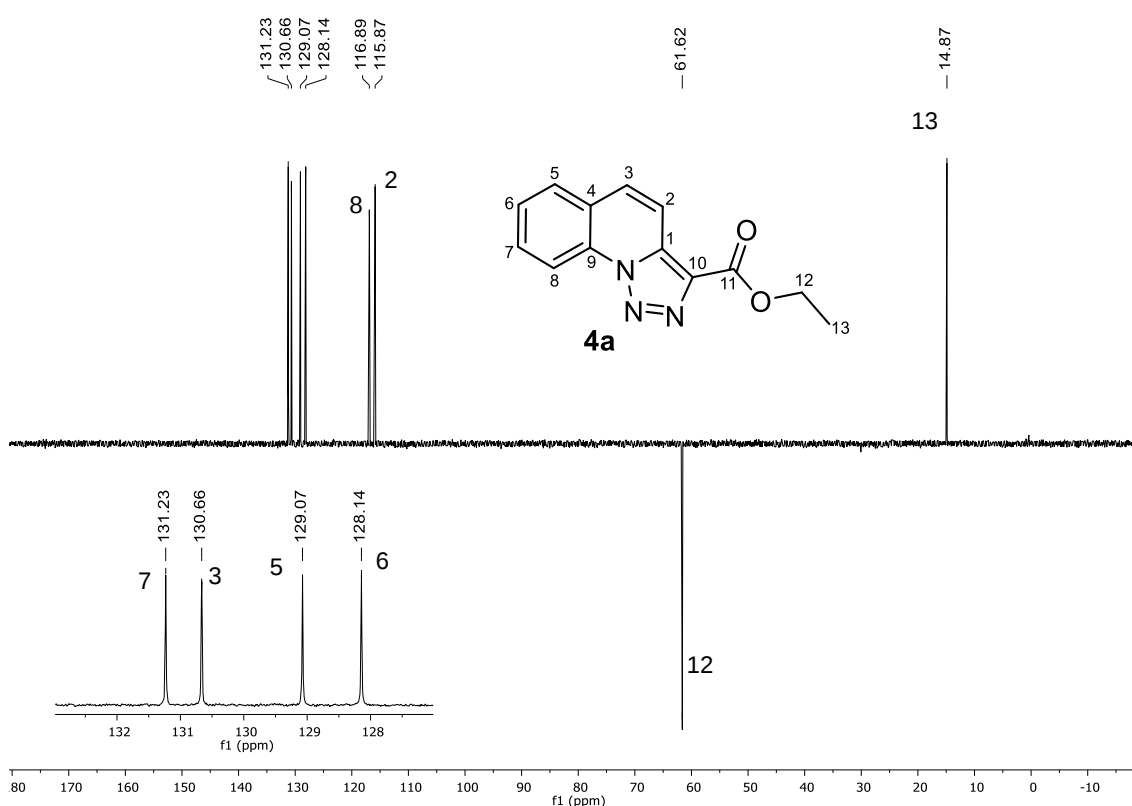


Figura 11 - Experimento de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.

A discussão a respeito dos dados de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ descrita acima tem base em experimentos de RMN em duas dimensões, os quais serão descritos a seguir. Visto que o quarteto e o tripleto em campo alto do espectro podem ser determinados como sendo H-12 e H-13, respectivamente, devido a sua multiplicidade, integral relativa, análise de DEPT-135 e deslocamento químico característico, os seus respectivos carbonos C-12 e C-13 puderam ser correlacionados pela técnica HSQC (*Heteronuclear Single-Quantum*

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Correlation), a qual mostra a correlação direta entre um hidrogênio e seu respectivo carbono (Figura 12).

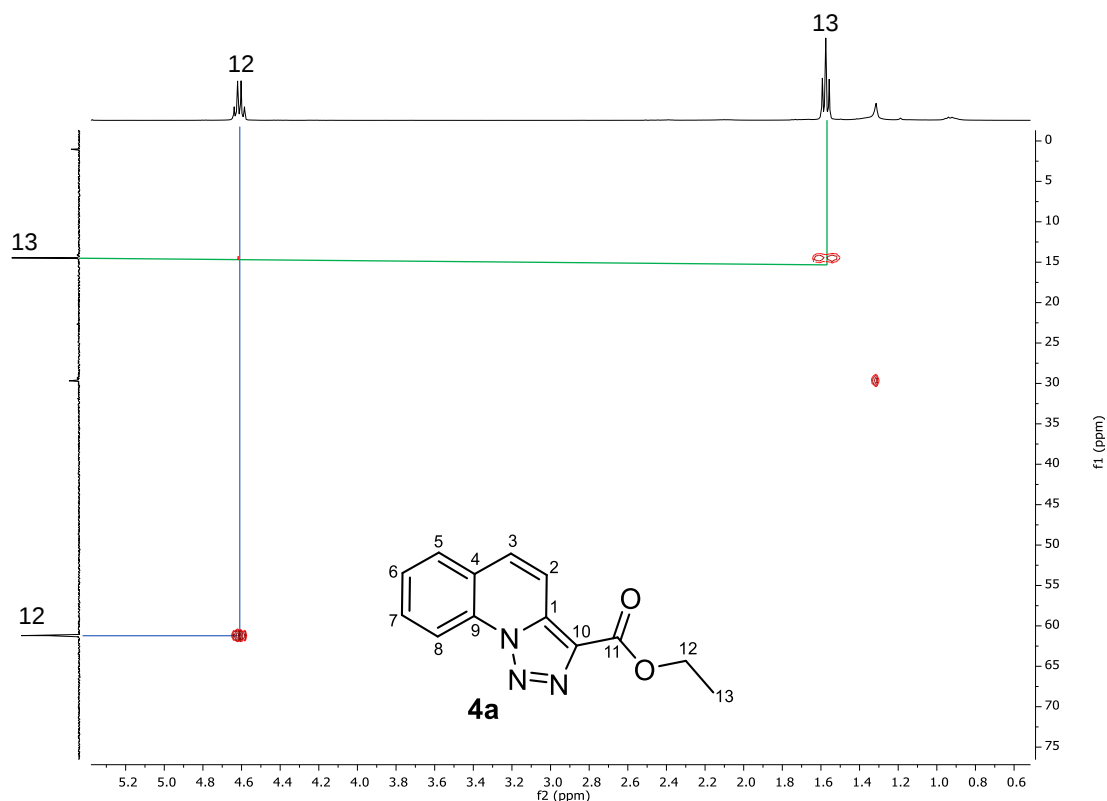


Figura 12 - Expansão do RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl₃) do composto **4a**.

Através do experimento de HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*), o qual mostra a correlação preferencialmente entre carbonos e prótons separados por duas ou três ligações e considerando que o sinal em 4,55 ppm é referente ao H-12, pode-se observar duas correlações intensas. A primeira com o carbono da metila C-13 (J_2) e uma segunda correlação com o carbono carbonílico da porção éster ligada diretamente na posição 4 do anel triazólico C-11 (J_3) (Figura 13).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

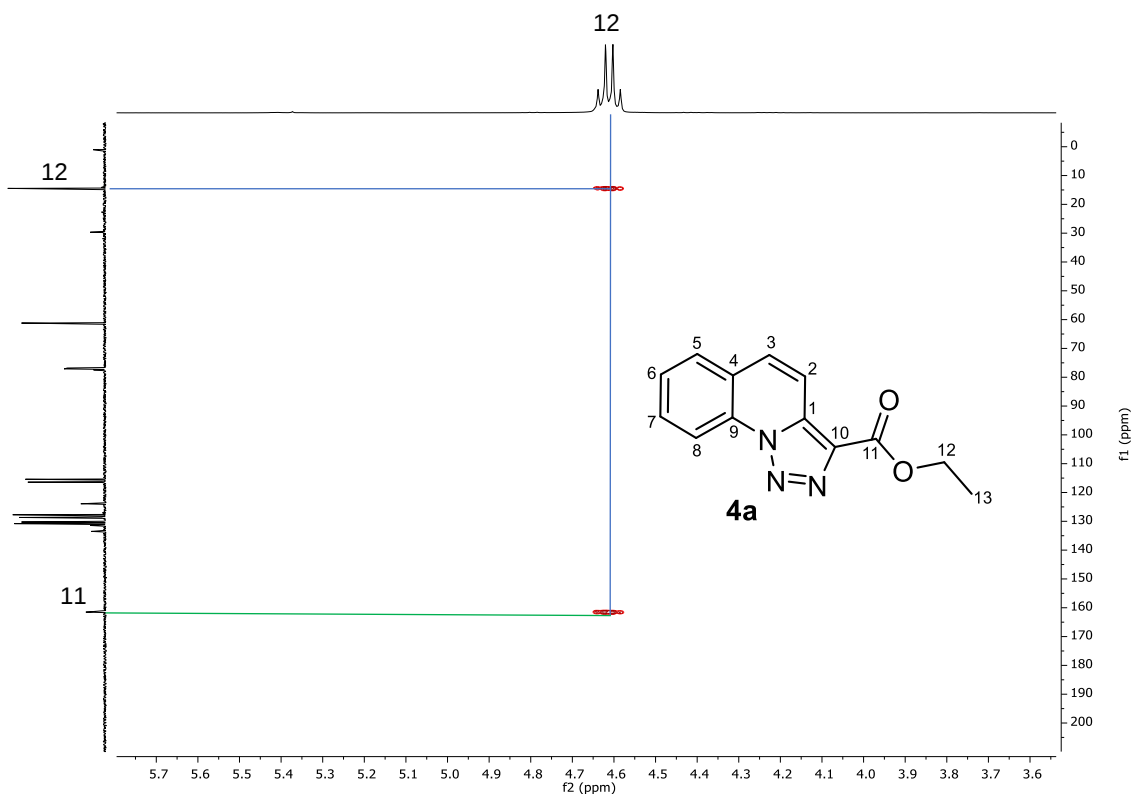


Figura 13 - Expansão do RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.

Como já descrito anteriormente, é possível verificar no espectro de RMN de ^1H a presença de dois dupletos com constantes de acoplamentos de 9,3 Hz, os quais são referentes ao H-2 e H-3. Ao analisar as correlações existentes no experimento de HMBC, é possível determinar que o duplete em 8,06 ppm é referente ao H-2, por apresentar correlações somente com dois carbonos quaternários, C-4 (J_3) e C-10 (J_3) (Figura 14).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

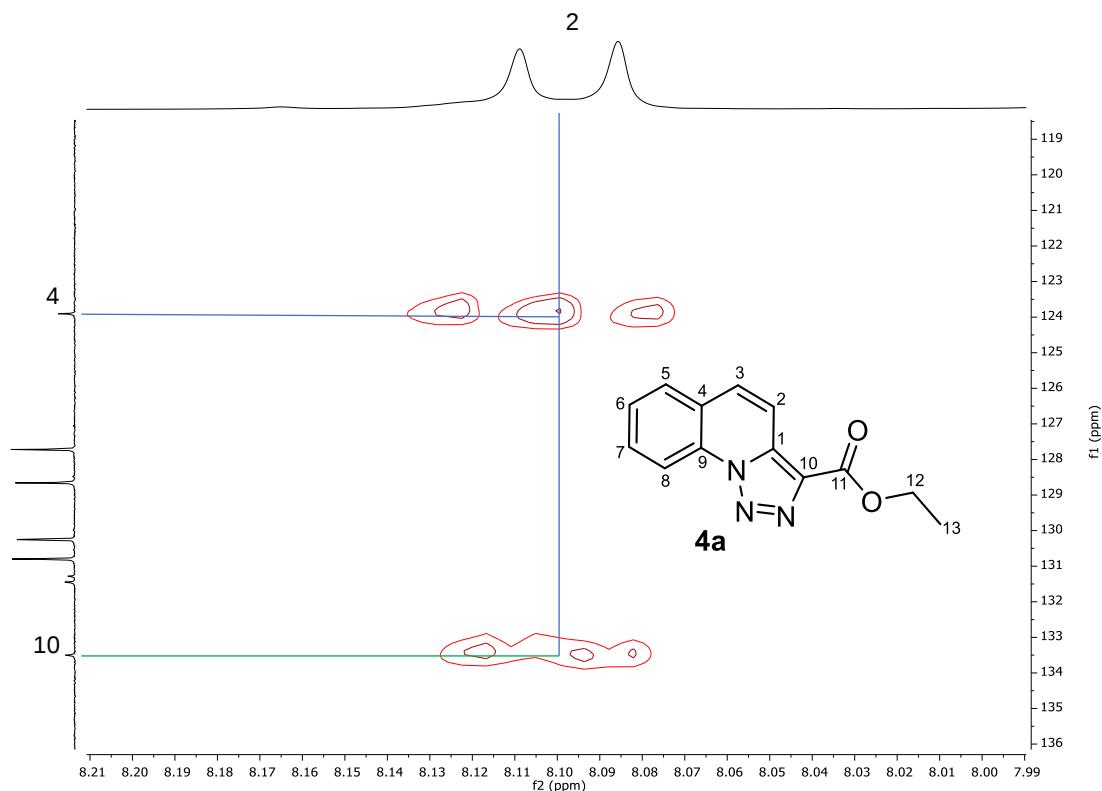


Figura 14 - Expansão do RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl₃) do composto **4a**.

Ao verificar as correlações do outro duplete em 7,77 ppm, com constante de acoplamento de 9,3 Hz, é possível correlacioná-lo com os carbonos C-5, C-1 e -C-9, ambos com (J_3), além de uma correlação de duas ligações de distância (J_2) com o C-4 e outra correlação de quatro ligações de distância (J_4) com o C-10, indicando que o sinal refere-se ao hidrogênio H-3 (Figura 15).

Com base nessas informações, pode-se perceber que o H-3, tem correlação somente com os carbonos quaternários e com o C-5 o qual é o único carbono metínico que poderia ter correlação com H-3. Logo, o sinal em 129,1 ppm no espectro de carbono, caracterizado pela intensidade de C-H e a correlação com H-3, refere-se ao carbono C-5.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

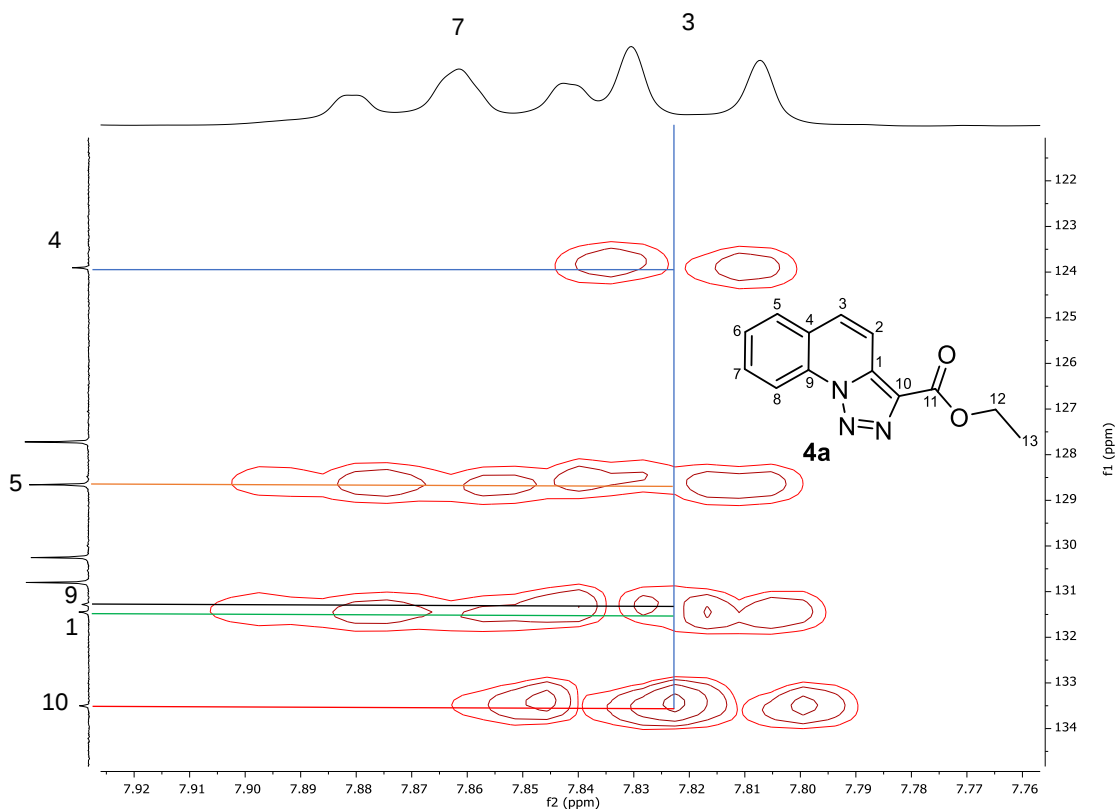


Figura 15 - Expansão do RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.

Sabendo quais são os sinais dos hidrogênios H-2, H-3 e C-5, determinados acima, os seus respectivos carbonos e hidrogênios podem ser determinados pela técnica de HSQC. Os dupletos em 8,06 e 7,77 ppm no espectro de RMN de ^1H , referente aos hidrogênios H-2 e H-3 apresentam correlação direta com os sinais em 115,9 e 130,7 ppm, respectivamente, no espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. O carbono C-5 que possui deslocamento de 129,1 ppm, determinado por HMBC, apresenta correlação direta com o seu hidrogênio H-5, o qual é caracterizado por um duplete em 7,9 ppm e constante de acoplamento de $J = 8,4$ Hz (Figura 16).

Ao determinar o hidrogênio H-5 e carbono C-5 descritos acima, nota-se que há um duplete ainda não descrito. Analisando a estrutura da molécula, o H-8 é o único hidrogênio que seria caracterizado com essa multiplicidade, logo o H-8 é referente ao duplete em 8,8 ppm, com integral relativa a um hidrogênio e constante de acoplamento $J = 8,4$ Hz. Utilizando a técnica de HSQC é possível determinar a correlação direta desse sinal de hidrogênio com o sinal em 116,9 ppm no espectro de carbono, determinando assim o C-8 (Figura 16).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

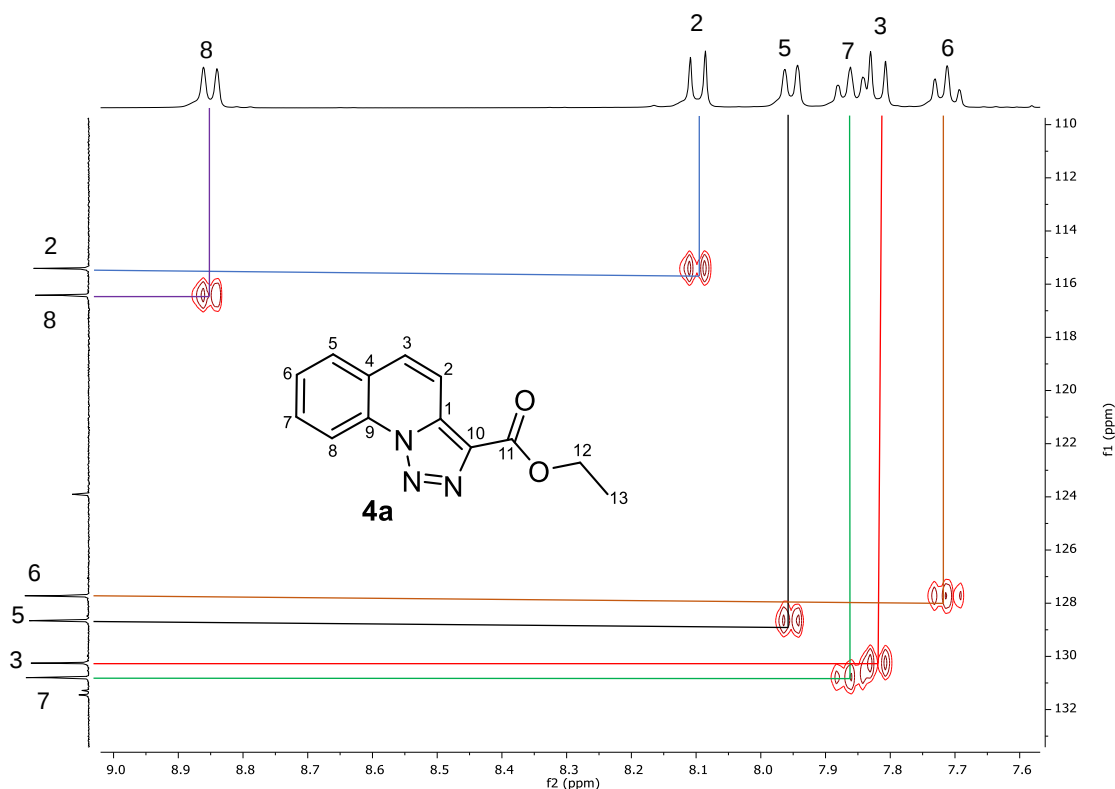


Figura 16 - Expansão do RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl₃) do composto **4a**.

Como pode ser visto na Figura 17, referente a expansão do espectro de HMBC, é possível verificar duas correlações (J_3) do H-2 com carbonos quaternários (134,0 e 124,4 ppm), podendo ser o carbono C-4 ou C-10. Tendo conhecimento dos deslocamentos químicos dos hidrogênios H-2 e H-3, agora é possível determinar que o sinal em 134,0 ppm é referente ao carbono C-10. Conforme é possível ver na expansão mostrada abaixo, este carbono C-10 possui apenas duas correlações, uma com o H-2 (J_3) e outra com o H-3 (J_4). Outra possibilidade, seria que o sinal em 134,0 ppm fosse referente ao C-4, porém essa hipótese é descartada por não haver correlações a três ligações de distância com os H-6 e H-8, além do H-2.

Uma vez que o H-2 apresenta correlações somente com C-4 e C-10, e sabendo que o carbono C-10 foi determinado acima, é possível determinar o C-4 pela HMBC entre H-2 e C-4 observada na Figura 17, o qual apresentou um deslocamento químico de 124,4 ppm.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

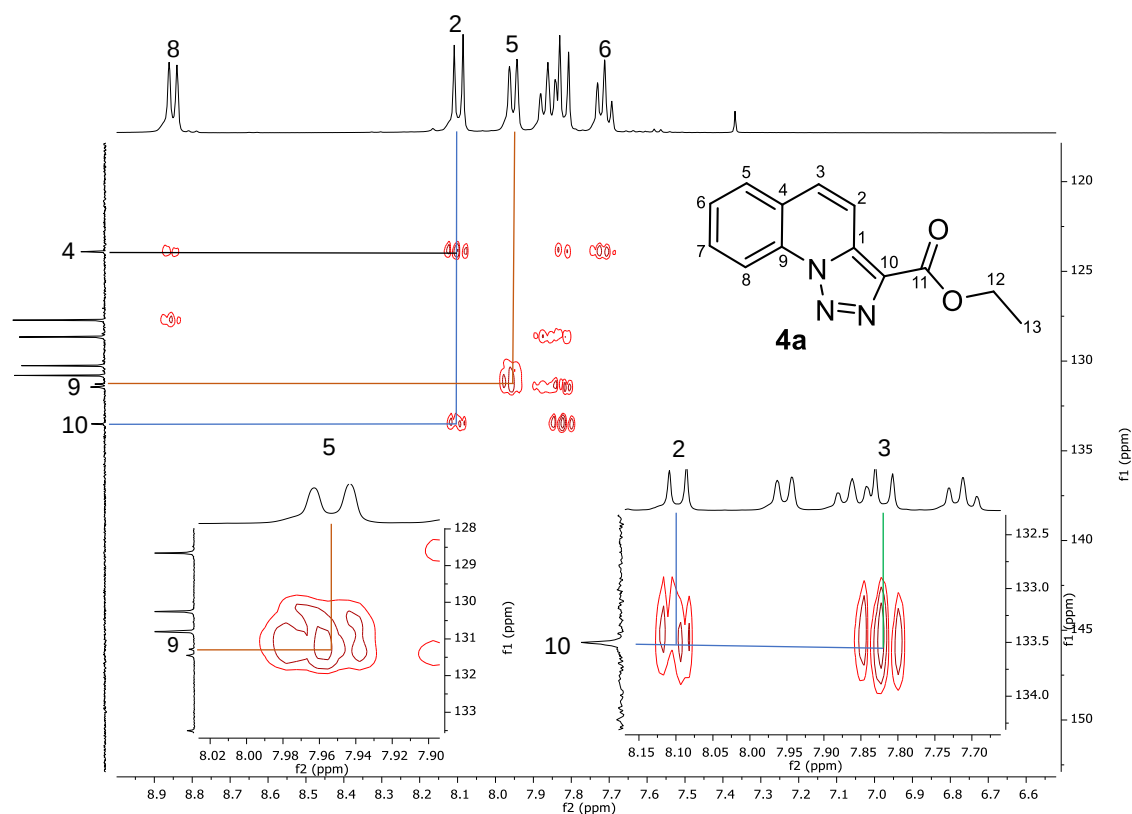


Figura 17 - Expansão do RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.

Conhecendo o H-5, verifica-se que na expansão do espectro de HMBC (Figura 18) o aparecimento de uma correlação a longa distância com o sinal em 131,7 ppm, considerando que os únicos dois sinais quaternários ainda não descritos são o C-1 e C-9. Analisando a estrutura da molécula e considerando que o C-1 está a cinco ligações do H-5, sabendo-se que essa correlação normalmente não é observada por essa técnica, logo a única correlação observada é do H-5 é com o C-9, o qual possui deslocamento químico de 131,7 ppm. Por eliminação, o outro carbono quaternário presente no espectro é o C-1, caracterizado em um deslocamento químico de 131,9 ppm (Figura 18).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

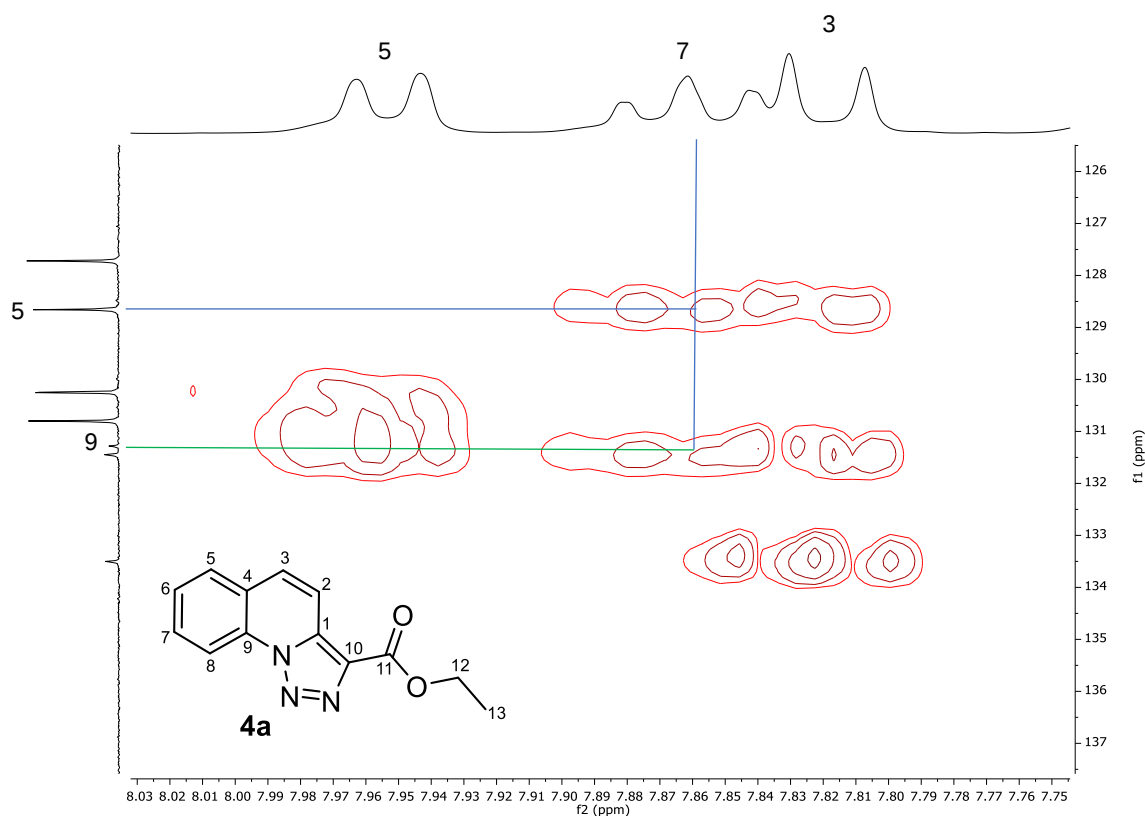


Figura 18 - Expansão do RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl₃) do composto **4a**.

Visto que praticamente toda a molécula já foi caracterizada, ainda restam confirmar o H-7 e o H-8. Analisando ainda a Figura 18, é possível verificar que o tripleto aparente descrito na forma de um multipeto entre 7,84–7,80 ppm é referente ao H-7, uma vez que ele apresenta correlação a longa distância (ambos J_3) com os carbonos C-5 e C-9. Para confirmar esta hipótese, o último sinal, outro tripleto aparente também descrito como um multipeto entre os deslocamentos químicos de 7,68–7,64 ppm foi avaliado. Ao analisar a expansão do espectro de HMBC apresentada abaixo na Figura 19 foi possível verificar duas correlações a longa distância (ambos J_3) com os carbonos C-4 e C-8, confirmando ser o H-6 (Figura 19).

Por fim, é possível determinar os sinais dos carbonos C-4 e C-8 pelo espectro de HSQC descrito acima na Figura 19, através da correlação direta do H-6 em 7,68–7,64 ppm e o sinal em 128,2 ppm referente ao carbono C-6. Também é possível correlacionar o hidrogênio H-7 em 7,84–7,80 ppm com o sinal em 131,2 ppm referente ao carbono C-7.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

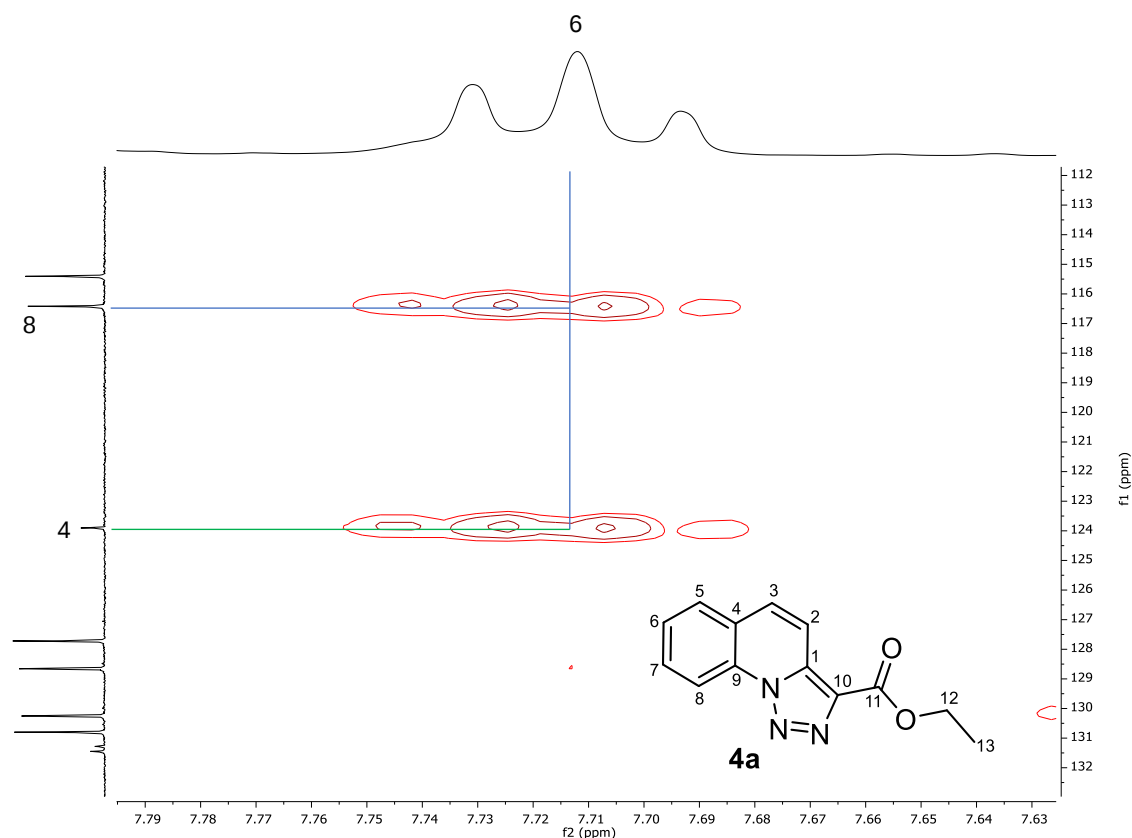


Figura 19 - Expansão do RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl₃) do composto **4a**.

Foi realizado ainda, uma análise HMBC ^1H - ^{15}N , no qual é possível verificar que o sinal em 252 ppm no espectro de ^{15}N realiza 3 correlações com o espectro de ^1H , uma correlação intensa com o duplete em 8.06 ppm ($J = 9,3$ Hz) referente ao hidrogênio H-2, o qual está a 3 ligações (J_3) do nitrogênio da quinolina. Uma segunda correlação é observada com o hidrogênio H-8 que é referente ao duplete em 8.82 ppm ($J = 8,4$ Hz), apesar dessa correlação ser menos intensa, o H-8 também está a 3 ligações (J_3) do nitrogênio da quinolina. Ainda é possível verificar uma terceira correlação muito fraca com o hidrogênio H-3 (7,77 ppm, d, $J = 9,3$ Hz), o qual está a 4 ligações de distância do nitrogênio da quinolina (Figura 20).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

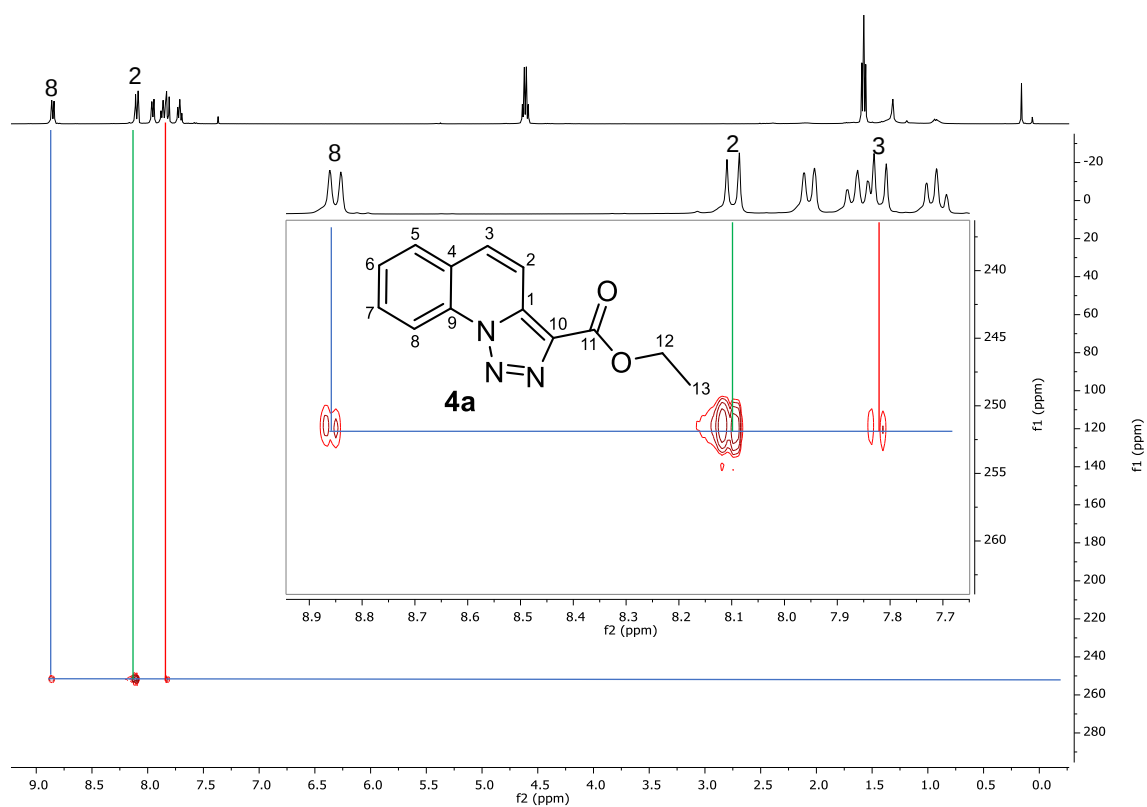
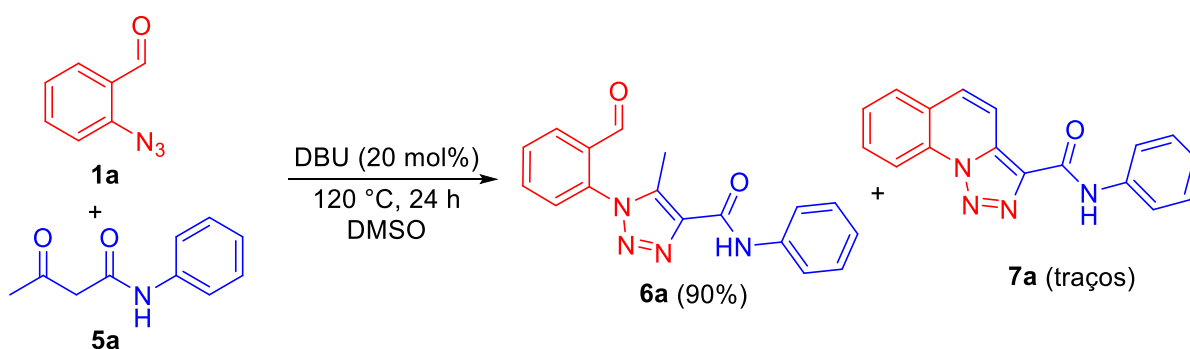


Figura 20 - Espectro de RMN-2D HMBC ^1H - ^{15}N (400 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.

3.4. Síntese de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas-3-carboxamidas

O estudo da síntese das [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas-3-carboxamidas teve início a partir da limitação verificada no método descrito anteriormente para a reação entre β -cetoamidas **5a** e o 2-azidobenzaldeído **1a** nas condições otimizadas (DBU 20 mol%, DMSO, 120 °C, 24 h). Neste caso, obteve-se apenas traços do produto de interesse **7a**, enquanto o triazol **6a** (intermediário na síntese de **7a**) foi formado em excelente rendimento (90%) (Esquema 48).

Uma nova estratégia sintética foi proposta por meio de uma reação em duas etapas, utilizando um organocatalisador na primeira etapa para obter o triazol **6a** e uma base inorgânica em uma segunda etapa para realizar uma reação de ciclização *one-pot*. Inicialmente, nos baseamos em um método descrito pelo nosso grupo de pesquisa, para a síntese de (arilselanil) fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamidas. A partir desse trabalho, as condições foram adaptadas para aplicação na primeira etapa da reação.^{6b}



Esquema 48

Assim, realizou-se a reação entre **1a** e **5a** na presença de 5 mol% de dietilamina como organocatalisador e DMSO como solvente à temperatura ambiente. No entanto, o intermediário triazólico de interesse **6a** foi detectado apenas em quantidade traços, mesmo após 8 horas de reação. Dessa forma não foi possível prosseguir a reação (segunda etapa) (Tabela 4, linha 1). Posteriormente, aumentou-se a quantidade de dietilamina (de 5 para 10 mol%) e nesse caso o material de partida **5a** foi completamente consumido, formando apenas o triazol **6a**. Com isso, adicionou-se 1,1 equiv. de KOH e o produto esperado **7a** foi formado em rendimento de 42% após 4 h de reação em temperatura ambiente (Tabela 4, linha 2).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

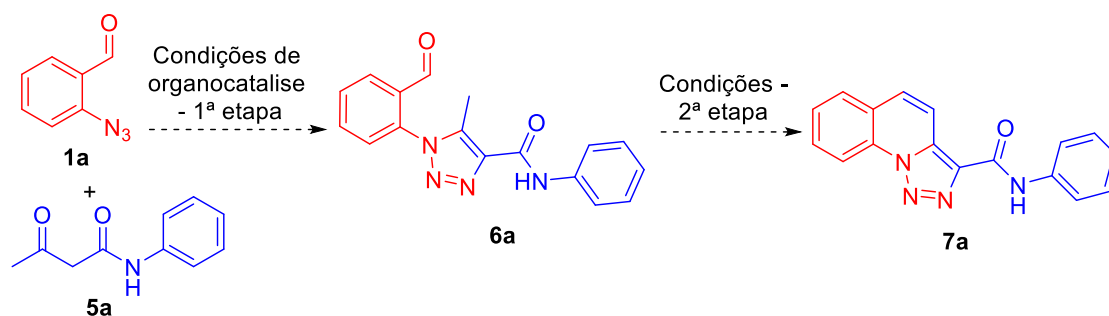
Ao avaliar a temperatura da segunda etapa reacional, verificou-se que houve um grande aumento no rendimento do composto **7a** (79%), bem como um decréscimo no tempo reacional (1 h), quando a reação foi realizada a 70 °C ao invés de temperatura ambiente (Tabela 4, linha 2 vs linha 3).^{6b} Foi estabelecida a temperatura de 70 °C num tempo de 1 h como adequados para a segunda etapa reacional, enquanto a primeira etapa ocorreu em temperatura ambiente por 4 h. A partir destas condições, diferentes bases inorgânicas foram avaliadas, tais como, KO^tBu, NaOH, K₂CO₃ e K₃PO₄, porém nenhuma delas se mostrou mais eficiente do que KOH. Nesses casos, a *N*-fenil-[1,2,3]triazol[1,5-*a*]quinolina-3-carboxamida **7a** foi obtida em rendimentos de 64%, 72%, 52% e 65%, respectivamente (Tabela 4, linhas 4-7 vs linha 3).

Na sequência, avaliou-se a estequiometria de KOH necessária. Assim, quando utilizou-se 0,3 equiv. o produto de interesse **7a** foi obtido com baixo rendimento (27%) (Tabela 4, linha 8). Por outro lado, quando realizou-se a reação na presença 1,2 equiv. de KOH, o produto **7a** foi isolado com rendimento de 88%, (Tabela 4, linha 9). Com esses resultados estabeleceu-se como melhores condições para a segunda etapa reacional a quantidade de 1,2 equiv. de KOH, 70 °C e 1 h. Na sequência, realizou-se um teste adicional utilizando 70 °C ao invés de temperatura ambiente na primeira etapa e, nesse caso, a quinolina **7a** foi formada com excelente rendimento de 96% (Tabela 4, linha 10).

Por fim, avaliou-se a necessidade de realizar a reação *one-pot*, adicionando Et₂NH e KOH juntos em apenas uma etapa reacional (70 °C por 2 h). Entretanto, foi observada uma diminuição no rendimento do produto **7a** (80%) além da formação de subprodutos ao empregar esta modificação (Tabela 4, linha 10^c). Assim, o uso de 10 mol% de Et₂NH a 70 °C por 1 h para a primeira etapa e 1,2 equiv. de KOH a 70 °C por 1 h para a segunda etapa foi determinado como as melhores condições reacionais para a síntese da *N*-fenil-[1,2,3]triazol[1,5-*a*]quinolina-3-carboxamida **7a** (Tabela 4, linha 10).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 4 - Estudos de otimização para preparar o composto **7a**.^a



Linha	1ª etapa			2ª etapa	Rendimento de 7a (%) ^b
	Et ₂ NH (mol%)	Tempo/Temperatura 1ª etapa (h/°C)	Base (equiv.)	Tempo/Temperatura 1ª etapa (h/°C)	
1	(5)	8/25	---	---	--
2	(10)	4/25	KOH (1,1)	4/25	42
3	(10)	4/25	KOH (1,1)	1/70	79
4	(10)	4/25	KO ^t Bu (1,1)	1/70	64
5	(10)	4/25	NaOH (1,1)	1/70	72
6	(10)	4/25	K ₂ CO ₃ (1,1)	24/70	52
7	(10)	4/25	K ₃ PO ₄ (1,1)	1/70	65
8	(10)	4/25	KOH (0,3)	1/70	27
9	(10)	4/25	KOH (1,2)	1/70	88
10	(10)	1/70	KOH (1,2)	1/70	96(80) ^c

^a Reações realizadas entre 2-azidobenzaldeído **1a** (0,28 mmol), 3-oxo-*N*-fenilbutanamida **5a** (0,25 mmol), Et₂NH, em DMSO (0,6 mL) sob atmosfera aberta, seguido da adição de uma segunda base após a formação do triazol **6a**. O progresso da reação foi acompanhado por CCD.

^b Os rendimentos isolados foram determinados após purificação por cromatografia em coluna. ^c Ambas as bases foram adicionadas juntas no início da reação.

Posteriormente, com as melhores condições estabelecidas, realizou-se algumas reações a fim de verificar a generalidade e as limitações desse método para diferentes *o*-carbonil fenilazidas **1a-c**, bem como para β -cetoamidas secundárias ou terciárias **5** *N*-substituídas com grupos arila, heteroarila ou alquila (Esquema 49). Inicialmente, avaliou-se o escopo e a limitação das β -cetoamidas secundárias **5**. Assim, ao utilizar *N*-aril β -cetoamidas contendo grupos doadores de elétrons (Me e OMe) na posição *para* do anel aromático, os produtos de interesse **7c** e **7d** foram obtidos em 89% e 82% de rendimento, respectivamente. Quando os mesmos substituintes estavam ligados na posição *orto* do anel aromático das *N*-aril β -cetoamidas, os rendimentos dos produtos **7e**

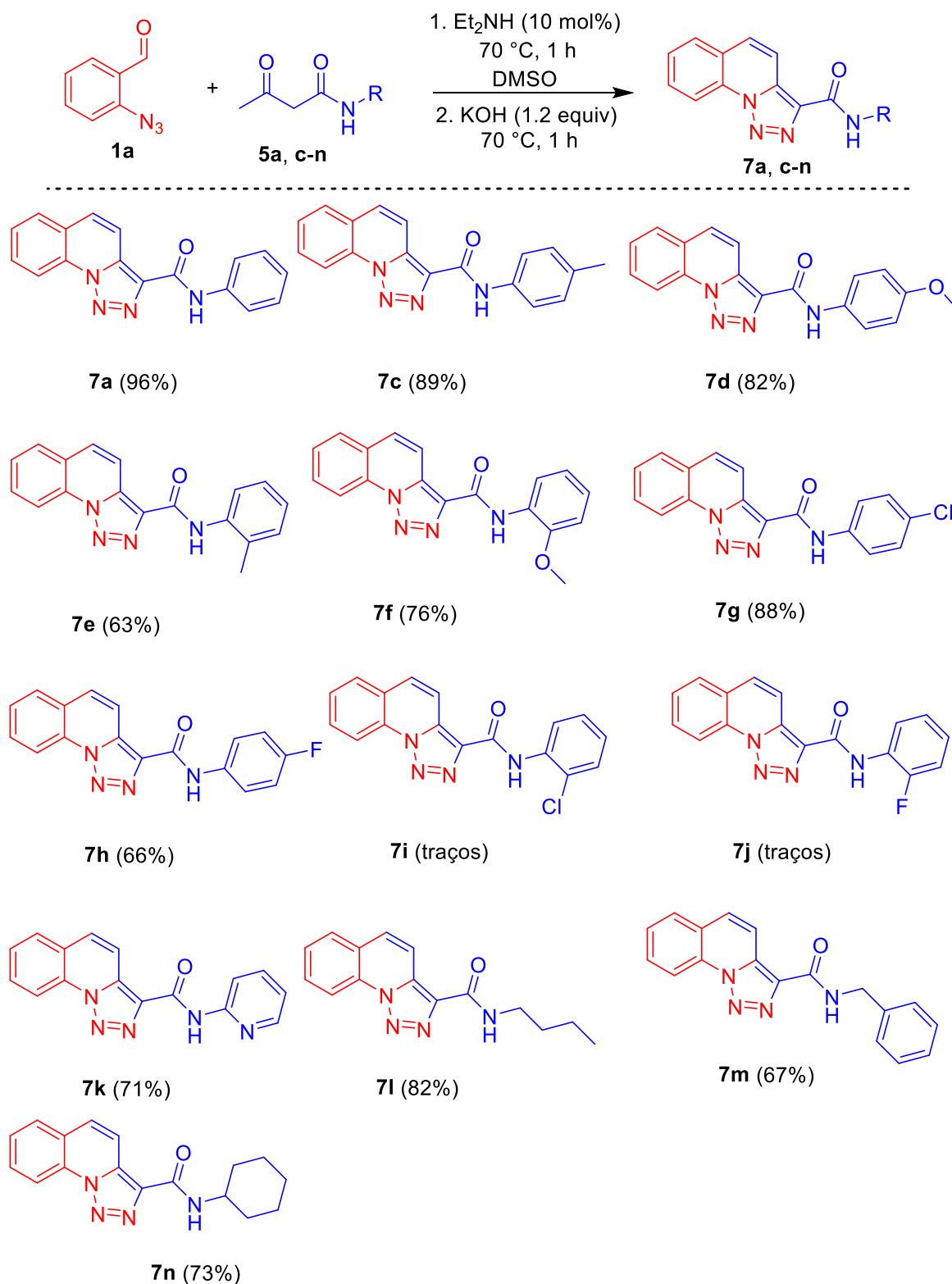
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

e **7f** foram inferiores (**7e**, *o*-Me, 63% e **7f**, *o*-OMe, 76%) aos *para*-substituídos. Esta diminuição no rendimento ocorre provavelmente devido ao impedimento estérico (Esquema 49).

A reação ocorreu de forma eficiente quando o substrato **5g** substituído com um átomo de cloro na posição *para* do anel aromático (grupo retirador de elétrons) foi reagido com o 2-azidobenzaldeído **1a** sob as condições otimizadas. Esse substituinte não influenciou a reação de forma negativa, sendo que nesse caso o produto de interesse **7g** foi obtido em 88% de rendimento. Entretanto, a reação se mostrou menos eficiente quando utilizou-se um substrato contendo o átomo de flúor na mesma posição. O produto de interesse **7h** foi obtido em rendimento menor (66%), quando comparado aos outros substituintes na mesma posição (*p*-Cl, *p*-Me e *p*-OMe, compostos **7g**, **7e** e **7f**, respectivamente). Contudo, quando avaliou-se as β -cetoamidas *orto*-substituídas com grupos retiradores de elétrons (Cl e F) apenas traços dos produtos de interesse **7i** e **7j** foram detectados, em ambos os casos (Esquema 49).

De forma geral, quando as β -cetoamidas substituídas com grupos *N*-heteroarila ou *N*-alquila foram utilizadas, o método também foi eficiente. Ao utilizar uma β -cetoamida substituída com um grupamento heterociclo (2-piridinila), o produto de interesse **7k** foi obtido em bom rendimento (71%). Após, verificou-se a influência dos substituintes *N*-alquila. Quando o material de partida substituído com as porções *N*-butila, *N*-benzila e *N*-^chexila foram submetidos à reação com **1a** sob as condições otimizadas, os produtos de interesse **7l**, **7m** e **7n** foram formados em 82%, 67% e 73% de rendimento, respectivamente (Esquema 49).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

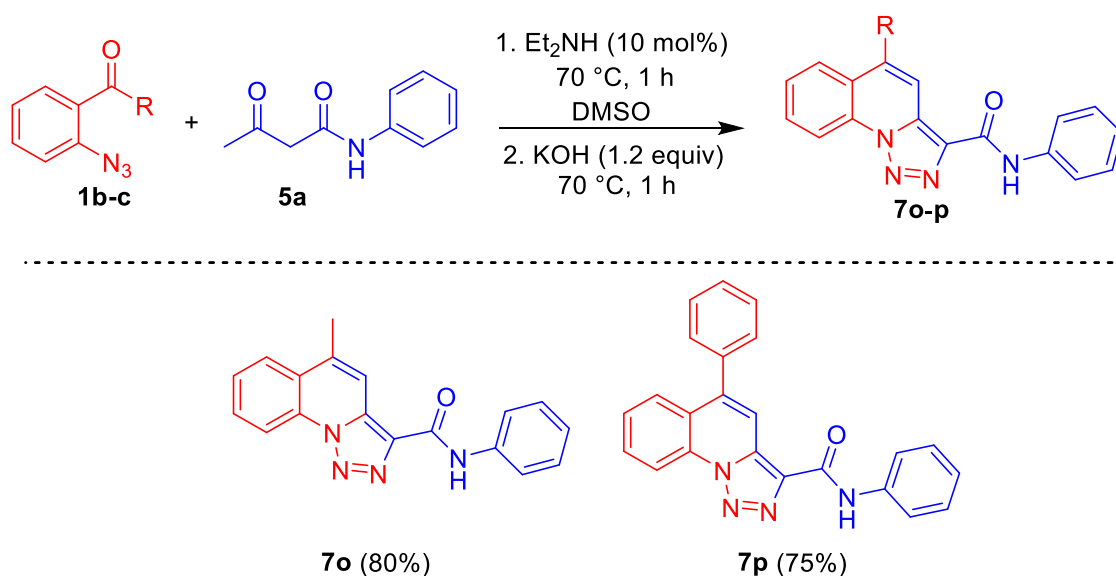


Esquema 49

Após o estudo de diferentes β -cetoamidas, verificou-se a reatividade de duas diferentes azidas, a 2'-azidoacetofenona **1b** e a 2-azidobenzofenona **1c**, nos quais há a presença de um grupo acetila e um benzoíla ao invés do grupo

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

formila (derivado do 2-azidobenzaldeído **1a**) (Esquema 50). As azidas **1b** e **1c** foram reagidas com a 3-oxo-*N*-fenilbutanamida **5a** sob as condições otimizadas. Em ambos os casos, a reação se procedeu de forma eficiente, com os produtos 5-metil-*N*-fenil-[1,2,3]triazol[1,5-*a*]quinolina-3-carboxamida **7o** e 5-fenil-*N*-fenil-[1,2,3]triazol[1,5-*a*]quinolina-3-carboxamida **7p** sendo obtidos em rendimentos de 80% e 75%, respectivamente (Esquema 50).



Esquema 50

Em seguida, buscou-se aplicar as condições otimizadas de reação para avaliar a versatilidade do método frente a diferentes β -cetoamidas terciárias **5b**, **q-u**. Porém, quando realizou-se a reação entre 2-azidobenzaldeído **1a** e *N,N*-dietil-3-oxobutanamida **5b** usando Et₂NH como organocatalisador (primeira etapa de reação), o intermediário triazólico foi formado em rendimento moderado (**6b**, 56%). Buscando encontrar uma maior eficiência para a etapa de formação do triazol **6b** na reação que utiliza β -cetoamidas terciárias, realizou-se um teste mudando a base de Et₂NH para DBU. Com essa modificação, houve a formação do intermediário triazol **6b** *in situ* com maior eficiência (único produto, acompanhado por CCD). Dessa forma, realizou-se a segunda etapa de reação e, após a adição de 1,2 equiv. de KOH no meio reacional, o produto de interesse **7b** foi obtido com 75% de rendimento após 1 h de reação (2 h totais, 1 h para cada etapa), mostrando que essa alteração é fundamental para se obter o produto **7b** desejado com melhores rendimentos (Esquema 51).

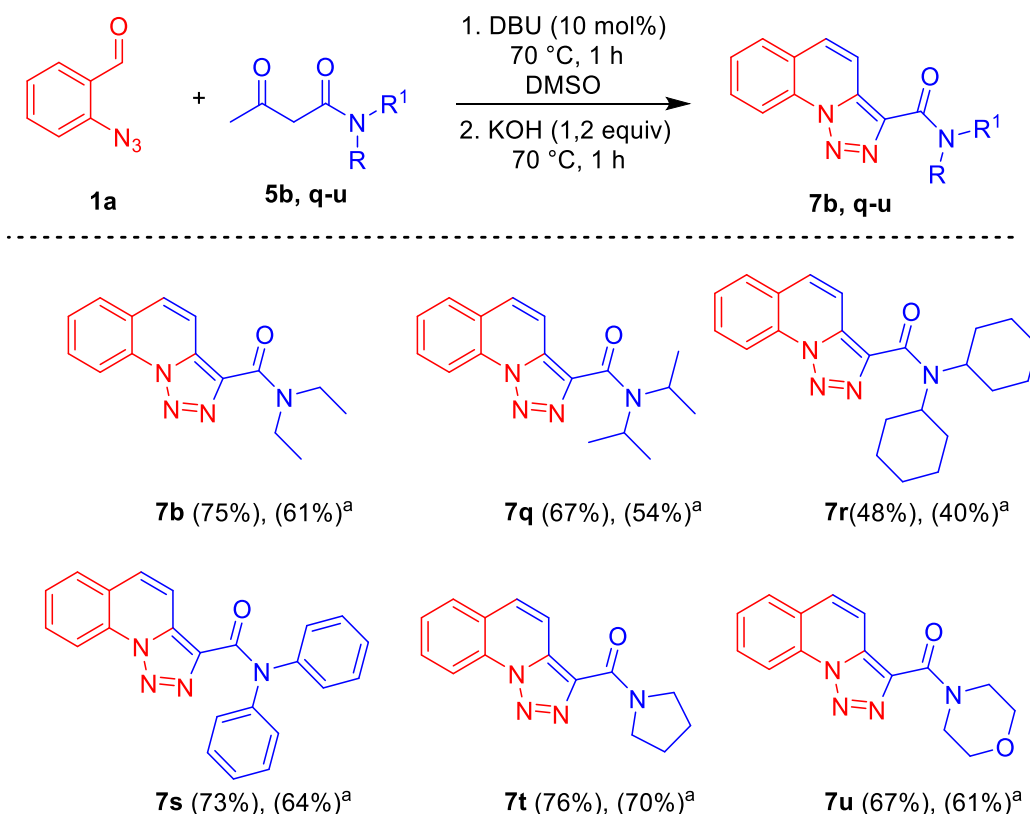
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Adicionalmente, com base no resultado obtido no Esquema 54, também realizou-se a reação descrita acima, contudo utilizando 0,1 equiv. de KOH (ao invés de 1,2 equiv.) na segunda etapa. Sob estas condições, o produto de interesse **7b** foi obtido em rendimento menor (61%) quando comparado à reação utilizando 1,2 equiv. de KOH (75%). Cabe ainda ressaltar que o tempo reacional da segunda etapa aumentou de 1 h para 2 h de reação (Esquema 51).

Em seguida, verificou-se o escopo e as limitações do método frente a diferentes β -cetoamidas terciárias **5b**, **5q-u**, utilizando 10 mol% de DBU na primeira etapa, bem como quantidades de 1,2 e 0,1 equiv. de KOH na segunda etapa, com a finalidade de realizar a comparação dos resultados. Dessa forma, estendeu-se esse método para β -cetoamidas **5** com grupos diisopropila, dicitclohexila e difenila. Nesses casos, as *N,N*-dissubstituídas-[1,2,3]triazoil[1,5-*a*]quinolina-3-carboxamidas de interesse **7q**, **7r** e **7s** foram obtidas em rendimentos de 67%, 48% e 73%, respectivamente. Por fim, também foi possível estender o método para β -cetoamidas derivadas da pirrolidina **5t** e morfolina **5u**, tais como 1-(pirrolidin-1-il) butano-1,3-diona e 1-morfolinobutano-1,3-diona. Quando reagiu-se esses substratos com o 2-azidobenzaldeído **1a**, os produtos de interesse **7t** e **7u** foram obtidos em bons rendimentos, 76% e 67%, respectivamente (Esquema 51).

Posteriormente, as β -cetoamidas terciárias foram reagidas na presença de 0,1 equivalente de KOH, nesses casos os produtos foram obtidos em rendimentos similares (40-70%) a quando utilizado 1,2 equiv de KOH (48-76%). Quando os substratos **5q-s** substituídos com grupos diisopropila, dicitclohexila e difenila foram utilizados, as *N,N*-dissubstituídas-[1,2,3]triazoil[1,5-*a*]quinolina-3-carboxamidas de interesse **7q**, **7r** e **7s** foram obtidas em rendimentos de 54%, 40% e 64%, respectivamente. Enquanto os produtos de interesse **7t** e **7u**, derivados dos materiais de partida 1-(pirrolidin-1-il) butano-1,3-diona e 1-morfolinobutano-1,3-diona, foram isolados em rendimentos de 70% e 61%, respectivamente (Esquema 51).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados



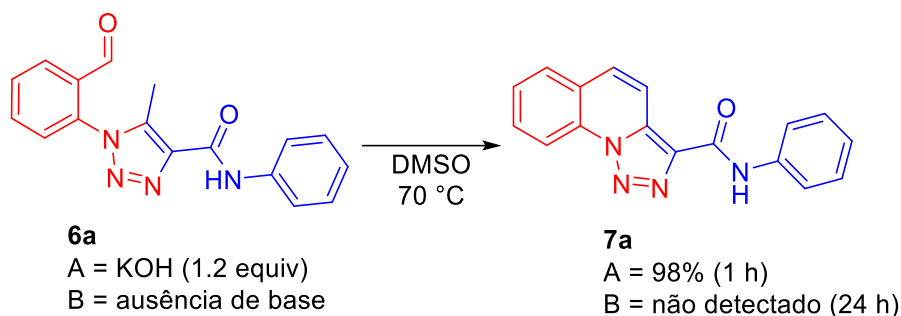
^a 0,1 equiv de KOH foi utilizado ao invés de 1,2 equiv

Esquema 51

3.5. Proposta mecanística para a obtenção de [1,2,3]triazol[4,5-b]quinolin-3-carboxamidas

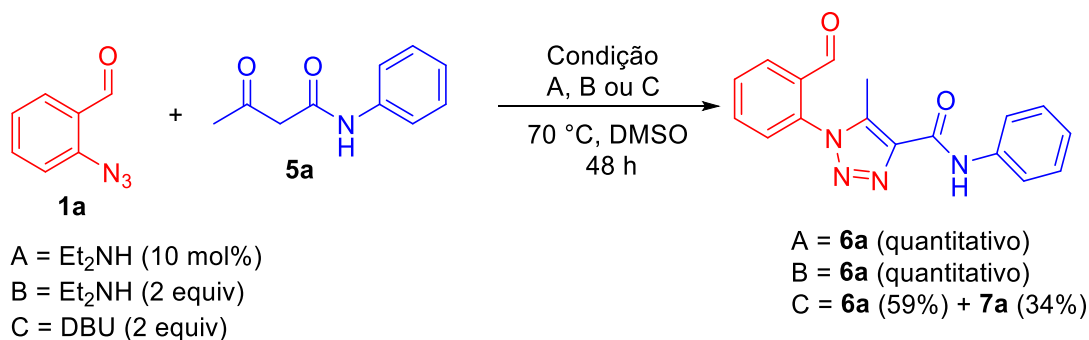
A fim de obter informações para propor um mecanismo plausível, realizou-se um teste utilizando o triazol intermediário **6a** como substrato na reação com KOH (1,2 equiv.) na presença de DMSO como solvente à 70 °C (Esquema 52). Após 1 h de reação, o produto de interesse **7a** foi obtido em excelente rendimento. Em contrapartida, quando o substrato **6a** foi submetido a aquecimento (70 °C) em DMSO, ou seja, reação na ausência de base, não houve o consumo do material de partida **6a**, o qual foi recuperado, reafirmando ainda mais a importância da base inorgânica na segunda etapa reacional (Esquema 52).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 52

Avaliou-se a importância do sistema contendo duas bases, realizando inicialmente uma reação entre os substratos **1a** e **5a** na presença de 10 mol% de dietilamina e uma segunda reação na presença de 2 equiv. de dietilamina (Esquema 53). As reações ocorreram a 70 °C em DMSO como solvente. Nos dois casos, apenas o triazol **6a** foi obtido em rendimentos quantitativos. Quando foi utilizado 2 equivalentes de DBU como base, o triazol **6a** foi formado preferencialmente, enquanto o produto **7a** foi formado em 34% de rendimento. Desta forma, podemos perceber a necessidade de uma base mais forte para realizar a reação de ciclização intramolecular (2ª etapa de reação) no composto triazólico **6a** para formar a [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina-3-carboxamida **7a** (Esquema 53).



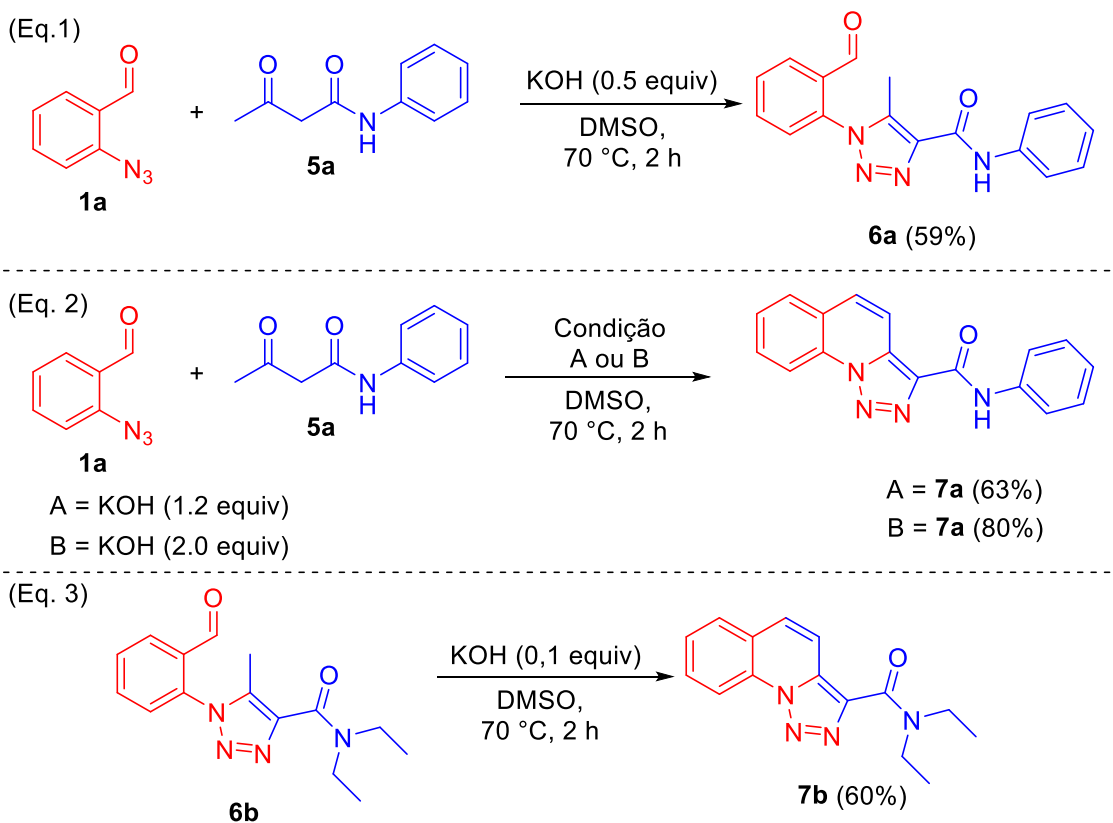
Esquema 53

Na sequência dos estudos, realizou-se o uso de KOH em diferentes quantidades como única base na reação entre os materiais de partida **1a** e **5a**. Observou-se que quando foi utilizado 0,5 equiv. de KOH, o intermediário triazol **6a** foi obtido em rendimento moderado (59%) (Esquema 54, Eq. 1). Por outro lado, a presença de 1,2 ou 2,0 equiv. de KOH formou o produto **7a** em rendimentos de 63% e 80%, respectivamente. No entanto, observou-se nestas

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

reações uma mistura complexa de subprodutos, dificultando a etapa de purificação (Esquema 54, Eq. 2).

Seguindo os estudos sobre o mecanismo de reação, utilizou-se o intermediário triazol **6b**, contendo porção de amida terciária, como material de partida na presença de 0,1 equiv. de KOH a 70 °C. Sob essas condições, a [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina-3-carboxamida **7b** de interesse foi obtida com 60% de rendimento após 2 h de reação (Esquema 54, Eq. 3). Com esse resultado, é possível notar que as β -cetoamidas terciárias não necessitam de quantidade equivalente de KOH para formar o produto **7b**. Enquanto nas β -cetoamidas secundárias, a presença do hidrogênio da amida, pode estar causando um comprometimento (consumo) do KOH no meio reacional. Dessa forma, esses substratos necessitam de uma maior quantidade de KOH para que a reação ocorra de forma eficiente para formar as [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina-3-carboxamida **7**.



Esquema 54

Baseado em relatos na literatura⁶ e nos resultados obtidos nas reações realizadas para o estudo mecanístico, um possível mecanismo pode ser

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

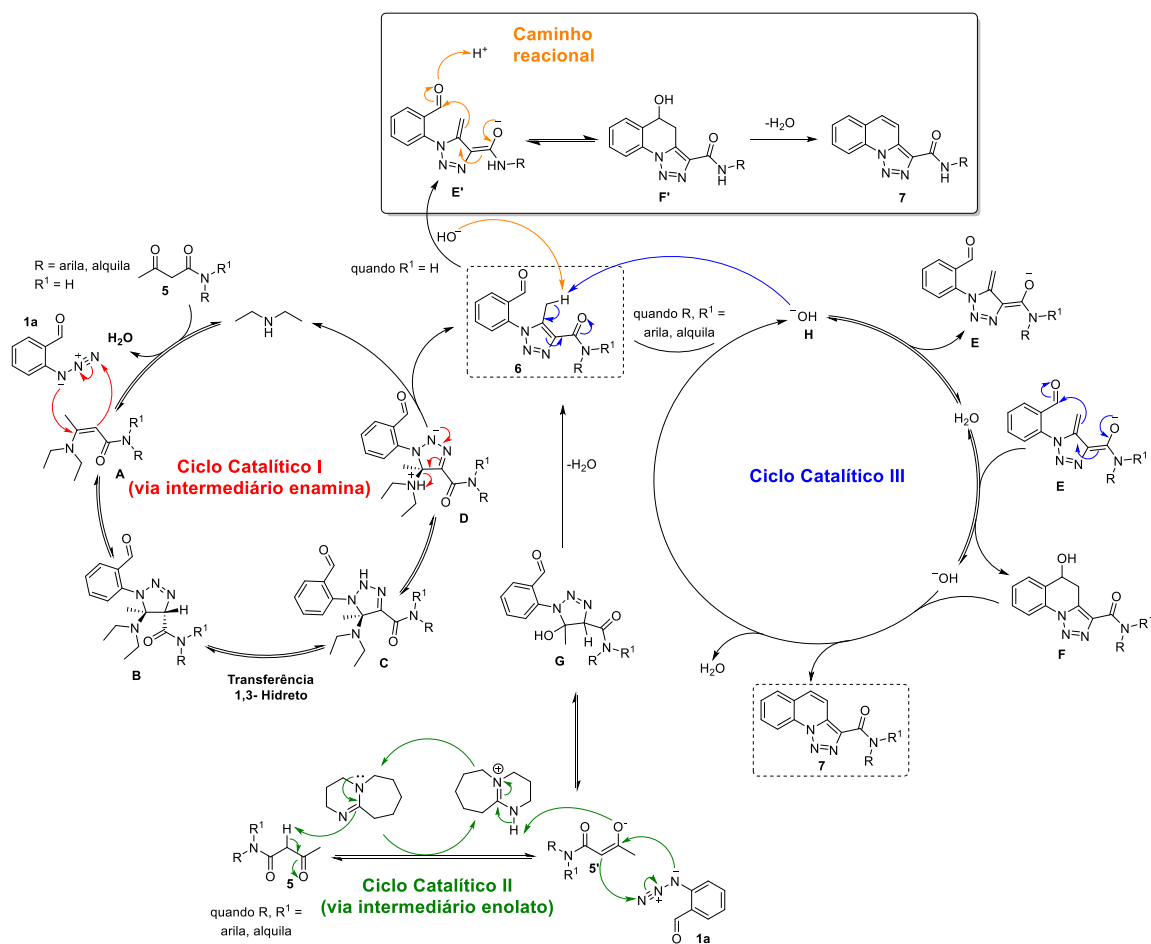
proposto (Esquema 55). Inicialmente, ocorre a condensação da Et₂NH na β -cetoamida secundária **5** formando o intermediário enamina **A** (β -enaminona), o qual reage com a azida **1a** através de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar para formar o intermediário triazolínico **B** (Esquema 55).

Depois disso, esse intermediário **B** sofre uma transferência de 1,3-hidreto para formar o intermediário **C**, que está em equilíbrio com a espécie zwitteriônica **D**. Por fim, após ocorrer uma reação de eliminação na espécie zwitteriônica **D**, leva a formação do triazol **6** (sendo ele o intermediário para a próxima reação), e a dietilamina é regenerada para um novo ciclo reacional (Esquema 55).

Após a formação do triazol **6**, acredita-se que exista duas rotas possíveis, a primeira seria um caminho reacional quando o R¹ = H, devido aos resultados obtidos que comprovam que as amidas secundárias necessitam de quantidade equivalentes de KOH para que a reação se proceda eficientemente. Nesse caminho reacional, a base abstrai o próton da metila ligada no carbono 5 da porção triazólica **6**, fazendo com que os pares de elétrons da ligação C-H se deslocalizem no sentido do núcleo triazólico em direção ao grupo amida para formar o intermediário **E'**. Posteriormente, o carbono ligado na posição 5 do triazol realiza um ataque nucleofílico ao grupo *orto*-carbonila (oriundo da azida **1a**), através da migração dos pares de elétrons do enolato **E'** pelo anel triazólico, formando o intermediário **F'**. O produto de interesse **7** é formado após uma etapa de desidratação do intermediário **F'** (Esquema 55).

A segunda rota proposta se dá quando R¹ = arila ou alquila (β -cetoamida terciária). Nesses casos a primeira etapa (formação do triazol) ocorre via formação do intermediário enolato (como descrito no Esquema 18, do trabalho utilizando β -cetoésteres). A segunda etapa segue por um ciclo catalítico, ao invés de um caminho reacional, uma vez que quantidades de 10 mol% de KOH foram suficientes para promover a reação eficientemente. Com base nesta informação, a reação de ciclização intramolecular ocorre igual a descrita acima (quando R¹ = H). Entretanto nesse caso a base (espécie **H**) é regenerada para um novo ciclo reacional, após a formação das [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolina-3-carboxamidas **7** (Esquema 55).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 55

3.6. Apresentação e discussão dos dados espectrais para as [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas-3-carboxamidas

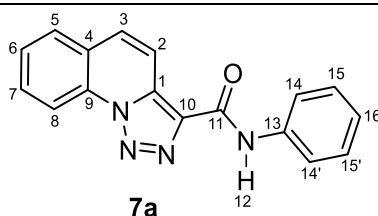
Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de 1H), carbono treze (RMN de ^{13}C) e espectrometria de massas de baixa resolução (EM). Para uma melhor elucidação e determinação estrutural, foi escolhido o composto **7a** para descrever as técnicas de RMN de 1D e 2D (tais como COSY, HSQC e HMBC). Após a análise dos espectros de RMN, é possível discriminar e determinar todos os sinais de prótons e carbonos, sendo esses resultados descritos na Tabela 5.

Escolhemos o RMN de 1H e RMN de $^{13}C\{^1H\}$ do composto **7a** para dar início à elucidação da molécula. Assim, a Figura 21 ilustra o espectro de RMN 1H desse composto, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 400 MHz.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Analisando a região de campo baixo do espectro de RMN ^1H , pode-se observar um duplete com deslocamento químico de 8,22 ppm, com constante de acoplamento $J = 9,1$ Hz e integral relativa a um hidrogênio referente ao hidrogênio H-3.

Tabela 5 - Caracterização estrutural completa do composto **7a**



	$^1\text{H}^{\text{a}}$	^{13}C	HMBC ^b
1	--	148,4	---
2	8,13 (d, $J = 9,1$ Hz)	117,3	C1, C4, C10
3	8,22 (d, $J = 9,1$ Hz)	141,2	C1, C4, C5, C9
4	--	124,4	---
5	7,80-7,74 (m)	128,8	C3, C7, C9
6	7,53-7,47 (m)	126,4	C4, C8
7	7,80-7,74 (m)	133,2	C5, C9
8	7,69 (d, $J = 8,2$ Hz)	118,5	C4, C6
9	--	136,0	---
10	--	119,0	---
11	--	161,5	---
12	--	--	---
13	--	136,9	---
14, 14'	8,08 (d, $J = 7,7$ Hz)	119,8	C13, C16
15, 15'	7,53-7,47 (m)	129,2	C13, C14
16	7,33-7,30 (m).	126,6	C14

^aDeslocamentos químicos δ em ppm (multiplicidade, constante de acoplamento).

^bCarbonos acoplados com os correspondentes átomos de H.

É observado, outro duplete com deslocamento químico de 8,13 ppm, com constante de acoplamento $J = 9,1$ Hz e integral relativa a um hidrogênio, referente ao hidrogênio H-2. Cabe ressaltar que ambos os sinais apresentaram efeito telhado, devido ao acoplamento entre os hidrogênios H-2 e H-3. Um terceiro duplete encontra-se na região de 8,08 ppm, com constante de

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

acoplamento $J = 7,7$ Hz e integral relativa a dois hidrogênios, referente aos hidrogênios quimicamente equivalentes H-14 e H-14'.

Na região de 7,80-7,74 ppm encontra-se um multipeto com integral relativa a dois hidrogênios referente aos hidrogênios H-5 e H-7. Ainda, pode ser observado na região de 7,69 ppm um dupeto com constante de acoplamento $J = 8,2$ Hz e integral relativa a um hidrogênio, referente ao átomo de hidrogênio H-8, o qual apresenta no sinal um efeito telhado acoplando com o H-7 descrito anteriormente com deslocamento de 7,80 - 7,74 ppm na forma de um multipeto.

Na região compreendida entre 7,53-7,47 ppm encontra-se um multipeto com integral relativa a três hidrogênios, sendo esse sinal referente ao hidrogênio H-6, bem como para os hidrogênios quimicamente equivalentes H-15 e H-15'. O sinal mais blindado na região dos hidrogênios aromáticos é referente ao H-1, o qual é caracterizado por um multipeto na região de 7,33-7,30 ppm com integral relativa de um hidrogênio.

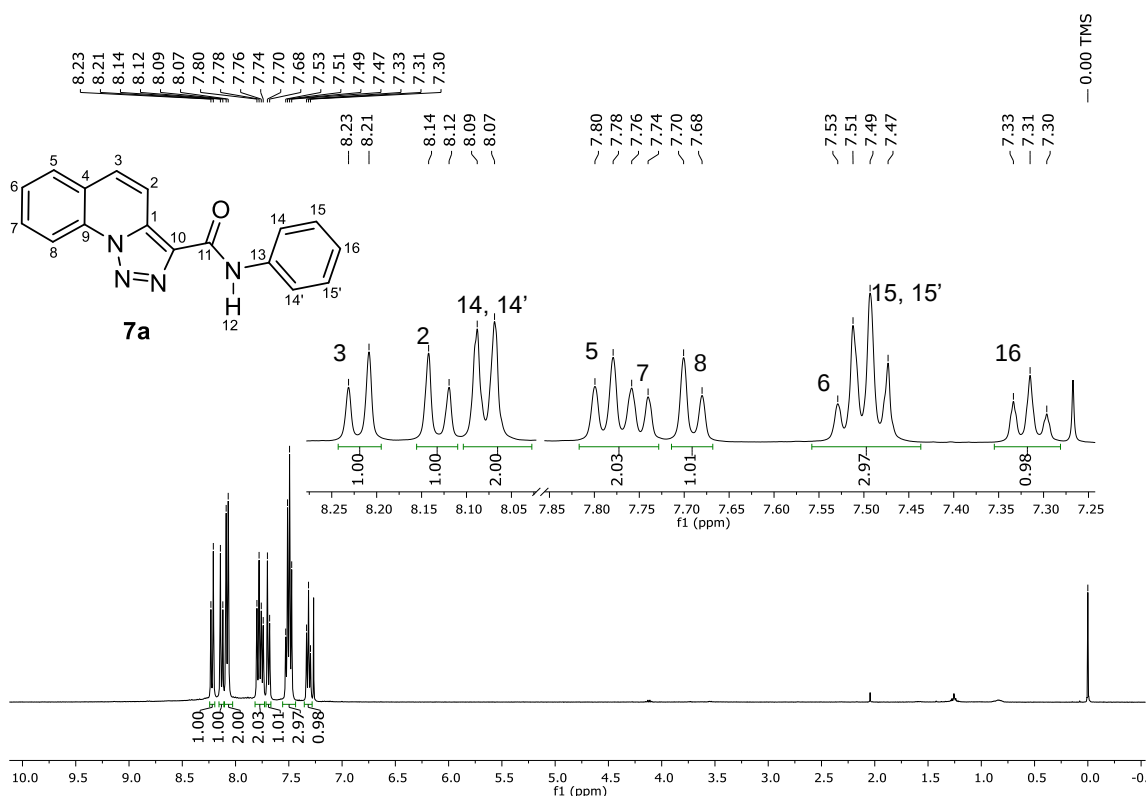


Figura 21 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7a**.

A Figura 22 ilustra o espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **7a**, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetido à ressonância

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

magnética nuclear na frequência de 100 MHz. Analisando o espectro, é possível observar 15 sinais referentes aos 17 carbonos da estrutura.

O primeiro sinal observado em campo baixo, na região de 161,5 ppm, corresponde ao carbono C-11, referente ao carbono carbonílico (hibridação sp^2) da porção amida ligada diretamente na posição 4 do anel triazólico. Em seguida, outro sinal referente a um carbono quaternário pode ser observado em 148,4 ppm, sendo esse o sinal do carbono C-1, referente ao carbono da posição 5 do anel triazólico, o qual está fundido no anel quinolínico na posição 2 da mesma. Posteriormente, o sinal em um deslocamento químico de 141,2 ppm é referente ao C-3.

Em seguida, é possível ver no espectro dois sinais quaternários, sendo o primeiro, em 136,9 ppm, referente ao carbono quaternário da fenila ligada no nitrogênio da amida (C-13). Enquanto que o segundo sinal, em 136,0 ppm, refere-se ao carbono vizinho ao nitrogênio, oriundo da fusão do anel piridínico ao anel benzênico C-9.

Na região de 133,2; 128,8; 126,4 e 118,5 ppm são observados quatro sinais correspondentes aos carbonos sp^2 do anel quinolínico C-7, C-5, C-6 e C-8, respectivamente. Em 129,2 ppm é observado um sinal (de maior intensidade) referente aos carbonos, C-15 e C-15', quimicamente equivalentes, da fenila ligada na porção amida da molécula. Já em 126,6 ppm o sinal refere-se ao carbono da fenila que está na posição *para* ao grupo amida. O carbono C-4, que é o outro carbono da fusão do anel benzênico ao anel piridínico apresenta deslocamento químico de 124,4 ppm.

Os carbonos quimicamente equivalentes da fenila, que estão na posição *orto* ao grupo amida, C-14 e C-14', apresentam sinal (de maior intensidade) no deslocamento químico de 119,8 ppm. Os últimos dois sinais em campo baixo do espectro, são referentes ao carbono quaternário do núcleo triazólico C-10 (posição 4 do triazol) e ao carbono sp^2 restantes do anel quinolínico C-2, os quais apresentam deslocamentos de 119, 0 e 117,3 ppm, respectivamente.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

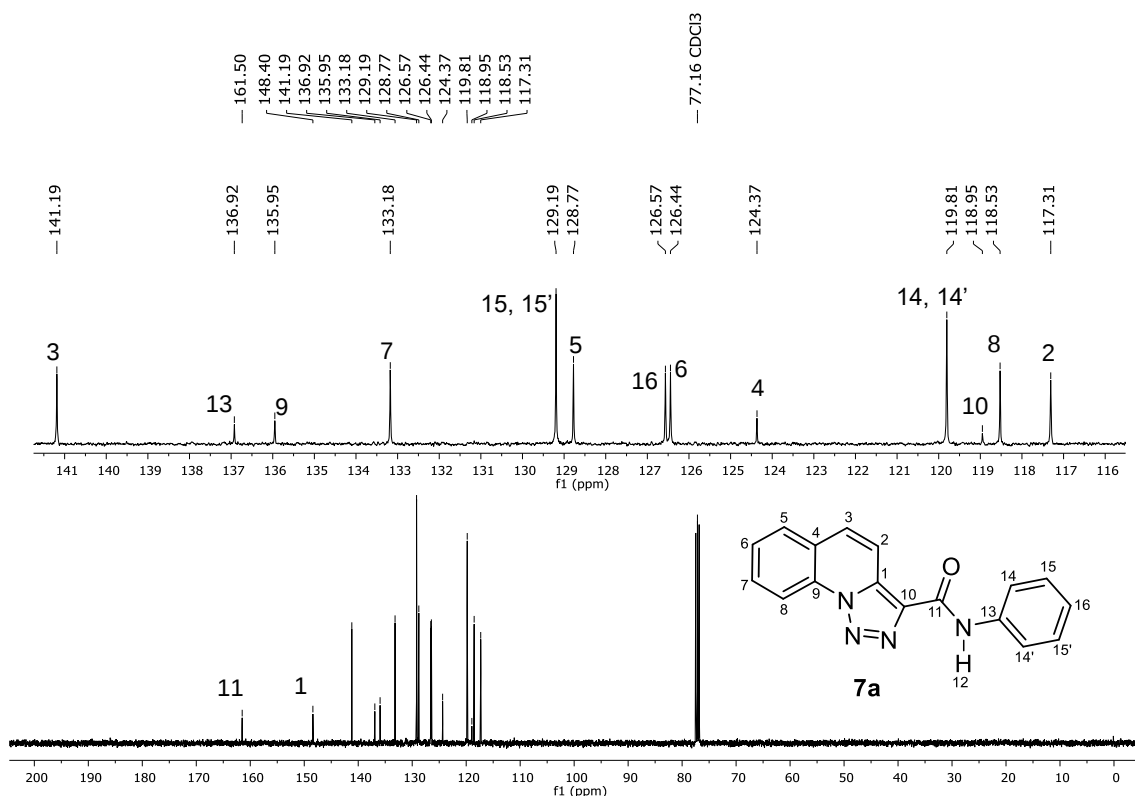


Figura 22 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **7a**.

Adicionalmente, foi realizado o experimento de DEPT-135, que apresenta os sinais referentes aos carbonos metílicos (CH_3) e metínicos (CH) em fase positiva e os carbonos metilênicos (CH_2) em fase negativa, além do desaparecimento dos sinais referentes aos carbonos quaternários. Ao analisar o espectro de DEPT-135 do composto **7a** (Figura 23), foi possível observar o desaparecimento dos sinais 161,5; 148,4; 136,9; 136,0; 124,4 e 119,0 ppm, que foram atribuídos como carbonos quaternários quando o espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ foi analisado. Todos os outros sinais de carbonos apresentaram fase positiva, visto que além dos que já foram descritos, a molécula apresenta somente carbonos metínicos dos anéis aromáticos.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

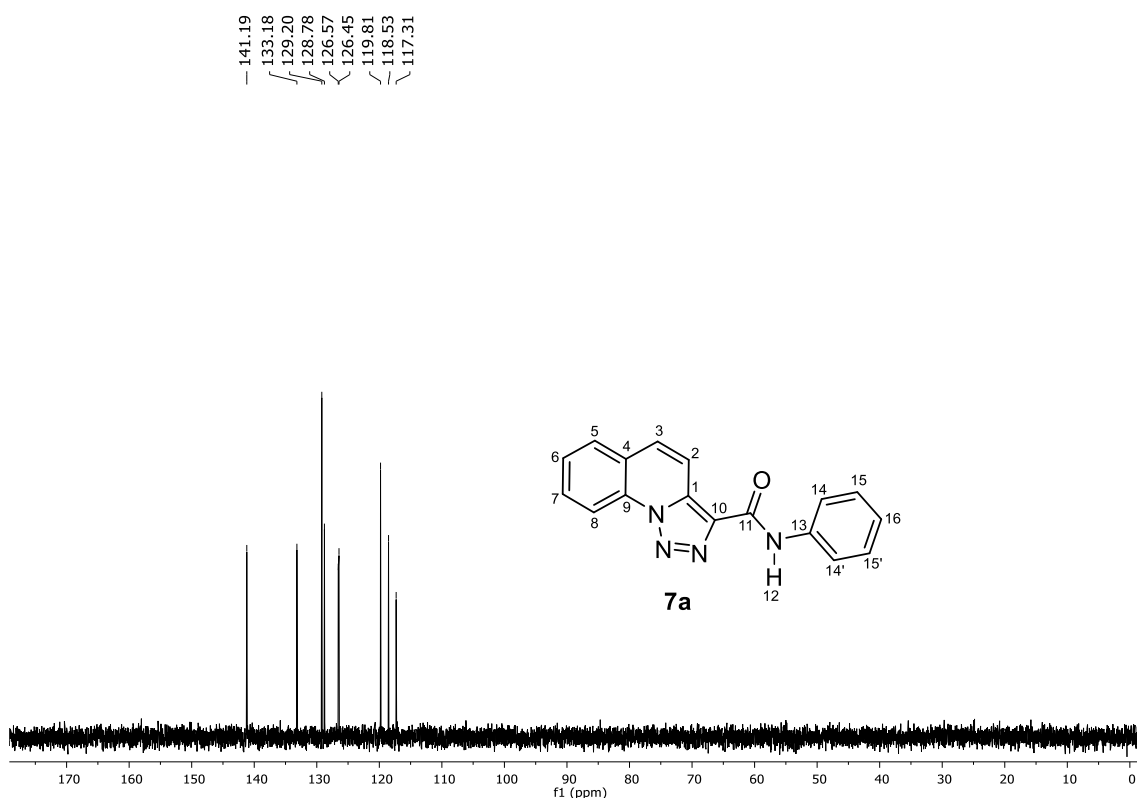


Figura 23 - Experimento de DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do composto **7a**.

A discussão a respeito dos dados de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ descrita acima, tem base na realização de experimentos de RMN em duas dimensões, os quais serão descritos a seguir. Podemos atribuir que os dupletos em 8,22 e 8,13 ppm são referentes aos H-2 e H-3, uma vez que seriam os únicos hidrogênios que acoplam entre si e que poderiam apresentar sinais em forma de dupletos com integral referente a um hidrogênio (Figura 21).

Esse acoplamento do H-2 com H-3 e de H-3 com H-2 foi verificado pelas interações observadas quando a análise de COSY foi realizada (Figura 24). Ao analisar o espectro de HMBC é possível verificar que o sinal em 8,13 ppm realiza apenas correlações com carbonos quaternários, enquanto o sinal em 8,22 ppm correlaciona-se com 3 carbonos quaternários (148,4; 136,0 e 124,4 ppm) bem como com um carbono metínico, que apresenta deslocamento químico de 128,8 ppm, podendo esse ser o C-5 (J_3) (Figura 27).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

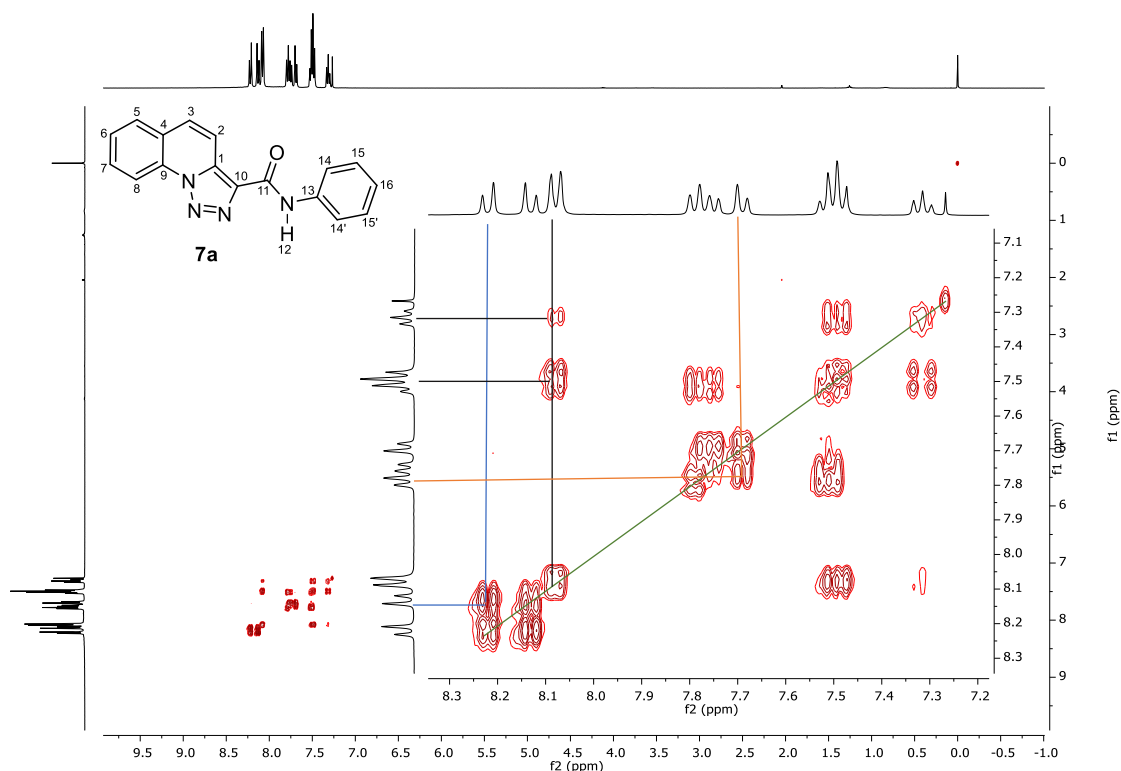


Figura 24 - Expansão do RMN-2D COSY (400 MHz, CDCl₃) do composto **7a**.

Ao analisar o espectro da análise de HSQC é possível verificar a correlação direta do C-5 em 128,8 ppm com o multipeto em 7,80-7,74 ppm (Figura 26). Atribuindo que o sinal do H-5 possui deslocamento químico de 7,80-7,74 ppm, o dupeto em 7,69 ppm só poderia ser do H-8, uma vez que (com exceção do H-2 e H-3 já determinados) apenas esse hidrogênio poderia apresentar multiplicidade de dupeto com integral relativa para um hidrogênio (Figura 21).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

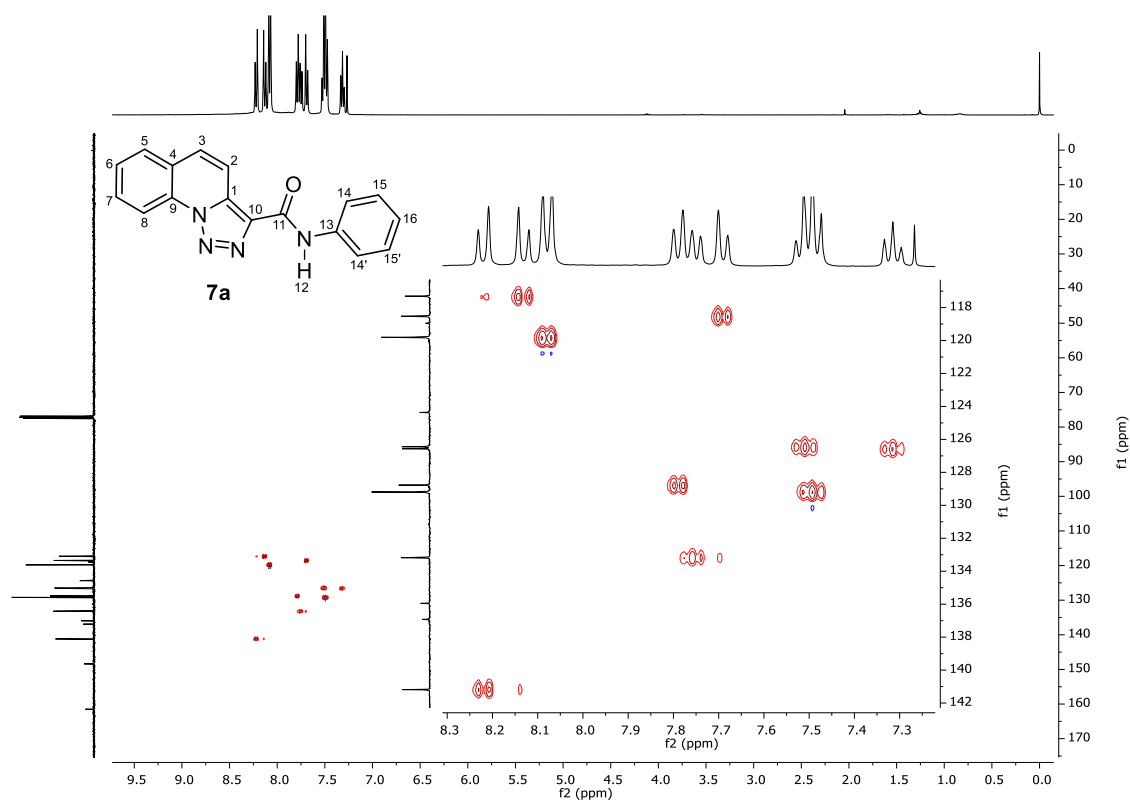


Figura 25 - Expansão do RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto **7a**.

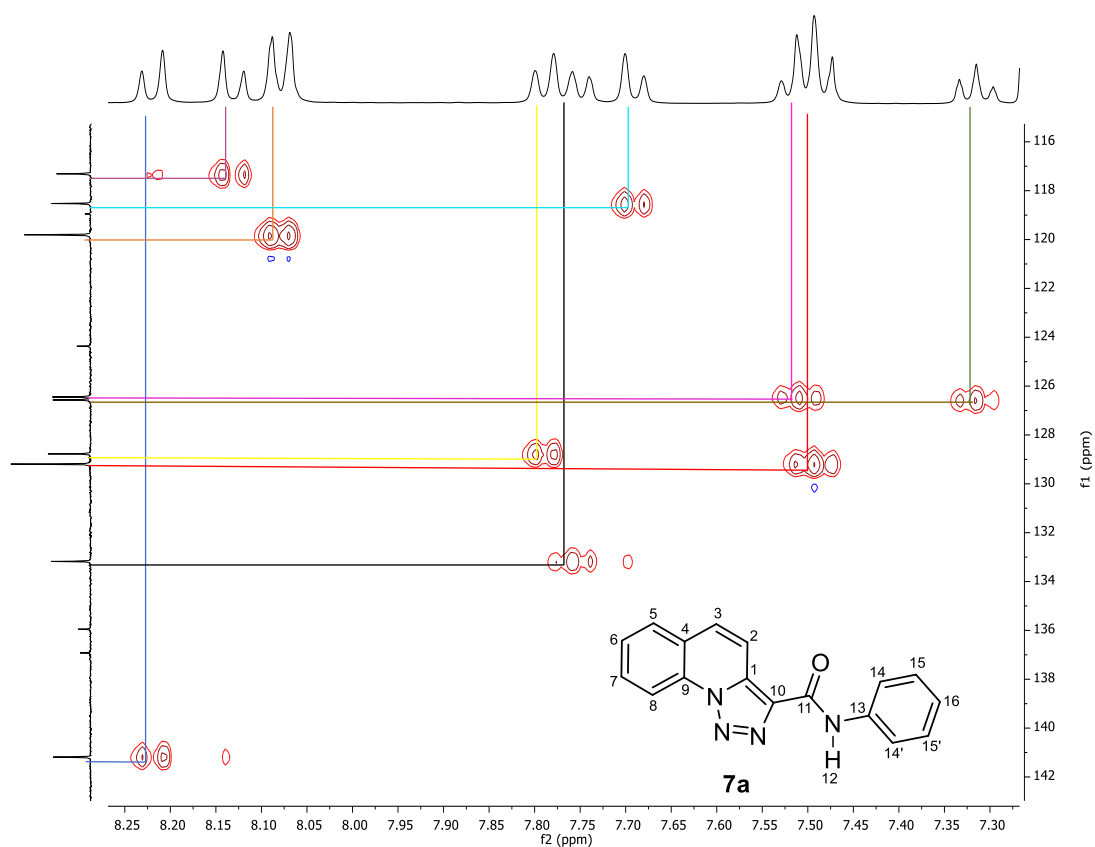


Figura 26 - Expansão do RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto **7a**.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

É possível verificar no espectro de HMBC que o carbono quaternário, com deslocamento químico de 119,0 ppm, possui apenas correlação com o hidrogênio H-2 (J_3), com isso esse sinal apenas pode ser referente ao C-10 (carbono da posição 4 do núcleo triazólico). Analisando também no espectro de HMBC que é possível verificar que o sinal em 161,5 ppm não apresenta correlação com nenhum hidrogênio da molécula, com isto esse é o carbono C-11, uma vez que está presente em uma região característica para carbonos carbonílicos de amidas (Figura 27).

Através do experimento de HMBC (Figura 27) pode-se visualizar que ambos H-2 e H-3 possuem correlação com os sinais dos carbonos quaternários em 124,4 ppm e 148,4 ppm (podendo ser os C-1 e C4). Visto que o carbono em 124,4 ppm, apresenta correlação com o H-8 (J_3), bem como com o multipletto presente no deslocamento químico de 7.53-7.47 ppm, esse sinal só poderia ser referente ao C-4. Esta hipótese é confirmada uma vez que o carbono com deslocamento químico de 148,4 ppm apresenta correlações com os H-2 (J_2) e H-3 (J_3), sendo esse o C-1.

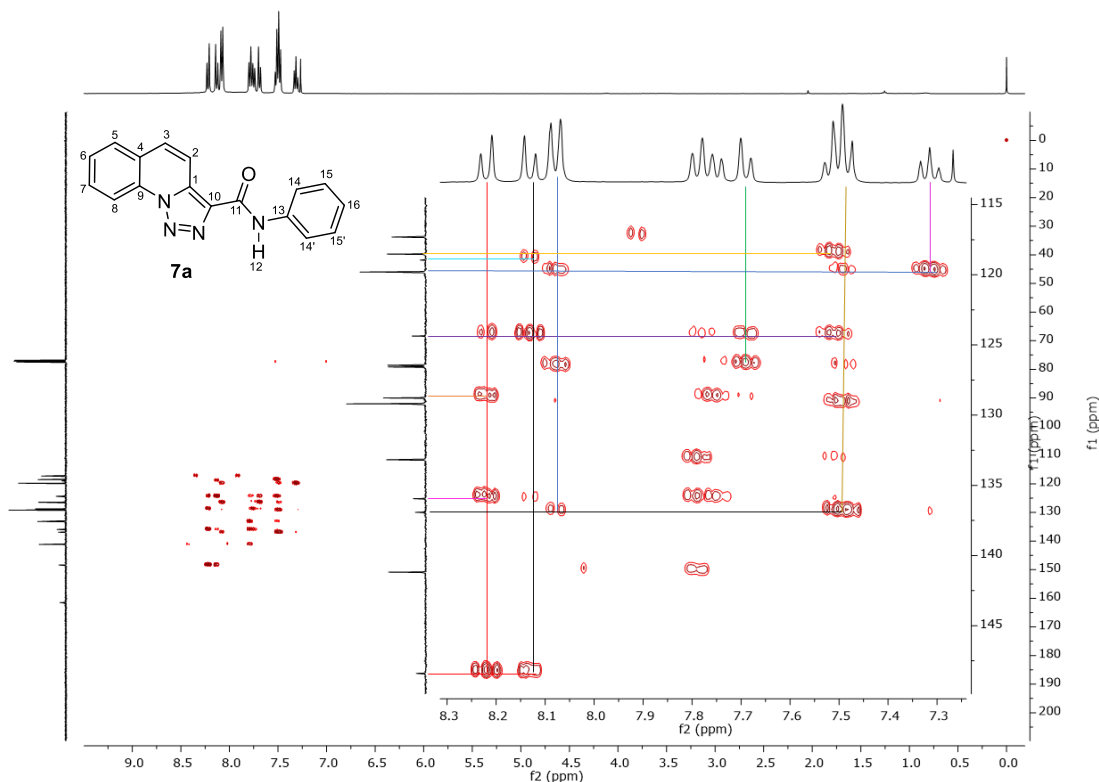


Figura 27 - Expansão do RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **7a**.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Com base nessas informações, pode-se perceber que os únicos dois sinais referentes a carbonos quaternários ainda não determinados são os que possuem deslocamento químico de 136,0 ppm e 136,9 ppm. Através do experimento de HMBC (Figura 27), pode-se observar que o sinal em 136,9 ppm possui uma correlação intensa com o multipletto em 7,53-7,47 ppm [provavelmente com os H-15 e H15' (J_3)] e uma segunda correlação de menor intensidade com o dupletto em 8,08 ppm [o qual é referente aos H-14 e H14' (J_2)]. Baseando-se nisso é possível determinar que o C-13 possui deslocamento químico de 136,9 ppm, enquanto o C-9 possui deslocamento químico de 136,0 ppm.

Os H-14 e H-14' e H-15 e H15' podem ser determinados facilmente pela multiplicidade (padrão de desdobramento de uma fenila) bem como as integrais relativas analisando o espectro de RMN de ^1H (Figura 21). Com isso o dupletto em 8,08 ppm com integral relativa de 2 referente aos H-14 e H-14', o multipletto em 7,53-7,47 ppm com integral relativa de 2 hidrogênios referente aos H-15 e H-15'. Adicionalmente, estas informações podem ser confirmadas analisando o espectro de COSY, devido as correlações presentes no espectro entre esses hidrogênios (Figura 24).

O sinal em 7,33-7,30 ppm pode ser atribuído como sendo o H-16, uma vez que esse hidrogênio somente apresenta correlações com os H-14 e H-14' (J_3). Conhecendo o deslocamento químico do H-14 e H-14', H-15 e H15' e H-16, os seus respectivos carbonos podem ser determinados analisando o espectro de HSQC, sendo eles referentes aos sinais que possuem deslocamentos químicos de 119,8; 129,2 e 126,6 ppm, respectivamente (Figura 26).

Por fim, para determinar os H-6 e H-7 restantes, pode-se analisar o espectro de COSY (Figura 24), uma vez que o H-8 possui correlação com o multipletto em 7,80-7,74 ppm esse seria referente ao hidrogênio vizinho a ele, ou seja, seria o H-7. Sendo assim, ao verificar a análise de COSY para o multipletto de deslocamento químico de 7,80-7,74 (referente ao H-5), é possível identificar uma correlação desse sinal com o multipletto em 7,53-7,47 ppm o qual refere-se ao H-6.

4. Considerações Finais

4. Considerações Finais

Com base no que foi proposto inicialmente, foram desenvolvidas quatro metodologias alternativas para a preparação de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas **4** e **7**, utilizando para isso apenas base e DMSO como solvente na reação entre azidas **1a-e** e compostos carbonílicos **2** ou **5**. A reação se procede a partir de substratos simples em um meio livre de metal, e envolve duas ciclizações sucessivas, sendo a primeira uma cicloadição [3+2] intermolecular entre compostos 1,3-dicarbonílicos **2** e o-carbonil fenilazidas **1**, seguida de uma ciclização intramolecular para formar o anel quinolínico fundido ao triazólico **4** e **7**.

O primeiro método consiste na reação entre β -cetoésteres **2** e 1,3-dicetonas **2** e o-carbonil fenilazidas **1**. Nesse caso, utilizou-se 20 mol% de DBU como organocatalisador, DMSO como solvente a temperatura de 120 °C por 24 h. Foram obtidos vinte e sete novos compostos, os quais são inéditos na literatura, sendo doze oriundos do 2-azidobenzaldeído **1a**, outros doze da 2'-azidoacetofenona **1b** e três derivados de 2-azidobenzofenonas **1c-e**. As [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas **4** foram obtidas com rendimentos que variaram de baixos a excelentes (5-92%), substituídas com grupos ésteres, ou cetonas na posição 4 do triazol.

Adicionalmente, foi realizada a caracterização completa da molécula **4a**, além do estudo mecanístico e de reatividade de diferentes grupos 1,3-dicarbonílicos. Esse trabalho foi publicado em um importante periódico da área no ano de 2020. Adicionalmente, ensaios biológicos também estão sendo realizados com esses compostos, por grupos de pesquisa com os quais mantemos colaboração.

Visto à limitação frente a β -cetoamidas **5**, desenvolvemos um segundo método, na qual as [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas-3-carboxamidas **7** foram obtidas eficientemente. Nesse trabalho, o método se procede em duas etapas. Na 1ª etapa 10 mol% de dietilamina foi utilizado como organocatalisador para formar os intermediários triazólicos **6**. Na segunda etapa, utilizou-se 1,2 equiv. de KOH como base para realizar a reação de ciclização intramolecular para formar os produtos [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas-3-carboxamidas de interesse **7**. Esse método apresentou como principais vantagens, além de superar as limitações do método anterior, o uso de temperaturas menores (70 °C), curtos tempos reacionais 2 h (1 h para cada etapa) bem como o uso de bases de baixo

custo. Foram obtidos um total de treze exemplos **7a**, **7c-h**, **7h-p** com rendimentos que variaram de bons a excelentes (63-96%) quando β -cetoamidas secundárias **5a**, **5c-n** foram reagidas com *o*-carbonil fenilazidas **1a-c**.

Entretanto, ao aplicar esta estratégia sintética para β -cetoamidas terciárias **5b**, **5q-u**, os resultados não foram satisfatórios. Dessa forma, foi desenvolvida uma terceira condição reacional (condições similares às das β -cetoamidas secundárias), na qual utilizou-se 10 mol% de DBU como organocatalisador na primeira etapa, ao invés de dietilamina. Um total de seis exemplos de *N,N*-dissubstituídas-[1,2,3]triazol[1,5-*a*]quinolinas-3-carboxamidas **7b**, **7q-u** foram obtidas em rendimentos que variaram de moderados a bons (48-76%). Além disso, foi possível verificar que nesses casos a reação também ocorreu de forma eficiente quando utilizou-se 0,1 equiv. de KOH na segunda etapa. Nesse caso os produtos **7b**, **7q-u** foram obtidos com rendimentos similares (40-70%) aqueles quando utilizado 1,2 equiv. de KOH.

Em resumo, desenvolveu-se 4 condições de reação distintas, obtendo um total de quarenta e quatro compostos inéditos na literatura, em condições livres de metais de transição. Uma vez que os métodos livres de metais de transição, previamente descritos na literatura para obtenção desta classe de compostos se limitam a poucos exemplos, os métodos descritos nesta tese apresentam como grande vantagem seu elevado caráter modular.

5. Parte Experimental

5.1. Materiais e Métodos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, DEPT-135 e de duas dimensões foram obtidos em espectrômetros de RMN Bruker Avance III HD, que opera na frequência de 400 MHz (Laboratório de RMN - Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Pelotas – RS). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS). Os espectros de RMN de ^1H e os espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ / DEPT-135 foram realizados em CDCl_3 , bem como alguns exemplos em $\text{DMSO}-d_6$. Colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, sl = simpleto largo, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, quint = quinteto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2. Espectrometria de massas de baixa resolução

Os espectros de massa (EM) de baixa resolução foram medidos em um espectrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP2010 (Central Analítica – Centro de Ciências Química, Farmacêuticas e de Alimentos – Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Pelotas – RS). Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

5.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução

As análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) por ionização de *eletrospray* (ESI-QTOF) foram realizadas em um instrumento Bruker Daltonics micrQTOF-Q II em modo positivo. As amostras foram solubilizadas em acetonitrila de grau *HPLC* e injetadas na fonte APCI por meio de uma seringa a uma taxa de fluxo de $5,0 \mu\text{L min}^{-1}$. Os seguintes parâmetros do instrumento foram aplicados: as voltagens de capilar e cone foram ajustadas para +3500 V e -500 V, respectivamente, com uma temperatura de dessolvatação de 180°C . Para a aquisição e processamento dos dados, utilizou-se o *software* Compass 1.3 para o micrQTOF-Q II (Bruker daltonics, USA). Os dados foram coletados na faixa m/z de 50-1200 à velocidade de duas varreduras por segundo.

5.1.4. Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em um aparelho Marte, modelo PDF III com precisão de 0,1 °C.

5.1.5. Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e tratados antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁴³ Os solventes hexano e acetato de etila foram purificados através de destilação fracionada. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Os materiais de partida não disponíveis comercialmente ou de difícil aquisição, foram sintetizados no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel, sendo que os reagentes necessários para as sínteses dos mesmos, foram obtidos comercialmente.

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 as polaridades dos produtos obtidos. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais (Sílica G/UV₂₅₄ 0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação luz ultravioleta, iodo, e solução ácida de vanilina.

5.2. Procedimentos Experimentais

Abaixo estão descritos os procedimentos experimentais para a síntese dos materiais de partida utilizados, bem como o procedimento para a obtenção das [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas.

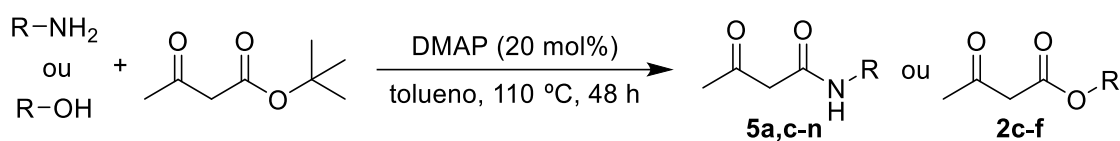
5.2.1. Procedimento geral para a síntese das β -cetoamidas secundárias e β -ceto ésteres 2 ⁴⁴

Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo e sob atmosfera de N₂ adicionou-se acetoacetato de *t*-butila **2b** (2 mmol), respectiva

⁴³ Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 8th ed. Pergamon Press, New York, **2017**.

⁴⁴ Taber, D. F.; Amedio, I. J. C.; Yogesh, K. J. *Org. Chem.* **1985**, 50, 3618.

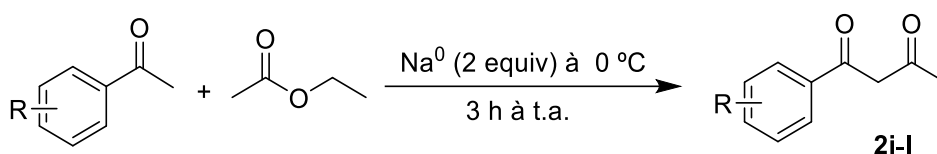
amina (3 mmol), *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,5 mmol) em tolueno (20 mL) (Esquema 56). Aqueceu-se a mistura reacional a temperatura de refluxo (110 °C) por 48 h. Após esse tempo, diluiu-se a mistura reacional em acetato de etila (50 mL) e lavou-se com solução saturada de NH₄Cl (3 x 25 mL) e H₂O destilada (3 x 25 mL). Secou-se a fase orgânica com MgSO₄ e concentrou-se sob vácuo. Procedeu-se a purificação das β-cetoamidas **2** por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel como fase estacionária e uma solução de hexano/acetato de etila como fase móvel. Utilizou-se um procedimento idêntico ao descrito acima para a síntese de β-cetoésteres **2**, no entanto, utilizando o álcool de interesse ao invés da amina.



Esquema 56

5.2.2. Procedimento geral para a síntese das 1,3-dicetonas **2i-I** ⁴⁵

Em um balão contendo uma solução da acetofenona de interesse (1 mmol) em EtOAc anidro (3 mL) à 0 °C, adicionou-se sódio metálico (2 mmol) (Esquema 57). Aqueceu-se a mistura reacional e manteve-se à temperatura ambiente por 3 h. Em seguida, recebeu-se a mistura reacional em água e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila. Secou-se a fase orgânica com MgSO₄ e concentrou-se sob vácuo. Procedeu-se a purificação das 1,3-dicetonas **2i-I** por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel como fase estacionária e uma solução de hexano/acetato de etila como fase móvel.

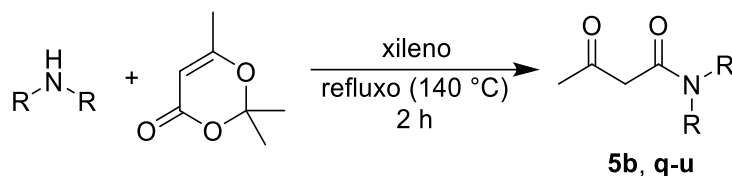


Esquema 57

⁴⁵ Massari, S.; Desantis, J.; Nannetti, G.; Sabatini, S.; Tortorella, S.; Goracci, L.; Cecchetti, V.; Loregian, A.; Tabarrini, O. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 7944.

5.2.3. Procedimento geral para a síntese das β -cetoamidas terciárias **5b, **q-u**** ⁴⁶

Dissolveu-se a amina de interesse (1,0 mmol) em xileno (ou tolueno) e adicionou-se gota a gota a 2,2,6-trimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (1,0 equiv.) (Esquema 58). Após adição completa, agitou-se a mistura reacional à temperatura ambiente durante 15 min. Em seguida, a agitou-se a mesma sob refluxo durante 2 h. Após resfriou-se à temperatura ambiente e, realizou-se a concentração da mistura sob vácuo. Procedeu-se a purificação das β -cetoamidas terciárias **5b**, **q-u** por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel como fase estacionária e uma solução de hexano/acetato de etila como fase móvel.



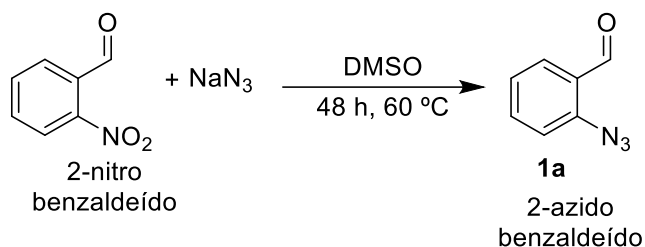
Esquema 58

5.2.4. Procedimento para a síntese da 2-azidobenzaldeído **1a.**

Para a preparação do 2-azidobenzaldeído **1a** baseou-se no procedimento geral descrito por Pelkey e Gribble⁴⁷ com algumas modificações. Em um balão reacional de 100 mL reagiu-se o 2-nitrobenzaldeído (15 mmol), com NaN₃ (40 mmol) e DMSO (25 mL) como solvente (Esquema 59). Manteve-se a mistura reacional sob agitação magnética e temperatura de 60 °C por 48 h. Recebeu-se a mistura reacional em água e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila. Secou-se a fase orgânica com MgSO₄ e concentrou-se sob vácuo. Após evaporar o solvente, procedeu-se a purificação do produto **1a** por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 98:2 como eluente. Obteve-se o produto com rendimento de 85%.

⁴⁶ Döben, N.; Yan, H.; Kischkewitz, M.; Mao, J.; Studer, A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7933.

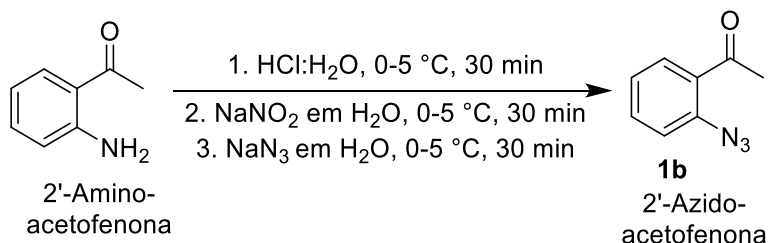
⁴⁷ Pelkey, E. T.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5606.



Esquema 59

5.2.5. Procedimento para a síntese da 2'-azidoacetofenona **1b**.⁴⁸

Dissolveu-se a 2'-amino-acetofenona em $\text{H}_2\text{O}:\text{HCl}$ (1:1) e agitou-se a mistura à 0°C durante 30 min (Esquema 60). Após a formação do cloridrato de amina, este foi diazotado pela adição gota a gota de NaNO_2 (1.1 equiv.) em solução aquosa. Agitou-se a solução à 0°C e adicionou-se NaN_3 (2.1 equiv.) em solução aquosa. Agitou-se a mistura durante 1 h, e extraiu-se a fase orgânica da mistura reacional com acetato de etila e secou-se a fase orgânica com MgSO_4 e concentrou-se sob vácuo. Procedeu-se a purificação do produto **1b** por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente. A 2'-azido-acetofenona **1b** foi obtida em rendimento quantitativo.



Esquema 60

5.2.6. Procedimento para a síntese da 2'-azidobenzofenona **1c-e**

Sob agitação magnética, a uma solução contendo 2-nitrobenzaldeído em THF a -78°C , adicionou-se gota a gota o reagente de Grignard (1,1 equiv.) (Esquema 61). Havendo a mudança da cor da solução de amarelo para castanho e agitou-se a mistura durante 1 h. Em seguida, aqueceu-se a solução à temperatura ambiente a qual permaneceu-se sob agitação por 14 h. Adicionou-se a esta solução éter dietílico (50 mL), e adicionou-se 10 mL de solução saturada aquosa de NH_4Cl . Recolheu-se a fase orgânica, e secou-se com

⁴⁸ Zilla, M. K.; Nayak, D.; Vishwakarma, R. A.; Sharma, P. R.; Goswami, A.; Ali, A. *Eur. J. of Med. Chem.* **2014**, 77, 47.

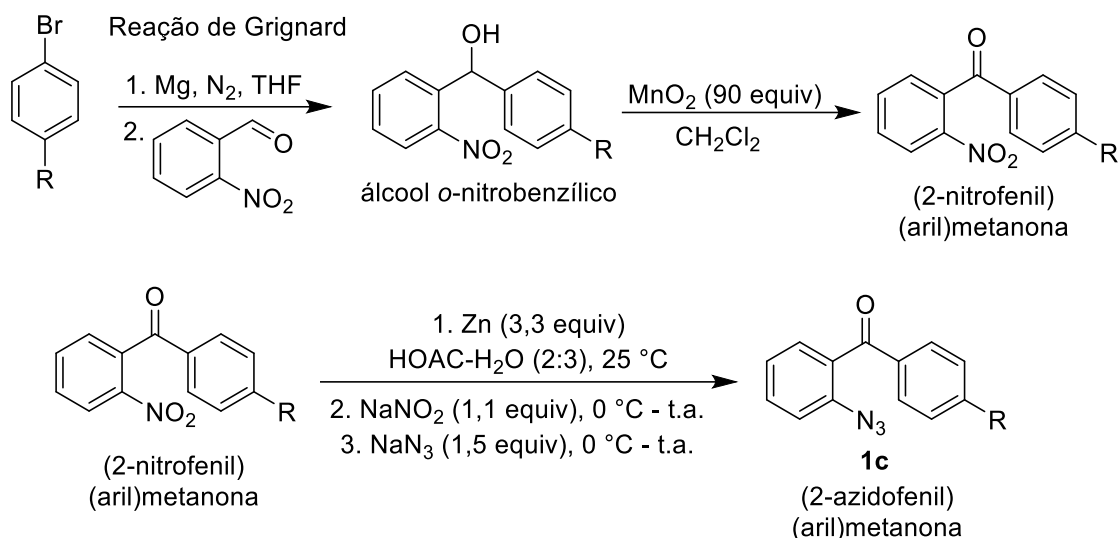
MgSO₄ anidro. Removeu-se os voláteis em rotaevaporador e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando gradientes de 0 a 10% de EtOAc em hexano, obtendo o derivado álcool *o*-nitrobenzílico.⁴⁹

Posteriormente, a uma solução do álcool *o*-nitrobenzílico em CH₂Cl₂ adicionou-se o MnO₂ (90 equiv.) a qual permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante 11 h. Filtrou-se a mistura resultante (Celite®, CH₂Cl₂) e concentrou-se obtendo a (2-nitrofenil)(aril)metanona.⁵⁰ Finalmente, reagiu-se o (2-nitrofenil)(aril)metanona com Zn⁰ (2,2 equiv.) na presença de uma mistura de AcOH-H₂O (v:v = 2:3) como solvente e agitou-se à temperatura ambiente até o completo consumo (monitorado por CCD) do (2-nitrofenil)(aril)metanona. Então, resfriou-se a reação em banho de gelo, e adicionou-se 1,1 equiv. de solução saturada de NaNO₂, deixou-se reagir por 30 min. Após esse período, adicionou-se 1,5 equiv. de solução saturada de NaN₃ a mistura reacional. Em seguida, removeu-se o banho de gelo e conduziu-se a reação à temperatura ambiente. Após 5 horas, recebeu-se a mistura reacional em H₂O (30 mL), extraiu-se a fase orgânica com EtOAc (3 × 30 mL), lavou-se a mesma com solução de NaCl (3 × 10 mL), secou-se sobre MgSO₄ e concentrou-se sob pressão reduzida. Procedeu-se a purificação da (2-azidofenil)(aril)metanona **1c-e** por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente.⁵¹

⁴⁹ Tebikachew, B. E.; Börjesson, K.; Kann, N.; Moth-Poulsen, K. *Bioconjugate Chem.* **2018**, 29, 1178.

⁵⁰ Shigeno, M.; Hayashi, K.; Nozawa-Kumada, K.; Kondo Y. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 6077.

⁵¹ Zhao, F.; Chen, Z.; Lei, P.; Kong, L.; Jiang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2197.



Esquema 61

5.2.7. Procedimento geral para a síntese das [1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas 3.

Pesou-se o composto dicarbonílico **2** (0,25 mmol) em um *eppendorf* e posteriormente transferiu-se com DMSO (0,25 mL) para um tubo de ensaio contendo a DBU (20 mol%, 0,0076 g). Por fim, adicionou-se a azida correspondente **1a-b** (0,25 mmol) a mistura reacional. Submeteu-se a mistura à aquecimento até atingir 120 °C sob agitação magnética, a qual permaneceu por 24 h. Após, transferiu-se a mistura reacional a coluna cromatográfica para purificação utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente, sem haver necessidade de extração.

5.2.8. Procedimento geral para a síntese das N-substituídas-[1,2,3]triazol[1,5-a]quinolinas-3-carboxamidas .

Pesou-se as β-cetoamidas **2** (0,25 mmol) em um papel de pesagem e adicionou-se a um tubo de ensaio contendo DMSO (0,6 mL) e Et₂NH (10 mol%, 0,0018 g). Por fim, adicionou-se a azida correspondente **1a-c** (0,28 mmol) a mistura reacional. Submeteu-se esta mistura à aquecimento até atingir 70 °C sob agitação magnética permanecendo por 1 h. Após esse período, adicionou-se 1,2 equivalentes de KOH (0,017 g) a reação, a qual permaneceu por mais 1 h a 70 °C. Após, recebeu-se a mistura reacional em solução de HCl (0,1 mol/L) e extraiu-se a fase orgânica com diclorometano e secou-se a fase orgânica com

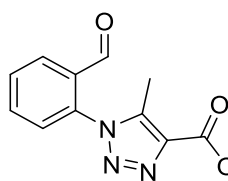
MgSO₄ e concentrou-se sob vácuo. Procedeu-se a purificação dos produtos **3** por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente.

5.2.9. Procedimento geral para a síntese das *N,N*-disubstituídas-[1,2,3]triazol[1,5-*a*]quinolinas-3-carboxamidas .

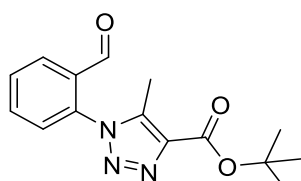
Pesou-se as β -cetoamidas **2** (0,25 mmol) em um *ependorf* e transferiu-se com DMSO (0,6 mL) para um tubo de ensaio contendo a DBU (10 mol%, 0,0038 g). Por fim, adicionou-se o 2-azidobenzaldeído **1a** (0,28 mmol) a mistura reacional. Submeteu-se a mistura reacional à aquecimento até atingir 70 °C sob agitação magnética. Após 1 h, adicionou-se 1,2 equivalentes de KOH (0,017 g) a mistura reação, a qual permaneceu por mais 1 h a 70 °C. Após, extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila e a secou-se a fase orgânica com MgSO₄ e concentrou-se sob vácuo. Procedeu-se a purificação dos produtos **3** por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente. Quando utilizou-se 0,1 equivalente de KOH, a segunda etapa reacional permaneceu de 2 h.

6. Dados Espectrais

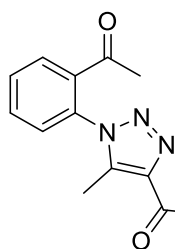
6. Dados Espectrais



1-(2-Formilfenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol 4-carboxilato de etila **3a**: Rendimento: 0,053 g (82%); óleo amarelado; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,67 (s, 1H); 8,13 (dd, J = 7,5; 1,3 Hz, 1H); 7,87-7,77 (m, 2H); 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 2,50 (s, 3H); 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 187,9 (2C); 140,9; 135,9; 135,0; 132,0; 131,4; 130,8; 128,2; 61,4; 14,5; 9,8. EM (int. rel.: %) m/z : 259,1 (0,6); 231,0 (11,5); 186,0 (12,2); 159,1 (100,0); 143,2 (26,3); 130,1 (99,3); 117,1 (19,3); 103,1 (31,4). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 260,1030; encontrado: 260,1031.



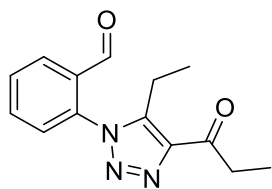
1-(2-Formilfenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol 4-carboxilato de *t*butila **3b**: Rendimento: 0,015 g (20%); óleo amarelado; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,65 (s, 1H); 8,13 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H); 7,86-7,82 (m, 1H); 7,80, 7,76 (m, 1H); 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 2,47 (s, 3H); 1,66 (s, 9H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 187,9; 160,8; 140,2; 137,9; 136,2; 135,0; 132,0; 131,3; 130,5; 128,0; 82,5; 28,4; 9,9. EM (int. rel.: %) m/z : 259,2 (2,0), 244,0 (2,8), 214,0 (25,7), 203,0 (10,0), 185,0 (11,4), 159,1 (81,0), 146,1 (100,0), 130,1 (91,7), 119,2 (28,4), 104,1 (26,6).



1-(2-acetilfenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol 4-carboxilato de etila **3m**: Rendimento: 0,011 g (16%); óleo avermelhado; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,90 – 7,88 (m, 1H); 7,73 – 7,68 (m, 2H); 7,38-7,36 (m, 1H); 4,46 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 2,47 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3H). RMN de

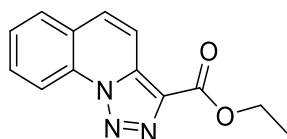
6. Dados Espectrais

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 198,0; 161,8; 140,9; 136,8; 136,4; 132,9; 132,6; 131,1; 129,7; 128,5; 61,2; 29,0; 14,4; 9,7. MS (rel. int., %) m/z : 273,1 (26,0); 228,0 (20,9); 172,1 (58,8); 157,1 (100,0); 144,1 (68,9); 130,1 (57,5); 91,1 (94,3). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274,1186; encontrado: 274,1194.



2-(5-Etil-4-propionil-1H-1,2,3-triazol-2-yl)benzaldeído **3ab**:

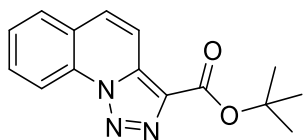
Rendimento: 0,053 g (82%); óleo amarelado; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,52 (s, 1H); 8,07 (dd, J = 7,6; 1,7 Hz, 1H); 7,79 – 7,70 (m, 2H); 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 3,20 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 2,84 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 197,1; 187,8; 144,7; 142,6; 136,2; 134,9; 132,2; 131,5; 130,6; 128,1; 33,5; 17,2; 12,8; 7,9. EM (int. rel.: %) m/z : 257,0 (2,5); 228,0 (17,0); 200,0 (47,7); 172,0 (100,0); 158,0 (46,7); 144,1(59,6); 130,1(43,4); 117,1(33,9); 104,1(15,9); 89,1(17,6). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 258,1237; encontrado: 258,1238.



[1,2,3]Triazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxilato de etila **4a**:

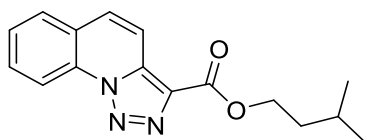
Rendimento: 0,055 g (92%); sólido branco; p.f.: 137 - 139 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,84-7,80 (m, 1H); 7,77 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,68-7,64 (m, 1H); 4,55 (q, J = 7,1 Hz, 1H); 1,51 (t, J = 7,1 Hz, 1H), RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz) δ (ppm) = 162,0; 134,0; 131,9; 131,7; 131,2; 130,7; 129,1; 128,2; 124,4; 116,9; 115,9; 61,6; 14,9, EM (int. rel.: %) m/z : 241,0 (19,8); 213,0 (1,6); 196,0 (4,1); 169,1 (16,8); 128,2 (100,0); 113,1 (11,6); 101,1 (14,7); 88,1 (3,8). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 242,0924; encontrado: 242,0937.

6. Dados Espectrais



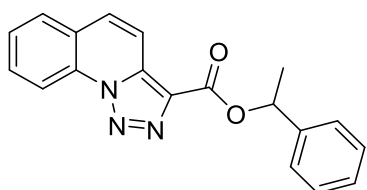
[1,2,3]Triazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxilato ^tbutila **4b**:

Rendimento: 0,044 g (66%); sólido amarelo; p.f.: 134 – 136 °C; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,90 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H); 7,83-7,79 (m, 1H); 7,75 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,68-7,64 (m, 1H); 1,72 (s, 9H). RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 160,9; 133,3; 132,7; 131,7; 130,8; 130,0; 128,7; 127,8; 124,0; 116,6; 115,9; 82,4; 28,5, EM (int. rel.: %) m/z : 269,1 (6,4); 213,1 (13,1); 196,0 (6,5); 185,1 (8,9); 169,1 (7,9); 156,1 (6,4); 140,1 (33,3); 129,1 (100,0); 113,1 (18,5); 102,1 (15,6). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para C₁₅H₁₆N₃O₂ [M+H]⁺: 270,1237; encontrado: 270,1241.



[1,2,3]Triazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxilato de

ⁱpentila **4c**: Rendimento: 0,053 g (75%); sólido amarelo; p.f.: 139 - 141 °C; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,86 – 7,79 (m, 2H); 7,70-7,67 (m, 1H); 4,52 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 1,90 – 1,76 (m, 3H); 1,01 (d, J = 6,2 Hz, 6H). RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 161,8; 133,7; 131,8; 131,5; 131,0; 130,4; 128,8; 127,9; 124,1; 116,7; 115,7; 64,0; 37,6; 25,3; 22,7. EM (int. rel.: %) m/z : 212,0 (4,9); 169,1 (27,9); 157,1 (10,5); 140,2 (32,3); 128,1 (100,0); 102,1 (12,2); 88,1 (31,6). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para C₁₆H₁₈N₃O₂ [M+H]⁺: 284,1394; encontrado: 284,1395.

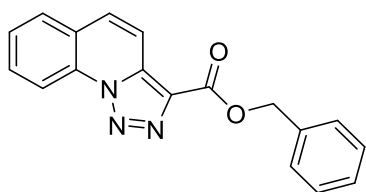


[1,2,3]Triazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxilato de 1-

feniletila **4d**: Rendimento: 0,038 g (48%); sólido cinza; p.f.: 129-131 °C; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,97 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,76-7,72 (m, 1H); 7,68 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,60-

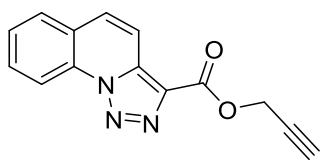
6. Dados Espectrais

7,52 (m, 1H); 7,46 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,32-7,29 (m, 2H); 7,25-7,21 (m, 1H); 6,21 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H); 1,71 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,0; 141,6; 133,8; 131,7; 131,5; 131,0; 130,4; 128,8; 128,7; 128,2; 127,9; 126,4; 124,1; 116,7; 115,7; 73,5; 22,6. EM (int. rel.: %) m/z : 317,1 (2,8); 244,1 (4,8); 213,0 (3,5); 197,0 (6,7); 156,1 (9,4); 128,1 (31,9); 105,1 (100,0). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 318,1237; encontrado: 318,1237.



[1,2,3]Triazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxilato de benzila

4e: Rendimento: 0,038 g (51%); sólido amarelado; p.f.: 132-134 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,95 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,76-7,72 (m, 1H); 7,68 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,60-7,56 (m, 1H); 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,34 – 7,25 (m, 3H); 5,44 (s, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,5; 135,9; 133,8; 131,7; 131,2; 131,0; 130,6; 128,8; 128,8; 128,6; 128,5; 127,9; 124,1; 116,7; 115,6; 66,9. EM (int. rel.: %) m/z : 303,2 (5,8); 274,1 (1,2); 197,1 (7,7); 156,1 (21,0); 128,2 (96,8); 91,2 (100,0). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 304,1081; encontrado: 304,1087.

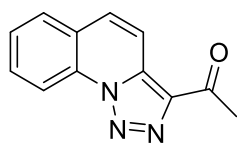


[1,2,3]Triazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxilato de prop-2-in-

1-ila **4f**: Rendimento: 0,019 g (30%); sólido amarelado; p.f.: 165 – 167 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 8,10 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H); 7,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,87 – 7,82 (m, 2H); 7,72-7,68 (m, 1H); 5,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H); 2,58 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 160,8; 134,0; 131,7; 131,2; 130,9; 130,6; 128,9; 128,0; 124,1; 116,7; 115,5; 77,6; 75,6; 52,6. EM (int. rel.: %) m/z : 251,0 (17,1); 222,0 (32,0); 194,0 (22,9); 166,1 (28,6); 140,1 (33,7); 128,1 (100,0); 101,1 (26,7); 88,1 (10,4). EMAR (ESI-

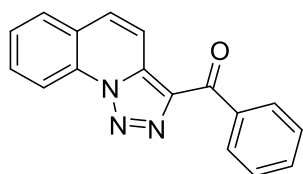
6. Dados Espectrais

QTOF) massa calculada para $C_{14}H_{10}N_3O_2$ $[M+H]^+$: 252,0768; encontrado: 252,0765.



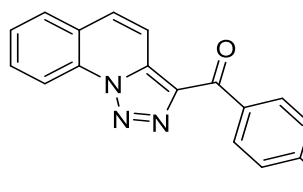
1-([1,2,3]Triazolo[1,5-a]quinolin-3-il)etan-1-ona **4g**:

Rendimento: 0,037 g (71%); sólido branco; p.f. 160 – 162 °C; RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 8,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,88 – 7,82 (m, 2H); 7,71 – 7,67 (m, 1H); 2,86 (s, 3H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 193,9; 139,0; 132,3; 131,5; 131,2; 131,1; 128,8; 127,9; 124,4; 116,7; 116,3; 27,6. EM (int. rel.: %) m/z : 211,1 (12,8); 183,1 (25,7); 154,1 (100,0); 140,1 (14,2); 128,1 (22,1); 113,1 (10,7); 88,1 (5,1). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $C_{12}H_9N_3ONa$ $[M+H]^+$: 234,0638; encontrado: 234,0631.



[1,2,3]Triazolo[1,5-a]quinolin-3-il (fenil)metanona **4h**:

yield.: 0,047 g (68%); sólido amarelado; p.f.: 150 – 152 °C; RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 8,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,54 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,83 – 7,79 (m, 2H); 7,66-7,61 (m, 2H); 7,57-7,53 (m, 2H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 186,6; 138,7; 137,4; 134,6; 132,9; 131,4; 131,1; 131,0; 130,7; 128,7; 128,4; 127,9; 124,5; 116,7; 116,6. EM (int. rel.: %) m/z : 273,0 (6,7); 245,0 (45,5); 217,0 (100,0); 163,1 (2,6); 140,1 (5,7); 113,1 (8,3); 88,0 (5,1). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $C_{17}H_{12}N_3O$ $[M+H]^+$: 274,0975; encontrado: 274,0971.

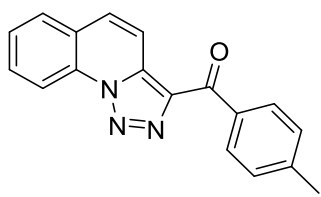


[1,2,3]Triazolo[1,5-a]quinolin-3-il (4-metoxifenil)metanona **4i**:

Rendimento: 0,064 g (85%); sólido branco; p.f.: 170 – 172 °C; RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 8,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,63

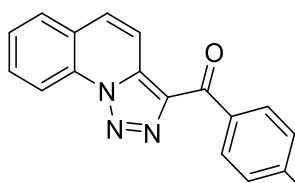
6. Dados Espectrais

(d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 8,34 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,83-7,79 (m, 2H); 7,66-7,62 (m, 1H); 7,03 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 3,91 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 185,0; 163,6; 139,0; 134,6; 133,2; 131,4; 130,9; 130,8; 130,3; 128,7; 127,8; 124,5; 116,9; 116,5; 113,7; 55,6. EM (int. rel.: %) m/z : 303,0 (4,4); 275,0 (71,1); 247,0 (19,2); 232,0 (79,8); 216,0 (7,2); 204,0 (100,0); 176,0 (11,9); 128,0 (10,1); 101,0 (11,6); 88,0 (9,4). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 304,1086; encontrado: 304,1091.



[1,2,3]Triazolo[1,5-a]quinolin-3-il (4-metilfenil)metanona

4j: Rendimento: 0,050 g (69%); sólido amarelado; p.f.: 168 – 170 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,84 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 8,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 8,35 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,84-7,81 (m, 2H); 7,67-7,63 (m, 1H); 7,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 2,46 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 186,3; 143,9; 139,0; 134,9; 134,6; 131,5; 130,9; 130,9; 129,2; 128,7; 127,9; 124,5; 116,8; 116,6; 21,9. EM (int. rel.: %) m/z : 287,0 (4,1); 259,0 (45,7); 230,0 (100,0); 216,0 (19,9); 202,0 (9,6); 189,0 (4,5); 140,0 (5,2); 114,1 (11,1). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 288,1131; encontrado: 288,1135.

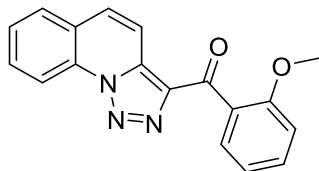


F [1,2,3]Triazolo[1,5-a]quinolin-3-il (4-fluorofenil)metanona

4k: Rendimento: 0,045 g (62%); sólido branco; p.f.: 205 – 207 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 8,67 – 8,63 (m, 2H); 8,38 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,90 – 7,85 (m, 2H); 7,73 – 7,69 (m, 1H); 7,27 – 7,21 (m, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 185,0; 165,9 (d, $J = 254,6$ Hz); 138,7; 134,8; 133,8 (d, $J = 3,0$ Hz); 133,5 (d, $J = 9,2$ Hz); 131,5; 131,3; 131,2; 128,8; 128,0; 124,6; 116,8; 116,7; 115,6 (d, $J = 21,7$ Hz). EM (int. rel.: %) m/z : 291,0 (5,1); 263,0 (51,1); 235,0 (100,0); 214,0 (12,8); 207,0

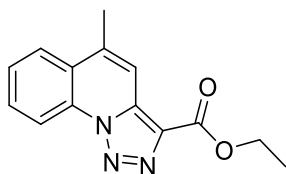
6. Dados Espectrais

(21,3); 175,0 (5,2); 149,1 (17,8); 138,1 (10,1); 123,0 (38,6); 111,1 (22,1); 98,1 (16,8); 88,0 (23,6). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $C_{17}H_{11}FN_3O$ $[M+H]^+$: 292,0881; encontrado: 292,0872.



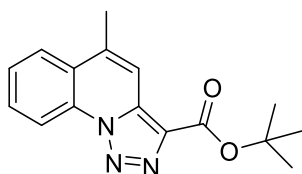
[1,2,3]Triazolo[1,5-a]quinolin-3-il (2-metoxifenil)metanona

4l: Rendimento: 0,054 g (71%); sólido amarelo; p.f.: 131 – 133 °C; RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 8,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,28 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,83 – 7,78 (m, 2H); 7,70 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H); 7,66 – 7,62 (m, 1H); 7,53 – 7,49 (m, 1H); 7,11 – 7,05 (m, 2H); 3,82 (s, 3H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 189,1; 158,0; 139,2; 133,4; 132,6; 131,4; 131,0; 130,9; 130,4; 128,7; 127,7; 124,4; 120,4; 116,5; 116,4; 111,9; 55,9. EM (int. rel.: %) m/z : 303,0 (7,2); 260,0 (82,3); 244,4 (100,0); 230,0 (20,5); 218,0 (29,8); 204,0 (20,6); 176,0 (10,0); 129,0 (77,8); 119,0 (11,9); 108,5 (13,8); 101,0 (23,3); 91,0 (43,7). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $C_{18}H_{14}N_3O_2$ $[M+H]^+$: 304,1081; encontrado: 304,1081.

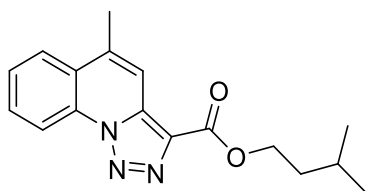


5-Metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxilato de etila

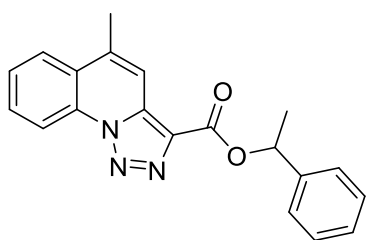
4m: Rendimento: 0,047 g (75%); sólido amarelo; p.f.: 131 – 133 °C; RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 8,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,84-7,81 (m, 1H); 7,72-7,68 (m, 1H); 4,55 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 2,72 (s, 3H); 1,51 (t, J = 7,1 Hz, 3H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 161,9; 138,4; 133,6; 131,4; 130,6; 130,6; 127,7; 125,6; 124,5; 117,0; 114,7; 61,3; 19,7; 14,6. EM (int. rel.: %) m/z : 255,0 (20,0); 227,0 (2,0); 183,0 (23,0); 170,0 (23,6); 142,1 (100,0); 115,1 (31,0). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $C_{14}H_{14}N_3O_2$ $[M+H]^+$: 256,1081; encontrado: 256,1082.



5-Metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxilato de *t*-butila **4n**: Rendimento: 0,045 g (64%); sólido rosa; p.f.: 140 – 142 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,84-7,81 (m, 1H); 7,72-7,68 (m, 1H); 2,71 (s, 3H); 1,71 (s, 9H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,3; 138,0; 133,3; 131,8; 131,5; 130,6; 127,6; 125,6; 124,5; 117,0; 115,0; 82,4; 28,6; 19,7. EM (int. rel.: %) m/z : 283,1 (9,1); 227,0 (4,9); 210,0 (8,1); 154,1 (23,4); 143,1 (100,0); 115,1 (14,1); 85,1 (4,9). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 284,1394; encontrado: 284,1384.



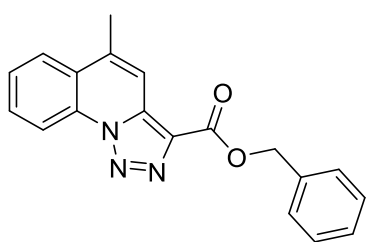
5-Metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxilato de *i*-pentila **4o**: Rendimento: 0,052 g (70%); sólido rosa; p.f.: 144 – 146 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,86-7,82 (m, 1H); 7,73-7,69 (m, 1H); 4,51 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 2,73 (s, 3H); 1,91-1,76 (m, 3H); 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 6H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,0; 138,4; 133,6; 131,5; 130,7; 130, 7; 127,8; 125,6; 124,5; 117,0; 114,7; 63,9; 37,6; 25,3; 22,7; 19,8. EM (int. rel.: %) m/z : 297,1 (14,9); 183,0 (41,9); 170,1 (30,6); 154,1 (23,6); 142,1 (100,0); 127,1 (22,1); 115,1 (25,0). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 298,1550; encontrado: 298,1545.



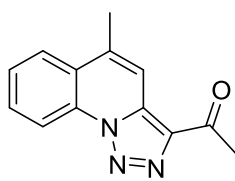
5-Metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxilato de 1-feniletila **4p**: Rendimento: 0,042 g (51%); sólido rosa; p.f.: 163 – 165 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,00 (d, J = 8,3 Hz,

6. Dados Espectrais

1H); 7,92 (s, 1H); 7,85-7,81 (m, 1H); 7,72-7,68 (m, 1H); 7,55 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,40-7,37 (m, 2H); 7,33-7,29 (m, 1H); 6,27 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H); 2,70 (s, 3H); 1,79 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,3; 141,8; 138,4; 133,7; 131,5; 130,7; 130,6; 128,7; 128,1; 127,7; 126,4; 125,6; 124,5; 117,0; 114,8; 73,4; 22,7; 19,8. MS (rel. int., %) m/z : 331,1 (1,4); 183,1 (3,0); 154,1 (6,1); 142,1 (37,2); 16,1 (11,3); 105,1 (100,0); 88,0 (7,4). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 332,1394; encontrado: 332,1389.



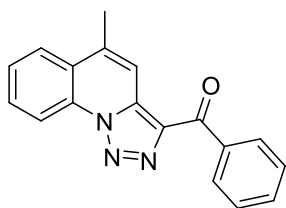
5-Metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinoline-3-carboxilato de benzila **4q**: Rendimento: 0,041 g (52%); sólido rosa; p.f.: 141 – 143 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,85-7,81 (m, 1H); 7,72-7,68 (m, 1H); 7,55 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 7,42 – 7,35 (m, 3H); 5,52 (s, 2H); 2,70 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,7; 138,6; 136,0; 133,7; 131,4; 130,7; 130,3; 128,8; 128,6; 128,5; 127,8; 125,6; 124,5; 117,0; 114,7; 66,8; 19,7. EM (int. rel.: %) m/z : 317,0 (8,5); 288,1 (1,8); 170,0 (16,6); 142,1 (100,0); 115,1 (18,2); 91,1 (86,4). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 318,1237; encontrado: 318,1243.



1-(5-Metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinolin-3-il)etan-1-ona **4s**: Rendimento: 0,039 g (69%); sólido laranja; p.f.: 147 – 149 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,94 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H); 7,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,79-7,75 (m, 1H); 7,66-7,62 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,65 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 193,6; 139,2; 138,2; 131,8; 130,9; 130,5; 127,5; 125,3; 124,4; 116,6; 115,0; 27,4; 19,4. EM (int. rel.: %) m/z : 225,0 (15,9); 197,1 (31,6); 168,1 (100,0); 154,1 (12,8); 143,1 (17,2); 115,1 (12,7);

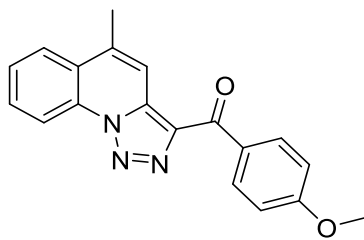
6. Dados Espectrais

102,1 (3,9). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $C_{13}H_{12}N_3O$ $[M+H]^+$: 226,0975; encontrado: 226,0979.

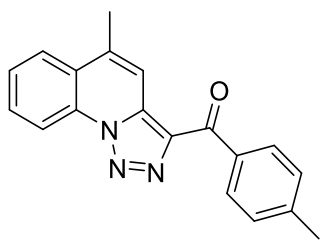


(5-Metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinolin-3-il)(fenil)metanona

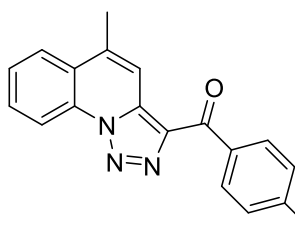
4t: Rendimento: 0,045 g (63%); sólido amarelo; p.f.: 156 – 158 °C; RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 8,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,53 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 8,14 (s, 1H); 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,79-7,75 (m, 1H); 7,64 – 7,59 (m, 2H); 7,56 – 7,52 (m, 2H); 2,67 (s, 3H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 186,5; 139,3; 138,0; 137,5; 134,3; 132,8; 130,9; 130,7; 130,6; 128,3; 127,6; 125,4; 124,6; 116,7; 115,7; 19,6. EM (int. rel.: %) m/z : 287,1 (5,1); 259,1 (35,2); 230,0 (100,0); 216,0 (28,5); 189,0 (5,2); 165,1 (4,1); 140,2 (9,3); 116,1 (20,5); 102,1 (8,4); 88,1 (14,1). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $C_{18}H_{14}N_3O$ $[M+H]^+$: 288,1131; encontrado: 288,1134.



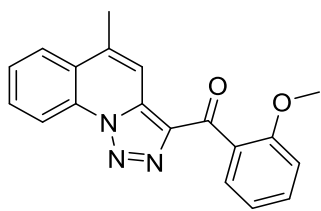
(4-Metoxifenil)(5-Metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinolin-3-il)metanona **4u**: Rendimento: 0,056 g (70%); sólido branco; p.f.: 153 – 155 °C; RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 8,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,62 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 8,15 (s, 1H); 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,79-7,75 (m, 1H); 7,65-7,61 (m, 1H); 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 3,90 (s, 3H); 2,68 (s, 3H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 184,9; 163,5; 138,9; 138,3; 134,3; 133,1; 131,0; 130,5; 130,4; 127,6; 125,4; 124,7; 116,7; 115,9; 113,6; 55,5; 19,6. EM (int. rel.: %) m/z : 317,0 (5,0); 289,0 (79,9); 261,0 (21,3); 246,0 (100,0); 218,0 (65,1); 203,0 (18,2); 189,0 (4,8); 140,0 (4,4); 115,0 (13,4). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $C_{19}H_{16}N_3O_2$ $[M+H]^+$: 318,1237; encontrado: 318,1235.



(5-Metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinolin-3-il)(4-metilfenil)metanona **4v** Rendimento: 0,046 g (61%); sólido amarelado; p.f.: 166 – 168 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 8,17 (s, 1H); 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,81 – 7,77 (m, 1H); 7,66 – 7,62 (m, 1H); 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 2,69 (s, 3H); 2,45 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 186,2; 143,6; 139,1; 138,2; 135,0; 134,3; 131,1; 130,9; 130,6; 129,1; 127,6; 125,4; 124,7; 116,8; 115,8; 21,8; 19,6. EM (int. rel.: %) m/z : 301,0 (5,8); 281,0 (6,7); 273,0 (54,6); 244,0 (100,0); 230,0 (50,3); 151,0 (29,0); 135,1 (33,4); 121,1 (39,7); 109,0 (42,3); 96,1 (52,0); 83,1 (95,9). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 302,1288; encontrado: 302,1286.

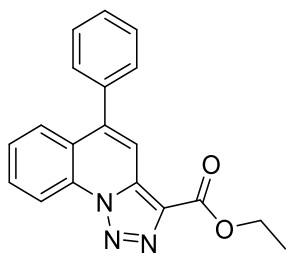


(4-Fluorofenil)(5-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinolin-3-il)metanona **4w** Rendimento: 0,040 g (53%); sólido branco; p.f.: 155 – 158 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,65 – 8,61 (m, 2H); 8,17 (s, 1H); 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,84 – 7,80 (m, 1H); 7,70 – 7,66 (m, 1H); 7,23 – 7,19 (m, 2H); 2,71 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 184,8; 165,8 (d, J = 254,5 Hz); 139,5; 137,9; 134,4; 133,8 (d, J = 2,9 Hz); 133,4 (d, J = 9,2 Hz); 131,1; 130,7; 127,8; 125,5; 124,8; 116,8; 115,7; 115,5 (d, J = 21,6 Hz); 19,7. EM (int. rel.: %) m/z : 305,0 (6,3); 276,9 (41,4); 248,0 (100,0); 233,9 (27,7); 211,8 (10,5); 140,0 (11,9); 116,0 (60,4); 88,0 (33,6). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 306,1037; encontrado: 306,1035.



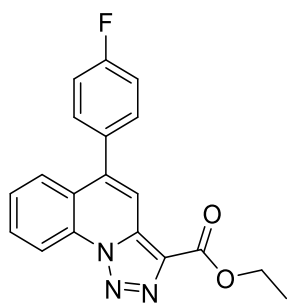
(2-Metoxifenil)(5-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinolin-3-

il)metanona **4x**: Rendimento: 0,046 g (58%); sólido laranja; p.f.: 170 – 172 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,82 – 7,78 (m, 1H); 7,70 – 7,65 (m, 2H); 7,52 – 7,48 (m, 1H); 7,11 – 7,05 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,71 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 189,2; 158,0; 139,3; 138,6; 133,3; 132,4; 131,2; 130,6; 130,4; 128,9; 127,6; 125,5; 124,7; 120,4; 116,8; 115,6; 111,9; 55,9; 19,6. EM (int. rel.: %) m/z : 317,0 (8,0); 274,0 (77,6); 258,0 (100,0); 230,0 (30,1); 217,0 (25,5); 143,0 (68,3); 115,0 (46,6); 91,0 (29,5). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 318,1237; encontrado: 318,1238.

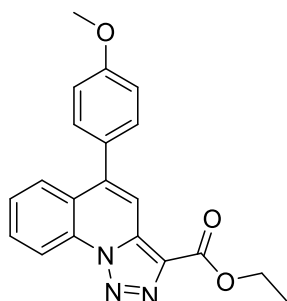


5-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinolina-3-carboxilato de etila

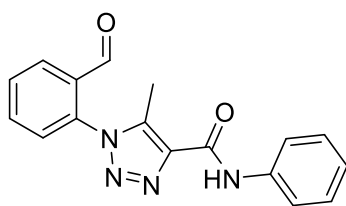
4y: Rendimento: 0,071 g (89%); sólido branco; p.f.: 178 – 180 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,90 – 7,83 (m, 2H); 7,64 – 7,60 (m, 1H); 7,57 – 7,50 (m, 5H); 4,54 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 1,49 (t, J = 7,1 Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,8; 143,2; 137,4; 133,3; 131,8; 131,6; 130,9; 129,6; 129,0; 128,9; 127,9; 127,7; 123,7; 116,9; 115,3; 61,3; 14,6. EM (int. rel.: %) m/z : 317,2 (12,5); 289,2 (2,1); 245,2 (27,6); 232,1 (18,9); 217,1 (26,3); 204,1 (100,0) 176,1 (9,5). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 318,1237; encontrado: 318,1240.



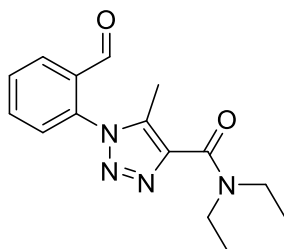
5-(4-fluorofenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinolína-3-carboxilato de etila **4z**: Rendimento: 0,071 g (84%); sólido branco; p.f.:189 - 191 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,88-7,84 (m, 2H); 7,66-7,62 (m, 1H); 7,53-7,50 (m, 2H); 7,28 – 7,24 (m, 2H); 4,54 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 1,49 (t, J = 7,1 Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 163,2 (d, J = 249,1 Hz); 161,8; 142,1; 133,4 (d, J = 3,5 Hz); 133,2; 131,9; 131,4 (d, J = 8,3 Hz); 131,0; 127,8; 127,7; 123,7; 117,0; 116,1 (d, J = 21,7 Hz); 115,5; 61,4; 14,6. EM (int. rel.: %) m/z : 335,2 (10,9); 307,2 (1,6); 278,1 (4,7); 263,1 (24,1); 250,1 (18,1); 235,1 (24,0); 222,1 (100,0); 207,1 (8,0); 175,1 (5,1). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 336,1143; encontrado: 336,1144.



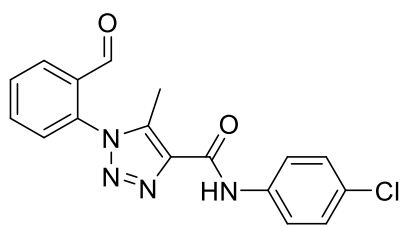
5-(4-metoxifenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinolína-3-carboxilato de etila **4aa**: Rendimento: 0,060 g (70%); sólido branco; p.f.:184 - 186 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,87-7,83 (m, 1H); 7,65-7,61 (m, 1H); 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 4,54 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,92 (s, 3H); 1,49 (t, J = 7,1 Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,9; 160,3; 143,0; 133,5; 131,9; 131,4; 130,9; 130,8; 129,7; 128,0; 127,6; 124,0; 117,0; 115,1; 114,4; 61,3; 55,6; 14,6. EM (int. rel.: %) m/z : 347,2 (31,9); 319,2 (2,1); 290,2 (29,8); 275,2 (34,5); 262,2 (27,4); 247,1 (67,5); 234,1 (100,0); 219,1 (41,1); 204,1 (27,9); 191,1 (20,9). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 348,1343; encontrado: 348,1341.

1-(2-formilfenil)-5-metil-*N*-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-

carboxamida **6a**: rendimento: 0,069 g (90%); sólido branco; p.f.: 116-118 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,69 (s, 1H); 9,10 (sl, 1H); 8,14 (dd, J = 7,6; 1,4 Hz, 1H); 7,86-7,82 (m, 1H); 7,81-7,77 (m, 1H); 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,45 (dd, J = 7,6; 1,4 Hz, 1H); 7,41-7,37 (m, 2H); 7,18-7,14 (m, 1H); 2,57 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 187,9; 159,0; 139,4; 138,6; 137,6; 135,9; 135,0; 132,0; 131,4; 130,9; 129,2; 128,1; 124,6; 120,0; 9,6. EM (int. rel., %) m/z : 306,1 (82,0); 173,0 (9,4); 158,1 (35,5); 147,1 (100,0); 130,1 (94,6); 119,1 (71,8); 104,1 (58,2); 93,0 (33,7). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 306,1111; encontrado: 306,1104.

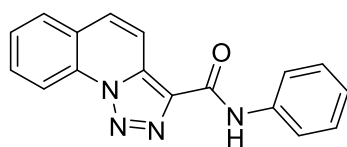
*N,N*-Dietil-1-(2-formilfenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol 4-

carboxamida **6b**: Rendimento: 0,046 g (65%); óleo amarelado; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,65 (s, 1H); 8,14 (dd, J = 7,7; 1,5 Hz, 1H); 7,86-7,81 (m, 1H); 7,78-7,74 (m, 1H); 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 3,90 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 3,59 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 2,45 (s, 3H); 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 188,0; 161,7; 140,3; 139,5; 136,6; 134,9; 131,9; 131,0; 130,2; 127,8; 43,6; 40,9; 14,8; 12,9; 9,9. EM (int. rel.: %) m/z : 286,05 (0,33); 215,05 (93,75); 187,00 (23,55); 158,05 (27,13); 146,10 (100,00); 130,10 (46,72); 118,10 (12,08); 105,05 (16,77); 91,10 (14,58). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 287,1503; encontrado: 287,1509.



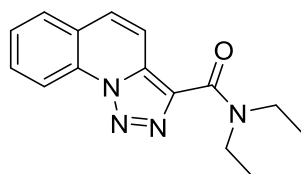
N-(4-Clorofenil)-1-(2-formilfenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-

triazol 4-carboxamida **6g**: Rendimento: 0,071 g (84%); sólido amarelo; p.f.: 170 - 172 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,70 (s, 1H); 9,14 (sl, 1H); 8,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,86 – 7,78 (m, 2H); 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 2,55 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 188,0; 159,0; 139,5; 138,3; 136,3; 135,6; 135,0; 131,9; 131,5; 131,1; 129,4; 129,2; 128,1; 121,2; 9,5. EM (int. rel.: %) m/z : 340,0 (50,1); 173,0 (9,9); 158,1 (21,7); 147,1 (100,0); 130,1 (61,2); 119,1 (64,0); 104,1 (38,8). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 341,0800; encontrado: 341,0792.



N-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolina-3-carboxamida

7a: rendimento: 0,069 g (96%); sólido amarelo; p.f.: 194-196 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 8,08 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 7,80-7,74 (m, 2H); 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,53-7,47 (m, 3H); 7,33-7,30 (m, 1H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,5; 148,4; 141,2; 136,9; 136,0; 133,2; 129,2; 128,8; 126,6; 126,4; 124,4; 119,8; 119,0; 118,5; 117,3. EM (int. rel., %) m/z : 288,2 (30,0); 260,2 (11,7); 231,1 (13,4); 204,1 (3,2); 155,2 (14,4); 140,2 (9,2); 129,2 (100,0); 116,1 (7,2); 102,1 (13,8). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289,1083; encontrado: 289,1071.

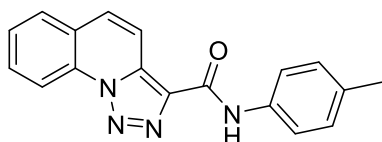


N,N-dietil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolina-3-carboxamida

7b: rendimento: 0,050 g (75%); sólido branco; p.f.: 102-104 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H);

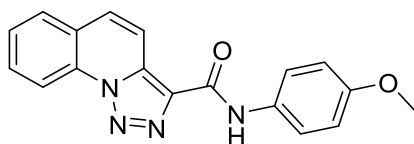
6. Dados Espectrais

7,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,81-7,77 (m, 1H); 7,69 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,66-7,62 (m, 1H); 4,15 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H); 3,64 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H); 1,41 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); 1,32 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,5; 135,4; 134,5; 131,6; 130,4; 128,8; 128,7; 127,6; 124,4; 117,3; 116,3; 43,4; 41,5; 14,9; 13,1. EM (int. rel., %) m/z : 268,0 (1,7); 197,0 (21,7); 169,0 (12,2); 156,0 (31,3); 140,0 (15,3); 128,0 (100,0); 113,0 (7,0); 101,0 (8,8); 88,0 (2,4).



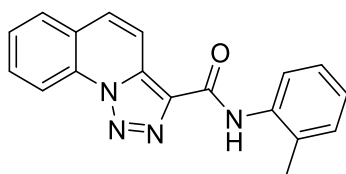
N-(*p*-toluila)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolína-3-

carboxamida **7c**: rendimento: 0,067 g (89%); sólido amarelo; p.f.: 176-178 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,32 (sl, 1H); 8,20 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 8,12 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,79-7,73 (m, 2H); 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,52-7,48 (m, 1H); 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 2,40 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,4; 148,4; 141,1; 136,3; 136,0; 134,4; 133,1; 129,7; 128,8; 126,4; 124,3; 119,8; 118,9; 118,5; 117,3; 21,2. EM (int. rel., %) m/z : 302,2 (16,4); 245,2 (8,6); 155,2 (12,3); 140,2 (8,1); 129,2 (100,0); 113,2 (8,5); 102,1 (10,0); 97,2 (13,4); 85,1 (16,6). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303,1240; encontrado: 303,1237.

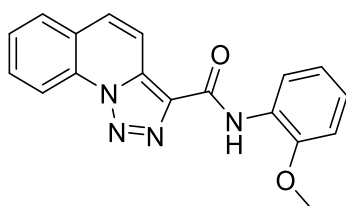


N-(4-metoxifenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolína-3-

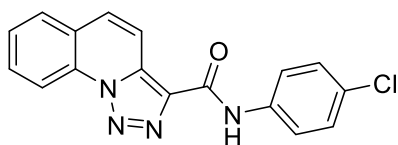
carboxamida **7d**: rendimento: 0,065 g (82%); sólido amarelo; p.f.: 161-163 °C; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 8,56 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,48-4,39 (m, 1H), 8,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 3H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 159,7; 157,4; 147,1; 142,2; 137,3; 132,8; 130,2; 128,6; 125,9; 124,2; 121,2; 119,2; 117,8; 116,8; 114,2; 55,4. EM (int. rel., %) m/z : 318,1 (19,1); 247,0 (7,2); 219,0 (3,3); 155,1 (9,6); 140,1 (8,2); 129,1 (100,0); 102,0 (8,1); 95,1 (3,5). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 319,1190; encontrado: 319,1187.



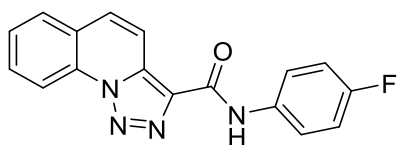
N-(*o*-toluil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolína-3-carboxamida **7e**: rendimento: 0,048 g (63%); sólido amarelo; p.f.: 188-190 °C °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 8,17 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,78-7,74 (m, 1H); 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,55-7,51 (m, 1H); 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,37-7,30 (m, 3H); 2,34 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,0; 148,5; 141,2; 136,0; 135,4; 134,4; 133,1; 131,2; 129,2; 128,8; 127,2; 126,7; 126,4; 124,4; 118,6; 117,8; 117,3; 18,4. EM (int. rel., %) m/z : 302,1 (11,0); 274,1 (14,6); 245,1 (23,0); 217,0 (2,9); 155,1 (5,4); 140,1 (12,2); 129,1 (100,0); 118,1 (9,0); 102,05 (11,44); 91,10 (8,86). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303,1240; encontrado: 303,1238.



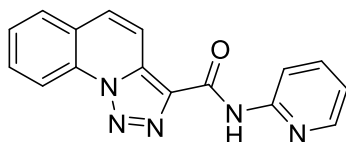
N-(2-metoxifenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolína-3-carboxamida **7f**: rendimento: 0,060 g (76%); sólido; p.f.: 196-198 °C °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,97 (s, 1H); 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 8,14 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,75-7,71 (m, 1H); 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,52-7,48 (m, 1H); 7,44-7,42 (m, 2H); 7,10-7,07 (m, 2H); 3,86 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,4; 155,1; 148,4; 141,0; 136,0; 133,0; 130,6; 128,8; 128,7; 126,2; 124,23; 124,16; 120,9; 118,4; 117,7; 117,3; 112,5; 56,3. EM (int. rel., %) m/z : 318,1 (14,0); 287,1 (25,2); 247,0 (12,9); 231,0 (3,4); 219,0 (3,4); 155,1 (10,3); 140,1 (12,0); 129,1 (100,0); 113,1 (7,2); 97,1 (8,7). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 319,1190; encontrado: 319,1191.



N-(4-clorofenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolína-3-carboxamida **7g**: rendimento: 0,71 g (88%); sólido amarelo; p.f.: 181-183 °C; RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 8,45-8,43 (m, 1H); 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,00 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,87-7,83 (m, 1H); 7,60-7,55 (m, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm) = 159,7; 146,9; 142,6; 137,2; 135,9; 132,9; 129,8; 129,1; 128,6; 126,1; 124,2; 120,3; 119,2; 117,8; 116,7. EM (int. rel., %) m/z : 322,2 (14,4); 265,1 (3,7); 231,1 (5,0); 155,1 (10,2); 140,2 (8,8); 129,2 (100,0); 113,1 (6,4); 102,0 (11,5). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 323,0694; encontrado: 323,0699.



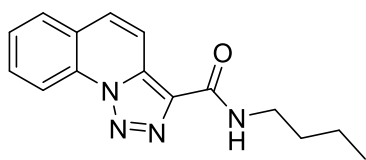
N-(4-fluorofenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolína-3-carboxamida **7h**: rendimento: 0,050 g (66%); sólido amarelo; p.f.: 199-201 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 8,07-8,04 (m, 2H); 7,83-7,77 (m, 2H); 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,56-7,52 (m, 1H); 7,20-7,16 (m, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,1 (d, J = 245,8 Hz); 161,3; 148,5; 141,4; 136,0; 133,3; 133,1 (d, J = 2,7 Hz); 128,8; 126,6; 124,4; 121,7 (d, J = 8,2 Hz); 118,9; 118,6; 117,3; 116,0 (d, J = 22,7 Hz), RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 376 MHz) δ (ppm) = -115,5. EM (int. rel., %) m/z : 306,1 (24,5); 278,1 (5,4); 249,1 (11,5); 236,0 (2,3); 155,1 (14,0); 140,1 (11,9); 129,2 (100,0); 102,0 (14,1); 95,0 (5,7). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 307,0990; encontrado: 307,0984.



N-(piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolína-3-carboxamida **7k**: rendimento: 0,037 g (71%); sólido branco; p.f.: 210-212 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,68 (s, 1H); 8,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,33-8,30 (m, 2H); 8,17 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,8-7,67 (m,

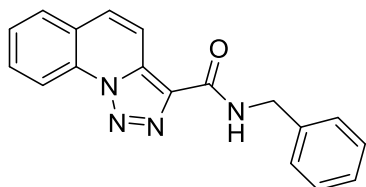
6. Dados Espectrais

3H); 7,61-7,58 (m, 1H); 7,01 (dd, $J = 7,2; 5,6$ Hz, 1H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 159,5; 151,3; 148,3; 138,4; 133,5; 133,0; 131,7; 130,9; 130,2; 128,9; 128,0; 124,3; 120,0; 116,6; 115,9; 114,2. EM (int. rel., %) m/z : 289,0 (1,1); 261,0 (100,0); 232,0 (10,1); 207,0 (5,5); 155,0 (27,7); 140,1 (14,3); 129,0 (88,2); 113,0 (12,8); 102,0 (12,9); 83,1 (5,2).



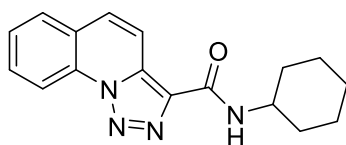
N-butil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolína-3-carboxamida

7l: rendimento: 0,055 g (82%); sólido amarelo; p.f.: 106-108 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,55 (s, 1H); 8,11 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,71-7,64 (m, 2H); 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,44-7,40 (m, 1H); 4,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,79 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,34 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,0; 148,2; 141,0; 136,1; 133,0; 128,6; 126,2; 124,2; 118,5; 117,2; 43,6; 31,4; 20,0; 13,7. EM (int. rel., %) m/z : 268,0 (38,1); 240,0 (5,3); 225,0 (11,2); 184,0 (4,3); 169,0 (33,7); 155,0 (57,0); 142,0 (32,6); 129,0 (100,0); 115,0 (11,8); 101,0 (10,4).

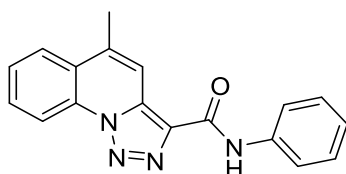


N-benzil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolína-3-

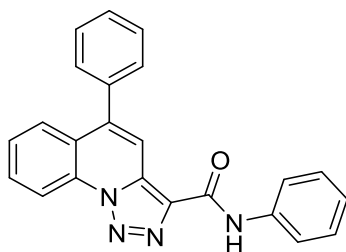
carboxamida **7m**: rendimento: 0,051 g (67%); sólido amarelo; p.f.: 156-158 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,82 (s, 1H); 8,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,68-7,62 (m, 2H); 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,42-7,38 (m, 1H); 7,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,26-7,22 (m, 2H); 7,19-7,18 (m, 1H); 5,19 (s, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,8; 148,2; 141,2; 136,6; 136,0; 133,0; 128,8; 128,8; 128,7; 128,0; 127,8; 126,3; 124,3; 118,5; 117,2; 47,7. EM (int. rel., %) m/z : 302,0 (42,4); 273,0 (21,5); 230,0 (6,7); 183,0 (20,1); 169,0 (23,9); 155,0 (41,8); 141,0 (16,5); 128,0 (100,0); 114,0 (9,6); 101,0 (12,4); 91,0 (40,6).



N-ciclohexil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolina-3-carboxamida **7n**: rendimento: 0,054 g (73%); sólido amarelo; p.f.: 162-164 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,48 (s, 1H); 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 8,08 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,79-7,72 (m, 2H); 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,52-7,48 (m, 1H); 4,28 (quint, J = 7,7 Hz, 1H); 2,05-2,01 (m, 4H); 1,94-1,91 (m, 2H); 1,76-1,72 (m, 1H); 1,51-1,40 (m, 2H); 1,37-1,29 (m, 1H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,6; 148,4; 140,8; 136,2; 132,9; 128,7; 126,1; 124,2; 118,8; 118,5; 117,3; 54,3; 32,0; 25,8; 25,4. EM (int. rel., %) m/z : 294,2 (13,1); 213,1 (2,2); 169,1 (10,9); 155,2 (37,1); 140,1 (16,0); 129,2 (100,0); 114,1 (8,7); 102,1 (8,2); 83,1 (5,2).



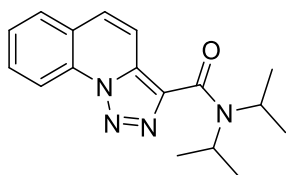
5-metil-*N*-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolina-3-carboxamida **7o**: rendimento: 0,060 g (80%); sólido amarelo; p.f.: 158-160 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,92 (s, 1H); 8,05 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 7,91 (s, 1H); 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,70-7,66 (m, 1H); 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,48-7,43 (m, 3H); 7,30-7,27 (m, 1H); 2,71 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,2; 151,1; 147,5; 137,0; 135,4; 132,7; 129,0; 126,3; 126,1; 125,0; 124,5; 119,5; 118,8; 118,3; 116,6; 19,8. EM (int. rel., %) m/z : 302,0 (21,9); 274,0 (10,0); 231,0 (4,8); 169,0 (15,7); 143,1 (100,0); 127,0 (8,4); 115,0 (20,1); 89,0 (3,1). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303,1240; encontrado: 303,1243.



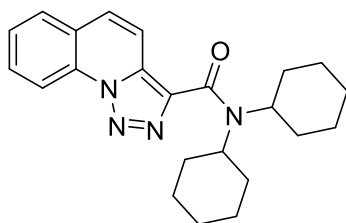
N,5-difenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolina-3-carboxamida **7p**: rendimento: 0,068 g (75%); sólido amarelo; p.f.: 228-230 °C;

6. Dados Espectrais

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,09-8,05 (m, 3H); 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,72-7,71 (m, 2H); 7,56-7,52 (m, 5H); 7,49-7,42 (m, 3H); 7,31-7,27 (m, 1H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,4; 154,1; 147,5; 137,0; 136,4; 136,1; 132,8; 129,9; 129,3; 129,1; 129,0; 127,4; 126,4; 126,2; 123,5; 119,7; 118,8; 117,0. EM (int. rel., %) m/z : 364,1 (33,3); 336,2 (20,4); 307,1 (10,6); 231,0 (23,6); 205,0 (100,0); 178,0 (9,9); 154,1 (8,1); 113,2 (2,8); 85,1 (6,6). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 365,1397; encontrado: 365,1391.



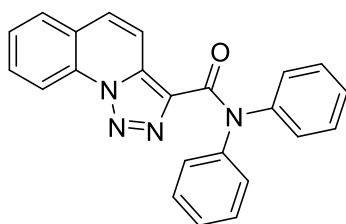
N,N-diisopropil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolina-3-carboxamida **7q**: rendimento: 0,05 g (67%); sólido branco; p.f.: 131-133 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,73-7,70 (m, 1H); 7,60-7,54 (m, 2H); 5,43-5,30 (m, 1H); 3,66-3,52 (m, 1H); 1,52-1,30 (m, 12H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,7; 136,9; 134,2; 131,6; 130,4; 128,7; 128,4; 127,6; 124,4; 117,2; 116,4; 50,0; 46,8; 21,2; 21,1. EM (int. rel., %) m/z : 296,0 (2,1); 253,0 (5,5); 225,0 (3,2); 211,0 (11,8); 183,0 (9,3); 169,0 (14,5); 156,0 (49,0); 140,0 (22,8); 128,0 (100,0); 113,0 (6,2); 100,1 (70,2).



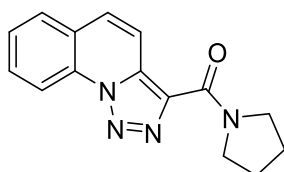
N,N-díciclohexil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolina-3-carboxamida **7r**: rendimento: 0,045 g (48%); sólido branco; p.f.: 161-163 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,73-7,69 (m, 1H); 7,59-7,54 (m, 2H); 4,89-4,80 (m, 1H); 3,16-3,08 (m, 1H); 2,63-2,54 (m, 2H); 1,98-1,31 (m, 18H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,1; 137,0; 134,2; 131,7; 130,3; 128,7; 128,3; 127,5; 124,4; 117,2; 116,3; 58,8; 57,0; 31,7; 30,4; 26,8; 25,9; 25,6. EM (int. rel., %) m/z : 376,2 (3,2); 348,2 (2,4); 319,1 (13,3); 279,1 (2,6); 265,1 (9,1);

6. Dados Espectrais

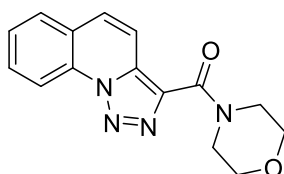
251,1 (14,7); 237,0 (10,5); 223,0 (9,6); 180,2 (100,0); 156,0 (23,4); 140,1 (28,7); 128,0 (54,8); 98,1 (23,6); 83,1 (20,9).



N,N-difenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolina-3-carboxamida **7s**: rendimento: 0,066 g (73%); sólido amarelado; p.f.: 238-240 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,16 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,76-7,73 (m, 2H); 7,71 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,63-7,59 (m, 1H); 7,39-7,31 (m, 8H); 7,29-7,25 (m, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,6; 143,7; 134,8; 134,4; 131,6; 130,6; 129,5; 129,3; 128,7; 127,7; 127,6; 126,9; 124,3; 116,4. EM (int. rel., %) m/z : 364,2 (14,8); 336,2 (100,0); 307,1 (25,3); 231,0 (15,0); 204,0 (13,6); 180,0 (95,8); 167,0 (25,8); 153,2 (13,8); 140,1 (44,5); 128,1 (30,6); 101,0 (7,9); 89,0 (3,6).



[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolin-3-il(pirrolidin-1-il)methanona **7t**: rendimento: 0,50 g (76%); sólido amarelado; p.f.: 159-161 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,30 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,79-7,75 (m, 1H); 7,69 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,64-7,60 (m, 1H); 4,29 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 3,77 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,07 (quin, J = 6,8 Hz, 2H); 1,97 (quin, J = 6,8 Hz, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 160,6; 135,5; 134,0; 131,4; 130,3; 128,9; 128,6; 127,5; 124,3; 117,1; 116,3; 49,0; 47,0; 26,7; 23,9. EM (int. rel., %) m/z : 266,0 (6,6); 237,0 (7,6); 209,0 (9,0); 182,0 (9,0); 182,0 (9,0); 154,0 (8,3); 140,0 (11,8); 128,0 (100,0); 113,0 (6,3).



[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolin-3-il(morfolina)methanona **7u**: rendimento: 0,047 g (67%); sólido amarelo; p.f.: 155-157 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 ,

6. Dados Espectrais

400 MHz) δ (ppm) = 8,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,21 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,85-7,81 (m, 1H); 7,74 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,69-7,66 (m, 1H); 4,57-4,54 (m, 2H); 3,87-3,84 (m, 6H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 160,9; 134,7; 134,7; 131,6; 130,6; 129,3; 128,8; 127,8; 124,5; 116,9; 116,5; 67,5; 67,2; 47,8; 43,2. EM (int. rel., %) m/z : 282,0 (8,8); 224,0 (4,0); 196,0 (4,1); 169,0 (18,9); 156,0 (15,2); 140,0 (17,3); 128,0 (100,0); 113,0 (6,6); 101,0 (6,1); 86,0 (5,19).

7. Espectros Seleccionados

7. Espectros Seleccionados

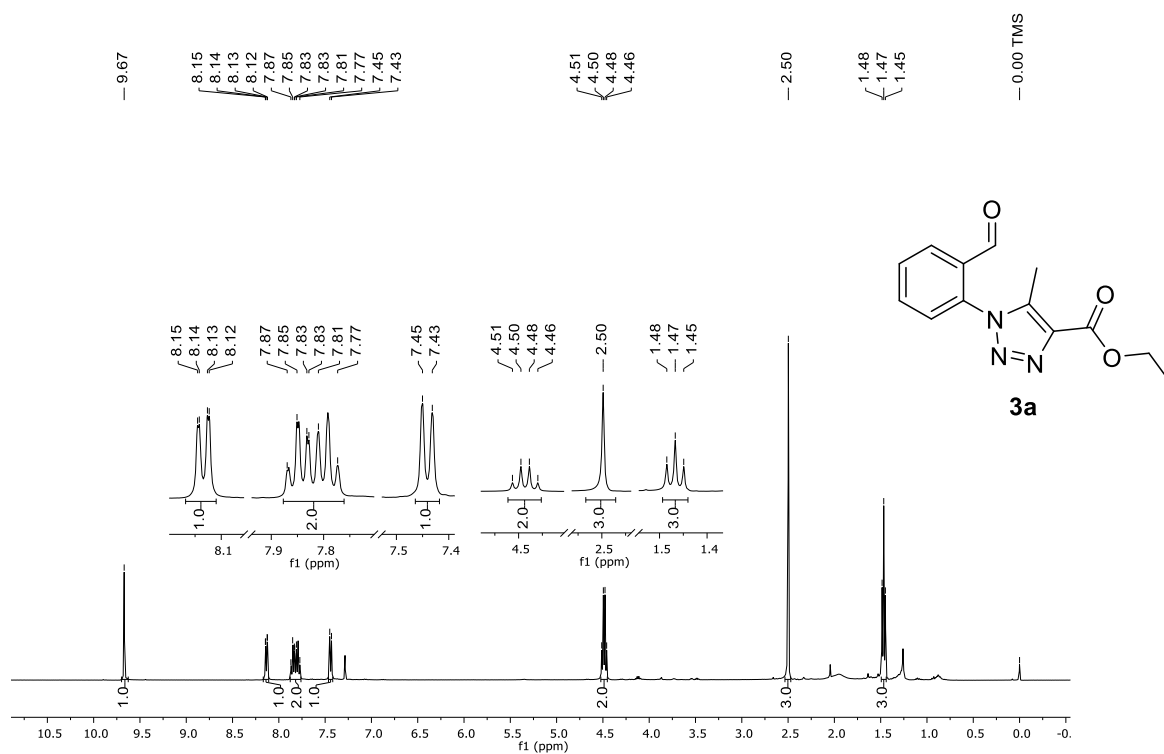


Figura 28 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 3a.

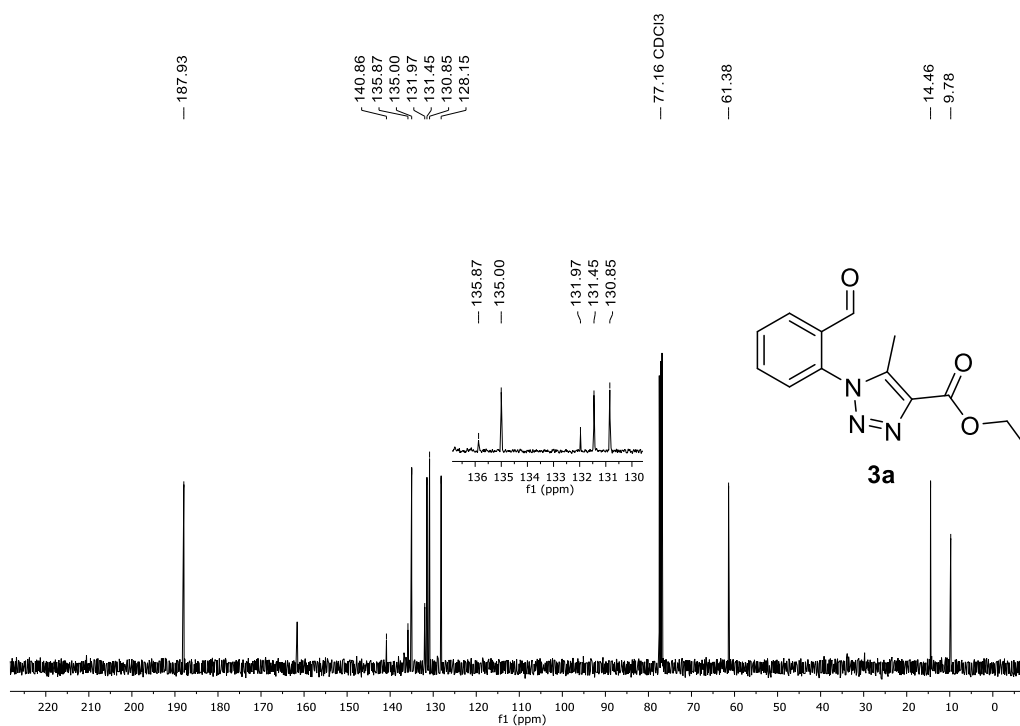


Figura 29 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 3a.

7. Espectros Seleccionados

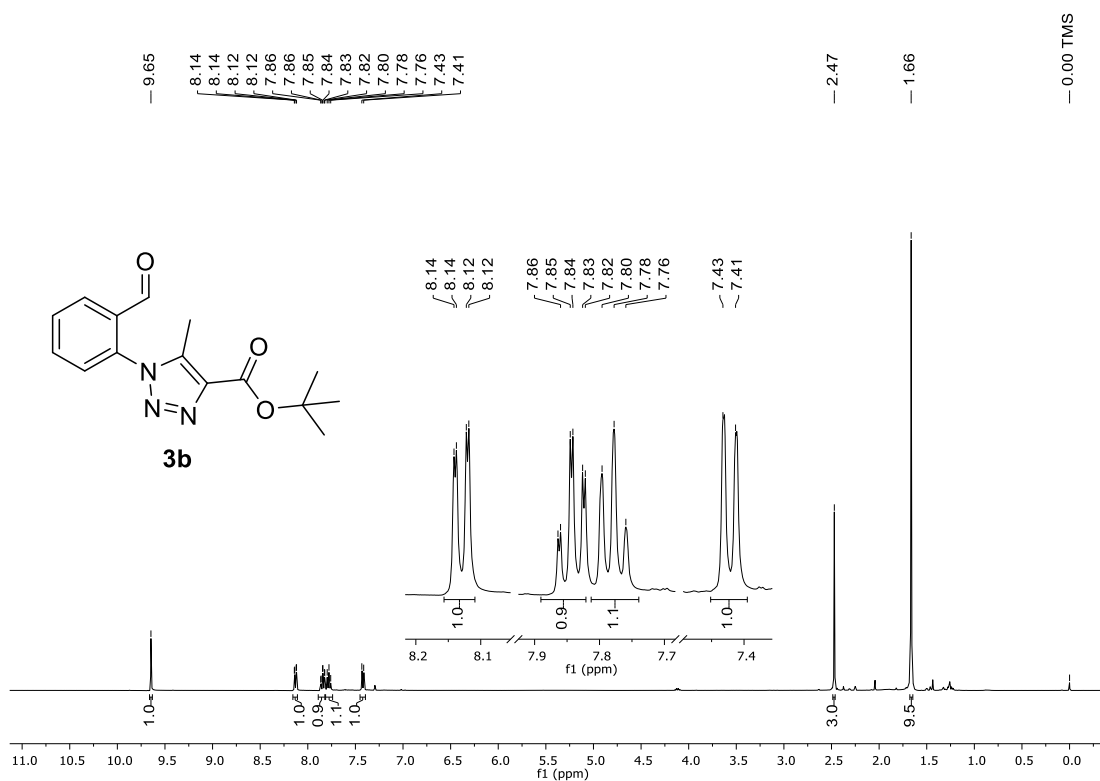


Figura 30 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3b**.

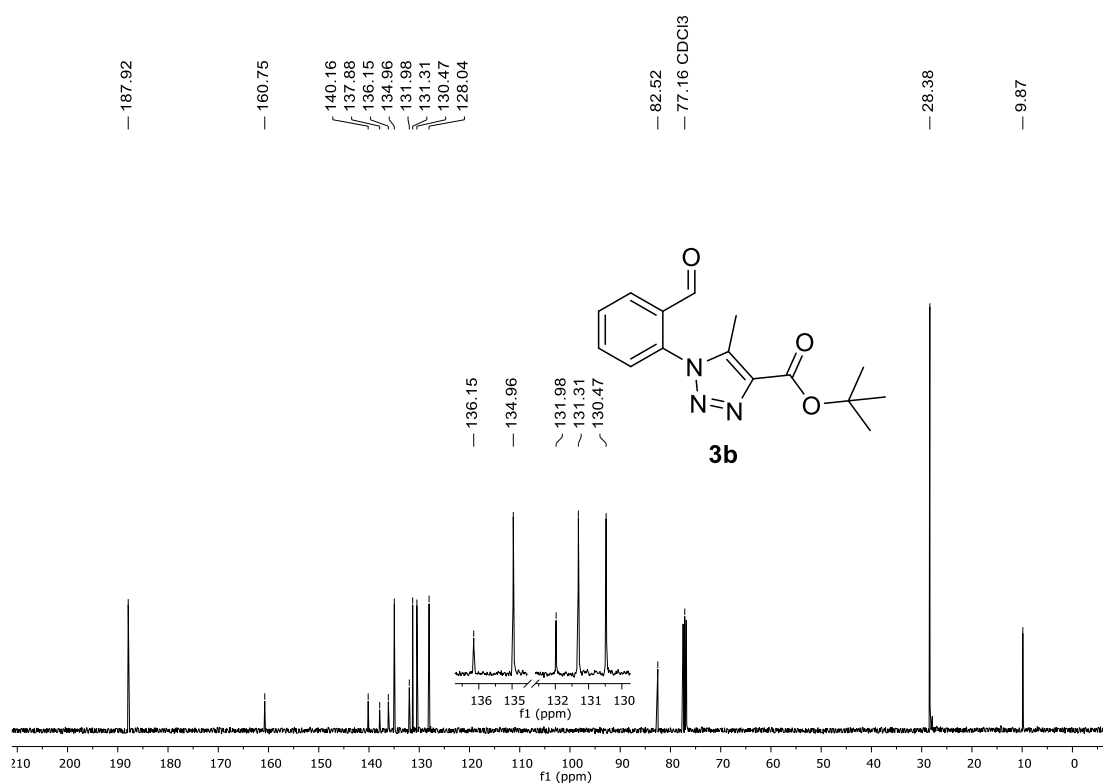


Figura 31 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **3b**.

7. Espectros Seleccionados

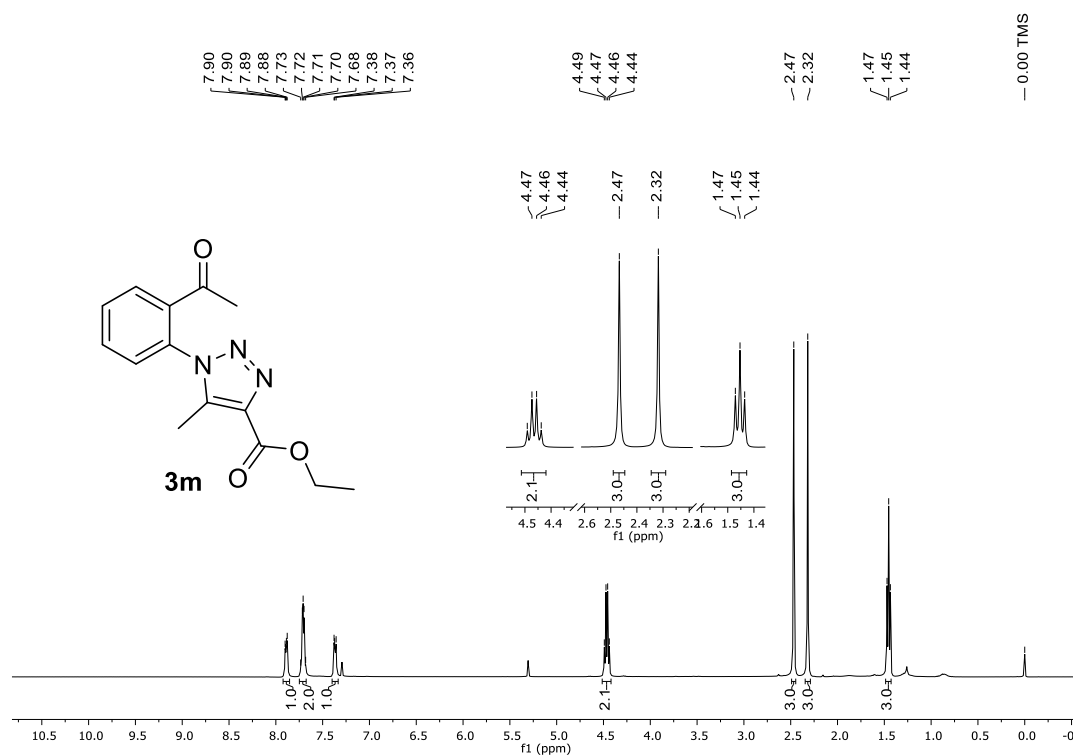


Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3m**.

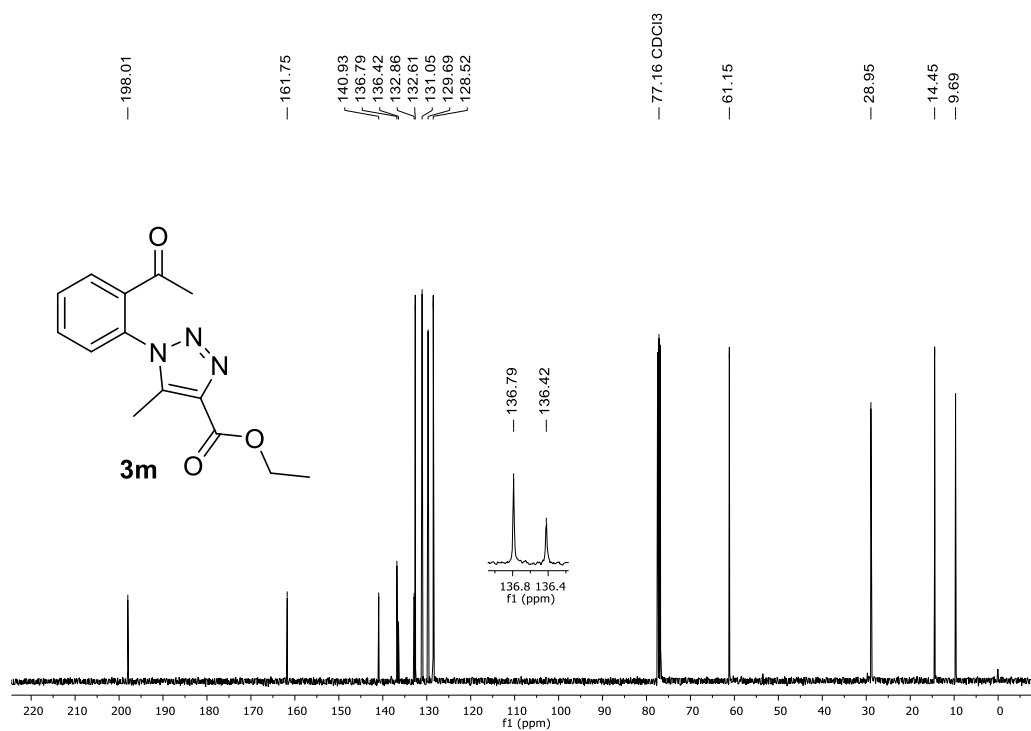


Figura 33 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **3m**.

7. Espectros Seleccionados

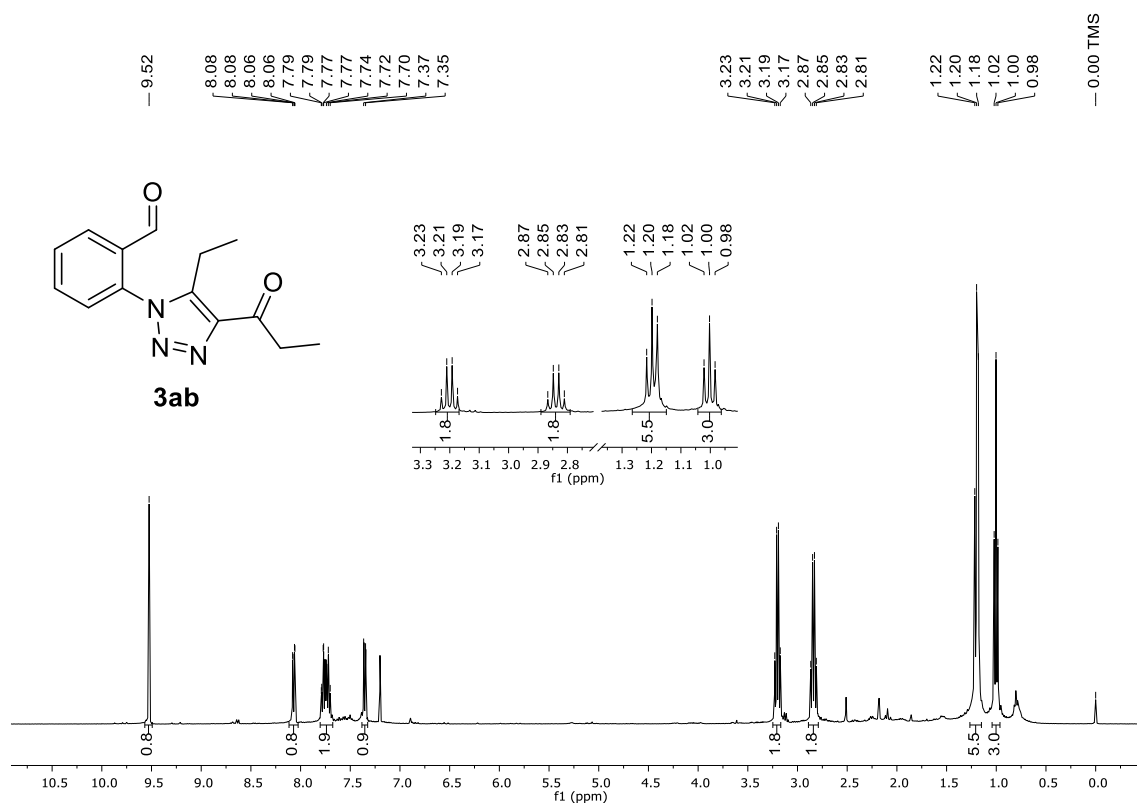


Figura 34 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3ab**.

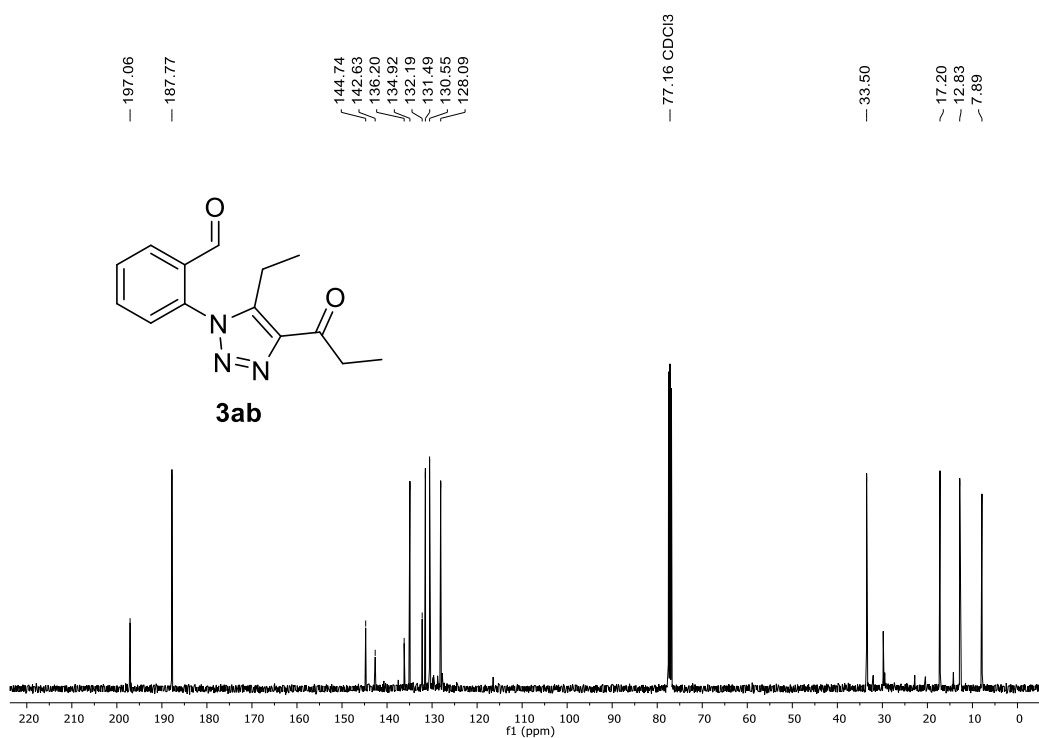


Figura 35 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **3ab**.

7. Espectros Seleccionados

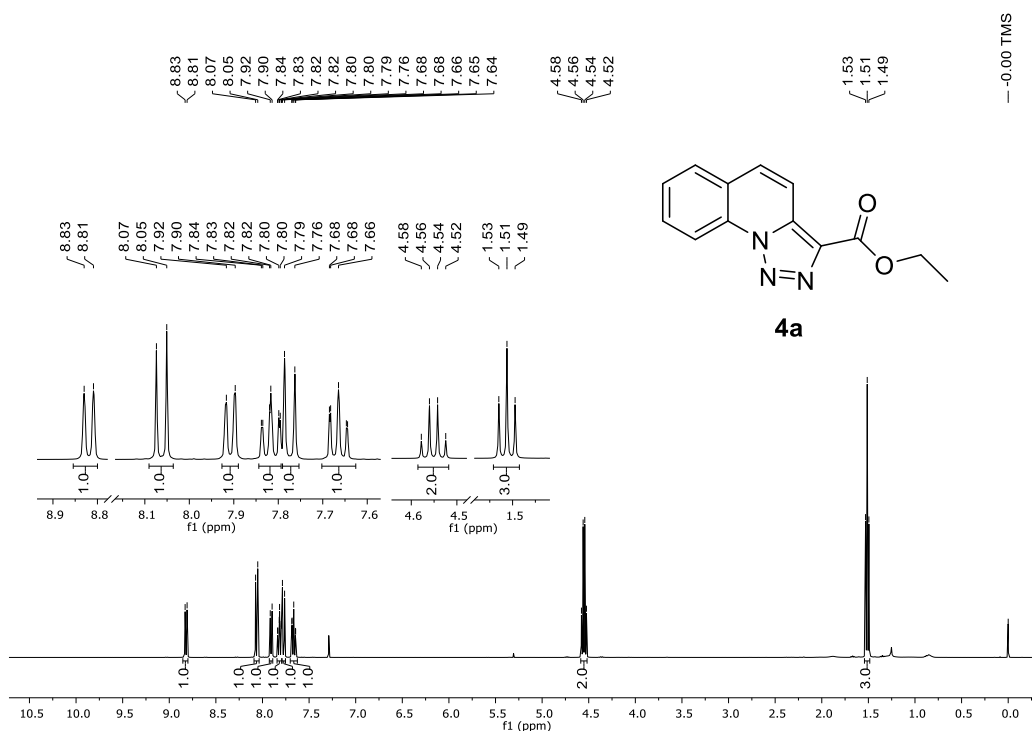


Figura 36 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4a.

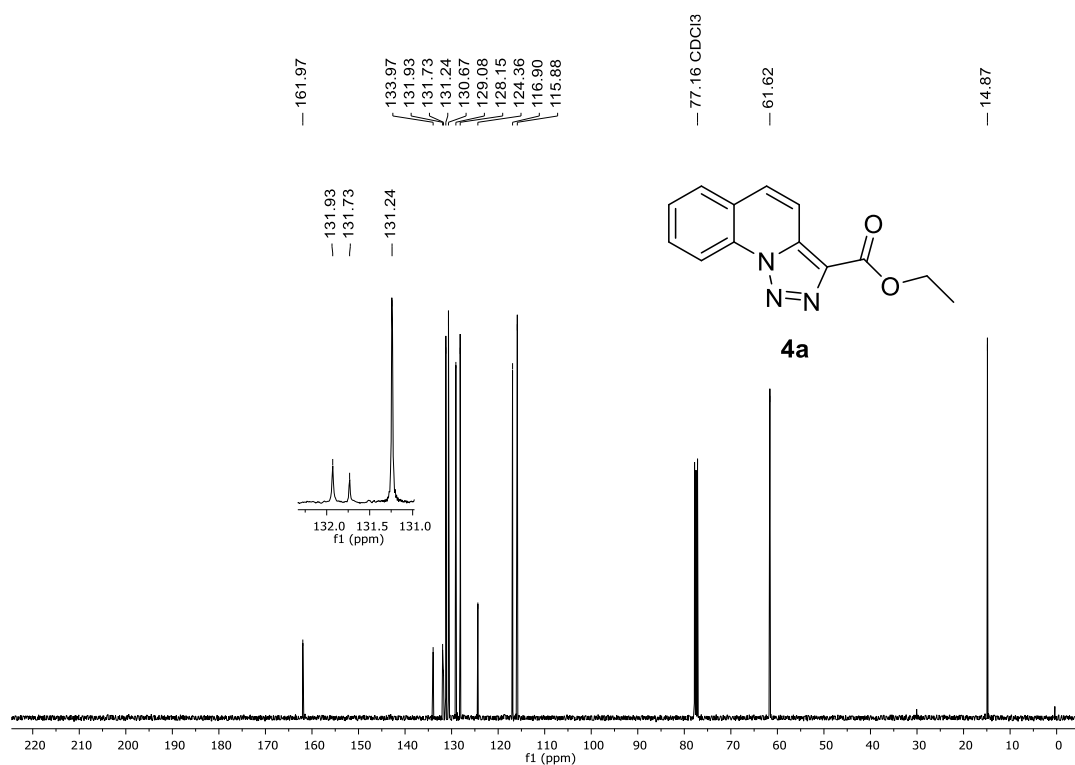


Figura 37 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4a.

7. Espectros Seleccionados

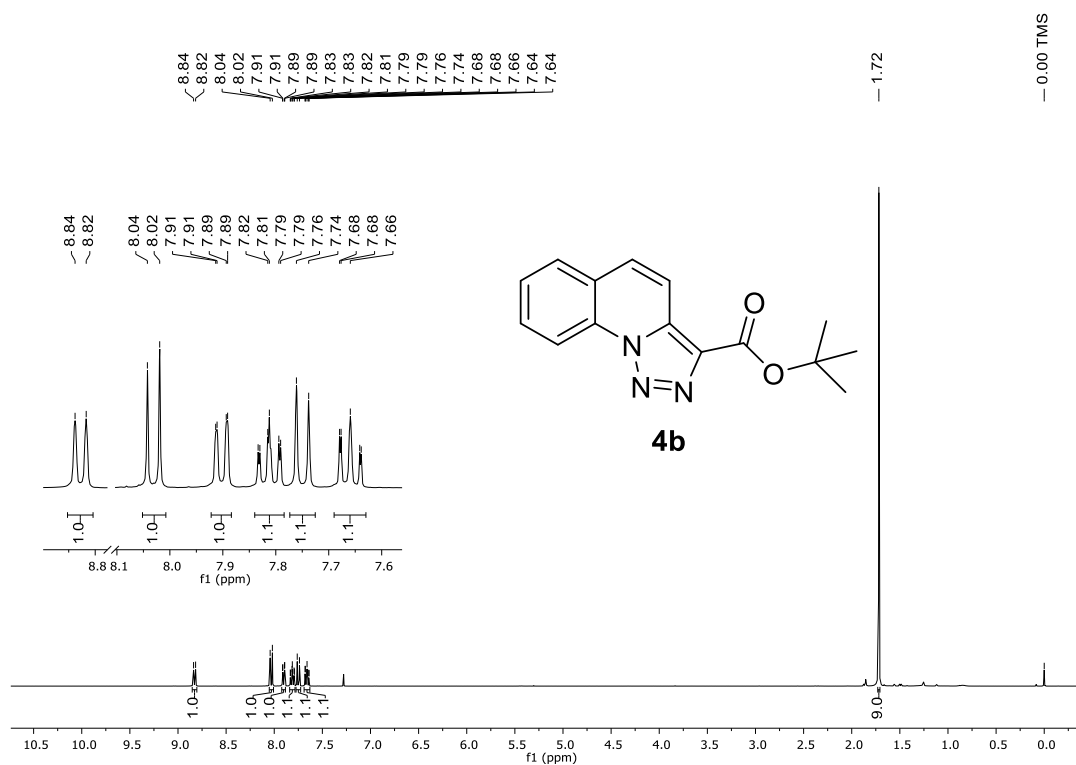


Figura 38 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4b**.

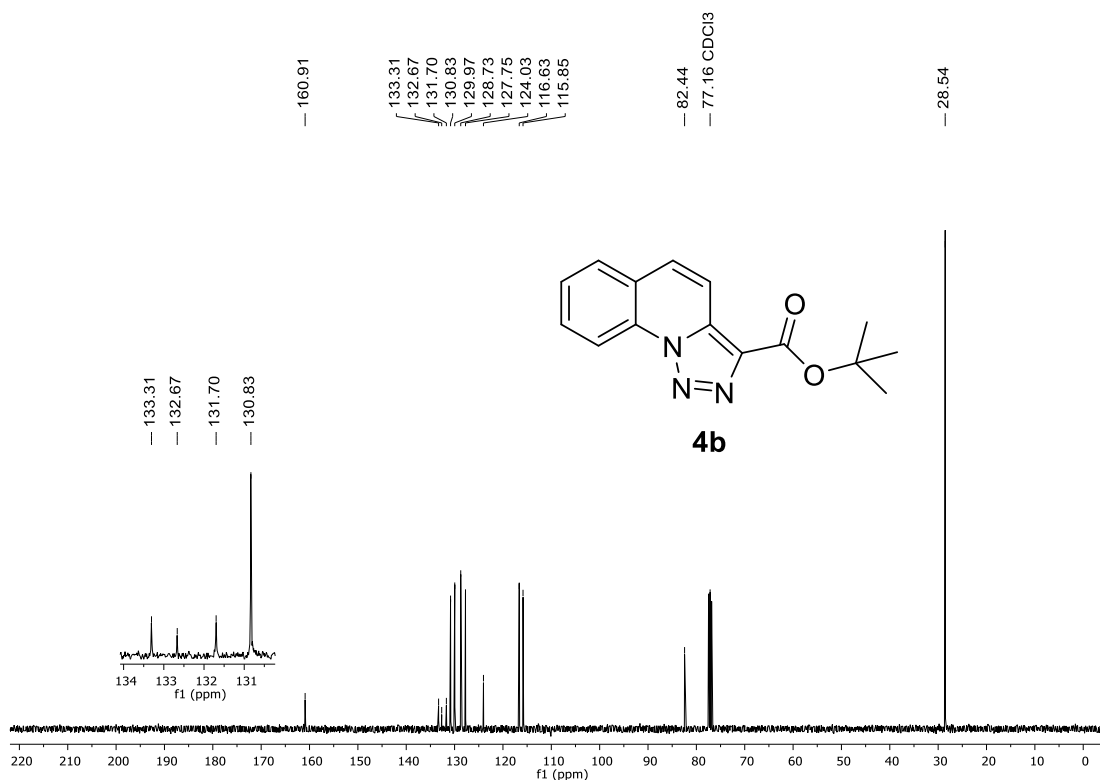


Figura 39 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **4b**.

7. Espectros Seleccionados

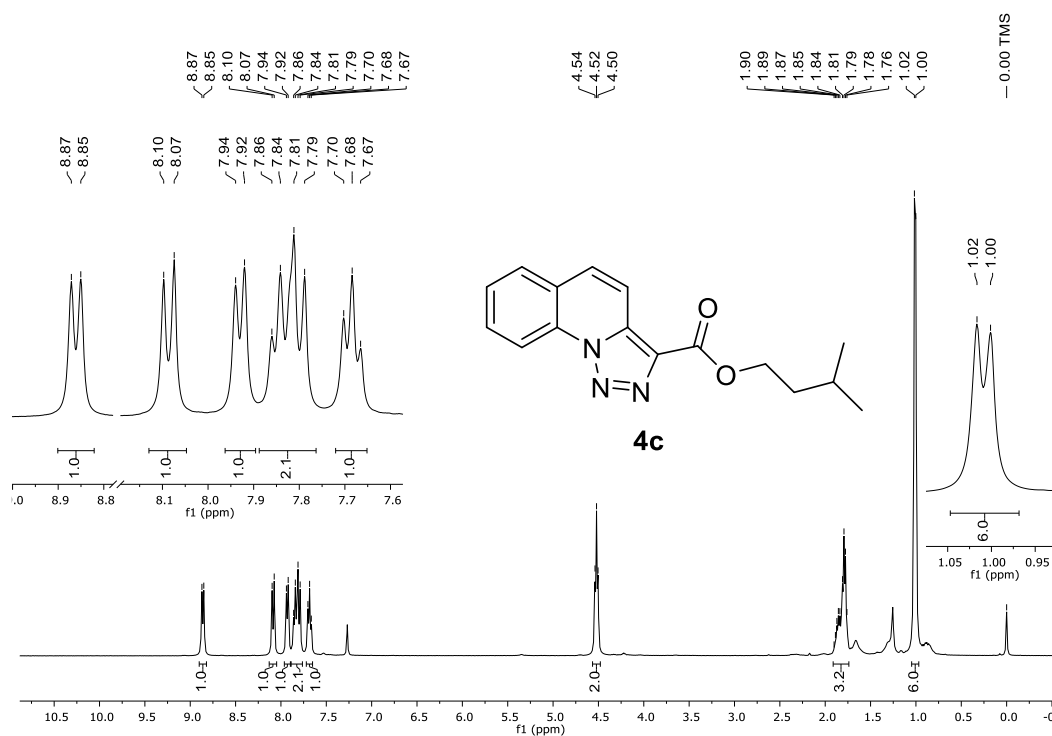


Figura 40 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4c.

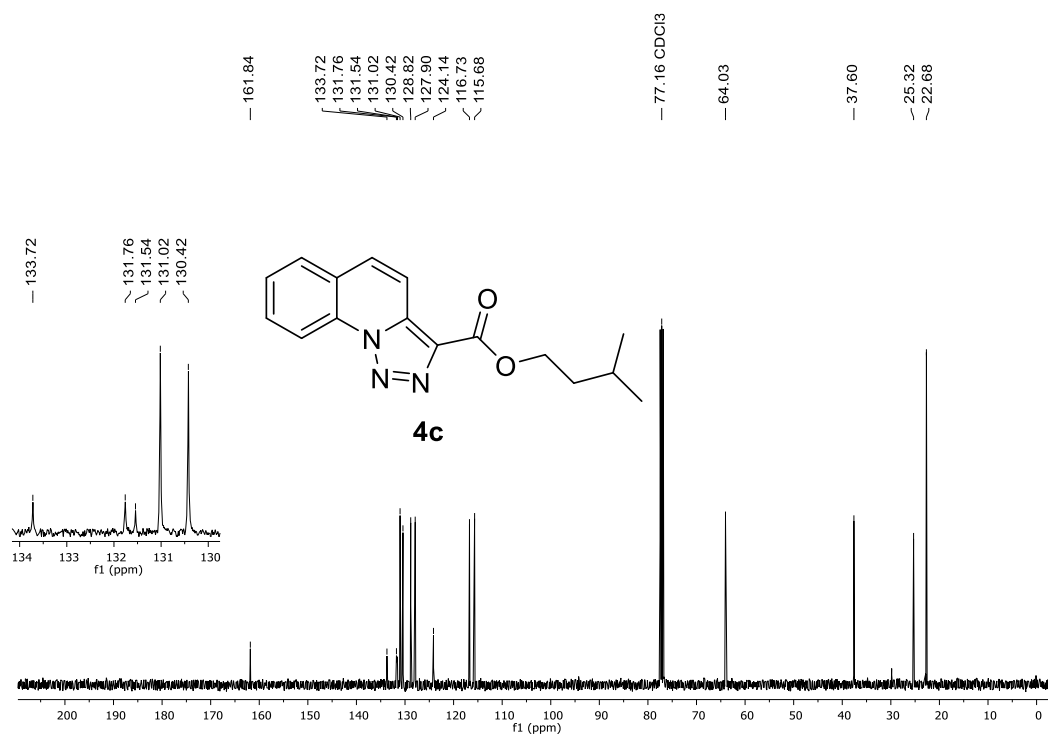


Figura 41 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4c.

7. Espectros Seleccionados

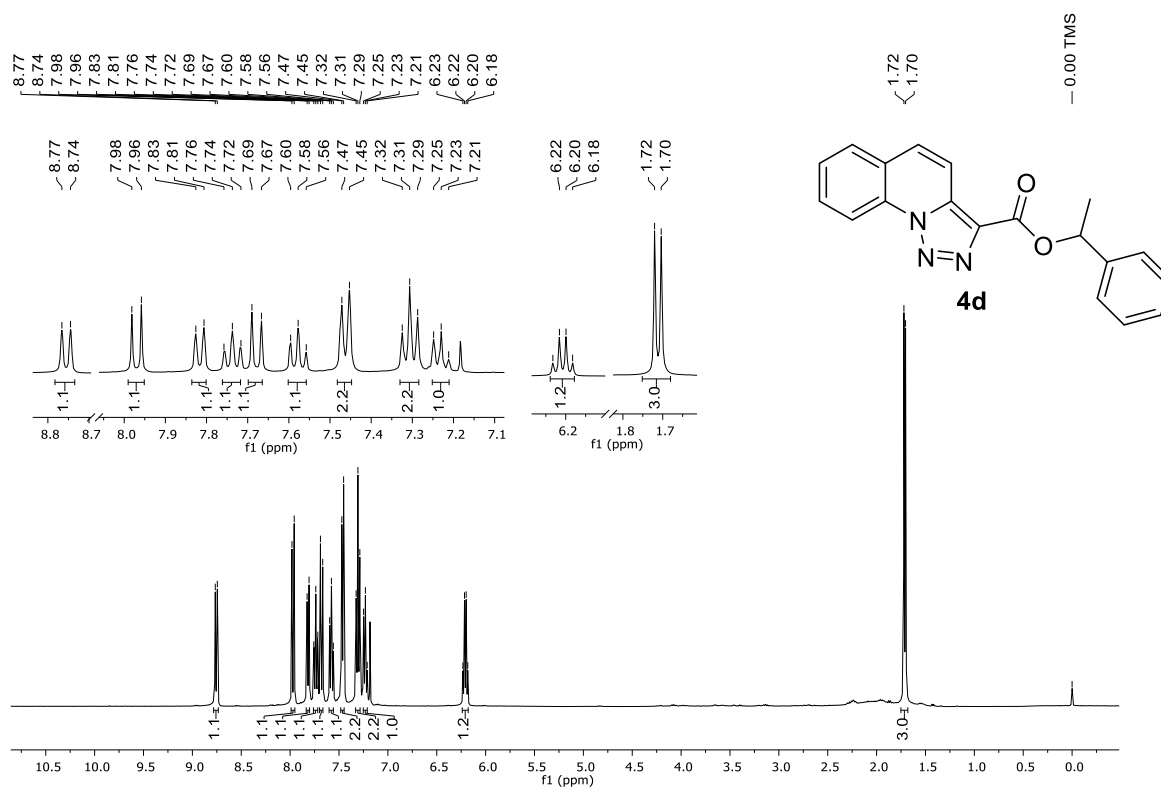


Figura 42 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4d.

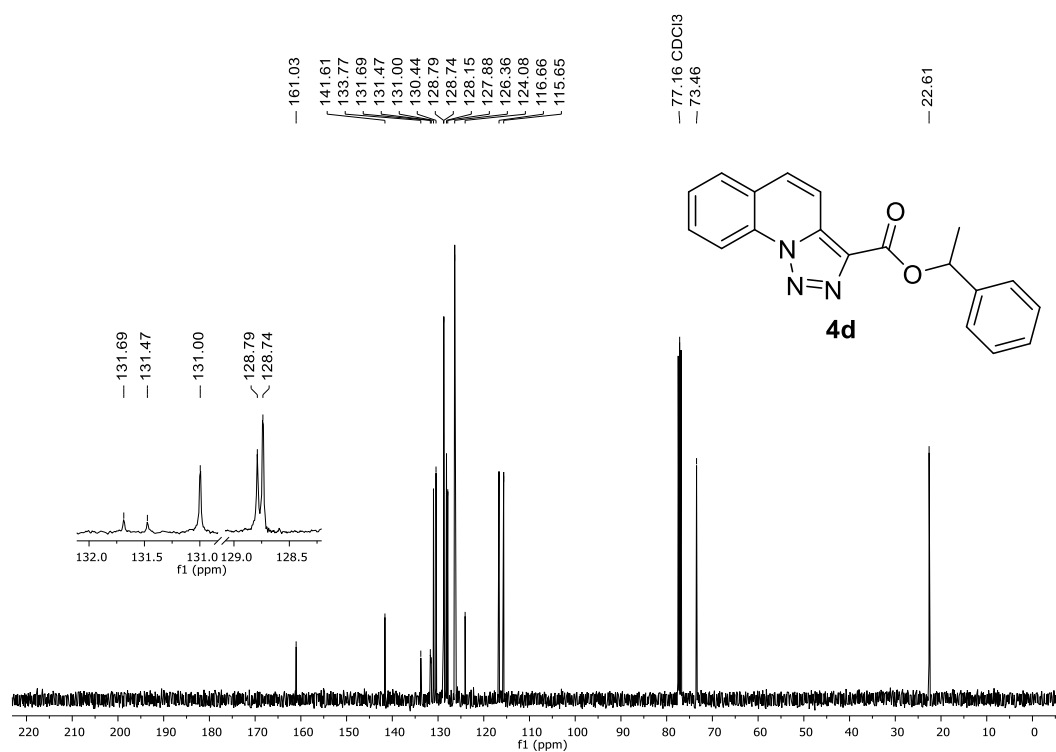


Figura 43 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4d.

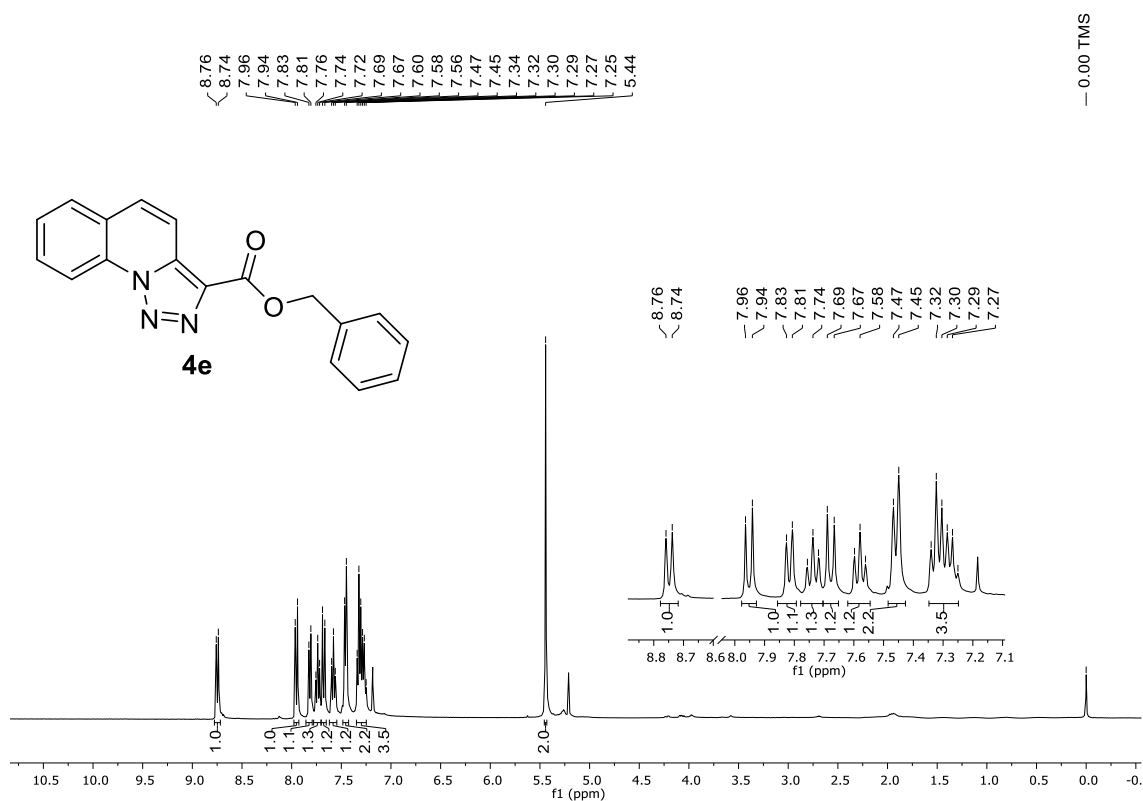


Figura 44 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4e**.

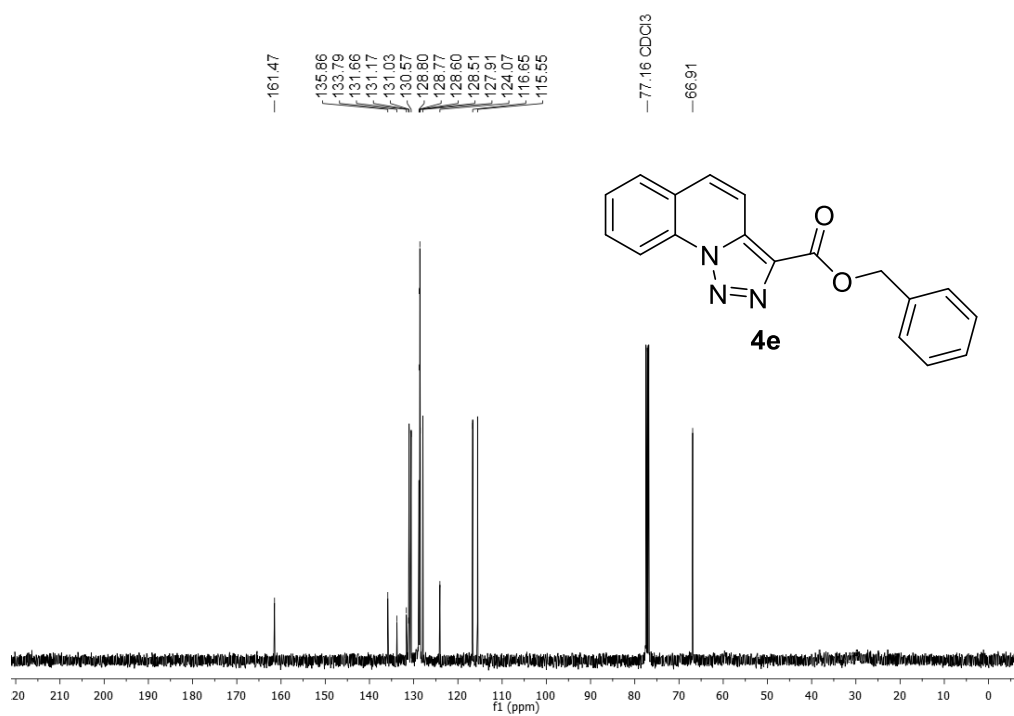


Figura 45 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **4e**.

7. Espectros Seleccionados

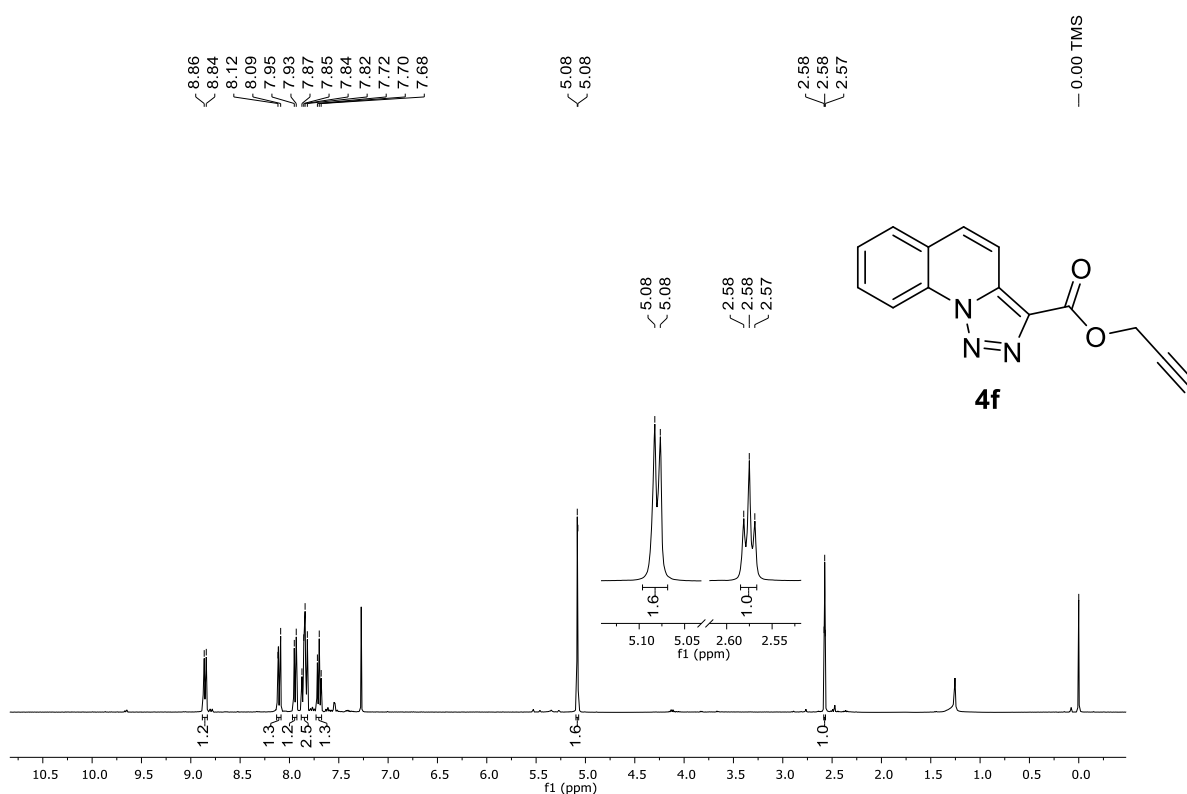


Figura 46 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4f.

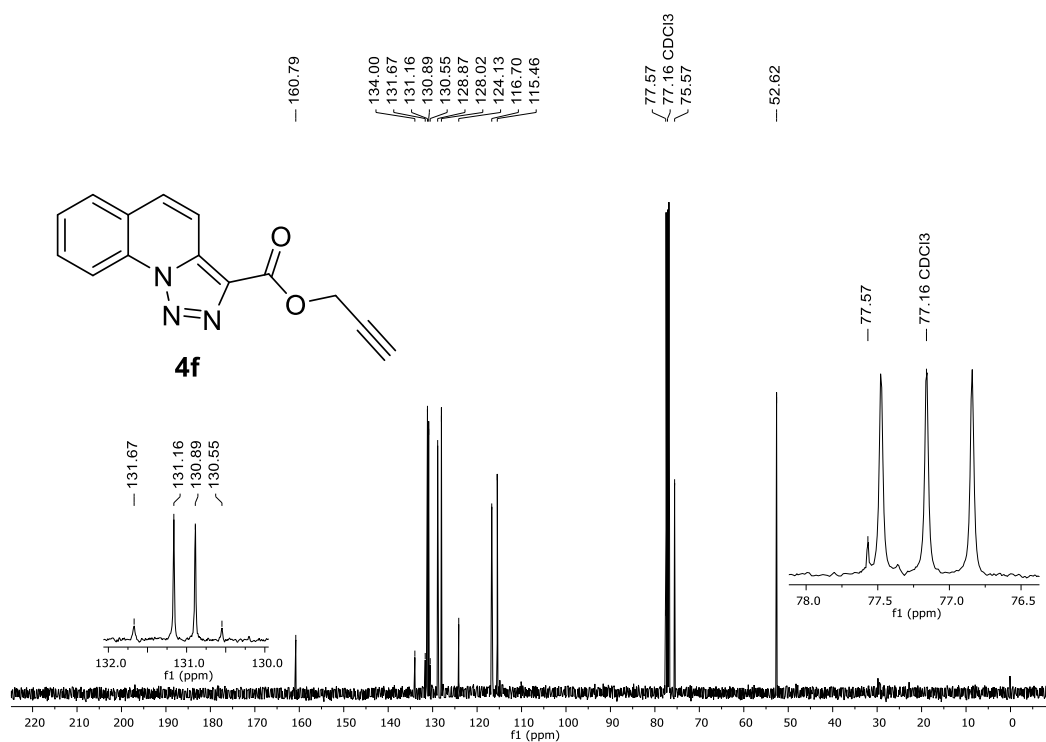


Figura 47 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4f.

7. Espectros Seleccionados

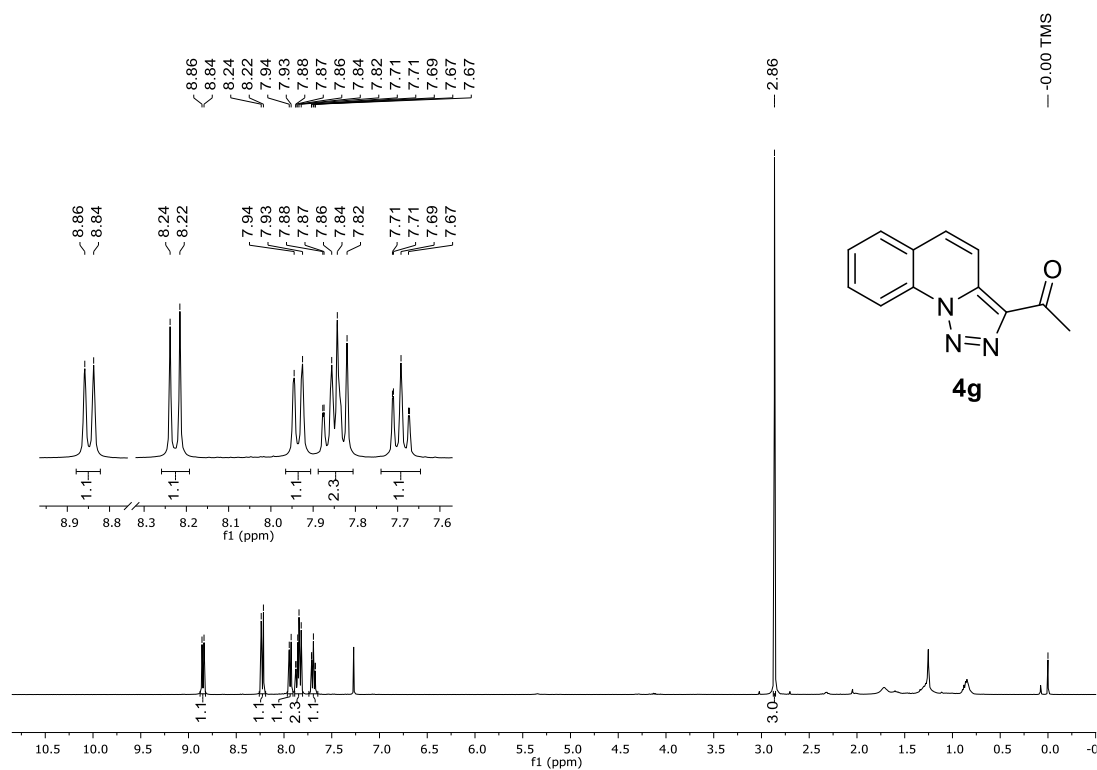


Figura 48 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4g**.

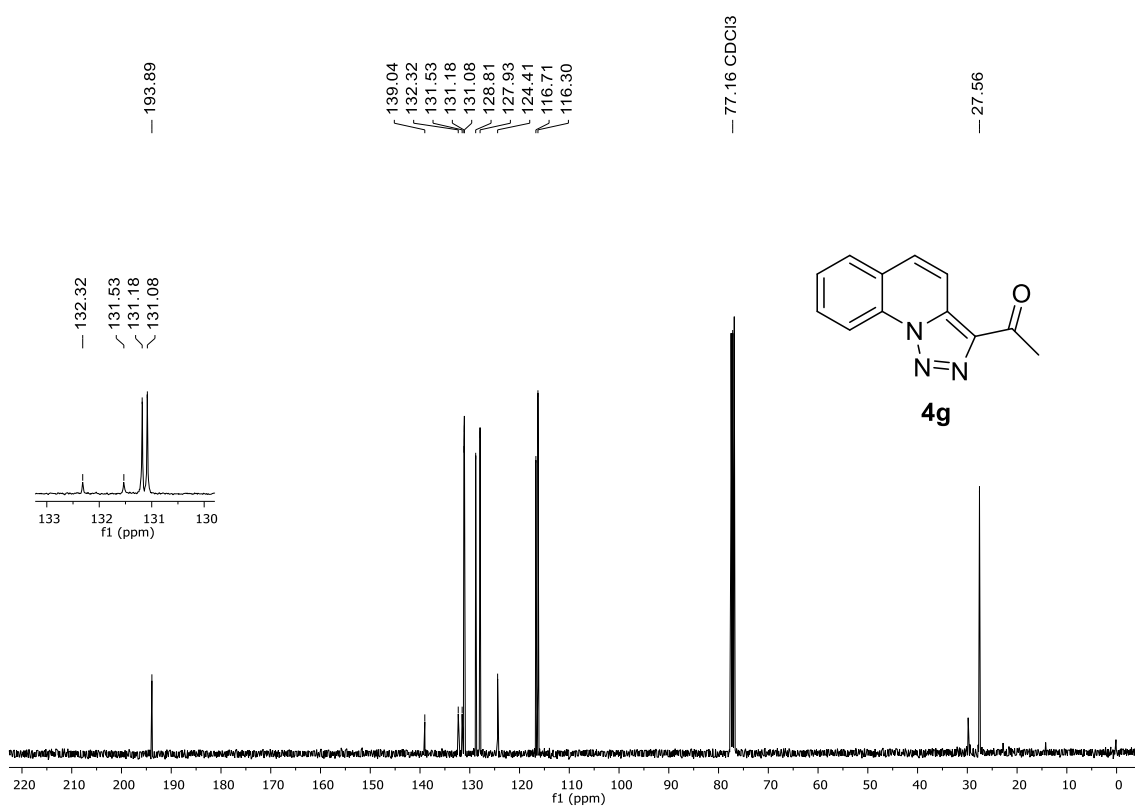


Figura 49 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **4g**.

7. Espectros Seleccionados

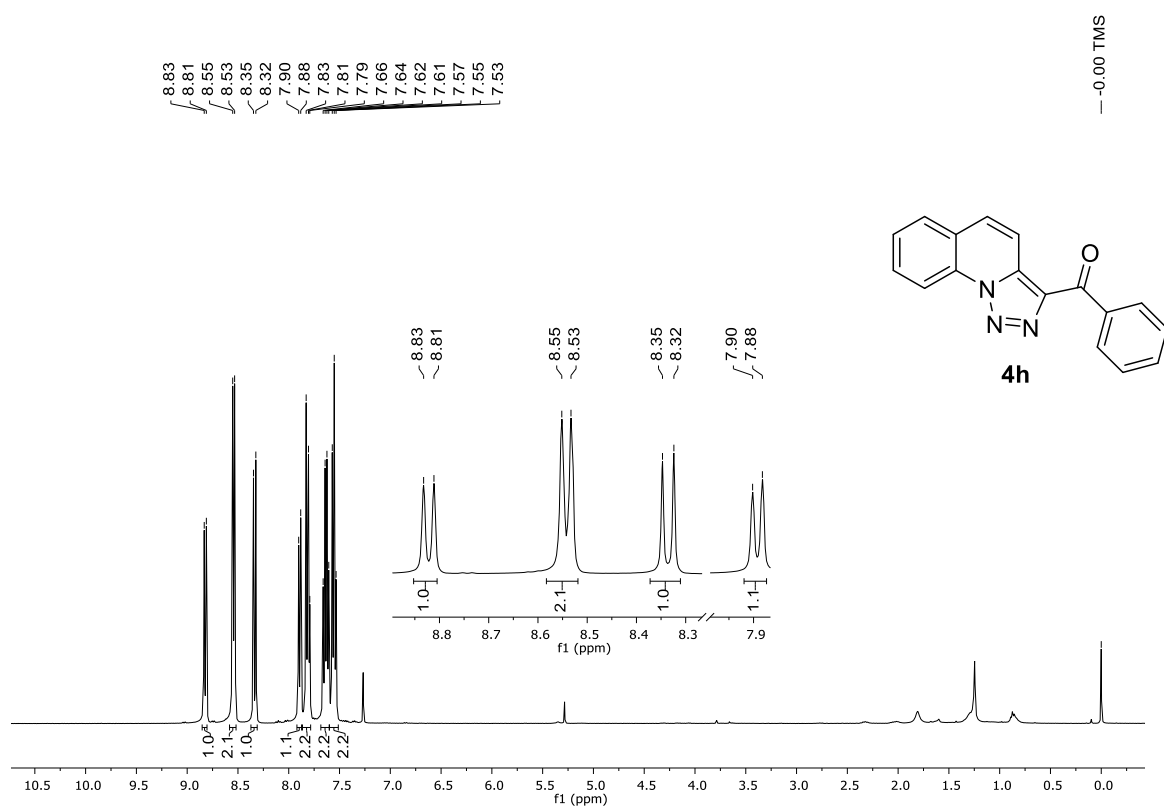


Figura 50 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4h.

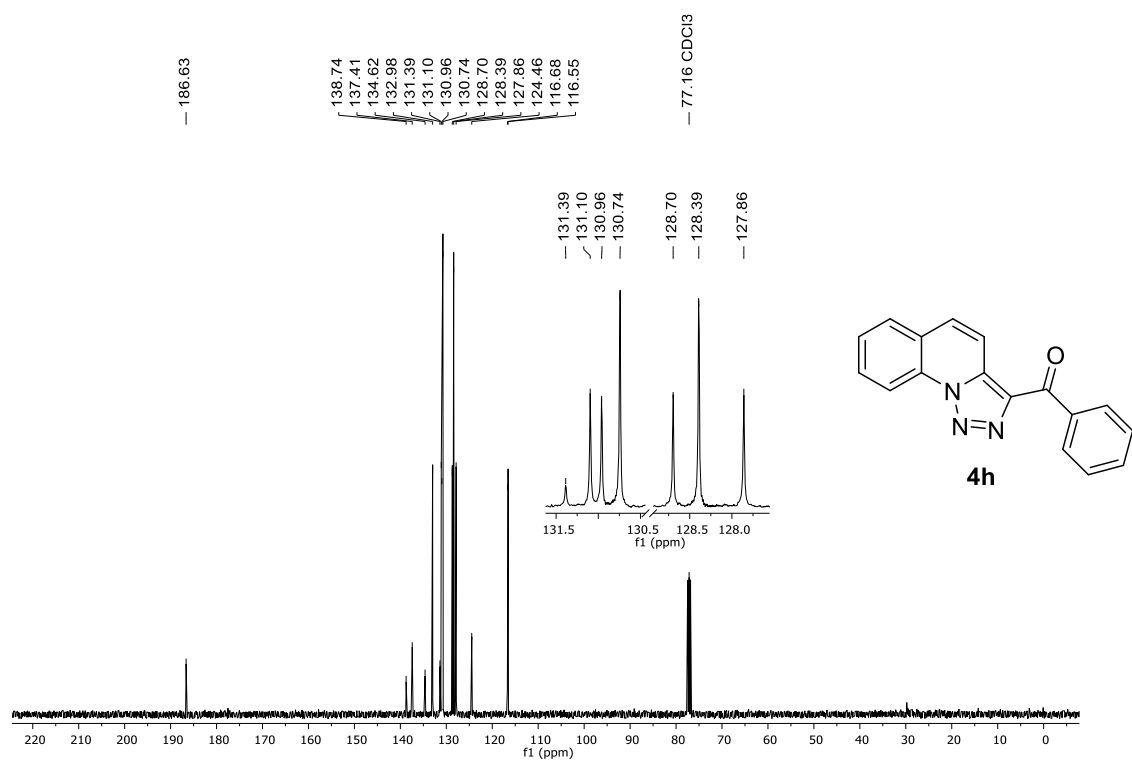


Figura 51 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4h.

7. Espectros Seleccionados

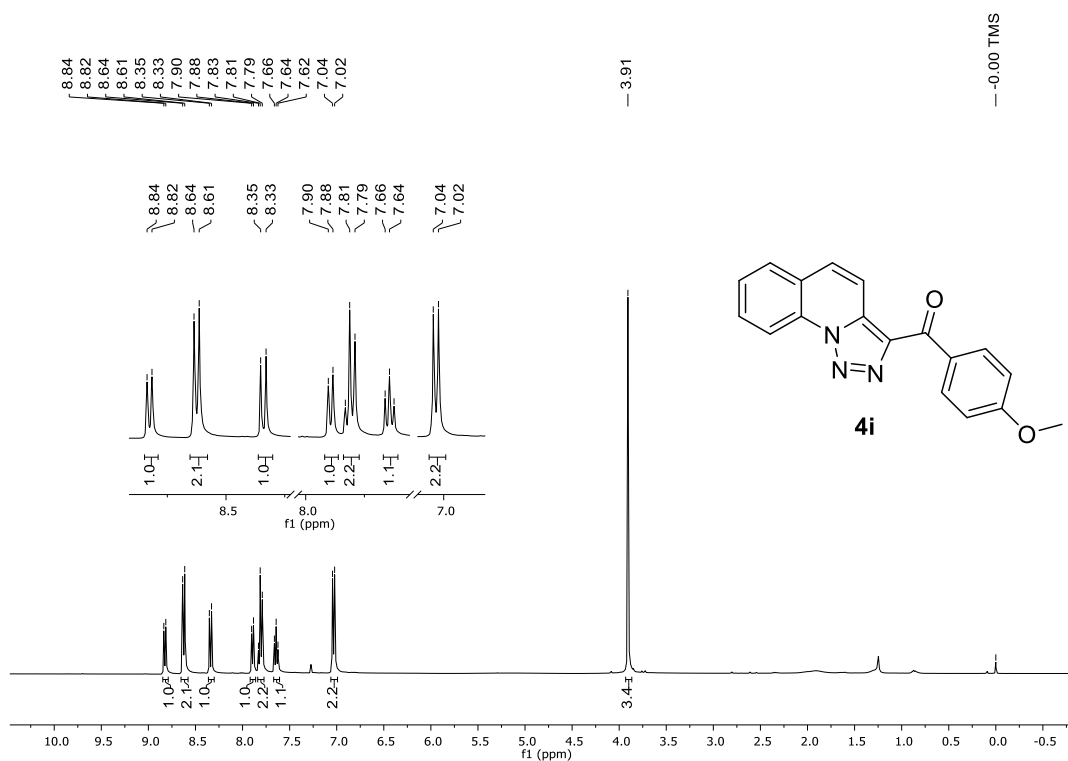


Figura 52 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4i.

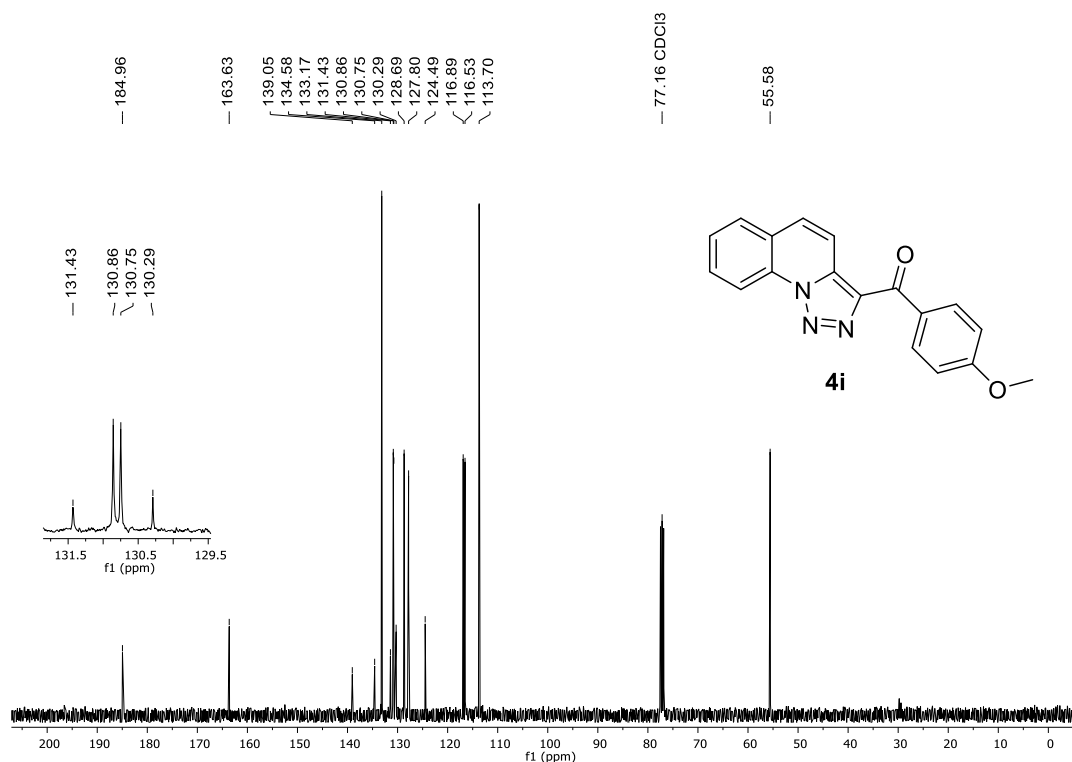


Figura 53 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4i.

7. Espectros Seleccionados

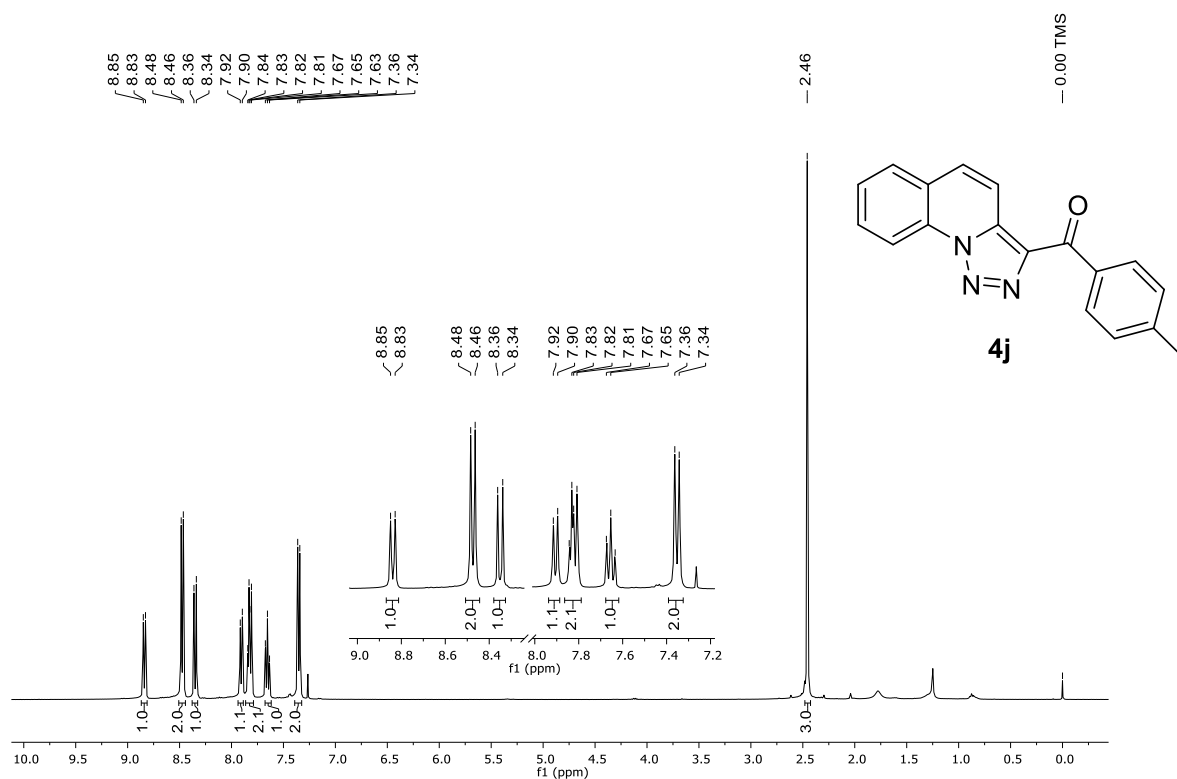


Figura 54 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4j.

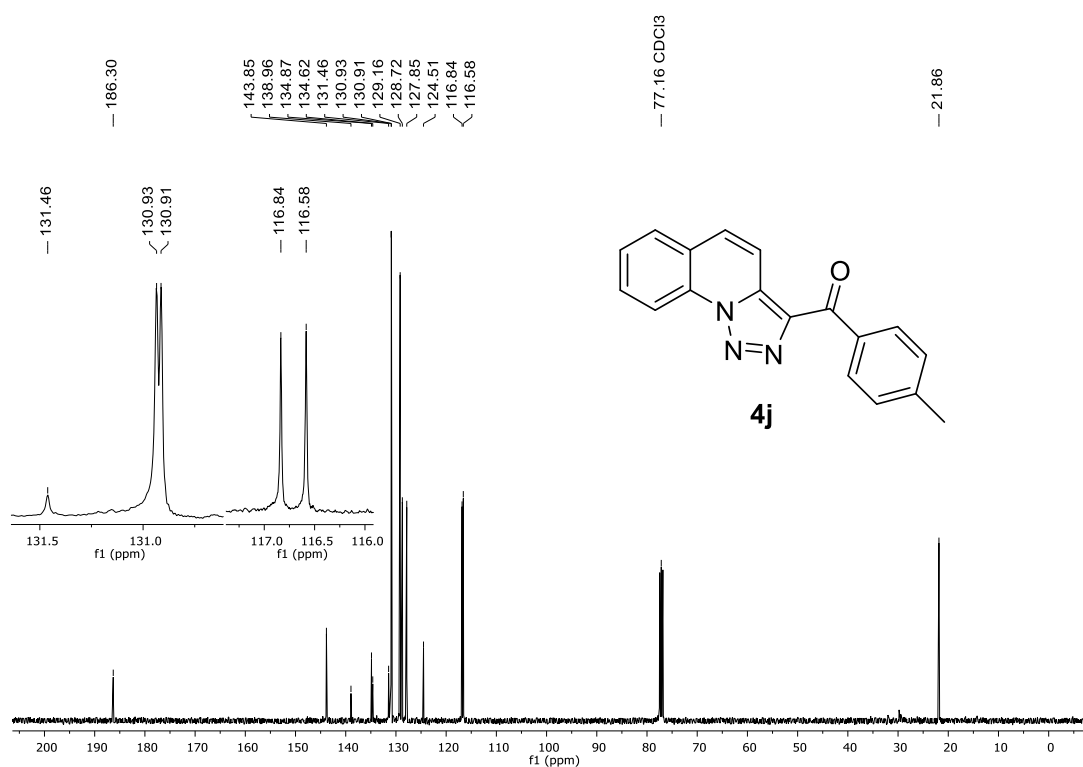


Figura 55 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4j.

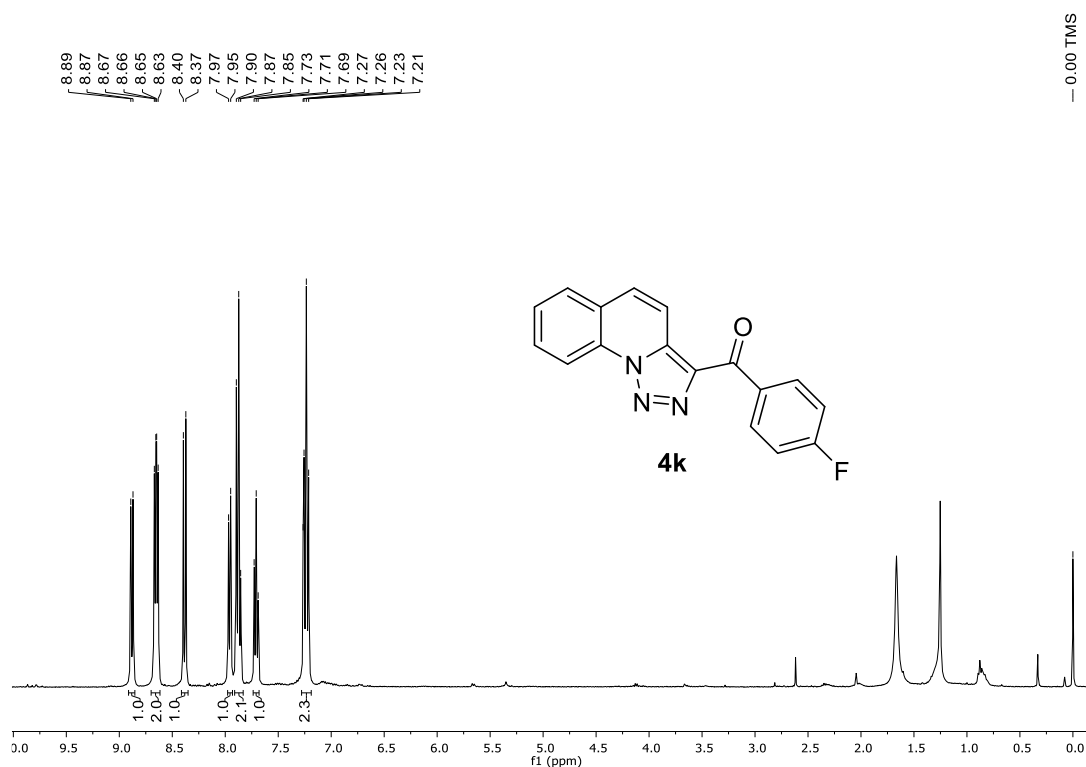


Figura 56 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4k**.

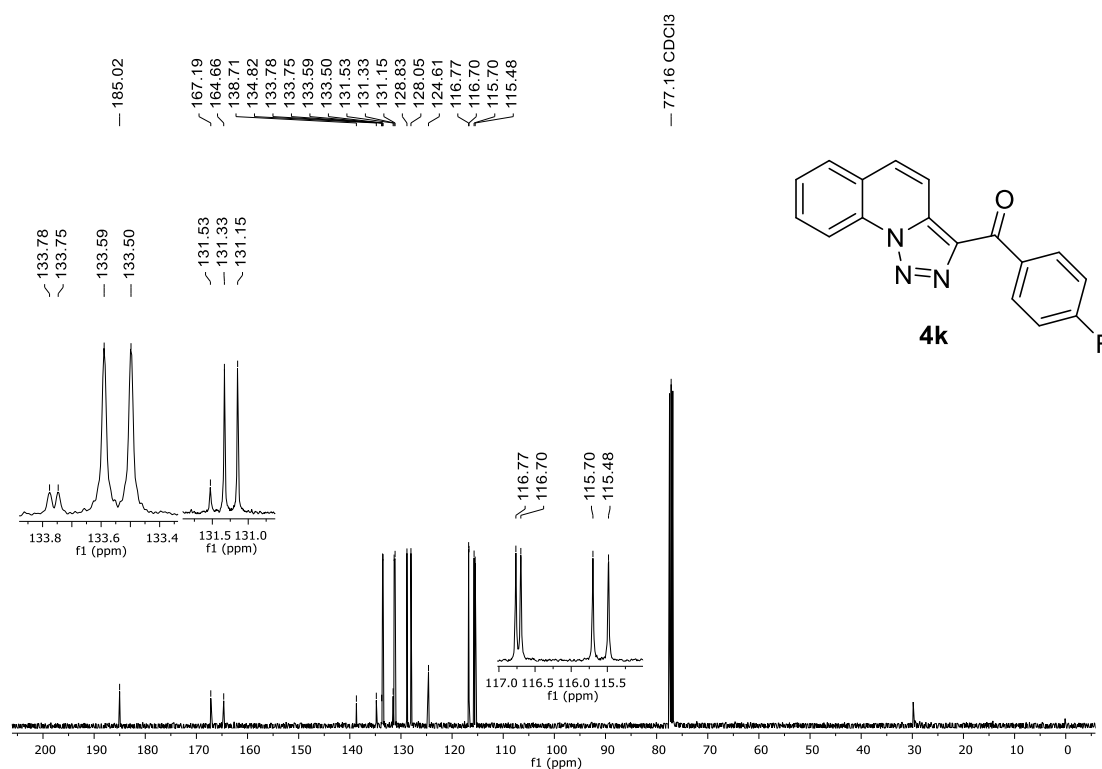


Figura 57 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **4k**.

7. Espectros Seleccionados

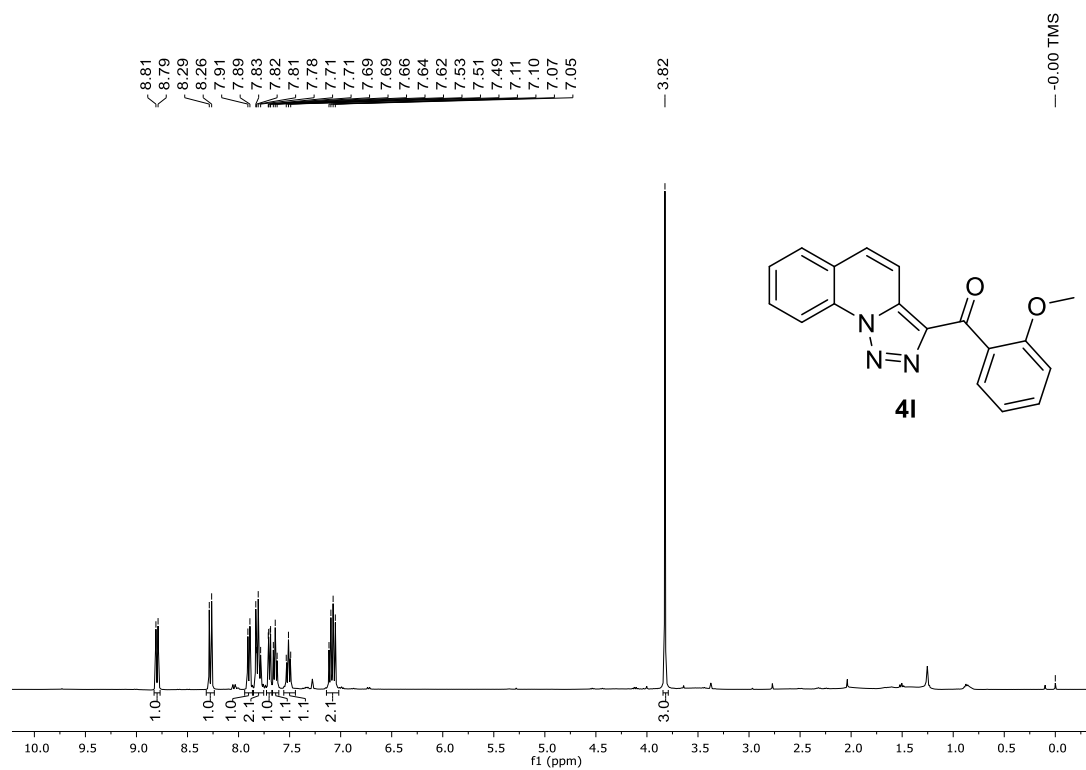


Figura 58 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4I**.

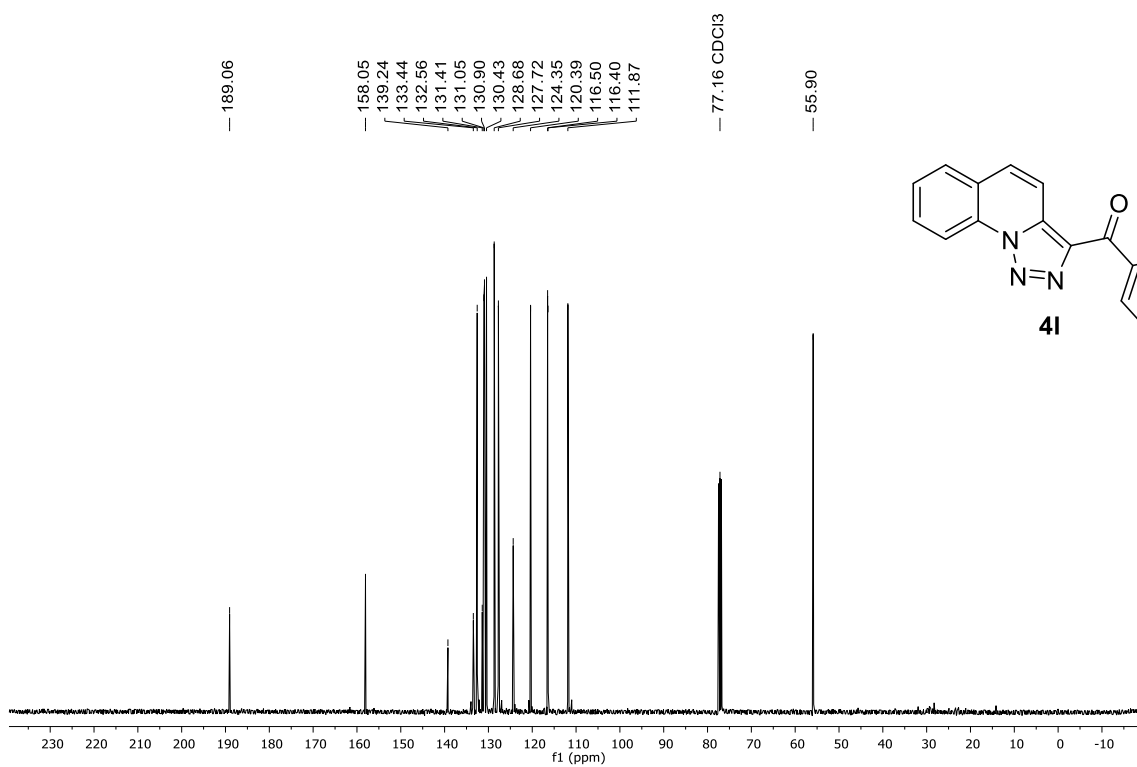


Figura 59 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **4I**.

7. Espectros Seleccionados

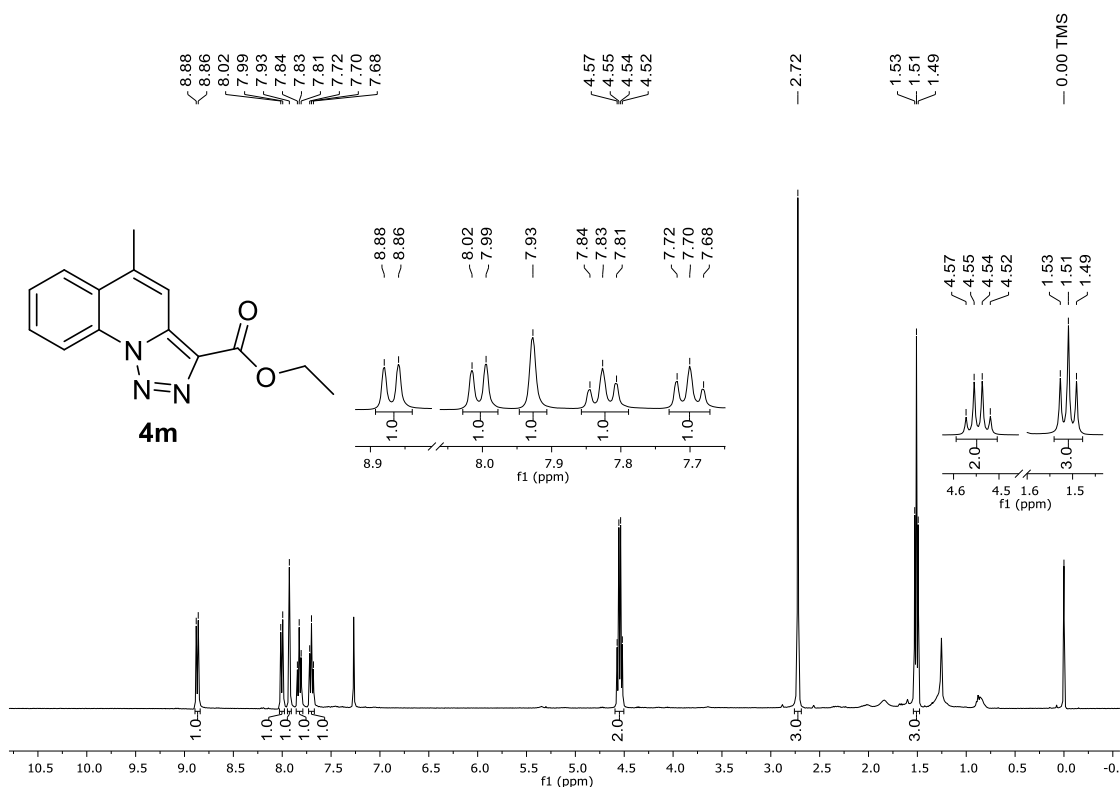


Figura 60 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4m.

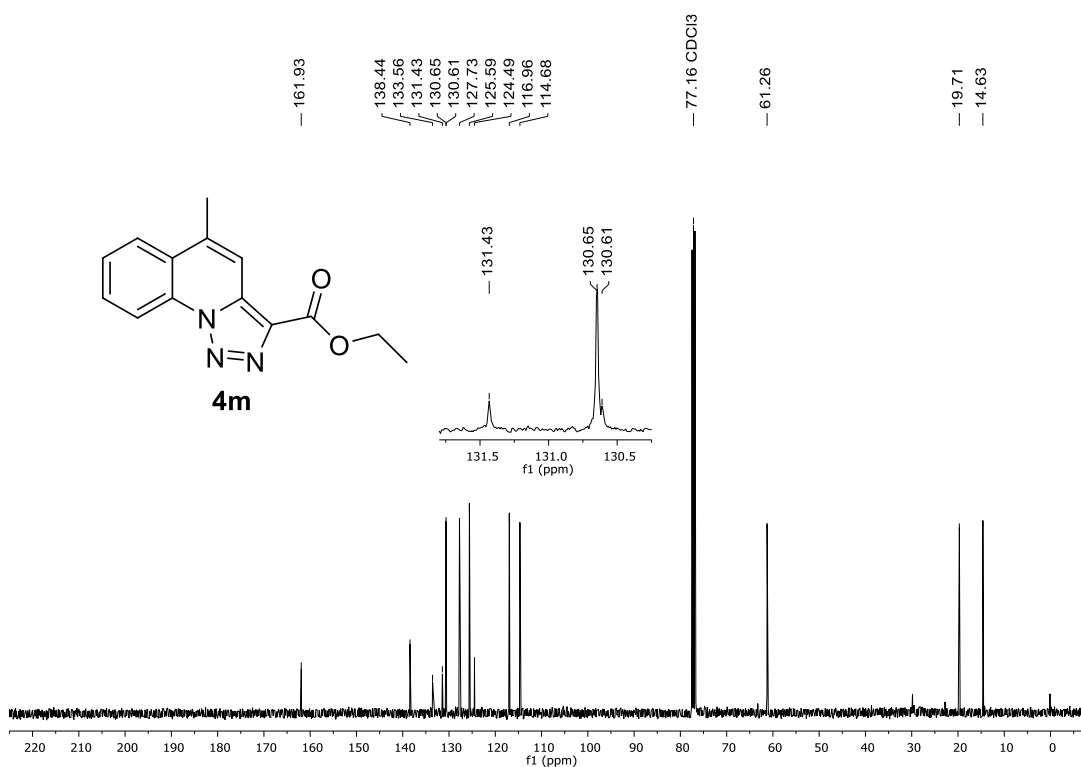


Figura 61 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4m.

7. Espectros Seleccionados

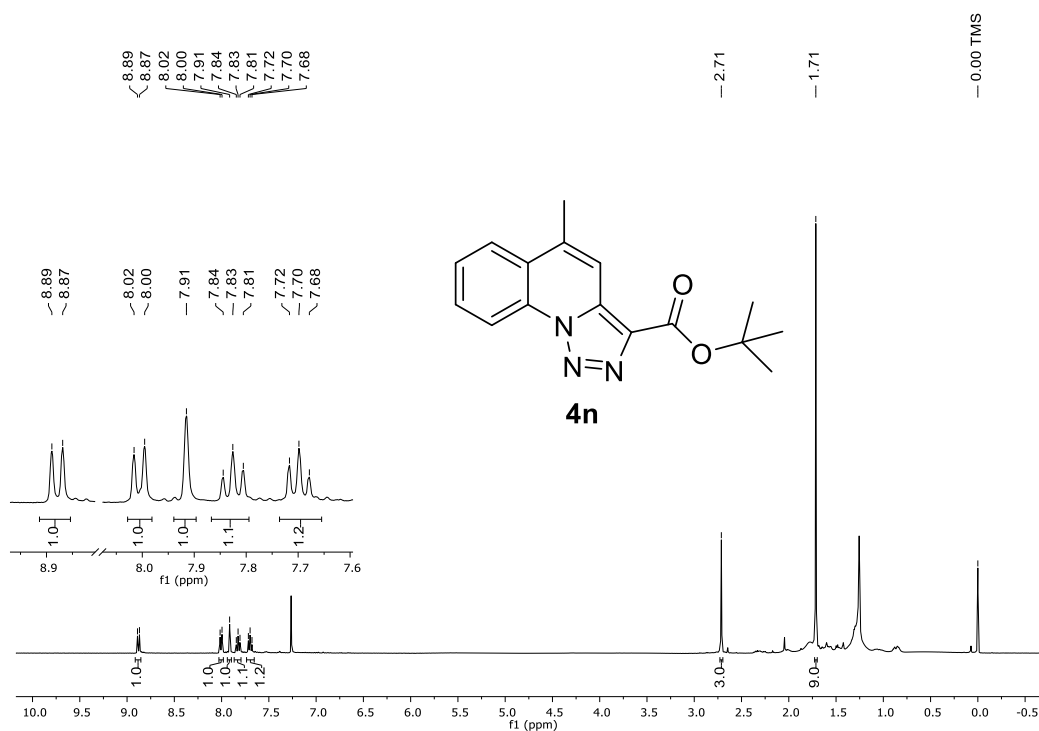


Figura 62 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4n.

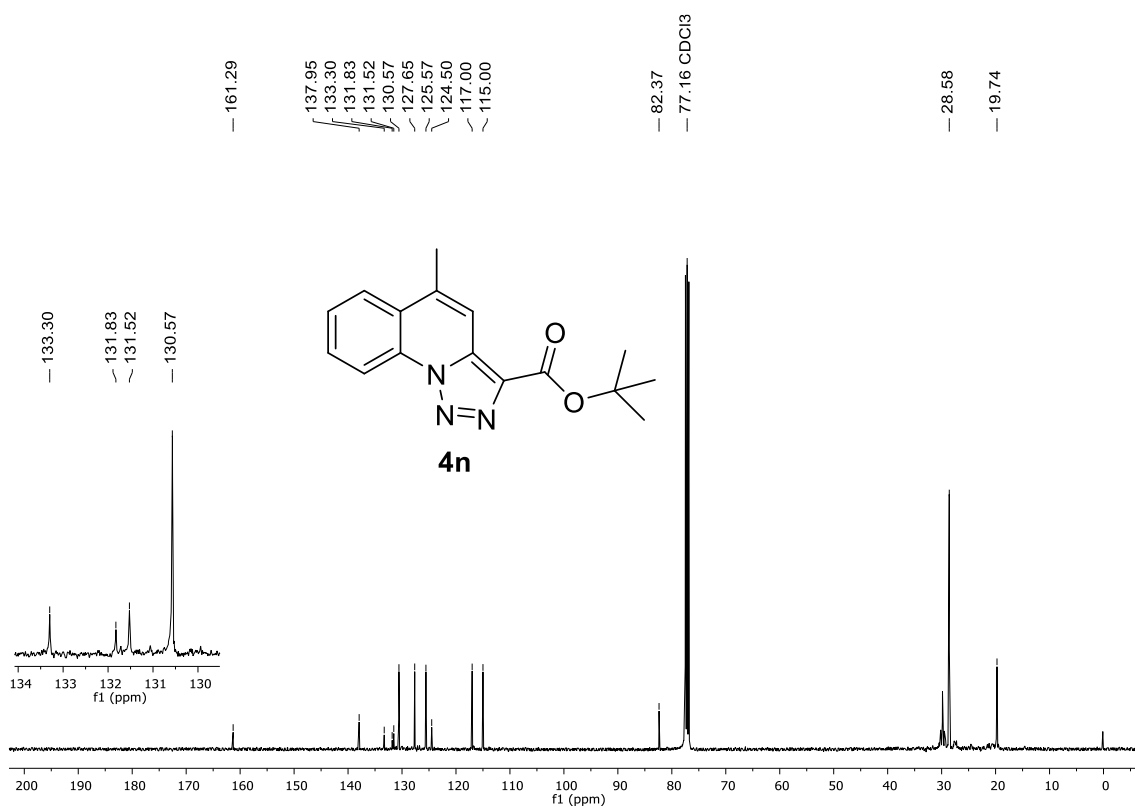


Figura 63 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4n.

7. Espectros Seleccionados

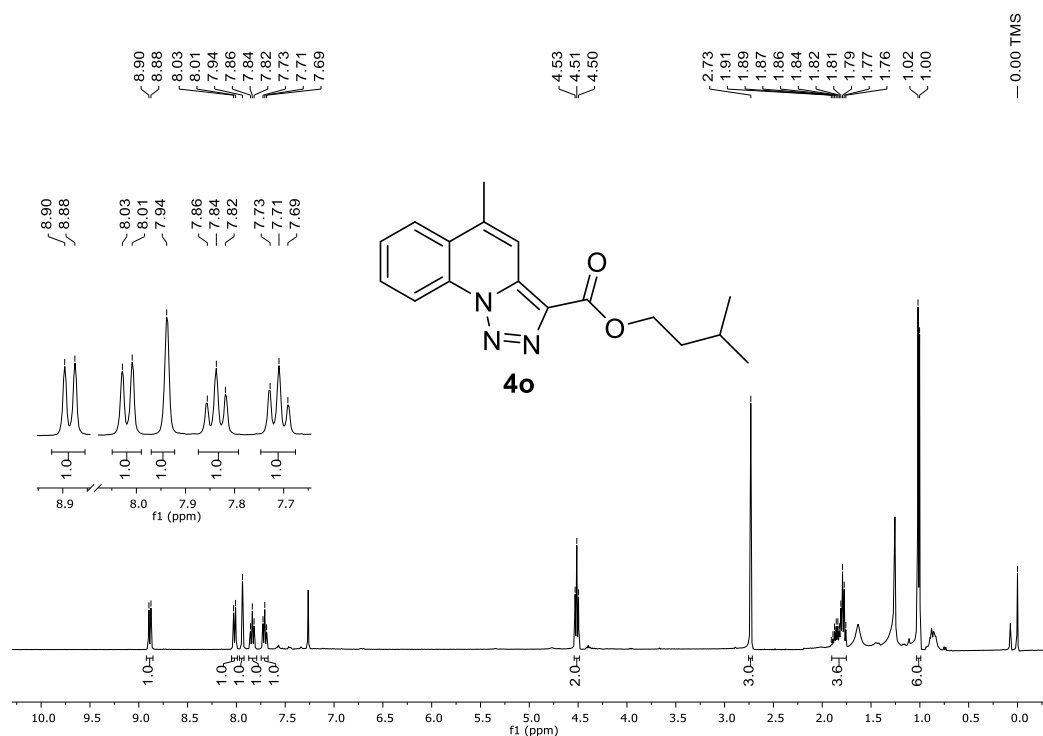


Figura 64 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4o.

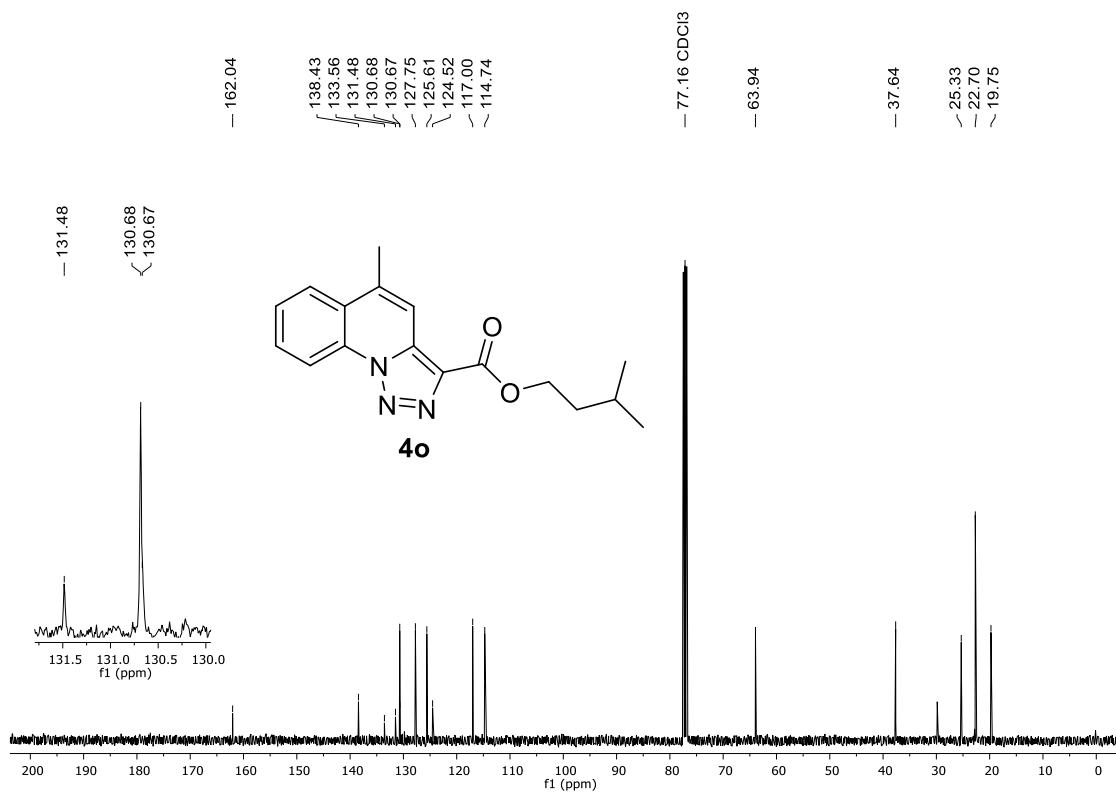


Figura 65 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4o.

7. Espectros Seleccionados

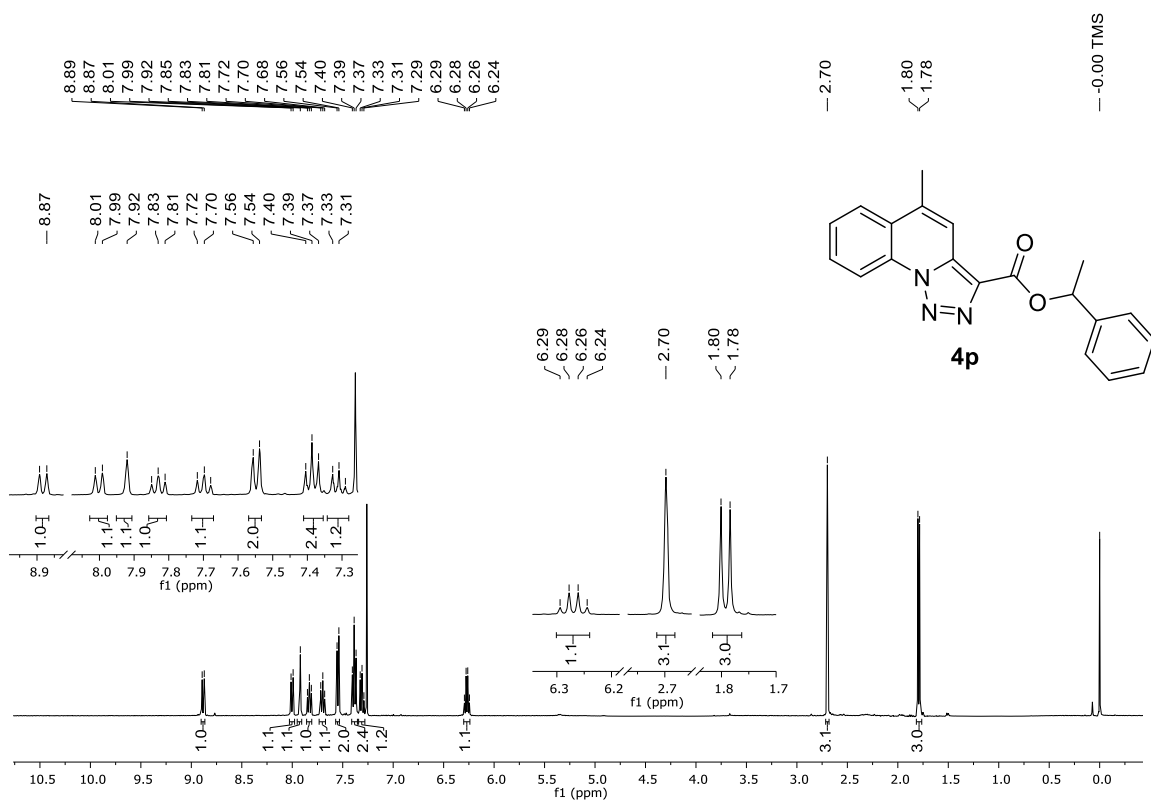


Figura 66 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4p.

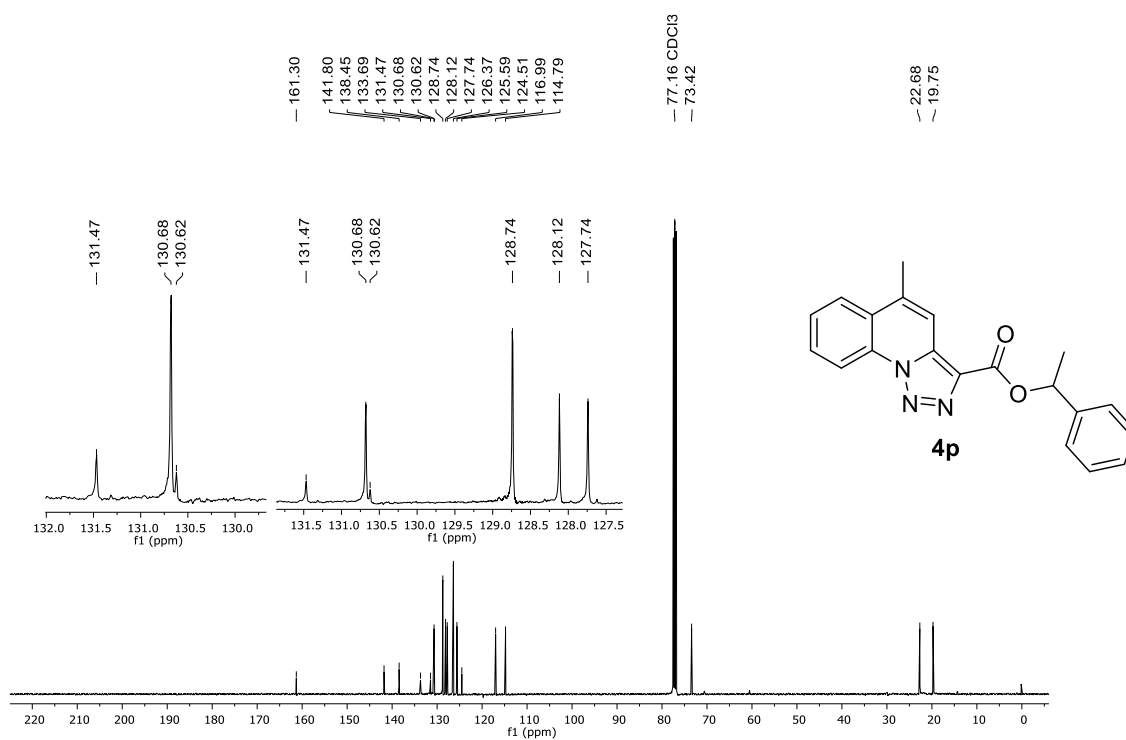


Figura 67 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4p.

7. Espectros Seleccionados

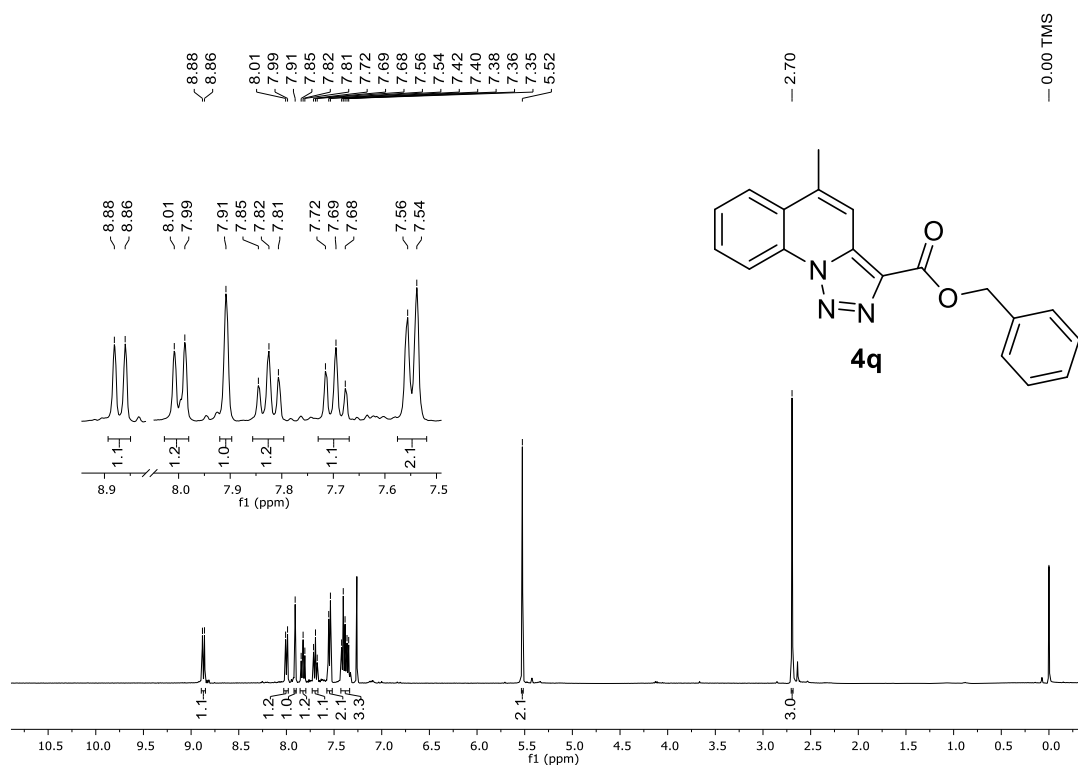


Figura 68 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4q.

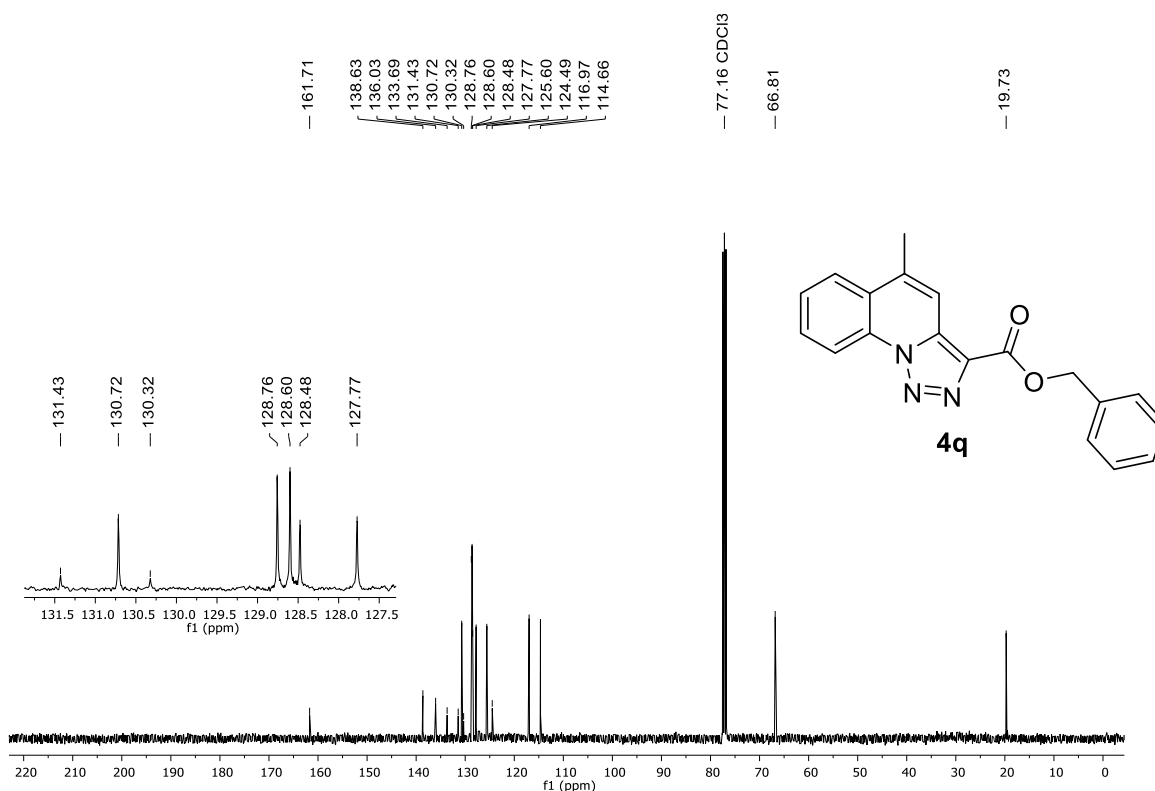


Figura 69 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4q.

7. Espectros Seleccionados

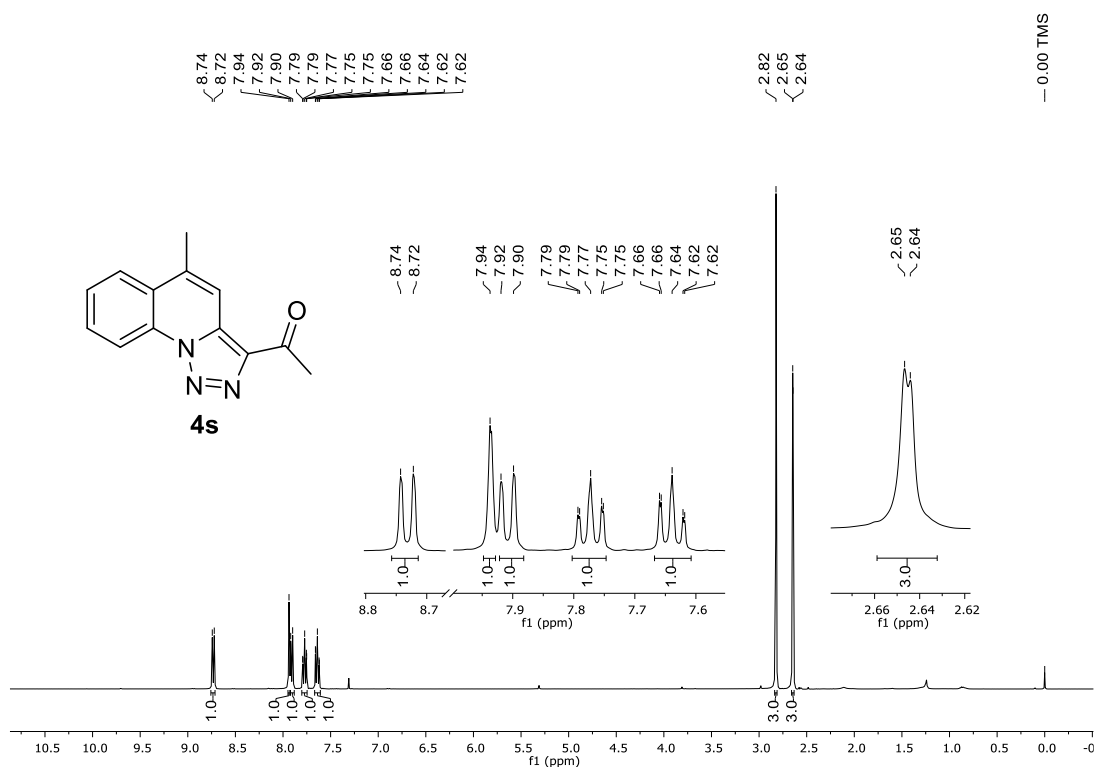


Figura 70 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4s**.

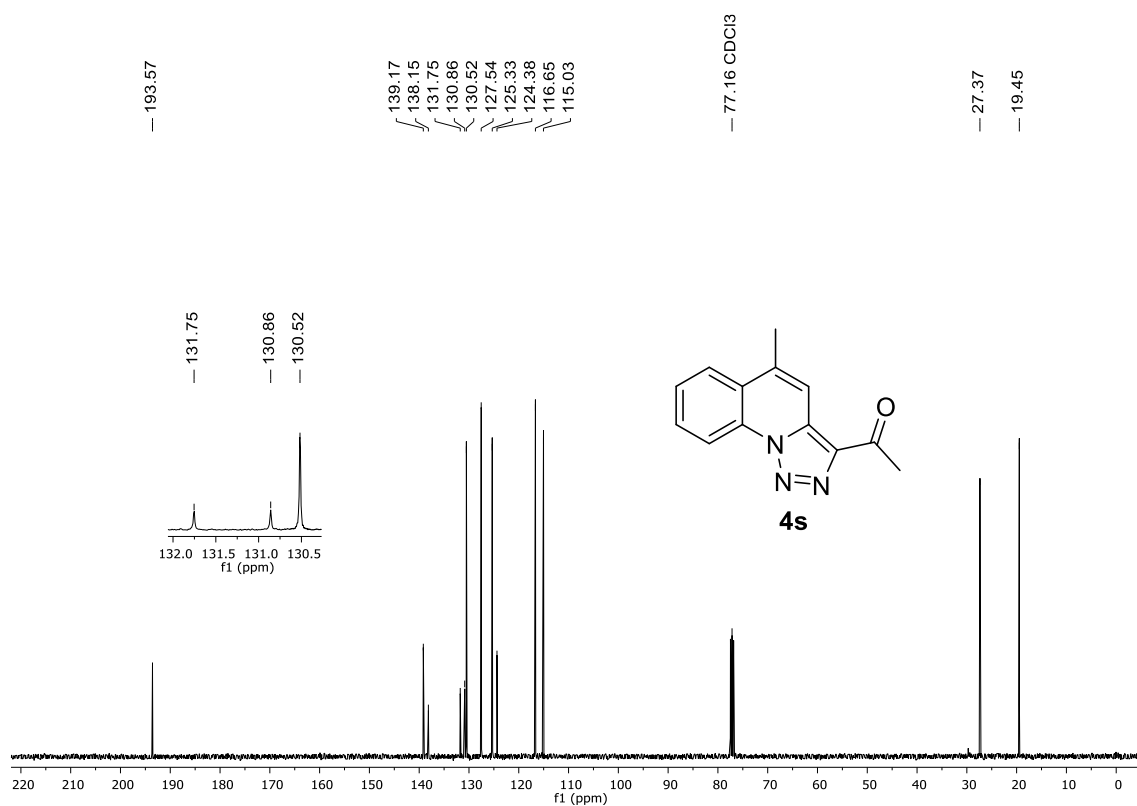


Figura 71 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **4s**.

7. Espectros Seleccionados

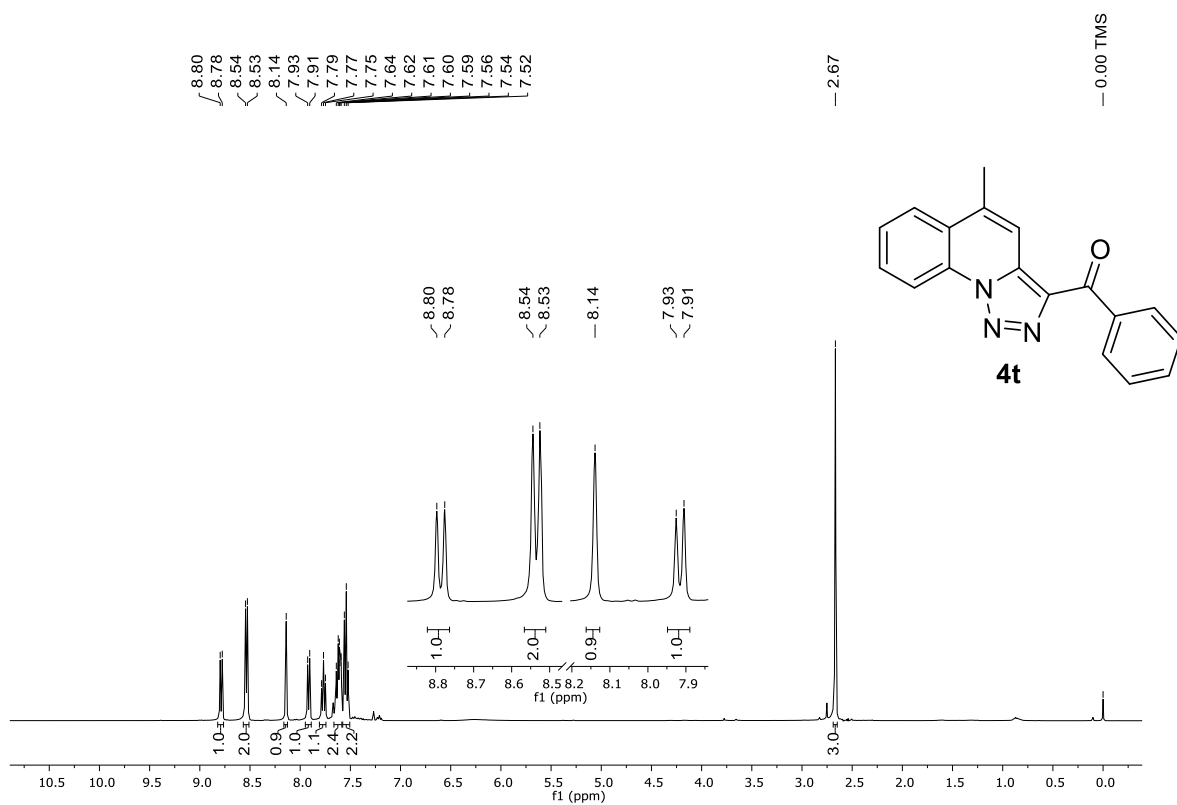


Figura 72 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4t.

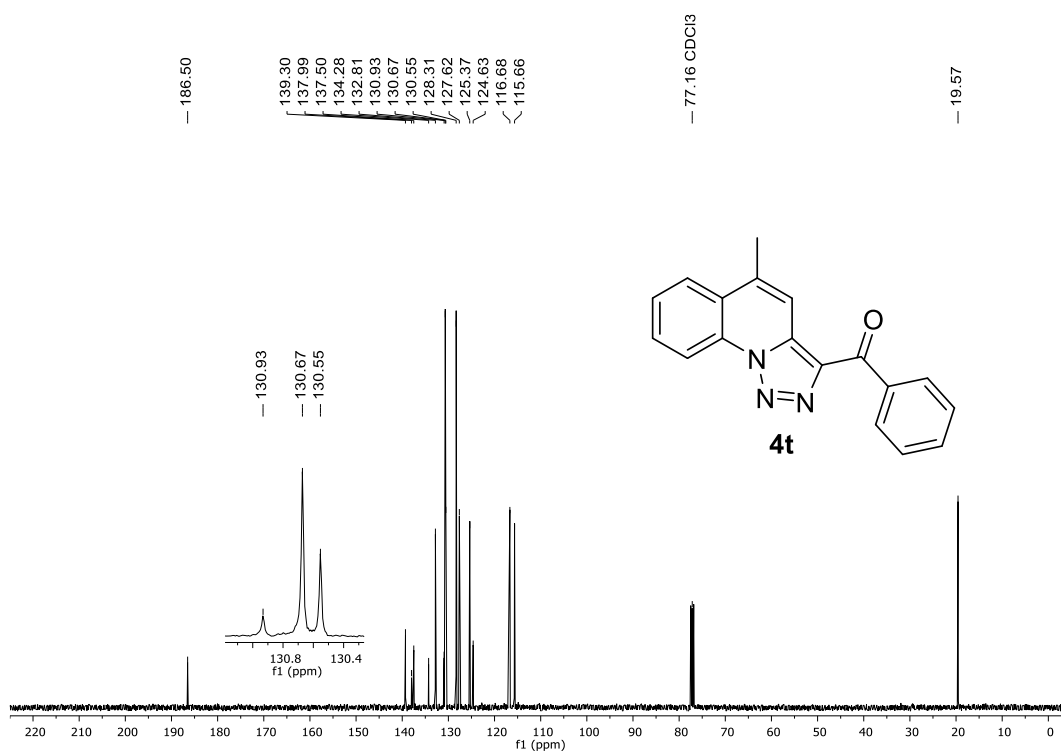


Figura 73 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4t.

7. Espectros Seleccionados

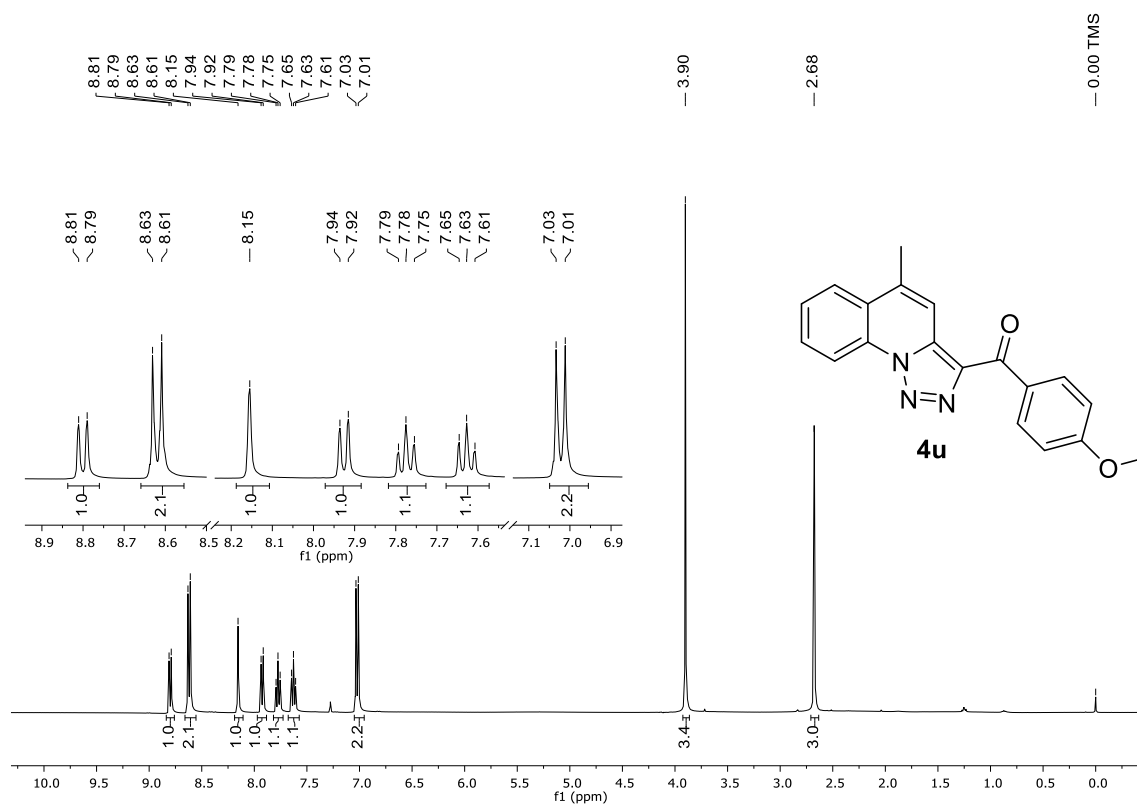


Figura 74 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4u**.

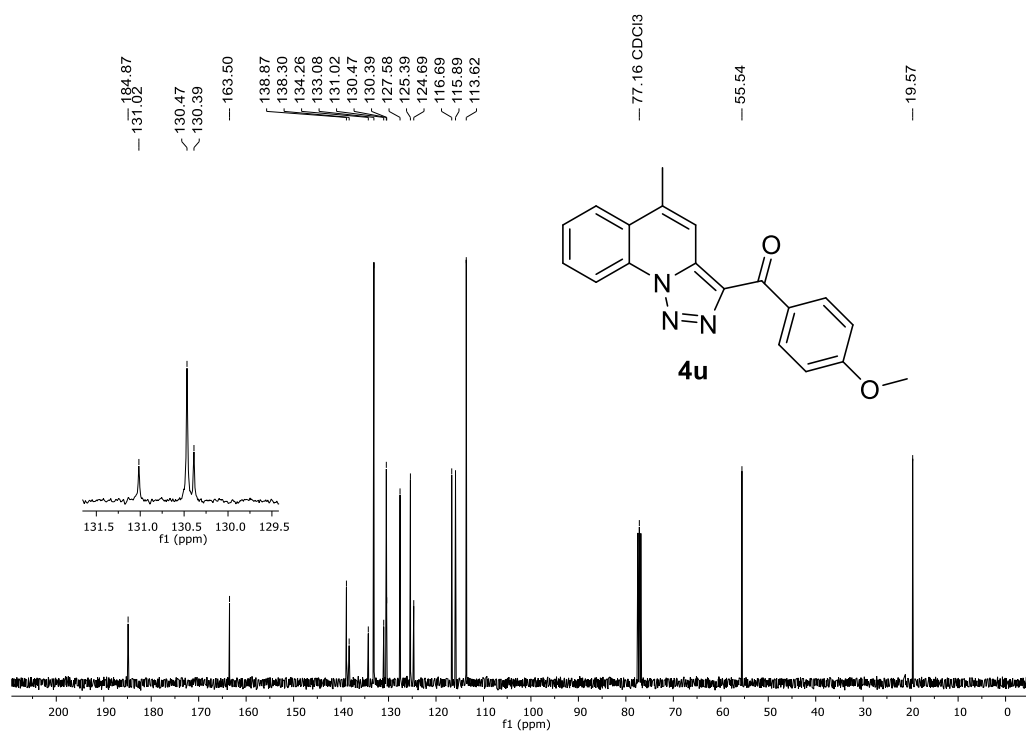


Figura 75 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **4u**.

7. Espectros Seleccionados

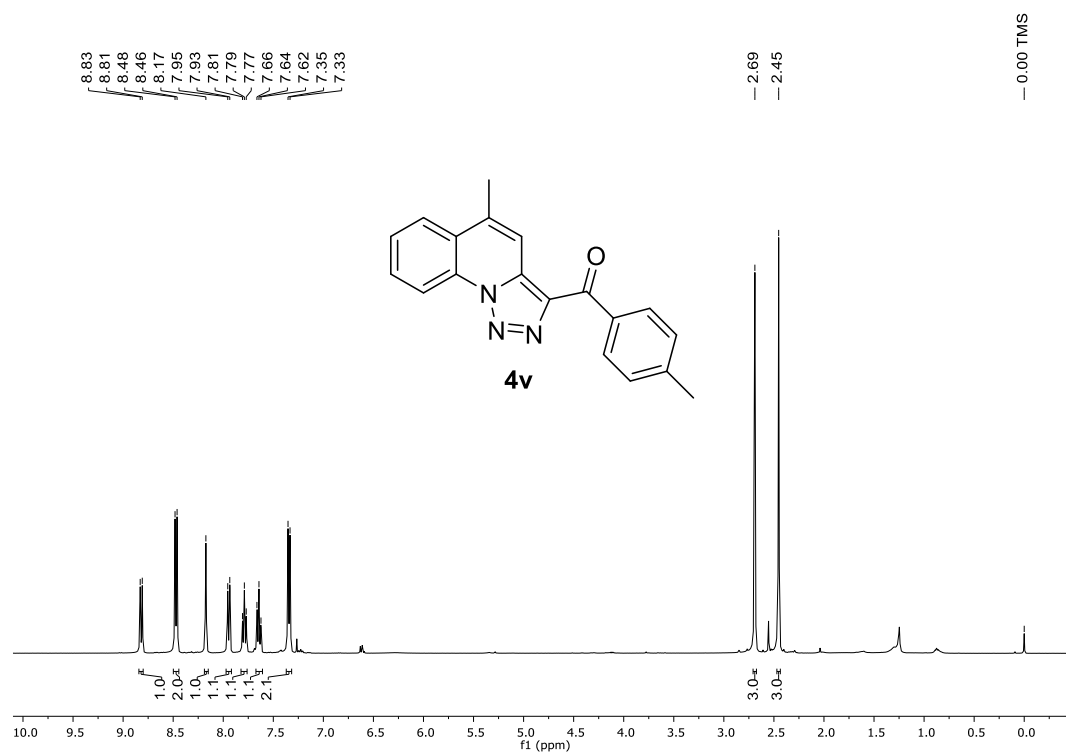


Figura 76 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4v**.

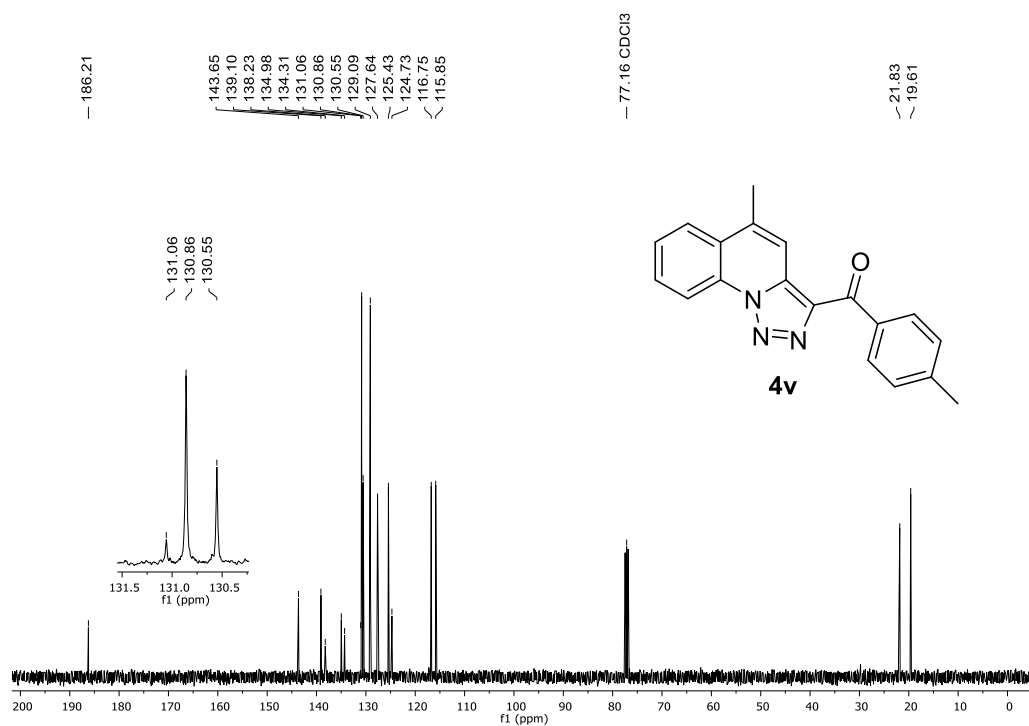


Figura 77 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **4v**.

7. Espectros Seleccionados

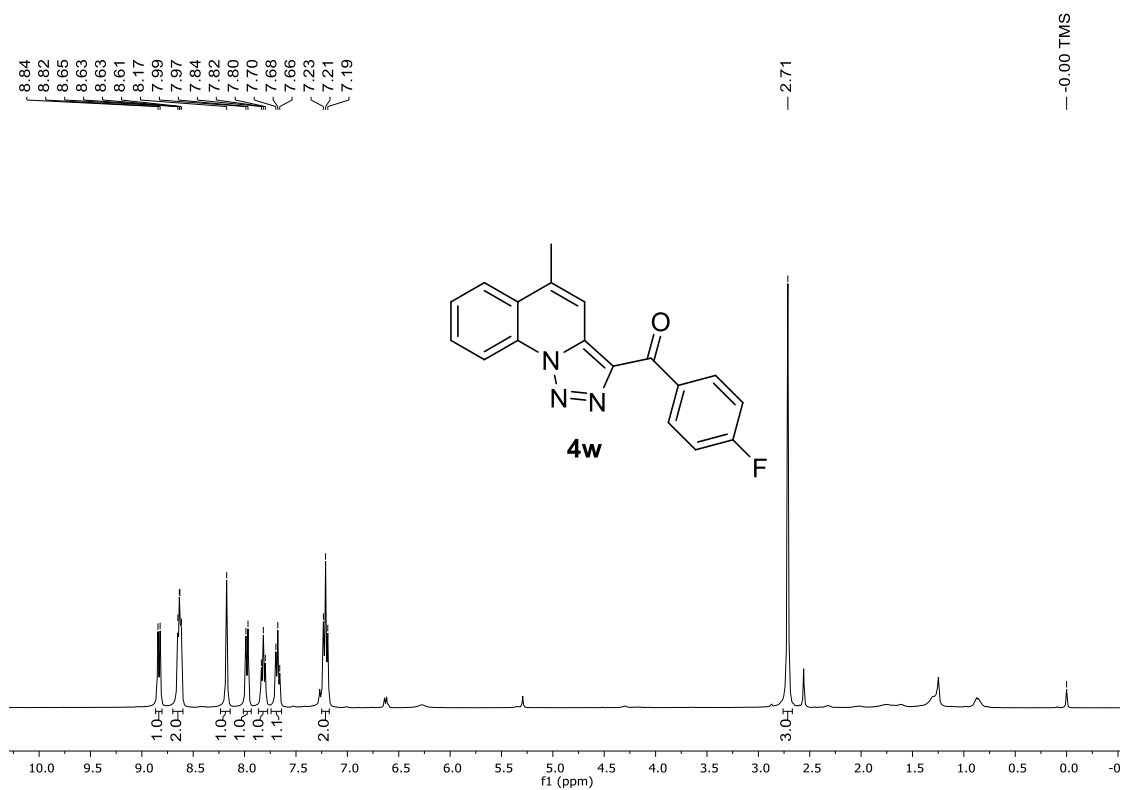


Figura 78 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4w**.

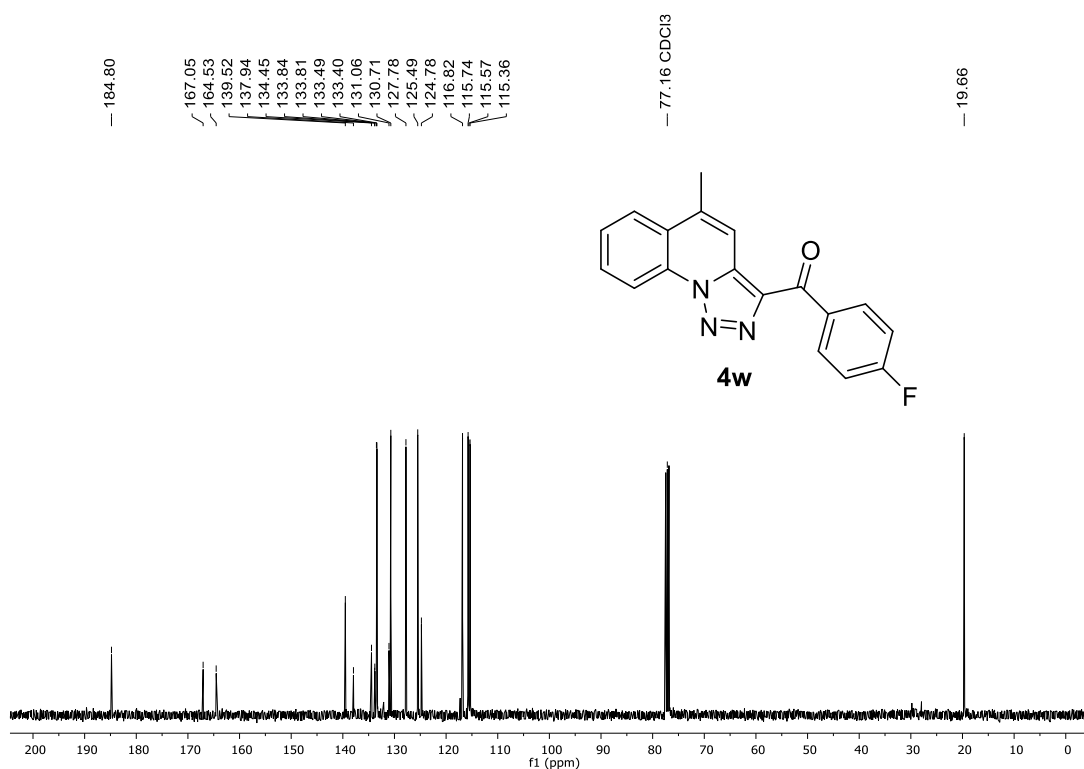


Figura 79 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **4w**.

7. Espectros Seleccionados

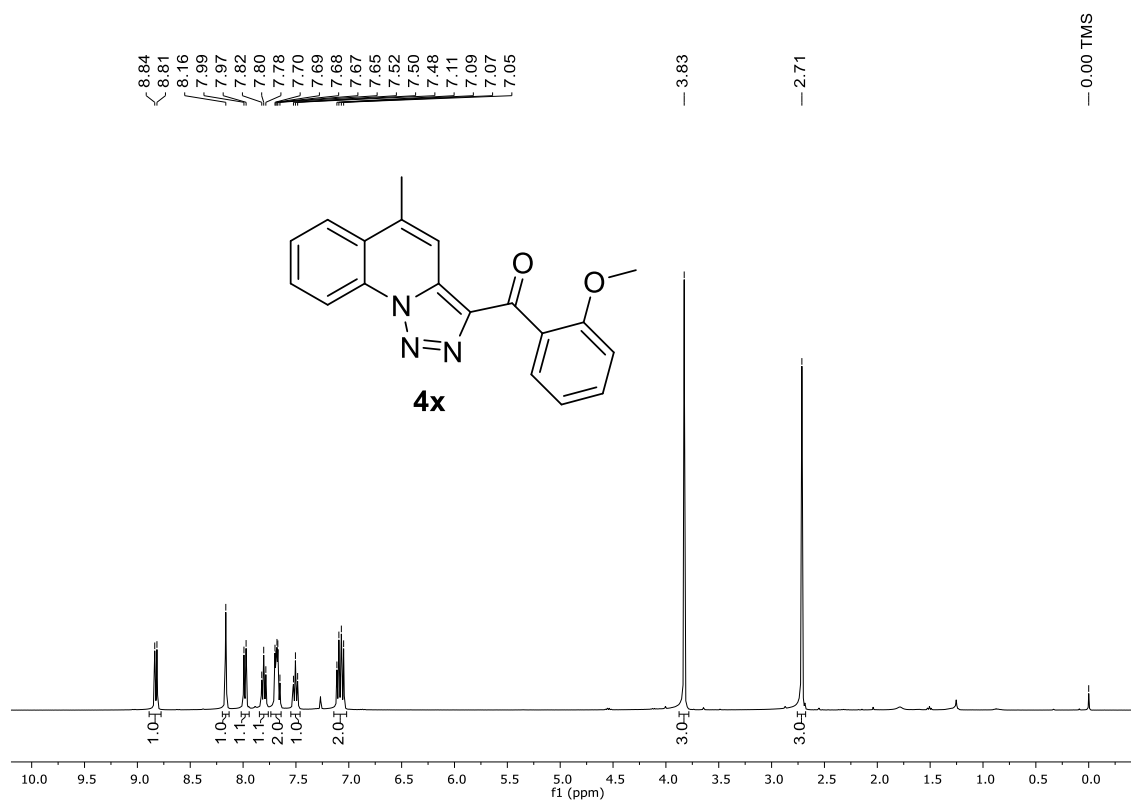


Figura 80 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4x**.

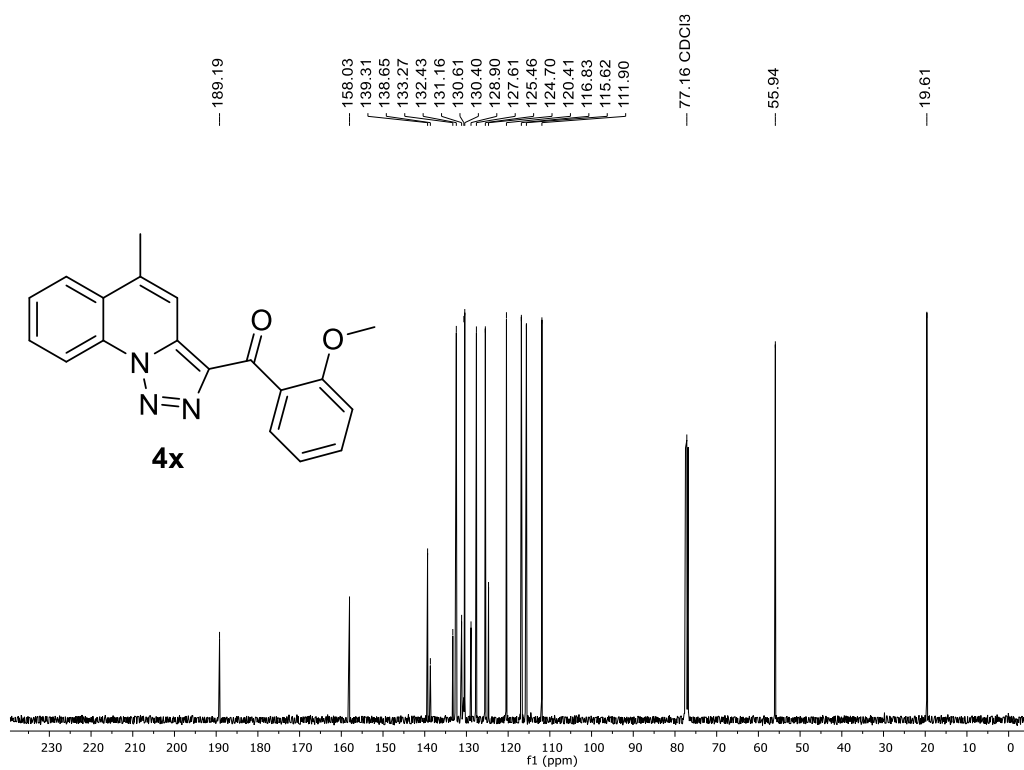


Figura 81 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **4x**.

7. Espectros Seleccionados

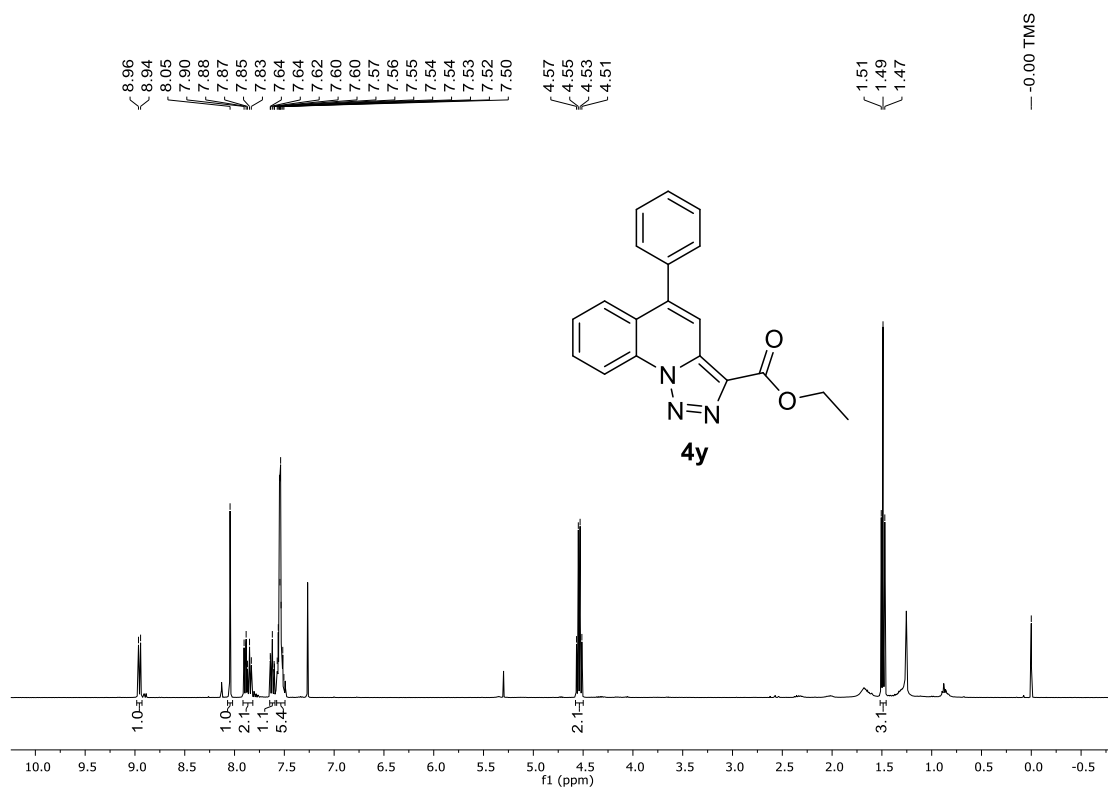


Figura 82 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4y**.

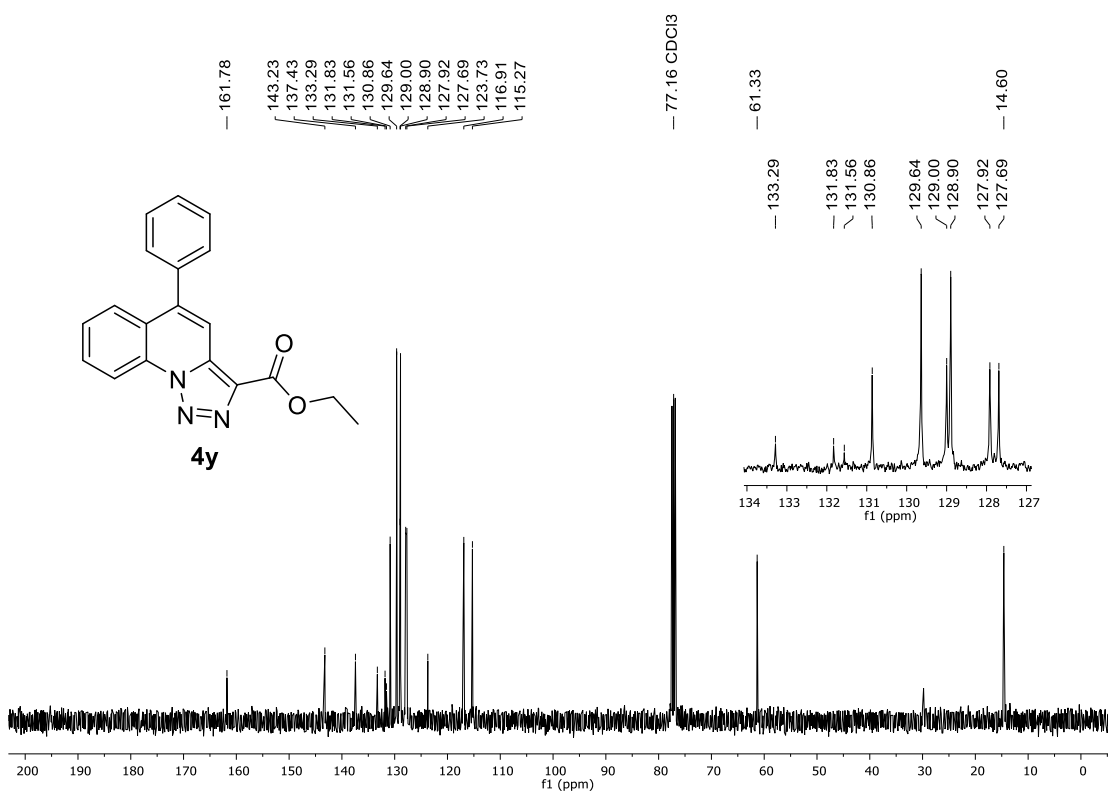


Figura 83 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **4y**.

7. Espectros Seleccionados

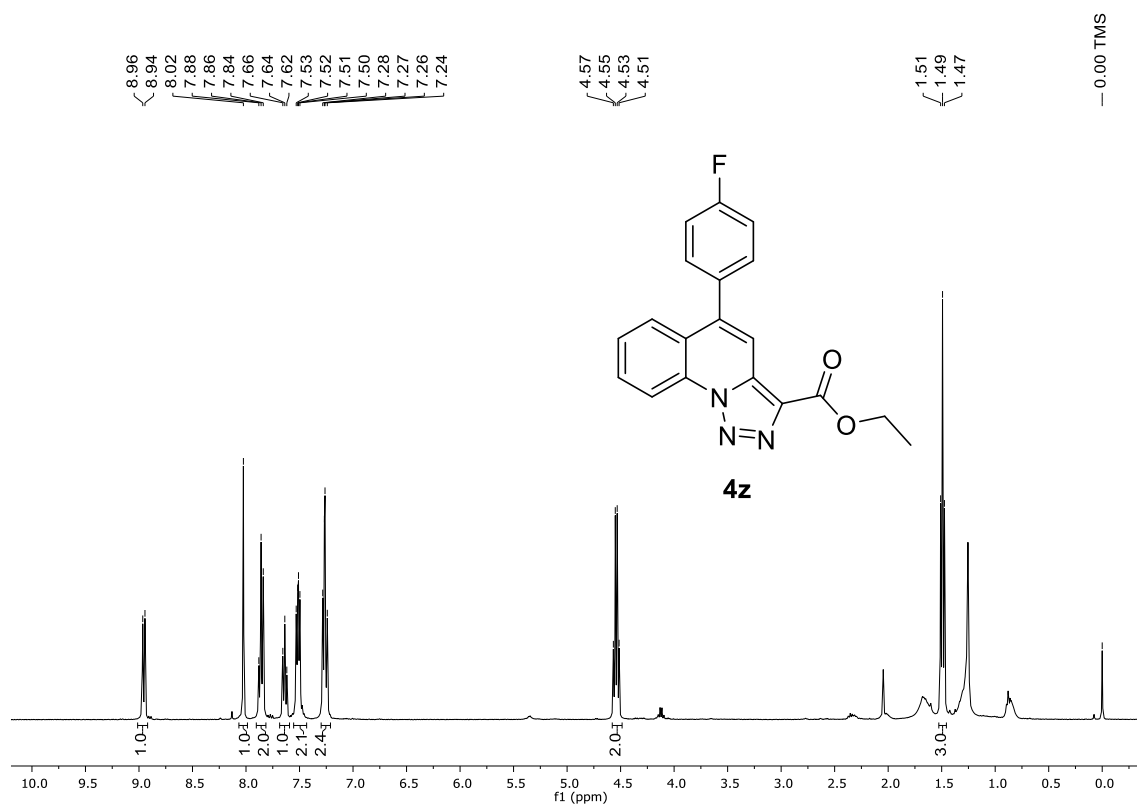


Figura 84 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4z**.

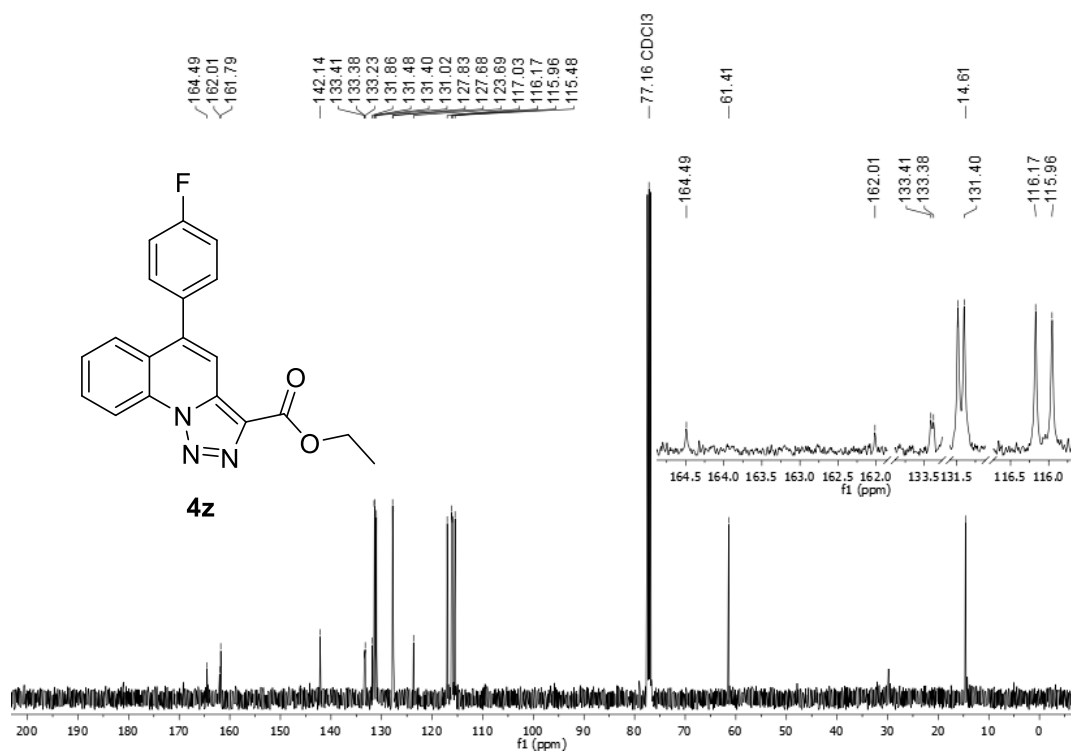


Figura 85 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **4z**.

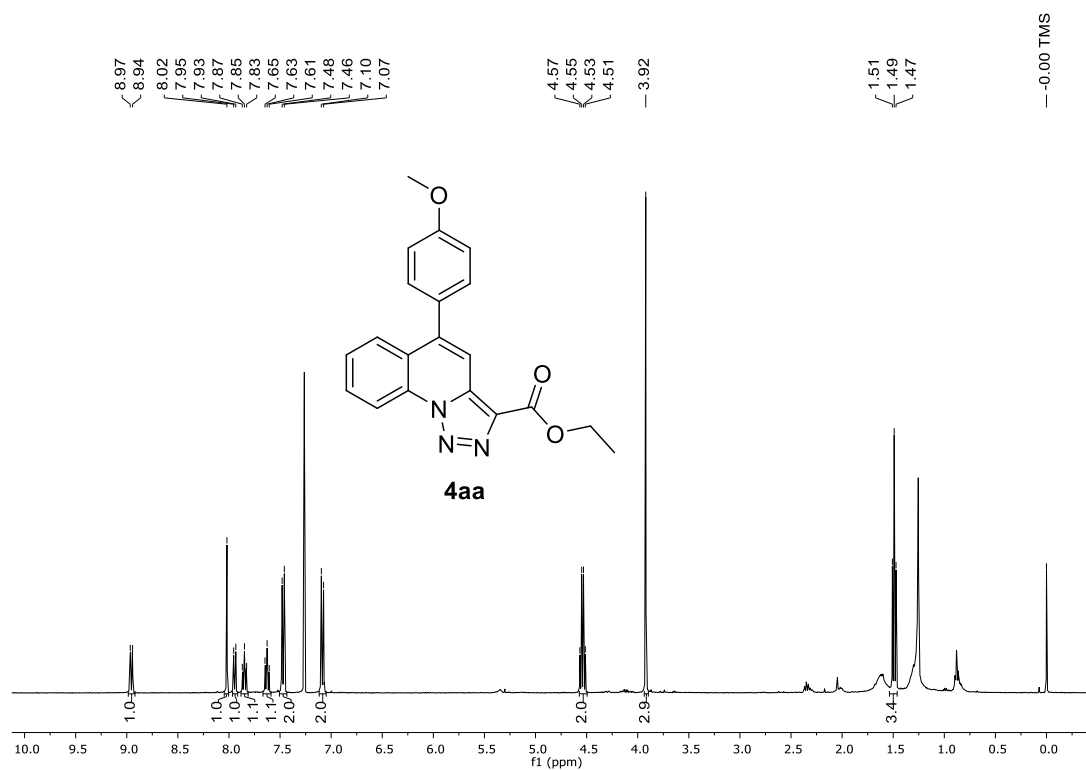


Figura 86 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **4aa**.

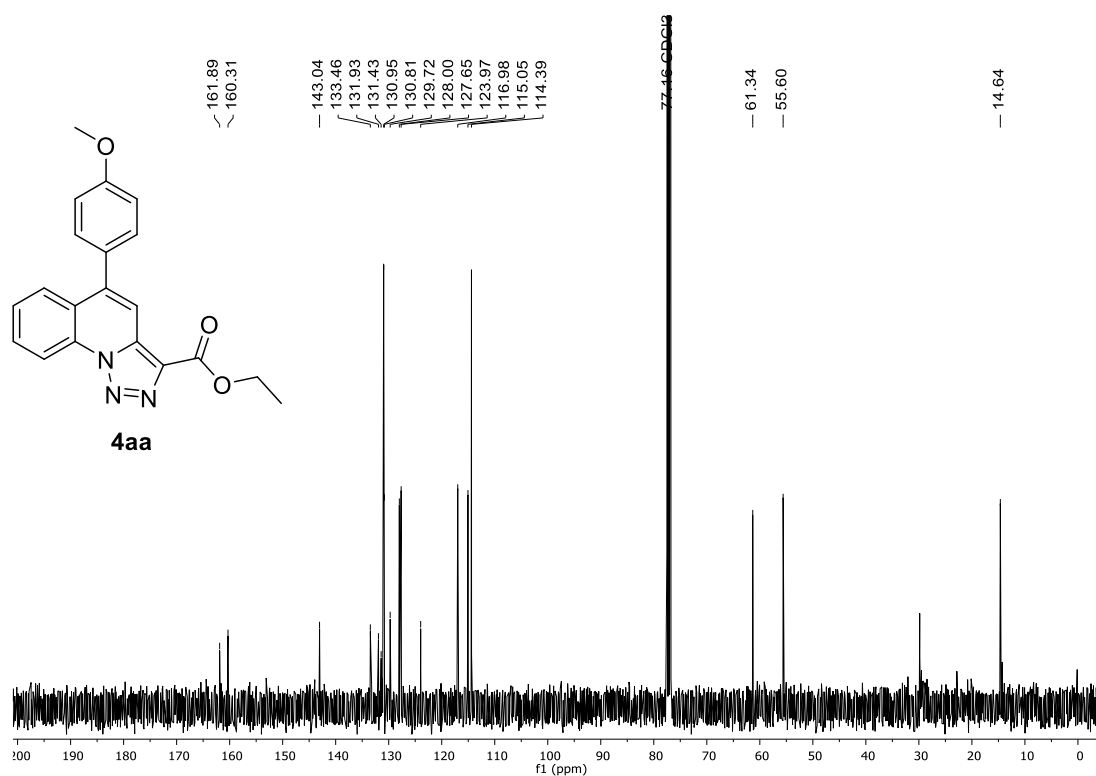


Figura 87 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **4aa**.

7. Espectros Seleccionados

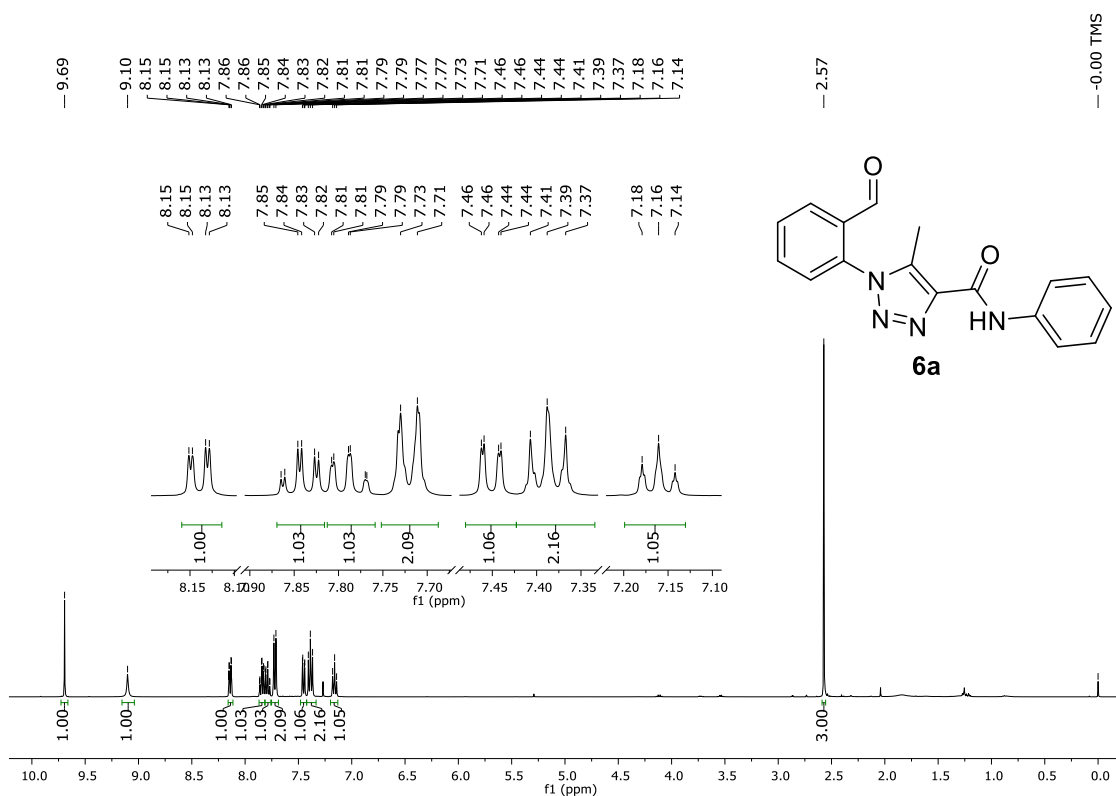


Figura 88 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **6a**.

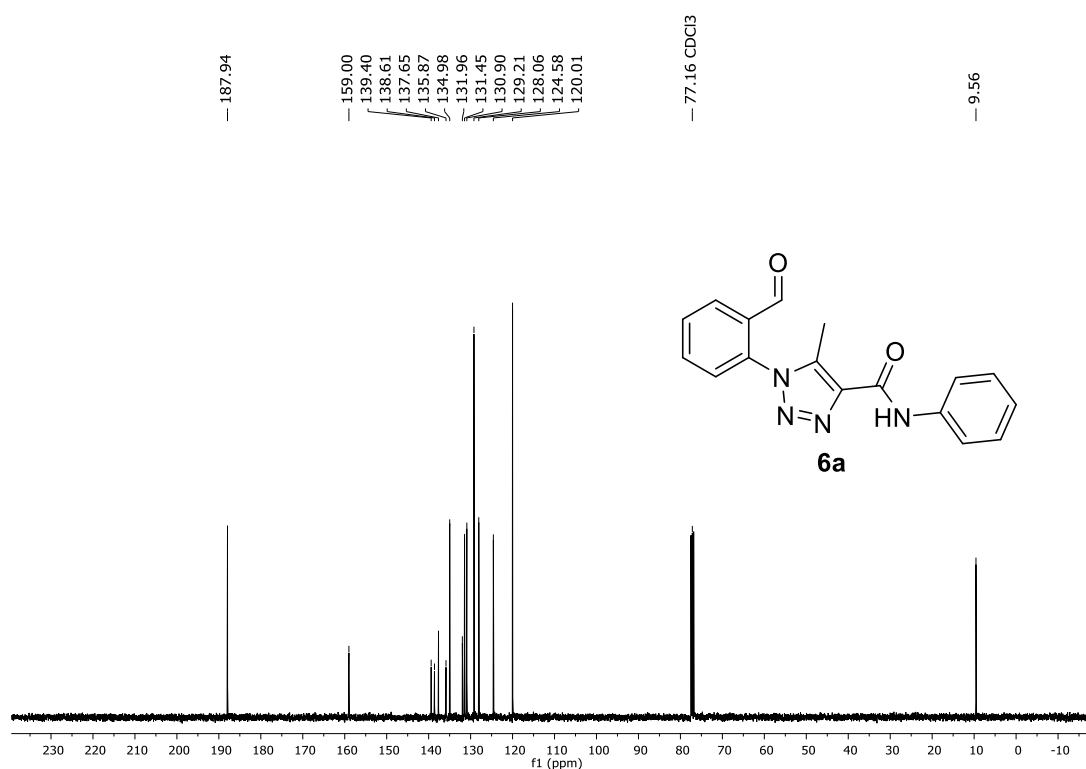


Figura 89 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **6a**.

7. Espectros Seleccionados

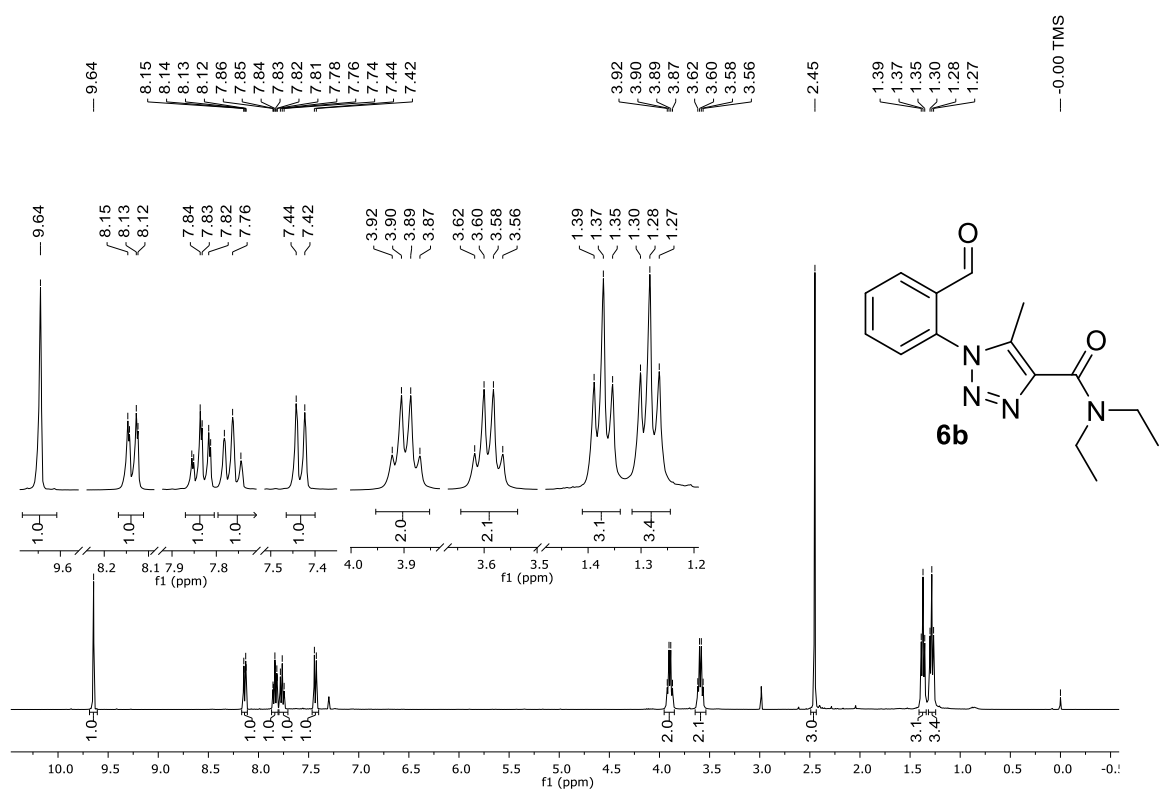


Figura 90 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **6b**.

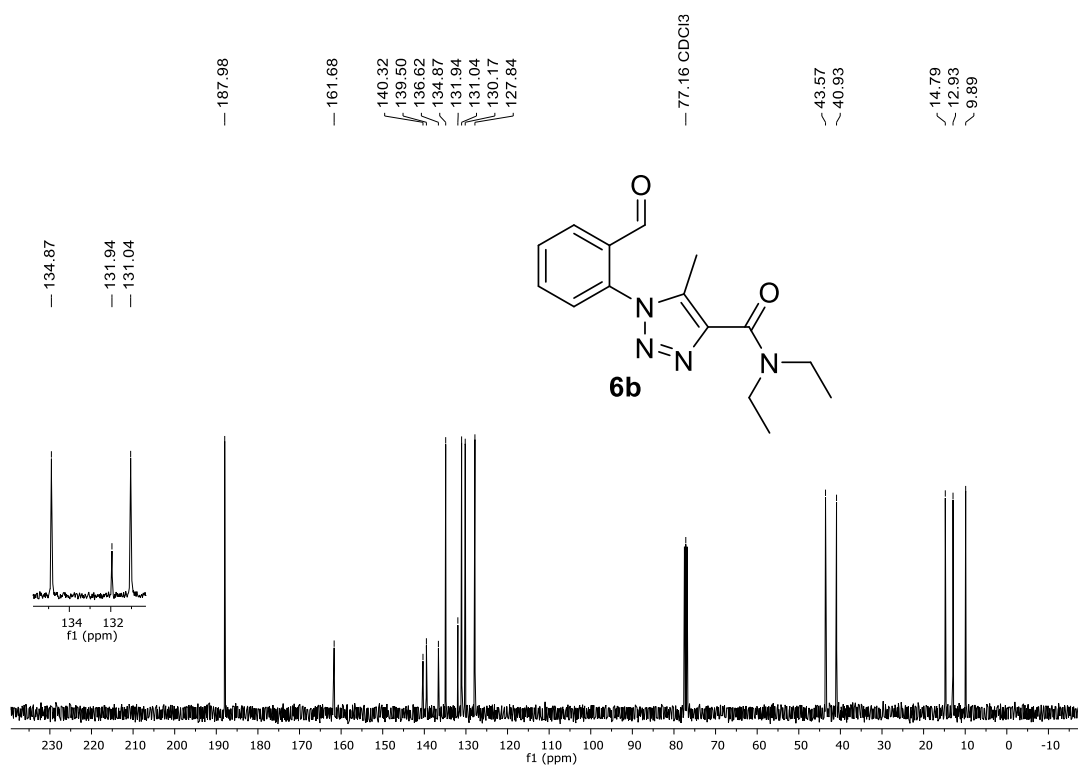


Figura 91 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **6b**.

7. Espectros Seleccionados

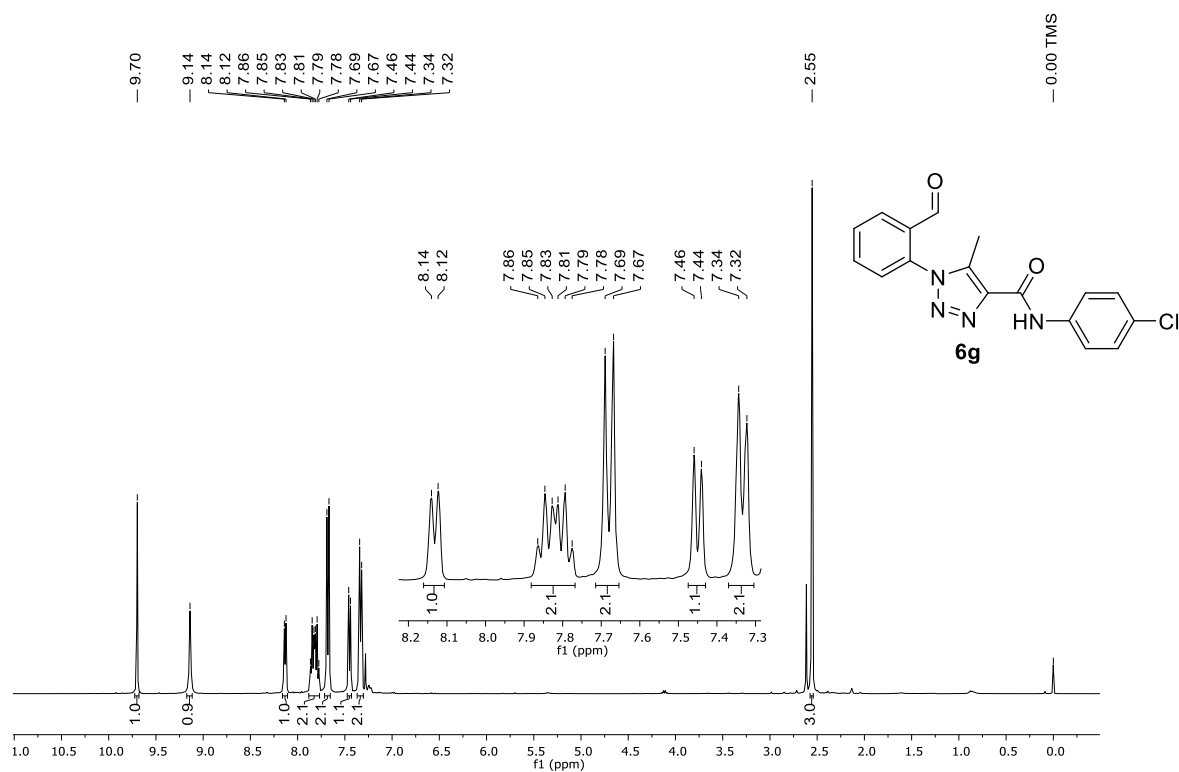


Figura 92 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **6g**.

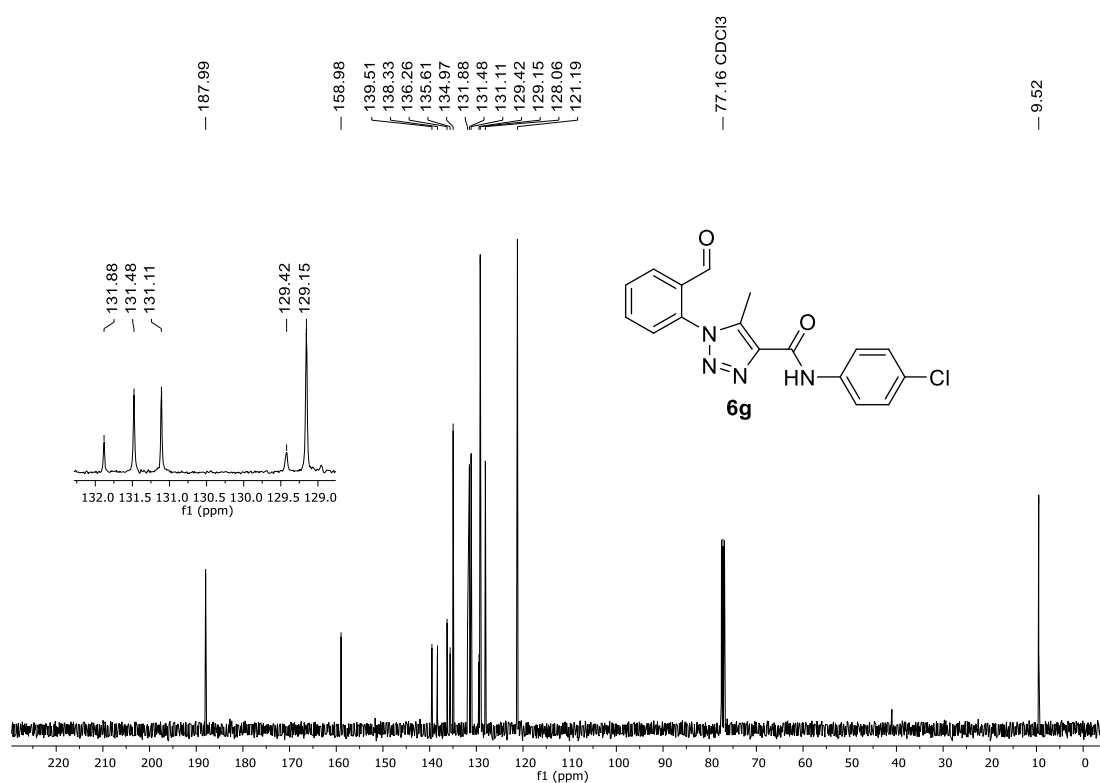


Figura 93 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **6g**.

7. Espectros Seleccionados

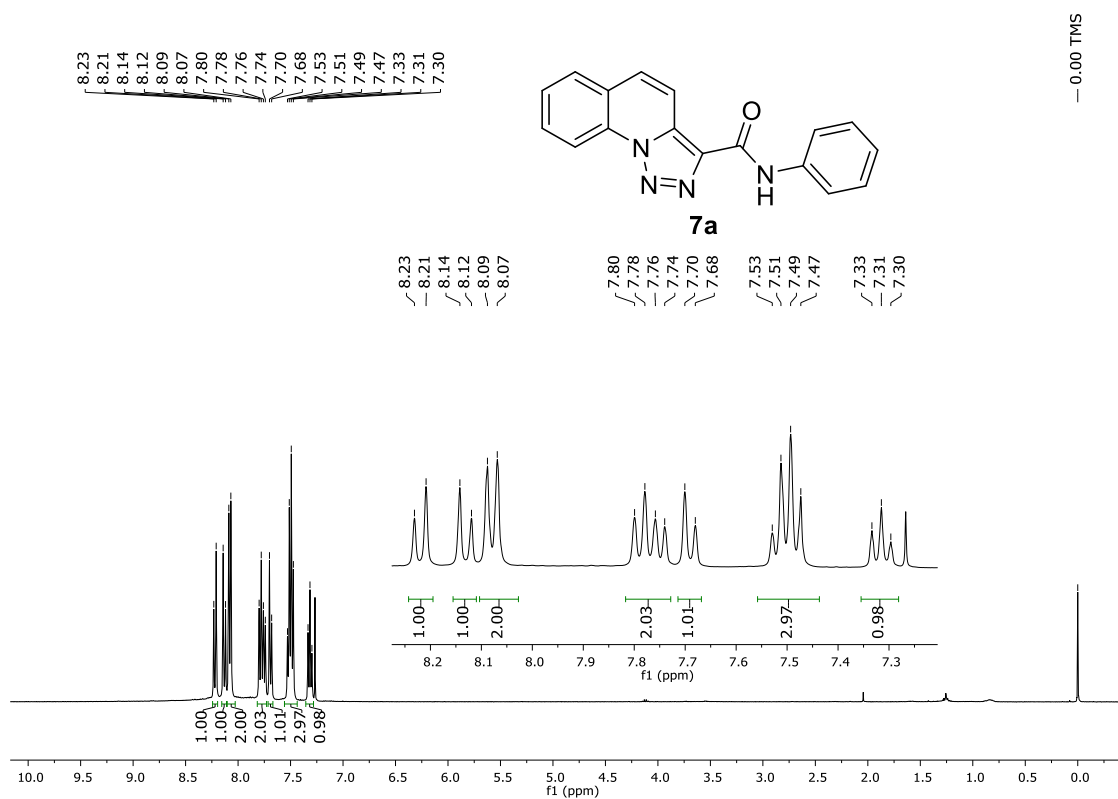


Figura 94 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **7a**.

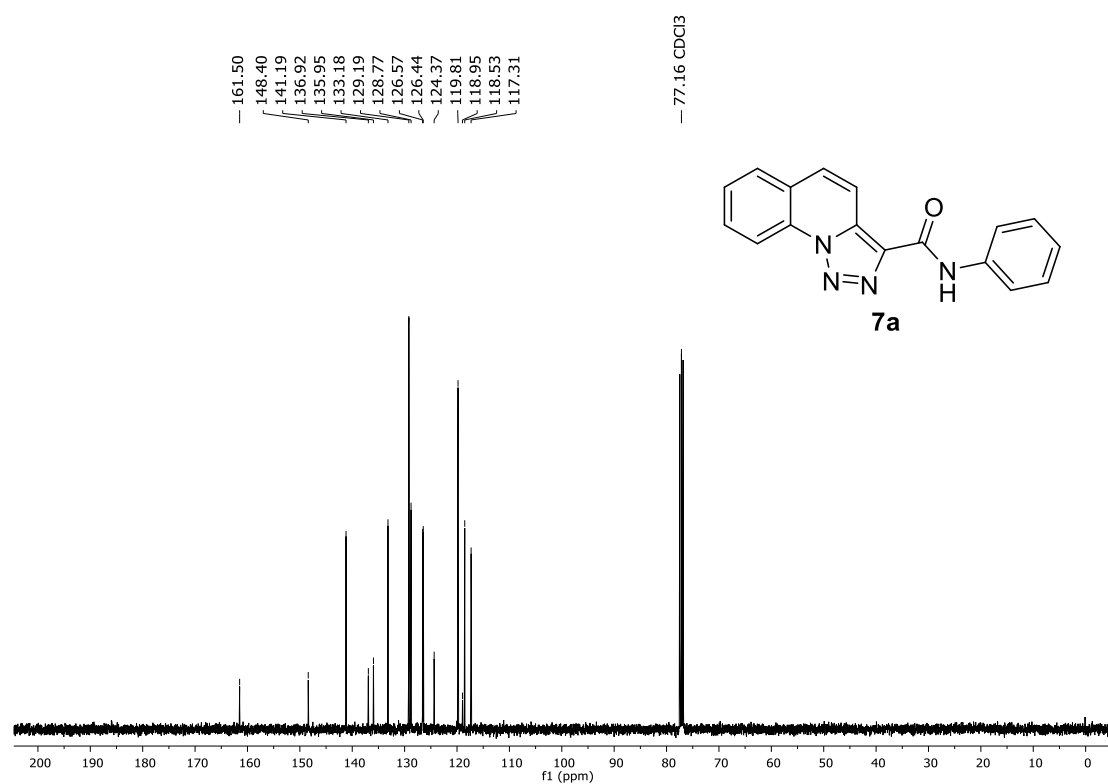


Figura 95 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **7a**.

7. Espectros Seleccionados

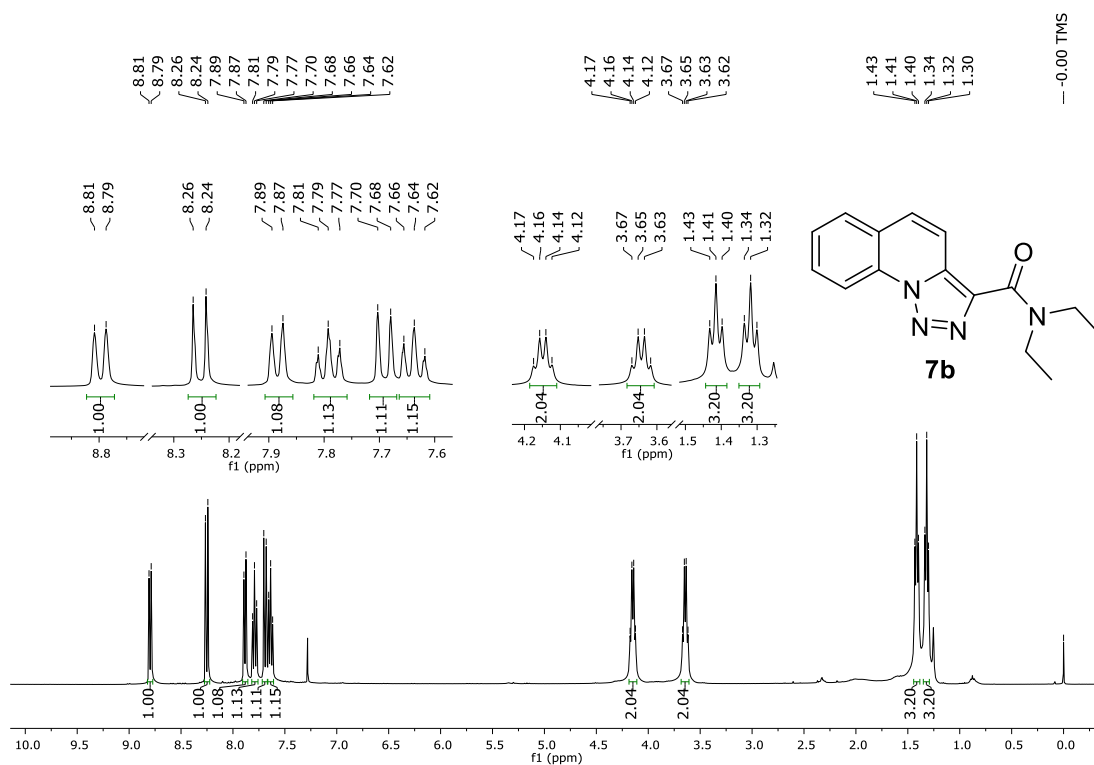


Figura 96 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **7b**.

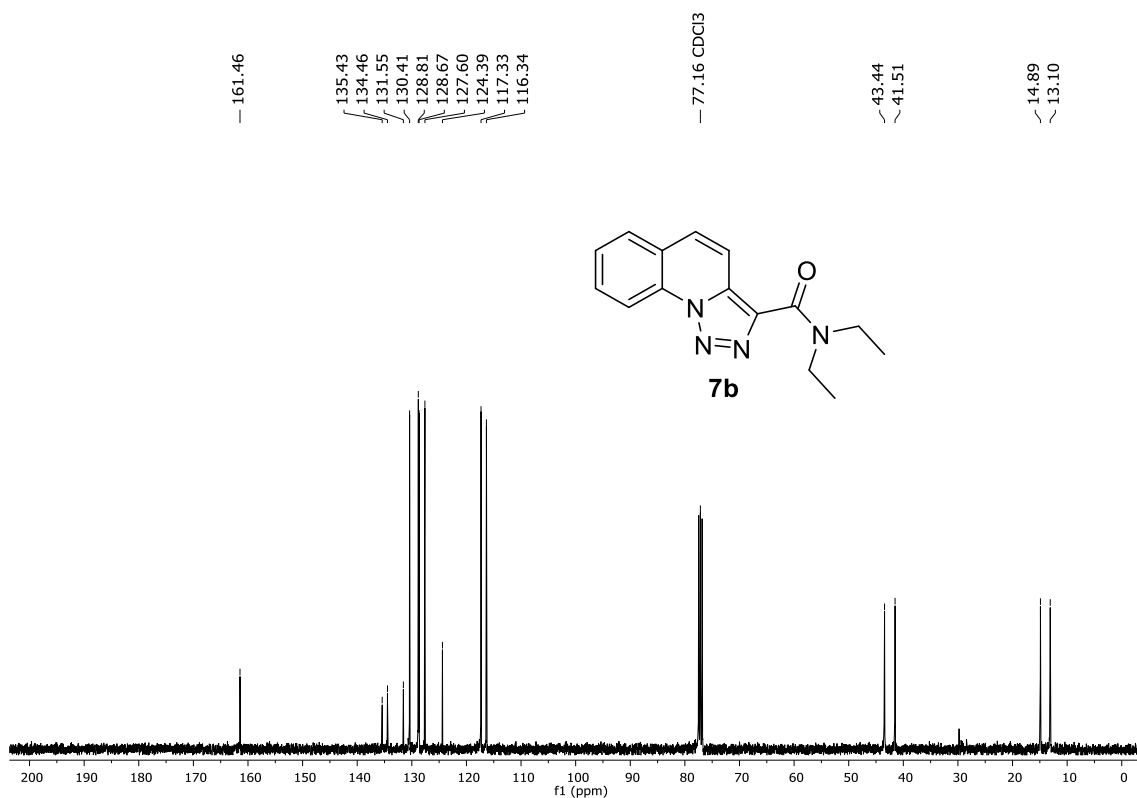


Figura 97 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **7b**.

7. Espectros Seleccionados

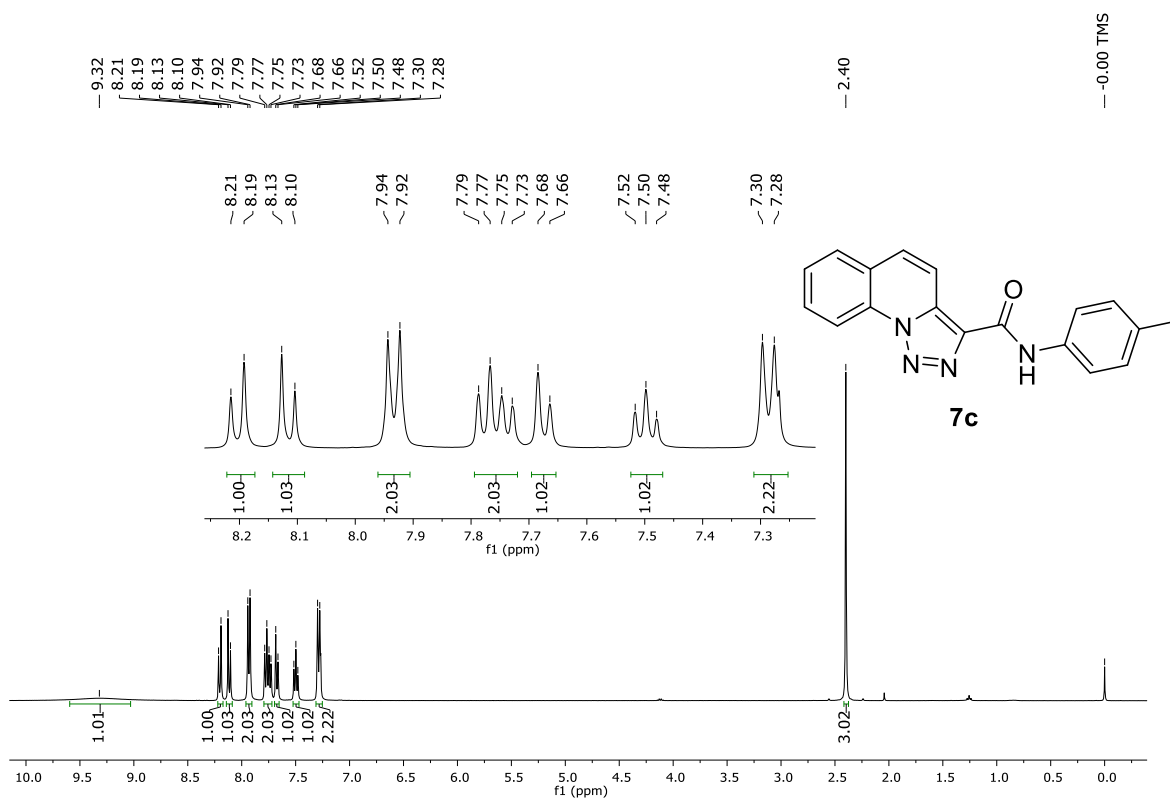


Figura 98 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **7c**.

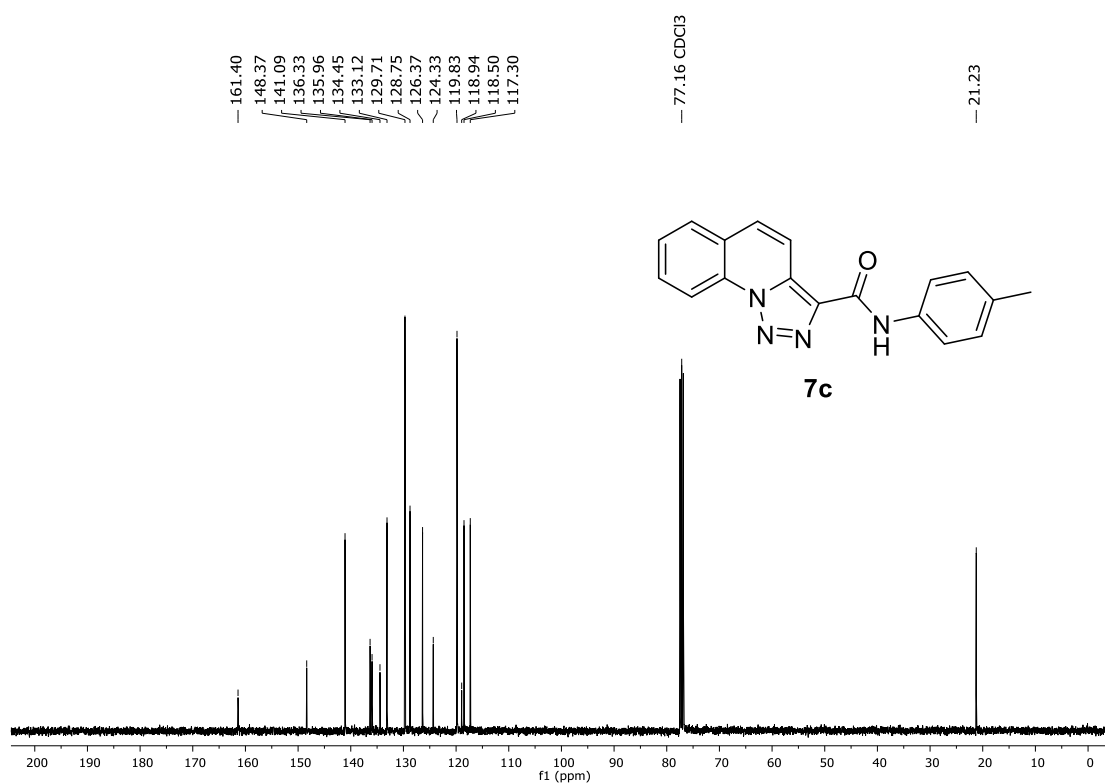


Figura 99 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **7c**.

7. Espectros Seleccionados

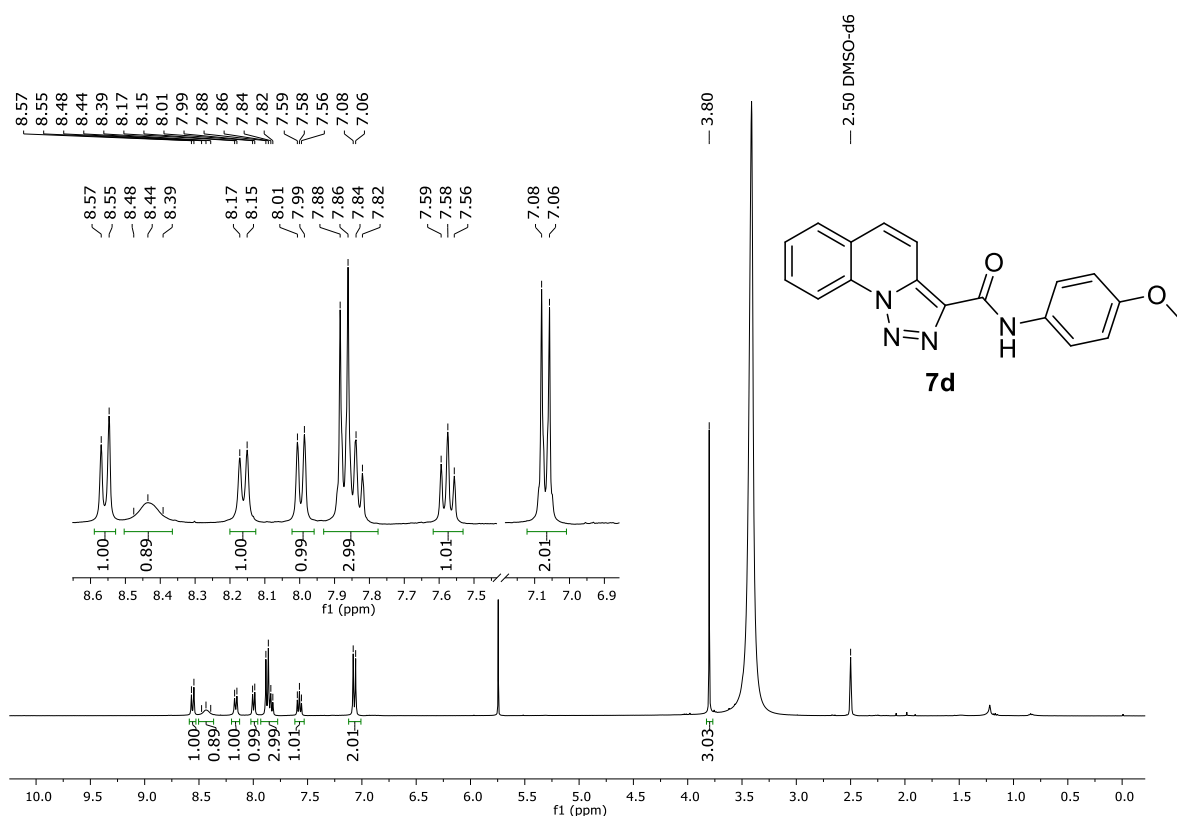


Figura 100 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do produto **7d**.

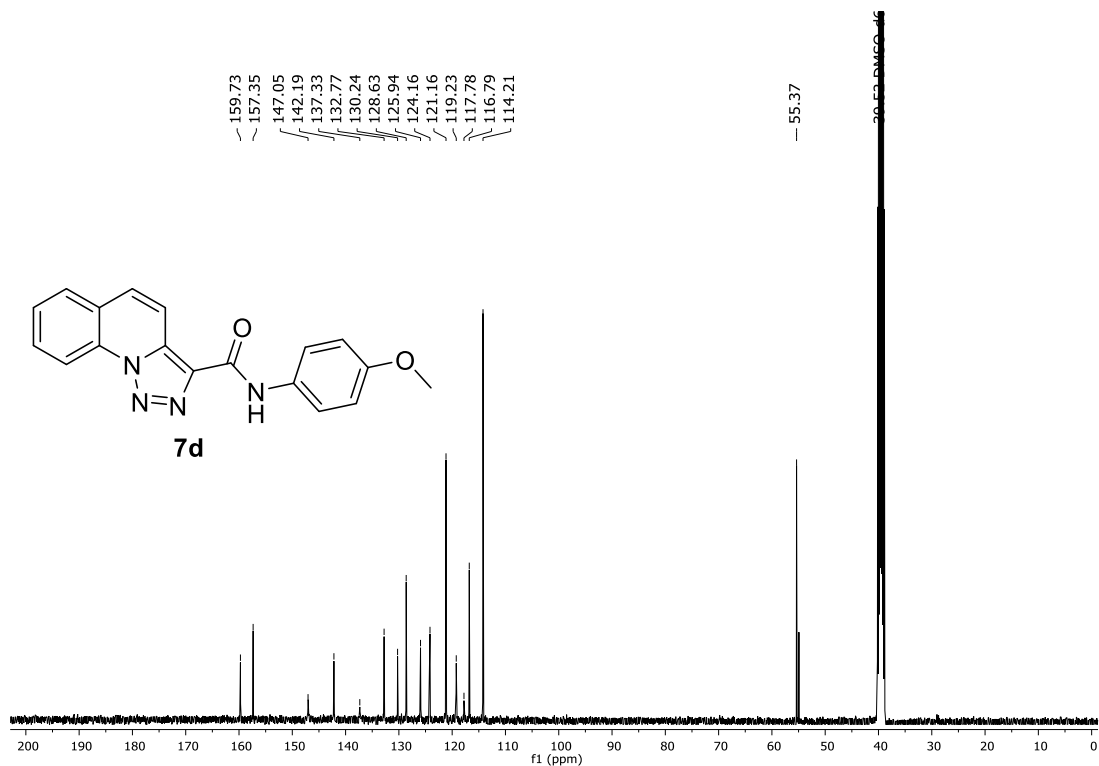


Figura 101 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, DMSO-*d*₆) do produto **7d**.

7. Espectros Seleccionados

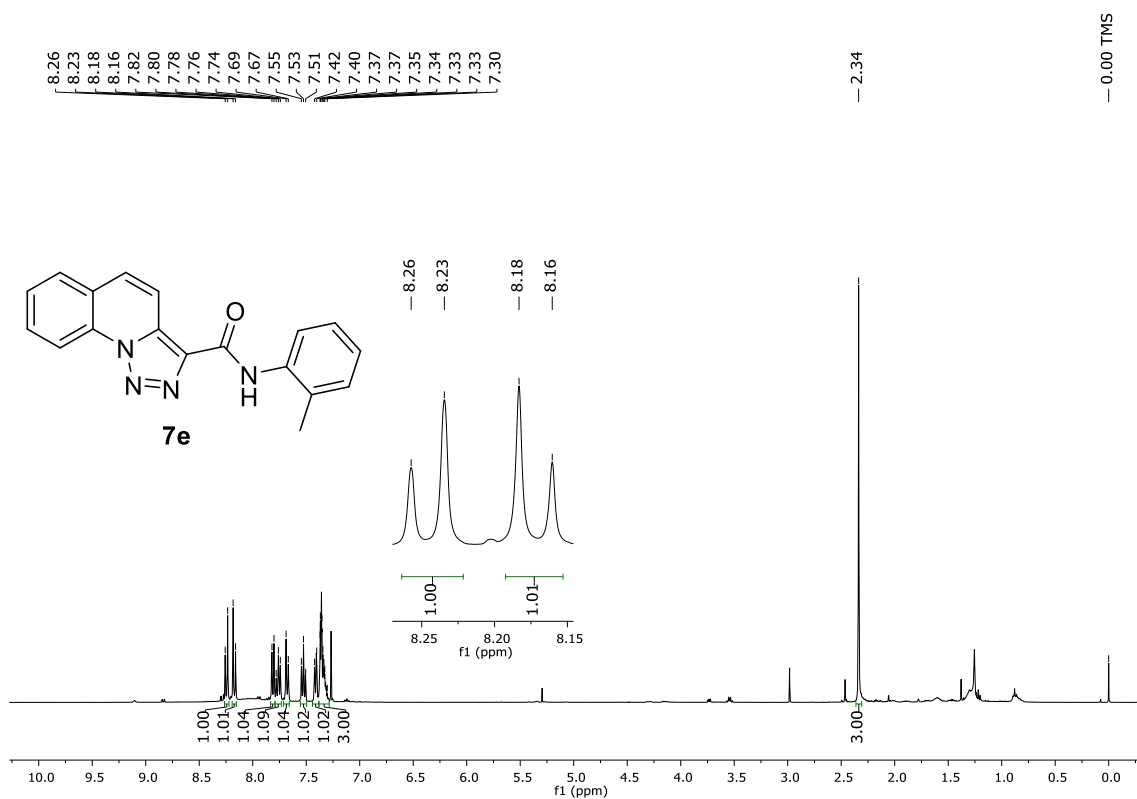


Figura 102 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 7e.

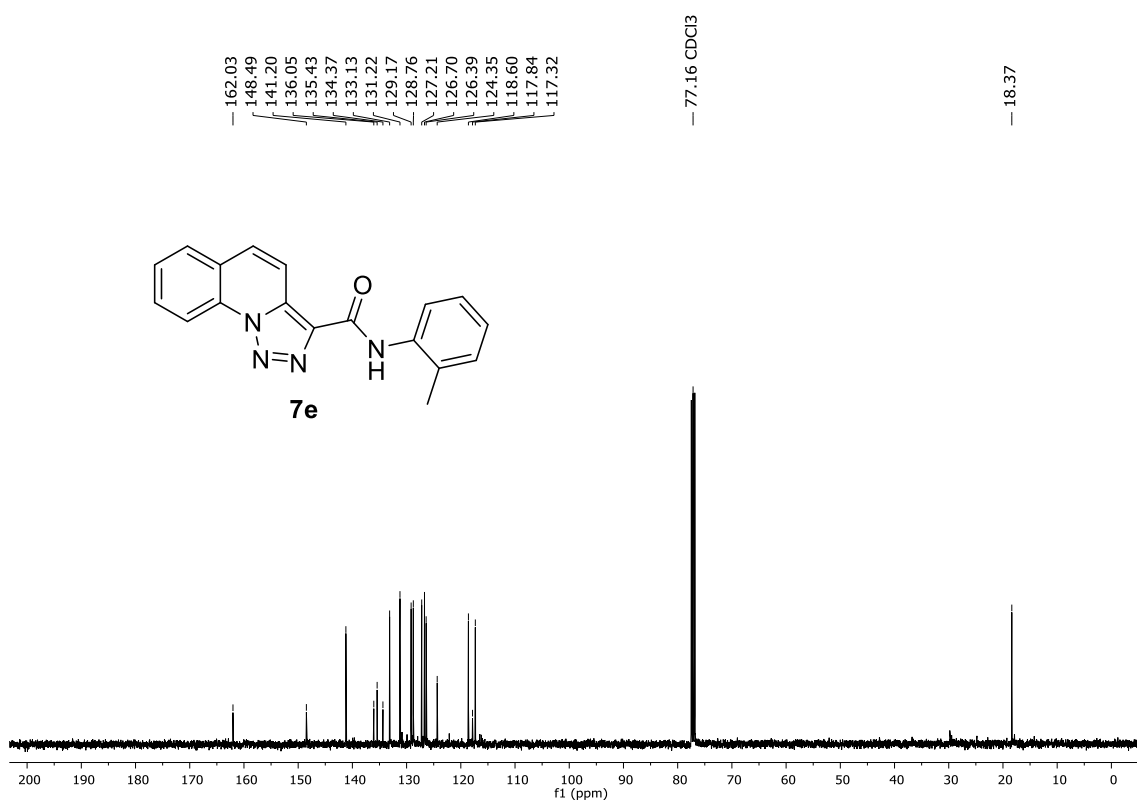


Figura 103 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 7e.

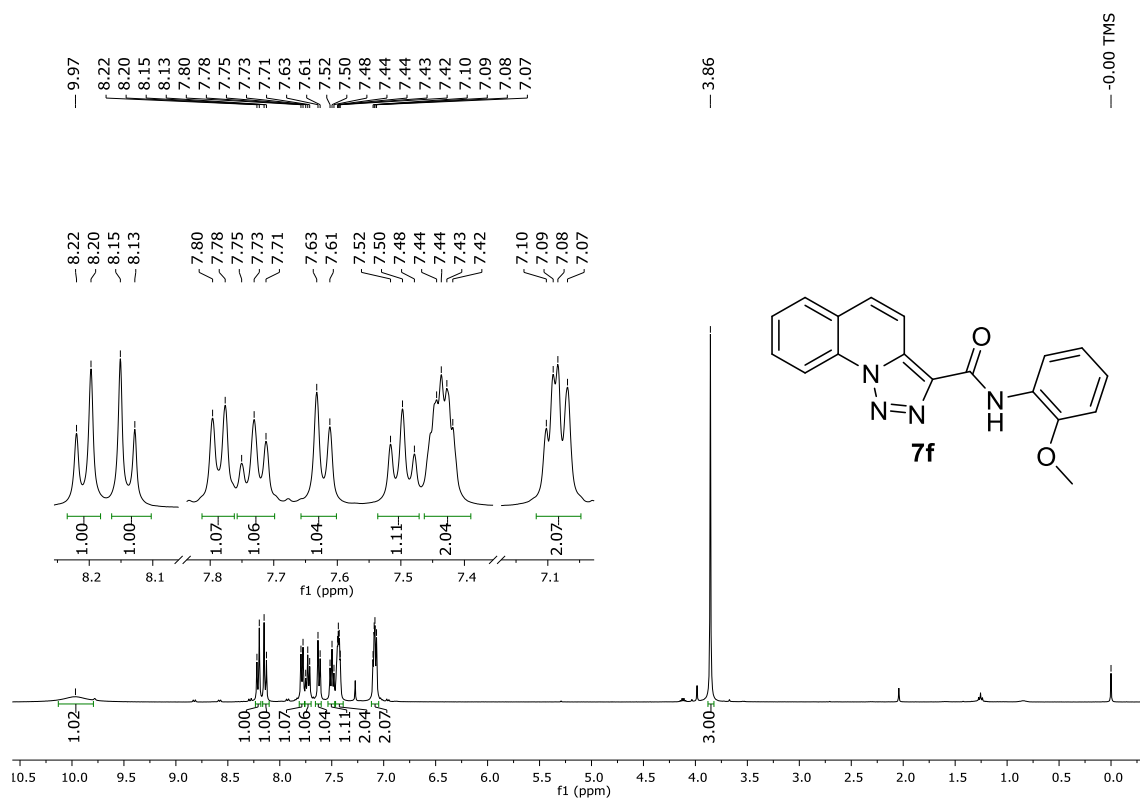


Figura 104 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **7f**.

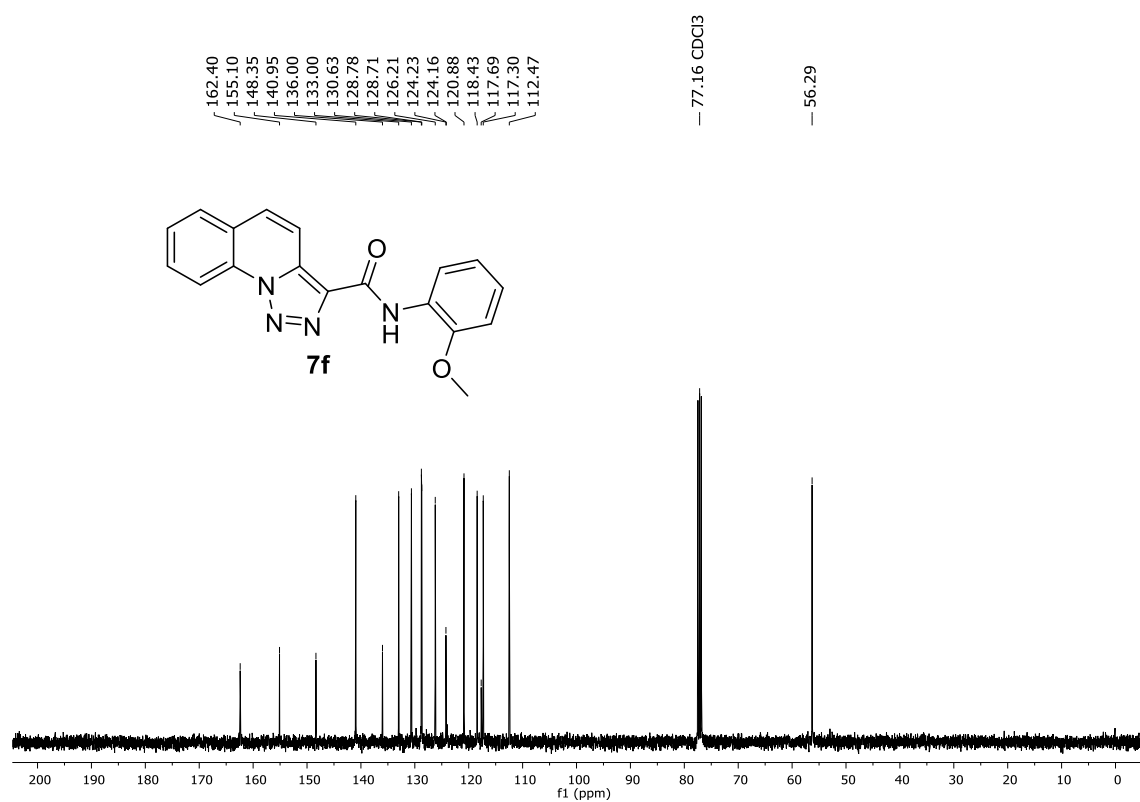


Figura 105 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **7f**.

7. Espectros Seleccionados

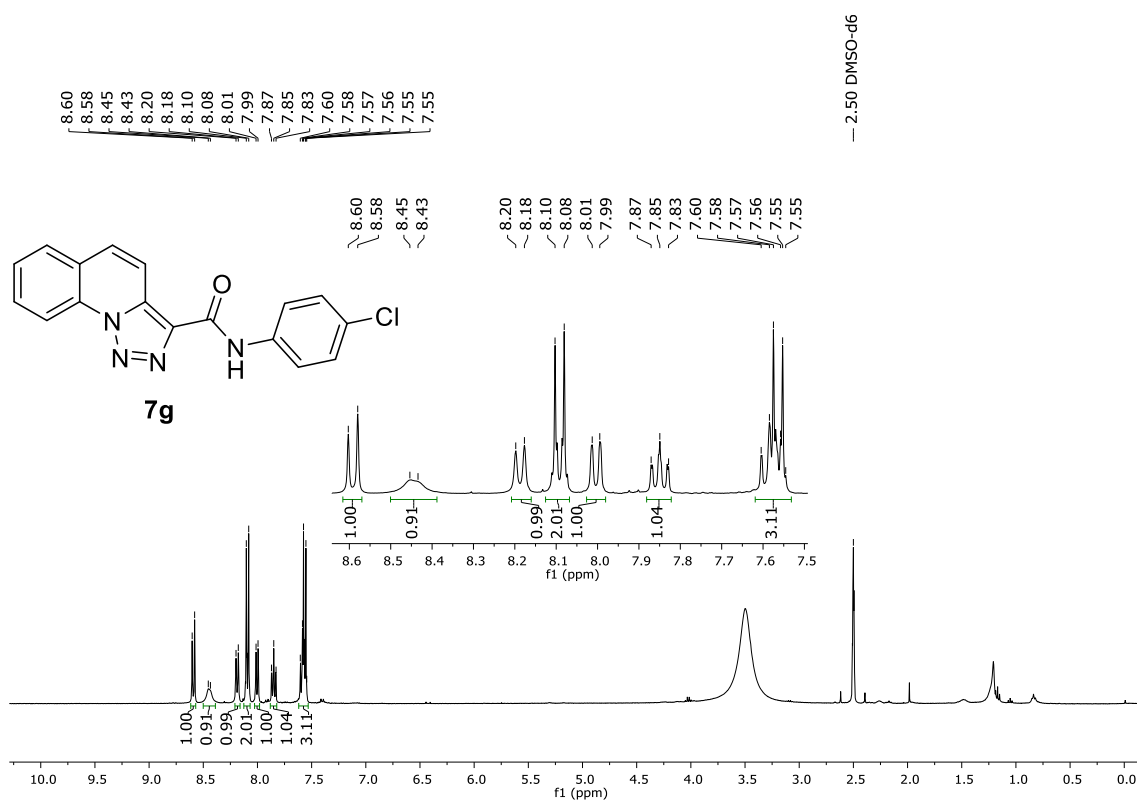


Figura 106 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do produto 7g.

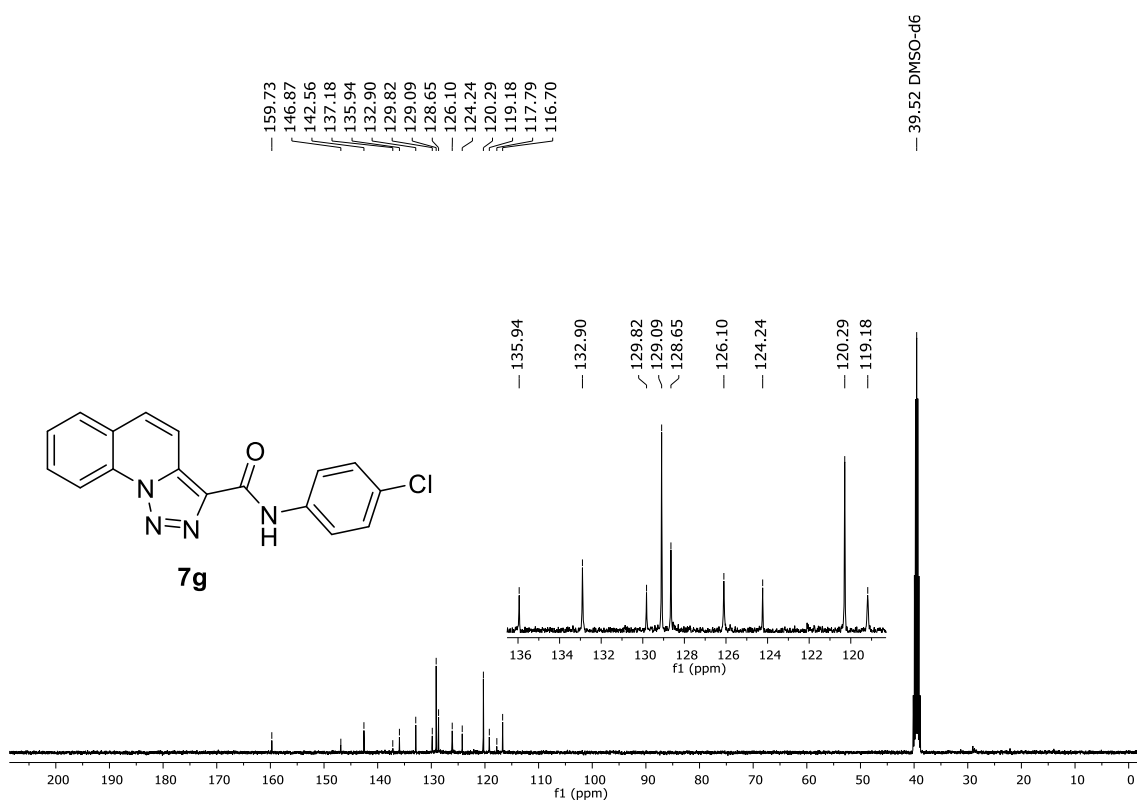
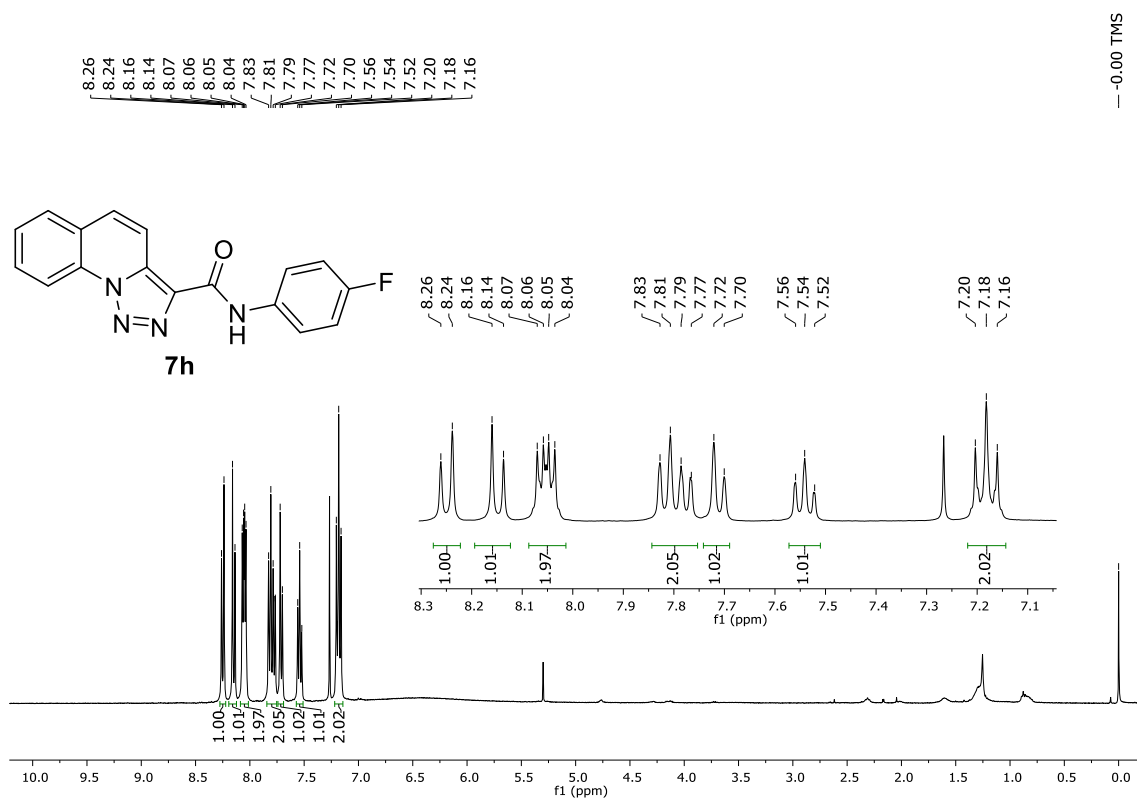
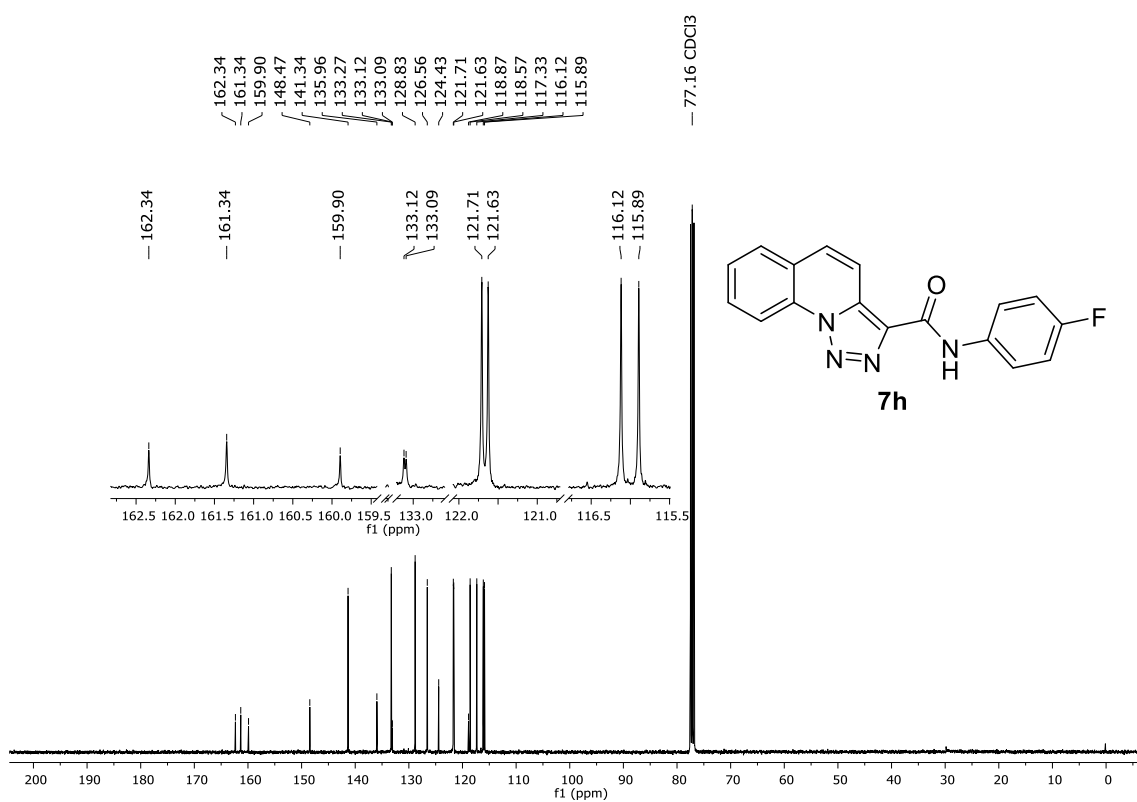


Figura 107 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, DMSO-*d*₆) do produto 7g.

Figura 108 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 7h.Figura 109 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 7h.

7. Espectros Seleccionados

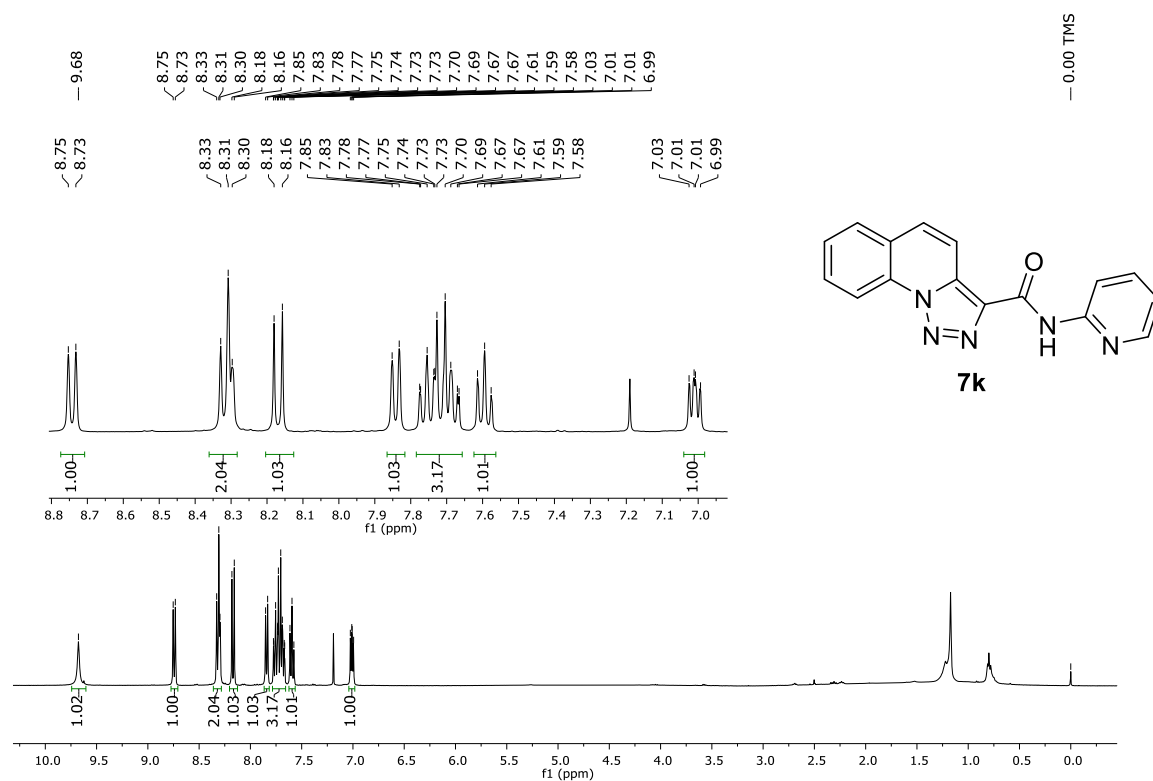


Figura 110 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 7k.

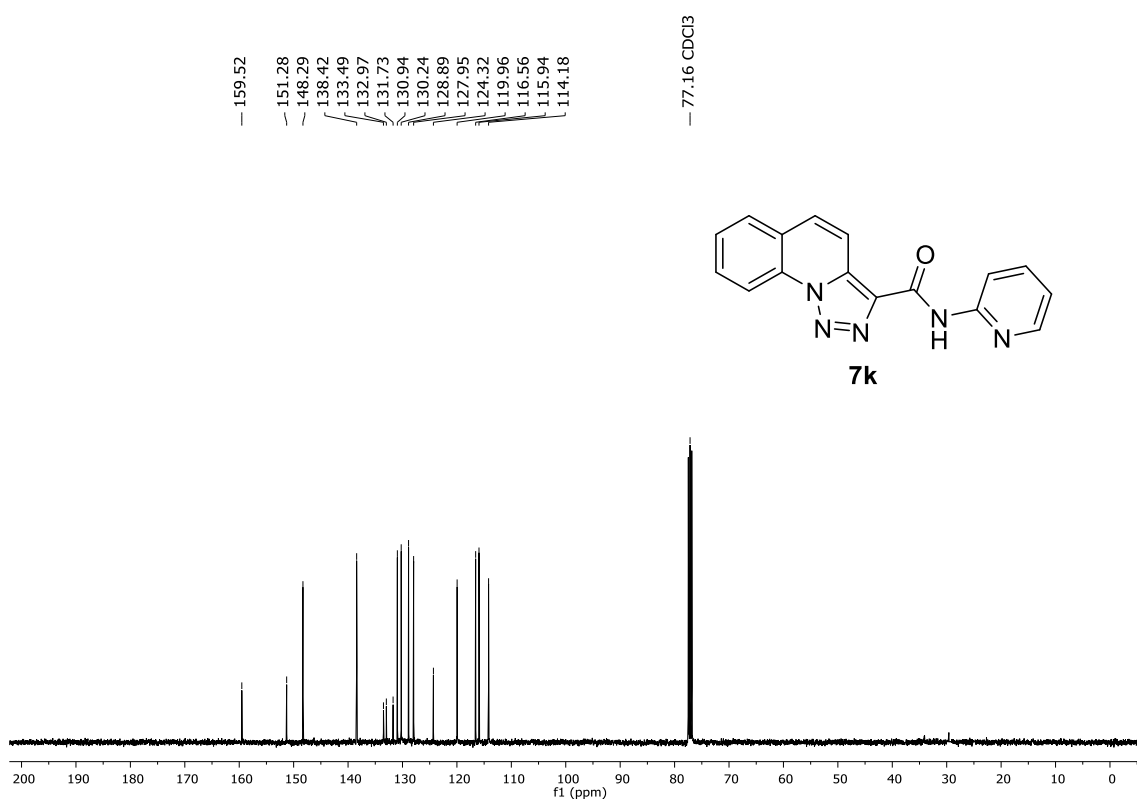


Figura 111 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 7k.

7. Espectros Seleccionados

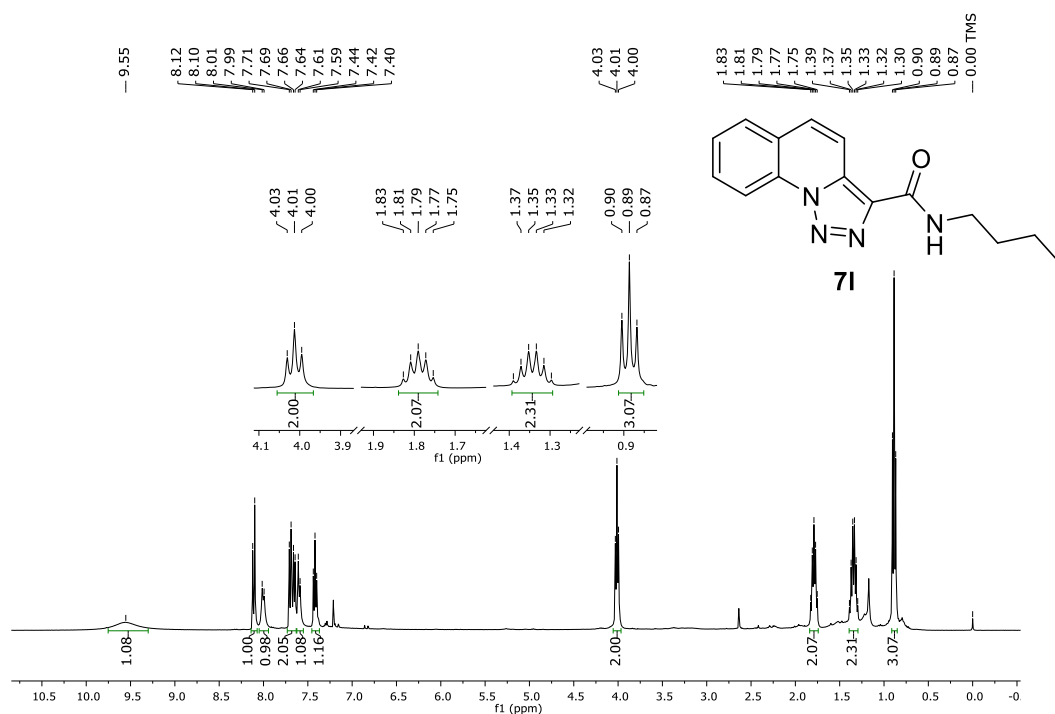


Figura 112 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 7I.

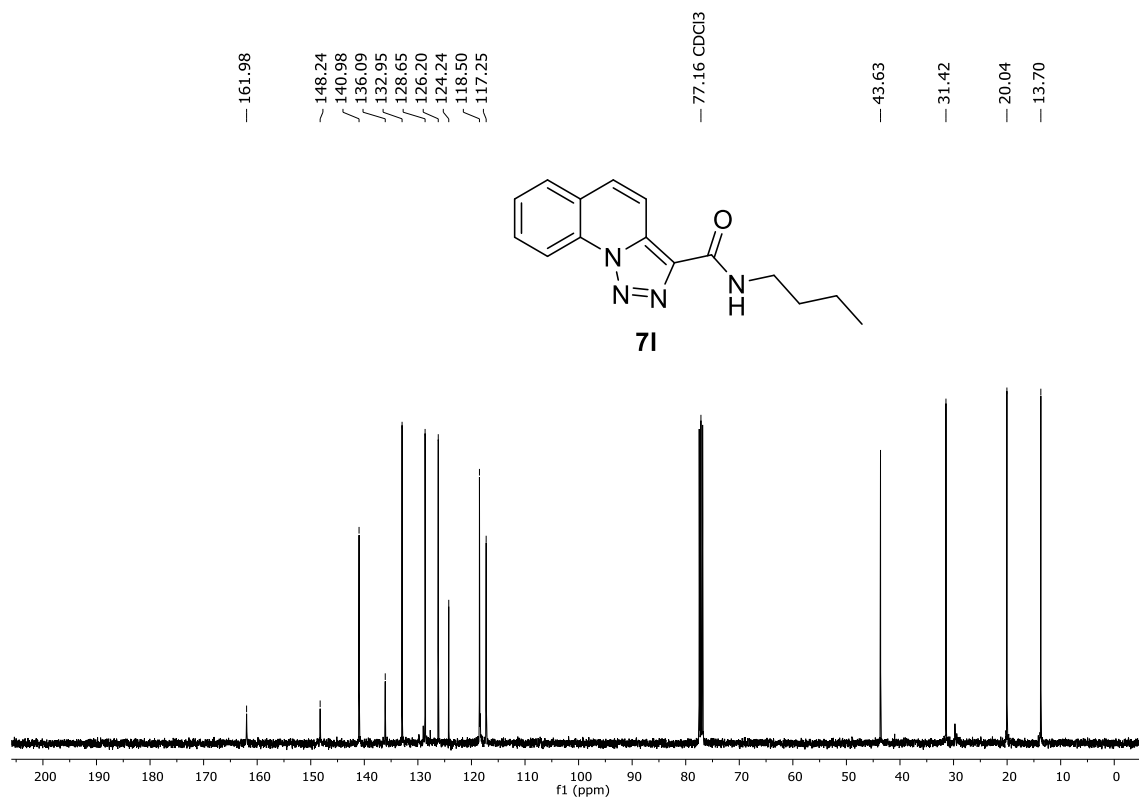


Figura 113 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 7I.

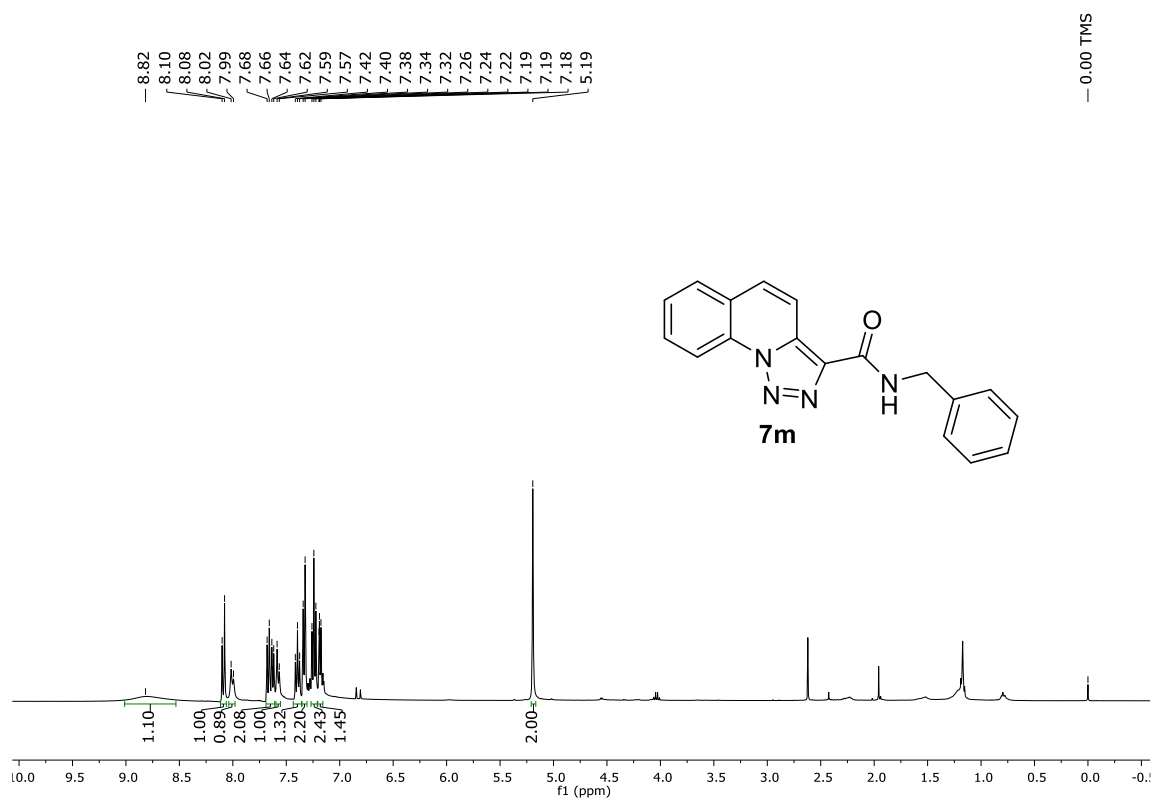


Figura 114 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **7m**.

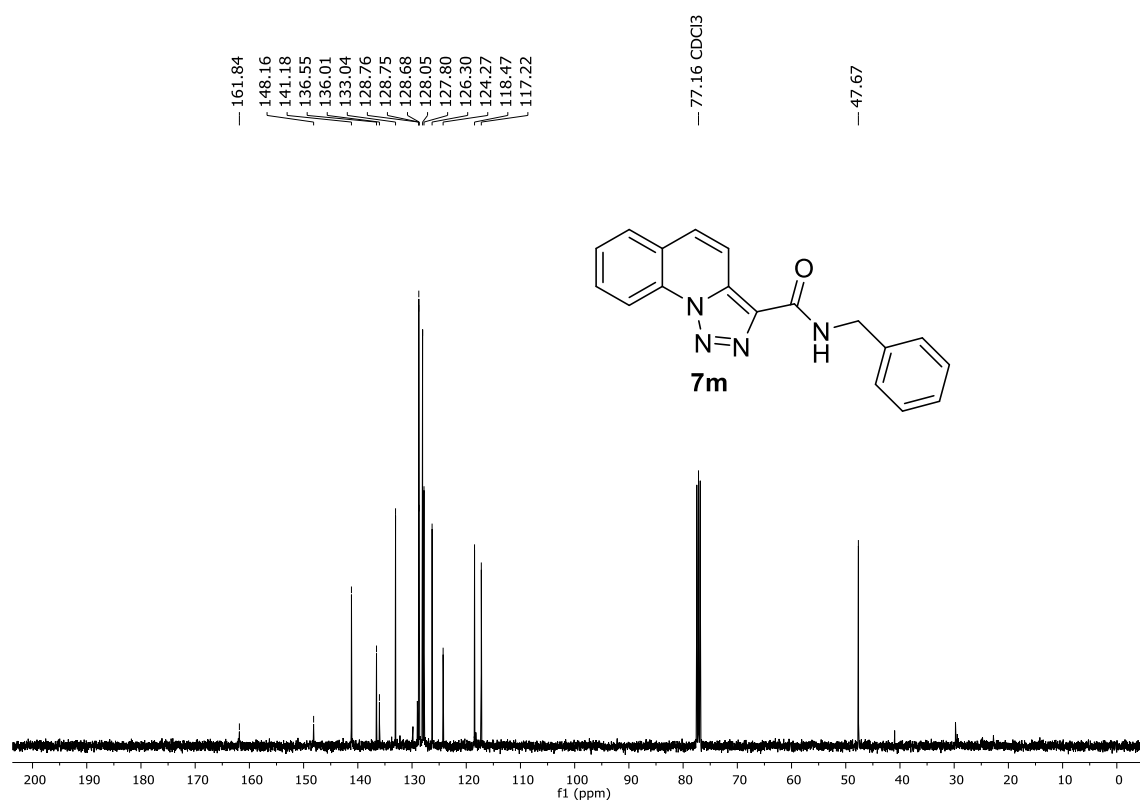


Figura 115 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **7m**.

7. Espectros Seleccionados

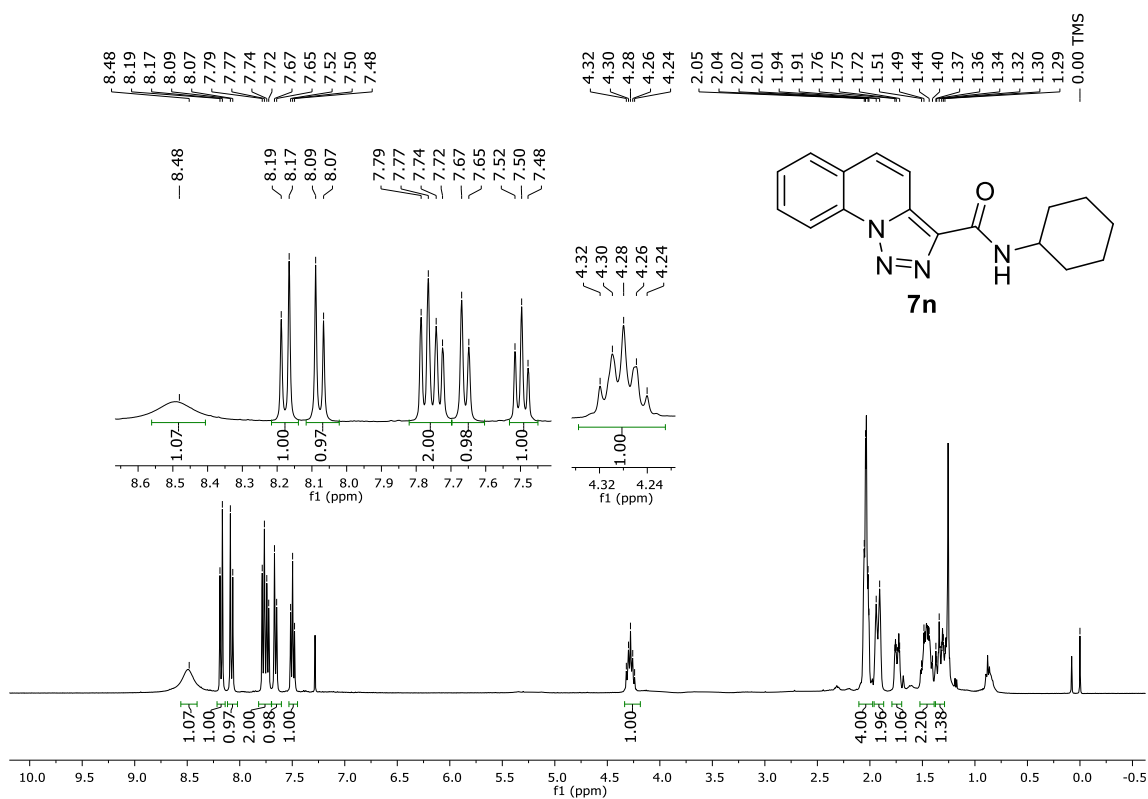


Figura 116 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 7n.

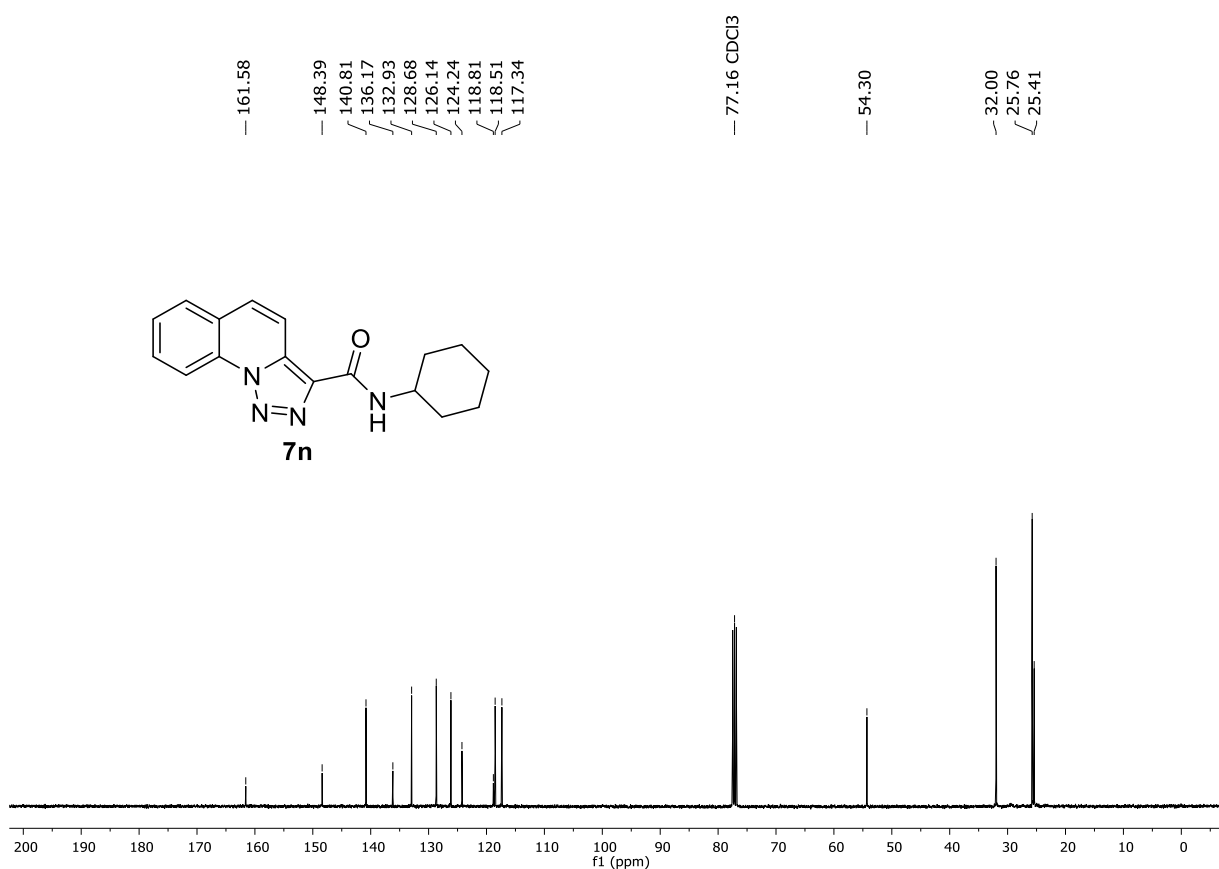


Figura 117 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 7n.

7. Espectros Seleccionados

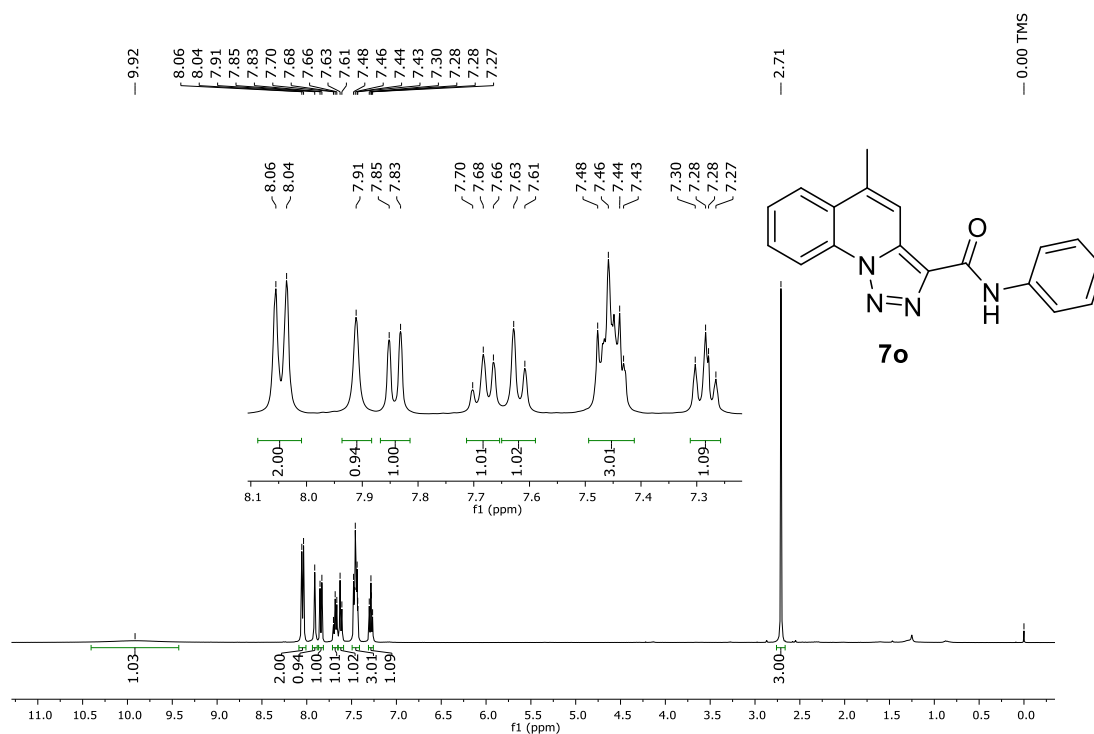


Figura 118 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 7o.

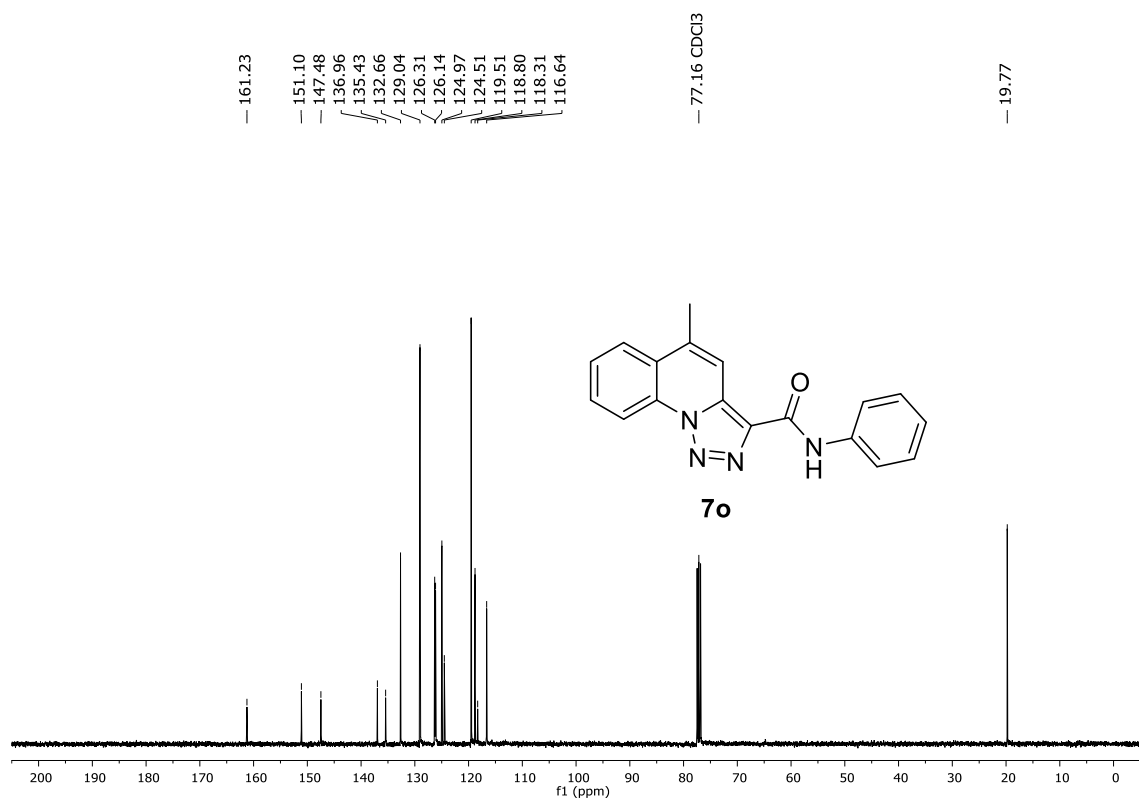


Figura 119 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 7o.

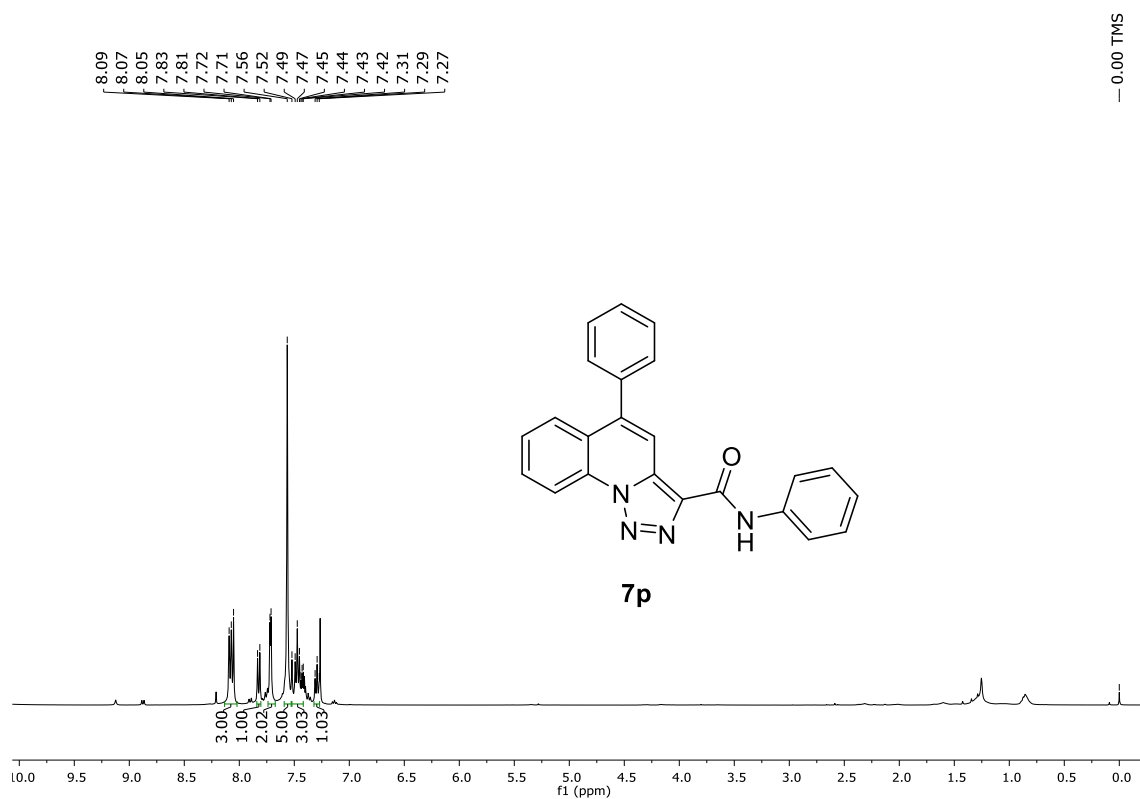


Figura 120 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **7p**.

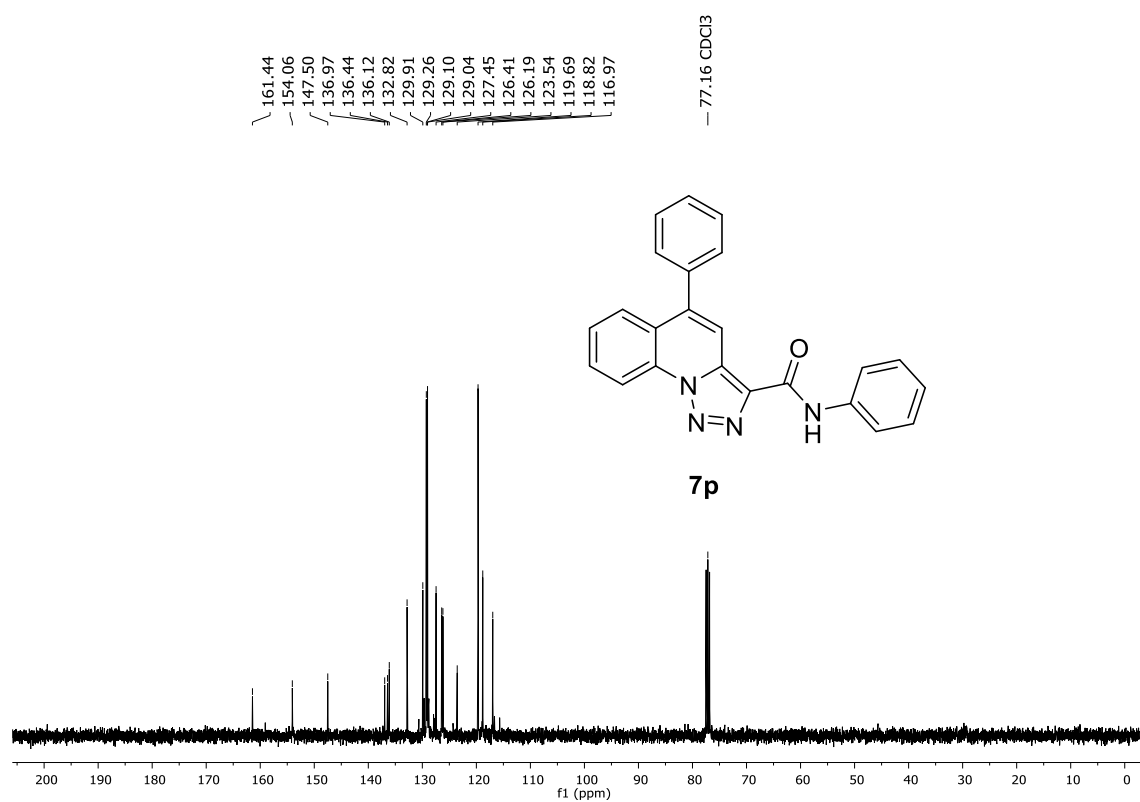


Figura 121 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **7p**.

7. Espectros Seleccionados

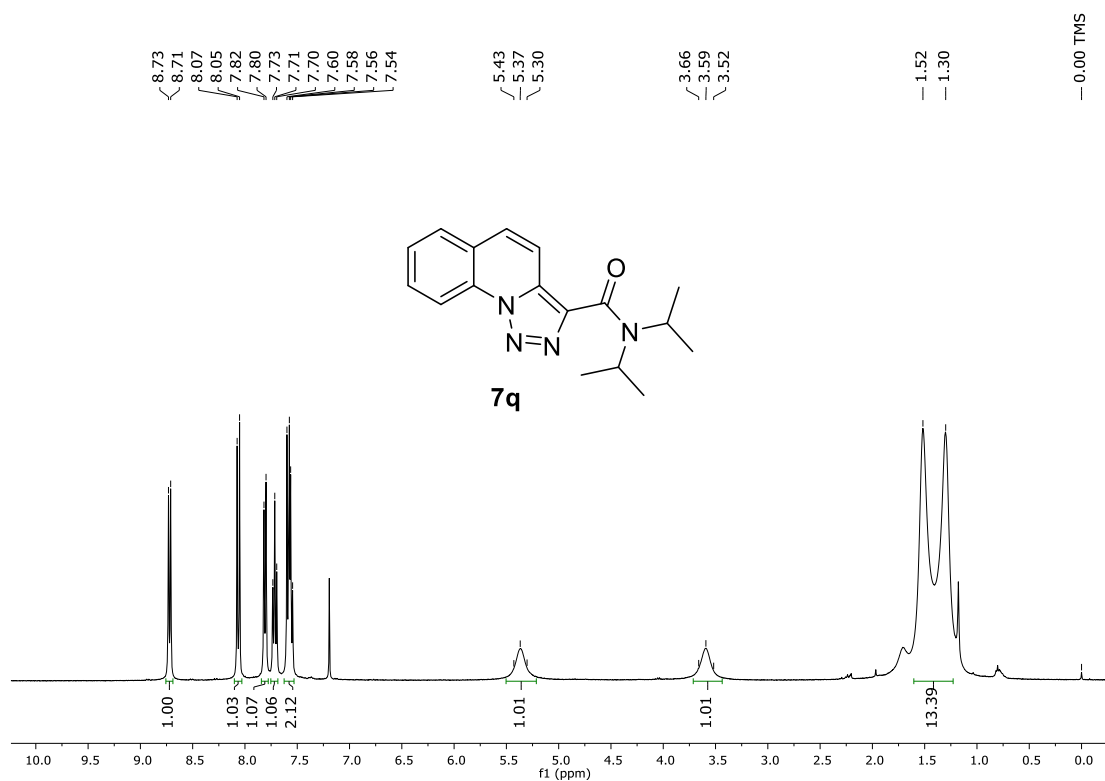


Figura 122 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **7q**.

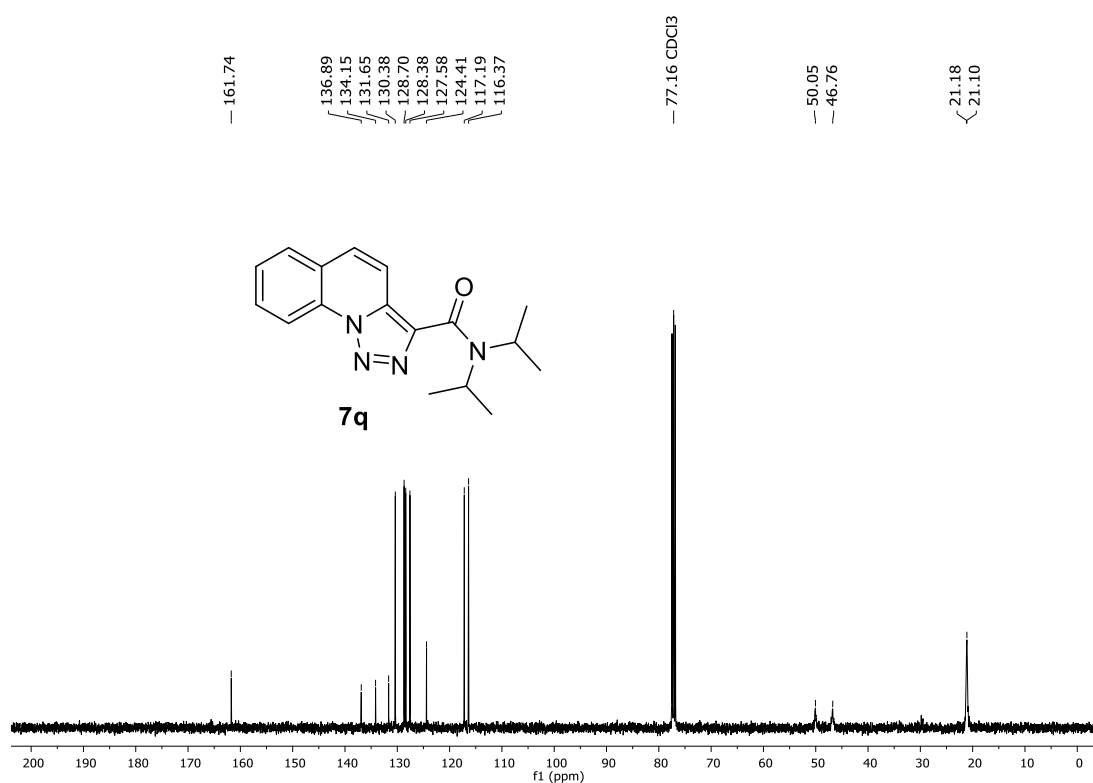


Figura 123 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **7q**.

7. Espectros Seleccionados

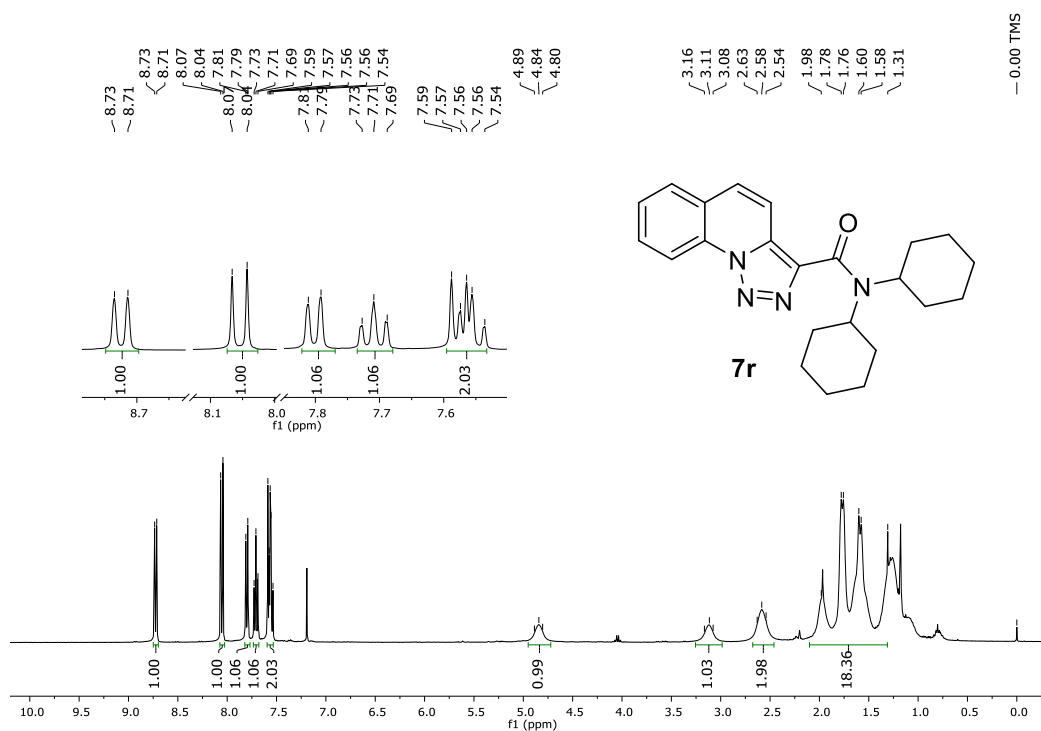


Figura 124 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 7r.

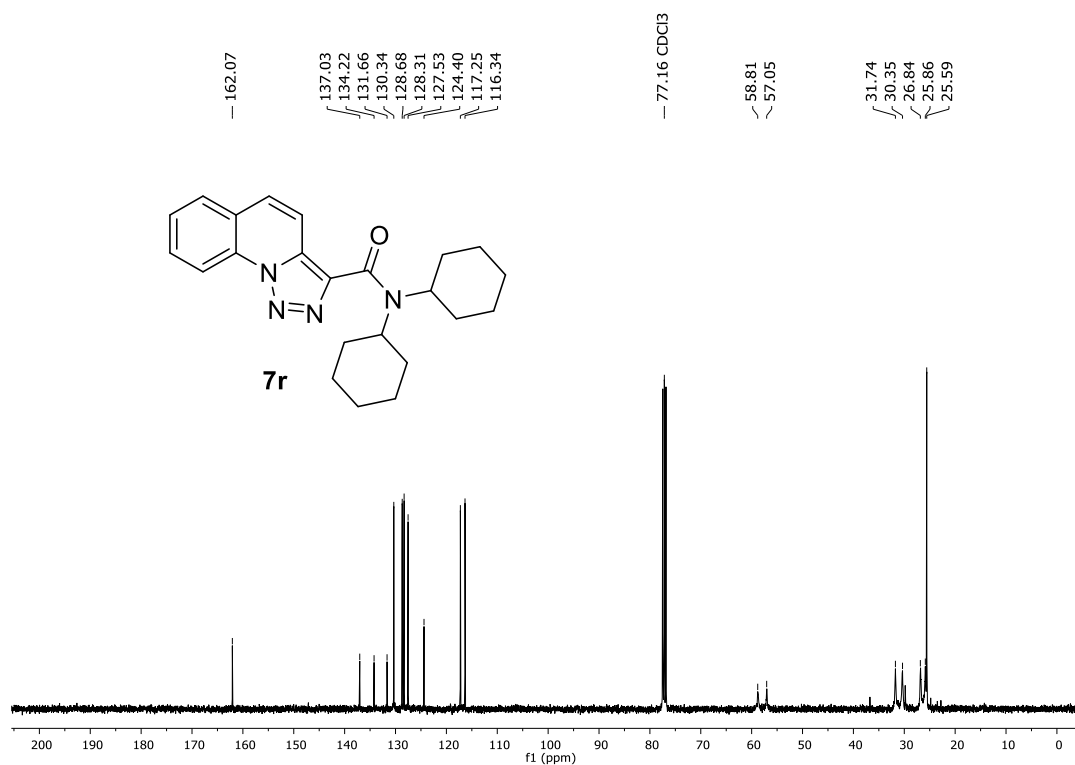


Figura 125 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 7r.

7. Espectros Seleccionados

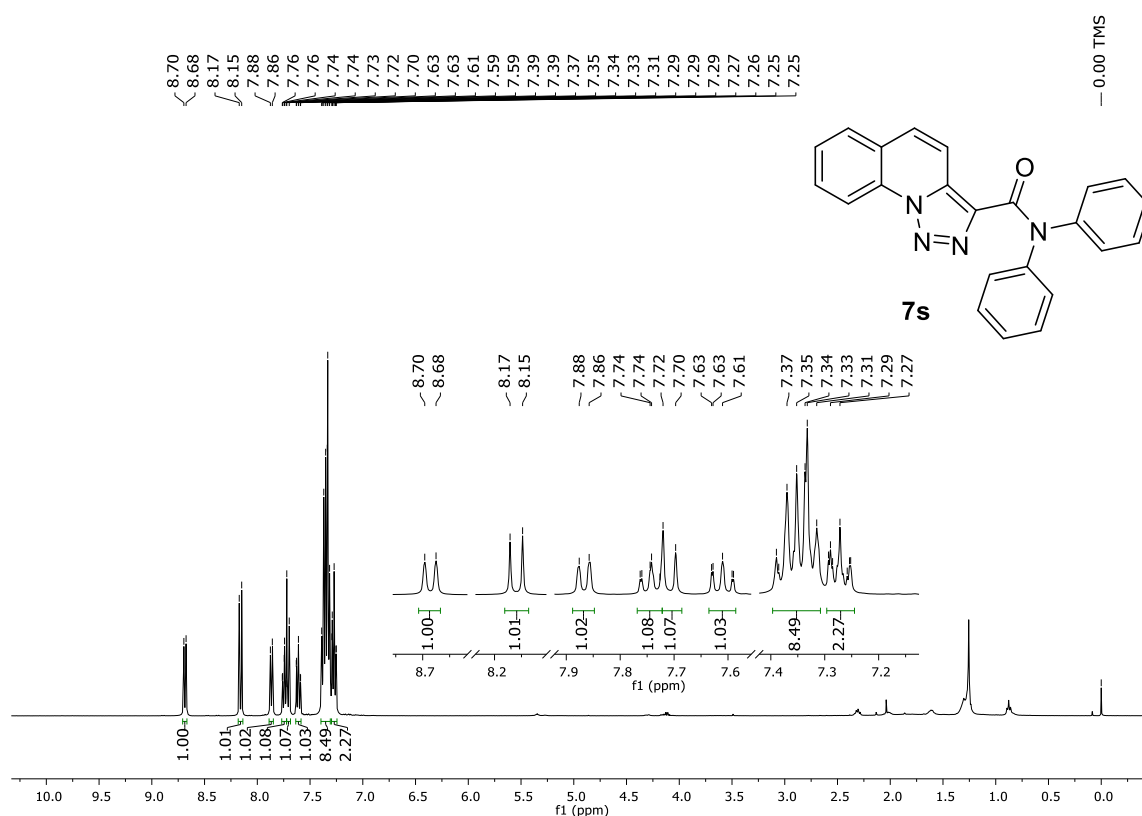


Figura 126 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 7s.

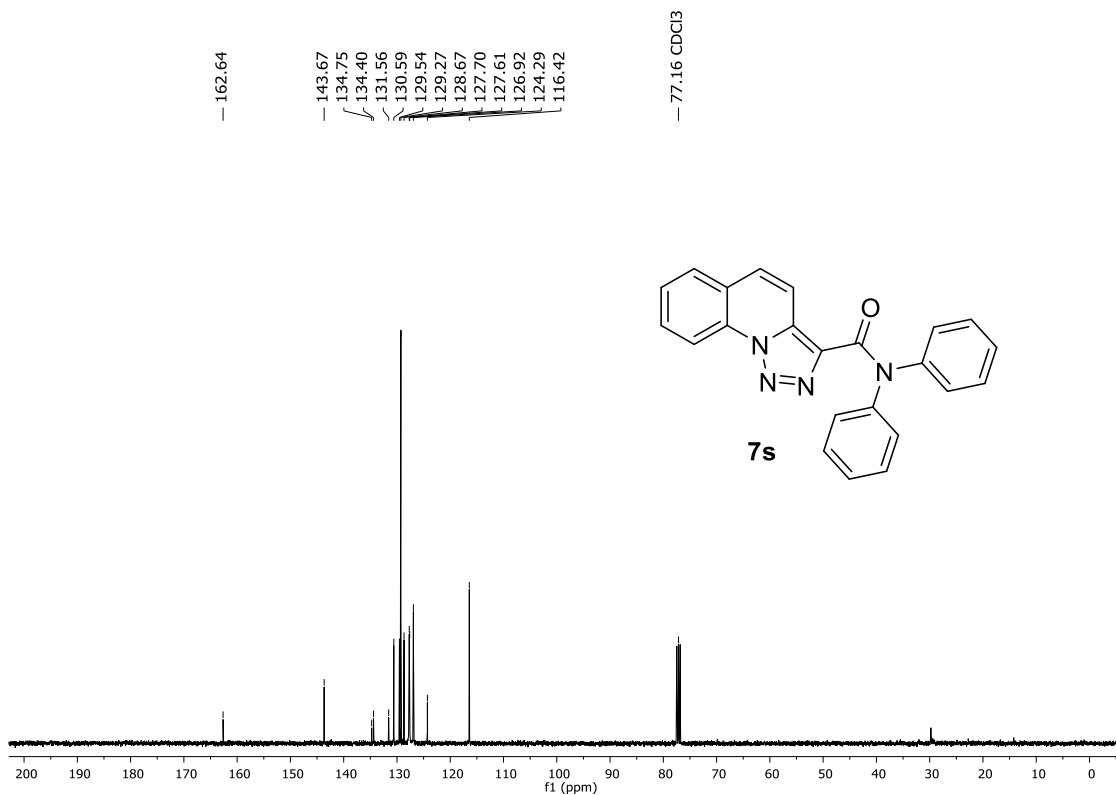


Figura 127 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 7s.

7. Espectros Seleccionados

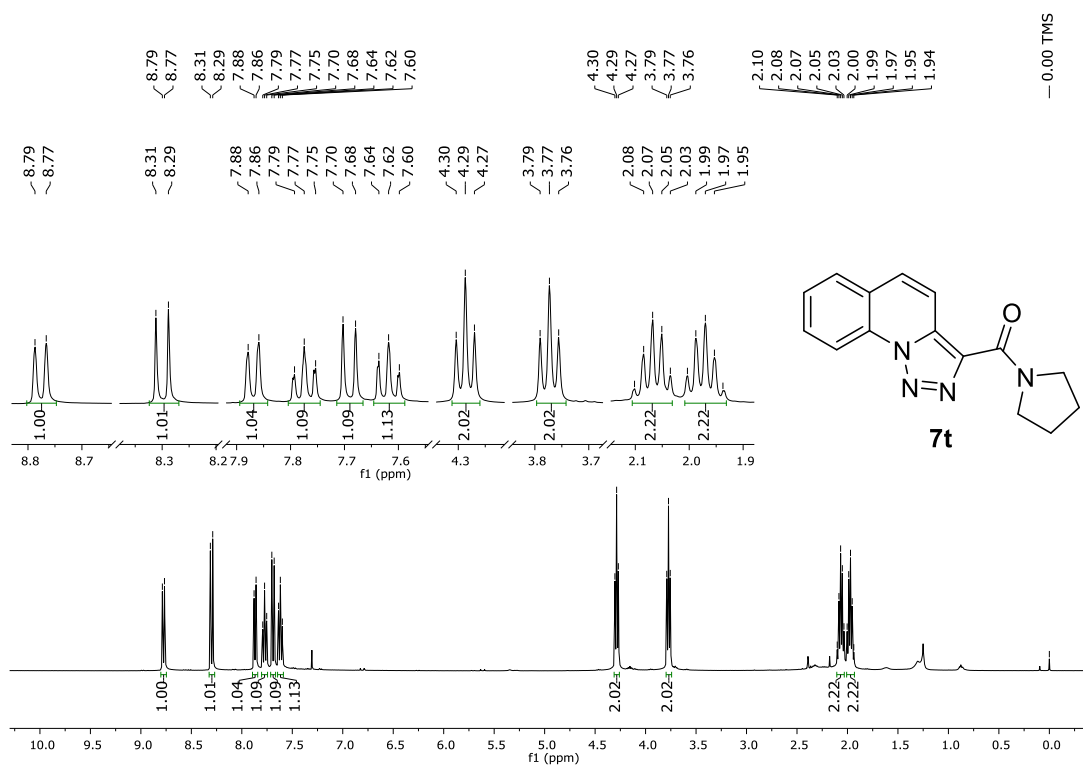


Figura 128 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 7t.

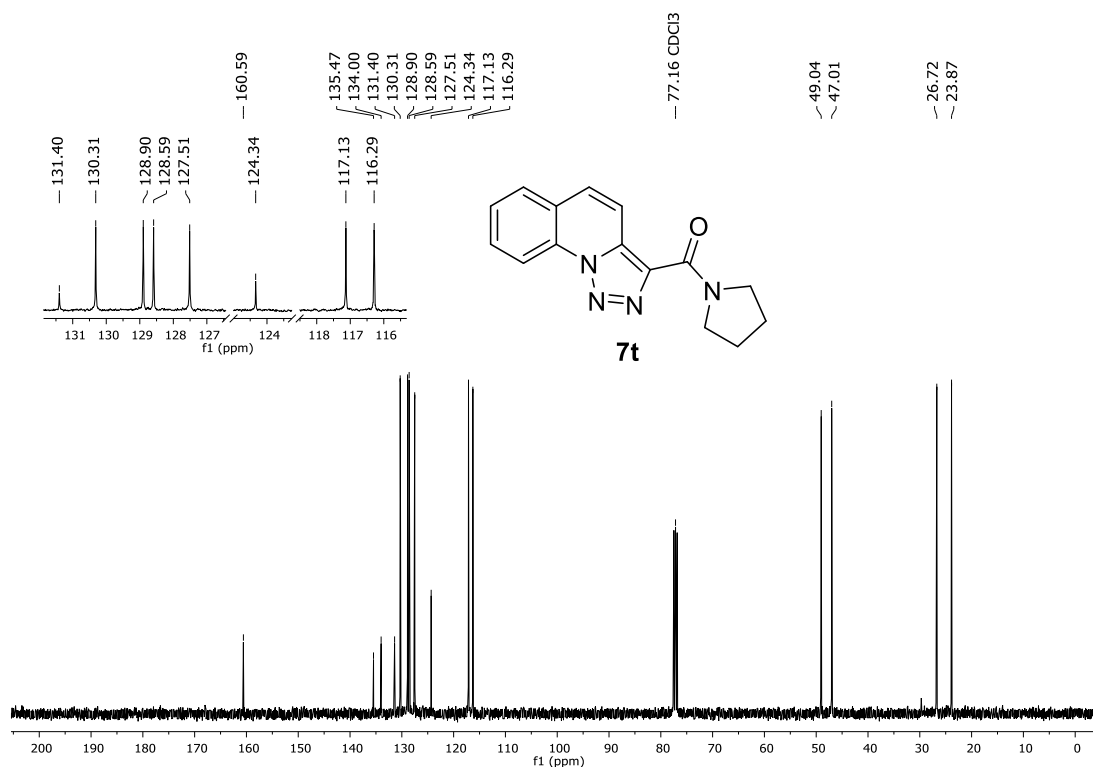


Figura 129 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 7t.

7. Espectros Seleccionados

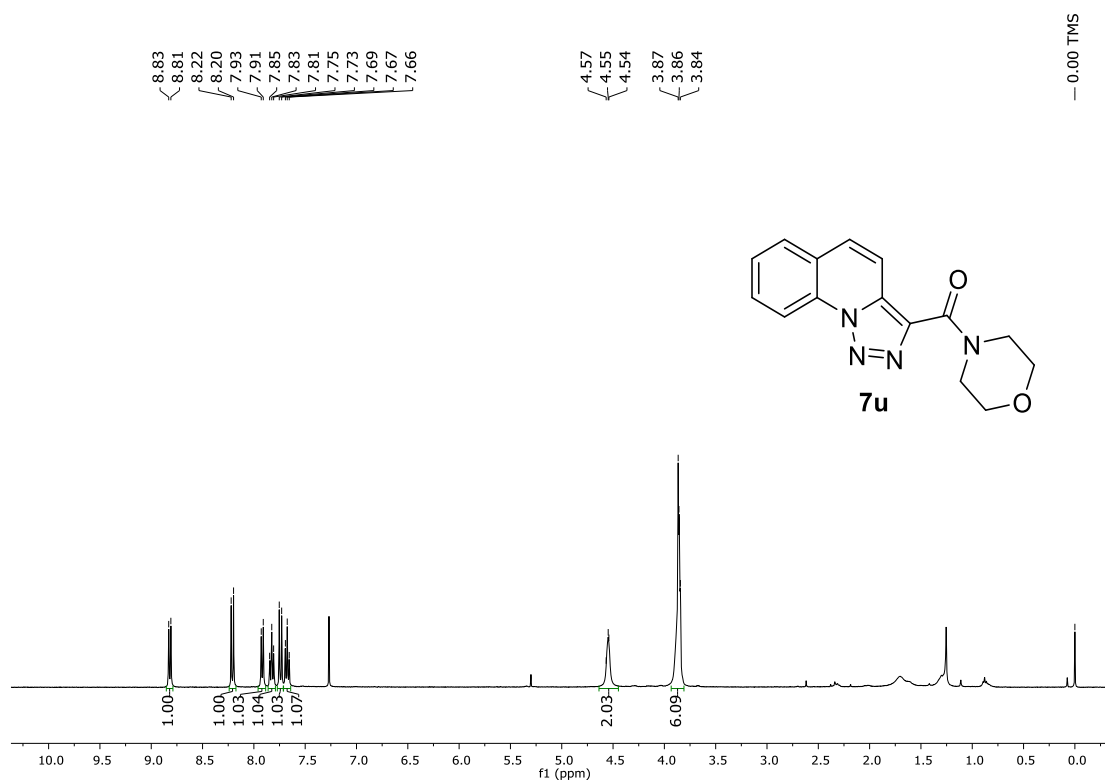


Figura 130 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 7u.

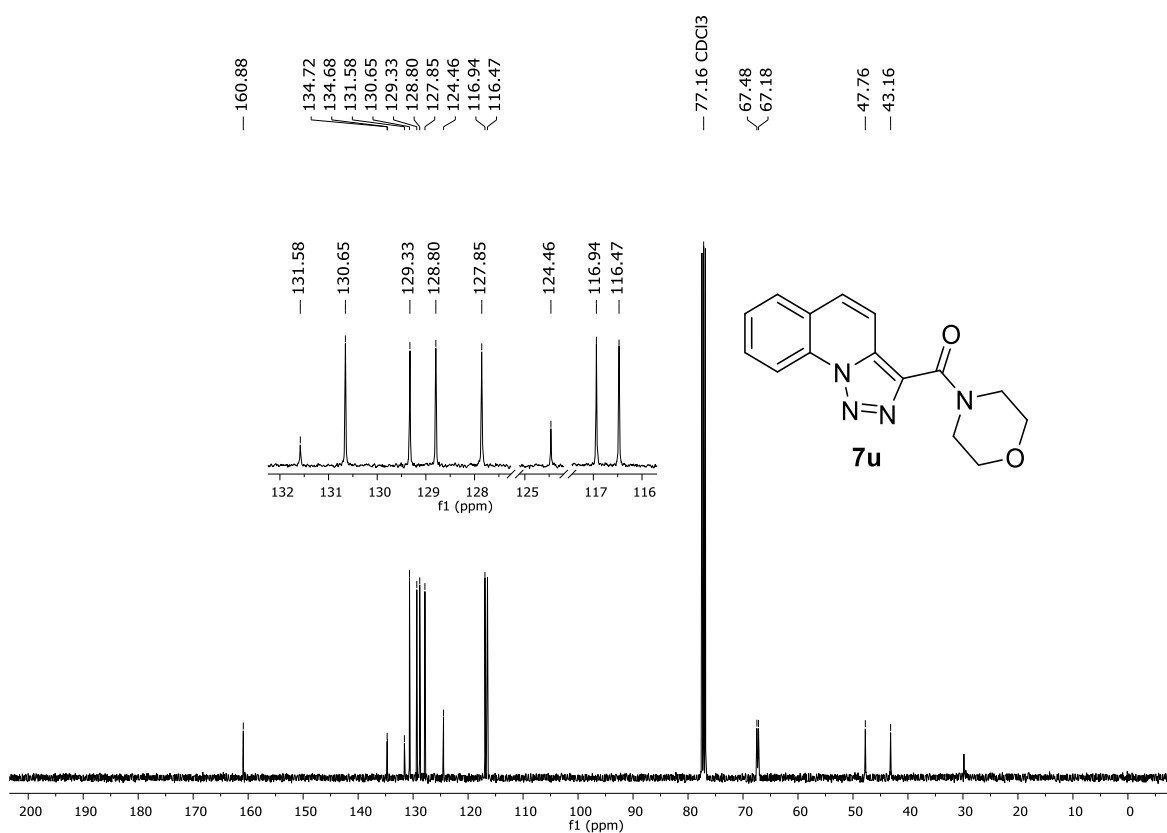


Figura 131 - Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 7u.

8. Referências Bibliográficas

8. Referências Bibliográficas

1- (a) Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, **1988**; (b) Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, **1996**; (c) Brunton, L.L.; Chabner, B.A.; Knollmann, B.C. Goodman & Gilman - *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 12^a ed., AMGH Editora Ltda.: Rio de Janeiro, **2012**; (d) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**; (e) Kalaria, P. N.; Karad, S. C.; Raval, D. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 917; (f) Pathania, S.; Narang, R. K.; Rawal, R. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *180*, 486; (g) Bozorova, K.; Zhaoa, J.; Aisaa, H. A. *Bioorg & Med. Chem.* **2019**, *27*, 3511; (h) Neha; Dwivedi, A. R.; Kumar, R.; Kumar, V. *Curr. Org. Synt.* **2018**, *15*, 321; (i) Sydnes, M. O. *Curr. Green Chem.* **2018**, *5*, 22; (j) Kerru, N.; Gummidi, L.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B. *Molecules* **2020**, *25*, 1909.

2- (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford, **2000**; (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH, **2003**; (c) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T.J. *Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.

3- (a) Acheson, R. M. Em *An introduction to the chemistry of heterocycle compounds*, John Wiley & Sons: Canada, **1977**; (b) Rajesh, Y. B. R. D. Em *Heterocycles - Synthesis and Biological Activities, chapter: Quinoline*, **2018**, disponível online: DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.81239I>; (c) Kumar, S.; Bawa, S.; Gupta, H. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 1648; (d) Anjali; Pathak, D.; Singh, D. *IJPSR* **2016**, *7*, 1; (e) Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 30; (f) Nqoro, X.; Tobeka, N.; Aderibigbe, B. A. *Molecules* **2017**, *22*, 2268; (g) Chu, X.-M.; Wang, C.; Liu, W.; Liang, L.-L.; Gong, K.-K.; Zhao, C.-Y.; Sun, K.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *161*, 101; (h) Zhang, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *168*, 357; (i) Lal, K.; Yadav, P. *Anti-cancer Agent. Me.* **2018**, *18*, 21; (j) Forezi, L. S. M.; Cardoso, M. F. C.; Gonzaga, D. T.G.; Silva, F. C.; Ferreira, V. F. *Curr. Top. Med. Chem.* **2018**, *18*, 1428; (k) Nainwal, L. M.; Tasneem, S.; Akhtar, W.; Verma, G.; Khan, M. F.; Parvez, S.; Shaquiquzzaman, M.; Akhter, M.; Alam, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 121.

4- (a) Maes, B.U.W. em *Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer, **2012**; (b) Farooq, T. em *Advances in Triazole Chemistry*, Elsevier, **2021**.

5- (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596; (b) Tornée, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057; (c) Johansson, J. R.; Beke-Somfai, T. S.; Ismeden, A. S. S.; Kann, N. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14726; (d) McNulty, J.; Keskar, K.; Vemula, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14727; (e) McNulty, J.; Keskar, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *28*, 5462; (f) Liu, P. N.; Siyang, H. X.; Zhang, L.; Tse, S. K. S.; Jia, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5844; (g) Liu, P. N.; Li, J.; Su, F. H.; Ju, K. D.; Zhang, L.; Shi, C.; Sung, H. H. Y.; Williams, I. D.; Fokin, V. V.; Lin, Z.; Jia, G. *Organometallics* **2012**, *31*, 4904; (h) Rej, S.; Chanda, K.; Chiu, C.-Y.; Huang, M. H. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15991; (i) Gomes, R. S.; Jardim, G. A. M.; Carvalho, R. L.; Araujo, M. H.; Júnior, E. N. *S.Tetrahedron* **2019**, *75*, 3697.

6- (a) Saraiva, M. T.; Costa, G. P.; Seus, N.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Paixão, M. W.; Luque, R.; Alves, D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6206; (b) Seus, N.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Paixão, M. W.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *5*, 1059; (c) Costa, G. P.; Seus, N.; Roehrs, J. A.; Jacob, R. G.; Schumacher, R. F.; Barcellos, T.; Luque, R.; Alves, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 694; (d) Seus, N.; Gonçalves, L. C.; Deobald, A. M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixão, M. W. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10456; (e) Duarte, L. F. B.; Nascimento, N. M.; Perin, G.; Luque, R.; Alves, D.; Schumacher, R. F. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 6645; (f) Alves, D.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Schumacher, R. F.; Paixão, M. W. *Chem. Rec.* **2018**, *18*, 527; (g) Lima, C. G. S.; Ali, A.; Berkel, S. S. V.; Westermann, B.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 10784.

7- (a) Ali, A.; Corrêa, A. G.; Alves, D.; Zukerman-Schpector, J.; Westermann, B.; Ferreira, M. A. B.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11926; (b) Shashank, A. B.; Karthik, S.; Madhavachary, R.; Ramachary D. B. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16877; (c) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B.; Karthik, S. *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10588; (d) Reddy, G. S.; Reddy, L. M.; Kumar, A. S.; Ramachary, D. B. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15488; (e) Reddy, G. S.; Kumar, A. S.; Ramachary, D. B. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4470.

8- (a) Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, M. R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 40; (b) Prajapati, S. M.; Patel, K. D.; Vekariya, R. H.; Panchal, S. N.; Patel H. D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 24463; (c) Reis, A. S.; Pinz, M.; Duarte, L. F. B.; Roehrs, J. A.; Alves, D.; Luchese,

C.; Wilhelm, E. A. *J. Psychiat. Res.* **2017**, *84*, 191; (d) Matada, B. S.; Pattanashettar, R.; Yernale, N. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *32*, 115973; (e) Seliem, I. A.; Panda, S. S.; Girgis, A. S.; Moatasim, Y.; Kandeil, A.; Mostafa, A.; Ali, M. A.; Nossier, E. S.; Rasslan, F.; Srour, A. M.; Sakhuja, R.; Ibrahim, T. S.; Abdel-samii, Z. K.M.; Al-Mahmoudy, A. M.M. *Bioorg. Chem.* **2021**, *114*, 105117.

9- (a) Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. d. C.; Soriano, E. *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2652; (b) Fallah-Mehrjardi, M. *Mini-Rev. Org. Chem.*, **2017**, *14*, 187; (c) Ramann, G. A.; Cowen, B. J. *Molecules*, **2016**, *21*, 986; (d) Ahmed, W.; Zhang, S.; Yu, X.; Yamamotoa, Y.; Bao, M. *Green Chem.* **2018**, *20*, 261; (e) Batista, V. F.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2016**, *4*, 4064; (f) Wang, Z. Em *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, **2010**; (g) Matada, B. S.; Yernale, N. G. *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 1133; (h) Dhiya, A. K.; Monga, A.; Sharma, A. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1657.

10- (a) Saraiva, M. T.; Krüger, R.; Baldinotti, R. S. M.; Lenardão, E. J.; Luchese, C.; Savegnago, L.; Wilhelm, E. A.; Alves, D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 41; (b) Begninia, K. R.; Duarte, W. R.; da Silva, L. P.; Bussa, J. H.; Goldani, B. S.; Fronza, M.; Segatto, N. V.; Alves, D.; Savegnago, L.; Seixasa, F. K.; Collares, T. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *91*, 510.

11- Upadhyay, A.; Kushwaha, P.; Gupta, S.; Dodda, R. P.; Ramalingam, K.; Kant, R.; Goyal, N.; Sashidhara K. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *154*, 172.

12- (a) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696; (b) Parada, L. K. L.; Méndez, L. Y. V.; Kouznetsov, V. V. *OMCIJ.* **2018**, *7*, 1; (c) Passador, K.; Thorimbert, S.; Botuha, C. *Synthesis* **2019**, *51*, 384; (d) Zhang, J.; Wang, S.; Ba, Y.; Xu, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *174*, 1; (e) Oukoloff, K.; Lucero, B.; Francisco, K. R.; Brunden, K. R.; Ballatore, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *165*, 332; (f) Kouznetsov, V. V.; Vargas-Mendez, L. Y.; Zubkov, F. I. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2016**, *13*, 488. (g) Panda, P.; Chakroborty, S. *ChemistrySelect*, **2020**, *5*, 10187.

13- (a) Gangaprasad, D.; Paul Raj, J.; Karthikeyan, K.; Rengasamy, R.; Elangovan, J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4485; (b) Li, K.; Chen, J.; Li, J.; Chen, Y.; Qu, J.; Guo, X.; Chen, C.; Chen, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6246; (c) Upadhyaya, K.; Ajay, A.; Mahar, R.; Pandey, R.; Kumar, B.; Shukla, S. K.; Tripathi, R. P. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8547; (d) Jia, F.-C.; Xu, C.; Zhou, Z.-W.;

Cai, Q.; Li, D.-K.; Wu, A.-X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2820; (e) Shafran, E. A.; Bakulev, V. A.; Rozin, Y. A.; Shafran, Y. M. *Chem. Heterocyc. Compd.* **2008**, *44*, 1040; (f) Schulman, J. M.; Friedman, A. A.; Panteleev, J.; Lautens, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 55.

14- Liu, Z.; Zhu, D.; Luo, B.; Zhang, N.; Liu, Q.; Hu, Y.; Pi, R.; Huang, P.; Wen, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 21, 5600.

15- Hirayama, B. T.; Ueda, S.; Okada, T.; Tsurue, N.; Okuda, K.; Nagasawa, H. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4156.

16- Kumar, A.; Shinde, S. S.; Tiwari, D. K.; Sridhar, B.; Likhar, P. R. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 43638.

17- Cai, Y.-M.; Zhang, X.; An, C.; Yang, Y.-F.; Liu, W.; Gao, W.-X.; Huang, X.-B.; Zhou, Y.-B.; Liu, M.-C.; Wu, H.-Y. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1481.

18- (a) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304. (b) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243; (c) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395; (d) List, B. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5413; (e) Deepa; Singh, S. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 629.

19- (a) Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9143; (b) Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584; (c) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J.-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12917; (d) Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6088; (e) Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2384; (f) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13175; (g) Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3003. (h) Mao, J.-H.; Wang, Y.-B.; Yang, L.; Xiang, S.-H.; Wu, Q.-H.; Cui, Y.; Lu, Q.; Lv, J.; Li, S.; Tan, B. *Nature Chemistry*, **2021**, *13*, 982; (i) Alonso, D. A.; Burlingham, S.-J.; Chinchilla, R.; Guillena, G.; Ramón, D. J.; Tiecco, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 4065.

20- (a) Bock, V. D.; Speijer, D.; Hiemstr, H.; Van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 971; (b) Horne, W. S.; Olsen, C. A.; Beierle, J. M.; Montero, A.; Ghadiri, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4718; (c) Tischler, M.; Nasu, D.; Empting, M.; Schmelz, S.; Heinz, D. W.; Rottmann, P.; Kolmar, H.; Buntkowsky, G.; Tietze D., Avrutina, O. *Angew. Chem.*, **2012**, *124*, 3768; (d) Valverde, I. E.; Bauman, A.; Kluba, C. A.; Vomstein, S.; Walter, M. A.; Mindt, T. L. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *53*, 1; (e) Massarotti, A.; Aprile, S.; Mercalli, V.;

8. Referências Bibliográficas

Del Grosso, E.; Grosa, G.; Sorba, G.; Tron, G. C. *ChemMedChem*, **2014**, 9, 2497;
(f) Mantoani, S. P.; de Andrade, P.; Chierito, T. P. C.; Figueredo, A. S.; Carvalho,
I. *Curr. Med. Chem.*, **2019**, 26, 4403.

21- Reddy, G. S.; Anebouselvy, K. Ramachary, D. B. *Asian J. Chem.* **2020**,
15, 2960.

22- (a) Breugst, M.; Reissig, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 2; (b)
Giese, B.; Mayr, H.; Reissig, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12228.

23- (a) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. capítulo 34, *Organic Chemistry*,
Oxford: New York, 2^a ed., **2012**; (b) Kar, A. capítulo 18, *Advanced Organic
Chemistry (Structure & Mechanisms)*, MEDTECH, **2017**; (c) Okuyama, T. and
Maskill, H. capítulo 21, *Organic Chemistry a mechanism approach*, Oxford
University Press, **2014**; (d) Xie, S.; Sundhoro, M.; Houk, K. N.; Ya, M. *Acc. Chem.
Res.* **2020**, 53, 937.

24- <https://www.nobelprize.org/>, acessado em 19/12/2021.

25- (a) Dar'in, D. V.; Lobanov, P. S. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, 84, 601; (b) C.
M. Kascheres *J. Braz. Chem. Soc.*, **2003**, 14, 945.

26- Stefani, H. A. em *Introdução à Química de Compostos Heterocíclicos* -
Editora Guanabara Koogan, **2008**.

27- Mokhtar, H. H.; Laidou, N.; Abed, D. E.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Catal.
Commun.*, **2017**, 92, 124.

28- Caspers, L. D.; Finkbeiner, P.; Nachtsheim, B. J. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23,
2748.

29- Wang, Q.; Shi, X.; Zhang, X.; Fan, X. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 8529.

30- Kotovshchikov, Y. N.; Latyshev, G. V.; Beletskaya, I. P.; Lukashev, N. V.
Synthesis **2018**, 50, 1926.

31- Xu, P.; Xu, H.-C. *ChemElectroChem* **2019**, 6, 4177.

32- Chen, P.; Nan, J.; Hu, Y.; Ma, Q.; Ma, Y. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4812.

33- Pokhodylo, N. T.; Obushak, M. D. *Russ. J. Org. Chem.*, **2019**, 55, 1241.

34- Jianga, G.; Lina, Y.; Cai, M.; Zhao, H. *Synthesis* **2019**, 51, 4487.

35- Shang, Z.-H.; Zhang, Z.-X.; Weng, W.-Z.; Wang, Y.-F.; Cheng, T.-W.;
Zhang, Q.-Y.; Song, L.-Q.; Shao, T.-Q.; Liu, K.-X.; Zhu, Y.-P. *Adv. Synth. Catal.*,
2020, 2, 409.

36- Yang, J.; Xiong, S.; Ren, Y.; Xiao, T.; Jiang, Y. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**,
18, 7174.

8. Referências Bibliográficas

- 37- Song, Y.; Lee, S.; Dutta, P.; Ryu, J.-S. *Synthesis*, **2020**, 52, 744.
- 38- Qiu, H.; Zhou, P.; Liu, W.; Zhang, J.; Chen, B. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 2935.
- 39- Zhang, X.; Yang, J.; Xiong, N.; Han, Z.; Duan, X.; Zeng, R. *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, 19, 6346.
- 40- Tshepelevitsh, S.; Kütt, A.; Lõkov, M.; Kaljurand, I.; Saame, J.; Heering, A.; Plieger, P. G.; Vianello, R.; Leito, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6735.
- 41- (a) Boros, S.; Gáspári, Z.; Batta, G. *Ann. Rep. NMR Spectro.* **2018**, 94, 1; (b) Butts, C. P.; Jones, C. R.; Towers, E. C.; Flynn, J. L.; Appleby, L.; Barron, N. J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 177; (c) Williamson, M. P. *Ann. Rep. NMR Spectro.* **2009**, 65, 77.
- 42- Bell, R. A.; Saunders, J. K. *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 1114.
- 43- Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 8th ed. Pergamon Press, New York, **2017**.
- 44- Taber, D. F.; Amedio, I. J. C.; Yogesh, K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3618.
- 45- Massari, S.; Desantis, J.; Nannetti, G.; Sabatini, S.; Tortorella, S.; Goracci, L.; Cecchetti, V.; Loregian, A.; Tabarrini, O. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, 7944.
- 46- Döben, N.; Yan, H.; Kischkewitz, M.; Mao, J.; Studer, A. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7933.
- 47- Pelkey, E. T.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5606.
- 48- Zilla, M. K.; Nayak, D.; Vishwakarma, R. A.; Sharma, P. R.; Goswami, A.; Ali, A. *Eur. J. of Med. Chem.* **2014**, 77, 47.
- 49- Tebikachew, B. E.; Börjesson, K.; Kann, N.; Moth-Poulsen, K. *Bioconjugate Chem.* **2018**, 29, 1178.
- 50- Shigeno, M.; Hayashi, K.; Nozawa-Kumada, K.; Kondo Y. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 6077.
- 51- Zhao, F.; Chen, Z.; Lei, P.; Kong, L.; Jiang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2197.