



Universidade Federal de Pelotas  
Programa de Pós-Graduação em Química

Dissertação de Mestrado

**ORGANOCATÁLISE NA SÍNTESE DE 7-CLOROQUINOLINO-  
1,2,3-TRIAZOIL CARBOXIAMIDAS**

Bruna Goldani

Pelotas, março de 2015

**Bruna Goldani**

**Organocatálise na síntese de 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol  
carboxiamidas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para à obtenção do título de Mestre Química.

Orientador

*Prof. Dr. Diego Alves*

Pelotas, março de 2015

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “**Organocatálise na síntese de 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas**”, de autoria de Bruna Goldani.

**Banca Examinadora:**

.....  
Prof. Dr. Diego da Silva Alves (UFPel)

.....  
Prof. Dr. Márcio Weber Paixão (UFSCar)

.....  
Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho (UFPel)

***Em especial aos meus pais e ao meu  
irmão pelo apoio e carinho.  
Obrigada!***

***“O começo de todas as ciências é o  
espanto de as coisas serem o que são”.***

***(Aristóteles)***

## **Agradecimentos**

À Deus por me permitir chegar até aqui...

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, muito obrigada.

De modo especial, agradeço ao meu irmão, Henrique, pelo incentivo ao longo de toda jornada e por estar sempre presente com seu amor, apesar da distância.

À minha família, pessoas fundamentais em minha vida que tiveram paciência e jamais mediram esforços para me proporcionar uma educação de qualidade. Este trabalho é dedicado a vocês.

Ao Prof. Dr. Diego Alves pela confiança, paciência, orientação, amizade, apoio durante os anos de desenvolvimento deste trabalho e pelas oportunidades oferecidas, meu sincero agradecimento. Obrigada pelo exemplo de liderança, dedicação e organização.

Aos Profs. Drs. Gelson Perin, Eder João Lenardão, Raquel Guimarães Jacob, Lucielli Savegnago, Ricardo Schumacher e Ethel Wilhelm pelos ensinamentos, confiança, oportunidades e orientação dedicados desde o início da iniciação científica.

Ao Cristian pelo carinho, companheirismo, ensinamentos, incentivos e apoio... Te amo!!!

Aos colegas e amiguinhos do “Abacaxi com bergamota” (Natália, Manu, Angelita, Maiara, Mariana e Sergio) pela amizade e companhia desde os tempos de graduação. Obrigada pelo incentivo, pelo riso e pela parceria em todos os momentos desta jornada.

Em especial a Angelita por nunca deixar faltar o bom chimarrão e pelas horas gastas baixando artigos e me ensinando artimanhas do Word. A Natália pela disponibilidade, eficiência e boa vontade na realização de muitas colunas “intermináveis e inseparáveis” ao longo deste projeto e principalmente pelo grande ensinamento em lavar vidrinhos limpos. Obrigada por tudo...

A todos os demais colegas de laboratório, LASOL, GPN e aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

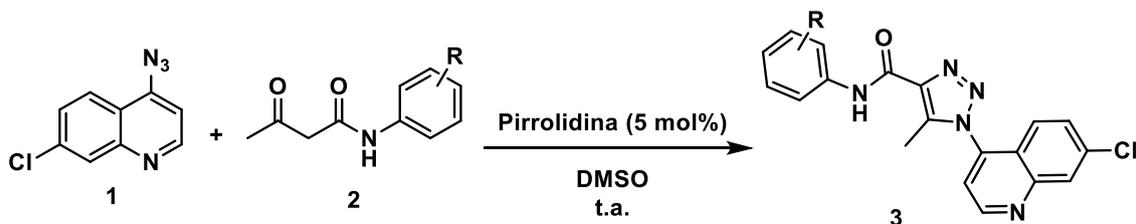
**Título:** Organocatálise na síntese de 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas

**Autora:** Bruna de Souza Goldani

**Orientador:** Prof. Dr. Diego Alves

**Palavras-Chave:** Cicloadição 1,3 dipolar, organocatálise, quinolinas.

No presente trabalho, descreve-se uma metodologia simples e conveniente para a preparação de diferentes 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas **3** através de reações de cicloadição 1,3-dipolar entre 4-azido-7-cloroquinolino **1** e  $\beta$ -cetoamidas **2** via organocatálise (Esquema 1).



Esquema 1

Após a determinação da melhor condição reacional, foi aplicado este método a diferentes  $\beta$ -cetoamidas **2**, utilizando-se grupos doadores e retiradores de elétrons como substituintes, que ao ciclizarem com a 4-azidoquinolina **1** forneceram uma variedade de 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas **3** em curtos tempos reacionais e rendimentos que variaram de 23 a 95%. Esta metodologia demonstrou ser eficiente para a síntese de novos triazóis contendo um núcleo quinolínico em sua estrutura com uma potencial aplicação em estudos biológicos.

Universidade Federal de Pelotas.

Programa de Pós-Graduação em Química.

Dissertação de Mestrado em Ciências.

Pelotas, março de 2015

## ABSTRACT

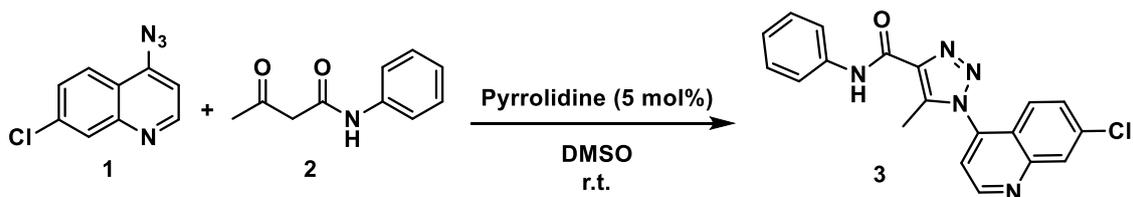
**Title:** Organocatalysis in the synthesis of 7-chloroquinoline-1,2,3-triazoyl carboxamides

**Author:** Bruna de Souza Goldani

**Academic Advisor:** Prof. Dr. Diego Alves

**Keywords:** 1,3 dipolar cycloaddition, organocatalysis, quinolines.

In this work, we described a simple and convenient methodology for the preparation of a range of 7-chloroquinoline-1,2,3-triazoyl carboxamides **3** through a 1,3 dipolar cycloaddition reactions between 4-azido-7-chloroquinoline **1** and  $\beta$ -ketoamides **2** an organocatalytic pathway (Scheme 1).



**Scheme 1**

After determining the best reaction conditions, we apply this protocol to different  $\beta$ -ketoamides **2**, containing electron donating and withdrawing substituents, which cyclize with 4-azido-7-chloroquinoline **1** furnishing a range of 7-chloroquinoline-1,2,3-triazoyl carboxamides **3** in short reaction times and 23 to 95% yields.

This methodology is efficient to synthesize of new triazoles containing a quinoline nucleus in its structure with potential application in biological studies.

Federal University of Pelotas.

Post Graduation Program in Chemistry.

Msc. Thesis in Science.

Pelotas, March 2015

## ÍNDICE

<b>RESUMO.....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>viii</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>xi</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS.....</b>	<b>xiii</b>
<b>LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....</b>	<b>xiv</b>
<b>1 - Introdução e Objetivos.....</b>	<b>2</b>
<b>2 - Revisão Bibliográfica.....</b>	<b>8</b>
2.1 Compostos heterocíclicos.....	8
2.1.1 Triazóis.....	8
2.1.2 Quinolinas.....	26
<b>3 - Apresentação e Discussão dos Resultados.....</b>	<b>36</b>
3.1 Otimização das condições reacionais na síntese de 7-cloroquinolino- 1,2,3-triazol carboxiamida <b>3a</b> .....	36
3.2 Estudo da versatilidade do método.....	39
3.3 Proposta mecanística.....	43
3.4 Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	44
<b>4- Considerações finais e conclusão.....</b>	<b>49</b>
<b>5 - Parte Experimental.....</b>	<b>51</b>
5.1 Materiais e métodos.....	51
5.1.1 Espectroscopia de Massas (EM).....	51
5.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	51
5.1.4 Ponto de Fusão (P.F.).....	52
5.1.5 Solventes e Reagentes.....	52
5.1.6 Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	52
5.1.7 Cromatografia em Coluna (CC).....	52
5.2 Procedimentos Experimentais.....	52

5.2.1 Procedimento geral para a síntese das $\beta$ -cetoamidas <b>2a-k</b> .....	52
5.2.2 Procedimento geral para a síntese da 4-azido-7-cloroquinolino 1 ...	53
5.2.3 Procedimento geral para a síntese das 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas <b>3a-k</b> .....	53
5.3 Dados Experimentais.....	53
<b>6 - Espectros Seleccionados.....</b>	<b>61</b>
6.1 Espectros seleccionados das 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas <b>3a-k</b> .....	61
<b>7 - Referências Bibliográficas .....</b>	<b>95</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estruturas químicas de heterocíclios azólicos.....	3
<b>Figura 2.</b> Estrutura da quinina <b>19</b> . ....	5
<b>Figura 3.</b> Estrutura química dos regioisômeros de triazóis.....	9
<b>Figura 4.</b> Estrutura química de diferentes organocatalisadores.....	16
<b>Figura 5.</b> Estrutura básica da quinolina. ....	26
<b>Figura 6.</b> Exemplos de moléculas bioativas que contem o núcleo quinolínic em sua estrutura. ....	27
<b>Figura 7.</b> Espectro de Massa do composto <b>3c</b> . ....	45
<b>Figura 8.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3c</b> . ....	46
<b>Figura 9.</b> Ampliação do espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3c</b> . ....	46
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3c</b> . ....	47
<b>Figura 11.</b> Espectro de Massa do composto <b>3a</b> . ....	61
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3a</b> . ....	62
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3a</b> . ....	63
<b>Figura 14.</b> Espectro de Massa do composto <b>3b</b> . ....	64
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3b</b> . ....	65
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3b</b> . ....	66
<b>Figura 17.</b> Espectro de Massa do composto <b>3c</b> . ....	67
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3c</b> . ....	68
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3c</b> . ....	69
<b>Figura 20.</b> Espectro de Massa do composto <b>3d</b> . ....	70
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3d</b> . ....	71
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3d</b> . ....	72
<b>Figura 23.</b> Espectro de Massa do composto <b>3e</b> . ....	73
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3e</b> . ....	74
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3e</b> . ....	75
<b>Figura 26.</b> Espectro de Massa do composto <b>3f</b> . ....	76
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3f</b> . ....	77
<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3f</b> . ....	78
<b>Figura 29.</b> Espectro de Massa do composto <b>3g</b> . ....	79

<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3g</b> . .....	80
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3g</b> . .....	81
<b>Figura 32.</b> Espectro de Massa do composto <b>3h</b> . .....	82
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3h</b> . .....	83
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3h</b> . .....	84
<b>Figura 35.</b> Espectro de Massa do composto <b>4i</b> . .....	85
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4i</b> . .....	86
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3i</b> . .....	87
<b>Figura 38.</b> Espectro de Massa do composto <b>3j</b> . .....	88
<b>Figura 39.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3j</b> . .....	89
<b>Figura 40.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3j</b> . .....	90
<b>Figura 41.</b> Espectro de Massa do composto <b>4k</b> . .....	91
<b>Figura 42.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3k</b> . .....	92
<b>Figura 43.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3k</b> . .....	93

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Otimização das condições de reação na síntese de 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamida <b>3a</b> .....	38
<b>Tabela 2:</b> Variabilidade na síntese de 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas .....	40

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b><math>\Delta</math></b>	Deslocamento químico
<b>20 mol%</b>	0,2 equivalente em mol
<b>Ar</b>	Arila
<b>CC</b>	Cromatografia em Coluna
<b>CCD</b>	Cromatografia em Camada Delgada
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Clorofórmio deuterado
<b>DDQ</b>	Dicloroquinolina
<b>CG</b>	Cromatografia Gasosa
<b>DBU</b>	1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>EM</b>	Espectrometria de Massas
<b>EMAR</b>	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
<b>Et</b>	Etila
<b>Equiv.</b>	Equivalente
<b>Evap.</b>	Evaporação
<b>Hz</b>	Unidade de frequência – hertz
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamento
<b>M<sup>+</sup></b>	Íon molecular
<b><i>M</i></b>	Posição de substituição <i>meta</i> no anel aromático
<b>Mmol</b>	Unidade para a quantidade de matéria (10 <sup>-3</sup> mol)
<b>M.O.</b>	Micro-ondas
<b><i>m/z</i></b>	Razão entre unidade de massa atômica e carga
<b>NPs</b>	Nanopartículas
<b><i>O</i></b>	Posição de substituição <i>orto</i> no anel aromático
<b><i>P</i></b>	Posição de substituição <i>para</i> no anel aromático
<b>P.F.</b>	Ponto de fusão
<b>Ph</b>	Fenila
<b>Ppm</b>	Partes por milhão
<b>Rend.</b>	Rendimento
<b>RMN</b>	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente (25 °C)
<b>TBAI</b>	Iodeto de tetrabutilamônio
<b>TBAB</b>	Brometo de tetrabutilamônio
<b>TEA</b>	Trietanolamina
<b>THF</b>	Tetraidrofurano
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>Ts</b>	Tosila

# **1 - Introdução e Objetivos**

### 1 - Introdução e Objetivos

Compostos heterocíclicos são amplamente utilizados em produtos farmacêuticos, agroquímicos, materiais de partida para reações de obtenção de compostos com estruturas mais complexas e intermediários orgânicos sintéticos.<sup>1</sup> Estes compostos são caracterizados por apresentarem em suas estruturas um anel com um ou mais átomos diferentes do átomo de carbono, sendo geralmente os heteroátomos mais utilizados nitrogênio, oxigênio e enxofre.<sup>2</sup>

A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, considerando principalmente o fato de estarem presentes na estrutura de diversos fármacos mundialmente consumidos, os quais apresentam uma diversidade de atividades farmacológicas, tais como: antiviral, antitumoral, antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, antiprotozoária, inibidora da  $\beta$ -lactamase e antimicrobiana.<sup>2</sup>

À classe de substâncias genericamente denominadas de azol pertencem os heterocíclicos aromáticos nitrogenados de cinco membros, que contém um ou mais átomos de nitrogênio. Ao analisar a variedade de substâncias desta classe, o pirrol **4** é considerado estruturalmente mais simples, o qual é constituído por quatro átomos de carbono e apenas um átomo de nitrogênio. Enquanto que há compostos azólicos que contém um número maior de heteroátomos, tais como o pirazol **5**, imidazol **6**, 1,2,3-triazol **7**, 1,2,4-triazol **8** e tetrazol **9** (Figura 1).

Ainda cabe salientar que, compostos heterocíclicos de cinco membros que contém adicionalmente a um átomo de nitrogênio outro heteroátomo como átomos de enxofre ou oxigênio, também recebem a denominação de azol, por exemplo o tiazol **10** e o oxazol **11**, respectivamente (Figura 1).<sup>2c</sup>

---

<sup>1</sup> Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, **1988**; Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, **1996**.

<sup>2</sup> (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) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora: Porto Alegre, RS, 2001, 53.

## 1 - Introdução e Objetivos

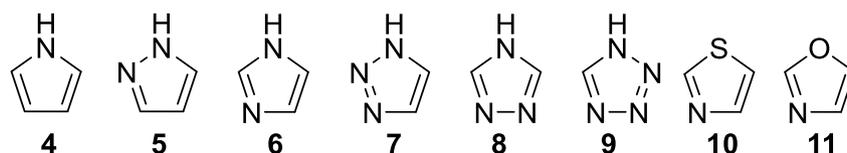
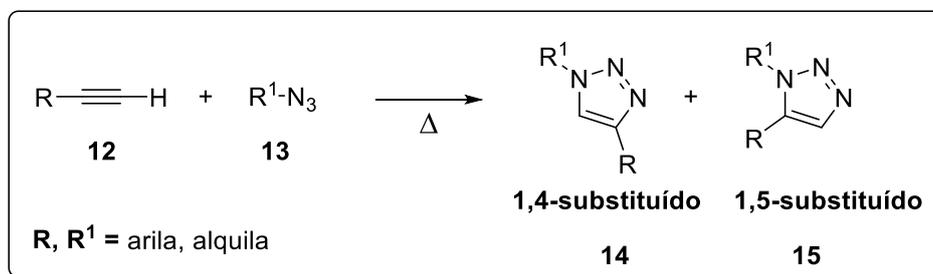


Figura 1. Estruturas químicas de heterocíclios azólicos

Neste sentido, uma classe de compostos heterocíclicos extensivamente explorada na literatura, e que tem despertado muito interesse científico, principalmente pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações, são os 1,2,3-triazóis **9**.<sup>3,7</sup>

Na literatura há diversas metodologias sintéticas descritas para a preparação de 1,2,3-triazóis **9**,<sup>7</sup> assim como um considerável número de trabalhos que relacionam os mesmos a diversas atividades biológicas e diferentes aplicações. Uma importante metodologia para a obtenção dessa classe de compostos foi descrita por Huisgen em 1963, o qual sugere a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre alquinos terminais **12** e azidas orgânicas **13**, conhecida como cicloadição [3+2] de Huisgen (Esquema 1).<sup>4</sup>



Esquema 1

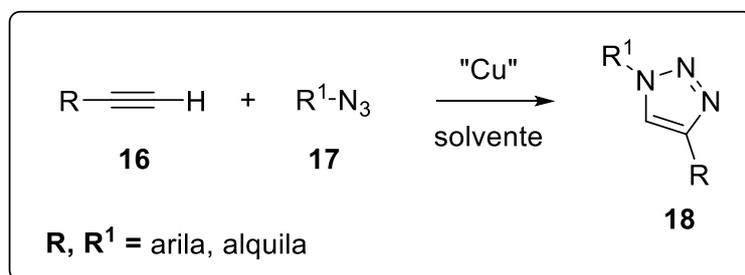
Outra metodologia de grande importância, descrita na literatura para a síntese de triazóis, foi desenvolvida independentemente por Sharpless<sup>5a</sup> e Meldal.<sup>5b</sup> Estes popularizaram esta reação utilizando sais de cobre como catalisadores, alquinos terminais **16** e azidas orgânicas **17**, no qual esta reação

<sup>3</sup> Grimmett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: Reino Unido, 1979.

<sup>4</sup> Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 565.

<sup>5</sup> (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

denominada por alguns autores como a mais importante no contexto de "Click Chemistry" (Esquema 2).<sup>5</sup>



**Esquema 2**

Esta metodologia apresentou como vantagem a formação apenas do triazol 1,4-dissubstituído **18**.<sup>5</sup> Contudo, a presença de metais de transição pode restringir a aplicação desta metodologia em testes *in vivo*,<sup>6</sup> uma vez que a presença destes nos compostos pode induzir danos em alguns sistemas biológicos.<sup>7</sup> Deste modo, é crescente encontrarmos na literatura, uma série de estudos utilizando a organocatálise como uma rota alternativa e eficiente para a obtenção de 1,2,3-triazóis através de reações de cicloadição.<sup>8</sup>

Outra classe de heterociclos de grande interesse é a que apresenta um núcleo quinolínico. A quinolina é um heterociclo aromático que apresenta um anel benzênico fundido a um anel piridínico, a qual é uma importante classe de compostos heterocíclicos no campo da descoberta de fármacos, visto que, está

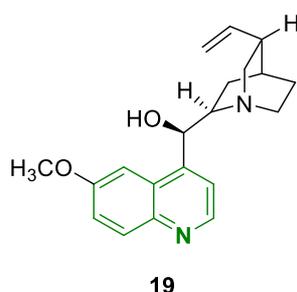
<sup>6</sup> a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. *J. Chem. Commun.* **2008**, 3064; (b) Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1211.

<sup>7</sup> Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3639.

<sup>8</sup> (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) Seus, N.; Gonçalves, L. C.; Deobald, A. M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixão, M. W. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10456; (f) Seus, N.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Paixão, M. W.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014** (g) Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.* **2013**, 15, 2384; (h) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 13175; (i) Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, 16, 3003; (j) Ali, A.; Corrêa, A. G.; Alves, D.; Zukerman-Schpector, J.; Westermann, B.; Ferreira, M. A. B.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 11926; (k) Shashank, A. B.; Karthik, S.; Madhavachary, R.; Ramachary, D. B. *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 16877; (l) Li, W.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 14186.

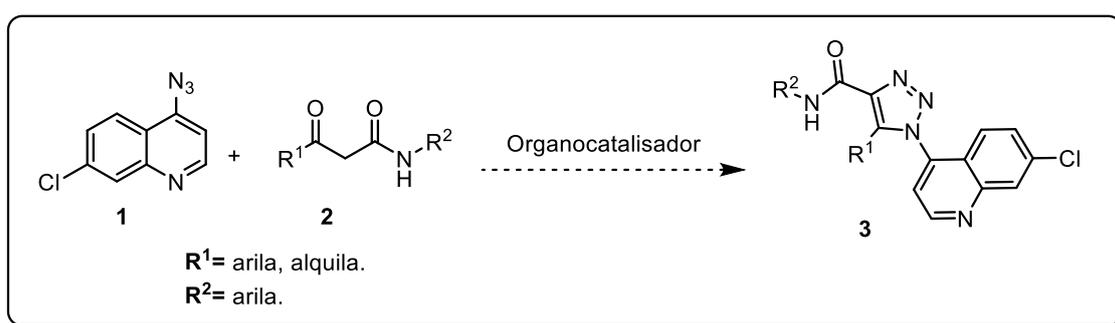
## 1 - Introdução e Objetivos

presente em muitos produtos naturais e sintéticos.<sup>9</sup> Estudos da literatura, indicam que a quinina **19** é um exemplo histórico de derivado quinolínico. Este composto é um pó branco de sabor amargo, extraído da casca da árvore Cinchona, o qual foi amplamente utilizado por índios nas regiões dos Andes na cura da febre, sendo posteriormente reconhecido como um potente fármaco antimalárico (Figura 2).<sup>9</sup>



**Figura 2.** Estrutura da quinina **19**.

Desta forma, com intuito de aliar essas duas classes de heterociclos, devido à importância da aplicação dos derivados de triazóis e dos quinolinolínicos, bem como a necessidade da busca por novas metodologias para a obtenção de compostos heterocíclicos, o presente trabalho tem como objetivo sintetizar uma variedade de triazol-carboxiamidas **3** através de reações de cicloadição enamino-azidas entre 4-azido-7-cloroquinolino **1** e uma série de  $\beta$ -cetoamidas **2**, via organocatálise (Esquema 3).



Com o intuito de facilitar a leitura desta dissertação, a mesma estará dividida em tópicos: em primeiro momento, será exposta uma revisão da

<sup>9</sup> Acheson R. M. Em *An introduction to the chemistry of heterocycle compounds*, John Wiley & Sons: Canada, 1977.

## 1 - Introdução e Objetivos

literatura que abordará uma breve exposição de características sobre a importância dos compostos heterocíclicos, com enfoque aos compostos triazólicos e quinolínicos, e reações de cicloadição na síntese de triazóis. Em seguida, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho, bem como as respectivas considerações e conclusões. Também, será descrita a parte experimental do trabalho realizado e, por último, serão apresentados os espectros representativos dos compostos sintetizados.

## **2- Revisão Bibliográfica**

### 2 - Revisão Bibliográfica

A seguir será apresentada, de forma resumida, uma revisão sobre temas pertinentes a esse trabalho. Serão abordadas inicialmente, algumas propriedades e aplicações dos compostos heterocíclicos, destacando os compostos triazólicos e os que contenham um núcleo quinolínico. Assim como serão discutidas algumas metodologias sintéticas para a obtenção destas estruturas, e a importância da utilização de organocatalisadores na síntese de heterociclos.

#### 2.1 Compostos heterocíclicos

O desenvolvimento de compostos heterocíclicos tem sido um importante alvo na descoberta de novas estruturas com atividades farmacológicas diversificadas. Recentemente, foi descrito que a maior parte dos fármacos em uso clínico apresenta em sua estrutura no mínimo um núcleo heterocíclico.<sup>10</sup> A obtenção de novos fármacos que contenham moléculas heterocíclicas é um dos fatores que estimulam a pesquisa nesta área de grande importância. Na década passada, Barreiro e colaboradores, reportaram que 85% dos fármacos disponíveis no mercado eram produzidos sinteticamente e, desses fármacos sintéticos, 62% pertenciam à classe dos heterociclos.<sup>2c</sup>

Dentre os heterociclos biologicamente ativos, os que apresentam heteroátomos de nitrogênio em suas estruturas são extensivamente encontrados na literatura, os quais são de grande interesse neste trabalho, destacando-se os compostos que apresentam um núcleo triazólico e um núcleo quinolínico.

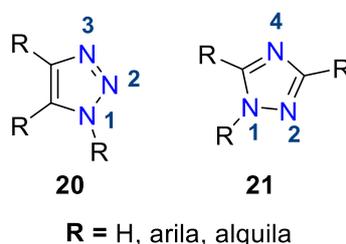
##### 2.1.1 Triazóis

É de grande interesse o estudo referente à síntese, propriedades químicas e biológicas dos triazóis. Estes são formados por um anel de cinco membros, sendo que três desses são átomos de nitrogênio e dois são átomos de carbono.<sup>3</sup> Existem dois diferentes regioisômeros relacionados aos

---

<sup>10</sup> Patrick, G.L. Em *An introduction to medicinal chemistry*, Oxford University Press: New York, 2009.

compostos triazólicos, os quais se diferenciam pela posição em que se encontram os átomos de nitrogênio, ou seja, 1,2,3-triazóis **20** e 1,2,4-triazóis **21**, no qual, o enfoque deste trabalho está na obtenção de compostos que contenham o núcleo 1,2,3-triazólico (Figura 3).<sup>3</sup>



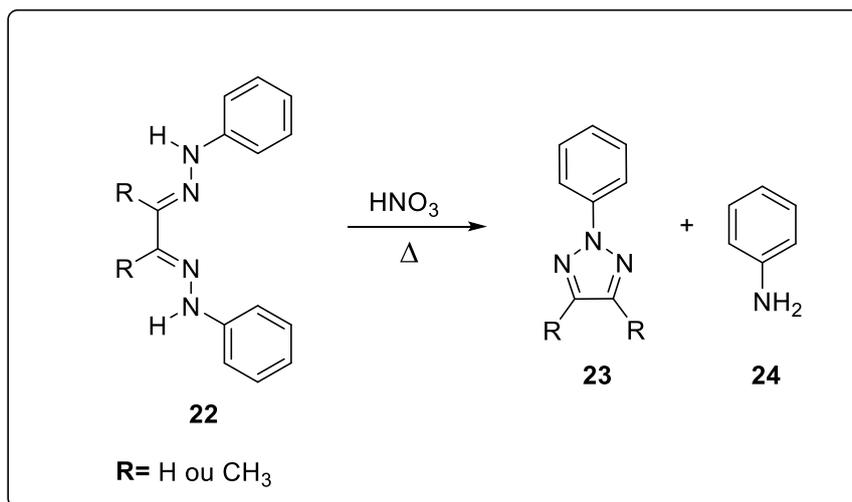
**Figura 3.** Estrutura química dos regioisômeros de triazóis.

Os triazóis têm despertado muito interesse por possuírem um vasto campo de aplicações, que vão desde usos como explosivos e agroquímicos, bem como apresentarem atividades biológicas diversificadas e por estarem presentes em diferentes fármacos mundialmente consumidos.<sup>5,11</sup> Existem descritas na literatura diversas rotas sintéticas para a obtenção de triazóis substituídos, sendo algumas metodologias clássicas ou mais recentes, que serão destacadas a seguir.

A síntese pioneira de triazóis foi desenvolvida por Pechmann e colaboradores, em 1888, através da reação entre a *bis*-fenil-hidrazonas **22** com ácido nítrico, em temperaturas elevadas. Através desta metodologia pode-se obter o triazol trissubstituído **23**, porém obteve-se a formação de anilina **24** como co-produto (Esquema 4).<sup>12</sup>

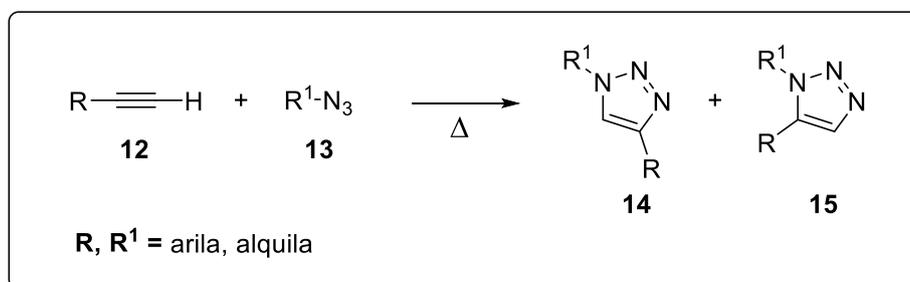
<sup>11</sup> (a) Declerck, V.; Toupet, L.; Martinez, J.; Lamty, F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2004. (b) Orgueira, H. A.; Fokas, D.; Isome, Y.; Chan, P. C. M.; Baldino, C.M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2911. (c) Xia, Y.; Li, W.; Qu, F.; Liu, X.; Berro, C.; Rauzy, E.; Peng, L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1695. (d) Alvarez, R.; Velazquez, S.; San, F.; Aquaro, S.; De, C.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Baçzarini, L.; Camarasa, M.J. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4185.

<sup>12</sup> (a) Pechmann, H. V.; Weshsarg, K.; *Ber.* **1888**, 21, 2992. (b) Pechmann, H. V.; Baltazer, O.; *Ann.* **1891**, 262, 302. (c) Pechmann, H. V.; *Ber.* **1888**, 21, 2756.



Esquema 4

Nos últimos anos é crescente o interesse nessa classe de composto, devido suas diversas atividades biológicas e aplicações, é estimulado estudos referentes ao desenvolvimento de metodologias sintéticas mais eficientes. Dentre estas metodologias de síntese, destaca-se a cicloadição 1,3-dipolar entre azidas **13** e alquinos terminais **12**, conhecida como cicloadição [3+2] de Huisgen (Esquema 5).<sup>4</sup>



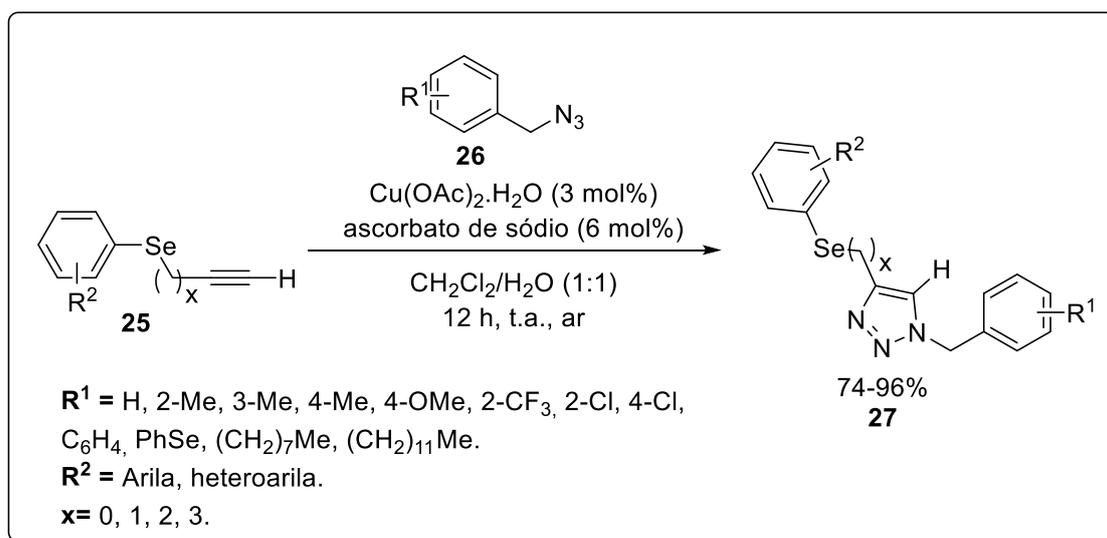
Esquema 5

Contudo, a síntese de 1,2,3-triazóis através dessa metodologia apresenta algumas desvantagens, além da necessidade de elevadas temperaturas, a formação de uma mistura regioisomérica de triazóis 1,4-substituídos e 1,5-substituídos.<sup>4</sup>



Nesse sentido, diferentes estratégias sintéticas para a obtenção de triazóis utilizando catálise de cobre vêm sendo descritas na literatura, através de uma série de sais de cobre.

Nosso grupo de pesquisa publicou em 2012 a obtenção de selenotriazóis **27** através da utilização de sais de cobre. Neste trabalho, descreveu-se o uso de compostos orgânicos contendo selênio em reações de cicloadição 1,3-dipolar, através da reação de selenetos de alquinila **25** e benzilazidas **26**, na presença de acetato de cobre hidratado (Esquema 7).<sup>13</sup>



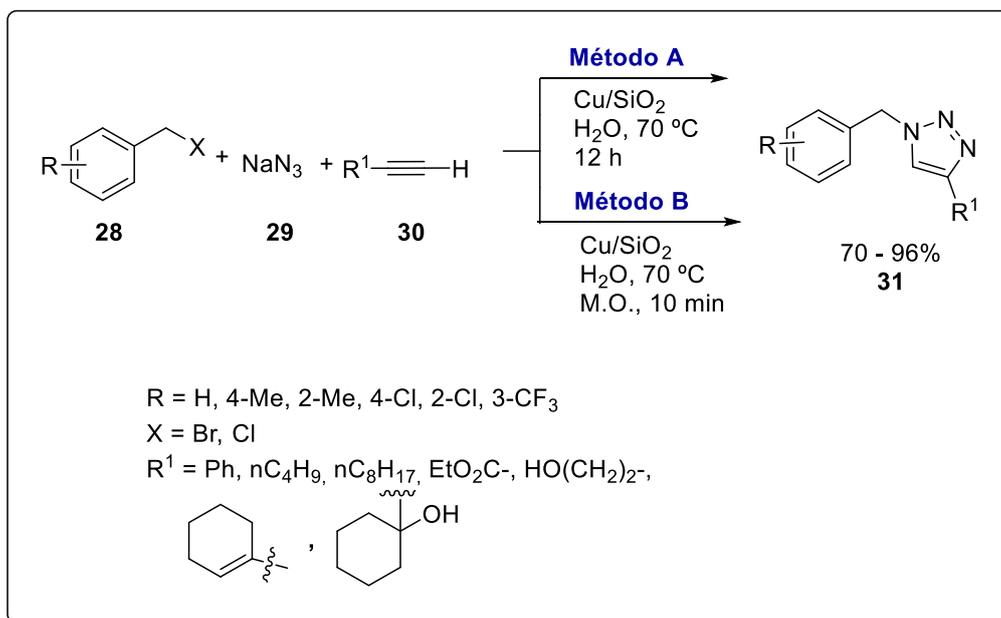
Esquema 7

Os selenotriazóis **27** foram obtidos sob condições de reações brandas, sendo os produtos das reações obtidos em bons rendimentos, utilizando-se uma rota sintética simples, em um tempo reacional de 12 horas e à temperatura ambiente.<sup>13</sup>

Em 2014, Radatz e colaboradores, descreveram a síntese de 1,2,3-triazóis **31** utilizando um sistema de Cu/SiO<sub>2</sub> como catalisador através de uma reação multicomponente entre o haleto de benzila **28**, a azida de sódio **29**, o alquino terminal **30** e o catalisador, em meio aquoso (Esquema 8).<sup>14</sup>

<sup>13</sup> Saraiva, M. T.; Seus, N.; Souza, D.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Alves, D. *Synthesis*, **2012**, *44*, 1997.

<sup>14</sup> Radatz, C. S.; Soares, L. A.; Vieira, E. R.; Alves, D.; Russowsky, D.; Schneider, P. H. *New J.Chem.* **2014**, *38*, 1410.



Esquema 8

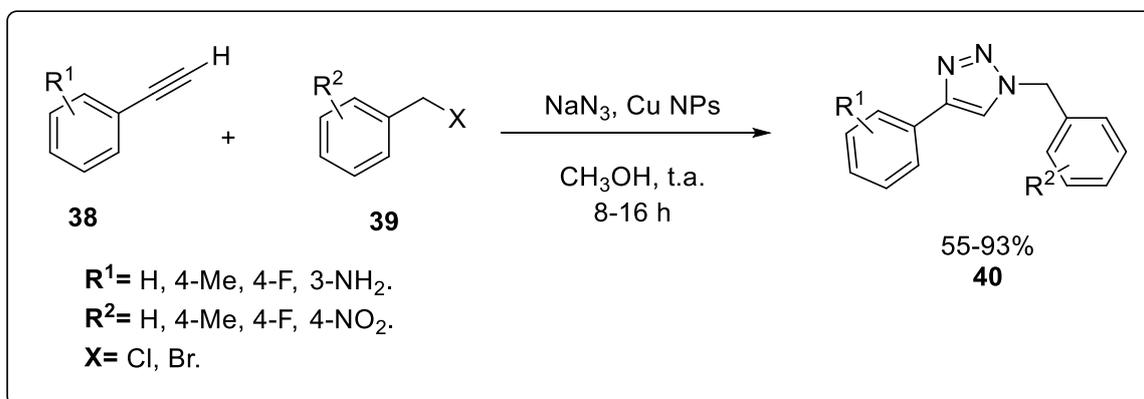
Os produtos **31** foram obtidos após 12 horas de reação de bons a excelentes rendimentos, sob aquecimento convencional. Com o intuito de utilizar uma metodologia de aquecimento não clássica, os autores propuseram o uso irradiação de micro-ondas e, dessa forma além da metodologia ter se mostrado eficiente, houve uma redução nos tempos reacionais. Destaca-se ainda que neste trabalho houve a reutilização do sistema catalítico em até quatro ciclos sem a perda significativa de sua eficiência (92-80%).<sup>14</sup>

Recentemente, Jiang e colaboradores através do uso de catálise heterogênea utilizando como catalisador o sulfato de cobre pentaidratado descrevem a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas orgânicas **32** e alquinos terminais **33**, em meio aquoso a 100 °C (Esquema 9).<sup>15</sup>

<sup>15</sup> Jiang, Y.; Kong, D.; Zhao, J.; Zhang, W.; Xu, W.; Li, W., Xu, G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2410.

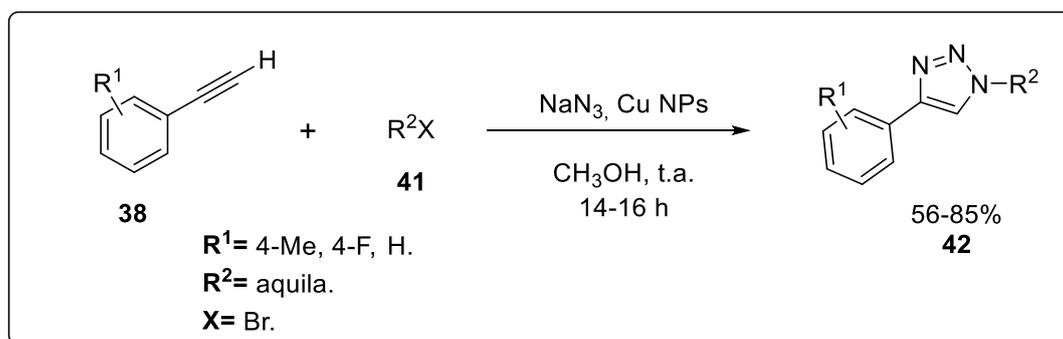


presença de azida de sódio **29**, utilizando cobre nanopartículas em metanol, sob temperatura ambiente (Esquema 11).<sup>16</sup>



Esquema 11

Através da utilização de haletos de alquila **41**, nas mesmas condições reacionais anteriores, os autores obtiveram diversos triazóis substituídos **42** em bons a excelentes rendimentos (56-85%). Neste trabalho, foi possível reutilizar o sistema catalítico por mais três ciclos reacionais sem perder sua eficiência (93-87%) (Esquema 12).<sup>16</sup>



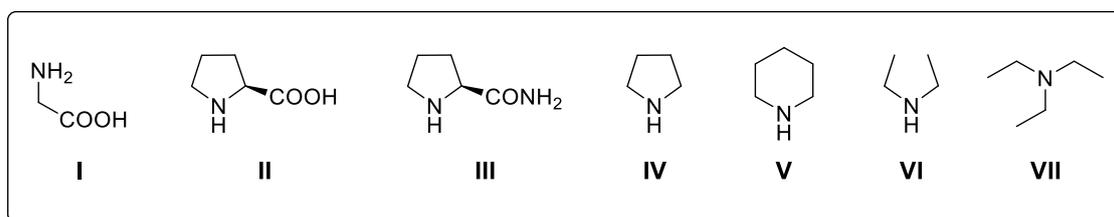
Esquema 12

Do ponto de vista sintético, existem diversos trabalhos descritos na literatura para a síntese de novos compostos triazólicos através da utilização de catálise de cobre. Porém, o acúmulo em traços destes catalisadores após

<sup>16</sup> Huang, L.; Liu, W.; Wu, J.; Fu, Y.; Wang, K.; Huo, C.; Du, Z. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 2312.

purificação pode induzir danos em alguns sistemas biológicos,<sup>7</sup> o qual restringe a utilização destas estruturas quando deseja-se estudar os compostos em tecnologia em química biológica.<sup>6</sup> Deste modo, uma estratégia que vem sendo estudada por químicos orgânicos sintéticos é a substituição destes catalisadores metálicos por organocatalisadores, reparando assim esta limitação.<sup>8</sup>

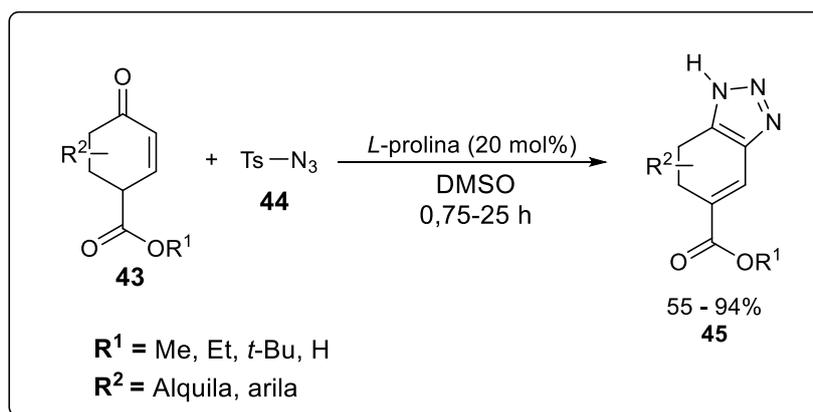
A organocatálise consiste na utilização de compostos orgânicos como catalisadores em diversas reações, em um sistema livre de qualquer metal. Metodologias envolvendo organocatálise tem gerado destaque em síntese orgânica através de reações utilizando condições brandas para a formação de novas ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo. Além disto, estes compostos são de baixo custo e fácil obtenção. Como exemplos de organocatalisadores tem-se a glicina **I**, *L*-prolina **II**, (*S*)-pirrolidina-2-carboxamida **III**, pirrolidina **IV**, piperidina **V**, dietilamina **VI** e trietilamina **VII** (Figura 4).<sup>8b</sup>



**Figura 4.** Estrutura química de diferentes organocatalisadores.

Neste sentido, ultimamente, diversos químicos orgânicos sintéticos tem desenvolvido novas metodologias de síntese para a obtenção de compostos heterocíclicos envolvendo organocatálise.

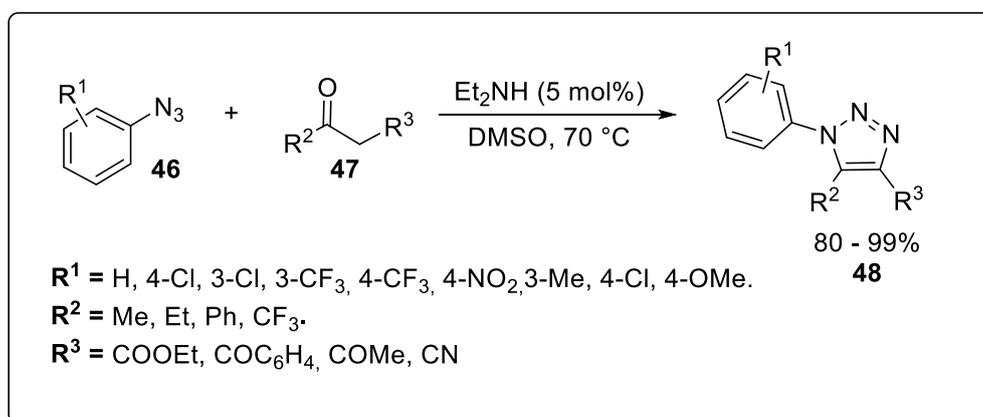
A primeira rota sintética utilizando organocatalisador para a obtenção de 1,2,3-triazóis foi descrita em 2008 por Ramachary e colaboradores.<sup>8a</sup> Neste trabalho, os autores propuseram a síntese regioespecífica de triazóis através de reações de cicloadição enamino-azidas entre tosilazidas **44** e ésteres de Hagemann **43**, utilizando *L*-prolina como organocatalisador (Esquema 13).<sup>8a</sup>



Esquema 13

Os respectivos produtos **45** foram obtidos em bons rendimentos utilizando organocatalisador em 20 mol% para favorecer a reação de cicloadição.<sup>8a</sup>

Em 2011, Wang e colaboradores descreveram a síntese de triazóis substituídos através da geração de uma enamina *in situ* utilizando como catalisador uma amina secundária, arilazidas **46** e cetonas **47** (Esquema 14).<sup>8b</sup>

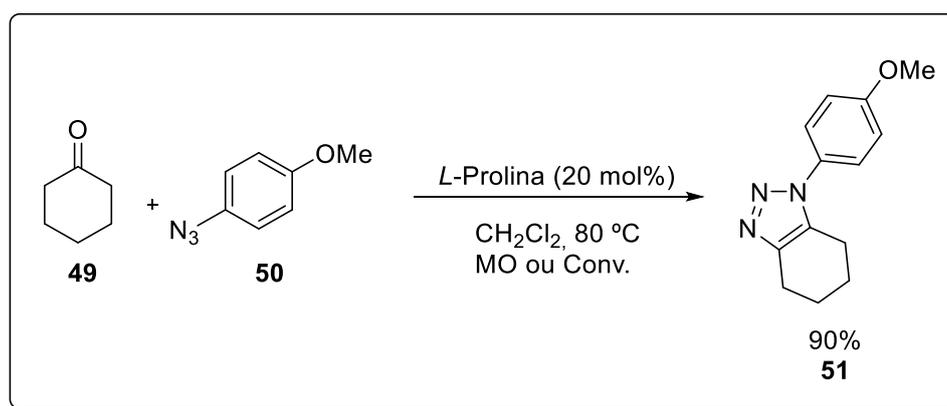


Esquema 14

Neste trabalho foi demonstrada uma síntese regioseletiva dos triazóis **48** através de reações de cicloadição enamida-azida na presença de dietilamina. Uma série de azidas,  $\beta$ -cetoésteres,  $\beta$ -dicetonas e  $\alpha$ -cianocetonas foram utilizadas, comprovando a versatilidade do método, gerando os triazóis

**48** de interesse com rendimentos de 80-99% em tempos que variaram de 1 a 48 horas de reação.<sup>8b</sup>

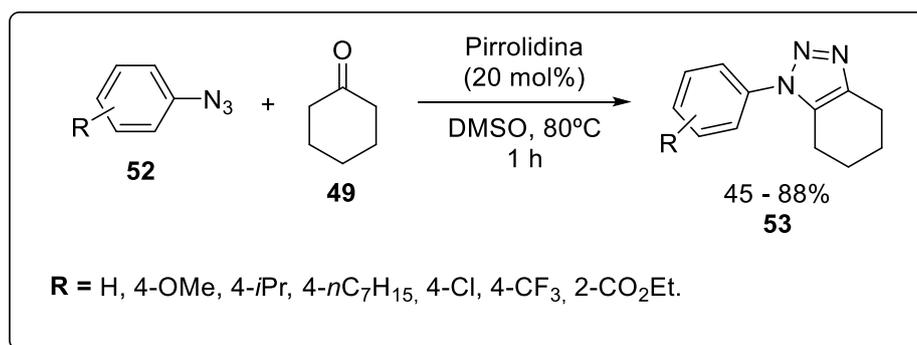
No mesmo ano, Pons e colaboradores relataram a síntese de *N*-aril-1,2,3-triazóis **51** a partir de reações de cicloadição entre cetonas **49** e arilazidas **50**. Os autores propuseram a síntese de uma variedade de derivados de triazóis com rendimentos que variaram de 39 a 90%, sob aquecimento de 80 °C (Esquema 15).<sup>8c</sup>



Esquema 15

Esse trabalho descreve também a síntese de triazóis utilizando irradiação de micro-ondas, ocorrendo uma diminuição significativa nos tempos reacionais, os quais passaram de dias para horas. Destaca-se ainda que os rendimentos obtidos em ambos os casos foram semelhantes. Porém, os autores descrevem como limitação do método, nos dois casos analisados, a utilização de arilazidas somente com grupos doadores de elétrons, no qual, ao utilizar arilazidas substituídas com halogênios houve um decréscimo no rendimento.<sup>8c</sup>

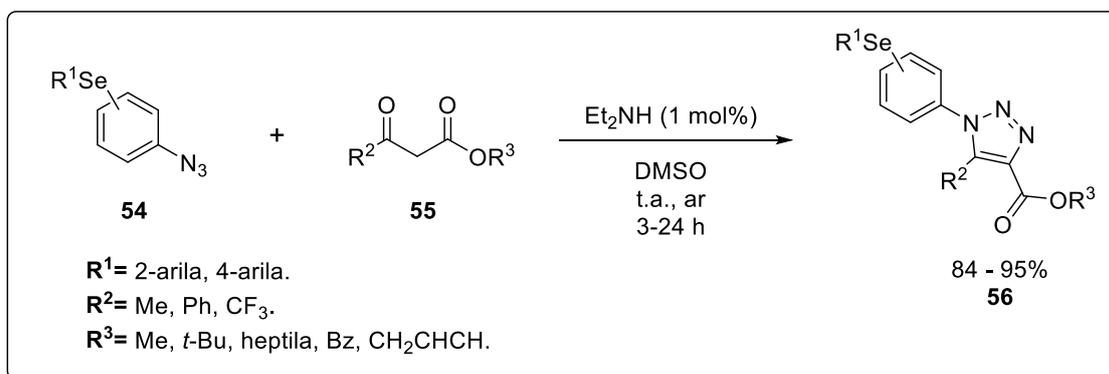
Nesse sentido, recentemente, Wang e colaboradores promoveram a síntese de diversos triazóis através de reações entre compostos carbonílicos **49** comercialmente disponíveis e azidas orgânicas **52**, utilizando a pirrolidina como organocatalisador (10 mol % e 20 mol %) (Esquema 16).<sup>8d</sup>



Esquema 16

Através da metodologia utilizada por Wang foi possível obter 1,2,3-triazóis **53** em bons a excelentes rendimentos (45-88%), havendo a formação de um único regioisômero. Nesse trabalho os autores mencionam a importância dessa metodologia, visto que foi possível realizar a reação utilizando arilazidas tanto com grupos doadores quanto com grupamentos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático.<sup>8d</sup>

No ano de 2012, o nosso grupo de pesquisa relatou a obtenção de arilselanyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilatos **56** através de reações de cicloadição entre azidas contendo átomo de selênio **54** e  $\beta$ -cetoésteres **55** (Esquema 17).<sup>8e</sup>

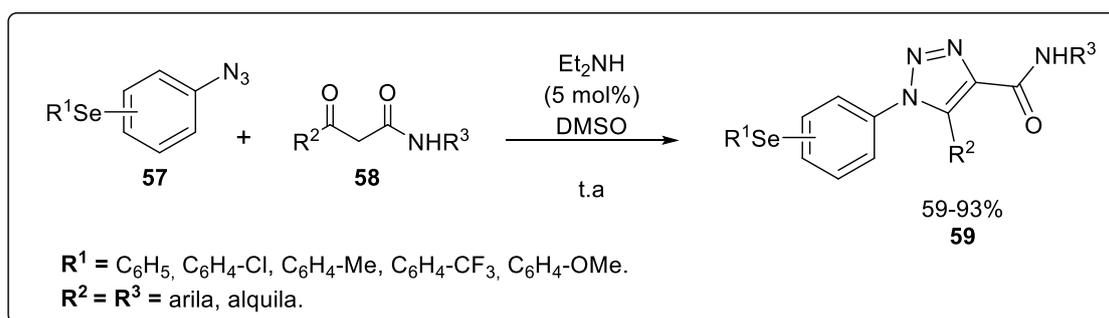


Esquema 17

Neste trabalho, obtiveram-se quinze exemplos de triazóis substituídos **56** com excelentes rendimentos que variaram de 84 a 95%, em curtos tempos reacionais, utilizando a dietilamina como organocatalisador. No mesmo trabalho, os autores propuseram a utilização de uma forma alternativa de aquecimento, o micro-ondas, diminuindo-se o tempo reacional de horas (3-24

h) para apenas 10 minutos, nas mesmas condições reacionais. O produto foi obtido em um rendimento de 94%, mostrando a eficiência desta metodologia.<sup>8e</sup>

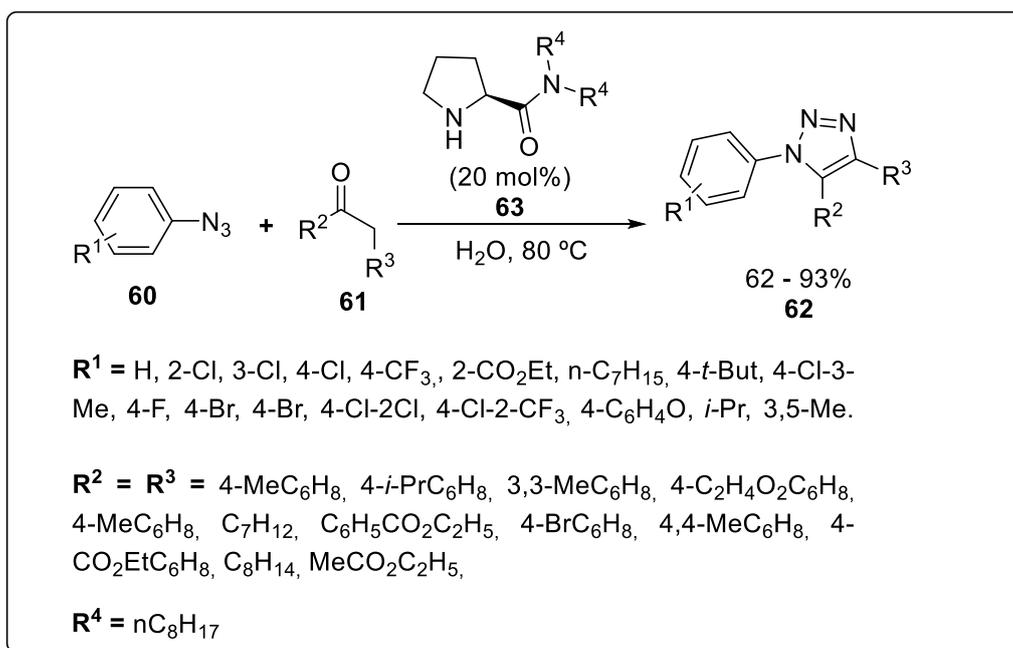
Recentemente, Alves e colaboradores desenvolveram uma metodologia para a obtenção de (arilselanil)fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamidas **59** via organocatálise. Este trabalho envolveu a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas contendo selênio **57** e uma série de  $\beta$ -cetoamidas **58** (Esquema 18).<sup>8f</sup>



Esquema 18

Estas reações se mostraram eficientes para uma variedade de substratos, gerando os produtos correspondentes com rendimentos que variaram de 59 a 93% em curtos tempos reacionais, na presença de  $Et_2NH$  (5 mol%) como organocatalisador e DMSO como solvente, a temperatura ambiente.<sup>8f</sup>

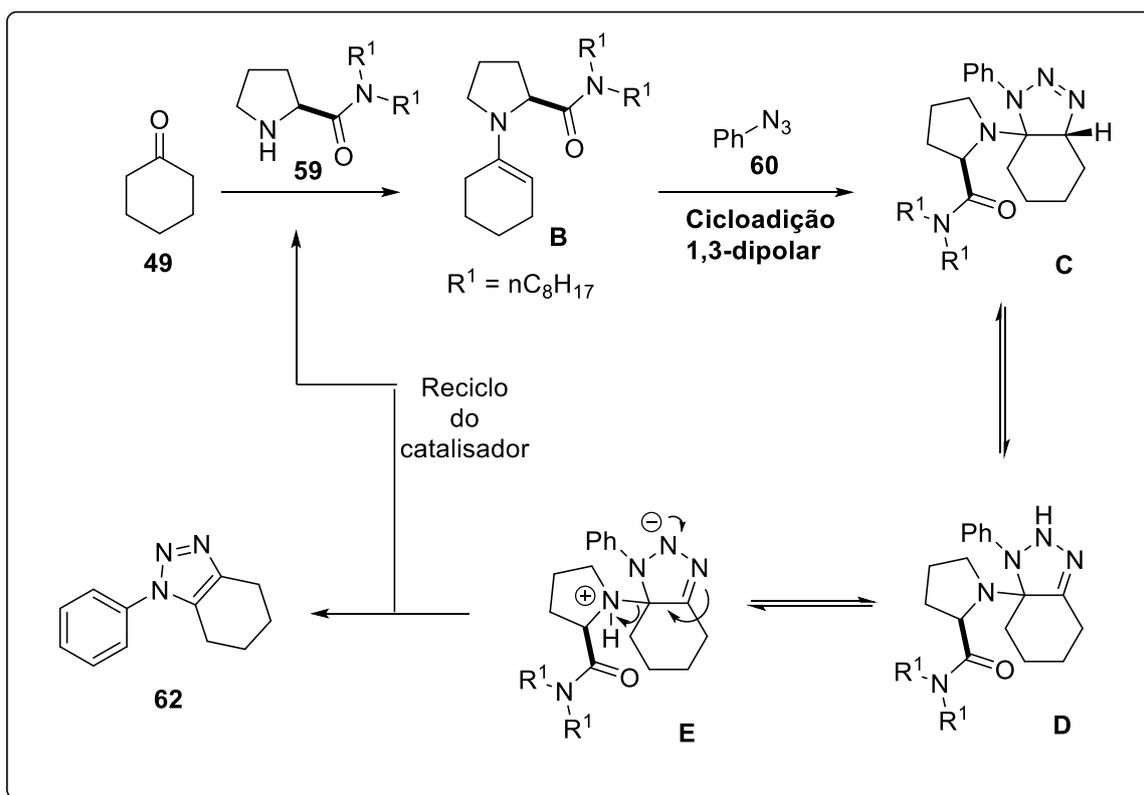
Yeung e colaboradores descreveram uma metodologia simples para reações de cicloadição 1,3-dipolar, e obtiveram um série de 1,2,3-triazóis **62** com rendimentos que variaram de 62 a 93%, utilizando água como solvente (Esquema 19).<sup>8g</sup> Através da utilização de um catalisador de cadeia alifática longa como a prolinamida **63** em meio aquoso, foi possível a obtenção dos 1,2,3-triazóis em tempos que variaram de 24 a 48 h de reação.<sup>8g</sup>



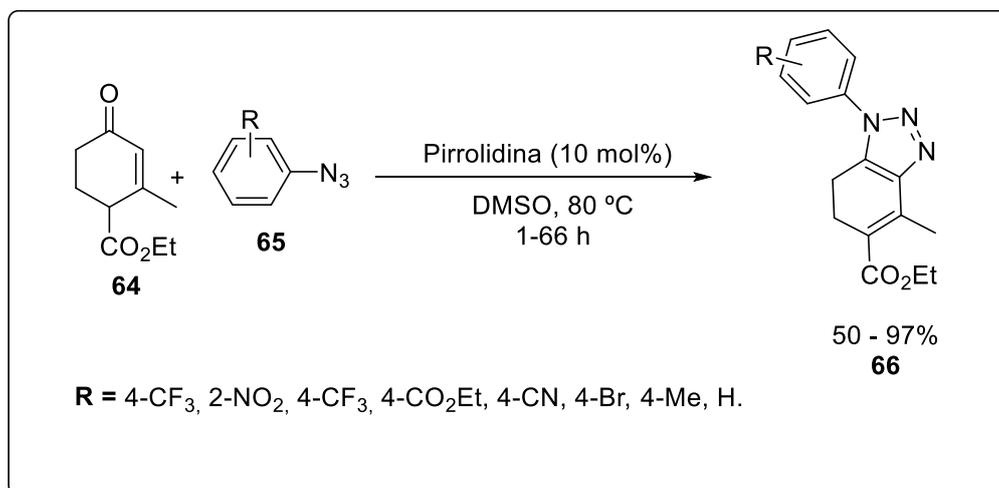
Esquema 19

Além disso, os autores demonstraram a eficiência da metodologia quando utilizaram uma variedade de cetonas cíclicas e  $\beta$ -cetoésteres. Em ambos os casos os rendimentos satisfatórios foram mantidos, em tempos de reação que variaram de 24 a 48 h.<sup>89</sup>

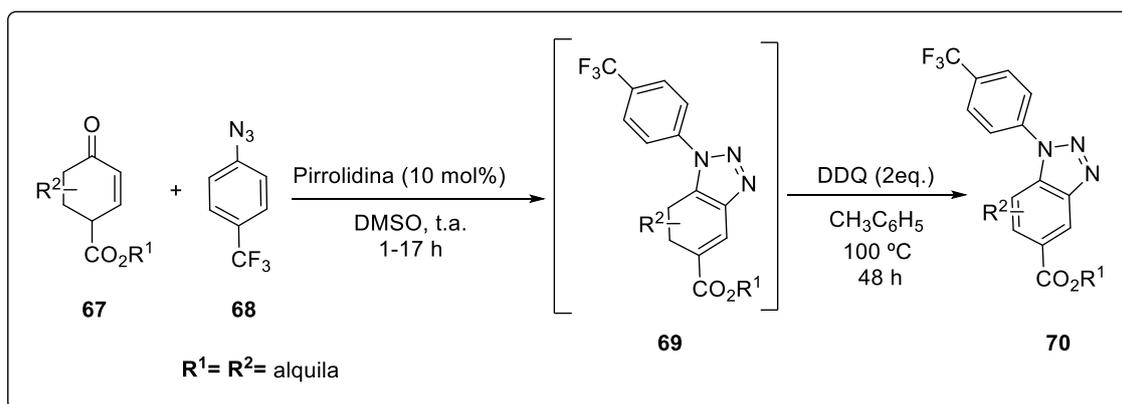
Yeung e colaboradores ainda propuseram que o mecanismo desta reação ocorre primeiramente através de uma condensação entre o catalisador **63** e o composto carbonílico **49** havendo a formação de um intermediário enamínico **B**. Este reage com a fenilazida **60** através de uma cicloadição 1,3-dipolar formando uma triazolina **C**. Em seguida acontece uma transferência de hidrogênio, formando o intermediário **D**. Após a formação do intermediário zwitteriônico **E**, cuja carga negativa é estabilizada por ressonância, acontece a eliminação do catalisador para haver a formação do composto triazólico **60** desejado (Esquema 20).<sup>89</sup>



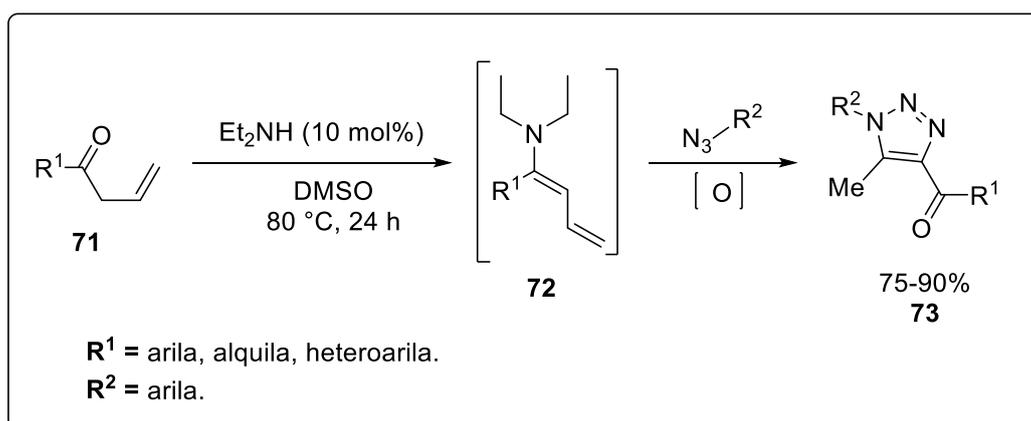
Uma síntese semelhante foi descrita por Ramachary e colaboradores, onde foram sintetizados *N*-aryl-1,2,3-triazóis **66**. Neste trabalho, os autores obtêm os produtos em bons rendimentos utilizando a pirrolidina como organocatalisador e dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente. Inicialmente variou-se as azidas aromáticas **65** e os produtos foram obtidos com rendimentos de 50 a 97% (Esquema 21).<sup>8h</sup>



Em um segundo momento, ampliou-se a metodologia para uma série de cetonas, no qual os produtos desejados foram obtidos com rendimentos que variaram de 60 a 95%. No mesmo trabalho, foi possível através de uma metodologia *one pot*, realizar uma aromatização oxidativa dos compostos para a formação de *N*-arilbenzotriazóis **70** (Esquema 22).<sup>8h</sup>



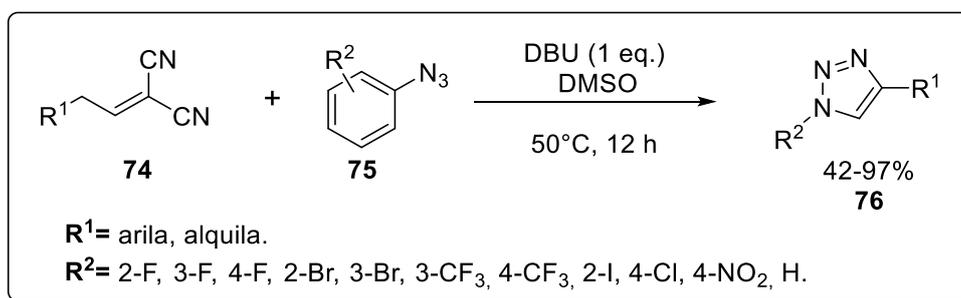
No ano de 2014, Li e colaboradores descreveram a formação de diversos triazóis **73** através de uma metodologia utilizando dietilamina ( $\text{Et}_2\text{NH}$ ) como catalisador e DMSO como solvente, em tempos reacionais de 24 h (Esquema 23).<sup>8i</sup>



Nesse trabalho os autores destacam que o uso de cetonas alílicas **71** levaram a formação de uma série de triazóis substituídos **73**, com rendimentos

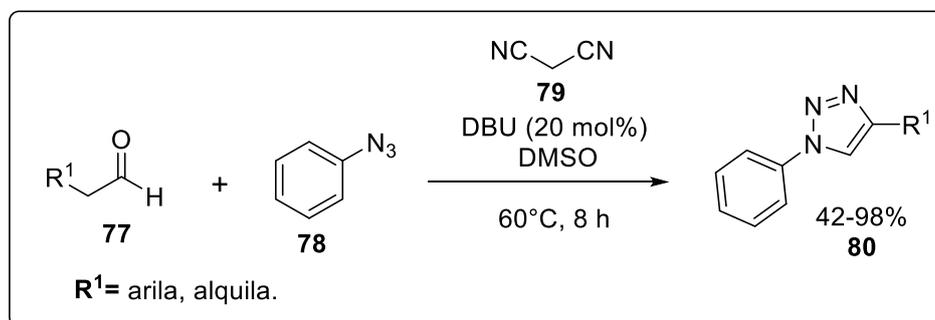
que variaram de 75 a 90%, visto que até o presente momento essas cetonas alílicas não haviam sido utilizadas para esse tipo de reação.<sup>8i</sup>

No ano de 2014, Paixão e colaboradores descreveram uma metodologia simples e eficiente, livre de metais, para a obtenção regioseletiva de 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos **76** através de uma cicloadição 1,3-dipolar entre malononitrilas **74** e azidas orgânicas **75** na presença de 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) como organocatalisador, DMSO como solvente e 50 °C (Esquema 24).<sup>8j</sup>



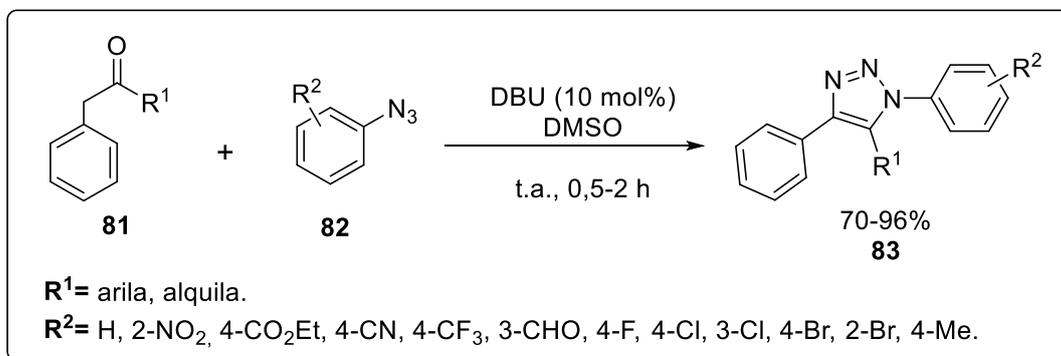
Esquema 24

Os autores demonstraram a eficiência do método através da síntese de uma série de triazóis **80** em bons a excelentes rendimentos (42-98 %) e curtos tempos reacionais. Neste mesmo trabalho, os autores também obtiveram uma variedade de triazóis substituídos **80** através da reação one-pot entre aldeídos **77**, fenilazida **78** e malonitrila **79**, nas mesmas condições anteriores (Esquema 25).<sup>8j</sup>



Esquema 25

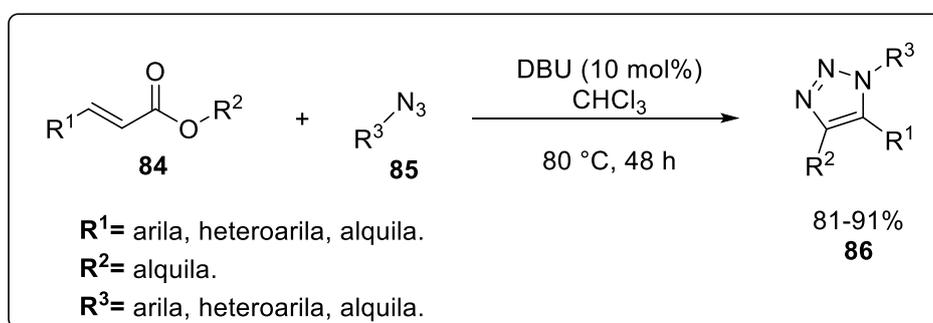
Recentemente, Ramachary e colaboradores relataram a síntese de 1,4-diaril-5-metil(alquila)-1,2,3-triazóis **83** através de uma reação organocatalítica de cicloadição [3+2] entre azidas **82** e cetonas **81** via enolato (Esquema 26).<sup>8k</sup>



Esquema 26

Os autores sintetizaram uma série de 1,2,3-triazóis **83** em excelentes rendimentos, a temperatura ambiente e em curtos tempos reacionais utilizando-se DBU como organocatalisador e DMSO como solvente. A metodologia utilizada destaca-se por ser regioseletiva, de fácil operação e por apresentar materiais de partida de fácil obtenção.<sup>8k</sup>

Nesta mesma linha de pesquisa, Wang e colaboradores publicaram em 2014 uma nova metodologia de síntese de triazóis **86** através de uma reação oxidativa intermolecular azida-zwitterion entre via organocatálise. Os autores demonstram que através da utilização de DBU como organocatalisador, olefinas deficientes de elétrons **84** reagem rapidamente com azidas **85** em reações de cicloadição dipolar (Esquema 27).<sup>8l</sup>



Esquema 27

A metodologia descrita mostrou-se eficiente formando-se triazóis trissubstituídos **86** em altos rendimentos (81-91%) e em excelentes regioseletividades.

### 2.1.2 Quinolinas

Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados encontram-se as quinolinas **89** (Figura 4), também chamadas de 1-azonaftalenos ou benzo[*b*]piridinas, que pertencem a uma classe caracterizada por conter um anel benzênico **87** fundido a um anel piridínico **88**.<sup>10</sup> Este é um composto líquido e incolor de caráter alcalino, que apresenta odor característico, miscível em muitos solventes orgânicos e muito utilizado como solvente em reações que necessitam temperaturas elevadas (ponto de ebulição = 237 °C) (Figura 5).<sup>9</sup>

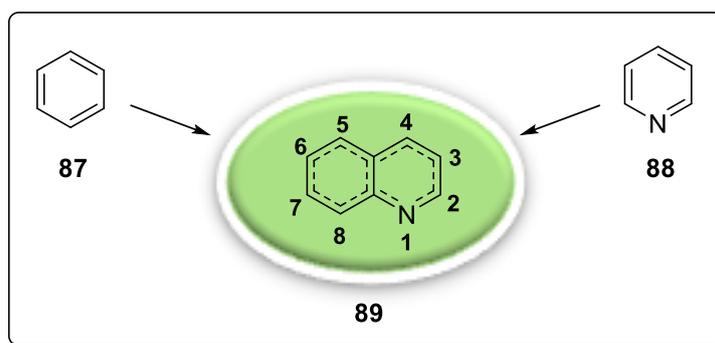
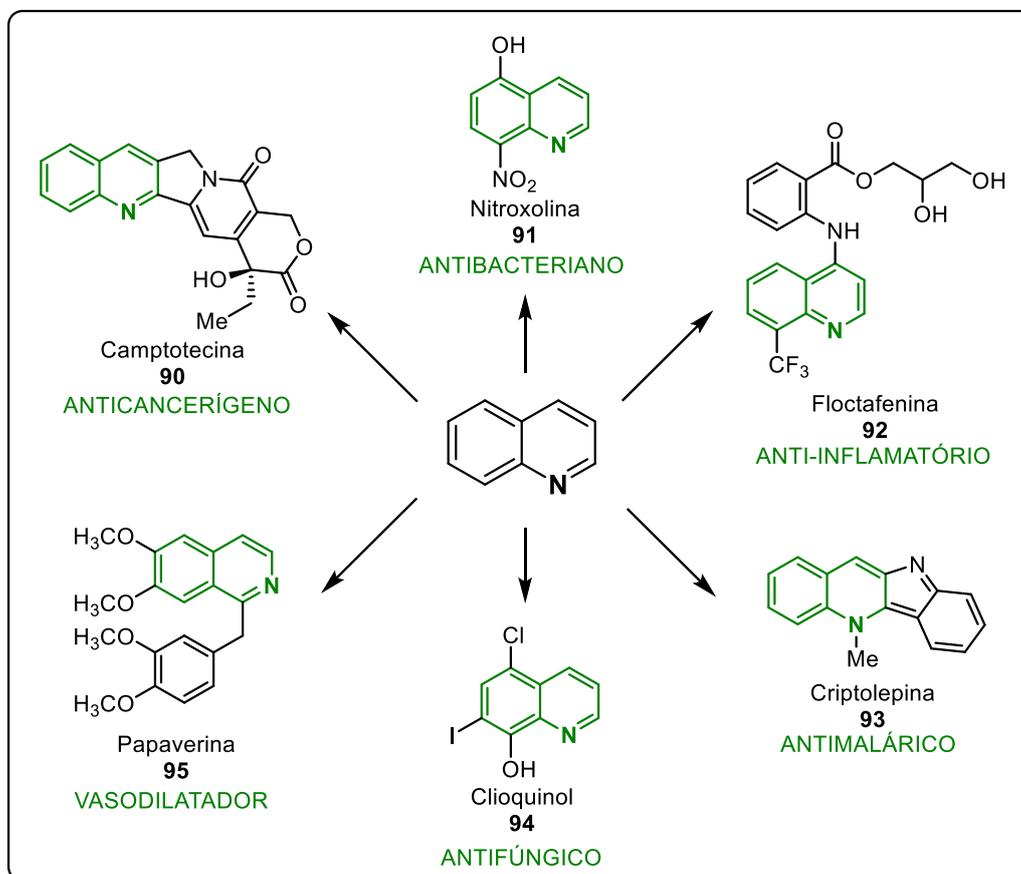


Figura 5. Estrutura básica da quinolina.

Atualmente, compostos contendo núcleos quinolínicos e seus derivados tem atraído grande atenção de pesquisadores uma vez que estas estruturas podem ser obtidas tanto de fontes naturais, quanto uma série de rotas sintéticas descritas na literatura. Além disto, é uma importante classe de moléculas bioativas por apresentarem um amplo campo de aplicação no ramo

farmacológico, tais como: antimalárica<sup>17</sup>, anti-inflamatório<sup>18</sup>, antibiótico<sup>19</sup>, anti-hipertensivo<sup>20</sup> e anticâncer<sup>21</sup> (Figura 6).



**Figura 6.** Exemplos de moléculas bioativas que contêm o núcleo quinolínico em sua estrutura.

Por muitas décadas a 4,7-dicloroquinolina **96** foi utilizada como material de partida para a síntese de fármacos com potencial antimalárico, devido ao seu baixo custo e baixa toxicidade.<sup>22,23</sup> Também encontram-se descrito na

<sup>17</sup> White N. J. *N. Eng. J. Med.*, **1996**, 335, 800.

<sup>18</sup> Chen Y.; Zhao Y.; Lu C., Tzeng C.; Wang J.P. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 4373.

<sup>19</sup> Xiao Z.; Wang X.; Wang P.; Zhou Y.; Zhang J.; Zhang L.; Zhou J.; Zhou S.; Ouyang H.; Lin X.; Mustapa M.; Reyinbaike A.; Zhu H. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 80, 92.

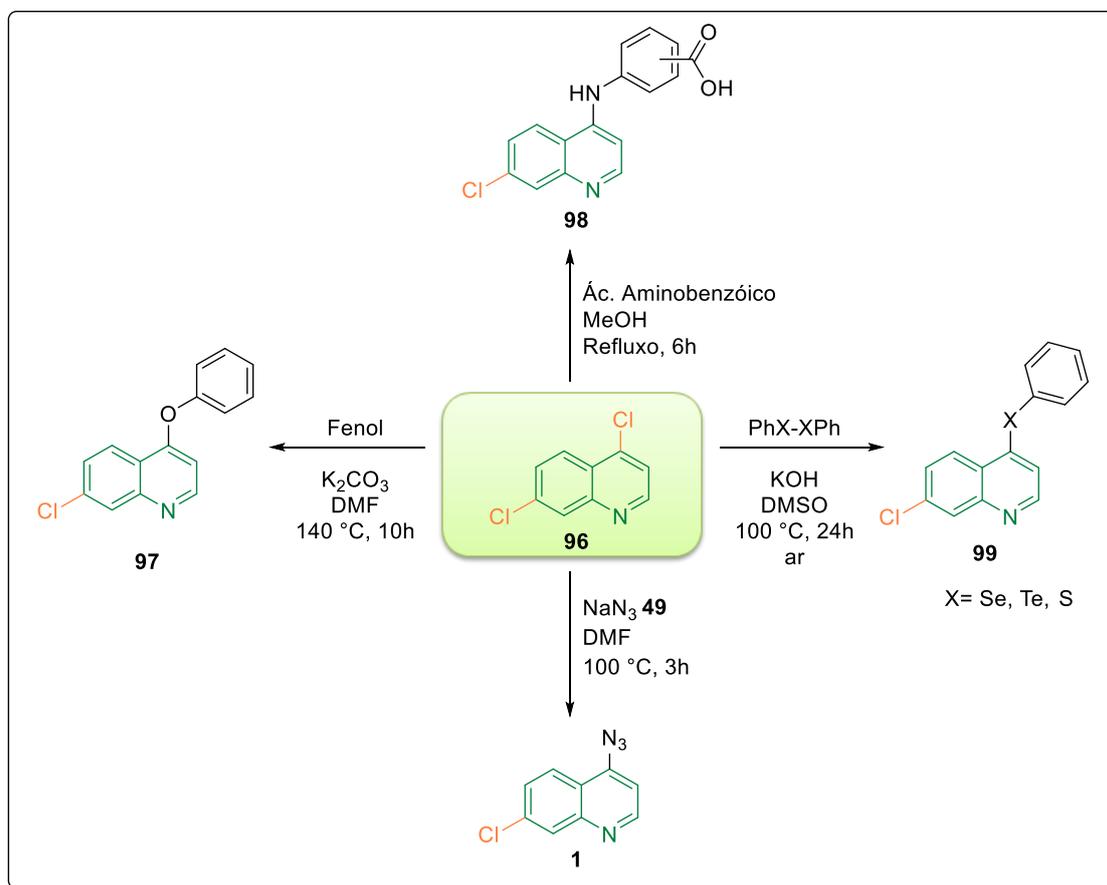
<sup>20</sup> Bernotas R. C.; Singhaus R. R.; Kaufman D. H.; Ullrich J.; Fletcher H.; Quinet E.; Nambi P.; Unwalla R.; Wilhelmsson A.; Goos-Nilson A.; Farnegardh M.; Wrobel J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 1663.

<sup>21</sup> Wang, Y., Ai, J., Wang, Y., Chen, Y., Wang, L., Liu, G., Geng, M., Zhang, A. *J. Med. Chem.*, **2007**, 54, 2127.

<sup>22</sup> Minzi O. M. S.; Rais M.; Svensson J.O.; Gustafsson L. L.; Ericsson O. *J. Chromatogr. B.*, **2003**, 783, 473.

<sup>23</sup> Dua V. K.; Gupta N. C.; Sharma V. P.; Subbarao S. K. J. *Chromatogr. B.*, **2004**, 803, 371.

literatura diversas metodologias para a síntese de compostos que contenham um núcleo quinolínico a partir da 4,7-dicloroquinolina **96**, como por exemplo a 7-cloro-4-azidoquinolina **1**,<sup>24</sup> 7-cloro-4-amino(oxi)quinolina **97**,<sup>25</sup> 7-cloro-4-anilino-quinolina **98**,<sup>26</sup> 4-arylcalcogenil-7-cloroquinolino **99**<sup>27</sup> (Esquema 28).



Esquema 28

Em 2009, Souza e colaboradores descreveram a síntese para a 7-cloro-4-azidoquinolina **1**, a qual é utilizada como material de partida para este trabalho de dissertação, utilizando como reagente a 4,7-dicloroquinolina **96**. A reação ocorreu na presença de azida de sódio **29** como fonte de nitrogênios e

<sup>24</sup> Souza, M. V. N.; Pais, K. C.; Kaiser, C. R.; Peralta, M. A.; Ferreira, M. L.; Lourenço, M. C. S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 1474.

<sup>25</sup> Fonseca-Berzal, C.; Ruiz, F. A. R.; Escario, J. A.; Kouznetsov, V. V.; Gómez-Barrio, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 1209.

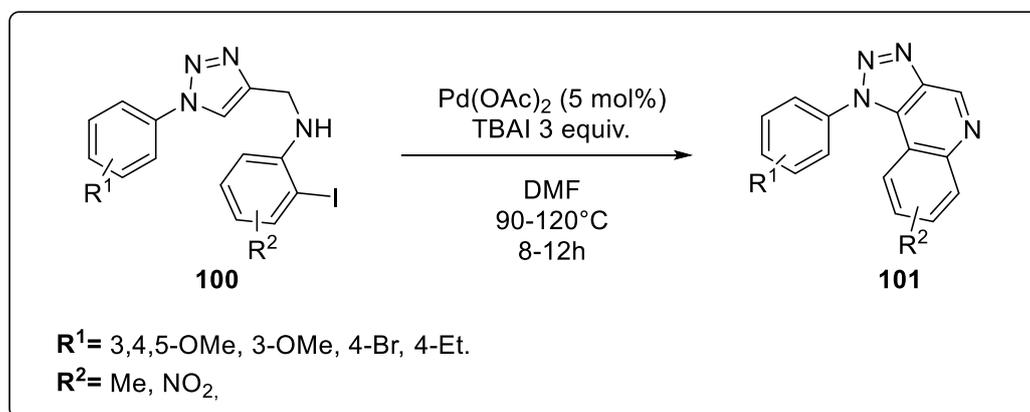
<sup>26</sup> Hieu, B. T.; Thuy, V. T.; Tien, H. X.; Vu, T. K. *Asian J. Chem.*, **2013**, *25*, 4453.

<sup>27</sup> Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, M. R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 40.

DMF como solvente, a 100 °C. O produto de interesse foi obtido com 70% de rendimento em apenas 3 h de reação (Esquema 28).<sup>24</sup>

Nesse sentido a busca por novas metodologias de síntese para a formação de compostos heterocíclicos, que contenham um núcleo triazólico e um núcleo quinolínico em sua estrutura, é de grande interesse aos químicos orgânicos sintéticos.

Chen e colaboradores publicaram em 2013 uma interessante metodologia para a síntese de triazóis fundidos a um núcleo quinolínico **101** via catálise de paládio, em DMF como solvente e utilizando o aditivo iodeto de tetrabutilamônio (TBAI) para acelerar a reação, na ausência de qualquer ligante (Esquema 29).<sup>28</sup>



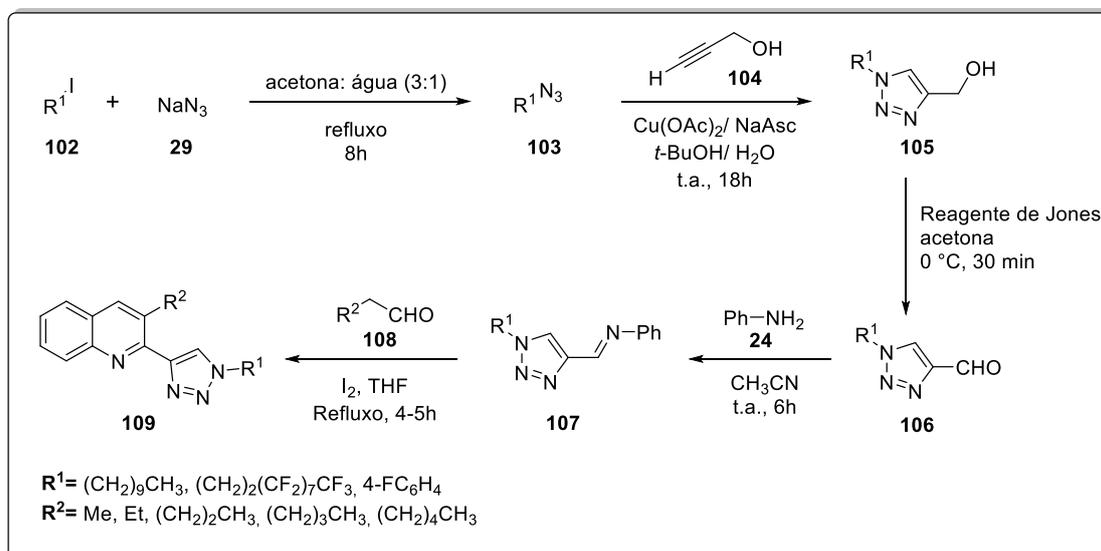
Esquema 29

Neste trabalho foi possível obter-se uma variedade de compostos, sendo que vários grupos funcionais foram testados. Os autores ainda destacam que alguns dos compostos sintetizados apresentaram atividades biológicas frente diferentes tipos de células cancerígenas.<sup>28</sup>

No mesmo ano, Rao e colaboradores relataram a síntese de quinolinas substituídas com grupamentos triazólicos. A reação de “click chemistry” entre álcoois propargílicos **105** e alquilazidas **103**, sob condições de Sharpless gerou exclusivamente os triazóis 1,4-substituídos **105**. Posteriormente, o composto **105** foi oxidado ao aldeído **106**, seguido da reação com anilina **24**. Na última etapa desta metodologia ocorreu a reação com uma série de aldeídos **108** e

<sup>28</sup> Chen, C.; Yang, C.; Hu, W.; Vandavasi, J. K.; Chung, M.; Wang, J. *RSC Adv.*, **2013**, 3, 2710.

iodo molecular formando as correspondentes estruturas de interesse **109** (Esquema 30).<sup>29</sup>

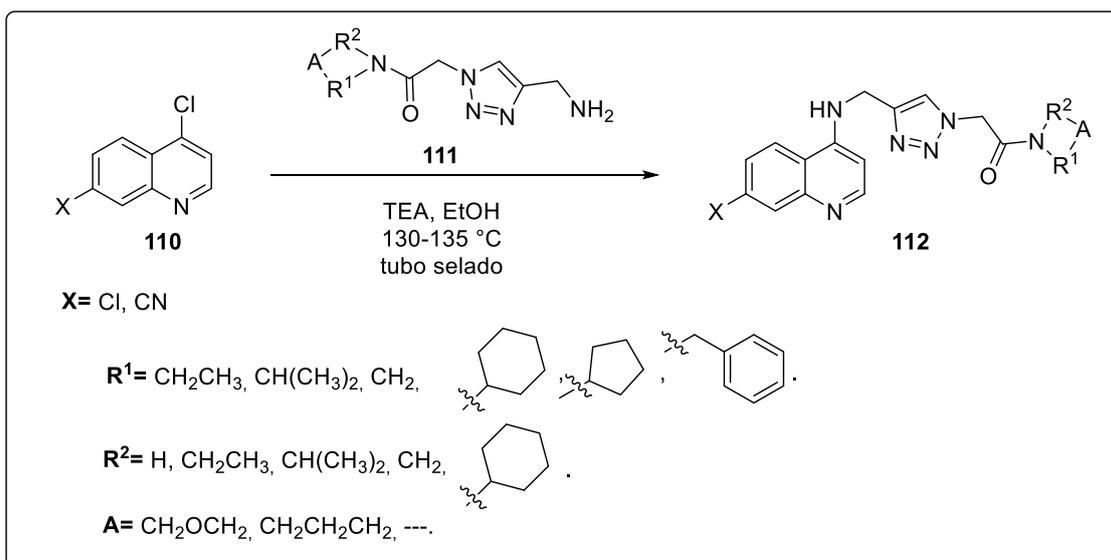


Esquema 30

Joshi e colaboradores descreveram a síntese bem sucedida de uma série de triazóis contendo um núcleo quinolínico **112** através da reação entre um grupamento quinolínico **110** e uma amina primária funcionalizada com um núcleo triazólico **111** na presença de trietanolamina (TEA) e etanol como solvente (Esquema 31).<sup>30</sup>

<sup>29</sup> Rao, P. S.; Kurumurthy, C.; Veeraswamy, B.; Kumar, G. S.; Rao, P. S.; Pamanji, R.; Rao, J. V.; Narsaiah, B. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *23*, 1225.

<sup>30</sup> Joshi, M. C.; Wicht, K. J.; Taylor, D.; Hunter, R.; Smith, P. J.; Egan, T. J. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *69*, 338.

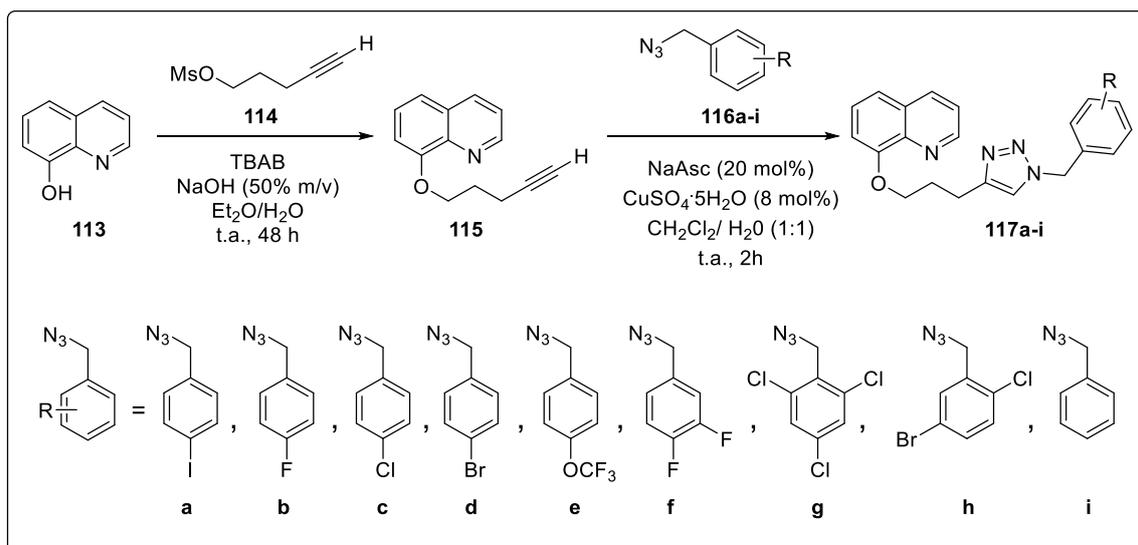


Esquema 31

Através desta metodologia pode-se obter vários compostos com bons a excelentes rendimentos e também com compostos que apresentaram resultados significativos quando avaliado a sua atividade antimalárica *in vitro*.<sup>30</sup>

Freitas e colaboradores publicaram em 2014 um estudo referente a síntese de doze novos compostos **117a-i** derivados da 8-hidroxiquinolina **113** com bons rendimentos através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre 8-O-alquilado-quinolina **115** contendo um alquino terminal e diversas benzilazidas **116a-i**, catalisadas por cobre (Esquema 32).<sup>31</sup>

<sup>31</sup> Freitas, L. B. O.; Borgati, T. F.; Freitas, R. P.; Ruiz, A. L. T. G.; Marchetti, G. M.; Carvalho, J. E.; Cunha, E. F. F.; Ramalho, T. C.; Alves, R. B. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *84*, 595.

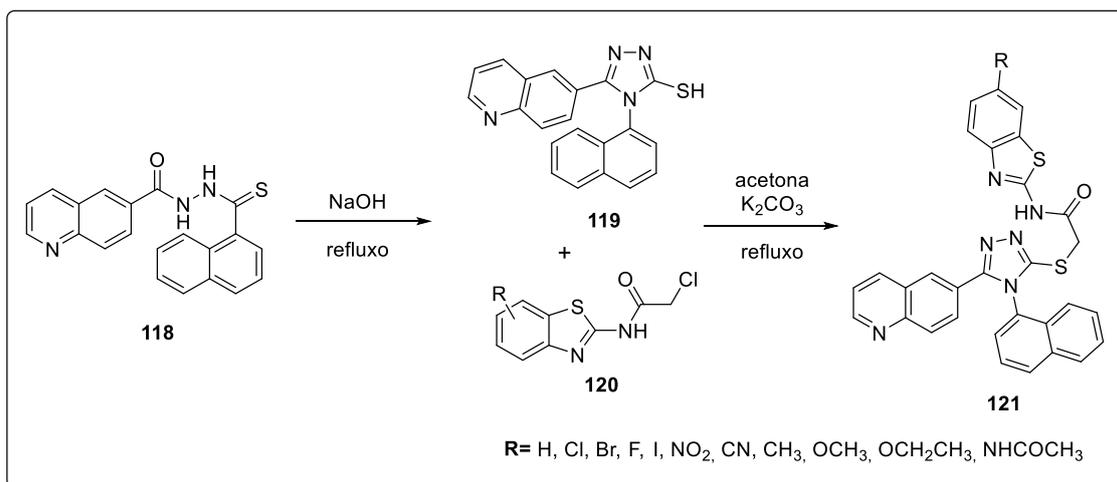


Esquema 32

Estas moléculas foram avaliadas *in vitro* quanto à sua atividade antiproliferativa em vários tipos de células cancerígenas e apresentaram resultados positivos frente a estes ensaios, destacando que os compostos clorados foram os mais eficientes.<sup>31</sup>

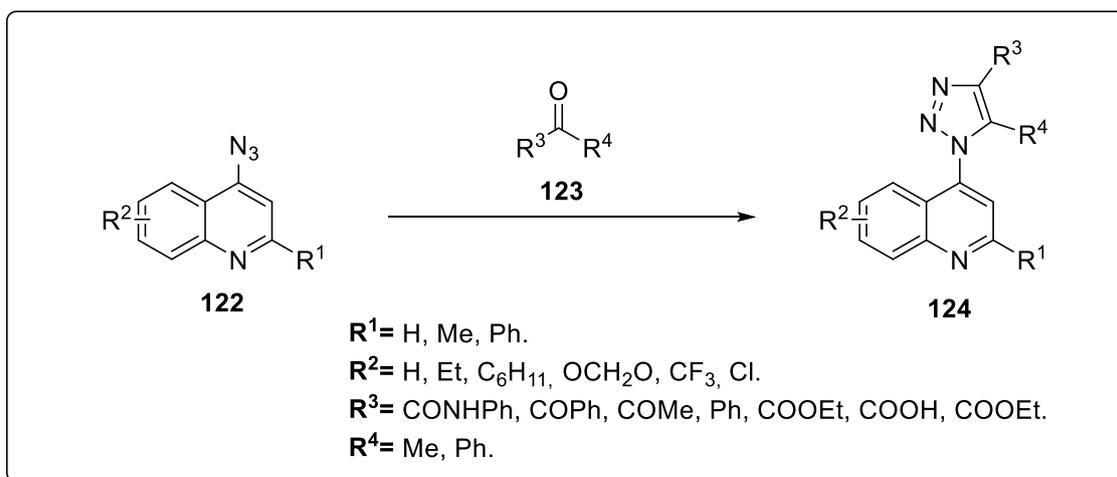
Recentemente, foi descrito por Patel e Park a síntese de uma variedade de triazóis derivados de quinolinas **121**. Os autores destacam que foi possível desenvolver uma metodologia simples para a formação em elevados rendimentos desta nova classe biologicamente ativa de compostos moléculas altamente funcionalizadas com, os quais apresentam três diferentes tipos de heterociclos (Esquema 33).<sup>32</sup>

<sup>32</sup> Patel, R. V.; Park, S. W. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *71*, 24.



Esquema 33

No ano de 1994, Savini e colaboradores propuseram a síntese de triazóis contendo um núcleo quinolínico **124** a partir da reação entre azidoquinolína **122** e compostos metilénicos **123** na presença de etanol e etóxido de sódio (Esquema 34).<sup>33</sup>



Esquema 34

Neste trabalho foi possível a obtenção de uma série de compostos triazólicos com rendimentos de bons a excelentes. Os autores ainda destacam que alguns dos compostos sintetizados apresentaram atividades anti-inflamatória e analgésica.

<sup>33</sup> Savini, L.; Massarelli, P.; Chiasserini, L.; Pellerano, C.; *Il Farmaco* **1994**, *49*, 633.

## **2-Revisão Bibliográfica**

É notável o grande avanço nas pesquisas em relação à obtenção de novos compostos quinolínicos contendo um núcleo triazólico em sua estrutura. Porém, como revisado na literatura, a maioria das metodologias envolvem a utilização de metais de transição, o que não torna viável a utilização destas estruturas em ensaios biológicos, devido à toxicidade destes reagentes. Por isso, o interesse em desenvolver um novo método via organocatálise para a síntese destes compostos.

## **3 - Apresentação e Discussão dos Resultados**

### 3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

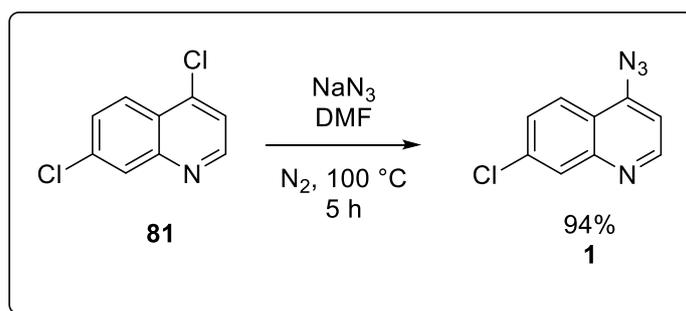
#### 3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na realização deste trabalho. Inicialmente, serão abordados os resultados dos testes de otimização reacional referentes à síntese das 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas **3a-k** através de reações de cicloadição 1,3-dipolar entre 4-azido-7-cloroquinolino **1** e  $\beta$ -cetoamidas **2a-k** via organocatálise.

Por fim serão apresentados os resultados relacionados ao escopo reacional, assim como uma proposta mecanística para esta reação e finalmente serão abordados os dados espectrais dos compostos obtidos neste trabalho.

#### 3.1 Otimização das condições reacionais na síntese de 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamida **3a**

Inicialmente, foi necessário a obtenção da azida orgânica contendo um núcleo quinolínico em sua estrutura. Para isso, realizou-se a síntese 4-azido-7-cloroquinolino **1** através da reação entre 4,7-dicloroquinolina **81** com azida sódica ( $\text{NaN}_3$ ), na presença de dimetilformamida (DMF) como solvente, sob atmosfera de  $\text{N}_2$ , a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  (Esquema 35).<sup>24</sup>



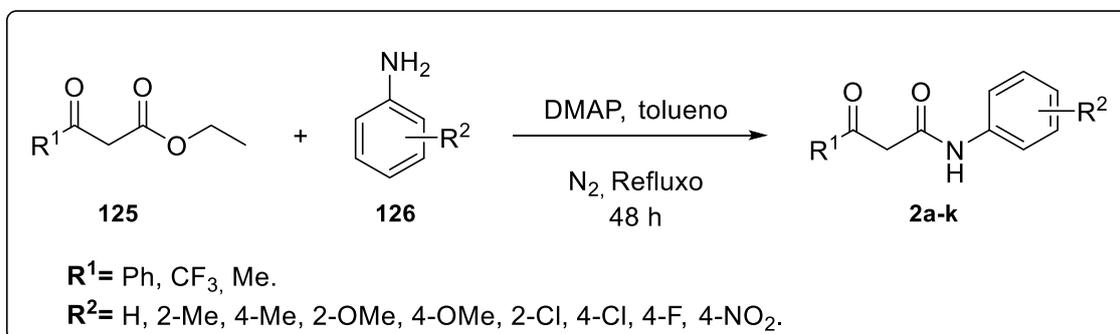
Esquema 35

Após um período de 5 horas de reação foi extraída em diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ) e água destilada obtendo-se o produto de interesse **1** em 94% de rendimento.

A síntese das  $\beta$ -cetoamida **2a-K** ocorre através da reação entre acetoacetato de etila **125** e anilina **126**, utilizando-se dimetilamina (DMAP) e

### 3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

tolueno como solvente, sob atmosfera inerte de N<sub>2</sub> e temperatura de refluxo (Esquema 36).



Esquema 36

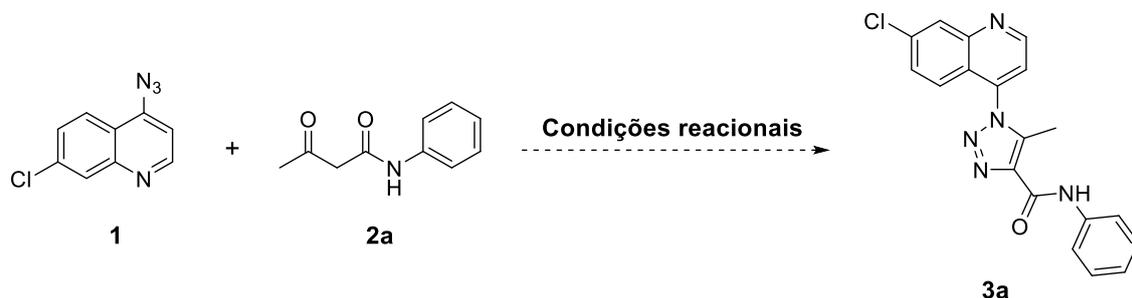
Após 48h de reação o produto foi extraído em acetato de etila e solução de cloreto de amônio. Os produtos **2a-k** foram purificados por coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel como fase estacionária e uma mistura de acetato de etila/hexano (20:80) como eluente, sendo posteriormente identificados por ES E RMN <sup>1</sup>H.

A partir da síntese da azida **1** e das β -cetoamida **2a-k**, com intuito de encontrar uma melhor condição, e com elevados rendimentos, para a reação de cicloadição 1,3-dipolar de uma nova classe de compostos, as 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas **3**, uma série de experimentos foram realizados utilizando-se 4-azido-7-cloroquinolino **1** e β -cetoamida **2a** como materiais de partida.

Inicialmente reagiu-se 4-azido-7-cloroquinolino **1** (0,3 mmol) com β-cetoamida **2a** (0,3 mmol) em DMSO (0,6 mL) e 10 mol% de *L*-prolina como organocatalisador, a 70 °C (Tabela 1, linha 1). Nestas condições o produto desejado **3a** foi obtido em apenas 38% de rendimento após 48 h de reação (Tabela 1, linha 1).

### 3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

**Tabela 1:** Otimização das condições de reação na síntese de 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamida **3a**.<sup>a</sup>



Linha	Catalisador (mol%)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento <b>3a</b> <sup>b</sup> (%)
1	L-Prolina (10)	70 °C	48	38
2	Et <sub>2</sub> NH (10)	70 °C	48	27
3	Pirrolidina (10)	70 °C	4	95
4	Pirrolidina (5)	70 °C	4	93
5 <sup>c</sup>	Pirrolidina (5)	70 °C	10	70
6	Pirrolidina (1)	70 °C	18	60
7	---	70 °C	48	20
8	Pirrolidina (10)	t.a.	5	94
9	Pirrolidina (5)	t.a.	4	94 <sup>d</sup>
10	Pirrolidina (1)	t.a.	48	Traços

<sup>a</sup> Reações realizadas usando-se 4-azido-7-cloroquinolino **1** (0,3 mmol) e  $\beta$ -cetoamida **2a** (0,3 mmol), DMSO (0,6 mL) como solvente, em frasco aberto e monitorada por CCD até total consumo dos matérias de partida. <sup>b</sup> Rendimento dos produtos isolados. <sup>c</sup> Reação realizada usando-se 0,3 mL de DMSO. <sup>d</sup> Maiores tempos de reação, observou-se diminuição no rendimento do produto.

Objetivando uma melhor condição reacional seguiu-se os testes variando-se inicialmente os organocatalisadores. Quando realizou-se a reação nas mesmas condições usando-se EtNH<sub>2</sub> (10 mol%) como organocatalisador, o produto **3a** foi obtido com um rendimento inferior (Tabela 1, linha 2). Foi observado um aumento no rendimento na síntese do composto **3a** quando mudou-se o organocatalisador para a pirrolidina (10 mol%) (Tabela 1, linha 3). Utilizando-se este organocatalisador, o produto de interesse **3a** foi obtido em 95% de rendimento após 4 h de reação, a 70 °C.

### 3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

De posse do melhor organocatalisador para esta reação, partiu-se para o estudos referente a quantidade catalítica necessária. Diminuindo-se a para 5 mol% de pirrolidina nas mesmas condições reacionais pode-se verificar que não houve diferença significativa no rendimento do produto **3a** (Tabela 1, linha 4). Nestas mesmas condições testou-se a reação utilizando-se uma menor quantidade de solvente, utilizando-se 0,3 mL de DMSO foi necessário 10h de reação para a formação do triazol **3a** de interesse, a 70 °C em 70% de rendimento (Tabela 1, linha 5).

Quando reduziu-se de 5 mol% para 1 mol% a quantidade de pirrolidina, observou-se um leve decréscimo no rendimento da reação, o produto **3a** foi sintetizado após 18 horas de reação em apenas 60% de rendimento (Tabela 1, linha 6). Destacando-se ainda a importância da utilização de um organocatalisador para esta reação testou-se a mesma na ausência de pirrolidina e pode-se observar um decréscimo significativo no rendimento e a necessidade de maior tempo de reação para a obtenção do produto **3a** (Tabela 1, linha 7).

Reações realizadas a temperatura ambiente usando-se 10 e 5 mol% de pirrolidina levaram a formação da 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamida **3a** em excelentes rendimentos (Tabela 1, linhas 8-9). Porém, quando a reação ocorreu a temperatura ambiente utilizando-se 1 mol% de catalisador pode-se detectar apenas a formação de traços do produto **3a** (Tabela 1, linha 10).

Após um estudo detalhado dos experimentos realizados para a obtenção de melhores rendimentos na síntese de 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamida **3a**, considerou-se a condição ideal para a reação de cicloadição 1,3-dipolar a utilização da 4-azido-7-cloroquinolino **1** (0,3 mmol),  $\beta$  -cetoamida **2a** (0,3 mmol), pirrolidina (5 mol%) como organocatalisador e DMSO (0,6 mL) como solvente, em frasco aberto durante 4 horas a temperatura ambiente, obtendo-se assim o produto desejado **3a** em 94% de rendimento (Tabela 1, linha 9).

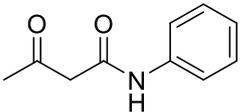
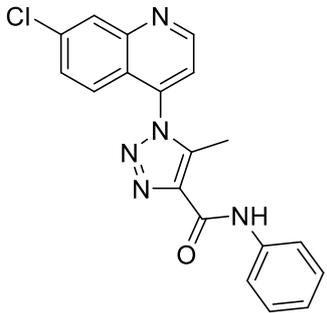
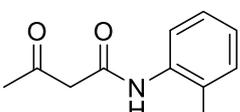
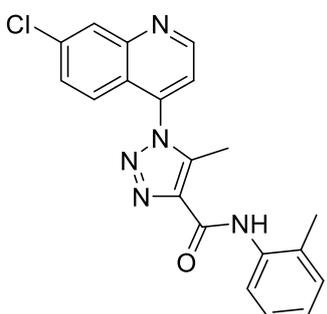
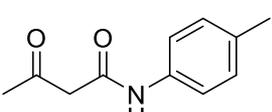
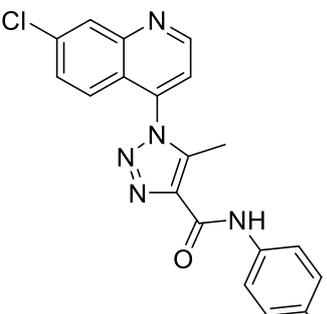
#### 3.2 Estudo da versatilidade do método

Para avaliar a versatilidade do método, estendeu-se a mesma metodologia para a reação de cicloadição enamino-azida entre a 4-azido-7-

### 3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

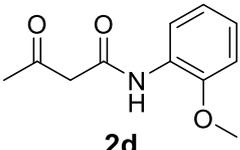
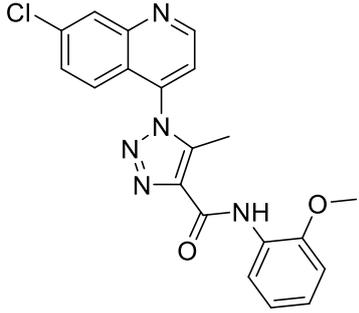
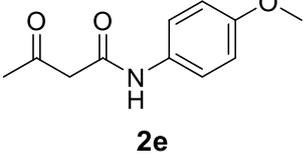
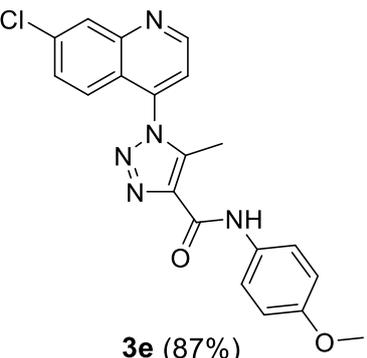
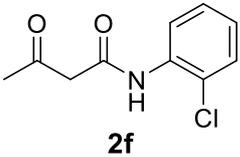
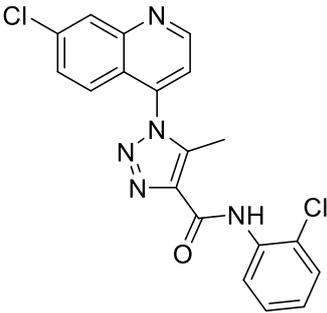
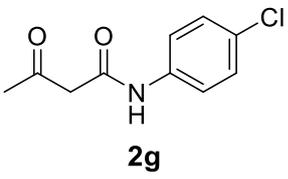
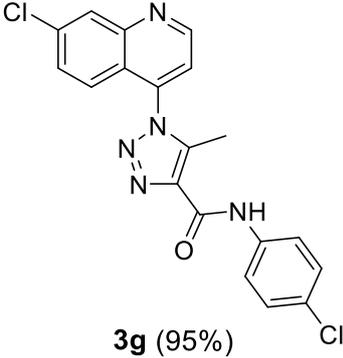
cloroquinolino **1** com diferentes  $\beta$ -cetoamidas **2a-k** conforme mostrado na Tabela 2. Em uma análise mais detalhada dos resultados, observou-se que as condições reacionais são tolerantes a diversos grupos funcionais, incluindo  $\beta$ -cetoamidas substituídas por grupos neutros, doadores e retiradores de elétrons **2a-k** (Tabela 2, linhas 1 a 11).

**Tabela 2:** Variabilidade na síntese de 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas.<sup>a</sup>

Linha	$\beta$ -cetoamida 2a-k	Tempo (h)	Produto (Rend.) <sup>b</sup>
1	 <b>2a</b>	4	 <b>3a (94%)</b>
2	 <b>2b</b>	2	 <b>3b (76%)</b>
3	 <b>2c</b>	3	 <b>3c (85%)</b>

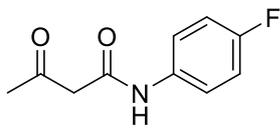
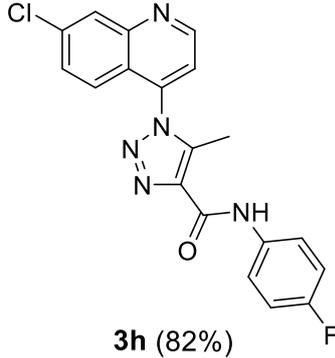
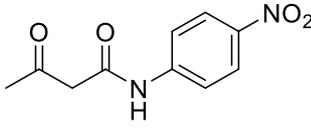
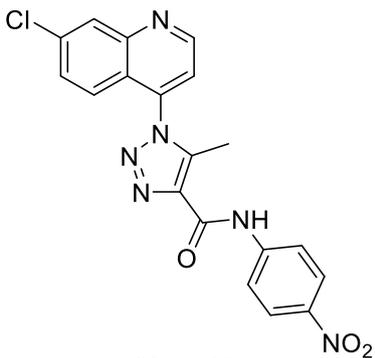
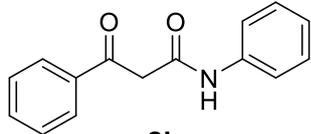
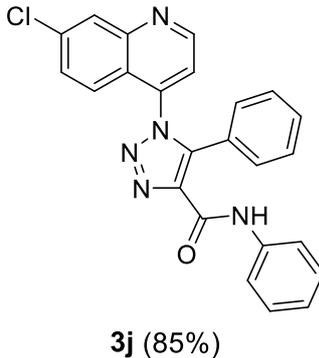
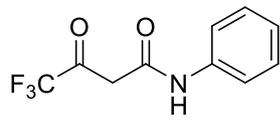
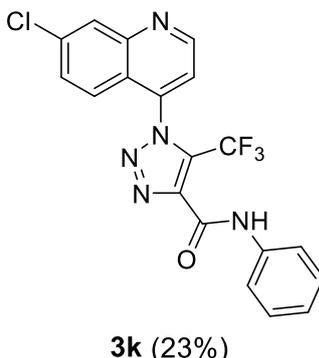
### 3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

**Tabela 3:** Variabilidade na síntese de 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas (Continuação).<sup>a</sup>

4	 <b>2d</b>	2	 <b>3d (87%)</b>
5	 <b>2e</b>	2	 <b>3e (87%)</b>
6	 <b>2f</b>	2	 <b>3f (89%)</b>
7	 <b>2g</b>	1	 <b>3g (95%)</b>

### 3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

**Tabela 4:** Variabilidade na síntese de 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas (Continuação).<sup>a</sup>

8	 <b>2h</b>	1	 <b>3h (82%)</b>
9	 <b>2i</b>	1	 <b>3i (80%)</b>
10	 <b>2j</b>	3	 <b>3j (85%)</b>
11	 <b>2k</b>	24	 <b>3k (23%)</b>

<sup>a</sup> Reações realizadas usando-se 4-azido-7-cloroquinolino **1** (0,3 mmol) e  $\beta$ -cetoamida **2a** (0,3 mmol), DMSO (0,6 mL) como solvente, em frasco aberto e monitorada por CCD até total consumo dos matérias de partida. <sup>b</sup> Rendimento dos produtos isolados.

### 3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Apesar de, em alguns casos, haver um leve decréscimo no rendimento da reação, os produtos **3a-k** foram obtidos em rendimentos de moderados a excelentes em todas as reações, quantificados após purificação por cromatografia em coluna. Por exemplo, a  $\beta$ -cetoamida **2k** contendo um grupo fortemente retirador de elétrons ( $\text{CF}_3$ ) ligado diretamente na  $\beta$ -carbonila gerou o produto de interesse **3k** em rendimento inferior quando comparado as  $\beta$ -cetoamidas **2a** e **2j** (Tabela 2, linhas 1 e 10 vs. 11).

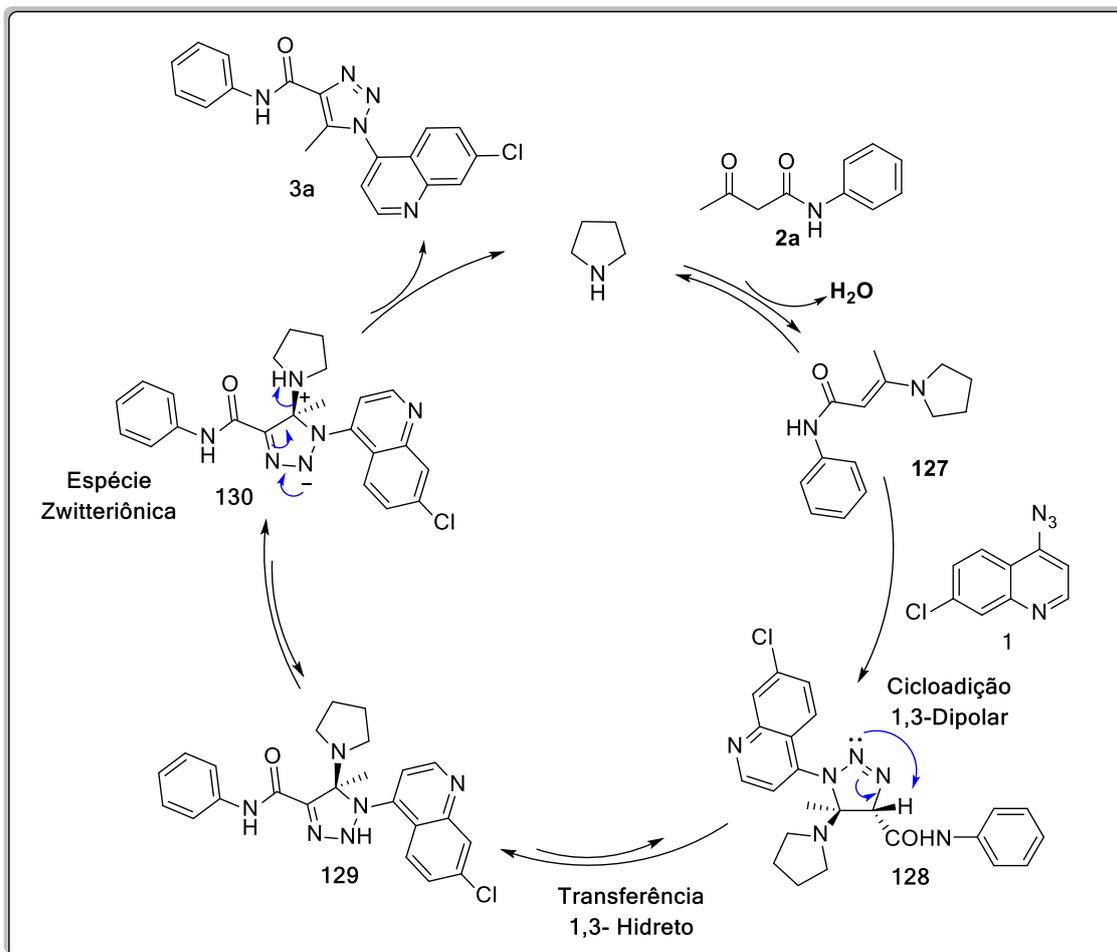
Além disto,  $\beta$ -cetoamidas contendo um grupo doador (Me, OMe) e um grupo retirador de elétrons (Cl, F,  $\text{NO}_2$ ) na porção do anel aromático da amida forneceram as 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas **3a-i** em bons rendimentos (Tabela 2, linhas 2-9). Todas as 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas **3a-k** obtidas tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, e, adicionalmente, foram realizadas análises de espectrometria de massas, cujos dados confirmaram as estruturas propostas.

#### 3.3 Proposta mecanística

Com base em relatos da literatura,<sup>8f</sup> propõem-se rotas sintéticas para a formação de triazóis através de reações de cicloadição 1,3-dipolar. Para a síntese de 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamida **3a** sugere-se um ciclo catalítico (Esquema 37), onde primeiramente ocorre uma condensação entre o organocatalisador e a  $\beta$ -cetoamida **2a** gerando um íon imínio. Este tautomeriza para a forma enamina ativa **127**. Posteriormente, este intermediário irá reagir com a 4-azido-7-cloroquinolino **1** formando a triazolina **128**, que através de uma transferência de hidrogênio, obtém-se o intermediário **129**.

O intermediário zwitteriônico **130** por sua vez pode ser obtido a partir do composto **129**. Após a formação do intermediário zwitteriônico **130**, cuja carga negativa é estabilizada por ressonância, acontece uma eliminação para a formação do composto triazólico **3a** desejado, eliminando o organocatalisador para um novo ciclo reacional.

### 3 - Apresentação e Discussão dos Resultados



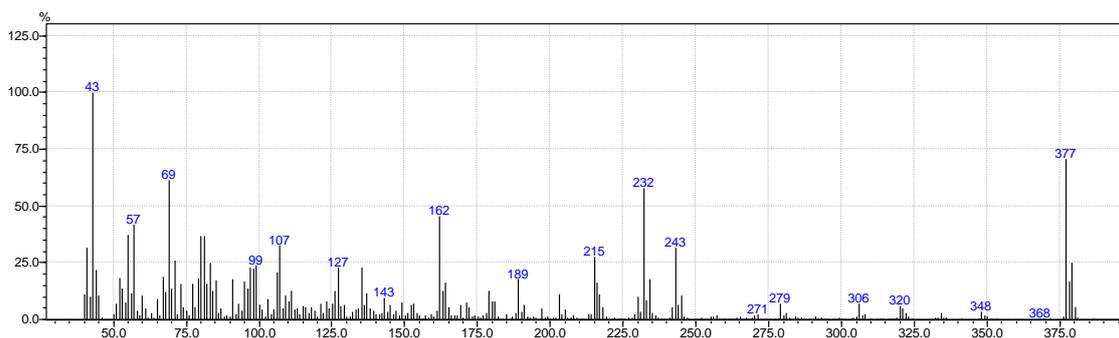
Esquema 37

#### 3.4 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, bem como análise de massas. A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de massas, de RMN  $^1\text{H}$  e de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **3c**.

No espectro de massas do composto **3c** (Figura 7) nota-se o íon molecular  $M^+ = 377$  com intensidade relativa de 74% referente a massa do composto e o fragmento do íon  $M^{+2} = 379$  com intensidade relativa de 25% referente a contribuição do isótopo do cloro ( $^{37}\text{Cl}$ ). Observa-se também o pico base referente ao fragmento  $m/z$  43.

### 3 - Apresentação e Discussão dos Resultados



**Figura 7.** Espectro de Massa do composto **3c**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3c** (Figura 8) e na ampliação do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3c** (Figura 9), pode-se observar na região compreendida entre 2,36 e 9,15, sinais referentes aos hidrogênios da estrutura, os quais apresentam valores relativos às integrais somadas de 16H. Pode-se observar em um deslocamento químico de 9,14 ppm, um duplete com constante de acoplamento de 4,5 Hz referente ao hidrogênio do C-12 mais desblindado do anel da quinolina diretamente ligado ao átomo de nitrogênio. No deslocamento químico de 9,08 ppm observa-se um simpleto largo característico ao hidrogênio da amida.

Observa-se nos deslocamentos químicos de 8,29 ppm, 7,56 ppm, 7,45 ppm e 7,35 ppm, com as constantes de acoplamento de 2,0, 2,1, 4,5 e 8,9 Hz respectivamente, dupletos referentes aos hidrogênios dos carbonos do anel aromático da quinolina.

Analisando-se os sinais dos hidrogênios do anel aromático ligado diretamente a porção da amida, pode-se observar em um deslocamento químico de 7,61 ppm um duplete referente aos carbonos C-4 e C-4', com uma constante de acoplamento de 8,4 Hz. Também observa-se a presença de um duplete em um deslocamento químico de 7,20 ppm, com uma constante de acoplamento de 8,3 Hz, referente aos C-3 e C-3' do mesmo anel aromático.

Na sequência, observa-se um simpleto com deslocamento de 2,55 ppm referente aos hidrogênios da metila C-9. Por fim, em campo mais alto pode-se observar um singleto referente aos hidrogênios da metila C-1 com

### 3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

deslocamento químico de 2,36 ppm.

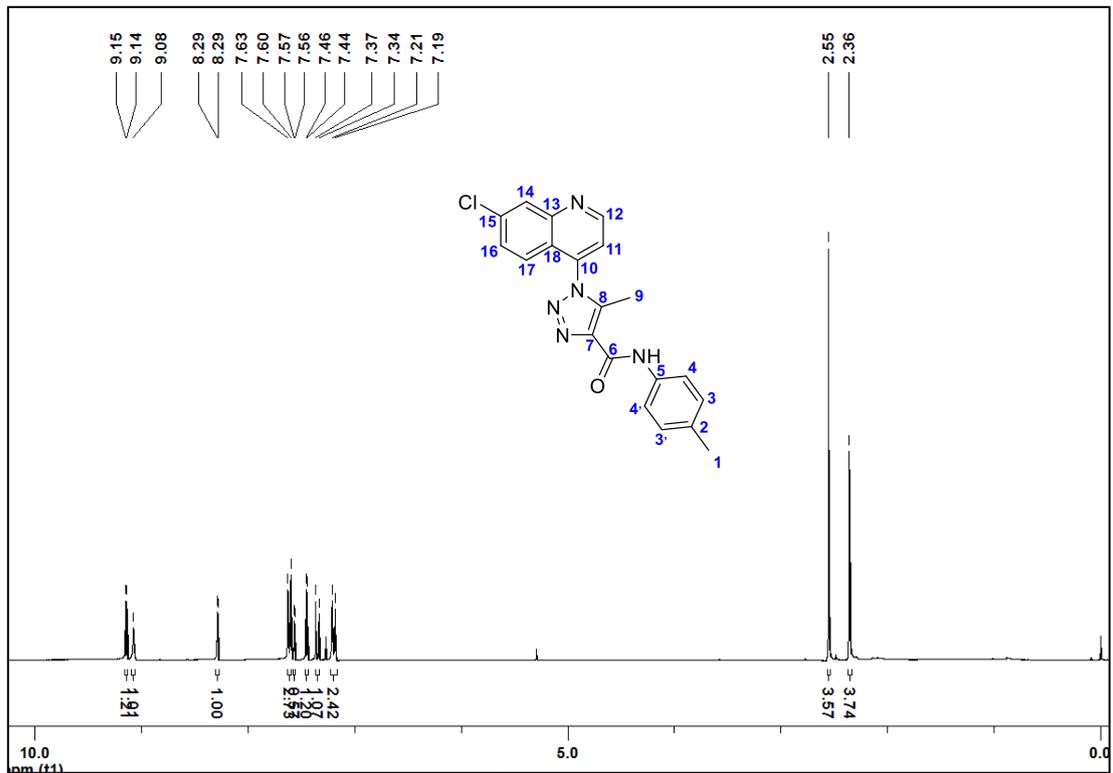


Figura 8. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3c**.

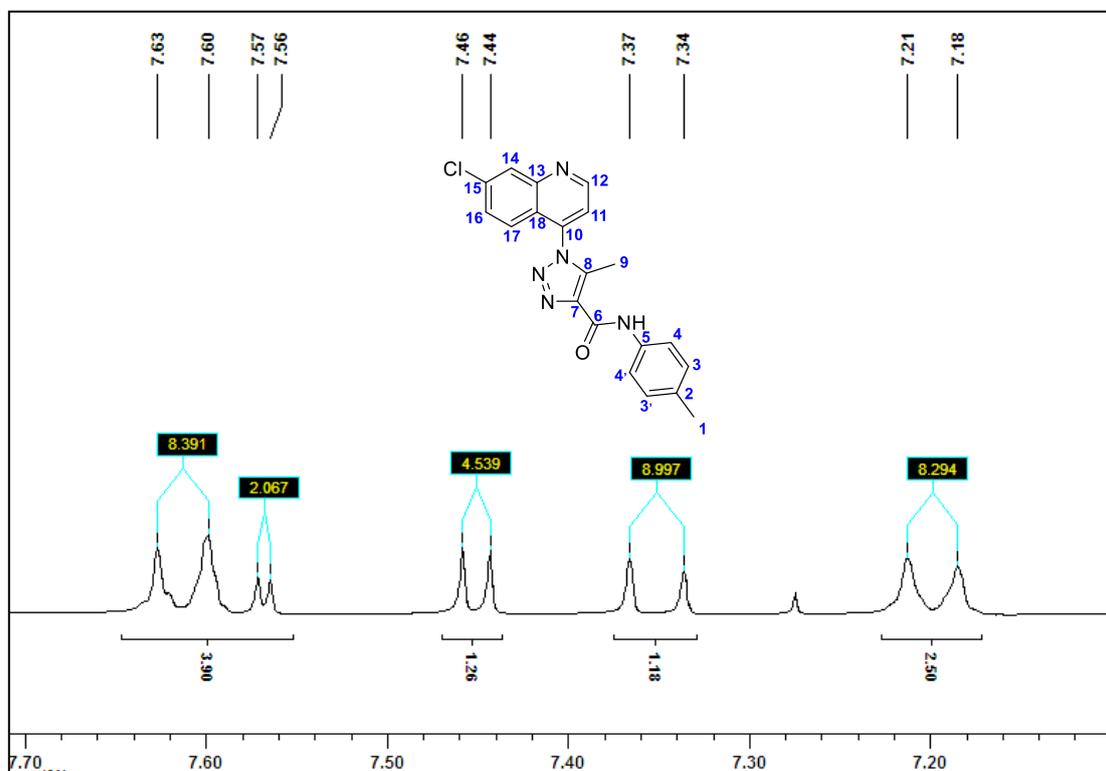
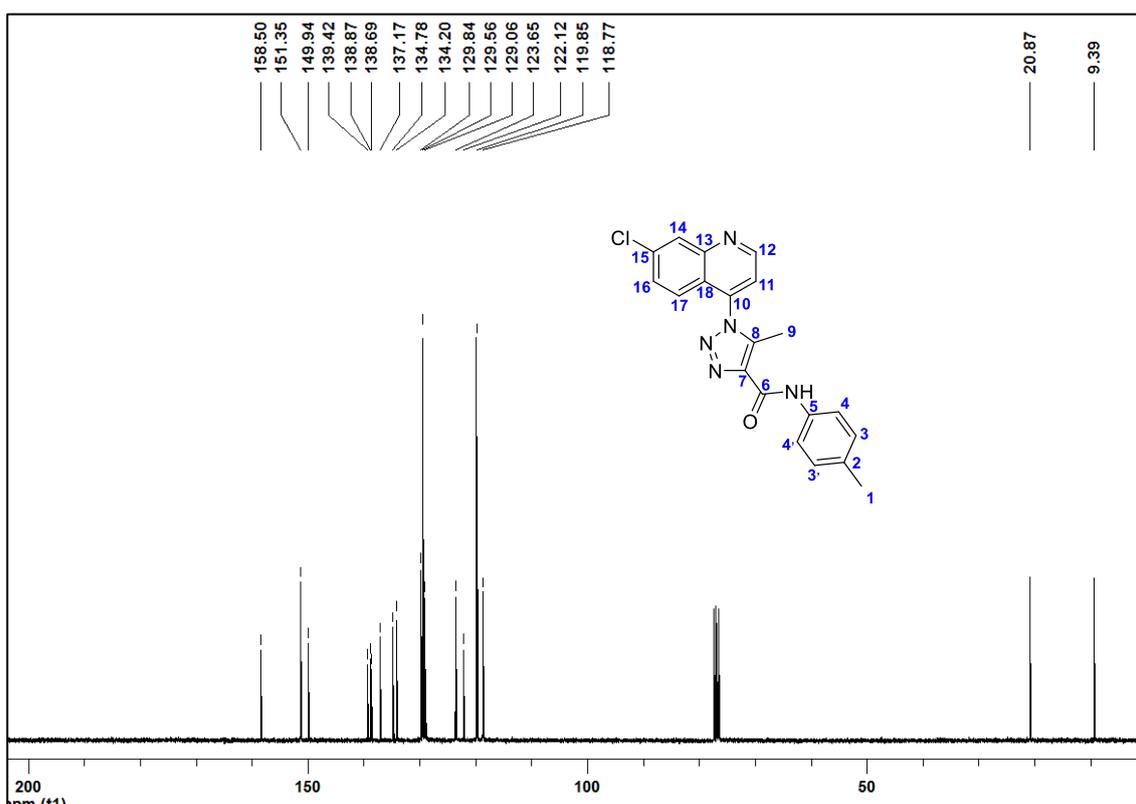


Figura 9. Ampliação do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3c**.

### 3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** (Figura 10), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os 20 carbonos da molécula, totalizando 18 sinais, conforme o esperado. Em um deslocamento químico de 158,50 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono carbonílico C-6. O carbono C-9, por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 9,38 ppm e o C-1 encontra-se em um deslocamento químico de 20,87 ppm.

Os demais sinais são referentes aos carbonos dos anéis aromáticos do núcleo quinolínico, do núcleo triazólico e aos carbonos do anel aromático ligado diretamente na amida, totalizando assim os 18 sinais referentes aos 20 carbonos presentes na estrutura do composto **3c**.



Assim, após realizadas as análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, bem como análise de massas foi possível caracterizar as 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas **3a-k**.

## **4– Considerações finais e conclusão**

#### 4– Considerações finais e conclusão

Com base no que foi proposto inicialmente neste trabalho, pode-se obter algumas considerações frente ao estudo realizado na síntese de 1,2,3-triazóis contendo um núcleo quinolínico em suas estruturas.

Com esse procedimento foi possível sintetizar através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a 4-azido-7-cloroquinolino **1** e diferentes  $\beta$ -cetoamidas **2a-k**, a temperatura ambiente, utilizando-se DMSO como solvente e pirrolidina como organocatalisador, onze exemplos de uma nova classe de compostos, as 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas **3a-k**. Destaca-se a obtenção dos compostos **3a-k** em bons a excelentes rendimentos (23-95%), em curtos tempos reacionais, de maneira que a reação não sofreu interferência significativa relacionada à presença de grupamentos doadores ou retiradores de elétrons presentes nos diferentes substratos utilizados.

Cabe ainda salientar que os resultados obtidos neste estudo, resultaram em um artigo científico, o qual foi publicado em uma revista de nível internacional da área, RSC Advances, no ano de 2014.

## **5- Parte Experimental**

## **5 - Parte Experimental**

A seguir apresentamos a descrição dos equipamentos e metodologias utilizadas para a caracterização dos compostos obtidos neste trabalho, assim como alguns métodos empregados para a purificação dos materiais de partida e produtos obtidos nesse trabalho.

### **5.1 Materiais e métodos**

#### **5.1.1 Espectroscopia de Massas (EM)**

Os dados de massas de baixa resolução foram obtidos através da inserção direta em um cromatógrafo gasoso acoplado ao detector de massas Shimadzu GC-MS-QP2010 Plus. Seus fragmentos estão descritos pela razão entre unidade de massa atômica e a sua carga ( $m/z$ ), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%). Temperatura da fonte de íons= 300 °C. Temperatura da interface= 250 °C.

#### **5.1.2 Espectroscopia de Massas de Alta Resolução (EMAR)**

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Bruker Micro TOF-QII espectrômetro 10416. (Laboratório de Biotecnologia de Produtos Naturais e Sintéticos – Instituto de Biotecnologia – UCS – Caxias do Sul – RS).

#### **5.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 400 MHz, (Departamento de Química - UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ). Colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, td = triplo duplete, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete e sl= simpleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

#### 5.1.4 Ponto de Fusão (P.F.)

Os valores de ponto de fusão (p.f.) dos compostos sintetizados foram determinados a partir de um aparelho digital Marte, modelo PFD III com precisão de 0,1 °C, utilizando um capilar aberto.

#### 5.1.5 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos conforme técnicas já descritas, antes de serem utilizados.<sup>34</sup> Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

#### 5.1.6 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais, com a seguinte especificação: sílica G/UV254 (0,25 mm). Como eluente, utilizou-se soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Como método de revelação foram utilizados vapores de iodo, luz ultravioleta e a solução alcóolica ácida de vanilina.

#### 5.1.7 Cromatografia em Coluna (CC)

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) como fase estacionária e como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

### 5.2 Procedimentos Experimentais

#### 5.2.1 Procedimento geral para a síntese das $\beta$ -cetoamidas 2a-k<sup>35</sup>

Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo e sob atmosfera de N<sub>2</sub> adiciona-se  $\beta$ -cetoéster **125** (2 mmol), anilina **126** (3 mmol), dimetilaminopiridina (DMAP) (0,5 mmol) em tolueno (20 mL). A mistura reacional foi refluxada por 48 horas. Após este tempo, a mistura reacional foi diluída em acetato de etila (50 mL) e lavada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 x 25 mL) e H<sub>2</sub>O destilada (3 x 25 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e

<sup>34</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: New York, 1980.

<sup>35</sup> Taber, D. F.; Amedio, I. J. C.; Yogesh, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3618.

concentrada sob vácuo. As  $\beta$ -cetoamidas **2a-k** obtidas foram purificadas por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel como fase estacionária e uma solução de hexano/acetato de etila como fase móvel.

### 5.2.2 Procedimento geral para a síntese da 4-azido-7-cloroquinolino **1**<sup>24</sup>

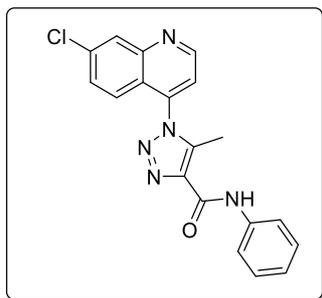
Em um balão de 50 mL adiciona-se a 4,7-dicloroquinolina **81** (5 mmol), azida sódica **29** (15 mmol) em DMF (4,5 mL) como solvente. Após 5 horas de reação, a mistura reacional foi diluída em diclorometano (50 mL) e lavada com H<sub>2</sub>O destilada (3 x 25 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. A azida orgânica foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.

### 5.2.3 Procedimento geral para a síntese das 7-cloroquinolino-1,2,3-triazolil carboxiamidas **3a-k**

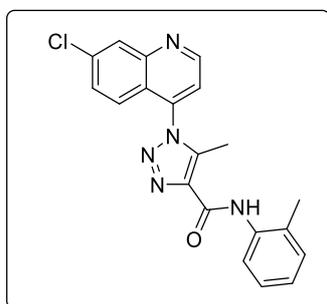
Em tubo de ensaio, contendo uma mistura da 4-azido-7-cloroquinolino **1** (0,3 mmol) em uma solução contendo DMSO (0,6 mL) e o organocatalisador pirrolidina (5 mol%), foi adicionado a  $\beta$ -cetoamida **2a** (0,3 mmol). A mistura reacional resultante ficou sob agitação magnética em atmosfera aberta nos tempos reacionais necessários correspondentes a cada substrato (descrito na Tabela 2). Após esses períodos os produtos obtidos são purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (5:1) como eluente.

## 5.3 Dados Experimentais

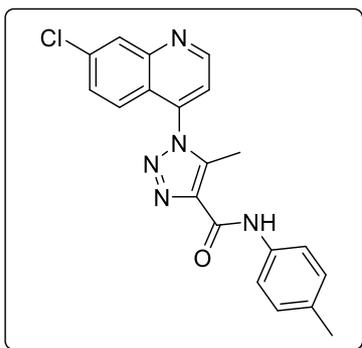
Para todos os produtos sintetizados neste trabalho, foram realizadas análises espectrometria de massas (EM), espectroscopia de massas de alta resolução (EMRA) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H), para confirmação da estrutura destes compostos obtidos.

5.3.1 Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , EM e EMAR

**1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-*N*-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3a):** Rend.: 0,102 g (94%); sólido amarelo; P.F.: 149-152 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm)= 9,15 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 9,13 (sl, 1H), 8,30 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,7$  e 1,2 Hz, 2H), 7,59 (dd,  $J = 8,9$  e 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 7,40 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,18 (tt,  $J = 7,4$  e 1,1 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 158,64$ ; 151,36; 149,97; 139,43; 139,02; 138,64; 137,37; 137,24; 129,90; 129,10 (2C); 124,57; 123,64; 122,14; 119,86; 118,79; 9,42. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 365 ( $M^+ + 2$ , 31), 363 ( $M^+$ , 100), 245 (26), 243 (74), 232 (46), 215 (53), 179 (26), 162 (80), 127 (31), 77 (29). EMAR Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_5\text{O}$  [ $M + H$ ] $^+$ : 364,0959. Encontrado: 364,0954.

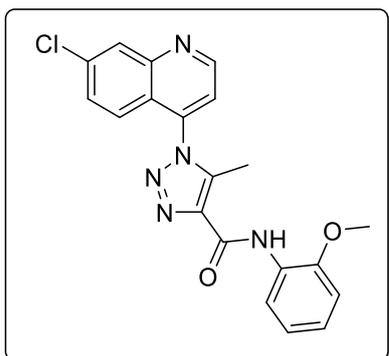


**1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-*N*-(2-toluid)l-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3b):** Rend.: 0.086 g (76%); sólido branco; P.F.: 190-191 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm)= 9,15 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H), 9,07 (sl, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,11 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,28 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,13 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 158,62$ ; 151,35; 149,96; 139,44; 138,88; 138,79; 137,18; 135,24; 130,53; 129,83; 129,07; 128,58; 126,76; 125,04; 123,68; 122,13; 122,08; 118,75; 17,70; 9,38. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 379 ( $M^+ + 2$ , 13), 377 ( $M^+$ , 34), 349 (96), 243 (46), 232 (34), 215 (39), 162 (69), 135 (30), 80 (71), 57 (50), 43 (100). EMAR Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}$  [ $M + H$ ] $^+$ : 378,1116. Encontrado: 378,1115.



**1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-N-(4-toluil)-1H-1,2,3 triazol-4-carboxamida (3c):** Rend.: 0,096 g (85%); sólido branco; P.F.: 203-204 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm)= 9,14 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H) 9,08 (sl, 1H), 8,29 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,56 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,20 (d,  $J =$

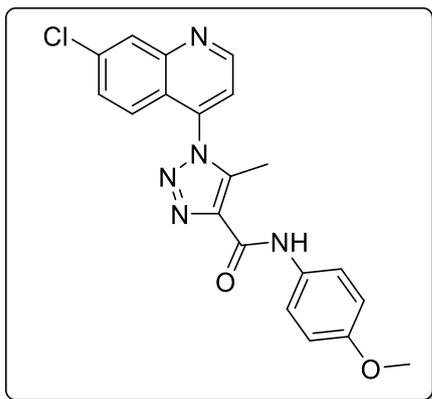
8,3 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 158,50$ ; 151,35; 149,94; 139,42; 138,87; 138,68; 137,17; 134,78; 134,20; 129,84; 129,56; 129,06; 123,64; 122,12; 119,85; 118,77; 20,87; 9,39; EM (intensidade relativa) m/z: 379 ( $\text{M}^+ + 2$ , 31), 377 ( $\text{M}^+$ , 86), 243 (39), 232 (74), 215 (34), 162 (59), 135 (26), 127 (28), 107 (38), 98 (37), 80 (72), 57 (41), 43 (100). EMAR Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 378,1116. Encontrado: 378,1109.



**1-(7-cloroquinolin-4-il)-N-(2-metoxifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3d):**

Rend.: 0,102 g (87%); sólido branco; P.F.: 200-201 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm)= 9,73 (s, 1H), 9,15 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 8,52 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,60 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H),

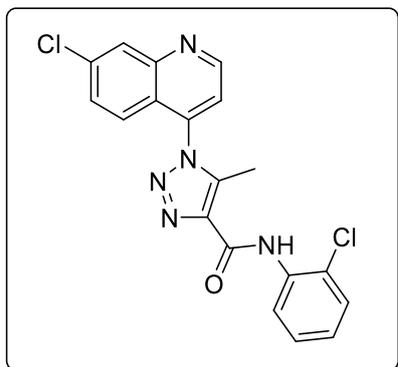
7,44-6,95 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 158,53$ ; 151,35; 149,97; 148,36; 139,50; 139,03; 138,78; 137,16; 129,81; 129,05; 127,19; 124,10; 123,76; 122,19; 120,89; 119,66; 118,76; 110,05; 55,75; 9,41. EM (intensidade relativa) m/z: 395 ( $\text{M}^+ + 2$ , 6), 393 ( $\text{M}^+$ , 18), 362 (100), 243 (21), 215 (18), 162 (33), 135 (16). EMAR Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 394,1065. Encontrado: 394,1071.



**1-(7-cloroquinolin-4-il)-N-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3e):**

Rend.: 0.102 g (87%); sólido marrom; P.F.: 193-195 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm)= 9,15 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

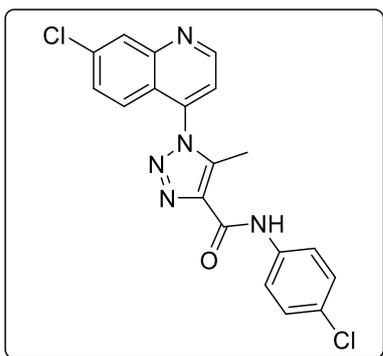
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 158,46; 156,53; 151,36; 149,94; 139,44; 138,79; 138,68; 137,18; 130,43; 129,85; 129,07; 123,65; 122,13 (2C); 121,61; 118,77; 114,19 (2C); 55,43; 9,38. EM (intensidade relativa) *m/z*: 395 (M<sup>+</sup> + 2, 30), 393 (M<sup>+</sup>, 91), 234 (32), 232 (100), 189 (32), 162 (50), 122 (27), 99 30 (20). EMAR Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 394,1065. Encontrado: 394,1063.



**N-(2-clorofenil)-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3f):**

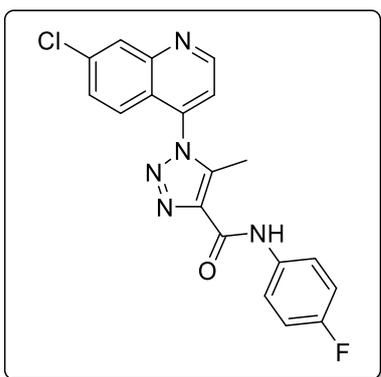
Rend.: 0,106 g (89%); sólido branco; P.F.: 153-154 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm)= 9,70 (s, 1H), 9,15 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,53 (dd *J* = 8,2 e 1,4 Hz 1H), 8,29 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,9 e 1,8 Hz, 1H), 7,48-7,29 (m, 4H), 7,10 (td, *J* = 7,8 e

1,4 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 158,61; 151,31; 149,92; 139,34; 138,53; 137,17; 134,23; 129,83; 129,20; 129,03; 127,58; 124,83; 123,66; 123,32; 122,08; 121,26; 118,73; 9,38. EM (intensidade relativa) *m/z*: 399 (M<sup>+</sup> + 2, 2), 397 (M<sup>+</sup>, 3), 364 (33), 362 (100), 243 (32), 215 (20), 162 (33), 135 (15), 127 (18), 99 (19). EMAR Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 398,0569. Encontrado: 398,0568.



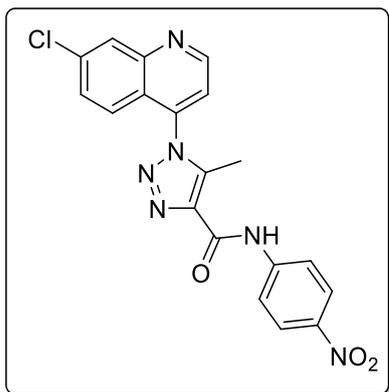
***N*-(4-clorofenil)-1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3g):** Rend.: 0,113 g (95%); sólido branco; P.F.: 179-180 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm)= 9,17 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 9,0 Hz, 3H), 2,56 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 158,63; 151,40; 150,05; 139,39; 139,17; 138,47; 137,32; 136,00; 129,99; 129,58; 129,21; 129,18; 123,58; 122,14; 121,03; 118,79; 9,44. EM (intensidade relativa) *m/z*: 399 (M<sup>+</sup> + 2, 66), 397 (M<sup>+</sup>, 100), 243 (86), 232 (92), 215 (52), 189 (27), 162 (95), 135 (40), 127 (55), 99 (50), 57 (39). EMAR Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 398,0569. Encontrado: 398,0579.



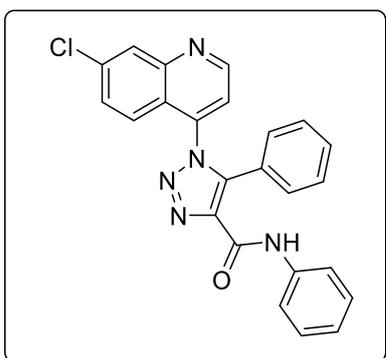
**1-(7-cloroquinolin-4-il)-*N*-(4-fluorfenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3h):** Rend.: 0,094 g (82%); sólido amarelo; P.F.: 143-145 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm)= 9,16 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,70 (dd *J* = 8,1 e 4,3 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (t, *J*

= 8,3 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 159,46 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 243,9 Hz); 158,60; 151,36; 149,98; 139,38; 139,05; 138,48; 137,24; 133,36 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 2,8 Hz); 129,91; 129,13; 123,59; 121,63 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 7,9 Hz); 121,58; 118,77; 115,76 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 22,5 Hz); 9,39. EM (intensidade relativa) *m/z*: 383 (M<sup>+</sup> + 2, 25), 381 (M<sup>+</sup>, 75), 243 (46), 232 (46), 215 (30), 162 (56), 70 135 (29), 99 (27), 83 (39), 69 (100), 57 (49), 43 (44). EMAR Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClFN<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 382,0865. Encontrado: 382,0865.



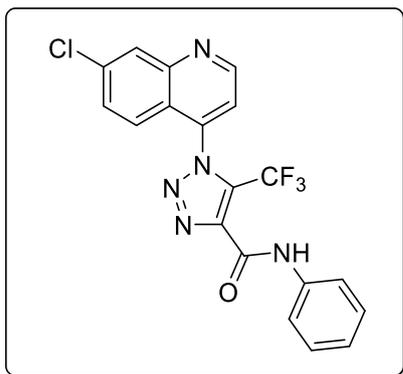
**1-(7-cloroquinolin-4-il)-5-metil-N-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3i):** Rend.: 0,098 g (80%); sólido amarelo; P.D.: 251 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm)= 9,42 (s, 1H), 9,18 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,32-8,29 (m, 3H), 7,93 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J* = 8,9 e 2,1 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)

δ = 158,84; 151,40; 150,05; 143,73; 143,24; 139,77; 139,21; 138,06; 137,41; 136,08; 129,26; 125,25; 123,44; 122,04; 119,19; 118,79; 9,51. EM (intensidade relativa) m/z: 410 (M<sup>+</sup> + 2, 25), 408 (M<sup>+</sup>, 70), 243 (100), 216 (65), 203 (26), 162 (95), 135 (40), 127 (36), 99 (37), 40 (69). EMAR Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 409,0810. Encontrado: 409,0811.



**1-(7-cloroquinolin-4-il)-N,5-difenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3j):** Rend.: 0,108 g (85%); sólido branco; P.F.: 215-216 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm)= 9,26 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (t, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,39-7,25 (m, 7H), 7,18-7,13 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ =

157,57; 151,06; 149,92; 141,55; 139,98; 138,52; 137,40; 137,00; 130,41; 129,89; 129,65; 129,06; 128,98; 128,45; 124,56; 124,27; 123,94; 122,16; 119,94; 119,13. EM (intensidade relativa) m/z: 427 (M<sup>+</sup> + 2, 6), 425 (M<sup>+</sup>, 19), 305 (100), 294 (23), 242 (81), 162 (36), 135 (24), 89 (52). EMAR Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 426,1116. Encontrado: 426,1116.



**1-(7-cloroquinolin-4-yl)-N-fenil-5-(trifluormetil)-  
1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3k):**

Rend.: 0,029 g (23%); sólido branco; P.F.: 144-146 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm)= 9,1 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,63 (dd, *J* = 7,7 e 1,3 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,27-7,18 (m, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ =

154,93; 151,13; 149,73; 141,98; 139,79; 137,51; 136,81; 130,36; 130,04; 129,23; 127,43; 125,26; 122,59; 122,03; 120,02; 118,78; 118,54 (q, *JCF* = 271,90 Hz). EM (intensidade relativa) *m/z*: 419 (34), 417 (M<sup>+</sup>, 100), 297 (29), 270 (69), 250 (17), 162 (33), 120 (34), 93 (56), 77 (56). EMAR Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 418,0676. Encontrado: 418,0676.

## **6 - Espectros Seleccionados**

## 6 - Espectros Seleccionados

### 6.1 Espectros seleccionados das 7-cloroquinolino-1,2,3-triazol carboxiamidas 3a-k

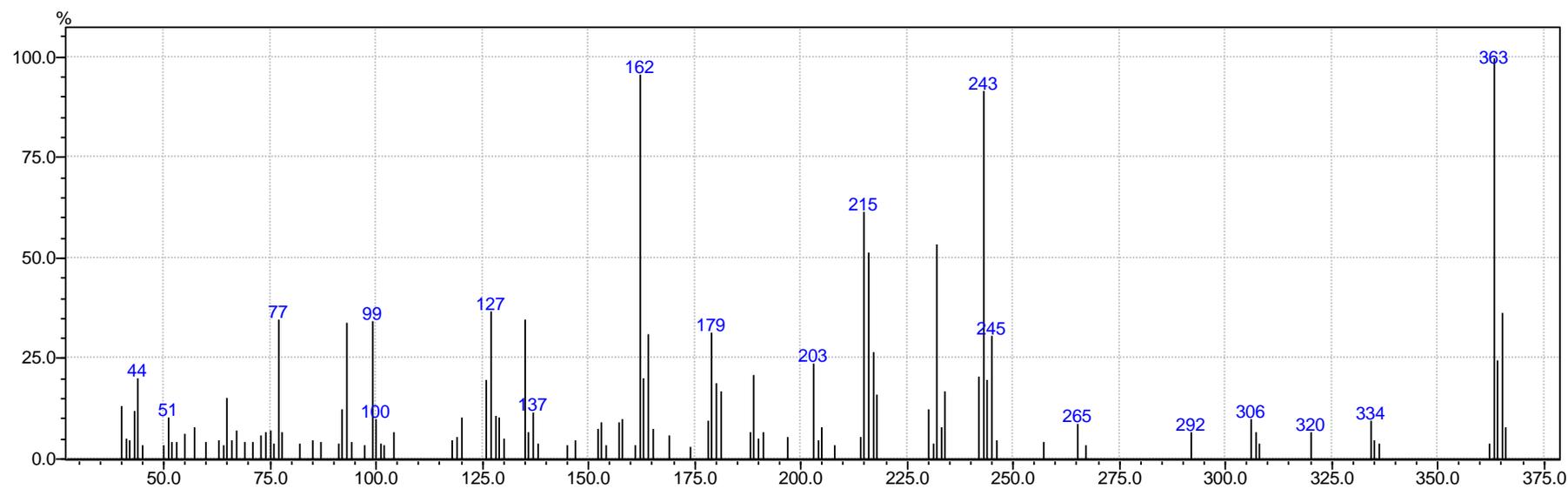
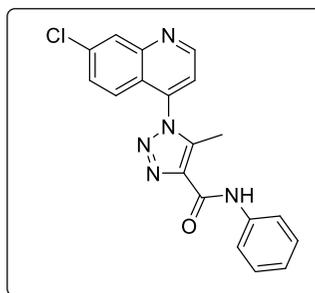


Figura 11. Espectro de Massa do composto 3a.

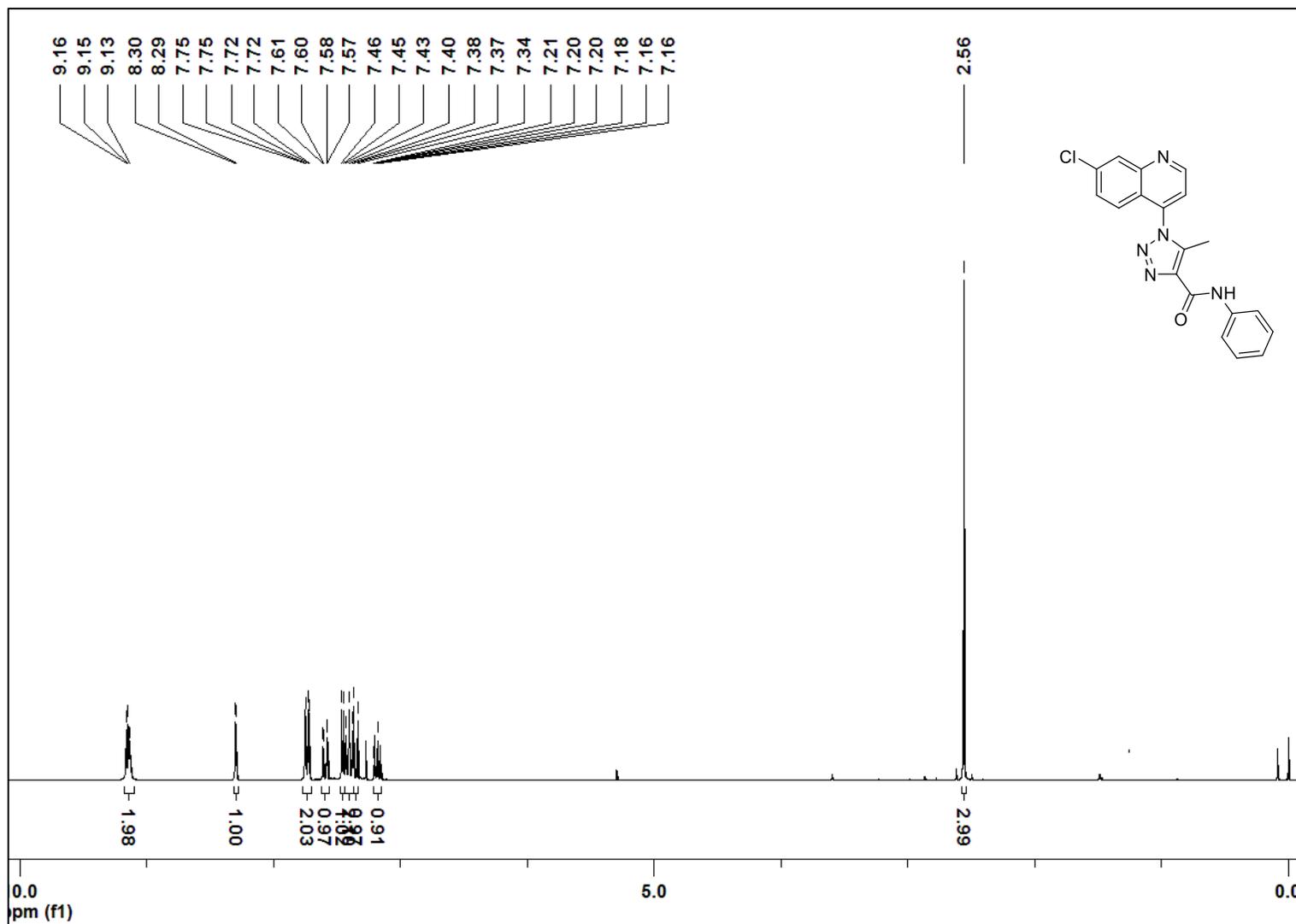


Figura 12. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3a.

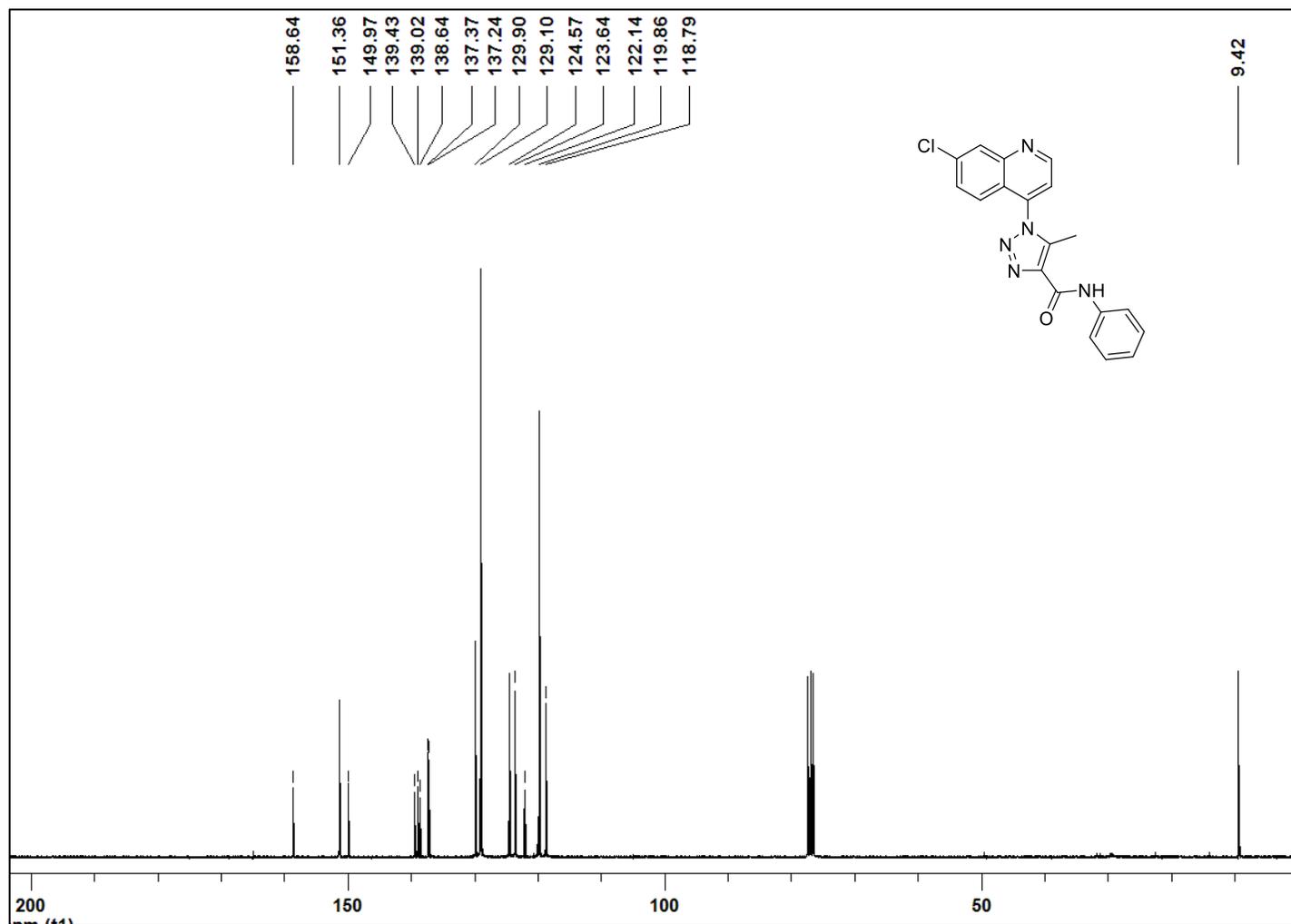


Figura 13. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3a**.

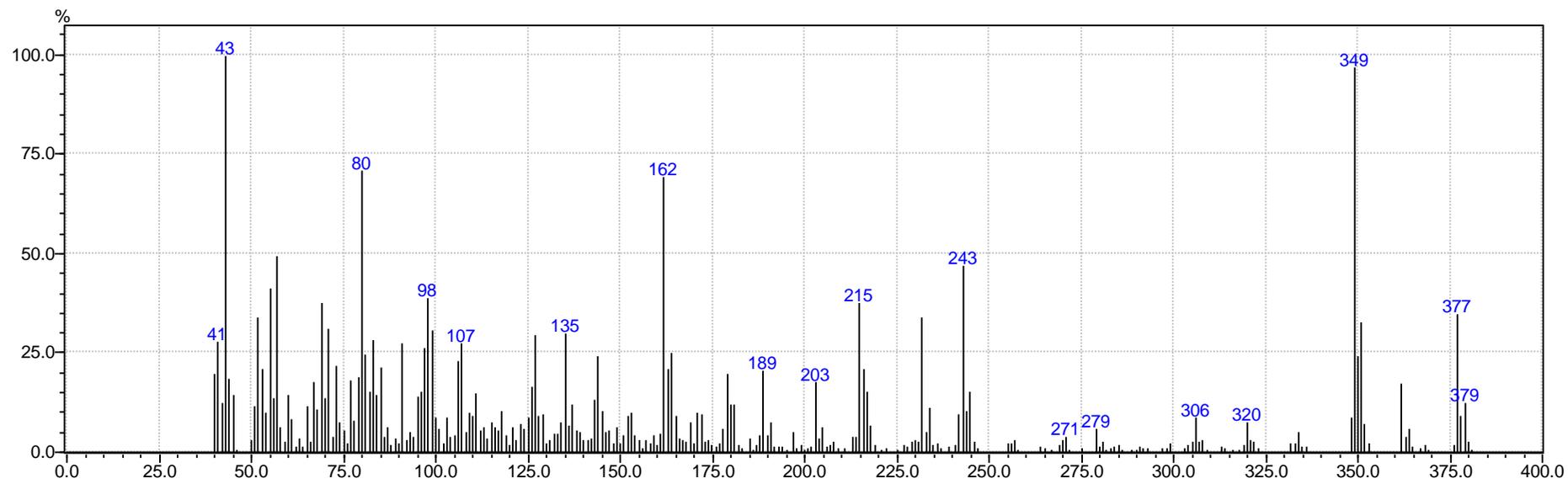
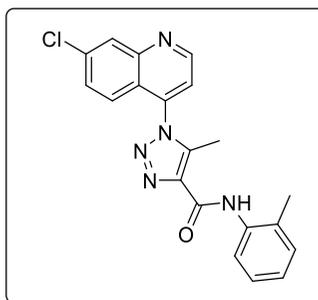


Figura 14. Espectro de Massa do composto 3b.

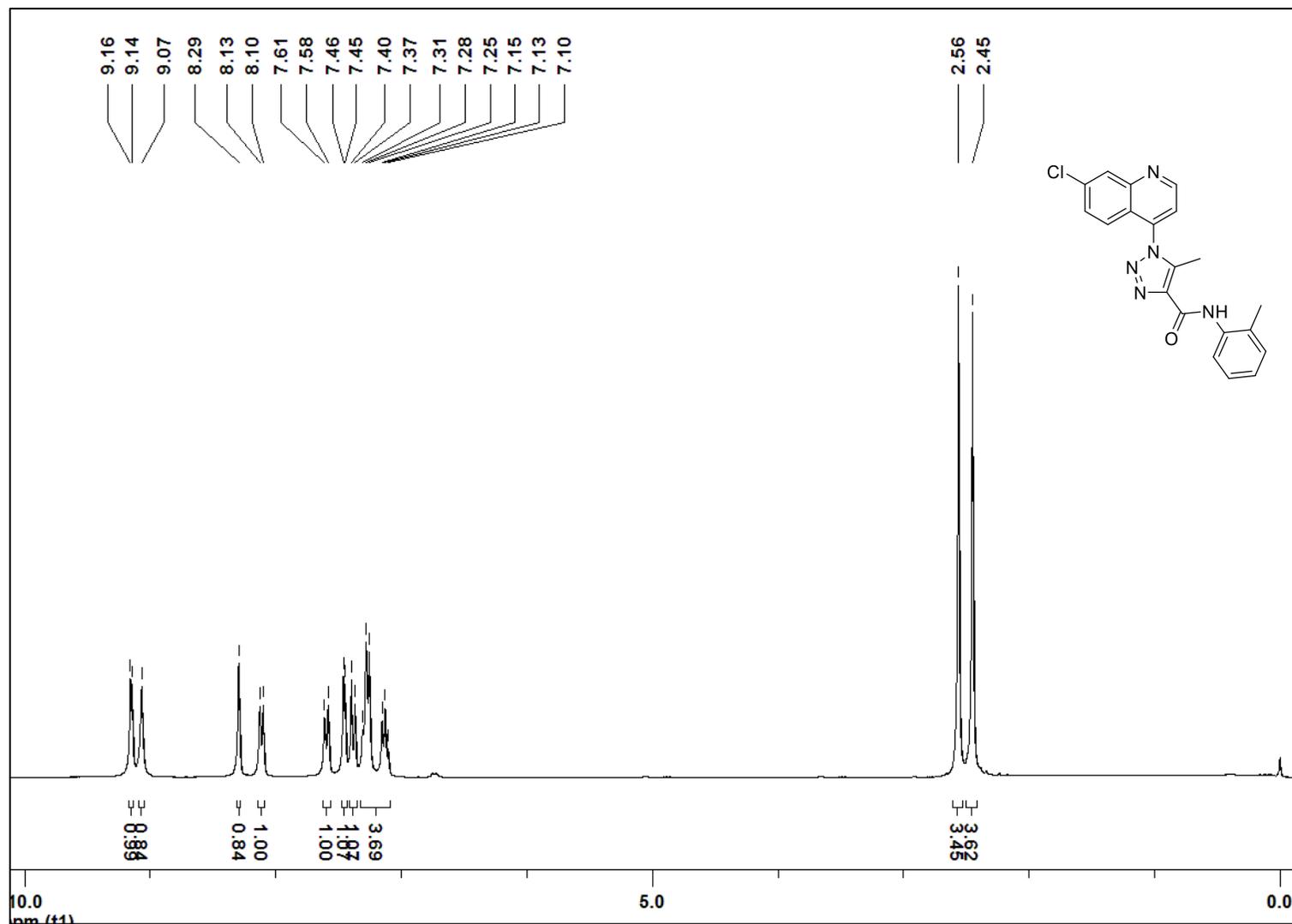


Figura 15. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3b**.

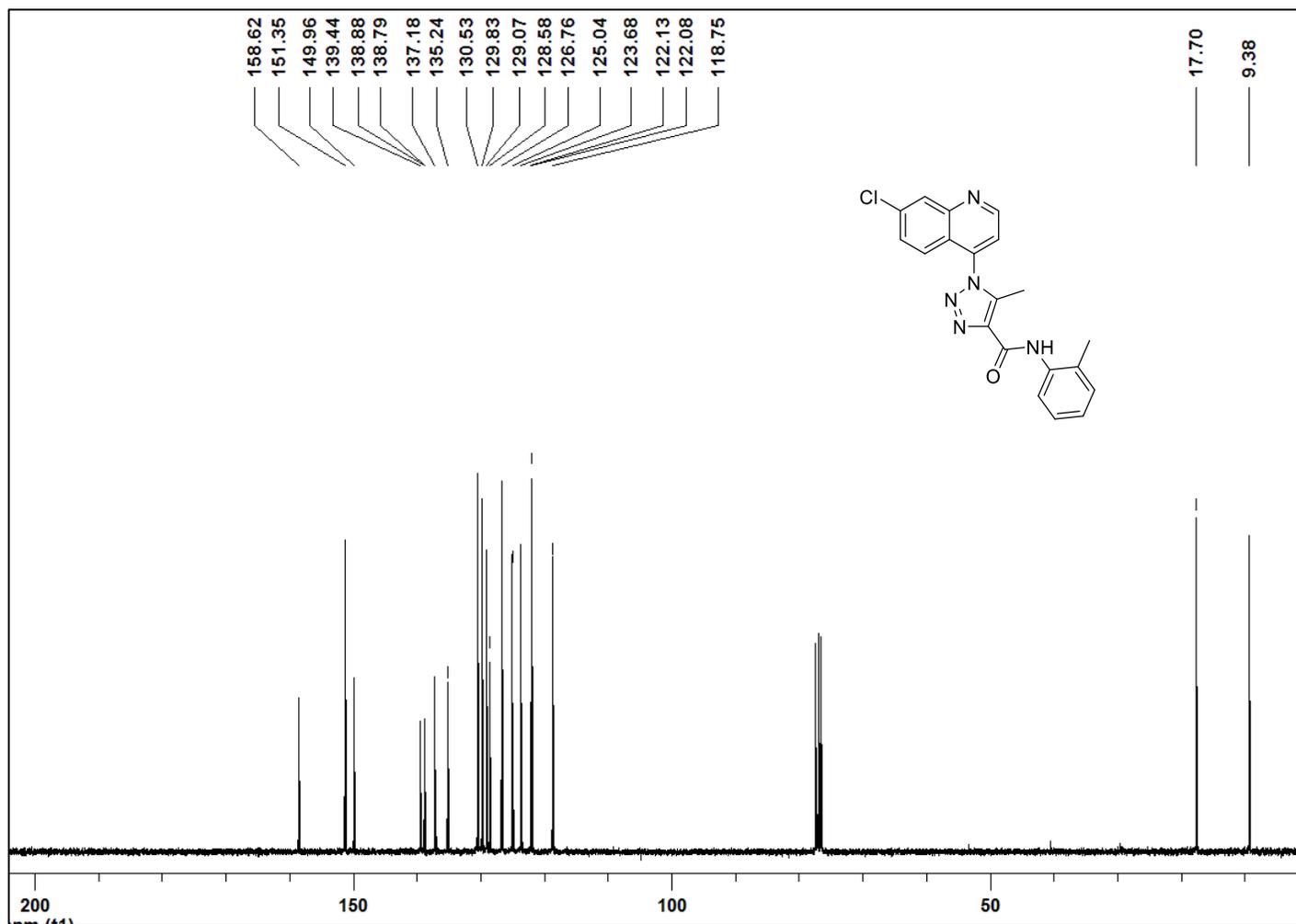


Figura 16. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3b**.

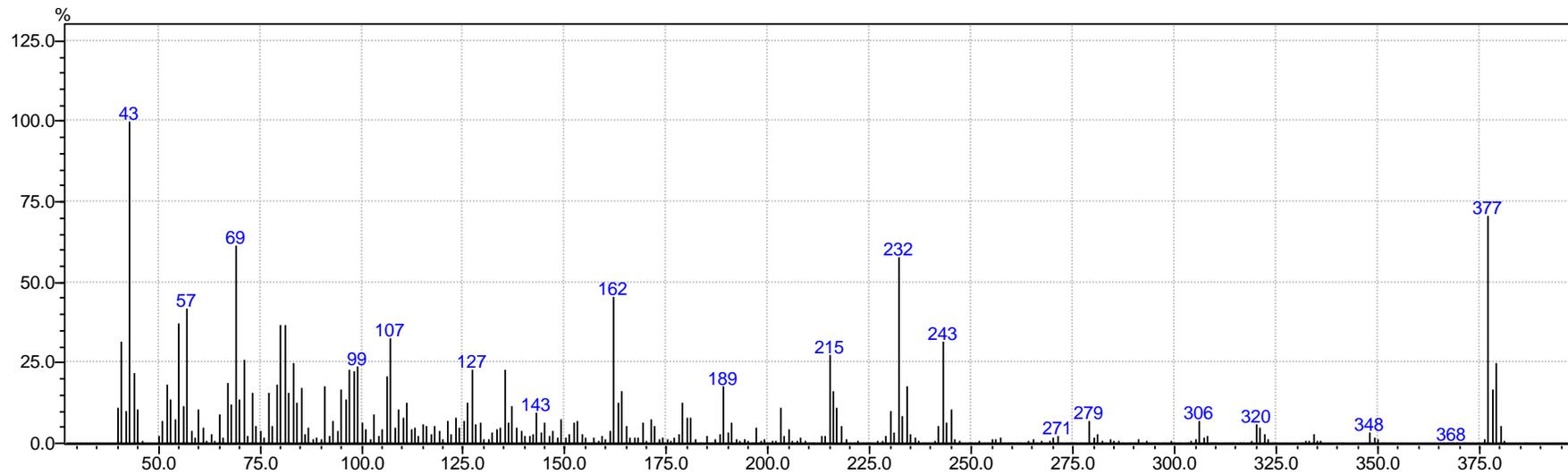
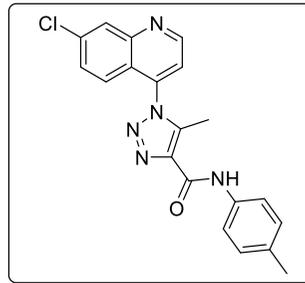


Figura 17. Espectro de Massa do composto 3c.

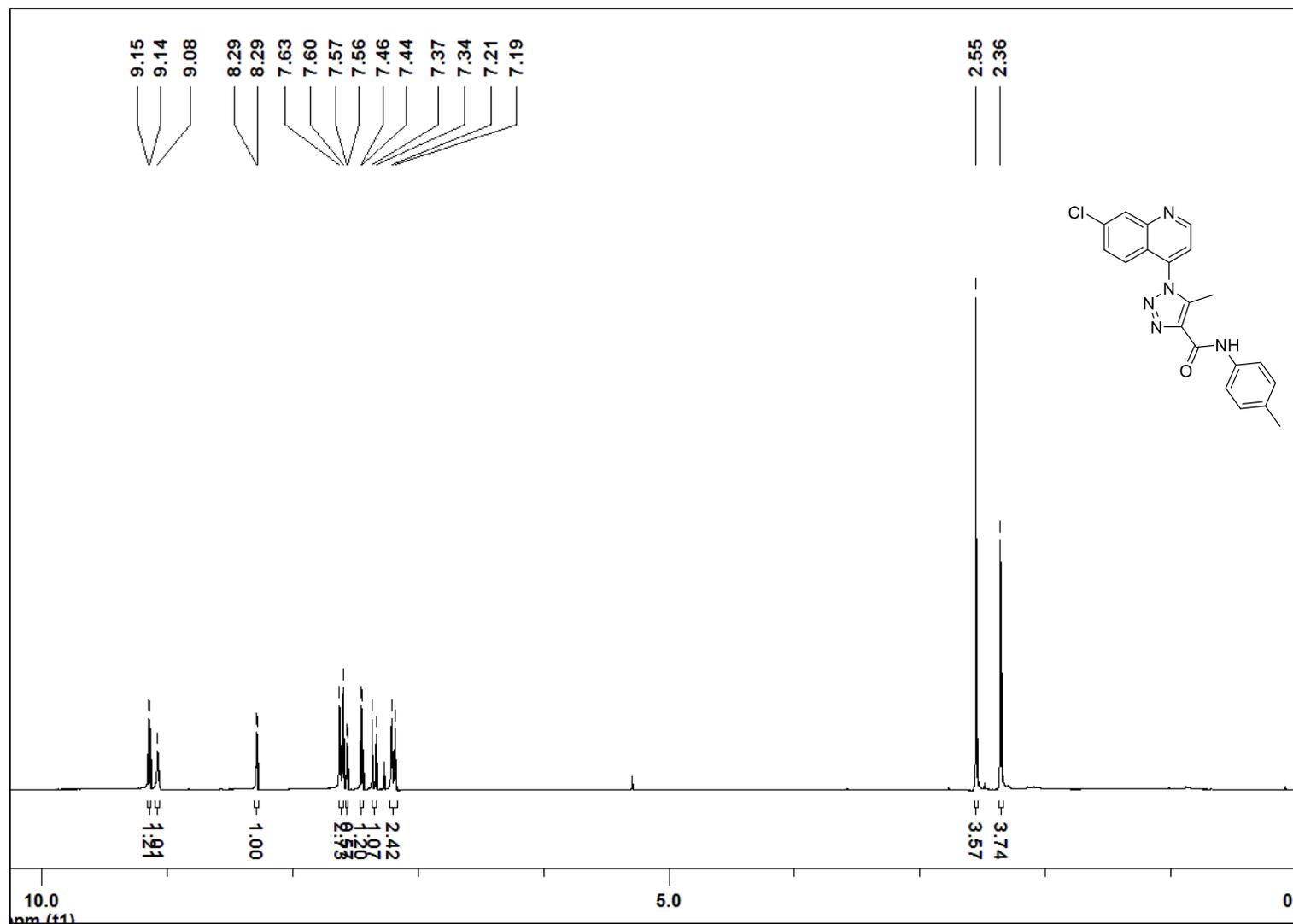


Figura 18. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3c.

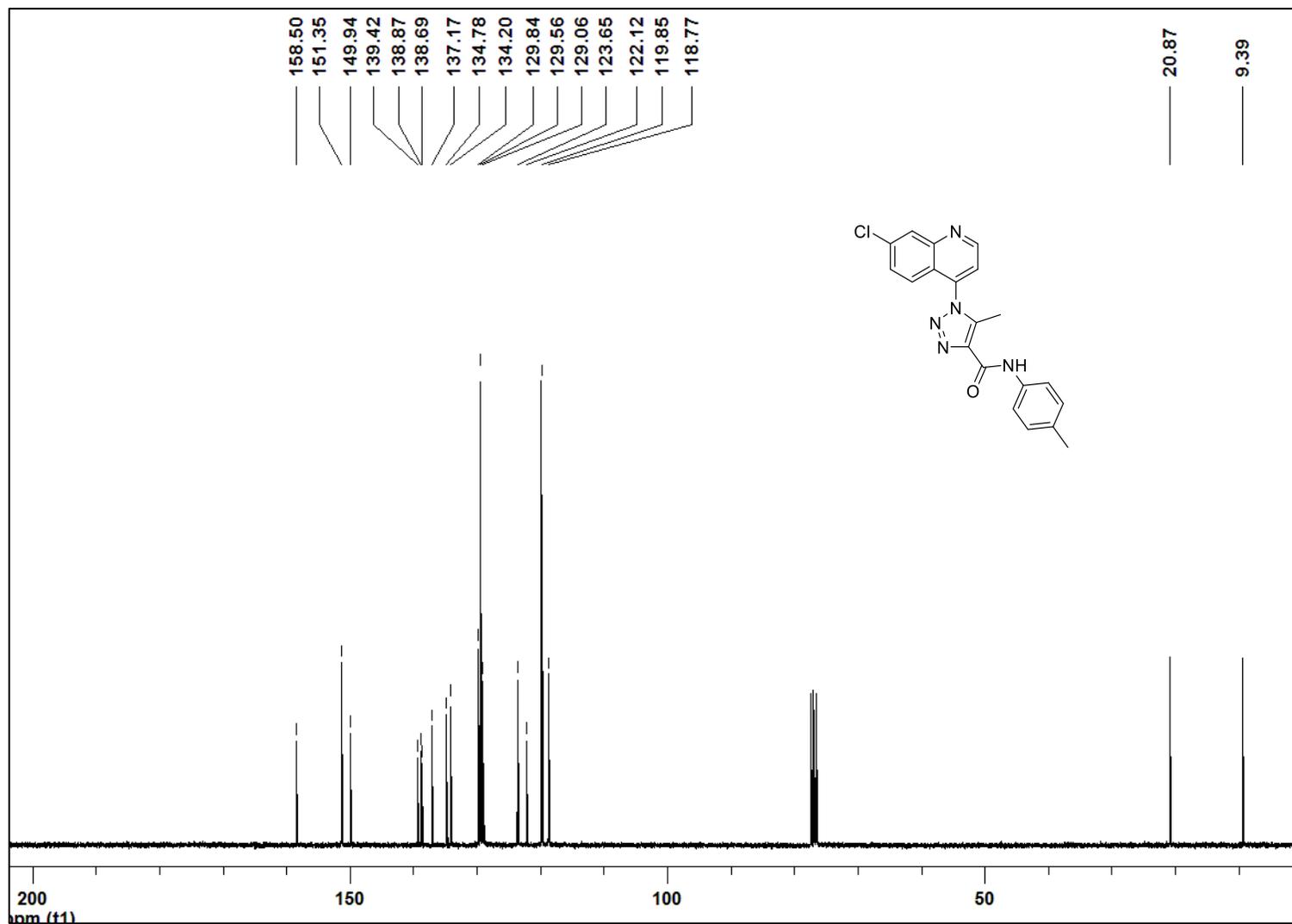


Figura 19. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3c.

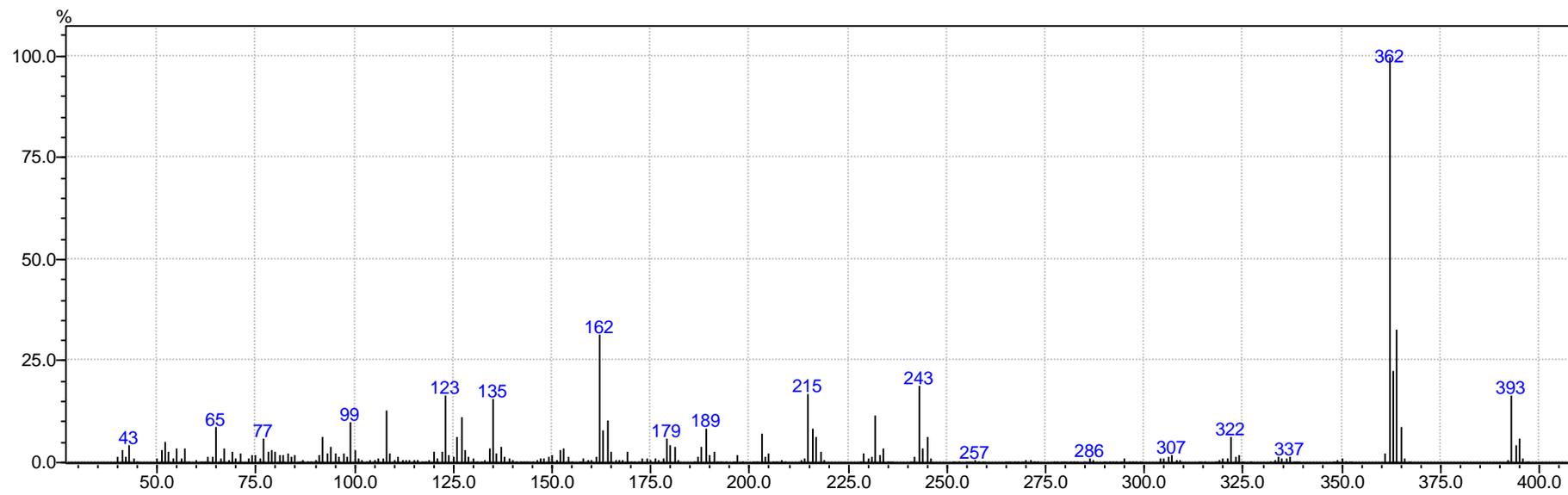
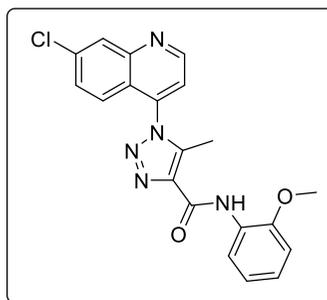
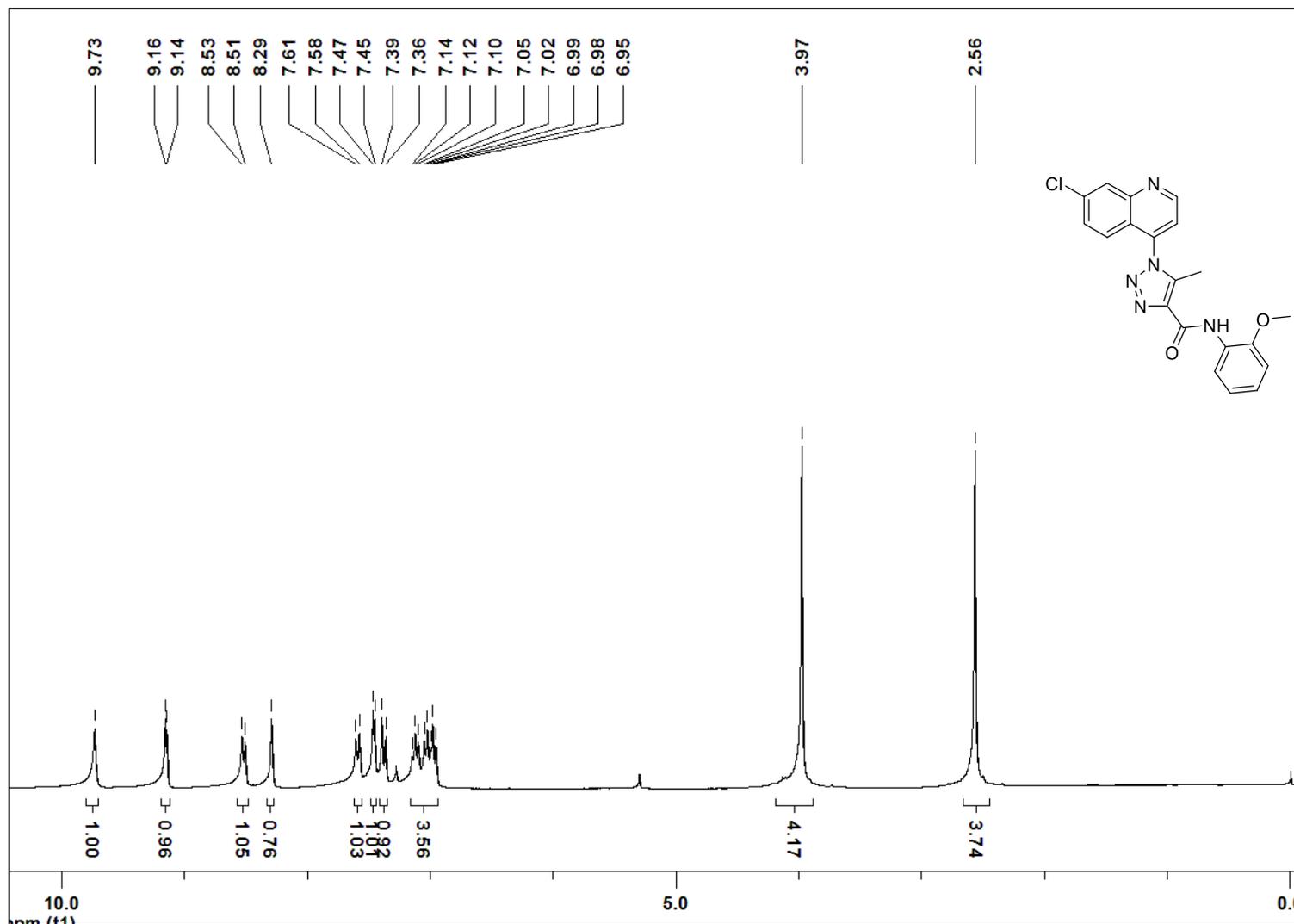


Figura 20. Espectro de Massa do composto 3d.

Figura 21. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3d.

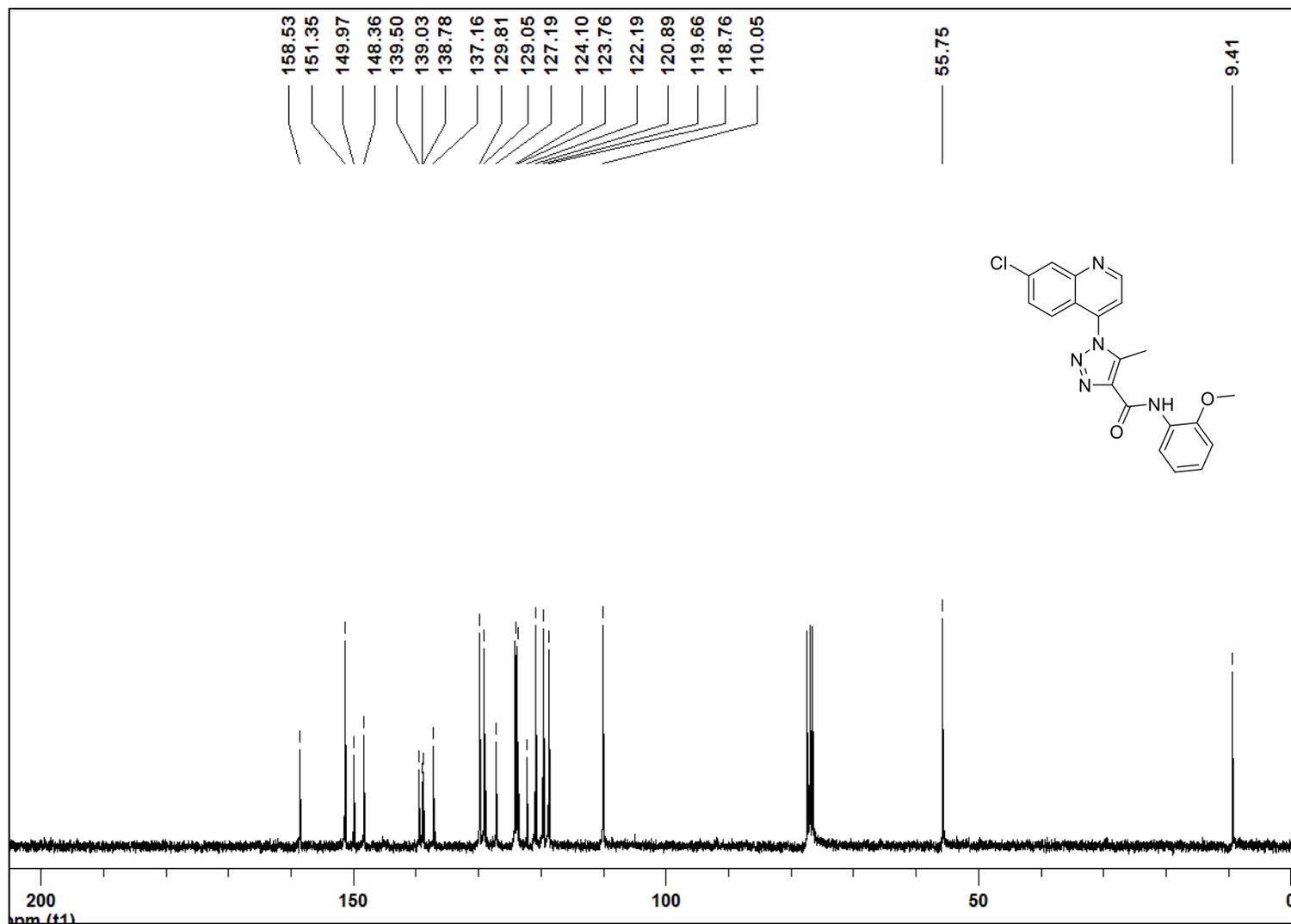


Figura 22. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3d.

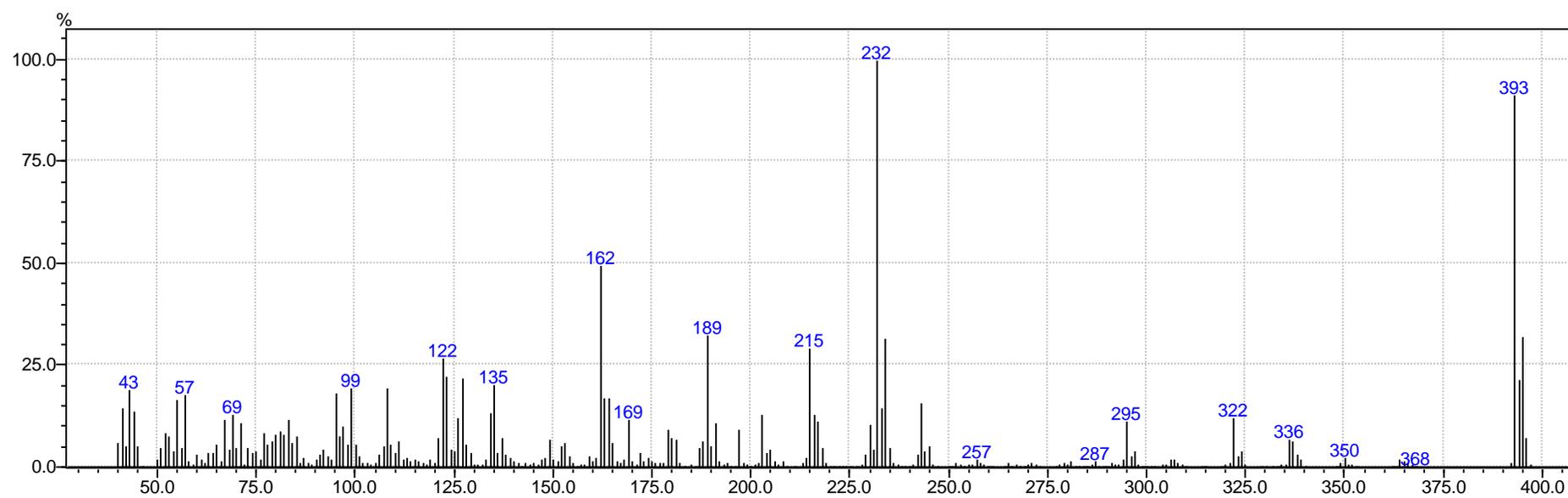
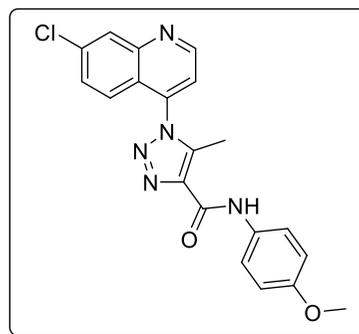


Figura 23. Espectro de Massa do composto 3e.

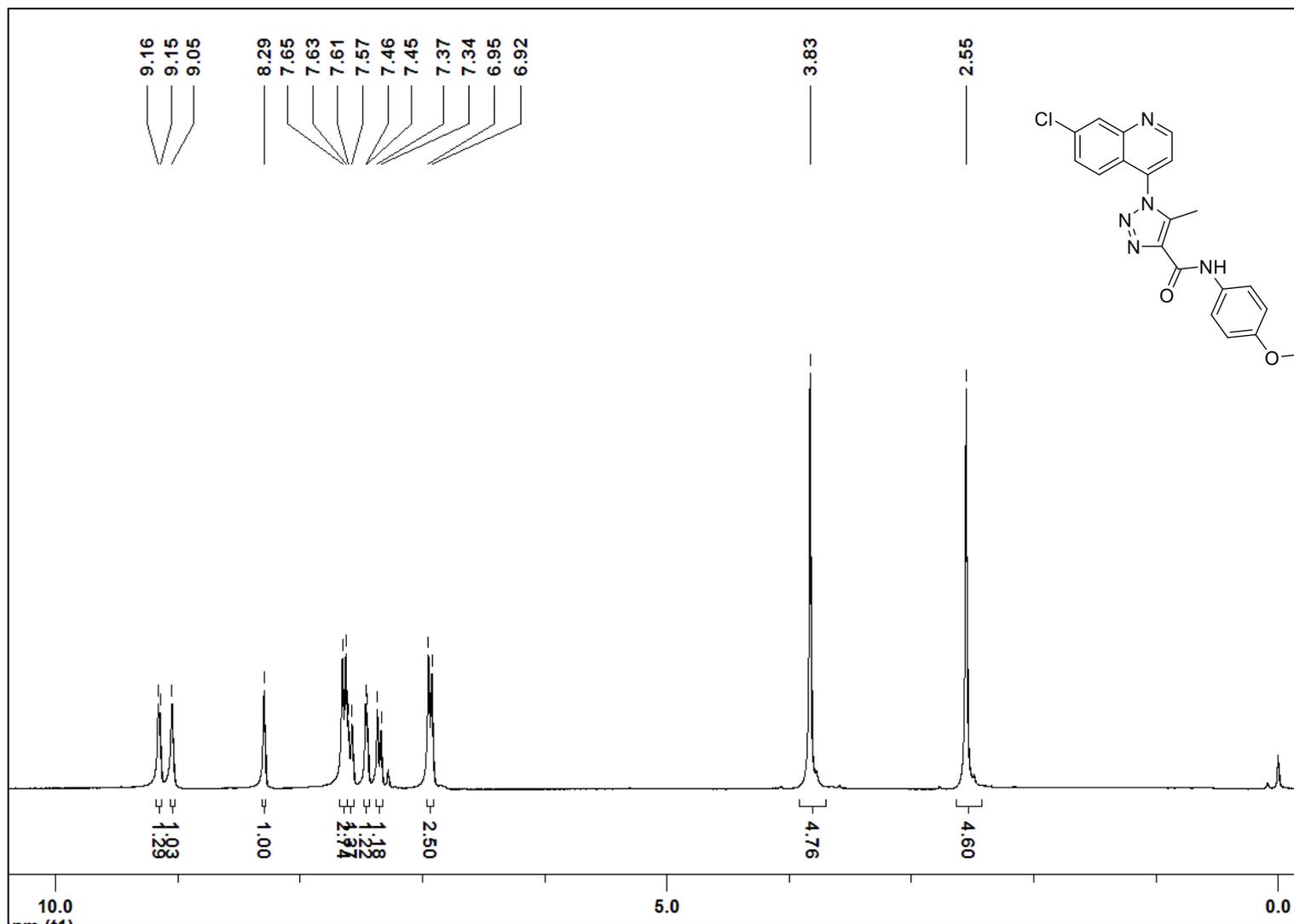


Figura 24. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3e**.

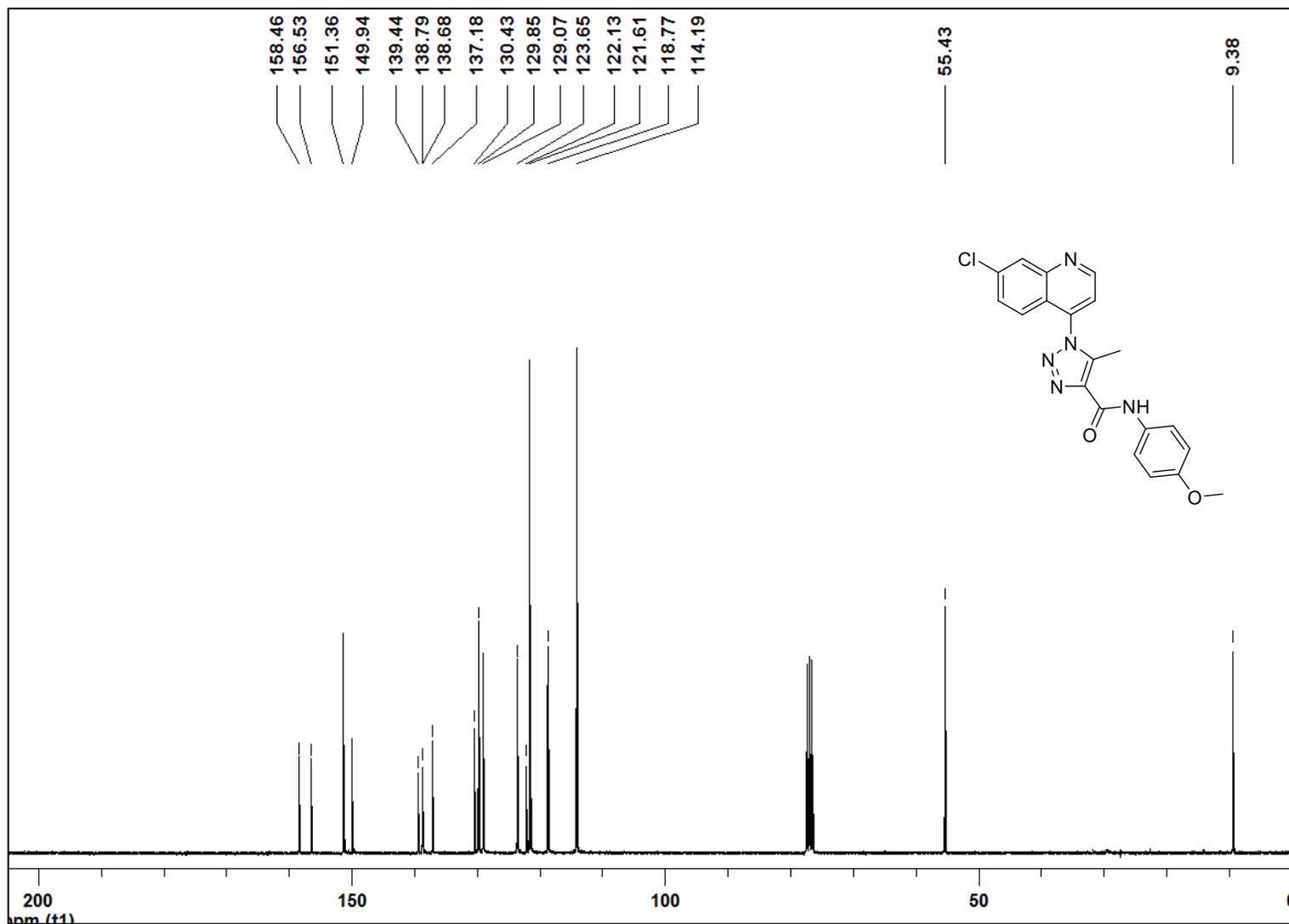


Figura 25. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3e.

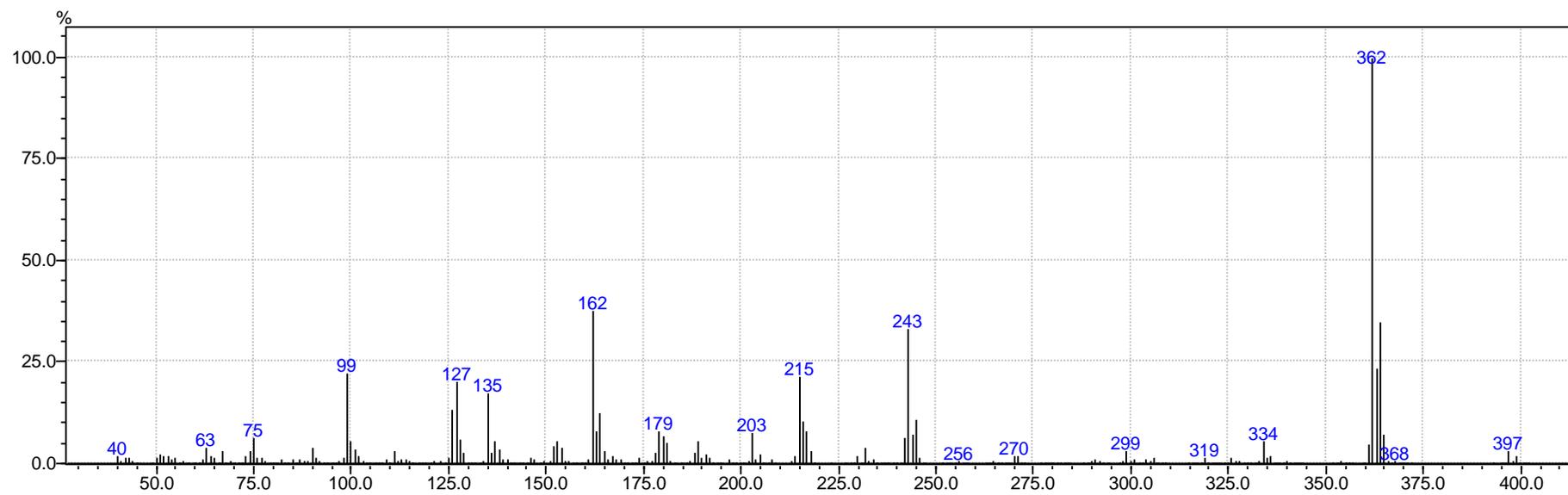
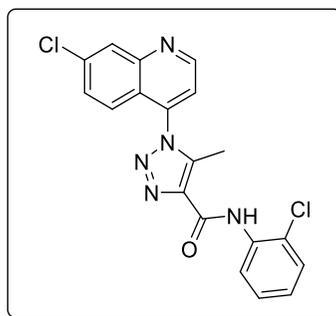
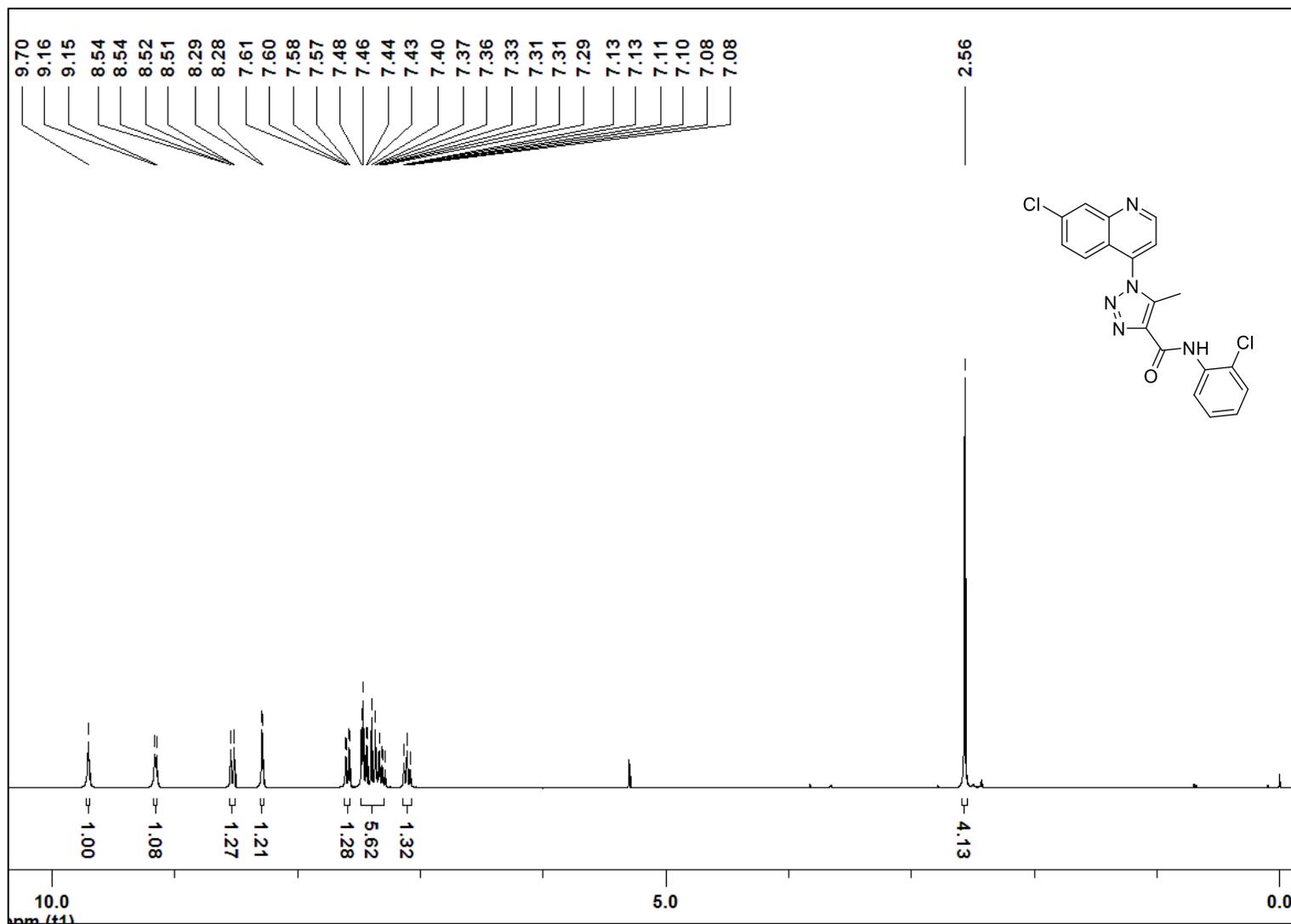


Figura 26. Espectro de Massa do composto 3f.

Figura 27. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3f.

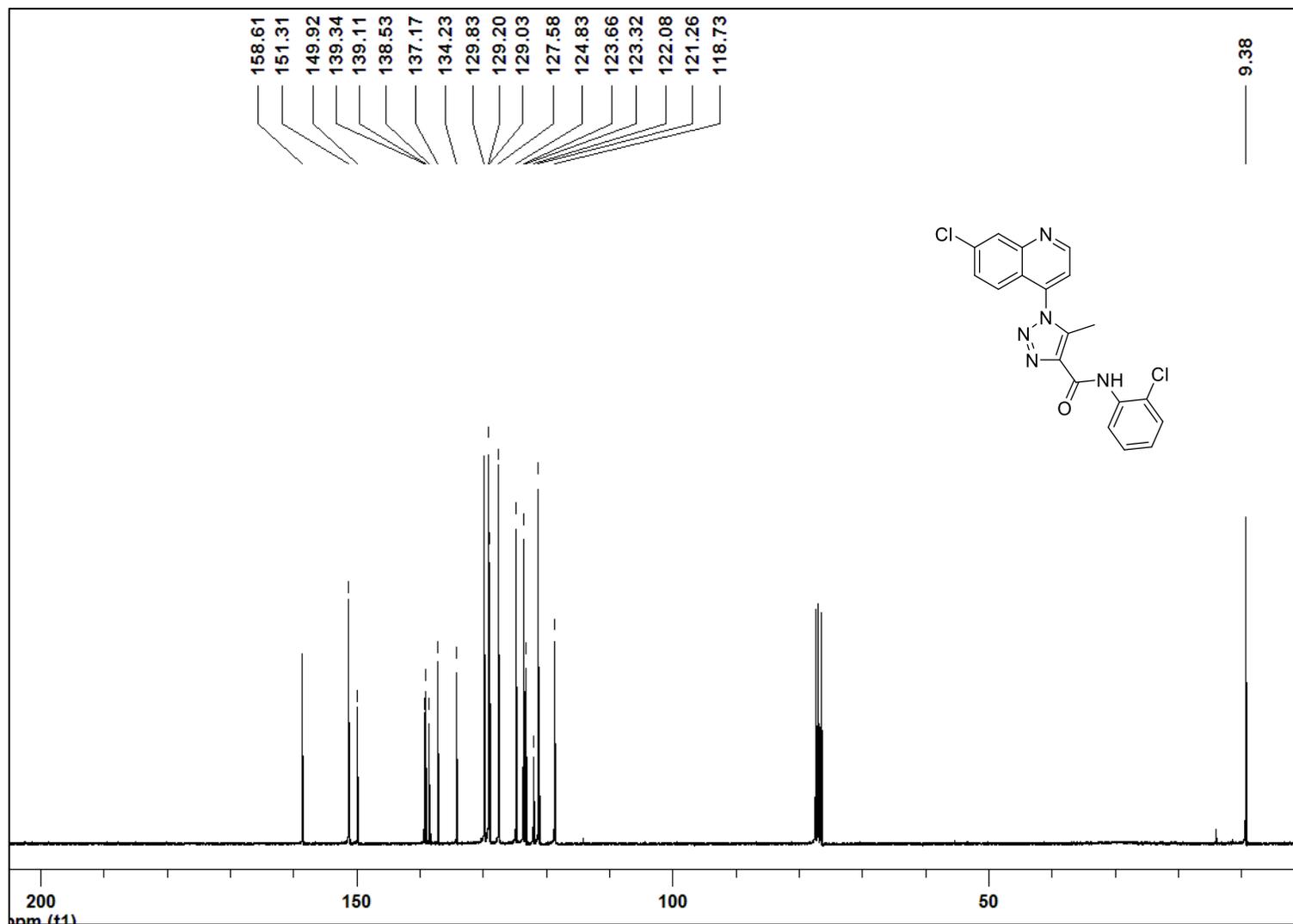


Figura 28. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3f**.

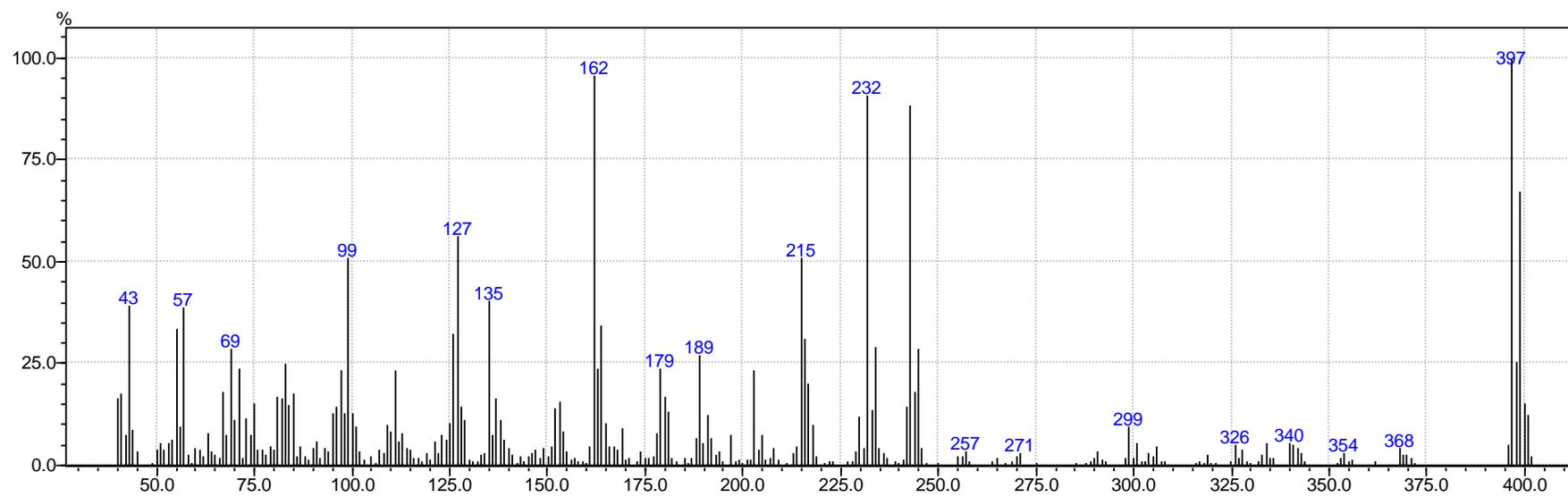
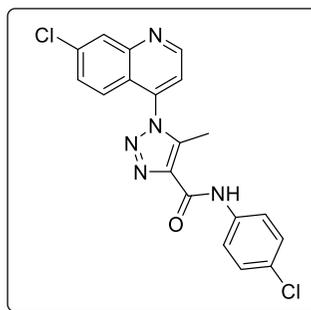


Figura 29. Espectro de Massa do composto 3g.

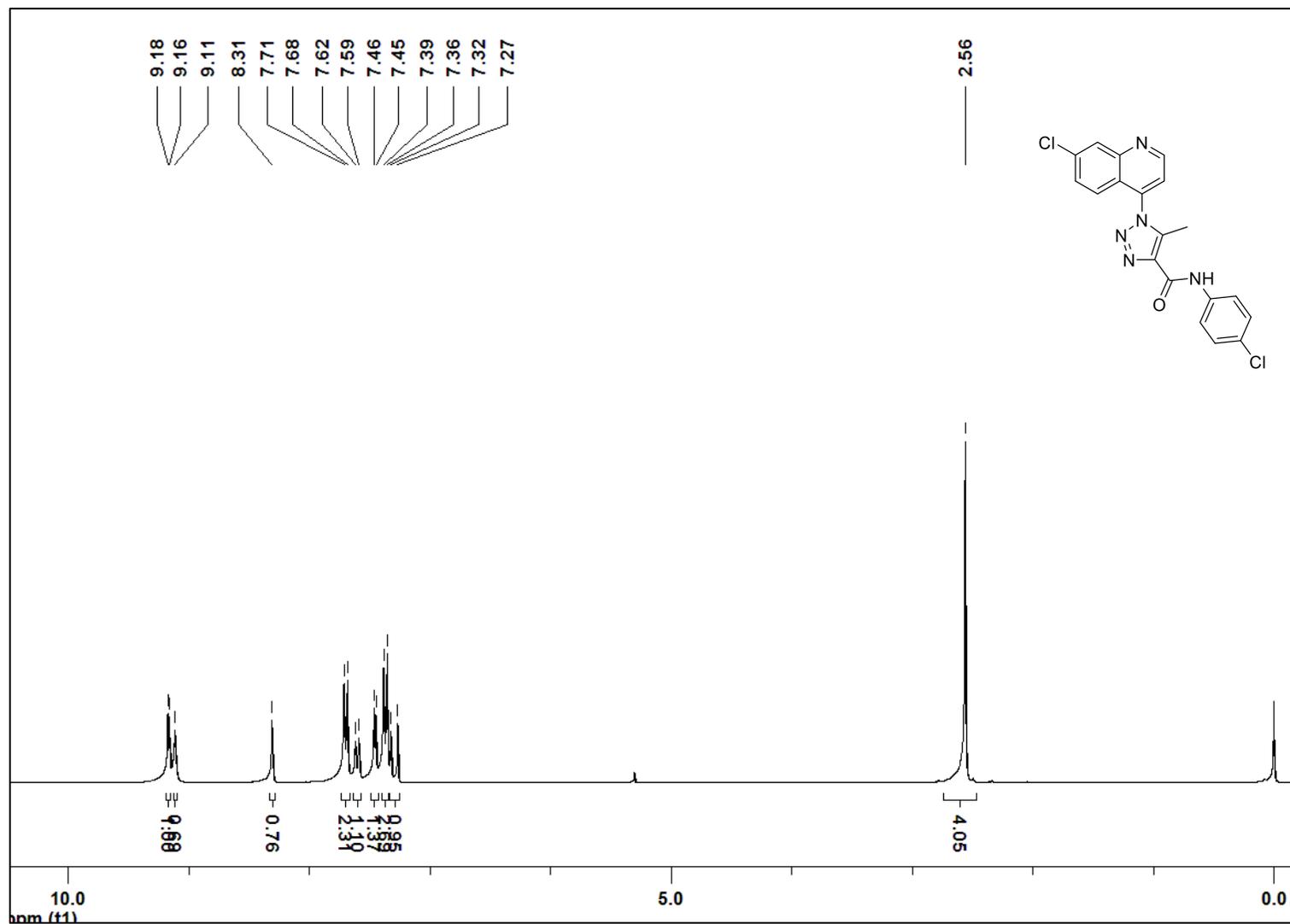


Figura 30. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3g**.

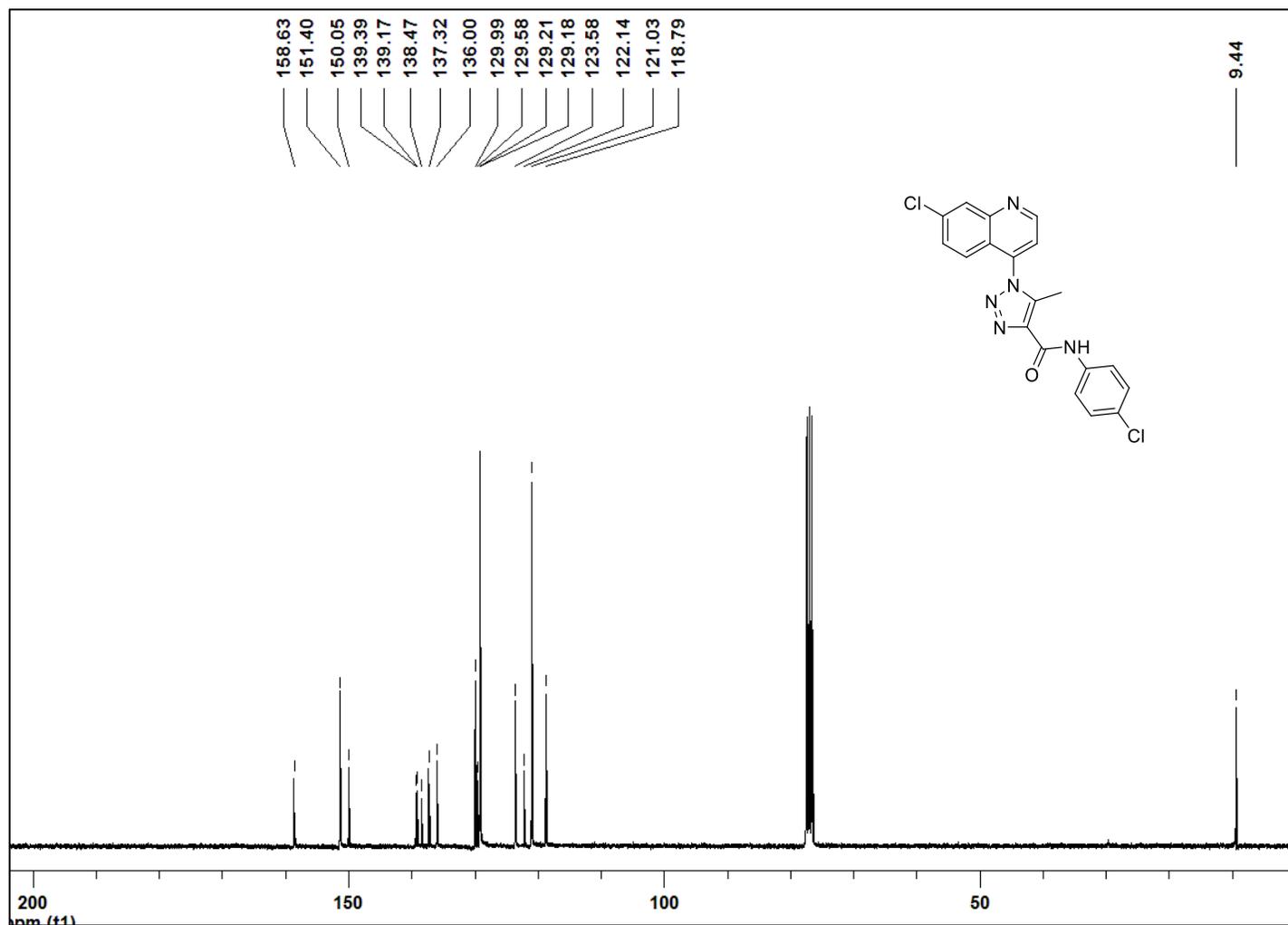


Figura 31. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3g**.

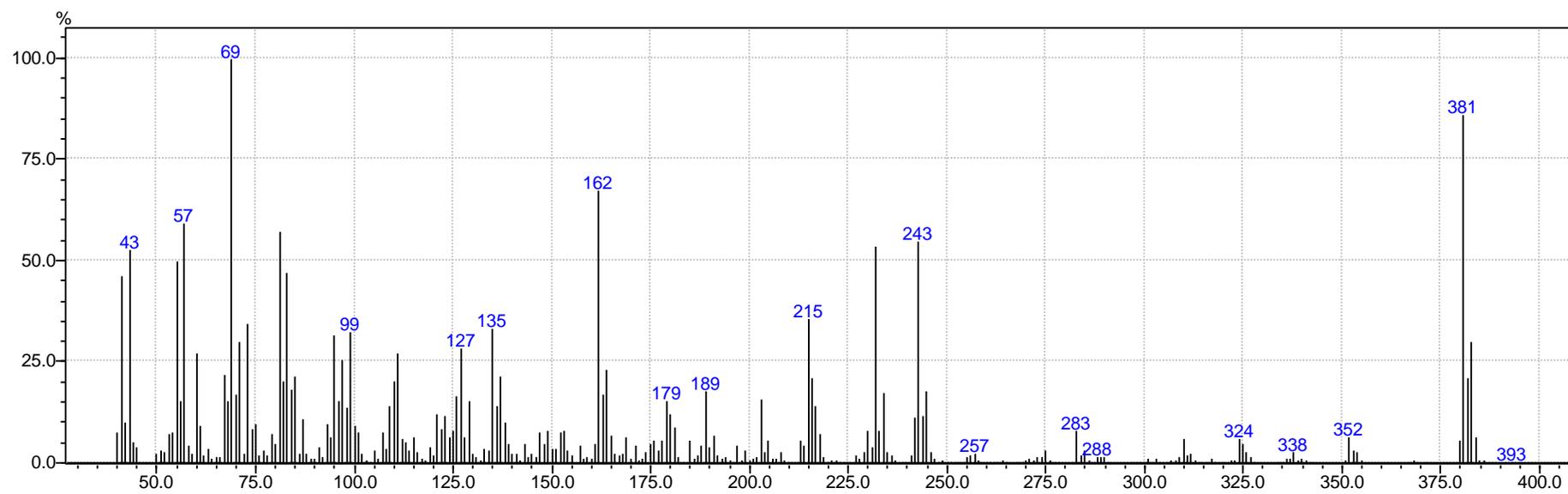
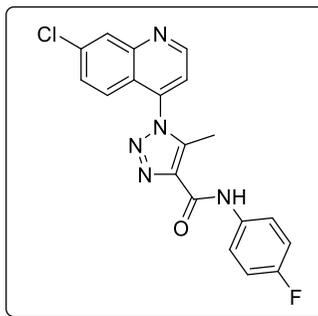


Figura 32. Espectro de Massa do composto 3h.

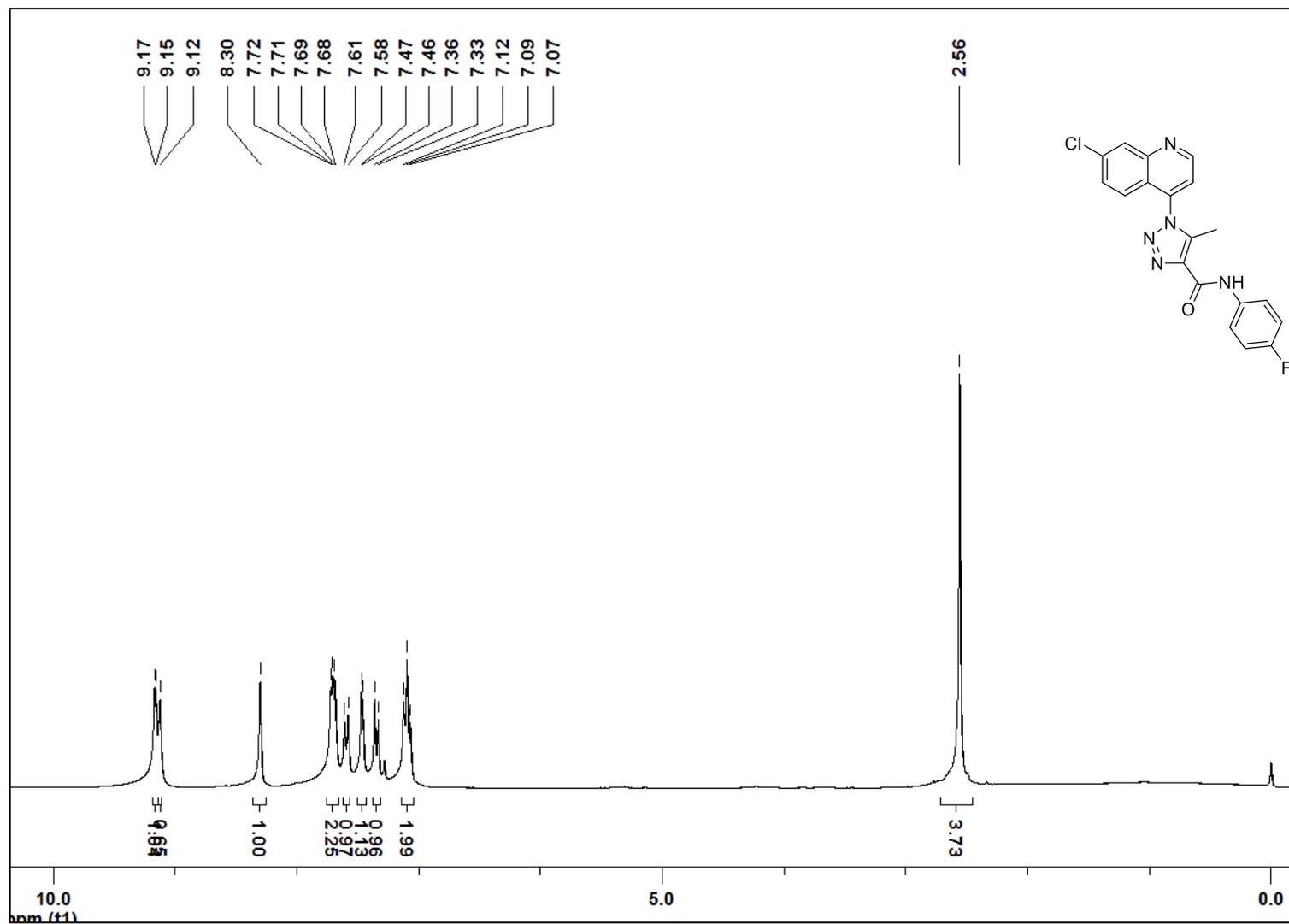


Figura 33. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3h.

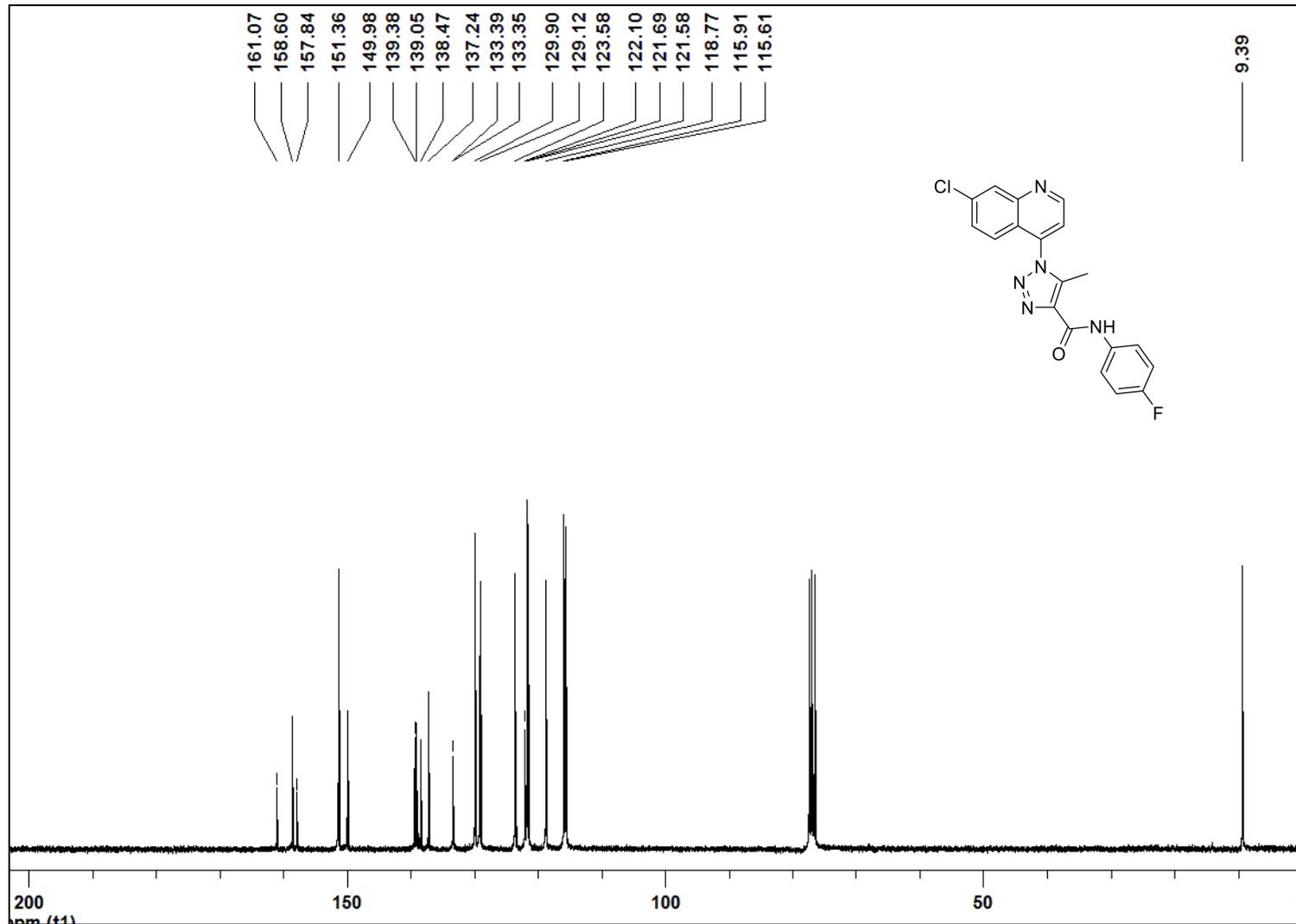


Figura 34. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3h**.

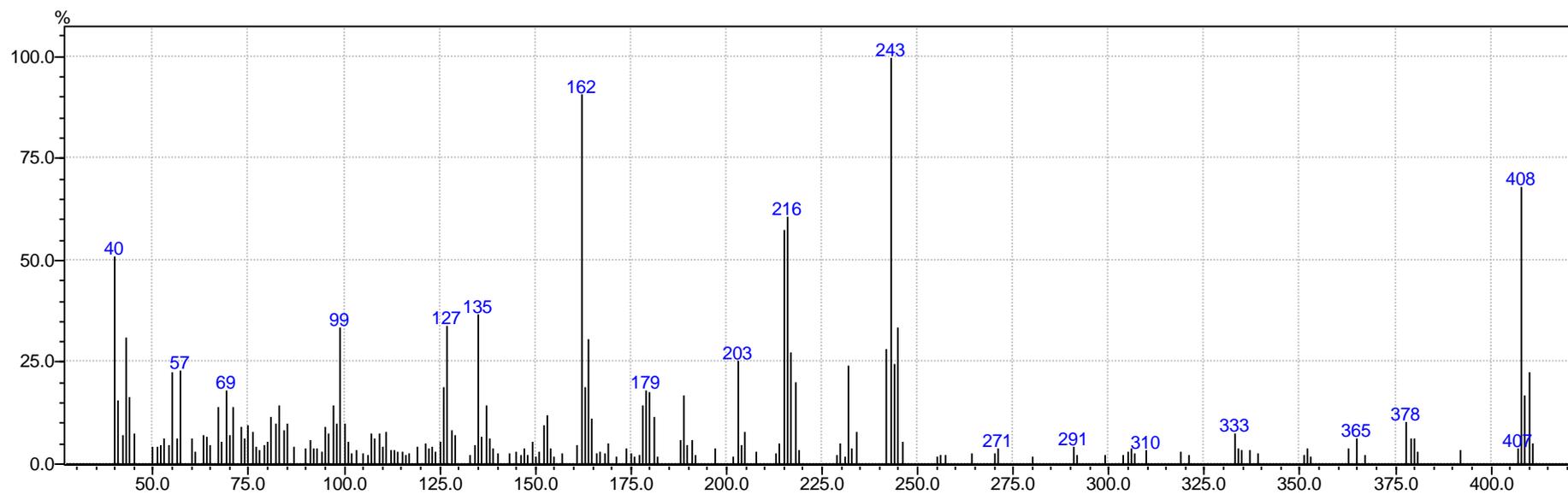
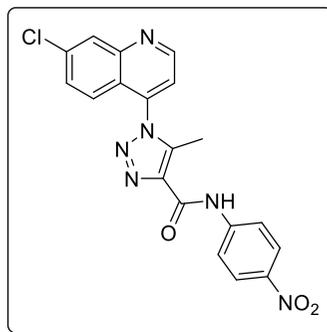


Figura 35. Espectro de Massa do composto 4i.

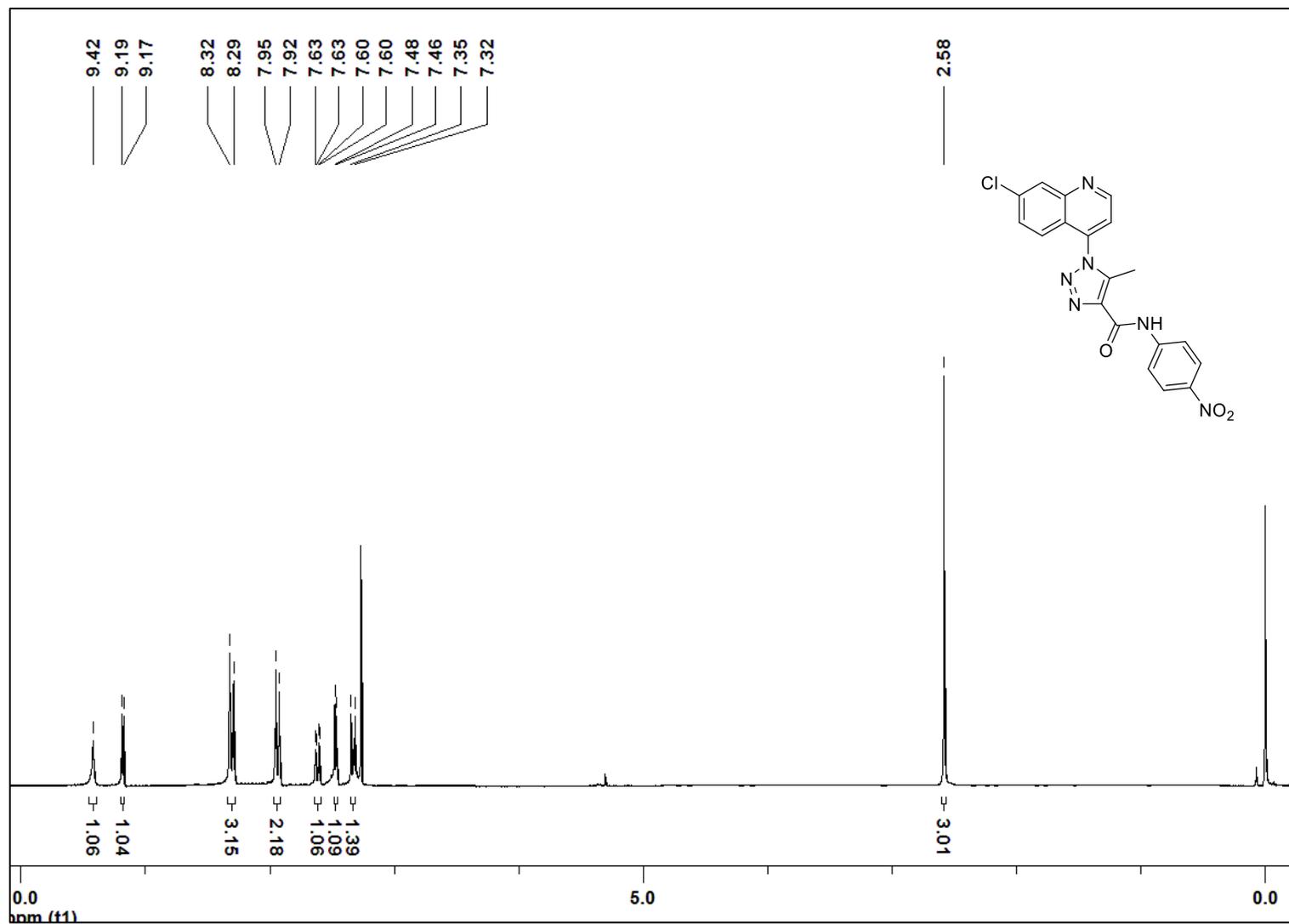


Figura 36. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4i.

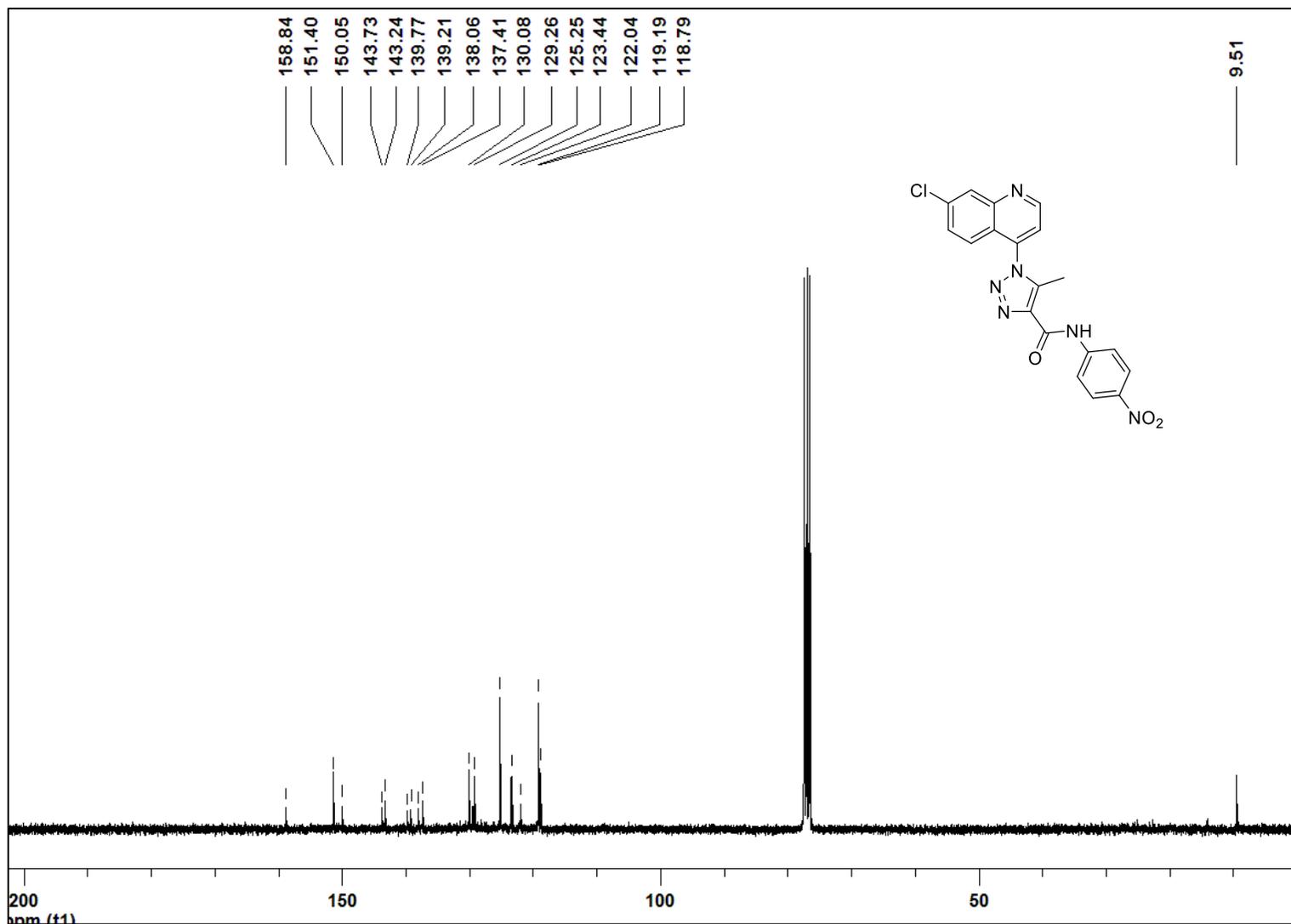


Figura 37. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3i**.

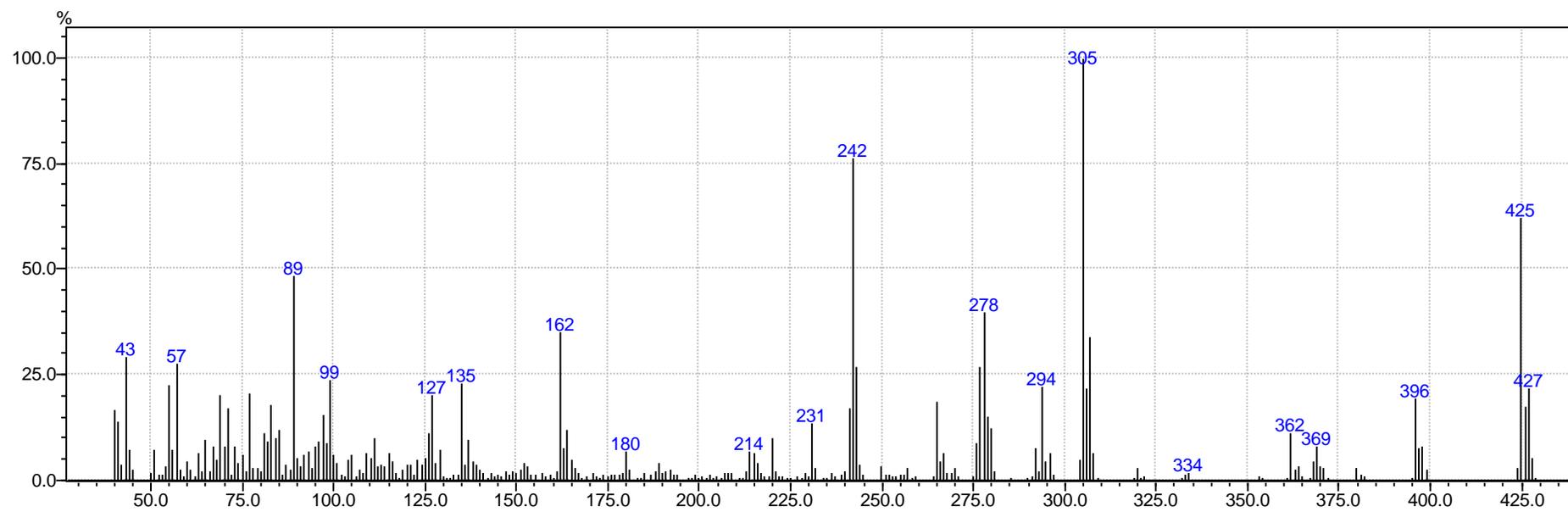
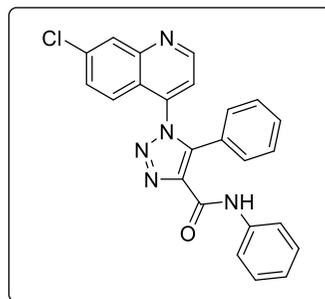
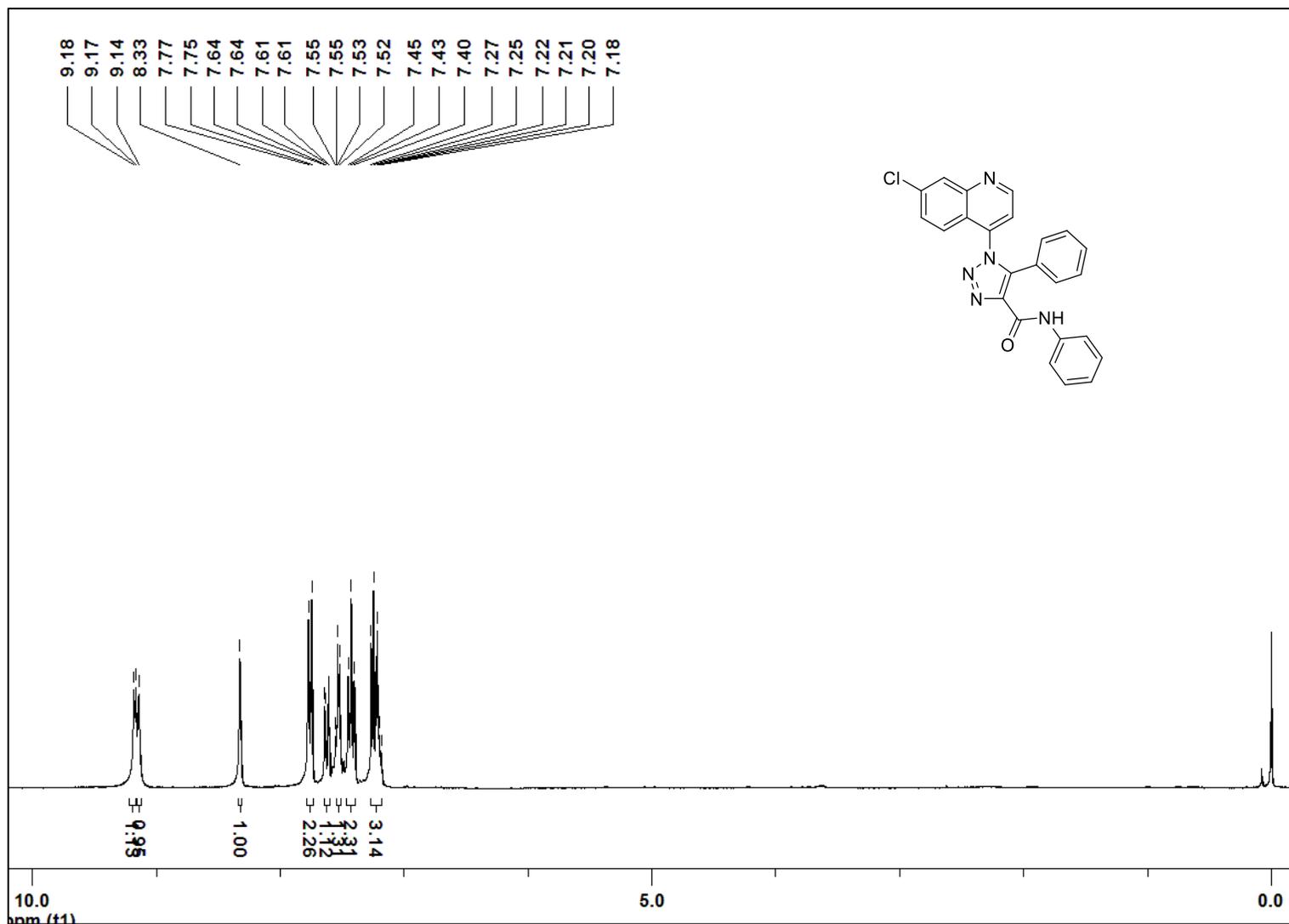


Figura 38. Espectro de Massa do composto 3j.

Figura 39. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3j.

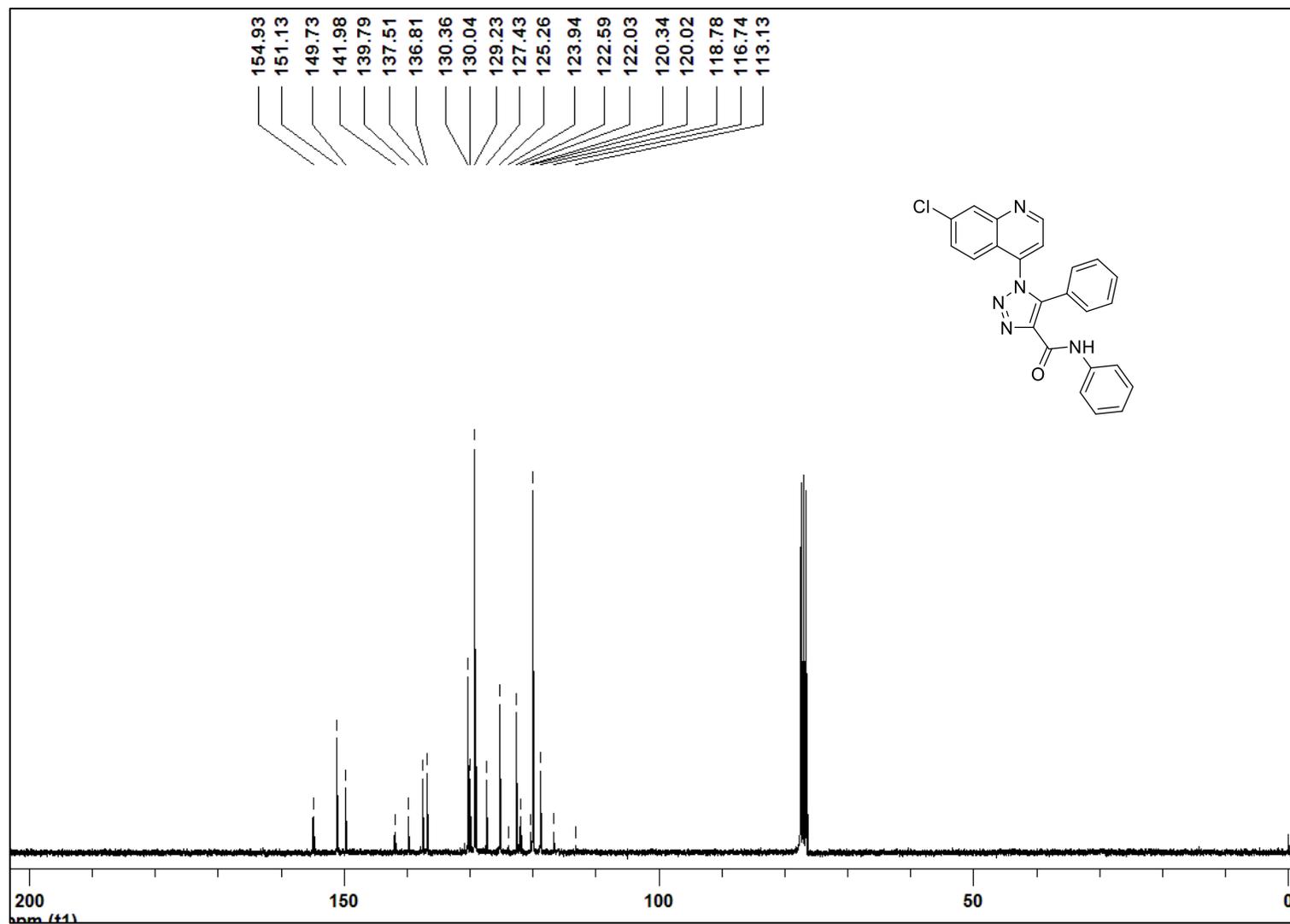


Figura 40. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3j**.

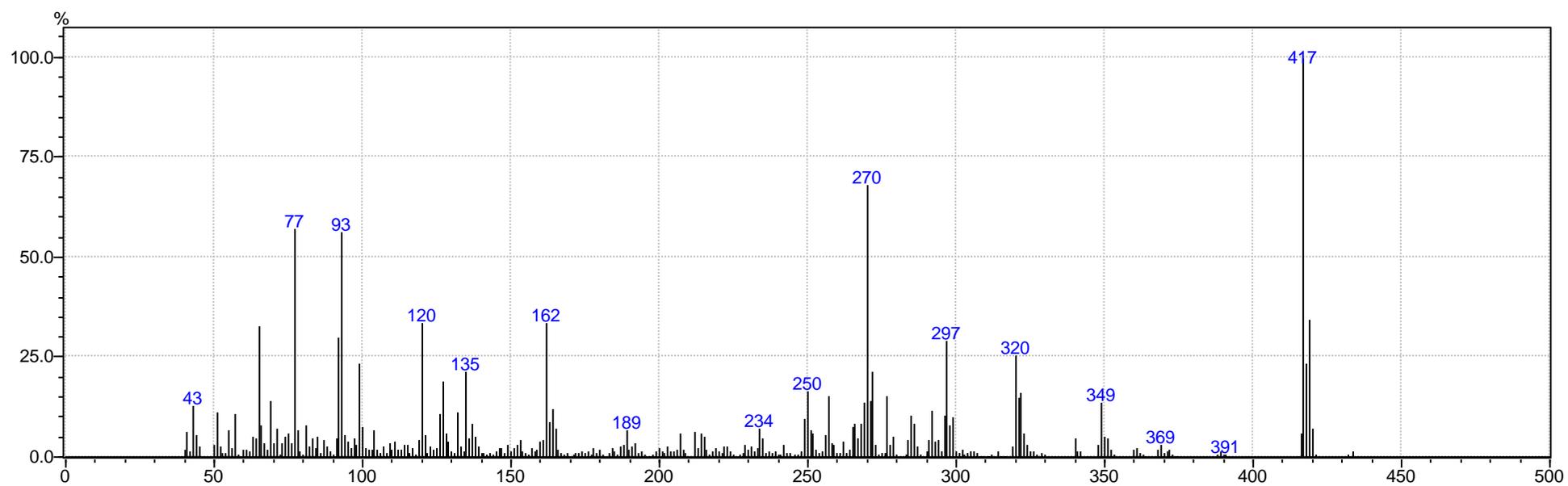
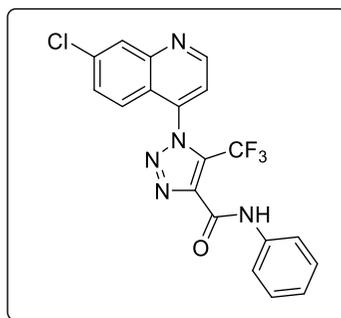


Figura 41. Espectro de Massa do composto 4k.

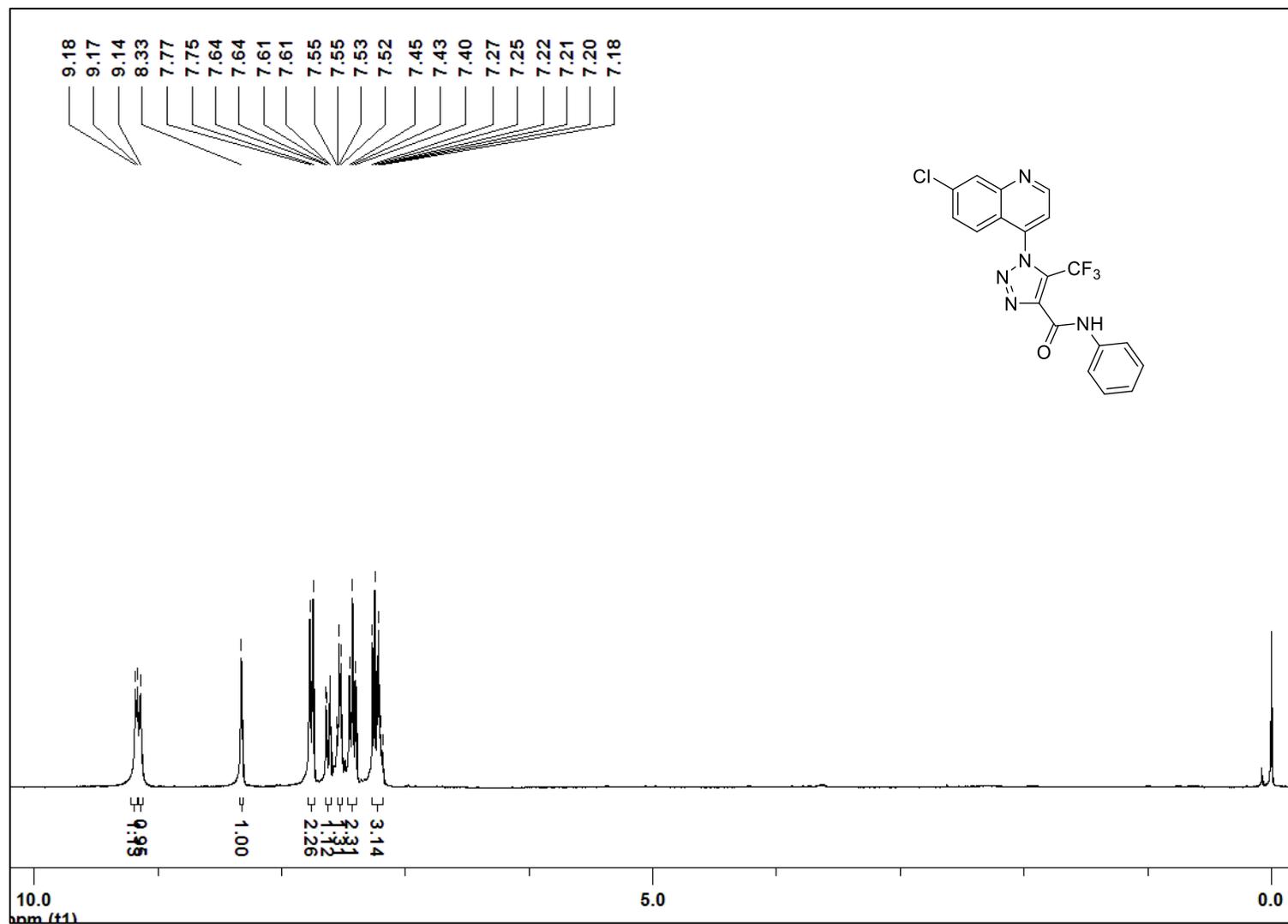


Figura 42. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3k**.

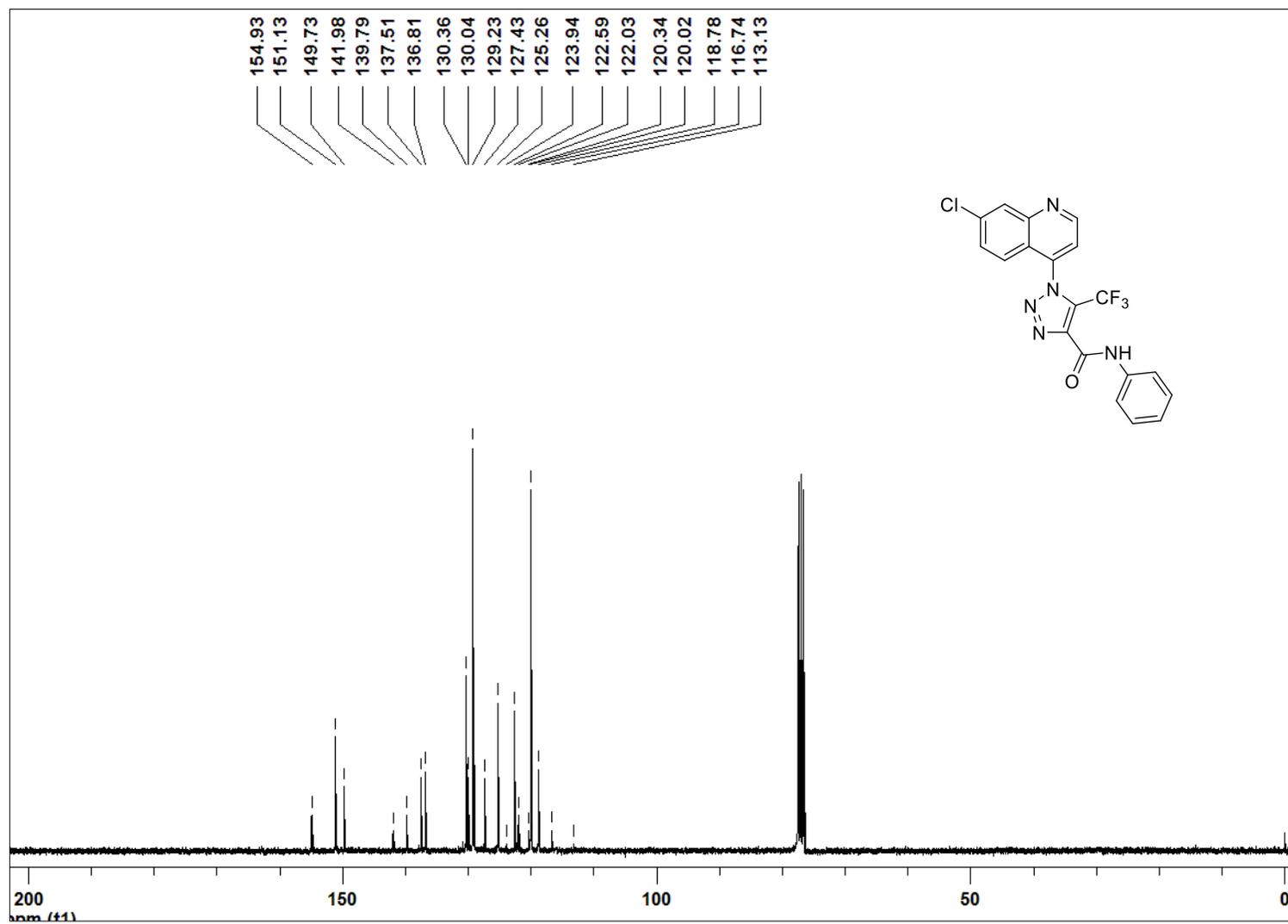


Figura 43. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3k**.

## **7 - Referências Bibliográficas**

**7 - Referências Bibliográficas**

1. Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, **1988**; Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, **1996**.
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) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora: Porto Alegre, RS, 2001, 53.
3. Grimett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: Reino Unido, 1979.
4. Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 565.
5. (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
6. (a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. *J. Chem. Commun.* **2008**, 3064; (b) Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1211.
7. Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3639.
8. (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) Seus, N.; Gonçalves, L. C.; Deobald, A. M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixão, M. W. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10456; (i) Seus, N.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Paixão, M. W.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5, 1059. (g) Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.* **2013**, 15, 2384; (h) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 13175; (i) Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, 16, 3003; (j) Ali, A.;

- Corrêa, A. G.; Alves, D.; Zukerman-Schpector, J.; Westermann, B.; Ferreira, M. A. B.; Paião, M. W. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 11926; (k) Shashank, A. B.; Karthik, S.; Madhavachary, R.; Ramachary, D.B. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 16877; (l) Li, W.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 14186.
9. Acheson R. M. Em *An introduction to the chemistry of heterocycle compounds*, John Wiley & Sons: Canada, 1977.
10. Patrick, G.L. Em *An introduction to medicinal chemistry*, Oxford University Press: New York, 2009.
11. (a) Declerck, V.; Toupet, L.; Martinez, J.; Lamty, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2004. (b) Orgueira, H. A.; Fokas, D.; Isome, Y.; Chan, P. C. M.; Baldino, C.M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2911. (c) Xia, Y.; Li, W.; Qu, F.; Liu, X.; Berro, C.; Rauzy, E.; Peng, L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1695. (d) Alvarez, R.; Velazquez, S.; San, F.; Aquaro, S.; De, C.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Baçzarini, L.; Camarasa, M.J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185.
12. (a) Pechmann, H. V.; Weshsarg, K.; *Ber.* **1888**, *21*, 2992. (b) Pechmann, H. V.; Baltazer, O.; *Ann.* **1891**, *262*, 302. (c) Pechmann, H. V.; *Ber.* **1888**, *21*, 2756.
13. Saraiva, M. T.; Seus, N.; Souza, D.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Alves, D. *Synthesis* **2012**, *44*, 1997.
14. Radatz, C. S.; Soares, L. A.; Vieira, E. R.; Alves, D.; Russowsky, D.; Schneider, P. H. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 1410.
15. Jiang, Y.; Kong, D.; Zhao, J.; Zhang, W.; Xu, W.; Li, W., Xu, G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2410.
16. Huang, L.; Liu, W.; Wu, J.; Fu, Y.; Wang, K.; Huo, C.; Du, Z. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2312.
17. White N. J. *N. Eng. J. Med.* **1996**, *335*, 800.
18. Chen Y.; Zhao Y.; Lu C., Tzeng C.; Wang J.P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4373.
19. Xiao Z.; Wang X.; Wang P.; Zhou Y.; Zhang J.; Zhang L.; Zhou J.; Zhou S.; Ouyang H.; Lin X.; Mustapa M.; Reyinbaike A.; Zhu H. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 92.

20. Bernotas R. C.; Singhaus R. R.; Kaufman D. H.; Ullrich J.; Fletcher H.; Quinet E.; Nambi P.; Unwalla R.; Wihelmsson A.; Goos-Nilson A.; Farnegardh M.; Wrobel J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1663.
21. Wang, Y., Ai, J., Wang, Y., Chen, Y., Wang, L., Liu, G., Geng, M., Zhang, A. *J. Med. Chem.* **2007**, *54*, 2127.
22. Minzi O. M. S.; Rais M.; Svensson J.O.; Gustafsson L. L.; Ericsson O. *J. Chromatogr. B.* **2003**, *783*, 473.
23. Dua V. K.; Gupta N. C.; Sharma V. P.; Subbarao S. K. *J. Chromatogr. B.* **2004**, *803*, 371.
24. Souza, M. V. N.; Pais, K. C.; Kaiser, C. R.; Peralta, M. A.; Ferreira, M. L.; Lourenço, M. C. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1474.
25. Fonseca-Berzal, C.; Ruiz, F. A. R.; Escario, J. A.; Kouznetsov, V. V.; Gómez-Barrio, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1209.
26. Hieu, B. T.; Thuy, V. T.; Tien, H. X.; Vu, T. K. *Asian J. Chem.* **2013**, *25*, 4453.
27. Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S., Castro, M. R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 40.
28. Chen, C.; Yang, C.; Hu, W.; Vandavasi, J. K.; Chung, M.; Wang, J. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 2710.
29. Rao, P. S.; Kurumurthy, C.; Veeraswamy, B.; Kumar, G. S.; Rao, P. S.; Pamanji, R.; Rao, J. V.; Narsaiah, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *23*, 1225.
30. Joshi, M. C.; Wicht, K. J.; Taylor, D.; Hunter, R.; Smith, P. J.; Egan, T. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 338.
31. Freitas, L. B. O.; Borgati, T. F.; Freitas, R. P.; Ruiz, A. L. T. G.; Marchetti, G. M.; Carvalho, J. E.; Cunha, E. F. F.; Ramalho, T. C.; Alves, R. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 595.
32. Patel, R. V.; Park, S. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 24.
33. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: New York, 1980.
34. Savini, L.; Massarelli, P.; Chiasserini, L.; Pellerano, C. *Il Farmaco* **1994**, *49*, 633.
35. Taber, D. F.; Amedio, I. J. C.; Yogesh, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3618.