



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE ENGENHARIAS E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Estudo Comparativo entre o $\text{Cu}(\text{INA})_2\text{-MOF}$ e o
Complexo $[\text{Cu}(\text{INA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ para reação *click* e de Biginelli e
avaliação antifúngica dos compostos triazólicos**

JULIA CAROLINE MANSANO WILLIG

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE ENGENHARIAS E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Estudo Comparativo entre o Cu(INA)₂-MOF e o
Complexo [Cu(INA)₂(H₂O)₄] para reação *click* e de Biginelli e
avaliação antifúngica dos compostos triazólicos

JULIA CAROLINE MANSANO WILLIG

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Unioeste/Campus Toledo, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Química.

Orientadora: Flávia G. Manarin

Coorientador: Giancarlo V. Botteselle

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Mansano Willig, Julia Caroline
Estudo Comparativo entre o Cu(INA)₂-MOF e o Complexo [Cu(INA)₂(H₂O)₄] para reação click e de Biginelli e avaliação antifúngica dos compostos triazólicos / Julia Caroline Mansano Willig; orientador(a), Flávia Giovana Manarin; coorientador(a), Giancarlo di Vaccari Botteselle, 2020.
111 f.

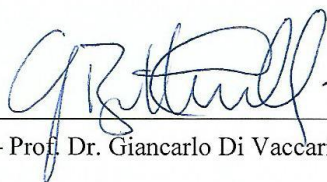
Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Toledo, Centro de Engenharias e Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2020.

1. Síntese orgânica. 2. Catálise. 3. Triazóis. 4. Dihidropirimidonas. I. Manarin, Flávia Giovana. II. Vaccari Botteselle, Giancarlo di. III. Título.

JULIA CAROLINE MANSANO WILLIG

Estudo Comparativo entre o Cu(INA)₂-MOF e o Complexo [Cu(INA)₂(H₂O)₄] para reação click e de Biginelli e avaliação antifúngica dos compostos triazólicos

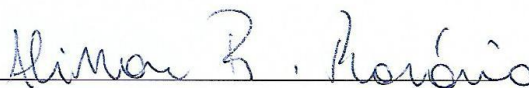
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestra em Química, área de concentração em Química, linha de pesquisa Obtenção e Aplicação de Compostos Orgânicos (OACO), APROVADA pela seguinte banca examinadora:



Coorientador – Prof. Dr. Giancarlo Di Vaccari Botteselle (Unioeste)



Prof. Dra. Conceição de Fátima Alves Olguin (Unioeste)



Prof. Dr. Alisson Rodrigues Rosário (IFSC)

Toledo, 28 de fevereiro de 2020.

*À minha mãe, tudo o
que sou ou pretendo ser, devo a
você.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente a minha orientadora, Prof^ª Dr^ª Flávia Manarin, por tudo que me ensinou nessa jornada em que estivemos juntas, desde a iniciação científica e espero que para vida. Obrigada por acreditar em mim e no meu potencial, obrigada por sempre me fazer ver além, obrigada por me ajudar e apoiar de diferentes maneiras. Nunca vou encontrar palavras suficientes para te agradecer. Você é muito mais que uma orientadora, é uma grande amiga, minha mãezinha científica. Minha eterna gratidão, carinho, admiração e amor!

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Giancarlo di Vaccari Botteselle, por todo o conhecimento transmitido, por sempre deixar a porta aberta para mim, por toda a paciência que teve comigo e por também acreditar em mim. Obrigada também por toda a parceria, pelas risadas, pelos melhores churrascos. Você também é muito mais que um orientador, é um grande amigo. Obrigada por tudo!

À minha mãe, Graziela, não tenho nem palavras para expressar a enorme gratidão por tudo o que faz por mim, por abdicar de tanto por mim, por me fazer ser quem eu sou, por nos colocar em primeiro tantas vezes, por sempre me incentivar e me apoiar em minhas decisões, por sempre investir em minha educação. Por todo amor e apoio incondicional. Por ser minha amiga, minha mãe, meu pai, meu tudo. Você é uma mulher incrível, minha mulher maravilha.

Aos meus avôs, Pedro e Idiméia, por todo o suporte que sempre me deram, por sempre investirem em mim e em minha educação. Mas, em especial à minha vizinha, não poderia deixar de fazer um agradecimento para essa pessoa tão importante e especial na minha vida, que torce por mim e se orgulha de mim como ninguém. Obrigada pelo seu incondicional amor e apoio. Essa conquista também é dedicada a vocês!

Aos meus irmãos, Gustavo, pelo amor, amizade, carinho e admiração que temos um pelo outro, que mesmo com as brigas, sabemos que não importa o que aconteça, sempre teremos um ao outro e a Laura, por trazer tanto amor, felicidade e luz para minha vida, meu raio de sol. Amo vocês com todo o meu coração!

Ao meu namorado, companheiro e melhor amigo, Julio. Por ser meu porto seguro, por me apoiar incondicionalmente, por me incentivar, por acreditar em mim, por toda a compreensão e por me ajudar a passar por cada momento difícil, principalmente nesses últimos meses. Obrigada também por todo carinho, admiração e amor compartilhado. Por todos os momentos de felicidade e por sempre me fazer rir. Shekh ma shieraki anni.

À minha família, aos meus tios e meus primos, por tudo o que fizeram por mim e por me ajudar a chegar até aqui. Apesar de nossas diferenças, vocês estão sempre presente e sempre me incentivaram. Obrigada por tudo! Obrigada também à família por parte do Julio, Sirley, minha sogrinha e minha cunhada, Nicolý.

Ao grupo Meninas Malvadas por trazerem tanto amor, amizade, força e sororidade. A Danieli e Milena que estão presentes na minha vida praticamente desde que nasci, não conheço uma vida sem vocês. A Adrielly, por todo apoio, pelas conversas e desabaços, por sempre estar ao meu lado, para sempre minha gêmea. A Cláudia, por mais que não tenhamos o mesmo contato, a amizade sempre permanece a mesma. E a minha melhor amiga, Jéssyca, que não tenho nem palavras para agradecer tudo o que você representa na minha vida, obrigada por ser meu anjo guardião.

Ao meu trio maravilhoso, Otavio e Gracieli, por estarmos juntos desde a graduação e mesmo não se vendo sempre, termos o mesmo carinho e admiração um pelo outro. Vocês tornaram essa jornada muito mais leve e gratificante. Obrigada por todo amor e amizade e por sempre levantarem minha autoestima. Com toda certeza, sempre vou levar vocês comigo.

A Beatriz, não poderia deixar de fazer um agradecimento especial para esse ser especial que ela é, sem ela esses 2 anos não teriam a menor graça. Obrigada por trazer alegria e iluminar meus dias e por me ensinar tanto. Agradeço também pela sua colaboração neste trabalho com os testes de atividade biológica.

A todos os meus amigos, os que passaram, os que ficaram e os que ainda vão vir. Os de infância, os da adolescência, os da graduação e os do mestrado. Obrigada pelo companheirismo, nos dias meio bostas e nos dias felizes. Pela sintonia, parceria e amor. Em especial, que ainda não foram mencionados, Guilherme, Murilo, Fabiana, Patrícia, William, Carlos, a Rebeca, que além de minha cunhada é uma amiga muito especial e a pessoa que conheço faz tanto tempo e nesses últimos 2 anos fez tanta diferença na minha vida, obrigada por tudo, Érica. Se eu for escrever o nome de todas as pessoas que tenho um imenso carinho ficaria horas aqui, mas vocês sabem quem são.

A todos os professores que passaram pela minha vida e me ensinaram muito mais que somar, dividir, multiplicar. Me ensinaram mais que química, cálculo ou física. Me formaram não só bacharela em Química, me formaram como pessoa, me formaram para vida. Toda gratidão a vocês. Em especial, queria deixar expresso o meu enorme muito obrigada para a Prof^a Conceição, pelos testes de atividade biológica e por toda ajuda que sempre dispôs, não só no trabalho, mas sempre que precisei. Obrigada também por todas as nossas conversas e por todo apoio. A Prof^a Silvia e ao Prof^o Élvio pela participação e colaboração neste trabalho e por sempre estarem disponíveis.

A todos os meus colegas e amigos do Laboratório de Pesquisa II, em especial, a Cássia por todas as conversas, pelos papéis, por sempre estar presente, ao Gustavo por todas as conversas, parceria e pela sua colaboração no trabalho e a Alexandra, por ter me ensinado e acolhido quando entrei no laboratório. As minhas ICs queridas, Dani por todo companheirismo, ajudas, risadas, conversas e por sua colaboração neste trabalho, a Duda por lavar minhas vidrarias quando eu deixava para o outro dia hahaha, pelas conversas, risadas e sempre me socorrer com o celular, e a que chegou depois, mas que também fez diferença nessa caminhada, Luana. Agradeço também, a Renata pelos testes de atividade biológica.

Agradeço de coração, à Isadora de Oliveira pela paciência, disponibilidade e ajuda sempre que eu recorria a ela no whats, por ser sempre prestativa e tirar minhas dúvidas, pela colaboração neste trabalho e ao Professor Dr. Hélio Stefani e à Universidade de São Paulo, também pelo auxílio e contribuição neste trabalho.

À CAPES por ter me concedido uma bolsa de estudos que sem ela, minha formação não seria possível.

Ao CNPq e Fundação Araucária pelo fomento à pesquisa.

À Universidade Estadual do Oeste do Paraná.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Química da Unioeste.

Enfim, a todas as pessoas que direta ou indiretamente fazem parte da minha vida, da minha história e dessa conquista. Minha sincera e enorme gratidão!

E principalmente, ao meu Deus, por tudo!!!

*“Quem não se movimenta, não
sente as correntes que o prendem.”*

— Rosa Luxemburgo

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| SUMÁRIO | 10 |
| LISTAS DE SIGLAS, ABREVIACÕES E SÍMBOLOS..... | 12 |
| LISTA DE FIGURAS..... | 13 |
| LISTA DE ESQUEMAS | 16 |
| RESUMO..... | 17 |
| ABSTRACT | 18 |
| 1 INTRODUÇÃO | 19 |
| 2 OBJETIVOS | 21 |
| 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 23 |
| 3.1 COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO..... | 23 |
| 3.1.1 Complexos | 24 |
| 3.1.2 Estruturas Metalo-Orgânicas | 24 |
| 3.1.3 Cu(INA)₂-MOF e [Cu(INA)₂(H₂O)₄] | 25 |
| 3.2 1,2,3-TRIAZÓIS..... | 28 |
| 3.4 DIHIDROPIRIMIDONAS | 41 |
| 3.3.1 Reação de Biginelli | 43 |
| 3.5 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA..... | 46 |
| 4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL..... | 48 |
| 4.1 MATERIAIS E MÉTODOS | 48 |
| 4.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear | 48 |
| 4.1.2 Termogravimetria | 48 |
| 4.1.3 Difração de Raios X | 48 |
| 4.1.4 Ponto de Fusão | 48 |
| 4.1.5 Solventes e Reagentes | 49 |
| 4.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL | 49 |
| 4.2.1 Procedimento Geral para a síntese do catalisador Cu(INA)₂-MOF | 49 |
| 4.2.2 Procedimento Geral para a síntese do catalisador [Cu(INA)₂(H₂O)₄] | 49 |
| 4.2.3 Procedimento Geral para a síntese da 4-anisolazida 1b | 49 |
| 4.2.4 Procedimento Geral para funcionalização de acetilenos com selênio | 50 |
| 4.2.5 Procedimento Geral para as reações entre azidas (1a-b) e acetilenos (2a-j) | 51 |
| 4.2.6 Procedimento Geral para as reações entre aldeído (4a-i), uréia (5a) e acetoacetato de etila (6a) | 51 |

| | |
|--|----|
| 4.2.7 Procedimento geral para avaliação antifúngica dos compostos triazólicos | 57 |
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 58 |
| 5.1 Triazóis | 59 |
| 5.2 Dihidropirimidonas | 72 |
| 5.3 Atividade antifúngica | 78 |
| 6 CONCLUSÕES | 81 |
| 7 REFERÊNCIAS | 82 |
| 8 ESPECTROS SELECIONADOS | 90 |

LISTAS DE SIGLAS, ABREVIações E SÍMBOLOS

MOF – Metal Organic Framework

INA – Isonicotinato

CuAAC – Cicloadição Azida-Acetileno Catalisada por Cobre

DHPM – Dihidropirimidonas

AgAAC – Cicloadição Azida-Acetileno Catalisada por Prata (Ag)

CCDC – The Cambridge Crystallographic Data Centre

2-Pymo – 2-hidroxipirimidinolato

Im – Imidazolato

BTC – Benzeno-1,3,5-Tricarboxilato

PTZ – 2,4,6-tri-(4-piridil)-1,3,5-triazina

NSA – 2,6-naftaleno disulfonato de sódio

RMC – Reação Multicomponente

BDC – Benzeno Dicarboxilato

4,40 -bpe – 1,2-bis(4-piridil)etileno;

***m*-BDS** – ácido 1,3-benzenodisulfônico

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

DMSO – Dimetilsulfóxido

CDCl₃ – Clorofórmio Deuterado

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 3.1: Classificações dos compostos de coordenação. Adaptado de Batten et al., 2012. | 23 |
| Figura 3.2: Representação das porções orgânica e inorgânica dos MOFs. Adaptado de Gu et al., 2017. | 25 |
| Figura 3.3: Estrutura orgânica do ácido isonicotínico. | 26 |
| Figura 3.4: a) Estrutura Cristalográfica do Complexo. b) Estrutura Supramolecular 3D. Fonte: adaptado de Lin et al, 2002. | 27 |
| Figura 3.5: a) Estrutura Cristalográfica do MOF. b) Estrutura Metalo-orgânica 3D. Fonte: adaptado de Liu et al, 2001 & Pichon et al, 2006. | 27 |
| Figura 3.8: Triazol..... | 28 |
| Figura 3.9: Exemplos de fármacos comerciais | 29 |
| Figura 3.10: Exemplo de triazóis | 30 |
| Figura 3.11: Tabaco infectado. Fonte: American Phytopathological Society. | 31 |
| Figura 3.12: Mecanismo da cicloadição térmica..... | 32 |
| Figura 3.13: Mecanismo catalisado por Cu(I) | 35 |
| Figura 3.14: Estrutura genérica das DHPMs | 41 |
| Figura 3.17: Esquema representativo de uma reação multi-etapas e uma reação multicomponente (Adaptado de Strübing et al. 2005)..... | 42 |
| Figura 3.15: Exemplos de DHPMs com atividade biológica. | 42 |
| Figura 3.16: Exemplo de fármacos comerciais com o núcleo dihidropirimidínico..... | 43 |
| Figura 5.16: Espectro de ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) da mistura dos regioisômeros 1,2,3-triazóis-1,4- e 1,5-dissubstituído (1:1.4) do produto 3j | 63 |
| Figura 5.18: Reciclagem dos catalisadores | 65 |
| Figura 5.19: Difratoograma de raios x do Cu-MOF antes de depois da reação. | 66 |
| Figura 5.20: Difratoograma de raios x do Cu-Complexo antes de depois da reação. | 66 |
| Figura 5.21: Curvas de TG do Cu-MOF antes e depois da reação. | 67 |
| Figura 5.22: Curvas de TG do Cu-Complexo antes e depois da reação. | 67 |
| Figura 5.23: Centro catalítico de Cu do Cu(INA) ₂ -MOF (esquerda, adaptado de) e do complexo [Cu(INA) ₂ (H ₂ O) ₄] (direita, adaptado de). • Cu; • O; • N; • C. | 68 |
| Figura 5.23: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 7b | 70 |
| Figura 5.25: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 3b | 71 |
| Figura 5.26: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO deuterado) do composto 7b | 75 |

| | |
|--|-----|
| Figura 5.27: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO deuterado) do composto 7b . | 76 |
| Figura 5.28: Estrutura química do Folicur® | 78 |
| Figura 8.30: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 3a . | 90 |
| Figura 8.31: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 3a . | 91 |
| Figura 8.32: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 3b . | 91 |
| Figura 8.33: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 3b . | 92 |
| Figura 8.34: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 3c . | 93 |
| Figura 8.35: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 3c . | 93 |
| Figura 8.36: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 3d . | 94 |
| Figura 8.37: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 3d . | 94 |
| Figura 8.38: Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do produto 3e . | 95 |
| Figura 8.39: Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do produto 3e . | 95 |
| Figura 8.40: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 3f . | 96 |
| Figura 8.41: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 3f . | 96 |
| Figura 8.42: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) do produto 3g . | 97 |
| Figura 8.43: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 3g . | 97 |
| Figura 8.44: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 3h . | 98 |
| Figura 8.45: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 3h . | 98 |
| Figura 8.46: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 3j . | 99 |
| Figura 8.47: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 3j . | 99 |
| Figura 8.48: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 3k . | 100 |
| Figura 8.49: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 3k . | 100 |
| Figura 8.50: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 3l . | 101 |
| Figura 8.51: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 3l . | 101 |
| Figura 8.53: Espectro de massas do composto 3i . | 102 |
| Figura 8.54: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7a . | 103 |
| Figura 8.55: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 7a . | 103 |
| Figura 8.56: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7b . | 104 |
| Figura 8.57: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO deuterado) do produto 7b . | 104 |
| Figura 8.58: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7b . | 105 |
| Figura 8.59: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO deuterado) do produto 7c . | 105 |
| Figura 8.60: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7d . | 106 |
| Figura 8.61: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO deuterado) do produto 7d . | 106 |
| Figura 8.62: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7e . | 107 |
| Figura 8.63: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO deuterado) do produto 7e . | 107 |
| Figura 8.64: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7f . | 108 |

| | |
|---|-----|
| Figura 8.65: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO deuterado) do produto 7f | 108 |
| Figura 8.66: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7g | 109 |
| Figura 8.67: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO deuterado) do produto 7g | 109 |
| Figura 8.68: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7h | 110 |
| Figura 8.69: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO deuterado) do produto 7h | 110 |
| Figura 8.70: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7i | 111 |
| Figura 8.71: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7i | 111 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|---|----|
| Esquema 3.1: Método Clássico | 31 |
| Esquema 3.2: Método de Sharpless e Meldal | 34 |
| Esquema 3.3: Síntese de 1,2,3-triazóis empregando Cu-Al ₂ O ₃ como catalisador heterogêneo | 36 |
| Esquema 3.4: Síntese de 1,2,3-triazóis empregando Cu ₂ O/C como catalisador heterogêneo | 37 |
| Esquema 3.5: Síntese de 1,2,3-triazóis empregando Cu/SiO ₂ como catalisador heterogêneo | 37 |
| Esquema 3.6: Síntese dos triazóis 1,4-dissubstituídos catalisadas por Cu-MOFs | 38 |
| Esquema 3.7: Síntese dos triazóis 1,4-dissubstituídos catalisadas por CuI@UiO-67 | 38 |
| Esquema 3.8: Síntese dos triazóis 1,4-dissubstituídos catalisadas por Cu(BTC)-MOF ... | 39 |
| Esquema 3.9: Síntese dos triazóis 1,4-dissubstituídos catalisadas por Cu-MOF | 40 |
| Esquema 3.10: Reação Biginelli Clássica | 44 |
| Esquema 3.11: Reação de Biginelli catalisada por Zn ou Cd(II)-MOF | 45 |
| Esquema 3.12: Reação de Biginelli catalisada por Cu(II)-MOF | 45 |
| Esquema 3.13: Reação de Biginelli catalisada por Zn(II)-MOF | 45 |
| Esquema 3.14: Reação de Biginelli catalisada por Cu(II)-MOF | 46 |
| Esquema 5.15: Escala aumentada | 64 |
| Esquema 5.16: Mecanismo de reação plausível para a síntese de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituído | 69 |

Estudo Comparativo entre o Cu(INA)₂-MOF e o Complexo [Cu(INA)₂(H₂O)₄] para reação *click* e de Biginelli e avaliação antifúngica dos compostos triazólicos

Julia Caroline Mansano Willig

RESUMO

A atividade catalítica da estrutura metal-orgânica Cu(INA)₂ (INA = íon isonicotinato) e o complexo [Cu(INA)₂(H₂O)₄] foram estudados nas reações de Cicloadição Azida-Alcino Catalisada por Cobre (CuAAC) e Biginelli, sob condições reacionais isentas de solvente. O novo método robusto, eficiente e ecológico permitiu a preparação de uma variedade de compostos 1,2,3-triazólicos com rendimentos bons a excelentes e alta seletividade para o triazol 1,4-dissubstituído. Além disso, foi possível obter triazóis contendo o átomo de selênio que devido a estratégia de hibridização molecular apresentam atividades biológicas pronunciadas. Para a reação de Biginelli entre aldeídos, acetoacetato de etila e uréia, as correspondentes dihidropirimidinonas (DHPMs) também foram obtidas com rendimentos satisfatórios sob condições brandas para ambos os catalisadores. O estudo comparativo entre o complexo Cu(INA)₂-MOF e o complexo [Cu(INA)₂(H₂O)₄] demonstrou melhores resultados para o Cu-MOF, tanto para os rendimentos quanto para a regioseletividade dos produtos. Ademais, nenhuma alteração na estrutura heterogênea do catalisador foi observada após a reação, permitindo que eles fossem recuperados e reutilizados sem perda de atividade. Os compostos triazólicos foram avaliados quanto à sua atividade antifúngica frente a fungos fitopatógenos, sendo que os compostos (**3a**, **3e**, **3f**, **3g**, **3i**, **3j**, **3k**) apresentados neste trabalho mostraram atividade significativa fornecendo uma base experimental para futuros estudos de novos fungicidas.

A comparative study between Cu(INA)₂-MOF and [Cu(INA)₂(H₂O)₄] complex for a click reaction and the Biginelli reaction and antifungal evaluation of triazole compounds

Julia Caroline Mansano Willig

ABSTRACT

The catalytic activity of metal-organic framework Cu(INA)₂ (INA = isonicotinate ion) and the complex [Cu(INA)₂(H₂O)₄] were studied in the Copper-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) and Biginelli reactions under solvent-free reaction conditions. The robust, efficient and eco-friendly new method allowed the preparation of a variety of 1,2,3-triazole compounds in good to excellent yields and high selectivity for the 1,4-disubstituted triazole. In addition, it was possible to obtain triazoles containing the selenium atom that due to the molecular hybridization strategy present important biological activities. For the Biginelli reaction between aldehydes, ethyl acetoacetate and urea, the corresponding dihydropyrimidinones (DHPMs) also were obtained in satisfactory yields under mild reaction conditions for both catalysts. The comparative study between Cu(INA)₂-MOF and [Cu(INA)₂(H₂O)₄] complex demonstrated better results for the Cu-MOF, both for the yields and the regioselectivity of the products. Furthermore, no change in the heterogeneous catalyst structure was observed after the reaction, allowing them to be recovered and reused without any loss of activity. The 1,2,3-triazoles were evaluated for their antifungal activity against phytopathogenic fungi, and the compounds **(3a, 3e, 3f, 3g, 3i, 3j, 3k)** presented in this work showed significant activity providing an experimental basis for future studies of new fungicides.

1 INTRODUÇÃO

Os polímeros de coordenação da classe *metal-organic framework* (MOFs) vêm ganhando considerável atenção na última década no campo da catálise. Estes compostos possuem algumas propriedades específicas como: porosidade, alta área superficial, alta estabilidade térmica e alta cristalinidade, além de sua baixa solubilidade, o que os torna potenciais catalisadores em várias reações orgânicas e possíveis de serem reciclados.

Essas propriedades são possíveis devido ao sistema de auto-organização dos MOFs gerado pela combinação cuidadosa de um centro metálico e os ligantes orgânicos, a qual permite a formação de uma estrutura polimérica de coordenação porosa que pode ser 2D ou 3D. Assim, a combinação do Cu (II) com o ânion isonicotinato pode produzir duas estruturas: o complexo $[\text{Cu}(\text{INA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ e o $\text{Cu}(\text{INA})_2\text{-MOF}$. Apesar destes compostos serem preparados por métodos distintos, a hidrólise do $\text{Cu}(\text{INA})_2\text{-MOF}$ proporciona o $[\text{Cu}(\text{INA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ que é revertida por tratamento térmico.

A partir de trabalhos como de Phan, Troung e colaboradores, os quais utilizaram o $\text{Cu}(\text{INA})_2\text{-MOF}$ como catalisador heterogêneo na *N*-arilação de vários heterocíclicos que foram obtidos em excelentes rendimentos e mais recentemente, na trifluorometilação nucleofílica de ácidos borônicos aromáticos, acredita-se que tanto o $\text{Cu}(\text{INA})_2\text{-MOF}$ quanto o produto de sua hidrólise o complexo $[\text{Cu}(\text{INA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$, podem ser catalisadores eficientes para síntese de outros compostos heterocíclicos (1,2). Esses compostos são de extrema importância para a Química Orgânica e estão envolvidos nas mais diversas reações e aplicações dentro da química.

Dentre esses compostos, se destacam os 1,2,3-triazóis e as dihidropirimidonas (DHPMs), as quais possuem propriedades químicas e estruturais únicas e são uma das principais unidades estruturais encontradas em uma ampla variedade de moléculas bioativas, apresentando atividades anticancerígenas, antifúngicas, antivirais, antialérgicas, anti-inflamatórias, antibacterianas, antitumorais, anti-hipertensivas, anti-HIV, entre outras.

Devido à grande importância destes heterocíclicos, principalmente na química medicinal e na indústria farmacêutica, vários estudos vêm sendo realizados visando

estabelecer melhores condições para a síntese desses compostos, a fim de se obter os produtos desejados em elevados rendimentos, gerando o mínimo possível de resíduos, em menores tempos de reação e com menor impacto ambiental.

Com isso, pretende-se desenvolver um sistema catalítico reciclável utilizando catalisadores que possuem baixo custo e podem ser facilmente sintetizados, sem a utilização de solventes, bases e/ou agentes redutores e em um tempo reacional reduzido. Ademais, será realizado um estudo comparativo entre o $[\text{Cu}(\text{INA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ e $\text{Cu}(\text{INA})_2\text{-MOF}$.

Tendo em mente a ampla versatilidade dos compostos triazólicos na construção de moléculas alvo com importante atividade biológica, também avaliou-se o potencial da atividade antifúngica dos compostos triazólicos sintetizados, visto ser de grande importância para a saúde alimentar e economia do país, o desenvolvimento de novos fungicidas para o controle de fungos fitopatógenos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estudar a capacidade catalítica dos compostos $\text{Cu(INA)}_2\text{-MOF}$ e $[\text{Cu(INA)}_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ por meio do desenvolvimento de um sistema catalítico reciclável livre de solvente para a síntese dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos sem adição de bases, aditivos ou agentes redutores e um sistema catalítico sem solvente para a reação de Biginelli.



Esquema 2.1: Reação geral para obtenção dos compostos de interesse.

2.2 Objetivos Específicos

- Desenvolver sistemas catalíticos para a síntese dos triazóis e das dihidropirimidonas utilizando o polímero de coordenação $\text{Cu(INA)}_2\text{-MOF}$ e o complexo $[\text{Cu(INA)}_2(\text{H}_2\text{O})_4]$, testando diferentes condições reacionais de modo a otimizar a reação;
- Testar a versatilidade sintética das metodologias, de modo a observar a tolerância da condição otimizada à variação estrutural das azidas e acetilenos para a reação *click*;

- Testar a versatilidade sintética das metodologias, de modo a observar a tolerância da condição otimizada à variação estrutural dos aldeídos para a reação de Biginelli;
- Caracterizar os compostos sintetizados por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas;
- Comparar os diferentes sistemas catalíticos quanto à velocidade de reação, seletividade e pureza dos produtos obtidos;
- Avaliar a atividade antifúngica dos compostos triazólicos.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO

No século XIX, Alfred Werner identificou pela primeira vez os compostos de coordenação, também chamados de complexos. Segundo a definição descrita pela IUPAC, um composto de coordenação é qualquer composto que contenha uma entidade de coordenação, ou seja, um íon ou molécula neutra composto por um átomo central, geralmente um metal, ligado a uma matriz circundante de átomos ou grupos de átomos, os quais são chamados de ligantes (3,4).

A formação destes compostos é obtida a partir da combinação do centro metálico, ou seja, um ácido de Lewis (receptor de elétrons) com bases de Lewis (doador de elétrons), os ligantes, formando assim uma interação chamada ligação coordenada. Uma característica muito importante dos compostos de coordenação é que eles possuem geometria definida pela interação do metal e pela quantidade de ligantes (3,4).

Devido as características dos complexos, os compostos de coordenação podem ser divididos em subgrupos. Deste modo, a IUPAC formulou um sistema de recomendações para auxiliar na nomenclatura e classificação dos compostos de coordenação baseando-se em uma série de critérios, gerando as subdivisões dos Compostos de Coordenação como está descrito na Figura 3.1 (5–7).

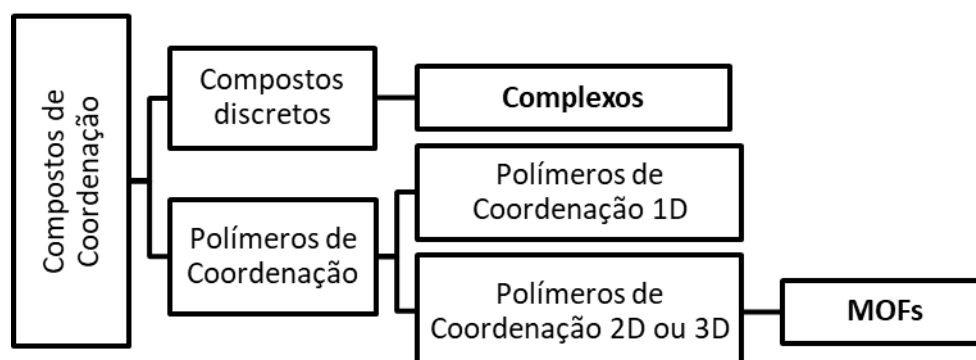


Figura 3.1: Classificações dos compostos de coordenação. Adaptado de Batten *et al.*, 2012.

3.1.1 Complexos

Os compostos de coordenação discretos são definidos pelo IUPAC Red Book de nomenclatura inorgânica de 2005 como um íon ou molécula neutra que é composto por um átomo central, normalmente um metal, ao qual são ligados átomos ou grupos de átomos chamados ligantes formando um arranjo específico, sem polimerização (3,6–8).

Existem várias maneiras de classificar os diferentes tipos de complexos, uma dessas incluem a diferenciação baseada na natureza dos ligantes. Tal classificação é controversa em alguns casos, uma vez que existem complexos que contém ligantes que pertencem a mais de uma sub-categoria. Segundo esse critério podemos subdividir os complexos em (3,6,8):

- Complexos clássicos (ou de Werner): compostos que em sua maioria são formados por uma ligação coordenada envolvendo apenas um par de elétrons;
- Complexos organometálicos: compostos que são formados por ligantes orgânicos, nos quais, a ligação entre o carbono e o metal é direta;
- Complexos bio-inorgânicos: formados a partir de ligantes de origem natural, como por exemplo porfirinas;
- Complexo cluster: engloba os compostos constituídos de dois ou mais átomos de metal em que existe uma ligação metálica, conectados diretamente ou por ligações em ponte.

3.1.2 Estruturas Metal-Orgânicas

Dentre os polímeros de coordenação bi ou tridimensionais, encontra-se a subclasse dos MOFS, do inglês *metal organic framework*, esses compostos tem sido extensivamente estudados pela química de materiais e surgiram a fim de obter compostos com as propriedades dos compostos orgânicos e inorgânicos reunidas (9,10).



Figura 3.2: Representação das porções orgânica e inorgânica dos MOFs. Adaptado de Gu *et al.*, 2017.

Estas estruturas podem ser preparadas por combinação cuidadosa entre íons metálicos e ligantes orgânicos, sendo que os centros metálicos possuem preferências geométricas específicas. A combinação entre os componentes se dá através de reações de complexação para formar diversas estruturas híbridas orgânico/inorgânico (9).

Os MOFs são caracterizados por possuírem elevada área superficial e baixa solubilidade em água, além de propriedades magnéticas e eletrônicas interessantes. Devido a estas e outras propriedades eles têm sido extensivamente pesquisados para aplicação em áreas como: sensores (11), adsorção de gás (12,13), carreamento de fármacos (14), dentre outras.

Além disso, devido aos seus microporos apresentarem um alto volume, os MOFs tem sido estudados como material para armazenamento (15), separação e purificação (16) de diversos gases como H₂, CO₂, CH₄, O₂, dentre outros. Outra aplicação que está sendo cada vez mais estudada para os MOFs é na área de catálise (17,18). De fato, muitos MOFs com metais de transição mostraram boa atividade catalítica em uma variedade de reações (19).

Nesse quesito, os MOFs utilizados como catalisadores heterogêneos à base de cobre apresentam atividade catalítica e seletividade promissoras para uma variedade de reações orgânicas, devido aos seus sítios abertos insaturados (2,20–22).

3.1.3 Cu(INA)₂-MOF e [Cu(INA)₂(H₂O)₄]

A maioria dos trabalhos são focados no *design* de novos compostos contendo metais de transição-d, uma vez que estes metais apresentam preferência geométrica devido a formação de complexos com altos números de coordenação, dentre estes, as estruturas de cobre (II) ainda têm o papel proeminente em todas as arquiteturas metalo-orgânicas (23).

No entanto, a escolha do ligante também influencia significativamente a configuração da rede cristalina. Portanto, podemos citar o ácido isonicotínico (Figura 3.3), por ser um ligante multifuncional que possui em sua estrutura tanto doadores nitrogênio (N) como doadores oxigênio (O) em lados opostos, além de ser tanto um bom doador quanto um acceptor de ligações de hidrogênio, o que possibilita a construção de novas estruturas supramoleculares (23).

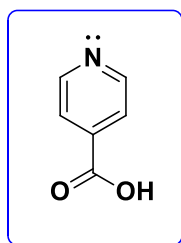


Figura 3.3. Estrutura orgânica do ácido isonicotínico.

O banco de dados CCDC registra mais de 150 estruturas de cristais que incorporam o ânion isonicotinato como ligante (24). Dentre estas, podemos citar o $\text{Cu}(\text{INA})_2\text{-MOF}$ e o complexo $[\text{Cu}(\text{INA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$. Estes são sintetizados por métodos distintos, no entanto a hidrólise da estrutura metalo-orgânica resulta no complexo que pode ser revertido ao MOF por tratamento térmico (23,25).

O complexo se cristaliza no sistema triclinico do grupo espacial P-1. A coordenação em torno do átomo de Cu (II) mostra uma geometria octaédrica alongada axialmente com distorção de Jahn-Teller. A presença dos ligantes, água e carboxilato, no complexo forma diferentes tipos de ligação de hidrogênio que são criadas a partir dos átomos de hidrogênio da água coordenada e do oxigênio do grupo carboxilato, gerando uma estrutura supramolecular 3D, mostrada na Figura 3.4 (25,26).

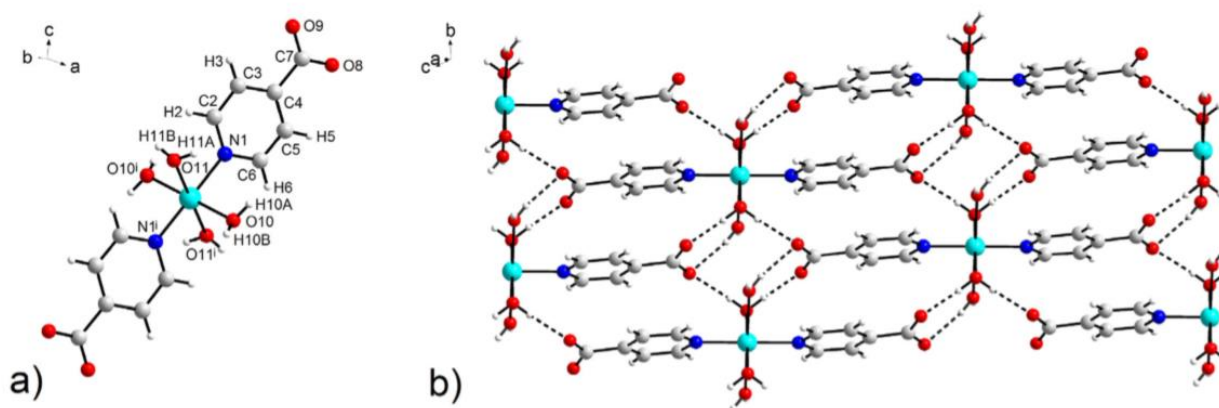


Figura 3.4: a) Estrutura Cristalográfica do Complexo. b) Estrutura Supramolecular 3D. Fonte: adaptado de Lin *et al*, 2002.

A ligação axial de Cu-O (2.452 Å) está na faixa (2.275-2.520 Å) relatada para complexos de Cu (II) com distorção de Jahn-Teller. A ligação equatorial Cu-O é de 1.995 Å, um pouco maior do que para outros complexos de Cu (II) com número de coordenação 6, coordenados com água (1.950- 1.973 Å). A ligação de Cu-N é de 2.010 Å (26).

Já na estrutura metalo-orgânica, cada ligante de isonicotinato se liga junto aos centros metálicos piramidais quadrados do Cu (II) para formar uma rede tridimensional contínua piramidal pentacoordenada, mostrada na Figura 3.5. Um oxigênio carboxilato do ligante isonicotinato é coordenado ao ápice da pirâmide quadrada. Dois átomos de nitrogênio do ânion isonicotinato são coordenados em dois vértices do plano basal, enquanto os átomos de oxigênio de carboxilato dos outros dois ligantes ocupam o restante dos dois vértices. Neste caso o sistema cristalino é monocíclico e o grupo espacial Cc (27–29).

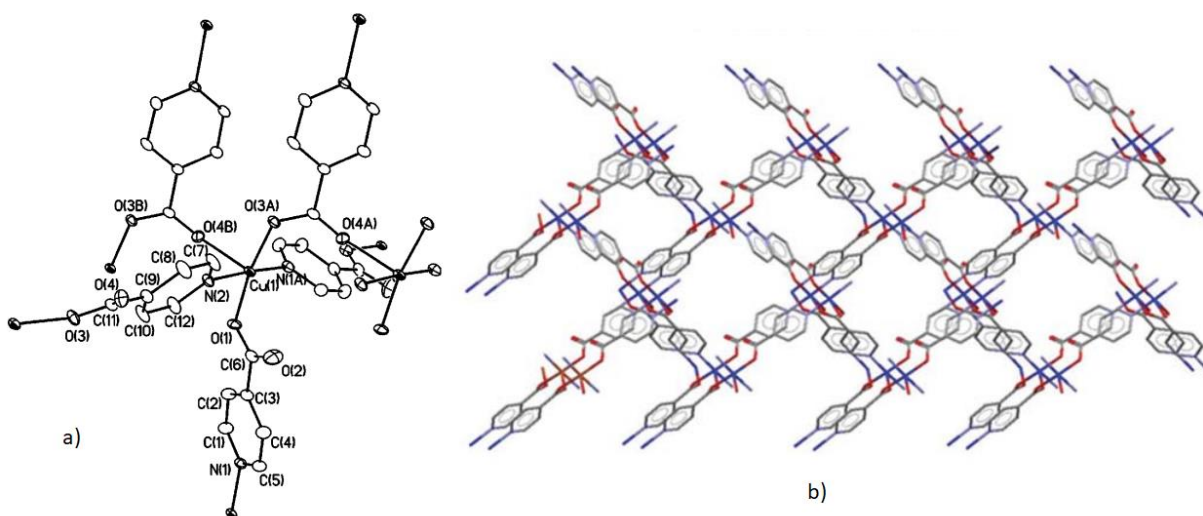


Figura 3.5: a) Estrutura Cristalográfica do MOF. b) Estrutura Metalo-orgânica 3D. Fonte: adaptado de Liu *et al*, 2001 & Pichon *et al*, 2006.

3.2 1,2,3-TRIAZÓIS

Os compostos orgânicos podem ser classificados como heterocíclicos quando estes apresentam em seus anéis ao menos um heteroátomo, como N, S, P, Se, O, etc. Muitos destes compostos ocorrem na natureza, e são frequentemente de importância fundamental para os organismos vivos, como por exemplo, a vitamina C (ácido ascórbico), um heterocíclico essencial na dieta humana (Figura 3.6) (30,31).

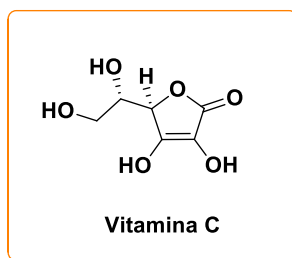


Figura 3.6: Estrutura química vitamina C

Os 1,2,3-triazóis são exemplos de compostos heterocíclicos que apresentam um anel de cinco membros contendo o heteroátomo nitrogênio (Figura 3.7). Esses heterocíclicos possuem propriedades químicas e estruturais únicas e assim se tornaram alvo atrativo para muitas aplicações, tais como, a química de materiais e a química medicinal (32).

Geralmente, os 1,2,3-triazóis são subdivididos em três classes principais, os 1,2,3-triazóis monocíclicos, os benzotriazóis e sais de 1,2,3-triazol. Estes compostos são notavelmente estáveis à luz, umidade e oxigênio, à hidrólise ácida e básica e condições redutoras e oxidativas, indicativas de uma alta estabilização aromática (33).

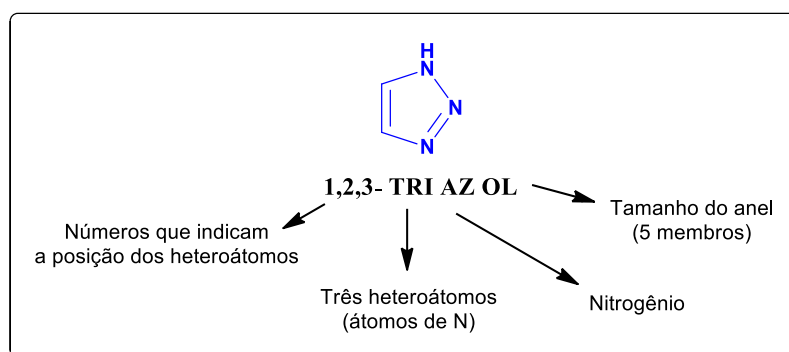


Figura 3.7: Triazol

Também se encontram aplicações na síntese de vários agroquímicos (34), corantes (35), inibidores de corrosão (36), cristais líquidos (37), polímeros (38), dendrímeros (39), outros materiais funcionais, como foto-estabilizadores (40) e na química supramolecular (41).

Alguns medicamentos comerciais possuem esse anel em sua estrutura, como ilustrado na Figura 3.7 a seguir, entre eles a Ribavirina®, um fármaco antiviral indicado para o tratamento da hepatite viral crônica C em associação com alfa interferona, sendo este o primeiro fármaco sintetizado a conter o anel triazólico, o Tazobactam®, um antibiótico que inibe a ação de β -lactamases bacterianas e o Fluconazol®, um antimicrobiano conhecido e bastante utilizado para tratamento de infecções fúngicas como dermatomicoses e candidíase.

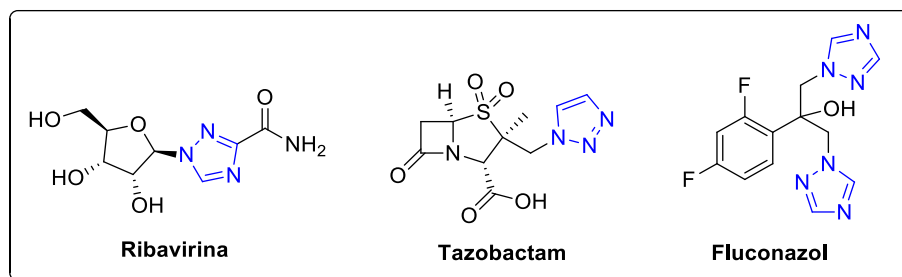


Figura 3.8: Exemplos de fármacos comerciais

O anel triazólico é uma das principais unidades estruturais encontradas em uma ampla variedade de moléculas bioativas (42), além disso, apresentam efeitos bioisostéricos na ligação peptídica. Algumas de suas características únicas, como formação de ligações de hidrogênio, dipolo-dipolo e interações de empilhamento π , os tornaram extremamente importantes para a química medicinal, pois se ligam ao alvo biológico com alta afinidade devido à sua melhor solubilidade (32,33).

Vários compostos que consistem na porção 1,2,3-triazol apresentam atividades antitumoral (43), antifúngicas em humanos e vegetais (44), antivirais (45), antialérgicas (46), anti-inflamatórias (47), antibacterianas (47) e anti-HIV (48).

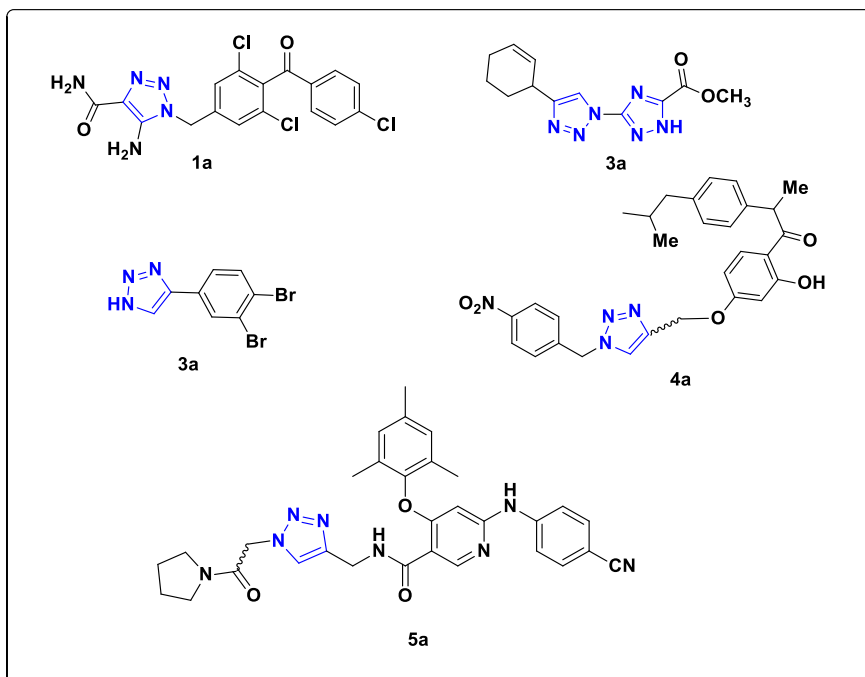


Figura 3.9: Exemplo de triazóis

Há estudos clínicos sobre o carboxiamidotriazol (**1a**) para o tratamento de linfoma, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de rim e câncer de ovário, entre outros. Além disso, a eficácia terapêutica do butoconazol (antifúngico ginecológico) pode ser aumentada quando utilizada em combinação com o **1a** (43) (Figura 3.9).

Atualmente, várias pesquisas estão sendo desenvolvidas para criação de novos agentes antineoplásicos, tendo em vista a amplificação da eficácia no tratamento de câncer. Deste modo, os 4-aryl-1,2,3-triazóis foram descobertos como um modelo único para a inibição da metaloprotease MetAP2, sendo que o composto **2a** (Figura 3.9) inibe a angiogese num modelo animal (rato). Essa inibição é considerada uma ótima rota para melhora na eficácia do tratamento do câncer (49).

No caso do composto **3a**, o mesmo apresentou $75 \pm 11\%$ de atividade antiviral para o vírus do mosaico do tabaco, mostrado na Figura 3.10 (45). Já o composto **4a** mostrou uma dupla atividade anti-inflamatória e antibacteriana interessante, com 94% de inibição do inchaço da pata do rato, sendo que o ibuprofeno anti-inflamatório comercial utilizado como referência no estudo, obteve 93% (Figura 3.9) (47).

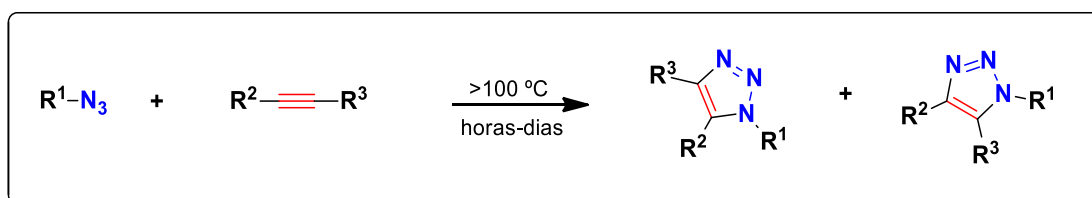


Figura 3.10: Tabaco infectado. Fonte: *American Phytopathological Society*.

As propriedades únicas dos 1,2,3-triazóis mencionadas anteriormente, como a rigidez e a estabilidade *in vivo*, capacidade de ligação de hidrogênio e momento de dipolo, possibilita a melhora na atividade biológica de outros compostos. Deste modo, a molécula **5a**, identificada na Figura 3.9, foi desenvolvida e mostrou notória atividade inibitória contra o HIV (48).

De modo geral, os anéis triazólicos possuem as mais diversas finalidades, no entanto eles não são encontrados naturalmente, sendo obtidos unicamente por rota sintéticas. A síntese desses compostos é um tópico de vasta importância na química orgânica sintética devido às suas aplicações na indústria química.

Há mais de século, a reação térmica de obtenção dos triazóis é conhecida, sendo observada pela primeira vez por Michael em 1893 (50). No entanto, a reação foi estudada posteriormente por Rolf Huisgen em 1963, o qual desenvolveu o método clássico para obtenção destes compostos. A reação envolvia o tratamento térmico da cicloadição 1,3-dipolar de azidas orgânicas com alcinos para produzir 1,4 e 1,5 regioisômeros de 1,2,3-triazóis (51,52).



Esquema 3.2: Método Clássico

As cicloadições podem ser classificadas de acordo com o número de novas ligações formadas ou de acordo com o tamanho do anel que é formado. No caso mais

frequente, dois reagentes se unem para formar o composto cíclico. Uma cicloadição do tipo [3 + 2] leva a um anel de 5 membros.

Este tipo de reação não ocorre com reagentes que não possuem cargas formais, sendo necessário um 1,3-dipolo, do tipo **a-b-c**, tal que o átomo **a** possua um sexteto de elétrons, ou seja, uma camada de valência incompleta combinada com uma carga formal positiva e o átomo **c**, uma carga formal negativa. No centro, **b**, deve possuir um átomo com um par de elétrons não compartilhados (52).

A combinação do 1,3-dipolo com um sistema de múltiplas ligações, denominado dipolarófilo, podendo ser qualquer ligação dupla ou tripla, é chamada de cicloadição 1,3-dipolar. A reação ocorre via mecanismo concertado em meio a um deslocamento de elétrons e forma-se um anel de 5 membros (52).

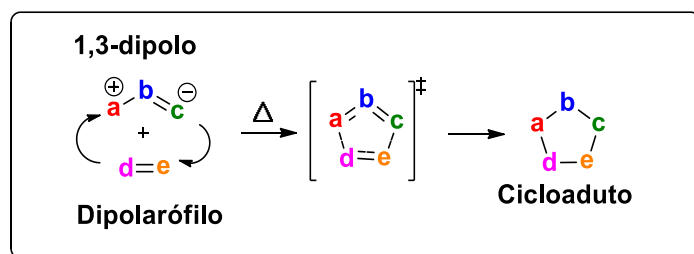


Figura 3.11: Representação geral de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar.

No entanto, este método de cicloadição térmica proposto por Huisgen possuía alguns inconvenientes como: a temperatura elevada, os baixos rendimentos, a falta de seletividade e o longo período reacional. Deste modo, a fim de eliminar os inconvenientes apresentados pela metodologia, Sharples (53) e Meldal (54) desenvolveram independentemente em 2002, o trabalho que pode ser considerado como o marco na síntese dos 1,2,3-triazóis. Neste trabalho, os inconvenientes da cicloadição de Huisgen foram eliminados, formando regioseletivamente apenas o 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído, a qual utilizava sulfato de cobre como catalisador e ascorbato de sódio como agente redutor do cobre, à temperatura ambiente.

Esse método é caracterizado por alta regioseletividade, sistema catalítico de baixo custo e pode ser realizado em água pura ou álcoois. A reação prossegue suavemente com vários alcinos terminais e azidas que podem ser geradas *in situ*. (55) Com essa cicloadição azida-alcino catalisada por cobre a *click chemistry* foi desenvolvida.

Essas reações possuem identidades únicas e rigorosas, sendo que a reação deve ocorrer rapidamente em condições brandas, possuir alto rendimento, ter ampla versatilidade sintética sendo tolerável a diversos grupos químicos, ser estereoespecífica

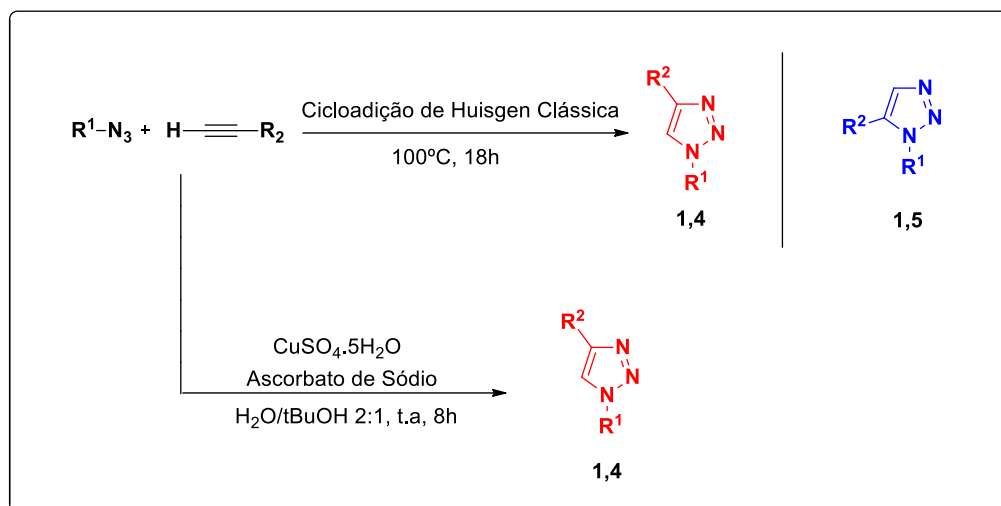
(não é necessário que seja enantiosseletiva), não usar solventes, ou utilizar solventes verdes, como a água, não gerar subprodutos ou gerar apenas aqueles que sejam inofensivos e que podem ser removidos por métodos não-cromatográfico. O isolamento do produto deve ser simples e se necessário purificação deve ser feita por recristalização ou destilação (56).

Desde 2001, quando o conceito de *click chemistry* foi estabelecido por SHARPLESS e colaboradores (2002) este tipo de reação se tornou uma das ferramentas mais poderosas para a formação de ligações carbono-heteroátomo-carbono, pois devido ao seu poder farmacóforo é muito utilizada para a descoberta de drogas e carreamento de fármacos (39).

Este conceito fez várias e importantes contribuições para superar diversos desafios, desde melhorar a rota sintética de compostos importantes como os triazóis (53,54), além de sintetizar estruturas definidas por sequência, como oligopeptídeos e oligonucleotídeos (57), também revolucionou a engenharia molecular com suas contribuições para a química orgânica e medicinal (58), no design de drogas e no sistema de carreamento de fármacos (59), na modificação de produtos naturais bioativos visando à melhora da atividade biológica destes (60) e também na ciência dos materiais (61).

SHARPLESS e colaboradores (2002) identificaram uma série de reações clássicas em química orgânica que poderiam se enquadrar nesta categoria, com destaque para a abertura nucleofílica de epóxidos e aziridinas, para as adições a ligações múltiplas carbono-carbono e para reações de cicloadição (56).

Como citado anteriormente, dentre as reações deste conceito “click”, o exemplo perfeito e mais comum é a obtenção regioespecífica do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído também conhecida como CuAAC que ocorre entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por Cu (I). O número de publicações envolvendo a obtenção destes compostos tem crescido consideravelmente devido a sua importância nas mais diversas áreas (62).



Esquema 3.3: Método de Sharpless e Meldal

A diferença entre os métodos da reação *click* e da reação clássica (Esquema 3.3), é devido a presença do cobre, que transforma o mecanismo concertado em uma sequência de rápidas etapas envolvendo intermediários cujas estruturas definem a regioespecificidade da reação. De forma bastante simplificada, (Figura 3.11) na presença de Cu(I) reduzido pelo ascorbato de sódio, ocorre a complexação deste com o alcino terminal **(1)**, isto diminui o pKa do hidrogênio, o que possibilita a desprotonação em um sistema aquoso sem a necessidade de se adicionar base, facilitando a formação do acetileno de cobre **(2)** que se complexa também ao nitrogênio nucleofílico da azida **(3)**, favorecendo o ataque do carbono ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida orgânica, com formação da primeira ligação C-N e obtenção do metalociclo instável **(4)**. Em seguida, ocorre a contração do anel por uma associação transanular do par de elétrons não ligantes do N-1 com o orbital antiligante de C-5 fornecendo o intermediário chamado triazolila de cobre **(5)**, que é então protonado e assim obtem-se o 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído **(6)** (63,64).

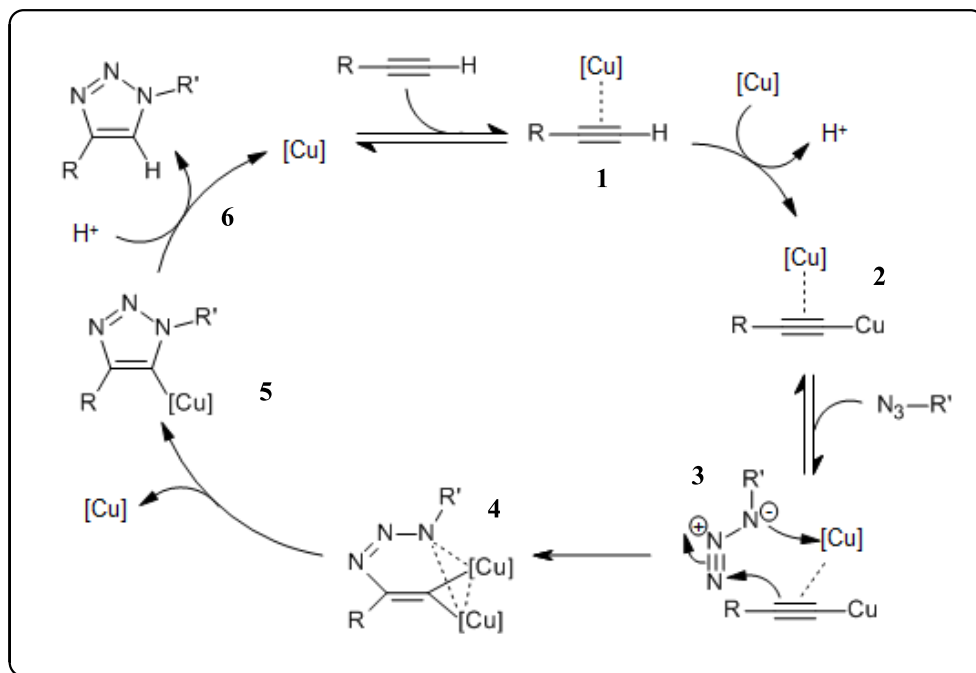


Figura 3.12: Mecanismo catalisado por Cu(I)

Grande parte dessas metodologias descritas para a obtenção destes compostos trazem o cobre como catalisador (65,66), como o Cu (I) em fontes alternativas, sais ou ainda complexos (54,67–69). Mas estas reações com o Cu (I), geralmente necessitam de acetonitrila como co-solvente e um equivalente de base nitrogenada, para estabilizar o Cu e diminuir a formação de subprodutos indesejados (53,70,71).

Algumas sínteses, assim como a metodologia de Sharpeless (53), utiliza sais de Cu (II), como por exemplo o sulfato de cobre (CuSO_4) ou o acetato de cobre ($\text{Cu}_2(\text{OAc})_4$) (72) e um agente redutor para reduzir o Cu. Essa metodologia é mais explorada, uma vez que o Cu (I) é instável e a geração da espécie catalítica *in situ* apresenta algumas vantagens como maior tolerância ao ar e umidade, minimização na obtenção de subprodutos e ainda não exige a presença de um ligante nitrogenado para estabilizar a espécie de cobre gerada (53,73).

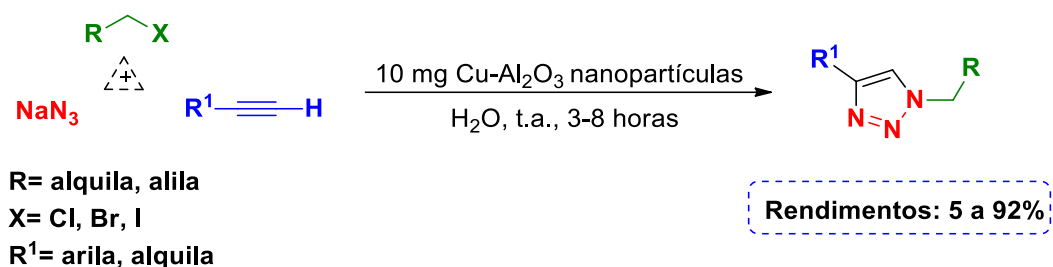
3.2.1 Síntese de triazóis empregando catálise heterogênea

Devido à tendência da Química Verde, a catálise heterogênea vem ganhando cada vez mais espaço dentro da síntese orgânica. De modo geral, as reações que utilizam catalisadores heterogêneos além de serem mais limpas e seletivas, tem a possibilidade de recuperar e assim, reutilizar o catalisador em outros ciclos reacionais,

obtendo uma vantagem econômica em contraste à catalise homogênea devido à dificuldade da separação deste do meio reacional (74).

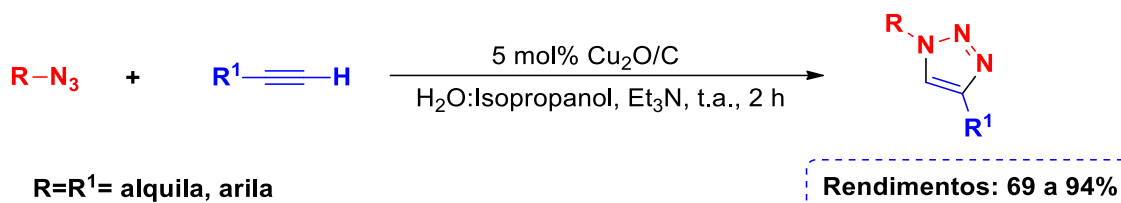
A maioria das reações de cicloadição 1,3-dipolar catalisadas por cobre são homogêneas e apresenta esses inconvenientes citados acima. Desta forma, ressalta-se a importância no desenvolvimento de catalisadores heterogêneos robustos, facilmente recuperáveis e recicláveis pode potencialmente resolver esses problemas (74,75). Assim, há inúmeros relatos na literatura nos quais vários catalisadores recuperáveis e reutilizáveis foram empregados.

Como no trabalho de KANTAM e colaboradores (2006), o qual relatam o uso de nanopartículas de cobre suportadas em alumina a partir de acetilacetato de cobre (II) para a preparação de 1,2,3-triazóis pela reação multicomponente de alcinos terminais, azida de sódio e haletos de alquila/alila. Os produtos são obtidos à temperatura ambiente, em bons rendimentos em um período reacional de 3-8 horas. As nanopartículas são recuperadas e reutilizadas por vários ciclos com atividade catalítica consistente (76).



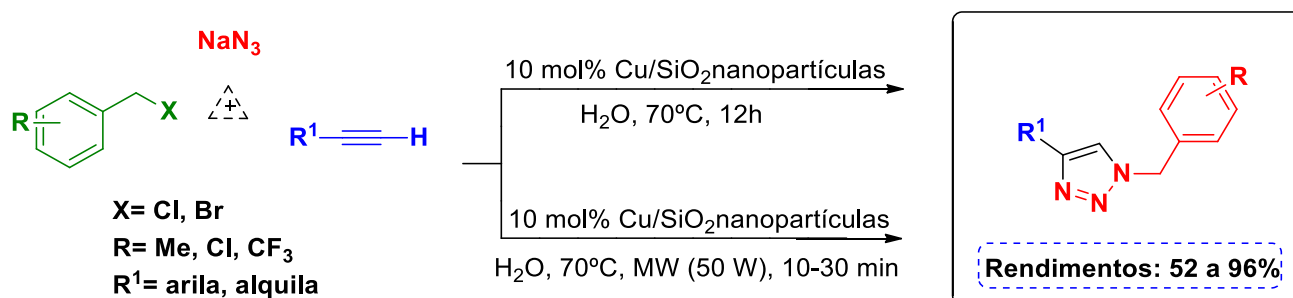
Esquema 4.3: Síntese de 1,2,3-triazóis empregando Cu-Al₂O₃ como catalisador heterogêneo

LÓPEZ-RUIZ e colaboradores (2013) desenvolveram um novo composto para catálise na síntese de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos a partir de azidas orgânicas e alcinos terminais, o óxido cuproso suportado em carvão (Cu₂O/C). Estes triazóis dissubstituídos podem ser gerados com eficiência equivalente em um processo *one-pot* a partir de brometos de alquila, azida de sódio e acetilenos terminais em isopropanol aquoso a 50% contendo uma suspensão do catalisador. O novo catalisador pôde ser reciclado e reutilizado por 3 ciclos reacionais com eficiência catalítica adequada (82-61%) (77).



Esquema 3.5: Síntese de 1,2,3-triazóis empregando $\text{Cu}_2\text{O/C}$ como catalisador heterogêneo

RADATZ e colaboradores (2014) descreveram uma reação multicomponente entre haletos de benzila, azida de sódio e alcinos para a síntese de 1,2,3-triazóis utilizando um composto de Cu/SiO_2 recuperável e reciclável (5 ciclos reacionais: 92-80%) como catalisador em meio aquoso. O sistema catalítico heterogêneo apresentou alta eficiência. No entanto, a irradiação com micro-ondas foi aplicada para substituir o aquecimento convencional, o que resultou em uma redução drástica no tempo reacional (78).



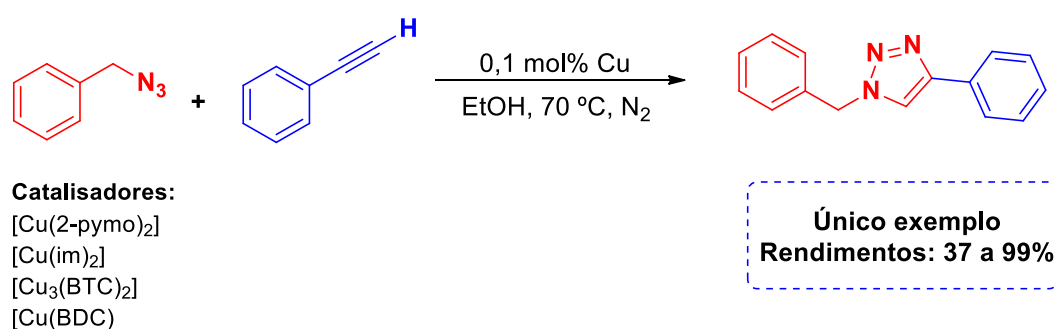
Esquema 3.6: Síntese de 1,2,3-triazóis empregando Cu/SiO_2 como catalisador heterogêneo

3.2.1.1 MOFs como catalisadores heterogêneos

Ao contrário dos catalisadores citados anteriormente, as estruturas metal-orgânicas (MOFs) são facilmente sintetizadas sob condições brandas. Além disso, as propriedades desses compostos, em especial sua alta área superficial e baixa solubilidade, os torna catalisadores heterogêneos potenciais em várias reações orgânicas e possíveis de serem reciclados (79).

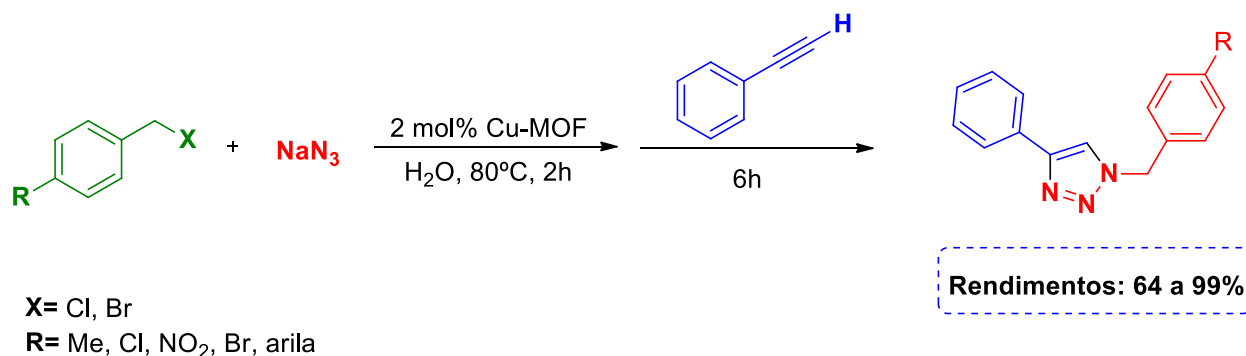
Sendo que a catálise heterogênea é uma das aplicações mais importantes dos MOFs, principalmente porque os centros metálicos coordenadamente insaturados podem exibir atividade catalítica superior a outros compostos, além de manterem sua integridade estrutural. No entanto, apesar do ótimo potencial catalítico dos MOFs, estes têm sido raramente usados como catalisadores na *click chemistry* (21,79,80).

Tendo isto em vista, LUZ e colaboradores (2010) descreveram pela primeira vez os Cu-MOFs como catalisadores ativos e regioseletivos para reações de cicloadição 1,3-dipolar com atividades e seletividades tão altas quanto aos catalisadores homogêneos. Os MOFs Cu(2-pymo)₂ e Cu(im)₂ que obtiveram melhores rendimentos foram recuperados e utilizados por dois ciclos catalíticos (21).



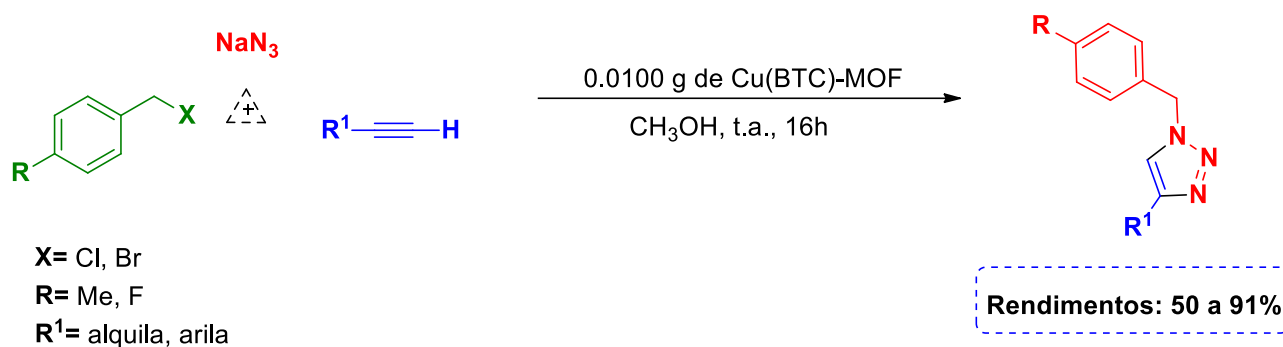
Esquema 3.7: Síntese dos triazóis 1,4-dissubstituídos catalisadas por Cu-MOFs

HU e colaboradores (2017) descreveram um novo composto, CuI-loaded UiO-67-type MOF, a partir de um sal imidazólico carregado com CuI e n-pentadecil anexado a estrutura metal-orgânica do tipo UiO-67 (CuI@UiO-67-IM). O composto age como um catalisador recuperável e reciclável (5 ciclos reacionais: 90-94%) de transferência de fase heterogêneo bifuncional para promover a cicloadição de azida-alcino a partir de compostos halogenados correspondentes e azida de sódio como um procedimento multicomponente com altos rendimentos e excelente regioseletividade (81).



Esquema 3.8: Síntese dos triazóis 1,4-dissubstituídos catalisadas por CuI@UiO-67

JIA e colaboradores (2018) reportaram pela primeira vez uma metodologia multicomponente entre alcinos terminais, halogenetos e azida sódica catalisadas por MOFs, utilizando o Cu(BTC)-MOF para formar 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos. A reação foi conduzida em metanol à temperatura ambiente e obteve-se bons a excelentes rendimentos. O catalisador pode ser facilmente recuperado por filtração e reutilizado pelo menos 4 ciclos reacionais sem diminuição significativa em sua capacidade catalítica (91-87%) (82).



Esquema 3.9: Síntese dos triazóis 1,4-dissubstituídos catalisadas por Cu(BTC)-MOF

Na busca pela síntese ideal em um processo ambientalmente mais aceitável, além do uso de catalisadores heterogêneos para possível recuperação e reciclagem dos catalisadores, há a constante necessidade de minimizar a quantidade de resíduos tóxicos e subprodutos dos processos químicos.

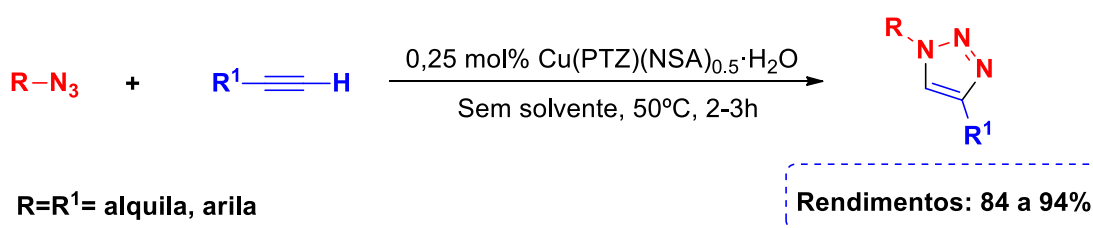
Tendo isso em mente, os solventes são cruciais nessa busca, pois são geralmente usados em grandes quantidades, sendo utilizados desde processos de extração até como matéria-prima para fabricar outros produtos químicos. O seu uso traz diversos fatores adversos como toxicidade, inflamabilidade, necessidade de recuperação devido à dificuldade do descarte, entre outros, sendo que a recuperação e o descarte destes possuem relevantes aspectos econômicos e ambientais (83,84).

Deste modo, algumas alternativas para contornar este problema é o emprego de solventes benignos como a água e gases supercríticos, em particular CO₂. No entanto, a melhor alternativa do ponto de vista ecológico é sem dúvida, nenhum solvente. Deste modo, as reações sem o uso de solvente vêm ganhando espaço como uma poderosa alternativa em síntese orgânica (83,84).

Assim, apenas os reagentes envolvidos estão presentes no meio reacional, evitando o uso de solventes que podem ser agressivos ao meio ambiente. Esse tipo de metodologia traz uma interessante estratégia para a diminuição de resíduos, diminuindo o fator E, conceito introduzido por Sheldon e definido como a quantidade de resíduo gerada para cada quilograma de produto formado (84).

Além disso, em muitos casos são obtidos rendimentos maiores e uma maior seletividade do que quando a mesma reação é realizada com solvente, além de condizer com os protocolos da química verde, diminuir o tempo reacional, aumentar os rendimentos e facilitar o trabalho, uma vez que tornam a síntese mais simples (85,86).

Com isso, LI e colaboradores (2014) relataram um novo Cu-MOF altamente eficiente para a síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis através da cicloadição 1,3-dipolar de azidas orgânicas e alcinos terminais sob condições livre de solvente em excelentes rendimentos. Além disso, o catalisador pôde ser recuperado e reutilizado eficientemente até 5 ciclos sem perda de reatividade (94-87%) (87).



Esquema 3.10: Síntese dos triazóis 1,4-dissubstituídos catalisadas por Cu-MOF.

3.4 DIHIDROPIRIMIDONAS

As 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas (DHPM) são exemplos de heterocíclicos que ficaram conhecidas como compostos de Biginelli e nas últimas décadas ganharam considerável atenção em função de seu espectro de propriedades biológicas. O núcleo dihidropirimidínico tem sido encontrado em alcaloides marinhos naturais (*Batzelladine A e B*) e são um dos produtos naturais mais antigos identificados na literatura (30,88).

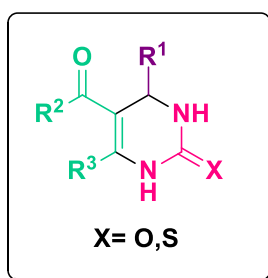


Figura 3.13: Estrutura genérica das DHPMs

Em 1893, a primeira síntese desses compostos foi reportada pelo italiano Pietro Biginelli por meio de uma reação multicomponente *one-pot* a partir da ciclocondensação entre o acetoacetato de etila, o benzaldeído e a uréia sob catálise ácida (89–91). Esse tipo de reação multicomponente é bastante atrativa, uma vez que três ou mais reagentes em um único frasco reacional (*one-pot*) levando a formação de um produto que incorpora todos os átomos dos materiais de partida (com exceção dos produtos de condensação, como H₂O, HCl ou MeOH), eliminando inconvenientes das reações de síntese linear, as quais cada intermediário formado geralmente deve ser isolado e purificado após cada etapa para assim chegar ao produto final desejado (Figura 3.14).

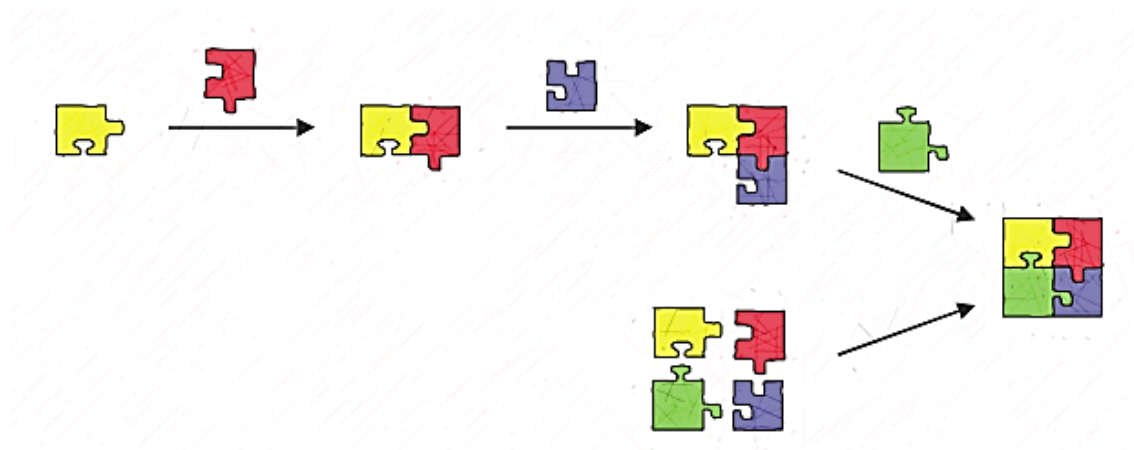


Figura 3.14: Esquema representativo de uma reação multi-etapas e uma reação multicomponente (Adaptado de Strübing et al. 2005)

Com o aumento no número de etapas reacionais, além do acúmulo de trabalho, os rendimentos dos produtos tendem a diminuir e aumenta-se a formação de resíduo, não seguindo os aspectos ideais da Química Verde (92,93). Deste modo, as RMCs apresentam eficiência sintética devido aos seguintes fatores: seletividade, economia de átomos, convergência e redução do número de etapas e de processos de purificação (93–95)

No entanto, essa metodologia foi inexplorada devido as condições drásticas de reação, o longo período reacional e os baixos rendimentos. Somente após 100 anos de sua descoberta iniciaram-se os estudos biológicos desta classe de compostos e despertou novamente o interesse por esta metodologia.

A descoberta de uma DHPM com elevada atividade biológica, chamado Monastrol, o qual estudos in vitro mostraram a atividade antimetabólica tornando-o candidato promissor para o tratamento de gliomas, ascendeu esta classe de compostos e proporcionou o desenvolvimento de novos fármacos. (88,91,96). Além disso, desde a introdução desses compostos na medicina, em 1975, tornaram-se quase indispensáveis para o tratamento de doenças cardiovasculares devido a sua capacidade de moduladores orgânicos de canais de cálcio (97,98), apresentando atividade anti-hipertensiva **SQ 32926** (Figura 3.15).

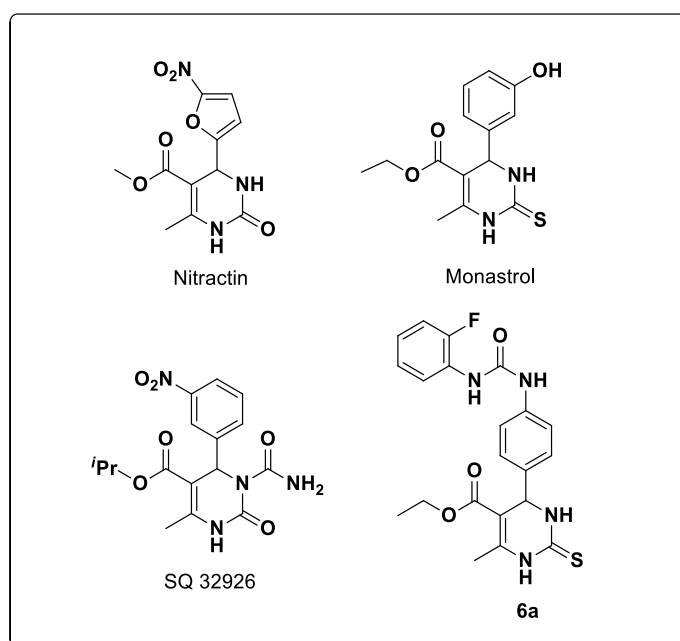


Figura 3.15: Exemplos de DHPMs com atividade biológica.

Assim, a partir do conhecimento do potencial farmacológico do núcleo dihidropirimidínico e da manipulação dos blocos construtores desses compostos, outras atividades foram verificadas para as DHPMs como a Nitractin (Figura 3.15) que apresenta propriedade antiviral e anti-inflamatória (99), também apresentam atividade antitumoral **Monastrol** (Figura 3.15) (100), antimicrobiana (**6a**) (101), entres outras. Atualmente, fármacos comerciais como Idoxuridina, Riboflavina, Efurix (5-Fluoracil) e Aminofilina apresentam o núcleo dihidropirimidínico em sua estrutura (102).

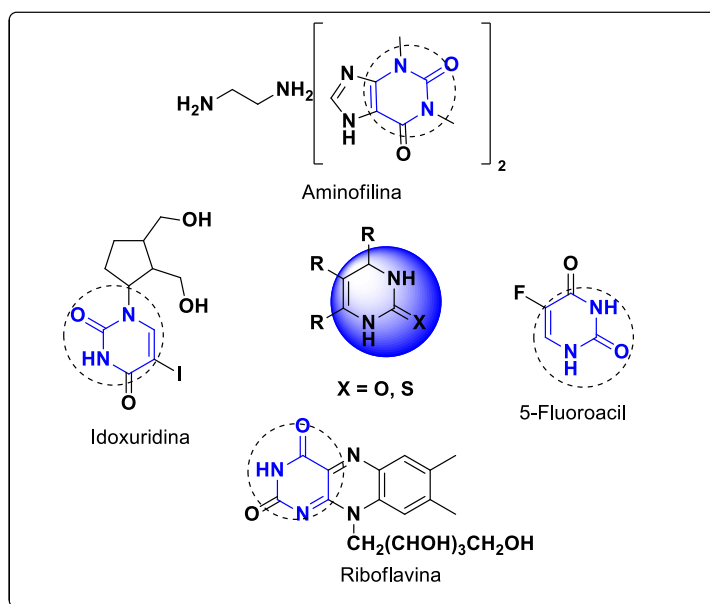
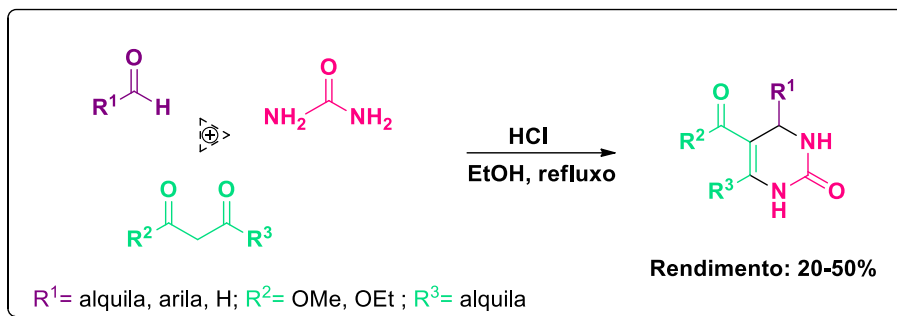


Figura 3.16: Exemplo de fármacos comerciais com o núcleo dihidropirimidínico.

Nos últimos anos, devido a vasta aplicação biológica, aumentou-se o interesse em estratégias sintéticas com abordagens variadas para a síntese das DHPMs, principalmente voltadas à busca de uma melhor eficiência, menor geração de resíduos e condições reacionais mais brandas. Diante disso, a reação de Biginelli é uma alternativa elegante que vem sendo empregada para obtenção destes compostos (103).

3.3.1 Reação de Biginelli

A reação Biginelli é uma das mais importantes reações para a síntese de dihidropirimidinonas (DHPMs). No entanto, a reação Biginelli clássica requer tempos de reação elevados, condições drásticas e, muitas vezes, baixos rendimentos (88,91,104).



Esquema 3.11: Reação Biginelli Clássica

Com o ascendente interesse nas DHPMs e com o intuito de melhorar as condições desta metodologia, pesquisadores descreveram a utilização de líquidos iônicos (105), irradiação por micro-ondas (106), catalisadores suportados em polímeros (107), ultrassom (108) e sais de metais (109). Além disso, a reação tornou-se alvo de investigação de pesquisadores que na tentativa de explicar a interação tri-componente, várias propostas mecanísticas foram discutidas (91,110).

3.3.1.1 Síntese de dihidropirimidonas empregando MOFs como catalisadores

Devido vasta aplicação das DHPMs na química orgânica, medicinal e bioquímica, há uma constante necessidade do desenvolvimento de novas metodologias que buscam uma maior eficiência, reprodutibilidade e a redução de resíduos e custos. Com isso em mente, as estruturas metal-orgânicas (MOFs) e suas propriedades como, a alta área superficial e a baixa solubilidade, se torna uma ferramenta poderosa para a catálise heterogênea desses compostos, aperfeiçoando a metodologia existente. Deste modo, há relatos na literatura da utilização de estruturas metal-orgânicas para obtenção das DHPMs.

Como no trabalho de LI e colaboradores (2011) que desenvolveram dois novos MOFs de Zn (II) e Cd (II) e os ligantes orgânicos 4,40-bpe e *m*-BDS. Esses MOFs foram aplicados como catalisadores heterogêneos para a síntese verde de uma variedade de derivados de dihidropirimidinona por meio da reação de Biginelli e os produtos desejados foram obtidos com altos rendimentos em condições leves e livre de solvente. Além disso, os catalisadores de MOF puderam ser recuperados e reutilizados (111).



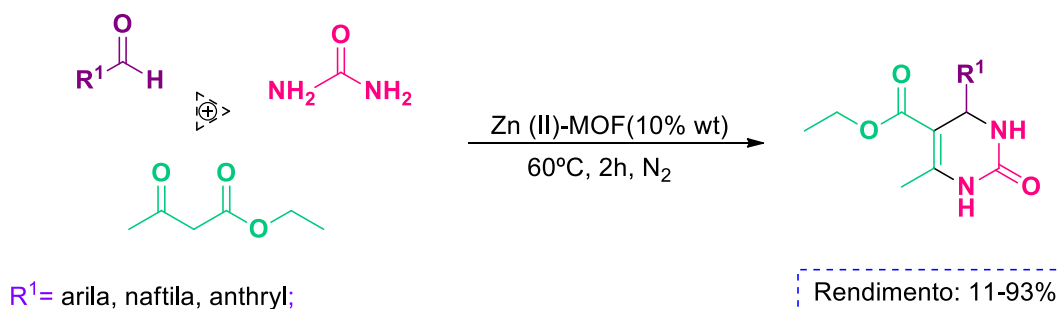
Esquema 3.12: Reação de Biginelli catalisada por Zn ou Cd(II)-MOF

PAL e colaboradores (2016) desenvolveram uma nova estrutura metal-orgânica de Cu (II), com um ligante de ácido tetracarboxílico parcialmente fluorado (H₄L) incorporado com uma amina. O MOF também demonstrou excelente atividade catalítica heterogênea nas reações de Biginelli que envolvem aldeído, uréia e acetato de etila para proporcionar dihidroprimidinonas (12).



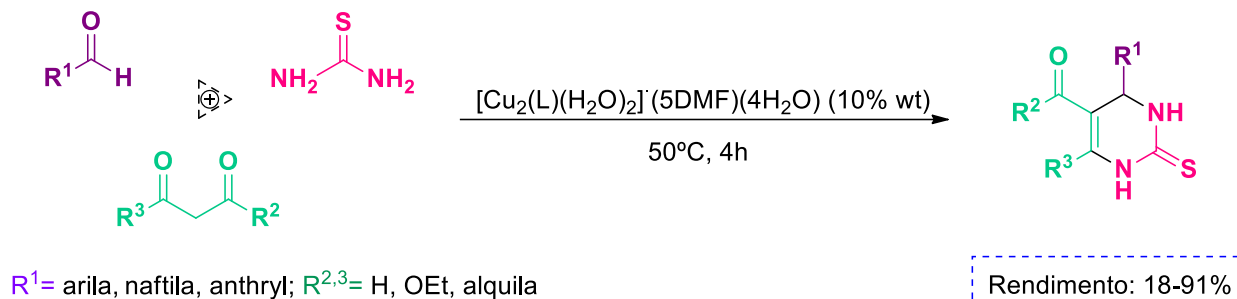
Esquema 3.13: Reação de Biginelli catalisada por Cu(II)-MOF

VERMA e colaboradores (2017) descreveram uma nova estrutura de Zn (II) aniônica altamente porosa e termicamente estável, com ligante bidentado à base de tricarboxilato (H₃L) em que um grupo amino foi incorporado. A estrutura demonstrou ser um excelente catalisador heterogêneo para reação multicomponente de Biginelli com diferentes aldeídos, acetoacetato de etila e uréia (112).



Esquema 3.14: Reação de Biginelli catalisada por Zn(II)-MOF

Já no trabalho de GUPTA e colaboradores (2018) foi desenvolvido uma estrutura metal-orgânica de Cu (II) usando como ligante ácido tetracarboxílico (H₄L) incorporando trifluorometil (-CF₃) e amina (-NH₂) que exibiu excelente atividade catalítica heterogênea nas reações de Biginelli. O catalisador sólido pôde ser reciclado várias vezes sem perda significativa nas atividades catalíticas (113).



Esquema 3.15: Reação de Biginelli catalisada por Cu(II)-MOF

3.5 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

Os fungos são organismos eucariotos, ou seja, que possuem núcleo delimitado por uma membrana nuclear, uma parede celular rígida, retículo endoplasmático, e as possuem mitocôndrias como as de células vegetais e animais (114). O reino fungi é bastante diversificado, são conhecidas 1,5 milhões de espécies, dentre elas: os decompositores, os simbióticos, os patógenos e parasitas, contribuindo de forma indispensável na manutenção do planeta, através da degradação da matéria orgânica, característica que os habilita a serem utilizados em processos industriais de alimentos e antibióticos (115).

No entanto, os fungos são os principais causadores de doenças pós-colheita em frutas, como consequência deste amplo número de espécies e da diversidade e eficiência de penetração deles. Essas doenças podem se iniciar na pré-colheita, durante o desenvolvimento do fruto, ou surgirem depois, na pós-colheita, com a maturação fisiológica. Isso causa um grande impacto econômico, pois gera redução na quantidade e qualidade dos frutos, diminuindo o seu preço (116).

Além de considerações econômicas diretas, os produtos doentes representam um potencial risco de vida para o homem. Vários gêneros de fungos, como *Penicillium*, *Alternaria* e *Fusarium* produzem micotoxinas, que são substâncias químicas tóxicas para saúde humana, sob certas condições de umidade e temperatura durante a armazenagem. No entanto, o maior risco de contaminação por micotoxinas ocorre quando o produto

doente é usado na produção de alimentos processados ou de ração animal, uma vez que na maioria dos casos, produtos frescos doentes não seriam consumidos (116).

Deste modo, com desenvolvimento da produção agrícola, houve um aumento no uso de agrotóxicos para controlar as pragas, as doenças, e assim aumentar a produtividade dos alimentos. Entre estes agrotóxicos, sobreveio a produção dos fungicidas para combater as doenças nos cultivos. Os fungicidas representam cerca de 20% do total de agrotóxicos aplicado nas culturas e têm sido largamente empregados para controlar vários fungos patogênicos existentes em frutas e verduras durante os períodos de pré-colheita e, também, de pós-colheita (117,118).

Nos últimos anos apesar do Brasil apresentar-se como o terceiro maior produtor mundial de frutas, o desperdício chega a 30% da produção, 17,7 milhões de toneladas de frutos frescos por ano e aproximadamente 80% das perdas ocorre na pós-colheita, sendo a infecção por fungos patogênicos é uma das principais causas destas perdas (119). No entanto, apesar das grandes vantagens que os fungicidas oferecem ao desenvolvimento agrícola, o uso excessivo cobrou seu preço tanto no aspecto ambiental quanto para a saúde humana.

Essas questões de segurança alimentar e ambientais atreladas ao surgimento de novas estirpes fúngicas e de microrganismos resistentes impulsionam a busca por métodos alternativos para o controle das perdas pós-colheita (120). Deste modo, as pesquisas de novos agentes antifúngicos têm sido amplamente desenvolvidas em todo mundo, priorizando métodos que reduzam a incidência de doenças e evitem efeitos negativos e colaterais na saúde humana, sendo essa busca de fundamental importância, principalmente para o Brasil, cuja agricultura tem um papel fundamental na sua economia.

4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C , foram obtidos em espectrômetros *Bruker* DPX, que operam na frequência de 300 MHz (Departamento de Química–USP) ou de 400 MHz (Departamento de Química–UFSC). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s =singleto, d = duplete, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, m = multiplete, dd = duplo duplete, dt = duplo tripleto, td = triplo duplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz). Medições de massa exata de alta resolução foram realizadas usando *Shimadzu* LCMS-IT-TOF ESI-TOF.

4.1.2 Termogravimetria

As análises termogravimétricas (ATG) foram realizadas em um equipamento PerkinElmer STA 6000, em atmosfera de ar sintético a $20 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ de 30 a $900 \text{ }^\circ\text{C}$.

4.1.3 Difração de Raios X

As análises de difração de raios X (DRX) foram realizadas em um difratômetro Bruker D2 Phaser Diffractometer, equipado com radiação de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). Os padrões de difração foram obtidos em ângulos entre 10° e 80° ($\theta - 2\theta$).

4.1.4 Ponto de Fusão

Para caracterização e pureza de cada produto obtido foi utilizado o aparelho de ponto de fusão (p.f.) Fisatom 430 D.

4.1.5 Solventes e Reagentes

Os materiais de partida, reagentes e solventes são provenientes de fontes comerciais. Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica flash (GF-254) e, como eluente, uma mistura de solventes adequados. As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV254 (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação a luz ultravioleta.

4.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.2.1 Procedimento Geral para a síntese do catalisador Cu(INA)₂-MOF

O catalisador Cu(INA)₂-MOF foi sintetizado com uma pequena alteração baseada em uma metodologia publicada anteriormente (28). Utilizou-se um almofariz e um pistilo para triturar e misturar o Cu(OAC)₂·H₂O (0.5 g, 2.5 mmol) e o ácido isonicotínico (0.5 g, 4 mmol) sem a presença de solvente. A formação da produção foi indicada pelo odor característico de ácido acético, liberado como subproduto. Depois, transferiu-se a mistura para um béquer coberto e deixou reagindo por 1 semana. Após esse período, o produto foi seco em uma mufla à 200°C por 4 horas para remoção da água e ácido acético formados como subprodutos da reação.

4.2.2 Procedimento Geral para a síntese do catalisador [Cu(INA)₂(H₂O)₄]

O catalisador foi sintetizado com base em uma metodologia publicada anteriormente (26). Primeiramente, em um béquer sob agitação magnética, solubilizou-se o ácido isonicotínico (0,62 g, 5,0 mmol) em 20 mL de água destilada à 60°C. Após a solubilização, ajustou-se o pH da solução com NaOH 1M para pH=6. Então, o cloreto de cobre II (0,43 g, 2,5 mmol) foi adicionado à solução. Depois de agitar a solução por duas horas, resfriou-se à temperatura ambiente. Por fim, a solução foi filtrada e o catalisador seco em uma estufa à 100°C por 2 horas.

4.2.3 Procedimento Geral para a síntese da 4-anisolazida 1b

Em um balão de 25 mL munido de agitação magnética sob banho de gelo (0°-5°C), adicionou-se a anilina (10 mmol) em uma solução de H₂O:HCl (1:1), a mistura foi agitada por 30 minutos mantendo a temperatura. Posteriormente, adicionou-se gota a gota uma solução aquosa de NaNO₂ (15 mmol dissolvidos em 25 mL de H₂O) e agitou-se por mais 30 minutos à 0°C. A azida sódica (40 mmol) foi dissolvida em 50 mL de água e

adicionada gota a gota à mistura do balão. Após a adição, o sistema permaneceu sob agitação por 2 horas à temperatura ambiente. Depois, a mistura foi extraída com acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com H₂O e seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob vácuo.

4.2.4 Procedimento Geral para preparação do benzil(etinil)selano 2f

A um balão seco (frasco 1) sob atmosfera de nitrogênio foram adicionados o alcino (5 mmol) e THF seco (5 mL). Adicionou-se *n*-BuLi 2 M (2,5 mL, 5 mmol, 1,0 equiv.) gota a gota a -78 ° C e a mistura foi agitada durante 1 h à mesma temperatura. A mistura obtida no frasco 1 foi aquecida a 0 ° C e, em seguida, foi adicionado selênio elementar (5 mmol). A reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 1 h. O eletrófilo correspondente, brometo de benzila (5 mmol) foi então adicionado e a reação foi agitada por 4 h em temperatura ambiente. Após este período, foi adicionado acetato de etila e a fase orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa de NH₄Cl. A fase orgânica foi finalmente separada, seca sobre MgSO₄ e concentrada in vácuo.

4.2.5 Procedimento Geral para preparação do etinil(fenil)selano 2g

Uma solução de etinil(trimetil)silano (1 mmol) em THF foi adicionada a um balão seco de 5 mL, de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi resfriada a -78 °C para a adição gota a gota de *n*-butil-lítio, após a adição a solução foi mantida a essa temperatura por uma hora. Em seguida, o brometo de arilselenil ou brometo de benzilsselenil (1 mmol) foi transferido lentamente para o balão (brometo de arilselenil por meio de uma seringa diluída em THF) e depois levado a atingir a temperatura ambiente, mantendo a agitação por aproximadamente 4 horas na mesma temperatura. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água e uma solução saturada de NH₄Cl, a fase orgânica coletada e seca por MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. A mistura bruta foi purificada por cromatografia em coluna.

4.2.6 Procedimento Geral para preparação do fenil(prop-2-in-1-il)selano 2h

Em um balão de 2 bocas, sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado borohidreto de sódio (2 eq., 8 mmol) a uma solução de disseleneto de difenila (4 mmol) adicionou-se em 20 mL de THF seco. Em seguida adicionou-se lentamente 12 mL de etanol. Após a adição, resfria-se o sistema com banho de gelo a 0°C e adiciona o brometo propargílico (8 mmol) em 8 mL de THF. Por fim, deixa-se a reação agitando por 30 minutos, a essa temperatura e extrai-se com acetato de etila e água. O produto foi

purificado por coluna cromatográfica eluindo-se com hexano, levando a obtenção do produto desejado.

4.2.7 Procedimento Geral de desproteção dos alcinos funcionalizados com selênio 2f-h

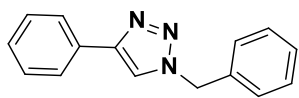
Em um balão de 50 mL sob atmosfera nitrogênio contendo uma solução do alcino funcionalizado (**2f-h**) em diluído em 5 mL de metanol foi adicionado 0,138 g (1 mmol) de carbonato de potássio (K_2CO_3) sob agitação constante à temperatura ambiente durante 1 hora. Após cessada a reação, a mesma foi extraída por extração descontínua com água e acetato de etila, a fase orgânica foi coletada, seca com sulfato de sódio ($MgSO_4$) e solvente evaporado sob pressão reduzida.

4.2.8 Procedimento Geral para as reações entre azidas (1a-b) e acetilenos (2a-j)

Em um tubo de ensaio de 5 mL, equipado com uma barra de agitação magnética, adicionou-se azida **1a-b** (0,25 mmol), acetileno **2a-i** (0,25 mmol) e catalisador $Cu(INA)_2$ -MOF ou $[Cu(INA)_2(H_2O)_4]$ (1 mol%) sob agitação constante à 80°C, sem solvente, durante o tempo reportado na Tabela 2. Quando cessada a reação, o produto foi extraído com diclorometano e centrifugado (3x5min-5000 rpm), separou-se o sobrenadante e o solvente removido com rota-evaporador sob pressão reduzida. Quando necessário, purificou-se o produto por cromatografia em coluna com proporção de eluente específica relatada nas descrições dos produtos **3a-k**. Os rendimentos e tempos reacionais estão descritos na Tabela 2.

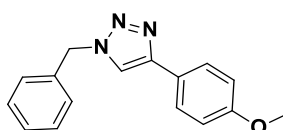
4.2.9 Procedimento Geral para as reações entre aldeído (4a-i), uréia (5a) e acetoacetato de etila (6a)

Em um tubo de ensaio de 5 mL, provido com barra de agitação magnética foram adicionados: uréia (0,3 mmol), acetoacetato de etila (0,5 mmol), aldeído (0,25 mmol) e o catalisador $Cu(INA)_2$ -MOF ou $[Cu(INA)_2(H_2O)_4]$ agitando-se à temperatura de 80°C durante 1,5 h-24 h, dependendo do substrato. Quando cessada a reação, o produto foi extraído com acetato de etila pela técnica de filtração e o solvente removido sob pressão reduzida em um evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (CC), eluindo-se em uma mistura apropriada de hexano/acetato de etila relatada nas descrições dos produtos **7a-i**. Os rendimentos e tempos reacionais estão descritos na Tabela 4.



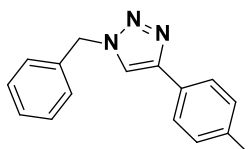
1-benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (3a) (121):

Purificação por extração com diclorometano. p.f.: 129°C (Lit. 128-130 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,65 (s, 1H); 7,40-7,25 (m, 8H); 5,54 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 148,2; 134,7; 130,6; 129,1; 128,8; 128,8; 128,2; 128,0; 125,7; 119,5; 54,2.



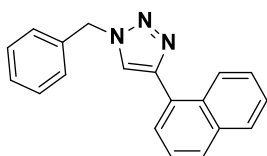
1-benzil-4-(4-metóxi-fenil)-1H-1,2,3-triazol (3b) (122):

Purificação por extração com diclorometano. p.f.: 144°C (Lit. 143-144 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,54 (s, 1H); 7,29-7,18 (m, 5H); 6,83 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H); 5,46 (s, 2H); 3,72 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 159,8; 134,6; 129,1; 128,8; 128,1; 127,1; 122,9; 118,9; 114,3; 55,3; 54,3.



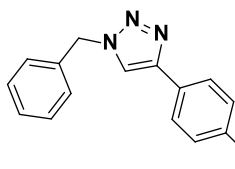
1-benzil-4-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (3c) (123):

Purificação por extração com diclorometano. p.f.: 153°C (Lit. 151-153 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,6 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,56 (s, 1H); 7,29-7,22 (m, 3H); 7,21-7,19 (m, 2H); 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 5,45 (s, 2H); 2,26 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 138,1; 134,7; 129,5; 129,1; 128,8; 128,1; 127,6; 125,7; 119,4; 54,3; 21,7.



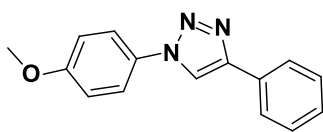
1-benzil-4-(naftaleno-1-il)-1H-1,2,3-triazol (3d) (124):

Purificação por extração com diclorometano. p.f.: 190°C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,85-7,80 (m, 2H); 7,61-7,53 (m, 4H); 7,37-7,27 (m, 7H); 5,52 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 141,2; 140,5; 134,4; 129,2; 129,0; 128,8; 128,2; 127,5; 127,5; 127,4; 127,0; 126,2; 119,7; 54,5.



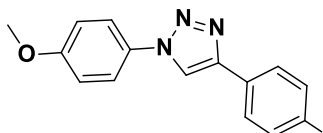
NH₂ 4-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (3e) (125):

Purificação por extração com diclorometano. p.f.: 161 °C (Lit. 160-161 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,61 (s, 1H); 7,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,35-7,26 (m, 5H); 6,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,54 (s, 2H), 3,75 (br, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 148,6; 146,5; 134,9; 129,1; 128,7; 128,0; 126,9; 121,1; 118,2; 115,2; 54,2.



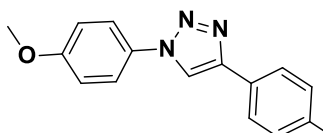
1-(4-metóxfenil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (3f) (126):

Cu-MOF: Purificação por extração com diclorometano. Cu-Complexo: Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato 80:20. p.f.: 160 °C (Lit. 160-162 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,05 (s, 2H); 7,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,39-7,25 (m, 3H); 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): 159,9; 148,2; 130,6; 130,4; 128,9; 128,3; 125,8; 122,2; 117,8; 114,8; 55,6.



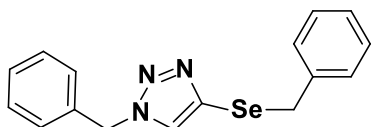
NH₂ 4-(1-(4-metóxfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (3g):

Cu-MOF: Purificação por extração com diclorometano. Cu-Complexo: Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetate 80:20. p.f.: 160 °C. (CD₃OD, 300 MHz): δ = 8,55 (s, 1H); 7,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,12 (d, *J* = 9 Hz, 2H); 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): 159,9; 146,8; 146,4; 130,9; 129,9; 127,2; 122,3; 115,4; 114,9; 113,9; 55,8.



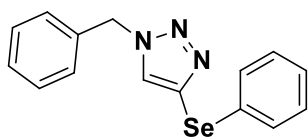
1-(4-metóxfenil)-4-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (3h):

Purificação por extração com diclorometano. p.f.: 160°C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,07 (s, 1H); 7,78 (d, *J* = 8 Hz, 2H); 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,38 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): 159,8; 138,2; 130,6; 129,6; 127,6; 125,7; 122,1; 117,6; 114,8; 55,6, 21,7.



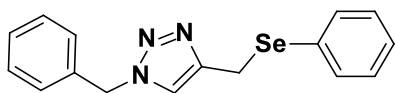
1-benzil-4-(benzilselanil)-1H-1,2,3-triazol (3j):

Cu-MOF: Purificação por extração com diclorometano. Cu-Complexo: Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetate 80:20. p.f.: 55°C. RMN ¹H δ = 7,42-7,40 (m, 2H); 7,37-7,34 (m, 3H); 7,22-7,16 (m, 5H); 7,07 (s, 1H); 5,42 (s, 2H); 4,13 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): 146,6; 145,9; 134,7; 134,6; 133,5; 129,6; 129,1; 128,7; 127,9; 121,7; 54,1; 20,7. HRMS (APCI-ESI-TOF, modo positivo) m/z calculada para C₁₆H₁₅N₃NaSe [M+Na]: 352,0329; found 352,0205.



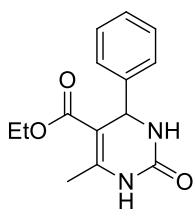
1-benzil-4-(fenilselanil)-1H-1,2,3-triazol (3k) (127):

Cu-MOF: Purificação por extração com diclorometano. Cu-Complexo: Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetate 80:20. p.f.: 60°C. (Lit. 56-58 °C) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,55 (s, 1H); 7,42-7,35 (m, 5H); 7,26-7,20 (m, 5H); 5,52 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): 134,2; 132,6; 131,4; 130,6; 129,3; 129,2; 128,9; 128,5; 128,1; 127,2; 54,3.



1-benzil-4-((fenilselanil)metil)-1H-1,2,3-triazol (3l) (127):

Cu-MOF: Purificação por extração com diclorometano. Cu-Complexo: Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetate 80:20. p.f.: 50°C (Lit. 35-36 °C). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,38-7,21 (m, 3H); 7,19-7,06 (m, 8H); 5,45 (s, 2H); 4,06 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): 138,5; 134,4; 131,5; 129,1; 128,9; 128,8; 128,3; 128,1; 128,0; 126,9; 54,1; 32,0.

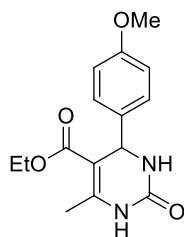


Etil-6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (7a)

(128):

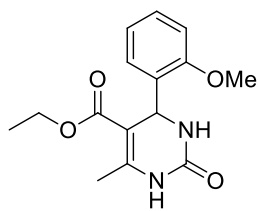
Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila 60:40. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 7,96 (sl, 1H); 7,25-7,19 (m, 5H); 5,67 (sl, 1H); 5,33 (s, 1H); 4,01

(q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,27 (s, 3H); 1,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 165,7; 153,3; 146,3; 143,8; 128,8; 128,1; 126,7; 101,5; 60,1; 55,9; 18,8; 14,2$.



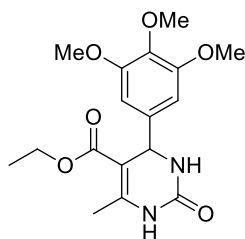
Etil-4-(4-metóxfenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (7b) (128):

Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila 60:40. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 9,11$ (sl, 1H); 7,63 (sl, 1H); 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 5,10 (s, 1H); 3,98 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,72 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): $\delta = 165,3; 158,4; 152,1; 147,9; 137,0; 127,4; 113,7; 99,6; 59,1; 55,0; 53,3; 17,7; 14,1$.



Etil-4-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (7c) (129):

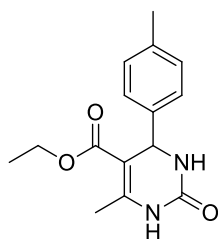
Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila 65:35. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 9,15$ (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,19-7,11 (m, 4H); 5,41 (s, 1H); 3,88 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): $\delta = 165,8; 152,6; 148,6; 142,4; 136,8; 129,3; 126,6; 99,9; 59,6; 54,1; 21,1; 18,2; 14,6$.



Etil-6-metil-2-oxo-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (7d) (129):

Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila 60:40. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 9,15$ (s, 1H); 7,68 (s, 1H); 6,54 (s, 2H); 5,13 (s, 1H); 4,03 (q, $J =$

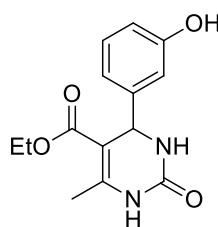
7,2 Hz, 2H); 3,73 (s, 6H); 3,64 (s, 3H); 1,13 (t, $J = 7,2$, 3H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): $\delta = 165,9$; 153,2; 152,7; 148,9; 140,9; 104,0; 99,6; 60,4; 59,7; 56,3; 54,4; 18,2; 14,6.



Etil-6-metil-2-oxo-4-(*p*-tolil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato

(7e) (129):

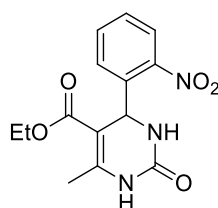
Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila 60:40. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 9,12$ (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,12 (s, 4H); 5,11 (s, 1H); 3,98 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H); 2,26 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 1,10 (t, $J = 6,9$, 3H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): $\delta = 165,8$; 152,6; 148,6; 142,4; 136,8; 129,3; 126,6; 99,9; 59,6; 54,1; 21,1; 18,2; 14,6.



Etil-4-(3-hidroxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-

carboxilato (7f) (130):

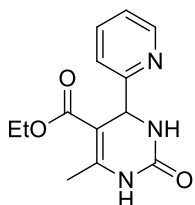
Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila 65:35. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 9,32$ (s, 1H); 9,13 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,09 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,65 (m, 3H); 5,43 (s, 1H); 5,08 (s, 1H); 4,00 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): $\delta = 165,4$; 157,3; 152,2; 148,0; 146,2; 129,2; 116,9; 114,1; 113,1; 99,4; 59,1; 53,8; 17,7; 14,0.



Etil-6-metil-4-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-

carboxilato (7g) (131):

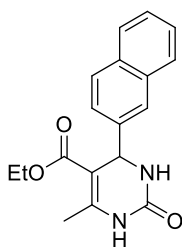
Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila 65:35. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 9,25$ (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,37-7,29 (m, 2H); 7,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 5,62 (s, 1H); 3,90 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H); 2,31 (s, 3H); 0,99 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): $\delta = 164,9$; 151,2; 149,1; 143,3; 133,7; 132,5; 128,7; 128,3; 122,2; 98,2; 58,9; 54,0; 17,6; 13,9.



Etil-6-metil-2-oxo-4-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-

carboxilato (7h) (132):

Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila 65:35. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 9,09 (s, 1H); 8,51 (s, 1H) 7,76-7,58 (m, 2H); 7,25-7,23 (m, 2H); 5,21 (s, 1H); 3,97 (q, *J* = 6,9 Hz, 3H); 2,23 (s, 3H); 1,08 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz): δ = 165,3; 162,3; 152,3; 149,2; 148,9; 136,5; 122,5; 120,8; 98,04; 59,0; 55,7; 17,8; 14,0.



Etil-6-metil-4-(naphtalen-2-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-

carboxilato (7i) (128):

Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila 60:40. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 9,21 (s, 1H); 8,31 (d, *J* = 8,1 Hz. 1H); 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz. 1H); 7,84 (d, *J* = 9,0 Hz. 1H); 7,70 (s, 1H); 7,60-7,40 (m, 4H); 6,06 (s, 1H); 3,80 (q, *J* = 7,2 Hz. 2H); 2,36 (s, 3H); 0,81 (q, *J* = 7,2 Hz. 3H); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz): δ = 165,2; 151,6; 148,6; 140,4; 133,4; 130,0; 128,4; 127,8; 125,9; 125,6; 125,5; 124,1; 123,6; 99,1; 58,9; 49,8; 17,7; 13,7.

4.2.10 Procedimento geral para avaliação antifúngica dos compostos triazólicos

Neste teste foram utilizados os fungos fitopatógenos *Colletotrichum musae*, *Fusarium sp*, *Colletotrichum sp*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium pallidroseum* e *Alternaria sp*. Os fungos são pertencentes à coleção de cepas do Laboratório de Microbiologia da Embrapa – Fortaleza-Ceará. A avaliação da atividade antimicrobiana será realizada observando-se a resistência ou a sensibilidade que determina a linhagem fúngica que possui frente ao composto puro através de crescimento *in vitro*.

Para preparar as amostras, pesou-se 0,6 mg de cada composto puro (3a-k) que foram solubilizados em 100 µL de DMSO e 5900 µL do meio BDA (Ágar Batata Dextrose) obtendo-se uma concentração de 100 ppm. O teste foi realizado em triplicata, o qual o volume final da solução de cada composto puro foi dividido em porções de 2000 µL que foram deixadas secar para posterior inoculação do fungo.

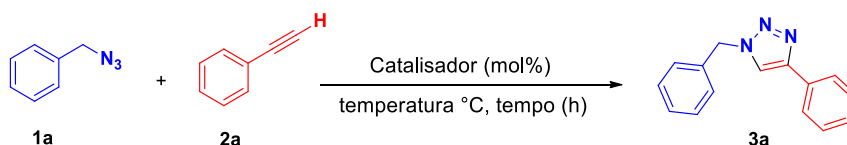
Foi utilizado como controle positivo o fungicida Folicur® na concentração de 100 ppm. Como controle negativo foi utilizado 5900 µL do meio BDA com 100 µL de DMSO. As leituras foram realizadas após 48 até 168 horas de incubação, quando o fungo cresceu em toda a superfície do controle negativo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Triazóis

Inicialmente foi realizado um estudo sistemático para encontrar as melhores condições reacionais, utilizando como reagentes padrões a azida benzílica **1a** e o fenilacetileno **2a** em uma reação catalisada por Cu(INA)₂-MOF e pelo complexo [Cu(INA)₂(H₂O)₄] para obtenção do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído **3a**. Assim, avaliou-se a influência de alguns parâmetros de reação, como a quantidade dos catalisadores e a temperatura (Tabela 1), sendo o tempo reacional foi determinado pelo consumo do material de partida verificada por CCD e/ou pela precipitação do produto.

Tabela 1. Otimização da condição reacional^a



| Entrada | Catalisador (mol%) | Tempo | T (°C) | Rend. (%) ^b |
|---------|---|---------------|-----------|------------------------|
| 1 | [Cu(INA) ₂ (H ₂ O) ₄] complexo (10.0) | 10 min | 80 | 75 |
| 2 | [Cu(INA) ₂ (H ₂ O) ₄] complexo (5.0) | 8 min | 80 | 92 |
| 3 | [Cu(INA)₂(H₂O)₄] complexo (1.0) | 12 min | 80 | 93 |
| 4 | [Cu(INA) ₂ (H ₂ O) ₄] complexo (0.5) | 20 min | 80 | 80 |
| 5 | [Cu(INA) ₂ (H ₂ O) ₄] complexo (1.0) | 4 h | 50 | 35 |
| 6 | [Cu(INA) ₂ (H ₂ O) ₄] complexo (1.0) | 24 h | t.a | 30 |
| 7 | Cu(INA) ₂ -MOF (5.0) | 2 min | 80 | 98 |
| 8 | Cu(INA)₂-MOF (1.0) | 4 min | 80 | 95 |
| 9 | Cu(INA) ₂ -MOF (0.5) | 10 min | 80 | 70 |
| 10 | Cu(INA) ₂ -MOF (1.0) | 15 min | 50 | 50 |
| 11 | Cu(INA) ₂ -MOF (1.0) | 18 h | t.a | 65 |
| 12 | - | 6 h | 80 | 20 ^c |

^aCondições reacionais: azida benzílica (0,5 mmol), fenilacetileno (0,5 mmol). ^bRendimentos isolados. ^cMistura de Regioisômeros.

Efetivamente, os primeiros testes reacionais foram realizados a fim de avaliar a quantidade de catalisador empregada na reação *click* (Tabela 1, entradas 1-4 e 7-9). Desta forma, utilizou-se 10 mol% de [Cu(INA)₂(H₂O)₄] e o produto desejado foi obtido em 75% (Tabela 1, entrada 1). No entanto, quando a quantidade de ambos os catalisadores

foi reduzida para 5 mol%, o rendimento aumentou significativamente para 92 e 98% (Tabela 1, entradas 2 e 7). Quando 1 mol% foi utilizado, não houve mudança significativa no rendimento obtido com o complexo $[\text{Cu}(\text{INA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ e nem com o $\text{Cu}(\text{INA})_2\text{-MOF}$, obtendo o produto **3a** em 93% e 95%, respectivamente (Tabela 1, entradas 3 e 8).

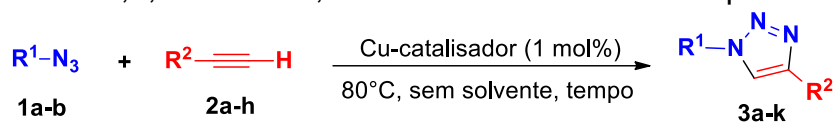
Porém, reduzindo ainda mais a quantidade dos catalisadores, obteve-se o 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído em rendimentos inferiores (Tabela 1, entradas 4 e 9). Deste modo, concluiu-se que para ambos os casos a quantidade de catalisador ideal é de 1 mol%, visto que mesmo com uma baixa carga do complexo e do MOF, obteve-se o produto desejado em um excelente rendimento.

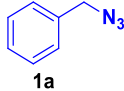
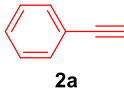
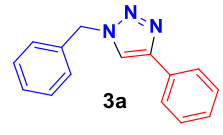
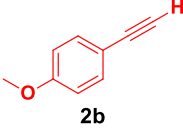
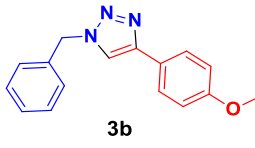
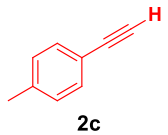
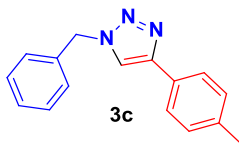
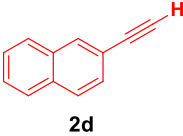
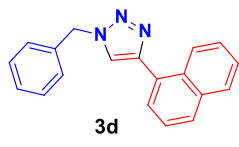
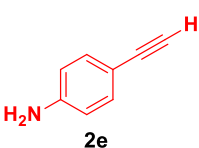
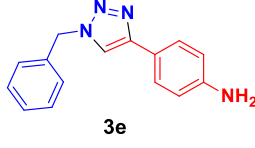
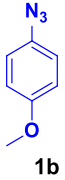
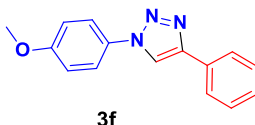
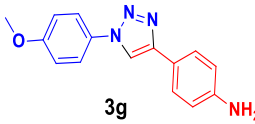
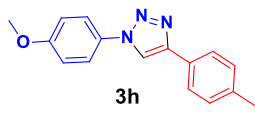
Assim, após estabelecer a quantidade de catalisador, investigou-se a temperatura, a qual demonstrou ser de grande influência nos rendimentos obtidos. Quando a reação foi realizada a temperatura de 50 °C, utilizando o $[\text{Cu}(\text{INA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ a reação perdurou por 4h e obteve-se um rendimento de 35%, reduzindo drasticamente. O mesmo ocorreu para o $\text{Cu}(\text{INA})_2\text{-MOF}$ que em 15 minutos de reação, o rendimento decaiu para 50% (Tabela 1, entradas 5 e 10).

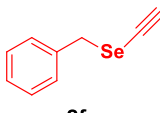
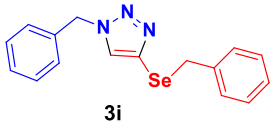

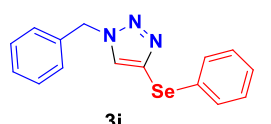
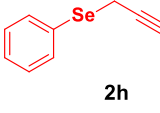
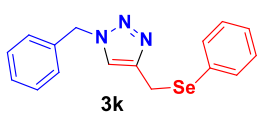
Vale ressaltar que quando a reação foi conduzida a temperatura ambiente os tempos reacionais foram longos e os rendimentos inferiores (Tabela 1, entradas 6 e 11). Além disso, na ausência dos catalisadores a reação não foi efetiva, uma vez que além do longo período reacional e do rendimento baixíssimo, foi observada na CCD uma mistura dos regioisômeros 1,2,3-triazóis-1,4 e 1,5-dissubstituídos. Enfatizando a necessidade do Cu-MOF e do Cu-complexo tanto para a atividade catalítica quanto para a regioseletividade neste tipo de reação.

Após determinada a melhor condição reacional para a síntese do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído que utiliza 1 mol% para o $\text{Cu}(\text{INA})_2\text{-MOF}$ e para o complexo $[\text{Cu}(\text{INA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ à 80°C, a fim de explorar a generalidade e as limitações da metodologia desenvolvida, aplicou-se sistematicamente essa condição para uma variedade de substratos identificados na Tabela 2, avaliando-se assim o efeito dos substituintes.

Tabela 2. Síntese dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos catalisada por Cu.^b



| # | R ¹ | R ² | Produto | [Cu(INA) ₂ (H ₂ O) ₄]-complexo | | Cu(INA) ₂ -MOF | |
|---|---|---|---|--|------------------------|---------------------------|------------------------|
| | | | | Tempo | Rend. (%) ^b | Tempo | Rend. (%) ^b |
| 1 |  |  |  | 12 min | 93 | 4 min | 95 |
| 2 | 1a |  |  | 5 min | 85 | 4 min | 90 |
| 3 | 1a |  |  | 6 min | 81 | 5 min | 90 |
| 4 | 1a |  |  | 1h | 97 | 1h | 95 |
| 5 | 1a |  |  | 10 min | 70 | 10 min | 96 |
| 6 |  | 2a |  | 10 min | 86 | 10 min | 92 |
| 7 | 1b | 2e |  | 40 min | 70 | 40 min | 90 |
| 8 | 1b | 2c |  | - | - | 1h | 95 |

| | | | | | | | |
|----|----|---|---|---------|-----------------|---------|----|
| 9 | 1a |  |  | 2h | 80 | 2h | 86 |
| | | 2f | 3i | | | | |
| 10 | 1a |  |  | 1h30min | 96 ^c | 1h30min | 98 |
| | | 2g | 3j | | | | |
| 11 | 1a |  |  | 12h | 50 | 12h | 70 |
| | | 2h | 3k | | | | |

^bCondição Reacional: azida (0,5 mmol), acetileno (0,5 mmol), catalisador (1 mol%). ^cRendimentos isolados. ^dMistura de Regioisômeros.

Assim, analisando-se a Tabela 2, foi observado que a reação procedeu de forma satisfatória para uma variedade de substratos. Quando a versatilidade da reação é testada frente a uma diferente variedade de acetilenos aromáticos **2a-e** com a azida benzílica pode-se perceber que não há diferença significativa na reatividade quando grupos retiradores e doadores são empregados, obtendo os produtos desejados **3a-e** em excelentes rendimentos e em um curto período reacional (Tabela 2, entradas 1 à 5).

Deste modo, concluiu-se que a reação não é sensível a efeitos eletrônicos do substituinte presente nos acetilenos. No entanto, pôde-se perceber uma diferença na atividade dos catalisadores empregados, sendo que o Cu-MOF obteve melhores rendimentos e tempos reacionais menores.

Da mesma maneira, quando a 4-anisolazida **1b** foi empregada como substrato na reação na presença do fenilacetileno **2a** e da 4-etinilanilina **2d**, os produtos correspondentes foram obtidos em 86% e 70% para o complexo [Cu(INA)₂(H₂O)₄], respectivamente. No entanto, quando utilizado o Cu-MOF como catalisador, podemos observar um satisfatório aumento no rendimento, obtendo os respectivos produtos **3f** e **3g** em 92% e 90% (Tabela 2, entradas 6 e 7). Além disso, o produto **3h** foi sintetizado somente na presença do Cu(INA)₂-MOF (Tabela 2, entrada 8).

Devido aos compostos orgânicos contendo a unidade de selênio apresentarem diversas atividades importantes como atividades anti-inflamatórias, antiulcerosas, anticancerígenas e hepato e neuroprotetoras (133) e anticâncer (134), acredita-se que a hibridização molecular entre os 1,2,3-triazóis com estes grupos organosselênio resultaria em uma potencialização de suas atividades biológicas e farmacológicas (135).

Deste modo, estendeu-se esse sistema reacional para acetilenos contendo átomo de selênio. Assim, foi possível sintetizar os compostos **3i-k** em rendimentos

satisfatórios (50-98%) com ambos catalisadores (Tabela 2, entradas 9-11). No entanto, o produto **3j** foi obtido em uma mistura de regioisômeros 1,2,3-triazóis-1,4 e 1,5-dissubstituídos, detectada pela técnica de RMN ^1H e que identifica uma proporção de aproximadamente 1:1,4 sob a catálise do complexo de Cu, conforme observado na Figura 5.16 logo abaixo, já quando o Cu-MOF foi empregado, a reação foi regioseletiva, obtendo apenas o 1,4-dissubstituído. Ademais, vale a pena mencionar que o produto **3i** foi sintetizado pela primeira vez na literatura.

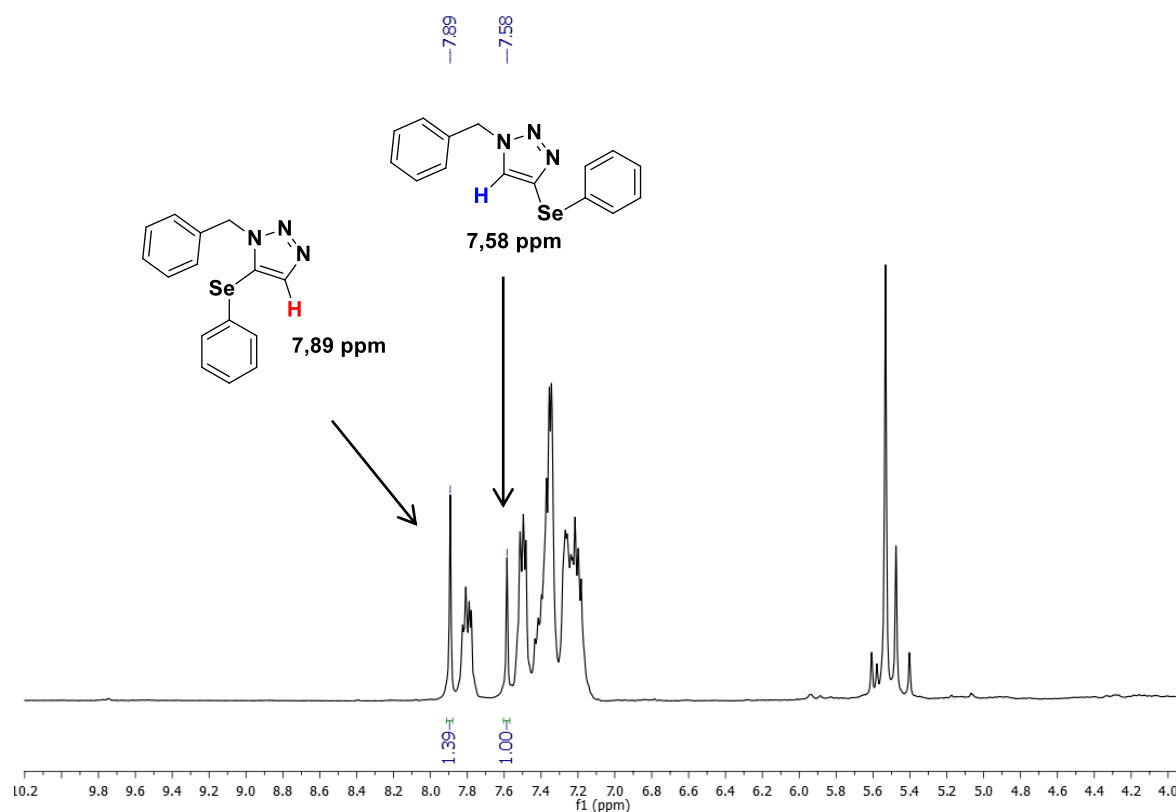
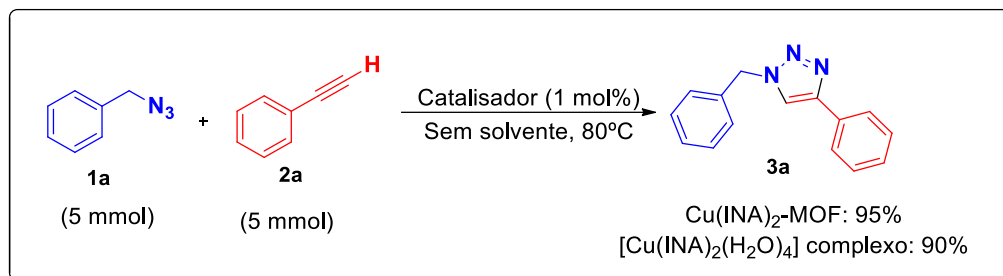


Figura 5.17: Espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) da mistura dos regioisômeros 1,2,3-triazóis-1,4- e 1,5-dissubstituído (1:1.4) do produto **3j**.

Além disso, todos os produtos obtidos pela catálise de $\text{Cu}(\text{INA})_2\text{-MOF}$ foram obtidos puros, sendo necessária apenas a extração por centrifugação com diclorometano para separação do catalisador. Porém, para a catálise do complexo $[\text{Cu}(\text{INA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$, os produtos **3f-k** foram purificados por coluna cromatográfica.

Para demonstrar a utilidade sintética da metodologia proposta, foi avaliada a possibilidade da aplicação da otimização em larga escala. Deste modo, aumentou-se a escala da reação em 10 vezes, de 0,5 mmol para 5 mmol. Felizmente, o produto correspondente **3a** foi obtido em 95% de rendimento para o Cu-MOF e em 90% de rendimento para o Cu-Complexo (Esquema 5.16).

Isto é realmente satisfatório, pois mostra que a metodologia proposta possui potencial para ser reproduzida em uma escala maior, podendo ser usado como um método robusto e eficaz para a síntese dos compostos triazólicos, que podem servir de blocos construtores para a síntese de moléculas bioativas importantes.



Esquema 5.16: Reação *click* em larga escala

Finalmente, investigou-se a reciclagem dos catalisadores. Deste modo, os catalisadores [Cu(INA)₂(H₂O)₄] e Cu(INA)₂-MOF foram recuperados e reutilizados em reações subsequentes entre a azida benzílica **1a** e o fenilacetileno **2a**. Ao final da reação, o produto **3a** foi solubilizado com diclorometano e extraído por centrifugação. Após a separação e evaporação do solvente, o catalisador foi reutilizado diretamente, sem nenhum tipo de tratamento prévio. Os catalisadores recuperados puderam ser reutilizados por 5 ciclos reacionais, sem perda significativa do rendimento do produto **3a**. Vale mencionar, que o Cu(INA)₂-MOF obteve um melhor resultado em seu reuso, conforme mostrado na Figura 5.18.

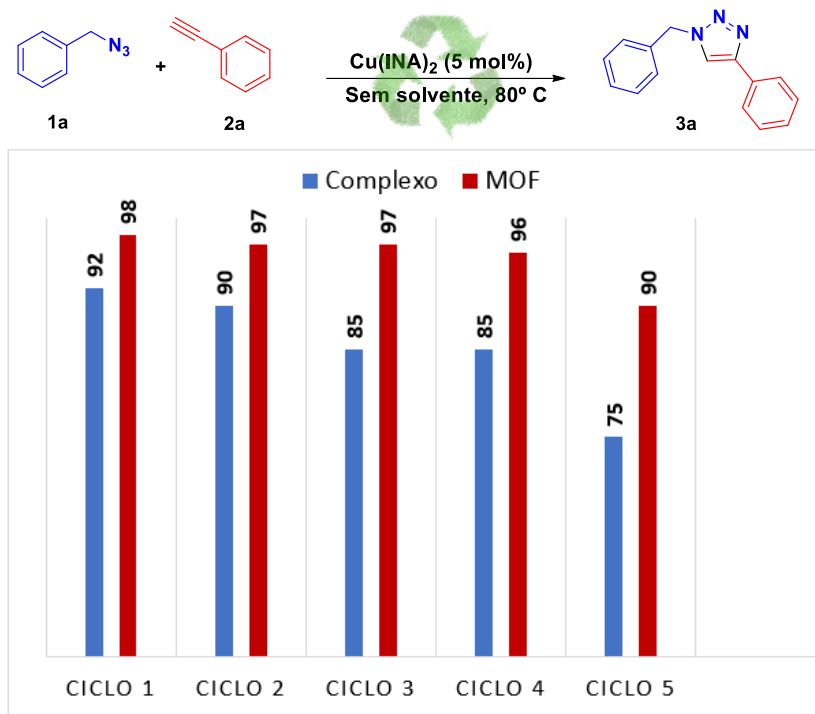


Figura 5.18: Reciclagem dos catalisadores

Para determinar se a estrutura do catalisador se modificava após a reação, realizou-se a técnica de difração de raios x de pó antes e depois da reação. No difratograma experimental, mostrado abaixo na Figura 5.19 é possível verificar que o Cu-MOF apresentou picos bem definidos, característicos de materiais cristalinos. Assim, pode-se apontar que este material apresenta boa cristalinidade. Além disso, comprova-se a sua estabilidade estrutural, uma vez que não houve nenhuma alteração na estrutura do MOF após a reação. Isso também é observado para a estrutura do complexo conforme mostrado na Figura 5.20.

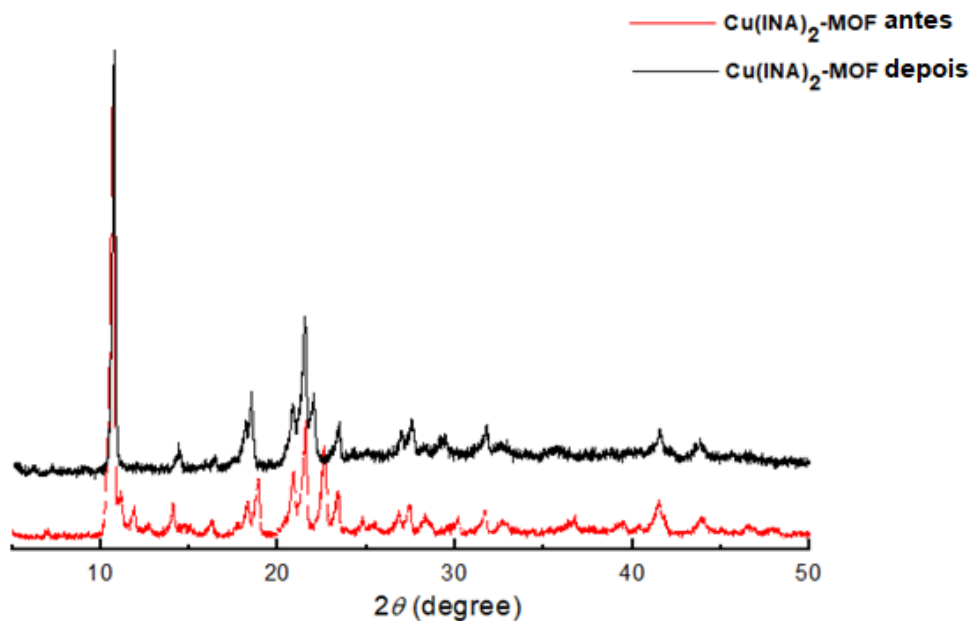


Figura 5.19: Difratoograma de raios x do Cu-MOF antes de depois da reação.

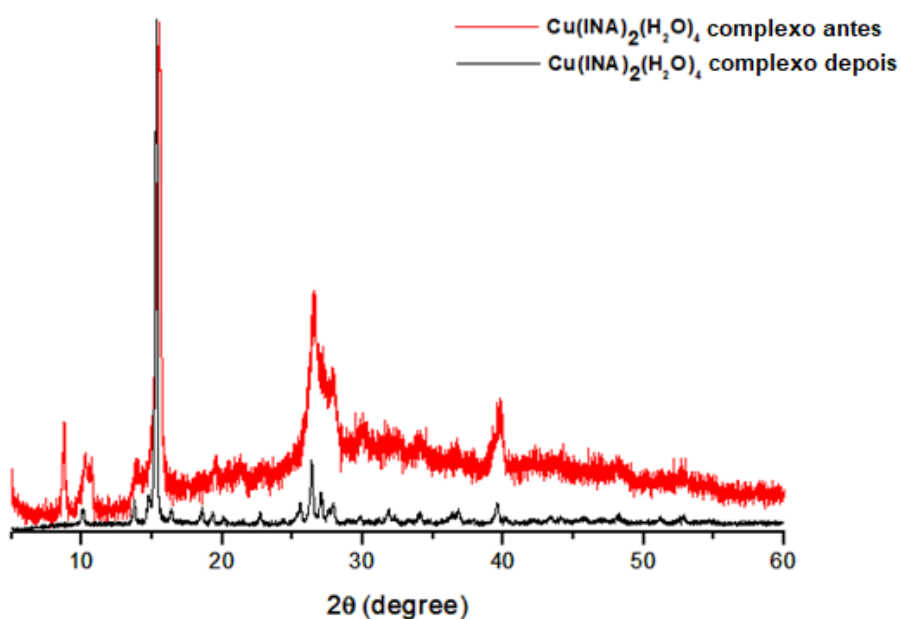


Figura 5.20: Difratoograma de raios x do Cu-Complexo antes de depois da reação.

Outro fator analisado dos materiais recuperados foi a adsorção de matéria orgânica após a sua recuperação por meio da análise de termogravimetria (ATG) dos catalisadores antes e depois da reação (Figura 5.21 e 5.22). Através das curvas de TG do catalisador antes e depois da reação, pode-se observar que as perdas de massa são as mesmas, sendo então decomposição do próprio catalisador e não de matéria orgânica aderida.

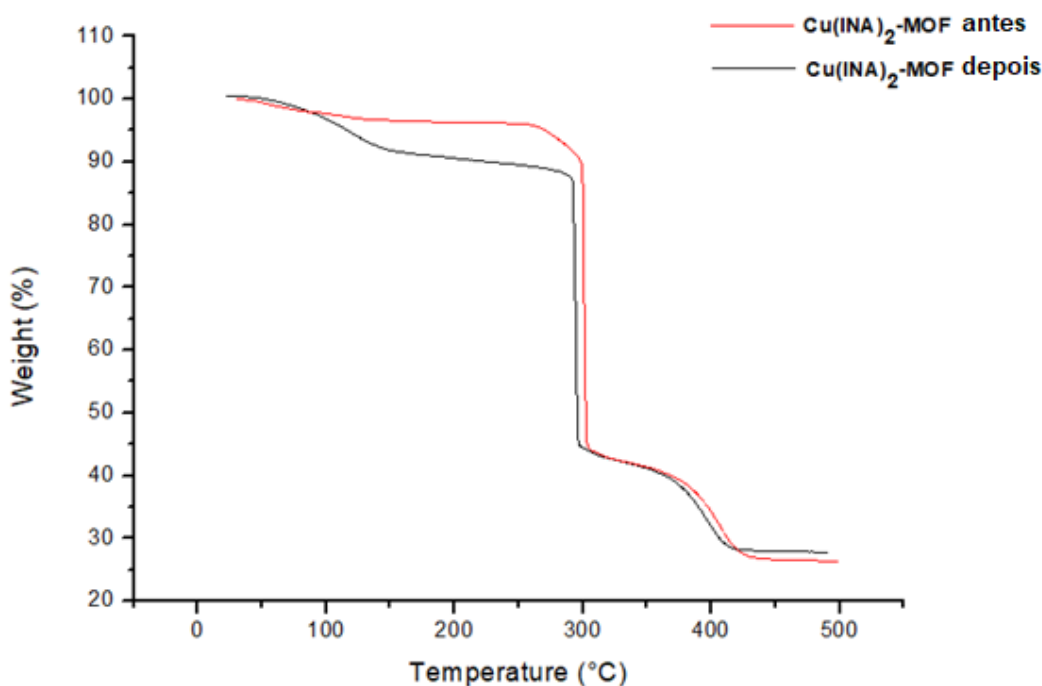


Figura 5.21: Curvas de TG do Cu-MOF antes e depois da reação.

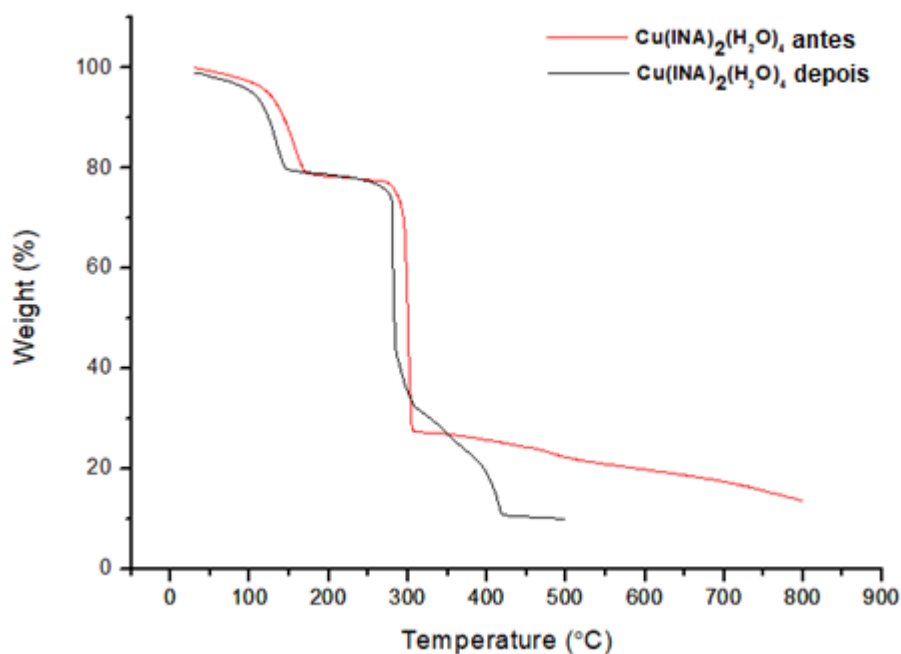


Figura 5.22: Curvas de TG do Cu-Complexo antes e depois da reação.

Ao que diz respeito à comparação das estruturas na eficiência da catálise, os melhores resultados obtidos foram observados para o Cu(INA)₂-MOF, que é explicado observando as estruturas de ambos os compostos. O centro catalítico de cobre é menos estereoquimicamente impedido na estrutura do MOF, uma vez que a sua geometria é um piramidal quadrada distorcida, enquanto no complexo é octaédrica, como ilustrado na Figura 5.23. Além disso, para a reação de cicloadição é necessária a ligação catalisador-

substrato e, para isso, pelo menos uma das águas coordenadas ao metal deve ser removida do complexo, o que não é necessário ocorrer no MOF.

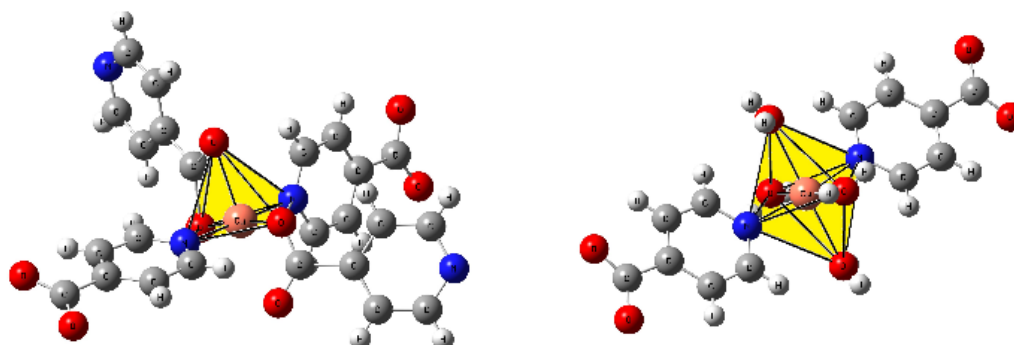
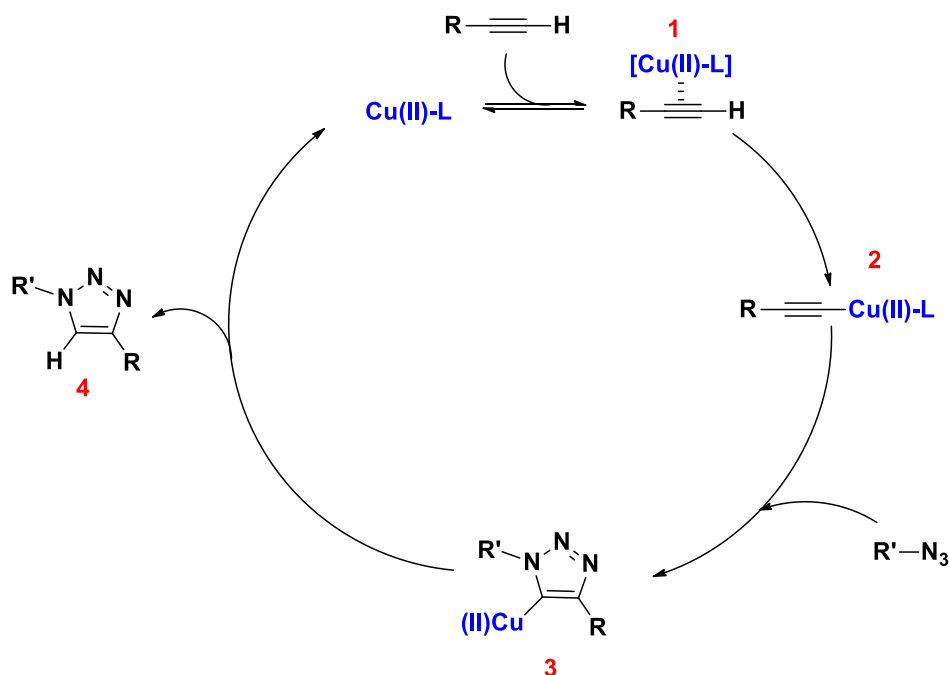


Figura 5.23: Centro catalítico de Cu do Cu(INA)₂-MOF (esquerda, adaptado de) e do complexo [Cu(INA)₂(H₂O)₄] (direita, adaptado de). • Cu; • O; • N; • C.

A fim de comprovar a heterogeneidade da reação CuAAC, realizou-se o teste de lixiviação, o qual consistiu em determinar a quantidade de cobre presente no produto da reação pela análise ICP-OES. Assim, após a separação do catalisador por filtração e a evaporação do solvente, amostra orgânica foi digerida e assim analisada pelo ICP-OES. Como resultado, a análise indica que não há vestígios de cobre lixiviado na amostra, comprovando a heterogeneidade da catálise.

Por fim, propôs-se um mecanismo para a reação *click*. Deste modo, com base no trabalho de LUZ e colaboradores (2010), os quais não encontraram evidências da formação da espécie de Cu (I) durante o ciclo catalítico, propõe-se que a espécie ativa consiste no sítio ativo de Cu (II). No entanto, não deve ser desprezada a possibilidade da formação de Cu (I) durante a reação, uma vez que não há estudos mais aprofundados sobre o mecanismo reacional. Assim, de acordo com trabalhos publicados anteriormente (21,63) um mecanismo plausível para a reação presente neste trabalho está ilustrada no esquema localizado na próxima página.



Esquema 5.17: Mecanismo de reação plausível para a síntese de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituído.

De modo geral, na presença de cobre ocorre a coordenação com o alcino (1). Isso diminui o pKa do hidrogênio, facilitando a desprotonação do alcino e, portanto, a formação de acetileno de cobre (2). Depois disso, o nitrogênio nucleófilo da azida ataca o carbono C-2 do acetileno, formando o intermediário triazolila de cobre (3), de modo que a protonação do intermediário resulta no produto 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído (4), completando assim o ciclo catalítico.

Todos os produtos sintetizados tiveram suas estruturas comprovadas por meio da espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio 1H e carbono ^{13}C . A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de ressonância magnética nuclear do composto **3b**.

No espectro de RMN 1H do composto **3b** (Figura 5.23), podemos observar no deslocamento químico 7,64 ppm um dubleto com constante de acoplamento 8,4 Hz integrado para 2 hidrogênios, referentes aos hidrogênios dos carbonos **11** e **12** do anel aromático proveniente do alcino. Observa-se em 7,54 ppm um singleto integrado para 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio do carbono **2** do anel triazólico, sendo o sinal mais importante, comprovando a cicloadição, seguido de um multiplete em 7,29-7,18 ppm integrado para 5 hidrogênios, sinais estes atribuídos aos hidrogênios dos carbonos aromáticos **5** a **9** do anel aromático da azida.

Em deslocamento químico de 6,83 ppm observou-se um dubleto com constante de acoplamento 9,6 Hz referente aos outros 2 hidrogênios dos carbonos **13** e **14** presentes

no anel do alcino. Em 5,46 ppm, nota-se um singlete referente aos hidrogênios do carbono alquílico da azida **3** e em 3,72 ppm um singlete referente aos hidrogênios metílicos do substituinte do anel do alcino **16**.

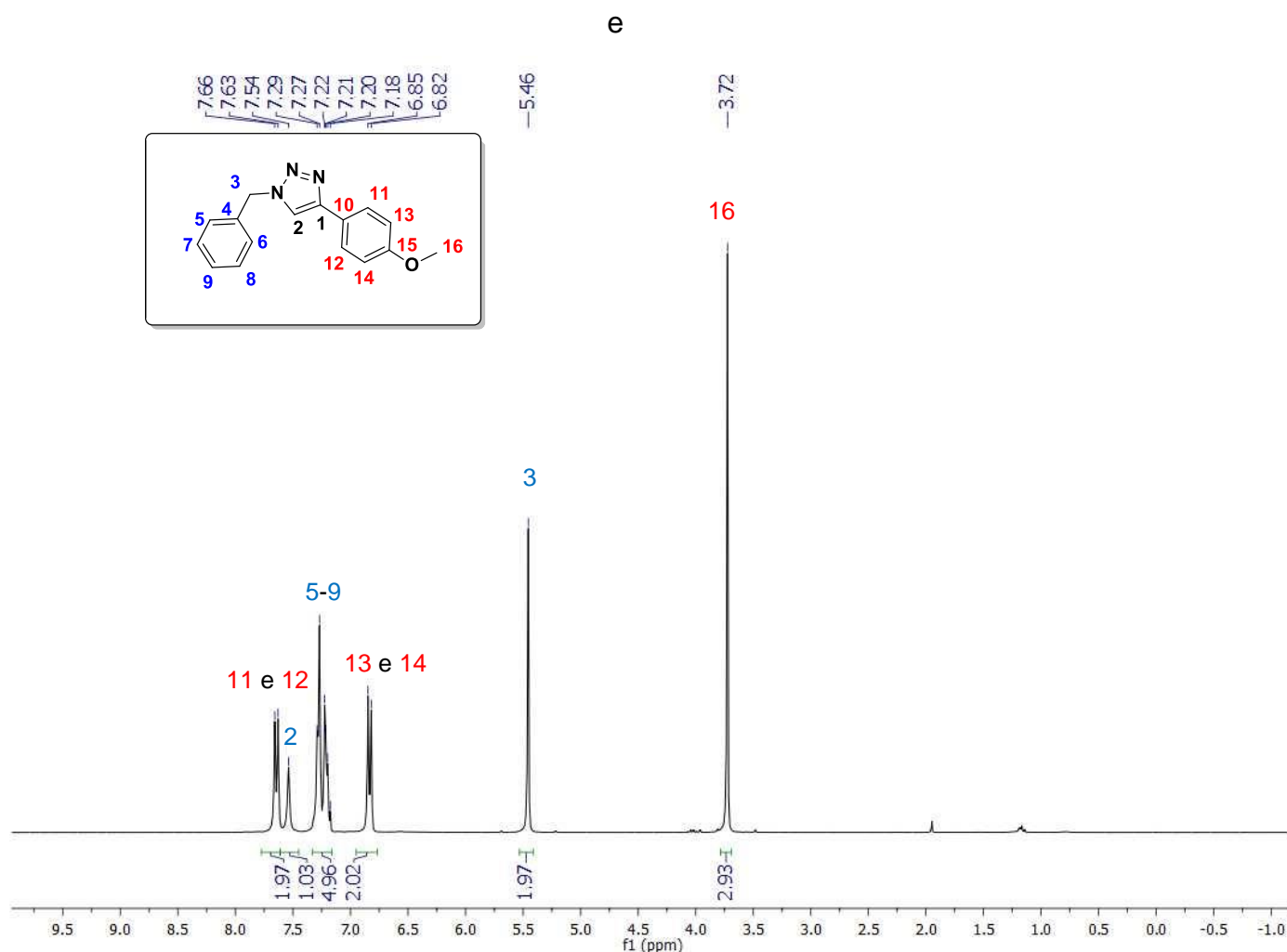


Figura 5.24: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **7b**.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** (Figura 5.24), por sua vez, observa-se todos os sinais referentes aos carbonos da molécula, totalizando 11 sinais correspondentes a 16 átomos de carbono, conforme o esperado.

Os sinais referentes aos carbonos **3** e **16** foram observados em campo mais alto, na região característica de grupamentos alquílicos, com os seguintes deslocamentos químicos: 54,3 e 55,3 ppm. Para os picos característicos dos carbonos do anel aromático do acetileno temos em deslocamento químico de 114,3 ppm os carbonos **13** e **14**, em 118,9 ppm o carbono **10**, em 128,1 os carbonos **11** e **12** e em 159,8 ppm o carbono **15**. Os picos referentes aos carbonos do anel da azida estão em deslocamento químico de

122,9 para o carbono **9**, 127,1 ppm para os carbonos **5** e **6**, em 128,8 ppm para carbonos **7** e **8** e em 134,65 ppm o carbono **4**. Por fim, em 129,1 ppm temos o C-2 do anel triazólico.

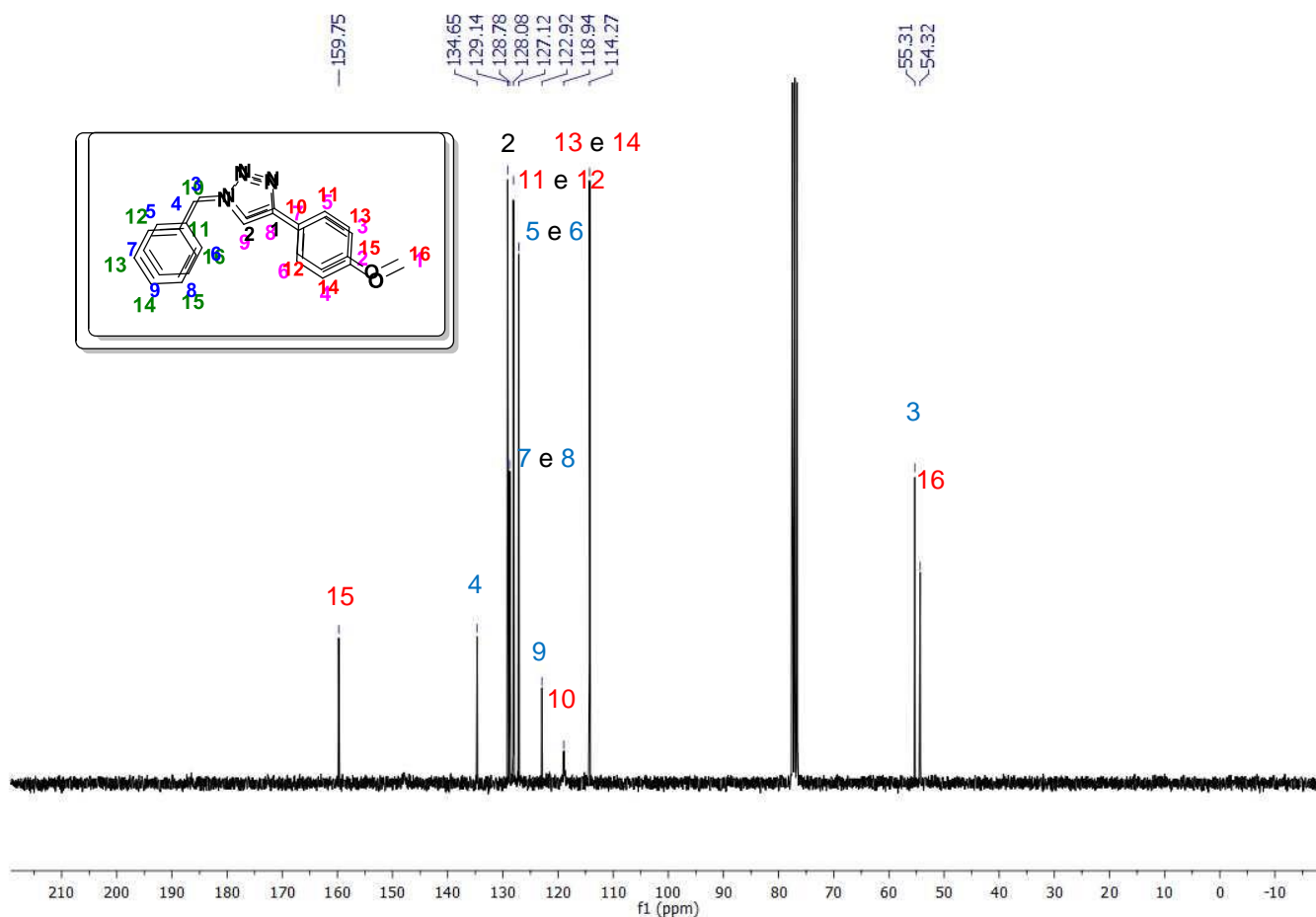
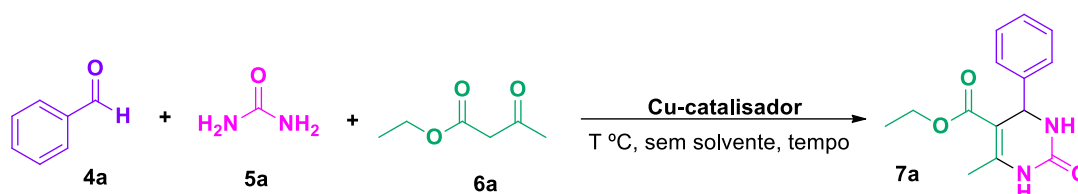


Figura 5.25: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

5.2 Dihidropirimidonas

Para reação multicomponente, também realizou-se um estudo da otimização da condição reacional de maneira que esta proporcionasse a obtenção do produto **7a** utilizando como substratos padrão, o benzaldeído **4a**, uréia **5a** e acetoacetato de etila **6a** como substratos padrões. Para tanto, foram avaliados alguns parâmetros, tais como: quantidade dos catalisadores, temperatura e tempo. Os resultados obtidos estão expressos na Tabela 3.

Tabela 3. Otimização das condições reacionais.



| Entrada | Catalisador (mol%) | Tempo (h) | T (°C) | Rend. (%) ^b |
|---------|--|-----------|-----------|------------------------|
| 1 | [Cu(INA) ₂ (H ₂ O) ₄] complexo (10) | 2,5 | 100 | 90 |
| 2 | [Cu(INA) ₂ (H ₂ O) ₄] complexo (10) | 2,5 | 80 | 88 |
| 3 | [Cu(INA) ₂ (H ₂ O) ₄] complexo (10) | 2,5 | 50 | 25 |
| 4 | [Cu(INA) ₂ (H ₂ O) ₄] complexo (10) | 2,5 | t.a | - |
| 5 | [Cu(INA)₂(H₂O)₄] complexo (10) | 2 | 80 | 90 |
| 6 | [Cu(INA) ₂ (H ₂ O) ₄] complexo (10) | 1,5 | 80 | 80 |
| 7 | [Cu(INA) ₂ (H ₂ O) ₄] complexo (5) | 2 | 80 | 60 |
| 8 | - | 2 | 80 | 35 |
| 9 | Cu(INA)₂-MOF (10) | 2 | 80 | 99 |

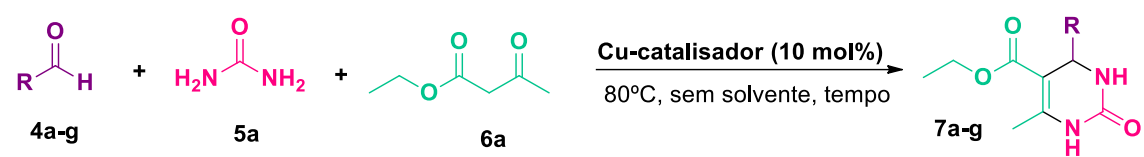
Primeiramente, analisou-se a influência da temperatura na condição reacional, e assim observa-se que o melhor resultado foi a 80°C, obtendo o produto desejado em um rendimento de 88% (Tabela 3, entrada 2). Já em temperaturas mais baixas (Tabela 3, entradas 3 e 4) ocorre um decréscimo significativo no rendimento do produto **7a**, mostrando que o fator temperatura é de fato crucial para o rendimento. Avaliando o parâmetro tempo reacional, nota-se que não há diferença significativa no rendimento do produto quando o período reacional é de 2 ou 2,5 horas. No entanto, quando diminui o tempo para 1,5 horas, o rendimento decai ligeiramente (Tabela 3, entradas 2, 5 e 6).

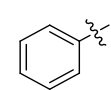
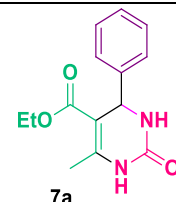
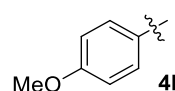
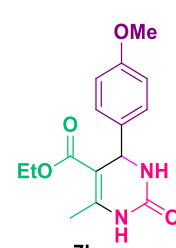
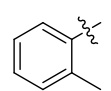
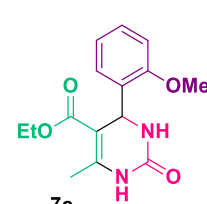
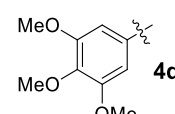
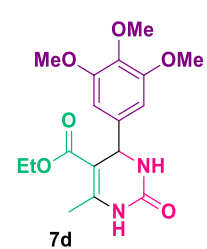
Por fim, investigou-se a quantidade dos catalisadores e assim concluiu-se que a quantidade ideal para a reação é de 10 mol% obtendo-se um rendimento de 90% do

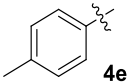
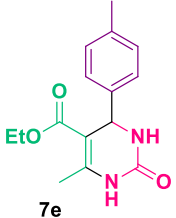
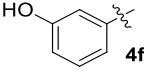
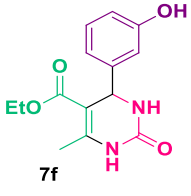
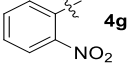
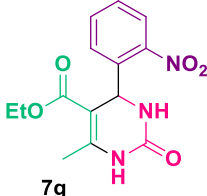
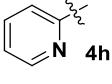
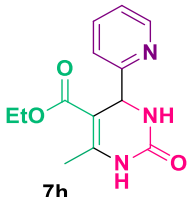
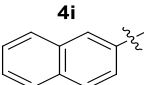
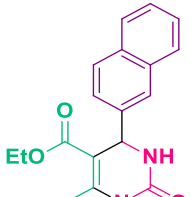
produto puro, diminuindo esta carga para 5 mol% o rendimento decai significativamente (Tabela 3, entradas 5 e 7). No entanto, sem a presença do catalisador de cobre o produto **7a** foi obtido em apenas 35% de rendimento (Tabela 3, entrada 8).

Desta forma, a melhor condição para a reação foi a entrada 5 para o $[\text{Cu}(\text{INA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$, que propõe um sistema sem solvente, a 80°C por duas horas utilizando-se 10 mol%, assim como para o catalisador $\text{Cu}(\text{INA})_2\text{-MOF}$. Essa condição foi sistematicamente aplicada para diferentes substratos, a fim de se determinar a versatilidade sintética da metodologia desenvolvida e os resultados estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4. Síntese dos derivados de DHPM sob catálise de Cu.



| # | R | Produto | Cu-Complexo | | Cu-MOF | |
|---|---|---|-------------|-------|--------|-------|
| | | | Tempo | Rend. | Tempo | Rend. |
| 1 |  4a |  7a | 2h | 90% | 2h | 99% |
| 2 |  4b |  7b | 2,5h | 71% | 2,5h | 80% |
| 3 |  4c |  7c | 2,5h | 80% | 2,5h | 82% |
| 4 |  4d |  7d | 2,5h | 44% | 2,5h | 55% |

| | | | | | | |
|---|---|---|------|-----|------|-----|
| 5 |  |  | 2h | 50% | 2h | 55% |
| 6 |  |  | 2h | 50% | 2h | 55% |
| 7 |  |  | 1h | 82% | 1h | 85% |
| 8 |  |  | 24h | 68% | 24h | 72% |
| 9 |  |  | 2,5h | 25% | 2,5h | 33% |

Nesse contexto, a reação foi conduzida com vários aldeídos, usando a condição otimizada catalisada pelo complexo $[\text{Cu}(\text{INA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$. Por exemplo, quando a reação foi realizada usando diferentes grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático, como substituintes 4-metoxi, 2-metoxi, 3,4,5-trimetoxi, 4-metil e 3-hidroxi, que diminuem a reatividade ao aldeído, as DHPMs correspondentes **7b-f** foram obtidas com rendimentos de 44 a 80% (Tabela 4, entradas 2 a 6).

Por outro lado, quando utilizado aldeídos contendo grupos retiradores de elétrons, como *o*-nitrobenzaldeído (**4g**), o produto desejado **7g** foi obtido com um rendimento de 82% (Tabela 4, entrada 7). Além disso, foi possível sintetizar um composto DHPM **7h** contendo uma unidade heterocíclica de 2-piridilcarboxaldeído (**4h**) com 68% de rendimento (Tabela 4, entrada 8). Posteriormente, utilizando o precursor naftaldeído (**4i**)

resultou no produto correspondente **7i** com 25% de rendimento, esse baixo rendimento pode estar associado ao falto do grupo naftil ser volumoso e rígido (Tabela 4, entrada 9).

Os mesmos aldeídos **4a-i** foram usados para a reação de Biginelli catalisada pelo Cu (INA)₂-MOF e, em todos os casos, os DHPMs **7a-i** foram obtidos melhores rendimentos em comparação ao Cu-Complexo (Tabela 4, entradas 1-9).

A título de exemplo, serão discutidas, a seguir, as atribuições dos sinais obtidos nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio ¹H (Figura 5.25) e Carbono ¹³C (Figura 5.26) para o composto **7b**, como representantes dessa classe de compostos.

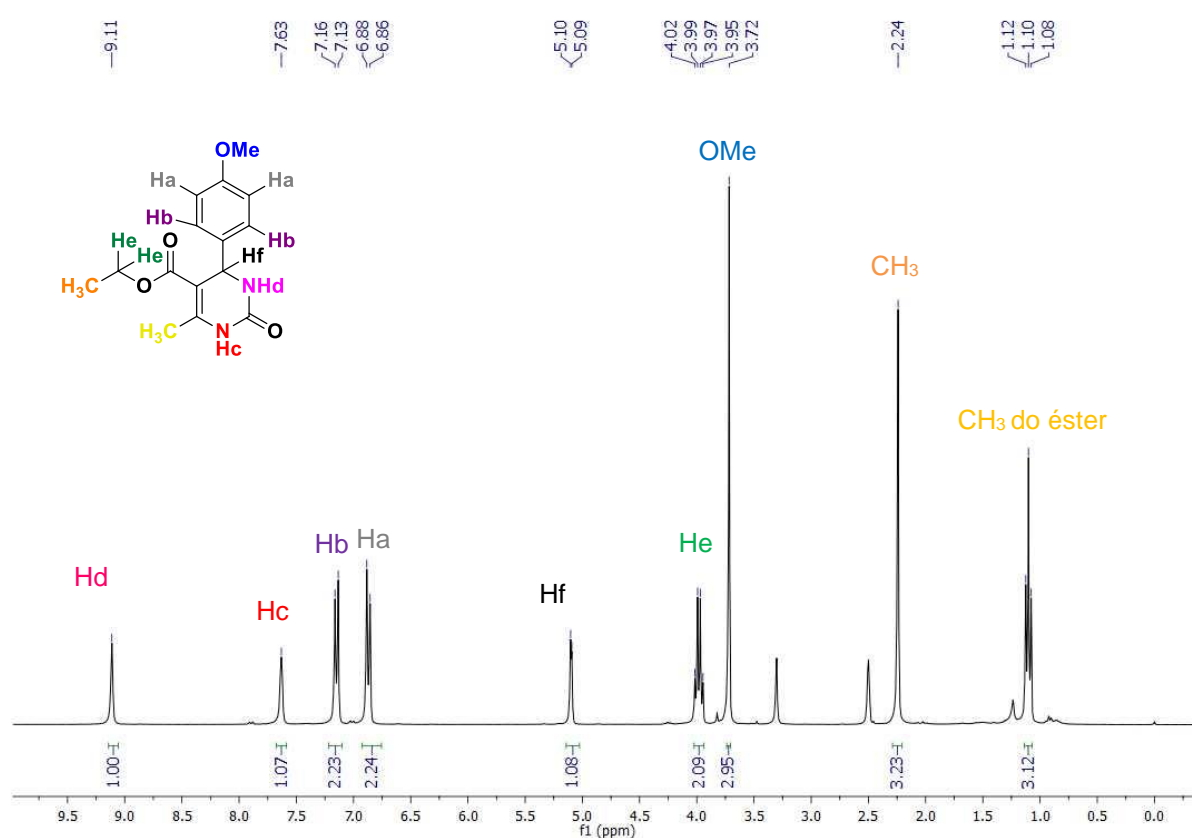


Figura 5.26: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO deuterado) do composto **7b**.

Em deslocamento químico de 9,11 ppm, apresenta-se um singlete integrado para 1H, referente ao hidrogênio **Hd**. O singlete em 7,63 ppm refere-se ao hidrogênio **Hc**. No deslocamento químico de 7,15 ppm, observa-se um dubleto, com constante de acoplamento $J = 8,4$ Hz e integral para 2H, região esta característica de hidrogênios ligados a anéis aromáticos, este pico pertence aos hidrogênios **Hb**. O outro dubleto

localizado em deslocamento químico de 6,88 ppm é referente aos hidrogênios **Ha** com integral referente a 2 hidrogênios com constante $J= 7,2$ Hz.

Em 5,10 ppm observa-se um singlete referente ao hidrogênio **Hf** da estrutura **4c** e no deslocamento químico de 3,98 ppm observa-se um quarteto, este pico é pertencente ao grupo metileno **He** ligado diretamente ao oxigênio do grupo éster da molécula. A integral obtida deste pico é para 2 hidrogênios. O singlete que aparece no deslocamento químico de 3,72 ppm é referente aos hidrogênios do grupo metila ligados ao oxigênio no anel aromático.

O singlete com integral para 3 H em 2,24 ppm caracteriza o grupo metila, o qual se encontra ligado diretamente a dupla ligação no heterociclo, por não apresentar hidrogênios vizinhos, estes não acoplam com ninguém e observa-se então um singlete. Por fim observa-se um triplete localizado em 1,10 ppm, o qual se refere ao grupo metila da porção alquílica ligada ao oxigênio do éster.

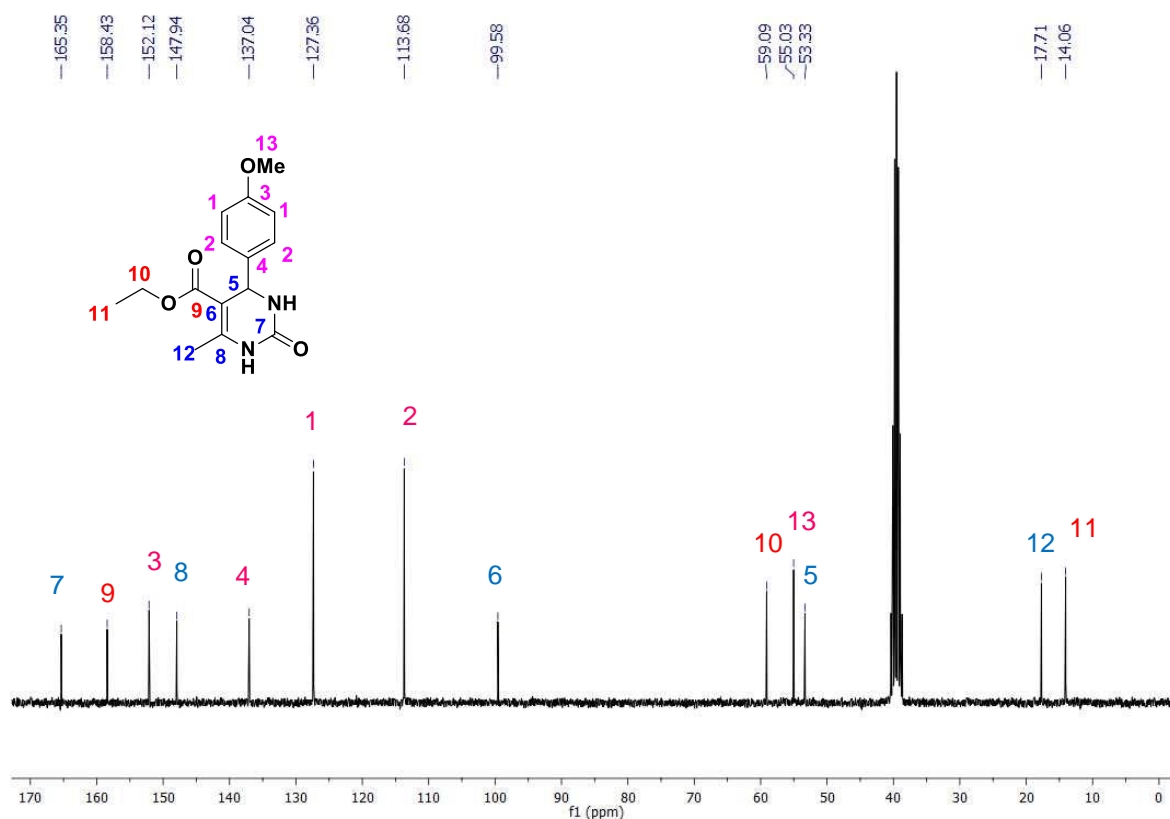


Figura 5.27: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO deuterado) do composto **7b**.

Ao analisar-se o espectro de ¹³C do composto **7b**, observa-se dois picos em deslocamento químico de 165 ppm e 158 ppm, que são referentes aos carbonos carbonílicos C-7 e C-9 da estrutura. O pico em 152 ppm refere-se ao carbono do anel aromático que está ligado diretamente ao substituinte metoxila C-3. Já em 147 ppm tem-

se um pico pertencente ao carbono da dupla ligação vizinho ao nitrogênio C-8. Em 137 ppm, observa-se o pico referente ao carbono da posição *para* do anel aromático C-4.

Nos deslocamentos químicos de 127 ppm e 113 ppm, o pico mais desblindado é para os dois carbonos nas posições *orto* no anel aromático C-2 e C-2'. Já o outro pico é para os carbonos nas posições *meta* do anel C-1 e C-1'. O pico com deslocamento químico de 99 ppm pertence C-6. Os picos mais à direita do espectro são característicos de carbonos alquílicos, onde em 59 ppm é o carbono do grupo metileno C-10 e o pico em 55 ppm pertence ao carbono do grupo metoxila C-13. Em 53 ppm observa-se o carbono C-5 e por fim, em 17 ppm tem-se o carbono do grupo metila que está ligado diretamente ao carbono da ligação C-12 e em 14 ppm o carbono do outro grupo metila da cadeia alquílica que está ligada ao éster C-11.

5.3 Atividade antifúngica

Devido ao conhecimento dos compostos triazólicos apresentaram atividade antifúngica bastante pronunciada, sendo bloco construtor de antifúngicos (Fluconazol) e fungicidas (Folicur) conhecidos e atualmente no mercado, investigou-se a atividade antifúngica *in vitro* dos compostos (3a-k) para os fungos fitopatógenos: *Colletotrichum musae*, *Fusarium sp*, *Colletotrichum sp*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium pallidorozeum* e *Alternaria sp*. Os compostos foram solubilizados em DMSO e testados na concentração de 100 ppm. Para o controle de atividade antifúngica, foi usado Folicur® também na concentração de 100 ppm. Todos os testes foram realizados em triplicata e os resultados obtidos estão descritos na Tabela 5.

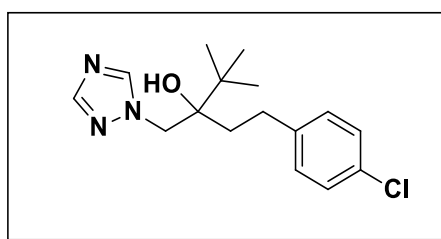
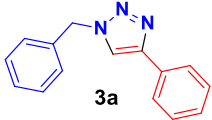
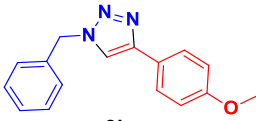

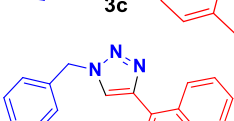
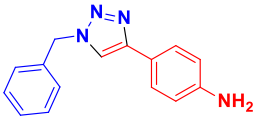
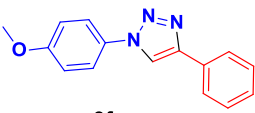
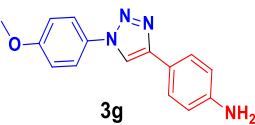
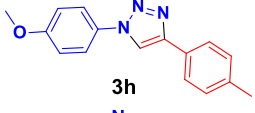
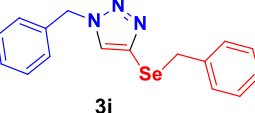
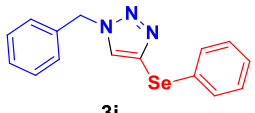
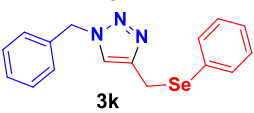


Figura 5.28: Estrutura química do Folicur®

Tabela 5. Atividade antifúngica dos compostos sintetizados

| Compostos | <i>C. sp</i> | <i>F. pallidorozeum</i> | <i>A. sp</i> | <i>F. sp</i> | <i>A. flavus</i> | <i>C. musae</i> |
|--|--------------|-------------------------|--------------|--------------|------------------|-----------------|
|  3a | + | - | + | - | - | + |
|  3b | - | - | - | + | - | - |
|  3c | - | - | - | - | - | + |
|  3d | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | |
|--|----|---|---|----|---|---|
|  | - | + | + | + | - | - |
| 3e | | | | | | |
|  | + | - | - | + | - | - |
| 3f | | | | | | |
|  | + | - | - | - | - | - |
| 3g | | | | | | |
|  | X | X | X | - | - | - |
| 3h | | | | | | |
|  | ++ | - | - | + | - | + |
| 3i | | | | | | |
|  | ++ | + | + | - | - | + |
| 3j | | | | | | |
|  | ++ | + | + | ++ | - | + |
| 3k | | | | | | |

Legenda: +: menor inibição; ++: maior inibição; -: não inibiu. X: não testado.

Os compostos **3a**, **3f** e **3g** apresentaram inibição para o fungo *Colletotrichum* sp em relação ao controle negativo. Já os compostos **3i-3k** demonstraram resultados bastante promissores para este fungo, sendo que mesmo após 1 semana, os compostos ainda apresentaram um grande efeito inibitório em relação ao controle negativo. Esses fitopatógenos do gênero *Colletotrichum* têm sido relatados como parasitas de mais de uma centena de angiospermas e alguns frutos como manga, mamão e abacate (136).

Para o fungo *Fusarium pallidoroseum* que são responsáveis pela contaminação fúngica em mamão (*Carica papaya* L.), sendo uma das causas de perdas pós-colheita, somente os compostos **3e**, **3j** e **3k** apresentaram resultados significativos. Os sintomas internos do fruto doente caracterizam-se por uma alteração na cor da medula, que pode variar de esbranquiçada a marrom. Em estádios mais avançados da doença, pode ocorrer a quebra do caule (137–139).

O fungo do gênero *Alternaria* tem sido detectado em sementes de feijão e em sementes de diversas culturas, como: trigo, soja, arroz, coentro, algodoeiro e azevém (140), para o fungo *Alternaria* sp. os compostos **3a**, **3e**, **3j** e **3k** apresentaram inibição significativa.

Os fungos *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium* são os principais gêneros de fungos que produzem micotoxinas em alimentos. *Aspergillus flavus* é um fungo filamentosos que desenvolve-se mais comumente em grãos de amendoim, soja, castanha-do-pará e pode produzir aflatoxinas (uma micotoxina), o principal problema de segurança alimentar nas culturas de campo (141), no entanto nenhum dos compostos sintetizados foram capazes de inibir o crescimento do fungo *Aspergillus flavus*.

Por outro lado, os compostos **3b**, **3e**, **3f**, **3i** e **3k** mostraram serem eficazes na inibição do fungo *Fusarium sp.*, que são responsáveis por infectarem plantas e animais, incluindo os humanos, causando as doenças conhecidas como fusarioses, além da produção de micotoxinas (142).

Para o fungo *Colletotrichum musae* os melhores resultados obtidos foram os compostos **3a**, **3c**, **3i**, **3j** e **3k**. Este é um patógeno comum de frutos de banana (*Musa spp.*), causando antracnose, levando a perda de até 90% da fruta. A banana é a fruta mais produzida e consumida no mundo, apresenta assim grande importância no mercado internacional de frutas. Os frutos infectados têm o seu amadurecimento acelerado e, mesmo que geralmente a polpa não seja atingida (exceto em condições de altas temperaturas ou quando o ponto ótimo de maturação é ultrapassado), o fruto torna-se de aspecto indesejável para o consumo, inviabilizando a exportação (143,144).

Com exceção do fungo *Aspergillus Flavus*, o qual nenhum composto inibiu o seu crescimento, de maneira geral os compostos triazólicos hibridizados com o átomo de selênio apresentaram inibição para todos os fungos testados, podendo-se dizer que seus resultados foram superiores aos compostos triazólicos não hibridizados, sendo que o composto **3k** demonstrou o maior potencial antifúngico, uma vez que inibiu todos os fungos testados. No entanto, os resultados observados são preliminares para a atividade antifúngica desses compostos, uma vez que ainda será testada a Concentração Inibitória Mínima (MIC) e avaliará a toxicidade dos compostos triazólicos testados.

6 CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações frente ao estudo realizado sobre a atividade catalítica do Cu(INA)₂-MOF nas reações de Cicloadição Azida-Alcino Catalisada por Cobre (CuAAC) e reação de Biginelli e a comparação com seu complexo análogo [Cu(INA)₂(H₂O)₄]. As metodologias diretas permitiram a preparação de 1,2,3-triazóis e di-hidropirimidinonas (DHPMs) apresentando duas novas metodologias para obtenção dos compostos em condições isentas de solvente. Além disso, foi possível sintetizar compostos triazólicos a partir de acetilenos funcionalizados com selênio.

Notavelmente, o Cu-MOF foi considerado um catalisador altamente eficiente e apresentou melhores resultados que o complexo de cobre para essas reações, proporcionando os produtos desejados com rendimentos muito altos e produzindo seletivamente os 1,4-dissubstituídos-1,2,3-triazóis.

Essas reações catalisadas pelo MOF e seu complexo, mostraram vantagens, tais como: o uso de um catalisador reciclável sem perda significativa da atividade catalítica, reação em larga escala, economia atômica, tempo reacional curto, ausência de base e agentes redutores em uma abordagem livre de solvente. De fato, todas essas características fazem desta uma alternativa verde para facilitar o acesso a 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos e DHPMs.

Além disso, os compostos triazólicos foram avaliados quanto à sua atividade antifúngica, sendo que os compostos **3i**, **3j** e **3k** mostraram notável atividade inibitória de crescimento para os fungos *Colletotrichum sp*, *Alternaria sp* e o *Colletotrichum musae*, os compostos **3k** e **3j** ainda apresentaram atividade significativa para o *Fusarium sp*, assim como o composto **3e**. Os compostos **3a**, **3f** e **3g** apresentaram atividade antifúngica significativa para o fungo *Colletotrichum sp*. Para os fungos do tipo *Aspergillus sp*. os compostos **3a**, **3e**, **3j** e **3k** apresentaram resultados significativos.

Desse modo, tais compostos (**3a**, **3e**, **3f**, **3g**, **3i**, **3j**, **3k**) apresentados neste trabalho fornecem uma base experimental para futuros estudos novos fungicidas,

ressaltando o composto **3k** que apresentou inibição para 5 dos 6 fungos testados, no entanto ainda serão necessário testes como, o teste de concentração inibitória mínima e de toxicidade.

7 REFERÊNCIAS

1. Nguyen T V., Ong TD, Lam AHM, Pham VT, Phan NTS, Truong T. Nucleophilic trifluormethylation of aryl boronic acid under heterogeneous Cu(INA)₂ catalysis at room temperature: The catalytic copper-based protocol. *Mol Catal* [Internet]. 2017;436:60–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcat.2017.04.010>
2. Truong T, Nguyen C V., Truong NT, Phan NTS. Ligand-free N-arylation of heterocycles using metal-organic framework [Cu(INA)₂] as an efficient heterogeneous catalyst. *RSC Adv.* 2015;5(130):107547–56.
3. Huheey JE, Keiter EA, Keiter RL. *Inorganic chemistry: principles of structure and reactivity.* 4^a Edição. New York: Harper Collins College Publishers; 1993.
4. Atkins PW, Shriver DF. *Química Inorgânica.* 4^a Edição. São Paulo: Bookman; 2008.
5. Robin AY, Fromm KM. Coordination polymer networks with O- and N-donors: What they are, why and how they are made. *Coord Chem Rev.* 2006;250(15–16):2127–57.
6. Batten SR, Champness NR, Chen XM, Garcia-Martinez J, Kitagawa S, Öhrström L, et al. Coordination polymers, metal-organic frameworks and the need for terminology guidelines. *CrystEngComm.* 2012;14(9):3001–4.
7. Connelly NG, Hartshorn RM, Damhus T, Hutton AT. *Nomenclature of Inorganic Chemistry IUPAC.* RSCPublishing; 2005.
8. Lawrance GA. *Introduction to Coordination Chemistry.* Wiley-VCH; 2010.
9. Horike S, Shimomura S, Kitagawa S. Soft porous crystals. *Nat Chem.* 2009;1(9):695–704.
10. Gu ZG, Zhang J. Epitaxial growth and applications of oriented metal–organic framework thin films. *Coord Chem Rev* [Internet]. 2019;378:513–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.09.028>
11. Chidambaram A, Stylianou KC. Electronic metal-organic framework sensors. *Inorg Chem Front.* 2018;5(5):979–98.
12. Pal TK, De D, Senthilkumar S, Neogi S, Bharadwaj PK. A Partially Fluorinated, Water-Stable Cu(II)-MOF Derived via Transmetalation: Significant Gas Adsorption with High CO₂ Selectivity and Catalysis of Biginelli Reactions. *Inorg Chem.* 2016;55(16):7835–42.
13. Uzun A, Keskin S. Site characteristics in metal organic frameworks for gas adsorption. *Prog Surf Sci* [Internet]. 2014;89(1):56–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.progsurf.2013.11.001>
14. Singh R, Geetanjali. Metal organic frameworks for drug delivery [Internet]. *Applications of Nanocomposite Materials in Drug Delivery.* Elsevier Inc.; 2018. 605–617 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-813741-3.00026-1>
15. Murray LJ, Mircea Dinca and Jeffrey R. Long. Hydrogen storage in metal-organic frameworks. *Nanostructured Mater Next-Generation Energy Storage Convers*

- Hydrog Prod Storage, Util. 2017;(5):143–70.
16. Lin RB, Xiang S, Xing H, Zhou W, Chen B. Exploration of porous metal–organic frameworks for gas separation and purification. *Coord Chem Rev* [Internet]. 2019;378:87–103. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.09.027>
 17. Corma A, Garcia H. Engineering metal organic frameworks for heterogeneous catalysis. *Chem Rev* [Internet]. 2010;4606–55. Available from: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=23100812>
 18. Liu J, Chen L, Cui H, Zhang J, Zhang L, Su CY. Applications of metal-organic frameworks in heterogeneous supramolecular catalysis. *Chem Soc Rev*. 2014;43(16):6011–61.
 19. Pascanu V, González Miera G, Inge AK, Martín-Matute B. Metal-Organic Frameworks as Catalysts for Organic Synthesis: A Critical Perspective. *J Am Chem Soc*. 2019;141(18):7223–34.
 20. Dhakshinamoorthy A, Alvaro M, Garcia H. Claisen-schmidt condensation catalyzed by metal-organic frameworks. *Adv Synth Catal*. 2010;352(4):711–7.
 21. Luz I, Llabrés I Xamena FX, Corma A. Bridging homogeneous and heterogeneous catalysis with MOFs: “Click” reactions with Cu-MOF catalysts. *J Catal* [Internet]. 2010;276(1):134–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcat.2010.09.010>
 22. Phan NTS, Nguyen TT, Nguyen KD, Vo AXT. An open metal site metal-organic framework Cu(BDC) as a promising heterogeneous catalyst for the modified Friedländer reaction. *Appl Catal A Gen* [Internet]. 2013;464–465:128–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apcata.2013.05.034>
 23. Al máši M, Vargová Z, Gyepes R, Varga R, Zeleňák V. An unprecedented coordination mode of isonicotinate ligand in novel copper(II) polymeric complex: Synthesis, spectral, thermal and magnetic properties and their comparison with known molecular analog. *Inorg Chem Commun*. 2014;46:118–21.
 24. The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) [Internet]. Available from: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/>
 25. Lin CZ-J, Chui SS-Y, Lo SM-F, Shek FL-Y, Wu M, Suwinska K, et al. Physical stability vs. chemical lability in microporous metal coordination polymers: a comparison of [Cu(OH)(INA)]_n and [Cu(INA)₂]_n: INA=1,4-(NC₅H₄CO₂). *Chem Commun*. 2002;1(15):1642–3.
 26. Waizump K, Takuno M, Fukushima N. Structures of pyridine carboxylate complexes of cobalt (II) and copper (II). *J Coord Chem*. 1998;44(3–4):37–41.
 27. Liu YH, Lu YL, Tsai HL, Wang JC, Lu KL. Hydrothermal synthesis, crystal structure, and magnetic property of copper(II) coordination networks with chessboard tunnels. *J Solid State Chem*. 2001;158(2):315–9.
 28. Pichon A, Lazuen-Garay A, James SL. Solvent-free synthesis of a microporous metal-organic framework. *CrystEngComm*. 2006;8(3):211–4.
 29. Stojaković J, Farris BS, MacGillivray LR. Vortex grinding for mechanochemistry: Application for automated supramolecular catalysis and preparation of a metal-organic framework. *Chem Commun*. 2012;48(64):7958–60.
 30. Stefani H. *Introdução à Química de Compostos herocíclicos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
 31. Eicher T, Hauptmann S, Speicher A. *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reaction, Synthesis and Applications*. 3^a edição. Wiley-VCH; 2013.
 32. Ladomenou K, Nikolaou V, Charalambidis G, Charisiadis A, Coutsolelos AG. Des composés basés sur des hybrides porphyrine–BODIPY, modèles pour les centres de réaction photosynthétique artificielle. *Comptes Rendus Chim* [Internet]. 2017;20(3):314–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2016.07.009>
 33. Dheer D, Singh V, Shankar R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorg Chem* [Internet]. 2017;71:30–54. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.010>
34. Borgati TF, Alves RB, Teixeira RR, De Freitas RP, Perdigão TG, Da Silva SF, et al. Synthesis and phytotoxic activity of 1,2,3-triazole derivatives. *J Braz Chem Soc.* 2013;24(6):953–61.
 35. Duan T, Fan K, Fu Y, Zhong C, Chen X, Peng T, et al. Dyes and Pigments for dye-sensitized solar cells via a ' Click ' reaction. *Dye Pigment [Internet].* 2012;94(1):28–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2011.11.008>
 36. Desai PS, Indorwala NS. Triazoles used as a Corrosion inhibitor for mild steel in Hydrochloric Acid. 2015;4(2):928–38.
 37. Srividhya D, Manjunathan S, Thirumaran S, Saravanan C, Senthil S. Synthesis and characterization of [1 , 2 , 3] -triazole containing liquid crystals through click reaction. *J Mol Struct [Internet].* 2009;927(1–3):7–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2009.01.035>
 38. Johnson JA, Finn MG, Koberstein JT, Turro NJ. Construction of Linear Polymers, Dendrimers, Networks, and Other Polymeric Architectures by Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition "Click" Chemistry. *Macromol Rapid Commun.* 2008;29:1052–72.
 39. Arseneault M, Wafer C, Morin J. Recent Advances in Click Chemistry Applied to Dendrimer Synthesis. 2015;9263–94.
 40. Euans NA. New Synthesis of Benzotriazole Photostabilizers. *Aust J Chem.* 1981;34:691–5.
 41. Hua Y, Flood AH. Click chemistry generates privileged CH hydrogen-bonding triazoles: the latest addition to anion supramolecular chemistry. *Chem Soc Rev.* 2010;39(4):1262–1271.
 42. Yang Y, Rasmussen BA, Shlaes DM. Class A β -lactamases - Enzyme-inhibitor interactions and resistance. *Pharmacol Ther.* 1999;83(2):141–51.
 43. Soltis MJ, Yeh HJ, Cole KA, Whittaker N, Wersto RP, Kohn EC. Identification and Characterization of Human Metabolites of CAI [5-amino-1-(4'-chlorobenzoyl-3,5-dichlorobenzyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide. *Am Soc Pharmacol Exp Ther.* 1996;24(7):799–806.
 44. Chaudhary PM, Chavan SR, Shirazi F, Razdan M, Nimkar P, Maybhate SP, et al. Exploration of click reaction for the synthesis of modified nucleosides as chitin synthase inhibitors. *Bioorganic Med Chem [Internet].* 2009;17(6):2433–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2009.02.019>
 45. Li W, Fan Y, Xia Y, Rocchi P, Zhu R, Qu F, et al. Cu-mediated selective N-arylation of aminotriazole acyclonucleosides. *Helv Chim Acta.* 2009;92(8):1503–13.
 46. Buckle DR, Rockell CJM, Smith H, Spicer B. 6E, 98892-88-7; *J Med Chem.* 1986;29(211):2262–7.
 47. Angajala KK, Vianala S, Macha R, Raghavender M, Thupurani MK, Pathi PJ. Synthesis, anti-inflammatory, bactericidal activities and docking studies of novel 1,2,3-triazoles derived from ibuprofen using click chemistry. *Springerplus.* 2016;5(1):423–38.
 48. Tian Y, Liu Z, Liu J, Huang B, Kang D, Zhang H, et al. Targeting the entrance channel of NNIBP: Discovery of diarylnicotinamide 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles as novel HIV-1 NNRTIs with high potency against wild-type and E138K mutant virus. *Eur J Med Chem [Internet].* 2018;151:339–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.059>
 49. Agalave SG, Maujan SR, Pore VS. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. *Chem - An Asian J.* 2011;6(10):2696–718.
 50. Michael A. Ueber die Einwirkung von Diazobenzolimid anf Acetylcendicarbonsauremethylester. *J für Prakt Chemie.* 1893;48(1):94–5.
 51. Huisgen R, Szeimies G, Möbius L. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII. *Kinetik der*

- Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen. *Chem Ber.* 1967;100(8):2494–507.
52. Huisgen R, Huisgen R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angew Chemie Int Ed English* [Internet]. 1963;2(10):565–98. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.196305651>
 53. Rostovtsev V V., Green LG, Fokin V V., Sharpless KB. A stepwise huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. *Angew Chemie - Int Ed.* 2002;41(14):2596–9.
 54. Tornøe CW, Christensen C, Meldal M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J Org Chem.* 2002;67(9):3057–64.
 55. Kolb HC, Sharpless KB. The growing impact of click chemistry on drug discovery. 2003;8(24):1128–37.
 56. Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew Chemie - Int Ed.* 2001;40(11):2004–21.
 57. Moses JE, Moorhouse AD. The growing applications of click chemistry. *Chem Soc Rev.* 2007;36(8):1249–62.
 58. Hein CD, Liu XM, Wang D. Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences. *Pharm Res.* 2008;25(10):2216–30.
 59. Meghani NM, Amin HH, Lee BJ. Mechanistic applications of click chemistry for pharmaceutical drug discovery and drug delivery. *Drug Discov Today* [Internet]. 2017;22(11):1604–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2017.07.007>
 60. Pagliai F, Pirali T, Del Grosso E, Di Brisco R, Tron GC, Sorba G, et al. Rapid synthesis of triazole-modified resveratrol analogues via click chemistry. *J Med Chem.* 2006;49(2):467–70.
 61. Golas PL, Matyjaszewski K. Marrying click chemistry with polymerization: Expanding the scope of polymeric materials. *Chem Soc Rev.* 2010;39(4):1338–54.
 62. Chander P. Kaushik, Jyoti Sangwan, Raj Luxmi, Krishan Kumar AP. Synthetic Routes for 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles: A Review. *Curr Org Chem.* 2019;23(8):860–900.
 63. Himo F, Lovell T, Hilgraf R, Rostovtsev V V, Noodleman L, Sharpless KB, et al. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles . DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J Am Chem Soc.* 2005;127:210–6.
 64. Worrell BT, Malik JA, Fokin V V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science (80-).* 2013;350(457):457–60.
 65. Freitas LB de O, Ruela FA, Pereira GR, Alves RB, Freitas RP de. A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Quim Nova.* 2011;34(10):1791–804.
 66. Singh MS, Chowdhury S, Koley S. Advances of azide-alkyne cycloaddition-click chemistry over the recent decade. *Tetrahedron* [Internet]. 2016;72(35):5257–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2016.07.044>
 67. Bock VD, Hiemstra H, Van Maarseveen JH. Cu I-catalyzed alkyne-azide “click” cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective. *European J Org Chem.* 2006;(1):51–68.
 68. Kuang G-C, Michaels HA, Simmons JT, Clark RJ, Zhu L. Chelation-Assisted, Copper(II)-Acetate-Accelerated Azide–Alkyne Cycloaddition. *J Org Chem.* 2010;75(19):6540–8.
 69. Trabocchi A, Menchi G, Cini N, Bianchini F, Raspanti S, Bottoncetti A, et al. Click-chemistry-derived triazole ligands of arginine-glycine-aspartate (RGD) integrins with a broad capacity to inhibit adhesion of melanoma cells and both in vitro and in vivo angiogenesis. *J Med Chem.* 2010;53(19):7119–28.

70. Horne WS, Stout CD, Ghadiri MR. A Heterocyclic Peptide Nanotube. 2003;(4):9372–6.
71. Fazio F, Bryan MC, Blixt O, Paulson JC. Synthesis of Sugar Arrays in Microtiter Plate. 2002;(8):14397–402.
72. Dorner S, Westermann B. A short route for the synthesis of “sweet” macrocycles via a click-dimerization – ring-closing metathesis approach. Chem Commun. 2005;3:2852–4.
73. Rodionov VO, Fokin V V., Finn MG. Mechanism of the Ligand-Free CuI -Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction. Angew Chemie - Int Ed. 2005;44:2210–5.
74. Polshettiwar V, Luque R, Fihri A, Zhu H, Bouhrara M, Basset J, et al. Magnetically Recoverable Nanocatalysts. 2011;3036–75.
75. Polshettiwar V, Varma RS. Green chemistry by nano-catalysis. 2010;743–54.
76. Kantam ML, Jaya VS, Sreedhar B, Rao MM, Choudary BM. Preparation of alumina supported copper nanoparticles and their application in the synthesis of 1, 2, 3-triazoles. 2006;256:273–7.
77. López-Ruiz H, Cerda-Pedro JE de la, Rojas-Lima S, Pérez-Pérez I, Rodríguez-Sánchez BV, Santillan R, et al. Cuprous oxide on charcoal-catalyzed ligand-free synthesis of. 2013;3:139–64.
78. Radatz CS, Amaral L do, Vieira EF, Alves D, Russowskyb D, Schneider PH. Recoverable Cu/SiO₂ Composite-Catalyzed the Click Catalyzed the Click Synthesis of 1,2,3-Triazoles in Water Media. New J Chem. 2014;38(4):1410–7.
79. Yoon M, Srirambalaji R, Kim K. Homochiral Metal À Organic Frameworks for Asymmetric Heterogeneous Catalysis. 2012;1196–231.
80. Wu C, Lin W. Heterogeneous Asymmetric Catalysis with Homochiral Metal – Organic Frameworks: Network-Structure-Dependent Catalytic Activity. Angew Chemie Int. 2007;46:1075–8.
81. Hu YH, Wang JC, Yang S, Li YA, Dong Y Bin. CuI@UiO-67-IM: A MOF-Based Bifunctional Composite Triphase-Transfer Catalyst for Sequential One-Pot Azide-Alkyne Cycloaddition in Water. Inorg Chem. 2017;56(14):8341–7.
82. Jia X, Xu G, Du Z, Fu Y. Cu(BTC)-MOF catalyzed multicomponent reaction to construct 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles. Polyhedron [Internet]. 2018;151:515–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.05.058>
83. Metzger JO. Solvent-Free Organic Syntheses.
84. Sheldon RA. Cutting-edge research for a greener sustainable future The E Factor : fifteen years on. 2007;9(12).
85. Murugavelu M, Karthikeyan B. Synthesis , characterization and evaluation of green catalytic activity of nano Ag – Pt doped silicate. J Alloys Compd [Internet]. 2013;547:68–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jallcom.2012.08.110>
86. FUMIO TODA. Solid State Organic Chemistry: Efficient Reactions, Remarkable Yields, and Stereoselectivity. Acc Chem Res. 1995;28:480–6.
87. Li P, Regati S, Huang H, Arman HD, Zhao JCG, Chen B. A metal-organic framework as a highly efficient and reusable catalyst for the solvent-free 1,3-dipolar cycloaddition of organic azides to alkynes. Inorg Chem Front. 2015;2(1):42–6.
88. Russowsky D, Lopes FA, Silva VSS, Canto KFS, Marcelo G. Multicomponent Biginelli’s Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones Promoted by SnCl₂.2H₂O. J Brazilian Chem Soc. 2004;15(2):165–9.
89. Ghahremanzadeh R, Sayyafi M, Ahadi S, Bazgir A. Novel One-Pot , Three-Component Synthesis of Library. J Comb Chem. 2009;11:393–6.
90. Tron GC, Minassi A, Appendino G. Pietro Biginelli: The Man Behind the Reaction. European J Org Chem. 2011;2011(28):5541–50.
91. Suresh, Sandhu JS. Past, present and future of the Biginelli reaction: A critical perspective. Arkivoc. 2012;2012(1):66–133.

92. TUNDO P, PEROSA A, ZECCHINI F. *Methods and reagents for green chemistry*. WILEY. 2007.
93. Neumann H, Klaus S, Hu S, Beller M, Stru D. A facile and efficient synthesis of enyne-reaction precursors by multicomponent reactions. 2005;61:11333–44.
94. Weber L. Multi-component reactions and evolutionary chemistry. *Drug Discov Today*. 2002;7(2):143–7.
95. Ruijter E, Scheffelaar R, Orru RVA. Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity *Angewandte. Angew Chemie*. 2011;50:6234–46.
96. Kamal A, Shaheer Malik M, Bajee S, Azeeza S, Faazil S, Ramakrishna S, et al. Synthesis and biological evaluation of conformationally flexible as well as restricted dimers of monastrol and related dihydropyrimidones. *Eur J Med Chem [Internet]*. 2011;46(8):3274–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.04.048>
97. Atwal KS, Swanson BN, Unger SE, Floyd DM, Moreland S, Hedberg A, et al. Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers. 3. 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic Acid Esters as Orally Effective Antihypertensive Agents. *J Med Chem*. 1991;34(2):806–11.
98. Jauk B, Pernat T, Kappe CO. Design and synthesis of a conformationally rigid mimic of the dihydropyrimidine calcium channel modulator SQ 32,926. *Molecules*. 2000;5(3):227–39.
99. Hurst EW, Hull R. Two New Synthetic Substances Active against Viruses of the Psittacosis—Lymphogranuloma—Trachoma Group. *J Med Chem*. 1961;3(2):215–29.
100. Vendrusculo V, De Souza VP, Luiz LA, Marcelo MG, Banzato TP, Monteiro PA, et al. Synthesis of novel perillyl-dihydropyrimidinone hybrids designed for antiproliferative activity. *Medchemcomm*. 2018;9(9):1553–64.
101. Tale RH, Rodge AH, Hatnapure GD, Keche AP. The novel 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one urea derivatives of N-aryl urea: Synthesis, anti-inflammatory, antibacterial and antifungal activity evaluation. *Bioorganic Med Chem Lett [Internet]*. 2011;21(15):4648–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.03.062>
102. Kaur R, Chaudhary S, Kumar K, Gupta MK, Rawal RK. Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review. *Eur J Med Chem [Internet]*. 2017;132:108–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.025>
103. Heravi MM, Moradi R, Mohammadkhani L, Moradi B. Current progress in asymmetric Biginelli reaction: an update. *Mol Divers [Internet]*. 2018;22(3):751–67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11030-018-9841-4>
104. Ganem B. Strategies for Innovation in Multicomponent Reaction Design. *Acc Chem Res*. 2009;42(3):463–72.
105. Shaabani A, Rahmati A. Ionic liquid promoted efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones. *Catal Letters*. 2005;100(3–4):177–9.
106. Varughese DJ, Manhas MS, Bose AK. Microwave enhanced greener synthesis of indazoles via nitrenes. *Tetrahedron Lett*. 2006;47(38):6795–7.
107. Palaniappan S, John A. A novel polyaniline-fluoroboric acid-dodecylhydrogensulfate salt: Versatile reusable polymer based solid acid catalyst for organic transformations. *J Mol Catal A Chem*. 2005;233(1–2):9–15.
108. Cella R, Stefani HA. Ultrasound in heterocycles chemistry. *Tetrahedron*. 2009;65(13):2619–41.
109. Cheng Q, Wang Q, Xu X, Ruan M, Hailun Y, Yang X. Solvent-Free Synthesis of Monastrol Derivatives Catalyzed by NaHSO₄. *J Heterocycl Chem*. 2009;47(November):624–8.
110. Bienaymé H, Hulme C, Odon G, Schmitt P. Maximizing synthetic efficiency: Multi-

- component transformations lead the way. *Chem - A Eur J*. 2000;6(18):3321–9.
111. Li P, Regati S, Butcher RJ, Arman HD, Chen Z, Xiang S, et al. Hydrogen-bonding 2D metal-organic solids as highly robust and efficient heterogeneous green catalysts for Biginelli reaction. *Tetrahedron Lett* [Internet]. 2011;52(47):6220–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.09.099>
 112. Verma A, De D, Tomar K, Bharadwaj PK. An Amine Functionalized Metal-Organic Framework as an Effective Catalyst for Conversion of CO₂ and Biginelli Reactions. *Inorg Chem*. 2017;56(16):9765–71.
 113. Gupta AK, De D, Tomar K, Bharadwaj PK. A Cu(II) metal-organic framework with significant H₂ and CO₂ storage capacity and heterogeneous catalysis for the aerobic oxidative amination of C(sp³)-H bonds and Biginelli reactions. *Dalt Trans*. 2018;47(5):1624–34.
 114. Bergold AM, Georgiads S. Novidades em fármacos antifúngicos: uma revisão. *Visão acadêmica*. 2004;5(2):159–72.
 115. Hawksworth DL. The magnitude of fungal diversity : the 1.5 million species estimate revisited. *Mycol Res*. 2001;105(12):1422–32.
 116. Barkai-Golan R. *Postharvest Diseases of Fruits and Vegetables*. 2001. 442 p.
 117. Porto MF, Soares WL. Modelo de desenvolvimento, agrotóxicos e saúde: um panorama da realidade agrícola brasileira e propostas para uma agenda de pesquisa inovadora. *Rev Bras Saúde Ocup* [Internet]. 2012;37(125):17–50. Available from: http://orgprints.org/22026/1/Porto_Modelo.pdf
 118. Jardim ICSF, De Almeida Andrade J, De Queiroz SCDN. Resíduos de agrotóxicos em alimentos: uma preocupação ambiental global - um enfoque às maçãs. *Quim Nova*. 2009;32(4):996–1012.
 119. Antonio Gomes Soares. *Desperdício de Alimentos no Brasil – um desafio político e social a ser vencido*. Embrapa Agroindústria Aliment. 2014;
 120. Nunes CA. Biological control of postharvest diseases of fruit. *Eur J Plant Pathol*. 2012;133:181–96.
 121. Doiron J, Soultan AH, Richard R, Touré MM, Picot N, Richard R, et al. Synthesis and structure-activity relationship of 1- and 2-substituted-1,2,3-triazole letrozole-based analogues as aromatase inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2011;46(9):4010–24.
 122. Campbell-Verduyn LS, Mirfeizi L, Dierckx RA, Elsinga PH, Feringa BL. Phosphoramidite accelerated copper(i)-catalyzed [3 + 2] cycloadditions of azides and alkynes. *Chem Commun*. 2009;(16):2139–41.
 123. Suárez JR, Trastoy B, Pérez-Ojeda ME, Marín-Barrios R, Chiara JL. Nonfluorobutanesulfonyl azide: A shelf-stable diazo transfer reagent for the synthesis of azides from primary amines. *Adv Synth Catal*. 2010;352(14–15):2515–20.
 124. Sarmiento-Sánchez JI, Aguirre G, Rivero IA. 1-Benzyl-4-(naphthalen-1-yl)-1H-1,2,3-triazole. *Acta Crystallogr Sect E Struct Reports Online*. 2011;67(7).
 125. Sarmiento-Sánchez JI, Ochoa-Terán A, Rivero IA. Conventional and microwave assisted synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from Huisgen cycloaddition. *Arkivoc*. 2011;2011(9):177–88.
 126. Meng X, Xu X, Gao T, Chen B. Zn/C-catalyzed cycloaddition of azides and aryl alkynes. *European J Org Chem*. 2010;(28):5409–14.
 127. Saraiva MT, Seus N, De Souza D, Rodrigues OED, Paixão MW, Jacob RG, et al. Synthesis of [(arylselanyl)alkyl]-1,2,3-triazoles by copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of (arylselanyl)alkynes with benzyl azides. *Synth*. 2012;44(13):1997–2004.
 128. Yadav JS, Subba Reddy B V., Sridhar P, Reddy JSS, Nagaiah K, Lingaiah N, et al. Green Protocol for the Biginelli Three-Component Reaction: Ag₃PW₁₂O₄₀ as a Novel, Water-Tolerant Heteropolyacid for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidinones.

- European J Org Chem. 2004;(3):552–7.
129. Hajipour AR, Khazdooz L, Zarei A. Brønsted acidic ionic liquid-catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1h)-ones and thiones under solvent-free conditions. *Synth Commun*. 2011;41(15):2200–8.
 130. Pasunooti KK, Chai H, Jensen CN, Gorityala BK, Wang S, Liu XW. A microwave-assisted, copper-catalyzed three-component synthesis of dihydropyrimidinones under mild conditions. *Tetrahedron Lett* [Internet]. 2011;52(1):80–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.10.150>
 131. Maradur SP, Gokavi GS. Heteropoly acid catalyzed synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Catal Commun*. 2007;8(3):279–84.
 132. Li W, Zhou G, Zhang P, Lai Y, Xu S. One-pot synthesis of dihydropyrimidiones via environmentally friendly enzyme-catalyzed Biginelli reaction. *Heterocycles*. 2011;83(9):2067–77.
 133. Avila DS, Benedetto A, Au C, Manarin F, Erikson K, Antunes F, et al. Free Radical Biology & Medicine Organotellurium and organoselenium compounds attenuate Mn-induced toxicity in *Caenorhabditis elegans* by preventing oxidative stress. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2012;52(9):1903–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.044>
 134. Schrauzer GN. Selenium and selenium-antagonistic elements in nutritional cancer prevention. 2009;29(1):10–7.
 135. Cui F, Chen J, Mo Z, Su S, Chen Y, Tang H, et al. Copper-Catalyzed Decarboxylative/Click Cascade Reaction: Regioselective Assembly of 5 - Selenotriazole Anticancer Agents. 2018;1–5.
 136. Tozze Júnior HJ, Mello MBA, Massola Júnior NS. Caracterização morfológica e fisiológica de isolados de *Colletotrichum* sp. causadores de antracnose em solanáceas. *Summa Phytopathol*. 2006;32(1):71–9.
 137. Peres AP, Silva-Mann R, Viera M das GGC, Machado J da C. Variabilidade morfo-cultural e genética de fungos associados à podridão peduncular do mamão. *Ciência e Agrotecnologia*. 2003;27(5):1053–62.
 138. Dantas SAF, Oliveira SMA, Michereff SJ, Nascimento LC, Luciana MS, Pessoa WRLS. Doenças Fúngicas Pós-Colheita em Mamões e Laranjas Comercializados na Central de Abastecimento do Recife. 2003;28(081).
 139. Santos AA, Freire FCO, Cardoso JE. Ocorrência da podridão interna do mamão no estado do Ceará. *Fitopatol Bras*. 2001;26(3):60511.
 140. Soldatelli P, Casa RT, Lima A De, Ribeiro YCK, Martins FC. Sobrevivência, viabilidade e controle de *Alternaria* sp. em sementes de feijão. 2017;(24):193–8.
 141. Ruadrew S, Craft J, Aidoo K. Occurrence of toxigenic *Aspergillus* spp . and aflatoxins in selected food commodities of Asian origin sourced in the West of Scotland. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2013;55:653–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.02.001>
 142. Bottalico A. Fusarium diseases of cereals: species complex and related mycotoxin profiles, in europe. *J Plant Pathol*. 1998;80(2):85–103.
 143. Lichtemberg LA, Lichtemberg P dos SF. Avanços na bananicultura brasileira. *Rev Bras Frutic*. 2011;33(SPE1):26–36.
 144. Viana FMP, Oliveira ES de, Pessoa MNG, Martis MVV. Inibição In Vitro de *Colletotrichum Musae*, Agente da Antracnose da Banana, por Meio de Agentes Vegetais, Biológicos e Químicos. *Bol Pesqui e Desenvol*. 2012;57(1):30p.

8 ESPECTROS SELECCIONADOS

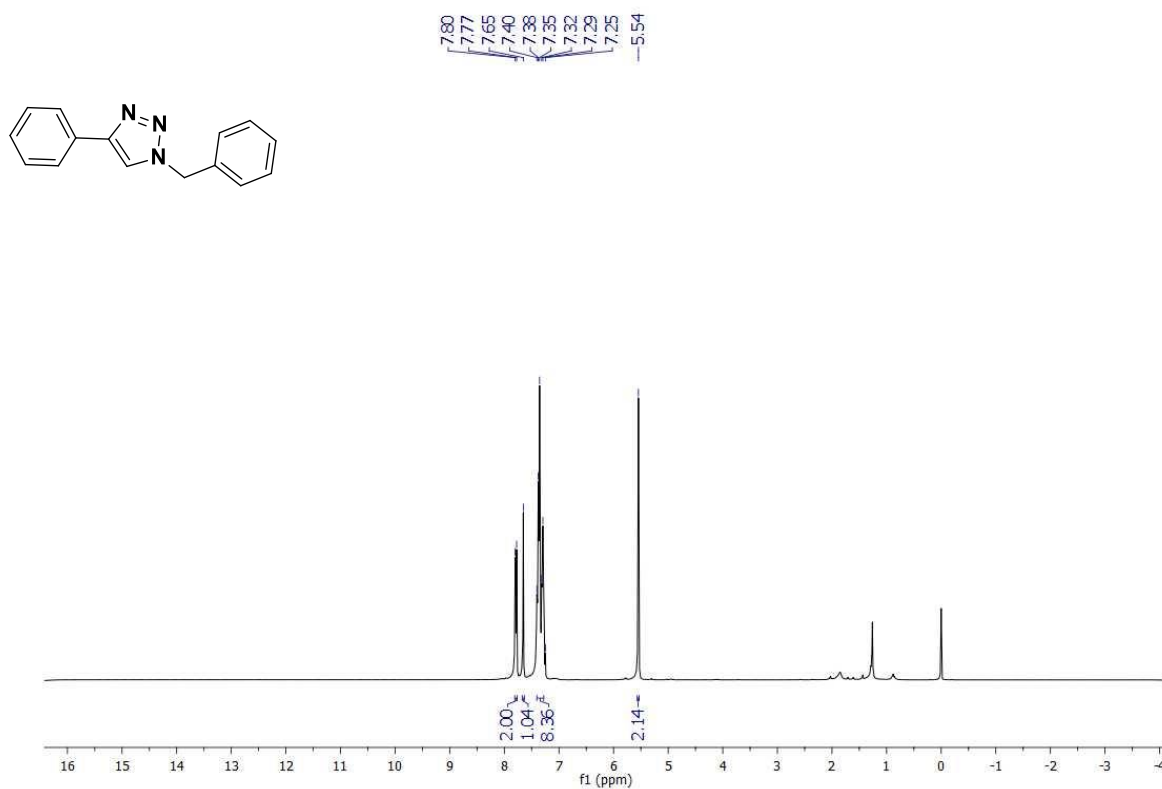


Figura 8.29: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto 3a.

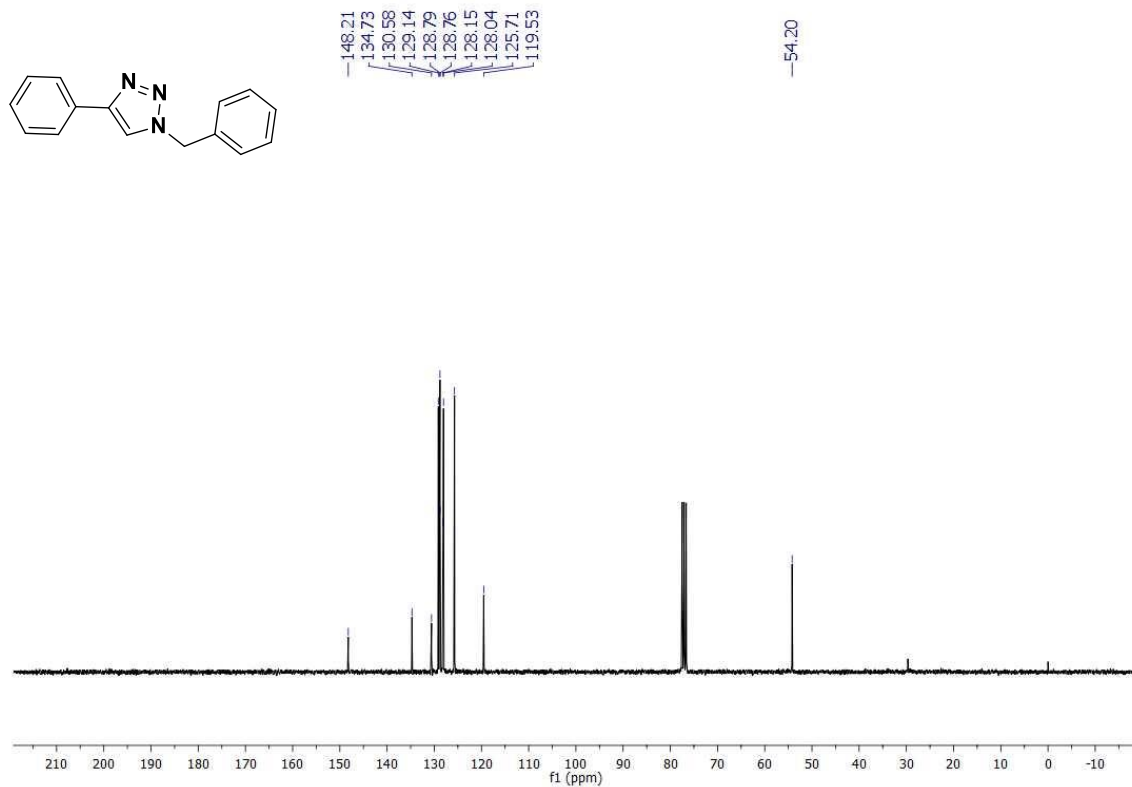


Figura 8.30: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **3a**.

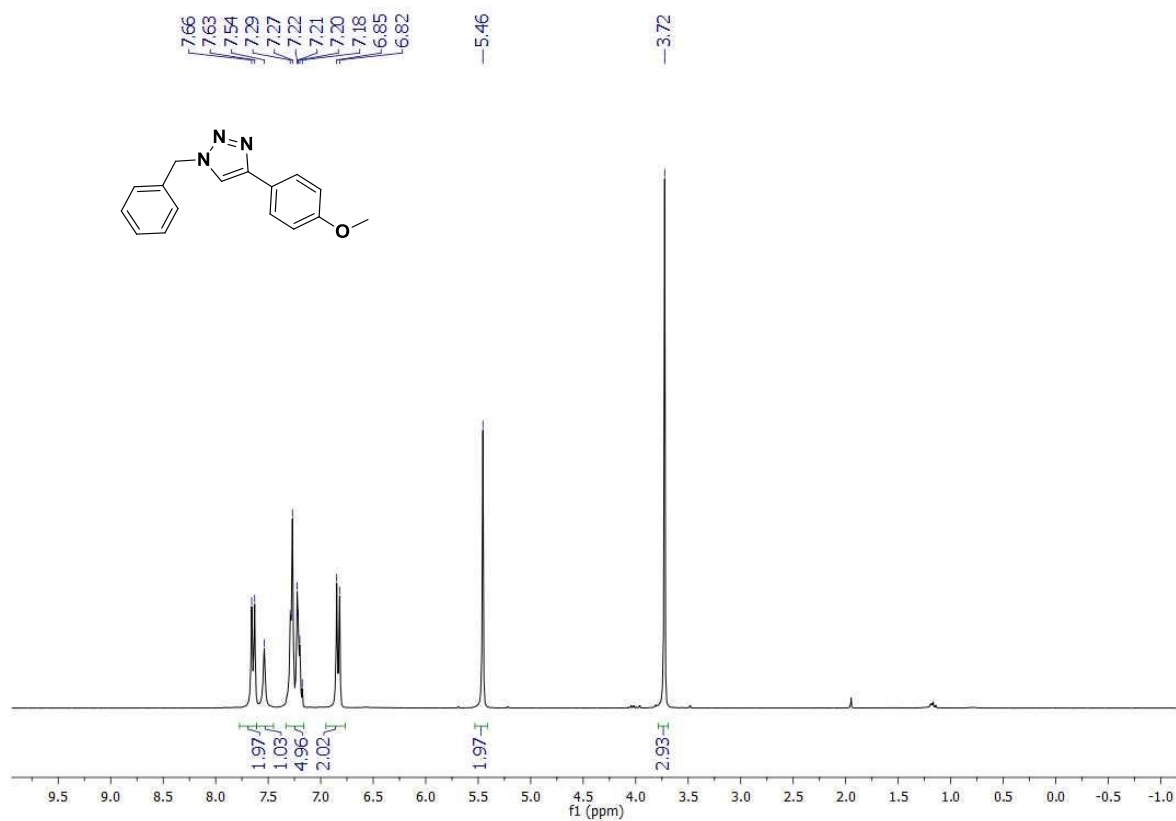


Figura 8.31: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto **3b**.

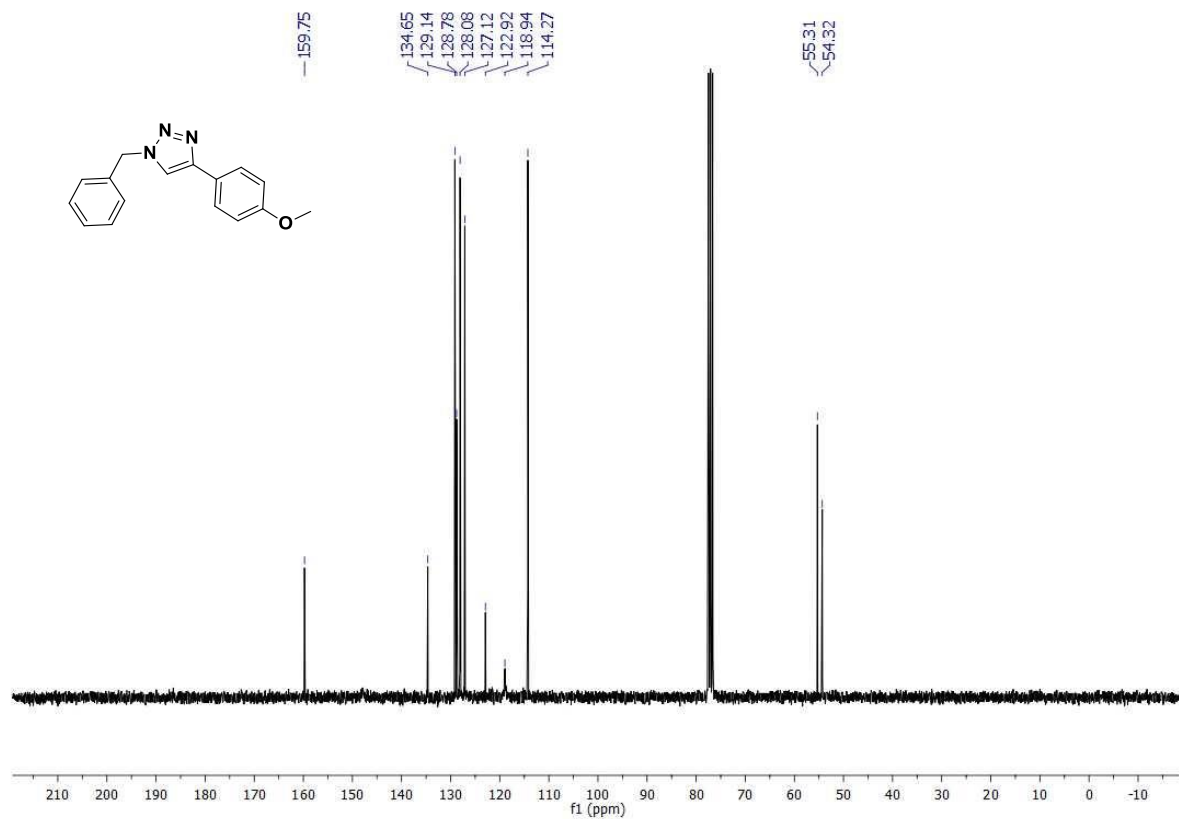


Figura 8.32: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 3b.

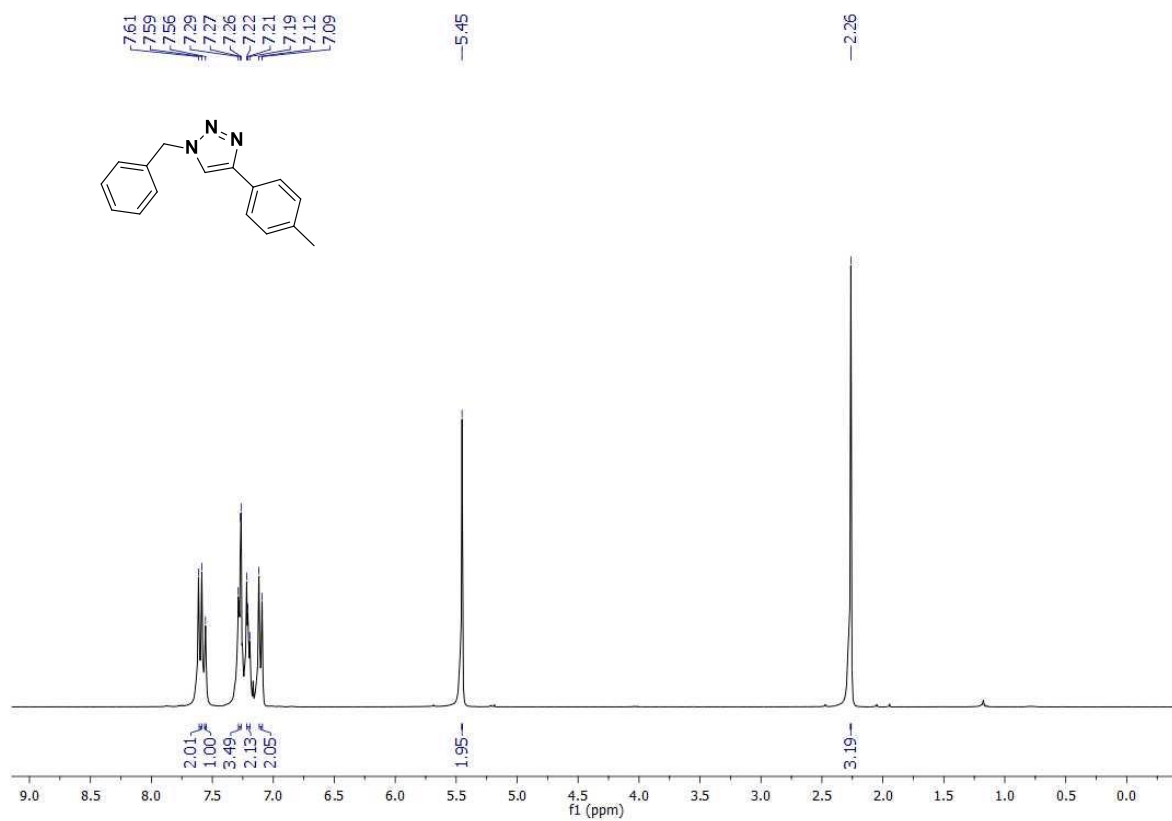


Figura 8.33: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto **3c**.

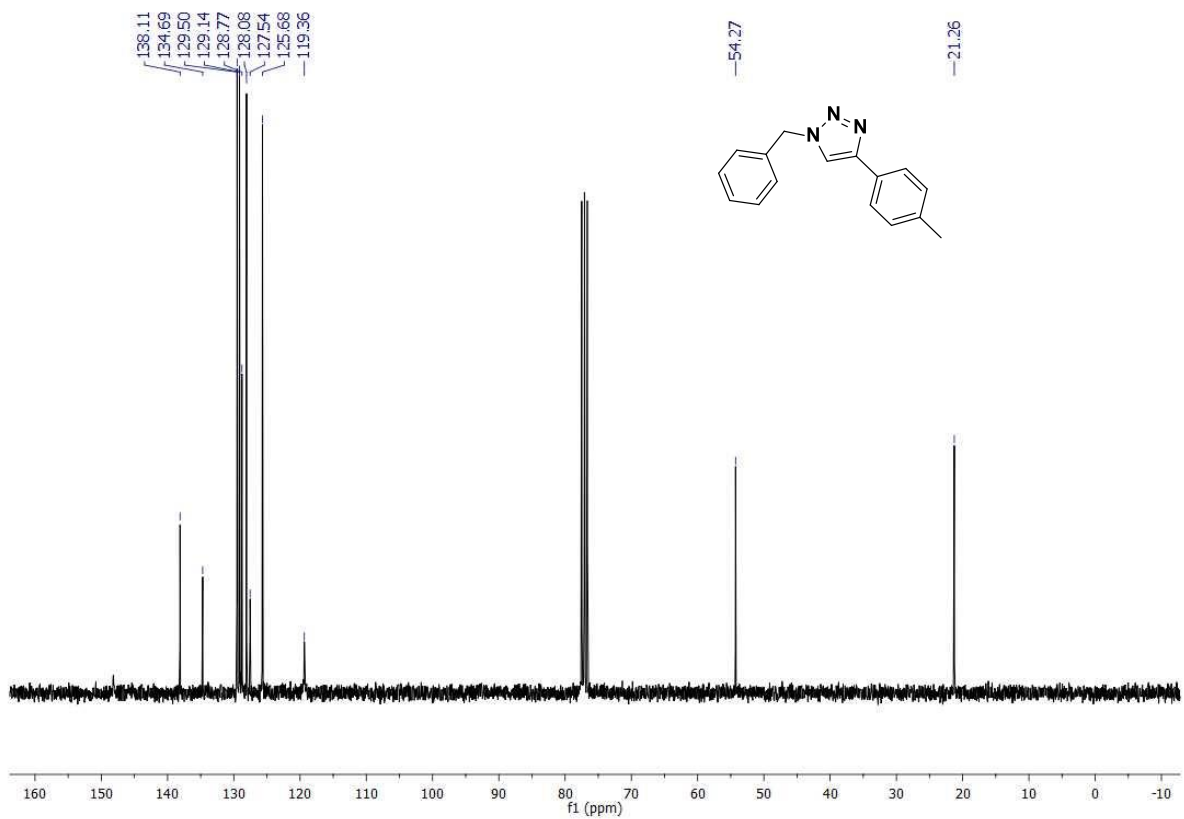


Figura 8.34: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto **3c**.

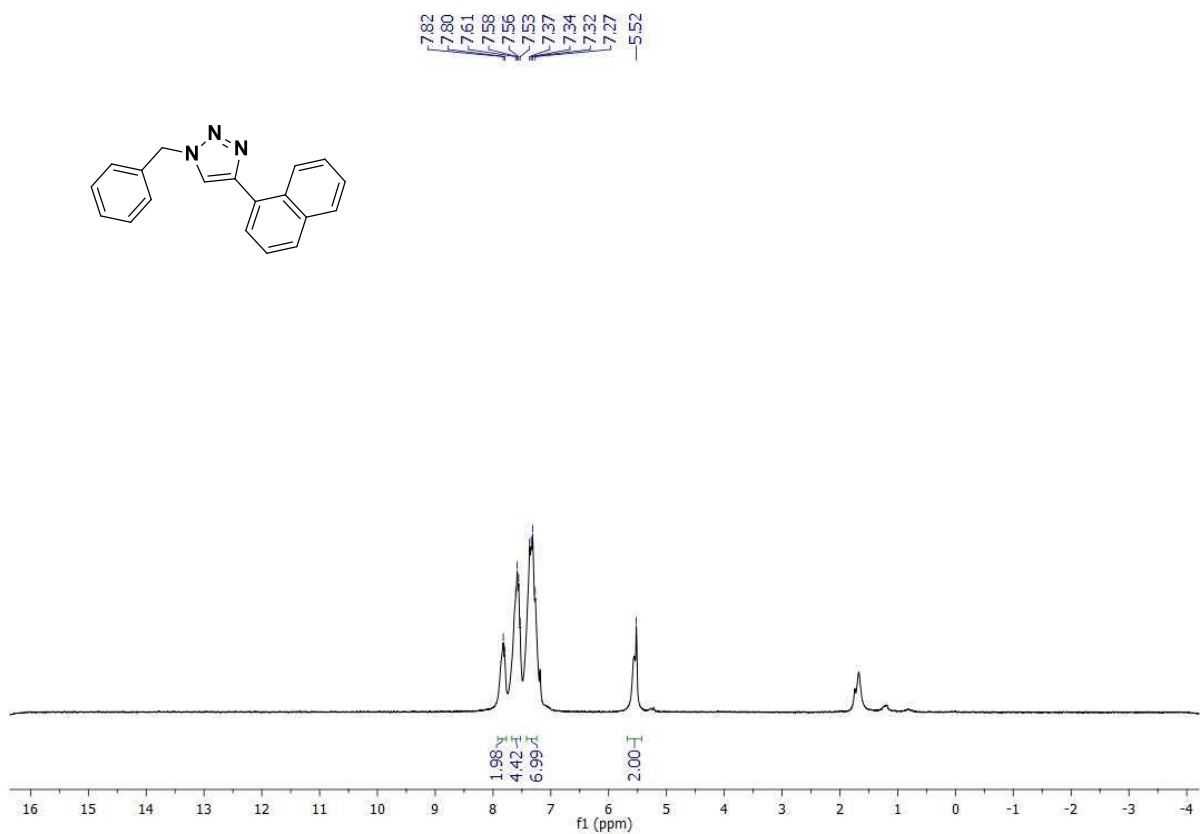


Figura 8.35: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 3d.

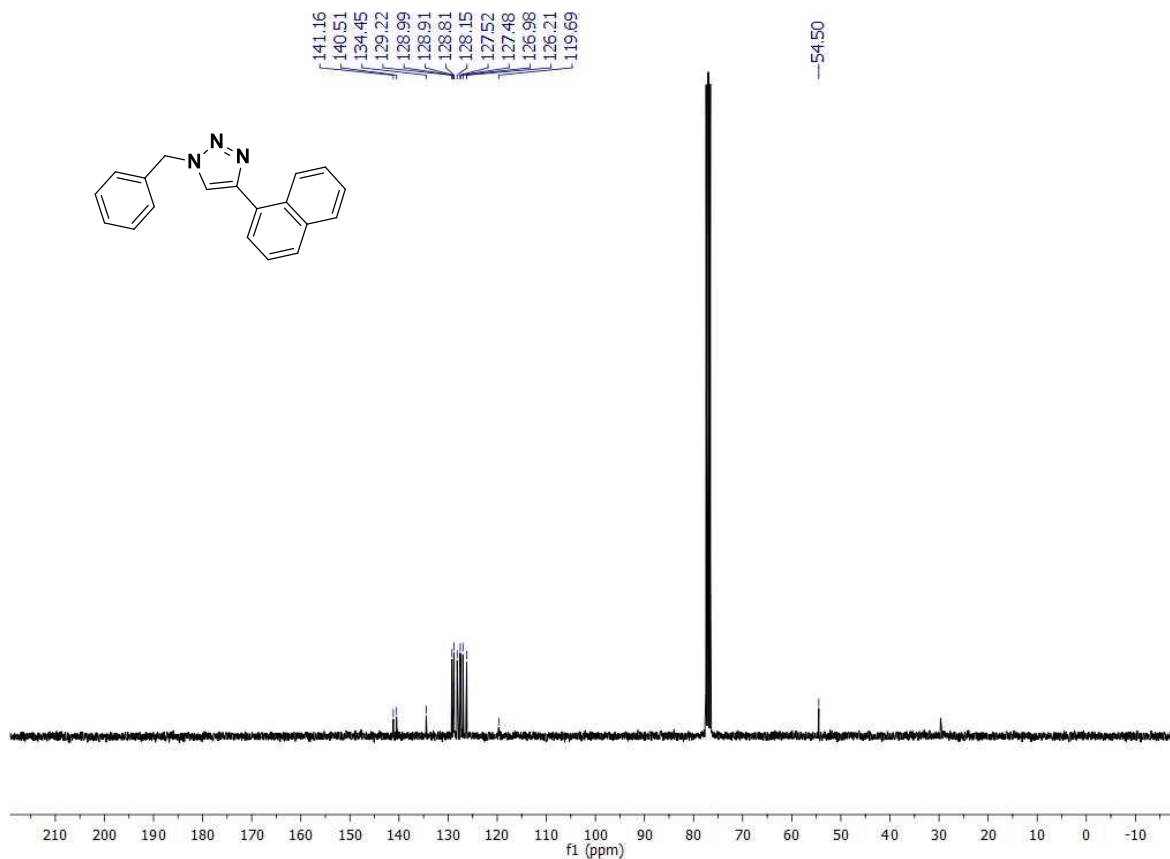


Figura 8.36: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 3d.

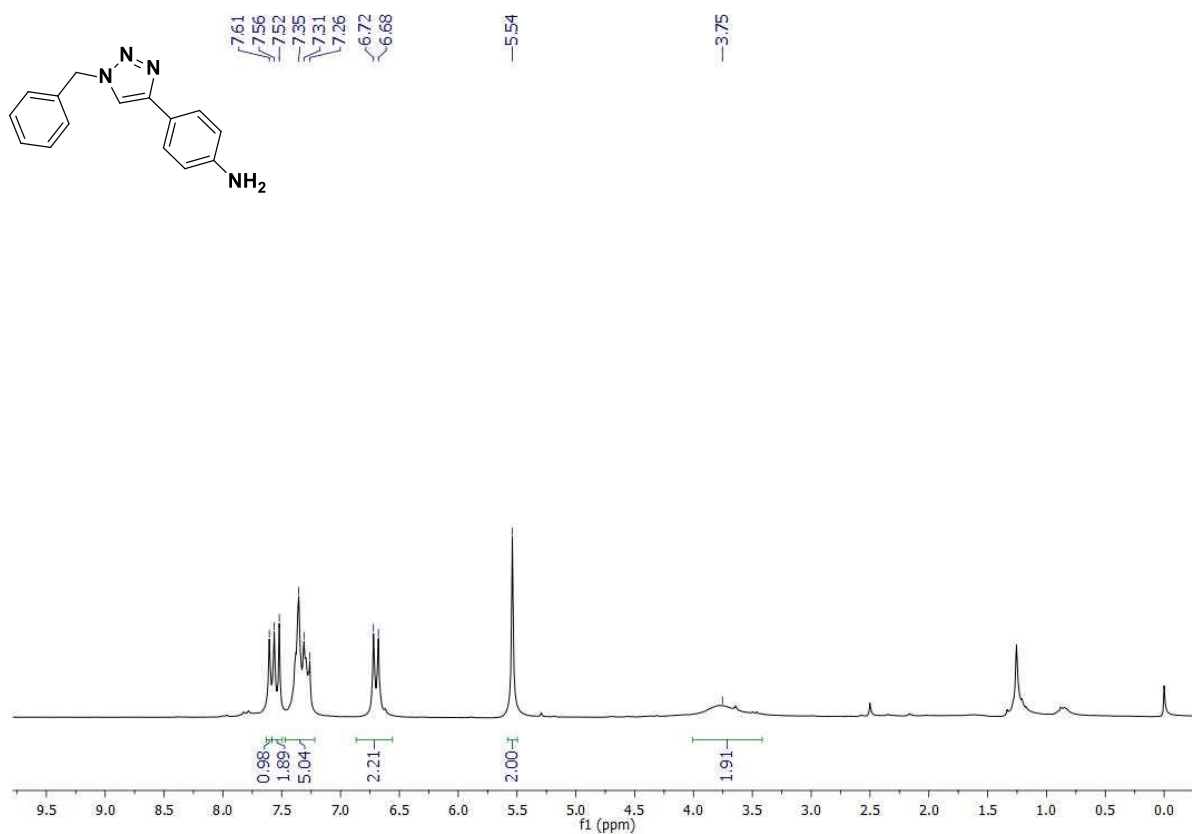


Figura 8.37: Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do produto **3e**.

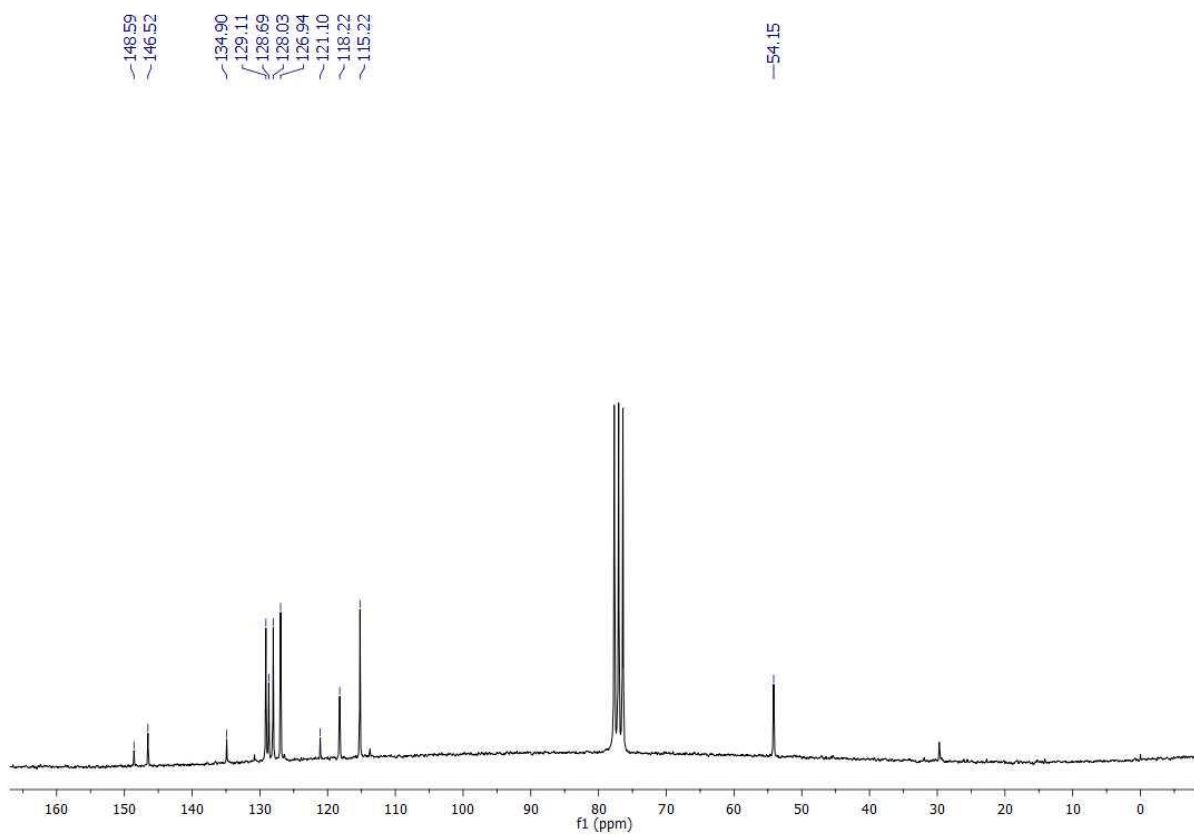


Figura 8.38: Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do produto **3e**.

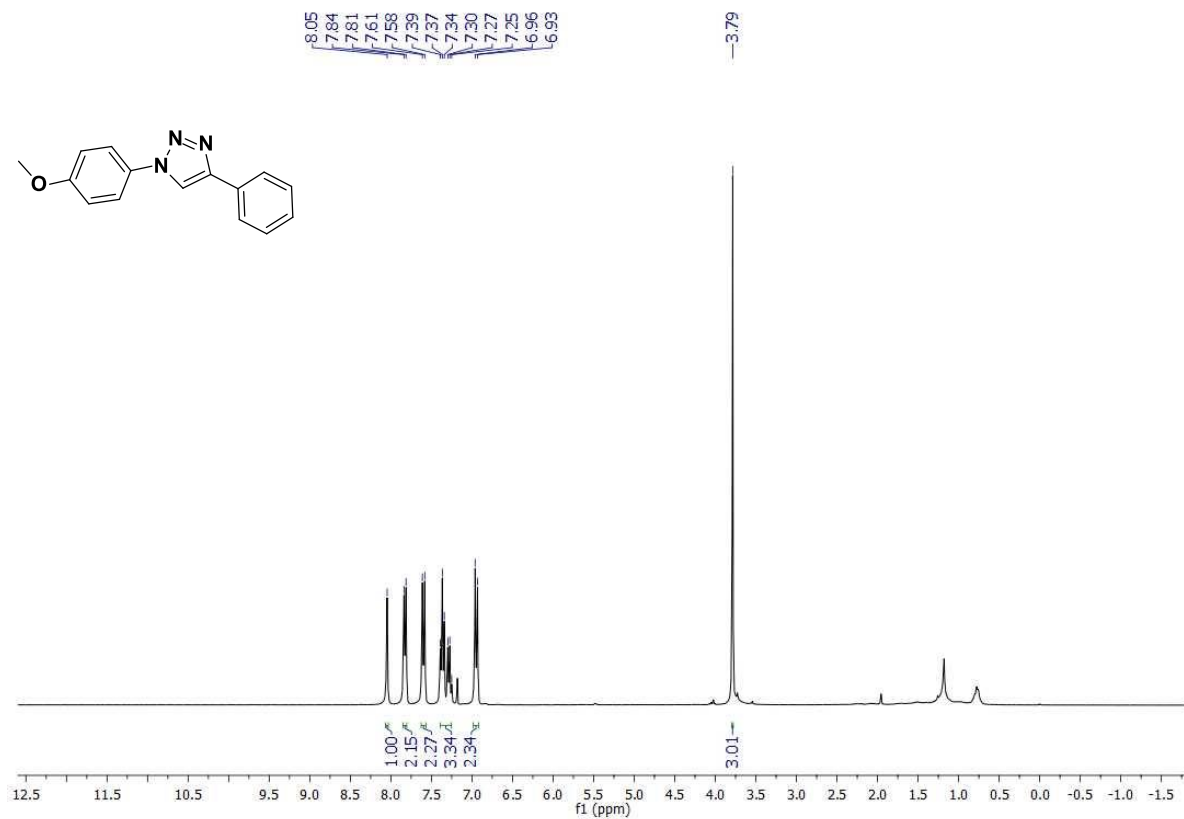


Figura 8.39: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto 3f.

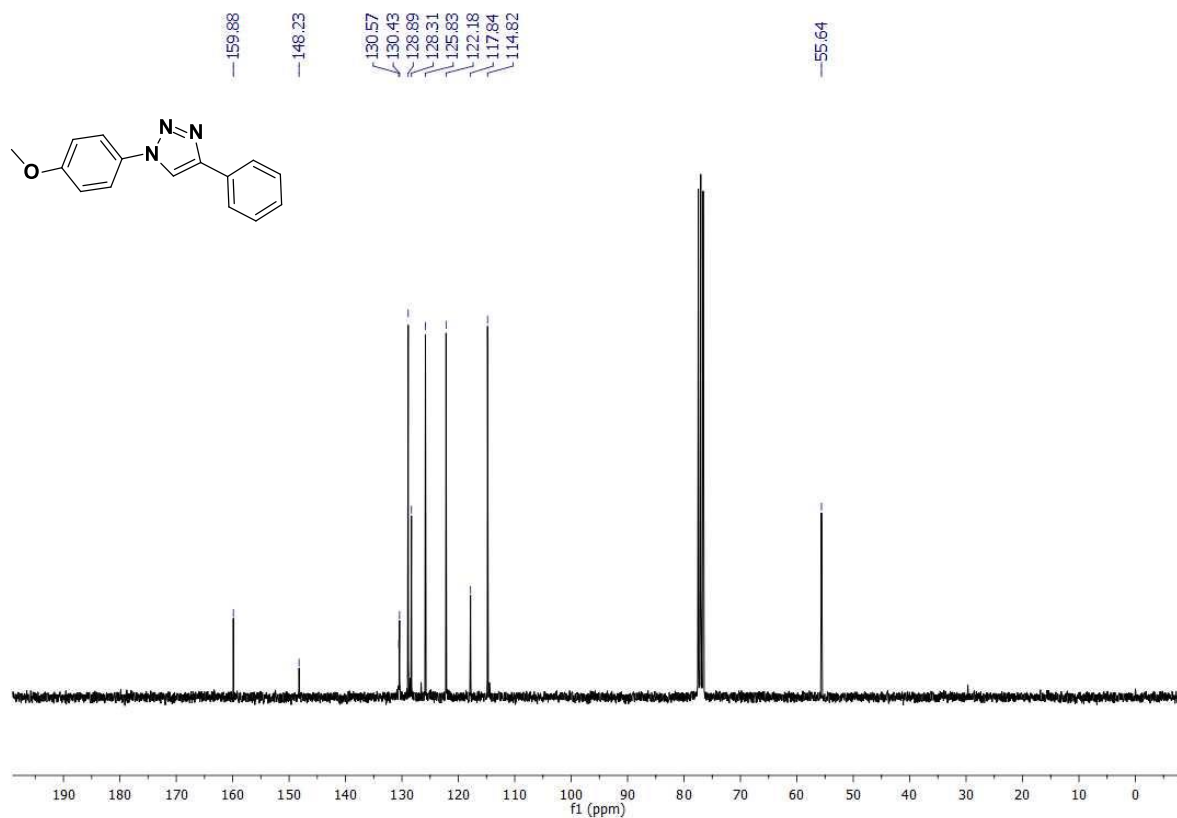


Figura 8.40: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto 3f.

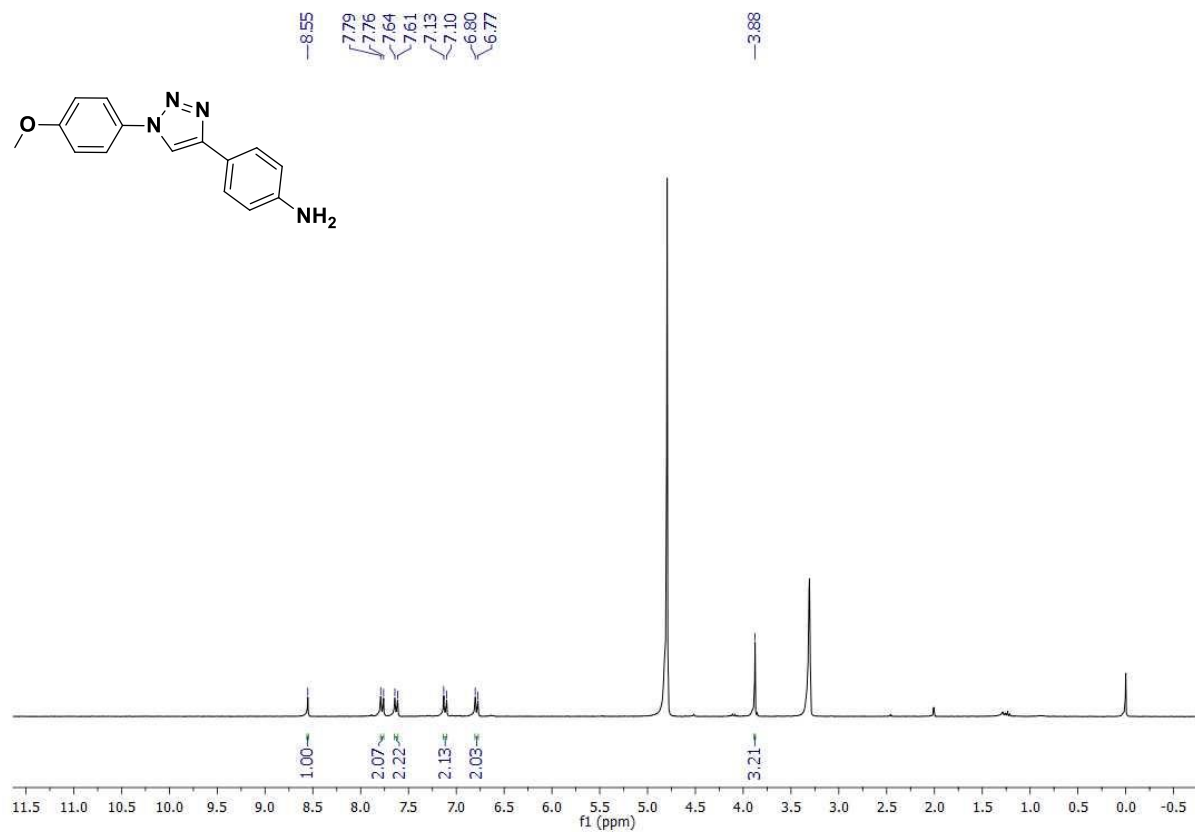


Figura 8.41: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) do produto **3g**.

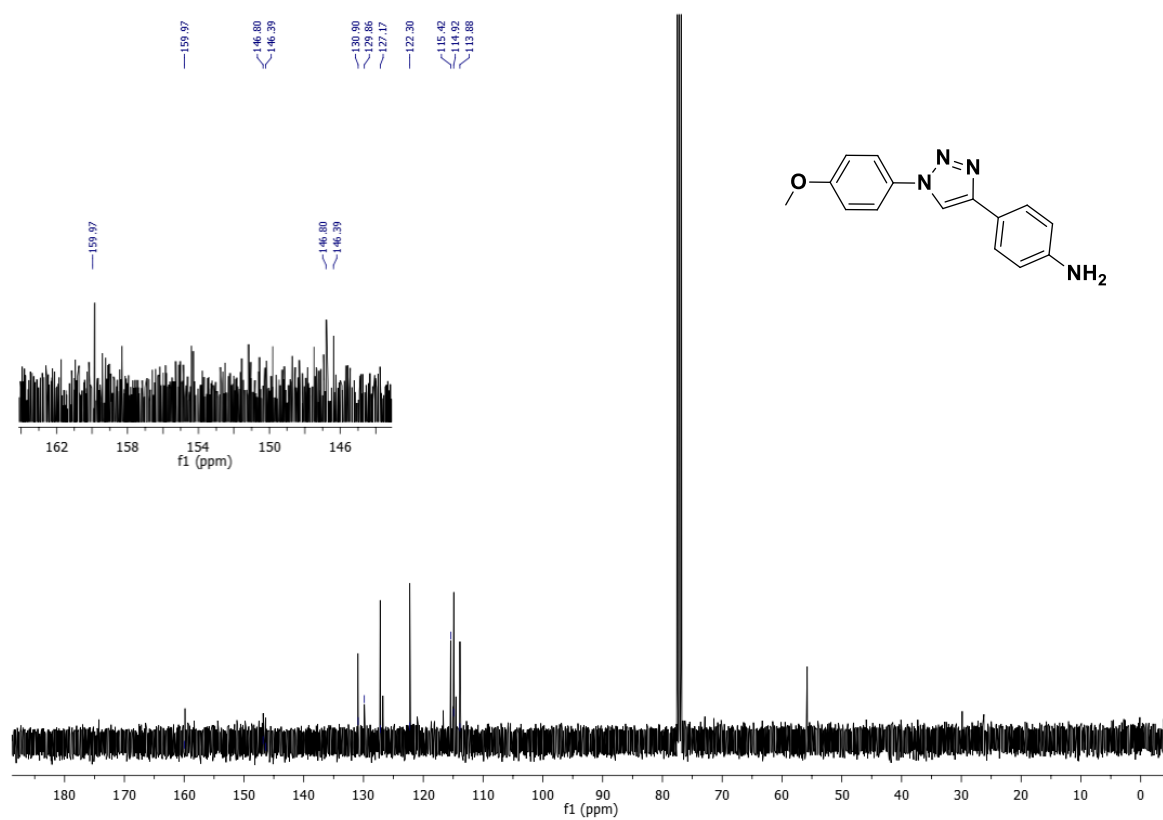


Figura 8.42: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto **3g**.

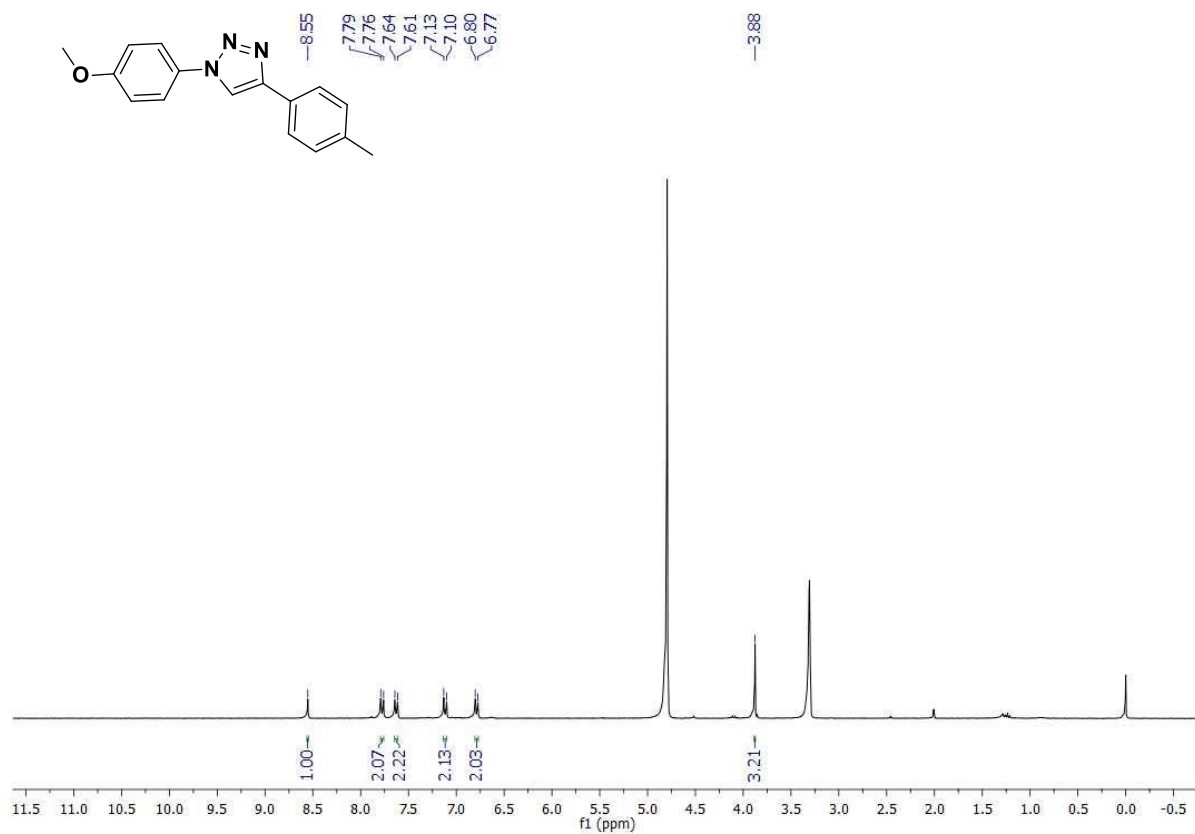


Figura 8.43: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto 3h.

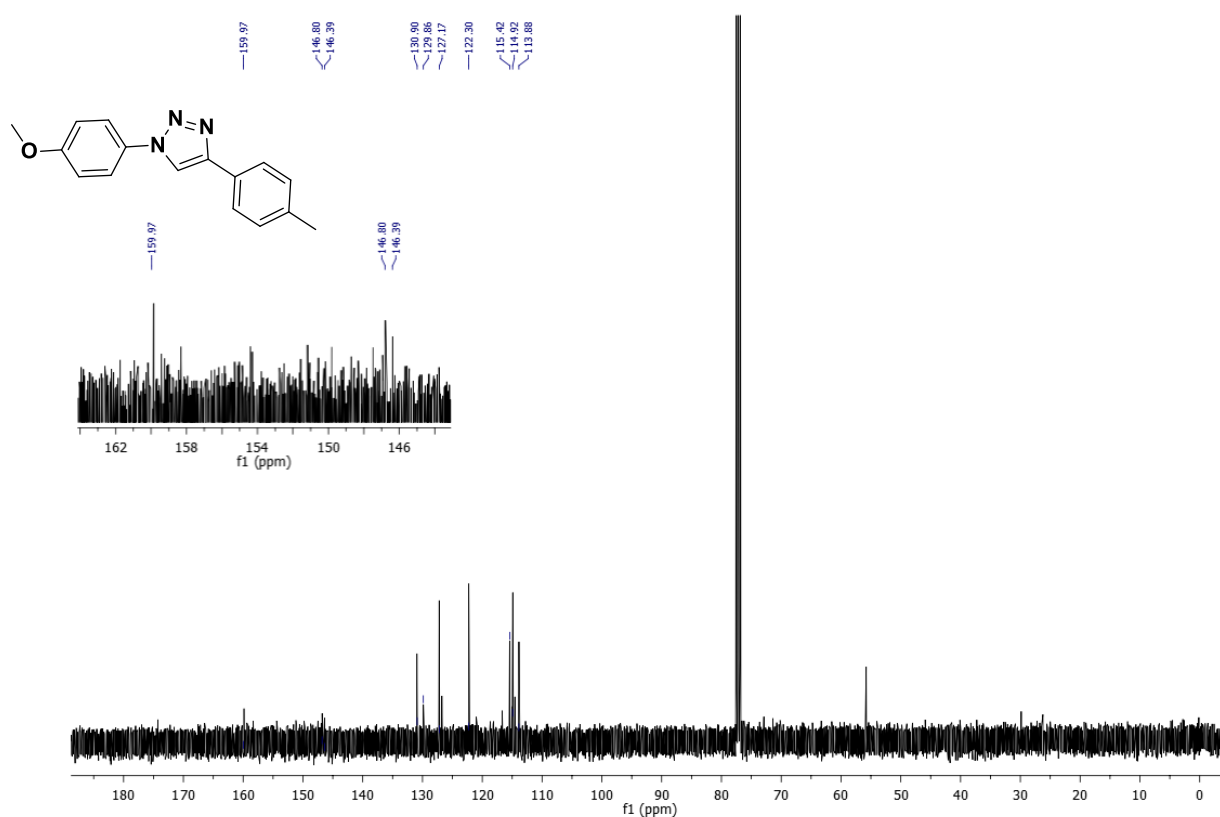


Figura 8.44: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto 3h.

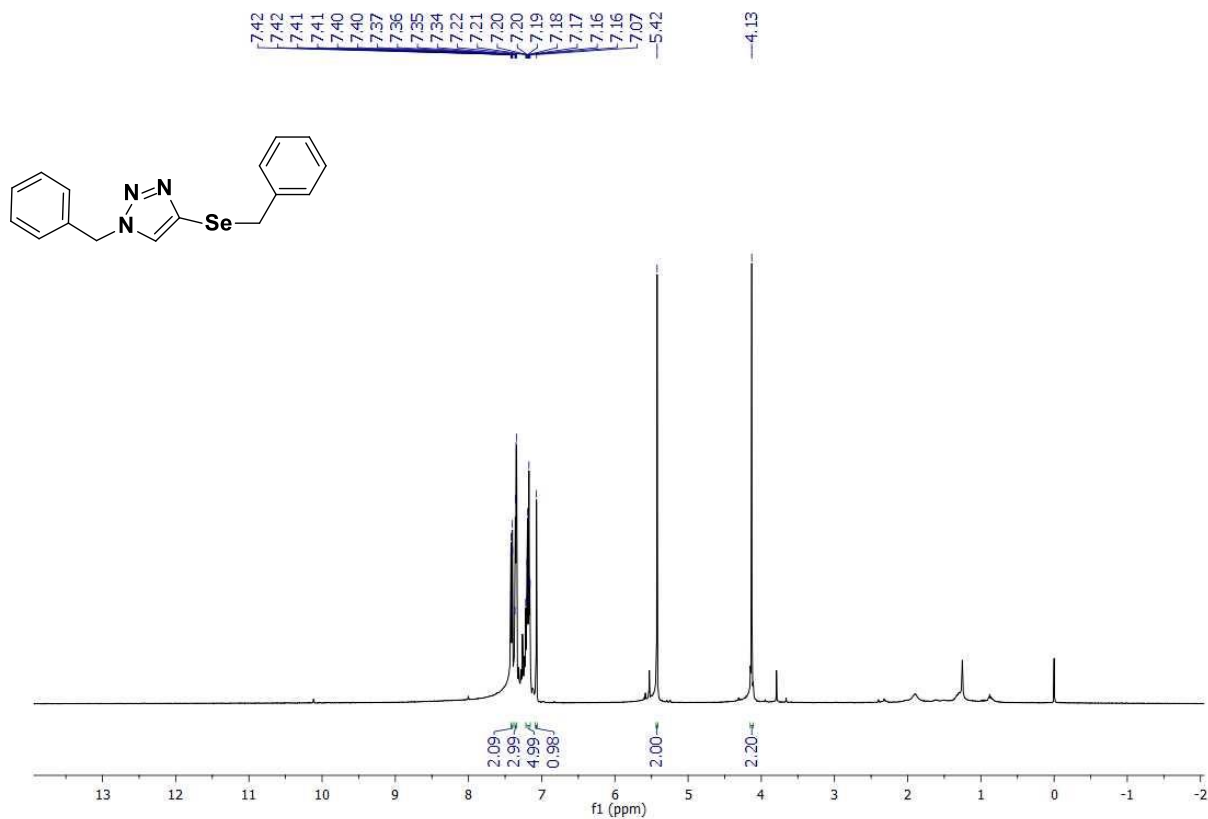


Figura 8.45: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto **3j**.

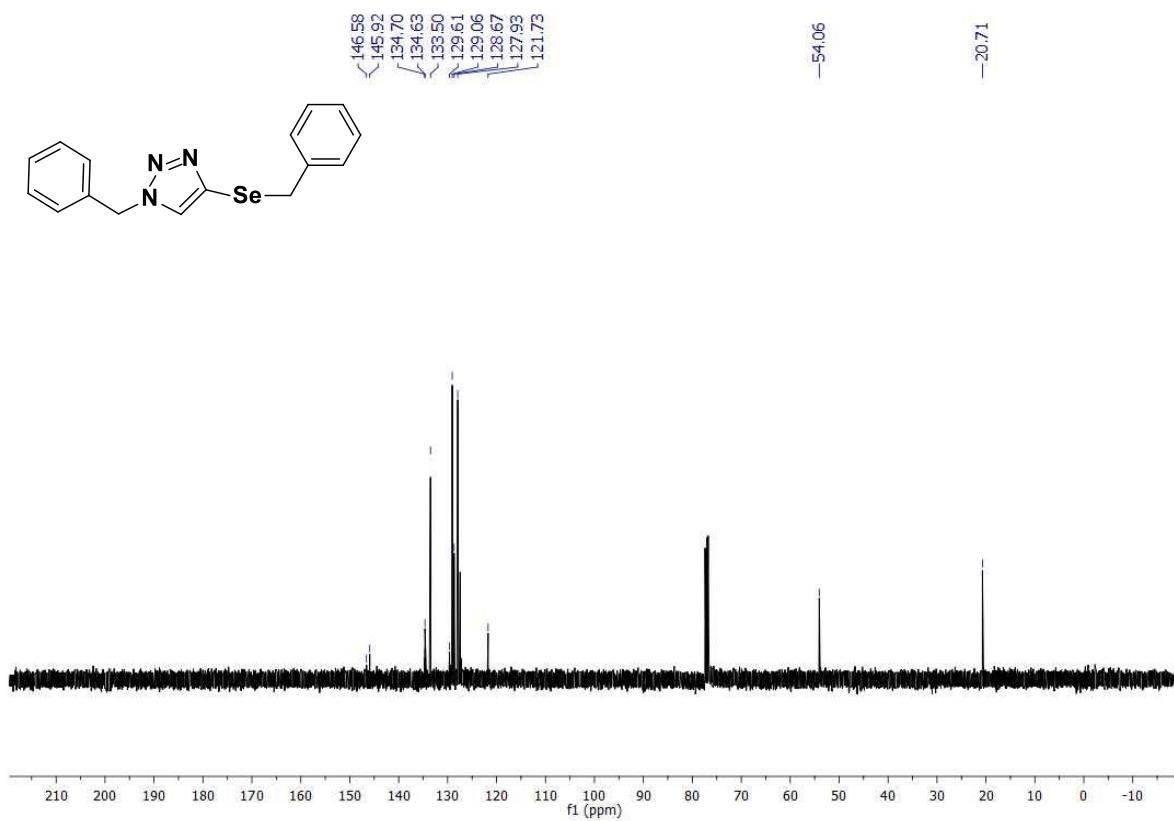


Figura 8.46: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto **3j**.

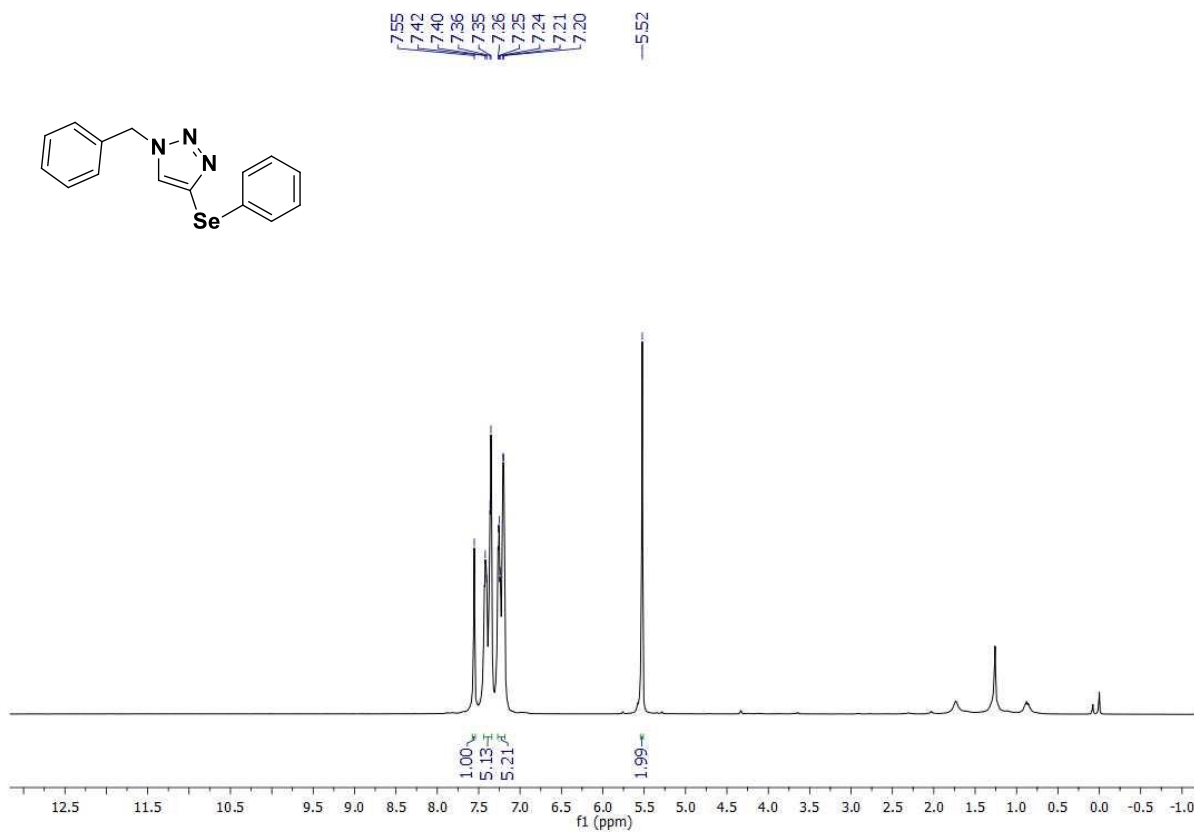


Figura 8.47: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto **3k**.

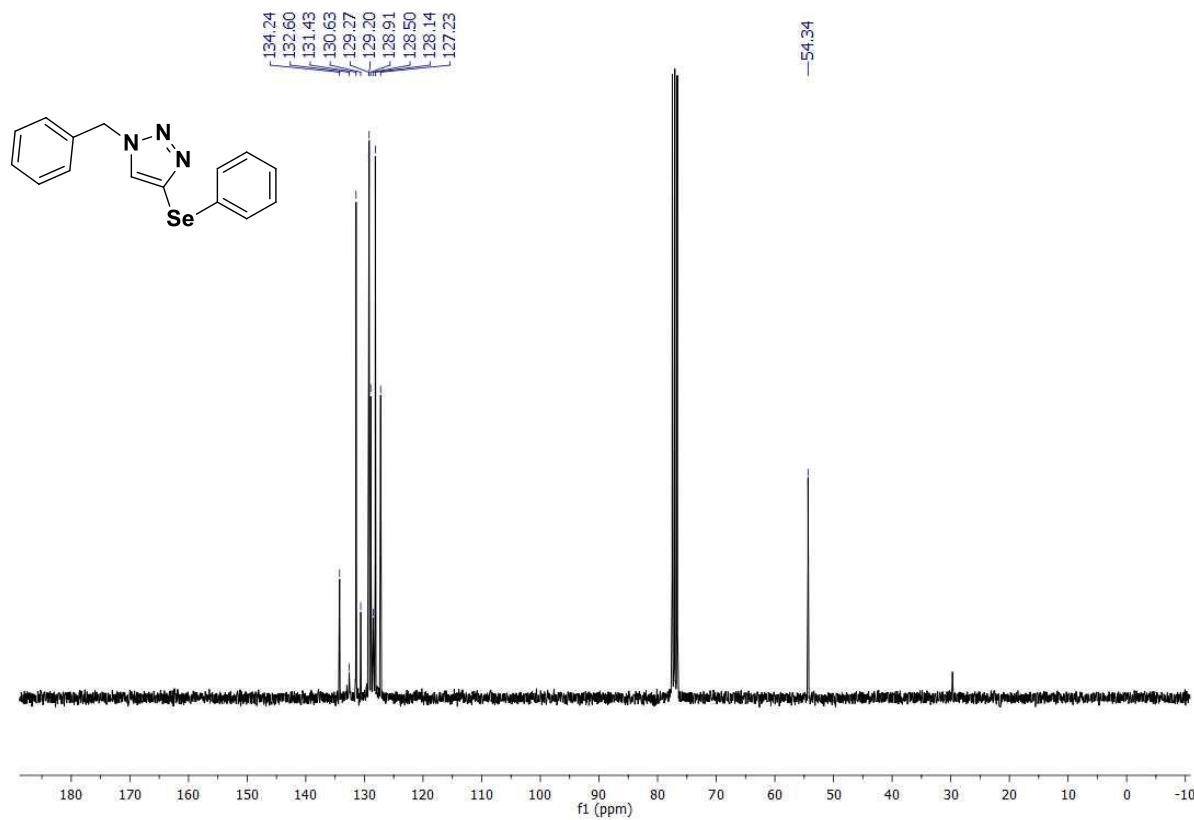
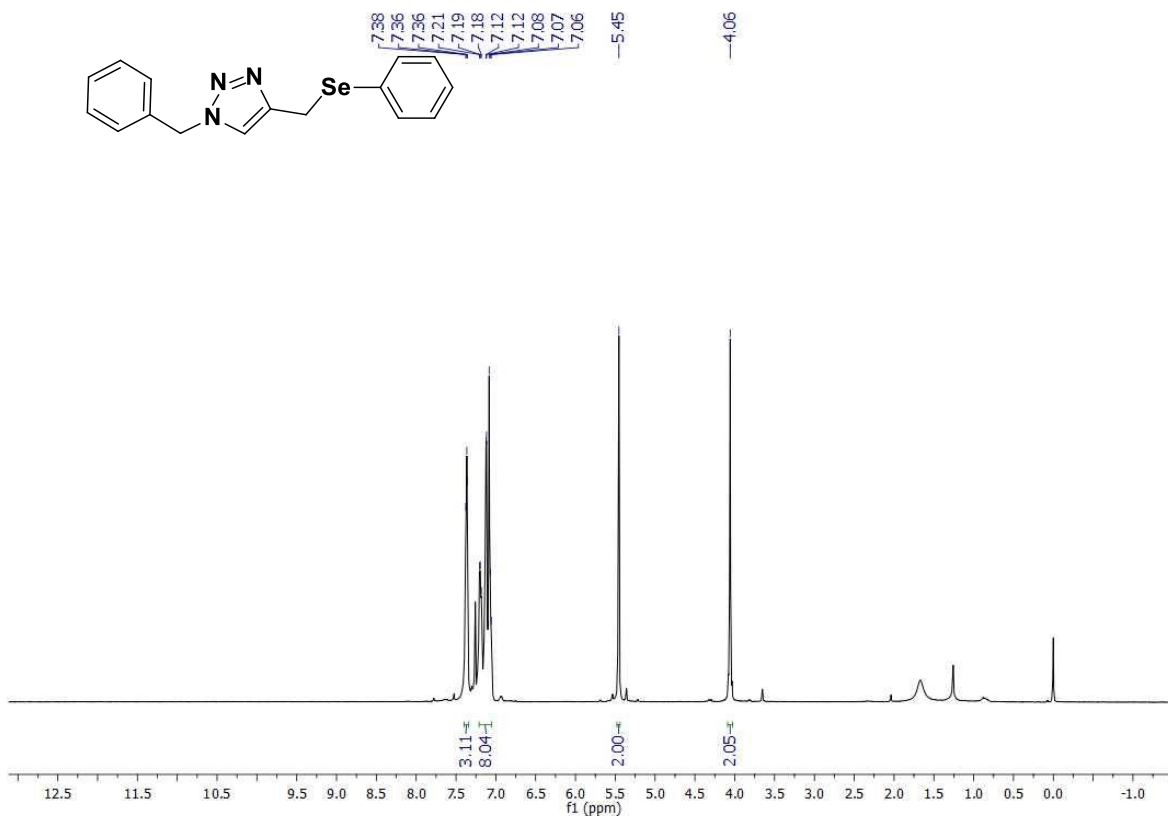


Figura 8.48: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto **3k**.



Figur

a 8.49: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto 3I.

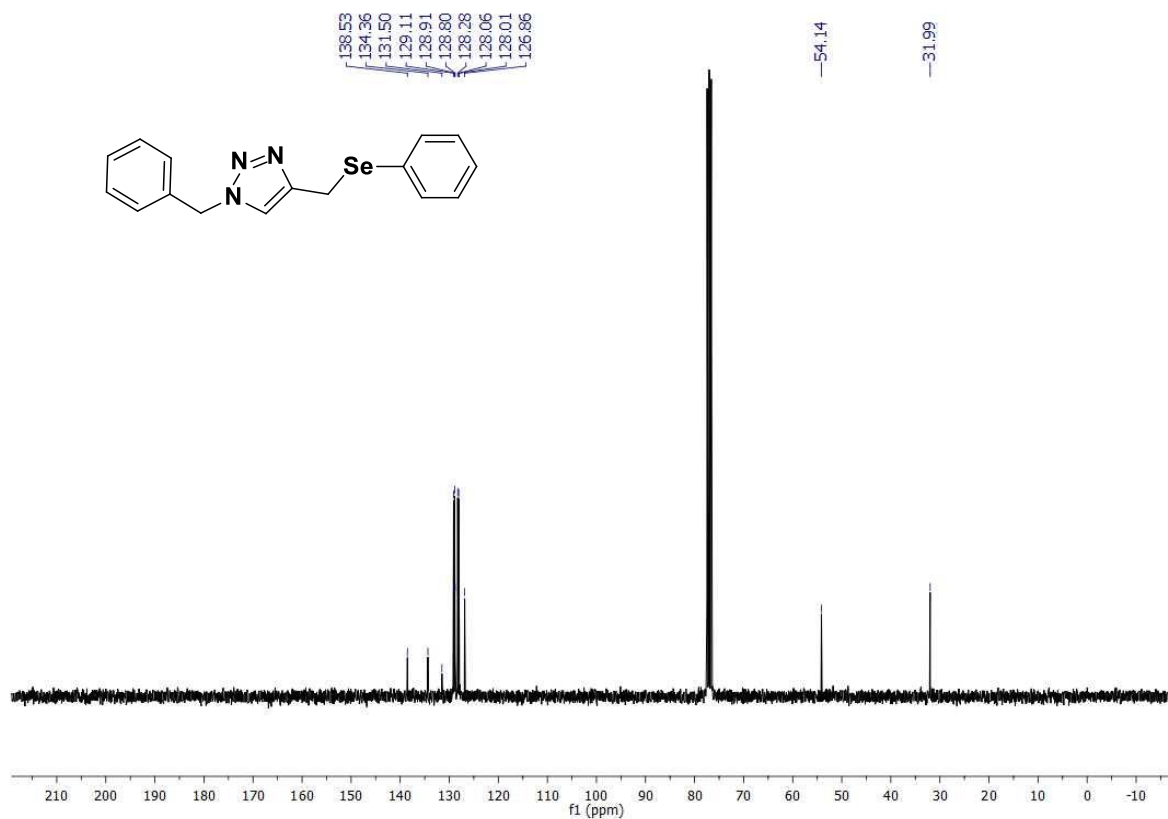


Figura 8.50: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto 3I.

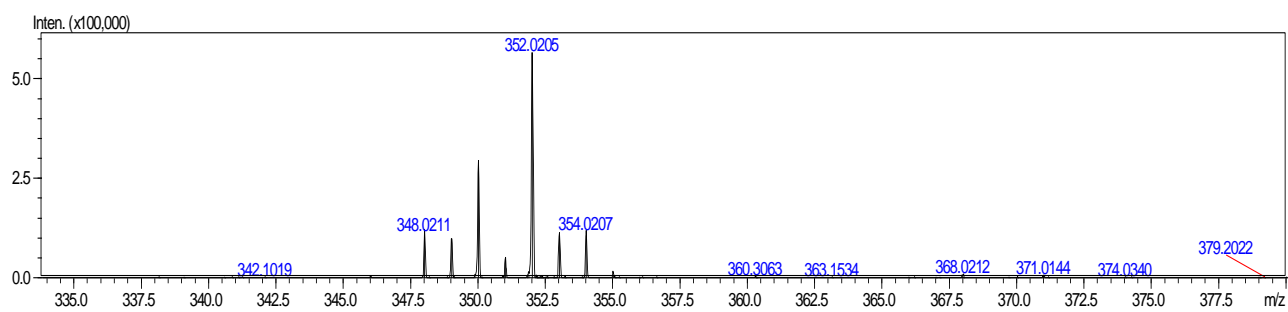


Figura 8.51: Espectro de massas do composto **3i**.

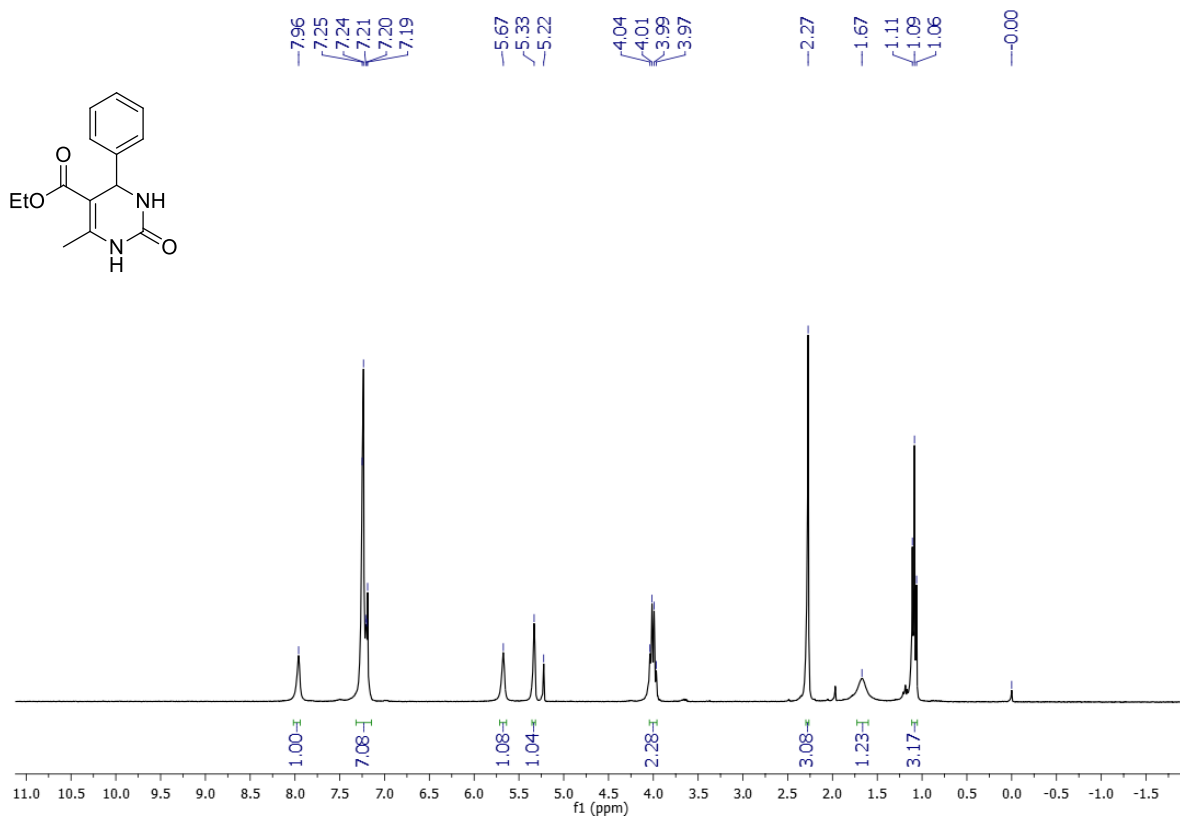


Figura 8.52: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7a.

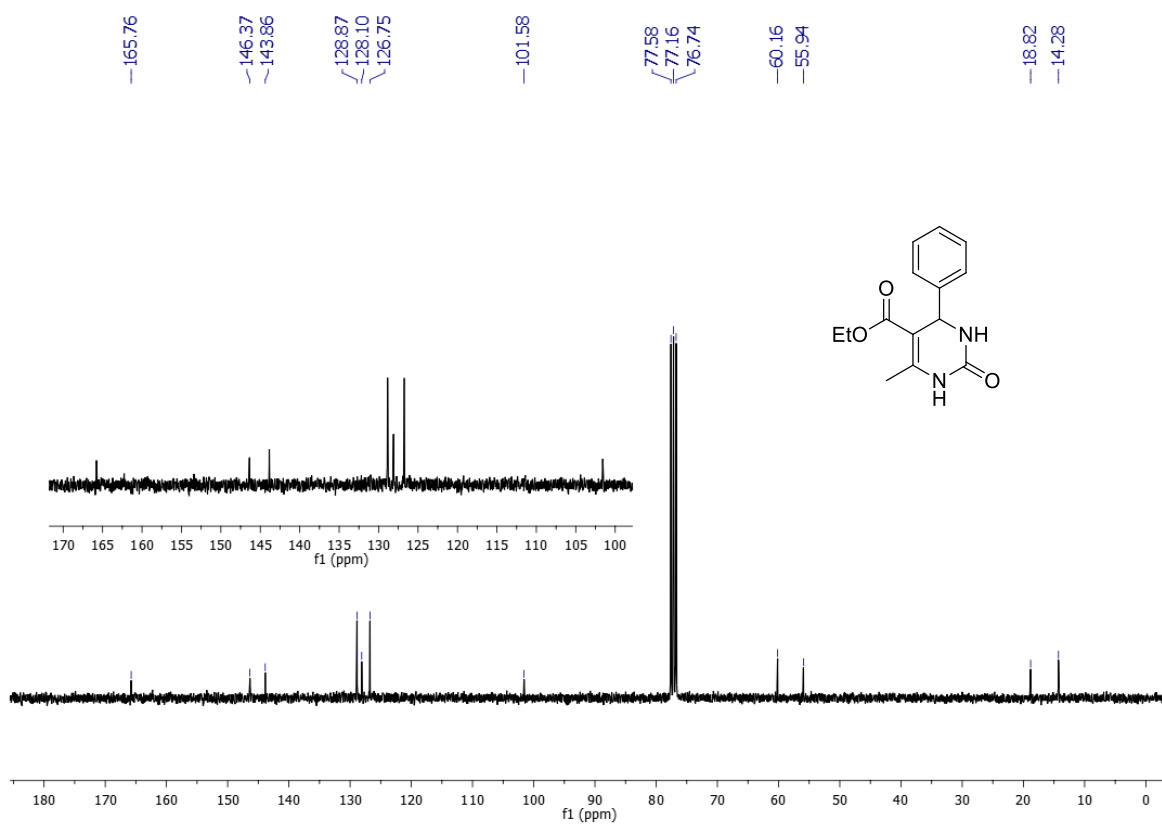


Figura 8.53: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 7a.

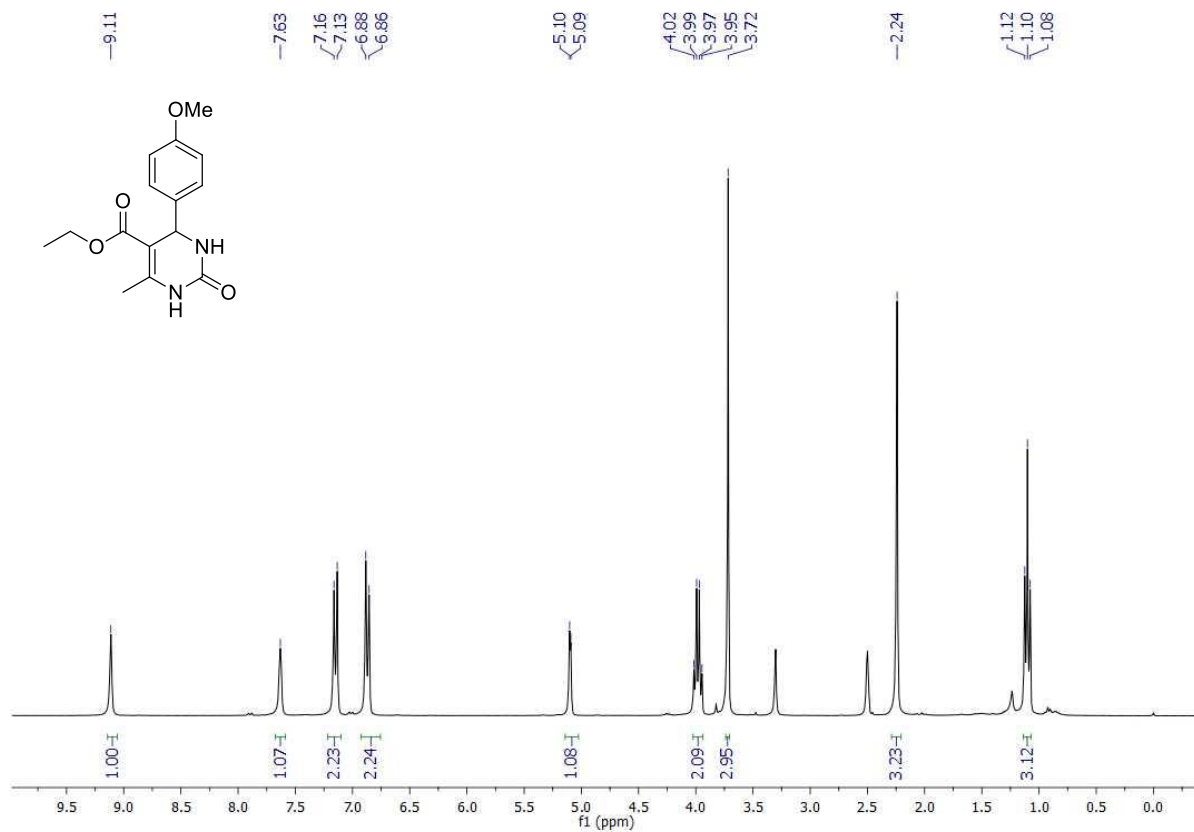


Figura 8.54: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto **7b**.

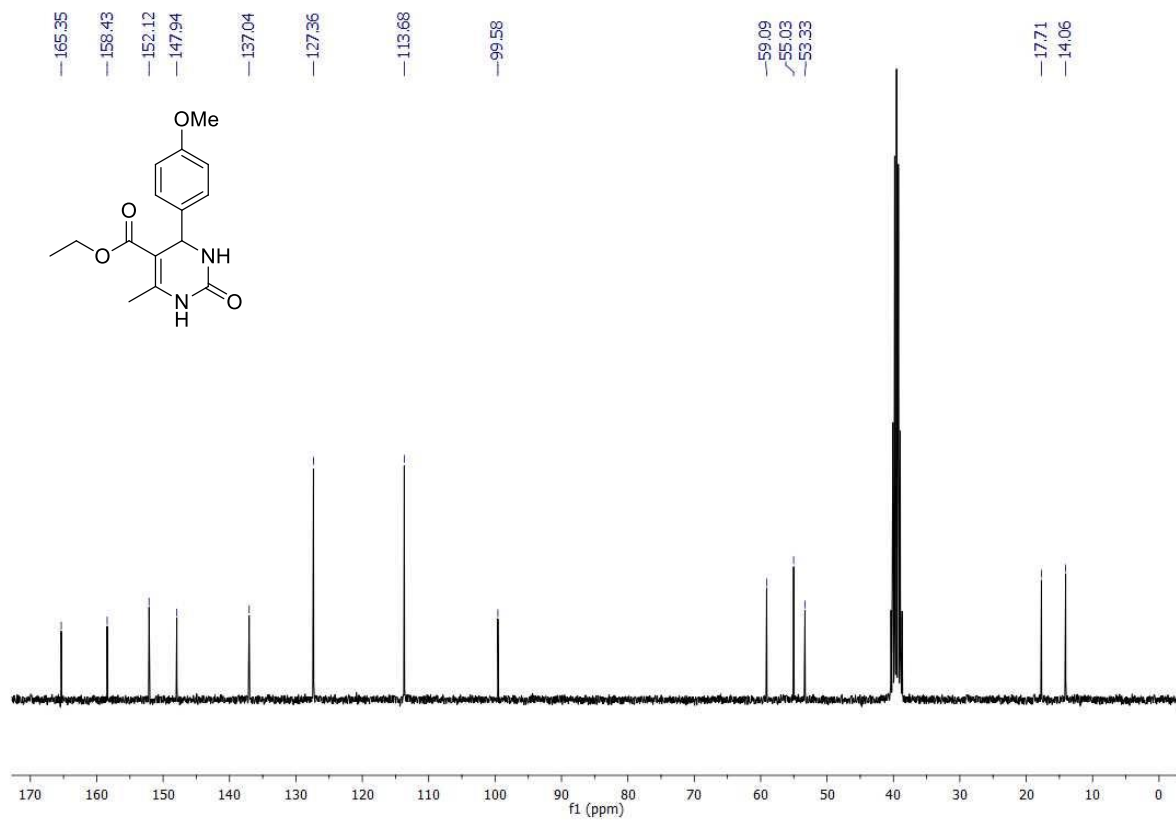


Figura 8.55: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO deuterado) do produto **7b**.

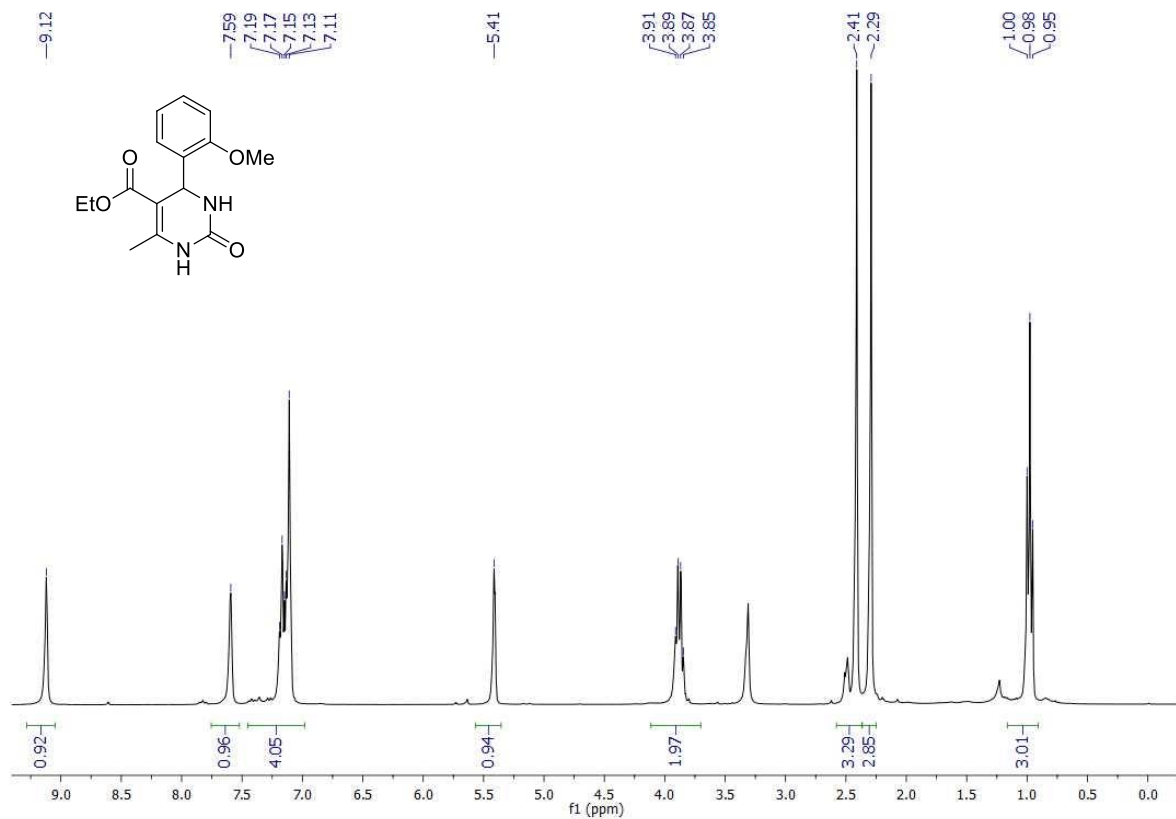


Figura 8.56: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7b.

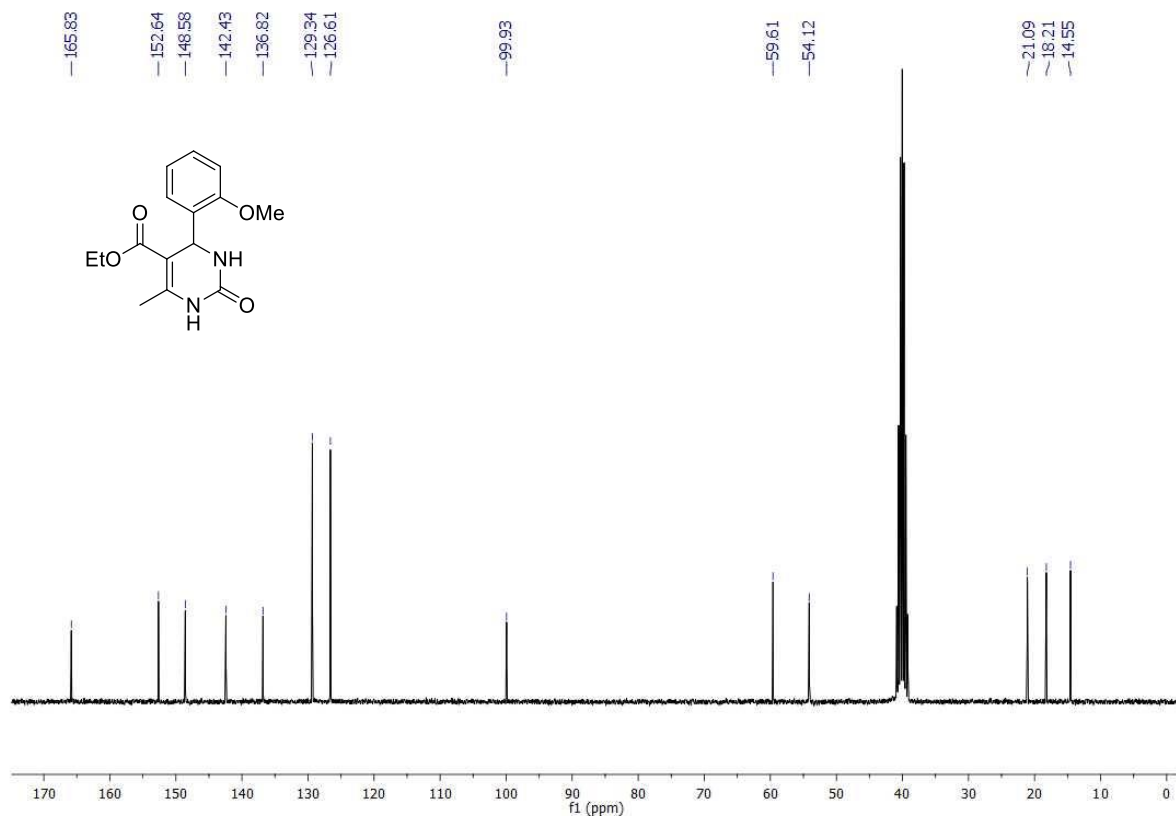


Figura 8.57: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO deuterado) do produto 7c.

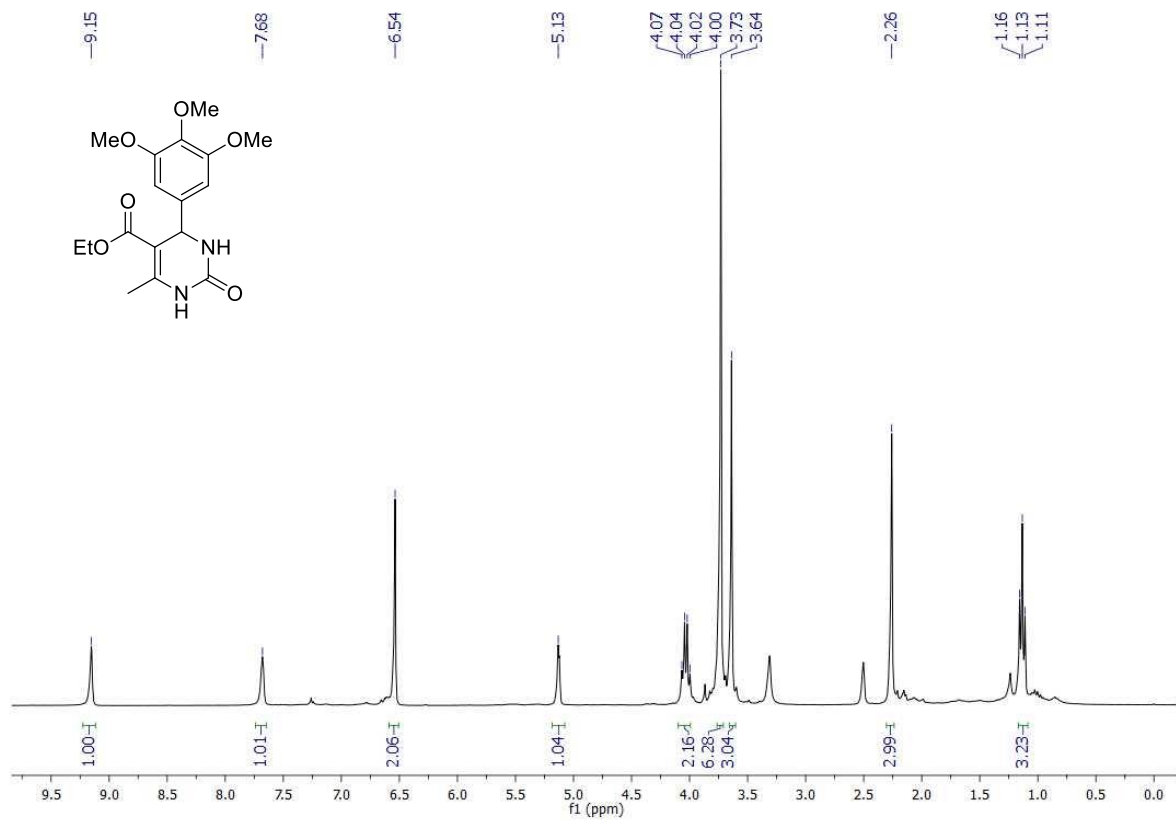


Figura 8.58: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7d.

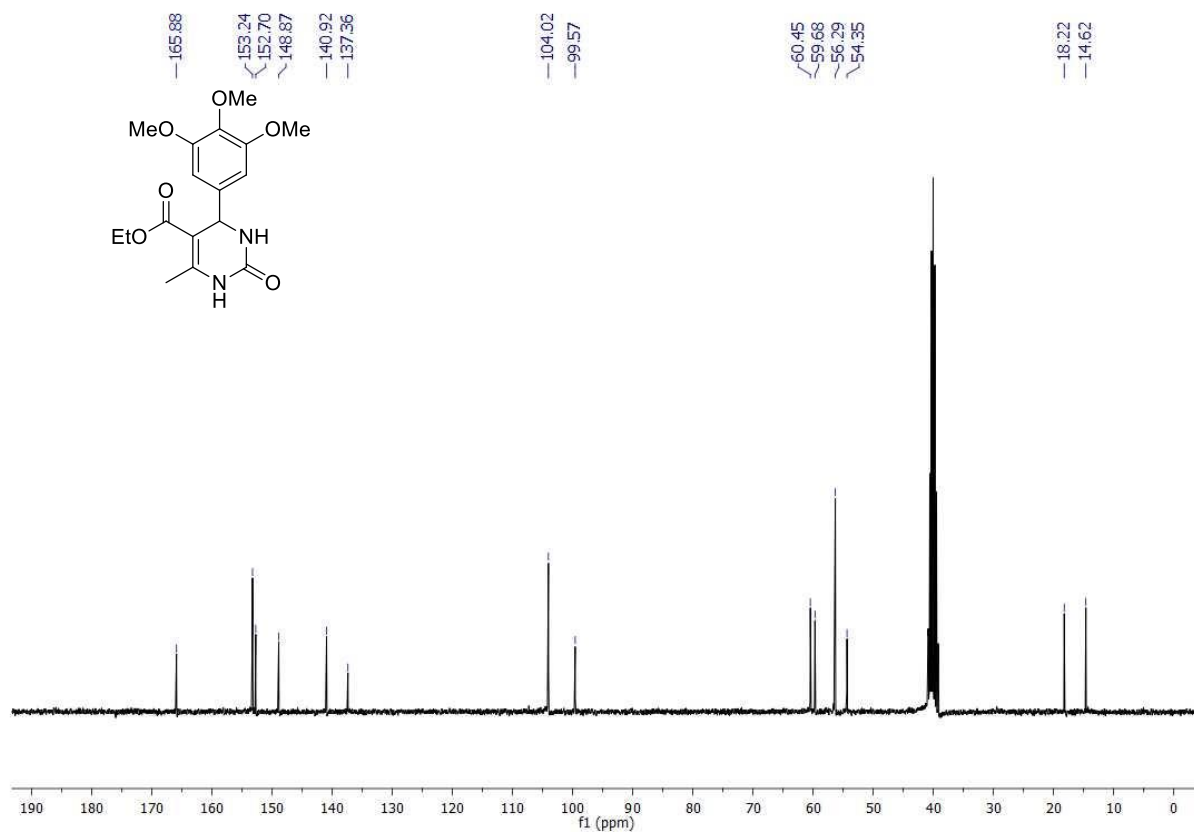


Figura 8.59: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO deuterado) do produto 7d.

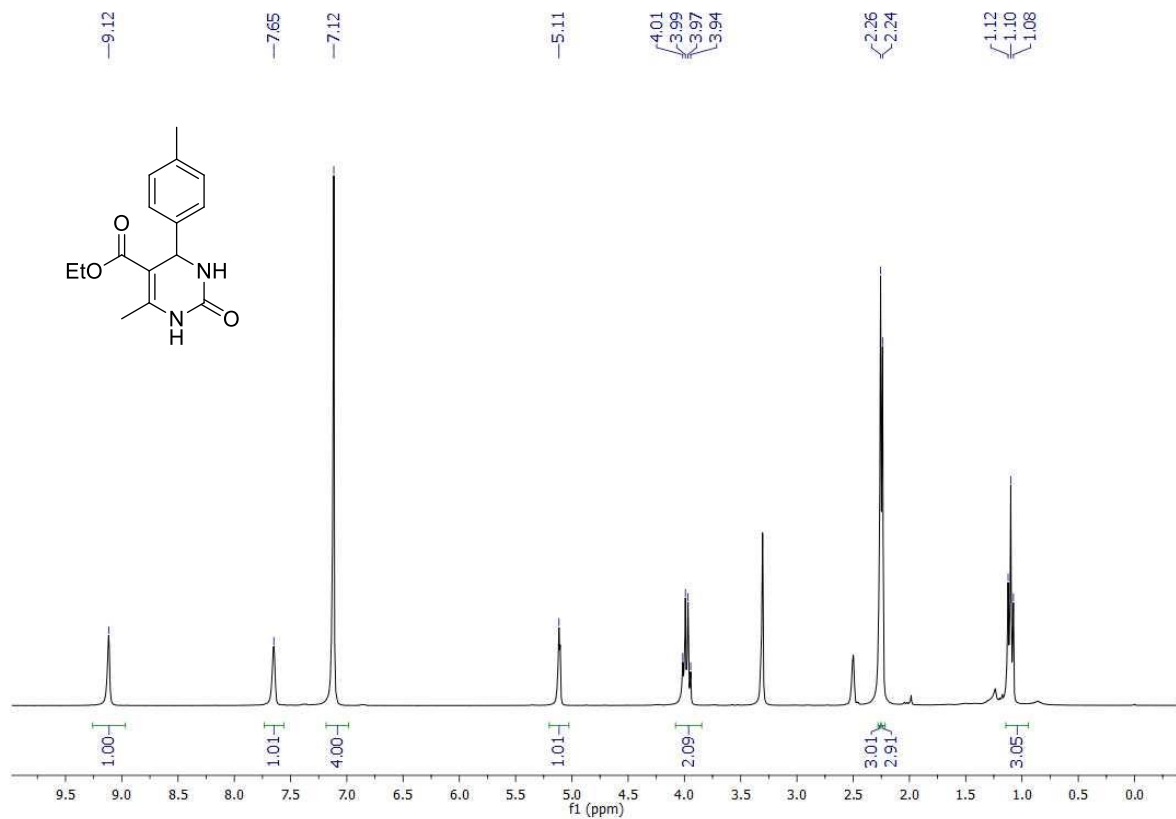


Figura 8.60: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7e.

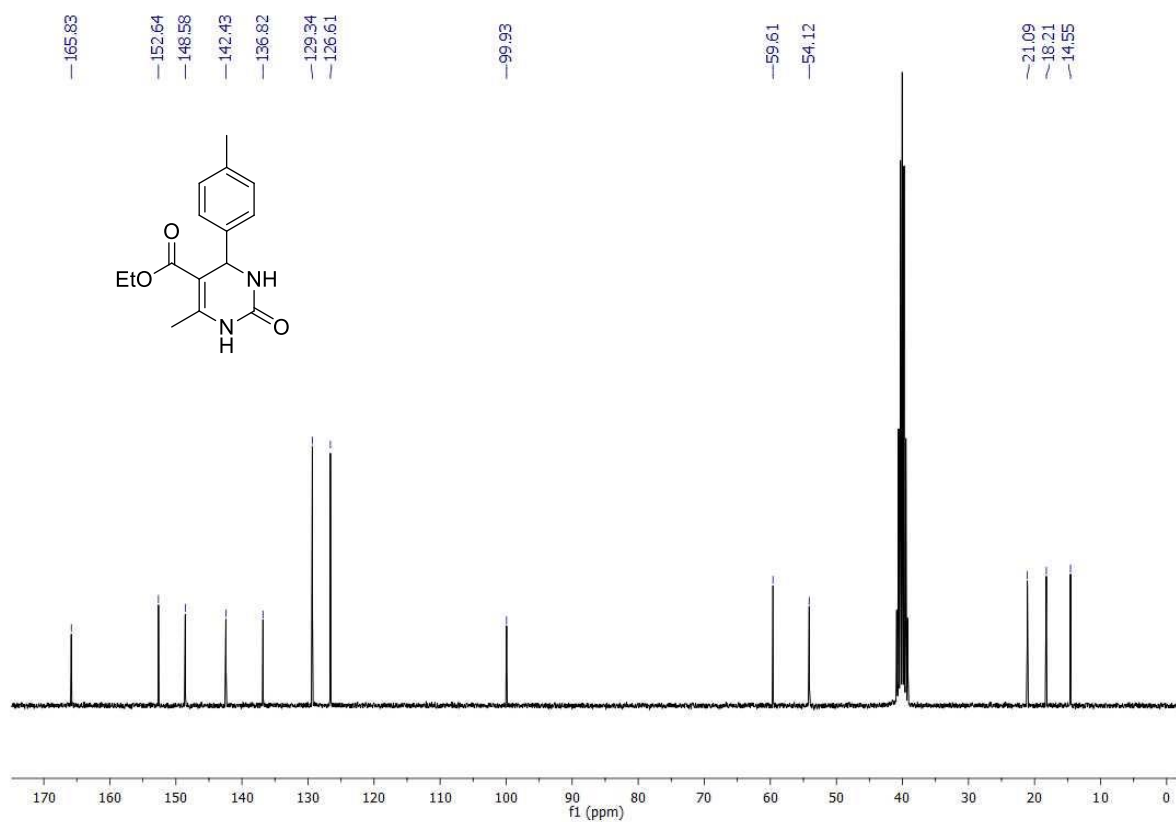


Figura 8.61: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO deuterado) do produto 7e.

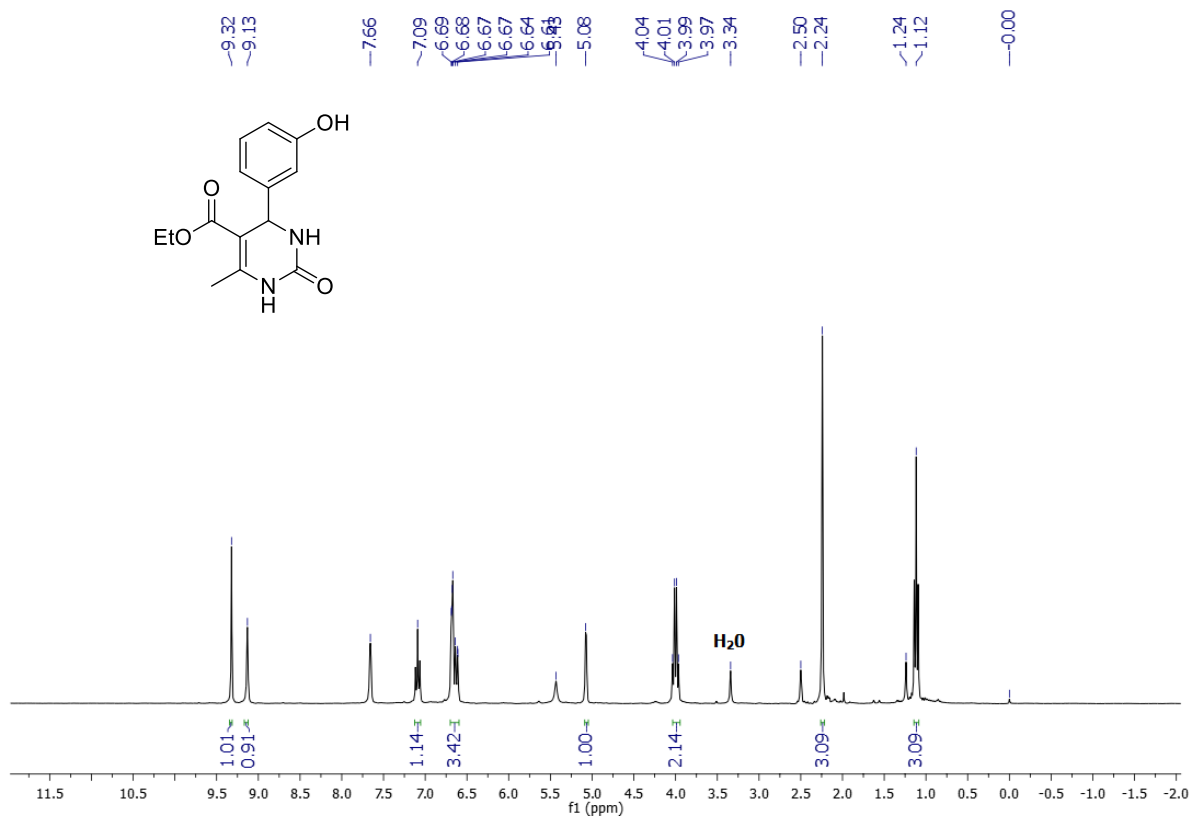


Figura 8.62: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7f.

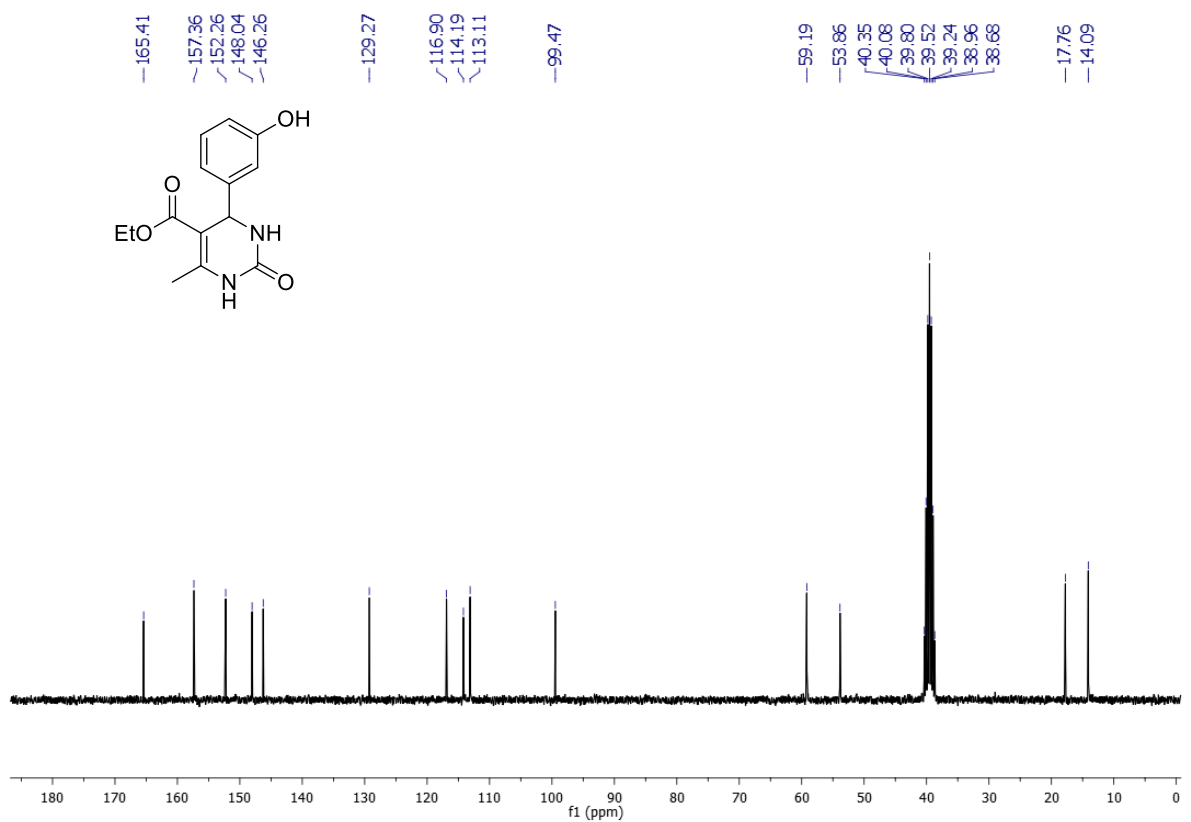


Figura 8.63: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, DMSO deuterado) do produto 7f.

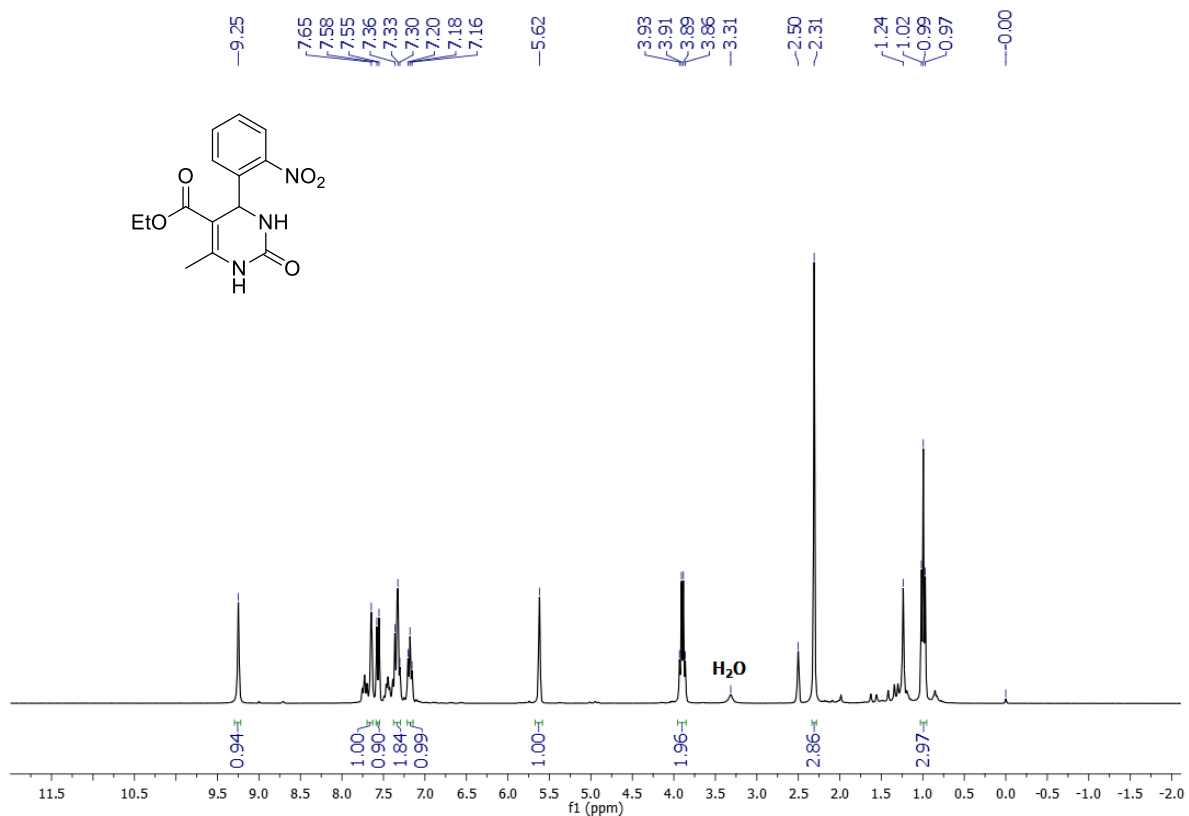


Figura 8.64: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7g.

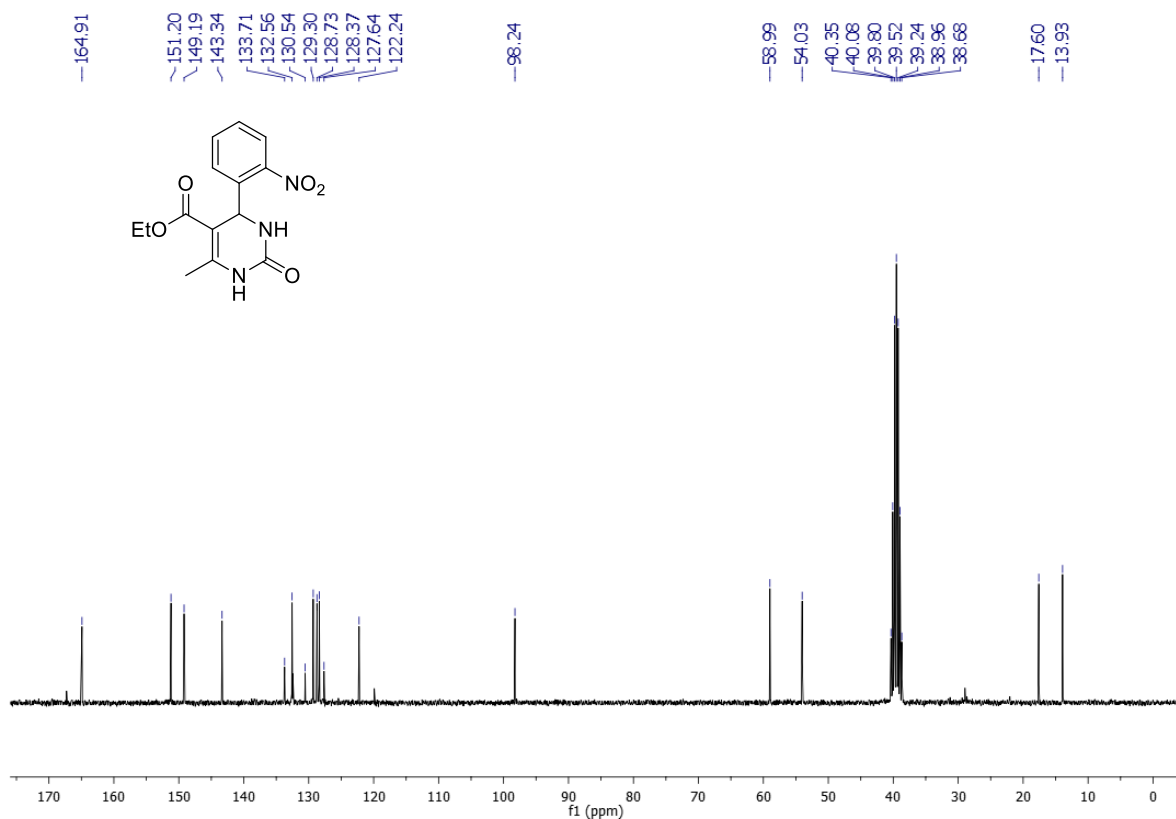


Figura 8.65: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, DMSO deuterado) do produto 7g.

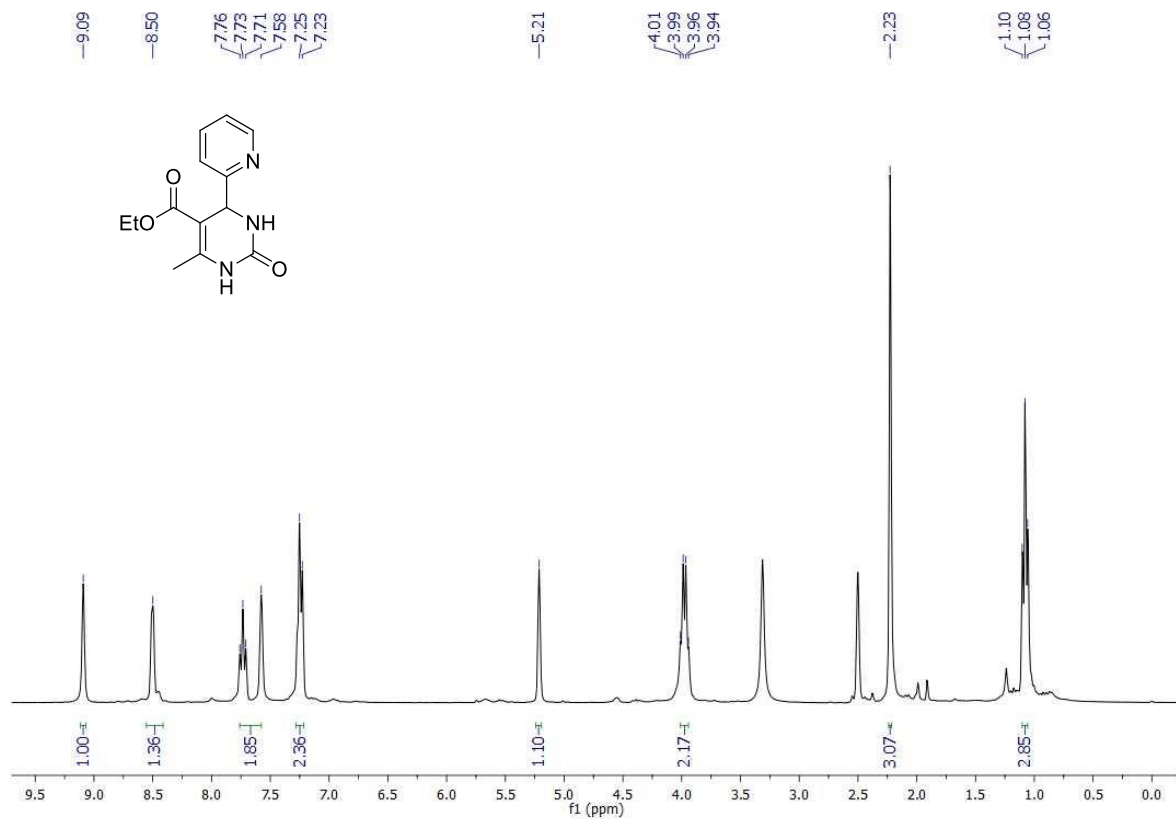


Figura 8.66: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7h.

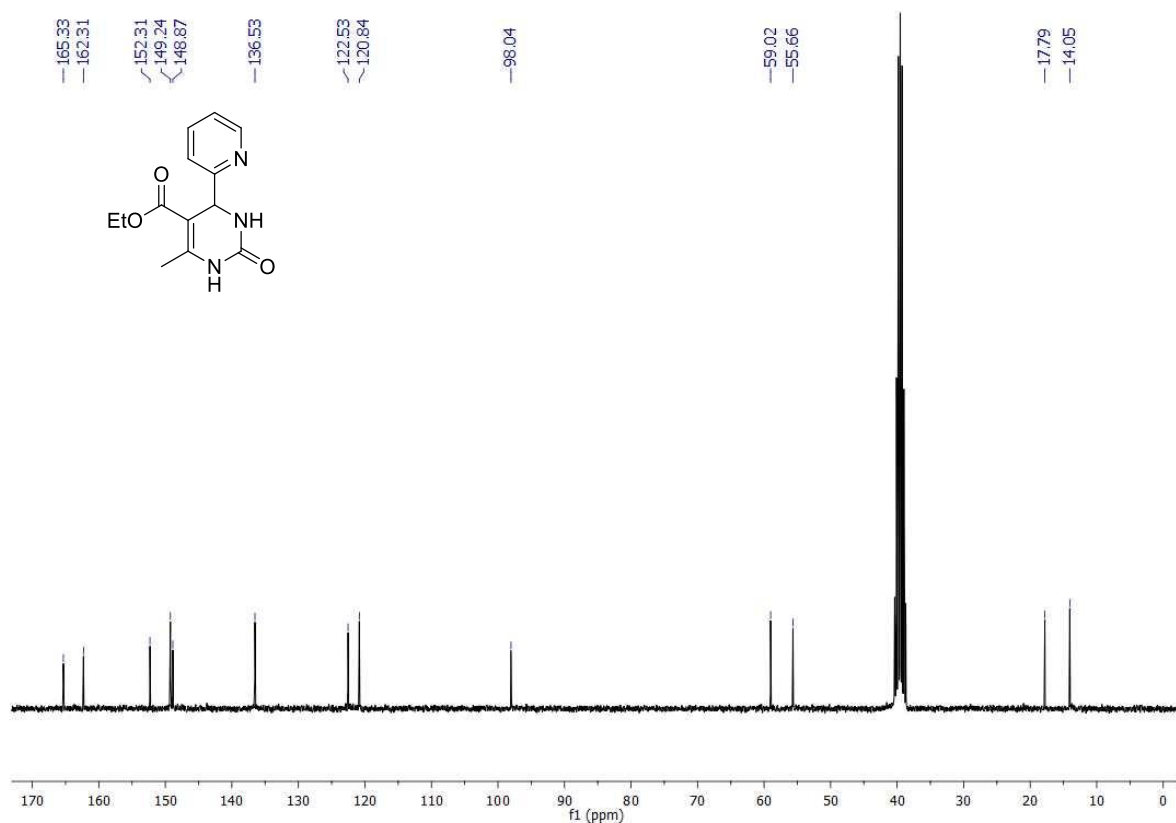


Figura 8.67: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, DMSO deuterado) do produto 7h.

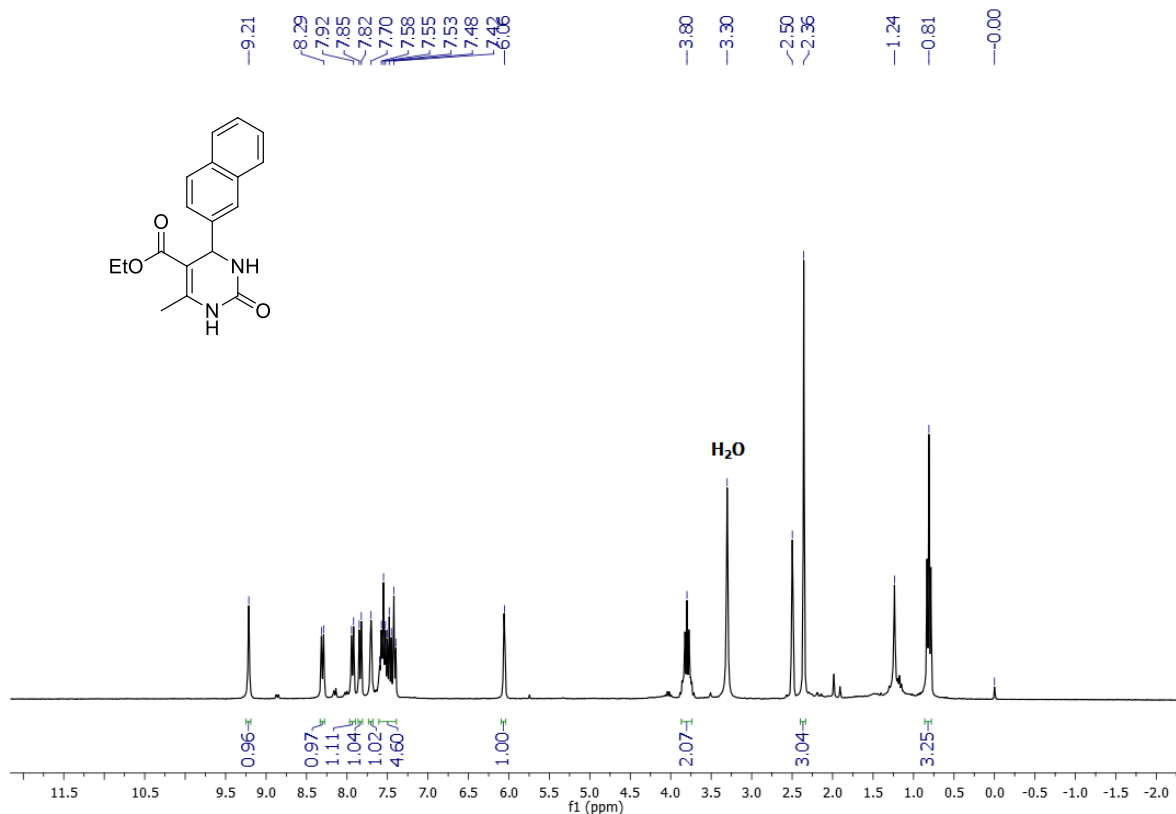


Figura 8.68: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7i.

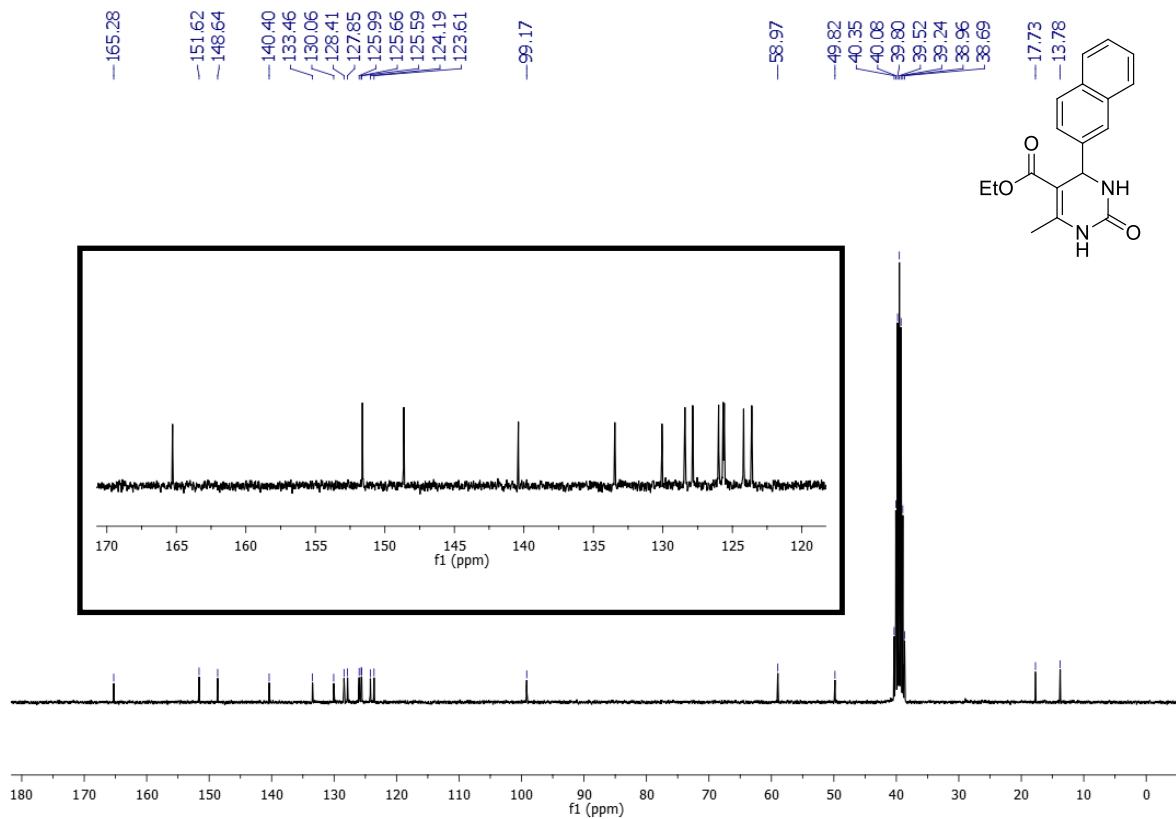


Figura 8.69: Espectro de RMN ¹³C (300 MHz, DMSO deuterado) do produto 7i.