

UNIVERSIDADE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

“Síntese quimiobiocatalítica de triazóis a partir de epóxidos por aquecimento convencional e radiação micro-ondas”

Matheus Andrade Meirelles

São Carlos

2015

Matheus Andrade Meirelles

Síntese quimiobiocatalítica de triazóis a partir de epóxidos por aquecimento convencional e radiação micro-ondas

Monografia apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como um dos requisitos para a conclusão do curso de Bacharelado em Química com Ênfase em Tecnológicas - Alimentos.

Orientador: Prof. Dr. André Luiz Meleiro Porto

São Carlos

2015

*Dedico este trabalho a minha família, meu porto seguro
durante toda essa etapa da vida.*

Agradecimentos

Aos meus pais José Roberto e Adriana, e meus avós, Vera, Orney, Paulo (*in memoriam*) e Elza (*in memoriam*), por me aconselharem e me apoiarem durante a vida, sempre me incentivando ao crescimento e me dando forças para continuar.

Aos meus irmãos Lucas, Esther e João Marcos por estarem sempre ao meu lado, ajudando e apoiando-me sempre que necessário.

A Érica pelo carinho, afeto e atenção que tem me dado praticamente durante todo esse tempo. Agradeço muito por estar ao meu lado, como companheira em todos os momentos.

A Deus pela vida concedida e por fazer tudo isso uma realidade.

Ao professor Dr. André Luiz Meleiro Porto por ter me acolhido em seu grupo de pesquisa e me ajudado a iniciar minhas atividades de pesquisa. Não só por isso, como também por ser um orientador amigo e responsável. Agradeço por ter sido meu orientador de iniciação científica.

Aos meus colegas de turma Rafael, Gabriel, Átila, Maurício, Luiz Otávio, por terem dividido essa parte da vida comigo, sendo meus companheiros por toda essa etapa.

Ao professor Dr. Alex Jeller pela amizade e pela ajuda inicial nesse trabalho.

Ao meus amigos de laboratório Willian, Darlison, David, Irlon, Natália, Lenilson e Sandra (*in memoriam*), que sempre estiveram por perto ajudando nas horas do trabalho.

Aos meus amigos de infância, Júnior, Lucas e Jonas. Obrigado por sempre manter contato independente de onde estejam. Amigos como estes levarei pro resto de minha vida.

As minhas tias, em especial minha tia Teresa, a qual me acolheu em Rio Claro durante meu primeiro semestre de faculdade e me acompanhou durante todo esse período.

A Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de iniciação científica concedida e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq) pela bolsa do programa Ciências sem Fronteiras.

Ao Instituto de Química de São Carlos (IQSC).

Resumo

O objetivo deste trabalho foi realizar a síntese de núcleos triazólicos racêmicos e enantiomericamente enriquecidos a partir dos epóxidos (\pm) -2-((aliloxi)metil)oxirano (**1a**) e (\pm) -2-((benziloxi)metil)oxirano (**1b**). A síntese dos compostos triazólicos (\pm) -1-(aliloxi)-3-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol (**3a**) e (\pm) -1-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-3-(benziloxi)propan-2-ol (**3b**) foi realizada por aquecimento convencional (A.C.) e por radiação micro-ondas (M.O.). Inicialmente foram obtidos os correspondentes (\pm) - β -azido-álcoois [(\pm) -1-(aliloxi)-3-azidopropan-2-ol (**2a**) e (\pm) -1-azido-3-(benziloxi)propan-2-ol (**2b**)] via abertura dos epóxidos (\pm) -**1a** e (\pm) -**1b** em meio aquoso na presença de azida de sódio. Para o epóxido **1a**, obteve-se 68% do (\pm) - β -azido-álcool (**2a**) em 30 min quando utilizado o aquecimento convencional. Na presença de M.O. o tempo foi reduzido para 10 minutos com um rendimento de 80%. O epóxido (**1b**) teve sua completa abertura por A.C. em 3 h, tendo rendimento de 75% para o (\pm) - β -azido-álcool (**2b**); enquanto que na presença da radiação o tempo foi reduzido à 1,5 h, obtendo-se 85% de rendimento. Posteriormente os (\pm) - β -azido-álcoois **2a** e **2b** foram submetidos à M.O. e aquecimento convencional pra promover a ciclização e obtenção dos núcleos triazólicos **3a** e **3b**. Os triazóis foram obtidos em melhores rendimentos nas reações por aquecimento convencional (**3a**, 62%; **3b**, 63%) quando comparadas às reações por M.O. (**3a**, 54%; **3b**, 52%). Entretanto, o tempo reacional foi reduzido de 2 h à 15 min para os dois compostos sintetizados (**3a**, **3b**) via M.O.. Foi possível também a síntese de triazóis enantiomericamente enriquecidos utilizando metodologia biocatalítica. Submeteram-se os (\pm) - β -azido-álcoois **2a-2b** à reação de esterificação em presença da enzima CAL-B imobilizada, isolando-se os compostos (*S*)- β -azido-álcoois **2a-2b** com excessos enantioméricos de 95%. Os (*S*)- β -azido-álcoois **2a-2b** foram então submetidos à reação de ciclização e obtenção dos núcleos triazólicos enantiomericamente enriquecidos com rendimentos de 56% (ee 95%) para o triazol (*S*)-1-(aliloxi)-3-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol (**3a**) e 55% (ee 95%) para o triazol (*S*)-1-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-3-(benziloxi)propan-2-ol (**3b**).

Abstract

The aim of this work was the synthesis of racemic and enantiomerically enriched triazoles from epoxides (\pm) -2-((allyloxy)methyl)oxirane (**1a**) and (\pm) -2-((benzyloxy)methyl)oxirane (**1b**) epoxides. The syntheses of (\pm) -1-(allyloxy)-3-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)propan-2-ol (**3a**) and (\pm) -1-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-3-(benzyloxy)propan-2-ol (**3b**) were accomplished by conventional heating and microwaves radiation. First, the compounds (\pm) - β -azido-alcohols [(\pm) -1-(allyloxy)-3-azidopropan-2-ol (**2a**) and (\pm) -1-azido-3-(benzyloxy)propan-2-ol (**2b**)] were produced by opening the epoxides (\pm) -**1a** e (\pm) -**1b** with sodium azide in water. The synthesis from the epoxide (**1a**) afforded 68% of the compound **2a** in 30 minutes when using conventional heating. In the presence of microwaves, however, the reaction time was reduced to 10 minutes with 80% yield. The reaction time for the compound **1b** using conventional heating was 3 h and gave 75% yield, whereas the reaction in microwaves occurred in 1,5 h and afforded 85% yield of compound **2b**. Thereafter, the azido alcohols **2a** and **2b** were used in a cyclization reaction to form the triazoles **3a** and **3b**. It was also used both methods, conventional heating and microwaves, in order to perform the cyclization reaction. In this case, the conventional heating gave better yields (**3a**, 62%; **3b**, 63%) than the reaction under microwaves (**3a**, 54%; **3b**, 52%). However, the reaction time was reduced from 2 h to 15 minutes when using the M.O. for both compounds. Additionally, this work shows the synthesis of the enantiomerically enriched form of the triazoles. In this case, the (\pm) - β -azido-alcohols **2a-2b** were placed to react in a esterification reaction in presence of immobilized enzyme CAL-B, and the compounds (*S*)- β -azido-álcohols **2a-2b** were isolated with ee 95%. Later, the quiral triazoles was produced from the quiral azido-alcohols with 56% yield (ee 95%) for the triazol (*S*)-1-(allyloxy)-3-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)propan-2-ol (**3a**), and 55% yield (ee 95%) for the (*S*)-1-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-3-(benzyloxy)propan-2-ol (**3b**).

Lista de Figuras

- Figura 1** – Exemplos de compostos heterocíclicos nitrogenados farmacologicamente ativos 15
- Figura 2** – Exemplos de substâncias heterocíclicas 1,2,3-triazólicas com atividades biológicas..... 16
- Figura 3** – Epóxidos utilizados na síntese de β -azido-álcoois..... 20
- Figura 4** – Cromatogramas de HPLC. (a) Padrão do (\pm)-1-(aliloxi)-3-azidopropan-2-ol (**2a**). (b) Resolução cinética do (\pm)-**2a** após 8 h de reação (32°C e 130 rpm) pela lipase de *C. antarctica*. (c) Resolução cinética do (\pm)-**2a** após 12 h de reação (32°C e 130 rpm). Coluna quiral OD-H, 5% isopropanol 95% hexano..... 31
- Figura 5** – Cromatograma obtido por HPLC do composto **2a** formado da hidrólise de seu respectivo acetato **4a**, o qual foi formado pela CAL-B. Coluna quiral OD-H, 2% isopropanol 98% hexano 32
- Figura 6** – Cromatogramas de HPLC. (a) Padrão do (\pm)-1-azido-3-(benziloxi)propan-2-ol (**2b**). (b) Resolução cinética do (\pm)-**2b** após 4 h de reação (32°C e 130 rpm) pela lipase de *C. antarctica*. (c) Resolução cinética do (\pm)-**2b** após 6 h de reação (32°C e 130 rpm). Coluna quiral OD-H, 5% isopropanol 95% hexano..... 33
- Figura 7** – Cromatograma HPLC do 1-azido-3-(benziloxi)propan-2-ol (**2b**) formado da hidrólise de seu respectivo acetato **4b**. Coluna quiral OD-H, 5% isopropanol 95% hexano... 34
- Figura 8** – Regra empírica de Kazlauskas que prevê qual enantiômero de um álcool secundário reage mais rápido em reações catalisadas por lipases. M: grupo com volume médio; L: grupo com grande volume 34

Lista de Esquemas

Esquema 1 – Síntese da 4,5-difenil-imidazolin-2-ona empregando radiação micro-ondas	13
Esquema 2 – Equilíbrios tautoméricos em sistemas 1,2,3- e 1,2,4-triazólicos	16
Esquema 3 – Equilíbrio tautomérico de 1,2,3-benzotriazóis.....	17
Esquema 4 – Precursores utilizados para a formação <i>in situ</i> do composto benzino	18
Esquema 5 – Reação geral da síntese de benzotriazóis utilizando feniltriflatos e azidas	18
Esquema 6 – Síntese de β -azido-álcoois 2a e 2a a partir de epóxidos 1a e 1b	22
Esquema 7 – Reação de ciclização para obtenção de núcleos triazólicos 3a e 3b a partir de azido-álcoois 2a e 2b por aquecimento convencional e radiação micro-ondas.	23
Esquema 8 – Esterificação enzimática de (\pm)- β -azido-álcool 2a-2b catalisada pela enzima CAL-B	24
Esquema 9 – Reação de ciclização para obtenção de núcleos triazólicos 3a e 3b enantioenriquecidos a partir de <i>S</i> -(-)- β -azido-álcoois 2a e 2b por radiação micro-ondas.....	25
Esquema 10 – Síntese dos (<i>S</i>)-1,2,3-benzotriazóis 3a e 3b	35

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Síntese dos (±)-azidoálcoois (2a-b) e (±)-benzotriazois (3a-b) por A.C. e M.O. .	26
Tabela 2 – Resolução cinética do (±)-azidoálcool (2a) utilizando diversas lipases.	28
Tabela 3 – Resolução cinética do (±)-azidoálcool (2a) por CAL-B.....	29
Tabela 4 – Resolução cinética do (±)-azidoálcool (2b) por CAL-B	30

Lista de Abreviaturas

M.O. – Micro-ondas

CAL-B – Lipase de *Candida antarctica* B

A.C. – Aquecimento Convencional

CC – Cromatografia em Coluna

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

UV – Ultravioleta

HPLC – High Performance Liquid Chromatography (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência)

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

FT-IR – Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier)

HRMS – High Resolution Mass Spectroscopy (Espectrometria de Massas de Alta Resolução)

Sumário

Agradecimentos	4
Resumo	5
Abstract.....	6
Lista de Figuras	7
Lista de Esquemas	8
Lista de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas.....	10
Sumário.....	11
1 Introdução	13
1.1 Uso de radiações micro-ondas associada à biocatálise.....	14
1.2 Síntese de compostos heterocíclicos nitrogenados.....	15
1.3 Química de benzinos na produção de 1,2,3-benzotriazóis	17
2 Objetivos.....	19
3 Metodologia.....	20
3.1 Reagentes, solventes e enzimas	20
3.2 Métodos cromatográficos	20
3.2.1 Cromatografia em coluna e em camada delgada	20
3.2.2 Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).....	21
3.3 Métodos espectroscópicos e espectrométricos	21
3.3.1 Ressonância magnética nuclear (RMN)	21
3.3.2 Espectroscopia no infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)	21
3.3.3 Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS).....	21
3.4 Rotação óptica específica	21
3.5 Preparações dos (±)-β-azido-álcoois 2a-2b	22
3.6 Preparação dos (±)-β-azido-acetatos 4a-4b	22
3.7 Síntese de núcleos (±)-1,2,3-triazólicos 3a-3b por aquecimento convencional e por radiação micro-ondas	22
3.7.1 Aquecimento convencional	22
3.7.2 Aquecimento por radiação micro-ondas.....	23
3.8 Resolução quimio-enzimática por CAL-B dos (±)-β-azido-álcoois 2a-2b	23

3.9	Determinação da configuração absoluta dos β -azido-álcool 2a-2b através da regra de Kazlauskas.....	24
3.10	Hidrólise química dos β -azido-acetatos 4a-4b	24
3.11	Síntese de núcleos 1,2,3-triazólicos 3a-3b enantioenriquecidos por M.O.	25
4	Resultados e Discussão	26
4.1	Síntese dos compostos racêmicos.....	26
4.1.1	Síntese racêmica de β -azido-álcoois 2a-2b	26
4.1.2	Síntese racêmica dos núcleos 1,2,3-triazólicos 3a e 3b	27
4.2	Síntese de compostos enantiomericamente enriquecidos por biocatálise	28
4.2.1	Resolução quimio-enzimática dos β -azido-álcoois 2a-2b	28
4.2.2	Síntese dos núcleos 1,2,3-triazólicos 3a-3b enantiomericamente enriquecidos.....	35
4.2.2.1	Síntese do (<i>S</i>)-triazol 3a	35
4.2.2.2	Síntese do (<i>S</i>)-triazol 3b	35
4.3	Caracterização dos compostos obtidos por técnicas espectroscópicas e espectrométrica	36
5	Conclusão	41
6	Referências	42
	Anexos.....	47

1 Introdução

Desde os primeiros relatos de reações empregando radiação micro-ondas (M.O.),¹ estas têm sido cada vez mais utilizadas na química orgânica,^{2,3} atuando de forma rápida e eficiente nas transformações desejadas.⁴

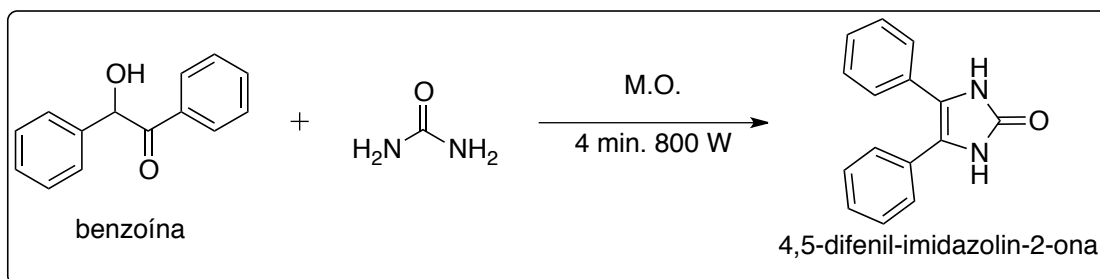
Normalmente as sínteses orgânicas quando necessitam de aquecimento são realizadas empregando uma fonte externa de calor, que comparativamente à utilização de M.O., é lenta e muitas vezes ineficiente no processo de transferência de energia para o sistema reacional.² Contudo, as M.O. produzem um calor interno eficiente para a interação direta com as moléculas (reagentes, solventes, catalisadores) da mistura reacional, reduzindo desta forma o tempo reacional com um rendimento superior na formação dos produtos desejados e maior reprodutibilidade nas reações.^{5,6,7,8,9,10}

Outra vantagem do uso de M.O. é o fato da possibilidade de uso de suportes inorgânicos. O uso destes tem sido motivo de estudo no campo do desenvolvimento sustentável, uma vez que M.O. podem reduzir ou até mesmo eliminar o uso de solventes orgânicos convencionais. Esse processo pode ser chamado de “síntese verde”. Em uma reação em fase sólida, esses suportes podem também atuar de forma catalítica para obtenção dos produtos desejados.^{2,11,12}

Estes aspectos, como a “diminuição de solventes e auxiliares” e também a “eficiência energética das condições reacionais”, além do uso “catalítico” das reações, atendem aos Princípios da Química Verde. Portanto, as M.O. permitem a utilização da química de forma ambientalmente sustentável.¹³

O exemplo a seguir ilustra a vantagem do uso de M.O., onde na reação da benzoína com a ureia, realizada na ausência de solventes orgânicos, os dois reagentes sólidos foram misturados e então submetidos às condições apropriadas (800 W, 4 min), resultando na 4,5-difenil-imidazolin-2-ona com rendimento de 88% (Esquema 1).¹⁴

Esquema 1 – Síntese da 4,5-difenil-imidazolin-2-ona empregando radiação micro-ondas



O uso de M.O. em reações químicas é aplicável em diversas áreas como biotecnologia, farmacêutica, petrolífera e polímeros. Na área de síntese orgânica, os químicos têm realizado com sucesso uma variedade de reações por M.O., tais como as reações de Diels-Alder, Heck, Mannich, hidrogenações de β -lactamas, hidrólises, desidratações, esterificações, epoxidações, reduções, condensações, proteções e desproteções e ciclizações.

15

1.1 Uso de radiações micro-ondas associada à biocatálise

Radiações M.O. também podem ser empregadas em reações biocatalíticas, sendo esta uma das áreas promissoras dentre as metodologias para preparação de reagentes e síntese de moléculas inéditas.

O uso de enzimas em biocatálise tem se mostrado cada vez mais efetivo em função da versatilidade e quantidade de reações catalisadas, condições brandas de reação, atuando de forma regio-, quimio- e enantiosseletiva.^{16,17} Dentre as enzimas de maior interesse estão as lipases, as quais são amplamente utilizadas em sínteses enantioméricas de substâncias de interesse biológico.¹⁸ Nesse contexto, destacam-se as reações de hidrólises, esterificações, transesterificações, interesterificações, amidações e epoxidações, as quais são empregadas nas sínteses de blocos quirais de fármacos e fragrâncias. As lipases catalisam as reações tanto em meio aquoso quanto em meio orgânico, além de apresentar baixo custo operacional, fácil disponibilidade e não necessitarem de cofatores.^{17,19,20}

Considerando que algumas reações catalisadas por lipases são lentas em meios não aquosos, o sinergismo com radiações M.O. pode aumentar a velocidade de reação tornando o processo mais eficiente.^{19,21}

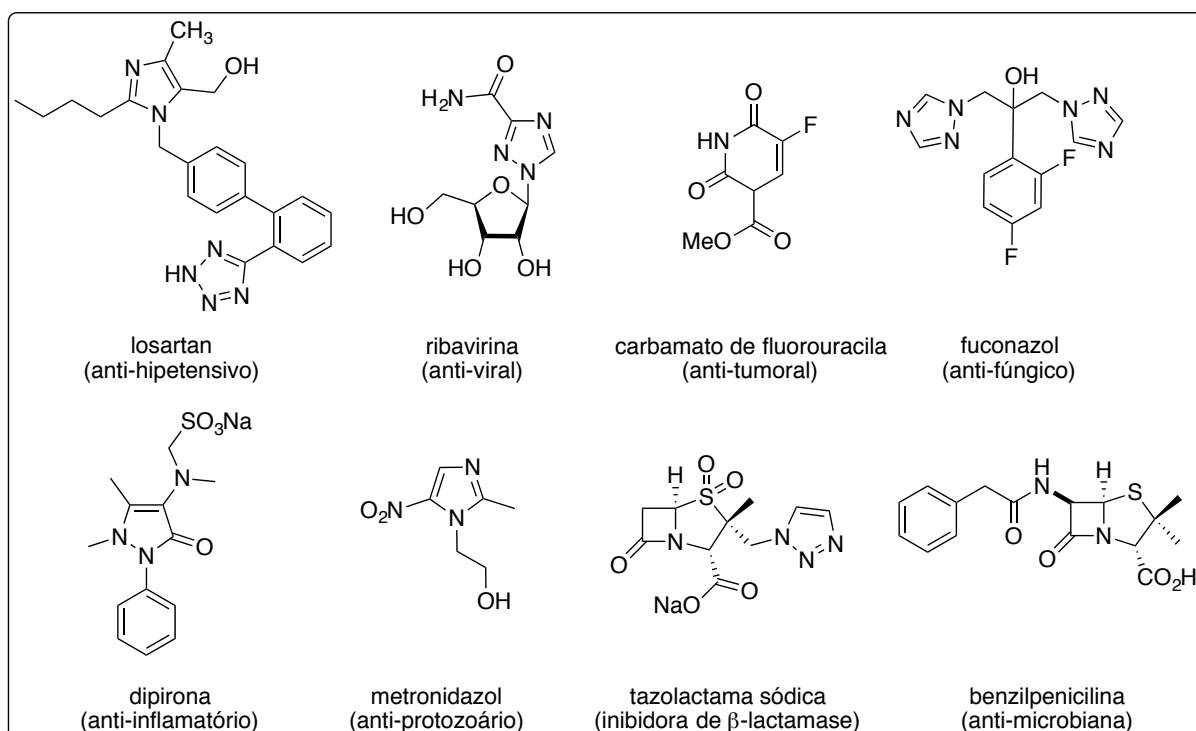
Grande parte das enzimas podem ser desnaturadas pelo aumento da temperatura na presença de M.O.,²² mas este problema pode ser minimizado utilizando enzimas imobilizadas, as quais apresentam maior estabilidade térmica quando comparadas às enzimas utilizadas em suas formas livres. Recentemente, o Grupo de Química Orgânica e Biocatálise do Instituto de Química de São Carlos, demonstrou a eficiência da radiação micro-ondas na resolução enzimática da (\pm)-mandelonitrila catalisada pela lipase de *Candida antarctica* (CAL-B).²³

Outro fator a ser considerado em relação à aplicabilidade de reações por radiação M.O. em sistemas biocatalíticos envolve os aspectos voltados ao meio ambiente, uma vez que são concordantes aos princípios da Química Verde, que visa o desenvolvimento de processos mais limpos e sustentáveis durante a preparação de produtos.⁹

1.2 Síntese de compostos heterocíclicos nitrogenados

Dentre as reações empregando radiação M.O. encontram-se os compostos heterocíclicos nitrogenados, uma classe de substâncias de considerável importância biológica e de interesse industrial, uma vez que apresentam diversas atividades farmacológicas (Figura 1).²⁴

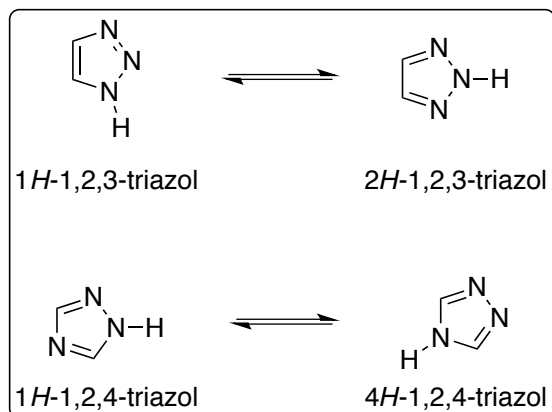
Figura 1 – Exemplos de compostos heterocíclicos nitrogenados farmacologicamente ativos



Fonte: adaptação a partir de MELO, J. O. F., 2006, p. 569.²⁴

Os sistemas triazólicos estão incluídos nessa classe de substâncias e têm despertado interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações, como explosivos, agroquímicos e fármacos.²⁵ Os triazóis são substâncias hetero-aromáticas apresentando seis elétrons em seu anel principal; aqueles que não apresentam substituintes no átomo de nitrogênio podem apresentar estruturas tautoméricas. Os triazóis são sub-classificados como vicinais (1,2,3-triazóis) ou simétricos (1,2,4-triazóis) (Esquema 2).²⁴

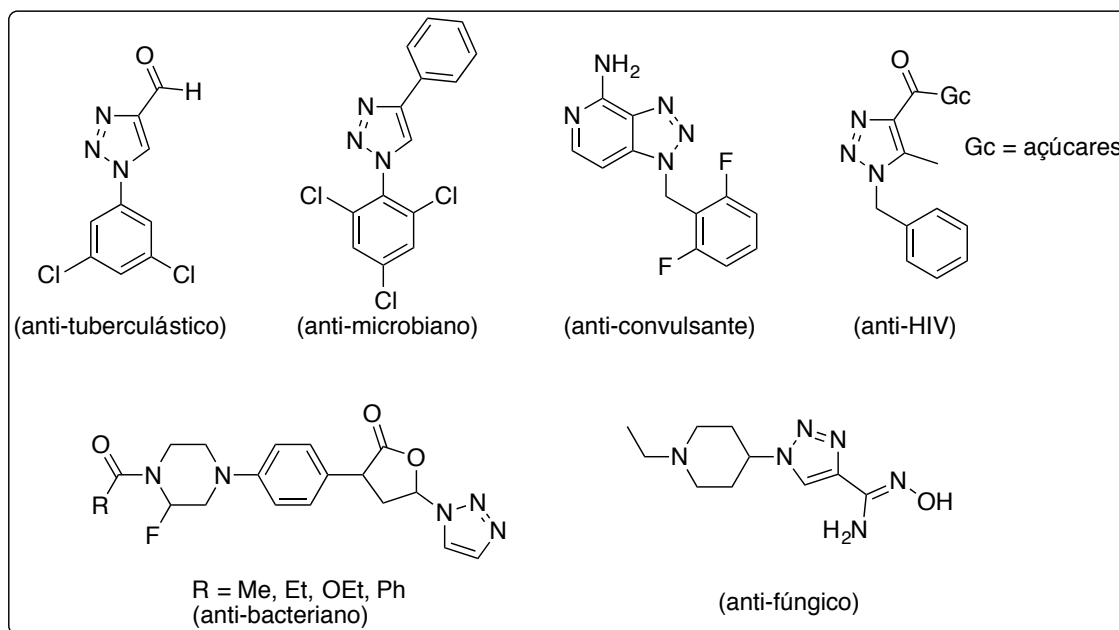
Esquema 2 – Equilíbrios tautoméricos em sistemas 1,2,3- e 1,2,4-triazólicos



Fonte: adaptação a partir de MELO, J. O. F., 2006, p. 570.²⁴

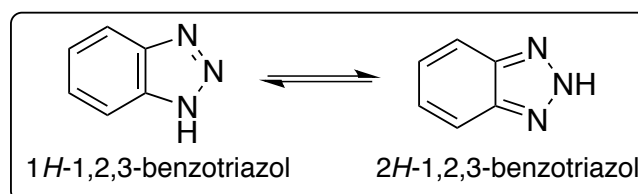
Dentre os núcleos triazólicos encontram-se os 1,2,3-triazóis, os quais têm interesse na síntese orgânica devido às propriedades biológicas que possuem, como anti-tuberculástica;²⁶ anti-microbiana,²⁷ anti-convulsante,²⁸ anti-bacteriana,²⁹ anti-HIV,³⁰ anti-fúngica,³¹ além do uso como herbicidas e retardantes de corrosão (Figura 2).

Figura 2 – Exemplos de substâncias heterocíclicas 1,2,3-triazólicas com atividades biológicas



Devido ao vasto campo de aplicação dessa classe de moléculas bioativas existem na literatura diversas rotas sintéticas a fim de se obter os 1,2,3-triazóis. Dentre essas rotas encontram-se: síntese via oxazonas, cicloadição 1,3-dipolar, ciclização [2N +1N], adição de enolatos em azidas, dentre outros.²⁴ Quando há a presença de um anel aromático fundido ao anel dos 1,2,3-triazóis com ausência de átomos de nitrogênio como pontes entre os anéis, esses compostos passam a ser chamados de 1,2,3-benzotriazóis. Os 1,2,3-benzotriazóis possuem estruturas tautoméricas (Figura 3), sendo o *1H* tautômero o mais estável. Esses compostos também podem apresentar atividade biológica.^{32,33}

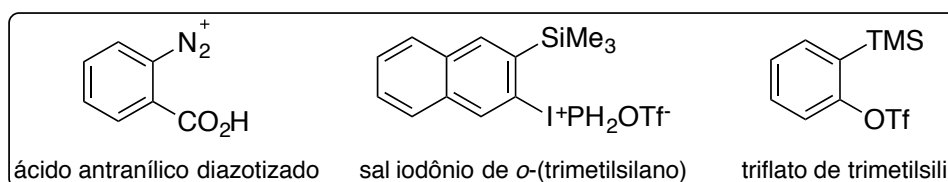
Esquema 3 – Equilíbrio tautomérico de 1,2,3-benzotriazóis



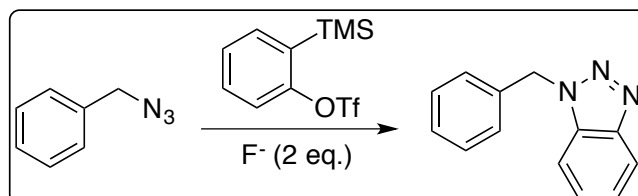
1.3 Química de benzinos na produção de 1,2,3-benzotriazóis

O uso de cobre (Cu) na catálise de reações de cicloadição [3+2] entre azidas e alquinos, comumente chamada de “click chemistry” tem crescido nos últimos anos.³⁴ Tal reação vem sendo utilizada em um vasto campo de aplicação incluindo não só a química orgânica sintética,³⁵ mas na química de polímeros,³⁶ de materiais,³⁷ e indústria farmacêutica.³⁸

Apesar de diversas formas de reações entre benzinos e azidas descritas na literatura, pesquisadores têm procurado novas metodologias dessa reação. Inicialmente era utilizado como precursor do benzino o ácido antranílico diazotizado (Esquema 4).³⁹ Entretanto, o uso desse reagente apresentava potencial risco explosivo em condições reacionais drásticas, tais como alta temperatura. Assim, fez-se com que se buscasse novas metodologias para a produção desses triazóis. Surgiu então o uso de sais iodônios de *o*-(trimetilsilil),⁴⁰ os quais também possuíam suas limitações devido a disponibilidade limitada e por serem difíceis de serem obtidos. Atualmente, os benzinos são produzidos *in situ* por *orto*-eliminação de triflatos de trimetilsilil.⁴¹ Quando benzinos são produzidos dessa maneira, há a retenção de sua alta reatividade para reações de adições nucleofílicas e anelações.⁴²

Esquema 4 – Precursores utilizados para a formação *in situ* do composto benzino

Em meio às reações chamadas “click chemistry” foram desenvolvidas as reações de cicloadição [3+2] entre benzino e diazocompostos.⁴³ Para a produção de benzotriazóis, desenvolveu-se a reação de cicloadição [3+2] entre benzino e azidas (Esquema 5), também chamadas de “benzyne click chemistry”.⁴⁴ Os 1,2,3-benzotriazóis vem sendo, desde então, estudados através dessa reação e recentes resultados mostram a aplicabilidade de M.O. na reação de ciclização entre benzinos e azidas.⁴⁵ Estudos mais recentes, empregam diversos fluorsulfatos como alternativa aos triflatos na produção de precursores de benzino para a produção de 1,2,3-benzotriazóis a partir da “benzyne click chemistry”,⁴⁶ pois são mais fáceis de serem obtidos e apresentam menor custo.

Esquema 5 – Reação geral da síntese de benzotriazóis utilizando feniltriflatos e azidas

Para esse trabalho, utilizou-se a rota elaborada por Larock *et al.*⁴⁴ no qual utilizou-se feniltriflatos na produção de benzino *in situ* para reação de ciclização entre o benzino e as azidas. Também foi feito um estudo da utilização das M.O. nas reações, a fim de comparar com os resultados obtidos a partir de aquecimento convencional (A.C.). Para atingir tais objetivos, nesse trabalho iniciou-se a rota de síntese a partir de epóxidos, que foram convertidos a azidas para posteriormente serem ciclizados.

2 Objetivos

O objetivo desse trabalho foi realizar a síntese de núcleos triazólicos racêmicos e enantiomericamente enriquecidos via síntese química e biocatalítica. As metas a serem atingidas envolveram as seguintes etapas:

1. Preparação de β -azido-álcoois **2a** e **2b** a partir de epóxidos **1a** e **1b**.
2. Preparação de núcleos triazólicos racêmicos **3a** e **3b** a partir de azido-álcoois **2a** e **2b** por M.O. e A.C..
3. Preparação de β -azido-álcoois **2a** e **2b** e β -azido-acetatos **4a** e **4b** enantiomericamente puros ou enriquecidos utilizando metodologia biocatalítica.
4. Utilização dos β -azido-álcoois enantiomericamente puros para a síntese quiral dos 1,2,3-benzotriazóis **3a** e **3b**.

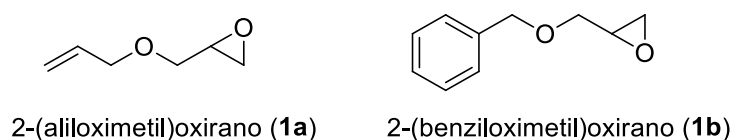
3 Metodologia

3.1 Reagentes, solventes e enzimas

(±)-2-((Aliloxi)metil)oxirano (99%) (**1a**), (±)-2-((benziloxi)metil)oxirano (99%) (**1b**), acetato de vinila (99%), acetona (99%), trifluorossulfonato de 2-trimetilsililfenila (97%), fluoreto de céσιο (99%), resina acrílica de lipase de *Candida antarctica* B ≥ 5.000 U/g, (Synonym: Novozyme 435), lipase de *Candida rugosa* (4.9 U/mg), lipase de *Rhizopus niveus* (4.49 U/mg), Amano lipase de *Burkholderia cepacia* (≥ 30 U/mg), Amano lipase de *Pseudomonas fluorescens* (≥ 20.000 U/mg), lipase de *Candida cylindracea* (4.9 U/mg) e lipase de *Porcine pancreas* (100 U/mg) foram adquiridos da Sigma-Aldrich. Azida de sódio (99%) foi adquirida da Merck. Sulfato de sódio (99%) e bicarbonato de sódio (99%) foram obtidos da Labsynth. Solventes HPLC (acetonitrila, hexano e álcool isopropílico) foram adquiridos da Panreac. Todos os reagentes, solventes e enzimas foram utilizados sem prévia purificação.

Neste trabalho foram realizados estudos com os epóxidos racêmicos comerciais 2-(aliloximetil)oxirano (**1a**) e 2-(benziloximetil)oxirano (**1b**) na preparação dos β -azido-álcoois 1-(aliloxi)-3-azidopropan-2-ol (**2a**) e 1-azido-3-(benziloxi)propan-2-ol (**2b**). A Figura 3 apresenta a fórmula estrutural dos epóxidos que foram utilizados na primeira etapa deste trabalho.

Figura 3 – Epóxidos utilizados na síntese de β -azido-álcoois



3.2 Métodos cromatográficos

3.2.1 Cromatografia em coluna e em camada delgada

Para as purificações por cromatografia em coluna (CC) utilizou-se sílica gel *flash* 60 230-400 da Across. Para as cromatografias em camada delgada (CCD) utilizou-se cromatofolhas de sílica gel 60 F₂₅₄ da Sorbent Technologies. A revelação das cromatofolhas

foi feita com soluções de ácido fosfomolibdico (6,5 g de ácido fosfomolibdico em 100 mL de álcool etílico) e luz ultra-violeta (UV). Para as fases móveis foram determinadas as misturas de solventes mais adequadas em cada situação.

3.2.2 Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)

As análises por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) foram realizadas em um equipamento da marca ShimadzuR, modelo LC-20AT, equipado com detector SPD 10AV (UV/VIS), degaseificador DGU-20A3, central de controle CBM-20AV, injetor automático Sil-20A e forno CTO 20-A, alocado em nosso laboratório. Os excessos enantioméricos dos β -azido-álcoois **2a-2b** e β -azido-acetatos **4a-4b** obtidos por resolução quimioenzimática pela reação de esterificação com a lipase de *C. antarctica*, foram determinados por HPLC utilizando coluna quiral Chiralcel OD-H (0.46 cm \times 25 cm; 5 μ m).

3.3 Métodos espectroscópicos e espectrométricos

3.3.1 Ressonância magnética nuclear (RMN)

Espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Agilent Technologies, 500/54 Premium Shielded (Central de Análises Químicas Instrumentais - IQSC) que opera nas frequências de 500 MHz (RMN ^1H) e 125MHz (RMN ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal de clorofórmio deuterado (7,26 ppm).

3.3.2 Espectroscopia no infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros no infravermelho foram obtidos em um aparelho com transformada de Fourier Bomem/MB-102, com as frequências de absorção sendo expressas em cm^{-1} .

3.3.3 Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS)

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos no aparelho LTQ OrbitrapVelos (Central de Análises Químicas Instrumentais – IQSC) da Thermo Fisher Scientific.

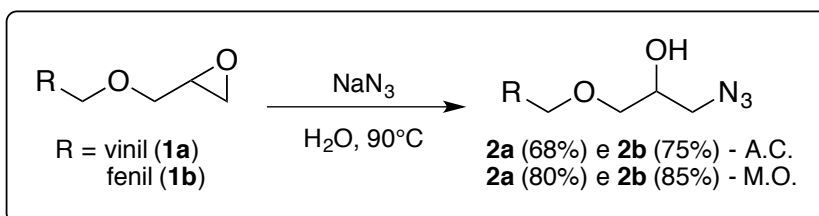
3.4 Rotação óptica específica

As rotações ópticas foram obtidas em um polarímetro JASCO P2000 equipado com lâmpada de sódio (589 nm).

3.5 Preparações dos (\pm)- β -azido-álcoois **2a-2b**

A uma solução de epóxidos **1a-1b** (1 equiv.) em 10 mL de H₂O foi adicionada a azida de sódio (NaN₃) (1,2 equiv.). A reação foi mantida a 90°C e monitorada por CCD até ser completada. Posteriormente foi feita a extração empregando acetato de etila como solvente. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio (Na₂SO₄) anidro e posteriormente filtrada e concentrada em evaporador rotativo em pressão reduzida. Os produtos **2a-2b** foram purificados por CC e seus rendimentos foram determinados. As caracterizações dos azido-álcoois **2a** e **2b** foram realizadas por técnicas espectroscópicas. Os β -azido-álcoois **2a** e **2b** foram utilizados nas etapas subsequentes da síntese para obtenção de núcleos triazólicos. O Esquema 4 apresenta a reação de síntese dos β -azido-álcoois **2a** e **2b** a partir dos epóxidos **1a** e **1b**.

Esquema 6 – Síntese de β -azido-álcoois **2a** e **2a** a partir de epóxidos **1a** e **1b**



3.6 Preparação dos (\pm)- β -azido-acetatos **4a-4b**

Os (\pm)- β -azido-álcoois **2a-2b** (0.1 mmol), piridina (0.5 mL, 6.2 mmol) e anidrido acético (Ac₂O) (0.5 mL, 5.25 mmol) foram misturados em um balão de 3 mL. A reação foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente e monitorada por CCD até ser completada. Após finalizada foi adicionado solução de HCl 10 % (1 mL) e o acetato produzido foi extraído com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e filtrada. O solvente foi evaporado em pressão reduzida e os acetatos **4a-4b** formados foram purificados por CC. Os acetatos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas.

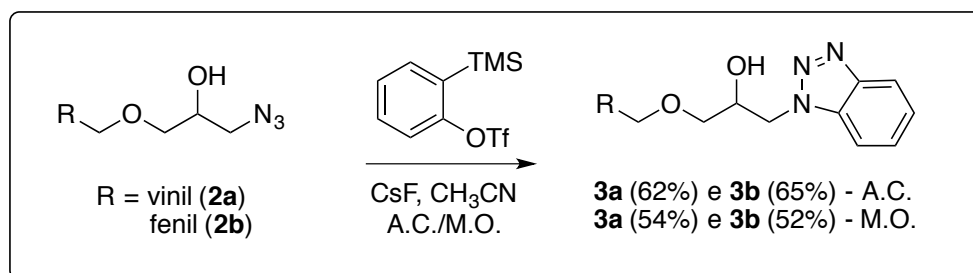
3.7 Síntese de núcleos (\pm)-1,2,3-triazólicos **3a-3b** por aquecimento convencional e por radiação micro-ondas

3.7.1 Aquecimento convencional

Em um balão de 10 mL adicionou-se o precursor de benzino - reagente comercial trifluorossulfonato de 2-trimetilsililfenila (1,2 mmol) - e o respectivo β -azido-álcool **2a-2b** (1

mmol) em 3 mL de acetonitrila tratada e seca. Posteriormente adicionou-se fluoreto de cério (CsF) (2 mmol). A reação permaneceu em agitação à temperatura de 70 °C até a reação ser completada, a qual foi monitorada por CCD. Após esse período adicionou-se 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃) e a reação foi extraída com acetato de etila (AcOEt) (3x20 mL). O solvente foi removido por pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em sílica gel com um sistema eluente de hexano e AcOEt (70:30). No Esquema 5 tem-se as reações de ciclização dos β-azido-álcoois **2a-2b** para obtenção dos triazóis e seus respectivos rendimentos. As caracterizações dos triazóis **3a** e **3b** foram realizadas por técnicas espectroscópicas.

Esquema 7 – Reação de ciclização para obtenção de núcleos triazólicos **3a** e **3b** a partir de azido-álcoois **2a** e **2b** por aquecimento convencional e radiação micro-ondas.



3.7.2 Aquecimento por radiação micro-ondas

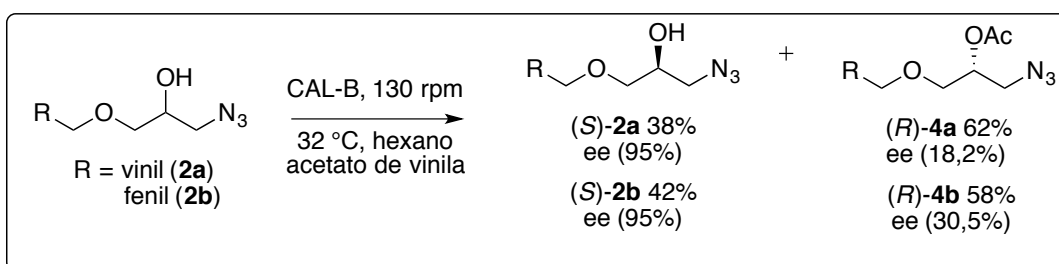
As reações foram realizadas em um balão de 25 mL no qual foram adicionados os reagentes trifluorossulfonato de 2-trimetilsililfenila (1,2 mmol), o respectivo β-azido-álcool **2a-2b** (1mmol), acetonitrila seca (3 mL), CsF (2 mmol)]. O experimento foi realizado na temperatura de 70 °C e na potência de 150-200 W. As reações foram monitoradas por CCD retirando-se alíquotas de 1,0 mL do meio reacional em tempos periódicos de acordo com cada reação. Após o fim da reação adicionou-se 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃) e a reação foi extraída com AcOEt (3x20 mL). O solvente foi removido por pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em sílica gel com um sistema eluente de hexano e AcOEt (70:30), e posteriormente caracterizado por técnicas espectroscópicas.

3.8 Resolução quimio-enzimática por CAL-B dos (±)-β-azido-álcoois **2a-2b**

Foram realizados testes para identificar a enzima mais eficiente no processo de esterificação dos β-azidoálcoois **2a-2b**. Em diferentes frascos Erlenmeyer de 50 mL, o β-

azido-álcool **2a** (100 mg) foi adicionado a 3 mL de hexano, seguido da adição das lipases *Porcine pancreas*, *Aspergillus niger*, *Candida cylindracea*, *Candida rugosa*, *Penicillium camemberti*, *Pseudomonas fluorescens* e *Candida antarctica B* (Novozym[®] 435, 68 mg, 75 % w/w) e acetato de vinila (6 equiv). A reação foi levada ao agitador orbital (130 rpm, 32 °C), monitorada por CCD e HPLC utilizando coluna quiral para identificação de seletividade dos composto formados em cada reação. Na sequência foi escolhida a melhor enzima (CAL-B) e após a reação ser completada a solução foi filtrada e concentrada no rota-evaporador por pressão reduzida. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia *flash* utilizando-se como eluentes o hexano e o acetato de etila (Esquema 8).

Esquema 8 – Esterificação enzimática de (±)-β-azido-álcool **2a-2b** catalisada pela enzima CAL-B



3.9 Determinação da configuração absoluta dos β-azido-álcool **2a-2b** através da regra de Kazlauskas

A determinação da configuração absoluta dos β-azido-álcool **2a-2b** foi determinada baseada na regra de Kazlauskas. Uma vez que já foram realizadas resoluções de β-azido-álcool com estruturas semelhantes aos compostos **2a-2b** e as configurações absolutas desses álcoois seguiram a regra de Kazlauskas, foi utilizado esse método para determinação absoluta dos produtos resultante da resolução quimiobiocatalítica utilizando a lipase CAL-B.

3.10 Hidrólise química dos β-azido-acetatos **4a-4b**

Realizou-se a hidrólise dos respectivos acetatos **4a-4b** obtidos por biocatálise pois os mesmos não apresentaram enantiorresolução na coluna quiral OD-H utilizada. Desta forma determinou-se os excessos enantioméricos dos álcoois hidrolisados.

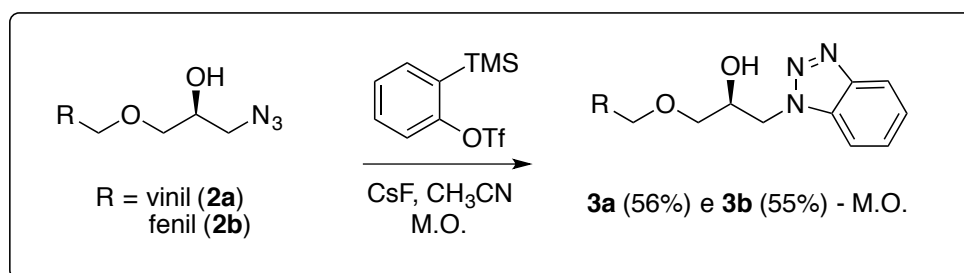
As reações foram realizadas em um balão de 5 mL no qual foram adicionados os reagentes hidróxido de potássio (KOH) (50 mg) e respectivo β-azido-acetato **4a** ou **4b** (0,5 mmol) em 2 mL de álcool etílico (EtOH). A reação foi mantida sob agitação magnética por 30 min à temperatura ambiente sendo monitorada por CCD. Após o término o solvente foi

rotaevaporado e o produto foi extraído com acetato de etila com posterior evaporação do solvente por pressão reduzida. O produto foi analisado por HPLC para identificação do excesso enantiomérico dos β -azido-acetatos (**4a** e **4b**).

3.11 Síntese de núcleos 1,2,3-triazólicos **3a-3b** enantioenriquecidos por M.O.

Para a síntese dos triazóis enantioenriquecidos empregou-se a mesma metodologia descrita na síntese de triazóis racêmicos, porém utilizou-se nessa etapa os álcoois **2a-2b** enriquecidos, obtidos pela resolução quimioenzimática (seção 3.6). As reações foram realizadas em um balão de 25 mL no qual foram adicionados os reagentes [sulfonato de 2-(trimetilsilil)fenil-trifluorometano (1,2 mmol), respectivo β -azido-álcool **2a-2b** enriquecido (1mmol), acetonitrila seca (10-20 mL) e CsF (2 mmol). O experimento foi realizado à temperatura de 70 °C e na potência de 150-200 W (Esquema 7). As reações foram submetidas a M.O. por 15 minutos. Após o fim da reação, adicionou-se 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃) e a reação foi extraída com AcOEt (3x20 mL). O solvente foi removido por pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em sílica gel com um sistema eluente de hexano e AcOEt (70:30) e posteriormente caracterizado por técnicas espectroscópicas.

Esquema 9 – Reação de ciclização para obtenção de núcleos triazólicos **3a** e **3b** enantioenriquecidos a partir de *S*-(-)- β -azido-álcoois **2a** e **2b** por radiação micro-ondas



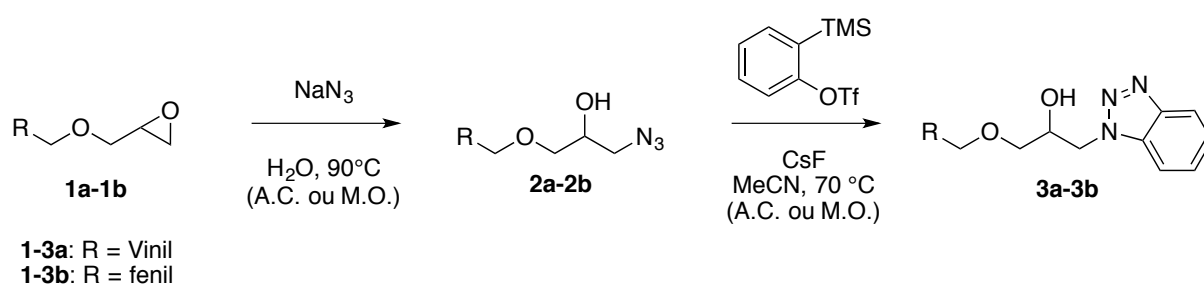
4 Resultados e Discussão

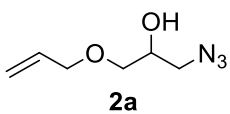
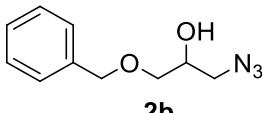
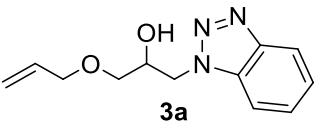
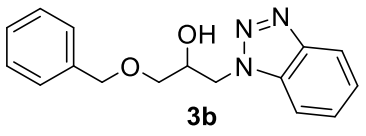
4.1 Síntese dos compostos racêmicos

4.1.1 Síntese racêmica de β-azido-álcoois 2a-2b

A reação de síntese racêmica de β-azido-álcoois **2a-2b** apresentou diferenças significativas entre as condições aplicadas (A.C. ou M.O.). Ao utilizar M.O. observou-se maior velocidade de reação e rendimentos mais elevados comparativamente ao A.C. (Tabela 1).

Tabela 1 – Síntese dos (±)-azidoálcoois (**2a-b**) e (±)-benzotriazois (**3a-b**) por A.C. e M.O.



Produto	A.C.		M.O.	
	Tempo (min)	Rendimento isolado (%)	Tempo (min)	Rendimento isolado (%)
 2a	30	68	10	80
 2b	180	75	90	85
 3a	120	62	15	54
 3b	120	63	15	52

Para a reação do epóxido **1a** houve a formação de dois compostos sendo o β -azido-álcool **2a** (Rf 0,35) e o subproduto com Rf = 0,24. Nesse trabalho não foi feita a caracterização dos subprodutos das reações. O uso de A.C. forneceu 0,7 mmol (68%) do produto desejado **2a**, com tempo reacional de 30 min. Na presença de M.O. obteve-se um rendimento de 80 % com tempo reacional de 10 min para **2a**.

Para a reação do epóxido **1b** utilizando A.C. obteve-se um rendimento de 75 % do composto **2b** (Rf = 0,28) após 3 h de reação. Houve também a formação de um subproduto (Rf = 0,20), o qual não foi isolado. Quando se utilizou M.O. o tempo reacional foi reduzido para 1,5 h com um rendimento de 85 % para **2b**.

A caracterização dos β -azido-álcoois **2a-2b** são encontradas na seção 4.3.

4.1.2 Síntese racêmica dos núcleos 1,2,3-triazólicos **3a** e **3b**

A síntese racêmica dos triazóis **3a** e **3b** a partir dos β -azido-álcoois **2a** e **2b** foi realizada também nas duas condições experimentais, na ausência e na presença de radiação micro-ondas. Para a síntese dos compostos **3a** e **3b** na presença de radiação micro-ondas foram obtidos bons resultados com relação ao tempo, porém menores rendimentos, possivelmente devido à degradação dos produtos triazólicos, uma vez que por CCD observou-se uma mistura de diversos produtos. Para a obtenção do melhor resultado possível, monitorou-se a reação para se observar em que tempo reacional a radiação micro-ondas iniciava a degradação do produto. A partir desses experimentos, escolheu-se um tempo reacional de 15 min para as reações de ciclização utilizando M.O.. Os dados obtidos estão presentes na Tabela 1.

Para a síntese dos 1,2,3-benzotriazóis **3a-3b** por A.C. utilizou-se uma temperatura de ~ 70 °C, sendo a reação finalizada em 2 h. Observou-se também por CCD a formação de subprodutos que não foram isolados. O rendimento para o triazol **3a** foi de 62 % por A.C.. Para a mesma reação utilizando M.O. o rendimento foi inferior (54 %) após 15 min de reação. Ao submeter essa reação a um tempo reacional superior a 15 min foi possível observar por CCD a decomposição do produto e formação de subprodutos no meio.

Também para a síntese do composto **3b** obteve-se um rendimento inferior ao se utilizar M.O (Tabela 1). Pode-se afirmar, entretanto, que a redução de 2 h para 15 min no tempo reacional é um resultado favorável a essa reação utilizando micro-ondas.

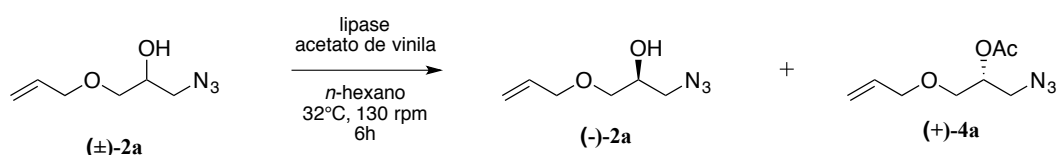
A caracterização dos 1,2,3-benzotriazóis **3a** e **3b** são encontradas na seção 4.3.

4.2 Síntese de compostos enantiomericamente enriquecidos por biocatálise

4.2.1 Resolução quimio-enzimática dos β -azido-álcoois **2a-2b**

A utilização das diferentes enzimas para a reação de esterificação mostrou que para o β -azido-álcool **2a** a lipase CAL-B produziu os melhores resultados para a reação desejada. Pode-se observar que a CAL-B resultou em um melhor excesso enantiomérico para o β -azido-álcoois **2a** (54%) comparando com as outras lipases. *Aspergillus niger*, *Porcine pancreas* e *Rhizopus niveus* não foram capazes de catalisar a reação de transesterificação. *Candida cylindracea* e *Candida rugosa* catalisaram a conversão do β -azido-álcool **2a** em β -azido-acetato **4a**; entretanto, resultaram em excessos enantiomericos inferiores (30% e 29%) ao obtido pela CAL-B (54%). Os dados obtidos estão presentes na Tabela 2.

Tabela 2 – Resolução cinética do (\pm)-azidoálcool (**2a**) utilizando diversas lipases.



Enzima	<i>c</i> (%) (\pm)- 2a	ee (%) <i>S</i> -(-)- 2a	<i>c</i> (%) <i>R</i> -(+)- 4a
<i>Candida cylindracea</i>	83	30	17
<i>Candida rugosa</i>	72	29	28
CAL-B	55	54	45
<i>Burkholderia cepacia</i>	81	2.8	19
<i>Aspergillus niger</i>	100	-	NR
<i>Porcine pancreas</i>	100	-	NR
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	92	1.3	8
<i>Rhizopus niveus</i>	100	-	NR

c = conversão determinada por análise de HPLC; ee = $(ee_R - ee_S) / (ee_R + ee_S)$; NR = não reagiu.

O excesso enantiomérico do (+)-**4a** e (+)-**4b** não foi determinado pois não houve separação dos enantiômeros na coluna quiral OD-H utilizada.

Devido à semelhança nas estruturas dos β -azido-álcoois **2a** e **2b**, a CAL-B também foi escolhida para resolução enantiomérica do composto **2b**.

Para se obter melhores resultados na resolução dos compostos as reações foram monitoradas a cada 2 h. Para o (\pm)- β -azido-álcool **2a** os melhores resultados foram alcançados após 12 h de reação, obtendo-se *S*-(-)-**2a** com 95% de excesso enantiomérico e *R*-(+)-**4a** com 62% de conversão (Tabela 3).

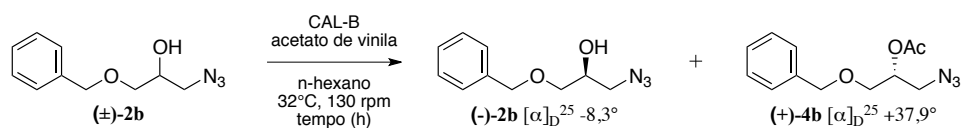
Tabela 3 – Resolução cinética do (\pm)-azidoálcool (**2a**) por CAL-B

Tempo (h)	<i>c</i> (%) (\pm)- 2a	ee (%) <i>S</i> -(-)- 2a	<i>c</i> (%) <i>R</i> -(+)- 4a
2	81	16	19
4	67	26	33
6	55	54	45
8	50	67	50
10	46	79	54
12	38 (32) ^a	95	62 (50) ^a

c = conversão determinada por análise de HPLC; ee = $(ee_R - ee_S) / (ee_R + ee_S)$; ^arendimento isolado.

Subsequentemente, o (\pm)- β -azido-álcool **2b** também foi submetido à reação com a lipase CAL-B. Para esse composto, os melhores resultados foram alcançados após 6 h de reação, resultando no *S*-(-)-**2b** com bom excesso enantiomérico (95%) e *R*-(+)-**4b** com boa conversão (*c* = 58%) (Tabela 4).

Nas análises por HPLC não houve separação dos enantiômeros dos compostos acetilados **4a-4b** na coluna quiral OD-H utilizada. Para obter os valores de excessos enantioméricos foi necessária a purificação dos acetatos, seguida de derivatização por hidrólise química. Através dos álcoois formados obteve-se os excessos enantioméricos relativos aos acetatos somente para o tempo reacional de 12 h para **4a** e de 6 h para **4b**.

Tabela 4 – Resolução cinética do (±)-azidoálcool (**2b**) por CAL-B

Time (h)	<i>c</i> (%) (±)- 2b	ee (%) <i>S</i> -(-)- 2b	<i>c</i> (%) <i>R</i> -(+)- 4b
2	71	22	29
4	52	51	48
6	42 (30) ^a	95	58 (47) ^a

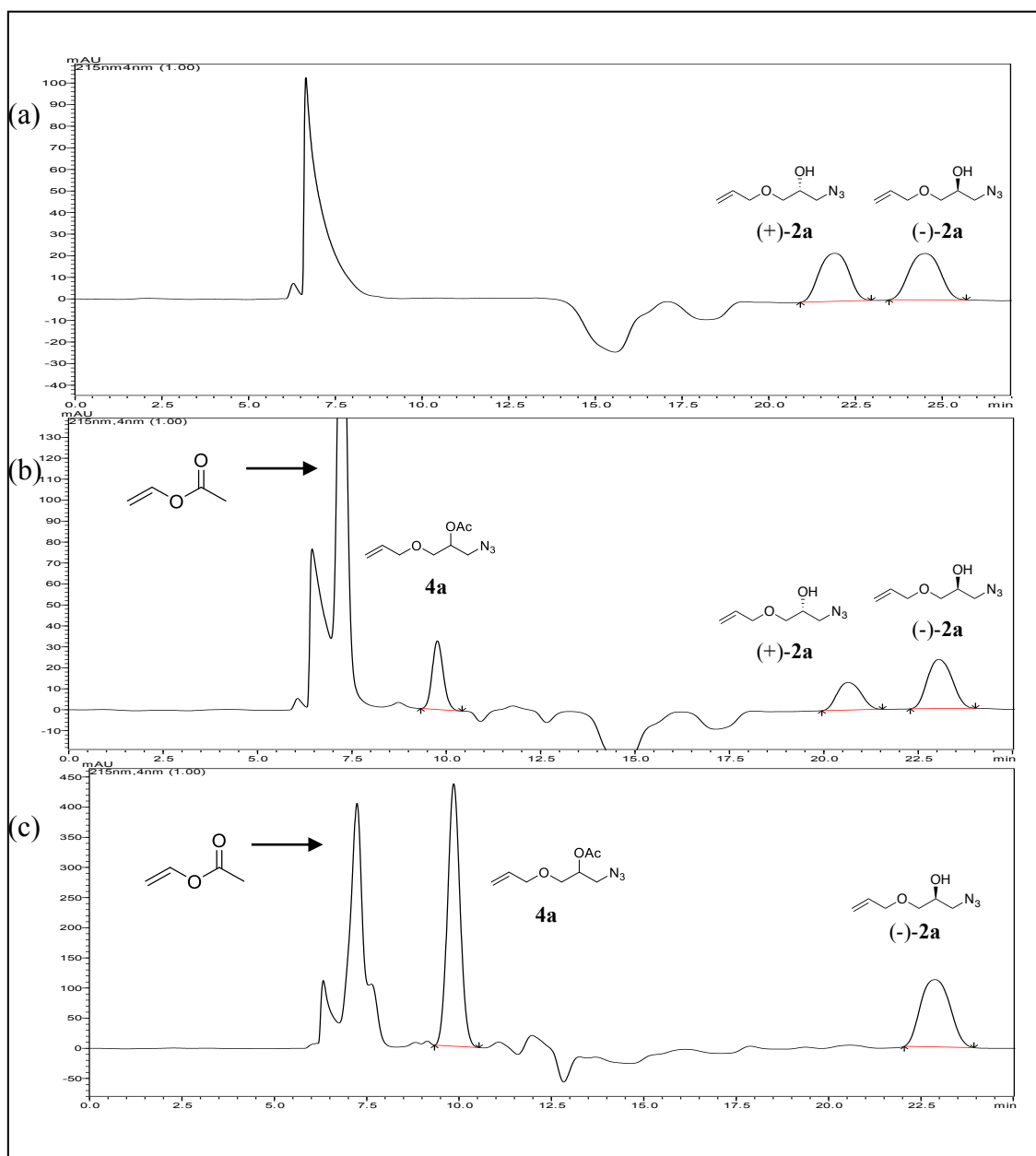
c = conversão determinada por análise de HPLC; ee = $(ee_R - ee_S) / (ee_R + ee_S)$; ^a rendimento isolado.

Devido à seletividade não muito elevada dos β-azido-álcoois **2a** e **2b** frente à CAL-B foi necessário que a reação ultrapassasse o tempo ideal de conversão (*c* = 50%) de forma a obter um maior excesso enantiomérico do álcool remanescente (**2a** e **2b**). Entretanto, esse método fez com que o rendimento fosse ligeiramente reduzido.

A reação de esterificação foi monitorada por HPLC. A Figura 4 ilustra os cromatogramas obtidos. O padrão do álcool **2a** está presente no cromatograma (a), no qual encontram-se os sinais dos dois enantiômeros. O cromatograma (b) indica a resolução após 8 h de reação, o qual revela a preferência da lipase em catalisar a esterificação do enantiômero *R*-(+)-**2a** (20,5 min) para formação do acetato (*R*)-**4a** (9,85 min). O sinal em 7,5 min corresponde ao agente acetilante utilizado, neste caso o acetato de vinila. O cromatograma (c) representa a resolução após 12 h de reação, tempo em que a reação foi finalizada.

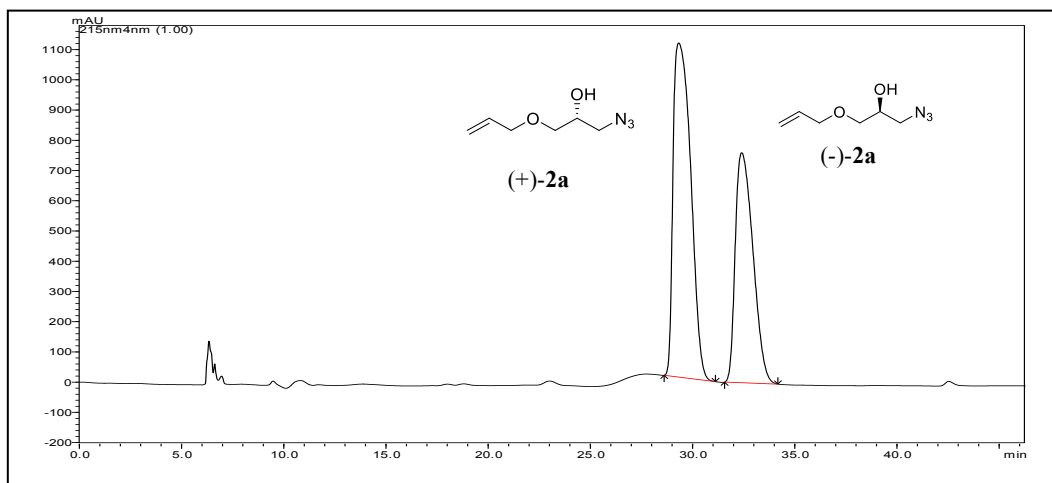
Foi realizada a análise de rotação específica do composto enantiomericamente enriquecido **2a** e obteve-se um valor de rotação óptica específica de $[\alpha]_D^{25} -12^\circ$ (*c* = 1,32 g/100 mL, CHCl₃, ee = 95%).

Figura 4 – Cromatogramas de HPLC. (a) Padrão do (\pm)-1-(aliloxi)-3-azidopropan-2-ol (**2a**). (b) Resolução cinética do (\pm)-**2a** após 8 h de reação (32°C e 130 rpm) pela lipase de *C. antarctica*. (c) Resolução cinética do (\pm)-**2a** após 12 h de reação (32°C e 130 rpm). Coluna quiral OD-H, 5% isopropanol 95% hexano



O cromatograma da derivatização do acetato **4a** formado na reação está apresentado na Figura 5, confirmando a baixa seletividade do acetato obtido na esterificação com a CAL-B. A rotação específica obtida para o composto **4a** foi $[\alpha_D]^{25} +39,9^\circ$ ($c = 1,0$ g/100 mL; CHCl_3 , $ee = 18,2\%$).

Figura 5 – Cromatograma obtido por HPLC do composto **2a** formado da hidrólise de seu respectivo acetato **4a**, o qual foi formado pela CAL-B. Coluna quiral OD-H, 2% isopropanol 98% hexano



A Figura 6 ilustra os cromatogramas da reação para o composto **2b**. O padrão do álcool **2b** está presente no cromatograma (a), no qual encontram-se os sinais dos dois enantiômeros. O cromatograma (b) indica a resolução após 4 h de reação, o qual revela a preferência da lipase em catalisar a esterificação do enantiômero *R*-(+)-**2b** (28,2 min) para formação do acetato (*R*)-**4b** (12,08 min). O sinal em 7 min corresponde ao agente acetilante utilizado, neste caso o acetato de vinila. O cromatograma (c) representa a resolução após 6 h de reação, tempo em que a reação foi finalizada.

Foi realizada a medida da rotação específica do composto **2b** enantiomericamente enriquecido e obteve-se uma rotação de $[\alpha_D]^{25} -8,3^\circ$ ($c = 1,34$ g/100 mL; CHCl_3 , ee = 95 %).

É possível observar o cromatograma da hidrólise do acetato **4b** obtido via esterificação com CAL-B na Figura 7. O cromatograma confirma a baixa seletividade do acetato **4b** na esterificação com a lipase CAL-B. A rotação específica do acetato **4b** indicou $[\alpha_D]^{25} +37,9^\circ$ ($c = 1,0$ g/100 mL; CHCl_3 , ee = 31 %).

Figura 6 – Cromatogramas de HPLC. **(a)** Padrão do (\pm)-1-azido-3-(benziloxi)propan-2-ol (**2b**). **(b)** Resolução cinética do (\pm)-**2b** após 4 h de reação (32°C e 130 rpm) pela lipase de *C. antarctica*. **(c)** Resolução cinética do (\pm)-**2b** após 6 h de reação (32°C e 130 rpm). Coluna quiral OD-H, 5% isopropanol 95% hexano

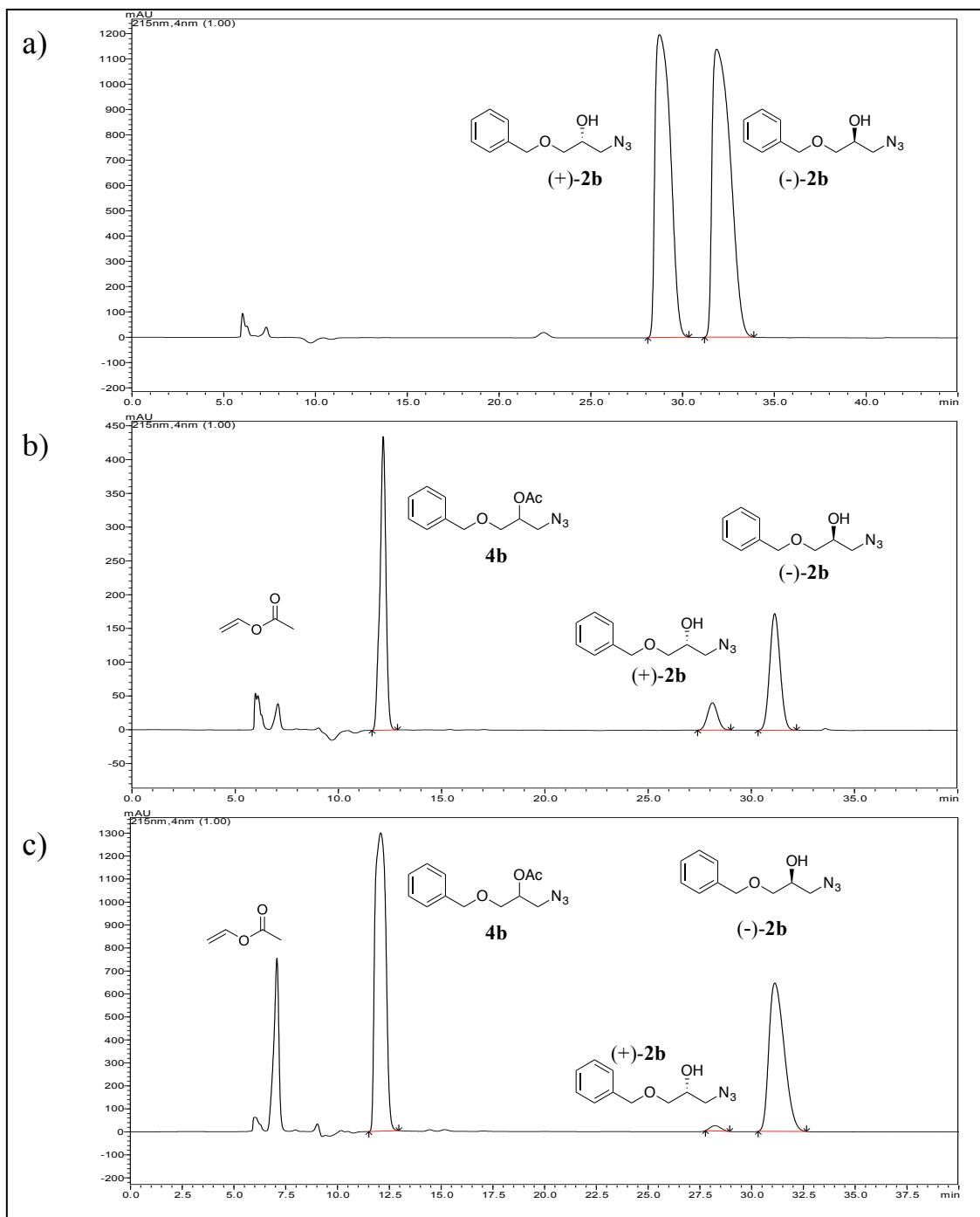
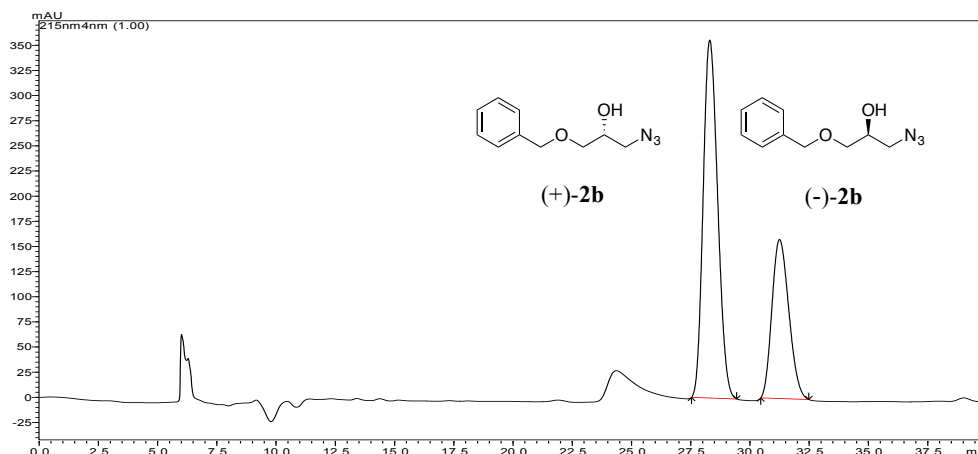


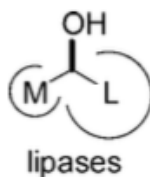
Figura 7 – Cromatograma HPLC do 1-azido-3-(benziloxi)propan-2-ol (**2b**) formado da hidrólise de seu respectivo acetato **4b**. Coluna quiral OD-H, 5% isopropanol 95% hexano.



As configurações absolutas dos álcoois e acetatos produzidos da reação de catálise enzimática foram feitas com base na regra de Kazlauskas. Segundo Kazlauskas R. J. e Jing Q.⁴⁷, as lipases possuem em seu sítio de ligação para álcoois duas cavidades hidrofóbicas de dimensões distintas, uma de grande volume e outra de médio volume. Dessa forma, quando a lipase entra em contato com um álcool secundário para realizar a catálise, há em geral uma preferência enantiomérica na reação.

Segundo a regra empírica, em uma reação de esterificação o enantiômero ilustrado na Figura 8 reage mais rapidamente. Portanto, o enantiômero *R* dos (\pm)-azido-álcoois **2a-2b** é aquele que reage mais rapidamente, produzindo os acetatos (*R*)-**4a** (*R*)-**4b** e os álcoois (*S*)-**2a** (*S*)-**2b**.

Figura 8 – Regra empírica de Kazlauskas que prevê qual enantiômero de um álcool secundário reage mais rápido em reações catalisadas por lipases. M: grupo com volume médio; L: grupo com grande volume



Fonte: Qing J., 2008, pg.725⁴⁷

4.2.2 Síntese dos núcleos 1,2,3-triazólicos **3a-3b** enantiomericamente enriquecidos

A síntese dos triazóis **3a-3b** enantiomericamente enriquecidos foi realizada por M.O. utilizando como reagentes os β -azido-álcoois *S*-(-)-1-(aliloxi)-3-azidopropan-2-ol (**2a**) e *S*-(-)-1-azido-3-(benziloxi)propan-2-ol (**2b**) enriquecidos no processo de resolução quimio-enzimática. Dessa forma obteve-se os núcleos triazólicos **3a-3b** correspondentes aos seus respectivos precursores com excessos enantioméricos elevados (ee = 95%).

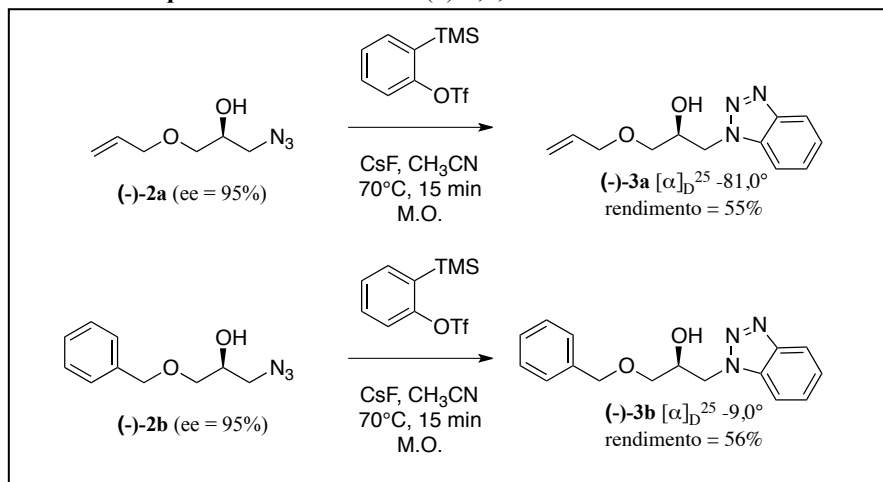
4.2.2.1 Síntese do (*S*)-triazol **3a**

A síntese do triazol (*S*)-1-(aliloxi)-3-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol (**3a**) foi realizada por M.O. Como observado na reação para formação dos triazóis racêmicos, o tempo de 15 min à temperatura de 70 °C foi o mais adequado, mesmo havendo a presença do β -azido-álcool **2a**. O triazol (*S*)-**3a** foi purificado utilizando cromatografia em sílica gel e obteve-se um rendimento de 56% (ee = 95%) (Esquema 7). Foi realizada a análise de rotação específica do triazol (*S*)-**3a** enriquecido e obteve-se um valor de $[\alpha_D]^{25} -81^\circ$ ($c = 0,75$ g/100 mL, CHCl₃, ee = 95%).

4.2.2.2 Síntese do (*S*)-triazol **3b**

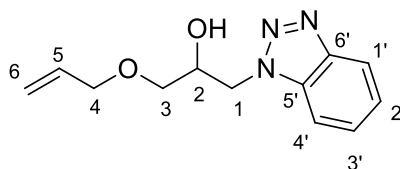
A síntese do triazol (*S*)-1-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-3-(benziloxi)propan-2-ol **3b** foi também realizada por M.O. As condições reacionais foram as mesmas utilizadas para o triazol **3a**. O produto foi purificado utilizando cromatografia em sílica gel e obteve-se um rendimento de 55% do (*S*)-triazol **3b** enantiomericamente enriquecido (ee = 95%). Foi realizada a medida da rotação específica do composto (*S*)-**3b** e obteve-se uma rotação de $[\alpha_D]^{25} -9,0^\circ$ ($c = 0,75$ g/100 mL; CHCl₃, ee = 95 %).

Esquema 10 – Síntese dos (*S*)-1,2,3-benzotriazóis **3a** e **3b**



4.3 Caracterização dos compostos obtidos por técnicas espectroscópicas e espectrométrica

Caracterização do composto (\pm)-1-(aliloxi)-3-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol (**3a**):



O espectro de RMN ^1H foi utilizado na caracterização do triazol **3a**. O dublo dubleto em δ 3,42 corresponde H-3_a que acopla com o H-2 e o outro hidrogênio do próprio carbono 3 (H-3_b). O duplo dubleto em δ 3,51 corresponde ao H-3_b que da mesma maneira, acopla com o hidrogênio H-3_a e o H-2. Isso ocorre devido ao fato dos hidrogênios do carbono 3 serem diastereotópicos. O duplo tripleto em δ 3,99 corresponde aos H-4, que acoplam com o H-5 na forma de dubleto e com os H-6 de longa distância na forma de tripleto. O quinteto largo em δ 4,37 corresponde ao H-2 que interage com os H-3 e H-1. Os duplos dubletos em δ 4,71 e 4,80 são gerado pelos H-1, que da mesma forma que os H-3 são diastereotópicos e acoplam com o H-2 e entre eles (geminal). Os duplos quartetos em δ 5,19 e 5,26 são correspondentes aos H-6, o qual a interação com o H-5, os H-4 e entre eles (geminal), sendo o sinal em 5,26 do H-*trans* devido ao maior J de interação *trans*. O duplo duplo tripleto em 5,87 corresponde ao H-5, que acopla com o H-*cis*-6 com $J = 10,4$ Hz, com o H-*trans*-6 com $J = 17,2$ Hz e com os H-4 com $J = 5,7$ Hz. Na região mais desblindada se encontram os hidrogênios do anel aromático triazólico, o qual os dois duplos duplos dubletos correspondem aos H-2' e H-3' que acoplam cada um com todos os outros hidrogênios do anel (H-1', H-2', H-3', H-4') com J distintos. Já os duplos tripletos correspondem aos H-1' e H-4', os quais são mais desblindados devido a proximidade com os átomos de N. Ambos acoplam também com todos os hidrogênios do anel. Entretanto, para esse caso foi encontrado um mesmo valor de J para as posições *meta* e *para*, gerando duplos tripletos ao invés de duplos duplos dubletos.

No espectro de RMN ^{13}C do triazol **3a** pode-se observar todos os sinais dos carbonos presentes no composto sintetizado. Pode-se observar as semelhanças entre o triazol **3a** e o azido-álcool **2a**. Os sinais em δ 50,5, 69,2, 70,7 e 72,6 correspondem aos C-1, C-2, C-4 e C-3 respectivamente. Acima de δ 100 encontram-se os sinais mais desblindados devido as duplas ligações. Os carbonos olefinicos também presentes no azido-álcool **2a** mantêm os mesmos

padrões de sinais, o qual para o C-6 tem-se o sinal correspondente em 117,2 e o C-5 gera o sinal em 133,4. Os sinais em 109,9 e 119,0 foram atribuídos aos C-4' e C-1' respectivamente. O sinal em 123,7 corresponde ao C-2' e o sinal em 127,03 ao C-3'. O C-5' apresenta-se em 133,48 e o carbono mais desblindado da molécula (C-6') gera um sinal em 144,9.

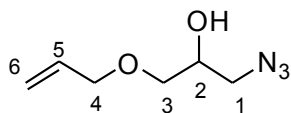
No espectro de infravermelho do alil triazol foram observadas bandas características de diferentes grupos funcionais, correspondentes às vibrações e estiramentos de ligações O-H (3376 cm^{-1}), C-H do grupo alil (3080 cm^{-1}), C=C (1615 cm^{-1}), C-N (1103 cm^{-1}), dentre outras. Uma observação interessante foi a ausência do sinal da azida em 2104 cm^{-1} , antes presente no azido-álcool **2a** e a presença de sinais de aromáticos entre 700 a 1400 cm^{-1} .

O espectro de massas de alta resolução para o triazol **3a** forneceu o valor de 234,12274 (aduto H^+) e 256,10464 (aduto Na^+) o que são condizentes com a fórmula molecular $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_2$ (aduto Na^+) e $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ (aduto H^+). O valor de massas calculado para a fórmula $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ corresponde a 233,11487 (sem o aduto de sódio e hidrogênio). Os valores de 467,23834 e 489,21994 correspondentes aos dímeros do composto com aduto de hidrogênio e sódio, respectivamente. Assim concluiu-se que o composto sintetizado corresponde ao triazol **3a**.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.42 (dd; $J = 9,8, 5,6\text{ Hz}$, 1H; H-3_a); 3.51 (dd; $J = 9,8, 4,8\text{ Hz}$, 1H; H-3_b); 3.99 (dt; $J = 5,7, 1,2\text{ Hz}$; 2H; H-4); 4.37 (quin; $J = 5,1\text{ Hz}$; 1H; H-2); 4.71 (dd; $J = 14,3, 6,4\text{ Hz}$, 1H; H-1_a); 4.80 (dd; $J = 14,3, 4,6\text{ Hz}$, 1H; H-1_b); 5.19 (dq; $J = 10,4, 1,2\text{ Hz}$; 1H; H_{cis}-6); 5.26 (dq; $J = 17,2, 1,6\text{ Hz}$; 1H; H_{trans}-6); 5.87 (ddt; $J = 17,2, 10,4, 5,7\text{ Hz}$; 1H; H-5); 7.34 (ddd; $J = 8,3, 6,9, 1,0\text{ Hz}$, 1H; H-2'); 7.48 (ddd; $J = 8,4, 6,9, 1,0\text{ Hz}$, 1H; H-3'); 7.63 (dt; $J = 8,4, 0,9\text{ Hz}$, 1H; H-4'); 8.00 (dt; $J = 8,4, 0,9\text{ Hz}$, 1H; H-1'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 50,5 (C-1); 69,2 (C-2); 70,7 (C-4); 72,06 (C-3); 109,9 (C-4'); 117,2 (C-6); 119,0 (C-1'); 123,7 (C-2') 127,06 (C-3'); 133,48 (C-5'); 133,8 (C-5); 144,9 (C-6'); FT-IR (cm^{-1}): 3385, 3070, 2900, 2862, 2360, 2341, 1456, 1109, 933, 748. HRMS calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ 256.10620, encontrado 256.10464.

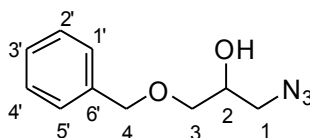
Todos os demais compostos foram também caracterizados (RMN, IV, HRMS) e os dados espectroscópicos estão descritos a seguir:

Caracterização do composto 1-(aliloxi)-3-azidopropan-2-ol (**2a**):



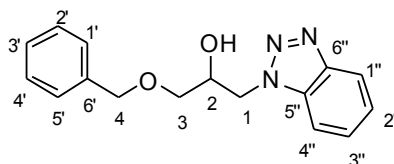
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3,36 (dd, $J = 5,7, 1,3$ Hz, 1H, H-1_a); 3,4 (dd, $J = 10,4, 1,3$ Hz, 1H, H-1_b); 3,46 (dd, $J = 9,6, 6,2$ Hz, 1H, H-3_a); 3,50 (dd, $J = 9,6, 4,3$ Hz, 1H, H-3_b); 3,92 – 3,98 (m, 1H, H-2); 4,03 (dt, $J = 5,7, 1,3$ Hz, 2H, H-4); 5,21 (dq, $J = 10,4, 1,3$ Hz, 1H, H_{cis}-6); 5,28 (dq, $J = 17,2, 1,6$ Hz, 1H, H_{trans}-6); 5,89 (ddt, $J = 17,2, 10,4, 5,7$ Hz, 1H, H-5); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 53,4 (C-1); 69,6 (C-3); 71,1 (C-2); 72,3 (C-4); 117,6 (C-6); 134,1 (C-5); FT-IR (cm^{-1}): 3421, 2920, 2866, 2104, 1276, 1087; HRMS calculado para $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ 180.07490, encontrado 180.07402.

Caracterização do composto 1-azido-3-(benziloxi)propan-2-ol (**2b**):



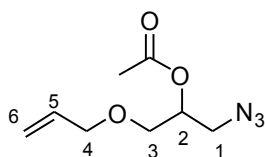
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3,34 – 3,43 (m, 2H, H-1); 3,50 (dd, $J = 9,6, 4,3$ Hz, 1H, H-3_a); 3,54 (dd, $J = 9,6, 4,3$ Hz, 1H, H-3_b); 3,97 (tt, $J = 6,1, 4,7$ Hz, 1H, H-2); 4,56 (s, 2H, H-4); 7,29 – 7,39 (m, 5H, H-1', 2', 3', 4' and 5'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 53,5 (C-1); 69,7 (C-2); 71,2 (C-4); 73,5 (C-3); 127,8 (C-3'); 127,9 (C-2' and C-4'); 128,5 (C-1' and C-5'); 137,5 (C-6'); FT-IR (cm^{-1}): 3425, 3088, 3064, 3032, 2920, 2866, 2102, 742, 700; HRMS calculado para $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ 230.09055, encontrado 230.08900.

Caracterização do composto (\pm)-1-(1H-benzo[d][1,2,3]triazolo-1-il)-3-(benziloxi)propan-2-ol (**3b**)



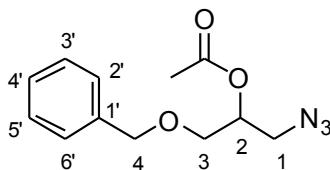
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,48 (dd, $J = 9,7, 5,6$ Hz, 1H; H-3_a); 3,57 (dd, $J = 9,7, 4,7$ Hz, 1H; H-3_b); 4,39 (br. s; 1H; H-*hidroxil*); 4,53 (s; 2H; H-4); 4,71 (dd, $J = 14,3, 6,5$ Hz, 1H; H-1_a); 4,80 (dd, $J = 14,4, 4,5$ Hz, 1H; H-1_b); 7,27 – 7,38 (m, 6H;); 7,47 (ddd; $J = 8,1, 6,9, 1,0$; 1H; H-3''); 7,61 (dt; $J = 8,4, 0,9$; 1H; H-4''); 8,01 (dt; $J = 8,3, 1,0$; 1H; H-1''); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145,6 (C-6''); 137,4 (C-6'); 133,7 (C-5''); 128,5 (C-2' and 4'); 127,8 (C-3'); 127,4 (C-1' and C-5'); 123,9 (C-2'' and C-3''); 119,7 (C-1''); 109,9 (C-4''); 73,6 (C-3); 71,0 (C-4); 69,6 (C-2); 50,6 (C-1). IV (cm^{-1}): 3383, 3062, 3032, 2900, 2864, 2358, 1614, 1496, 1454, 1228, 1101; HRMS calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ 306.12185, encontrado 306.12030.

Caracterização do composto 1-(aliloxi)etilo-3-azidopropan-2-il (**4a**):



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,10 (s; 3H; $-\text{CH}_3$); 3,49 (d; $J = 5,2$ Hz; 2H; H-1); 3,56 (dd; $J = 5,2, 1,3$ Hz; 2H; H-1); 4,00 (ddt; $J = 5,5, 4,0, 1,4$ Hz, 2H; H-1); 5,09 (quin; $J = 5,2$ Hz; 1H; H-2); 5,20 (dq; $J = 10,4, 1,3$ Hz; 1H; H-*cis*-6); 5,27 (dq; $J = 17,2, 1,6$ Hz; 1H; H-*trans*-6); 5,87 (ddt; $J = 17,2, 10,4, 5,6$ Hz, 1H; H-5); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21,2 ($-\text{CH}_3$); 51,1 (C-1); 68,4 (C-3); 71,5 (C-4); 72,5 (C-2); 117,8 (C-6); 134,3 (C-5); 170,4 ($-\text{C}=\text{O}$); IV (cm^{-1}): 2931, 2870, 2104, 1747, 1446, 1373, 1234. HRMS calculado para $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ 200.10352, encontrado 200.10217.

Caracterização do composto 1-azido-3-(benziloxi)etilo-propano-2-il (**4b**):



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,1 (s; 3H; $-\text{CH}_3$); 3,48-3,54 (m; 2H; H-1); 3,56-3,64 (m; 2H; H-3); 5,12 (quin; $J = 5,2$ Hz; 1H; H-2); 7,28-7,39 (m; 5H; H-2',3',4', 5' e 6'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20,9 ($-\text{CH}_3$); 50,9 (C-1); 68,2 (C-3); 71,2 (C-2); 73,4 (C-4); 127,6 (C-4'); 127,8 (C-3' and C-5'); 128,4 (C-2' and C-6'); 137,5 (C-1'); 170,1 (C=O); IV (cm^{-1}): 3064, 3032, 2935, 2868, 2104, 1743, 1454, 1373, 1236. HRMS calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ 272.10111, encontrado 272.10010.

Os dados espectrais de todos os compostos estão presentes no Anexo.

5 Conclusão

Através da reação de abertura dos epóxidos **1a** e **1b** por NaN_3 na ausência e presença de radiação micro-ondas foi possível avaliar a diferença do tempo reacional e do rendimento obtido para os β -azido-álcoois **2a** e **2b**. As reações na formação dos β -azido-álcoois **2a** e **2b** na presença de radiação micro-ondas foram mais efetivas, diminuindo o tempo reacional e fornecendo melhores rendimentos dos produtos desejados.

Nas reações de ciclização para a formação dos 1,2,3-triazóis **3a** e **3b** pode-se avaliar a diferença dos efeitos causados pela M.O.. Para reação por M.O. observou-se a degradação dos reagentes e/ou produtos em tempos reacionais superiores a 15 min, formando uma mistura de compostos sendo inviável de ser aplicada na síntese dos triazóis **3a** e **3b**. Para tempos inferiores a 15 min a reação de formação do composto **3a** teve como rendimento 54%. Para a síntese do composto **3b** a radiação M.O. forneceu um rendimento de 52%. Já as reações por A.C. forneceram rendimentos superiores para os triazóis **3a** (62%) e **3b** (63%), porém foi necessário um tempo mais longo (2 h) para reação.

Assim, a radiação M.O. mostrou-se eficiente para reações de abertura de epóxidos **1a** e **1b** uma vez que sua utilização gerou melhores resultados. Para a síntese de benzotriazóis **3a** e **3b**, entretanto, a utilização de M.O. acelerou a reação resultando em rendimentos inferiores.

Através do estudo realizado foi possível também realizar a síntese dos triazóis **3a-3b** em suas formas enantiomericamente enriquecidas. A lipase de CAL-B catalisou a resolução quimioenzimática fornecendo os (*S*)- β -azido-álcoois **2a-2b** enantiomericamente enriquecidos através da reação de esterificação seletiva dos respectivos álcoois racêmicos (\pm)-**2a-2b**. Pôde-se observar que a enzima não foi estritamente seletiva a um único enantiômero nos dois exemplos realizados, porém houve uma preferência na esterificação dos (*R*)- β -azido-álcoois permitindo o isolamento dos (*S*)- β -azido-álcoois com alto excesso enantiomérico (ee 95%). Através dos (*S*)- β -azido-álcoois **2a-2b** sintetizados foi possível realizar a síntese dos triazóis correspondentes **3a-3b** em suas formas enriquecidas enantiomericamente, utilizando a metodologia descrita por M.O. Os rendimentos obtidos foram de 56% para o (*S*)-triazol **3a** e 55% para o (*S*)-triazol **3b**.

Finalmente, este trabalho promoveu a síntese quimiobiocatalítica de benzotriazóis aplicando metodologias sustentáveis.

6 Referências

- ¹ GEDYE, R. et al. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 27, p. 279-282, 1986.
- ² NÜCHTER, M. et al. Microwave-assisted chemical reactions. **Chemical Engineering & Technology**, v. 26, n. 12, p. 1207-1216, 2003. ISSN 1521-4125. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ceat.200301836> >.
- ³ LIDSTRÖM, P. et al. Microwave assisted organic synthesis – A review. **Tetrahedron**, v. 57, p. 9225–9283, 2001.
- ⁴ DINTZNER, M. R. et al. A quick, clean and green synthesis of methylenedioxyprococene and other chromenes over basic montmorillonite K10 clay. **Synlett**, v. 5, p. 785–788, 2005.
- ⁵ ASHRY, E. S. H. E.; KASSEM, A. A. Account of microwave irradiation of accelerating organic reaction. **Arkivoc**, v. 9, p. 1-16, 2006.
- ⁶ CADDICK, S. Microwave assisted organic reactions. **Tetrahedron**, v. 51, n. 38, p. 10403-10432, 1995. ISSN 0040-4020. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/004040209500662R> >.
- ⁷ COLOMBO, M.; PERETTO, I. Chemistry strategies in early drug discovery: an overview of recent trends. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 15–16, p. 677-684, 2008. ISSN 1359-6446. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644608000846> >.
- ⁸ PARKER, M.-C. et al. Microwave radiation can increase the rate of enzyme-catalysed reactions in organic media. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 46, p. 8383-8386, 1996. ISSN 0040-4039. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0040403996015444> >.
- ⁹ RAVAL, J. P. et al. A convenient, rapid microwave assisted synthesis of some novel 3-[(4-chloro-3-methylphenoxy)methyl]-6-aryl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles using acidic alumina. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 14, n. 4, p. 417-421, 2010. ISSN 1319-6103. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319610310000761> >.

- 10 SAVIN, K. et al. A study of the synthesis of triazoles using microwave irradiation. **Molecular Diversity**, v. 7, n. 2-4, p. 171-174, 2003/06/01 2003. ISSN 1381-1991. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1023/B%3AMODI.0000006801.27748.3b> >.
- 11 GABA, M.; DHINGRA, N. Microwave chemistry: general features and applications. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 45, p. 175-183, 2011.
- 12 MAVANDADI, F.; PILOTTI, A. The impact of microwave-assisted organic synthesis in drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 11, p. 165- 174, 2006.
- 13 FARIAS, L. A.; FÁVARO, D. L. T. Vinte anos de química verde: conquistas e desafios. **Química Nova**, v. 34, p. 1089-1093, 2011.
- 14 SHAABANI, A. Synthesis of metallophthalocyanines under solvent-free conditions using microwave irradiation. **Journal of Chemical Research**, v. 10, p. 672-673, 1998.
- 15 GUPTA, M.; PAUL, S.; GUPTA, R. General characteristics and applications of microwaves in organic synthesis. **Acta Chimica Slovenica**, v. 56, n. 4, p. 749-764, 2009 2009. ISSN 1318-0207. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000273279400001 >.
- 16 CARVALHO, P. O. et al. Potencial de biocatálise enantiosseletiva de lipases microbianas. **Química Nova**, v. 28, p. 614-621, 2005.
- 17 BACHU, P. et al. The influence of microwave irradiation on lipase-catalyzed kinetic resolution of racemic secondary alcohols. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 18, p. 1618-1624, 2007.
- 18 JAIN, P.; JAIN, S.; GUPTA, M. N. A microwave-assisted microassay for lipases. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 381, p. 1480-1482, 2005.
- 19 YADAV, G. D.; LATHI, P. S. Synergism between microwave and enzyme catalysis in intensification of reaction and selectivities: transesterification of methyl acetoacetate with alcohols. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 223, p. 51-56, 2004.
- 20 BRADDOO, S. et al. Microwave-assisted rapid characterization of lipase selectivities. **Journal of Biochemical Biophysics**, v. 51, p. 115-120, 2002.

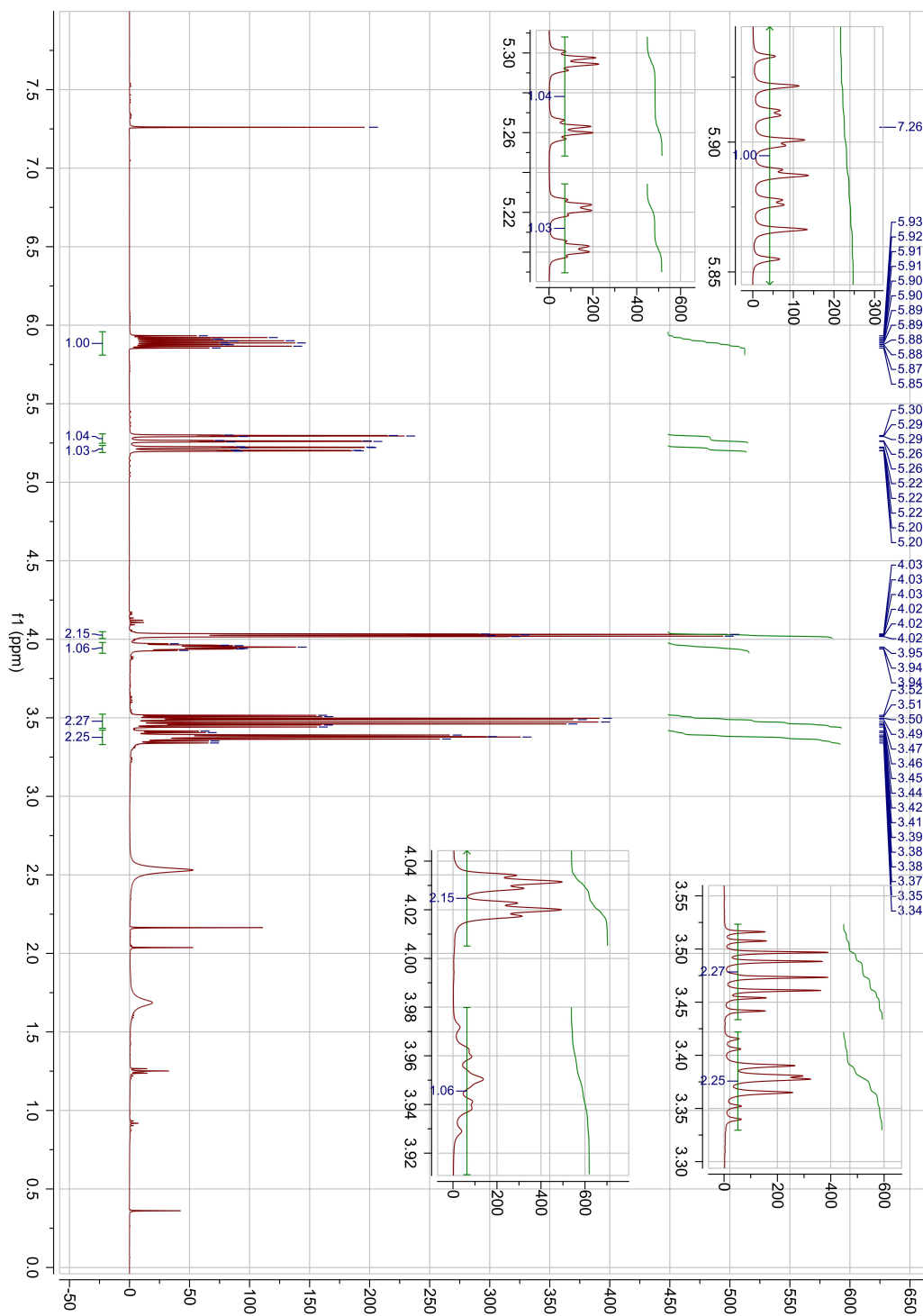
- 21 YU, D. et al. Microwave-assisted resolution of (*R,S*)-2-octanol by enzymatic transesterification. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 48, p. 51-57, 2007.
- 22 TAJCHANKAVIT, S.; RAMASWAMY, H. S. Thermal vs microwave inactivation kinetics of pectin methyl esterase in orange juice under batch mode heating condition. **Lebensm Wiss Technol**, v. 30, p. 85-93, 1997.
- 23 RIBEIRO, S. S.; OLIVEIRA, J. R.; PORTO, A. L. M. Lipase-catalyzed kinetic resolution of (\pm)-mandelonitrile under conventional condition and microwave irradiation. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 23, n. 7, p. 1395-1399, 2012.
- 24 MELO, J. O. F. et al. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, p. 569-579, 2006. ISSN 0100-4042. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000300028&nrm=iso>.
- 25 GAMÉZO, V. N. et al. Theoretical analysis of the effects of nitration of the explosive properties of triazoles: 4-Nitro-2H-1,2,3-triazole and 4,5-dinitro-2H-1,2,3-triazole. **Journal of Molecular Structure**, v. 337, p. 189-197, 1995.
- 26 COSTA, M. S. et al. Synthesis, tuberculosis inhibitory activity, and SAR study of *N*-substituted-phenyl-1,2,3-triazole derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 8644–8653, 2006.
- 27 ALAM, M.; OZOE, Y.; LEE, D.-U. Structure-antimicrobial activity relationship of 4- or 5-substituted 1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-1H-1,2,3-triazole analogues. **Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry**, v. 54, n. 1, p. 149-153, 2011/02/01 2011. ISSN 1738-2203. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.3839/jksabc.2011.024>>.
- 28 KELLEY, J. L. et al. 1-(Fluorobenzyl)-4-amino-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]pyridines: synthesis and anticonvulsant activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, p. 4131–4134, 1995.
- 29 THOMAS, K., D. et al. New quinolin-4-yl-1,2,3-triazoles carrying amides, sulphonamides and amidopiperazines as potential antitubercular agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 2503-2512, 2011.

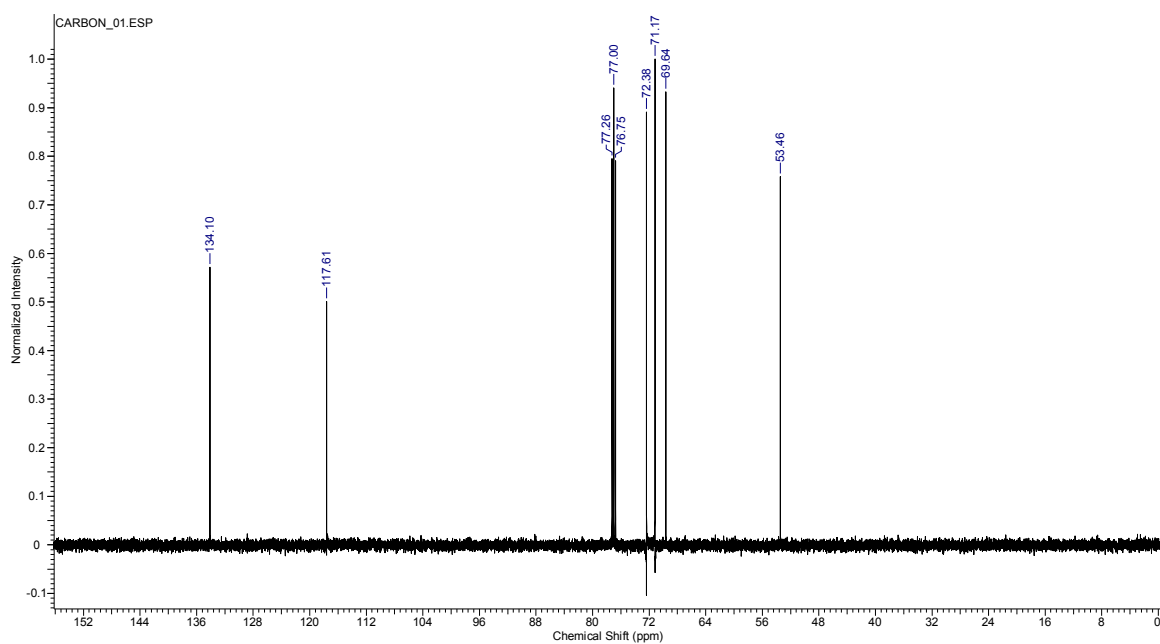
- 30 SILVA, F. C. et al. Synthesis, HIV-RT inhibitory activity and SAR of 1-benzyl-1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 373-383, 2009.
- 31 SANGSHETTI, J. N.; SHINDE, D. Synthesis of some novel 3-(1-(1-substituted piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-substituted phenyl-1,2,4 oxadiazoles as antifungal agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 1040-1044, 2011.
- 32 CALIENDO, G. et al. Synthesis and biological activity of benzotriazole derivatives structurally related to trazodone. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 30, n. 1, p. 77-84, // 1995. ISSN 0223-5234. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0223523496882122> >.
- 33 BRETNER, M. et al. Synthesis and biological activity of 1H-benzotriazole and 1H-benzimidazole analogues--inhibitors of the NTPase/helicase of HCV and of some related Flaviviridae. **Antivir Chemistry & Chemotherapy**, v. 16, p. 315-326, 2005.
- 34 MOSES, J. E.; MOORHOUSE, A. D. The growing applications of click chemistry. **Chem Soc Rev**, v. 36, n. 8, p. 1249-62, Aug 2007. ISSN 0306-0012 (Print) 0306-0012.
- 35 LUO, S. et al. Evolution of pyrrolidine-type asymmetric organocatalysts by "Click" Chemistry. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 24, p. 9244-9247, 2006/11/01 2006. ISSN 0022-3263. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1021/jo061657r> >.
- 36 LEE, J. W. et al. Convergent synthesis of PAMAM dendrimers using click chemistry of azide-functionalized PAMAM dendrons. **Tetrahedron**, v. 62, n. 39, p. 9193-9200, 9/25/ 2006. ISSN 0040-4020. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402006011136> >.
- 37 LUTZ, J.-F. 1,3-Dipolar Cycloadditions of azides and alkynes: a universal ligation tool in polymer and materials science. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 7, p. 1018-1025, 2007. ISSN 1521-3773. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.200604050> >.
- 38 NAIK, R. J. et al. Click chemistry approach for bis-chromenyl triazole hybrids and their antitubercular activity. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 80, p. 516-523, 2012.

- 39 REYNOLDS, G. A. The reaction of organic azides with benzyne. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 29, n. 12, p. 3733-3734, 1964/12/01 1964. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo01035a531> >.
- 40 KITAMURA, T.; FUKATSU, N.; FUJIWARA, Y. (Phenyl)[3-(trimethylsilyl)-2-naphthyl]iodonium triflate as a new precursor of 2,3-didehydronaphthalene. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 63, n. 23, p. 8579-8581, 1998/11/01 1998. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo9812476> >.
- 41 HIMESHIMA, Y.; SONODA, T.; KOBAYASHI, H. Fluoride-induced 1,2-elimination of *o*-trimethylsilylphenyl triflate to benzyne under mild conditions. **Chem. Lett.**, v. 12, p. 1211–1214, 1983.
- 42 XIE, C.; ZHANG, Y. A new tandem reaction of benzyne: one-pot synthesis of aryl amines containing anthracene. **Organic Letters**, v. 9, n. 5, p. 781-784, 2007/03/01 2007. ISSN 1523-7060. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ol063017g> >.
- 43 JIN, T.; YAMAMOTO, Y. Efficient, facile, and general synthesis of 1H-indazoles by 1,3-dipolar cycloaddition of arynes with diazomethane derivatives. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, p. 3323–3325, 2007.
- 44 SHI, F. et al. Benzyne Click Chemistry: synthesis of benzotriazoles from benzyne and azides. **Organic Letters**, v. 10, n. 12, p. 2409-2412, 2008/06/01 2008. ISSN 1523-7060. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ol800675u> >. Acesso em: 2014/06/08.
- 45 ANKATI, H.; BIEHL, E. Microwave-assisted benzyne-click chemistry: preparation of 1H-benzo[d][1,2,3]triazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 32, p. 4677-4682, 2009. ISSN 0040-4039. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403909011411> >.
- 46 CHEN, Q. et al. Development and application of *o*-(trimethylsilyl)aryl fluorosulfates for the synthesis of arynes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 13, p. 6890-6896, 2015/07/02 2015. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/acs.joc.5b00923> >.
- 47 QING, J.; KAZLAUSKAS, R. J. Determination of absolute configuration of secondary alcohols using lipase-catalyzed kinetic resolutions. **Chirality**, v. 20, p. 724-735, 2008.

Anexos

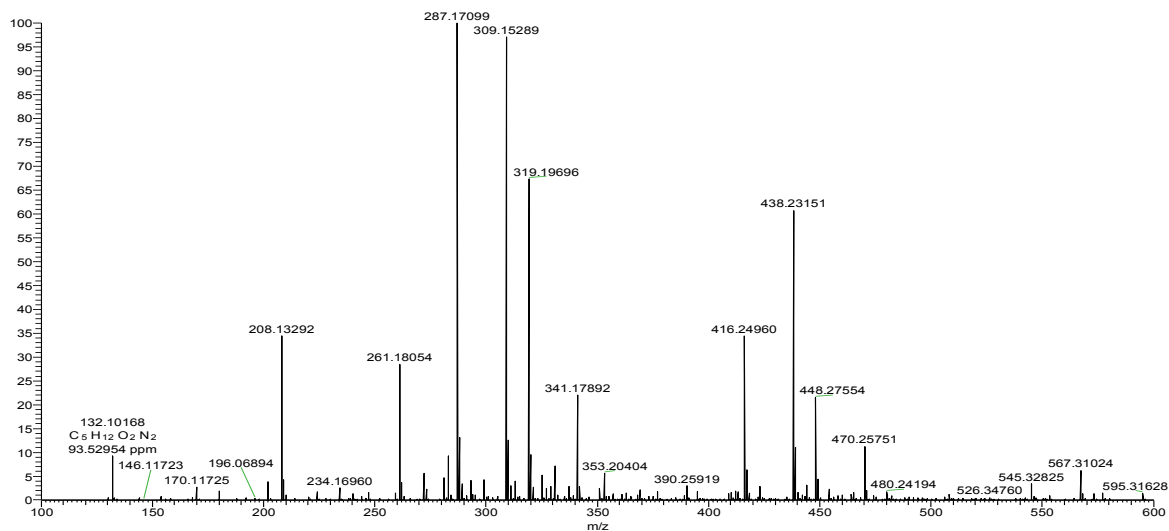
Material Suplementar (MS)

MS-1. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1-(aliloxi)-3-azidopropan-2-ol (**2a**)

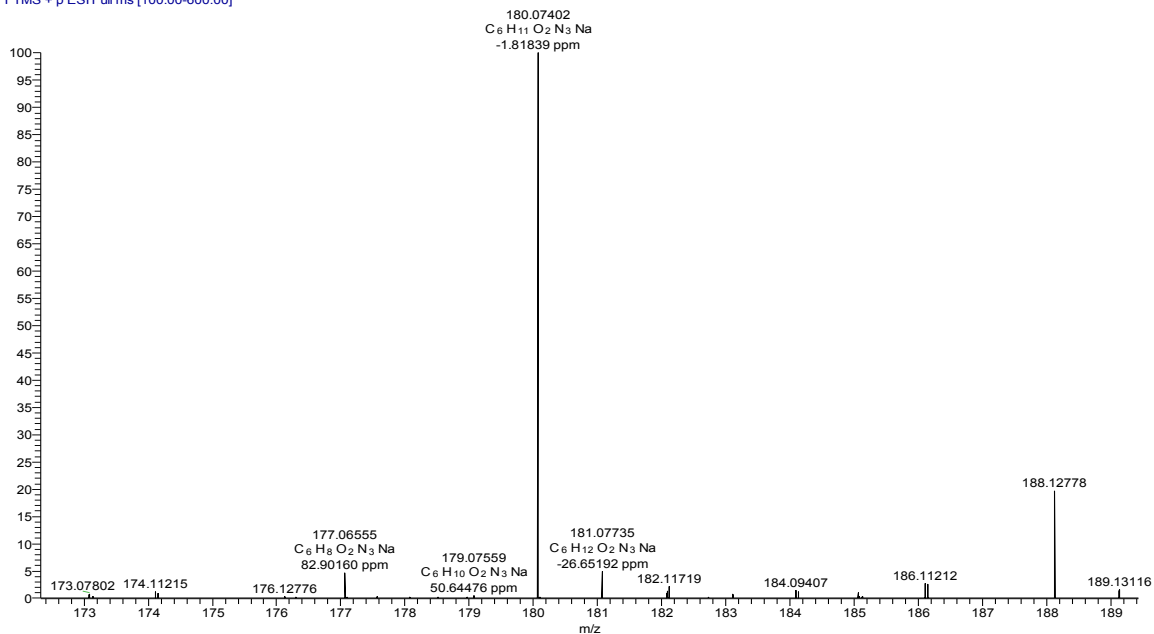
MS-2. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 1-(aliloxi)-3-azidopropan-2-ol (2a)**MS-3. Espectro de FT-IR do 1-(aliloxi)-3-azidopropan-2-ol (2a)**

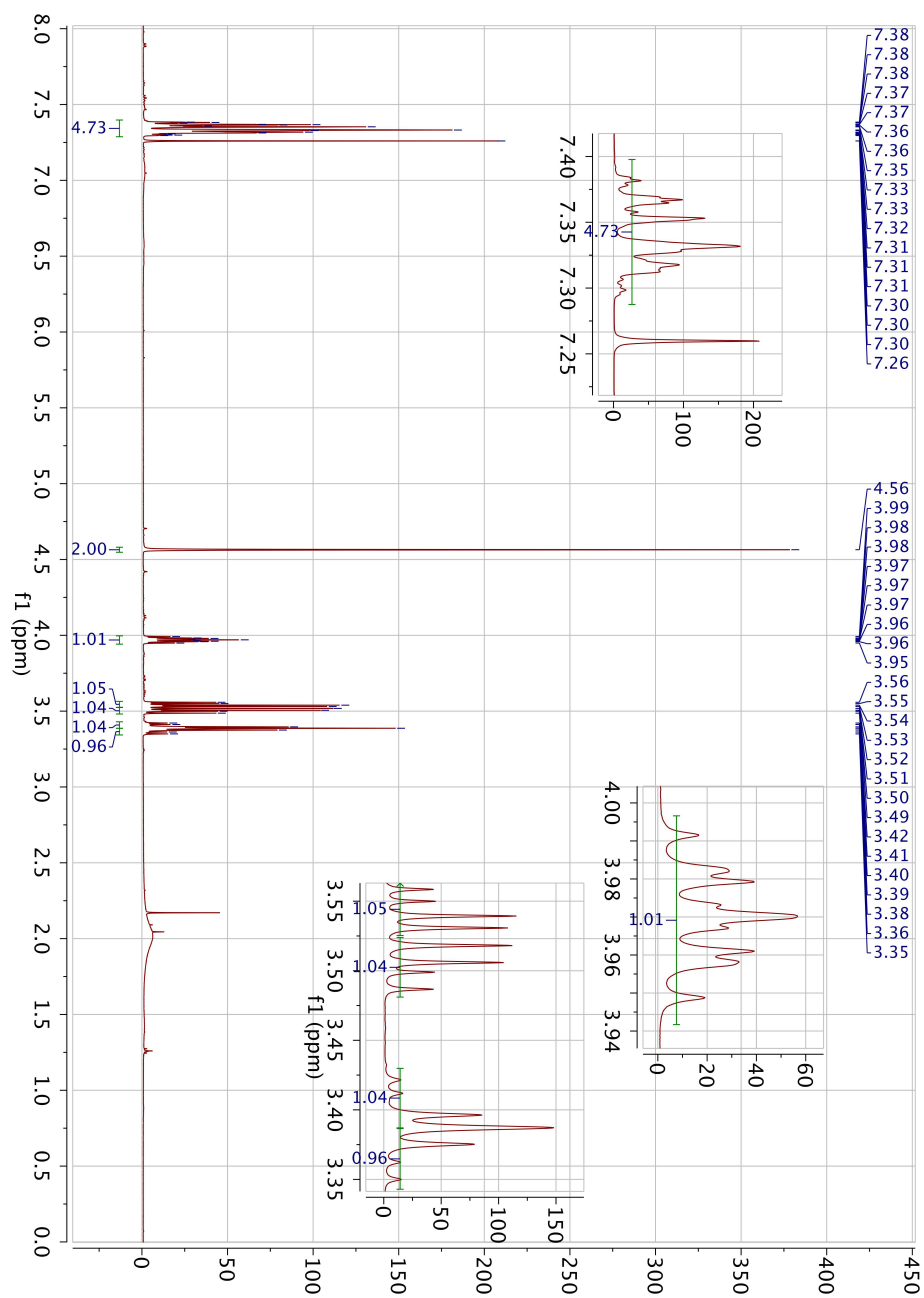
MS-4. Espectro de HRMS do 1-(aliloxi)-3-azidopropan-2-ol (2a)

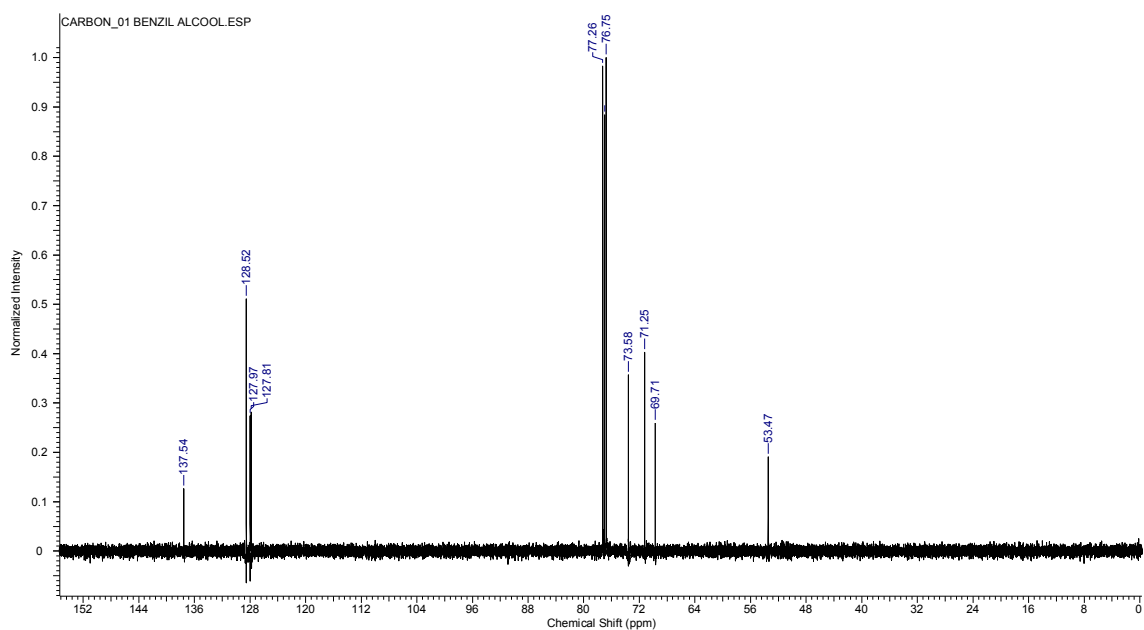
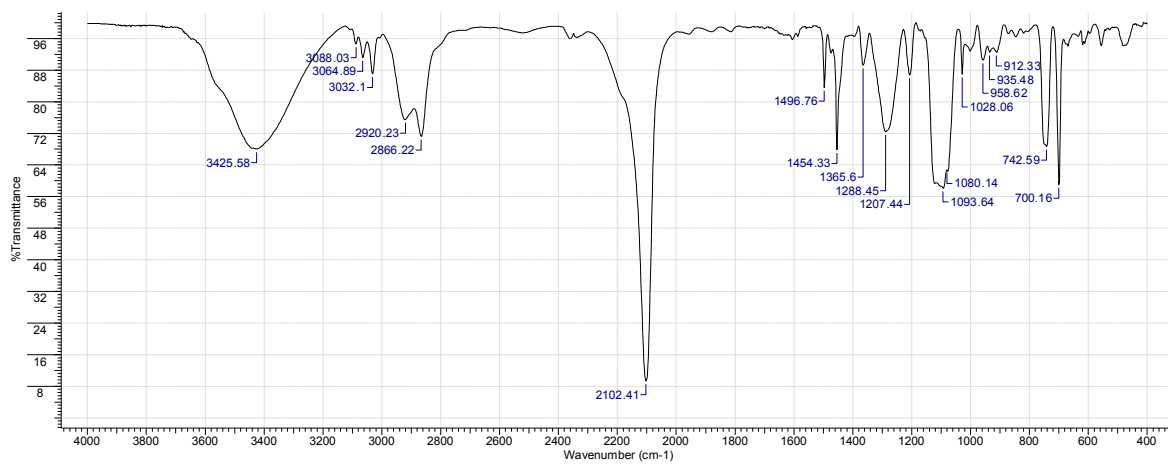
alil alcohol (+)_130320165910 #8 RT: 0.30 AV: 1 NL: 1.49E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-600.00]

**MS-5. Ampliação do espectro de HRMS do 1-(aliloxi)-3-azidopropan-2-ol (2a)**

alil alcohol (+)_130320165910 #8 RT: 0.30 AV: 1 NL: 2.80E6
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-600.00]

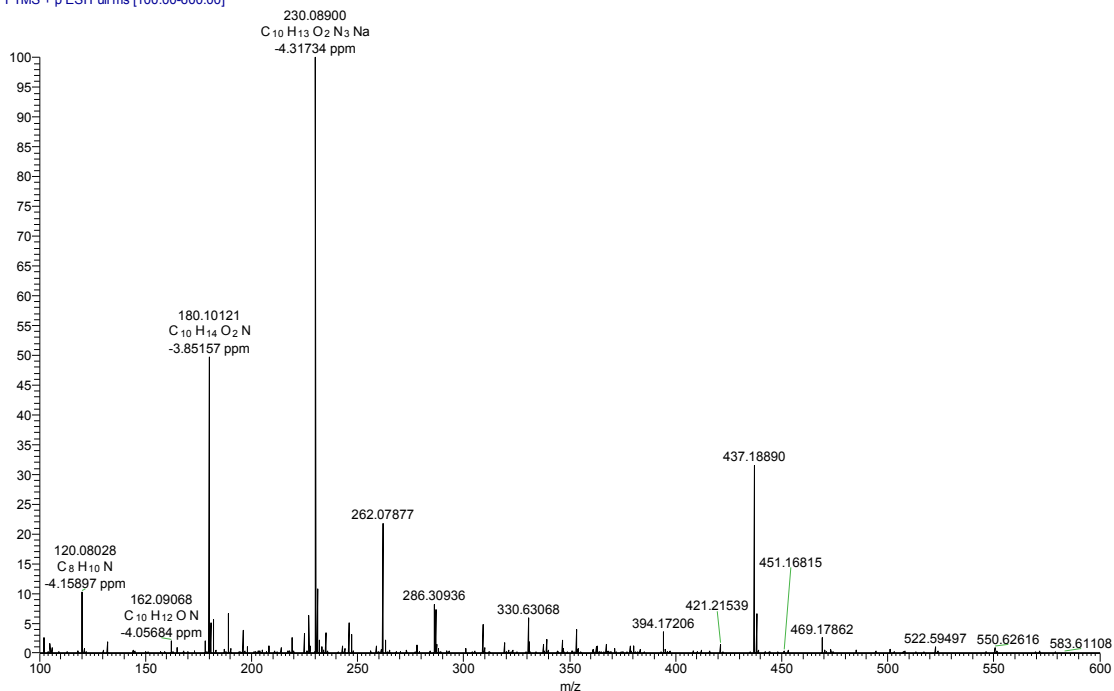


MS-6. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 1-azido-3-(benziloxi)propan-2-ol (**2b**)

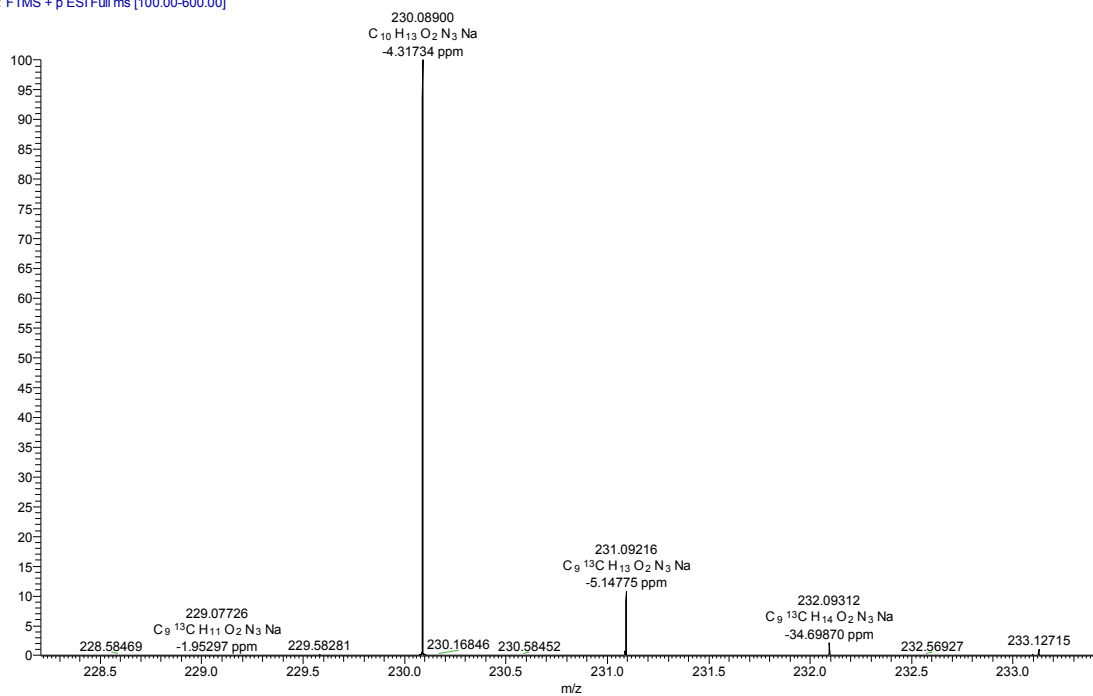
MS-7. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do 1-azido-3-(benziloxi)propan-2-ol (2b**)****MS-8. Espectro de FT-IR do 1-azido-3-(benziloxi)propan-2-ol (**2b**)**

MS-9. Espectro de HRMS do 1-azido-3-(benziloxi)propan-2-ol (2b)

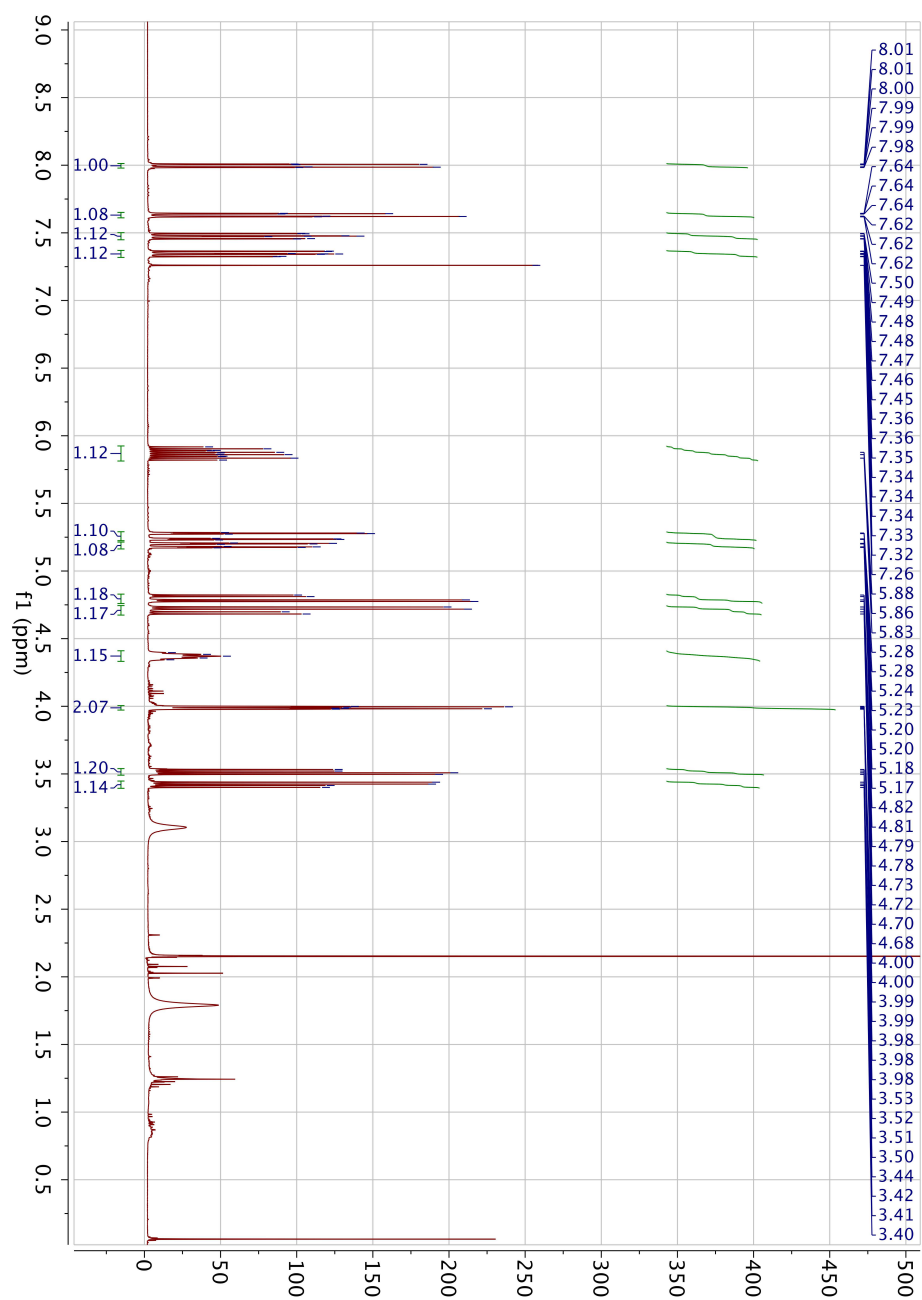
benzil alcohol (+)_130320165910 #8 RT: 0.30 AV: 1 NL: 1.39E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-600.00]

**MS-10. Ampliação do espectro de HRMS do composto 1-azido-3-(benziloxi)propan-2-ol (2b)**

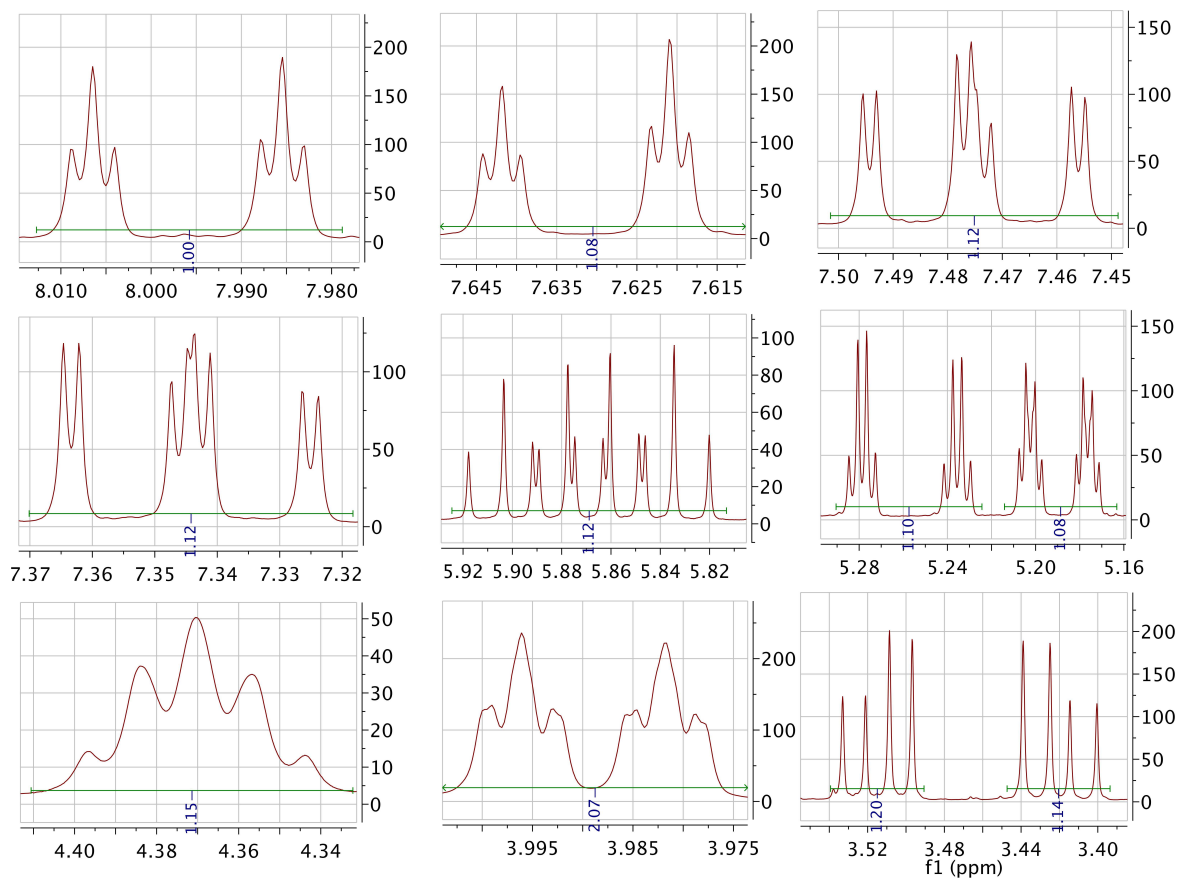
benzil alcohol (+)_130320165910 #8 RT: 0.30 AV: 1 NL: 1.39E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-600.00]



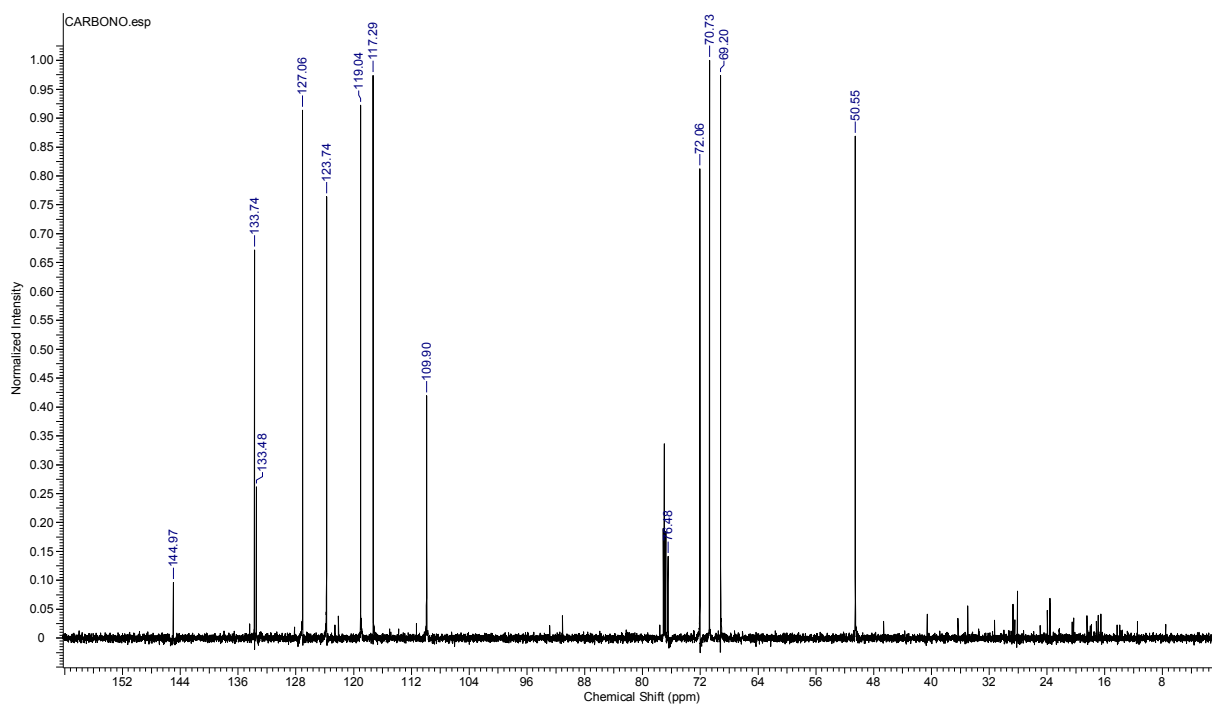
MS-11. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 1-(aliloxi)-3-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol (**3a**)



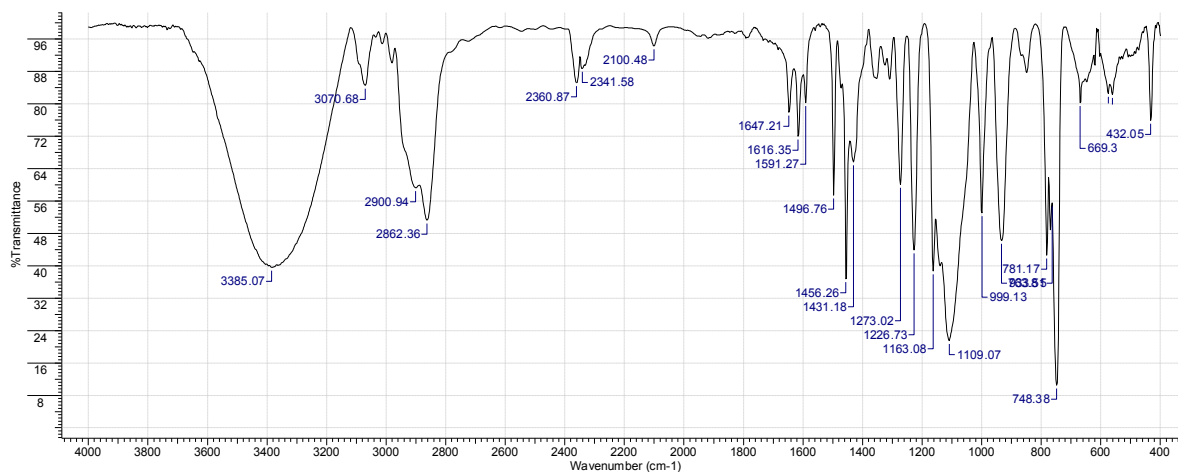
MS-12. Expansões do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 1-(aliloxi)-3-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol (**3a**)



MS-13. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(aliloxi)-3-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol (**3a**)

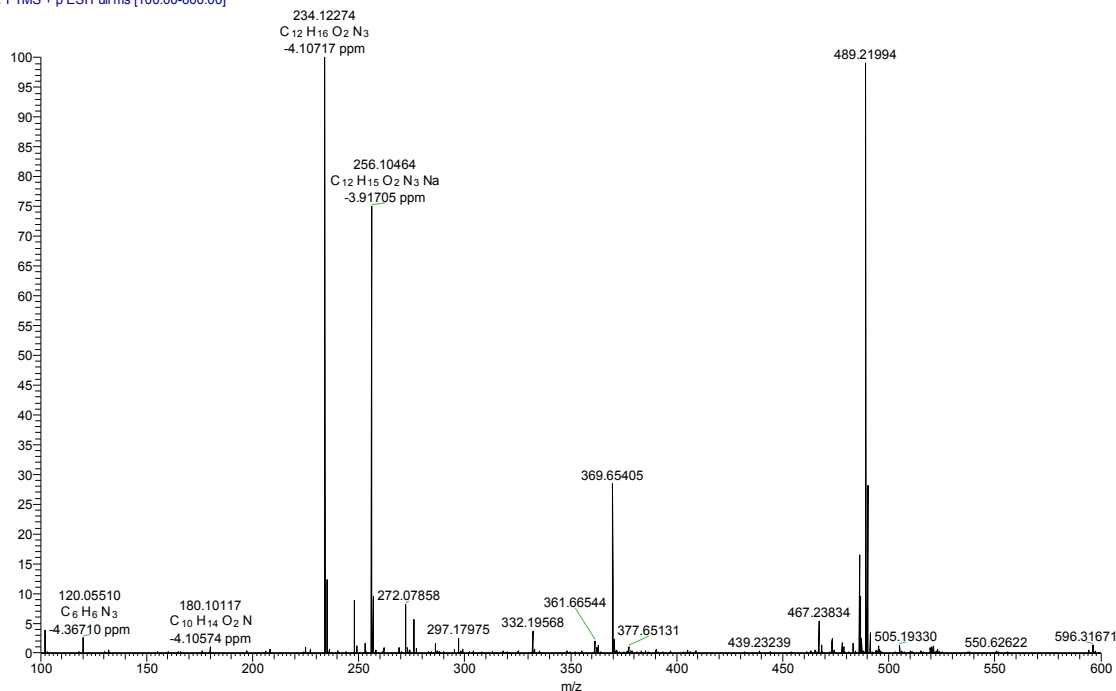


MS-14. Espectro de FT-IR do 1-(aliloxi)-3-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol (**3a**)



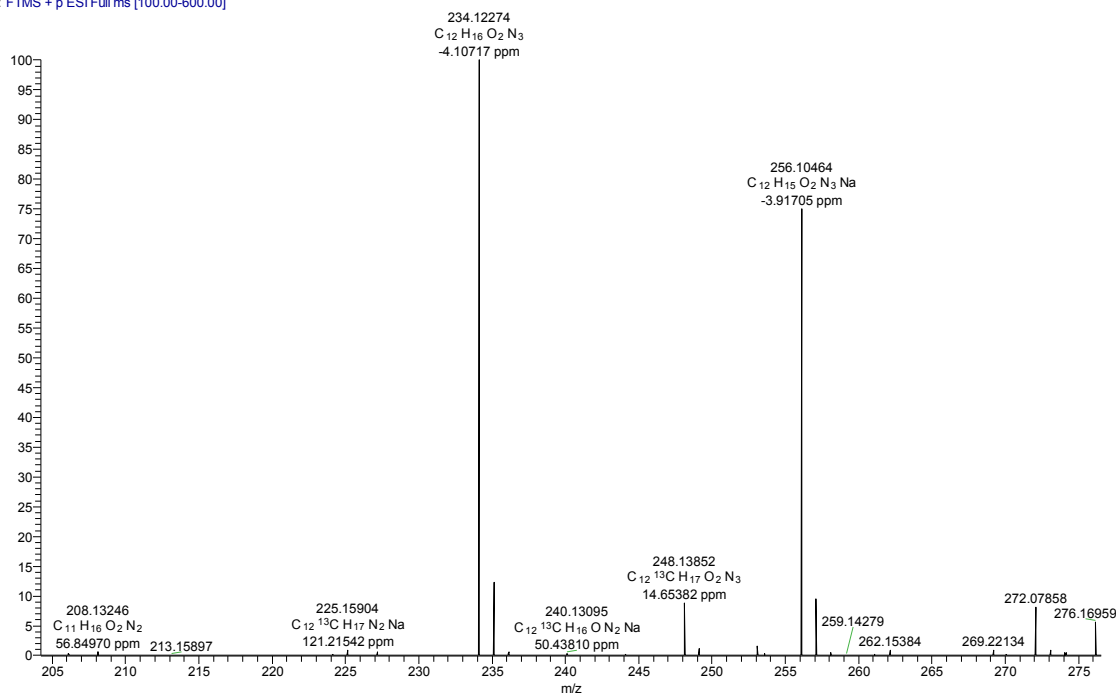
MS-15. Espectro de HRMS do 1-(aliloxi)-3-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol (**3a**)

alil triazo(+)_130320165910 #8 RT: 0.30 AV: 1 NL: 2.09E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-600.00]

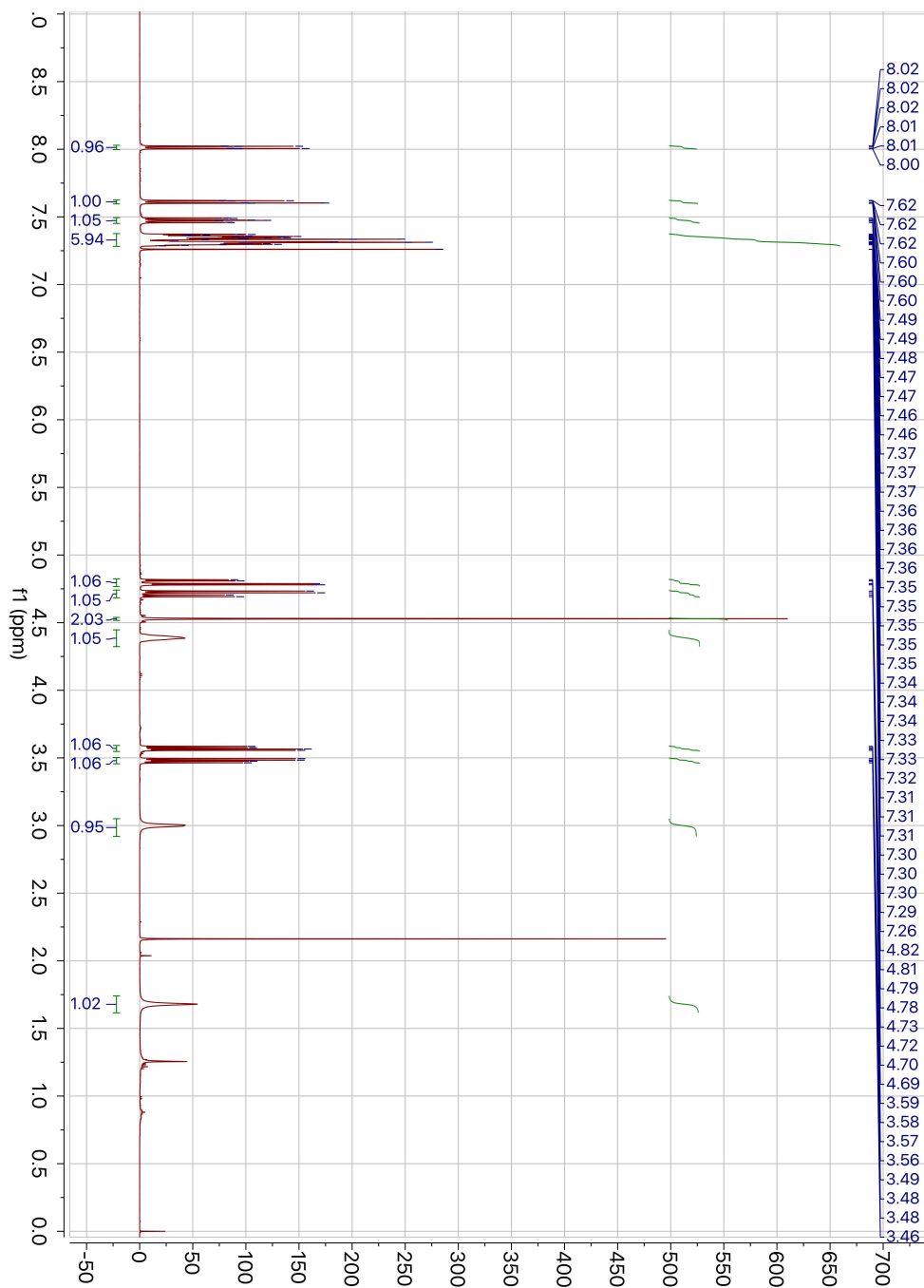


MS-15. Ampliação do espectro de HRMS do composto 1-(aliloxi)-3-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol (**3a**)

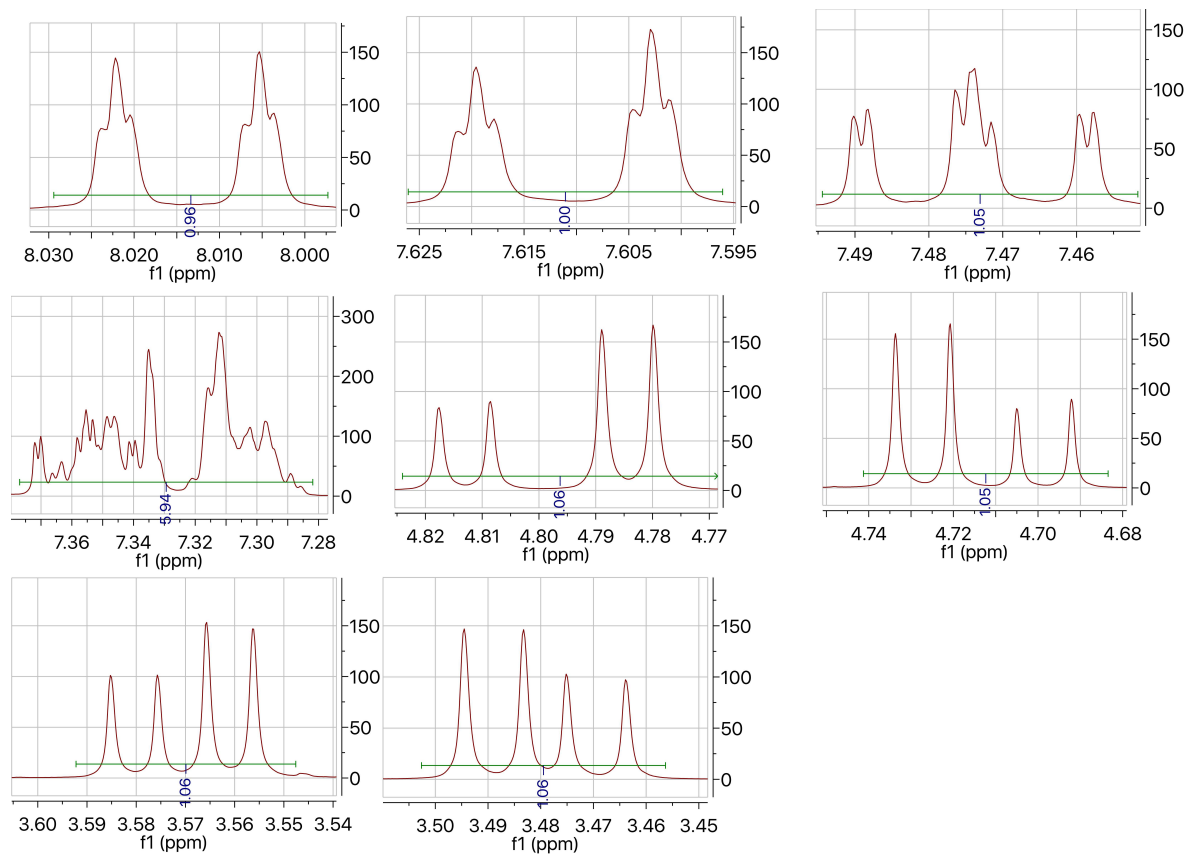
alil triazo(+)_130320165910 #8 RT: 0.30 AV: 1 NL: 2.09E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-600.00]



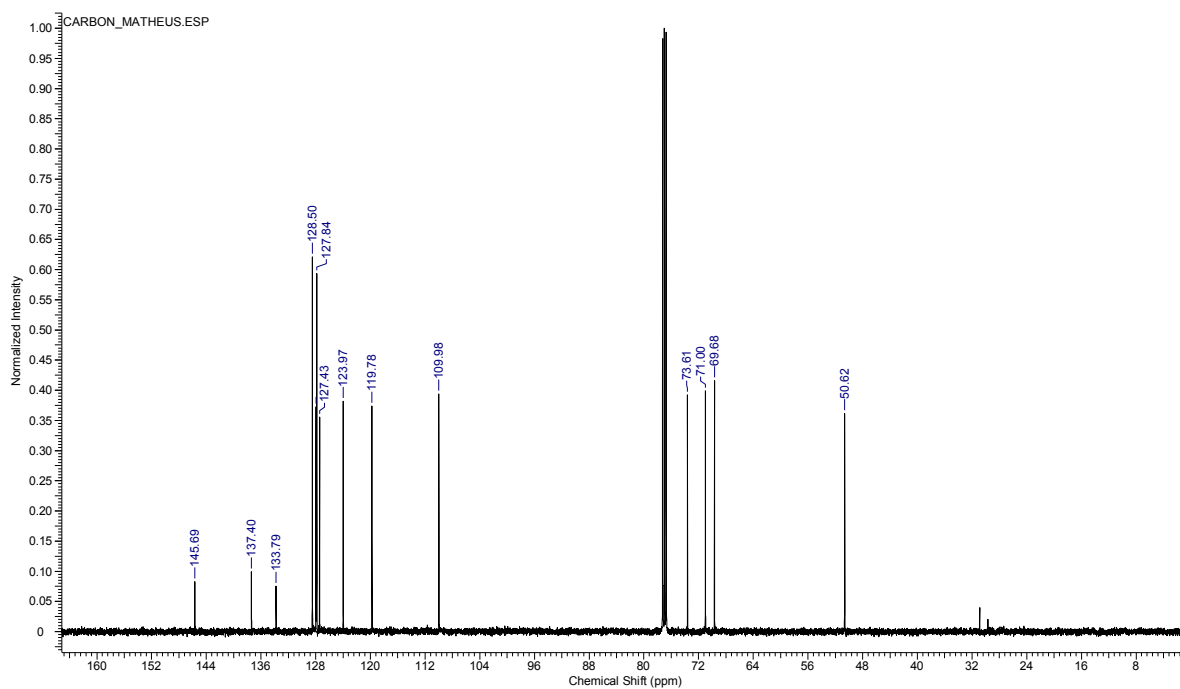
MS-16. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 1-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-3-(benziloxi)propan-2-ol (**3b**).



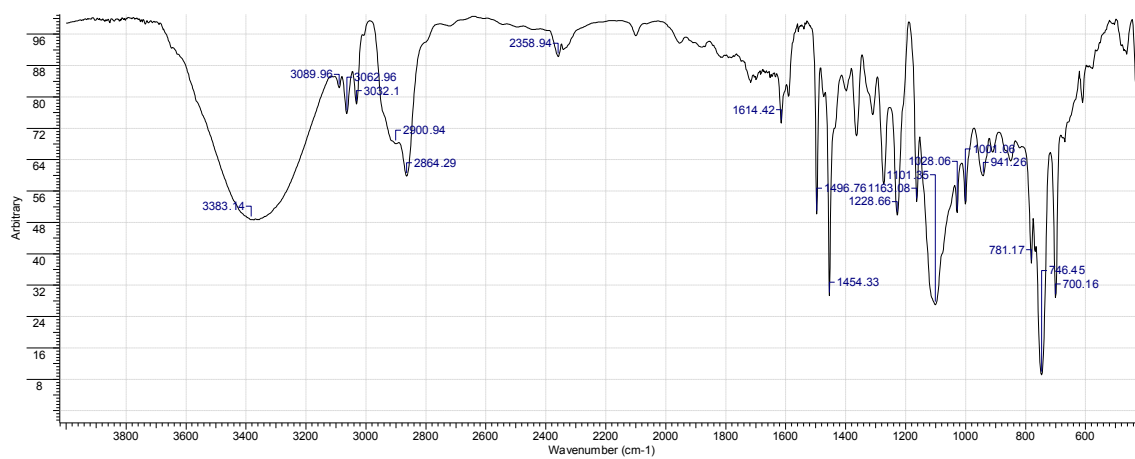
MS-17. Expansões do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 1-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-3-(benziloxi)propan-2-ol (**3b**)



MS-18. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do 1-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-3-(benziloxi)propan-2-ol (**3b**)

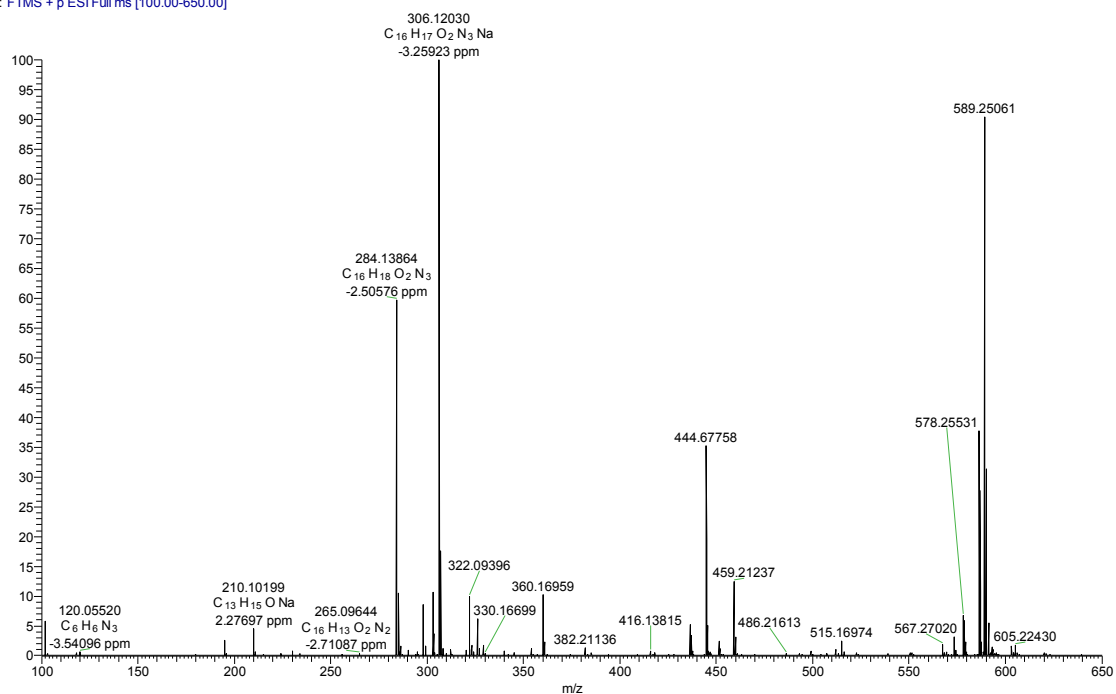


MS-19. Espectro de FT-IR do 1-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-3-(benziloxi)propan-2-ol (**3b**)



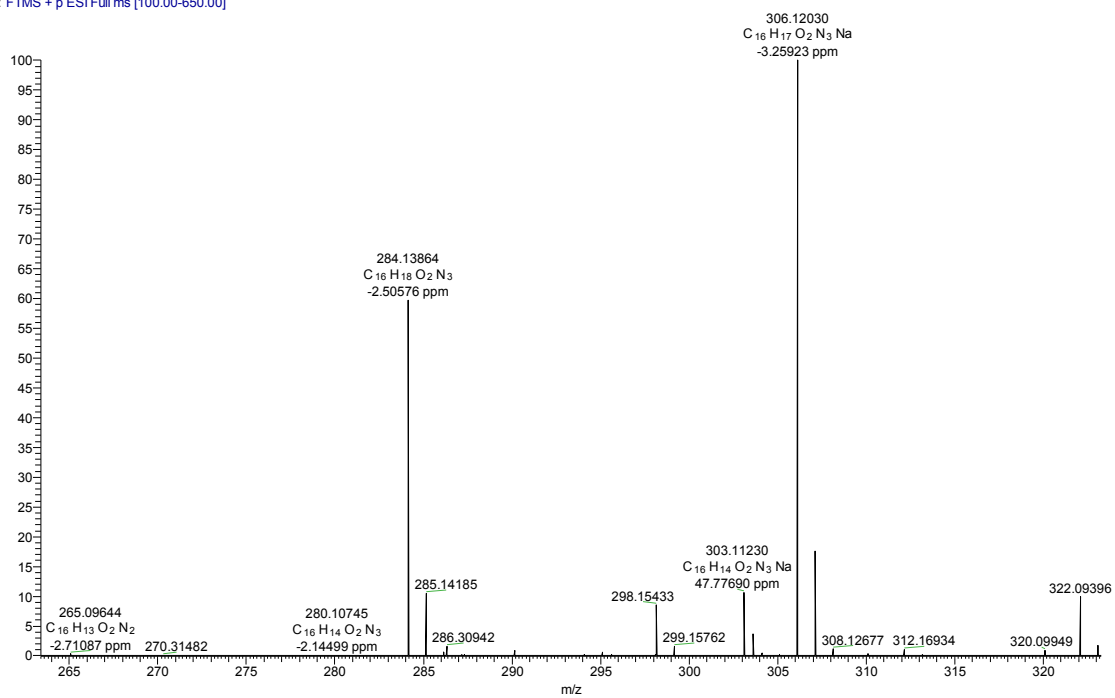
MS-20. Espectro de HRMS do 1-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-3-(benziloxi)propan-2-ol
(3b)

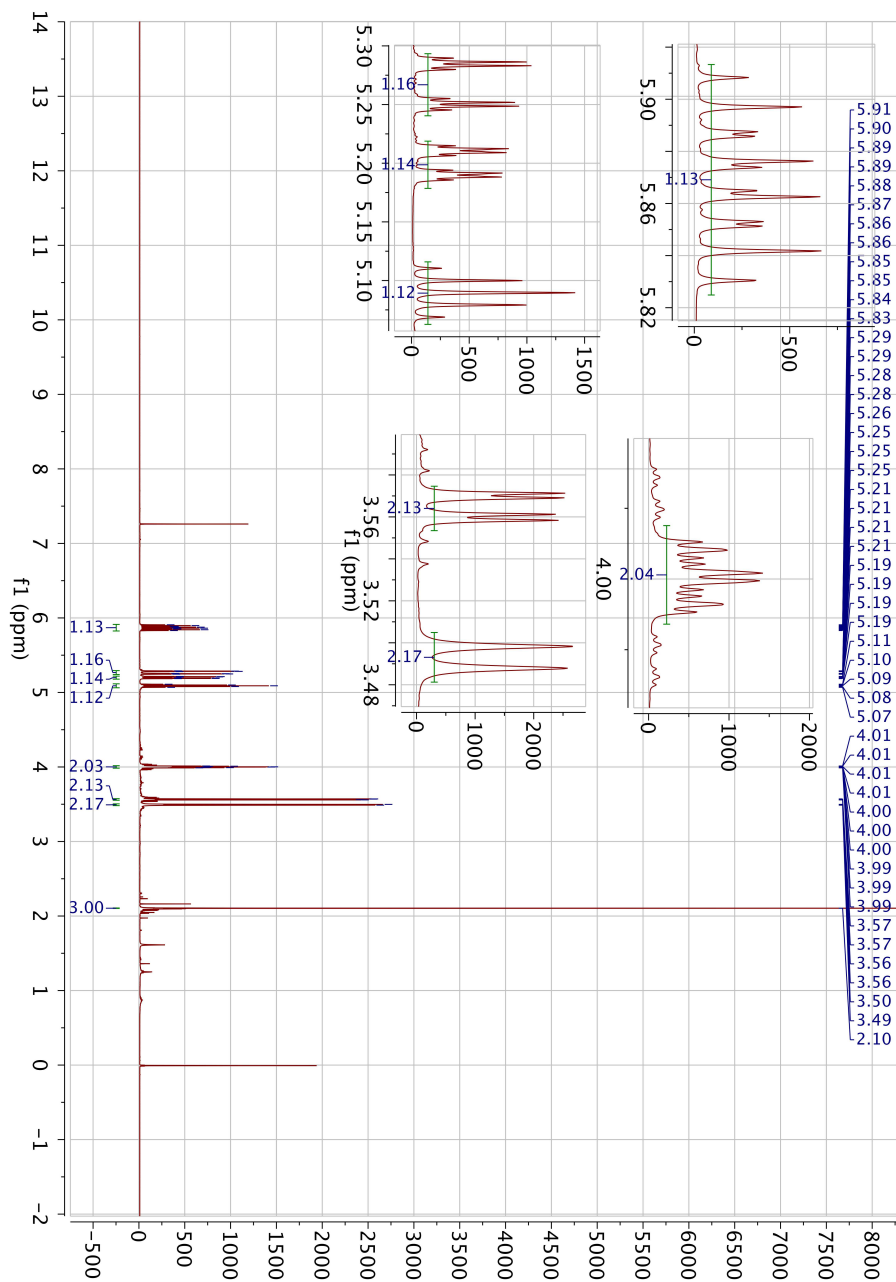
benzil triazol(+)_130320165910 #4 RT: 0.14 AV: 1 NL: 1.03E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-650.00]

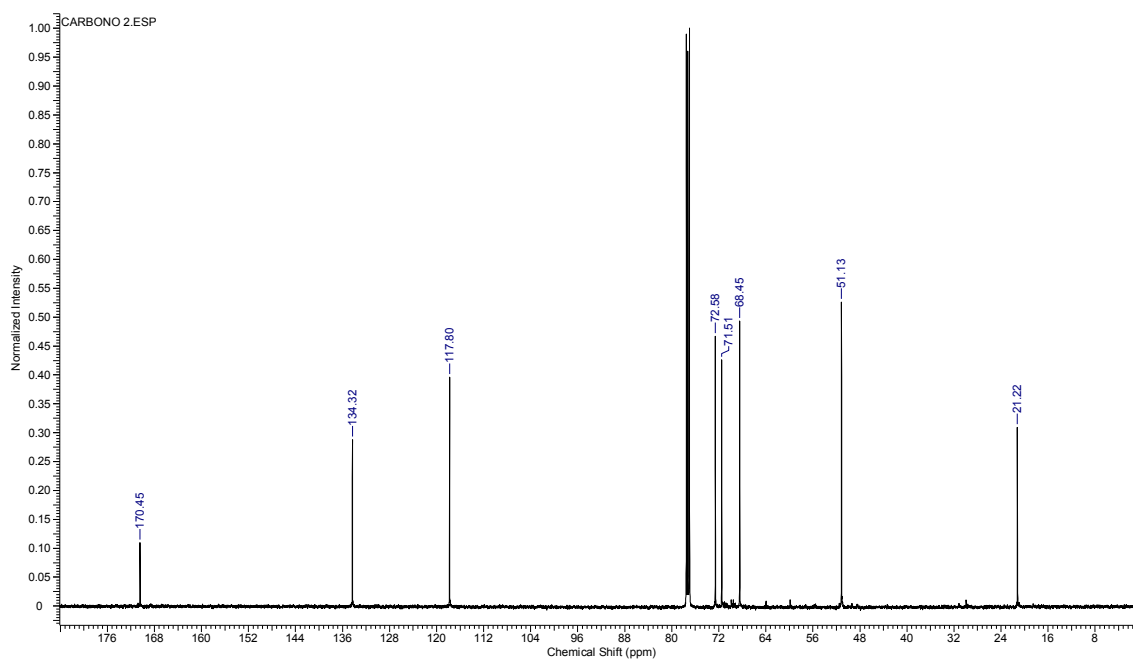
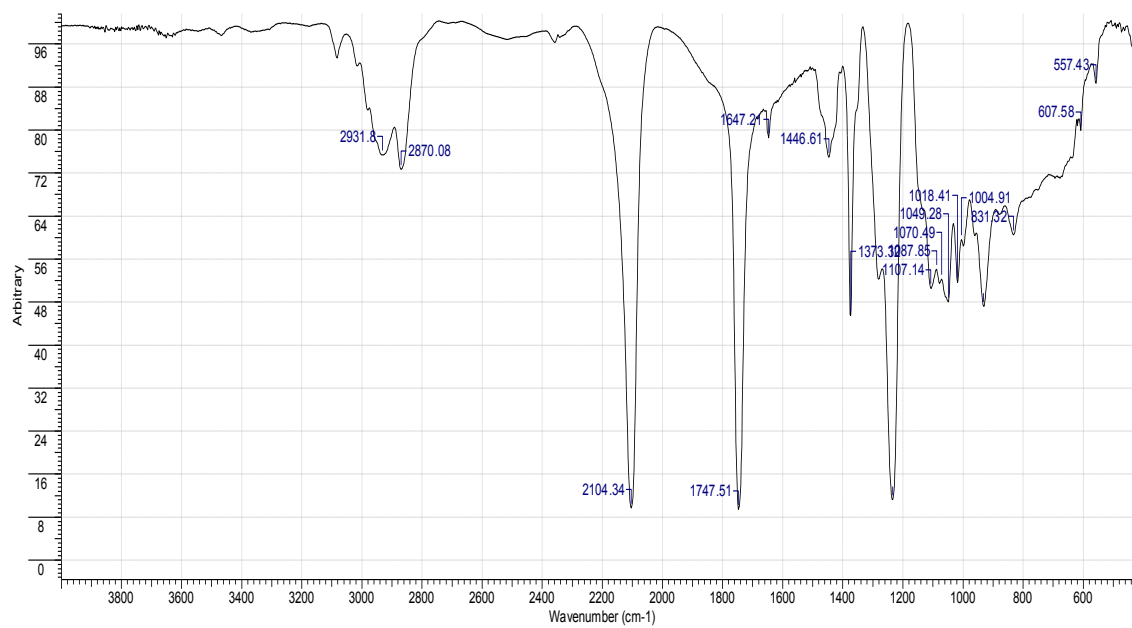


MS-21. Ampliação do espectro de HRMS do 1-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-3-(benziloxi)propan-2-ol
(3b)

benzil triazol(+), 130320165910 #4 RT: 0.14 AV: 1 NL: 1.03E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-650.00]

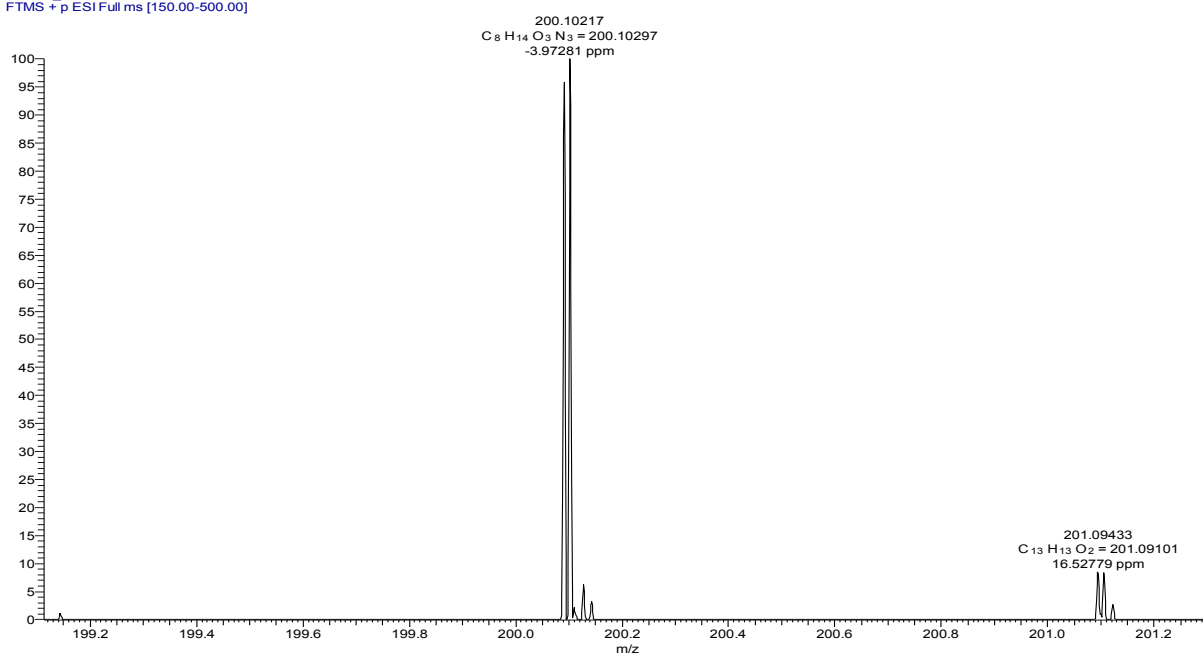


MS-22. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 1-(aliloxi)etilo-3-azidopropan-2-ol (**4a**)

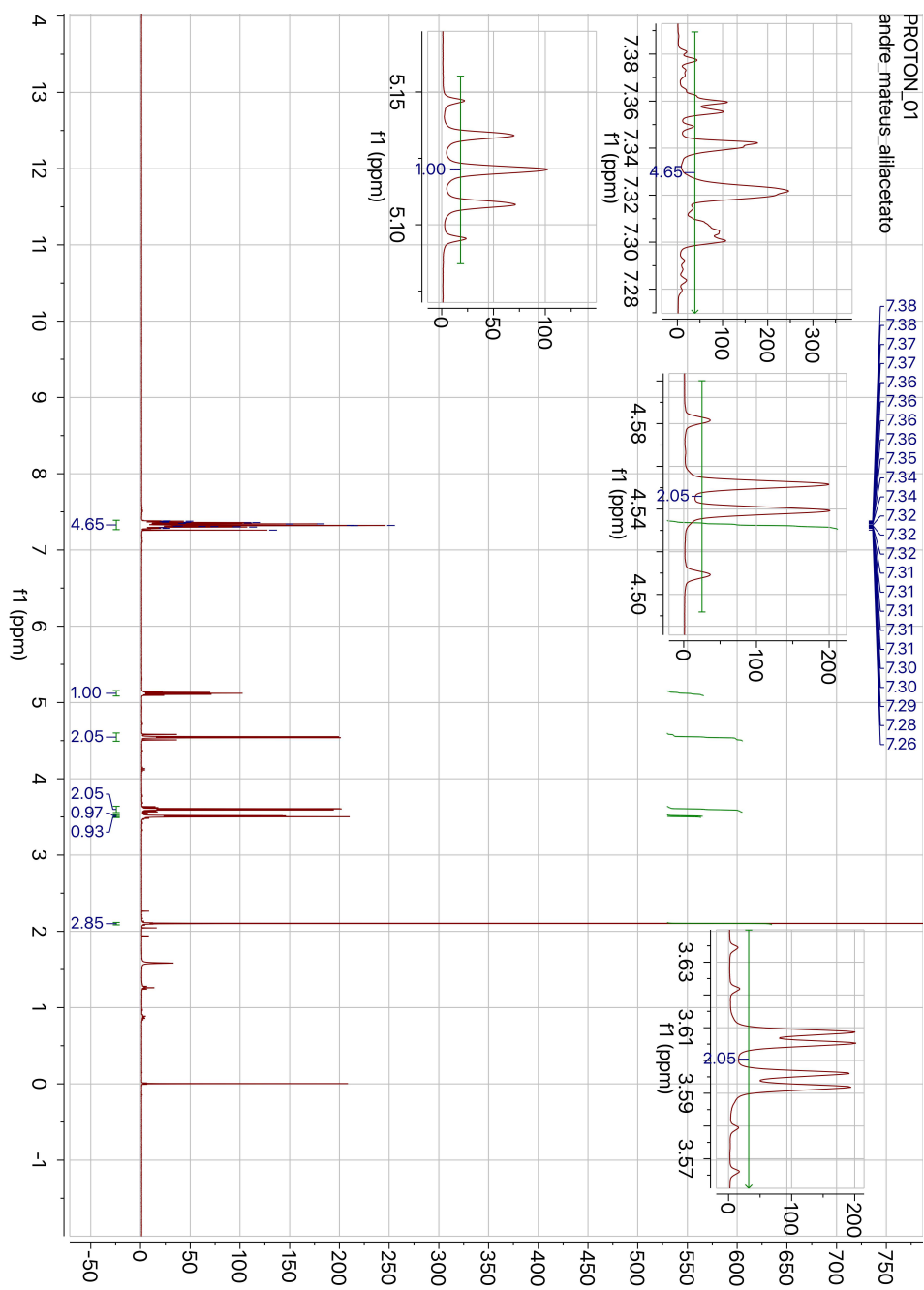
MS-23. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do 1-(aliloxi)etilo-3-azidopropan-2-il (**4a**)**MS-24.** Espectro de FT-IR do 1-(aliloxi)etilo-3-azidopropan-2-il (**4a**)

MS-25. Espectro de HRMS do 1-(aliloxi)etilo-3-azidopropan-2-il (4a)

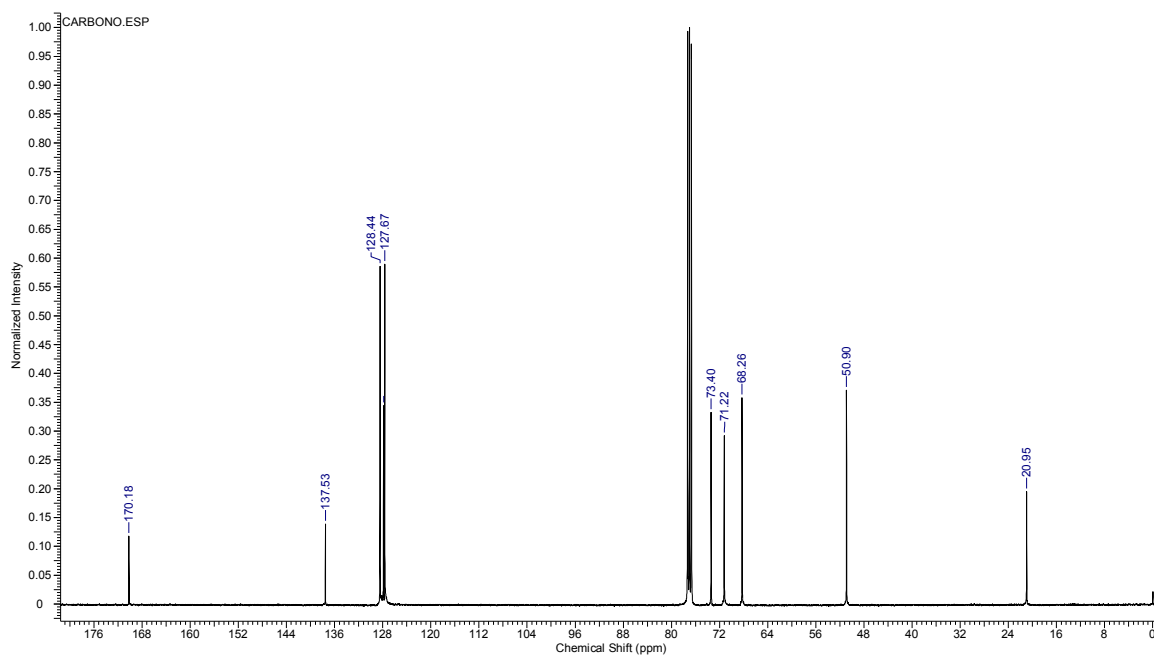
alliacetato_131028101332 #2 RT: 0.03 AV: 1 NL: 8.35E5
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-500.00]



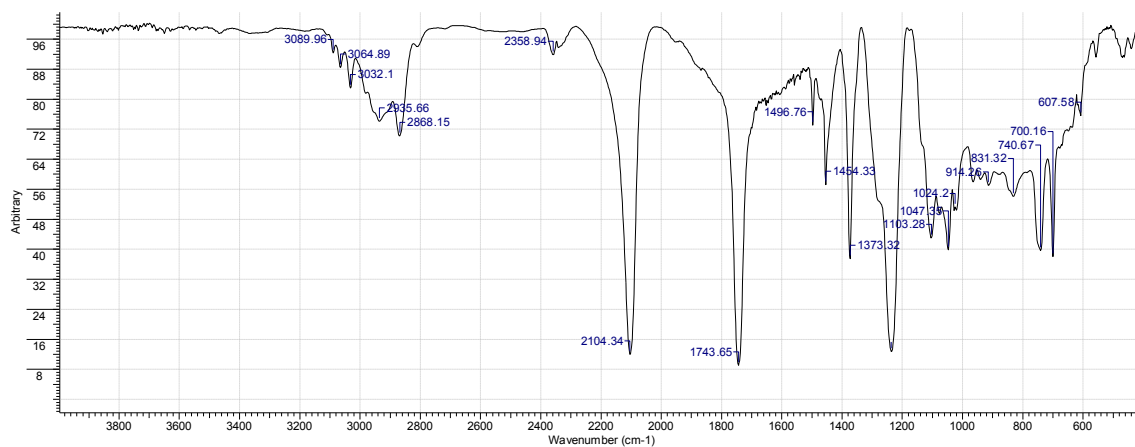
MS-26. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-azido-3-(benziloxi)etilo-propano-2-il (4b)



MS-27. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-azido-3-(benziloxi)etilo-propano-2-il
(4b)



MS-28. Espectro de FT-IR do 1-azido-3-(benziloxi)etilo-propano-2-il **(4b)**



MS-29. Espectro de HRMS do 1-azido-3-(benziloxi)etilo-propano-2-il (4b)

benzilacetato_131028101332 #3 RT: 0.09 AV: 1 NL: 2.91E7
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-500.00]

