



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO QUÍMICA
CURSO QUÍMICA

BRUNO ROSTIROLLA ZAVARISE

Obtenção de 1,2,3-triazóis por meio da reação “*click*”, catalisada por Cu/SAC

Florianópolis
Setembro, 2021

BRUNO ROSTIROLLA ZAVARISE

Obtenção de 1,2,3-triazóis por meio da reação “*click*”, catalisada por Cu/SAC

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em química do Centro de Ciências Físicas e Matemáticas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em química.

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga
Orientador

Profa. Dra. Sumbal Saba
Co-orientadora

Florianópolis
Setembro, 2021

Em memória de minha mãe:

Jurema Rostirolla.

AGRADECIMENTOS

Por todo amor, pelas oportunidades, pelos conselhos e pelo sustento: toda minha gratidão aos meus pais, Valdir, Jurema e a Tia Gelci.

Gostaria de agradecer, também, ao pessoal do LabSelen, pelo suporte e companhia. Ao professor Braga, Jamal e Sumbal por toda transmissão de conhecimento, experiência e direções, que foram indispensáveis para minha formação como químico e para a conclusão deste trabalho.

Pela contribuição para minha formação acadêmica: à Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), a todos os professores e técnicos do Departamento de Química, e a EEB Caetano Bez Batti pelo seu grande esforço e amor em ensinar.

À UFSC, ao CFM e ao Departamento de Química. Ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica em parceria com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PIBIC/CNPq) e demais órgãos de fomento, pelo apoio financeiro fornecido à UFSC, que tornou possível este trabalho. A central de análises, por realizar os espectros de RMN.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Rendimentos referentes as reações de otimização reacional	24
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fármacos contendo o núcleo triazol	11
Figura 2. Pares isoméricos do triazol	12
Figura 3. Acidez dos triazóis	13
Figura 4 – Reações “click” CuAAC ²⁴⁻²⁷	14
Figura 6 - Diferentes tipos de suportes do SAC ⁴⁷	17
Figura 7 - Atividade específica em função de carga/tamanho de metal ⁴⁸	17
Figura 8. Estrutura da g-C ₃ N ₄ , feita a partir da melamina	18
Figura 9. Esquema reacional representativo deste projeto	19
Figura 10. Sistema reacional para a otimização dos parâmetros reacionais	24
Figura 11. Ampliação do Escopo da Reação ^a	25
Figura 12. Abordagens para a síntese de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituído ^{53, 54, 55}	25
Figura 13. Espectro de RMN de ¹ H da 1-benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (4a) em CDCl ₃ a 200 MHz	27
Figura 14. Espectro de RMN de ¹³ C da 1-benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (4a) em CDCl ₃ a 50 MHz	27
Figura 15. Mecanismo proposto para a reação com base na literatura ⁵⁸	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SAC	Catalisador de átomo único (do inglês, <i>Single Atom Catalyst</i>)
RMN de ¹³C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
CCD	Cromatografia em camada delgada
CC	Cromatografia em coluna
LabSelen	Laboratório de síntese sustentável de substâncias de selênio e enxofre bioativas
CuAAC	Cicloadição azida/alcino catalisada por Cu
g-C₃N₄	Nitreto de carbono grafítico

SUMÁRIO

1	Introdução	11
2	Revisão da Literatura	12
2.1	Química “Click”	12
2.2	Triazol	12
2.3	Métodos para a síntese de 1,2,3-triazóis	13
2.4	Catalisador	15
2.5	Catalisador Heterogêneo	15
2.6	Catalisador de Átomo Único (SAC)	16
2.7	Química Verde	18
3	Objetivos	19
3.1	Objetivo Geral	19
3.2	Objetivos Específicos	19
4	Procedimento Experimental	20
4.1	Segurança no Laboratório e Tratamento/Destino dos Resíduos	20
4.2	Materiais e Métodos	20
4.2.1	Reagentes e Solventes	20
4.2.2	Síntese e Purificação	20
4.2.3	Técnicas de Caracterização	21
4.2.4	Procedimento Geral para a Síntese dos Triazóis Alvos	21
4.2.5	Caracterização dos Triazóis Sintetizados	22
5	Resultados e Discussão	23
5.1	Otimização dos Parâmetros Reacionais	23
5.2	Ampliação do Escopo Reacional	24
5.3	Comparação entre as Metodologias	25
5.4	Análise Espectroscópica do 1-benzil-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol	26
5.5	Mecanismo Reacional Proposto	28
6	Conclusão	29
7	Referências	29

RESUMO

Um dos grandes desafios da química orgânica sintética é a criação de moléculas que apresentem potenciais aplicações biológicas. Uma estratégia interessante é a hibridização molecular, que consiste em fundir dois grupos orgânicos que já apresentam alguma atividade biológica, a fim de potencializá-las. Neste trabalho, foi desenvolvido as condições reacionais básicas para uma nova metodologia ambientalmente amigável para a síntese de 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído, por meio da reação *click* com derivados de brometo de benzila, fenilacetileno e azida de sódio, catalisado por Cu/SAC *g*-C₃N₄ em meio aquoso. Foi utilizado aquecimento convencional a 80°C, por 12h em atmosfera aberta. Com a nova metodologia otimizada, até o presente, foi possível a preparação de três compostos-alvo com rendimentos de moderados a bons, mostrando assim o grande potencial do método em desenvolvimento, utilizando o Cu/SAC *g*-C₃N₄ como catalisador.

Palavras-chave: 1,2,3-triazol, SAC, química verde, reação click

1 INTRODUÇÃO

Compostos *N*-heteroarenos apresentam uma das estruturas mais privilegiadas e significativas dentre os heteroarenos. Como consequência, pesquisas referentes ao desenvolvimento de metodologias para a síntese dos mesmos têm se tornado um interessante campo de estudos^{1,2}.

Nesse sentido, um importante representante da classe dos compostos *N*-heteroarenos é o núcleo triazol, o qual é encontrado em muitos produtos naturais e farmacêuticos, os quais são utilizados como antifúngica (*Posaconazole*), antiepilético (*Banzel*), ansiolítico (*Rilmazafone*), antidepressivo (*Nefazodone*), anti-hipertensivo (*Trapidil*), antiviral (*Ribavirin*), antineoplásico (*Anastrozole*), sedativo e tranquilizante (*Alprazolam*)³. Além de outros híbridos líderes na química medicinal, empregados como compostos principais para diversos alvos biológicos⁴.

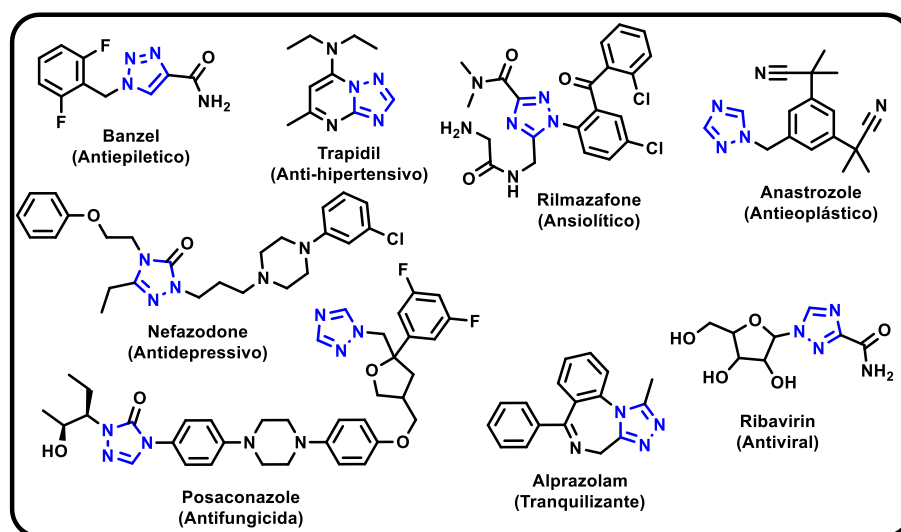


Figura 1. Fármacos contendo o núcleo triazol

Por conta dessa importância, a busca e desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de 1,2,3-triazóis são importantes para a implementação de rotas sintéticas alternativas, mais eficientes e ambientalmente sustentáveis.

Os catalisadores de átomo único (*Single Atom Catalyst - SAC*), os quais contém metais atômicamente dispersos que surgiram como uma nova classe de catalisadores heterogêneos. Sendo assim, para o presente trabalho propõe-se o desenvolvimento de um protocolo experimental, alinhado com diversos princípios da química verde, para a síntese de derivados do 1,2,3-triazol utilizando SAC de cobre como catalisador.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 QUÍMICA “CLICK”

A definição de química “click” foi feita por Sharpless, sendo publicada em um artigo de revisão na *Angewandte Chemie*, em 2001. Segundo ele, a reação deve ser modular, ampla no escopo, fornecer rendimentos muito altos, gerar apenas subprodutos inofensivos, que podem ser removidos por métodos não cromatográficos e ser estereoespecífica (mas não necessariamente enantiosseletiva)⁵.

Nos últimos anos, verificou-se que muitas das reações que atendem aos padrões de *click chemistry*, geralmente, ocorrem melhor em água quente do que em um solvente orgânico, gerando um único produto, mesmo quando um ou mais dos reagentes, bem como o produto, pareçam ser insolúveis neste meio⁶.

2.2 TRIAZOL

O triazol, também conhecido como pirrodiazol, é uma das classes de compostos heterocíclicos orgânicos contendo uma estrutura de anel di-insaturado de cinco membros composta de três átomos de nitrogênio e dois átomos de carbono. Ocorre como um par de compostos químicos isoméricos aromáticos 1,2,3-triazol (**1**) e 1,2,4-triazol (**2**). O primeiro tem pK 1,17 como base e 9,26 como ácido⁷, enquanto o segundo tem pK 2,19 como base e 10,26 como ácido⁸ (Figura 3). Cada um deles tem dois tautômeros que diferem pela posição do hidrogênio (Figura 2)³.

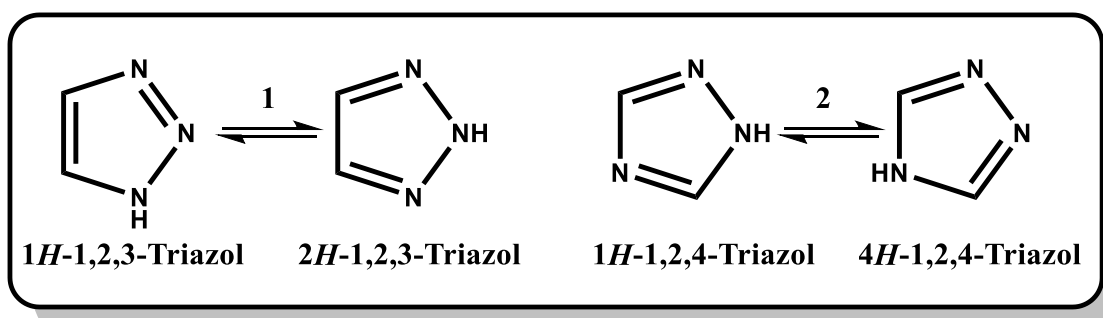


Figura 2. Pares isoméricos do triazol

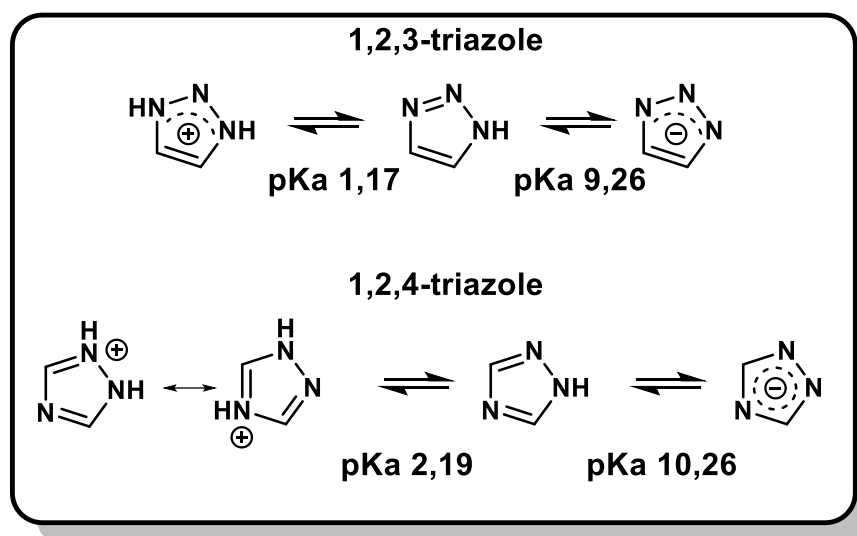


Figura 3. Acidez dos triazóis

Triazóis e seus derivados já se mostraram compostos promissores e versáteis, tendo um status fundamental na química medicinal moderna⁹, apresentando atividades biológicas como antifúngico antibacteriano¹⁰, antituberculose^{11,12} e antivírus^{6,13} e várias outras atividade biológicas⁴ e também na área de revestimentos, como revestimentos resistentes à corrosão, anti-incrustantes, nanocompósitos híbridos, autocura, biodegradáveis verdes, antimicrobianos e outros¹⁴. Com base nisso, é notório que este núcleo possui uma estrutura privilegiada, capaz de dar origem a novas moléculas com grande importância biológica.

2.3 MÉTODOS PARA A SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS

A reação “click” mais usada é a cicloadição azida/alcino catalisada por Cu (do inglês, *copper-catalyzed alkyne-azide cycloaddition* CuAAC). A reação não catalisada da azida/alcino é conhecida desde 1893, quando A. Michael relatou a primeira síntese de 1,2,3-triazóis a partir de dietil acetilenodicarboxilato e fenil azida. É conhecida como a reação de Huisgen, após seus estudos da família de reações de cicloadição 1,3-dipolar em meados do século XX¹⁵. Esta reação pode exigir temperaturas elevadas e, geralmente, resulta em uma mistura dos regioisômeros 1,4 e 1,5. No entanto, esforços para controlar este problema de regioseletividade tiveram sucesso. A reação de “click” CuAAC de alcinos terminais é completamente

seletiva na formação dos triazóis 1,4-dissubstituídos, com uma boa variedade de catalisadores de cobre^{16,17}. Um dos fatores que tornam as azidas únicas para fins de *click chemistry* é sua extraordinária estabilidade em meio a H₂O, O₂ e na maioria das condições de síntese orgânica¹⁸.

Assim, a reação “*click*” CuAAC se tornou um excelente exemplar da reação “*click*”, e vários artigos, incluindo muitas revisões^{19,20,21,22}, foram publicados a partir das publicações de Meldal e Fokin-Sharpless em 2002^{16,17}.

Ainda existem algumas dificuldades em sintetizar 1,2,3-triazóis *N*-não substituídos. Alguns métodos, por exemplo (Figura 4), envolvem o uso de ácido hidrazóico (altamente tóxico e explosivo): **a)** Geração *in situ* de HN₃²³, **b)** usando grupo auxiliar como HCHO e NaN₃ para obter hidroximetilazida²⁴ e/ou **c)** usando azida polimérica²⁵. No entanto, a síntese de 1,2,3-triazóis *N*-substituído, normalmente, não gera compostos tóxicos, como HN₃. Para isso basta adicionar um grupo funcional na azida, como exemplificado em **d)**, apresentando grande tolerância de grupos funcionais^{24,26,27}.

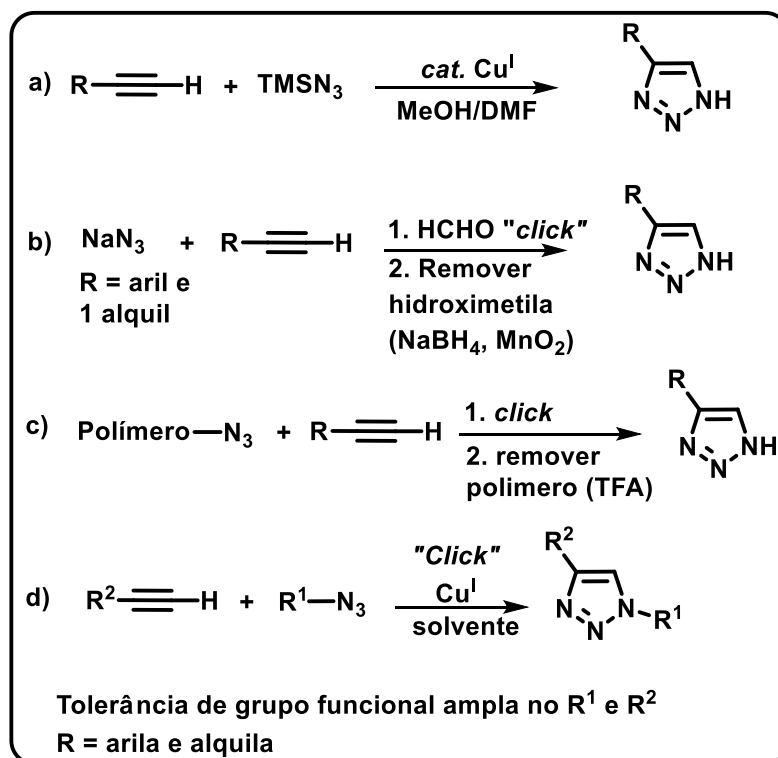


Figura 4 – Reações “*click*” CuAAC^{24 - 27}.

Em geral, estudos de otimização de novas condições reacionais para as reações CuAAC supracitadas são realizadas com fenilacetileno, haleto benzílico, azida de sódio^{28,29} ou fenilacetileno e (azidometil)benzeno^{30,31}. Esses materiais de

partida são de fácil acesso/preparo, assim facilitando a pesquisa, e após estabelecida as melhores condições reacionais, pode-se aplicá-las em sistemas mais complexos sem grandes perdas no rendimento^{32,33}.

2.4 CATALISADOR

Um catalisador é uma substância que participa da reação química aumentando a velocidade da mesma, sendo regenerado ao final do processo. As principais categorias de catalisadores referem-se à homogeneidade do meio de reação. Sendo assim, a reação na qual o catalisador encontra-se solúvel no meio reacional, a catálise é definida como homogênea, e o catalisador é classificado como catalisador de fase homogênea. Caso o catalisador seja insolúvel no meio de reação, a catálise é definida como heterogênea, e o catalisador é chamado de catalisador de fase heterogênea³⁴.

Como um catalisador não é consumido pela reação, a exotermicidade ou a endotermicidade da transformação química normalmente não é alterada pela presença do mesmo. Reações enzimáticas podem acontecer com a catálise estabilizando ou desestabilizando a energia do reagente, assim alterando a energia livre de formação do complexo³⁵.

O mecanismo possibilitado pelo catalisador tem uma energia de ativação menor do que o mecanismo de reação na ausência deste. Pequenas mudanças na altura da barreira de ativação resultam em mudanças substanciais na constante de velocidade da reação³⁶.

2.5 CATALISADOR HETEROGÊNEO

Nos últimos anos, o uso de catalisadores heterogêneos contribuiu para o desenvolvimento da química orgânica sintética, conferindo uma ampla versatilidade e tolerância a grupos funcionais e acoplamentos, evitando as etapas de proteção e desproteção dos grupos funcionais dos reagentes. Reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio, como a reação de Suzuki, Miyaura, Mizoroki, Heck, Negishi e Sonogashira foram desenvolvidas, quebrando o padrão linear de etapas

de reações lentas e consecutivas empregando-se substratos protegidos, na síntese paralela de precursores chaves³⁷.

No entanto, apesar das vantagens supracitadas, essas reações de catálise heterogênea apresentam limitações tais como o uso de catalisadores dispendiosos, além da contaminação do produto pelo metal³⁸. Como reações contendo Pd, por exemplo, Pd/C e Pd/Al₂O₃, os quais podem ser recuperados ao final da reação, embora necessite de um processo não trivial para remoção do Pd por conta da lixiviação, particularmente para aplicação industrial e farmacêutica³⁹.

2.6 CATALISADOR DE ÁTOMO ÚNICO (SAC)

Catalisadores heterogêneos, como metais suportados em nanoestruturas, tem sido desenvolvido com o intuito de melhorar o desempenho de catalisadores contendo metal e diminuir o tamanho das partículas de metal. A classe de catalisador recentemente desenvolvido é o SAC, um catalisador de átomo único (*Single Atom Catalyst*), que vem atraindo atenção devido às suas vantagens como 100% de eficiência atômica do metal e efeitos quânticos de tamanho único^{40,41}.

Xinjiang *et al.* também sugere o uso do termo catalisadores heterogêneos de sítio único de metal (*heterogeneous single-metal-site catalysts*, HSMSCs), pois segundo eles, esse nome descreve melhor a real natureza do catalisador, visto que um único átomo isolado em uma superfície não exista como tal. Esses átomos de metal individuais são estabilizados por coordenação covalente ou interações iônicas com átomos de superfície vizinhos.

A estrutura eletrônica de catalisadores pode ser significativamente modificada uma vez dispersa em átomos únicos³⁹, levando a várias propriedades benéficas para aplicações em catálise. Os átomos individuais exibem espetacular estabilidade devido à forte ligação química entre o único átomo de metal e o substrato⁴³. Por último, o ambiente de coordenação insaturado do átomo de metal único fornece um centro ativo com intrigantes propriedades para catálise, aumentando a energia livre de superfície dos componentes e os sítios de metal tornam-se cada vez mais ativos para interações químicas com o suporte e adsorbatos^{44,45}. Também estabeleceram uma ponte para ligar catálise homogênea e heterogênea, fornecendo sítios ativos únicos em superfícies sólidas⁴⁶. Na Figura 5

podemos ver os três tipos de SAC: ancorado em óxidos metálicos (a), materiais bidimensionais (b) e na superfície de nanocluster metálicos (c)⁴⁷.

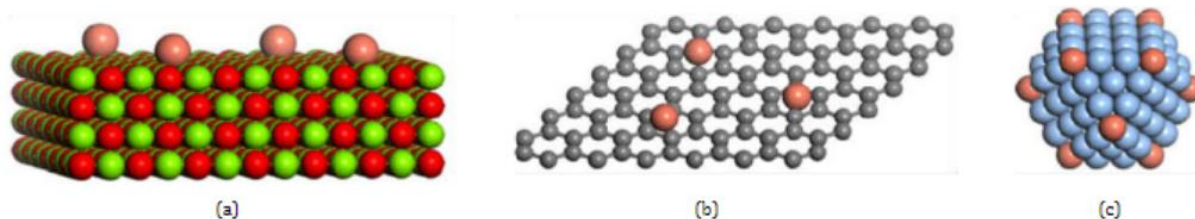


Figura 5 - Diferentes tipos de suportes do SAC⁴⁷.

A atividade catalítica é significativamente maior quando o átomo de metal está em menor quantidade. A Figura 6 mostra esquematicamente a mudança de atividade com a quantidade de metal ou tamanho⁴⁸. Quando os átomos individuais servem como sítios ativos do catalisador, a atividade aumentará com a diminuição do tamanho da partícula ou cargas e chegará a um valor constante até a dispersão atômica ser alcançada^{49,50}. Essa classe de catalisador é aplicado para todos os tipos de transformações catalíticas básicas, como reações de hidrogenação, oxidação, reforma e acoplamento cruzado, bem como eletrocatalise e fotocatalise⁴².

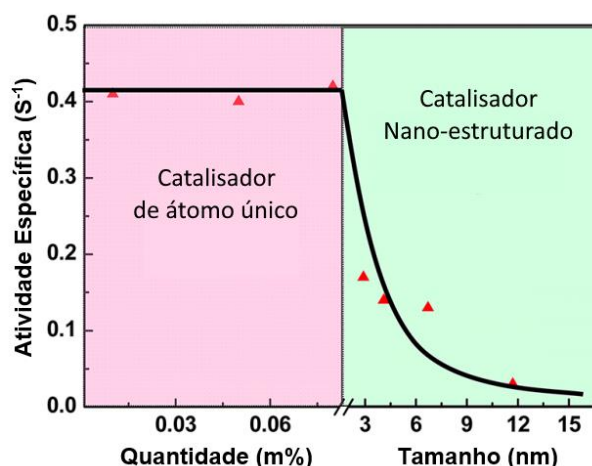


Figura 6 - Atividade específica em função de carga/tamanho de metal⁴⁸.

Neste trabalho utilizamos o catalisador de átomo único baseado em cobre metálico imobilizado em nitreto de carbono grafítico ($g\text{-C}_3\text{N}_4$)⁵¹, contendo 2% de peso em cobre.

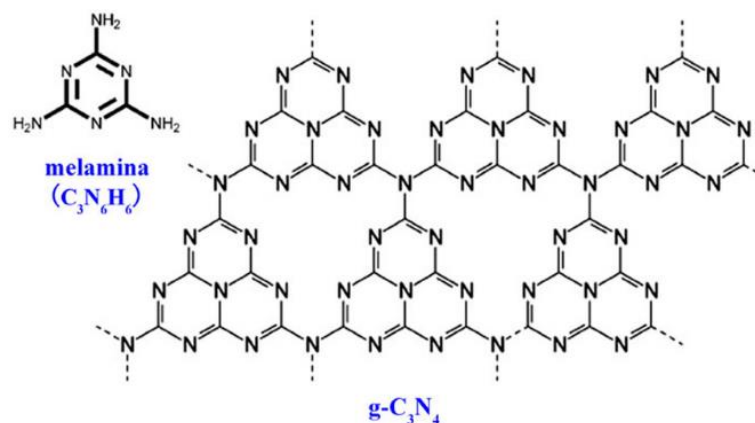


Figura 7. Estrutura da $g\text{-C}_3\text{N}_4$, feita a partir da melamina

2.7 QUÍMICA VERDE

Terminologias como tecnologia limpa, processo limpo, síntese limpa e química verde¹³, têm se tornado muito frequentes na literatura nos últimos anos, sendo que já existem periódicos especializados nestes assuntos, como o *Journal of Cleaner Production* e o *Green Chemistry Journal*. Estes, encontram-se na fronteira desta ciência interdisciplinar e em constante evolução, publicando pesquisas que visam contribuir para a minimização dos efeitos negativos dos processos químicos.

Sendo assim, o termo “química verde” tem sido definido como “projeto de produtos químicos e processos para reduzir ou eliminar o uso e geração de substâncias perigosas”⁵². Este é um campo emergente relativamente novo que se esforça para trabalhar a nível molecular visando alcançar a sustentabilidade. O campo recebeu amplo interesse na última década devido à sua capacidade de aproveitar a inovação química para atender às metas ambientais e econômicas simultaneamente.

A Química Verde conta com doze princípios fundamentais que devem ser considerados no desenvolvimento de um processo químico: I. Prevenção; II. Economia atômica; III. Síntese de produtos menos perigosos; IV. Síntese de produtos não tóxicos; V. Solventes e aditivos mais seguros; VI. Alta eficiência energética; VII. Uso de fontes renováveis de matéria prima; VIII. Evitar o uso de derivatizações; IX. Uso de catalisadores; X. Planejamento de moléculas que se degradem em moléculas inócuas; XI. Análise em tempo real para a prevenção da poluição; XII. Química segura para a prevenção de acidentes.

Com base nisso, a condição reacional deste projeto é multicomponente, evitando reações e purificação de materiais de partida, além de ocorrer em meio aquoso. A aplicação do Cu/SAC visa obter bons rendimentos e diminuir o consumo de metais usado.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral consiste no desenvolvimento de uma nova metodologia de síntese de derivados de 1,2,3-triazóis (**4**) a partir do fenilacetileno (**1**), azida de sódio (**2**) e brometo de benzila (**3**), catalisado por Cu/SAC *g*-C₃N₄, conforme a Figura 8.

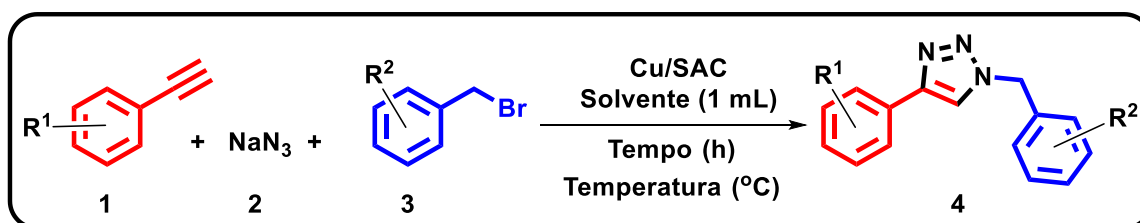


Figura 8. Esquema reacional representativo deste projeto

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Planejar e otimizar uma metodologia sintética para a síntese de derivados de 1,2,3-triazóis, tendo em vista a sustentabilidade e os princípios da química verde;
- Aplicar a metodologia otimizada para a síntese de 1,2,3-triazóis utilizando uma reação multicomponentes, inicialmente com os reagentes: fenilacetileno, azida de sódio, brometo de benzila catalisada por Cu/SAC;
- Caracterizar as moléculas sintetizadas através de RMN de ¹³C e de ¹H;
- Iniciar a investigação do sistema reacional visando elucidar e/ou propor um mecanismo plausível para a reação.

4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 SEGURANÇA NO LABORATÓRIO E TRATAMENTO/DESTINO DOS RESÍDUOS

Todos os procedimentos realizados no LabSelen seguirão as normas internas do próprio laboratório e o Manual de Regras Básicas de Segurança para Laboratórios de Química do DQ-UFSC. Solventes são separados em aquosos, halogenados e não halogenados, de forma que são coletados e destinados a uma empresa contratada pela UFSC (Proactiva Meio Ambiente Brasil S.A.). Resíduos sólidos como ponteiros, seringas, luvas, sais secantes, sílica e papéis filtro são separados, embalados de maneira apropriada, recolhidos e incinerados pela empresa. Quanto à segurança, os cuidados envolvidos na manipulação dos compostos envolveram o uso de jaleco, luvas e vestimenta adequada.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1 Reagentes e Solventes

Os reagentes utilizados neste trabalho foram obtidos de fontes comerciais procedentes das marcas Aldrich. Em relação aos solventes utilizados nas cromatografias em camada delgada (CCD), cromatografias em coluna (CC) e extração líquido-líquido, (acetato de etila, diclorometano e hexano) foram realizadas destilações para sua purificação e posterior uso. Como métodos para revelação da CCD, foram utilizados luz ultravioleta, iodo e vanilina. Os Cu/SAC $g\text{-C}_3\text{N}_4$ foram inicialmente preparados pelo nosso colaborador, Professor Thiago de Melo Lima do Instituto de Química da UFF.

4.2.2 Síntese e Purificação

Para a síntese dos compostos, todas as vidrarias e equipamentos utilizados, como balanças, linhas de vácuo, chapas de aquecimento e agitação magnética, rotaevaporadores e câmara escura para análise ultravioleta estão disponíveis no LabSelen. Quando necessária a purificação de compostos, foram empregadas a

técnica de extração líquido-líquido e cromatografia em coluna, utilizando uma coluna de vidro, fase estacionária composta por Sílica gel (60 Å, 70-230 mesh) e fase móvel composta por uma mistura de hexano e acetato de etila em diferentes proporções. Para o acompanhamento de reações e da CC, aplica-se a técnica de CCD, na qual foram utilizadas placas de Sílica da marca Macherey-Nagel G/UV254.

As reações foram realizadas em tubos de ensaio pela mistura de todos os reagentes sob argônio ou não, sob aquecimento em diversas temperaturas e tempos reacionais.

4.2.3 Técnicas de Caracterização

Para a identificação e caracterização dos compostos obtidos, foram utilizadas as técnicas de espectroscopia por ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio (RMN ^{13}C e ^1H). Os espectros de RMN ^{13}C e ^1H foram obtidos nos espectrofotômetros de RMN Bruker AC 200 MHz e Varian AS-400 400 MHz, ambos localizados na Central de Análises do DQ-UFSC.

4.2.4 Procedimento Geral para a Síntese dos Triazóis Alvos

O procedimento experimental para a síntese dos triazóis alvos foi feito em um tubo de ensaio com barra magnética sob aquecimento. Para o caso da otimização dos parâmetros reacionais, na condição ótima foi adicionado 21,3 mg (0,125 mmol) do brometo de benzila (**1**), 12,8 mg (0,125 mmol) de fenilacetileno (**2**) e 19,5 mg (0,15 mmol) de azida de sódio (**3**). Em seguida, adicionou-se 5 mg de Cu/SAC *g*- C_3N_4 e 0,5 mL água destilada como solvente. Para o caso da ampliação do escopo reacional foram usados os parâmetros otimizados, mas com todas as quantidades dobradas. Foram usados 0,25 mmol brometo de benzila (**1**), 0,25 mmol de fenilacetileno (**2**), 19,5 mg (0,3 mmol) de azida de sódio (**3**), 10 mg de catalisador e 1,0 mL de água destilada.

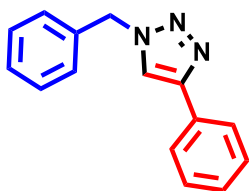
Após término das reações, conforme Tabela 1, foram interrompidas com 10 mL de acetato de etila. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x10 mL). Em seguida, a fase orgânica (desejada) foi seca com sulfato de magnésio (MgSO_4) e concentrada a vácuo. A purificação destes compostos foi realizada através de

cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária gel de sílica 60 *mesh* e a fase móvel consistindo de uma mistura de hexano e acetato de etila adequada para cada produto. Os mesmos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C .

4.2.5 Caracterização dos Triazóis Sintetizados

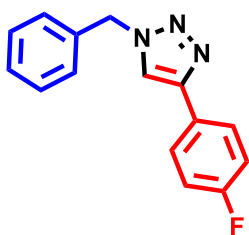
A seguir, se encontram os dados de caracterização dos compostos sintetizados, onde os rendimentos são relativos ao reagente limitante (arilacetileno ou haleto de benzila).

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



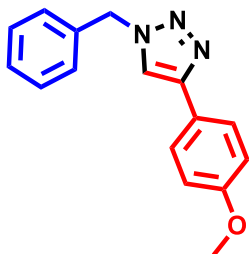
Sólido branco. Rendimento: 99% (58,2 mg). **RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)** δ 7.80 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.47 – 7.22 (m, 8H), 5.57 (s, 2H). **RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)** δ 148.19, 134.68, 130.54, 129.12, 128.76, 128.12, 128.02, 125.68, 119.48, 54.19.

- 1-benzil-4-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (**4b**)



Sólido branco. Rendimento: 80% (43,0 mg). **RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)** δ 7.83 – 7.68 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.44 – 7.19 (m, 4H), 7.07 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.55 (s, 2H). **RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)** δ 165.06, 160.15, 147.29, 134.58, 129.12, 128.77, 128.02, 127.47, 127.31, 126.80, 126.73, 119.27, 115.94, 115.50, 77.68, 77.04, 76.41, 76.36, 54.20.

- 1-benzil-4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (**4c**)



Sólido branco. Rendimento: 51% (33,8 mg). **RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃)** δ 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.43 – 7.23 (m, 4H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). **RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃)** δ 159.59, 148.06, 134.75, 129.10, 128.70, 128.01, 126.98, 123.25, 118.68, 114.19, 55.28, 54.16.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 OTIMIZAÇÃO DOS PARÂMETROS REACIONAIS

A fim de se obter as condições ideais para a síntese dos 1,2,3-triazóis, várias reações foram realizadas. Foram otimizados os seguintes parâmetros, nesta ordem: quantidade de catalisador, temperatura, solvente e tempo, tendo como reagentes 0,125 mmol de brometo de benzila (**1a**), 0,125 mmol de fenilacetileno (**2a**) e 0,15 mmol de azida de sódio (**3**). A Figura 9 ilustra o sistema reacional adotado e a Tabela 1 apresenta os resultados obtidos com as respectivas variações das condições reacionais, referentes à preparação do produto desejado (**4**).

Primeiramente, nas entradas 1 a 4 da Tabela 1 testamos diferentes quantidades de catalisador. Obtém-se a melhor condição na entrada 3 com 90% de rendimento, usando 5 mg de catalisador. Em seguida, na entrada 5 da Tabela 1, diminui-se pela metade a quantidade de solvente no sistema e, felizmente, obteve-se um rendimento de 99%.

A fim de obter condições mais brandas e ambientalmente mais amigáveis, continuou-se a testar outros parâmetros. Na entrada 6 e 7 da Tabela 1, testou-se temperaturas menores, mas infelizmente houve um decréscimo no rendimento. Em sequência, nas entradas 8 a 10 da Tabela 1, fez-se uso de outros solventes verdes e novamente houve um decréscimo no rendimento. Uma tentativa de economizar energia pela diminuição do tempo reacional (entrada 11 da Tabela 1), não trouxe

bons resultados. Portanto, na entrada 5 da Tabela 1 ficou definido a condição ótima para a síntese do triazol **4a**.

Figura 9. Sistema reacional para a otimização dos parâmetros reacionais

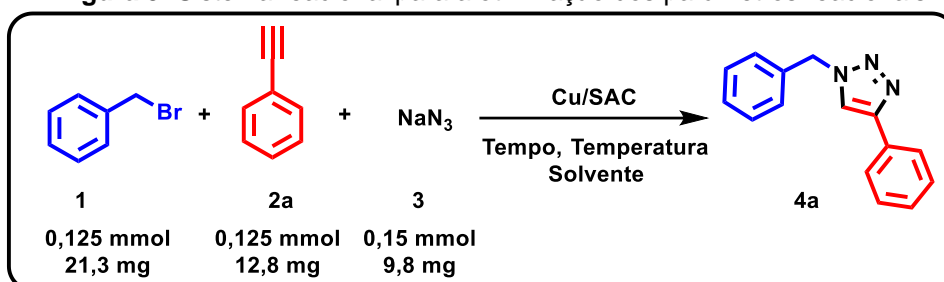


Tabela 1. Rendimentos referentes as reações de otimização reacional

Entrada	Cat. (mg)	Solvente (mL)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. ^a (%)
1	10	H ₂ O (1)	80	12	47
2	7,5	H ₂ O (1)	80	12	70
3	5	H ₂ O (1)	80	12	90
4	2,5	H ₂ O (1)	80	12	40
5	5	H ₂ O (0,5)	80	12	99
6	5	H ₂ O (0,5)	60	12	64
7	5	H ₂ O (0,5)	40	12	59
8	5	EtOH abs. (0,5)	80	12	87
9	5	Glicerol (0,5)	80	12	64
10	5	CH ₃ CN (0,5)	80	12	78
11	5	H ₂ O (0,5)	80	6	68

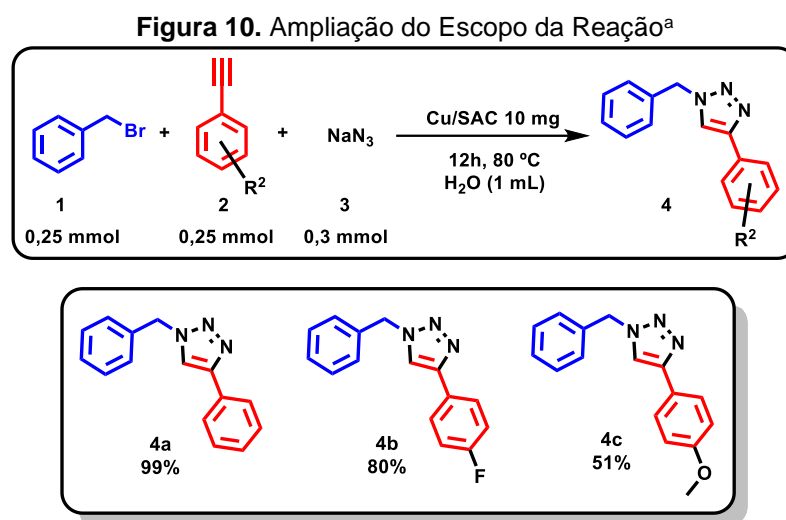
^a Rendimentos de produtos isolados.

5.2 AMPLIAÇÃO DO ESCOPO REACIONAL

Com o objetivo de testar a consistência da metodologia proposta, a partir das condições otimizadas, três triazóis simples (**4a–4c**) foram sintetizados, tendo como substrato brometo de benzila, azida de sódio e dois arilacetilenos substituídos. Para facilitar o processo de pesagem dos reagentes e aumentar a quantidade de produto para facilitar a caracterização por espectroscopia de RMN, a escala da reação otimizada foi dobrada, passando-se a usar 0,25 mmol de brometo de benzila (**1**), 0,125 mmol de fenilacetileno (**2a**) e 0,3 mmol azida de sódio (**3**), 10 mg de Cu/SAC e 1 mL de água destilada. A Figura 10 reúne os resultados e compara os rendimentos obtidos em cada caso.

Os produtos **4a–c** foram obtidos com rendimentos bons a moderados, funcionando tanto com substituintes doadores quanto retiradores de elétrons. A

molécula **4b** foi sintetizada a partir do 1-etinil-4-fluorbenzeno (**2b**), contendo um substituinte retirador de elétron, levando a um rendimento de 80%. A molécula **4c** foi sintetizada a partir do 1-etinil-4-metóxi benzeno (**2c**), contendo um substituinte doador de elétron por ressonância, e apresentou um rendimento menor do que o esperado, com 51%. Mais estudos são necessários para saber se a reação não funciona bem com substituintes doadores de elétrons ou se **4c** foi um caso isolado.



5.3 COMPARAÇÃO ENTRE AS METODOLOGIAS

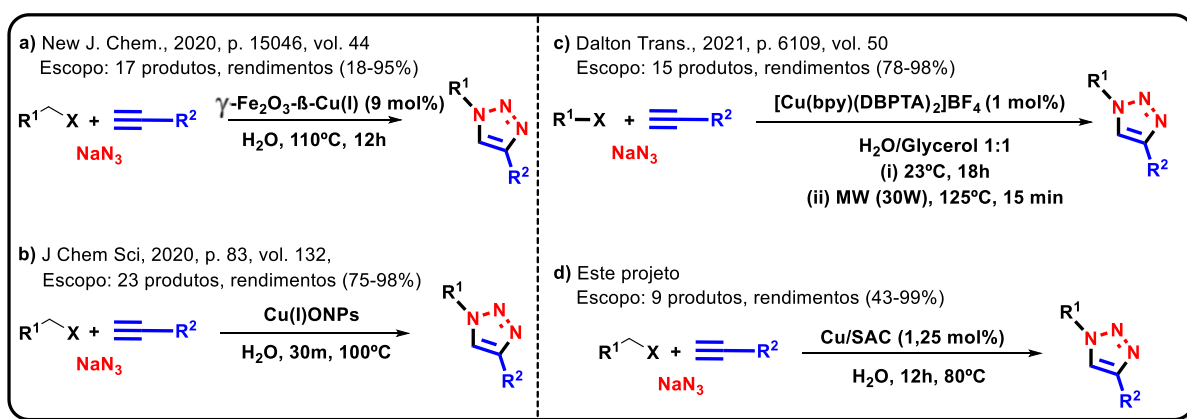


Figura 11. Abordagens para a síntese de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituído^{53, 54, 55}

Diversos trabalhos acerca de novas condições reacionais para a síntese de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituído tem sido publicado. A Figura 11 mostra alguns exemplos das pesquisas mais recentes. Na Figura 11a o uso de zeólitas como

catalisadores na síntese de 1,2,3-triazóis, via reação de cicloadição 1,3-dipolar vem crescendo nos últimos anos. Este trabalho foi realizado por Elizama *et al.*⁵³ envolvendo um catalisador beta zeólita de Cu^I-trocado magneticamente recuperável. Foram sintetizados 17 produtos, com rendimentos variando de 18 a 95%, usando 9 mol% de catalisador.

No trabalho de Randhir e Dillip⁵⁴ (Figura 11b) é feita a síntese e aplicação de nanopartículas de Cu₂O (Cu₂ONPs), devido ao interesse de sua disponibilidade econômica, diversidade funcional e baixa toxicidade, de acordo com os autores. Seu escopo contém 23 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos com rendimentos variando de 75 a 98%, além de incluir a síntese de 1,2,3-triazóis mono-, bis- e tris-1,4-disubstituídos.

Abdallah *et al.*⁵⁵ (Figura 11c) sintetizaram vários alcinos terminais aromáticos, reagiram com benzil azida em glicerol, na presença do catalisador [Cu(bpy)(DBPTA)₂BF₄] (1 mol%) (i) à temperatura ambiente (23°C), durante 18 h, ou (ii) sob irradiação de microondas, à 125 ° C durante 15 min.

Apesar desses trabalhos terem seus méritos, o nosso estudo vem se mostrando uma nova metodologia alternativa e ecologicamente sustentável. Acredito que, após sua finalização com a realização de outros experimentos envolvendo diferentes brometos arílicos substituídos e diferentes acetilenos deverão resultar em uma importante metodologia verde.

5.4 ANÁLISE ESPECTROSCÓPICA DO 1-BENZIL-4-FENIL-1H-1,2,3-TRIAZOL

A título de exemplo, serão discutidos a seguir os espectros de RMN de ¹H e ¹³C do composto 1-benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (**4a**). A Figura 12 ilustra o espectro de RMN de ¹H, obtido na frequência de 200 MHz utilizando CDCl₃ como solvente e TMS como padrão interno.

Em 5,59 ppm observa-se um singleto com integral relativa a dois hidrogênios, pertencente ao CH₂ **a**, que é o sinal mais blindado. Em 7,68 ppm tem um singleto de integral de um hidrogênio, referente ao hidrogênio CH **b**. Em 7,81 ppm encontra-se um duplo duplete de integral dois, então é possível que seja o sinal correspondente ao hidrogênio **c**, pois ele é o hidrogênio aromático mais desblindado. Na região de 7,25 a 7,47 ppm tem os multipletos referentes aos hidrogênios aromáticos restantes, com integral relativa a 8 hidrogênios.

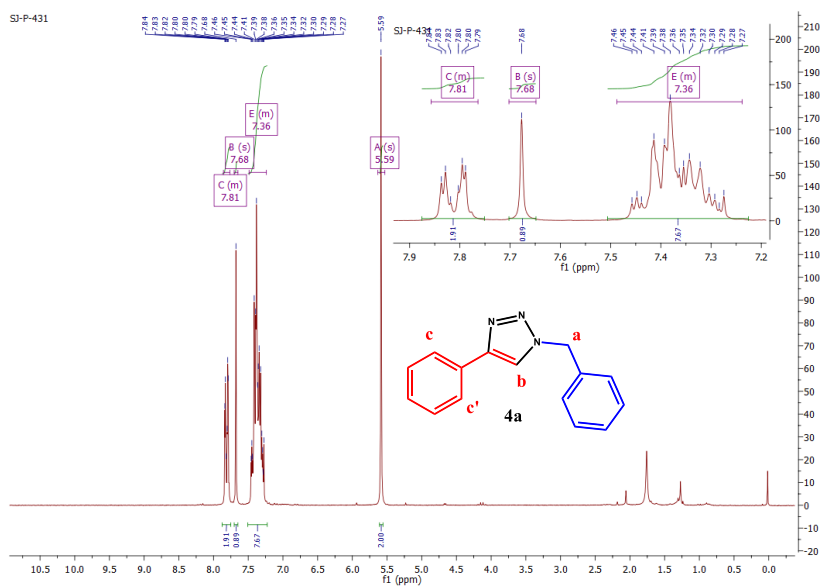


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H da 1-benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (**4a**) em CDCl_3 a 200 MHz

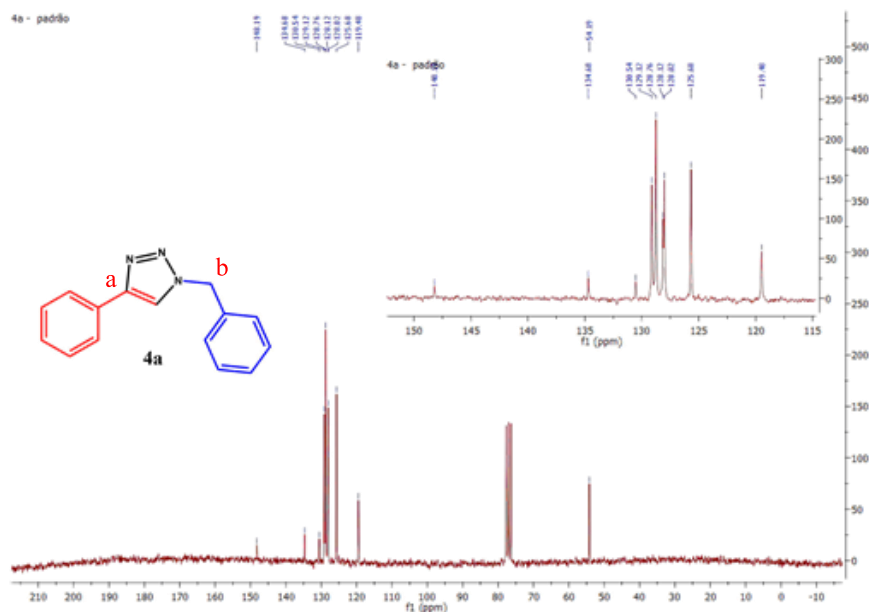


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C da 1-benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (**4a**) em CDCl_3 a 50 MHz

A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** Figura 13 ilustra o espectro de RMN de ^{13}C do composto **4a** em CDCl_3 a 50 MHz. Observa-se um sinal em bastante desblindado em 148,19 ppm, referente ao carbono **a**, pois este está no ciclo triazólico, que é aromático, e tem um substituinte fenílico, desprotegendo ainda mais o carbono. Em 54,19 ppm há o sinal mais blindado, pertencente ao carbono CH_2 **b**. Os demais sinais estão na região 119 e 135, típico de carbono aromático. No

entanto, está faltando um sinal em torno de 128 ppm⁵⁶, provavelmente por ter ficado pouco tempo escaneando ou por ter baixa resolução.

5.5 MECANISMO REACIONAL PROPOSTO

O mecanismo reacional desta reação já foi bastante estudado, como descrito em diversos trabalhos da literatura^{57,58,59}. Com base nisso, na Figura 14 é proposto que o alcino, por coordenação inicial com Cu(0), seja convertido em Cu(I)-complexo acetilidina (**A**). O brometo de benzila sofre uma substituição nucleofílica do tipo S_N2 com o íon azida para formar a azida benzílica, o qual é adicionado ao intermediário **A** para dar o intermediário **B**. Em seguida, o ataque do nitrogênio da azida ao carbono C-2 de **B** ocorre levando à formação de um metalaciclo de cobre transitório de seis membros (**C**). **C** então sofre a contração do anel para oferecer um complexo Cu(I)-triazolídeo (**D**), que finalmente forma triazol desejado, além de regenerar o catalisador para o estado de oxidação zero.

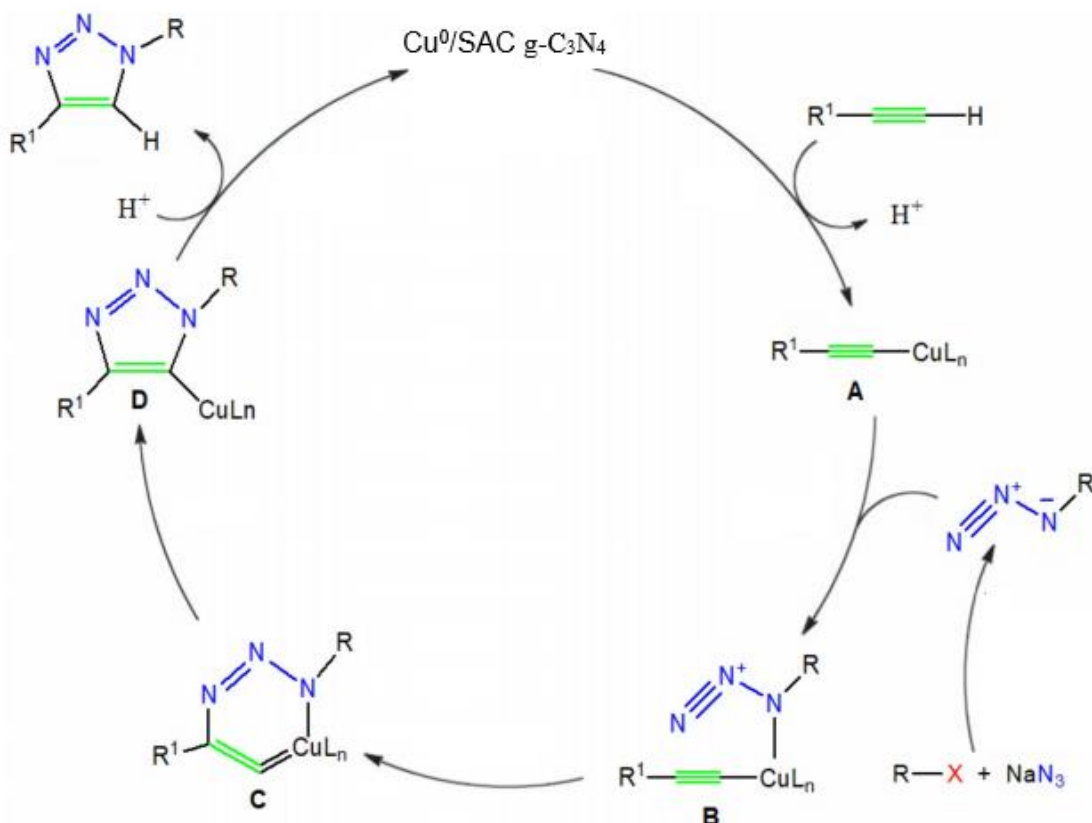


Figura 14. Mecanismo proposto para a reação com base na literatura⁵⁸

6 CONCLUSÃO

Este trabalho teve como o objetivo sintetizar derivados de 1,2,3-triazóis (**4**) a partir da reação de arilacetilenos (**1**), com azida de sódio (**2**) e brometo de benzila (**3**), catalisada por 1,5 mol% de Cu/SAC g-C₃N₄, em água destilada, a 80 °C. Neste contexto, o trabalho vem sendo realizado com sucesso, com o desenvolvimento de uma metodologia para a síntese desta classe de compostos promissores e versáteis, tendo um status fundamental na química medicinal moderna. As condições reacionais se mostraram eficientes na síntese de três produtos desejados, se apresentando com rendimentos de 51% a 99%. Tais produtos foram isolados com alto grau de pureza e caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C.

O próximo passo será estudar a reação aumentando o escopo reacional visando determinar sua abrangência, utilizando diferentes arilacetilenos e diferentes brometos arílicos. Deveremos sintetizar, também, outros compostos triazólicos biologicamente ativos. Reações sequenciais de quatro componentes também poderão ser testadas.

7 REFERÊNCIAS

1. Seus N, Saraiva MT, Schneider CC, et al. Synthesis of Arylseleno-1,2,3-triazoles via Copper Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Arylseleno Azides with Alkynes. In: *Proceedings of the 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis Proceedings*. Editora Edgard Blücher; 2013:231-231. doi:10.5151/chempro-14bmoss-R0231-1
2. da Cruz EHG, Silvers MA, Jardim GAM, et al. Synthesis and antitumor activity of selenium-containing quinone-based triazoles possessing two redox centres, and their mechanistic insights. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;122:1-16. doi:10.1016/j.ejmech.2016.06.019
3. Kharb R, Sharma PC, Yar MS. Pharmacological significance of triazole scaffold. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2011;26(1):1-21. doi:10.3109/14756360903524304
4. Bozorov K, Zhao J, Aisa HA. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2019;27(16):3511-3531. doi:10.1016/j.bmc.2019.07.005
5. Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*. 2001;40(11):2004-2021. doi:https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5

6. Chanda A, Fokin VV. Organic Synthesis “On Water.” *Chem Rev.* 2009;109(2):725-748. doi:10.1021/cr800448q
7. Abboud J-LM, Foces-Foces C, Notario R, et al. Basicity of N-H- and N-Methyl-1,2,3-triazoles in the Gas Phase, in Solution, and in the Solid State – An Experimental and Theoretical Study. *European Journal of Organic Chemistry.* 2001;2001(16):3013-3024. doi:https://doi.org/10.1002/1099-0690(200108)2001:16<3013::AID-EJOC3013>3.0.CO;2-Y
8. Garratt PJ. 1,2,4-Triazoles. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II.* Elsevier; 1996:127-163. doi:10.1016/B978-008096518-5.00080-0
9. Kharb R, Shahar Yar M, C. Sharma P. New Insights into Chemistry and Anti-Infective Potential of Triazole Scaffold. *CMC.* 2011;18(21):3265-3297. doi:10.2174/092986711796391615
10. Kategaonkar AH, Shinde PV, Kategaonkar AH, Pasale SK, Shingate BB, Shingare MS. Synthesis and biological evaluation of new 2-chloro-3-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)quinoline derivatives via click chemistry approach. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2010;45(7):3142-3146. doi:10.1016/j.ejmech.2010.04.002
11. Costa MS, Boechat N, Rangel ÉA, et al. Synthesis, tuberculosis inhibitory activity, and SAR study of N-substituted-phenyl-1,2,3-triazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2006;14(24):8644-8653. doi:10.1016/j.bmc.2006.08.019
12. Agalave SG, Maujan SR, Pore VS. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chem Asian J.* 2011;6(10):2696-2718. doi:10.1002/asia.201100432
13. Sanseverino AM. Síntese orgânica limpa. *Quím Nova.* 2000;23(1):102-107. doi:10.1590/S0100-40422000000100018
14. Kantheti S, Narayan R, Raju KVS. The impact of 1,2,3-triazoles in the design of functional coatings. *RSC Adv.* 2015;5(5):3687-3708. doi:10.1039/C4RA12739K
15. Huisgen R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angew Chem Int Ed Engl.* 1963;2(10):565-598. doi:10.1002/anie.196305651
16. Rostovtsev VV, Green LG, Fokin VV, Sharpless KB. A stepwise huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2002;41(14):2596-2599. doi:10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4
17. 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):3057-3064. doi:10.1021/jo011148j
18. Kiick KL, Saxon E, Tirrell DA, Bertozzi CR. Incorporation of azides into recombinant proteins for chemoselective modification by the Staudinger ligation. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2002;99(1):19-24. doi:10.1073/pnas.012583299

19. Bock VD, Hiemstra H, van Maarseveen JH. Cu^I-Catalyzed Alkyne–Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. *Eur J Org Chem.* 2006;2006(1):51-68. doi:10.1002/ejoc.200500483
20. Meldal M, Tornøe CW. Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition. *Chem Rev.* 2008;108(8):2952-3015. doi:10.1021/cr0783479
21. Rodionov VO, Presolski SI, Díaz Díaz D, Fokin VV, Finn MG. Ligand-Accelerated Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition: A Mechanistic Report. *J Am Chem Soc.* 2007;129(42):12705-12712. doi:10.1021/ja072679d
22. Hein JE, Fokin VV. Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(i) acetylides. *Chem Soc Rev.* 2010;39(4):1302. doi:10.1039/b904091a
23. Jin T, Kamijo S, Yamamoto Y. Copper-Catalyzed Synthesis of N-Unsubstituted 1,2,3-Triazoles from Nonactivated Terminal Alkynes. *Eur J Org Chem.* 2004;2004(18):3789-3791. doi:10.1002/ejoc.200400442
24. Ackermann L, Potukuchi HK, Landsberg D, Vicente R. Copper-Catalyzed “Click” Reaction/Direct Arylation Sequence: Modular Syntheses of 1,2,3-Triazoles. *Org Lett.* 2008;10(14):3081-3084. doi:10.1021/ol801078r
25. Singh D, Deobald AM, Camargo LRS, Tabarelli G, Rodrigues OED, Braga AL. An Efficient One-Pot Synthesis of Symmetrical Diselenides or Ditellurides from Halides with CuO Nanopowder/Se⁰ or Te⁰/Base. *Org Lett.* 2010;12(15):3288-3291. doi:10.1021/ol100558b
26. Jiang Y, Kuang C, Yang Q. The Use of Calcium Carbide in the Synthesis of 1-Monosubstituted Aryl 1,2,3-Triazole via Click Chemistry. *Synlett.* 2009;2009(19):3163-3166. doi:10.1055/s-0029-1218346
27. Himo F, Lovell T, Hilgraf R, et al. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J Am Chem Soc.* 2005;127(1):210-216. doi:10.1021/ja0471525
28. Zhang S, Yi W, Guo Y, et al. Driving Click Reactions with Plasmonic Hot Holes on (Au Core)@(Cu₂O Shell) Nanostructures for Regioselective Production of 1,2,3-Triazoles. *ACS Appl Nano Mater.* 2021;4(5):4623-4631. doi:10.1021/acsnm.1c00220
29. Rajabi-Moghaddam H, Naimi-Jamal MR, Tajbakhsh M. Fabrication of copper(II)-coated magnetic core-shell nanoparticles Fe₃O₄@SiO₂-2-aminobenzohydrazide and investigation of its catalytic application in the synthesis of 1,2,3-triazole compounds. *Sci Rep.* 2021;11(1):2073. doi:10.1038/s41598-021-81632-7
30. Zhang X, Wang B, Lu Y, Xia C, Liu J. Homogeneous and noncovalent immobilization of NHC-Cu catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction. *Molecular Catalysis.* 2021;504:111452. doi:10.1016/j.mcat.2021.111452

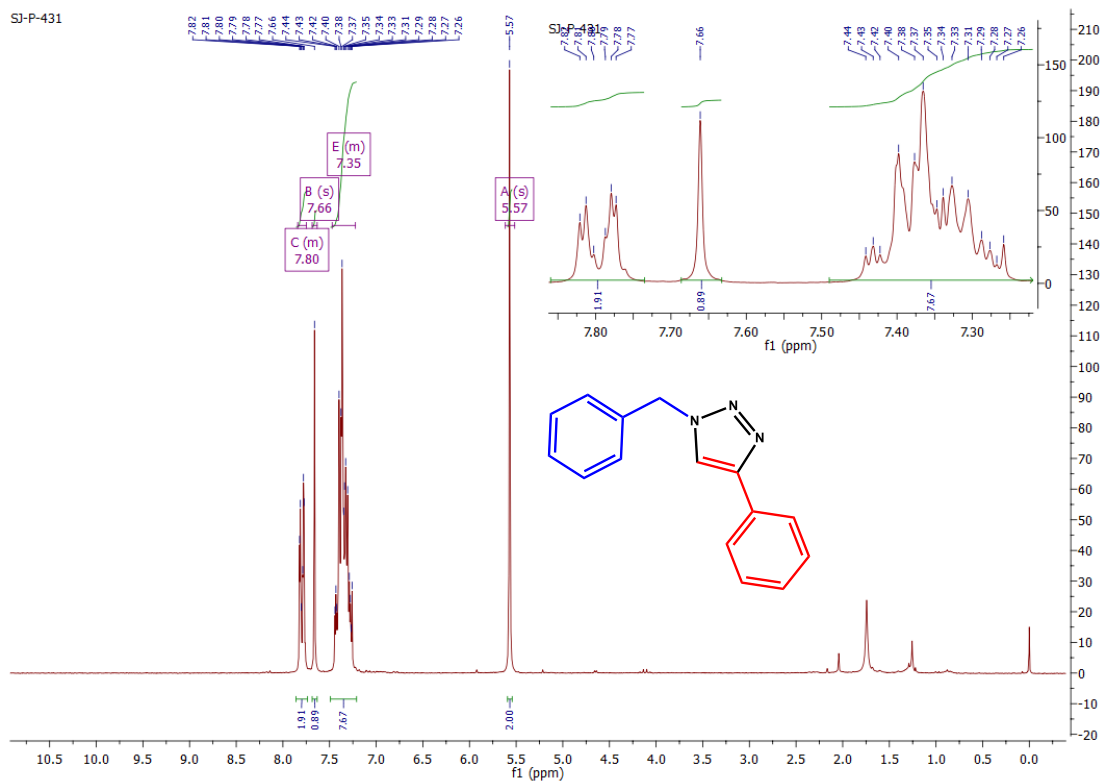
31. Nayal A, Pandey PS. A bile acid-based pyridino-triazole ligand for Cu(I)-stabilization and its application in Cu(I) catalyzed click reactions. *Tetrahedron Letters*. 2020;61(46):152509. doi:10.1016/j.tetlet.2020.152509
32. Ye W, Xiao X, Wang L, Hou S, Hu C. Synthesis of Mono- and Binuclear Cu(II) Complexes Bearing Unsymmetrical Bipyridine–Pyrazole–Amine Ligand and Their Applications in Azide–Alkyne Cycloaddition. *Organometallics*. 2017;36(11):2116-2125. doi:10.1021/acs.organomet.7b00154
33. Garg A, Borah D, Trivedi P, et al. A Simple Work-Up-free, Solvent-free Approach to Novel Amino Acid Linked 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles as Potent Antituberculosis Agents. *ACS Omega*. 2020;5(46):29830-29837. doi:10.1021/acsomega.0c03862
34. Levine IN. *Physical Chemistry*. 6th ed. McGraw-Hill; 2009.
35. Arantes GM. Uma perspectiva computacional sobre catálise enzimática. *Quím Nova*. 2008;31(2):377-383. doi:10.1590/S0100-40422008000200034
36. McQuarrie DA, Simon JD. *Physical Chemistry: A Molecular Approach*. University Science Books; 1997.
37. Barnard BC. Palladium-Catalysed C-C Coupling: Then and Now. *platin met rev*. 2008;52(1):38-45. doi:10.1595/147106708X256634
38. Rouhi AM. FINE CHEMICALS: Suzuki-coupling chemistry takes hold in commercial practice, from small-scale synthesis of screening compounds to industrial production of active ingredients. *Chem Eng News Archive*. 2004;82(36):49-58. doi:10.1021/cen-v082n036.p049
39. Akiyama R, Kobayashi S. The Polymer Incarcerated Method for the Preparation of Highly Active Heterogeneous Palladium Catalysts. *J Am Chem Soc*. 2003;125(12):3412-3413. doi:10.1021/ja029146j
40. Kim J, Kim H-E, Lee H. Single-Atom Catalysts of Precious Metals for Electrochemical Reactions. *ChemSusChem*. 2018;11(1):104-113. doi:10.1002/cssc.201701306
41. Burdyny T, Smith WA. CO₂ reduction on gas-diffusion electrodes and why catalytic performance must be assessed at commercially-relevant conditions. *Energy Environ Sci*. 2019;12(5):1442-1453. doi:10.1039/C8EE03134G
42. Cui X, Li W, Ryabchuk P, Junge K, Beller M. Bridging homogeneous and heterogeneous catalysis by heterogeneous single-metal-site catalysts. *Nat Catal*. 2018;1(6):385-397. doi:10.1038/s41929-018-0090-9
43. Nørskov JK, Bligaard T, Hvolbæk B, Abild-Pedersen F, Chorkendorff I, Christensen CH. The nature of the active site in heterogeneous metal catalysis. *Chem Soc Rev*. 2008;37(10):2163. doi:10.1039/b800260f
44. Campbell CT. Electronic perturbations. *Nature Chem*. 2012;4(8):597-598. doi:10.1038/nchem.1412

45. Yoon B. Charging Effects on Bonding and Catalyzed Oxidation of CO on Au₈ Clusters on MgO. *Science*. 2005;307(5708):403-407. doi:10.1126/science.1104168
46. Cheng N, Zhang L, Doyle-Davis K, Sun X. Single-Atom Catalysts: From Design to Application. *Electrochemical Energy Reviews*. 2019;2:539-573.
47. Wang L, Huang L, Liang F, Liu S, Wang Y, Zhang H. Preparation, characterization and catalytic performance of single-atom catalysts. *Chinese Journal of Catalysis*. 2017;38(9):1528-1539. doi:10.1016/S1872-2067(17)62770-0
48. Yang X-F, Wang A, Qiao B, Li J, Liu J, Zhang T. Single-Atom Catalysts: A New Frontier in Heterogeneous Catalysis. *Acc Chem Res*. 2013;46(8):1740-1748. doi:10.1021/ar300361m
49. Zhang X, Shi H, Xu B-Q. Catalysis by Gold: Isolated Surface Au³⁺ Ions are Active Sites for Selective Hydrogenation of 1,3-Butadiene over Au/ZrO₂ Catalysts. *Angew Chem Int Ed*. 2005;44(43):7132-7135. doi:10.1002/anie.200502101
50. Qiao B, Wang A, Yang X, et al. Single-atom catalysis of CO oxidation using Pt₁/FeO_x. *Nature Chem*. 2011;3(8):634-641. doi:10.1038/nchem.1095
51. Ye S, Wang R, Wu M-Z, Yuan Y-P. A review on g-C₃N₄ for photocatalytic water splitting and CO₂ reduction. *Applied Surface Science*. 2015;358:15-27. doi:10.1016/j.apsusc.2015.08.173
52. Anastas P, Eghbali N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem Soc Rev*. 2010;39(1):301-312. doi:10.1039/B918763B
53. Costa ER, Andrade FCD, de Albuquerque DY, et al. Greener synthesis of 1,2,3-triazoles using a copper(I)-exchanged magnetically recoverable β-zeolite as catalyst. *New J Chem*. 2020;44(35):15046-15053. doi:10.1039/D0NJ02473B
54. Rai R, Chand DK. Multicomponent click reactions catalysed by copper(I) oxide nanoparticles (Cu₂O NPs) derived using *Oryza sativa*. *J Chem Sci*. 2020;132(1):83. doi:10.1007/s12039-020-01774-5
55. Mahmoud AG, Guedes da Silva MFC, Pombeiro AJL. A new amido-phosphane as ligand for copper and silver complexes. Synthesis, characterization and catalytic application for azide-alkyne cycloaddition in glycerol. *Dalton Trans*. 2021;50(18):6109-6125. doi:10.1039/D1DT00992C
56. Jliaia I, Meganem F, Herscovici J, Girard C. "Flash" Solvent-free Synthesis of Triazoles Using a Supported Catalyst. *Molecules*. 2009;14(1):528-539. doi:10.3390/molecules14010528
57. Phanindrudu M, Tiwari DK, Aravilli VK, et al. Magnetically Recoverable Cu⁰/Fe₃O₄-Catalysed One-Pot Tandem Synthesis of Sulfur-Containing Triazoles from Alkynes and Azide: DMSO Acts as an Alkylating Agent: Magnetically Recoverable Cu⁰/Fe₃O₄-Catalysed One-Pot Tandem Synthesis of Sulfur-Containing Triazoles from Alkynes and Azide: DMSO Acts as an Alkylating Agent. *Eur J Org Chem*. 2016;2016(27):4629-4634. doi:10.1002/ejoc.201600740

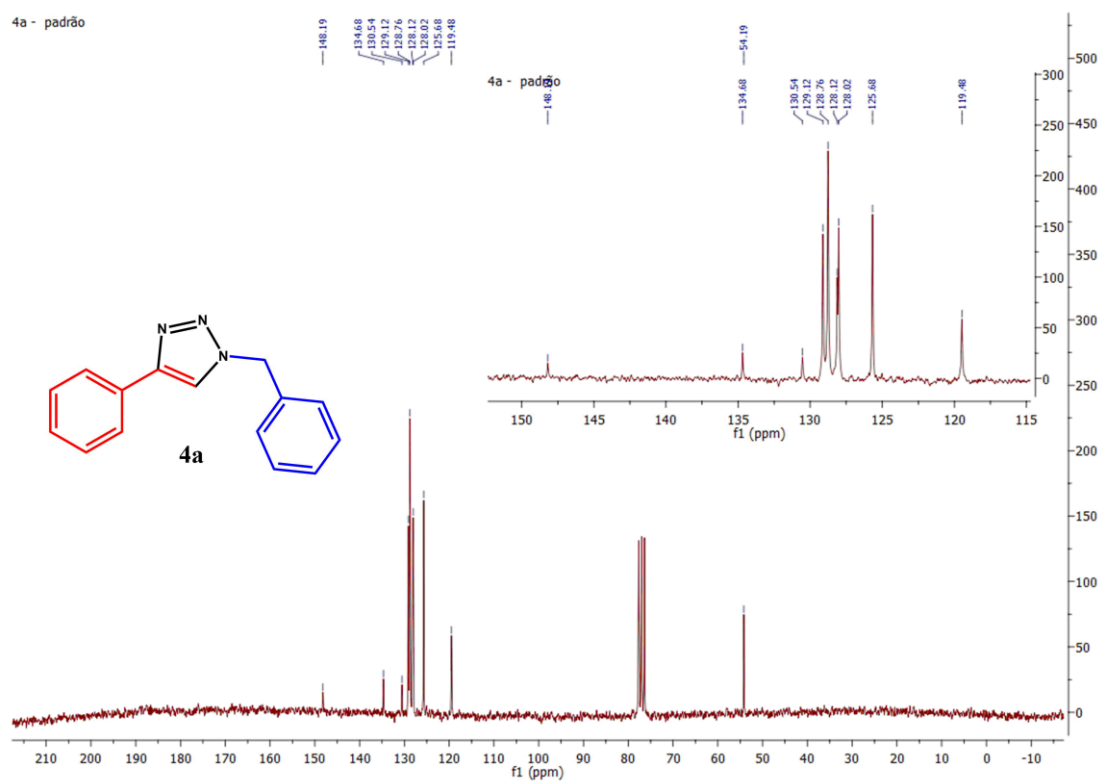
58. Sharma C, Kaur M, Choudhary A, Sharma S, Paul S. Nitrogen Doped Carbon–Silica Based Cu(0) Nanometal Catalyst Enriched with Well-Defined N-moieties: Synthesis and Application in One-Pot Synthesis of 1,4-Disubstituted-1,2,3-triazoles. *Catal Lett.* 2020;150(1):82-94. doi:10.1007/s10562-019-02936-y
59. Alonso F, Moglie Y, Radivoy G. Copper Nanoparticles in Click Chemistry. *Acc Chem Res.* 2015;48(9):2516-2528. doi:10.1021/acs.accounts.5b00293

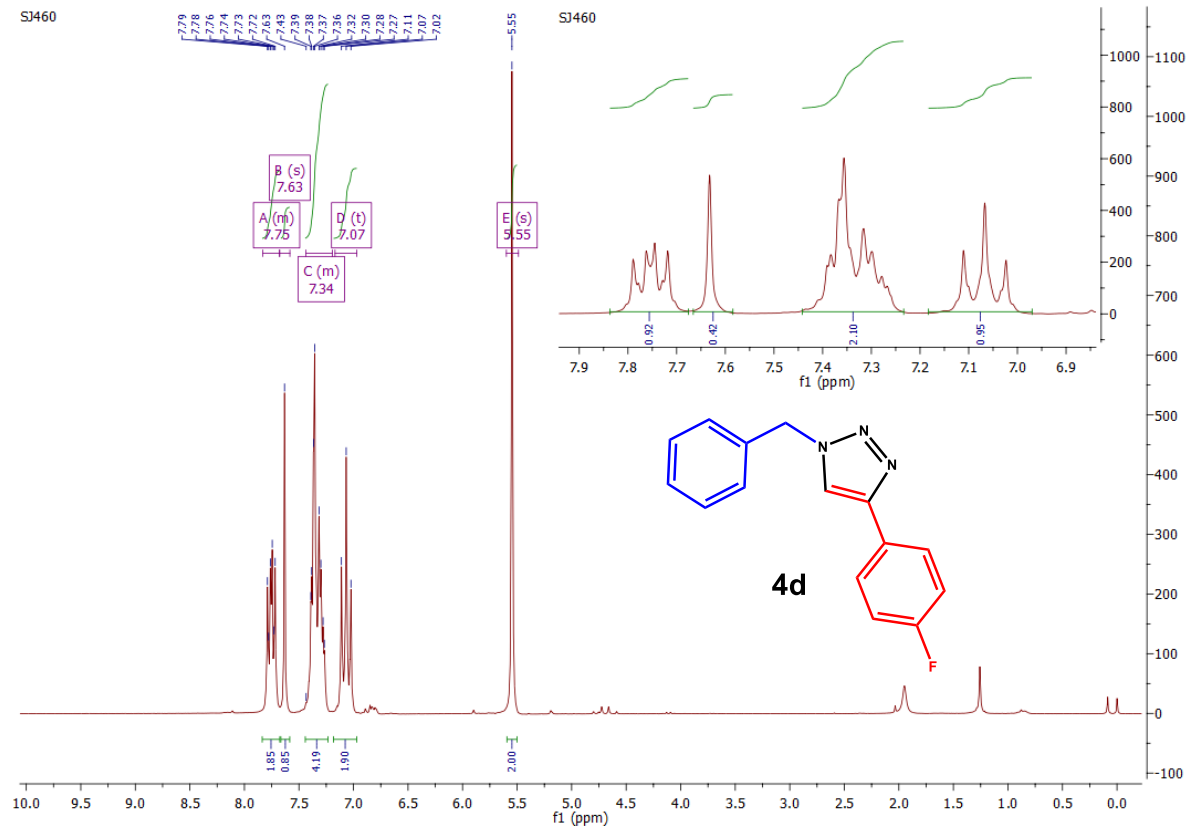
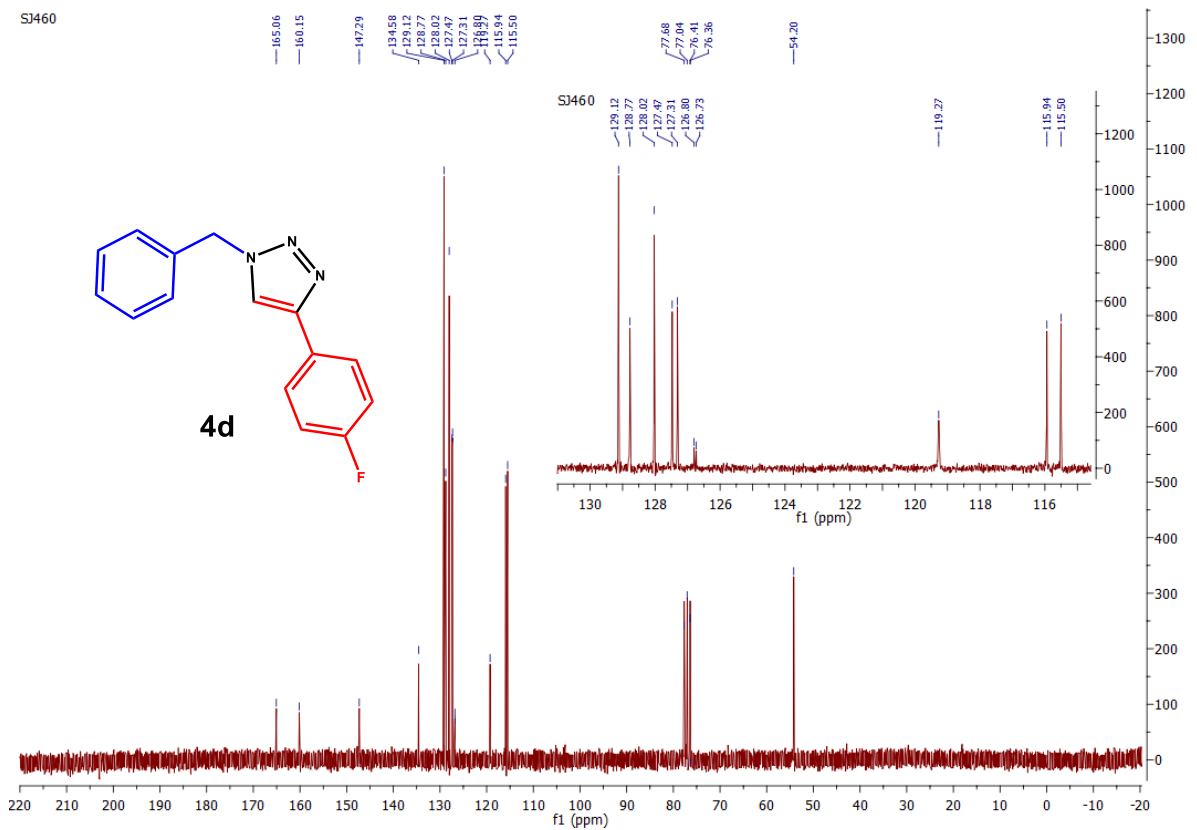
APÊNDICES

Espectros de RMN de ^1H do composto **4a** em CDCl_3 a 200 MHz

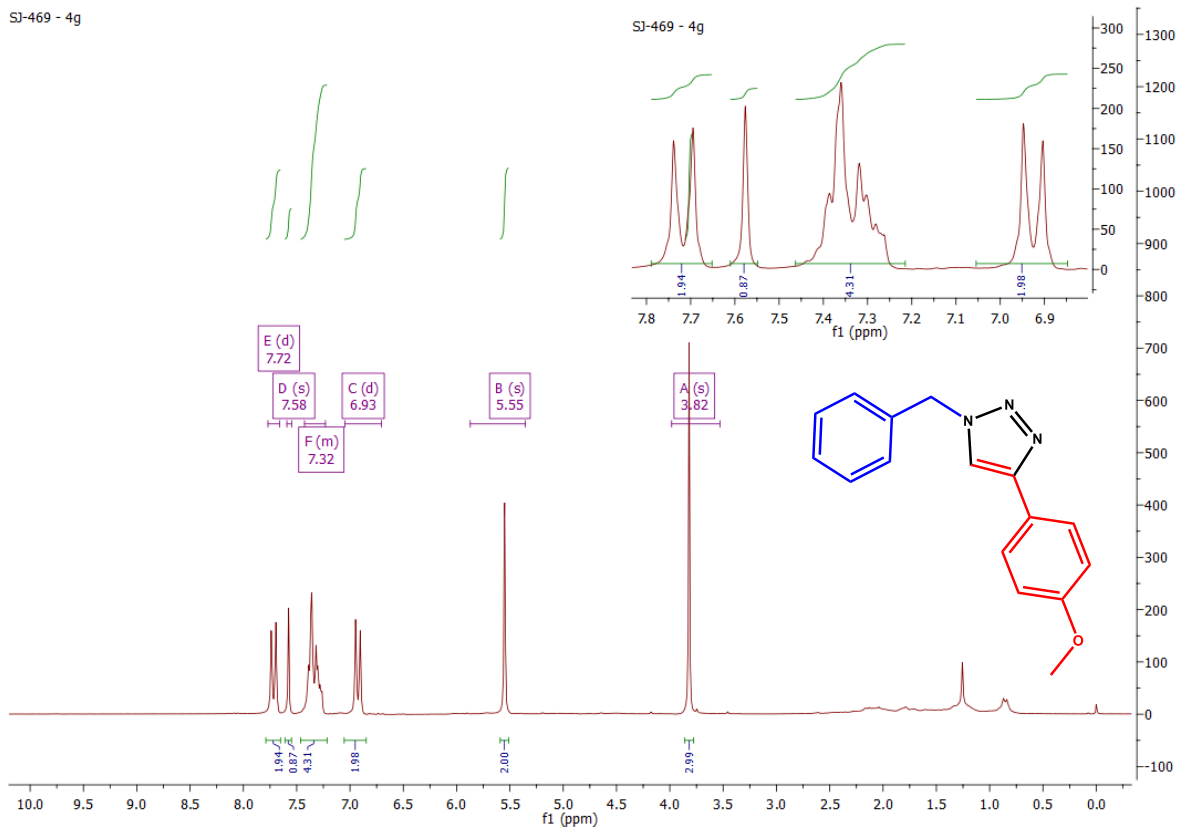


Espectros de RMN de ^{13}C do composto **4a** em CDCl_3 a 50 MHz



Espectros de RMN de ^1H do composto **4b** em $\text{DMSO-}d$ a 200 MHzEspectros de RMN de ^{13}C do composto **4b** em $\text{DMSO-}d$ a 50 MHz

Espectros de RMN de ^1H do composto **4c** em CDCl_3 a 200 MHz



Espectros de RMN de ^{13}C do composto **4c** em CDCl_3 a 50 MHz

