

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**FUNCIONALIZAÇÃO DE 5-iodo-1,2,3-triazóis e síntese de
seleno- e tioésteres por meio de reações de
acoplamento carbonilativo empregando monóxido de
carbono gerado *EX SITU***

Danilo Yano de Albuquerque*

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR EM CIÊNCIAS, área de concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO SAMUEL SCHWAB

*** BOLSISTA CAPES**

SÃO CARLOS-SP

2022

Albuquerque, Danilo Yano de

Funcionalização de 5-iodo-1,2,3-triazóis e síntese de seleno- e tioésteres por meio de reações de acoplamento carbonilativo empregando monóxido de carbono gerado ex situ / Danilo Yano de Albuquerque -- 2022. 274f.

Tese de Doutorado - Universidade Federal de São Carlos, campus São Carlos, São Carlos

Orientador (a): Ricardo Samuel Schwab

Banca Examinadora: Diego da Silva Alves, Cristiano Raminelli, Paulo Henrique Schneider, Kleber Thiago de Oliveira

Bibliografia

1. Aminocarbonilação. 2. Calcogenoésteres. 3. Acoplamento Carbonilativo. I. Albuquerque, Danilo Yano de. II. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática (SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Ronildo Santos Prado - CRB/8 7325



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado do candidato Danilo Yano de Albuquerque, realizada em 06/06/2022.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab (UFSCar)

Prof. Dr. Diego da Silva Alves (UFPEL)

Prof. Dr. Cristiano Raminelli (UNIFESP)

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider (UFRGS)

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira (UFSCar)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Química.

Dedico este trabalho aos meus pais Antonio e Dirce e a minha esposa Andressa, que tanto apoiaram e incentivaram para o meu crescimento profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que contribuíram na minha formação, em especial:

A Deus e ao Santo Expedito pela graça, saúde e força para superar todas as dificuldades.

A meus pais Antonio e Dirce pelo apoio nas minhas decisões e incentivo na minha jornada acadêmica.

A minha esposa Andressa pelo companheirismo e por estar presente em todos os momentos de alegrias e dificuldades.

Ao professor Dr. Ricardo Samuel Schwab pela orientação e pelos conhecimentos transmitidos, que tiveram o papel fundamental na preparação desde trabalho.

Aos professores Drs. Claudio Santi e Diego Alves e a Manoela do Sacramento pela parceria no trabalho de síntese dos Calcogenoésteres.

A aluna de iniciação científica Juliana R. de Moraes pela parceria no trabalho de Aminocarbonilação.

Ao meu amigo de laboratório e de grupo Wystan K. O. Teixeira pela parceria e auxílio durante o período de doutorado.

A todos os colegas do LSPN, SinCatMol e do MWP group pela amizade e convivência durante os 5 anos no PPGQ.

Aos membros da banca examinadora desse trabalho, por aceitar o convite.

A UFSCar, ao PPGQ e as agências de fomento (CAPES E FAPESP) pelos auxílios financeiros para a realização deste trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS e FÓRMULAS

[Pd(C ₃ H ₅)Cl] ₂	Cloreto de alilpaládio(II)
2-Me-THF	2-Metil-tetraidrofurano
AIBN	Azobisisobutironitrila
BF ₃ .OEt ₂	Trifluoreto de boro dietileterato
BrettPhos	Diciclohexil(2',4',6'-triiisopropil-3,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
Co ₂ (CO) ₈	Octacarbonil dicobalto
COgen	Cloreto de 9-metilfluoreno-9-carbonila
Cp*RuCl(PPh ₃) ₂	Cloro(pentametilciclopentadienil)bis(trifenilfosfina)rutênio(II)
CsOPiv	Pivalato de céσιο
Cu(ClO ₄) ₂ .6H ₂ O	Perclorato de cobre(II) hexahidratado
Cy ₂ NMe	<i>N,N</i> -Diciclohexilmetilamina
CyJohnPhos	(2-bifenil)diciclohexilfosfina
DABCO	(1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano)
DBU	Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	Duplo duplete
ddd	Duplo duplo duplete
DEPT-135	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer 135</i>
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> ⁶	Dimetil Sulfóxido Deuterado
DPEPhos	Bis[(2-difenilfosfina)fenil] éter
dppf	1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno
dppp	1,3-bis(difenilfosfina)propano
dt	Duplo tripleto
HBF ₄ P(<i>t</i> -Bu) ₃	Tri- <i>terc</i> -butilfosfônio tetrafluorborato
HMPA	Hexametilfosforamida
HOMO	<i>Highest occupied molecular orbital</i>

<i>J</i>	Constante de acoplamento
JohnPhos	(2-bifenil)di- <i>terc</i> -butilfosfina
LUMO	<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>
m	Multiplete
Mo(CO) ₆	Hexacarbonil molibdênio
NaHSO ₂ .CH ₂ O.2H ₂ O	Formaldeído sulfoxilato de sódio dihidratado
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
nonet	Noneto
<i>N</i> -Xantphos	4,6-bis(difenilfosfina)-10 <i>H</i> -fenoxazina
P(<i>o</i> -PPh) ₃	Tri(<i>o</i> -toluil)fosfina
P(<i>p</i> -FC ₆ H ₄) ₃	Tris(4-fluorfenil)fosfina
P(<i>t</i> -Bu) ₃	Tri- <i>terc</i> -butilfosfina
PCy ₃	Triciclohexilfosfina
PCy ₃ HBF ₄	Triciclohexilfosfina tetrafluorborato
Pd(cod)Cl ₂	Dicloro(1,5-ciclooctadieno)paládio(II)
Pd(dba) ₂	Bis(dibenzilidenoacetona)paládio(0)
Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	Cloreto de bis(benzonitrila)paládio(II)
Pd(PPh ₃)Cl ₂	Diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II)
Pd(TFA) ₂	Trifluoracetato de paládio(II)
Pd ₂ (dba) ₂	Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0)
PivOH	Ácido piválico
PMDTA	1,1,4,7,7-pentametildietilenotriamina
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
quintet	quinteto
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
sext	Sexteto
SilaCOgen	Ácido metildifenilsilanocarboxílico
t	tripleto
TBAB	Brometo de tetrabutylamônio
TBAI	Iodeto de tetrabutylamônio

TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoracético
THF	Tetraidrofurano
TMAF	Fluoreto de tetrabutilamônio
TMEDA	1,2-bis(dimetilamina)etano
TTTA	Tris[(1- <i>terc</i> -butil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolil)metil]amina
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno

LISTA DE TABELAS

TABELA 2.1	Reação de aminocarbonilação do 5-iodo-1,2,3-triazol 3a empregando-se diferentes bases. ^[a]	44
TABELA 2.2	Reação de aminocarbonilação do 5-iodo-1,2,3-triazol 3a . Otimização de catalisadores de paládio e ligantes fosfinas. ^[a]	46
TABELA 2.3	Reação de aminocarbonilação do 5-iodo-1,2,3-triazol 3a empregando-se diferentes solventes. ^[a]	48
TABELA 2.4	Reação de aminocarbonilação do 5-iodo-1,2,3-triazol 3a . Otimização de equivalência de amina, temperatura, carga de catalisador e equivalência de CO. ^[a]	49
TABELA 3.1	Reação de selenocarbonilação do 4-iodotolueno 1a . Otimização de ligantes. ^[a]	76
TABELA 3.2	Reação de selenocarbonilação do 4-iodotolueno 1a . Otimização dos catalisadores, temperatura e agente de clivagem. ^[a]	78
TABELA 3.3	Reação de selenocarbonilação do 4-iodotolueno 1a . Otimização de solventes. ^[a]	80

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.1	Obtenção de fármacos através de acoplamentos carbonilativos.....	2
FIGURA 1.2	Ilustração do orbital molecular do CO e do efeito de retrodoação.....	3
FIGURA 1.3	Sistema de geração de CO <i>ex situ</i> (COWare).....	6
FIGURA 1.4	Precursos de monóxido de carbono encontrados na literatura.....	13
FIGURA 2.1	Propriedades do grupo amida e do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído.....	17
FIGURA 2.2	Classificações para as reações 1,3-dipolares: Tipo I, Tipo II e Tipo III.....	18
FIGURA 2.3	Exemplos de 1,2,3-triazóis que apresentam atividade biológica.....	21
FIGURA 2.4	RMN ¹ H em CDCl ₃ do composto 1-benzil-5-iodo-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 3a a 400 MHz.....	39
FIGURA 2.5	RMN ¹³ C em CDCl ₃ do composto 1-benzil-5-iodo-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 3a a 101 MHz.....	40
FIGURA 2.6	RMN ¹ H em CDCl ₃ do subproduto 1-benzil-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 4 a 400 MHz.	41
FIGURA 2.7	RMN ¹³ C em CDCl ₃ do subproduto 1-benzil-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 4 a 101 MHz.	42
FIGURA 2.8	Reator de duas câmaras – Coware (volume total de 20 mL). A: Início da reação de aminocarbonilação, após a geração de CO. B: Após o consumo total do material de partida 3a	45
FIGURA 2.9	RMN ¹ H em CDCl ₃ do composto <i>N</i> ,1-dibenzil-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-carboxamida 6aa a 400 MHz.....	56
FIGURA 2.10	RMN ¹³ C em CDCl ₃ do composto <i>N</i> ,1-dibenzil-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-carboxamida 6aa a 101 MHz.....	57
FIGURA 2.11	DEPT 135 em CDCl ₃ a 101 MHz referente ao composto <i>N</i> ,1-dibenzil-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-carboxamida 6aa	58

FIGURA 3.1	Exemplos de estruturas biologicamente importantes contendo grupos selenoéster ou tioéster.....	64
FIGURA 3.2	RMN ^1H em CDCl_3 do composto Se-fenil 4-metoxibenzoselenolato 3da a 400 MHz.....	89
FIGURA 3.3	RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto Se-fenil 4-metoxibenzoselenolato 3da a 101 MHz.....	90

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1.1	Reações de acoplamento carbonilativo catalisada por paládio.....	4
ESQUEMA 1.2	Mecanismo de acoplamento carbonilativo catalisado por paládio.	5
ESQUEMA 1.3	Reações de aminocarbonilação utilizando COgen e SilaCOgen como precursores para geração de CO <i>ex situ</i>	7
ESQUEMA 1.4	Síntese do Fenofibrato utilizando COgen como fonte de CO <i>ex situ</i>	8
ESQUEMA 1.5	Síntese de aldeídos arílicos, utilizando COgen como fonte de CO <i>ex situ</i>	8
ESQUEMA 1.6	Síntese de cetonas trifluormetiladas, utilizando COgen como fonte de CO <i>ex situ</i>	9
ESQUEMA 1.7	Reação de dupla carbonilação de 2-iodoanilinas, utilizando SilaCOgen como fonte de CO <i>ex situ</i>	10
ESQUEMA 1.8	Reação de aminocarbonilação de brometos de arila, utilizando ácido fórmico como fonte de CO <i>ex situ</i>	11
ESQUEMA 1.9	Síntese de triazolo[1,5-a]indolonas, utilizando ácido fórmico como fonte de CO <i>ex situ</i>	12
ESQUEMA 1.10	Reação de Morgan como fonte <i>ex situ</i> de CO.....	13
ESQUEMA 1.11	Propostas de reações para o desenvolvimento do trabalho de doutorado.....	14
ESQUEMA 2.1	Obtenção dos regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos via cicloadição de alcinos e azidas.....	17
ESQUEMA 2.2	Reação CuAAC desenvolvida por Sharpless.....	19
ESQUEMA 2.3	Ciclo catalítico para a obtenção de 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído.....	20
ESQUEMA 2.4	Síntese de 1,2,3-triazol-1,5-dissubstituído catalisada por rutênio(II).....	20

ESQUEMA 2.5	Síntese de 1,2,3-triazóis catalisada por cobre(I), a partir de alcinos funcionalizados com grupos carbonílicos/carboxílicos.....	22
ESQUEMA 2.6	Síntese <i>one-pot</i> de 4-acil-1,2,3-triazóis, a partir de cloretos de acila.....	23
ESQUEMA 2.7	Síntese de 5-carboxilato-1,2,3-triazóis, a partir de acetilato de alumínio.....	23
ESQUEMA 2.8	Uso de 2,3-dibromopropanoato na síntese de 4-carboxilato-1,2,3-triazóis, catalisada por BiCl ₃	24
ESQUEMA 2.9	Síntese de 4-acil-1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos via reação de organocatálise.....	25
ESQUEMA 2.10	Cicloadição organocatalisada para a síntese de 4-carboxamida-1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos.....	25
ESQUEMA 2.11	Síntese de 5-iodo-1,2,3-triazóis através do emprego de CuI e NBS ou NCS.....	27
ESQUEMA 2.12	Obtenção de 5-iodo-1,2,3-triazol através do uso de Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O e NaI.....	28
ESQUEMA 2.13	Proposta mecanística para a obtenção de 5-iodo-1,2,3-triazol.....	28
ESQUEMA 2.14	Obtenção de 5-iodo-1,2,3-triazol catalisada por Cu-TTTA.....	29
ESQUEMA 2.15	5-iodo-1,2,3-triazol aplicado em reações de acoplamento de Suzuki, Heck e Sonogashira.....	30
ESQUEMA 2.16	Reação de acoplamento cruzado de Stille entre 5-iodo-1,2,3-triazóis e estananas vinílicas.....	31
ESQUEMA 2.17	Síntese de heterociclos fundidos com 1,2,3-triazóis via ciclização de 5-iodo-1,2,3-triazóis catalisada por paládio..	32
ESQUEMA 2.18	Síntese de 5-fluor-1,2,3-triazóis mediadas por AgF.....	32
ESQUEMA 2.19	Síntese do 1-benzil-5-iodo-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 3 , de acordo com a metodologia de Guisheng Zhang e colaboradores.....	35
ESQUEMA 2.20	Síntese do 1-benzil-5-iodo-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 3 , utilizando a metodologia de Lei Zhu e colaboradores.....	36

ESQUEMA 2.21	Síntese dos materiais de partida 5-iodo-1,2,3-triazol 3 , utilizando a metodologia de Lei Zhu e colaboradores.....	37
ESQUEMA 2.22	Síntese do material de partida 3d , utilizando a metodologia de Guisheng Zhang e colaboradores.....	38
ESQUEMA 2.23	Síntese do material de partida 3i , utilizando a metodologia de Lingjun Li e colaboradores.....	38
ESQUEMA 2.24	Reação de acoplamento aminocarbonilativa catalisada por paládio.....	43
ESQUEMA 2.25	Escopo da reação de aminocarbonilação de 5-iodo-1,2,3-triazóis, por meio da variação de aminas primárias.....	50
ESQUEMA 2.26	Escopo da reação de aminocarbonilação de 5-iodo-1,2,3-triazóis, por meio da variação de aminas secundárias e aromáticas.....	52
ESQUEMA 2.27	Desenvolvimento do escopo de reação, variando os 5-iodo-1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos.....	54
ESQUEMA 2.28	Mecanismo de reação plausível, para a reação de aminocarbonilação de 5-iodo-1,2,3-triazol.....	55
ESQUEMA 2.29	Reação de alcóxicarbonilação de 5-iodo-1,2,3-triazóis relatada por Gennadij V. Latyshev.....	59
ESQUEMA 2.30	Reação de aminocarbonilação de 5-iodo-1,2,3-triazóis relatada por László Kollár.....	60
ESQUEMA 3.1	Calcogenoésteres como fonte de grupo acila.....	63
ESQUEMA 3.2	Síntese de calcogenoésteres, através da clivagem redutiva de dicalcogenetos.....	65
ESQUEMA 3.3	Síntese de calcogenoésteres, utilizando diferentes fontes nucleofílicas de calcogenetos.....	65
ESQUEMA 3.4	Síntese de calcogenoésteres, partindo de diferentes materiais de partida.....	66
ESQUEMA 3.5	Síntese de selenoésteres, através da clivagem de disselenetos.....	66
ESQUEMA 3.6	Síntese de selenoésteres, partindo de hidrocarbonetos contendo hidrogênios ácidos.....	67
ESQUEMA 3.7	Síntese de selenoésteres, partindo de iodetos de arila.....	68

ESQUEMA 3.8	Síntese de calcogenoésteres partindo de iodoglicóis.....	69
ESQUEMA 3.9	Síntese de tioésteres, a partir de iodetos de arila e tióis, utilizando CO gerado <i>ex situ</i>	70
ESQUEMA 3.10	Síntese de tioésteres, a partir de brometos de arila, vinila e benzila, utilizando CO gerado <i>ex situ</i>	71
ESQUEMA 3.11	Síntese de tioésteres, utilizando tioacetatos como precursores nucleofílicos de enxofre.....	72
ESQUEMA 3.12	Síntese de tioésteres, utilizando cloretos de sulfonila como precursores nucleofílicos de enxofre.....	72
ESQUEMA 3.13	Síntese de calcogenetos de diarila catalisada por PdCl ₂ (dppf).....	75
ESQUEMA 3.14	Desenvolvimento do escopo de selenocarbonilação, por meio da variação de iodetos de arila/heteroarila.....	81
ESQUEMA 3.15	Desenvolvimento do escopo de selenocarbonilação, por meio da variação dos disselenetos.....	83
ESQUEMA 3.16	Desenvolvimento do escopo de selenocarbonilação, por meio da variação de regioisômeros do diiodobenzeno.....	84
ESQUEMA 3.17	Escalonamento da reação de selenocarbonilação.....	85
ESQUEMA 3.18	Desenvolvimento do escopo de tiocarbonilação, por meio da variação de iodetos de arila e dissulfetos de arila/alquila.....	86
ESQUEMA 3.19	Mecanismo plausível, para a reação de calcogenocarbonilação.....	88
ESQUEMA 4.1	Síntese do material de partida 2-(clorometil)tiofeno.....	94
ESQUEMA 4.2	Síntese de azidas alquílicas.....	94
ESQUEMA 4.3	Síntese da 1-azida-4-metoxibenzeno.....	95
ESQUEMA 4.4	Síntese da 2-azida-1-feniletan-1-ona.....	95
ESQUEMA 4.5	Síntese da 2-picolil-azida.....	96
ESQUEMA 4.6	Síntese da 1-(4-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.....	96
ESQUEMA 4.7	Síntese da 3-fenil-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-prop-2-en-1-ona.....	97
ESQUEMA 4.8	Síntese de α -propargil-piranoses.....	97
ESQUEMA 4.9	Síntese do propargil colesterol.....	98

ESQUEMA 4.10	Síntese de 5-iodo-1,2,3-triazóis.....	98
ESQUEMA 4.11	Síntese de 2-(5-iodo-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-1-feniletan-1-ona.....	99
ESQUEMA 4.12	Desproteção de 5-iodo-4-(trimetilsilil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol.....	100
ESQUEMA 4.13	Síntese das 5-carboxamida-1,2,3-triazóis.....	100
ESQUEMA 4.14	Síntese dos disselenetos de diarila.....	116
ESQUEMA 4.15	Síntese do disseleneto de dibutila.....	116
ESQUEMA 4.16	Síntese do dissulfeto de dioctila.....	117
ESQUEMA 4.17	Síntese do dissulfeto derivado do Captopril.....	117
ESQUEMA 4.18	Síntese da <i>L,L</i> -cistina.2HCl.....	118
ESQUEMA 4.19	Síntese do cloridrato de metil éter da <i>L,L</i> -cistina.....	118
ESQUEMA 4.20	Síntese do <i>N</i> -Boc-metiléter- <i>L,L</i> -cistina.....	119
ESQUEMA 4.21	Síntese dos calcogenoésteres.....	119

RESUMO

FUNCIONALIZAÇÃO DE 5-iodo-1,2,3-triazóis E SÍNTESE DE SELENO- E TIOÉSTERES POR MEIO DE REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CARBONILATIVO EMPREGANDO MONÓXIDO DE CARBONO GERADO *EX SITU*

O uso de cilindros pressurizados de monóxido de carbono (CO) pode ocasionar severos riscos durante sua manipulação. Com isso, a busca pelo desenvolvimento de reações de carbonilação mais seguras tem crescido gradativamente com o emprego de diferentes técnicas ou moléculas geradoras de CO. No primeiro capítulo foi desenvolvida uma metodologia aminocarbonilativa de 5-iodo-1,2,3-triazóis catalisada por paládio, com o uso de uma fonte alternativa de monóxido de carbono gerado *ex situ*, através da desidratação do ácido fórmico em ácido sulfúrico (reação de Morgan). A abordagem realizada em um sistema de duas câmaras (COware) proporcionou a síntese de 26 compostos com rendimentos de até 98%, por meio da variação de diferentes aminas primárias e dos substituintes presentes no núcleo triazólico. A metodologia desenvolvida apresentou uma série de vantagens, tais como: simplicidade, curto tempo de reação, altos rendimentos, uso de carbonato de dimetila como solvente sustentável, além de, uma maior segurança devido ao uso de uma fonte geradora de CO. O capítulo 2 foi focado no desenvolvimento de um novo protocolo para a síntese de seleno- e tioésteres a partir de uma reação de acoplamento carbonilativo catalisado por paládio entre iodetos arílicos e fontes nucleofílicas de selênio e enxofre, obtidas através da clivagem redutiva *in situ* de dicalcogenetos de diorganoíla com o auxílio de zinco metálico. A partir dessa abordagem foi possível sintetizar um escopo variado de calcogenoésteres com rendimentos de até 97%. No entanto, o emprego de iodetos de arila com grupos retiradores de elétrons levaram a rendimentos inferiores, quando comparados aos respectivos grupos doadores de elétrons, sendo crucial para estes casos o aumento da quantidade de monóxido de carbono para melhorar os rendimentos. O protocolo apresenta uma série de vantagens, como por exemplo, o emprego de ácido fórmico como fonte geradora *ex situ* de CO sob condições reacionais brandas e evita o uso de selenóis e tióis, os quais são reagentes de difícil manipulação, fácil oxidação e de mau odor.

Palavras-chaves: 5-iodo-1,2,3-triazol, Aminocarbonilação, Selenocarbonilação, Tiocarbonilação, Monóxido de Carbono, Acoplamento Carbonilativo.

ABSTRACT

FUNCTIONALIZATION OF 5-IODO-1,2,3-TRIAZOLES AND SYNTHESIS OF SELENO- AND THIOESTERS BY CARBOXYLATIVE COUPLING REACTIONS USING EX SITU-GENERATED CARBON MONOXIDE

The use of pressurized carbon monoxide (CO) gas cylinders can lead to serious risks during their handling. Hence, the demand for safer carbonylation methods has been gradually increasing with the use of different techniques or CO-releasing molecules. In the first chapter, we report a simple and direct palladium-catalyzed aminocarbonylation of 5-iodo-1,2,3-triazoles backbone for the incorporation of an amide functional group by employing an alternative source of carbon monoxide generated ex situ by dehydration of formic acid in sulfuric acid (Morgan's reaction). The reaction was performed in a two-chamber system (COware) providing the synthesis of 26 compounds with yields up to 98% by using different primary amines and 5-iodo-1,2,3-triazoles. The methodology developed exhibited a series of advantages, such as simplicity, short reaction time, high yields, the use of dimethyl carbonate as a sustainable solvent, and the use of efficient alternative source of carbon monoxide, avoiding pressurized cylinder. The chapter 2 is focused on the development of a new catalytic protocol for the synthesis of seleno- and thioesters from a palladium-catalyzed carbonylative coupling reaction between aryl iodides and nucleophilic selenium and sulfur sources, which were obtained by in situ reductive cleavage of diorganoyl dichalcogenides with the assistance of zinc metal. This approach exhibited good functional group tolerance, allowing the synthesis of 30 compounds with yields up to 97%. Interestingly, aryl iodides carrying electron-withdrawing groups showed slower reactivity than those with electron-donating counterparts, affording the products with lower yields. For these cases, it was necessary to increase the amount of carbon monoxide to improve the reaction yield. The important features of this methodology include mild reaction conditions, the use of efficient alternative source of carbon monoxide, avoiding pressurized cylinder, and avoids the use of selenols and thiols, which are difficult-to-handle, easily oxidized, and have the unpleasant odor.

Keywords: 5-iodo-1,2,3-triazole, Aminocarbonylation, Selenocarbonylation, Thiocarbonylation, Carbon Monoxide, Carbonylative Coupling.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Metodologias para geração de monóxido de carbono <i>ex situ</i> e suas aplicações.....	6
2. CAPÍTULO 1 - FUNCIONALIZAÇÃO AMINOCARBONILATIVA DE 5-iodo-1,2,3-TRIAZÓIS CATALISADA POR PALÁDIO	15
2.1 Funcionalização aminocarbonilativa de 5-iodo-1,2,3-triazóis catalisada por paládio	16
2.1.1 Importância biológica e abordagens sintéticas para síntese de 1,2,3-triazóis.	16
2.1.2 Metodologias para a síntese de 1,2,3-triazóis carboxilados e carbonilados	21
2.1.3 Metodologias de síntese e funcionalização de 5-iodo-1,2,3-triazóis.....	26
2.2 Objetivos.....	34
2.2.1 Objetivo Geral	34
2.2.2 Objetivos Específicos.....	34
2.3 Resultados e Discussão	35
2.3.1 Síntese dos materiais de partida 5-iodo-1,2,3-triazóis	35
2.3.2 Reação de acoplamento aminocarbonilativo dos 5-iodo-1,2,3-triazóis....	42
2.3.3 Trabalhos publicados envolvendo acoplamento carbonilativo de 5-iodo-1,2,3-triazóis durante o período de pesquisa.....	58
2.4 Conclusões.....	61
3. CAPÍTULO 2 - ACOPLAMENTO CARBONILATIVO CATALISADA POR PALÁDIO PARA A SÍNTESE DE SELENOÉSTERES E TIOÉSTERES.....	62
3.1 Acoplamento Carbonilativo Catalisada por Paládio para a Síntese de Selenoésteres e Tioésteres.....	63
3.1.1 Importância dos Calcogenoésteres	63

3.1.2 Metodologias Gerais para a Síntese de Calcogenoésteres (Se e S).....	64
3.1.3 Metodologias Carbonilativas para a Síntese de Calcogenoésteres (Se e S)	66
3.2 Objetivos.....	74
3.2.1 Objetivo Geral	74
3.2.2 Objetivos Específicos.....	74
3.3 Resultados e Discussão.....	75
3.4 Conclusões.....	91
4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	92
4.1 Procedimento Experimental Referente ao Trabalho de Aminocarbonilação de 5- Iodo-1,2,3-Triazóis.....	93
4.1.1 Considerações Experimentais	93
4.1.2 Síntese dos materiais de partidas	93
4.1.2.1 Procedimento para a síntese de 2-(Clorometil)tiofeno.	94
4.1.2.2 Procedimento para a síntese de azidas alquílicas.....	94
4.1.2.3 Procedimento para a síntese do 1-azida-4-metoxibenzeno.	95
4.1.2.4 Procedimento para a síntese da 2-azida-1-feniletan-1-ona.....	95
4.1.2.5 Procedimento para a síntese da 2-picolil-azida.	96
4.1.2.6 Procedimento para a síntese do 1-(4-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1- ona.....	96
4.1.2.7 Procedimento para a síntese do 3-fenil-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)- prop-2-en-1-ona.....	97
4.1.2.8 Procedimento para a síntese do α -propargil-piranosose.....	97
4.1.2.9 Procedimento para a síntese do propargil colesterol.....	98
4.1.2.10 Procedimento geral para a síntese dos 5-iodo-1,2,3-triazóis (3a-c , 3e- h , 3j-l).	98
4.1.2.11 Procedimento para a síntese de 2-(5-iodo-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1- il)-1-feniletan-1-ona (3d).....	99

4.1.2.12 Procedimento para a desproteção do 5-iodo-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol (3i).....	100
4.1.2.13 Procedimento geral para a síntese das 5-carboxamidas-1,2,3-triazóis.	100
4.1.3 Caracterização dos 5-Iodo-1,4-disubstituídos-1,2,3-triazóis (3)	101
4.1.4 Caracterização dos 1,2,3-triazóis-1,4,5-trisubstituídos (6).....	105
4.2 Procedimento Experimental Referente ao Trabalho de Síntese de Calcogenoésteres.....	115
4.2.1 Considerações Experimentais	115
4.2.2 Síntese dos materiais de partidas	115
4.2.2.1 Procedimento para a síntese dos disselenetos de diarila.....	116
4.2.2.2 Procedimento para a síntese do disseleneto de dibutila	116
4.2.2.3 Procedimento para a síntese do dissulfeto de dioctila.....	117
4.2.2.4 Procedimento para a síntese do dissulfeto derivado do Captopril .	117
4.2.2.5 Procedimento para a síntese do dissulfeto derivado da cisteína....	118
Preparação do cloridrato da L,L-Cistina.....	118
4.2.2.6 Procedimento geral para a síntese dos calcogenoésteres.	119
4.2.3 Caracterização dos Calcogenoésteres.....	120
5. REFERÊNCIAS	129
ANEXO I – Espectros de RMN e de Massas de Alta Resolução Referente ao Trabalho de Aminocarbonilação de 5-Iodo-1,2,3-Triazóis	155
ANEXO II – Espectros de RMN e de Massas de Alta Resolução Referente ao Trabalho de Síntese de Calcogenoésteres	211
PUBLICAÇÕES	250

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas o monóxido de carbono tem-se tornado um reagente bastante versátil para a química orgânica. Os termos “carbonilação” e “carbonilativo” estão especialmente relacionados a transformações orgânicas, por meio da inserção de CO em uma ligação C-X (X = I, Br, Cl, OTf, OTs, etc) ou pela adição de CO a compostos insaturados, como os alcenos ou alcinos na presença de um determinado nucleófilo.¹ Além de permitir a união entre reagentes, a reação de acoplamento carbonilativo proporciona a formação de um grupo carbonílico ou até mesmo carboxílico, podendo levar a obtenção de substâncias com atividades biológicas bastantes interessantes, já que esses grupos funcionais podem ser encontrados em uma larga gama de compostos bioativos (**Figura 1.1**).^{2,3} Por ser um importante bloco construtor C1 para a funcionalização de moléculas orgânicas por meio de reações catalisadas por metais de transição, a combinação do CO com catalisadores metálicos permitem as indústrias químicas produzirem produtos de alto valor agregado tais como, aldeídos, ácidos carboxílicos e seus derivados, por meio de processos carbonilativos.⁴⁻⁶

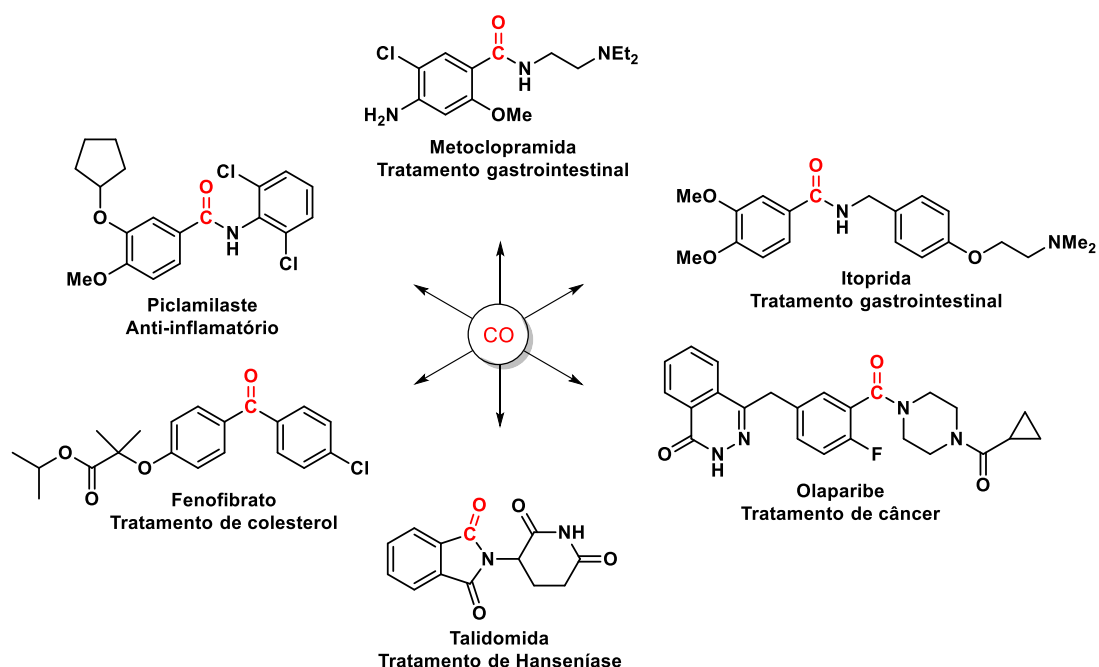


FIGURA 1.1 - Obtenção de fármacos através de acoplamentos carbonilativos.

Esse gás diatômico demonstra ser um ligante de alta afinidade para com metais de transição, devido a interação sinérgica entre o ligante e o metal. Nos complexos metálicos carbonílicos, a ligação carbono-metal é resultante da doação do par de elétrons do orbital molecular não-ligante 3σ do monóxido de carbono para o átomo metálico, resultando em uma ligação sigma. Além disso, o metal proporciona um efeito de retrodoação para o orbital π -antiligante do CO, permitindo que a densidade de elétrons possa fluir do metal para o ligante, estabilizando a ligação M-CO do complexo metálico (**Figura 1.2**).²

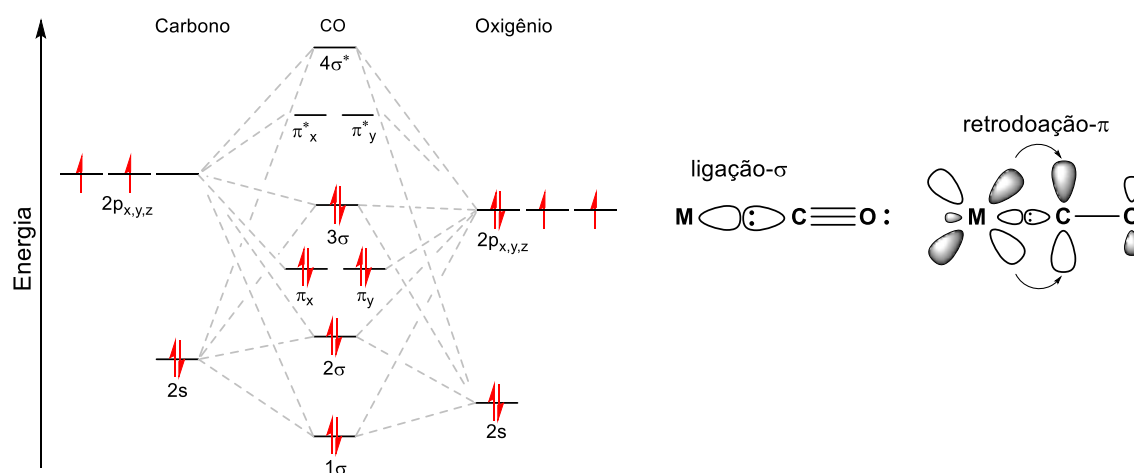
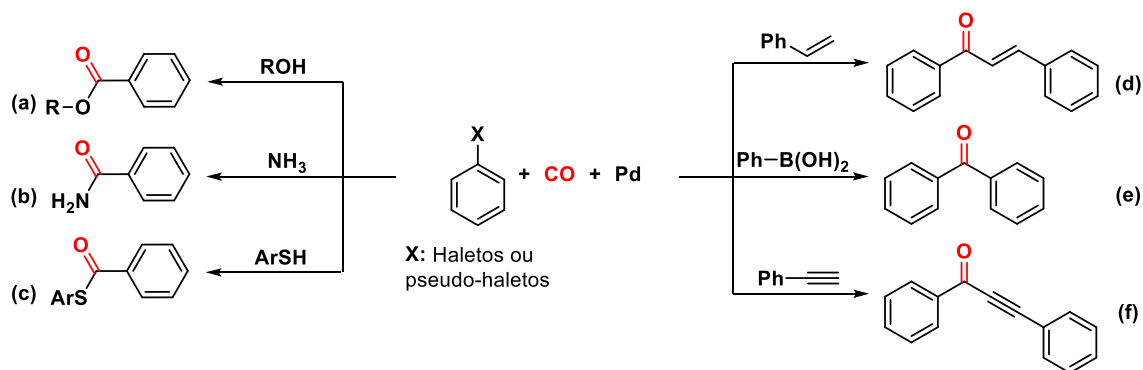


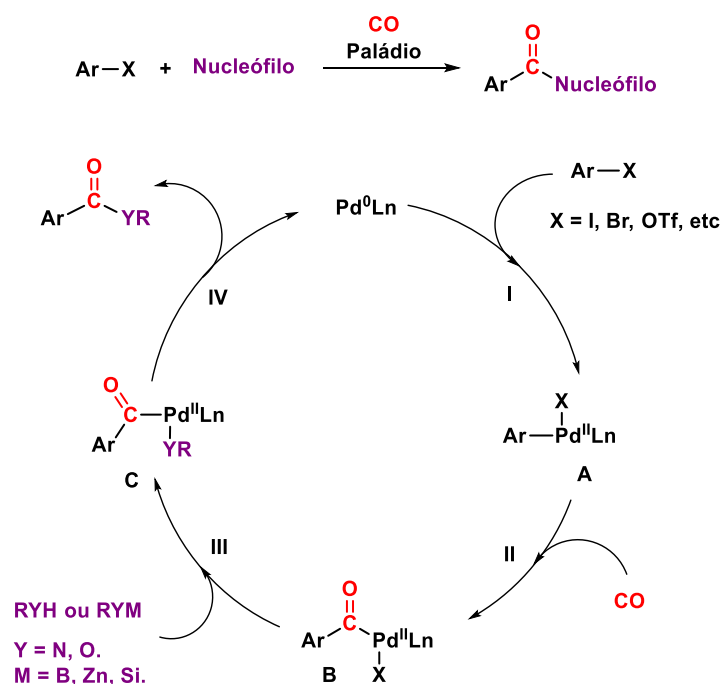
FIGURA 1.2 - Ilustração do orbital molecular do CO e do efeito de retrodoação.

No início da década de 1970, Heck e colaboradores relataram as primeiras reações de carbonilação catalisada por paládio em haletos de arila, com o uso de álcoois e aminas como nucleófilos.^{7,8} Esse pioneirismo permitiu a expansão do escopo da química de monóxido de carbono, e por conseguinte, diversas estratégias envolvendo reações de acoplamento carbonilativo catalisada por paládio foram desenvolvidas e empregadas pelos químicos orgânicos sintéticos para os processos de (a) alcoxicarbonilação,⁹⁻¹¹ (b) aminocarbonilação,¹²⁻¹⁴ (c) tiocarbonilação,¹⁵ (d) Heck carbonilativa,¹⁶⁻¹⁸ (e) Suzuki-Miyaura carbonilativa,¹⁹⁻²¹ e (f) Sonogashira carbonilativa,²²⁻²⁴ com o uso de haletos ou pseudo-haletos de arila com um determinado nucleófilo (**Esquema 1.1**).



ESQUEMA 1.1 - Reações de acoplamento carbonilativo catalisada por paládio.

O ciclo catalítico de tais reações são constituídas de etapas como: (I) adição oxidativa, (II) coordenação e inserção migratória do monóxido de carbono, (III) coordenação nucleofílica ou transmetalção de um determinado nucleófilo e por fim, a (IV) eliminação redutiva. Em uma representação genérica dada no **esquema 2**, a primeira etapa ocorre por meio da adição oxidativa entre o complexo de Pd(0) e o haleto de arila, levando a formação de uma espécie de arilpaládio(II) (Complexo **A**). Na etapa II, a coordenação do monóxido de carbono ao centro metálico do complexo **A** e posterior inserção migratória à ligação C-Pd, dá origem ao intermediário de acilpaládio(II) (Complexo **B**). Na sequência, através de uma coordenação nucleofílica, a partir de aminas, álcoois e tióis, por exemplo, ou de uma reação de transmetalção com o uso de reagentes de organozinco, silanos ou boranas, forma-se o complexo intermediário **C** (Etapa III), que por sua vez sofre uma reação de eliminação redutiva, proporcionando o produto de acoplamento carbonilativo juntamente com a restituição do catalisador de paládio(0) (Etapa IV) (**Esquema 1.2**).²⁵



ESQUEMA 1.2 - Mecanismo de acoplamento carbonilativo catalisado por paládio.

Apesar do sucesso das reações de acoplamento carbonilativas com inúmeros trabalhos publicados na literatura, o uso direto de monóxido de carbono como material de partida nos laboratórios de síntese, ainda é um inconveniente. O gás possui uma alta toxicidade, devido à grande afinidade com a hemoglobina (aproximadamente 220 vezes maior quando comparado ao oxigênio), no qual, resulta na formação da carboxiemoglobina, que ocasiona a diminuição do transporte de oxigênio no sangue.²⁶ Adicionalmente, o monóxido de carbono é um gás altamente inflamável sob condições ambientes, além de ser incolor, inodoro e insípido.

Muitas reações descritas na literatura utilizam quantidades desconhecidas de CO, seja pelo uso de balões, fluxo direto do gás ou por condições reacionais altamente pressurizadas, as quais necessitam de equipamentos especializados de alta pressão. Com isso, uma exposição acidental ao CO pode proporcionar sérios riscos para quem o manipula, uma vez que os cilindros pressurizados são as principais fontes de monóxido de carbono.^{27,28} Portanto, desde seu armazenamento, transporte e uso, o CO precisa ser tratado com extrema cautela, necessitando de equipamentos de detecção como medida de segurança.

Mediante as questões de segurança, vários grupos de pesquisa têm trabalhado para contornar o uso direto de monóxido de carbono.²⁹ Dessa forma, uma variedade de precursores de CO (*CO-releasing molecules* - *CORMs*) têm sido

desenvolvida e empregadas em diferentes reações de carbonilação, contribuindo assim com o aumento da segurança do processo, uma vez que não há manipulação direta do gás.

1.1 Metodologias para geração de monóxido de carbono *ex situ* e suas aplicações

Em 2011 Troels Skrydstrup desenvolveu um sistema constituído de duas câmaras seladas chamado COware, o qual, permite a geração *ex situ* de CO, tornando as reações de acoplamento carbonilativo em escala laboratorial mais seguras (**Figura 1.3**). Esse sistema interligado por uma ponte, permite fluxo de um gás gerado de uma câmara para a outra, podendo então realizar reações de acoplamento carbonilativo com pressão de até 15 bar. Além disso, esse sistema possibilita a diminuição de quantidades bastantes excessivas de CO durante os procedimentos de síntese, e por consequência a exposição ao ambiente de trabalho.^{3,27,30}

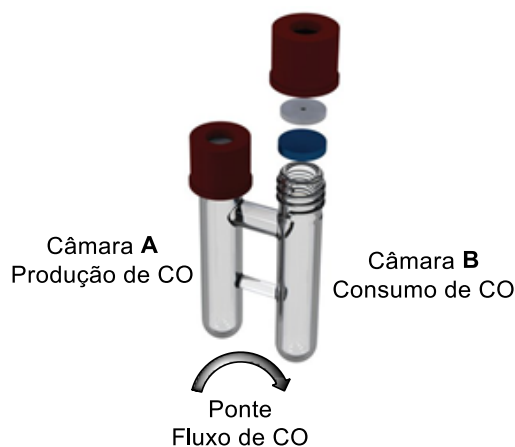
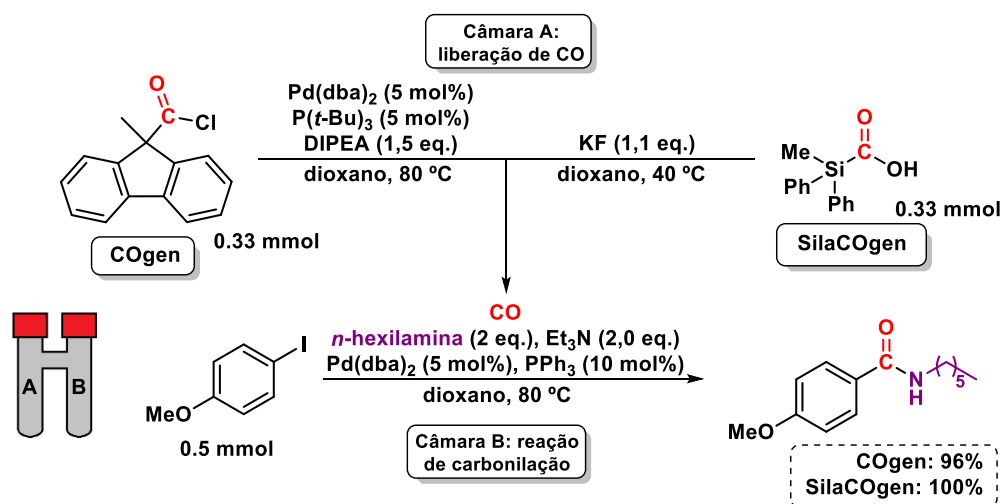


FIGURA 1.3 - Sistema de geração de CO *ex situ* (COware).

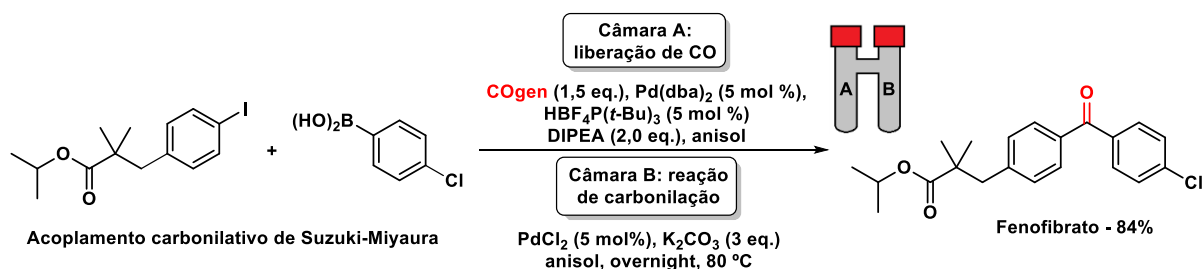
Juntamente com esse sistema, dois diferentes compostos foram desenvolvidos como precursores de CO, ambos liberam monóxido de carbono somente após sua ativação. Sendo o primeiro, o cloreto de 9-metilfluoreno-9-carbonila (COgen), um cloreto de ácido estável e cristalino, que libera CO por meio de uma reação de descarbonilação, quando submetido a uma reação catalisada por paládio, na presença de tri-*terc*-butilfosfina e de uma amina, responsável por atuar como base. E de forma alternativa, o ácido silanocarboxílico (SilaCOgen), um sólido cristalino o

qual libera CO de forma eficiente quando tratado apenas com uma fonte de fluoreto. Para analisar a eficiência dos precursores de CO, Troels Skrydstруп aplicou o COgen e o SilaCOgen a uma reação de aminocarbonilação. A liberação de monóxido de carbono demonstrou ser bastante eficaz e praticamente quantitativa quando se utiliza essas duas substâncias como reagentes limitantes, proporcionando rendimentos de 96% com o uso do COgen e 100% com a SilaCOgen (**Esquema 1.3**).^{30,31}



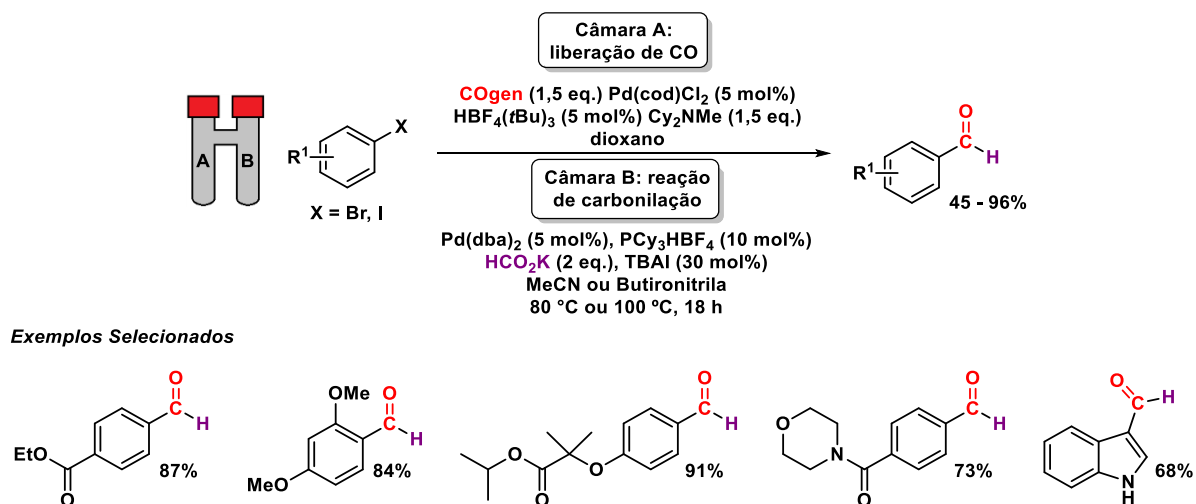
ESQUEMA 1.3 - Reações de aminocarbonilação utilizando COgen e SilaCOgen como precursores para geração de CO *ex situ*.

Diante da eficiência apresentada por esses dois precursores de CO, o grupo do professor Troels Skrydstруп tem trabalhado no desenvolvimento de metodologias carbonilativas *ex situ*, utilizando o sistema de duas câmaras (COware).³ Como exemplo, pode-se citar a obtenção de cetonas através do acoplamento carbonilativo de Suzuki–Miyaura e de compostos α,β -insaturados por meio dos acoplamentos carbonilativos de Heck e Sonogashira catalisada por paládio.^{32–34} A simplicidade das abordagens de acoplamento carbonilativo diante ao uso do COgen, tem permitido a preparação de inúmeras estruturas com alto potencial biológico de maneira eficiente e segura, como a síntese do Fenofibrato, um fármaco utilizado como regulador dos níveis sanguíneos de colesterol e triglicerídeos (**Esquema 1.4**).³²



ESQUEMA 1.4 - Síntese do Fenofibrato utilizando COgen como fonte de CO *ex situ*.

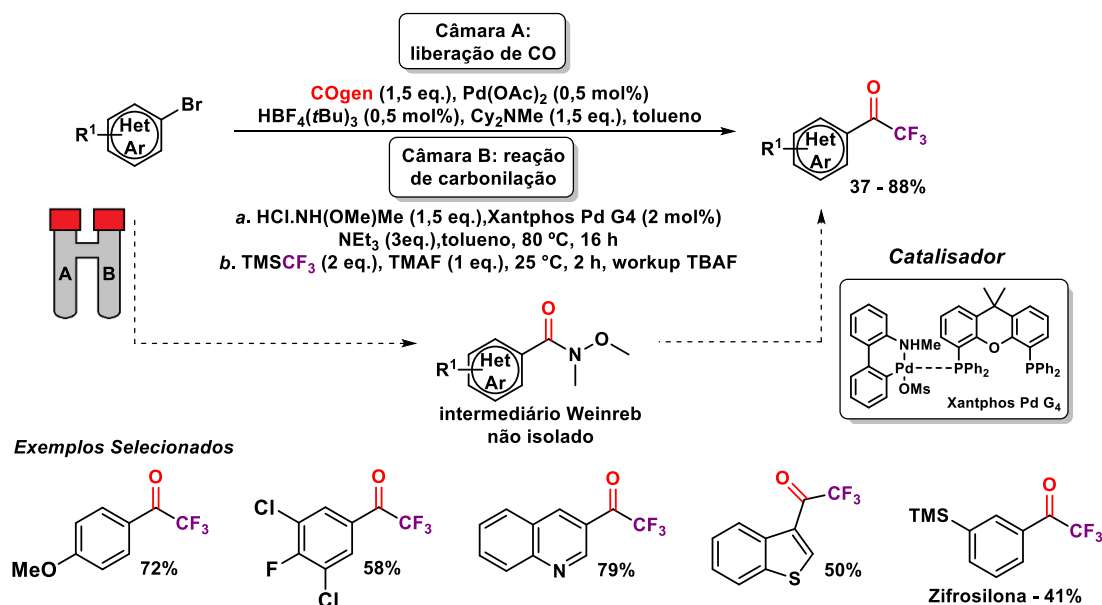
Dentre os trabalhos publicados, os autores também reportaram uma metodologia para a síntese de aldeídos arílicos e heteroarílicos, catalisada por paládio bis(dibenzilideneacetona) na presença do ligante triciclohexilfosfina tetrafluorborato. Esse estudo permitiu empregar diversos haletos de arila/heteroarila e formato de potássio como fonte de hidrogênio *in situ* no meio reacional. Os aldeídos arílicos foram obtidos com rendimentos entre 45-96%, mostrando a eficiência da metodologia de acoplamento carbonilativo e da fonte de CO empregada na reação (**Esquema 1.5**).³⁵



ESQUEMA 1.5 - Síntese de aldeídos arílicos, utilizando COgen como fonte de CO *ex situ*.

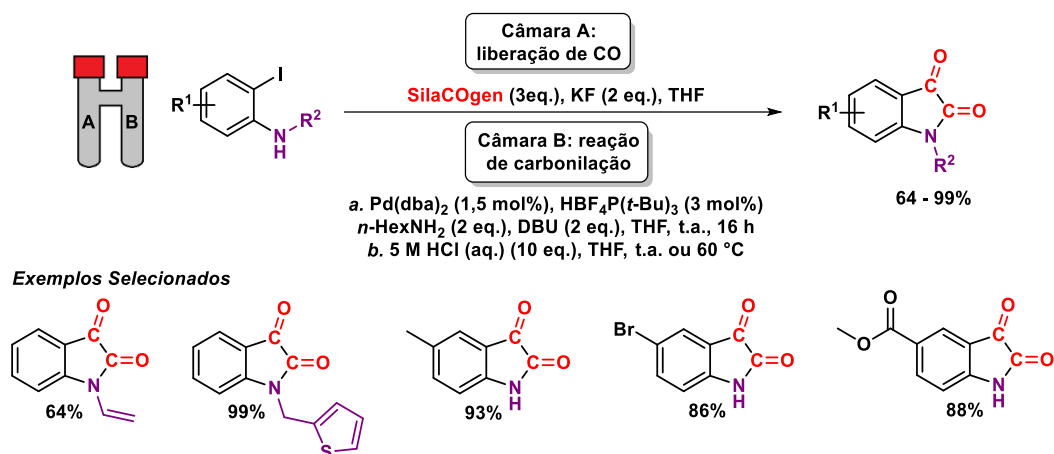
Em 2020 o grupo de Troels Skrydstrup desenvolveu uma metodologia sequencial *one-pot* para a síntese de cetonas trifluormetiladas, partindo de brometos arílicos ou heteroarílicos. Para esse estudo os autores utilizaram 1,5 equivalentes do precursor de CO (COgen) e do cloridrato de *N,O*-dimetil-hidroxiamina para a geração da amida de Weinreb como intermediário reativo da reação na presença de um catalisador de paládio (Xantphos Pd G4). O tratamento da amida intermediária com o

reagente de Ruppert-Prakash (TMSCF₃) na presença de fluoreto de tetrametilamônio (TMAF), resultou nas correspondentes cetonas trifluorometiladas com rendimento de até 88%. Vale destacar que um candidato clínico a inibidor de acetilcolinesterase (Zifrosilona) foi alcançado com rendimento de 41% (**Esquema 1.6**).³⁶



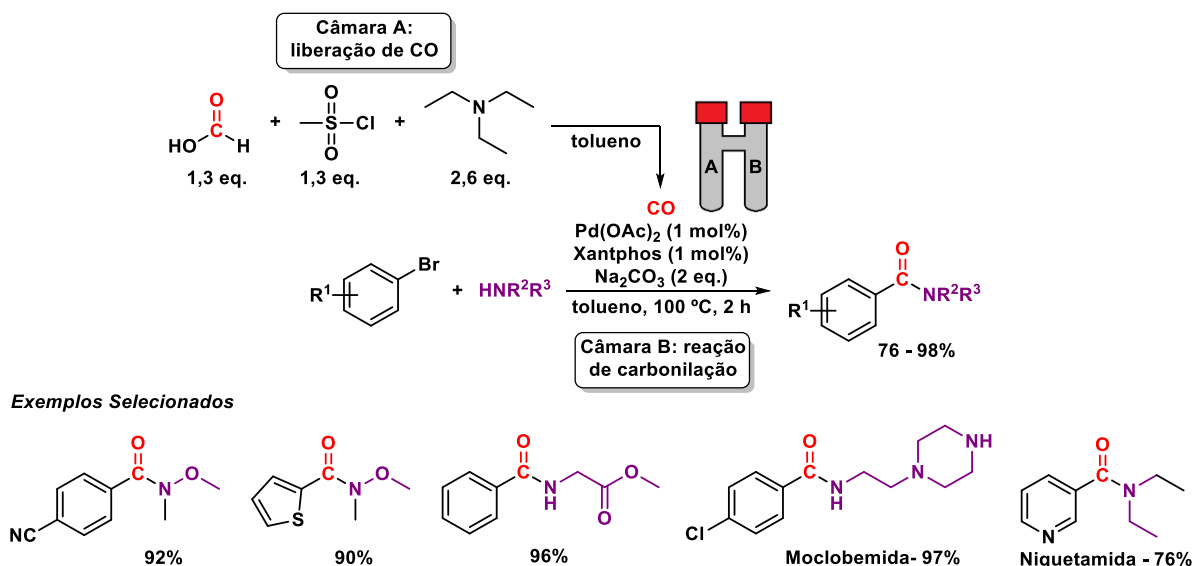
ESQUEMA 1.6 - Síntese de cetonas trifluorometiladas, utilizando COgen como fonte de CO *ex situ*.

Reações de carbonilação empregando o ácido silancarboxílico - SilaCOgen como precursor de monóxido de carbono também foram desenvolvidas.^{31,37} Em 2016, Troels Skrydstrup e colaboradores, relataram a síntese de isatinas *N*-substituídas, por meio de uma reação sequencial de dupla carbonilação, partindo de 2-iodoanilinas (**Esquema 1.7**). Neste trabalho, os autores realizaram primeiramente uma reação de dupla carbonilação utilizando um sistema catalítico constituído por paládio bis(dibenzilideneacetona) e tri-*tert*-butilfosfina-tetrafluorborato, seguido de uma ciclização intramolecular por meio de um tratamento ácido. A metodologia *one-pot* de dupla carbonilação, proporcionou rendimentos de até 99%, utilizando apenas 3 equivalentes de SilaCOgen.³⁸



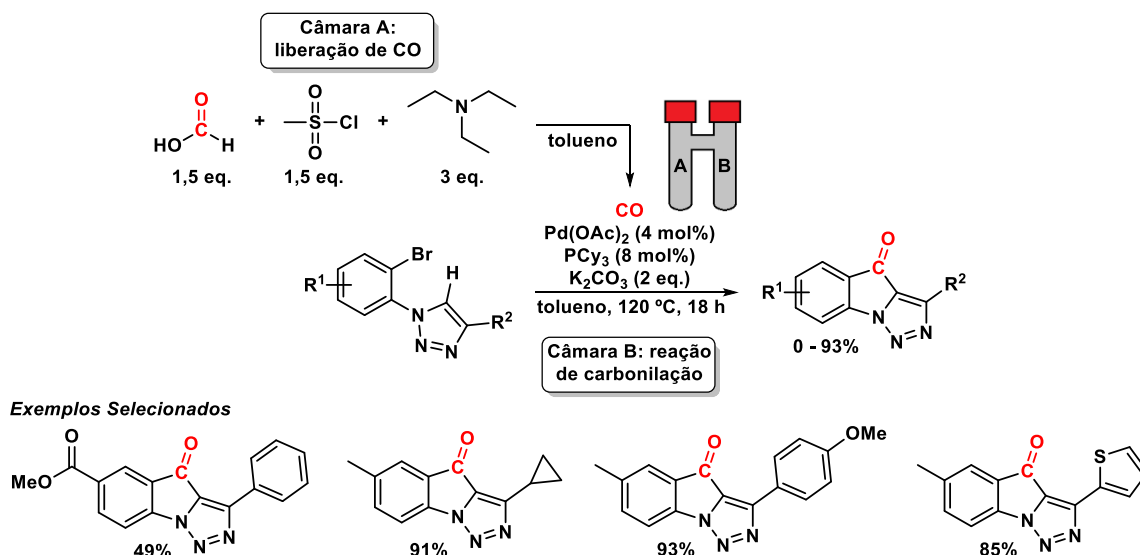
ESQUEMA 1.7 - Reação de dupla carbonilação de 2-iodoanilinas, utilizando SilaCOgen como fonte de CO *ex situ*.

Diferentes grupos de pesquisa têm utilizado o reator de duas câmaras desenvolvido por Troels Skrydstrup, com o intuito de empregar outros precursores de monóxido de carbono. Em 2016 Wim M. De Borggraeve e colaboradores relataram uma metodologia de baixo custo para a geração instantânea de CO à temperatura ambiente, por meio de ácido fórmico, cloreto de mesila e trietilamina. O CO gerado *ex situ* foi aplicado com sucesso em reações de aminocarbonilação catalisada por acetato de paládio-Pd(OAc)₂, o qual resultou na formação de amidas com rendimentos de 76 a 98%, além de permitir a síntese de fármacos como a Moclobemida (antidepressivo) e a Niquetamida (estimulante respiratório). Os autores ressaltam que a eficiência na geração de CO pelo leve excesso dos precursores contribuíram para uma metodologia bastante eficiente, segura e mais barata em relação aos precursores desenvolvidos por Troels Skrydstrup. (Esquema 1.8).³⁹



ESQUEMA 1.8 - Reação de aminocarbonilação de brometos de arila, utilizando ácido fórmico como fonte de CO *ex situ*.

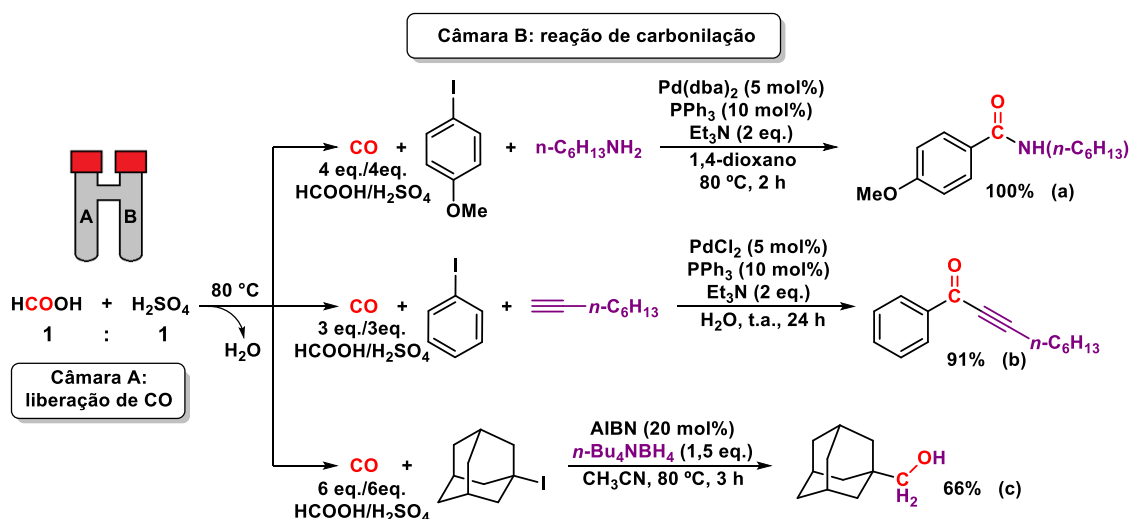
No ano seguinte, o grupo de Wim M. De Borggraeve desenvolveu uma metodologia intramolecular para a síntese de novas estruturas tricíclicas de triazolo[1,5-*a*]indolonas, através da funcionalização carbonilativa C-H de 1-(2-bromoaril)-1,2,3-triazóis. A transformação catalisada por acetato de paládio e triciclohexilfosfina levou aos respectivos produtos com rendimentos de até 93%. Para este trabalho, utilizou-se apenas 1,5 equivalentes da fonte precursora de monóxido de carbono, demonstrando novamente a eficiência dessa abordagem para a geração de CO (**Esquema 1.9**).⁴⁰



ESQUEMA 1.9 - Síntese de triazolo[1,5-a]indolonas, utilizando ácido fórmico como fonte de CO *ex situ*.

Dentre as metodologias descritas na literatura, o emprego de ácidos para geração de monóxido de carbono também tem sido relatado. Como exemplo a reação de Morgan, onde a obtenção de CO ocorre através da desidratação de ácido fórmico na presença de ácido sulfúrico, por meio de tratamento térmico.^{41,42}

Em 2013 Ilhyong Ryu e colaboradores investigaram a eficiência da metodologia de Morgan, como uma fonte simples, barata e acessível de CO, em reações de carbonilação. A avaliação realizada pelos autores, por meio da metodologia aminocarbonilativa e do acoplamento carbonilativo de sonogashira, ambos catalisados por um sistema composto de paládio e fosfina, proporcionaram excelentes rendimentos com o uso de 4 equivalentes de HCOOH/H₂SO₄ (**Esquema 1.10a**) e 3 equivalentes de HCOOH/H₂SO₄ (**Esquema 1.10b**), respectivamente. Em outro estudo, a reação de carbonilação radicalar, partindo de 1-iodoadamantano, AIBN e borohidreto de tetrabutilamônio levou ao adamantilmetanol com rendimento de 66%, empregando 6 equivalentes dos ácidos geradores de CO (**Esquema 1.10c**). Em todos os casos a fonte precursora de monóxido de carbono se mostrou bastante eficiente, permitindo o seu uso em reações de acoplamento carbonilativo.⁴³



ESQUEMA 1.10 - Reação de Morgan como fonte *ex situ* de CO.

Além das metodologias citadas anteriormente para a geração *ex situ* de monóxido de carbono, outros protocolos bem sucedidos também podem ser encontrados na literatura, como por exemplo, o uso de glicerol,⁴⁴ 1,6-hexanodiol,⁴⁵ hexacarbonil molibdênio,⁴⁶ *N*-formilsacarina,⁴⁷ ácido glioxílico,⁴⁸ cloreto de oxalila,⁴⁹ e até mesmo o CO₂^{50–52} (**Esquema 1.11**). Todos esses precursores, também demonstram ser bastante eficientes e seguros para o desenvolvimento e aplicação em reações de carbonilação.

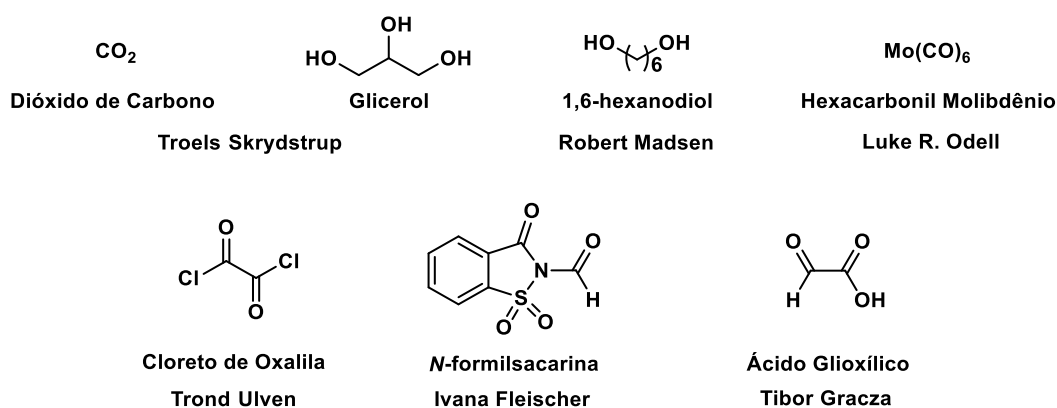
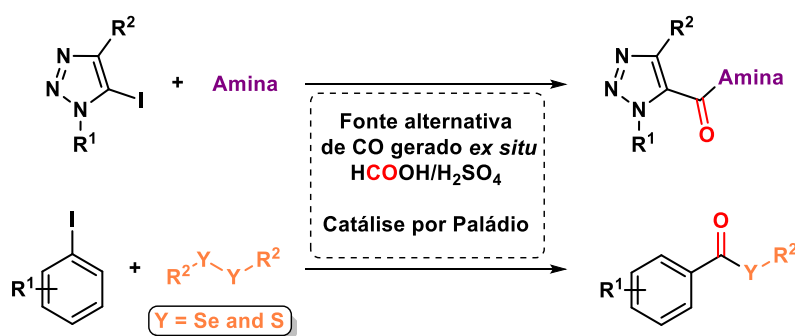


FIGURA 1.4 – Precursores de monóxido de carbono encontrados na literatura.

Diante das diferentes metodologias e precursores para a geração de monóxido de carbono e das suas respectivas aplicações, nosso grupo de pesquisa observou duas possibilidades nas quais o CO gerado *ex situ* poderia ser empregado. A primeira delas consistiu na funcionalização de substâncias com alto potencial

biológico, como os 1,2,3-triazóis. Os 5-iodo-1,2,3-triazóis têm-se mostrado substratos bastante versáteis diante das reações de acoplamento catalisadas por paládio, tais como, as reações de Suzuki, Sonogashira, Heck e Stille. Inspirado nesses trabalhos descritos na literatura, foi proposto o desenvolvimento de uma nova metodologia aminocarbonilativa, catalisada por paládio, partindo de 5-iodo-1,2,3-triazóis para a síntese de 5-carboxamidas-1,2,3-triazóis.

Em uma segunda parte do trabalho, planejou-se o desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese de calcogenoésteres (Se e S), por meio da reação de acoplamento carbonilativo de iodetos de arila, na presença de uma fonte nucleofílica de selênio ou enxofre gerada através da clivagem reductiva *in situ* de dicalcogenetos de diorganoíla. Para a geração *ex situ* de monóxido de carbono empregou-se a reação de Morgan (desidratação do ácido fórmico em ácido sulfúrico) como uma fonte potencial de CO (**Esquema 1.12**).



ESQUEMA 1.11 - Propostas de reações para o desenvolvimento do trabalho de doutorado.

**2. CAPÍTULO 1 - FUNCIONALIZAÇÃO
AMINOCARBONILATIVA DE 5-iodo-1,2,3-
triazóis catalisada por paládio**

2.1 Funcionalização aminocarbonilativa de 5-iodo-1,2,3-triazóis catalisada por paládio

2.1.1 Importância biológica e abordagens sintéticas para síntese de 1,2,3-triazóis.

Os *N*-heterociclos aromáticos de cinco membros pertencem a uma valiosa classe de compostos denominado de “azol”, no qual apresentam um amplo espectro de atividades biológicas, além de desempenhar um papel importante em diversas áreas de pesquisa.⁵³

Dentre esses compostos, pode-se destacar os 1,2,3-triazóis. De origem exclusivamente sintética, os 1,2,3-triazóis tem como estrutura um anel de cinco membros, possuindo dois átomos de carbonos e três átomos de nitrogênios adjacentes nas posições 1, 2 e 3. Pesquisas centradas neste heterociclo tem proporcionado a aplicação em diferentes campos de pesquisa que vão desde: agroquímicas,⁵⁴ inibidores de corrosão,⁵⁵ em química supramolecular,⁵⁶ polímeros,⁵⁷ cristais líquidos,⁵⁸ fotoestabilizantes,⁵⁹ pigmentos⁶⁰ e quelantes de metais.⁶¹

O triazol é considerado um farmacóforo bastante eficaz, por ser considerado um linker e um substituto bioequivalente seguro (bioisótero) da ligação amida, grupo funcional amplamente utilizado no desenvolvimento de estruturas biologicamente ativas. A semelhança pode ser vista no tamanho (distâncias entre os substituintes: ~ 4 Å nas amidas e ~ 5,0 Å nos 1,2,3-triazóis), no momento dipolar (amida ~4 Debye, 1,2,3-triazol ~5 Debye), e na capacidade aceptora da ligação de hidrogênio. O anel do 1,2,3-triazol, possui átomos de nitrogênio com hibridização sp^2 N(2) e N(3), podendo atuar como aceptores de ligações de hidrogênio devido aos pares de elétrons isolados. Além disso, o momento de dipolo do anel polariza o próton ligado ao carbono C(5) a tal ponto que ele pode funcionar como um doador de ligação de hidrogênio semelhante ao grupo amida NH (**Figura 2.1**).⁶² A capacidade do triazol atuar como um isótero estável de uma amida tem contribuído para que essa classe de compostos heterociclos sejam aplicados no campo da peptidomimética e na síntese de análogos de moléculas bioativas. Por conseguinte, várias substâncias promissoras com o núcleo triazólico em vez de uma amida, tem demonstrado a retenção das atividades biológicas.^{63,64} Este heterociclo ainda oferece alta

estabilidade química em ambientes ácidos e básicos, e em condições oxidativas e redutivas.⁶⁵

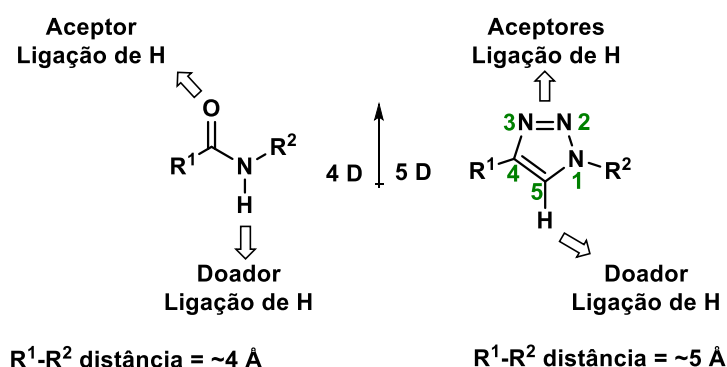
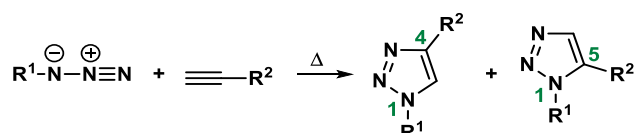


FIGURA 2.1 - Propriedades do grupo amida e do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído.

A reação de cicloadição térmica 1,3-dipolar envolvendo azidas e alcinos terminais é um dos métodos clássicos para obtenção de anéis 1,2,3-triazólicos. Descoberto por Michael,⁶⁶ em 1893, e desenvolvida por Huisgen,⁶⁷ em 1967, esta reação concertada envolve a participação de 4 elétrons π de um dipolo (azida) com 2 elétrons π de um dipolarófilo (alcino) (**Esquema 2.1**). No entanto, problemas associados a esta metodologia foram observados, tais como, a necessidade de altas temperaturas, longo período de reação e a baixa seletividade, levando a formação dos regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos.



ESQUEMA 2.1 - Obtenção dos regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos via cicloadição de alcinos e azidas.

A seletividade da reação se deve aos orbitais de fronteira, no qual a reação é controlada pelo menor gap de energia durante as interações entre os orbitais HOMO/LUMO (HOMO - *Highest Occupied Molecular Orbital*; LUMO - *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) do dipolo e do dipolarófilo. Estas interações podem ser classificadas em três tipos: tipo I, tipo II e tipo III (**Figura 2.2**).⁶⁸⁻⁷¹

Nas reações do Tipo I (ou HOMO_(dipolo) controlado) a interação dominante é a do HOMO do dipolo com o LUMO do dipolarófilo. Este tipo de cicloadição pode ser facilitada pela presença de grupos que elevam a energia dos orbitais do dipolo ou grupos que diminuem a energia dos orbitais do dipolarófilo (dipolo nucleofílico), proporcionando maiores coeficientes orbitales na porção aniônica do dipolo (HOMO) e no carbono não substituído do dipolarófilo (LUMO). Para o Tipo II (ou HOMO-LUMO controlados) à semelhança entre as energias dos orbitais de fronteira implica que em ambas interações HOMO/LUMO do dipolo e o dipolarófilo podem ser efetivas. As energias dos coeficientes orbitales são semelhantes. As reações do tipo III (ou LUMO_(dipolo) controlado) são dominadas pela interação entre o LUMO do dipolo com o HOMO do dipolarófilo (dipolo eletrofílico). Este tipo de cicloadição é facilitada pela presença de substituintes que diminuem a energia do dipolo ou substituintes que aumentam a energia do dipolarófilo. Neste caso, os coeficientes orbitales são maiores no átomo neutro do dipolo (LUMO) e o no carbono não substituído do dipolarófilo (HOMO).

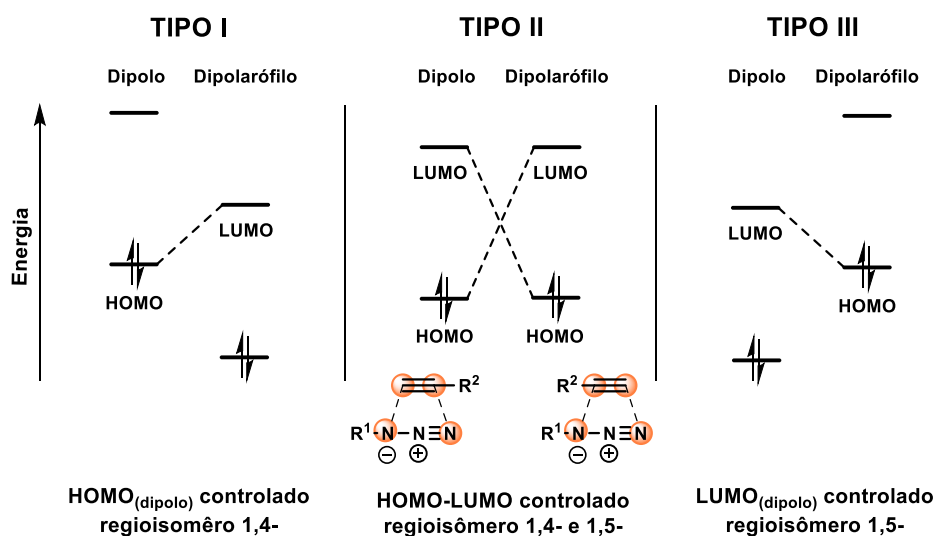
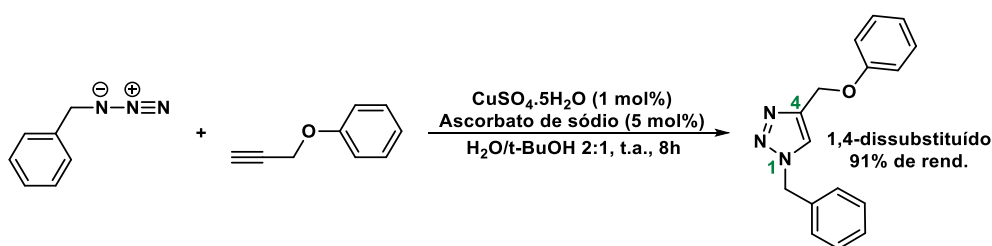


FIGURA 2.2 - Classificações para as reações 1,3-dipolares: Tipo I, Tipo II e Tipo III.

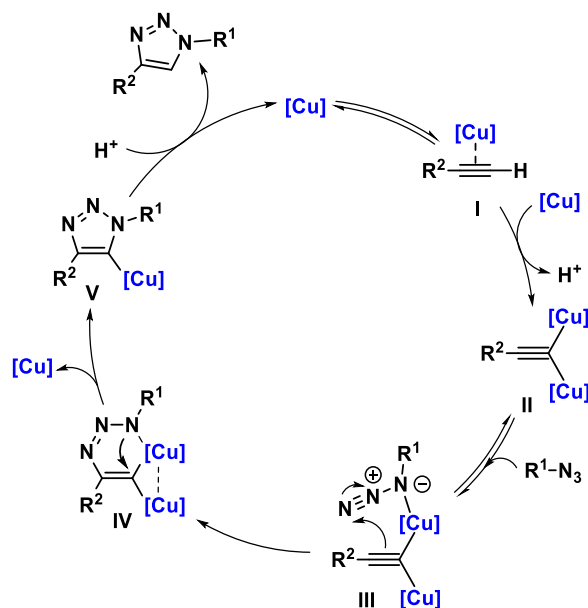
A modificação do método 1,3-dipolar de Huisgen, por meio da utilização de sais de cobre(I), foram avaliados de forma independente pelos grupos de pesquisa de Morten Meldal⁷² e de Barry Sharpless⁷³ em 2002. Estas avaliações demonstraram que as reações de cicloadição entre azidas e alcinos terminais, ocorriam em uma taxa de velocidade muito mais rápida, além, de levar a formação exclusiva do regioisômero

1,4-dissubstituído, em altos rendimentos e em condições reacionais brandas (**Esquema 2.2**). Esta metodologia de cicloadição entre uma azida e um alcino terminal catalisada por cobre (I) – CuAAC (do inglês *Copper-Catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition*), se tornou uma das reações do tipo *click* mais conhecidas na literatura. O conceito de reação *click*, foi introduzido por Sharpless em 2001 e tem como características: ser uma reação rápida, estereoespecífica, proporcionar altos rendimentos e subprodutos inofensivos, os quais devem ser removidos preferencialmente sem uso de cromatografia, além disso, há necessidade do uso de solventes não tóxicos, e materiais de partida estáveis e de fácil obtenção.⁷⁴



ESQUEMA 2.2 - Reação CuAAC desenvolvida por Sharpless.

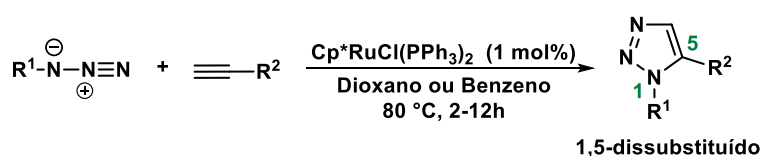
Para determinar o mecanismo da reação CuAAC, vários aspectos foram avaliados com base em estudos teóricos e experimentais (**Esquema 2.3**).^{56,75–77} Em resumo, inicialmente uma espécie de Cu(I) sofre coordenação π com o alcino levando a formação do intermediário **I**. A coordenação do átomo de cobre ao alcino eleva a acidez do hidrogênio terminal (pKa diminui de ~25 para ~15), permitindo então, a sua desprotonação. Estudos teóricos sugerem a presença de um segundo átomo de Cu(I), resultando no acetileno de cobre binuclear **II**, que na sequência reage com uma azida levando a formação do metalociclo **IV**. A formação do triazolo de cobre **V**, acontece devido a contração de anel e a saída do átomo de cobre via eliminação redutiva do intermediário **IV**, que por sua vez é protonado, obtendo-se o 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído e o retorno do catalisador de Cu(I) ao ciclo catalítico.



ESQUEMA 2.3 - Ciclo catalítico para a obtenção de 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído.

O uso de catalisadores de cobre tem permitido a síntese seletiva de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, resolvendo indiscutivelmente os problemas associados a regioseletividade das reações de cicloadição 1,3-dipolar. Por outro lado, a impossibilidade de obtenção do regioisômero 1,5 tem levado grupos de pesquisa a desenvolver metodologias para a obtenção de 1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos.⁷⁸⁻⁸¹

Em 2005 Fokin e colaboradores relataram o desenvolvimento de uma abordagem sintética que permitiu a síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos catalisada por Rutênio(II) (**Esquema 2.4**).⁸² A cicloadição entre azidas e alcinos catalisada por rutênio - (do inglês *RuAAC - Ruthenium catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*) é um método complementar importante para a síntese seletiva do regioisômero 1,5.



ESQUEMA 2.4 - Síntese de 1,2,3-triazol-1,5-dissubstituído catalisada por rutênio(II).

2.1.2 Metodologias para a síntese de 1,2,3-triazóis carboxilados e carbonilados

A obtenção de 1,2,3-triazóis dissustituídos e trissustituídos contendo grupos carbonílicos ou carboxílicos tem despertado interesse dos pesquisadores, devido ao seu potencial biológico interessante e promissor que estas estruturas podem apresentar, tais como: antiepiléptica,⁸³ antiviral,⁸⁴ antituberculose,⁸⁵ antifúngica⁸⁶ antimicrobiana,⁸⁷ anti-influenza A⁸⁸ e herbicida⁸⁹ (**Figura 2.3**).

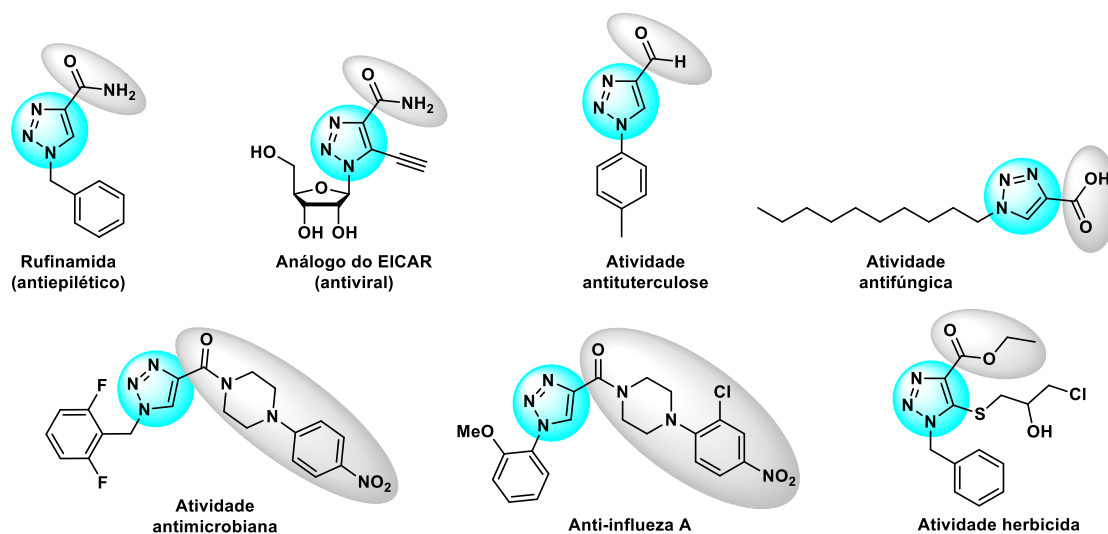
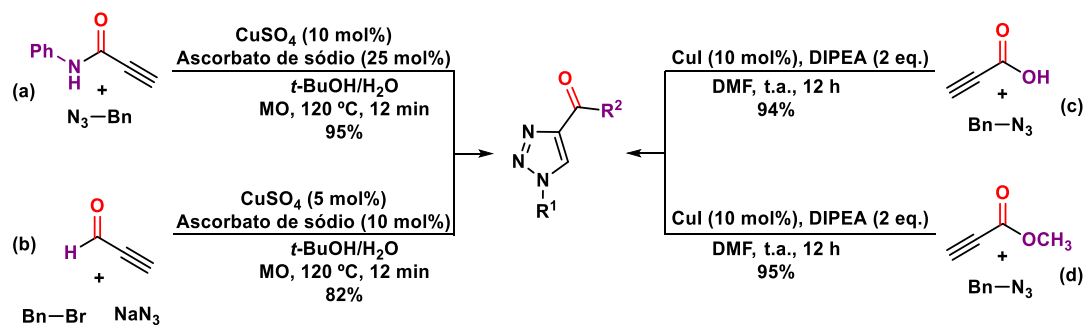


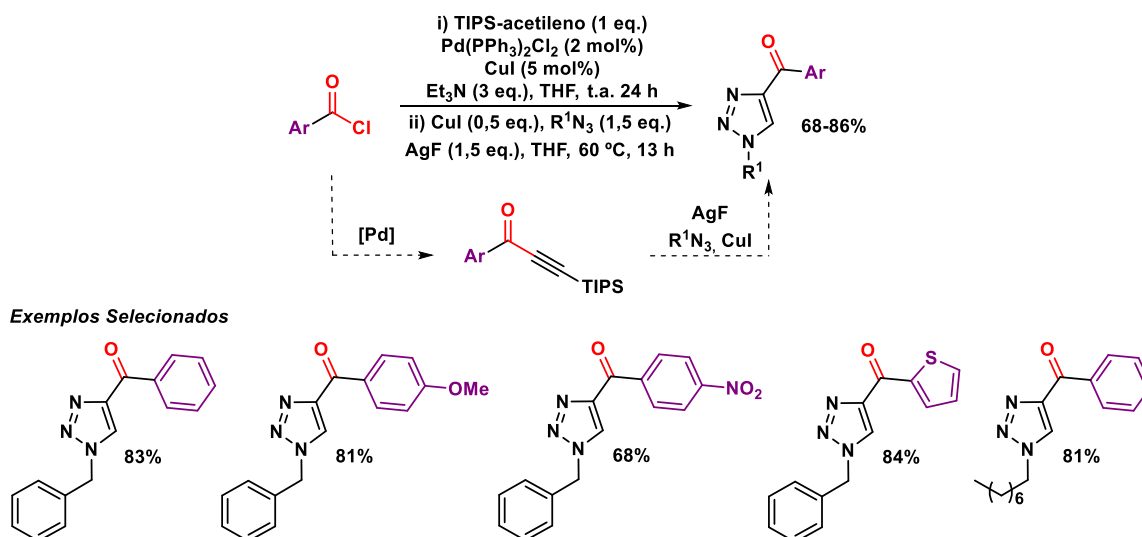
FIGURA 2.3 - Exemplos de 1,2,3-triazóis que apresentam atividade biológica.

Apesar da grande importância dessa classe de compostos, o método tradicional geralmente utilizado na sua preparação, envolve a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I) entre uma azida e um alcino funcionalizado com o grupo carbonila ou carboxila. Contudo, essa abordagem apresenta algumas limitações e desvantagens, como por exemplo, o custo, a disponibilidade e a síntese dos materiais de partida, a qual limita o escopo dos respectivos 1,2,3-triazóis. No entanto, pode-se encontrar na literatura trabalhos partindo de alcinos funcionalizados, nos quais as suas respectivas metodologias proporcionam altos rendimentos, como por exemplo, utilizando *N*-fenilpropiolamida (**a**), propionaldeído (**b**), ácido propiônico (**c**) e o propiolato de metila (**d**) (**Esquema 2.5**).^{90,91}



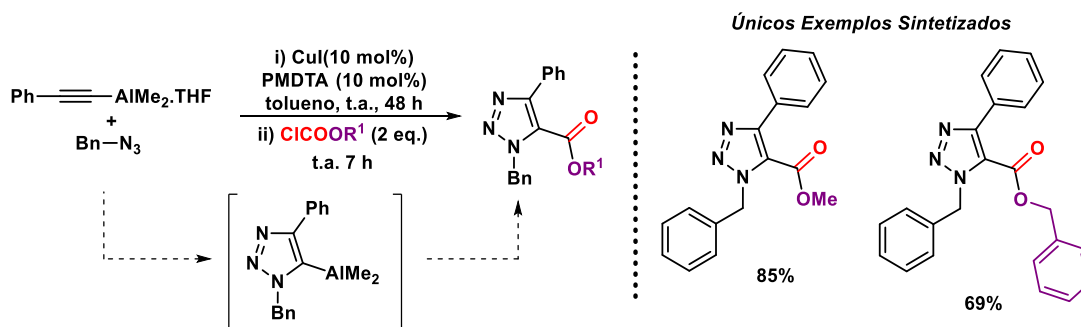
ESQUEMA 2.5 - Síntese de 1,2,3-triazóis catalisada por cobre(I), a partir de alcinos funcionalizados com grupos carbonílicos/carboxílicos.

O emprego de cloretos ácidos, pode ser uma alternativa para o acesso de 1,2,3-triazóis funcionalizados. O trabalho de Sanghee Kim e colaboradores em 2012, descreve uma transformação *one-pot* para a síntese de 4-acil-1,2,3-triazóis, através da preparação inicial de um intermediário inona, protegida com triisopropil silano (TIPS), por meio da reação de acoplamento de Sonogashira com acetileno de triisopropilsilano e cloretos de acila (**Esquema 2.6**). Para a obtenção do respectivo triazol, os autores submeteram o intermediário a uma reação de desproteção *in situ* mediada por uma fonte de fluoreto, seguido da reação de cicloadição catalisada por cobre (CuAAC). Os 4-acil-1,2,3-triazóis foram sintetizados com rendimentos de até 86%.⁹² Apesar dos bons resultados, o escopo reacional em relação aos substituintes provenientes do cloreto de acila, foi pouco explorado. Esse resultado pode ser explicado, com base na alta reatividade dos cloretos ácidos.



ESQUEMA 2.6 - Síntese *one-pot* de 4-ácil-1,2,3-triazóis, a partir de cloretos de acila.

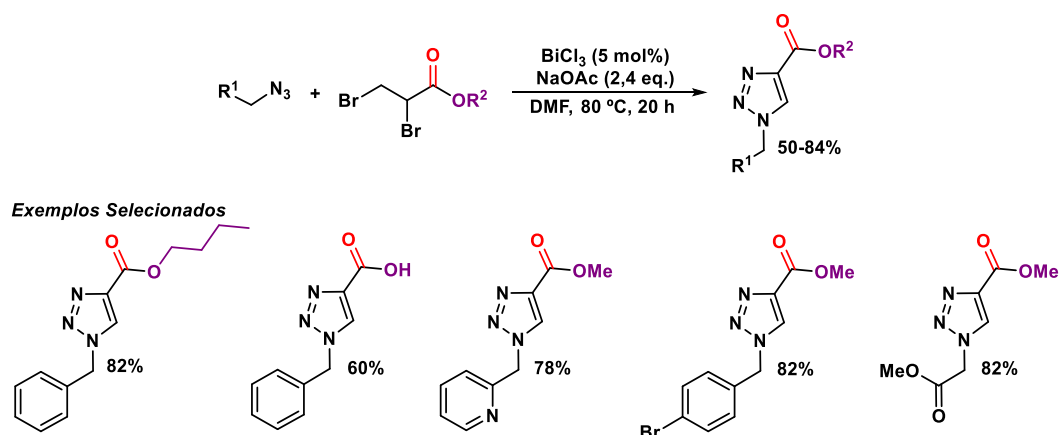
Outra abordagem encontrada na literatura, envolve o emprego de acetiletos de alumínio e azidas orgânicas, em reações catalisadas por iodeto de cobre. Essa metodologia reportada por Laurent Micouin e colaboradores em 2010, permitiu um rápido acesso para a obtenção de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos, por meio da funcionalização do intermediário reativo 5-alumínio-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, na presença de eletrófilos como cloroformatos (**Esquema 2.7**).⁹³



ESQUEMA 2.7 - Síntese de 5-carboxilato-1,2,3-triazóis, a partir de acetileno de alumínio.

Em 2016 Hong-bin e colaboradores avaliaram a reação de cicloadição entre 2,3-dibromopropanoatos e azidas benzílicas, catalisada por cloreto de bismuto (BiCl₃), como uma alternativa simples para a síntese de 4-carboxilato-1,2,3-triazóis. Nesta abordagem, os autores destacam que a substituição de alcinos terminais, comumente empregados como substratos em reações de cicloadição por reagentes

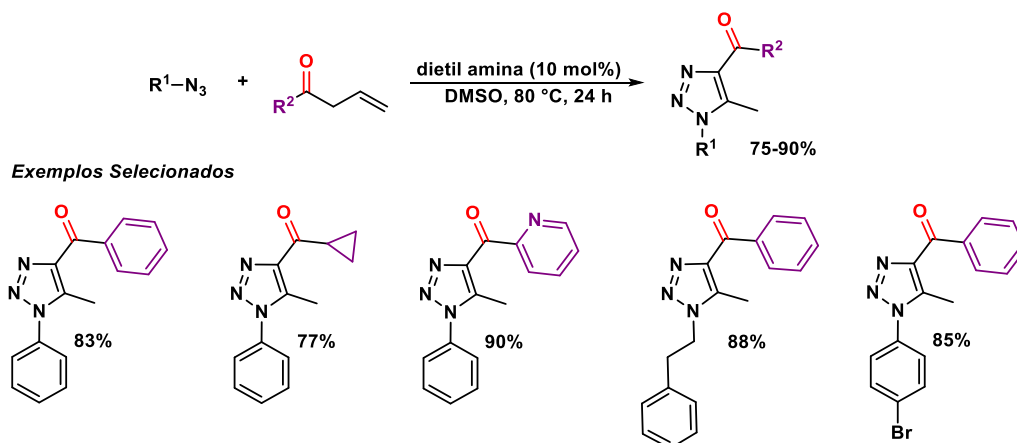
de dibromoésteres, possibilitou o desenvolvimento de uma metodologia de menor custo, além de proporcionar rendimentos satisfatórios de até 84% (**Esquema 2.8**).⁹⁴



ESQUEMA 2.8 - Uso de 2,3-dibromopropionato na síntese de 4-carboxilato-1,2,3-triazóis, catalisada por BiCl_3 .

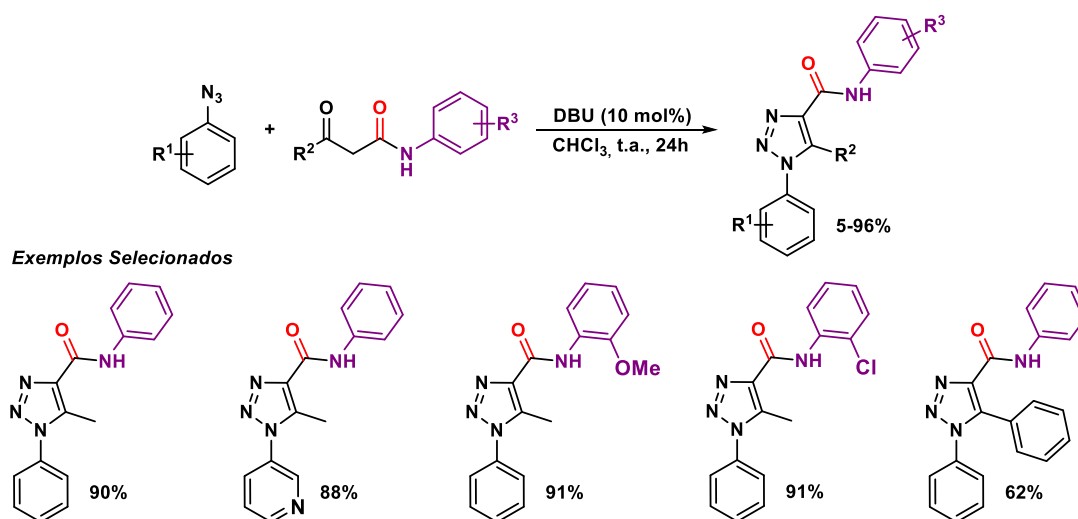
Nos últimos anos, o emprego da organocatálise, provou ser um método alternativo extremamente eficiente para a síntese de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos altamente funcionalizados. Esta abordagem livre de metais de transição, faz o uso de pequenas moléculas orgânicas comercialmente disponíveis, como por exemplo, aminas e aminoácidos, proporcionando excelentes rendimentos e também uma alta regioseletividade.^{95,96}

Nesse contexto, uma abordagem organocatalítica partindo de substratos carbonílicos, foi descrita por Jian Wang e colaboradores em 2014. Esta metodologia, permitiu a formação de 4-acil-1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituído, utilizando cetonas alílicas e azidas orgânicas, na presença de dietilamina como organocatalisador. Os 1,2,3-triazóis trissubstituídos foram sintetizados com rendimentos de 75 a 91% (**Esquema 2.9**).⁹⁷



ESQUEMA 2.9 - Síntese de 4-acil-1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos via reação de organocatálise

Em 2016 Wenjun Li e colaboradores, avaliaram uma reação organocatalítica entre β -cetoamidas e azidas arílicas, para a formação de 4-carboxamida-1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituído. Esta abordagem catalisada por diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), levou a síntese de 1,2,3-triazóis trissubstituídos, com rendimentos de até 95% e em condições reacionais bandas (**Esquema 2.10**).⁹⁸



ESQUEMA 2.10 – Cicloadição organocatalisada para a síntese de 4-carboxamida-1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos.

De acordo com o exposto anteriormente, diferentes metodologias sintéticas estão disponíveis para obtenção de 1,2,3-triazóis com as posições 4 ou 5

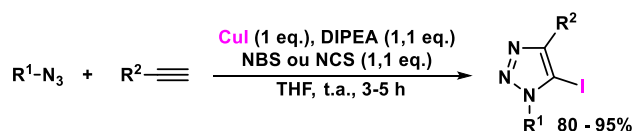
ocupadas por grupos derivados de ácidos carboxílicos ou carbonílicos. No entanto, grande parte das metodologias requerem o emprego de materiais de partida contendo em suas estruturas esses grupos funcionais, o que acaba por tornar o escopo da reação bastante restrito, devido a disponibilidade ou estabilidade dos reagentes.

Uma alternativa para a obtenção de 1,2,3-triazóis funcionalizados com grupos carboxílicos ou carbonílicos, é através da funcionalização de 5-iodo-1,2,3-triazóis. A literatura proporciona diversas metodologias de acoplamento cruzado, envolvendo 5-iodo-1,2,3-triazóis. Com isso, torna-se possível o uso dos mesmos em reações de acoplamento carbonilativo catalisado por paládio, onde pode-se empregar diferentes nucleófilos como: aminas, álcoois ou reagentes organometálicos, por exemplo.

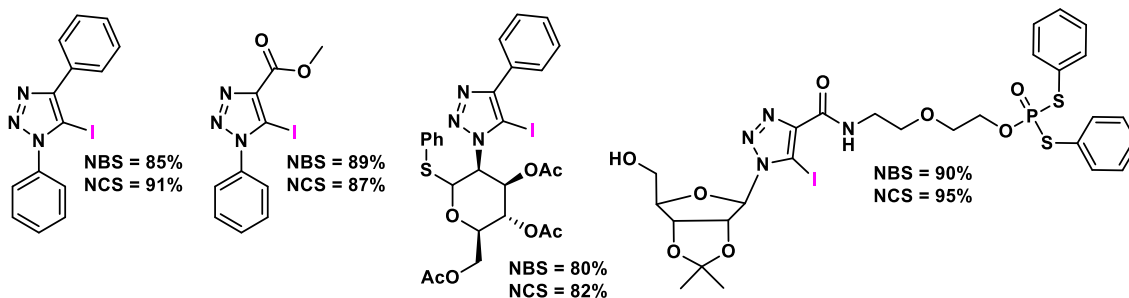
2.1.3 Metodologias de síntese e funcionalização de 5-iodo-1,2,3-triazóis

A síntese de 5-iodo-1,2,3-triazóis tem sido bastante explorada na literatura, devido a sua grande aplicação na química orgânica sintética, por meio de reações envolvendo a funcionalização da ligação C-I. Como consequência, inúmeras publicações sobre a síntese e aplicação de 5-iodo-triazóis, vem sendo descritas na literatura.^{99,100}

Nesse contexto, Guishend Zhang e colaboradores desenvolveram uma nova metodologia para a síntese de 5-iodo-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos. Os autores empregaram *N*-clorosuccinimida ou *N*-bromosuccinimida, na presença de iodeto de cobre em quantidade estequiométrica, para a obtenção de uma espécie de iodo eletrofílico (I-Cl ou I-Br) gerado *in situ*, para a formação do triazol iodado. Estas reações, as quais partiram de alcinos terminais e azidas orgânicas, permitiram a síntese dos correspondentes 5-iodo-1,2,3-triazóis com rendimentos de 80-95%, em um curto período de reação (**Esquema 2.11**).^{101,102}

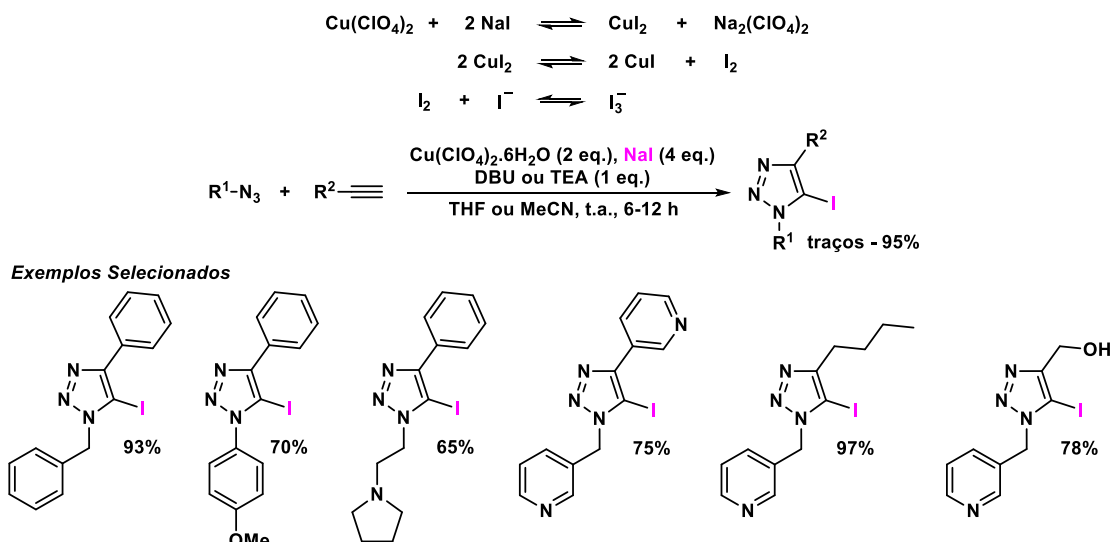


Exemplos Selecionados



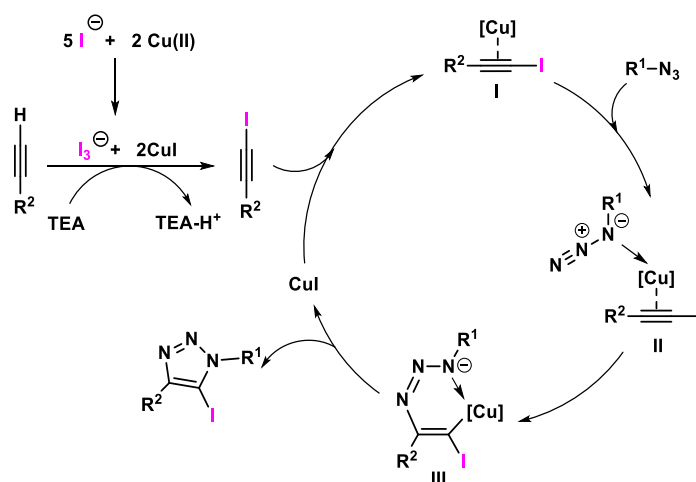
ESQUEMA 2.11 - Síntese de 5-iodo-1,2,3-triazóis através do emprego de CuI e NBS ou NCS.

Em um outro exemplo, Lei Zhu e colaboradores reportaram uma abordagem para a síntese de 5-iodo-1,2,3-triazóis, por meio da redução de perclorato de cobre(II) hexa hidratado com o uso de iodeto de sódio. Esta metodologia possibilitou a formação *in situ* tanto da espécie catalítica de cobre(I), quanto do eletrófilo íon triiodeto. Para o desenvolvimento do trabalho foi necessário o uso de 2 equivalentes de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e 4 equivalentes de NaI, além de presença de 1 equivalente de uma amina (DBU ou trietilamina), que atua na desprotonação do alcino de partida. Partindo de alcinos terminais e azidas orgânicas foi possível alcançar produtos com rendimento de até 95% (**Esquema 2.12**).^{103,104}



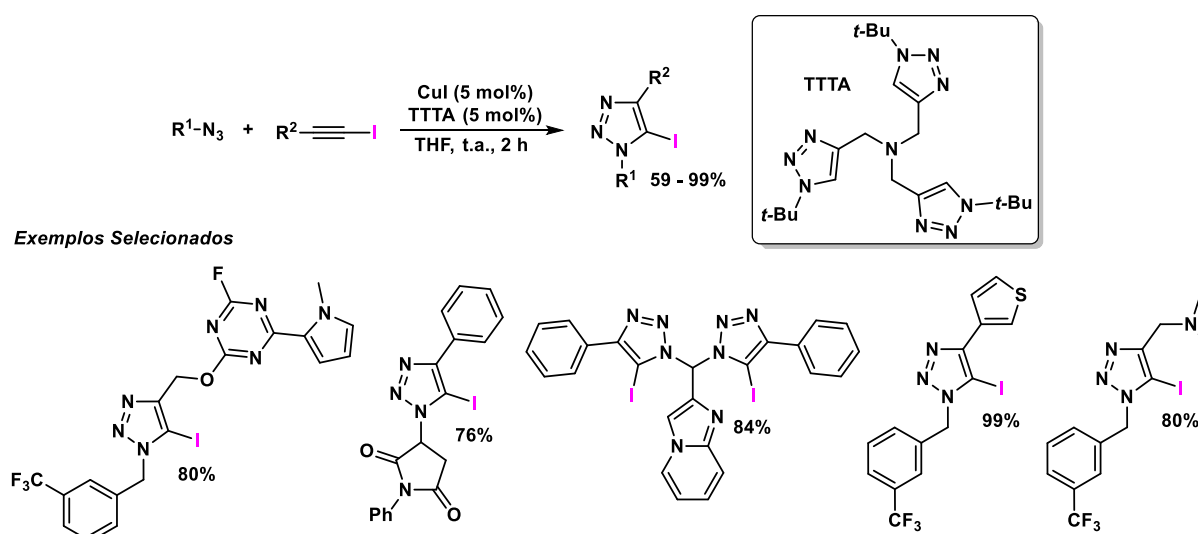
ESQUEMA 2.12 - Obtenção de 5-iodo-1,2,3-triazol através do uso de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e NaI.

Baseado em estudos cinéticos, os autores propuseram que o mecanismo da reação se inicia através da rápida conversão do alcino terminal para o 1-iodoalcino, que na sequência se coordena com o catalisador de cobre, formando então um complexo intermediário π -coordenado **I**. Na próxima etapa, ocorre a coordenação da azida no átomo de cobre do intermediário **I** levando a formação do intermediário **II**. A formação do 5-iodo-1,2,3-triazol prossegue através da formação do metalociclo **III**, seguida da contração do anel e saída do átomo de cobre via eliminação redutiva (**Esquema 2.13**).¹⁰⁴



ESQUEMA 2.13 - Proposta mecanística para a obtenção de 5-iodo-1,2,3-triazol.

Embora várias metodologias para a síntese de 5-iodo-1,2,3-triazóis estejam disponíveis e proporcionem ótimos resultados, tais reações exigem o uso de quantidades estequiométricas ou excessivas de catalisadores de cobre. Em 2009, Valery V. Fokin e colaboradores desenvolveram uma rota sintética para o acesso de 5-iodo-1,2,3-triazóis com base na reação CuAAC, utilizando 1-iodoalcinos e azidas orgânicas, na presença de um ligante triazólico. Este estudo permitiu o aumento do escopo de triazóis iodados, tolerando diferentes grupos funcionais, presentes tanto nas azidas quanto nos 1-iodoalcinos, utilizando quantidades catalíticas de CuI e do ligante tris[(1-*tert*-butil-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina (TTTA) (**Esquema 2.14**).¹⁰⁵



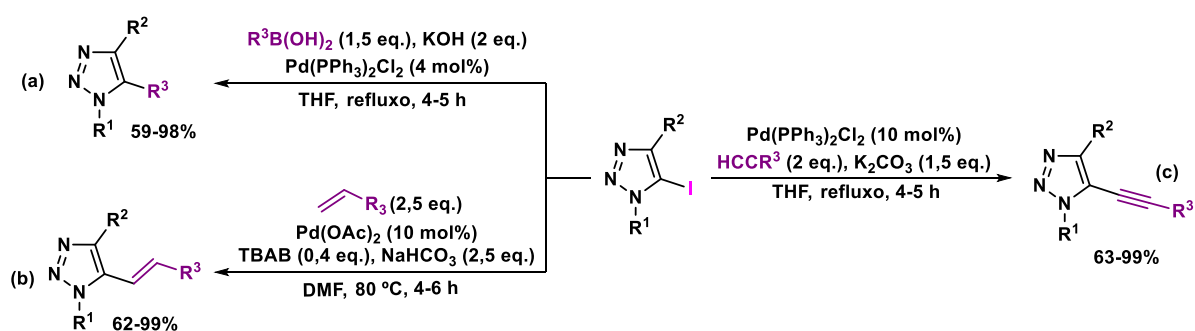
ESQUEMA 2.14 - Obtenção de 5-iodo-1,2,3-triazol catalisada por Cu-TTTA.

Graças ao avanço alcançado na síntese de 1,2,3-triazóis iodados, essa classe de composto passou a ser alvo de funcionalizações, objetivando-se a preparação de diferentes derivados triazólicos.

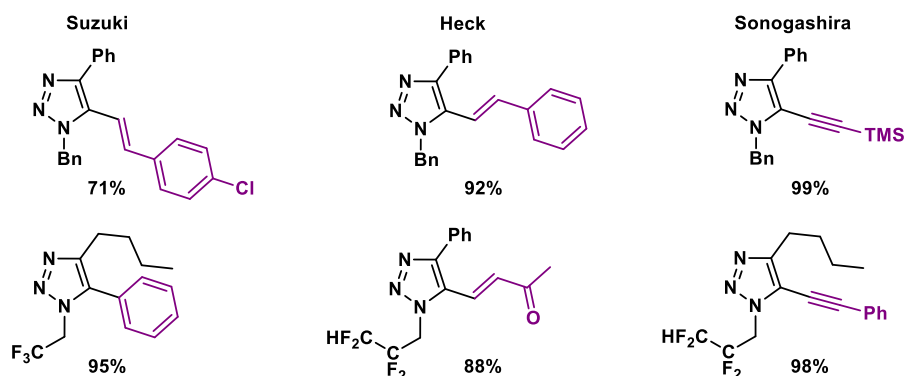
Em 2005, Qing-Yun Chen e colaboradores investigaram as reações de acoplamento de Suzuki, Heck e Sonogashira com 5-iodo-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos.¹⁰⁶

Inicialmente, os autores avaliaram a reação de acoplamento de Suzuki na presença de KOH e PdCl₂(PPh₃)₂ como catalisador. Sob condições de refluxo em THF e com tempo de reação entre 4-5 horas, 5-aryl- e 5-alkenil-1,2,3-triazóis foram obtidos com rendimentos de até 98%, partindo de ácidos arilborônico e alquenilborônico (**Esquema 2.15a**). Na sequência, os 5-iodo-1,2,3-triazóis foram

empregados em uma reação de Heck na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, NaHCO_3 , brometo de tetrabutilamônio (TBAB), como agente de transferência de fase e DMF. Essa metodologia possibilitou o uso de diferentes olefinas, as quais levaram aos produtos de acoplamento com rendimentos de 62-99% (**Esquema 2.15b**). E por fim, a reação de acoplamento de Sonogashira foi conduzida com o uso de K_2CO_3 e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ como catalisador da reação. Esse estudo realizado sob refluxo em THF, permitiu empregar diferentes alcinos substituídos, como: TMS, alquílicos e acrílicos, obtendo assim os 5-etinil-1,2,3-triazóis, com rendimentos que foram de bons a excelentes (**Esquema 2.15c**).

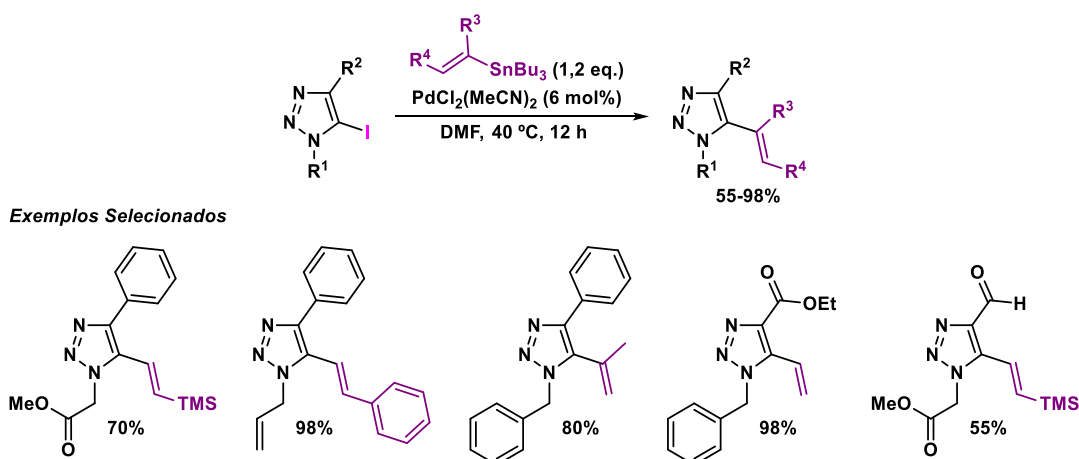


Exemplos Selecionados



ESQUEMA 2.15 - 5-iodo-1,2,3-triazol aplicado em reações de acoplamento de Suzuki, Heck e Sonogashira.

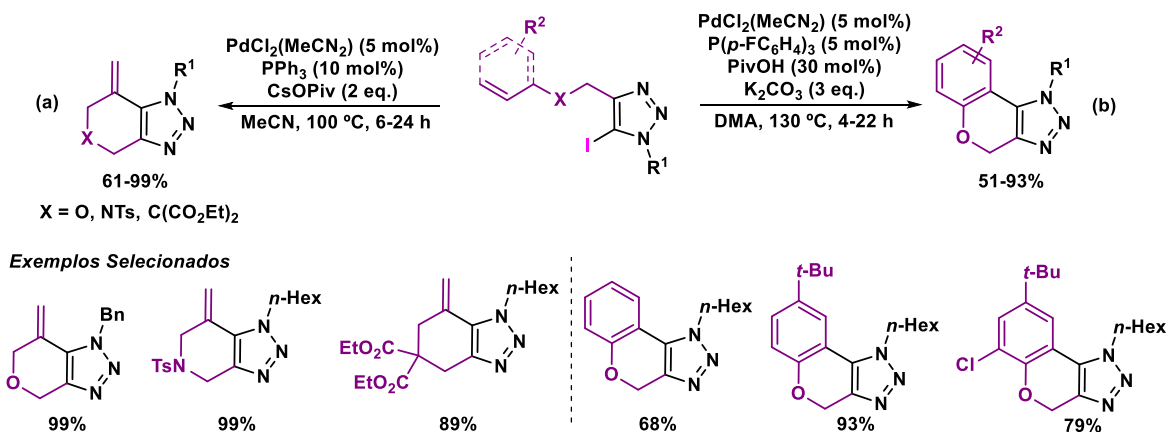
Em 2013 Jérôme Thibonnet e colaboradores descreveram o primeiro exemplo de reação de acoplamento de Stille catalisada por paládio entre 5-iodo-1,2,3-triazóis e estananas vinílicas. A reação de acoplamento cruzado de Stille na presença de 6 mol% de $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ levou a formação dos produtos com rendimentos entre 55-98% (**Esquema 2.16**).¹⁰⁷



ESQUEMA 2.16 – Reação de acoplamento cruzado de Stille entre 5-iodo-1,2,3-triazóis e estananos vinílicas.

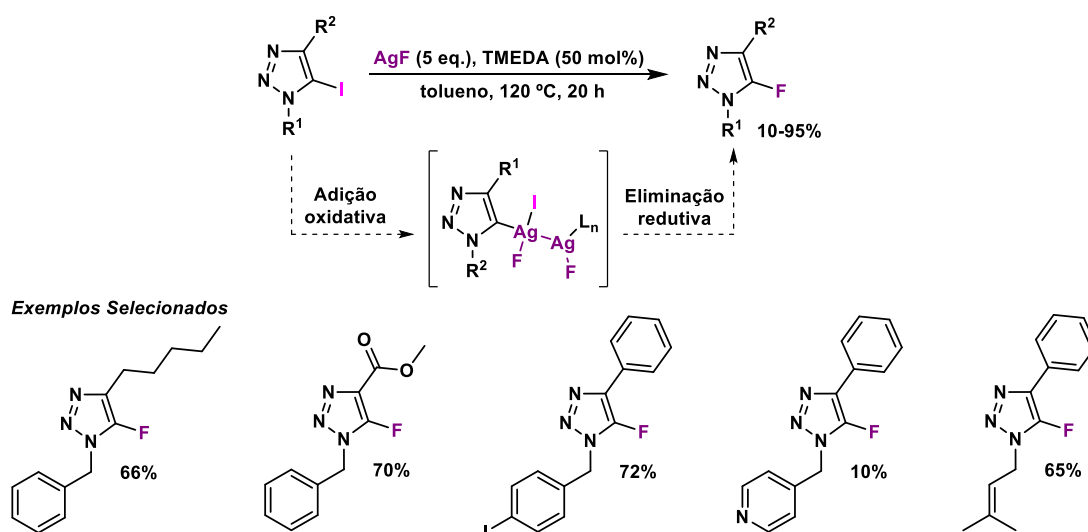
Em particular, é interessante destacar o trabalho de Mark Lautens e colaboradores, na síntese de 1,2,3-triazóis policíclicos. A preparação desses compostos consistiu em reações de acoplamento de Heck e em funcionalização C-H intramoleculares catalisadas por paládio.¹⁰⁸

O acoplamento de Heck intramolecular prosseguiu sob condições otimizadas com um sistema catalítico composto por $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ e trifetilfosfina em MeCN a 100 °C. A natureza da base revelou que o pivalato de céσιο (CsOPiv) foi crucial para a obtenção do produto de ciclização intramolecular. Os 1,2,3-triazóis fundidos com heterociclos contendo oxigênio e nitrogênio, bem como os carbociclos foram sintetizados com rendimentos de até 99% (**Esquema 2.17a**). Já as reações de arilação direta intramolecular dos 5-iodotriazóis foram realizadas na presença do sistema catalítico $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ e $\text{P}(p\text{-FC}_6\text{H}_4)_3$. Para esta transformação foi necessário o uso de 30 mol% de ácido pivalico como aditivo, e de acordo com os autores a ausência do mesmo, proporcionou uma diminuição significativa do rendimento. A transformação realizada em dimetilacetamida (DMA) como solvente e K_2CO_3 como base, levou aos correspondentes produtos com rendimentos de 51 a 93% (**Esquema 2.17b**).



ESQUEMA 2.17 – Síntese de heterocíclios fundidos com 1,2,3-triazóis via ciclização de 5-iodo-1,2,3-triazóis catalisada por paládio.

A literatura proporciona diferentes metodologias para a obtenção de 1,2,3-triazóis fluorados. Dentre elas, pode-se destacar o trabalho de Taiwei Chu e colaboradores, os quais desenvolveram um procedimento sintético para a fluoreção de 5-iodo-1,2,3-triazóis, mediada por fluoreto de prata e tetrametiletilenodiamina (TMEDA). O desenvolvimento desta abordagem, levou a formação dos 5-flúor-1,2,3-triazóis com rendimentos de 55 a 97%. De acordo com os autores, a reação se inicia com a etapa de adição oxidativa do fluoreto de prata à ligação C-I do triazol iodado, levando a um intermediário de prata bimetálico, que em sequência, sofre uma reação de eliminação redutiva, proporcionando o respectivo produto fluorado (**Esquema 2.18**).¹⁰⁹



ESQUEMA 2.18 – Síntese de 5-fluor-1,2,3-triazóis mediadas por AgF.

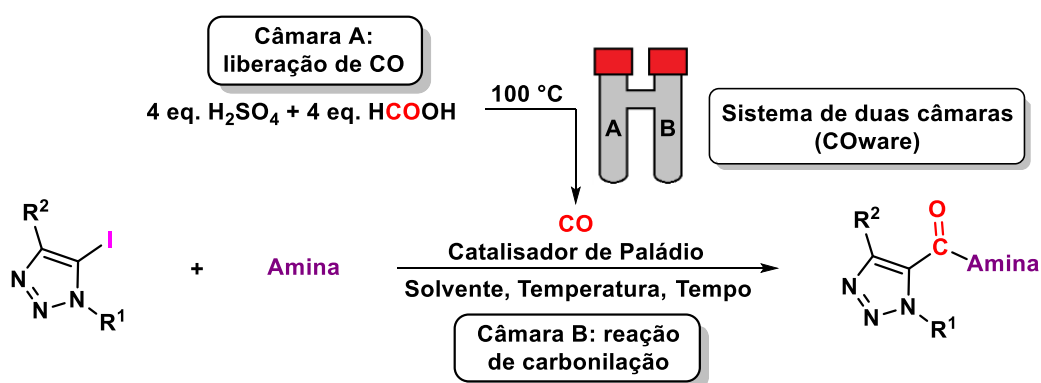
Os exemplos selecionados anteriormente, permitem evidenciar a importância e versatilidade do bloco de construção 5-iodo-1,2,3-triazol. A presença do átomo de iodo viabiliza facilmente a funcionalização da posição 5 do anel triazólico, permitindo assim a obtenção de uma série de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos.

No início do projeto de pesquisa o uso de reações de acoplamento carbonilativo para a funcionalização do núcleo triazólico havia sido relatada apenas por Wim M. De Borggraeve (**Esquema 1.9**).⁴⁰ Deste modo, o emprego de iodo-1,2,3-triazol, apresentou uma excelente oportunidade de investigar uma metodologia carbonilativa que permitisse acessar um grande número de 1,2,3-triazóis funcionalizados.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo Geral

O presente trabalho teve por objetivo o desenvolvimento de uma metodologia eficiente para a síntese de 5-carboxiamidas-1,2,3-triazóis, por meio de reações de acoplamento aminocarbonilativo catalisada por paládio através do emprego de uma fonte de monóxido de carbono gerado *ex situ*.



2.2.2 Objetivos Específicos

1. Preparar diferentes 5-iodo-1,2,3-triazóis para a posterior funcionalização;
2. Utilizar a reação de Morgan como fonte geradora de monóxido de carbono *ex situ*;
3. Desenvolver uma metodologia para o acoplamento aminocarbonilativo de 5-iodo-1,2,3-triazóis, com boa tolerância ao escopo reacional;
4. Avaliar o uso de solventes sustentáveis e de baixa toxicidade.

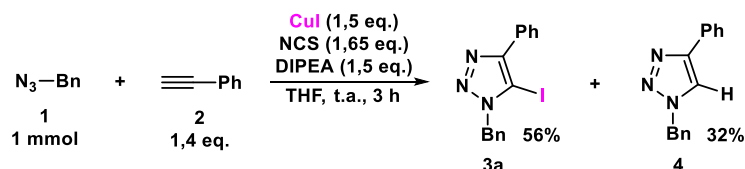
2.3 Resultados e Discussão

Neste tópico serão descritos passo a passo todas as etapas do trabalho, incluindo a preparação dos materiais de partida 5-iodo-1,2,3-triazóis, otimização das condições reacionais e avaliação do escopo das reações.

2.3.1 Síntese dos materiais de partida 5-iodo-1,2,3-triazóis

Inicialmente foi preciso preparar os materiais de partida. Desde modo, iniciou-se os estudos objetivando-se a preparação dos 5-iodo-1,2,3-triazóis, a partir de metodologias já descritas na literatura.

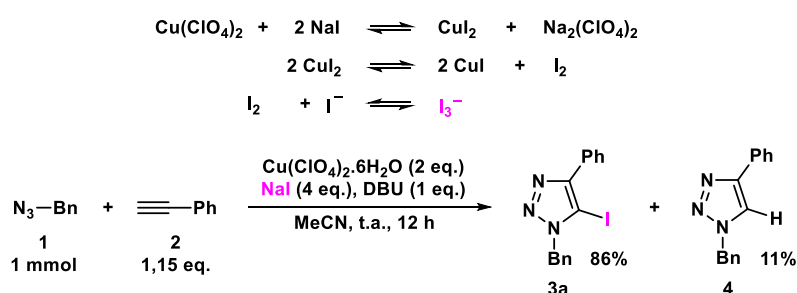
A primeira metodologia escolhida para a síntese do 5-iodo-1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído **3** foi descrita por Guisheng Zhang e colaboradores.¹⁰¹ Para esta reação empregou-se a azida benzílica **1** e fenil acetileno **2** como substratos modelos, e DIPEA como base, na presença de THF. *N*-clorosuccinimida e iodeto de cobre foram empregados para a geração *in situ* da espécie de iodo eletrofílico (I-Cl). Após 3 h de reação realizada a temperatura ambiente, o 5-iodo-1,2,3-triazol de interesse **3a** juntamente com o subproduto triazol protonado **4** foram obtidos com rendimentos de 56 e 32%, respectivamente (**Esquema 2.19**). Com intuito de obter o rendimento descrito pelos autores, a metodologia foi repetida por mais duas vezes, no entanto, os rendimentos do produto **3** se mantiveram no mesmo patamar da reação anterior, acompanhado da obtenção do subproduto **4**. Uma vez que, não foi possível reproduzir o resultado conforme descrito pelos autores (91% de rendimento), optamos por avaliar uma outra metodologia para a obtenção do material de partida com maior eficiência.



ESQUEMA 2.19 - Síntese do 1-benzil-5-iodo-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol **3**, de acordo com a metodologia de Guisheng Zhang e colaboradores.

Em 2012 Lei Zhu e colaboradores descreveram um novo protocolo para a síntese de 5-iodotriazóis.¹⁰³ A avaliação desta metodologia, foi conduzida utilizando

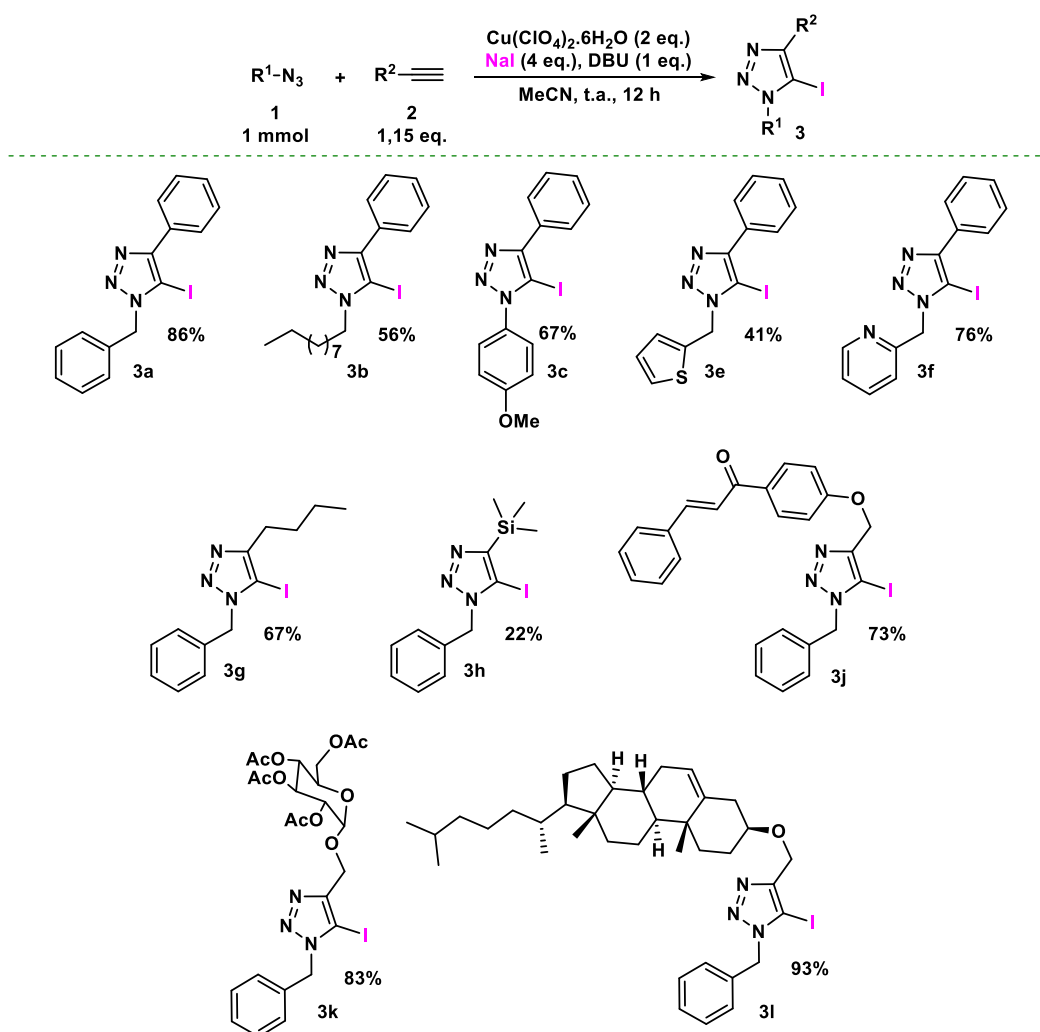
novamente a azida benzílica **1** e fenil acetileno **2** como substratos padrões e DBU como base, além de perclorato de cobre(II) hexahidratado e iodeto de sódio, para a formação *in situ* do catalisador de cobre(I) e do íon triiodeto como espécie eletrofílica. A reação realizada em acetonitrila levou a formação do 5-iodo-1,2,3-triazol **3a** com rendimento de 86%, acompanhado de 11% do triazol protonado **4** (**Esquema 2.20**). Esta abordagem demonstrou ser bastante eficiente, visto que os autores relataram em seu trabalho a obtenção do produto **3a** com 93% de rendimento. Dessa forma, elegeram-se a metodologia de Lei Zhu para a síntese dos materiais de partida 5-iodo-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos **3**.



ESQUEMA 2.20 - Síntese do 1-benzil-5-iodo-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol **3**, utilizando a metodologia de Lei Zhu e colaboradores.

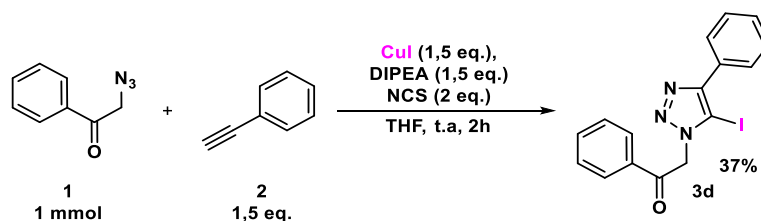
Inicialmente, avaliou-se a combinação de diferentes azidas orgânicas **1** com fenil acetileno **2** (**Esquema 2.21**). O uso de azidas alquílicas como a azida benzílica e o azidodecano, levaram a formação dos respectivos produtos **3a** e **3b** com rendimentos de 86 e 56%, respectivamente. O emprego da azida aromática substituída com o grupo metoxila na posição *para* proporcionou o produto **3c** com 67% de rendimento. Na devida ordem, os 5-iodo-1,2,3-triazóis contendo grupos heteroaromáticos **3e** e **3f** foram obtidos com 41 e 76%, partindo da 2-(azidometil)tiofeno e da 2-(azidometil)piridina.

Em seguida, alcinos terminais funcionalizados **2** foram submetidos a reação de cicloadição juntamente com a azida benzílica **1** (**Esquema 2.21**). Os compostos **3g** e **3h** derivados do 1-hexino e do trimetilsilil acetileno foram obtidos com rendimentos de 67 e 22%, respectivamente. O emprego de alcinos funcionalizados com chalcona, açúcar e colesterol proporcionaram a obtenção dos seus respectivos produtos **3j**, **3k** e **3l** com rendimentos de 73, 83, e 93%.



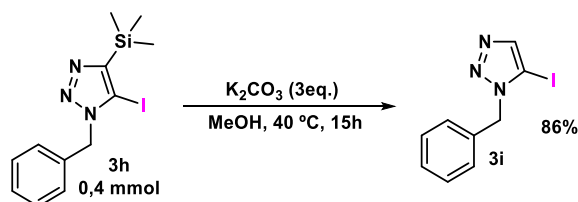
ESQUEMA 2.21 - Síntese dos materiais de partida 5-iodo-1,2,3-triazol **3**, utilizando a metodologia de Lei Zhu e colaboradores.

Para complementar o escopo dos materiais de partida, outras duas estruturas (**3d** e **3i**) foram sintetizadas por metodologias distintas encontradas na literatura. A síntese do composto **3d** foi realizada utilizando as condições relatadas no trabalho de Guisheng Zhang e colaboradores,¹⁰¹ empregando a 2-azidoacetofenona **1** e o fenilacetileno **2**. Esta reação levou a formação do respectivo triazol iodado com rendimento de 37% (**Esquema 2.22**).



ESQUEMA 2.22 - Síntese do material de partida **3d**, utilizando a metodologia de Guisheng Zhang e colaboradores.

Para a síntese do composto **3i**, foi utilizado uma abordagem de dessililação descrita por Lingjun Li e colaboradores em 2015, com o uso do substrato **3h**.¹¹⁰ A reação conduzida na presença de carbonato de potássio e metanol, levou a obtenção do composto dessililado **3i** com rendimento de 86% (**Esquema 2.23**).



ESQUEMA 2.23 - Síntese do material de partida **3i**, utilizando a metodologia de Lingjun Li e colaboradores.

A título de exemplo serão demonstradas as análises de RMN ¹H e ¹³C do produto 1-benzil-5-iodo-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol **3a** e do subproduto 1-benzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol **4**. No espectro de RMN ¹H do composto **3a**, observam-se respectivamente, em 7,96-7,93, 7,48-7,44 e 7,42-7,30 ppm três multipletos referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos da molécula. As integrais relativas somadas para esses sinais correspondem a 10 hidrogênios. Na região de 5,68 ppm encontra-se um simpleto com integral relativo a 2 hidrogênio referente aos hidrogênios do carbono metilênico (**Figura 2.4**).

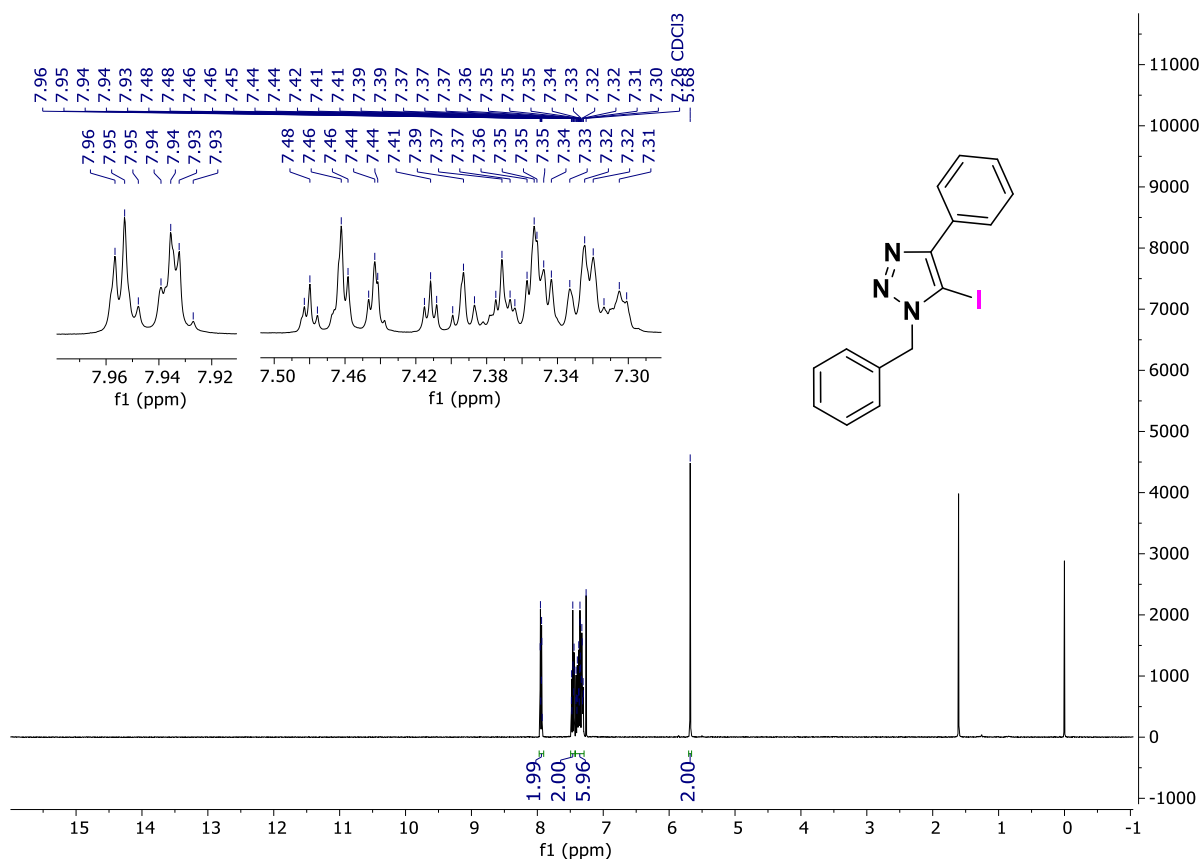


FIGURA 2.4 - RMN ^1H em CDCl_3 do composto 1-benzil-5-iodo-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol **3a** a 400 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula **3a** (Figura 2.5). O sinal em 150,4 ppm refere-se ao carbono quaternário que se encontra na posição 4 do anel triazólico. Na região compreendida entre 134,5 e 130,3 ppm, encontram-se os sinais referentes aos carbonos quaternários pertencentes aos anéis benzênicos. Os demais 10 carbonos aromáticos encontram-se na região compreendida entre 129,1 a 127,6 ppm. O sinal do carbono quaternário referente ao C-I, encontra-se com um deslocamento químico de 76,5 ppm. Por fim, em 54,5 ppm observa-se um sinal correspondente ao carbono metilênico.

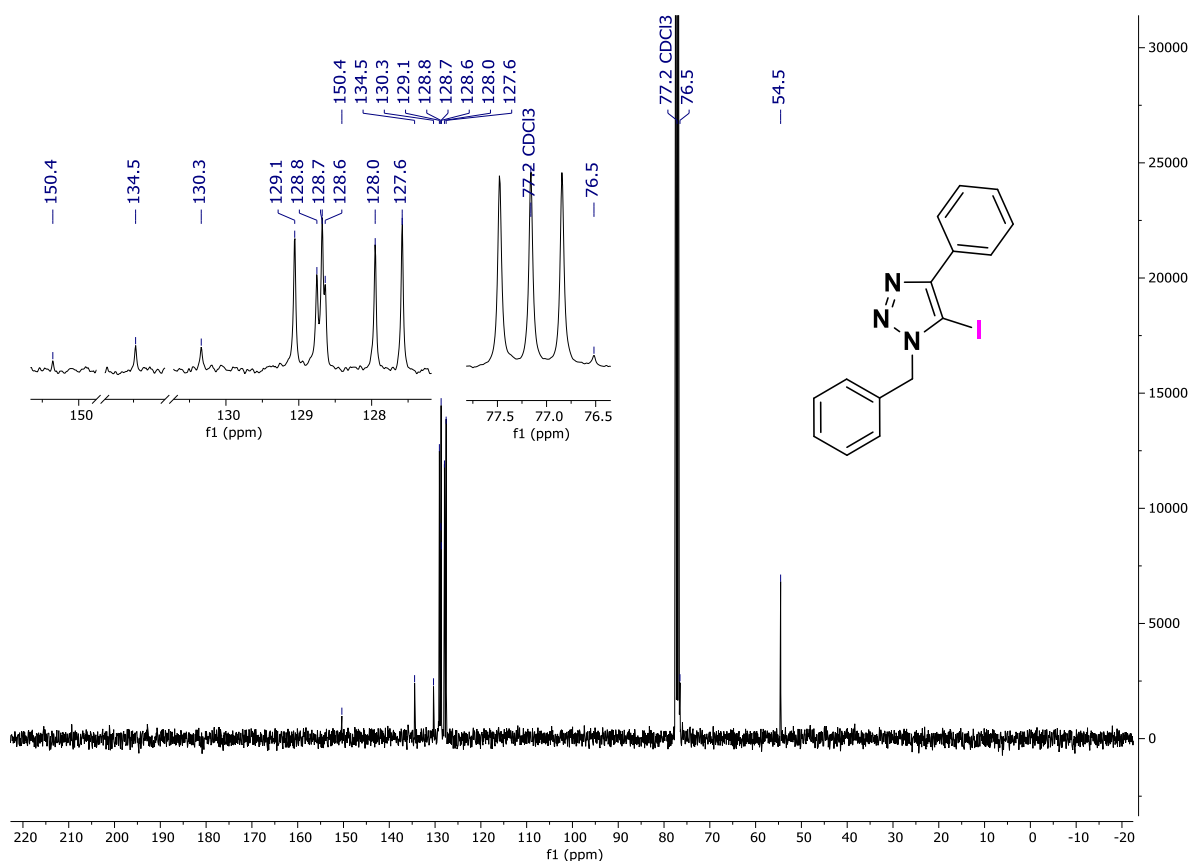


FIGURA 2.5 - RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 1-benzil-5-iodo-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol **3a** a 101 MHz.

No espectro de RMN ^1H do subproduto 1-benzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol **4**, pode-se observar três sinais de multipletos em 7,81-7,78, 7,42-7,36 e 7,34-7,29 ppm, referentes aos dez hidrogênios dos anéis aromáticos da molécula. Na região de 7,66 ppm encontra-se um simpleto com integral relativo a 1 hidrogênio, referente ao da posição 5 do anel triazólico. E por fim, em 5,57 ppm observa-se um outro simpleto com integral 2 atribuído aos dois hidrogênios do carbono metilênico (**Figura 2.6**).

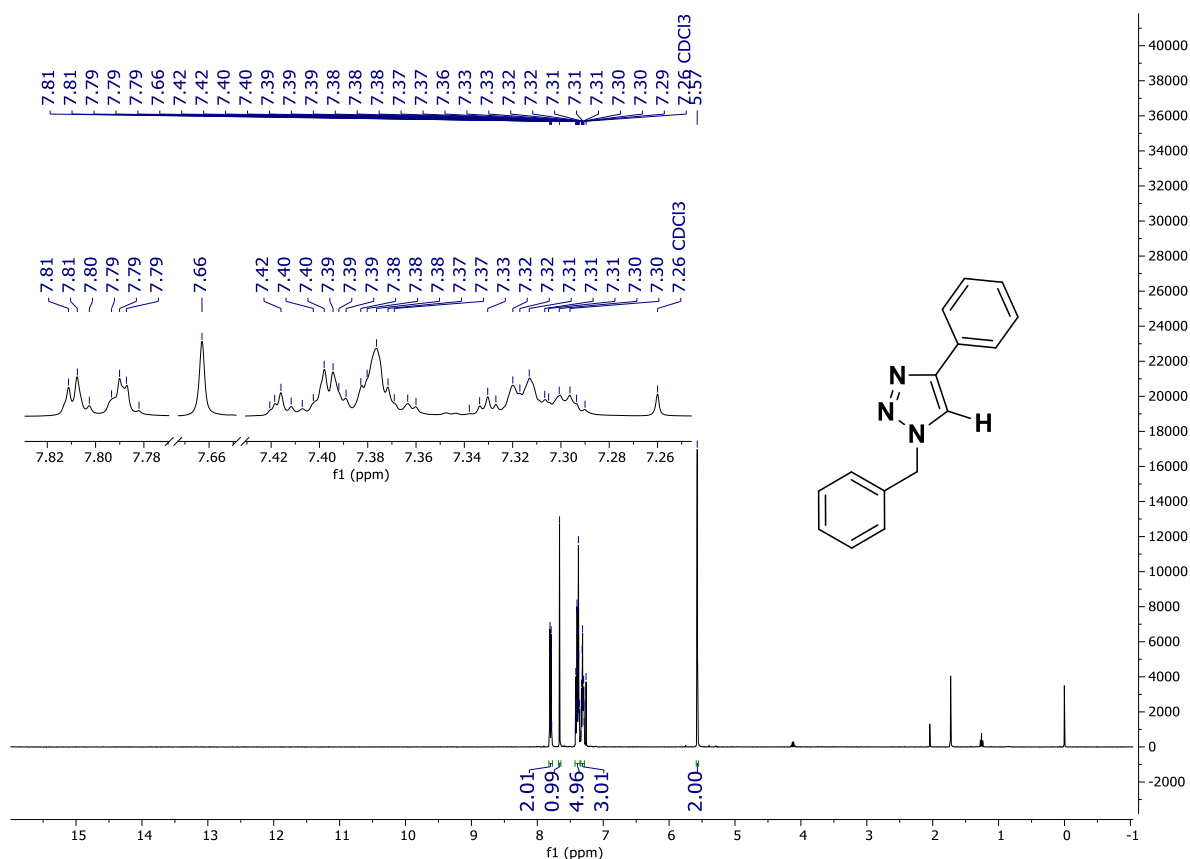


FIGURA 2.6 - RMN ¹H em CDCl₃ do subproduto 1-benzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol **4** a 400 MHz.

No espectro de RMN ¹³C observa-se todos os sinais referentes ao carbono do subproduto **4** (Figura 2.7). Em 148,3 ppm encontra-se o sinal relativo ao carbono quaternário da posição 4 do anel triazólico. Os deslocamentos químicos em 134,8 e 130,6 ppm são sinais referentes a dois carbonos quaternários dos anéis benzenicos. Os demais 10 carbonos aromáticos encontram-se na região entre 129,3 a 125,8 ppm. O sinal do carbono da posição 5 do anel triazólico encontra-se com um deslocamento químico em 119,6 ppm. Por fim, em 54,3 ppm observar-se um sinal referente ao carbono metilênico.

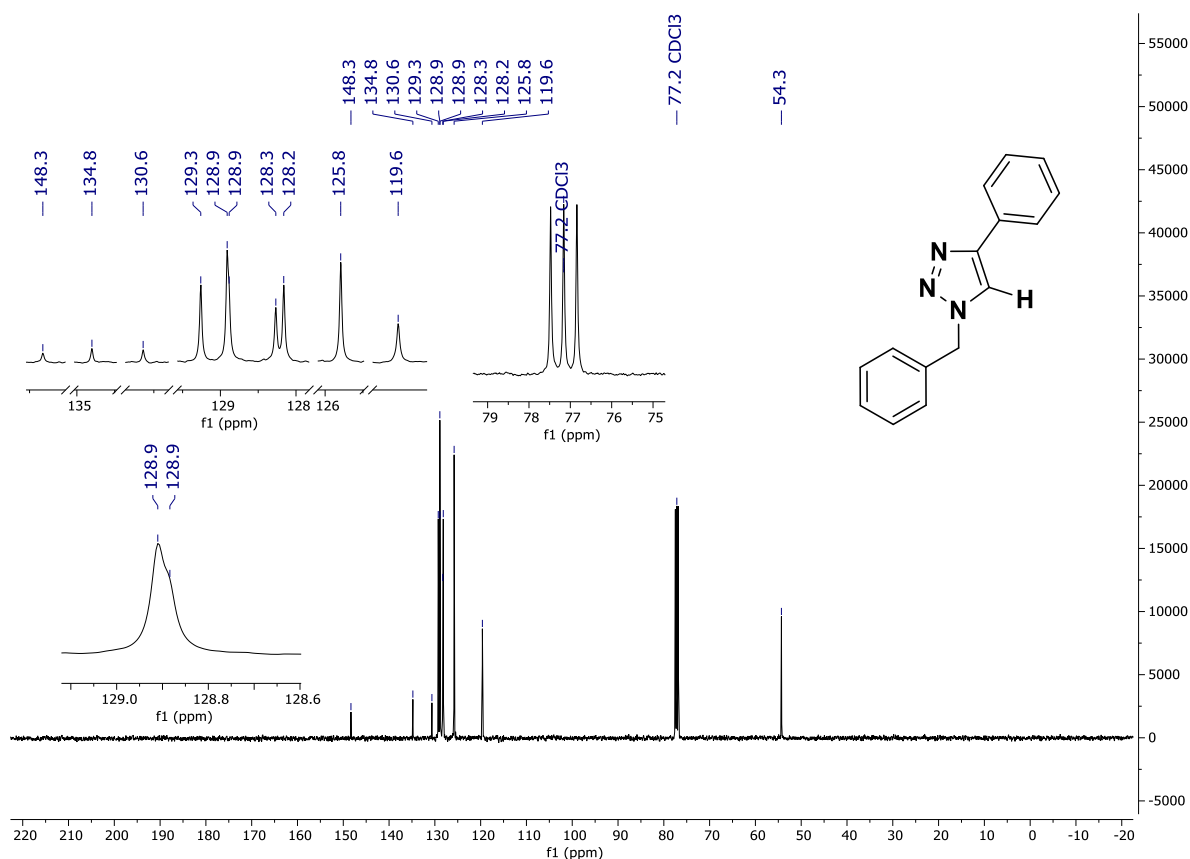
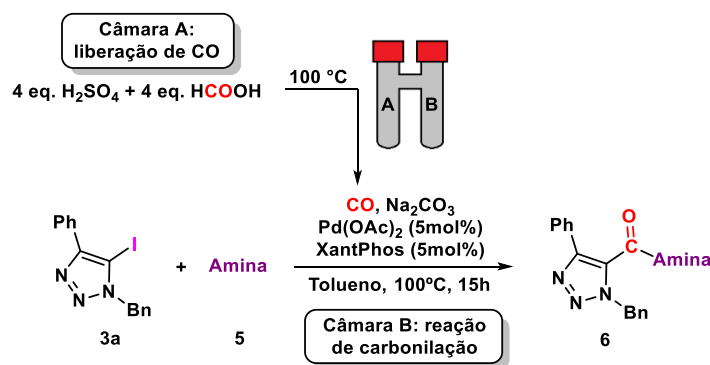


FIGURA 2.7 - RMN ^{13}C em CDCl_3 do subproduto 1-benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol **4** a 101 MHz.

2.3.2 Reação de acoplamento aminocarbonilativo dos 5-iodo-1,2,3-triazóis

Com os materiais de partida 5-iodo-1,2,3-triazóis **3** em mãos, iniciou-se o estudo das condições reacionais para a reação de acoplamento aminocarbonilativo catalisada por paládio, através da geração de CO *ex situ*. Todos os experimentos foram realizados utilizando o reator de duas câmaras (COware) desenvolvido pelo grupo do professor Troels Skrydstrup.³⁰

Para a geração do monóxido de carbono *ex situ*, elegeu-se a reação de Morgan, a qual compreende uma reação de desidratação do ácido fórmico na presença de ácido sulfúrico.⁴³ O trabalho de Win De Borggraeve e colaboradores, envolvendo o acoplamento aminocarbonilativo de brometos de arila catalisado por paládio, foi utilizado como ponto de partida para a otimização das condições reacionais.³⁹ As condições reacionais sofreram algumas adaptações (**Esquema 2.24**).



ESQUEMA 2.24 - Reação de acoplamento aminocarbonilativa catalisada por paládio.

Elegeram-se como substratos padrões para o estudo da reação o 1-benzil-5-iodo-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol **3a** e a benzilamina **5a**. Para compor o sistema catalítico foram utilizados o catalisador Pd(OAc)₂ e o ligante Xantphos. A reação foi conduzida na presença de Na₂CO₃ como base e tolueno por 15 h a 100 °C. A fonte de CO *ex situ* foi gerada através da desidratação de 4 equivalentes de ácido fórmico na presença de 4 equivalentes de ácido sulfúrico à 100 °C (**Tabela 2.1**).

O estudo preliminar possibilitou de forma bastante gratificante a obtenção do produto 1,2,3-triazol-5-carboxamida-1,4,5-trissubstituído **6aa** em 70% de rendimento. No entanto, a reação também foi acompanhada da formação do subproduto **4** com 15% de rendimento, o qual foi gerado através da reação de desalogenação do material de partida **3a** (**Tabela 2.1, entrada 1**).

Com este resultado em mãos, optou-se por iniciar o estudo das condições reacionais avaliando o emprego de diferentes bases inorgânicas e orgânicas, com o objetivo de reduzir a formação de subproduto triazol protonado **4**, e assim aumentar a quantidade do produto de interesse **6aa** (**Tabela 2.1, entradas 1-7**). Dentre as diferentes bases inorgânicas avaliadas derivadas de carbonatos, o Cs₂CO₃ forneceu o produto com o melhor rendimento (**entrada 3**), quando comparado com carbonato de sódio (Na₂CO₃) e carbonato de potássio (K₂CO₃), (**entradas 1 e 2**) respectivamente. Baixos rendimentos foram obtidos quando bases orgânicas foram utilizadas (**entradas 4-6**). Dentre elas, a diisopropil etilammina (DIPEA) forneceu o produto **6aa** com maior rendimento, porém, foi a que levou a maior formação do subproduto **4** (**entrada 6**). O melhor rendimento foi obtido quando KOH foi empregado como base (**entrada 7**), resultado semelhante ao obtido com o emprego do Cs₂CO₃ (**entrada 3 vs 7**).

TABELA 2.1 - Reação de aminocarbonilação do 5-iodo-1,2,3-triazol **3a** empregando-se diferentes bases.^[a]

Entrada	Base (eq.)	Tempo (h)	6aa Rend. (%)	4 Rend. (%)
1	Na ₂ CO ₃ (3)	15	70	15
2	K ₂ CO ₃ (3)	15	64	23
3	Cs ₂ CO ₃ (3)	15	79	18
4	NaOAc (3)	15	29	2
5	Et ₃ N (3)	15	38	15
6	DIPEA (3)	15	40	54
7	KOH (3)	15	80	18
8	KOH (3)	2	75	23
9	KOH (2)	2	75	24
10	KOH (1,5)	2	88(89)	10(11)

[a] **Câmara A:** Fonte de CO: 4 eq. Ácido fórmico/4 eq. Ácido. Sulfúrico. **Câmara B:** 0,2 mmol de iodo-1,2,3-triazol **3a**, 2 equivalentes de benzilamina **5a**, Pd(OAc)₂ (5 mol%), Xantphos (5 mol%) e 1 mL de tolueno. Produto isolado por cromatografia em coluna. Parênteses: rendimento determinado por espectroscopia de RMN de ¹H, utilizando 1,3-bis(trifluorometil)-5-bromobenzeno como padrão interno. Reações realizadas sob atmosfera de argônio.

Durante a etapa de otimização da base, observou-se que as reações que tiveram o consumo completo do material de partida, apresentavam um aspecto de cor escura (**Figura 2.8**). Deste modo, observou-se que o KOH foi capaz de aumentar a velocidade da reação levando a formação do produto **6aa** com 75% de rendimento em apenas duas horas de reação (**Tabela 2.1, entrada 8**). Para determinar a quantidade ideal de KOH, duas proporções foram testadas. A diminuição da quantidade de KOH de 3 para 2 equivalentes, não levou a alterações no rendimento do produto **6aa** (**entrada 9**). Desse modo optou-se por diminuir ainda mais a quantidade de KOH no meio reacional, sendo possível observar após o término da reação um aumento significativo no rendimento do produto de interesse, bem como uma redução no rendimento do subproduto **4** (**entrada 10**). Com base nesses dados,

ficou evidente que 1,5 equivalentes de KOH seria a quantidade ideal a ser utilizada para dar sequência as próximas etapas da otimização.

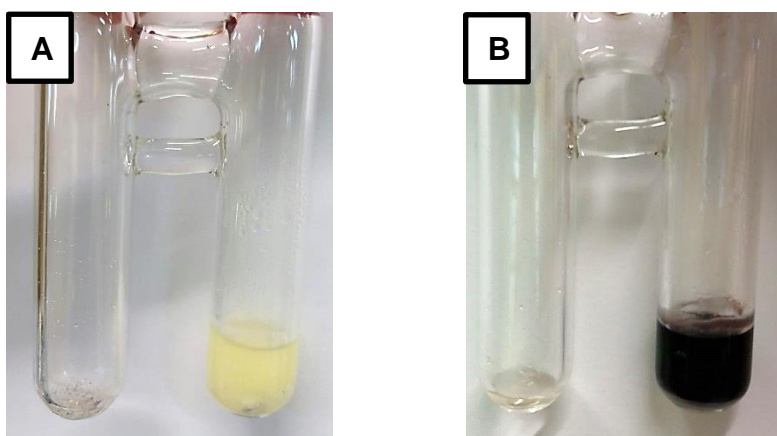


FIGURA 2.8 - Reator de duas câmaras – Coware (volume total de 20 mL). **A:** Início da reação de aminocarbonilação, após a geração de CO. **B:** Após o consumo total do material de partida **3a**.

Após estabelecer a melhor base da reação, passou-se a avaliar a influência de diferentes catalisadores de paládio e diferentes ligantes a base de fosfinas (**Tabela 2.2**). Dentre os catalisadores avaliados, o uso de outra fonte de paládio (II) como PdCl₂, juntamente com o ligante Xantphos, proporcionou um rendimento de apenas 41% do produto **6aa** (**Tabela 2.2, entrada 2**). Ao testar outros sistemas catalíticos constituídos por Xantphos e catalisadores de paládio(0), tais como, o Pd(dba)₂ e o Pd(PPh₃)₄, observou-se rendimentos moderados para o produto de acoplamento carbonilativo (**Tabela 2.2, entradas 3 e 4**). No entanto, ao utilizar-se apenas o catalisador Pd(PPh₃)₄, um rendimento de 81% do produto **6aa** foi alcançado, resultado semelhante comparado ao sistema catalítico composto por Pd(OAc)₂ e Xantphos (**Tabela 2.2, entradas 5 vs 1**). Após esta última avaliação, notou-se que a reação da **entrada 5**, não consumiu totalmente o material de partida, 5-iodo-1,2,3-triazol **3a**. Com isso, decidiu-se conduzir a mesma reação por um período de 4 horas, sendo possível a obtenção de um maior rendimento do produto de aminocarbonilação **6aa** (**Tabela 2.2, entrada 6**).

Ligantes fosfinas monodentadas, tais como, P(*o*-tol)₃, Brettphos e DPEphos, também foram investigados. Entretanto, o uso dos mesmos não melhorou

o rendimento do composto **6aa**, e ainda elevou significativamente o subproduto **4** (Tabela 2.2, entradas 7-9).

TABELA 2.2 - Reação de aminocarbonilação do 5-iodo-1,2,3-triazol **3a**. Otimização de catalisadores de paládio e ligantes fosfinas.^[a]

Xantphos

DPEPhos

P(o-tol)₃

BrettPhos

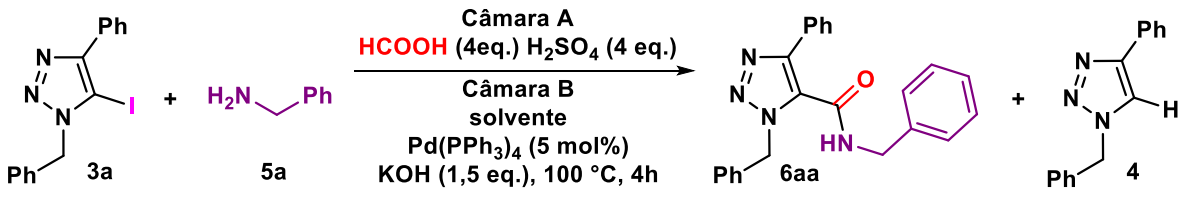
Entrada	Catalisador	Ligante	Tempo (h)	Rend. (%)	
				6aa	4
1	Pd(OAc) ₂	Xantphos	2	88(89)	10(11)
2	PdCl ₂	Xantphos	2	(41)	(23)
3	Pd(dba) ₂	Xantphos	2	(71)	(23)
4	Pd(PPh ₃) ₄	Xantphos	2	(68)	(17)
5	Pd(PPh ₃) ₄	--	2	81(81)	(11)
6	Pd(PPh₃)₄	--	4	90(93)	6(6)
7 ^[b]	Pd(PPh ₃) ₄	P(o-tol) ₃	4	(83)	(17)
8 ^[b]	Pd(PPh ₃) ₄	Brettphos	4	(90)	(10)
9 ^[b]	Pd(PPh ₃) ₄	DPEPhos	4	(70)	(26)

[a] **Câmara A:** Fonte de CO: 4 eq. Ácido fórmico/4 eq. Ácido Sulfúrico. **Câmara B:** 0,2 mmol de iodo-1,2,3-triazol **3a**, 2 equivalentes de benzilamina **5a**, 1,5 equivalente de KOH e 1 mL tolueno. [b] 10 mol% de fosfinas monodentadas. Produto isolado por cromatografia em coluna. Parênteses: rendimento determinado por espectroscopia de RMN de ¹H, utilizando 1,3-bis(trifluorometil)-5-bromobenzeno como padrão interno. Reações realizadas sob atmosfera de argônio.

Os resultados mostraram que o uso do Pd(PPh₃)₄ proporcionou o melhor rendimento entre catalisadores e certamente contribuiu para tornar o protocolo mais barato, já que não há necessidade de adicionar qualquer outro ligante a base de fosfina, à reação. Desta forma, escolheu-se as condições da **entrada 6**, para prosseguir com os demais estudos.

Embora, o tolueno tenha fornecido o produto de aminocarbonilação **6aa** em excelente rendimento, nota-se um esforço crescente para a redução do uso de solventes derivados de petróleo nos processos de síntese.¹¹¹⁻¹¹⁵ Neste contexto, a utilização de solventes derivados de biomassa tem crescido ao longo dos últimos anos como fonte mais sustentável frente aos solventes convencionalmente utilizados. No entanto, a avaliação de solventes, tais como, anisol, *p*-cimeno e 2-Me-THF não proporcionaram nenhuma melhora no rendimento ou resultados comparáveis ao quando o tolueno foi empregado (**Tabela 2.3, entradas 1-4**). Quando a reação foi realizada na presença de um solvente polar aprótico como a MeCN a formação do subproduto triazol protonado **4** foi majoritário e apenas traços do produto principal **6aa** foi obtido (**entrada 5**). Entretanto, quando se fez o uso de carbonato de dimetila, o produto de aminocarbonilação foi obtido em excelente rendimento de 91%, acompanhado de apenas traços do subproduto **4** (**entrada 6**). Desta forma, o carbonato de dimetila foi escolhido como o melhor solvente para darmos continuidade aos estudos de otimização, uma vez que este solvente apresenta características privilegiadas, tais como baixa toxicidade e alta biodegradabilidade.^{116,117}

TABELA 2.3 - Reação de aminocarbonilação do 5-iodo-1,2,3-triazol **3a** empregando-se diferentes solventes.^[a]



Entrada	Solvente (1 mL)	6aa Rend. (%)	4 Rend. (%)
1	Tolueno	90(93)	6(6)
2	Anisol	(75)	(24)
3	<i>p</i> -Cimeno	(62)	(10)
4	2-Me-THF	(63)	(35)
5	MeCN	(traços)	(95)
6	Carbonato de Dimetila	(91)	(traços)

[a] **Câmara A:** Fonte de CO: 4 eq. Ácido. fórmico/4 eq. Ácido. Sulfúrico. **Câmara B:** 0,2 mmol de iodo-1,2,3-triazol **3a**, 2 equivalentes de benzilamina **5a**, 1,5 equivalente de KOH, e 5 mol% de Pd(PPh₃)₄. Produto isolado por cromatografia em coluna. Parênteses: rendimento determinado por espectroscopia de RMN de ¹H, utilizando 1,3-bis(trifluorometil)-5-bromobenzeno como padrão interno. Reações realizadas sob atmosfera de argônio.

Para finalizarmos os estudos de otimização, foram avaliadas a equivalência da amina benzílica, temperatura, a carga do catalisador e o número de equivalentes de HCO₂H/H₂SO₄ utilizados para a geração do monóxido de carbono *ex situ* (**Tabela 2.4**).

Primeiramente, foi avaliado o efeito da estequiometria da amina. Através desses testes foi possível evidenciar que a diminuição do número de equivalentes de 2,0 para 1,5, forneceu o produto de interesse **6aa** com o mesmo rendimento (**Tabela 2.4, entrada 2**). Ao conduzir a reação empregando apenas 1,2 equivalentes (**entrada 3**), foi possível observar um decréscimo significativo no rendimento. Estabelecido a quantidade da amina, avaliou-se a variação da temperatura reacional. Dessa forma verificou-se que o aumento na temperatura de 100 para 120 °C (**entradas 2 vs 4**), não levou a um aumento no rendimento. Ao conduzir essa reação a 80 °C (**entrada 5**), foi possível observar um grande decréscimo no rendimento, sendo possível observar ao término da reação uma quantidade considerável de material de partida.

Em seguida, avaliou-se a possibilidade de reduzir a carga do catalisador de 5 mol% para 2,5 mol%, no entanto, o produto **6aa** foi obtido com um rendimento significativamente inferior (**entrada 6**). Finalizando a otimização, a redução da quantidade de CO gerado, pelo uso de 3 equivalentes para ambos os HCOOH e H₂SO₄ resultou no decréscimo do rendimento isolado de 93 para 66% (**entradas 2 vs 7**). Desta forma, observou-se que as condições apresentadas na entrada 2 proporcionaram o melhor resultado desta última etapa de otimização.

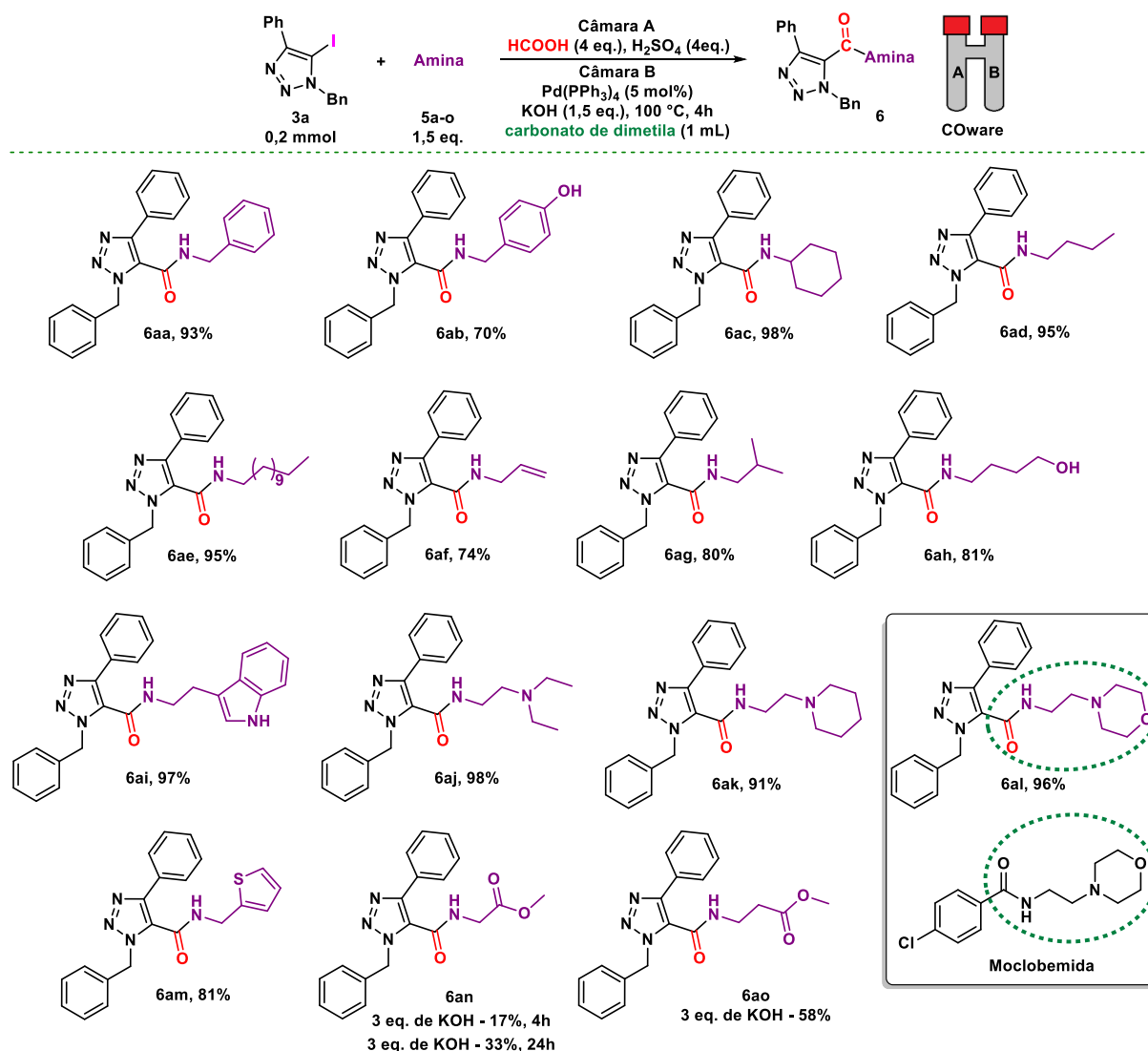
TABELA 2.4 - Reação de aminocarbonilação do 5-iodo-1,2,3-triazol **3a**. Otimização de equivalência de amina, temperatura, carga de catalisador e equivalência de CO.^[a]

Entrada	Amina (eq.)	Temp. (°C)	6aa Rend. (%)	4 Rend. (%)
1	2	100	(91)	(traços)
2	1,5	100	93(95)	2(2)
3	1,2	100	(75)	(5)
4	1,5	120	(90)	(4)
5	1,5	80	(68)	(2)
6 ^[b]	1,5	100	(75)	(2)
7 ^[c]	1,5	100	66	3

[a] **Câmara A:** Fonte de CO: 4 eq. Ác. fórmico/4 eq. Ác. Sulfúrico. **Câmara B:** 0,2 mmol de 5-iodo-1,2,3-triazol **5**, 1,5 equivalente de KOH, 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ e 1 mL de carbonato de dimetila. Produto isolado por cromatografia em coluna. [b] 2,5 mol% de catalisador. [c] 3 eq. Ác. fórmico/3 eq. Ác. Sulfúrico. Parênteses: rendimento determinado por espectro de RMN de ¹H, utilizando 1,3-bis(trifluorometil)-5-bromobenzeno como padrão interno. Reações realizadas sob atmosfera de argônio.

Com a melhor condição reacional estabelecida, estenderam-se os estudos no sentido de avaliar o escopo da reação. Os resultados estão sumarizados no **Esquema 2.25**. Sob a condição otimizada de reação, o CO *ex situ* foi gerado com base na reação de Morgan, por meio de 4 equivalentes de HCOOH e H₂SO₄ em um reator de duas câmaras a 100 °C. As reações de aminocarbonilação dos 5-iodo-1,2,3-triazóis **3** foram conduzidas na presença de 1,5 equivalentes de uma amina **5**

apropriada, 1,5 equivalentes de KOH, 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ e utilizando carbonato de dimetila como solvente a 100 °C.



ESQUEMA 2.25 - Escopo da reação de aminocarbonilação de 5-iodo-1,2,3-triazóis, por meio da variação de aminas primárias.

De acordo com o **esquema 2.25**, as reações de acoplamento carbonilativo toleraram uma ampla variedade de aminas primárias. Inicialmente estudou-se o uso de aminas benzílicas, tais como a benzilamina **5a** e a 4-hidroxibenzilamina **5b** como nucleófilos da reação. Essas respectivas aminas proporcionaram rendimentos de 93 e 70% para os produtos **6aa** e **6ab**. O menor rendimento obtido para o produto **6ab** pode ser explicado pela presença de um hidrogênio ácido no grupo fenólico da 4-hidroxibenzilamina, o qual pode ser abstraído

no meio reacional pelo KOH, que por consequência causa diminuição da concentração da base empregada na reação.

Excelentes rendimentos de 98 e 95% foram obtidos para os produtos **6ac**, **6ad** e **6ae**, quando se utilizou aminas alquílicas, como: ciclohexilamina **5c**, butilamina **5d** e docetilamina **5e**. No entanto, o emprego da alilamina **5f**, da isobutilamina **5g** e do aminoálcool **5h**, levaram aos respectivos produtos **6af**, **6ag** e **6ah** com rendimentos inferiores, mas com valores satisfatórios de 74 a 81%.

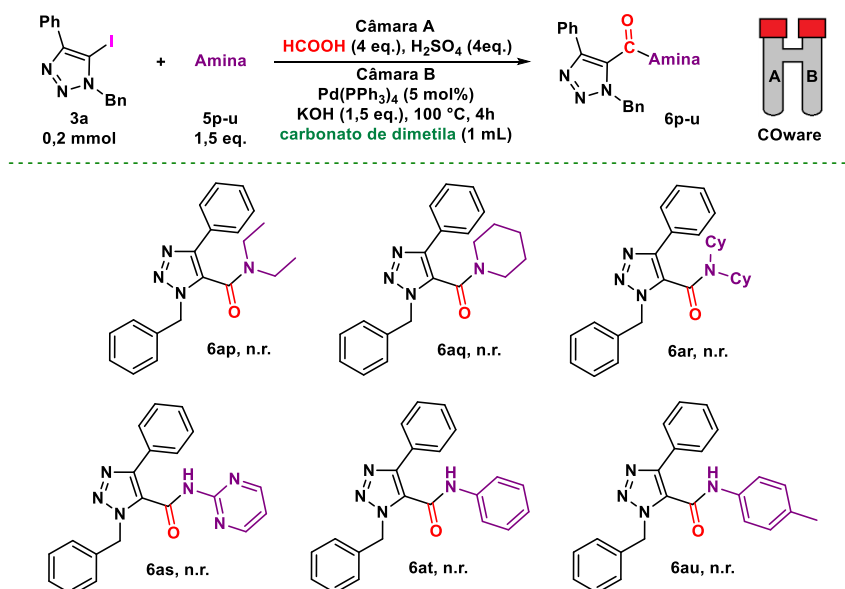
Para o escopo da reação avaliou-se também o uso da triptamina **5i**, da *N,N*-dietil-etilenodiamina **5j** e da 1-(2-aminoetil)piperidina **5k**. Em todos os casos, os produtos 5-carboxamida-1,2,3-triazóis **6ai**, **6aj** e **6ak** foram obtidos em excelentes rendimentos (97, 98 e 91%, respectivamente). Interessantemente, ao empregar-se a 4-(2-aminoetil)morfolina o correspondente produto **6al** foi alcançado em um excelente rendimento de 96%. Este último é um análogo de Moclobemida, um inibidor reversível da monoamina oxidase A, um medicamento utilizado principalmente para o tratamento de depressão e ansiedade.¹¹⁸

A metodologia também foi estendida para a preparação de 1,2,3-triazóis-5-carboxamidas funcionalizados, partindo-se de um nucleófilo contendo um grupo heterocíclico como, a 2-tiofenometilamina **5m**. Nesta etapa, o 1,2,3-triazol funcionalizado **6am** foi sintetizado em bom rendimento.

Com o intuito de finalizar o escopo de aminas primárias, decidiu-se explorar o uso de cloridratos de aminoésteres derivados da glicina **5n** e da beta-alanina **5o**. Para estas reações empregou-se 3 equivalentes de KOH, com o objetivo de neutralizar *in situ* os respectivos cloridratos, liberando assim o nucleófilo grupo amino para reagir. Através da análise do resultado obtido na reação de aminocarbonilação entre o 5-iodo-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol **3a** e o aminoéster derivado da glicina **5n**, verificou-se que a mesma levou a formação do produto de interesse **6an** com apenas 17% de rendimento após 4 h de reação. Com o objetivo de aumentar esse rendimento, o tempo de reação foi extrapolado para 24 horas. Contudo, cabe ressaltar que mesmo com a extensão do tempo reacional de 4 para 24 h, o aumento no rendimento foi apenas discreto, proporcionando a formação do produto **6an** com 33% de rendimento apenas. Já com o uso da beta-alanina **5o**, o resultado foi satisfatório. Aplicando-se a mesma metodologia foi possível obter o produto **5ao** em rendimento moderado (58%) após 4h de reação.

O baixo rendimento obtido para o triazol **6an** pode ser explicado pela neutralização incompleta do cloridrato de aminoéster ou pela formação do enolato no meio reacional, que conseqüentemente ocasiona a diminuição da concentração da base utilizada na reação. Uma outra explicação se trata da possibilidade do grupo éster presente tanto no produto quanto no material de partida sofrer uma reação de hidrólise, e assim, promover a geração do correspondente ácido carboxílico como subproduto.

Após avaliar o uso de aminas primárias, trabalhou-se na tentativa de aumentar o escopo de reação, através do emprego de aminas secundárias e aromáticas.



ESQUEMA 2.26 - Escopo da reação de aminocarbonilação de 5-iodo-1,2,3-triazóis, por meio da variação de aminas secundárias e aromáticas.

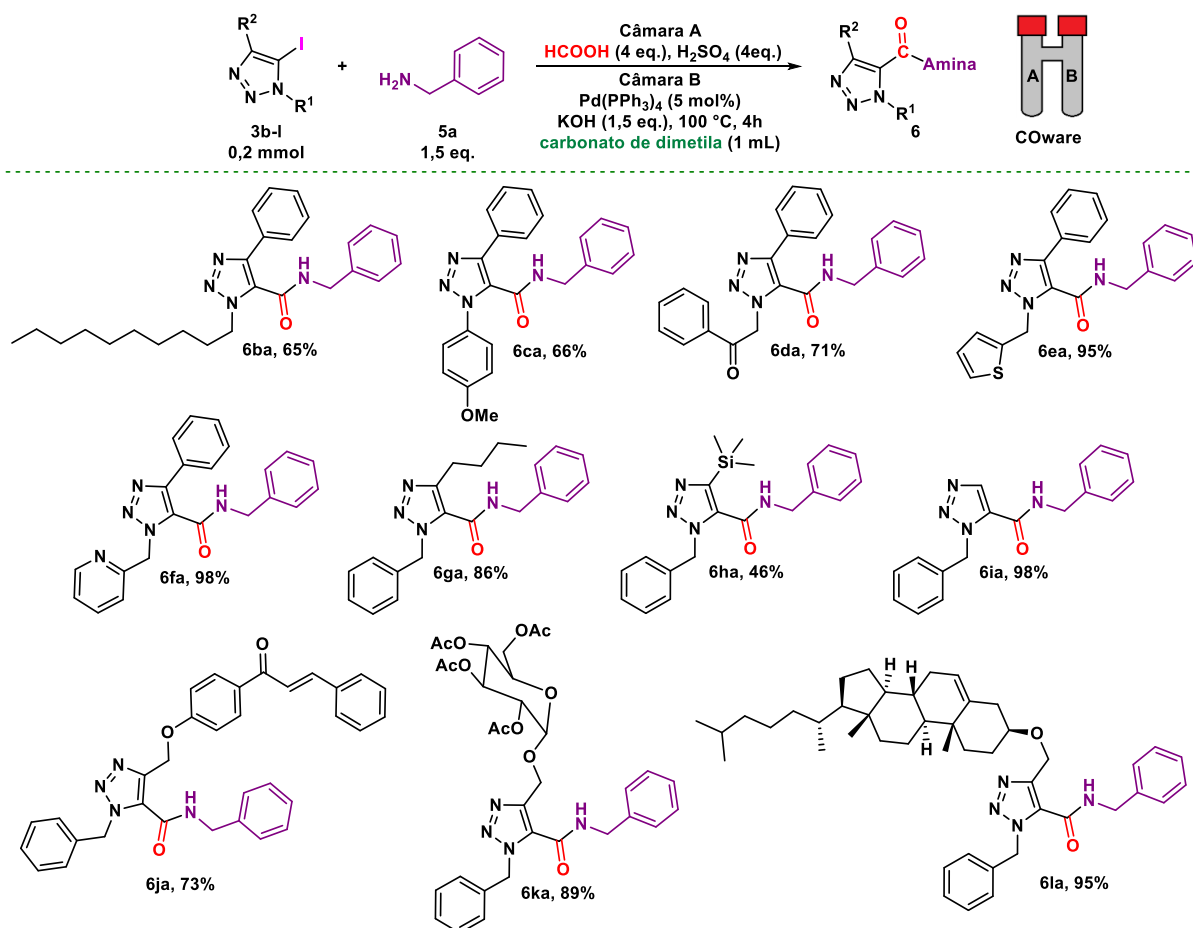
Como observado no **Esquema 2.26** as aminas secundárias e aromáticas, tais como dietilamina **5p**, piperidina **5q**, dicitlohexilamina **5r**, 2-aminopirimidina **5s**, anilina **5t** e *p*-toluidina **5u** não forneceram os respectivos produtos de aminocarbonilação. De acordo com a literatura, os efeitos estéricos e eletrônicos destas aminas podem contribuir para a diminuição da sua nucleofilicidade e dificultar a capacidade de coordenação destes substratos ao paládio.⁴²

Dando continuidade ao desenvolvimento do escopo da reação, realizou-se o acoplamento aminocarbonilativo dos 5-iodo-1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos **3b-l** na presença da benzilamina **5a** (**Esquema 2.27**).

A reações demonstraram ser tolerantes aos diferentes grupos presentes no nitrogênio do núcleo do 1,2,3-triazol. Observa-se que a reação de aminocarbonilação dos 5-iodo-1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos derivados do azidodecano **3b**, 1-azido-4-metoxibenzeno **3c** e 2-azidoacetofenona **3d** proporcionaram os correspondentes produtos **6ba**, **6ca** e **6da** em bons rendimentos (65, 66 e 71 %, respectivamente). Quando os 5-iodo-1,2,3-triazóis derivados de 2-(azidometil)tiofeno **3e** e 2-(azidometil)piridina **3f** participaram desta transformação, melhores rendimentos foram observados para **6ea** e **6fa** (95 e 98 %, respectivamente).

Na sequência, a influência do substituinte derivado do alcino presente na posição 4 do anel triazólico também foi analisada, e em todos os casos, os produtos esperados foram obtidos com rendimentos de moderados a excelentes. A funcionalização do 5-iodo-1,2,3-triazol proveniente do hexino **3g** levou ao seu correspondente produto **6ga** com rendimento de 86%. Quando foi utilizado o triazol iodado contendo o grupo TMS, o produto **6ha** foi obtido com rendimento moderado de 46%. Porém, a aminocarbonilação realizada com o material de partida dessililado **3h**, proporcionou a correspondente estrutura **6ia** com 98% de rendimento.

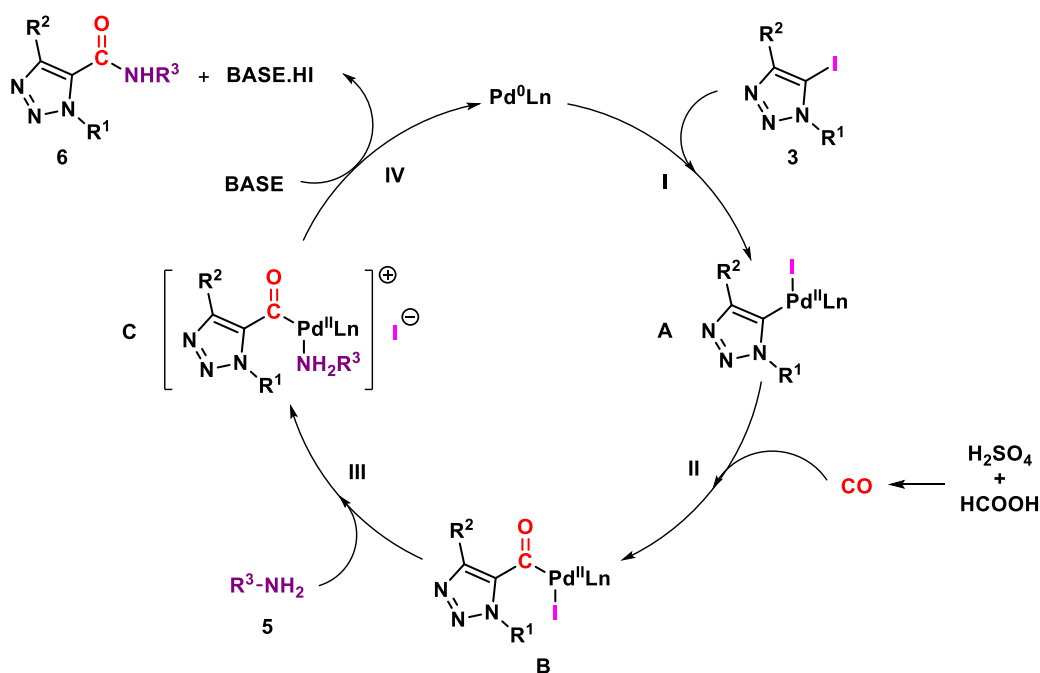
Impulsionados pelos excelentes resultados obtidos no escopo de 5-iodo-1,2,3-triazóis, testou-se a metodologia frente à substratos um pouco mais desafiadores. Nesse sentido, alguns triazóis derivados de fragmentos biologicamente ativos, como por exemplo, açúcar **3j**, chalcona **3k** e colesterol **3l** foram submetidos à condição reacional otimizada (**Esquema 2.27**). Todos esses substratos levaram aos seus respectivos produtos **6ja**, **6ka** e **6la**, com rendimentos de 73 a 95%.



ESQUEMA 2.27 - Desenvolvimento do escopo de reação, variando os 5-iodo-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos.

Com base nas observações experimentais para a síntese dos 1,2,3-triazóis-5-carboxamidas **6** e de acordo com a literatura,¹¹⁹ um mecanismo plausível é apresentado a seguir (**Esquema 2.28**).

O ciclo catalítico se inicia através de uma etapa de adição oxidativa do 5-iodo-1,2,3-triazol **3** ao catalisador de paládio (Pd(0)L_n), resultando no complexo de heteroarilpaládio **A**. Com a geração *ex situ* de monóxido de carbono, o intermediário **A** sofre a coordenação e inserção migratória do monóxido de carbono para gerar o complexo de acilpaládio **B**. Subsequentemente, com a coordenação nucleofílica de uma amina **5**, tem-se formação do complexo intermediário catiônico de Pd(II) **C**, o qual sofre eliminação redutiva na presença de uma base, proporcionando o produto final **6** e regenerando o catalisador de paládio(0).



ESQUEMA 2.28 - Mecanismo de reação plausível, para a reação de aminocarbonilação de 5-iodo-1,2,3-triazol.

Todos os produtos de aminocarbonilação **6** foram devidamente caracterizados e a título de exemplo será discutido a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Nuclear Magnética de ¹H e ¹³C para o composto **6aa**.

No espectro de RMN ¹H (**Figura 2.9**), observa-se, respectivamente, em 7,57-7,54, 7,37-7,29, 7,26-7,21, 7,02-6,99 ppm 4 multipletos referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos da molécula. As integrais relativas somadas para esses sinais correspondem a 15 hidrogênios. Na região de 6,04 ppm encontra-se um um tripleto pouco definido com integral relativa a 1 hidrogênio e com *J* = 5,4 Hz, no referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio do grupo amida. O sinal referente aos hidrogênios benzílicos provenientes da porção azida, encontra-se na forma de um simpleto na região de 5,89 ppm com integral relativa de 2H. Em 4,41 ppm, pode-se observar um duplete integrado para 2 hidrogênios com *J* = 6 Hz, esse sinal corresponde aos dois hidrogênios CH₂ ligados ao nitrogênio do grupo amida.

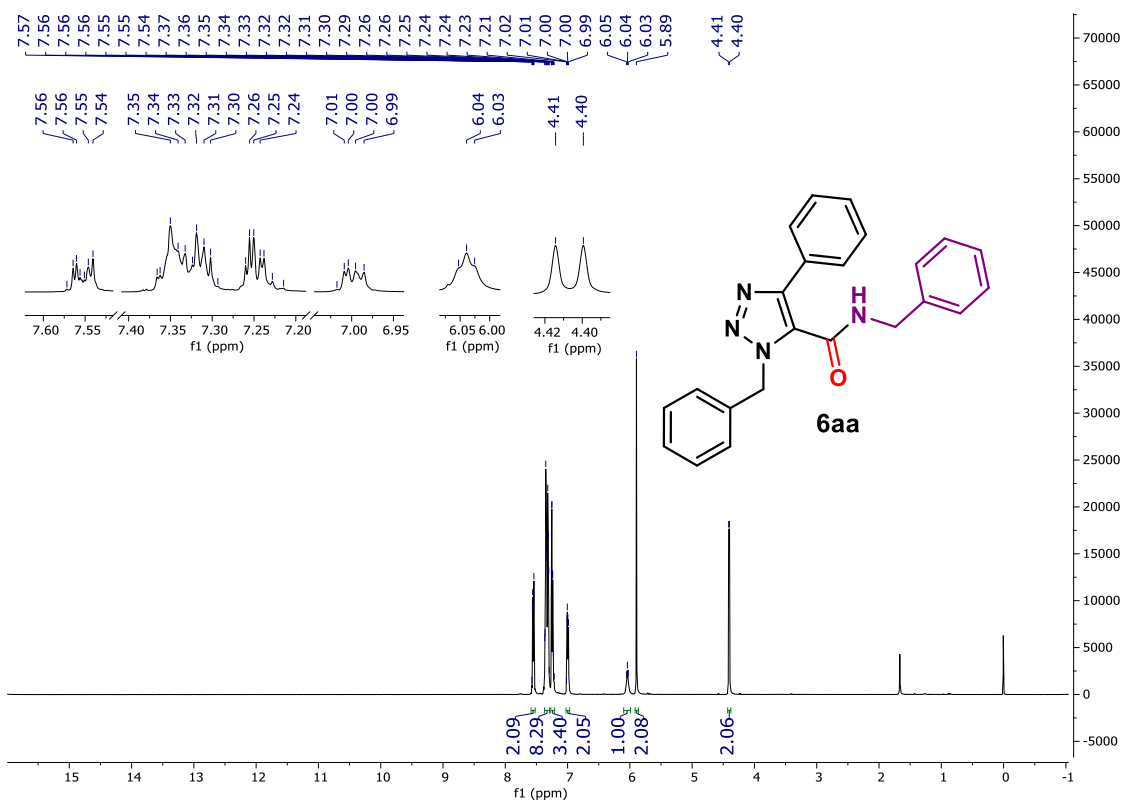


FIGURA 2.9 - RMN ¹H em CDCl₃ do composto *N*,1-dibenzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxamida **6aa** a 400 MHz.

No espectro de RMN ¹³C, observa-se todos os sinais referentes aos carbonos da estrutura **6aa** (Figura 2.10). Em um deslocamento químico de 158,8 ppm encontra-se o carbono correspondente ao carbono carboxílico do grupo amida. A estrutura apresenta outros cinco carbonos quaternários que se encontram com deslocamentos químicos de 146,5, 136,7, 135,4, 129,6 e 127,1 ppm. Outros nove sinais em 129,3, 129,1, 128,9, 128,8, 128,7, 128,5, 128,4, 127,9 e 127,9 ppm podem ser atribuídos aos demais carbonos dos anéis aromáticos. O sinal referente ao carbono CH₂ ligado ao nitrogênio do anel triazólico se encontra em 53,5 ppm. Por fim, em 43,7 ppm pode-se observar um sinal referente ao carbono metilênico ligado ao nitrogênio do grupo amida. No total foram observados 17 sinais que corroboram para a estrutura do composto **6aa**.

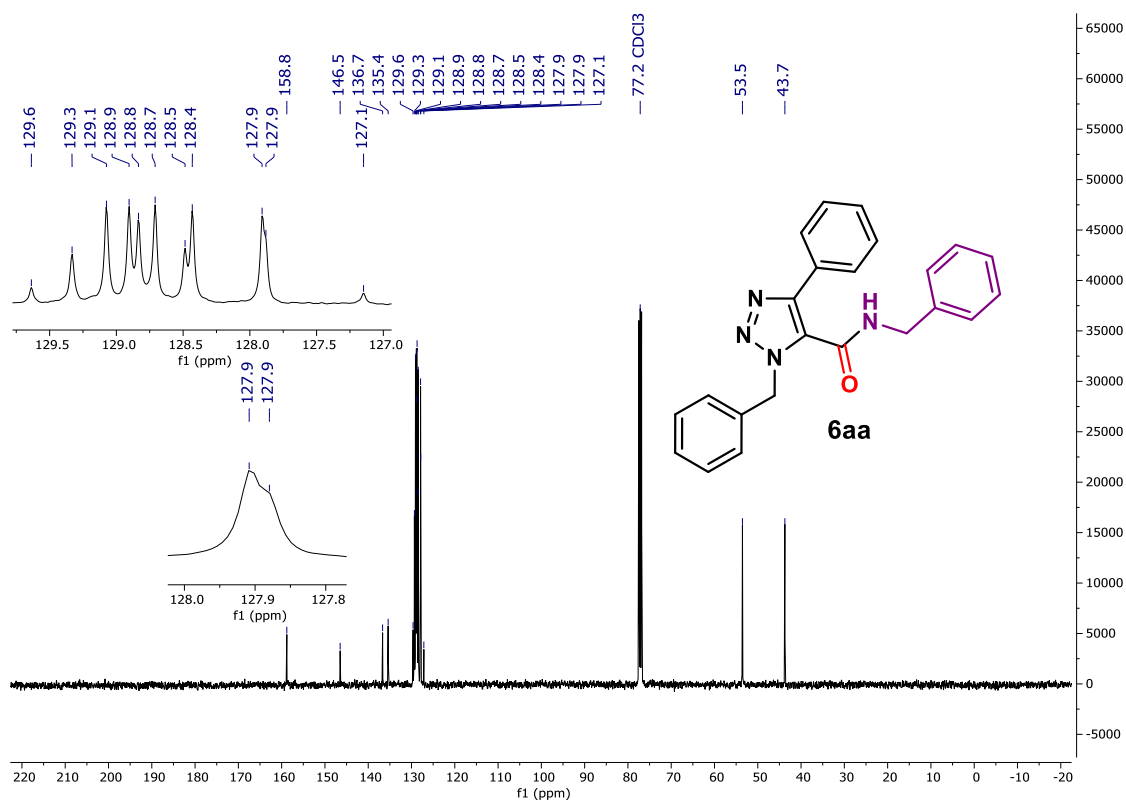


Figura 2.10 - RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto *N*,1-dibenzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxamida **6aa** a 101 MHz.

Para auxiliar na caracterização do RMN de ^{13}C a **Figura 2.11** ilustra a análise do DEPT-135 (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*). Pode-se notar a ausência de seis sinais referentes aos carbonos quaternários em 158,8, 146,5, 136,7, 135,4, 129,6 e 127,1 ppm. Na região compreendida entre 129,3 e 127,9 ppm encontram-se os demais carbonos CH dos anéis aromáticos. E finalmente, foram observados dois sinais na fase negativa em 53,5 e 43,7 ppm, os quais podem ser atribuídos aos carbonos CH_2 do *N*,1-dibenzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxamida **6aa**.

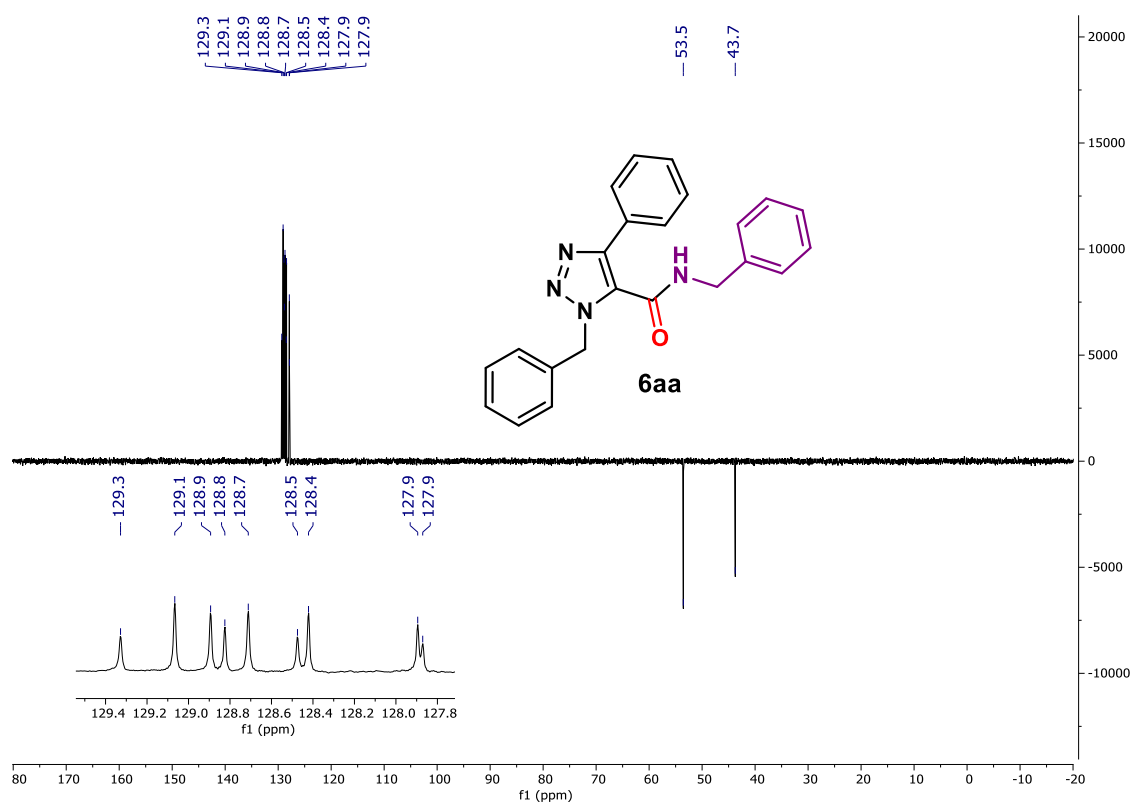


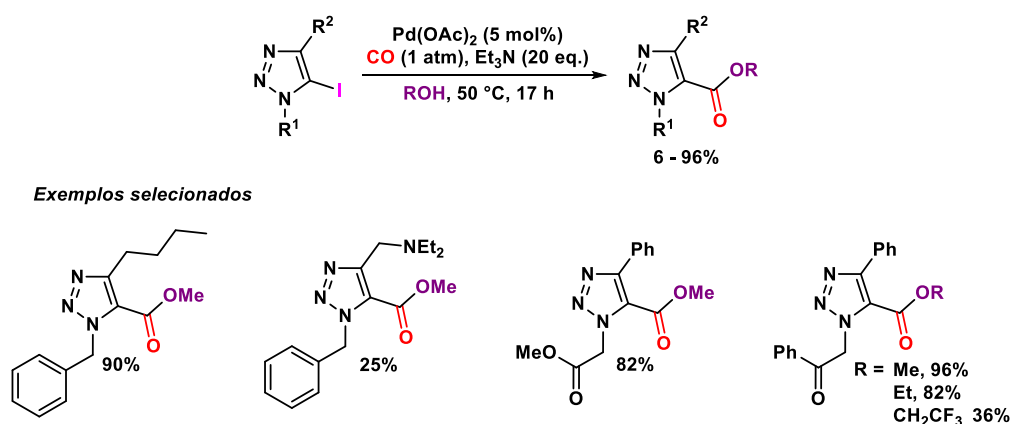
FIGURA 2.11 - DEPT 135 em CDCl_3 a 101 MHz referente ao composto *N*,1-dibenzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxamida **6aa**.

2.3.3 Trabalhos publicados envolvendo acoplamento carbonilativo de 5-iodo-1,2,3-triazóis durante o período de pesquisa

Durante o período de desenvolvimento desse projeto, dois trabalhos empregando 5-iodo-1,2,3-triazóis em reações de acoplamento carbonilativo foram publicados.

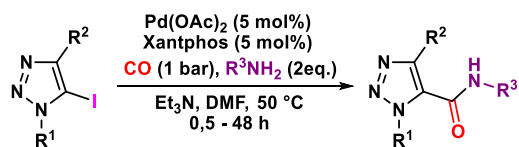
O primeiro deles foi descrito por Gennadij V. Latyshev e colaboradores em 2018, no qual os autores desenvolveram uma metodologia para a reação de alcoxicarbonilação de 5-iodo-1,2,3-triazóis. A metodologia catalisada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ proporcionou a síntese de 1,2,3-triazóis-5-carboxilato com rendimentos entre 6 a 96% (**Esquema 2.29**).¹²⁰ Embora, o nucleófilo empregado nesta metodologia difere do utilizado no projeto de doutorado, trata-se de reações envolvendo o acoplamento carbonilativo de 5-iodo-1,2,3-triazóis, com isso, é possível realizar algumas comparações as quais demonstram os pontos fracos da metodologia descrita por Gennadij V. Latyshev e colaboradores. Dentre esses pontos, destaca-se o elevado tempo reacional de 17 horas, a necessidade de empregar um grande excesso de base

(5 equivalentes de Et₃N), o uso de cilindro pressurizado como fonte de CO e o escopo reduzido da reação, haja visto que os autores empregaram metanol como nucleófilo em praticamente todo o escopo reacional. Apenas dois exemplos, empregando etanol e trifluoroetanol foram avaliados. Para esses dois exemplos, os produtos foram obtidos em rendimentos menores em comparação ao metanol.

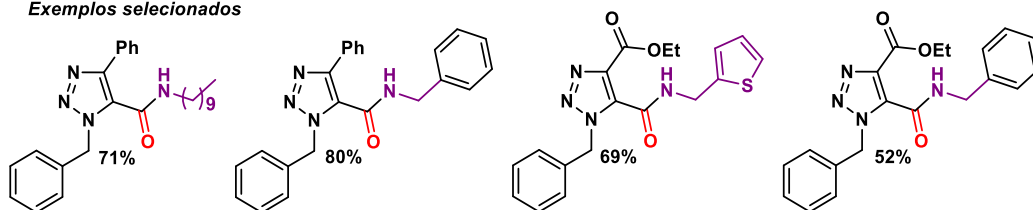


ESQUEMA 2.29 - Reação de alcoxicarbonilação de 5-iodo-1,2,3-triazóis relatada por Gennadij V. Latyshev.

Durante a etapa de finalização deste trabalho de aminocarbonilação em meados de 2019, um trabalho na literatura com resultados muito semelhantes foi publicado por László Kollár e colaboradores, o qual envolveu um protocolo para a reação de aminocarbonilação de 5-iodo-1,2,3-triazóis (**Esquema 2.30**). Felizmente, a abordagem dos autores apresentou uma série de desvantagens, e dentre elas, cabe mencionar: a necessidade do emprego de 48 horas de reação, o uso de um grande excesso de base (3,6 equivalentes de Et₃N), o emprego de CO a partir de cilindros pressurizados, o uso de um solvente não sustentável como o DMF, além da utilização de um sistema catalítico combinado por Pd(OAc)₂ e Xantphos, o que acaba por elevar os custos associados a esta metodologia, devido a adição de um ligante extra. Vale ressaltar ainda que os autores não realizaram uma otimização prévia neste trabalho, o que contribuiu para uma baixa seletividade, levando assim a formação do subproduto triazol protonado em quantidades significativas. O escopo reduzido no que tange a variação dos substituintes nas posições 1 e 4 do núcleo triazólico também foi pouco explorado.



Exemplos selecionados



Esquema 2.30 - Reação de aminocarbonilação de 5-iodo-1,2,3-triazóis relatada por László Kollár.

2.4 Conclusões

Considerando os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, é possível fazer algumas considerações frente às reações estudadas.

Neste trabalho foi desenvolvido uma reação de aminocarbonilação de 5-iodo-1,2,3-triazóis catalisada por paládio para a síntese de 5-carboxamidas-1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituído, utilizando um reator de duas câmaras (COWare). A metodologia procedeu de forma eficiente utilizando o catalisador Pd(PPh₃)₄, o qual permitiu evitar o uso de outros ligantes adicionais de fosfinas.

A geração de CO *ex situ* a partir da desidratação do ácido fórmico em ácido sulfúrico (reação de Morgan), foi eficientemente empregada nas reações aminocarbonilativas, proporcionando uma alternativa segura e de baixo custo quando comparado aos cilindros pressurizados de monóxido de carbono. A metodologia aqui descrita, permitiu o uso do carbonato de dimetila como um solvente de baixa toxicidade e alta biodegradabilidade, o que contribuiu para tornar o protocolo desenvolvido mais sustentável.

Esta metodologia foi aplicada a uma variedade de substratos e, como resultado, 26 estruturas de 5-carboxamidas-1,2,3-triazóis densamente funcionalizados foram obtidas com rendimentos de moderados a excelentes. No entanto, a avaliação de amins secundárias como nucleófilos da reação não levaram aos produtos de interesse.

Vale destacar que o trabalho desenvolvido possuiu vantagens em relação aos descritos na literatura, por apresentar condições reacionais mais simples, segura, com menor custo e com um escopo reacional mais diversificado.

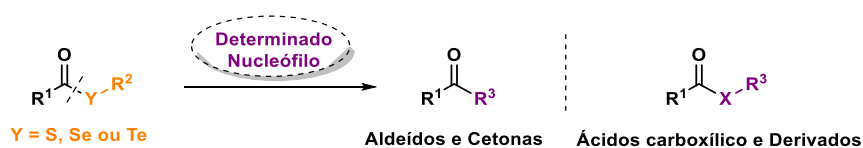
Por fim, os resultados aqui apresentados resultaram na publicação de um artigo no *European Journal of Organic Chemistry* (de Albuquerque, D. Y.; de Moraes, J. R.; Schwab, R. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6673-6681. DOI: 10.1002/ejoc.201901249).¹²¹

**3. CAPÍTULO 2 - ACOPLAMENTO
CARBONILATIVO CATALISADA POR PALÁDIO
PARA A SÍNTESE DE SELENOÉSTERES E
TIOÉSTERES**

3.1 Acoplamento Carbonilativo Catalisada por Paládio para a Síntese de Selenoésteres e Tioésteres

3.1.1 Importância dos Calcogenoésteres

A importância dos calcogenoésteres tem aumentado ao longo dos últimos anos devido à sua larga aplicação sintética, pois os mesmos podem ser utilizados como precursores de grupos acila estáveis e de fácil manuseio quando comparados aos correspondentes cloretos ácidos. E devido a isso, uma série de transformações podem ser exploradas para o acesso à grupos carbonílicos,^{122–128} ácidos carboxílicos e seus derivados (ésteres e amidas),^{129–136} por exemplo (**Esquema 3.1**). Além disso, os calcogenoésteres ganharam ainda mais atenção após o desenvolvimento de metodologias para a formação de ligações peptídicas por meio de processos denominados como *Native Chemical Ligation (NCL)*^{137–140} e *Diselenide–Selenoester Ligation (DSL)*.^{141–145}



ESQUEMA 3.1 - Calcogenoésteres como fonte de grupo acila.

A aplicação dos calcogenoésteres não se limita ao uso como materiais de partida versáteis, mas também se estende a vários outros campos científicos, como na síntese de polímeros,^{146–148} cristais líquidos^{149,150} e até mesmo ser utilizado para a descontaminação de mercúrio.¹⁵¹ E ainda, estruturas moleculares contendo a porção calcogenoésteres em especial o selenoéster e o tioéster podem apresentar atividades biológicas bastante interessantes, tais como, antioxidante,^{152,153} ação antiproliferativa para células cancerígenas MCF-7,^{154,155} reguladora de colesterol,¹⁵⁶ anti HIV-1¹⁵⁷ e antibiótico para uso veterinário¹⁵⁸ (**Figura 3.1**).

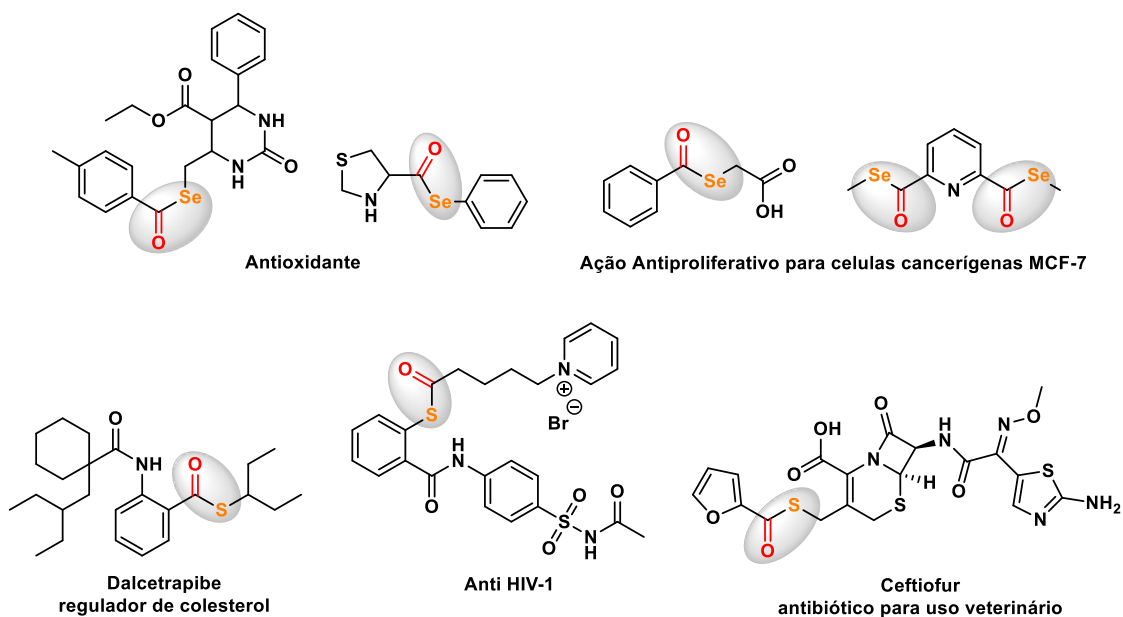
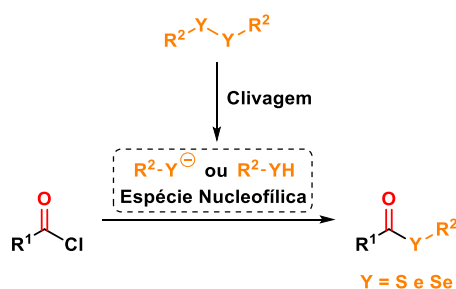


FIGURA 3.1 - Exemplos de estruturas biologicamente importantes contendo grupos selenoéster ou tioéster.

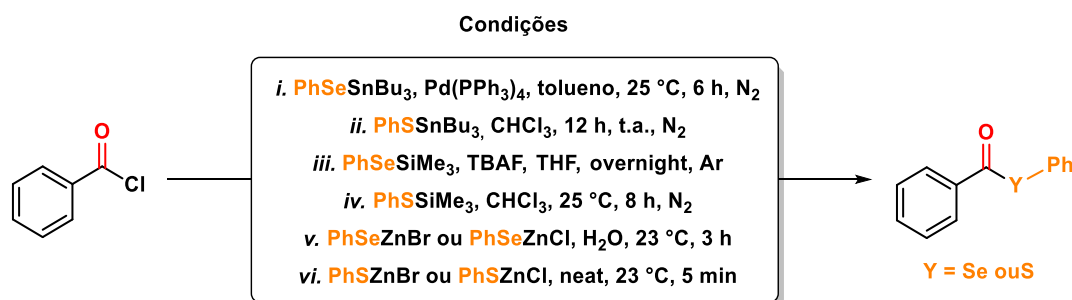
3.1.2 Metodologias Gerais para a Síntese de Calcogenoésteres (Se e S)

A síntese de selenoésteres e tioésteres são bastante difundidas na literatura, e por conseguinte, encontra-se diversas metodologias para a síntese dos mesmos.^{159–161} A maior parte dos métodos disponíveis para a síntese desses calcogenoésteres (Se e S) consiste tipicamente na reação de um cloreto de acila com uma espécie nucleofílica de selênio ou enxofre. Neste contexto, os disselenetos, dissulfetos e tiois são as fontes de organocalcogênio utilizadas com maior frequência. Os dicalcogenetos por sua vez, podem ser facilmente convertidos *in situ* para as respectivas espécies nucleofílicas, através da clivagem redutiva da ligação Se-Se ou S-S na presença de determinados agentes de redução, tais como, zinco,^{162,163} índio,^{164–166} iodeto de índio(I),¹⁶⁷ ródio,^{168,169} diiodeto de samário(II),^{170,171} NaBH_4 ,^{136,172} Cs_2CO_3 ¹⁷³ e H_3PO_2 ¹⁷⁴ (**Esquema 3.2**).



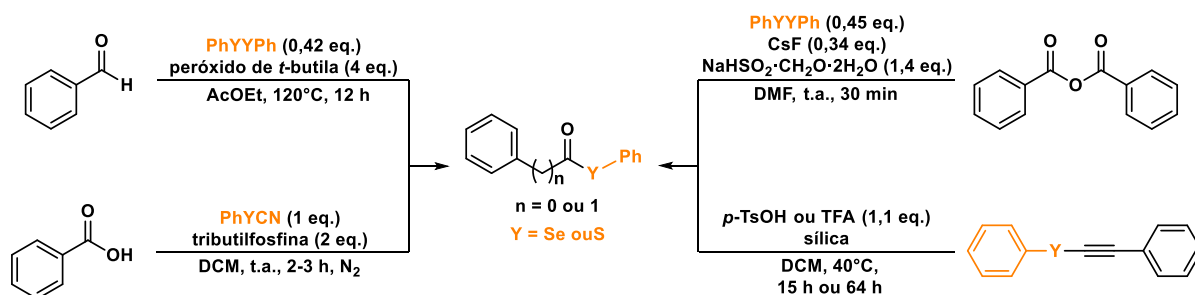
ESQUEMA 3.2 - Síntese de calcogenoésteres, através da clivagem redutiva de dicalcogenetos.

Cabe destacar que o uso de outras fontes nucleofílicas de calcogenetos associados a reação com cloretos de acila também foram reportadas na literatura, e dentre eles, destacam-se o emprego de reagentes como, (tributilcalcogenil)estanas (PhSeSnBu₃ e PhSSnBu₃),^{175,176} (fenilcalcogenil)trimetilsilanos (PhSeSiMe₃ e PhSSiMe₃)^{177,178} e haletos de calcogenilzinco PhYZnX (Y = Se ou S; X = Br ou Cl) (**Esquema 3.3**).^{179,180}



ESQUEMA 3.3 - Síntese de calcogenoésteres, utilizando diferentes fontes nucleofílicas de calcogenetos.

Embora a grande maioria dos métodos disponíveis envolvam o uso de cloretos de acila, a sua utilização não torna a metodologia muito vantajosa, dada a sua baixa estabilidade, razão pela qual eles podem ser facilmente hidrolisados ao correspondente ácido carboxílico. Nesse sentido, um grande número de metodologias alternativas fora descrito na preparação de calcogenoésteres (Se e S) utilizando-se outros substratos de partida. Dentre essas destacam-se, as que empregam aldeídos,¹⁸¹ ácidos carboxílicos,¹⁸² anidridos¹⁸³ e calcogenoacetilenos,¹⁸⁴ as quais permitem levar aos respectivos produtos de forma bastante eficiente (**Esquema 3.4**).

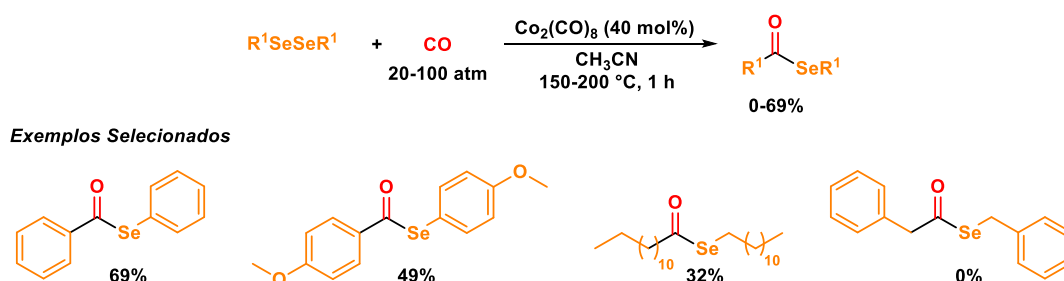


ESQUEMA 3.4 - Síntese de calcogenoésteres, partindo de diferentes materiais de partida.

3.1.3 Metodologias Carbonilativas para a Síntese de Calcogenoésteres (Se e S)

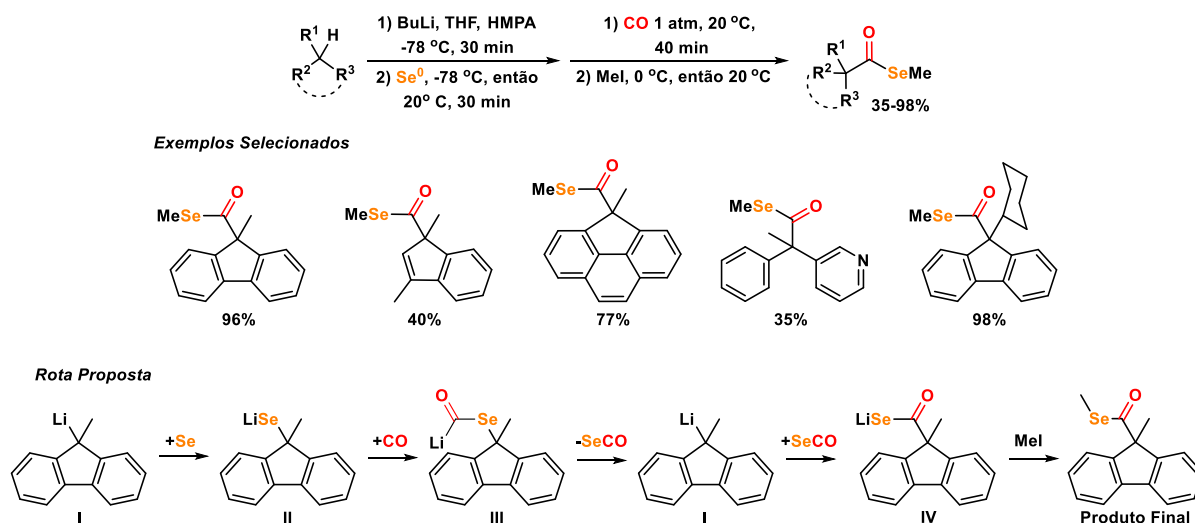
As reações de carbonilação tornaram-se uma importante ferramenta sintética para a inserção do grupo carbonila ou carboxila em moléculas orgânicas. E por conseguinte, diferentes metodologias têm sido relatadas para a preparação de diversos compostos, incluindo os selenoésteres e tioésteres.

Levando em conta a síntese dos ésteres de selênio, a literatura proporciona diferentes metodologias relativo ao uso de monóxido de carbono como bloco construtor. Dentre elas, pode-se destacar os trabalhos de Sakae Uemura e colaboradores no final da década de 1980. Nos quais, realizaram a funcionalização de disselenetos de diarila, sob pressões elevadas de CO na presença do catalisador de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ e acetonitrila como solvente sob refluxo. Estas metodologias permitiram a obtenção de selenoésteres com os mesmos grupos arilas ligados tanto ao átomo de selênio, quanto ao átomo do carbono da carboxila, com rendimentos de até 69% (Esquema 3.5).^{185,186}



ESQUEMA 3.5 - Síntese de selenoésteres, através da clivagem de disselenetos.

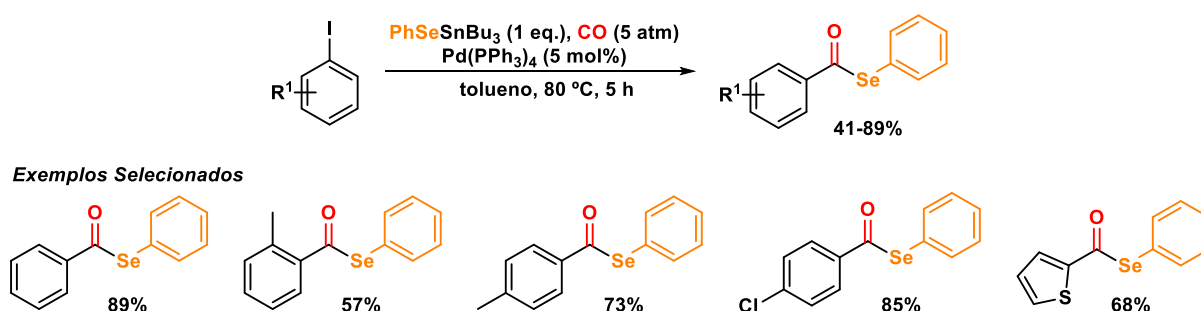
Diferentes abordagens envolvendo acoplamento carbonílicos para obtenção de selenoésteres, também foram descritas pelo grupo de pesquisa de Noboru Sonoda.¹⁸⁷⁻¹⁹¹ Dentre os trabalhos publicados, em 1996 os autores avaliaram o uso de diferentes hidrocarbonetos ácidos, os quais através de uma etapa de litiação com o auxílio de butil-lítio, foram convertidos nos respectivos compostos organolíticos e então, submetidos a uma reação de selenação e carbonilação, na presença de selênio elementar e monóxido de carbono. Os respectivos ésteres de selênio foram obtidos com rendimentos de 35-98%, após a etapa de alquilação com iodeto de metila (**Esquema 3.6**). De acordo com os autores a rota sintética para a reação de carbonilação inicia com a formação do organolítico **I**, através do tratamento dos hidrocarbonetos ácidos com BuLi. O tratamento de intermediário **I** com selênio elementar leva a formação do selenolato de lítio **II**, que então reage com CO para a formação do selenocarboxilato **III**. A obtenção do produto final pode se dar através da formação do intermediário **IV**, proporcionado por meio da eliminação do grupo seleneto de carbonila (SeCO) presente no **III** e seguido do ataque nucleofílico do intermediário **I** no carbono do SeCO.¹⁹²



ESQUEMA 3.6 - Síntese de selenoésteres, partindo de hidrocarbonetos contendo hidrogênios ácidos.

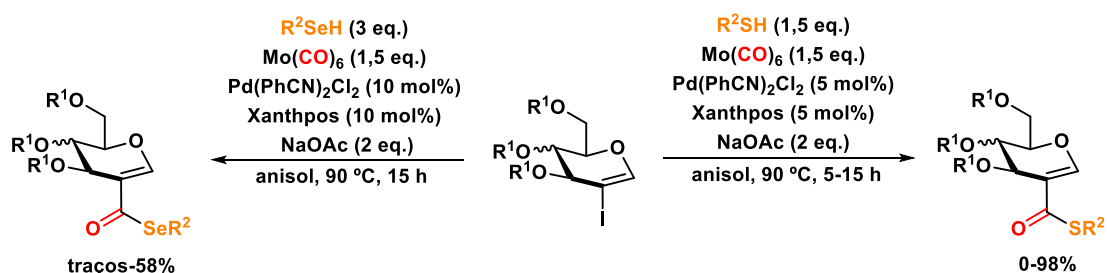
A utilização de haletos de arila em reações de acoplamento carbonílico foi outra oportunidade relatada por Noboru Sonoda e colaboradores em 2002, para a obtenção de selenoésteres. A metodologia avaliada pelos autores permitiu o uso de

diferentes iodetos de arila e tributil(fenilselanil)estanana como fonte nucleofílica de selênio, na presença do catalisador Pd(PPh₃)₄. As reações foram conduzidas em tolueno a 80°C por 5 horas e sob 5 atm de monóxido de carbono, levando a formação dos produtos com rendimentos de até 89% (**Esquema 3.7**).¹⁹³ Salienta-se que para a construção do escopo reacional variou-se apenas os iodetos de arila.

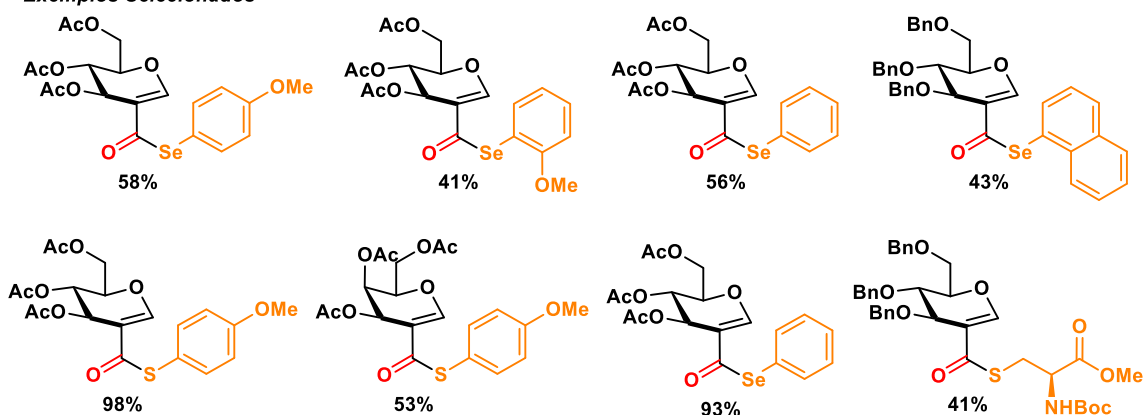


ESQUEMA 3.7 – Síntese de selenoésteres, partindo de iodetos de arila.

Em 2020 Hélio A. Stefani e colaboradores relataram um acoplamento carbonilativo de 2-iodoglicóis e selenóis, na presença de hexacarbonil molibdênio como uma fonte sólida para geração de monóxido de carbono *in situ*. A reação catalisada por um sistema constituído de Pd(PhCN)₂Cl₂ e Xantphos permitiu a obtenção dos selenoésteres em rendimentos moderados de até 58%, na presença de acetato de sódio e tolueno a 90°C por 15 horas. De acordo com os autores, os baixos valores de rendimentos podem ser ocasionados a baixa estabilidade dos selenóis, os quais, podem ser facilmente oxidados aos respectivos disselenetos na presença de oxigênio. Nesse mesmo trabalho, os autores realizaram a síntese de tioésteres a partir dos respectivos tióis como fonte nucleofílica. Os tioésteres foram obtidos com melhores valores de rendimentos, chegando até a 98% (**Esquema 3.8**).¹⁹⁴ Por fim cabe destacar que a síntese desses compostos foi conduzida na presença de anisol, um solvente sustentável o qual pode ser obtido a partir da biomassa.¹¹⁵



Exemplos Selecionados

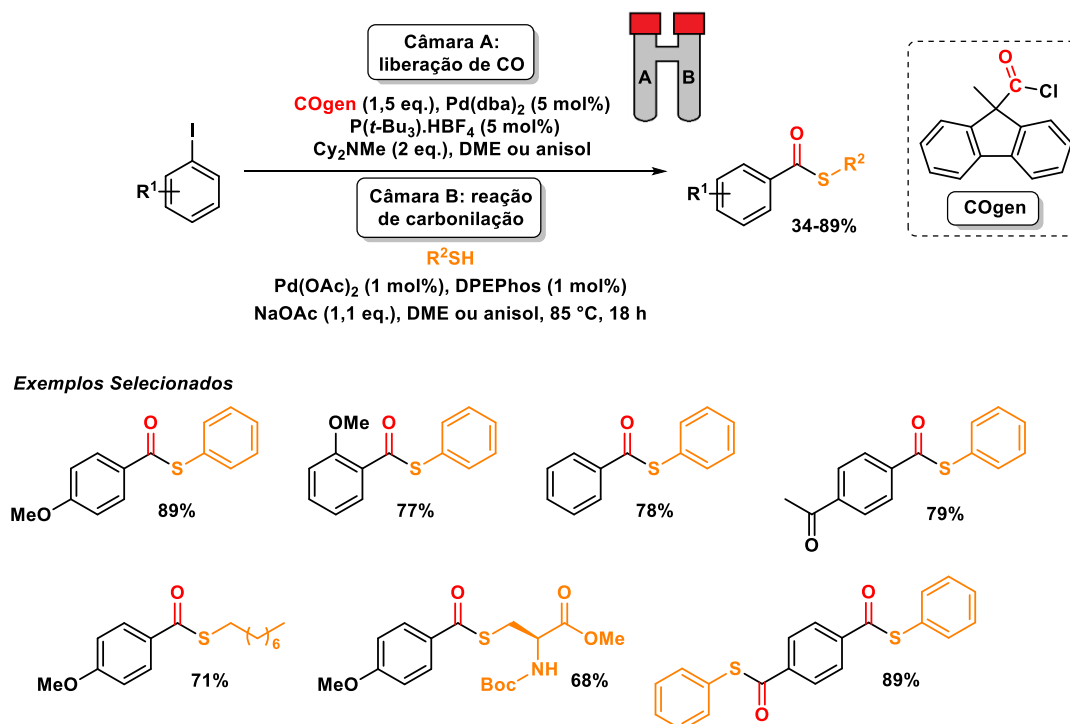


ESQUEMA 3.8 - Síntese de calcogenoésteres partindo de iodoglicóis.

No que diz respeito a síntese de tioésteres, diversas metodologias envolvendo reações de acoplamentos carbonilativo podem ser encontradas na literatura, dentre essas encontram-se as reações que fazem uso de olefinas, alcinos e haletos de arila. Contudo essas reações requerem o emprego de reatores e altas de pressão de CO.^{15,160,195–198}

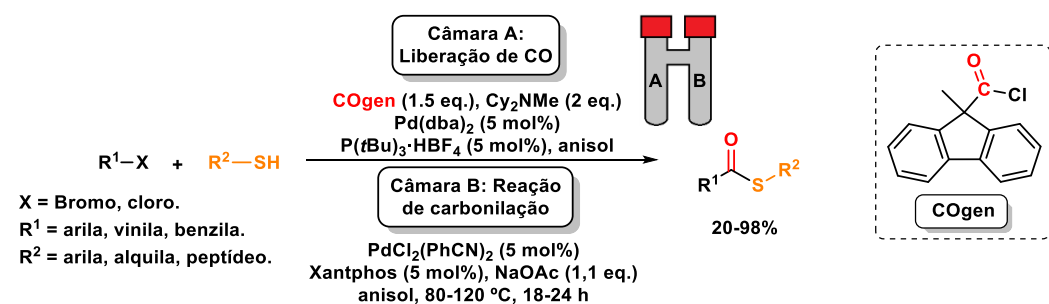
Exemplos interessantes envolvendo reações de tiocarbonilação sob condições mais brandas, foram descritos pelo grupo do professor Troes Skrydstrup. Em 2013 os autores desenvolveram um protocolo de funcionalização de iodetos de arila, empregando um sistema catalítico composto de Pd(OAc)₂ e DPEphos, na presença de tiois como nucleófilos da reação. Essas reações realizadas em um sistema constituído por duas câmaras (COware) e com o uso de 1,5 equivalentes de uma fonte precursora de monóxido de carbono (COgen) *ex situ*, levaram a obtenção dos produtos de tiocarbonilação com rendimentos de 34-89% (**Esquema 3.9**). Destaca-se que o uso de iodetos de arila com grupos retiradores de elétrons levaram a formação do subproduto tioéter, oriundo do acoplamento direto (sem a etapa de carbonilação). Deste modo, a troca do solvente 1,2-dimetoxietano (DME) por anisol

foi essencial para melhorar a quimoseletividade e os rendimentos dos produtos de carbonilação.¹³⁴

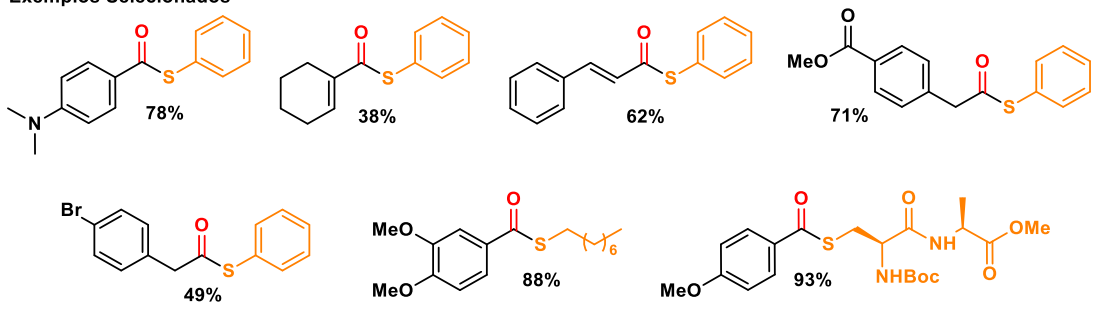


ESQUEMA 3.9 - Síntese de tioésteres, a partir de iodetos de arila e tióis, utilizando CO gerado *ex situ*.

Posteriormente, os mesmos autores relataram um protocolo catalítico semelhante, porém empregando brometos de arila, vinila e benzila, bem como cloretos de benzila como materiais de partida (**Esquema 3.10**). Essa reação foi capaz de levar aos respectivos produtos em rendimentos de até 98%. Diferentemente do trabalho descrito anteriormente, a adição de 1 equivalente de iodeto de sódio foi necessária, quando se fez o uso de brometos de arila contendo grupos retiradores de elétrons. A adição de NaI, foi responsável por realizar a troca do átomo de bromo pelo átomo de iodo no complexo intermediário, após a etapa de adição oxidativa (Ar-Pd-Br para Ar-Pd-I). De acordo com os autores, a inserção do monóxido de carbono no complexo Ar-Pd-I ocorre mais rapidamente do que no complexo Ar-Pd-Br, reduzindo assim a formação do subproduto não carbonilado.¹⁹⁹

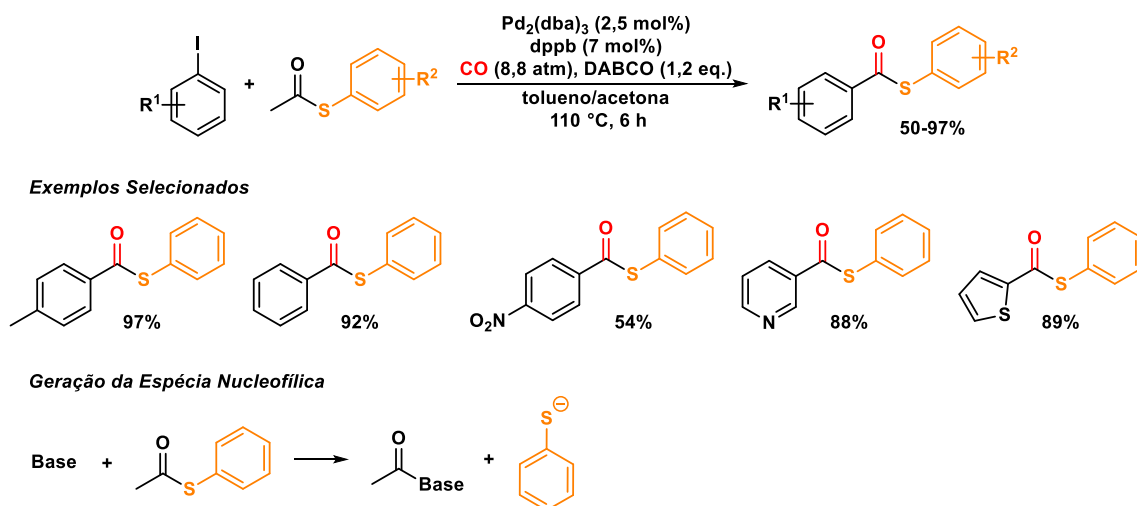


Exemplos Selecionados



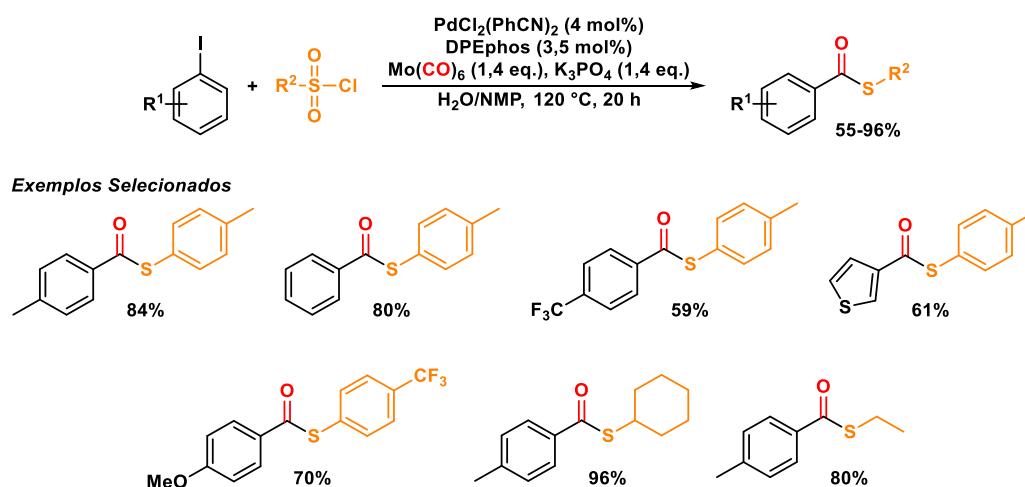
ESQUEMA 3.10 - Síntese de tioésteres, a partir de brometos de arila, vinila e benzila, utilizando CO gerado *ex situ*.

O emprego de tióis pode proporcionar alguns inconvenientes, como a sua dimerização e um odor bastante desagradável. A fim de contornar essas desvantagens, métodos alternativos a partir de outras fontes nucleofílicas de enxofre têm sido avaliadas, e dentre essas pode-se encontrar o uso de tioacetatos conforme relatado por Sunwoo Lee e colaboradores em 2018. Partindo-se de diferentes iodetos de arila, a metodologia catalisada por paládio e empregando uma pressão de 8,8 atm de CO, possibilitou a formação de tioésteres com rendimentos de 50-97%. De acordo com os autores, a geração *in situ* da espécie nucleofílica se dá através da reação do respectivo tioacetato com a base do meio reacional (**Esquema 3.11**).²⁰⁰



ESQUEMA 3.11 - Síntese de tioésteres, utilizando tioacetatos como precursores nucleofílicos de enxofre.

Ainda nessa mesma linha, em 2020 Xiao-Feng Wu e colaboradores, desenvolveram um novo método para síntese de tioésteres através da utilização cloretos de sulfonila como precursores nucleofílicos de baixo custo e de fácil manuseio, aplicado juntamente com o $\text{Mo}(\text{CO})_6$ como fonte sólida de monóxido de carbono. A transformação carbonilativa de iodetos de arila catalisada pela combinação de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ e DPEPhos, proporcionaram a formação dos respectivos tioésteres com rendimentos de até 96% (**Esquema 3.12**). Além de ser uma fonte de *in situ* de CO, o $\text{Mo}(\text{CO})_6$ tem papel de reduzir os cloreto de sulfonila e promover a geração do dissulfeto correspondente, o qual é consumido no meio reacional.²⁰¹



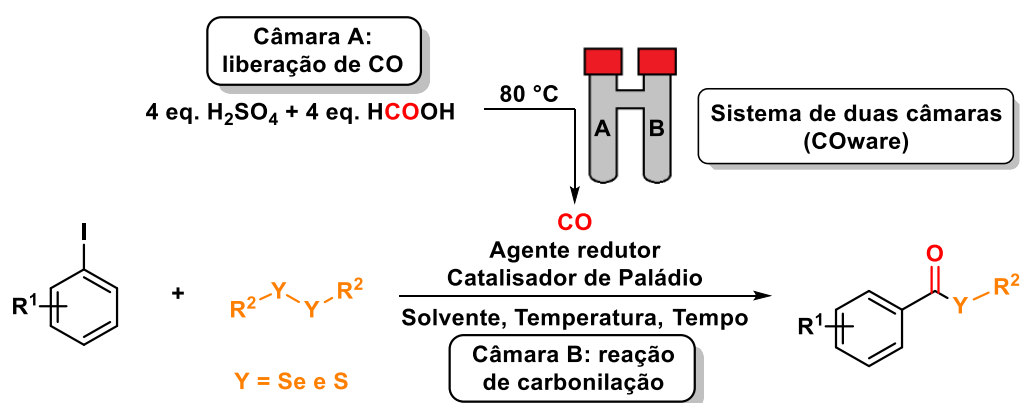
ESQUEMA 3.12 - Síntese de tioésteres, utilizando cloretos de sulfonila como precursores nucleofílicos de enxofre.

Como observado, o desenvolvimento de estratégias de carbonilação para a síntese de seleno- e tioésteres tem focado em melhorar a eficiência, a redução de custo e a diminuição de resíduos, através da utilização de reagentes mais estáveis, menos tóxicos e de fácil manuseio. Levando esses aspectos em consideração, foi possível vislumbrar que uma nova metodologia sintética para a síntese de calcogenoésteres poderia ser alcançada através da reação de selenocarbonilação/tiocarbonilação de iodetos de arila na presença de diferentes dicalcogenetos, como precursores nucleofílicos da reação. Os correspondentes nucleófilos podem ser facilmente gerados *in situ* através da clivagem redutiva da ligação calcogeno-calcogeno, por meio de um agente redutor, evitando assim, o manuseio de reagentes sensíveis ao ar ou que possuem odores bastante desagradáveis.

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo Geral

Desenvolver uma nova metodologia para a síntese de seleno- e tioésteres, por meio de reações de acoplamento carbonilativo, utilizando monóxido de carbono gerado *ex situ* e dicalcogenetos de diorganoila como precursores nucleofílicos da reação.

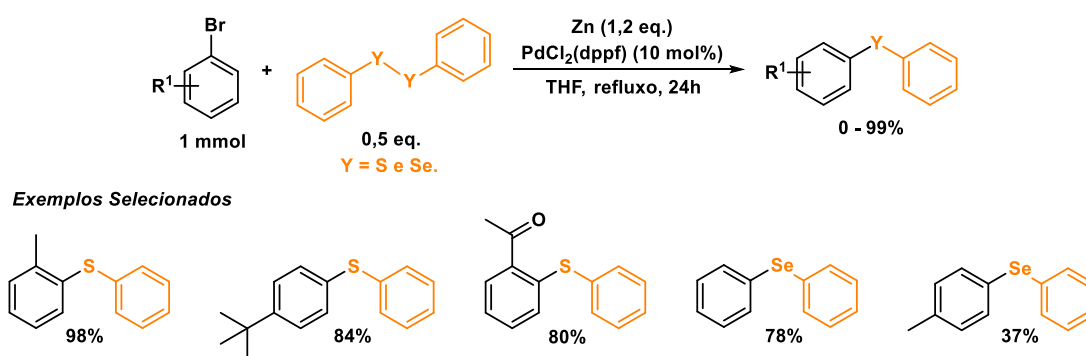


3.2.2 Objetivos Específicos

- 1 Desenvolver uma metodologia para a síntese de selenoésteres e tioésteres catalisada por paládio, com boa tolerância no escopo reacional;
- 2 Utilizar disselenetos e dissulfetos de diorganoila como fonte nucleofílica da reação;
- 3 Utilizar a reação de Morgan como uma fonte segura de monóxido de carbono *ex situ*;
- 4 Ampliar o escopo dos calcogenoésteres de selênio e enxofre;
- 5 Avaliar o uso de solventes sustentáveis e de baixa toxicidade.

3.3 Resultados e Discussão

Em 2006 Shin-ichi Fukuzawa e colaboradores, publicaram um trabalho envolvendo a síntese de calcogenetos de diarila não simétricos catalisada por $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. A metodologia avaliou o uso de brometos de arila como substratos da reação e dicalcogenetos de difenila como precursores nucleofílicos, os quais foram clivados *in situ* na presença de zinco metálico. As reações foram conduzidas sob refluxo de THF por 24 horas, levando a formação dos calcogenoéteres com rendimentos de até 99% (**Esquema 3.13**).²⁰²



ESQUEMA 3.13 - Síntese de calcogenetos de diarila catalisada por $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$.

Essa metodologia serviu de base para o desenvolvimento de uma nova transformação carbonilativa para a síntese de calcogenoésteres, em especial os selenoésteres. É importante destacar, que existem poucos trabalhos na literatura envolvendo reações de selenocarbonilação catalisada por paládio a partir de haletos de arila.

Para avaliar a viabilidade da metodologia de acoplamento carbonilativo, empregou-se o 4-iodotolueno **1a** e o disseleneto de difenila **2a**, como substratos modelos (**Tabela 3.1**). Zinco metálico em pó (40-60 nm) foi utilizado como agente redutor para a clivagem da ligação Se-Se, PdCl_2 como catalisador, dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) como ligante e THF como solvente, sob condições de refluxo durante 24 horas. A reação de Morgan foi escolhida como metodologia para geração *ex situ* de CO, por meio da desidratação de 4 equivalentes de ácido fórmico na presença de 4 equivalentes de ácido sulfúrico à 80 °C.⁴¹ Todas as reações foram realizadas em um reator de duas câmaras (COware) originalmente desenvolvido pelo grupo do professor Troels Skrydstrup.³⁰

TABELA 3.1 - Reação de selenocarbonilação do 4-iodotolueno **1a**. Otimização de ligantes.^[a]

$1a + 2a \xrightarrow[\text{Zn (1 eq.), THF, refluxo, 24 h}]{\text{Câmara A: HCOOH (4 eq.), H}_2\text{SO}_4 (4 \text{ eq.})}$
 $\xrightarrow[\text{Ligante (5 mol\%)}]{\text{Câmara B: PdCl}_2 (5 \text{ mol\%})}$

Entrada	Ligante	3aa Rend. (%) ^[c]	3aa / 4aa Relação ^[d]
1	dppf	18 (19)	2 / 1
2	Xantphos	(12)	1 / 2
3	DPEPhos	31 (34)	4 / 3
4	N-Xantphos	(8)	1 / 3
5	dppp	(traços)	traços
6 ^[b]	P(o-tol) ₃	(traços)	traços
7 ^[b]	PPh ₃	(traços)	traços
8 ^[b]	BrettPhos	(traços)	traços
9 ^[b]	JohnPhos	(traços)	traços
10 ^[b]	CyJohnPhos	(traços)	traços

[a] **Câmara A:** Fonte de CO: 4 eq. Ác. Fórmico/ 4 eq. Ác. Sulfúrico. **Câmara B:** 4-iodotolueno **1a** (0,3 mmol), 0,55 equivalente de (PhSe)₂ **2a**, 1 equivalente de Zn, 5 mol% de PdCl₂, 5 mol% do ligante fosfina bidentado e 2 mL de THF. Reação sob refluxo: banho de óleo 80 °C. [b] 10 mol% de ligante fosfina monodentado. [c] Rendimento isolado de **3aa**. Parênteses: rendimento determinado por espectroscopia de RMN de ¹H, utilizando dibromometano como padrão interno. [d] Relação entre **3aa** e **4aa** são determinados por RMN de ¹H do produto bruto.

Já no primeiro teste, no qual utilizou-se dppf como ligante, cloreto de paládio como catalisador, zinco metálico como agente redutor, THF como solvente, e 4 equivalentes de ácido fórmico e sulfúrico, um rendimento isolado de 18% foi obtido para **3aa** acompanhado da formação do selenoéter **4aa** como subproduto, mostrando assim a viabilidade do sistema reacional proposto (**Tabela 3.1, entrada 1**). Incentivado por este primeiro resultado, decidiu-se prosseguir com o estudo da otimização avaliando diferentes ligantes de fosfina bidentadas, com o objetivo de aumentar o rendimento e a seletividade em favor do produto **3aa** (**Tabela 5, entradas 1-5**).

Como observado na **tabela 3.1**, a reação mostrou-se particularmente sensível à escolha dos ligantes, já que apenas o DPEPhos levou a um aumento significativo no rendimento do produto (34% para **3aa**, **entrada 3**). Entretanto, a reação com DPEPhos forneceu o produto de interesse com uma seletividade reduzida quando comparada ao dppf (**entradas 1 vs 3**). Na sequência, outros ligantes bidentados foram avaliados (**entradas 2, 4 e 5**). Contudo, os mesmos não foram capazes de melhorar os resultados.

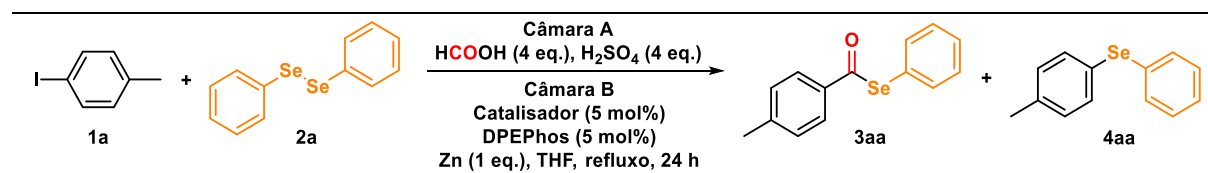
Infelizmente, o emprego de fosfinas monodentadas tais como, P(*o*-tol)₃, PPh₃, BrettPhos, JohnPhos e CyJohnPhos renderam somente traços do produto de acoplamento carbonilativo **3aa** (**Tabela 3.1, entradas 6-10**).

Posteriormente, diferentes catalisadores de paládio foram investigados, e para esta finalidade, escolheu-se o ligante bidentado DPEPhos a ponto de dar continuidade nos estudos de otimização (**Tabela 3.2**).

Como observado na **tabela 3.2**, os estudos mostraram que a combinação de DPEPhos com outros catalisadores de paládio(II) e paládio(0), tais como Pd(OAc)₂, Pd(TFA)₂, PdCl₂(PhCN)₂, [Pd(C₃H₅)Cl]₂ e Pd(PPh₃)₄ resultaram em uma seletividade e rendimentos significativamente menores do produto desejado **3aa** (rendimentos entre 11 a 30%), quando comparado com PdCl₂ (**Tabela 3.2, entradas 1-6 vs 8**). Já o sistema catalítico formado pela combinação do Pd(*dba*)₂ e DPEPhos (**Tabela 3.2, entrada 7**), forneceu um maior rendimento isolado de 48% do selenoéster **3aa** em relação aos outros catalisadores de paládio.

Destaca-se que quando a reação foi conduzida utilizando o catalisador de paládio(0) - Pd(PPh₃)₄ na ausência de qualquer ligante adicional, o selenoéster **3aa** foi obtido com rendimento isolado de 92% e apenas traços do subproduto **4aa**, mostrando que a presença do DPEPhos atrapalha na seletividade do produto de selenocarbonilação (**Tabela 3.2, entrada 9**).

TABELA 3.2 - Reação de selenocarbonilação do 4-iodotolueno **1a**. Otimização dos catalisadores, temperatura e agente de clivagem.^[a]



Entrada	Catalisador	3aa Rend.(%) ^[i]	3aa / 4aa Relação ^[j]
1	PdCl_2	31 (34)	4 / 3
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	(30)	2 / 3
3	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	(16)	2 / 7
4	$\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$	(14)	1 / 3
5	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	(11)	2 / 7
6	$[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$	(17)	1 / 5
7	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	48 (55)	1 / 1
8	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	(13)	2 / 15
9^[b]	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	92 (96)	1 / traços
10^[b,c]	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	(7)	1 / 1
11^[b,d]	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	93 (98)	1 / traços
12^[b,e]	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	93 (97)	1 / traços
13^[b,e,f]	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	(traços)	traços
14^[b,e,g]	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	não reagiu	não reagiu
15^[b,e,h]	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	não reagiu	não reagiu

[a] **Câmara A:** Fonte de CO: 4 eq. Ác. Fórmico/ 4 eq. Ác. Sulfúrico. **Câmara B:** 4-iodotolueno **1a** (0,3 mmol), 0,55 equivalente de $(\text{PhSe})_2$ **2a**, 1 equivalente de Zn, 5 mol% do catalisadores, 5 mol% de DPEPhos e 2 mL de THF. Reação sob refluxo: banho de óleo 80 °C. [b] Sem DPEPhos. [c] Uso de 0,3 mmol do 4-bromotolueno. [d] Reação a 50 °C. [e] Reação a t.a. [f] 0,55 equivalente de Zn. [g] 1 equivalente de Cs_2CO_3 . [h] Sem Zn. [i] Rendimento isolado de **3aa**. Parênteses: rendimento determinado por espectroscopia de RMN de ^1H , utilizando dibromometano como padrão interno. [j] Relação entre **3aa** e **4aa** são determinados por RMN de ^1H do produto bruto.

Devido ao menor custo associado aos brometos de arila, quando comparado com os respectivos iodetos, decidiu-se avaliar o emprego do substrato 4-bromotolueno (**entrada 10**). No entanto o uso do mesmo levou a formação do produto de interesse com apenas 7% de rendimento. Esse resultado é um indicativo claro que

a condição otimizada até o presente momento, não se mostrou adequada para substratos menos reativos.

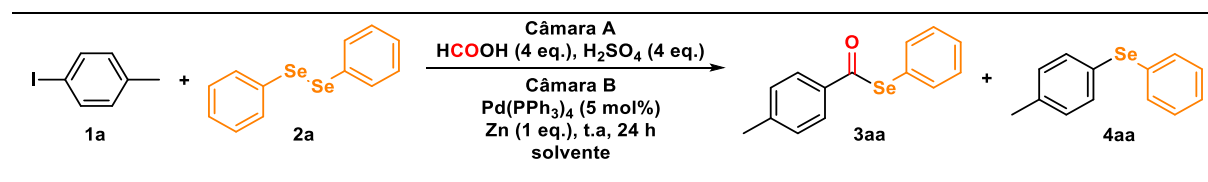
Dando continuidade a otimização, a influência da temperatura também foi investigada. Notou-se que quando a temperatura da reação foi reduzida para 50 °C ou mesmo a temperatura ambiente, um rendimento semelhante pôde ser obtido para o composto **3aa** em ambos os estudos (**Tabela 3.2, entradas 9 vs 11 e 12**). Assim, optou-se por continuar realizando as reações à temperatura ambiente e com o uso de Pd(PPh₃)₄ como o catalisador de reação.

Infelizmente, a diminuição da quantidade de zinco para 0,55 equivalente levou a apenas traços do produto (**Tabela 3.2, entrada 13**), e a ausência do agente de clivagem ou a troca do mesmo por Cs₂CO₃ não levou à formação do produto de interesse (**Tabela 3.2, entradas 14 e 15**).

Por fim, com a tentativa de tornar o protocolo mais sustentável, foram testados solventes de menor toxicidade e/ou derivados de fontes renováveis, tais como, tolueno, anisol, carbonato de dimetila, acetonitrina e 2-Me-THF.¹¹⁴ Entretanto, esses esforços não proporcionaram a formação do selenoéster **3aa** (**Tabela 3.3**).

Sob condições ótimas de reação, o CO foi gerado *ex situ* com base na reação de Morgan, por meio de 4 equivalentes de HCOOH e H₂SO₄ em um reator de duas câmaras a 80 °C. As reações de carbonilação dos iodetos de arila **1** foram conduzidas na presença de 0,55 equivalente de disseleneto de diarila **2**, 1 equivalente de zinco, 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ e em 2 mL de THF a temperatura ambiente (**Tabela 3.3, entrada 1**).

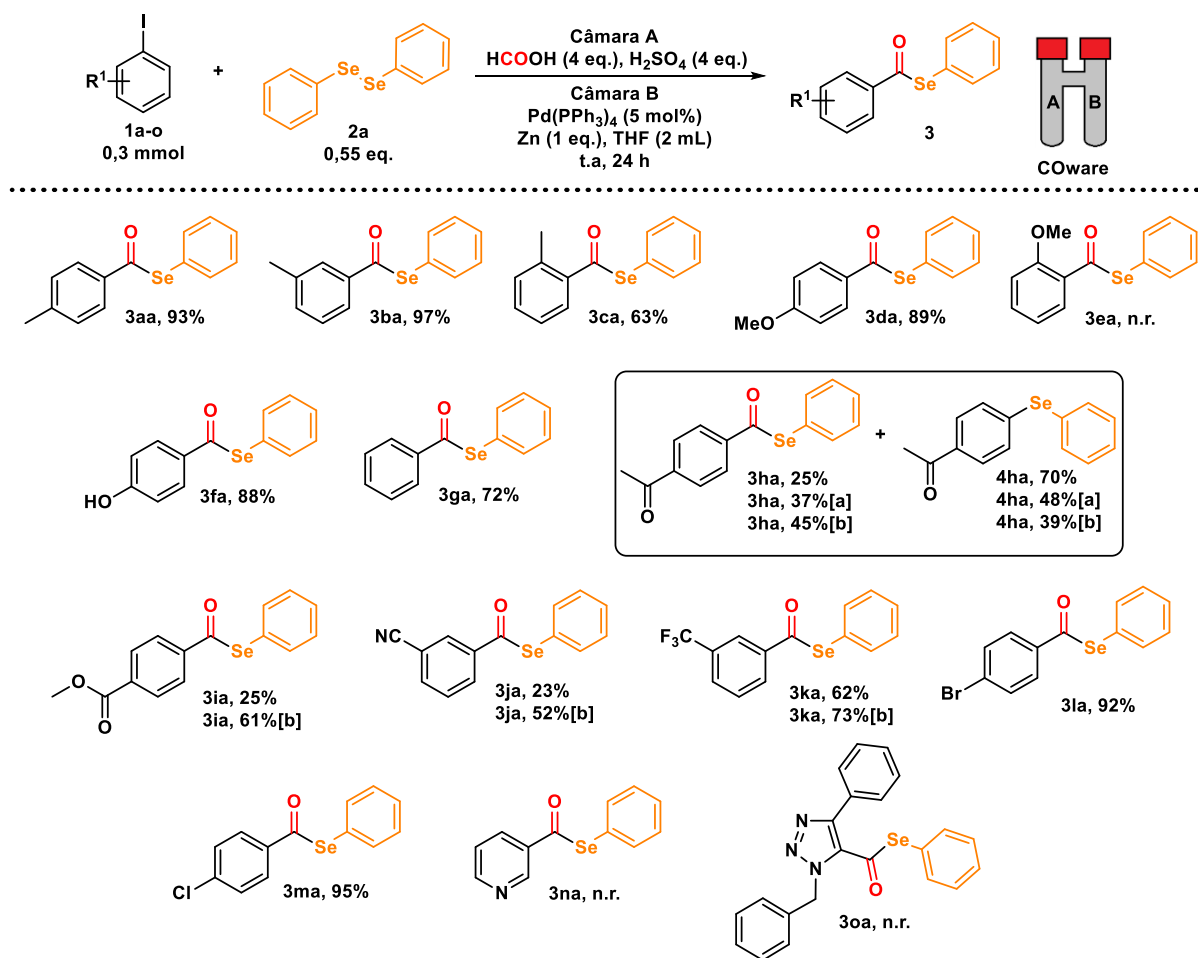
TABELA 3.3 - Reação de selenocarbonilação do 4-iodotolueno **1a**. Otimização de solventes.^[a]



Entrada	Solvente	3aa Rend. (%) ^[b]	3aa / 4aa Relação ^[c]
1	THF	93 (97)	1 / traços
2	Tolueno	não reagiu	não reagiu
3	Anisol	não reagiu	não reagiu
4	Carbonato de Dimetila	não reagiu	não reagiu
5	MeCN	não reagiu	não reagiu
6	2-Me-THF	não reagiu	não reagiu

[a] **Câmara A:** Fonte de CO: 4 eq. Ác. Fórmico/ 4 eq. Ác. Sulfúrico. **Câmara B:** 4-iodotolueno **1a** (0,3 mmol), 0,55 equivalente de $(\text{PhSe})_2$ **2a**, 1 equivalente de Zn, 5 mol% do $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e 2 mL de THF. [b] Rendimento isolado de **3aa**. Parênteses: rendimento determinado por espectroscopia de RMN de ^1H , utilizando dibromometano como padrão interno. [c] Relação entre **3aa** e **4aa** são determinados por RMN de ^1H do produto bruto.

Com a condição ótima em mãos, foi dado início à avaliação do escopo reacional (**Esquema 3.14**). Inicialmente foram avaliados os iodetos de arila **1** contendo grupos doadores de elétrons. Excelentes rendimentos foram obtidos para substituintes desta natureza na posição *para* e *meta*, tais como, o 4-iodotolueno **1a** e o 3-iodotolueno **1b**, os quais, proporcionaram a formação dos produtos **3aa** e **3ba** com rendimentos de 93 e 97%, respectivamente. A presença de uma metoxila e uma hidroxila no anel aromática ambas na posição *para*, também forneceram os selenoésteres **3da** e **3fa** com ótimos rendimentos (89 e 88%, nesta ordem). No entanto, o impedimento estérico provocado pelos substituintes na posição *orto*, como por exemplo, o 2-iodotolueno, forneceu o produto **3ca** com apenas 63% de rendimento e o 2-iodoanisol não levou ao produto **3ea**. A presença de um grupo metoxi na posição *orto* pode permitir a coordenação dos metais presente na reação, após a etapa de adição oxidativa e dessa forma dificultar o prosseguimento da reação.^{42,203,204}



[a] 8 eq. $\text{HCOOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$. [b] 12 eq. $\text{HCOOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$.

ESQUEMA 3.14 - Desenvolvimento do escopo de selenocarbonilação, por meio da variação de iodetos de arila/heteroarila.

Com relação à natureza eletrônica dos substituintes presentes no iodeto, observou-se que o sistema reacional foi extremamente suscetível a diferentes grupos. O uso do iodobenzeno **1g** como substrato neutro proporcionou um bom rendimento de 72% para **3ga**, porém, em comparação com os grupos doadores de elétrons, observa-se uma queda significativa no rendimento. De maneira geral os grupamentos doadores de elétrons, forneceram o produto com os melhores rendimentos, quando comparado com iodetos contendo grupos retiradores de elétrons. Por exemplo, uma diminuição na densidade eletrônica do anel aromático, no caso do *p*-acetil **1h**, *p*-metil éster **1i** e *m*-iodobenzonitrila **1j**, resultaram em um decréscimo acentuado no rendimento, em comparação com a reação utilizando-se os *p*-Me, *m*-Me, *p*-OH e *p*-OMe-iodetos de arila (**Esquema 3.14**).

O melhor resultado obtido para um iodeto contendo um grupo retirador de elétrons, foi com o *m*-trifluormetil **1k**. Esse resultado leva a supor que a metodologia aqui desenvolvida foi menos sensível ao efeito retirador de elétrons por indução quando comparada com o efeito de retirada por ressonância. Cabe ressaltar, que a presença destes grupos tornou difícil o controle da seletividade da reação, proporcionando majoritariamente a formação do subproduto selenoéter. Este mesmo efeito resultante da presença de grupos retiradores de elétrons, foi observado por Troels Skrydstrup e colaboradores em trabalhos envolvendo a tiocarbonilação de iodetos e brometos de arila.^{134,199}

Na tentativa de melhorar o rendimento e a seletividade dos produtos de carbonilação (**3ha-3ka**), decidiu-se conduzir as reações com uma quantidade maior de monóxido de carbono gerado no sistema de duas câmaras (COware), por meio do uso de 8 e 12 equivalentes dos respectivos ácidos empregados (1/1 - HCOOH/H₂SO₄). O aumento gradativo da pressão de CO no frasco de reação, proporcionou um aumento significativo na seletividade da reação em favor do selenoéster (**3ha** vs **4ha**). Observou-se que o uso de 12 equivalentes de ácido fórmico e ácido sulfúrico resultou em um rendimento de 45% do produto **3ha** e 39% para **4ha**. Esta melhora de rendimento também foi observada para os produtos **3ia**, **3ja** e **3ka** (61, 52 e 73%, respectivamente).

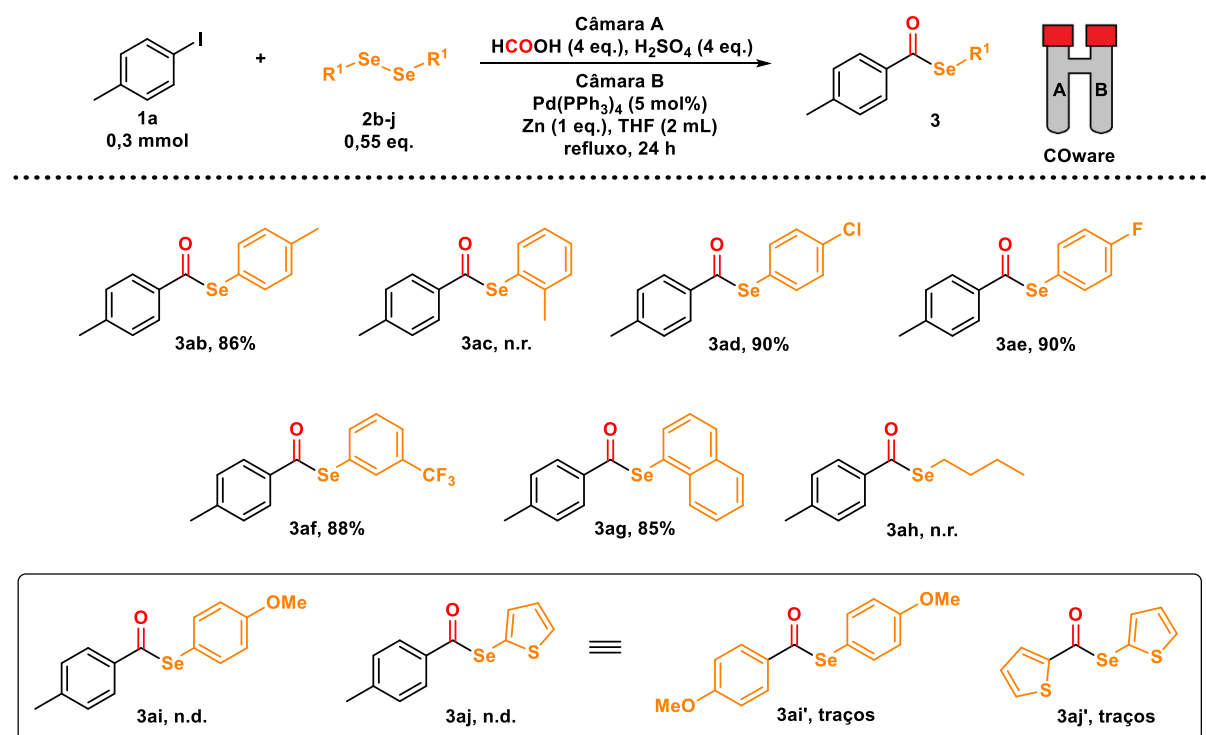
O uso do 1-bromo-4-iodobenzeno **1l** e do 1-cloro-4-iodobenzeno **1m** proporcionaram excelentes rendimentos de 92% para **3la** e 95% para **3ma**. Nesses casos, é interessante notar que a adição oxidativa se processa seletivamente na ligação C(sp²)-I, enquanto as ligações C(sp²)-Cl e em especial C(sp²)-Br, se mantêm intactas, abrindo espaço para que esses substratos sejam empregados novamente em acoplamento sob condições reacionais adequadas.

Com o intuito de expandir o escopo reacional de iodetos, alguns derivados hetero-aromáticos foram submetidos à condição reacional otimizada. Iodetos derivados da piridina e de 1,2,3-triazóis, foram avaliados (**1n** e **1o**). No entanto, os produtos **3na** e **3oa** oriundos dessas duas reações não puderam ser obtidos, sendo possível recuperar os materiais de partida após o término da reação.

Para investigar ainda mais a tolerância dos diferentes grupos funcionais na reação de selenocarbonilação, explorou-se a reatividade de diferentes disselenetos **2** (**Esquema 3.15**). Entretanto, a avaliação dos mesmos **2b-j** sob as condições de

reação otimizadas, não levaram a formação dos produtos de interesse. Em todos os casos, os materiais de partida foram recuperados após o término da reação.

Na tentativa de superar esta limitação, observou-se a necessidade de realizar as reações a uma temperatura de 80 °C. Sob esta pequena modificação reacional, os selenoésteres **3ab** e **3ad-af** foram obtidos em excelentes rendimentos (**3ab** - 86%, **3ad** - 90%, **3ae** - 90% e **3af** - 88%). O uso do disseleneto de bis(1-naftila) **2g** também foi bem tolerado, proporcionando a obtenção do respectivo produto **3ag** em um ótimo rendimento (85%).



Reação sob refluxo: banho de óleo a 80°C.

ESQUEMA 3.15 - Desenvolvimento do escopo de selenocarbonilação, por meio da variação dos disselenetos.

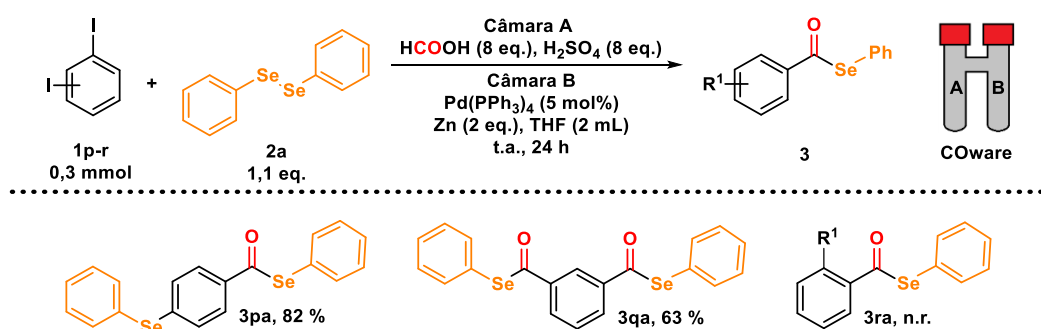
Infelizmente, o produto **3ac** não foi observado quando se empregou o disseleneto de bis(o-tolúila) **2c**, não havendo o consumo dos materiais de partida. Pode-se supor que o efeito estérico do grupo metila presente na posição *orto* pode interferir na clivagem da ligação Se-Se ou na etapa de transmetalização, impedindo que a reação possa prosseguir.

O protocolo também apresentou limitações quando o disseleneto de dibutíla **2h** foi submetido à reação de carbonilação. A transformação desejada não

forneceu o produto desejado após 24 h, embora a CCD tenha indicado o consumo de ambos os materiais de partida. A reação executada tanto a 80 °C, bem como a temperatura ambiente não levou a formação do produto **3ah**.

O emprego dos disseleneto de bis(*p*-anisoila) **2i** e bis(2-tienila) **2j** não proporcionaram os produtos desejados, e em vez disso, levaram a formação dos respectivos selenoésteres contendo o mesmo grupo arila ligado tanto ao o átomo de selênio quanto ao grupo carboxila. A formação desses selenoésteres podem ter a sua origem na reação dos disselenetos **2i-j** com CO (produtos **3ai'** e **3aj'**). Análises de ressonância magnética nuclear mostraram que os produtos contrastam com os alvos **3ah** e **3ai**, mas são consistentes com os produtos de Sakae Uemura (**Esquema 3.5**).^{185,186}

Dando sequência na construção do escopo de reação, voltou-se a atenção para a preparação de alguns exemplos de bis(selenoésteres) (**Esquema 3.16**). Para isso utilizou-se três diferentes regioisômeros de diiodobenzeno e 8 equivalentes dos ácidos fórmico e sulfúrico. Para tal aumentou-se a quantidade dos precursores envolvidos na geração do monóxido de carbono, uma vez que almejava-se obter o produto biscarbonilado.

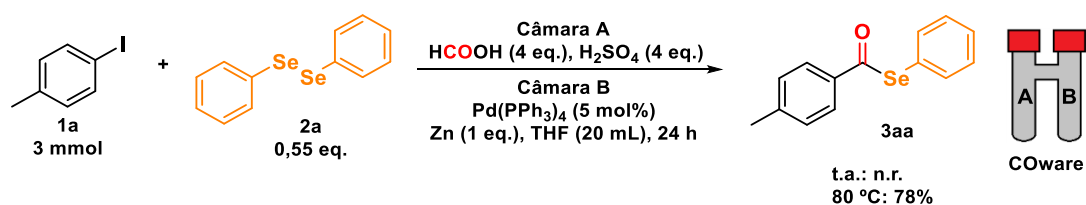


ESQUEMA 3.16 - Desenvolvimento do escopo de selenocarbonilação, por meio da variação de regioisômeros do diiodobenzeno.

O emprego do substrato 1,4-diiodobenzeno **1p** sob as condições de otimização ligeiramente modificada, resultou em um produto mono-selenocarbonilado **3pa** com rendimento de 82%. No entanto, quando foi utilizado o 1,3-diiodobenzeno **1q**, o produto bis(selenocarbonilado) **3qa** foi obtido com rendimento de 63%. Esse resultado pode ser explicado com base no padrão de substituição dos diiodoarenos 1,4 e 1,3. Uma vez que a primeira reação de selenocarbonilação ocorre, o

intermediário Se-fenil 4-iodobenzoselenolato formado possui agora um grupo retirador de elétrons. Nesse sentido, a presença desse grupo retirador de elétrons por efeito de ressonância diminui a densidade eletrônica do anel aromático, tornando-o menos reativo para a ocorrência da segunda reação de selenocarbonilação. Dessa forma, o intermediário Se-fenil 4-iodobenzoselenolato sofre uma reação de acoplamento cruzado direto com o selenolato de zinco presente no meio reacional, levando a formação do produto monoselenocarbonilado. A obtenção do produto bis(selenocarbonilado) obtido para o isômero diiodobenzeno contendo os átomos de iodo em uma relação *meta*, leva a supor que o intermediário Se-fenil 3-iodobenzoselenolato desativa em menor grau a posição *meta*, permitindo assim a ocorrência de uma segunda reação de acoplamento carbonilativo. Cabe ressaltar que quando o 1,2-diodobenzeno **1r** foi empregado, nenhuma transformação foi observada, tornando possível a recuperação dos materiais de partida ao término da reação.

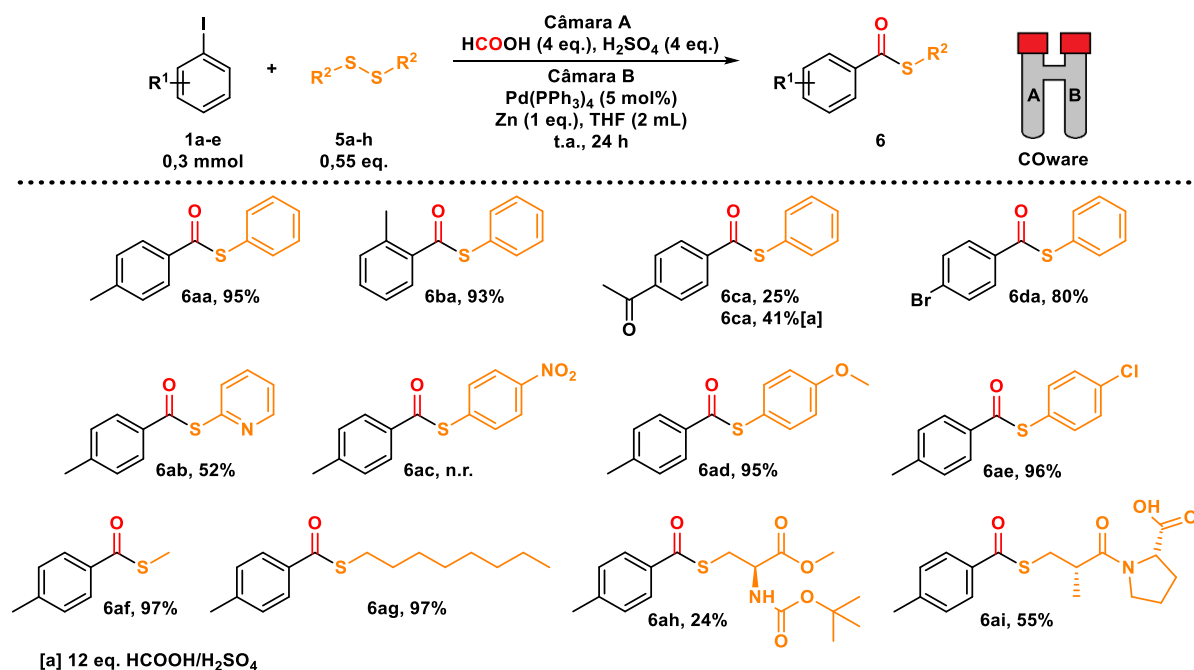
A fim de demonstrar a robustez deste protocolo, realizou-se a reação de selenocarbonilação com aumento de escala. Como demonstrado no **esquema 3.17**, quando o acoplamento carbonilativo do 4-iodotolueno **1a** (3,0 mmol) e o disseleneto de difenila **2a** (1,65 mmol) foi realizado em condições padrão, o correspondente o produto **3aa** não foi obtido. Felizmente, quando se realizou a reação a 80 °C, o selenoéster **3aa** pôde ser isolado com rendimento de 78%.



ESQUEMA 3.17 - Escalonamento da reação de selenocarbonilação.

Com base nos resultados promissores obtidos para a síntese dos selenoésteres, planejou-se a extensão da metodologia de carbonilação à síntese de tioésteres, utilizando os dissulfetos de diarila e dialquila como precursores nucleofílicos da reação (**Esquema 3.18**). Embora muitos métodos sintéticos para a síntese de tioésteres já foram reportados, não há relatos na literatura de reações de acoplamento carbonilativo catalisado por paládio envolvendo o emprego de iodetos de arila e dissulfetos como materiais de partida, empregando uma fonte *ex situ* de CO.

A maioria dos protocolos disponíveis empregam tióis, substâncias que usualmente possuem odor bastante desagradável.



ESQUEMA 3.18 - Desenvolvimento do escopo de tiocarbonilação, por meio da variação de iodetos de arila e dissulfetos de arila/alquila.

Conforme o **Esquema 3.18**, observou-se a partir dos resultados obtidos, que a metodologia aqui desenvolvida foi novamente influenciada por fatores de natureza eletrônica. Os melhores resultados foram alcançados com os iodetos de arila contendo grupos doadores de elétrons, como por exemplo, o 4-iodotolueno **1a** e o 2-iodotolueno **1b**, os quais levaram a formação dos tioésteres **6aa** e **6ab** com excelentes rendimentos (95 e 93%, respectivamente). O baixo rendimento para obtenção do tioéster **6ca** derivado da 4'-iodoacetofenona está relacionada a presença de um grupo retirador de elétrons, o qual favorece a formação do subproduto tioéter. Semelhante a abordagem empregada para a síntese dos selenoésteres, o aumento da pressão do monóxido de carbono através do emprego de 12 equivalentes de ácido fórmico e sulfúrico, elevou o rendimento de 25 para 41%.

O uso do 1-bromo-4-iodobenzeno **1d** proporcionou um ótimo rendimento de 80% para o tioéster **6da**.

Para avaliar a tolerância do grupo funcional na reação de carbonilação, explorou-se a reatividade de diferentes dissulfetos de diarila e dialquila **5**. O emprego

de um dissulfeto de heteroarila, como o 2,2'-dissulfeto de dipiridina **5b** levou a formação do seu respectivo produto **6ab** com um rendimento moderado de 52%. A presença de um grupo fortemente retirador de elétrons no anel aromático, tal como o nitro **5c**, não levou a formação do tioéster **6ac**. Entretanto, a tiocarbonilação empregando dissulfetos com maior densidade eletrônica, como por exemplo o dissulfeto de bis(4-metoxifenila) **5d** e o dissulfeto de bis(4-clorofenila) **5e**, levou aos produtos **6ad** e **6ae** com rendimentos de 95 e 96%, respectivamente.

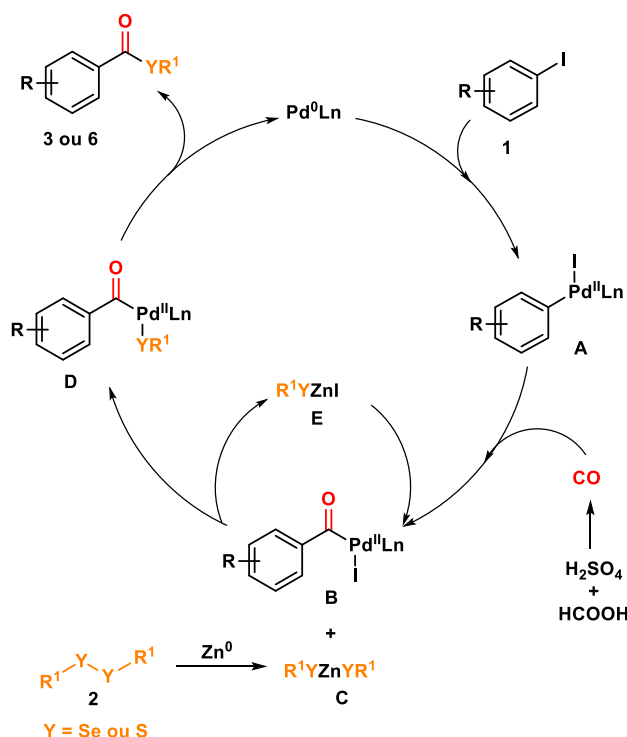
Diferentemente da reação de selenocarbonilação, dissulfetos de dialquila foram tolerados sob as condições de reação. Ambos os dissulfetos de dimetila **5f** e dioctila **5g** foram convertidos nos correspondentes tioésteres **6af** e **6ag** com 97% de rendimento.

Finalizando o escopo de reação, dissulfetos biologicamente ativos, derivados do éster metílico da *L*-cisteína **5h** e do Captopril **5i** levaram a formação dos produtos **6ah** e **6ai** com rendimentos de 24 e 55%, respectivamente, mostrando a robustez da metodologia na presença de funcionalidades mais complexas.

Com base nas observações experimentais para a síntese dos calcogenoésteres e de acordo com a literatura, um mecanismo plausível foi proposto no **esquema 3.19**.^{194,205}

O mecanismo da reação inicia com a etapa de adição oxidativa do iodeto de arila **1** ao catalisador de paládio(0) - (Pd(0)Ln), gerando o complexo intermediário arilpaládio(II) **A**. Após a geração *ex situ* de monóxido de carbono, o intermediário **A** sofre a uma coordenação e inserção migratória do CO levando a formação do complexo acilpaládio(II) **B**. Paralelamente, o dicalcogeneto de diorganoíla **2** é clivado para formar o calcogenolato de zinco(II) **C**, o qual reage com o intermediário de acilpaládio(II) **B** através de uma etapa de transmetalção, resultando no iodeto de organoilcalcogenozinco **E** e no intermediário **D**. O intermediário **D** por sua vez sofre uma reação de eliminação redutiva levando a formação do produto final **3** ou **6** e a regeneração da espécie catalítica de paládio(0). Considerando o mecanismo envolvido durante a síntese dos calcogenoésteres, acredita-se que a espécie organoilcalcogenozinco **E**, retorne ao ciclo catalítico reagindo com um novo equivalente do intermediário acilpaládio **B**. Tal proposta é consistente com os dados reportados na literatura, os quais podem evidenciar o caráter nucleofílico da espécie **E**.²⁰⁵ Outro dado que corrobora essa evidência, é o fato de que ao utilizarmos apenas

0,55 equivalentes do dicalcogeneto de diorganoíla **2**, um rendimento praticamente quantitativo foi observado para algumas das reações.



ESQUEMA 3.19 - Mecanismo plausível, para a reação de calcogenocarbonilação.

Todos os produtos de selenocarbonilação **3** e de tiocarbonilação **6** foram devidamente caracterizados e a título de exemplo será discutido a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C para o composto **3da**.

No espectro de RMN ^1H da estrutura **3da**, observa-se quatro sinais referentes aos hidrogênios dos dois anéis aromáticos. O primeiro sinal é um duplete em 7,91 ppm com o valor de $J = 8,7$ Hz referente aos dois hidrogênios do anel aromático contendo o grupo metoxila. Na sequência, observa-se dois multipletos em 7,61-7,59 ppm e 7,45-7,39 ppm com integral relativa a 2 e a 3 hidrogênios respectivamente, os quais podem ser atribuídos aos cinco hidrogênios do anel aromático ligado ao selênio. Na região de 6,96 ppm com $J = 8,7$ Hz, pode ser observar os outros dois hidrogênios pertencentes ao anel aromático da metoxila. Por fim, em 3,88 ppm encontra-se um simpleto atribuído aos três hidrogênios da metoxila (**Figura 3.2**).

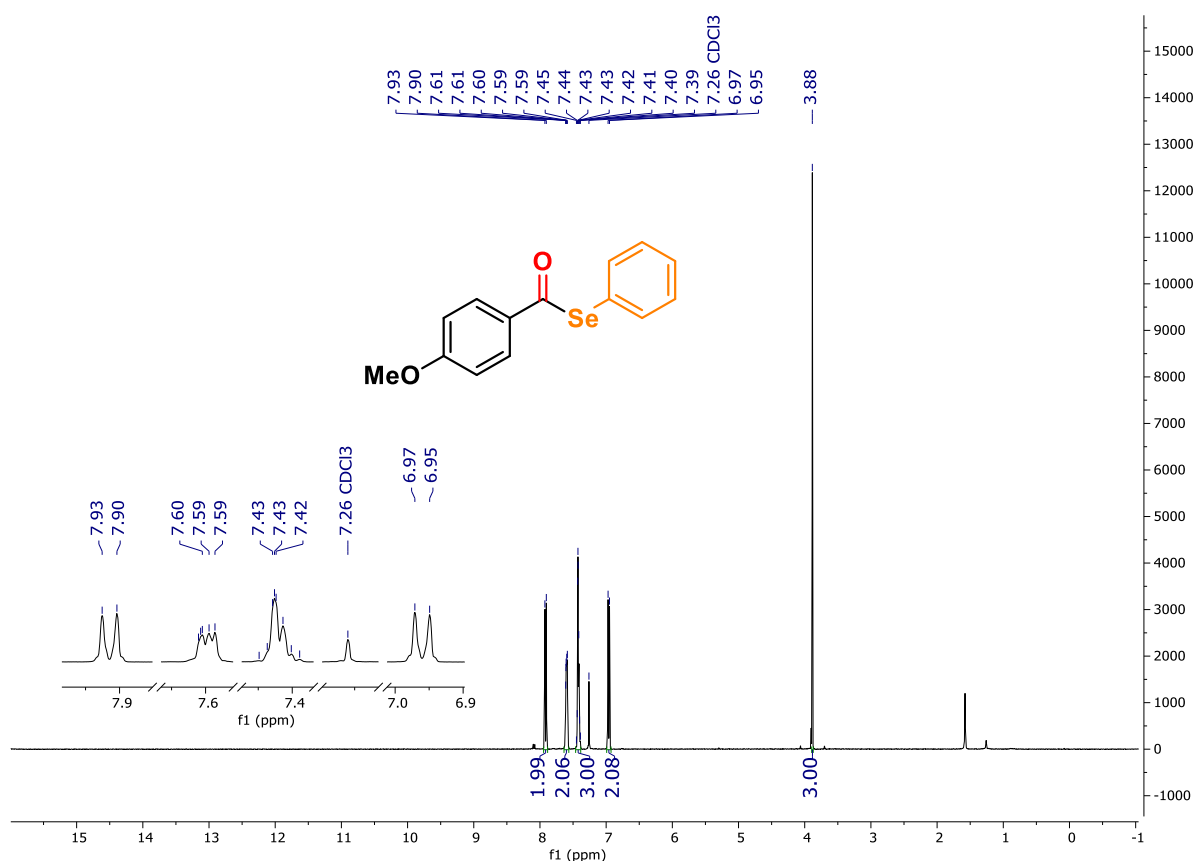


FIGURA 3.2 - RMN ¹H em CDCl₃ do composto Se-fenil 4-metoxibenzoselenolato **3da** a 400 MHz.

No espectro de RMN ¹³C todos os sinais referentes aos carbonos da estrutura **3da** podem ser observados (**Figura 3.3**). Em 191,5 ppm encontra-se o carbono quaternário do grupo carboxila. A estrutura apresenta outros três carbonos quaternários que se encontram com deslocamentos químicos de 164,3 ppm, 131,4 e 126,1 ppm, estes são atribuídos ao carbono ligado a metoxila, ao carbono ligado a carboxila e ao carbono ligado ao átomo de selênio, respectivamente. Outros cinco sinais em 136,6, 129,8, 129,4, 129,1 e 114,2 ppm, podem ser atribuídos aos demais carbonos dos anéis aromáticos. O sinal referente ao carbono do grupo metoxila, apresenta um deslocamento químico de 55,7 ppm. No total foram observados 10 sinais que corroboram com a estrutura do composto **3da**.

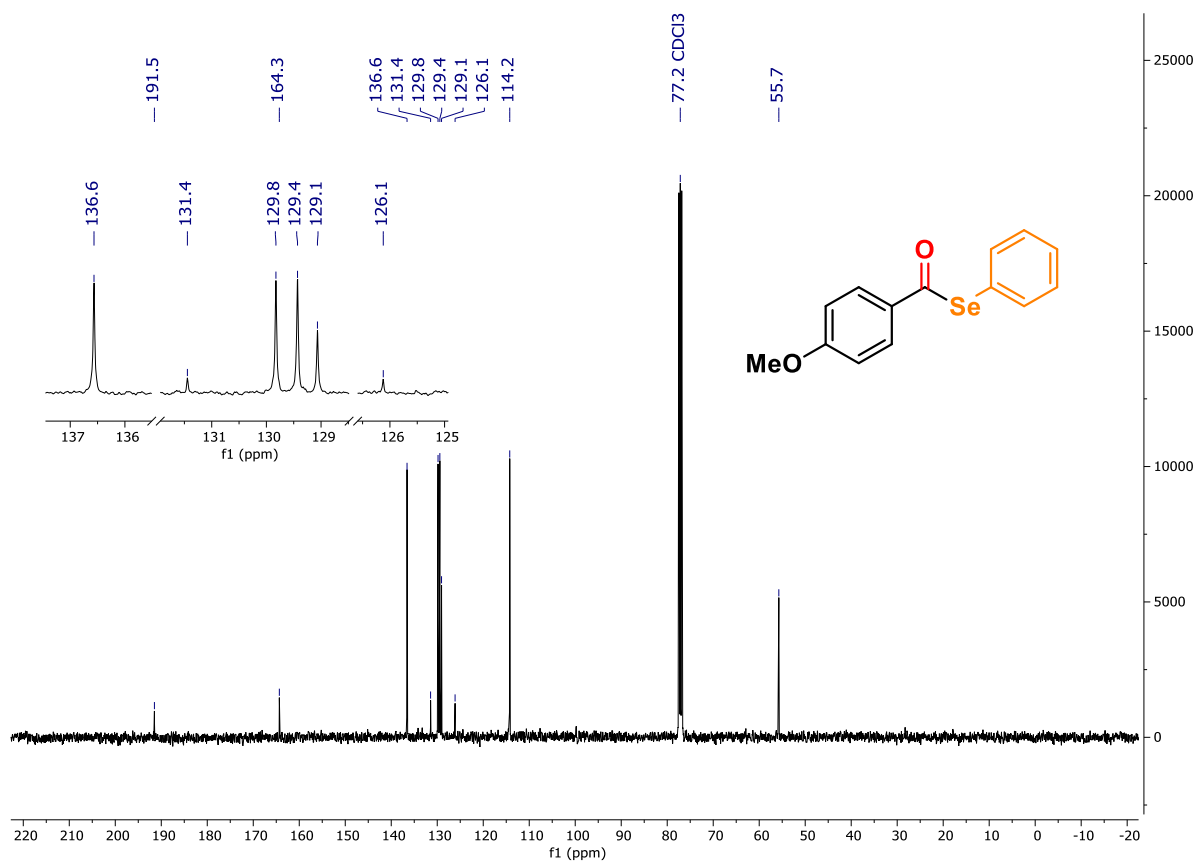


FIGURA 3.3 - RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto Se-fenil 4-metoxibenzoselenolato **3da** a 101 MHz.

3.4 Conclusões

Considerando os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, foi possível realizar algumas considerações frente às reações estudadas.

Neste trabalho, foi desenvolvido uma nova metodologia para a síntese de calcogenoésteres catalisada por paládio com o uso de um reator de duas câmaras (COware). A metodologia procedeu sob condições reacionais brandas na presença do catalisador Pd(PPh₃)₄, sem a necessidade da utilização de outros ligantes de fosfinas.

A geração de CO *ex situ* a partir da desidratação do ácido fórmico em ácido sulfúrico (reação de Morgan), foi eficientemente empregada nas reações carbonilações, proporcionando uma alternativa segura e barata, comparado aos cilindros pressurizados.

O uso de dicalcogenetos como precursores nucleofílicos demonstraram ser uma excelente alternativa ao uso de selenóis e tióis, os quais são difíceis de serem manipulados, por serem facilmente oxidados e por apresentarem mau odor.

Esta metodologia foi aplicada a uma variedade de substratos e, como resultado, 30 estruturas foram obtidas com rendimentos de até 97%. No entanto, o uso de iodetos de arila com grupos retiradores de elétrons necessitou-se do aumento da pressão de CO para melhorar o rendimento de reação dos produtos de carbonilação.

Finalmente, os resultados aqui apresentados resultaram na publicação de um artigo no The Journal of Organic Chemistry (de Albuquerque, D. Y.; Teixeira, W. K. O.; do Sacramento, M.; Alves, D.; Santi, C.; Schwab, R. S.; *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 595–605. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c02608>).²⁰⁶

4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

4.1 Procedimento Experimental Referente ao Trabalho de Aminocarbonilação de 5-Iodo-1,2,3-Triazóis

4.1.1 Considerações Experimentais

Os solventes foram secos de acordo com procedimentos da literatura.²⁰⁷

Todos os reagentes foram adquiridos de fontes comercialmente disponíveis e usados sem mais purificação.

O reator de duas câmaras (COWare) com volume total de 20 mL foi adquirido da Sigma-Aldrich.

As reações foram monitorizadas por cromatografia em camada delgada utilizando Merck Silica Gel GF254. Para cromatografia em coluna foi utilizada sílica flash (Merck Silica Gel - 230-400 mesh).

Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C foram obtidos por meio do espectrômetro Bruker Advance 400 MHz e 101 MHz, respectivamente. Os espectros de RMN ¹H foram reportados de acordo com os sinais residuais de CDCl₃ a $\delta = 7,26$ ppm ou de DMSO-*d*₆ a $\delta = 2,50$ ppm. Os espectros de RMN ¹³C foram reportados de acordo com os sinais residuais de CDCl₃ $\delta = 77,16$ ppm ou de DMSO-*d*₆ $\delta = 39,52$ ppm. As constantes de acoplamento (*J*) foram relatadas em Hertz [Hz] usando a notação padrão para descrever a multiplicidade de sinais.

Espectros de massa de alta resolução foram obtidos, por um espectrômetro Bruker Daltronics, usando ionização por electrospray (ESI).

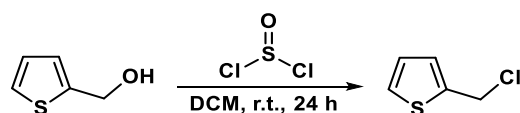
Os valores do ponto de fusão foram medidos em um instrumento BUCHI M-560 a uma taxa de aquecimento de 5 °C.min⁻¹.

As rotações ópticas dos compostos quirais foram medidas em um polarímetro Perkin-Elmer modelo 241.

4.1.2 Síntese dos materiais de partidas

A síntese dos materiais de partida foi realizada conforme metodologias já reportadas na literatura.

4.1.2.1 Procedimento para a síntese de 2-(Clorometil)tiofeno.

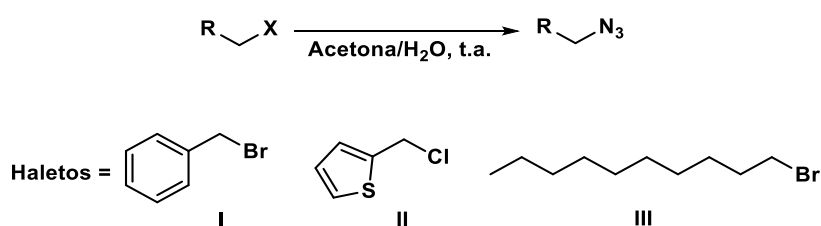


ESQUEMA 4.1 - Síntese do material de partida 2-(clorometil)tiofeno.

Em um balão de uma via, contendo 5 mmol de 2-(hidroximetil)tiofeno ($d = 1,2 \text{ g/mL}$, $V = 0,56 \text{ mL}$) e 20 mL de diclorometano seco a $0 \text{ }^\circ\text{C}$, foi adicionado lentamente e sob agitação 7,5 mmol de cloreto de tionila ($d = 1,64 \text{ g/mL}$, $V = 0,55 \text{ mL}$). A mistura correspondente foi mantida em agitação em temperatura ambiente por 24 horas. Após o término da reação foi adicionado 20 mL de H_2O , e então a mistura resultante foi extraída com duas vezes com 40 mL de diclorometano. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente evaporado sobre pressão reduzida. O produto 2-(clorometil)-tiofeno foi utilizado sem purificações adicionais.

Este procedimento foi baseado na literatura.²⁰⁸

4.1.2.2 Procedimento para a síntese de azidas alquílicas.

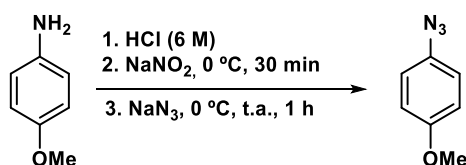


ESQUEMA 4.2 - Síntese de azidas alquílicas.

Em um balão de uma via, foram adicionados 50 mL de uma solução de acetona/ H_2O (3/1), 20 mmol de azida de sódio e 10 mmol de haleto de alquila de interesse (I, II, III ou IV). A mistura foi levada para agitação em temperatura ambiente e monitorada por CCD. Após o consumo do haleto correspondente, foi adicionado 40 mL de H_2O e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 60 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sobre pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, por meio de sílica flash em uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente.

Este procedimento foi baseado na literatura.²⁰⁹

4.1.2.3 Procedimento para a síntese do 1-azida-4-metoxibenzeno.

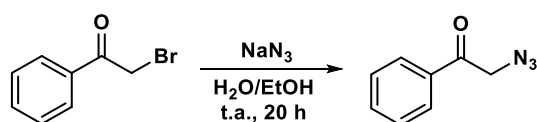


ESQUEMA 4.3 - Síntese da 1-azida-4-metoxibenzeno.

Com um balão de uma via imerso em banho de gelo contendo uma mistura de 4-metoxianilina (0,246 g, 2,0 mmol) e HCl 6M (2 mL), adicionou-se lentamente uma solução de NaNO₂ (0,207 g, 3 mmol dissolvida em 3 mL de H₂O). Após 30 minutos de agitação magnética a 0 °C, foi adicionado 8 mmol de NaN₃ (0,520 g) dissolvido em 6 mL de H₂O. A reação foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por mais uma hora. Em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente evaporado sobre pressão reduzida. O produto 1-azida-4-metoxibenzeno foi utilizado sem purificações adicionais.

Este procedimento foi baseado na literatura.²¹⁰

4.1.2.4 Procedimento para a síntese da 2-azida-1-feniletan-1-ona.

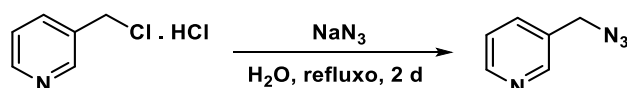


ESQUEMA 4.4 - Síntese da 2-azida-1-feniletan-1-ona.

Em um balão de uma via foram adicionados 10 mmol de 2-bromoacetofenona (1,99 g), 20 mmol de NaN₃ (1,30 g) e 12 mL de uma mistura de H₂O e EtOH (1/2). Após a adição dos reagentes e do solvente, a mistura foi levada para agitação por 20 horas em temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se 20 mL de H₂O para a extração com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente evaporado sobre pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, por meio de sílica flash e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente.

Este procedimento foi baseado na literatura.²¹¹

4.1.2.5 Procedimento para a síntese da 2-picolil-azida.

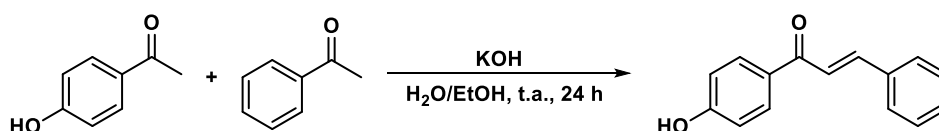


ESQUEMA 4.5 - Síntese da 2-picolil-azida.

Em um balão de duas vias equipado com condensador de refluxo, foram adicionados 8 mmol do cloridrato de 2-(clorometil)piridina (1,312 g), 32 mmol de NaN_3 (2,080 g) e 40 mL de H_2O . Após a adição dos reagentes e solvente, o sistema foi levado para refluxo por 2 dias. Em sequência, a reação foi resfriada até temperatura ambiente para a adição de 20 mL de uma solução de NaHCO_3 5%. A mistura foi extraída com AcOEt (3 x 50 mL) e a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sobre pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, por meio de sílica flash e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente.

Este procedimento foi baseado na literatura.²¹²

4.1.2.6 Procedimento para a síntese do 1-(4-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.

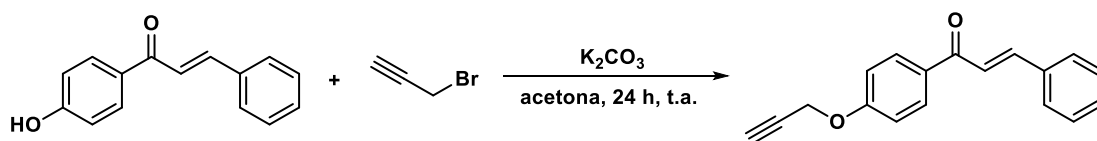


ESQUEMA 4.6 - Síntese da 1-(4-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.

Um balão contendo 20 mmol de 4'-hidroxiacetofenona (2,72 g), 20 mmol de benzaldeído ($d = 1,04 \text{ g/mL}$, $V = 2,04 \text{ mL}$), 60 mmol de NaOH (2,40 g) e 50 mL de EtOH foi levado para agitação por 24 horas em temperatura ambiente. Após agitação, a mistura reacional foi levada ao banho de gelo para adição de uma solução de HCl 10% v/v até pH próximo de 1. A mistura foi agitada por 30 minutos para a precipitação do produto. O sólido formado foi filtrado e seco sobre vácuo. O produto 1-(4-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona foi utilizado sem purificações adicionais.

Este procedimento foi baseado na literatura.²¹³

4.1.2.7 Procedimento para a síntese do 3-fenil-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-prop-2-en-1-ona.

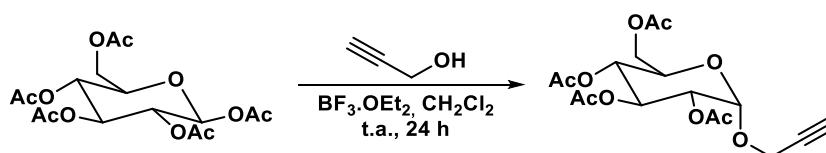


ESQUEMA 4.7 - Síntese da 3-fenil-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-prop-2-en-1-ona.

Em um balão de uma via adicionou-se em sequência 5 mmol de 1-(4-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (1,12 g), 15 mmol de K₂CO₃ (2,07 g), 20 mL de acetona (20 mL) e 10 mmol de brometo de propargila (80% em tolueno, d = 1,335 g/mL, V = 1,11 mL). A mistura foi levada para agitação em temperatura ambiente por 24 horas. Após agitação, o solvente foi removido sobre pressão reduzida e em seguida, adicionou-se cuidadosamente 10 mL de uma solução de HCl 10%. A solução foi extraída com AcOEt (3 x 30 mL) e a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi evaporado sobre pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, por meio de sílica flash e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente.

Este procedimento foi baseado na literatura.⁸⁸

4.1.2.8 Procedimento para a síntese do α-propargil-piranosose.



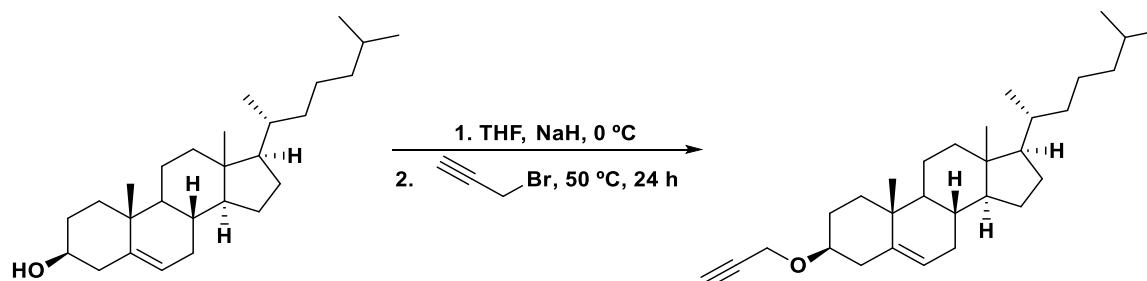
ESQUEMA 4.8 - Síntese de α-propargil-piranosose.

Em um balão de uma via contendo uma solução de 6-(acetoximetil)piranosose-tetra-acetato (1,95 g, 5 mmol) em CH₂Cl₂ (15 mL), foram adicionados 5 mmol de álcool propargílico (80% em tolueno, d = 1,335 g/mL, V = 0,55 mL) e 7,5 mmol de BF₃·OEt₂ (d = 1,15 g/mL, V = 0,925 mL). O frasco de reação foi levado para agitação em temperatura ambiente por 24 horas. Em seguida, adicionou-se 7 mmol de K₂CO₃ e a mistura foi mantida em agitação por mais 1 hora. A mistura de reação foi filtrada, e o resíduo lavado com 50 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com H₂O (3 x 50 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi evaporado

sobre pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, por meio de sílica flash e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente.

Este procedimento foi baseado na literatura.²¹⁴⁻²¹⁶

4.1.2.9 Procedimento para a síntese do propargil colesterol.

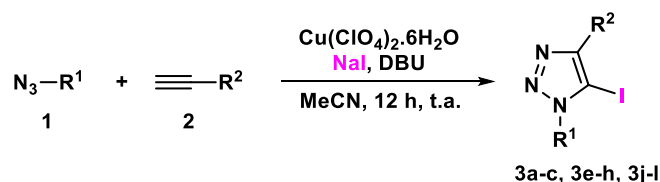


ESQUEMA 4.9 - Síntese do propargil colesterol.

Adicionou-se em sequência a um balão de duas vias equipado com um condensador de refluxo, 5 mmol de colesterol (1,93 g), 15 mL de THF seco e 7,5 mmol de NaH. A mistura foi levada para agitação por 30 minutos em temperatura ambiente. Em seguida, acrescentou-se gota-a-gota 6 mmol de brometo de propargila (d = 1.335 g/mL, 80% in tolueno, 0,668 mL) e a agitação foi mantida por mais 24 horas a 50 °C. Após o término da reação, adicionou-se 10 mL de MeOH e a mistura de solventes foram evaporadas sobre pressão reduzida. Para o sólido residual, foi adicionado 50 mL de CH₂Cl₂, o qual foi lavado com uma solução de NaCl saturado (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi evaporado sobre pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, por meio de sílica flash e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente.

Este procedimento foi baseado na literatura.^{214,217}

4.1.2.10 Procedimento geral para a síntese dos 5-iodo-1,2,3-triazóis (**3a-c**, **3e-h**, **3j-l**).



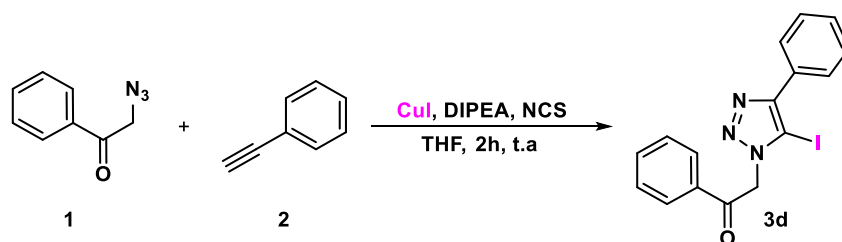
ESQUEMA 4.10 - Síntese de 5-iodo-1,2,3-triazóis.

Em um balão de uma via contendo uma solução de 1 mmol de uma desejada azida em 5 mL de MeCN, foram adicionados 4 mmol de NaI (0,596 g) e 2

mmol de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,741 g). A mistura foi levada para agitação por 5 minutos. Em seguida, 1 mmol de DBU (1 mmol, $d = 1,018 \text{ g/mL}$, $V = 0,15 \text{ mL}$) e 1,15 mmol do alcino de interesse foram adicionados. A reação foi mantida em agitação por 12 horas em temperatura ambiente. Após o período de reação, foram adicionados 150 mL AcOEt e 125 mL de uma solução de NH_4OH (28–30% w/w) na mistura reacional, o qual foi levada com solução saturada de NaCl ($3 \times 100 \text{ mL}$). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sobre pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, por meio de sílica flash e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente.

Este procedimento foi baseado na literatura.¹⁰³

4.1.2.11 Procedimento para a síntese de 2-(5-iodo-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-feniletan-1-ona (**3d**).

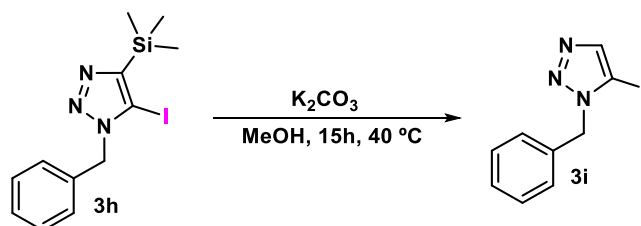


ESQUEMA 4.11 - Síntese de 2-(5-iodo-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-feniletan-1-ona.

Adicionou-se a um balão de uma via 1 mmol da 2-azido-1-feniletan-1-ona (0,1612 g), 1,5 mmol de fenilacetileno ($d = 0,93 \text{ g/mL}$, $V = 0,16 \text{ mL}$), 1,5 mmol de CuI (0,2857 g) e 2 mmol de NCS (0,2671 g). Sequencialmente, foram adicionados 10 mL de THF e 1,5 mmol de DIPEA ($d = 0,742 \text{ g/mL}$, $V = 0,25 \text{ mL}$). Após agitação por 3 horas em temperatura ambiente, o solvente da reação foi evaporado e o sólido residual foi solubilizada com 50 mL de AcOEt, o qual foi lavado com NaCl saturado ($2 \times 50 \text{ mL}$). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sobre pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, por meio de sílica flash e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente.

Este procedimento foi baseado na literatura.¹⁰¹

4.1.2.12 Procedimento para a desproteção do 5-iodo-4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol (3i).



ESQUEMA 4.12 - Desproteção de 5-iodo-4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol.

Em um balão de uma via adicionou-se 0,4 mmol do 5-Iodo-4-trimetilsilil-1,2,3-triazol (0,143 g), 1,2 mmol de K_2CO_3 (0,166 g) e 5 mL de MeOH. O frasco de reação foi levado para agitação por 15 horas a uma temperatura de 40 °C. Após agitação, o solvente da reação foi evaporado e sólido residual foi purificado por meio de cromatografia em coluna utilizando sílica flash e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente.

Este procedimento foi baseado na literatura.¹¹⁰

4.1.2.13 Procedimento geral para a síntese das 5-carboxamidas-1,2,3-triazóis.



ESQUEMA 4.13 - Síntese das 5-carboxamida-1,2,3-triazóis.

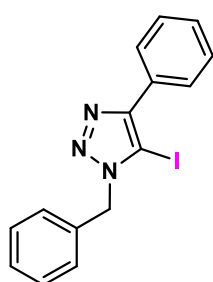
Foram adicionados na Câmara B de um reator de duas câmaras (COWare) seco e flambado, 0,3 mmol de KOH (0,0168 g), 0,2 mmol de 5-iodo-1,2,3-triazol desejado e 5 mol% de $Pd(PPh_3)_4$ (11,55 mg). O reator foi devidamente selado e a atmosfera foi trocada por meio de cinco ciclos consecutivos de vácuo-argônio. Com o uso de seringas e agulhas, 1,0 mL de carbonato de dimetila desgaseificado foi adicionado na Câmara B e 43 μL de H_2SO_4 (0,8 mmol, $d = 1,84$ g/mL) foi adicionado na Câmara A. Finalmente, 0,3 mmol da amina correspondente foi adicionada na Câmara B. Para a geração do monóxido de carbono, o reator foi imerso em um banho de óleo a 100 °C, seguida da adição de 30 μL de ácido fórmico (0,8 mmol, $d = 1,22$

g/mL) na Câmara A. A formação do gás foi observada instantaneamente. Após 10 min apenas a Câmara A foi removida do banho de óleo e a Câmara B foi mantida em agitação por 4 horas a 100 °C. Dentro da capela, o COware foi resfriado a temperatura ambiente e aberto cuidadosamente para eliminar o excesso de monóxido de carbono. A reação foi deixada em agitação por 10 min para garantir que todo o gás fosse eliminado. O bruto reacional foi transferido para um balão de uma via para a evaporação do solvente sob pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado diretamente por cromatografia em coluna, utilizando sílica flash e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente.

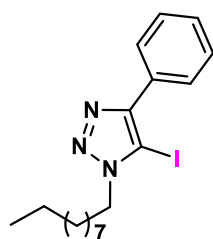
Obs.: Aminas sólidas a temperatura ambiente foram adicionadas na Câmara B após a adição de Pd(PPh₃)₄.

Este procedimento foi baseado na literatura.^{39,40}

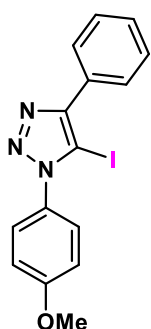
4.1.3 Caracterização dos 5-Iodo-1,4-disubstituídos-1,2,3-triazóis (3)



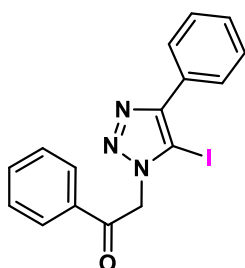
1-benzil-5-iodo-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (3a):^{103,106} Rendimento: 86%; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); p.f.: 140,4-141 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃):** δ 7,96 – 7,93 (m, 2H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,42 – 7,30 (m, 6H), 5,68 (s, 2H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 150,4, 134,5, 130,3, 129,1, 128,8, 128,7, 128,6, 128,0, 127,6, 76,5, 54,5 ppm.



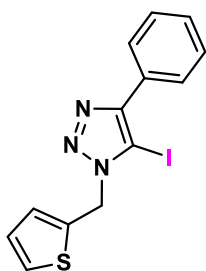
1-decil-5-iodo-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (3b): Rendimento: 56%; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); p.f.: 90,4-90,9 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,95 – 7,92 (m, 2H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 4,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,95 (quintet, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,44 – 1,27 (m, 14H), 0,88 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 149,8, 130,5, 128,6, 127,6, 76,2, 51,1, 32,0, 30,1, 29,6, 29,5, 29,4, 29,2, 26,5, 22,8, 14,2 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₁₈H₂₆IN₃, experimental: 412,1244, Encontrado: 412,1243.



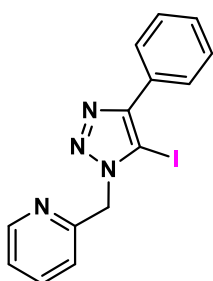
5-iodo-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (3c):¹⁰³ Rendimento: 67%; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (DCM/Hexano/AcOEt – 50/47.5/2.5); **p.f.:** 216,0-216,9 °C; **RMN ¹H (400 MHz, DMSO- *d*₆):** δ 7,96 – 7,93 (m, 2H), 7,57 – 7,52 (m, 4H), 7,48 – 7,43 (m, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 2H), 3,87 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 160,3, 148,9, 130,5, 129,8, 128,8, 128,5, 128,2, 127,2, 114,5, 83,8, 55,7 ppm.



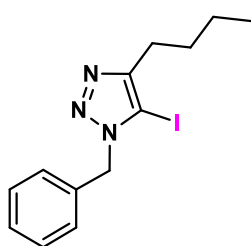
2-(5-iodo-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-feniletan-1-ona (3d):¹²⁰ Rendimento: 37%; Sólido bege; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 153,4-154,6 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8,06 – 8,03 (m, 2H), 8,00 – 7,98 (m, 2H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 2H), 7,51 – 7,47 (m, 2H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 5,95 (s, 2H) ppm; **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 189,5, 150,3, 134,8, 134,1, 130,3, 129,3, 128,8, 128,7, 128,3, 127,6, 78,4, 56,4 ppm.



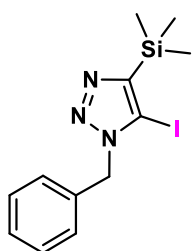
5-iodo-4-fenil-1-(tiofen-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol (3e): Rendimento: 41%; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 155,8-156,4 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,93 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,00 – 6,98 (m, 2H), 5,83 (s, 2H) ppm; **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 150,3, 136,3, 130,3, 128,8, 128,7, 128,2, 127,6, 127,3, 126,9, 76,1, 49,3 ppm; **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₁₃H₁₀IN₃S calculado: 367,9713, experimental: 367,9715.



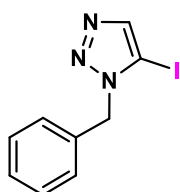
2-((5-iodo-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridina (3f):¹⁰³ Rendimento: 76%; Sólido marrom escuro; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 6/4); **p.f.:** 156-159 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8,61 (ddd, *J* = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,99 – 7,96 (m, 2H), 7,67 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,95 – 7,45 (m, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 7,25 (ddd, *J* = 7,6, 4,9, 1,1 Hz, 1H), 6,97 (dt, *J* = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H) ppm; **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 154,5, 150,4, 149,8, 137,3, 130,3, 128,8, 128,7, 127,5, 123,4, 121,6, 77,3, 56,0 ppm.



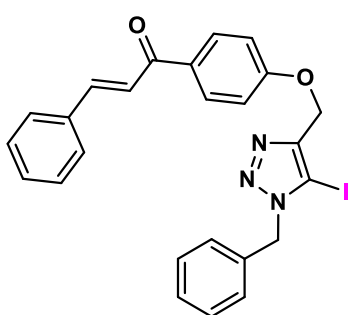
1-benzil-4-butil-5-iodo-1H-1,2,3-triazol (3g):¹²⁰ Rendimento: 67%; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 96,4-96,9 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,36 – 7,22 (m, 5H), 5,56 (s, 2H), 2,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,71 – 1,63 (m, 2H), 1,37 (sext, *J* = 14,6, 7,3 Hz, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 152,7, 134,7, 129,0, 128,5, 127,9, 78,2, 54,2, 31,2, 26,0, 22,4, 13,9 ppm.



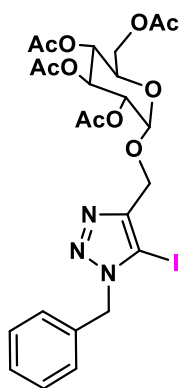
1-benzil-5-iodo-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol (3h):¹¹⁰ Rendimento: 22%; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2) **p.f.:** 105,5-107,3 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,36 – 7,31 (m, 3H), 7,28 – 7,25 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 0,39 (s, 9H) ppm; **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 151,4, 134,7, 128,9, 128,5, 128,0, 84,8, 53,6, -1,2 ppm.



1-benzil-5-iodo-1H-1,2,3-triazol (3i):¹¹⁰ Rendimento: 86%; Sólido Branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 95,8-96,6 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,68 (s, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 3H), 7,20 – 7,18 (m, 2H), 5,53 (s, 2H) ppm; **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 141,7, 134,4, 129,0, 128,6, 127,9, 77,6, 54,0 ppm.



1-(4-((1-benzil-5-iodo-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (3j): Rendimento: 73%; Sólido amarelado; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 154,9-155,9 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8,06 – 8,02 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,65 – 7,63 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,43 – 7,39 (m, 3H), 7,38 – 7,32 (m, 3H), 7,29 – 7,27 (m, 2H), 7,14 – 7,10 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 5,21 (s, 2H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 188,9, 162,1, 147,4, 144,2, 135,2, 134,1, 131,7, 130,9, 130,5, 129,1, 129,1, 128,8, 128,5, 128,0, 122,0, 114,9, 80,8, 61,9, 54,5 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₂₅H₂₀I_N₃O₂ calculado: 522,0673, experimental: 522,0680.



2-(acetoximetil)-6-((1-benzil-5-iodo-1H-1,2,3-triazol-4-il)

metoxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (3k): Rendimento:

83%; Sólido Branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2);

p.f.: 55-57,1 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,37 – 7,31 (m, 3H), 7,26

(dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 2H), 5,59 (q, *J* = 25,2, 15,2 Hz, 2H), 5,14 (t, *J* = 9,3

Hz, 1H), 5,08 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,96 (dd, *J* = 9,2, 8,0 Hz, 1H), 4,79 (q,

J = 15,5, 12,8 Hz, 2H), 4,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 – 4,11 (m, 2H),

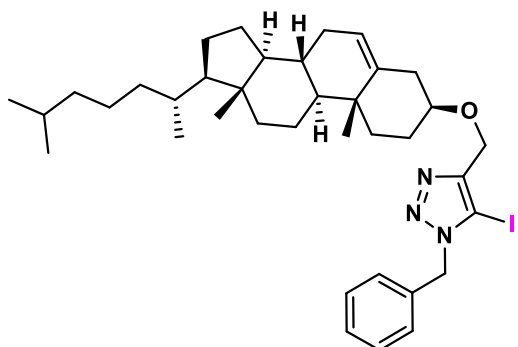
3,71 (ddd, *J* = 9,6, 4,5, 2,4 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,96 (s,

3H), 1,82 (s, 3H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 170,8, 170,4, 169,5, 169,4,

148,0, 134,1, 129,1, 128,8, 128,0, 98,9, 81,0, 72,9, 72,0, 71,2, 68,4, 61,90, 61,8, 54,5,

20,9, 20,8, 20,7. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₂₄H₂₈I_N₃O₁₀ calculado: 646,0892,

experimental: 646,0896.



1-benzil-4-((colesterol)metil)-5-iodo-1H-

1,2,3-triazol (3l): Rendimento: 93%; Sólido

branco; Cromatografia em coluna:

(Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 153,8-154,1 °C;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36 – 7,31 (m,

3H), 7,28 – 7,26 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,34 (dt,

J = 5,5, 2,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,31 (tt, *J* =

11,2, 4,5 Hz, 1H), 2,41 (ddd, *J* = 13,2, 4,8, 2,3 Hz, 1H), 2,29 – 2,21 (m, 1H), 2,03 –

1,93 (m, 3H), 1,88 – 1,78 (m, 2H), 1,61 – 1,42 (m, 7H), 1,40 – 1,23 (m, 4H), 1,19 –

1,03 (m, 7H), 1,01 – 0,97 (m, 5H), 0,92 (s, 2H), 0,90 (s, 2H), 0,87 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H),

0,85 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 0,67 (s, 3H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 149,3, 140,9,

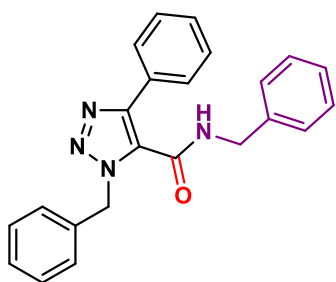
134,3, 129,0, 128,6, 128,0, 121,9, 80,3, 78,9, 61,4, 56,9, 56,3, 54,3, 50,3, 42,4, 39,9,

39,6, 39,0, 37,3, 37,0, 36,3, 35,9, 32,1, 32,0, 28,4, 28,3, 28,1, 24,4, 23,9, 23,0, 22,7,

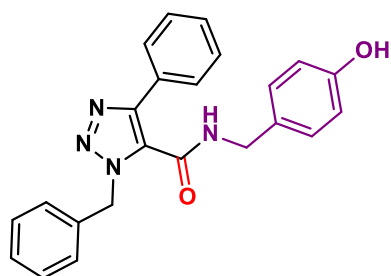
21,2, 19,5, 18,8, 12,0 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₃₇H₅₄I_N₃O calculado:

684,3384, experimental: 684,3396.

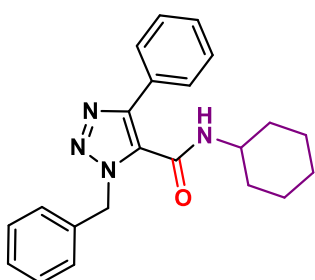
4.1.4 Caracterização dos 1,2,3-triazóis-1,4,5-trisubstituídos (6)



N,1-dibenzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6aa): Rendimento: 93%; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 142,2-142,9 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7,57 – 7,54 (m, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 8H), 7,26 – 7,21 (m, 3H), 7,02 – 6,99 (m, 2H), 6,04 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,41 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)**: δ 158,8, 146,5, 136,7, 135,4, 129,6, 129,3, 129,1, 128,9, 128,8, 128,7, 128,5, 128,4, 127,9, 127,9, 127,1, 53,5, 43,7 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₂₃H₂₀N₄O calculado: 369,1710, experimental: 369,1702.

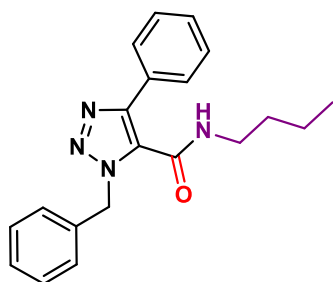


1-benzil-N-(4-hidroxibenzil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6ab): Rendimento: 70%; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt/MeOH – 75/20/5); **p.f.:** 159,6-160,6 °C; **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 9,39 (s, 1H), 9,33 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,65 – 7,61 (m, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 6H), 7,22 – 7,19 (dd, *J* = 6,7, 2,9 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,29 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 159,2, 156,6, 143,7, 135,3, 130,0, 129,7, 129,4, 128,7, 128,4, 128,2, 128,0, 126,6, 115,1, 52,1, 42,5 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₂₃H₂₀N₄O₂ calculado: 385,1659, experimental: 385,1659.

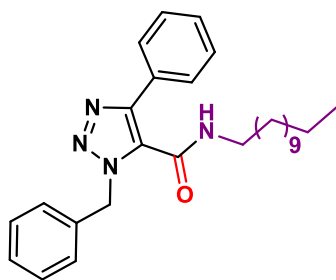


1-benzil-N-ciclohexil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6ac): Rendimento: 98%; Sólido bege; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 189,5-189,9 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7,66 – 7,63 (m, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 3H), 7,38 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 2H), 7,34 – 7,28 (m, 3H), 5,86 (s, 2H), 5,58 – 5,52 (m, 1H), 3,83 (tdt, *J* = 10,4, 8,1, 4,0 Hz, 1H), 1,74 – 1,70 (m, 2H), 1,57 – 1,49 (m, 3H), 1,35 – 1,24 (m, 2H), 1,10 – 0,99 (m, 1H), 0,92 – 0,80 (m, 2H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)**: δ 158,0, 146,1, 135,5, 129,8, 129,4, 129,0, 128,8, 128,8, 128,6, 128,5, 127,6, 53,5, 48,6, 32,3, 25,3,

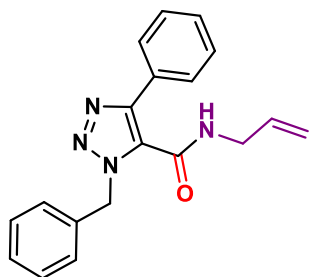
24,5 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z $[M+H]^+$ para $C_{22}H_{24}N_4O$ calculado: 361,2023, experimental: 361,2024.



1-benzil-N-butyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6ad): Rendimento: 95%; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 134,4-134,7 °C. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,63 – 7,61 (m, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 3H), 7,38 – 7,36 (m, 2H), 7,34 – 7,28 (m, 3H), 5,87 (s, 2H), 5,70 (s, 1H), 3,22 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,28 (quint, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,10 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,82 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H) ppm. **RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 158,9, 146,2, 135,4, 129,9, 129,4, 129,1, 128,8, 128,8, 128,5, 127,5, 53,5, 39,5, 31,0, 20,0, 13,7 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z $[M+H]^+$ para $C_{20}H_{22}N_4O$ calculado: 335,1866, experimental: 335,1865.

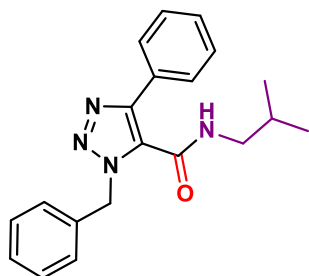


1-benzil-N-dodecil-4-phenil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6ae): Rendimento: 95%; Sólido bege; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 103,9-104,4 °C. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,64 – 7,61 (m, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 3H), 7,38 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 2H), 7,34 – 7,28 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 5,70 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,21 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,33 – 1,18 (m, 18H), 1,12 – 1,02 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H) ppm. **RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 158,9, 146,2, 135,5, 130,0, 129,4, 129,1, 128,8, 128,8, 128,5, 128,5, 127,5, 53,5, 39,8, 32,0, 29,7, 29,7, 29,6, 29,5, 29,3, 29,0, 26,9, 22,8, 14,2 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z $[M+H]^+$ para $C_{28}H_{38}N_4O$ calculado: 447,3118, experimental: 447,3119.



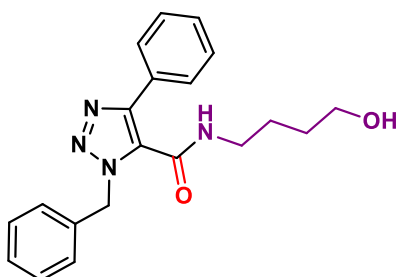
N-aliil-1-benzil-4-phenil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6af): Rendimento: 74%; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 154,5-154,9 °C. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,62 (dt, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 3H), 7,37 (dt, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 5,81 – 5,78 (m, 1H), 5,62 (ddt, $J = 17,1, 10,4, 5,7$ Hz, 1H), 5,02 (dq, $J = 10,3, 1,2$ Hz, 1H), 4,89 (dq, $J = 17,1, 1,6$ Hz, 1H), 3,85 (tt, $J =$

5,8, 1,5 Hz, 2H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 158,8, 146,4, 135,4, 132,6, 129,8, 129,5, 129,2, 128,9, 128,8, 128,5, 127,2, 117,3, 53,6, 42,0 ppm. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺** para C₁₉H₁₈N₄O calculado: 319,1553, experimental: 319,1555.



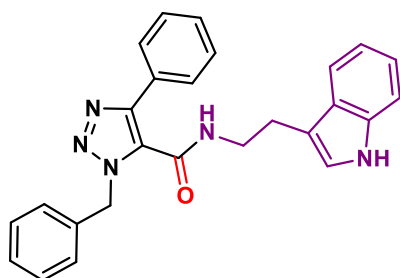
1-benzil-N-isobutyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6ag): Rendimento: 74%; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 143,4-143,8 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,62 (dt, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 2H), 7,48 – 7,40 (m, 3H), 7,37 (dt, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 2H), 7,34 – 7,28 (m, 3H), 5,89 (s, 2H), 5,75 – 5,73 (m, 1H), 3,04 (dd, *J* = 6,8, 6,1 Hz,

2H), 1,56 (noneto, *J* = 6,7 Hz, 1H), 0,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 158,9, 146,3, 135,5, 130,0, 129,5, 129,2, 128,9, 128,8, 128,5, 127,4, 53,6, 47,1, 28,2, 20,0 ppm. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺** para C₂₀H₂₂N₄O calculado: 335,1866, experimental: 335,1865.



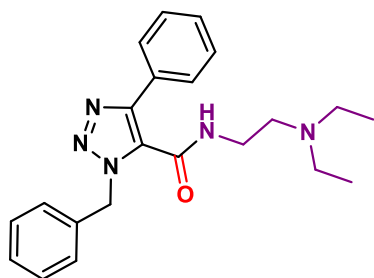
1-benzil-N-(4-hidroxiutil)-4-phenil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6ah): Rendimento: 81%; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt/MeOH – 75/20/5); **p.f.:** 117,6-119,1 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,61 – 7,58 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 3H), 7,35 – 7,26 (m, 5H), 6,15 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,46

(t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,24 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,41 (quint, *J* = 7,1, 6,6 Hz, 2H), 1,38 – 1,27 (m, 2H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 159,0, 146,2, 135,4, 129,9, 129,3, 129,1, 128,8, 128,7, 128,5, 128,4, 127,6, 62,2, 53,5, 39,5, 29,6, 25,7 ppm. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺** para C₂₀H₂₂N₄O₂ calculado: 351,1816, experimental: 351,1815.



N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1-benzil-4-phenil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6ai): Rendimento: 97%; Sólido bege; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2) **p.f.:** 70,2-72,1 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,96 (s, 1H), 7,41 – 7,39 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 3H), 7,25 – 7,16 (m, 7H), 7,12 – 7,08 (m, 1H), 7,01 – 6,97 (m, 1H),

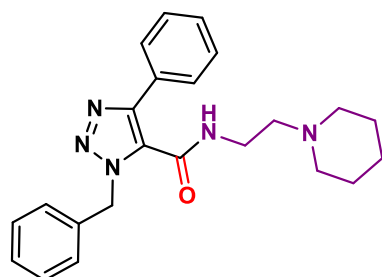
6,42 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,75 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,52 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,74 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H) ppm. **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 158,9, 146,3, 136,5, 135,4, 129,8, 129,3, 129,0, 128,9, 128,7, 128,5, 127,4, 127,0, 122,4, 122,0, 119,6, 118,6, 112,0, 111,4, 53,5, 39,7, 24,7 ppm. **HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$** para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ calculado: 422,1975, experimental: 422,1976.



1-benzil-N-(2-(dietilamino)etil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6aj):

Rendimento: 98%; Sólido bege; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt/MeOH – 75/20/5); **p.f.:** 82,0-83,1 °C. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,64 – 7,62 (m, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 5H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,27 (q, $J = 5,4$ Hz, 2H),

2,33 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 0,68 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H) ppm. **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 158,9, 146,4, 135,5, 130,0, 129,2, 129,0, 128,8, 128,7, 128,5, 128,4, 127,6, 53,5, 50,4, 46,1, 37,2, 11,3 ppm. **HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$** para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ calculado: 378,2288, experimental: 378,2288.

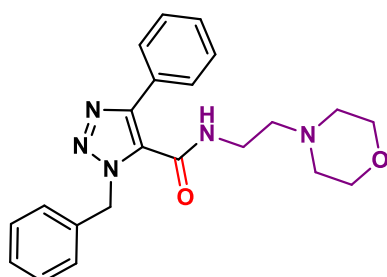


1-benzil-4-fenil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6ak):

Rendimento: 91%; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt/MeOH – 78/20/2); **p.f.:** 135,2-135,7 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,65 – 7,62 (m, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 5H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 5,88 (s,

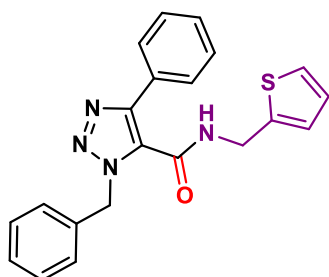
2H), 3,32 (q, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,22 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,09 (s, 4H), 1,34 – 1,17 (m, 6H) ppm. **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 158,7, 146,3, 135,5, 130,0, 129,2, 128,9, 128,7, 128,7, 128,5, 128,3, 127,5, 56,2, 54,0, 53,4, 36,2, 25,7, 24,1 ppm. **HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$** para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ calculado: 390,2288, experimental: 390,2289.



1-benzil-N-(2-morfolinoetil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6al):

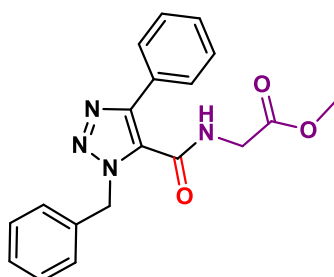
Rendimento: 96%; Sólido Branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt/MeOH – 75/20/5); **p.f.:** 124,5-124,7 °C. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,65 – 7,62 (m, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 5H), 7,35

– 7,27 (m, 3H), 6,36 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,37 – 3,32 (m, 6H), 2,28 (t, $J = 5,9$, 2H), 2,16 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H) ppm. **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 158,7, 146,5, 135,5, 130,1, 129,3, 129,0, 128,9, 128,8, 128,6, 128,4, 127,3, 66,7, 56,1, 53,5, 53,0, 35,7 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ calculado: 392,2081, experimental: 392,2083.



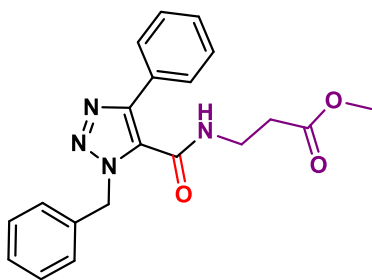
1-benzil-4-phenil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6am): Rendimento: 81%; Sólido bege; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 121,7-122,6 °C. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,56 – 7,52 (m, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 8H), 7,21 (dd, $J = 5,1$, 1,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 5,1$, 3,5 Hz, 1H), 6,78 (dq, $J = 3,5$, 0,9 Hz, 1H),

6,13 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,58 (dd, $J = 6,0$, 0,8 Hz, 2H) ppm. **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 158,6, 146,5, 138,8, 135,3, 129,5, 129,3, 129,1, 128,9, 128,7, 128,5, 128,5, 127,0, 126,9, 126,8, 125,7, 53,6, 38,2 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ calculado: 375,1274, experimental: 375,1271.



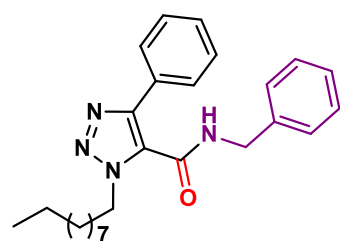
Metil-(1-benzil-4-phenil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil) glicinato (6an): Rendimento: 17% (4 horas de reação), 33% (24 horas de reação), em ambos foram utilizados 3 equivalentes de KOH; Sólido bege; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 134,1-134,7 °C. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,70 – 7,67 (m, 2H), 7,50 – 7,44 (m,

3H), 7,40 – 7,37 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,01 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H) ppm. **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 169,1, 158,9, 147,0, 135,4, 129,7, 129,6, 129,2, 129,1, 128,9, 128,5, 128,5, 126,4, 53,8, 52,6, 41,3 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ calculado: 351,1452, experimental: 351,1453.



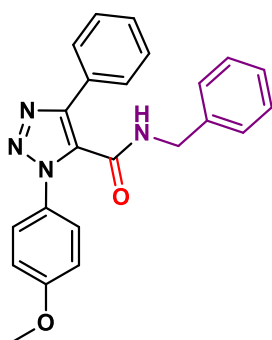
Metil-3-(1-benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida)propanoato (6a):

Rendimento: 58%, uso 3 equivalentes de KOH; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 145,1-145,6 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,61– 7,58 (m, 2H), 7,46 – 7,40 (m, 3H), 7,36 – 7,28 (m, 5H), 6,23 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,48 (q, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,39 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 172,1, 159,0, 146,5, 135,4, 129,7, 129,3, 129,1, 128,8, 128,7, 128,5, 128,4, 127,2, 53,5, 51,9, 34,9, 33,3 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₂₀H₂₀N₄O₃ calculado: 365,1608, experimental: 365,1608.



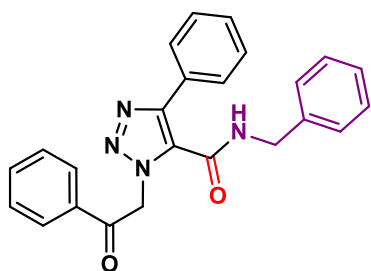
N-benzil-1-decil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6b):

Rendimento: 65%; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 91,7-92,6 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,54 – 7,51 (m, 2H), 7,39 – 7,27 (m, 6H), 7,17 – 7,14 (m, 2H), 6,20 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,49 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,92 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,37 – 1,26 (m, 14H), 0,88 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 158,9, 146,2, 136,8, 129,8, 129,3, 129,1, 128,9, 128,8, 128,1, 128,0, 127,3, 50,6, 43,9, 32,0, 30,6, 29,6, 29,6, 29,4, 29,2, 26,7, 22,8, 14,2 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₂₆H₃₄N₄O calculado: 419,2805, experimental: 419,2807.

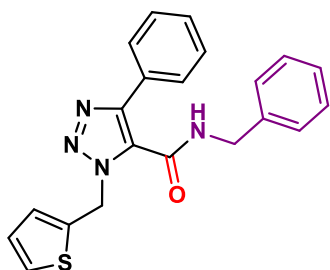


N-benzil-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6c):

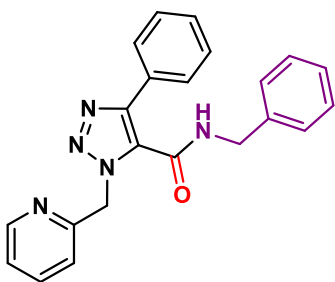
Rendimento: 66%; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (DCM/Hexano/AcOEt – 50/48/2); **p.f.:** 143,3-145,0 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,64 (dd, *J* = 7,4, 2,2 Hz, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 3H), 7,20 – 7,16 (m, 3H), 6,98 (dd, *J* = 7,3, 2,2 Hz, 2H), 6,91 – 6,87 (m, 2H), 6,25 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 160,7, 159,5, 145,7, 136,7, 129,5, 129,4, 129,1, 129,0, 128,9, 128,2, 128,0, 127,8, 126,2, 114,6, 55,7, 44,2 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₂₃H₂₀N₄O₂ calculado: 385,1659, experimental: 385,1651.



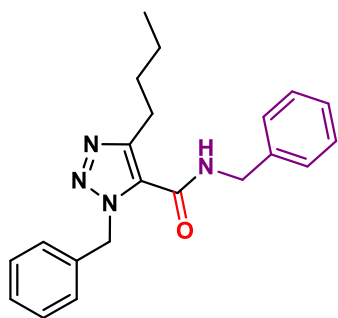
***N*-benzil-1-(2-oxo-2-*feniletil*)-4-*fenil*-1*H*-1,2,3-triazol-5-*carboxamida* (6da):** Rendimento: 71%; Sólido branco; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 183,9-184,8 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8,03 – 8,01 (m, 2H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 3H), 7,28 – 7,25 (m, 3H), 7,13 – 7,10 (m, 2H), 6,32 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,42 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 190,9, 158,8, 146,3, 136,7, 134,5, 134,3, 129,7, 129,5, 129,2, 128,8, 128,3, 128,2, 127,8, 56,5, 43,7 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₂₄H₂₀N₄O₂ calculado: 397,1659, experimental: 397,1655.



***N*-benzil-4-*fenil*-1-(*tiofen*-2-*ilmetil*)-1*H*-1,2,3-triazol-5-*carboxamida* (6ea):** Rendimento: 71%; Sólido bege; Cromatografia em coluna: (DCM/Hexano/AcOEt – 50/48/2); **p.f.:** 153,7-154,7 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,55 – 7,53 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 3H), 7,29 – 7,26 (m, 4H), 7,17 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,11 – 7,09 (m, 2H), 6,96 – 6,93 (m, 1H), 6,14 – 6,11 (m, 3H), 4,48 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 158,7, 146,5, 137,1, 136,7, 129,6, 129,4, 129,1, 128,9, 128,5, 128,0, 128,0, 127,1, 126,9, 126,7, 48,1, 43,9 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₂₁H₁₈N₄OS calculado: 375,1274, experimental: 375,1277.



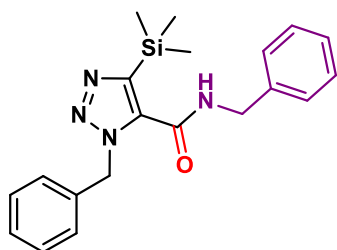
***N*-benzil-4-*fenil*-1-(*piridin*-2-*ilmetil*)-1*H*-1,2,3-triazol-5-*carboxamida* (6fa):** Rendimento: 98%; Sólido amarelado; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 6/4); **p.f.:** 130,1-131,4 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8,46 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,32 (ddd, *J* = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,82 – 7,78 (m, 2H), 7,72 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 4H), 7,29 – 7,26 (m, 3H), 7,24 – 7,19 (m, 3H), 5,84 (s, 2H), 4,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 159,1, 154,3, 149,4, 146,5, 137,7, 137,2, 129,9, 129,1, 129,0, 128,8, 128,4, 128,1, 127,8, 123,6, 122,9, 54,2, 44,2 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₂₂H₁₉N₅O calculado: 370,1662, experimental: 370,1662.



N,1-dibenzil-4-butyl-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida

(6ga): Rendimento: 86%; Sólido amarelado; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 90,0-91,4 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,25 – 7,18 (m, 8H), 7,10 – 7,08 (m, 2H), 6,00 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,48 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,64 – 1,56 (m, 2H), 1,25 (sext,

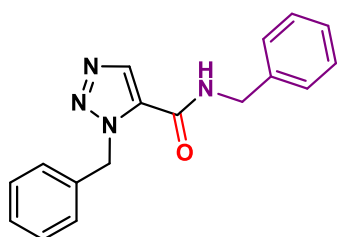
J = 14,7, 7,4 Hz, 2H), 0,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 159,2, 147,2, 137,2, 135,6, 129,0, 128,9, 128,4, 128,2, 128,0, 127,8, 127,6, 53,3, 43,9, 31,5, 26,1, 22,5, 13,8 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₂₁H₂₄N₄O calculado: 349,2023, experimental: 349,2022.



N,1-dibenzil-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-5-

carboxamida (6ha): Rendimento: 47%; Sólido esverdeado; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 66,5-68,0 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,35 – 7,27 (m, 7H), 7,22 – 7,19 (m, 2H), 7,13 – 7,10 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,99

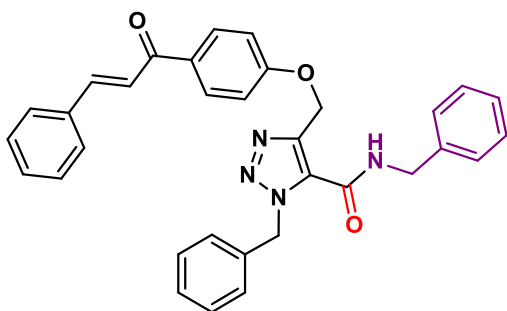
(d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 0,31 (s, 9H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 148,4, 138,3, 135,4, 134,0, 129,1, 128,9, 128,3, 128,1, 127,9, 127,4, 54,0, 50,2, -0,5, ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₂₀H₂₄N₄OSi calculado: 365,1792, experimental: 365,1803.



N,1-dibenzil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6ia):

Rendimento: 98%; Sólido esverdeado; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 83,1-85,5 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,89 (s, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 8H), 7,22 – 7,18 (m, 2H), 6,87 – 6,84 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,53 (d, *J*

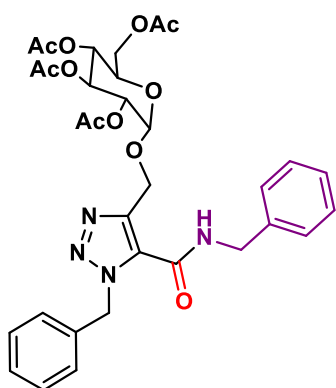
= 5,7 Hz, 2H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 158,0, 137,3, 135,4, 128,9, 128,9, 128,7, 128,5, 128,4, 127,9, 127,5, 127,4, 53,3, 43,7 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₁₇H₁₆N₄O calculado: 293,1397, experimental: 293,1391.



N,1-dibenzil-4-((4-cinamoilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (6ja):

Rendimento: 73%; Sólido bege; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); **p.f.:** 132,8-133,7 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,95 – 7,92 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,66 –

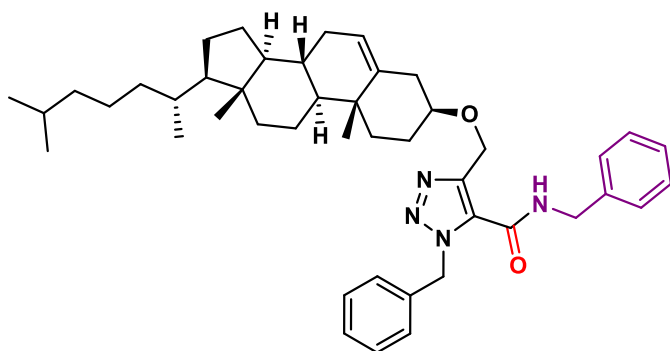
7,63 (m, 2H), 7,56 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 3H), 7,40 – 7,37 (m, 2H), 7,34 – 7,30 (m, 3H), 7,25 – 7,21 (m, 3H), 7,16 – 7,13 (m, 2H), 6,86 – 6,82 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,53 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 188,7, 160,3, 157,7, 144,7, 141,4, 136,8, 135,2, 135,0, 132,6, 131,0, 130,7, 130,4, 129,1, 129,0, 128,9, 128,6, 128,5, 128,1, 128,0, 121,7, 114,7, 62,4, 53,7, 44,3 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₃₃H₂₈N₄O₃ calculado: 529,2234, experimental: 529,2225.



2-(acetoximetil)-6-((1-benzil-5-(benzilcarbamoi)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (6ka):

Rendimento: 89%; Sólido esverdeado; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 1/1); **p.f.:** 51,5-52,9 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,58 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 10H), 5,92 (q, *J* = 43,6, 14,2 Hz, 2H), 5,09 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,97 – 4,87 (m, 3H), 4,70 (dd, *J* = 9,6, 8,1 Hz, 1H), 4,60 – 4,46 (m, 3H), 4,16 (dd, *J* = 12,4, 5,1

Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 12,4, 2,3 Hz, 1H), 3,64 (ddd, *J* = 10,1, 5,1, 2,3 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,61 (s, 3H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 170,6, 170,1, 169,6, 169,5, 157,9, 142,2, 137,5, 135,3, 130,0, 128,9, 128,9, 128,6, 128,0, 127,9, 99,8, 72,4, 72,2, 71,0, 68,0, 63,2, 61,8, 53,5, 43,8, 20,8, 20,7, 20,6, 20,3 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₃₂H₃₆N₄O₁₁ calculado: 653,2453, experimental: 653,2455.



***N,1-dibenzil-4-((colesterol)metil)-
1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida***

(6la): Rendimento: 95%; Sólido marrom; Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 8/2); p.f.: 125,0-126,7 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8,67 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H),

7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 6H), 7,24 – 7,21 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 5,22 – 5,20 (m, 1H), 4,79 – 4,72 (m, 2H), 4,56 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,18 (tt, *J* = 11,3, 4,5 Hz, 1H), 2,10 (ddd, *J* = 13,1, 5,0, 2,3 Hz, 1H), 2,04 – 1,88 (m, 3H), 1,82 (dtd, *J* = 13,1, 9,4, 5,9 Hz, 1H), 1,71 (dt, *J* = 13,2, 3,6 Hz, 1H), 1,65 – 1,48 (m, 5H), 1,45 – 1,31 (m, 6H), 1,27 – 1,21 (m, 1H), 1,17 – 0,95 (m, 9H), 0,92 (s, 2H), 0,90 (s, 2H), 0,87 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 0,86 – 0,84 (m, 6H), 0,66 (s, 3H) ppm. **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 158,2, 143,9, 139,8, 137,6, 135,7, 129,7, 128,9, 128,8, 128,5, 128,3, 127,9, 127,9, 122,6, 79,4, 61,9, 56,8, 56,2, 53,6, 50,1, 43,7, 42,4, 39,8, 39,6, 38,6, 37,0, 36,8, 36,3, 35,9, 32,0, 31,9, 28,3, 28,1, 28,0, 24,4, 23,9, 23,0, 22,7, 21,1, 19,4, 18,8, 12,0, ppm. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M+H]⁺ para C₄₅H₆₂N₄O₂ calculado: 691,4946, experimental: 691,4942.

4.2 Procedimento Experimental Referente ao Trabalho de Síntese de Calcogenoésteres

4.2.1 Considerações Experimentais

Os solventes foram secos de acordo com procedimentos da literatura.²⁰⁷

Todos os reagentes foram adquiridos de fontes comercialmente disponíveis e usados sem mais purificação.

O reator de duas câmaras (COWare) com volume total de 20 mL foi adquirido pela Sigma-Aldrich.

A reação escalonada foi realizada em um reator de duas câmaras (COWare) com volume total de 184 mL.

As reações foram monitorizadas por cromatografia em camada delgada utilizando Merck Silica Gel GF254. Para cromatografia em coluna foi utilizada sílica flash (Merck Silica Gel - 230-400 mesh).

Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C foram obtidos por meio do espectrômetro Bruker Advance 400 MHz e 101 MHz, respectivamente. Os espectros de ¹H RMN foram reportados de acordo com o sinal residual de CDCl₃ a $\delta = 7,26$ ppm. Os espectros de ¹³C RMN foram reportados de acordo com o sinal residual de CDCl₃ $\delta = 77,16$ ppm. As constantes de acoplamento (*J*) foram relatadas em Hertz [Hz] usando a notação padrão para descrever a multiplicidade de sinais.

Espectros de massa de alta resolução foram obtidos, por um espectrômetro Bruker Daltronics, usando ionização por electrospray (ESI).

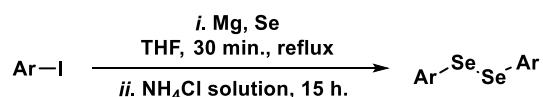
Os valores do ponto de fusão foram medidos em um instrumento BUCHI M-560 a uma taxa de aquecimento de 5 °C.min⁻¹.

As rotações ópticas foram obtidas usando um Polarímetro Perkin Elmer Modelo 241.

4.2.2 Síntese dos materiais de partidas

A síntese dos materiais de partida foi realizada conforme metodologias já reportadas na literatura.

4.2.2.1 Procedimento para a síntese dos disselenetos de diarila

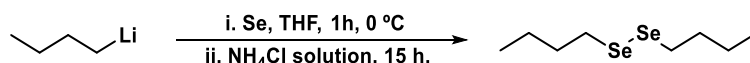


ESQUEMA 4.14 - Síntese dos disselenetos de diarila.

Sob agitação magnética, foram adicionados a um balão de fundo redondo de três vias com capacidade de 250 mL, equipado com um condensador de refluxo e funil de adição, 55 mmol de magnésio metálico (1,33 g) e alguns cristais de iodo. O frasco de reação foi flambado sob atmosfera de nitrogênio para a adição de 50 mL de THF anidro. Em seguida, aproximadamente 17% de uma solução do desejado haleto de arila (50 mmol) em 50 mL de THF foi adicionada. Neste momento, observa-se a mudança da cor na mistura de reacional de amarelada para incolor, que indica o início da formação do reagente Grignard. Após a mudança de cor, a solução restante do haleto de arila em THF foi adicionada em forma de gota com o auxílio de um funil de adição. A reação foi agitada à temperatura ambiente até que o consumo do magnésio. Em sequência, 50 mmol de selênio elementar (3,95 g) foi adicionado em pequenas porções por aproximadamente 30 minutos e a reação foi refluxada por 1 hora. Após o tempo de refluxo, o frasco de reação foi resfriado em um banho de gelo e uma solução saturada de cloreto de amônio foi adicionada lentamente. Com o frasco aberto, a mistura foi agitada para a oxidação do selenol a disseleneto, por cerca de 15 horas. A solução foi extraída quatro vezes com acetato de etila e a fase orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O disseleneto correspondente foi obtido após a recristalização em hexano.

Este procedimento foi baseado na literatura.²¹⁸

4.4.2.2 Procedimento para a síntese do disseleneto de dibutila



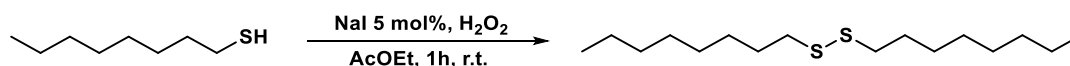
ESQUEMA 4.15 - Síntese do disseleneto de dibutila.

Sob agitação magnética, foram adicionados a um balão de fundo redondo de três vias com capacidade de 250 mL, 50 mmol de selênio elementar (3,95 g) e 50 mL de THF seco. O frasco de reação foi colocado em um banho de gelo para

a adição gota-a-gota de 1,1 equivalente de *n*-butil-lítio. A reação foi mantida sob agitação por 1 hora. Em seguida, o frasco de reação foi resfriado novamente em um banho de gelo e então uma solução saturada de cloreto de amônio foi adicionada lentamente. Com o frasco aberto, a mistura foi agitada para a oxidação do selenol a disseleneto, por cerca de 15 horas. A solução foi extraída por quatro vezes com acetato de etila e a fase orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando no produto com características de óleo alaranjado.

Este procedimento foi baseado na literatura.²¹⁸

4.2.2.3 Procedimento para a síntese do dissulfeto de dioctila

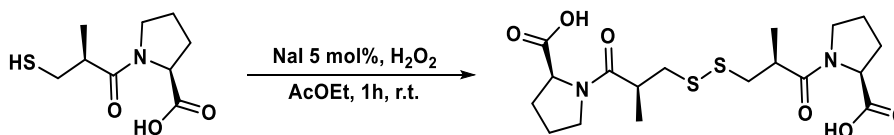


ESQUEMA 4.16 - Síntese do dissulfeto de dioctila.

Em um balão de uma via adicionou-se em sequência 2 mmol de 1-octanotiol (0,293 g), 0,1 mmol de NaI (15 mg), 2 mL de AcOEt e 2 mmol de peróxido de hidrogênio 30% (227 µL) gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. Após a agitação foi adicionado 30 mL de solução saturada de Na₂S₂O₃ e a correspondente mistura foi extraída 3 vezes com 30 mL de EtOAc. A fase orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel e utilizando hexano como eluente.

Este procedimento foi baseado na literatura.²¹⁹

4.2.2.4 Procedimento para a síntese do dissulfeto derivado do Captopril



ESQUEMA 4.17 - Síntese do dissulfeto derivado do Captopril.

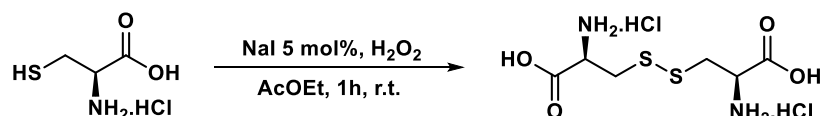
Em um balão de uma via adicionou-se em sequência 2 mmol de captopril (0,435 g), 0,1 mmol de NaI (15 mg), 2 mL de AcOEt e 2 mmol de peróxido de hidrogênio 30% (227 µL) gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora

à temperatura ambiente. O sólido formado foi filtrado com auxílio de um funil Buchner e lavada com 10 mL de AcOEt. O sólido branco obtido foi seco sob vácuo e utilizado diretamente na reação seguinte.

Este procedimento foi baseado na literatura.²¹⁹

4.2.2.5 Procedimento para a síntese do dissulfeto derivado da cisteína

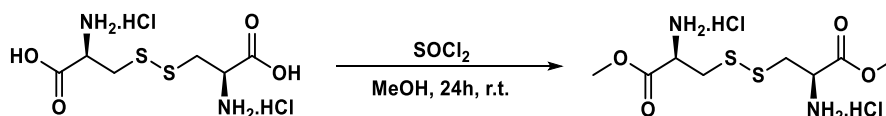
Preparação do cloridrato da *L,L*-Cistina



ESQUEMA 4.18 - Síntese da *L,L*-cistina.2HCl.

Em um balão de uma via adicionou-se em sequência 2 mmol do cloridrato de *L*-cisteína (0,315 g), 0,1 mmol de NaI (15 mg), 2 mL de H₂O e 2 mmol de peróxido de hidrogênio 30% (227 µL) gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A esta mistura foram adicionados 20 mL de EtOH e a suspensão sólida formada foi filtrada com o auxílio de um funil Buchner e lavada com 10 mL de EtOH. O sólido branco obtido foi seco sob vácuo e utilizado diretamente na reação seguinte.

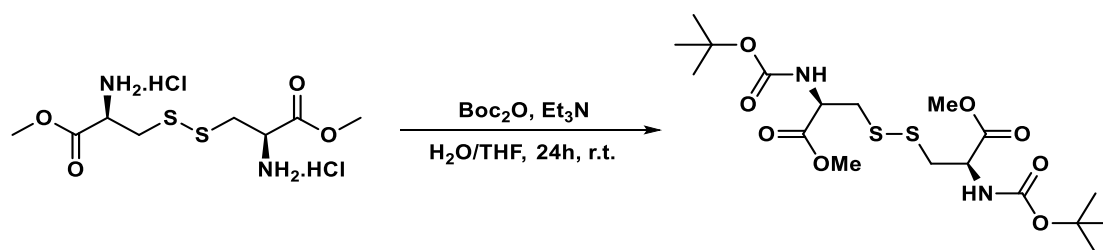
Preparação do cloridrato de metil éter da *L,L*-Cistina



ESQUEMA 4.19 - Síntese do cloridrato de metil éter da *L,L*-cistina.

Em um balão de uma via, contendo 0,786 mmol de *L,L*-cistina (0,246 g) e 6 mL MeOH, foi adicionado lentamente e sob agitação 1,965 mmol de cloreto de tionila (d = 1,64 g/mL, V = 143 µL). A mistura correspondente foi mantida em agitação em temperatura ambiente por 24 horas. Após o término da reação o solvente da reação foi evaporado sob pressão reduzida para a formação de um sólido branco. O sólido obtido foi usado diretamente na reação seguinte.

Preparação do *N*-Boc-metiléter-*L,L*-Cistina

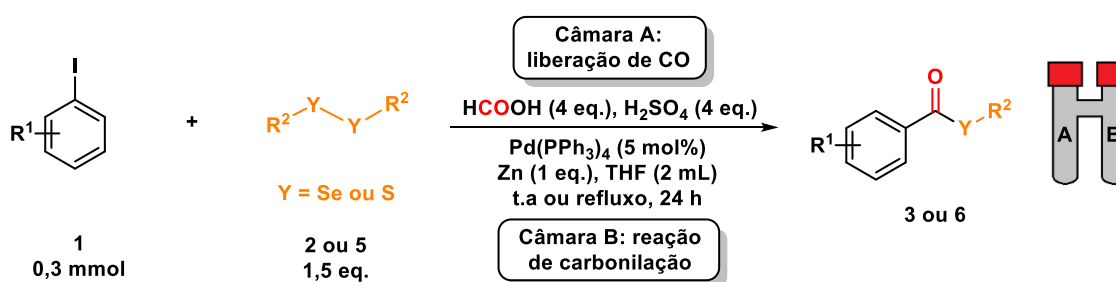


ESQUEMA 4.20 - Síntese do *N*-Boc-metiléter-*L,L*-cistina.

Em um balão de uma via adicionou-se 0,786 mmol do do cloridrato de metil éter da *L,L*-Cistina (0,268 g), 4 mL de água e 4 mL de THF. Em seguida, 4,716 mmol de trietilamina (657 μ L) e 1,65 mmol de Boc_2O (379 μ L) foram adicionados à 0 °C. A mistura foi agitada overnight à temperatura ambiente. Após agitação o THF foi removido sob pressão reduzida e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com 25 mL de água e 25 mL de solução de NaCl saturada. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer um sólido branco. O sólido obtido foi utilizado diretamente na reação seguinte.

Os procedimentos descritos foram baseados na literatura.²²⁰

4.2.2.6 Procedimento geral para a síntese dos calcogenoésteres.



ESQUEMA 4.21 - Síntese dos calcogenoésteres.

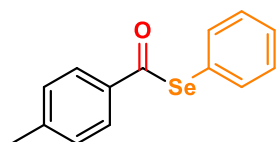
Foram adicionados na Câmara B de um reator de duas câmaras (COware) seco e flambado 0,55 equivalentes do (RSe)₂ **2** ou do (RS)₂ **3**, Zn (19,6 mg, 1 equiv.) e 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ (17,3 mg). O reator foi devidamente selado e a atmosfera foi trocada por meio de cinco ciclos consecutivos de vácuo-nitrogênio. Com o uso de seringas e agulhas de uma 2,0 mL de solução de THF desaerado e 0,3 mmol de um haleto de arila **1** foi adicionado na Câmara B. Em seguida, na Câmara A foi

adicionado 1,2 mmol de H₂SO₄ (d = 1,84 g/mL, V = 64 µL). Somente a câmara A foi imersa em um banho de óleo a 80 °C, seguido pela adição de 1,2 mmol de ácido fórmico (d = 1,22 g/mL, V = 45 µL). A formação do gás foi observada instantaneamente. Após 15 minutos, a câmara A foi retirada do banho de óleo e a reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Dentro da capela, o COware foi resfriado a temperatura ambiente e aberto cuidadosamente para eliminar o excesso de monóxido de carbono. A reação foi deixada em agitação por 5 minutos para garantir que todo o gás seja eliminado. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, utilizando AcOEt como solventes. O filtrado foi submetido à evaporação e purificado por cromatografia de coluna flash em sílica gel.

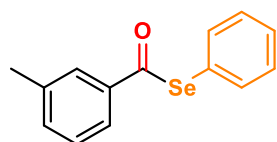
Obs.: Os disselenetos líquidos foram adicionados juntamente com a solução de haleto de arila em THF desaerado. Utilizou condições de refluxo (banho de óleo 80 °C) para os disselenetos de arila funcionalizados.

Este procedimento é baseado em literatura.^{39,40,121}

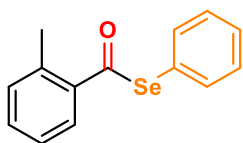
4.2.3 Caracterização dos Calcogenoésteres



Se-phenil 4-metilbenzoselenolato (3aa):¹⁷⁴ Rendimento: 93%; Sólido branco; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 98/2); p.f.: 94 – 94.5 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,62 – 7,59 (m, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 192,9, 145,0, 136,5, 136,1, 129,7, 129,5, 129,1, 127,6, 126,1, 21,9 ppm.



Se-phenil 3-metilbenzoselenolato (3ba):²²¹ Rendimento: 97%; Óleo amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 99/1); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,62 – 7,58 (m, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 4H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 193,6, 139,0, 138,7, 136,5, 134,8, 129,5, 129,2, 129,0, 127,9, 126,1, 124,7, 21,5 ppm.



Se-phenil 2-metilbenzoselenolato (3ca):¹⁹³ Rendimento: 63%;

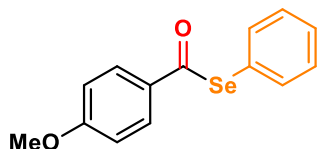
Sólido amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano); **p.f.:** 42,6 –

43,4 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H),

7,63 – 7,59 (m, 2H), 7,46 – 7,42 (m, 4H), 7,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,6 Hz,

1H), 2,48 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 195,3, 138,5, 136,7, 136,3, 132,4,

132,0, 129,5, 129,1, 129,0, 127,2, 126,2, 21,0 ppm.



Se-phenil 4-metoxibenzoselenolato (3da):¹³⁶ Rendimento:

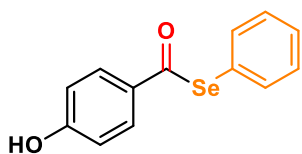
89%; Sólido amarelado; Cromatografia em coluna

(Hexano/AcOEt – 98/2); **p.f.:** 63,8 – 64,5 °C; **RMN ¹H (400**

MHz, CDCl₃): δ 7,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,61 – 7,59 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 3H), 6,96

(d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 191,5, 164,3, 136,6,

131,4, 129,8, 129,4, 129,1, 126,1, 114,2, 55,7 ppm.



Se-phenil 4-hidroxibenzoselenolato (3fa): Rendimento: 88%;

Sólido amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt –

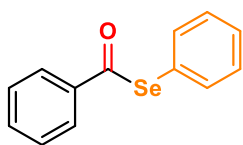
9/1); **p.f.:** 185,2 – 186 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,86

(d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,62 – 7,58 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 3H),

6,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,79 (s, 1H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 191,9, 160,9,

136,6, 131,6, 130,1, 129,5, 129,2, 126,0, 115,8 ppm; **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺**

para C₁₃H₁₀O₂Se calculado: 278,9919, experimental: 278,9929.



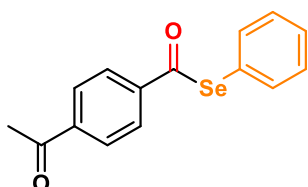
Se-phenil benzoselenolato (3ga):¹⁶⁴ Rendimento: 72%; Sólido

amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 98/2); **p.f.:**

38,8 - 39,3 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,94 (d, *J* = 7,9 Hz,

2H), 7,64 – 7,58 (m, 3H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 3H); **RMN ¹³C (101**

MHz, CDCl₃): δ 193,6, 138,7, 136,5, 134,0, 129,5, 129,2, 129,1, 127,5, 125,9 ppm.



Se-phenil 4-acetilbenzoselenolato (3ha): Rendimento: 45%

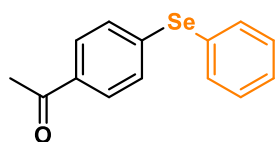
(utilizando 12 equivalentes de HCOOH/H₂SO₄); Sólido

amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 95/5);

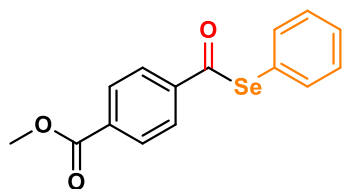
p.f.: 115,8 – 116,9 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8,06 (d,

J = 8,3 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,61 – 7,59 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H),

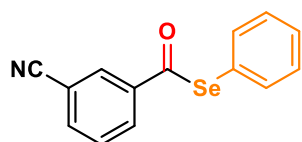
2,66 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 197,3, 193,3, 141,8, 140,9, 136,4, 129,7, 129,5, 129,0, 127,6, 125,5, 27,1 ppm; **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺** para C₁₅H₁₂O₂Se calculado: 305,0075, experimental: 305,0089.



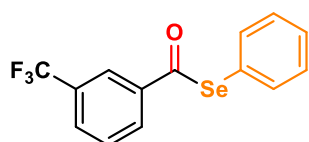
1-(4-(fenilselenil)fenil)etan-1-ona (4ha):²²² Rendimento: 39% (utilizando 12 equivalentes de HCOOH/H₂SO₄); Sólido amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 95/5); **p.f.:** 61,3 – 62,1 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61 – 7,58 (m, 2H), 7,40 – 7,33 (m, 5H), 2,55 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 197,4, 140,4, 135,3, 135,2, 130,4, 129,8, 129,0, 128,7, 128,6, 26,6 ppm.



4-((fenilselenil)carbonil)benzoato de metila (3ia):²¹⁸ Rendimento: 61% (utilizando 12 equivalentes de HCOOH/H₂SO₄); Sólido amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 95/5); **p.f.:** 133,0 – 134,5 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,61 – 7,57 (m, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 3H), 3,96 (s, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 193,4, 166,1, 141,9, 136,4, 134,7, 130,3, 129,6, 129,4, 127,3, 125,6, 52,7 ppm.

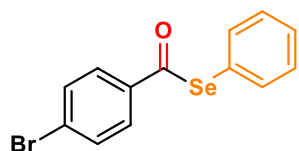


Se-fenil 3-cianobenzoselenolato (3ja): Rendimento: 52% (utilizando 12 equivalentes de HCOOH/H₂SO₄); Sólido branco; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 95/5); **p.f.:** 90,7 – 92,1 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 192,2, 139,7, 136,8, 136,3, 131,3, 130,9, 130,2, 129,8, 129,7, 125,0, 117,7, 113,7 ppm; **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺** para C₁₄H₉N₂OSe calculado: 287,9922, experimental: 287,9932.

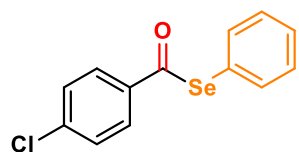


Se-fenil 3-(trifluormetil)benzoselenolato (3ka): Rendimento: 73% (utilizando 12 equivalentes de HCOOH/H₂SO₄); Sólido amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 98/2); **m,p.:** 43,4 – 44,3 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 3H), 7,49 – 7,43

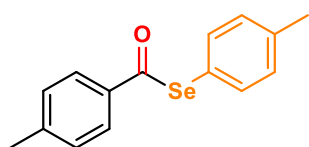
(m, 3H), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 192,7, 139,4, 136,4, 131,7 (q, $J = 33,2$ Hz), 130,6, 130,3 (q, $J = 2,9$ Hz) 129,8, 129,7, 129,5, 125,3, 124,2 – 124,1 (m), 123,6 (q, $J = 272,7$ Hz) ppm; **HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$** para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{OSe}$ calculado: 330,9843, experimental: 330,9848.



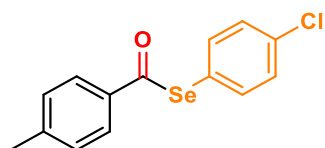
Se-*fenil* 4-bromobenzoselenolato (3la):¹⁷⁴ Rendimento: 92%; Sólido branco; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 99/1); **p.f.:** 96,7 – 97,4 °C; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,60 – 7,56 (m, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 3H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 192,6, 137,5, 136,4, 132,4, 129,6, 129,4, 129,1, 128,8, 125,6 ppm.



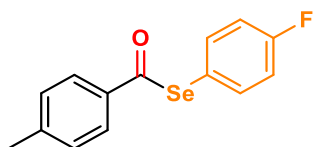
Se-*fenil* 4-clorobenzoselenolato (3ma):¹⁸³ Rendimento: 95%; Sólido amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 95/5); **p.f.:** 82,0 – 82,4 °C; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,60 – 7,57 (m, 2H), 7,48 – 7,41 (m, 5H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 192,5, 140,4, 137,0, 136,4, 129,6, 129,4, 128,8, 125,6 ppm.



Se-(*p*-toluil) 4-metilbenzoselenolato (3ab):¹⁶² Rendimento: 86%; Sólido branco; Cromatografia em coluna (Hexano/ CHCl_3 – 7/3); **p.f.:** 105,9 – 106,4 °C; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,83 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 193,4, 145,0, 139,3, 136,5, 136,2, 130,4, 129,7, 127,6, 122,4, 21,9, 21,5 ppm; **HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$** para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{OSe}$ calculado: 291,0283, experimental: 291,0297.

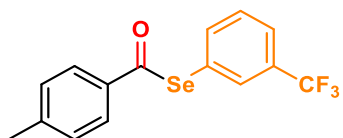


Se-(4-clorofenil) 4-metilbenzoselenolato (3ad):¹³¹ Rendimento: 90%; Sólido branco; Cromatografia em coluna (Hexano/ CHCl_3 – 8/2); **p.f.:** 93,3 – 94,3 °C; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,81 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 192,3, 145,3, 137,8, 135,8, 135,6, 129,8, 129,7, 127,6, 124,2, 21,9 ppm.



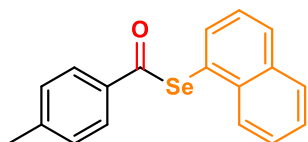
Se-(4-fluorfenil) 4-metilbenzoselenolato (3ae):

Rendimento: 90%; Sólido amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano/CHCl₃ – 9/1); **p.f.:** 82,0 – 83,6 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (dd, *J* = 8,2, 5,5 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 192,8, 163,5 (d, *J* = 249,1 Hz), 145,2, 138,5 (d, *J* = 8,3 Hz), 135,8, 129,8, 127,6, 120,8 (d, *J* = 3,6 Hz), 116,7 (d, *J* = 21,8 Hz), 21,9 ppm; **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺** para C₁₄H₁₁FOSe calculado: 295,0032, experimental: 295,0046.



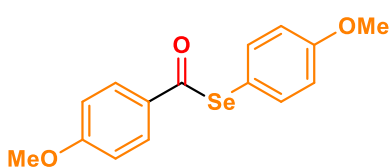
Se-(3-(trifluorometil)fenil) 4-metilbenzoselenolato

(3af): Rendimento: 88%; Sólido amarelo; Cromatografia emcoluna (Hexano/CHCl₃ – 90/10); **p.f.:** 57,5 – 58,4 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 191,6, 145,5, 139,9, 135,6, 133,1 (q, *J* = 3,7 Hz), 131,6 (q, *J* = 32,4 Hz), 129,9, 129,7, 127,7, 127,0, 125,9 (q, *J* = 3,8 Hz), 123,8 (q, *J* = 272,8 Hz), 21,9 ppm; **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺** para C₁₅H₁₁F₃OSe calculado: 345,0000, experimental: 345,0018.



Se-(naftalen-1-il) 4-metilbenzoselenolato (3ag):

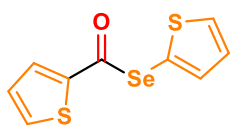
Rendimento: 85%; Sólido amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 95/5); **p.f.:** 185,8 – 185,9 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8,29 – 8,25 (m, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,93 – 7,87 (m, 4H), 7,57 – 7,49 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 192,3, 145,1, 137,0, 136,2, 135,2, 134,3, 130,7, 129,8, 128,8, 128,0, 127,8, 127,2, 126,4, 126,0, 125,5, 21,9 ppm; **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺** para C₁₈H₁₄OSe calculado: 327,0283, experimental: 327,0303.



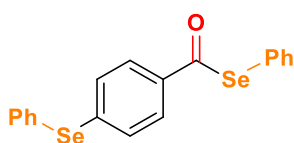
Se-(4-metoxifenil) 4-metoxibenzoselenolato (3ai'):¹⁸⁵

Rendimento: traços; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 9/1); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,90 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,95

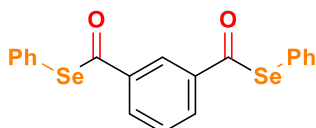
(d, $J = 7,7$ Hz, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 192,4, 164,2, 160,5, 138,1, 131,4, 129,8, 116,4, 115,2, 114,2, 55,7, 55,4 ppm.



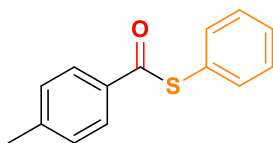
Se-(tiofen-2-il) tiofeno-2-carboselenolato (3aj'):²²³ Rendimento: traços; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 9/1); **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,88 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 183,1, 142,1, 137,8, 134,4, 133,1, 132,5, 128,5, 128,3, 118,8 ppm.



Se-fenil 4-(fenilselenil)benzoselenolato (3pa): Rendimento: 82% (utilizando 1,1 equivalente de PhSeSePh , 2 equivalentes, de Zn e 8 equivalentes de $\text{HCOOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$); Sólido amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano/DCM – 9:1); **p,f.:** 86,2 – 87,0 °C; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,63 – 7,61 (m, 2H), 7,59 – 7,56 (m, 2H), 7,44 – 7,36 (m, 8H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 192,6, 141,9, 136,5, 135,6, 130,3, 130,0, 129,5, 129,2, 129,0, 128,1, 128,0, 125,8 ppm; **HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$** para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{OSe}_2$ calculado: 418,9448, experimental: 418,9489.

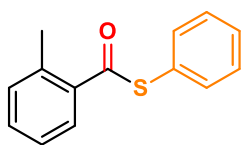


Se,Se-difenil benzeno-1,3-bis(carboselenolato) (3qa): Rendimento: 59% (utilizando 1,1 equivalente de PhSeSePh , 2 equivalentes, de Zn e 8 equivalentes de $\text{HCOOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$); Sólido amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 95/5); **p,f.:** 112,9 – 114,1 °C; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,47 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,66 – 7,60 (m, 5H), 7,49 – 7,43 (m, 6H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 192,9, 139,4, 136,4, 132,1, 129,9, 129,7, 129,5, 126,1, 125,4 ppm; **HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$** para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Se}_2$ calculado: 446,9397, experimental: 446,9428.

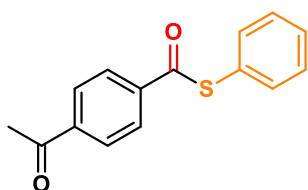


S-fenil 4-metilbenzotiolato (6aa):¹³⁴ Rendimento: 95%; Sólido branco; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 98/2); **p,f.:** 89,9 – 91 °C; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,54 – 7,50 (m, 2H), 7,49 – 7,44 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H);

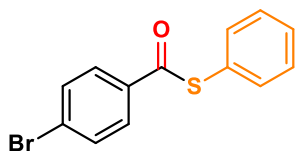
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 189,9, 144,7, 135,3, 134,2, 129,6, 129,3, 127,7, 21,9 ppm.



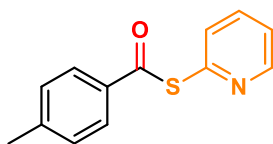
S-fenil 2-metilbenzotiolato (6ba):¹³⁴ Rendimento: 93%; Sólido amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 99/1); **p,f.:** 43,7 – 44,8 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,97 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,51 – 7,42 (m, 4H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 2,52 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 192,2, 137,5, 136,9, 135,0, 132,1, 131,9, 129,6, 129,4, 128,7, 128,3, 126,0, 20,9 ppm.



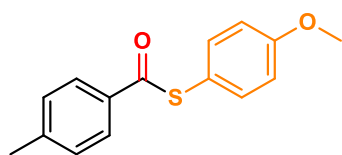
S-fenil 4-acetilbenzotiolato (6ca):¹³⁴ Rendimento: 41% (utilizando 12 equivalentes de HCOOH/H₂SO₄); Sólido branco; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 97/3); **p,f.:** 114 – 115 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,54 – 7,50 (m, 2H), 7,49 – 7,47 (m, 3H), 2,66 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 197,4, 189,8, 140,8, 140,1, 135,1, 129,9, 129,5, 128,8, 127,8, 126,9, 27,0 ppm.



S-fenil 4-bromobenzotiolato (6da):¹³⁴ Rendimento: 80%; Sólido branco; Cromatografia em coluna (Hexano); **p,f.:** 101,5 – 102,1 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,54 – 7,50 (m, 2H), 7,49 – 7,45 (m, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 189,3, 135,5, 135,1, 132,2, 129,8, 129,4, 129,0, 128,9, 127,0 ppm.

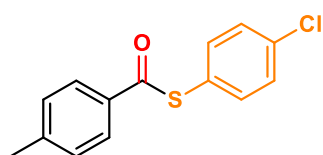


S-(piridin-2-il) 4-metilbenzotiolato (6ab):²²⁴ Rendimento: 52%; Sólido amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 95/5); **p,f.:** 54,0 – 56,7 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8,68 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 189,0, 151,6, 150,5, 145,1, 137,3, 134,1, 131,1, 129,6, 127,8, 123,7, 21,9 ppm; **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺** para C₁₃H₁₁NOS calculado: 230,0634, experimental: 230,0662.



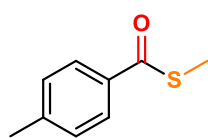
S-(4-metoxifenil) 4-metilbenzotiolato (6ad):²²⁵

Rendimento: 95%; Sólido branco; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 95/5); **p,f.:** 133,1 – 133,5 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,43 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 190,8, 160,8, 144,6, 136,8, 134,2, 129,5, 127,7, 118,2, 115,0, 55,5, 21,9 ppm.



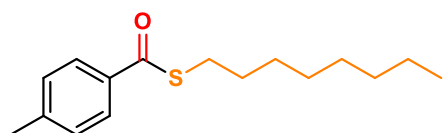
S-(4-clorofenil) 4-metilbenzotiolato (6ae):²²⁵

Rendimento: 96%; Sólido branco; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 95/5); **p,f.:** 117,4 – 117,9 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 4H), 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 189,3, 145,0, 136,5, 136,0, 133,9, 129,6, 129,6, 127,7, 126,1, 21,9 ppm,



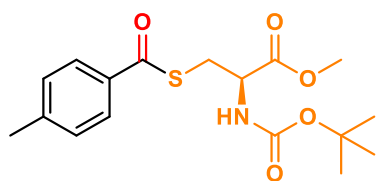
S-metil 4-metilbenzotiolato (6af):²²⁶

Rendimento: 97%; Óleo amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 98/2); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,86 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,26 – 7,23 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 192,3, 144,3, 134,7, 129,4, 127,3, 21,8, 11,8 ppm.



S-octil 4-metilbenzotiolato (6ag):²²⁷

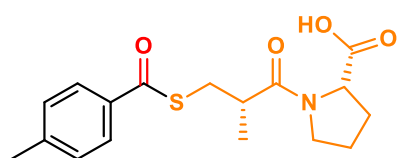
Rendimento: 97%; Óleo amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,70 – 1,64 (m, 2H), 1,42 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,35 – 1,22 (m, 8H), 0,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 192,0, 144,1, 134,9, 129,3, 127,4, 31,9, 29,8, 29,3, 29,3, 29,1, 22,8, 21,8, 14,2 ppm.



N-(terc-butoxicarbonil)-S-(4-metilbenzoil)-L-

cisteinato de metila (6ah): Rendimento: 24%; Sólido amarelado; Cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt – 9/1); **p,f.:** 98,1 – 99,1 °C; $[\alpha]_D^{20} = -16,60^\circ$ (*c* = 1 mg/mL,

MeOH); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,85 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,63 – 4,58 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,59 – 3,47 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 190,5, 171,2, 155,3, 144,8, 134,0, 129,5, 127,6, 80,3, 53,4, 52,8, 31,1, 28,4, 21,8 ppm; **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺** para C₁₇H₂₃NO₅S calculado: 354,1370, experimental: 354,1404.



***((R)*-2-metil-3-((4-metilbenzoil)tio)propanoil)-L-prolina (6ai):** Rendimento: 55%; Sólido amarelado;

Cromatografia em coluna (DCM/MeOH – 95/5); **p,f:** 125,8 – 127,5 °C; $[\alpha]_D^{20} = -122,40^\circ$ (*c* = 1 mg/mL, MeOH); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,69 – 3,55 (m, 2H), 3,24 (ddd, *J* = 44,9, 13,5, 6,9 Hz, 2H), 2,99 (sext, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,40 – 2,33 (m, 1H), 2,12 – 1,97 (m, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 191,7, 176,5, 173,3, 144,8, 134,3, 129,5, 127,4, 60,0, 47,8, 38,8, 32,0, 27,7, 24,9, 21,8, 17,2 ppm; **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺** para C₁₇H₂₁NO₄S calculado: 336,1264, experimental: 336,1300.

5. REFERÊNCIAS

- (1) Beller, M.; Wu, X. F. *Transition Metal Catalyzed Carbonylation Reactions: Carbonylative Activation of C-X Bonds*; 2013. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-39016-6>.
- (2) Peng, J. B.; Geng, H. Q.; Wu, X. F. The Chemistry of CO: Carbonylation. *Chem* **2019**, *5* (3), 526–552. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2018.11.006>.
- (3) Friis, S. D.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. The Development and Application of Two-Chamber Reactors and Carbon Monoxide Precursors for Safe Carbonylation Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (4), 594–605. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00471>.
- (4) Beller, M.; Cornils, B.; Frohning, C. D.; Kohlpaintner, C. W. Progress in Hydroformylation and Carbonylation. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **1995**, *104* (1), 17–85. [https://doi.org/10.1016/1381-1169\(95\)00130-1](https://doi.org/10.1016/1381-1169(95)00130-1).
- (5) Dry, M. E. The Fischer-Tropsch Process: 1950-2000. *Catal. Today* **2002**, *71* (3–4), 227–241. [https://doi.org/10.1016/S0920-5861\(01\)00453-9](https://doi.org/10.1016/S0920-5861(01)00453-9).
- (6) Jones, J. H. The Cativa™ Process for the Manufacture of Acetic Acid: Iridium Catalyst Improves Productivity in an Established Industrial Process. *Platin. Met. Rev.* **2000**, *44* (3), 94–105.
- (7) Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. Palladium-Catalyzed Carboalkoxylation of Aryl, Benzyl, and Vinylic Halides. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (23), 3318–3326. <https://doi.org/10.1021/jo00937a003>.
- (8) Schoenberg, A.; Heck, R. F. Palladium Catalysed Amidation of Halides. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (23), 3327–3331. <https://doi.org/10.1021/jo00937a004>.
- (9) Wu, X. F.; Neumann, H.; Beller, M. Convenient Carbonylation of Aryl Bromides with Phenols to Form Aryl Esters by Applying a Palladium/Di-1-Adamantyl-*n*-Butylphosphine Catalyst. *ChemCatChem* **2010**, *2* (5), 509–513. <https://doi.org/10.1002/cctc.201000016>.
- (10) Arthuis, M.; Lecup, A.; Roulland, E. Pd⁰-Catalyzed Carbonylation of 1,1-Dichloro-1-Alkenes, a New Selective Access to Z- α -Chloroacrylates. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (41), 7810–7812. <https://doi.org/10.1039/c0cc02517h>.
- (11) Watson, D. A.; Fan, X.; Buchwald, S. L. Carbonylation of Aryl Chlorides with Oxygen Nucleophiles at Atmospheric Pressure. Preparation of Phenyl Esters as Acyl Transfer Agents and the Direct Preparation of Alkyl Esters and Carboxylic Acids. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (18), 7096–7101.

<https://doi.org/10.1021/jo800907e>.

- (12) Cao, H.; Alper, H. Palladium-Catalyzed Double Carbonylation Reactions of *o*-Dihaloarenes with Amines in Phosphonium Salt Ionic Liquids. *Org. Lett.* **2010**, *12* (18), 4126–4129. <https://doi.org/10.1021/ol101714p>.
- (13) Wu, X. F.; Neumann, H.; Beller, M. Selective Palladium-Catalyzed Aminocarbonylation of Aryl Halides with CO and Ammonia. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16* (32), 9750–9753. <https://doi.org/10.1002/chem.201000090>.
- (14) Yang, Q.; Cao, H.; Robertson, A.; Alper, H. Synthesis of Dibenzo[b,f][1,4]Oxazepin-11(10 H)-Ones via Intramolecular Cyclocarbonylation Reactions Using PdI₂/Cytop 292 as the Catalytic System. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (18), 6297–6299. <https://doi.org/10.1021/jo101312z>.
- (15) Cao, H.; McNamee, L.; Alper, H. Palladium-Catalyzed Thiocarbonylation of Iodoarenes with Thiols in Phosphonium Salt Ionic Liquids. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (9), 3530–3534. <https://doi.org/10.1021/jo800287s>.
- (16) Wu, X. F.; Neumann, H.; Beller, M. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Carbonylative Heck Reactions to Give Chalcones. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49* (31), 5284–5288. <https://doi.org/10.1002/anie.201002155>.
- (17) Wu, X. F.; Neumann, H.; Spannenberg, A.; Schulz, T.; Jiao, H.; Beller, M. Development of a General Palladium-Catalyzed Carbonylative Heck Reaction of Aryl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (41), 14596–14602. <https://doi.org/10.1021/ja1059922>.
- (18) Wu, X.; Nilsson, P.; Larhed, M. Microwave-Enhanced Carbonylative Generation of Indanones and 3-Acylaminoindanones. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (1), 346–349. <https://doi.org/10.1021/jo048375g>.
- (19) Khedkar, M. V.; Tambade, P. J.; Qureshi, Z. S.; Bhanage, B. M. Pd/C: An Efficient, Heterogeneous and Reusable Catalyst for Phosphane-Free Carbonylative Suzuki Coupling Reactions of Aryl and Heteroaryl Iodides. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6981–6986. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201001134>.
- (20) Michael O’Keefe, B.; Simmons, N.; Martin, S. F. Carbonylative Cross-Coupling of Ortho-Disubstituted Aryl Iodides. Convenient Synthesis of Sterically Hindered Aryl Ketones. *Org. Lett.* **2008**, *10* (22), 5301–5304. <https://doi.org/10.1021/ol802202j>.
- (21) Wu, X. F.; Neumann, H.; Beller, M. Palladium-Catalyzed Carbonylative Coupling

- of Benzyl Chlorides with Aryl Boronic Acids in Aqueous Media. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (47), 6146–6149. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.09.078>.
- (22) Wu, X. F.; Sundararaju, B.; Neumann, H.; Dixneuf, P. H.; Beller, M. A General Palladium-Catalyzed Carbonylative Sonogashira Coupling of Aryl Triflates. *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17* (1), 106–110. <https://doi.org/10.1002/chem.201002653>.
- (23) Fusano, A.; Fukuyama, T.; Nishitani, S.; Inouye, T.; Ryu, I. Synthesis of Alkyl Alkynyl Ketones by Pd/Light-Induced Three-Component Coupling Reactions of Iodoalkanes, CO, and 1-Alkynes. *Org. Lett.* **2010**, *12* (10), 2410–2413. <https://doi.org/10.1021/ol1007668>.
- (24) Wu, X. F.; Neumann, H.; Beller, M. A General and Convenient Palladium-Catalyzed Carbonylative Sonogashira Coupling of Aryl Bromides. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16* (40), 12104–12107. <https://doi.org/10.1002/chem.201001864>.
- (25) Wu, X. F. Palladium-Catalyzed Carbonylative Transformation of Aryl Chlorides and Aryl Tosylates. *RSC Adv.* **2016**, *6* (87), 83831–83837. <https://doi.org/10.1039/c6ra18388c>.
- (26) Motterlini, R.; Otterbein, L. E. The Therapeutic Potential of Carbon Monoxide. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9* (9), 728–743. <https://doi.org/10.1038/nrd3228>.
- (27) Borman, S. Safer Carbonylations Synthesis: New Approach Could Ease Small-Scale Carbon Monoxide Reactions. *Chem. Eng. News* **2011**, *89* (11), 11.
- (28) Ling, K.; Men, F.; Wang, W.-C.; Zhou, Y.-Q.; Zhang, H.-W.; Ye, D.-W. Carbon Monoxide and Its Controlled Release: Therapeutic Application, Detection, and Development of Carbon Monoxide Releasing Molecules (CORMs). *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (7), 2611–2635. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01153>.
- (29) Gautam, P.; Bhanage, B. M. Recent Advances in the Transition Metal Catalyzed Carbonylation of Alkynes, Arenes and Aryl Halides Using CO Surrogates Prashant. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5* (10), 4663–4702. <https://doi.org/10.1039/C5CY00691K>.
- (30) Hermange, P.; Lindhardt, A. T.; Taaning, R. H.; Bjerglund, K.; Lupp, D.; Skrydstrup, T. Ex Situ Generation of Stoichiometric and Substoichiometric ^{12}C and ^{13}C and Its Efficient Incorporation in Palladium Catalyzed Aminocarbonylations. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (15), 6061.

<https://doi.org/10.1021/ja200818w>.

- (31) Friis, S. D.; Taaning, R. H.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. Silacarboxylic Acids as Efficient Carbon Monoxide Releasing Molecules: Synthesis and Application in Palladium-Catalyzed Carbonylation Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (45), 18114–18117. <https://doi.org/10.1021/ja208652n>.
- (32) Ahlburg, A.; Lindhardt, A. T.; Taaning, R. H.; Modvig, A. E.; Skrydstrup, T. An Air-Tolerant Approach to the Carbonylative Suzuki–Miyaura Coupling: Applications in Isotope Labeling. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (20), 10310–10318. <https://doi.org/10.1021/jo401696c>.
- (33) Hermange, P.; Gogsig, T. M.; Lindhardt, A. T.; Taaning, R. H.; Skrydstrup, T. Carbonylative Heck Reactions Using CO Generated Ex Situ in a Two-Chamber System. *Org. Lett.* **2011**, *13* (9), 2444–2337. <https://doi.org/10.1021/ol200686h>.
- (34) Neumann, K. T.; Laursen, S. R.; Lindhardt, A. T.; Bang-Andersen, B.; Skrydstrup, T. Palladium-Catalyzed Carbonylative Sonogashira Coupling of Aryl Bromides Using Near Stoichiometric Carbon Monoxide. *Org. Lett.* **2014**, *16* (8), 2216–2219. <https://doi.org/10.1021/ol5007289>.
- (35) Korsager, S.; Taaning, R. H.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. Reductive Carbonylation of Aryl Halides Employing a Two-Chamber Reactor: A Protocol for the Synthesis of Aryl Aldehydes Including ¹³C- and D-Isotope Labeling. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (12), 6112–6120. <https://doi.org/10.1021/jo400741t>.
- (36) Johansen, M. B.; Gedde, O. R.; Mayer, T. S.; Skrydstrup, T. Access to Aryl and Heteroaryl Trifluoromethyl Ketones from Aryl Bromides and Fluorosulfates with Stoichiometric CO. *Org. Lett.* **2020**, *22* (11), 4068–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01117>.
- (37) Friis, S. D.; Skrydstrup, T.; Buchwald, S. L. Mild Pd-Catalyzed Aminocarbonylation of (Hetero)Aryl Bromides with a Palladacycle Precatalyst. *Org. Lett.* **2014**, *16* (16), 4296–4299. <https://doi.org/10.1021/ol502014b>.
- (38) Laursen, S. R.; Jensen, M. T.; Lindhardt, A. T.; Jacobsen, M. F.; Skrydstrup, T. A Palladium-Catalyzed Double Carbonylation Approach to Isatins from 2-Iodoanilines. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1881–1885. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201600143>.
- (39) Veryser, C.; Van Mileghem, S.; Egle, B.; Gilles, P.; De Borggraeve, W. M. Low-Cost Instant CO Generation at Room Temperature Using Formic Acid, Mesityl

- Chloride and Triethylamine. *React. Chem. Eng.* **2016**, *1* (2), 142–146. <https://doi.org/10.1039/C6RE00006A>.
- (40) Veryser, C.; Steurs, G.; Van Meervelt, L.; De Borggraeve, W. M. Intramolecular Carbonylative C-H Functionalization of 1,2,3-Triazoles for the Synthesis of Triazolo[1,5-a]Indolones. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359* (8), 1271–1276. <https://doi.org/10.1002/adsc.201601388>.
- (41) Morgan, J. S. The Periodic Evolution of Carbon Monoxide. *J. Chem. Soc., Trans* **1916**, *109*, 274–283. <https://doi.org/10.1039/CT9160900274>.
- (42) Losch, P.; Felten, A. S.; Pale, P. Easy, Green and Safe Carbonylation Reactions through Zeolite-Catalyzed Carbon Monoxide Production from Formic Acid. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (13), 2931–2938. <https://doi.org/10.1002/adsc.201500384>.
- (43) Brancour, C.; Fukuyama, T.; Mukai, Y.; Skrydstrup, T.; Ryu, I. Modernized Low Pressure Carbonylation Methods in Batch and Flow Employing Common Acids as a CO Source. *Org. Lett.* **2013**, *15* (11), 2794–2797. <https://doi.org/10.1021/ol401092a>.
- (44) Nielsen, D. B.; Wahlqvist, B. A.; Nielsen, D. U.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. Utilizing Glycerol as an Ex Situ CO-Source in Pd-Catalyzed Alkoxy carbonylation of Styrenes. *ACS Catal.* **2017**, *7* (9), 6089–6093. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b02179>.
- (45) Christensen, S. H.; Olsen, E. P. K.; Rosenbaum, J.; Madsen, R. Hydroformylation of Olefins and Reductive Carbonylation of Aryl Halides with Syngas Formed Ex Situ from Dehydrogenative Decarbonylation of Hexane-1,6-Diol. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (3), 938–945. <https://doi.org/10.1039/c4ob01958j>.
- (46) Chow, S. Y.; Odell, L. R. Synthesis of N-Sulfonyl Amidines and Acyl Sulfonyl Ureas from Sulfonyl Azides, Carbon Monoxide, and Amides. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (5), 2515–2522. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02894>.
- (47) Gehrtz, P. H.; Hirschbeck, V.; Fleischer, I. A Recyclable CO Surrogate in Regioselective Alkoxy carbonylation of Alkenes: Indirect Use of Carbon Dioxide. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (63), 12574–12577. <https://doi.org/10.1039/C5CC05012J>.
- (48) Markovič, M.; Lopatka, P.; Kooš, P.; Gracza, T. Glyoxylic Acid as a Carbon

- Monoxide Source for Carbonylation Reactions. *ChemistrySelect* **2016**, *1* (10), 2454–2457. <https://doi.org/10.1002/slct.201600754>.
- (49) Hansen, S. V. F.; Ulven, T. Oxalyl Chloride as a Practical Carbon Monoxide Source for Carbonylation Reactions. *Org. Lett.* **2015**, *17* (11), 2832–2835. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01252>.
- (50) Lescot, C.; Nielsen, D. U.; Makarov, I. S.; Lindhardt, A. T.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. Efficient Fluoride-Catalyzed Conversion of CO₂ to CO at Room Temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (16), 6142–6147. <https://doi.org/10.1021/ja502911e>.
- (51) Nielsen, D. U.; Hu, X. M.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. Chemically and Electrochemically Catalysed Conversion of CO₂ to CO with Follow-up Utilization to Value-Added Chemicals. *Nat. Catal.* **2018**, *1* (4), 244–254. <https://doi.org/10.1038/s41929-018-0051-3>.
- (52) He, X.; Cao, Y.; Lang, X. D.; Wang, N.; He, L. N. Integrative Photoreduction of CO₂ with Subsequent Carbonylation: Photocatalysis for Reductive Functionalization of CO₂. *ChemSusChem* **2018**, *11* (19), 3382–3387. <https://doi.org/10.1002/cssc.201801621>.
- (53) Mermer, A.; Keles, T.; Sirin, Y. Recent Studies of Nitrogen Containing Heterocyclic Compounds as Novel Antiviral Agents: A Review. *Bioorg. Chem.* **2021**, *114*, 105076. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105076>.
- (54) Borgati, T. F.; Alves, R. B.; Teixeira, R. R.; De Freitas, R. P.; Perdigão, T. G.; Da Silva, S. F.; Dos Santos, A. A.; De Jesús O. Bastidas, A. Synthesis and Phytotoxic Activity of 1,2,3-Triazole Derivatives. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24* (6), 953–961. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20130121>.
- (55) Desai, P. S.; Indorwala, N. S. Triazoles Used as a Corrosion Inhibitor for Mild Steel in Hydrochloric Acid. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci* **2015**, *4* (2), 928–938.
- (56) Schulze, B.; Schubert, U. S. Beyond Click Chemistry – Supramolecular Interactions of 1,2,3-Triazoles. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (8), 2522. <https://doi.org/10.1039/c3cs60386e>.
- (57) Johnson, J. A.; Finn, M. G.; Koberstein, J. T.; Turro, N. J. Construction of Linear Polymers, Dendrimers, Networks, and Other Polymeric Architectures by Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition “Click” Chemistry. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29* (12–13), 1052–1072.

<https://doi.org/10.1002/marc.200800208>.

- (58) Balamurugan, S.; Yeap, G. Y.; Mahmood, W. A. K. Calamitic Liquid Crystals of 1,2,3-Triazole Connected to Azobenzene: Synthesis, Characterisation and Anisotropic Properties. *Liq. Cryst.* **2014**, *41* (6), 776–783. <https://doi.org/10.1080/02678292.2014.889231>.
- (59) Miladinova, P. M.; Konstantinova, T. N. Photo Stabilizers for Polymers - New Trends (Review). *J. Chem. Technol. Metall.* **2015**, *50* (3), 229–239.
- (60) Rajalekshmi, K. M.; Jaleel, C. A.; Azooz, M. M.; Panneerselvam, R. Effect of Triazole Growth Regulators on Growth and Pigment Contents in *Plectranthus Aromaticus* and *Plectranthus Vettiveroids*. *Adv. Biol. Res. (Rennes)*. **2009**, *3* (3–4), 117–122.
- (61) Uzun, K.; Çevik, E.; Şenel, M. Invertase Immobilization on a Metal Chelated Triazole-Functionalized Eupergit® C. *Am. J. Chem.* **2011**, *1* (1), 16–21. <https://doi.org/10.5923/j.chemistry.20110101.03>.
- (62) Hou, J.; Liu, X.; Shen, J.; Zhao, G.; Wang, P. G. The Impact of Click Chemistry in Medicinal Chemistry. *Expert Opin. Drug Discov.* **2012**, *7* (6), 489–501. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.682725>.
- (63) Holub, J. M.; Kirshenbaum, K. Tricks with Clicks: Modification of Peptidomimetic Oligomers via Copper-Catalyzed Azide-Alkyne [3 + 2] Cycloaddition. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (4), 1325–1337. <https://doi.org/10.1039/b901977b>.
- (64) Bonandi, E.; Christodoulou, M. S.; Fumagalli, G.; Perdicchia, D.; Rastelli, G.; Passarella, D. The 1,2,3-Triazole Ring as a Bioisostere in Medicinal Chemistry. *Drug Discov. Today* **2017**, *22* (10), 1572–1581. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.05.014>.
- (65) Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. Medicinal Attributes of 1,2,3-Triazoles: Current Developments. *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 30–54. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.010>.
- (66) Michael, A. Ueber Die Einwirkung von Diazobenzolimid Anf Acet y Lendicarbonsauremethylester. *J. Prakt. Chem.* **1893**, *46*, 94–95.
- (67) Huisgen, R.; Szeimies, G.; Möbius, L. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII. Kinetik Der Additionen Organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen. *Chem. Ber.* **1967**, *100* (8), 2494–2507. <https://doi.org/10.1002/cber.19671000806>.
- (68) Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. Origin of Reactivity,

- Regioselectivity, and Periselectivity in 1,3-Dipolar Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (22), 7301–7315. <https://doi.org/10.1021/ja00803a018>.
- (69) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **1998**, *98* (2), 863–910. <https://doi.org/10.1021/cr970324e>.
- (70) Gonzaga, D. T. G.; Forezi, L. da S. M.; Lima, C. G. de S.; Ferreira, P. G.; Silva, F. de C. da; Ferreira, V. F. Huisgen and His Adventures in a Playground of Mechanisms and Novel Reactions. *Quim. Nova* **2021**, *44* (2), 235–255. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170656>.
- (71) Huisgen, R. The Concerted Nature of 1,3-Dipolar Cycloadditions and the Question of Diradical Intermediates. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (3), 403–419. <https://doi.org/10.1021/jo00865a001>.
- (72) Tornøe, C. W.; 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. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>.
- (73) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41* (14), 2596–2599. [https://doi.org/10.1002/1521-3757\(20020715\)41:14<2596::AID-ANGE2708>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1521-3757(20020715)41:14<2596::AID-ANGE2708>3.0.CO;2-0).
- (74) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, *40* (11), 2004–2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5).
- (75) Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science*, **2013**, *340* (6131), 457–460. <https://doi.org/10.1126/science.1229506>.
- (76) Jin, L.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M.; Bertrand, G. Isolation of Bis(Copper) Key Intermediates in Cu-Catalyzed Azide-Alkyne “Click Reaction.” *Sci. Adv.* **2015**, *1* (5), 1–5. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1500304>.
- (77) Ben El Ayouchia, H.; Bahsis, L.; Anane, H.; Domingo, L. R.; Stiriba, S. E. Understanding the Mechanism and Regioselectivity of the Copper(i) Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition Reaction between Azide and Alkyne: A Systematic DFT

- Study. *RSC Adv.* **2018**, *8* (14), 7670–7678. <https://doi.org/10.1039/c7ra10653j>.
- (78) Smith, C. D.; Greaney, M. F. Zinc Mediated Azide-Alkyne Ligation to 1,5- and 1,4,5-Substituted 1,2,3-Triazoles. *Org. Lett.* **2013**, *15* (18), 4826–4829. <https://doi.org/10.1021/ol402225d>.
- (79) Krasinski, A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. Direct Synthesis of 1,5-Disubstituted-4-Magnesio-1,2,3-Triazoles, Revisited. *Org. Lett.* **2004**, *6* (8), 1237–1240. <https://doi.org/10.1021/ol0499203>.
- (80) Ding, S.; Jia, G.; Sun, J. Iridium-Catalyzed Intermolecular Azide-Alkyne Cycloaddition of Internal Thioalkynes under Mild Conditions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53* (7), 1877–1880. <https://doi.org/10.1002/anie.201309855>.
- (81) Wang, C.; Ikhlef, D.; Kahlal, S.; Saillard, J. Y.; Astruc, D. Metal-Catalyzed Azide-Alkyne “Click” Reactions: Mechanistic Overview and Recent Trends. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *316*, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2016.02.010>.
- (82) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (46), 15998–15999. <https://doi.org/10.1021/ja054114s>.
- (83) Wheless, J. W.; Vazquez, B. Rufinamide: A Novel Broad-Spectrum Antiepileptic Drug. *Epilepsy Curr.* **2010**, *10* (1), 1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2009.01336.x>.
- (84) Al-Azmi, A.; George, P.; El-Dusouqui, O. M. E. Alkylation of Azoles: Synthesis of New Heterocyclic-Based AT1-Non-Peptide Angiotensin (II) Receptor Antagonists. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44* (3), 515–520. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570440302>.
- (85) Costa, M. S.; Boechat, N.; Rangel, É. A.; da Silva, F. de C.; de Souza, A. M. T.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; Junior, I. N.; Lourenço, M. C. S.; Wardell, S. M. S. V.; Ferreira, V. F. Synthesis, Tuberculosis Inhibitory Activity, and SAR Study of N-Substituted-Phenyl-1,2,3-Triazole Derivatives. *Bioorganic Med. Chem.* **2006**, *14* (24), 8644–8653. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.08.019>.
- (86) Fu, N.; Wang, S.; Zhang, Y.; Zhang, C.; Yang, D.; Weng, L.; Zhao, B.; Wang, L. Efficient Click Chemistry towards Fatty Acids Containing 1,2,3-Triazole: Design and Synthesis as Potential Antifungal Drugs for *Candida Albicans*. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 596–602. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.001>.

- (87) Jadhav, R. P.; Raundal, H. N.; Patil, A. A.; Bobade, V. D. Synthesis and Biological Evaluation of a Series of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazole Derivatives as Possible Antimicrobial Agents. *J. Saudi Chem. Soc.* **2017**, *21* (2), 152–159. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2015.03.003>.
- (88) Wang, G.; Peng, F.; Cao, D.; Yang, Z.; Han, X.; Liu, J.; Wu, W.; He, L.; Ma, L.; Chen, J.; Sang, Y.; Xiang, M.; Peng, A.; Wei, Y.; Chen, L. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Millepachine Derivatives as a New Class of Tubulin Polymerization Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, *21* (21), 6844–6854. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.02.002>.
- (89) Morzherin, Y.; Prokhorova, P. E.; Musikhin, D. A.; Glukhareva, T. V.; Fan, Z. 2-Hydroxypropyl Derivatives of 1,2,3-Thiadiazole and 1,2,3-Triazole: Synthesis and Antifungal Activity. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83* (3), 715–722. <https://doi.org/10.1351/PAC-CON-10-11-08>.
- (90) Sarmiento-Sánchez, J. I.; Ochoa-terán, A.; Rivero, I. A. Conventional and Microwave Assisted Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles from Huisgen Cycloaddition. *Arkivoc* **2011**, *2011* (ix), 177–188. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0012.913>.
- (91) Kwon, M.; Jang, Y.; Yoon, S.; Yang, D.; Jeon, H. B. Unusual Cu(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Acetylenic Amides: Formation of Bistriazoles. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (13), 1606–1609. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.01.069>.
- (92) Hwang, S.; Bae, H.; Kim, S.; Kim, S. An Efficient and High-Yielding One-Pot Synthesis of 4-Acyl-1,2,3-Triazoles via Triisopropylsilyl-Protected Ynones. *Tetrahedron* **2012**, *68* (5), 1460–1465. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.12.025>.
- (93) Zhou, Y.; Lecourt, T.; Micouin, L. Direct Synthesis of 1,4-Disubstituted-5-Alumino-1,2,3-Triazoles: Copper-Catalyzed Cycloaddition of Organic Azides and Mixed Aluminum Acetylides. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49* (14), 2607–2610. <https://doi.org/10.1002/anie.200907016>.
- (94) Sun, H.; Li, D.; Xie, W.; Deng, X. Catalytic Cyclization of 2,3-Dibromopropionates with Benzyl Azides to Afford 1-Benzyl-1,2,3-Triazole-4-Carboxylate: The Use of a Nontoxic Bismuth Catalyst. *Heterocycles* **2016**, *92* (3), 423. <https://doi.org/10.3987/COM-15-13371>.
- (95) John, J.; Thomas, J.; Dehaen, W. Organocatalytic Routes toward Substituted

- 1,2,3-Triazoles. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (54), 10797–10806. <https://doi.org/10.1039/c5cc02319j>.
- (96) Lima, C. G. S.; Ali, A.; Van Berkel, S. S.; Westermann, B.; Paixão, M. W. Emerging Approaches for the Synthesis of Triazoles: Beyond Metal-Catalyzed and Strain-Promoted Azide-Alkyne Cycloaddition. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (54), 10784–10796. <https://doi.org/10.1039/c5cc04114g>.
- (97) Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. Direct Access to 1,2,3-Triazoles through Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Allyl Ketones with Azides. *Green Chem.* **2014**, 16 (6), 3003–3006. <https://doi.org/10.1039/C4GC00406J>.
- (98) Zhou, X.; Xu, X.; Liu, K.; Gao, H.; Wang, W.; Li, W. Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of β -Keto Amides with Azides - Direct Access to 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazole-4-Carboxamides. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1886–1890. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201600157>.
- (99) Danilkina, N. A.; Govdi, A. I.; Balova, I. A. 5-Iodo-1H-1,2,3-Triazoles as Versatile Building Blocks. *Synthesis*, **2020**, 52 (13), 1874–1896. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690858>.
- (100) Gharpure, S. J.; Naveen, S.; Chavan, R. S.; Padmaja. Regioselective Synthesis of Halotriazoles and Their Utility in Metal Catalyzed Coupling Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 6870–6886. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000973>.
- (101) Li, L.; Li, Y.; Li, R.; Zhu, A.; Zhang, G. A New Synthetic Protocol for One-Pot Preparations of 5-Halo-1,4-Disubstituted-1,2,3-Triazoles. *Aust. J. Chem.* **2011**, 64 (10), 1383–1389. <https://doi.org/10.1071/CH11067>.
- (102) Li, L.; Zhang, G.; Zhu, A. A Convenient Preparation of 5-Iodo-1,4-Disubstituted-1,2,3-Triazole: Multicomponent One-Pot Reaction of Azide and Alkyne Mediated by CuI–NBS. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (4), 3630–3633. <https://doi.org/10.1021/jo800035v>.
- (103) Brotherton, W. S.; Clark, R. J.; Zhu, L. Synthesis of 5-Iodo-1,4-Disubstituted-1,2,3-Triazoles Mediated by in Situ Generated Copper(I) Catalyst and Electrophilic Triiodide Ion. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (15), 6443–6455. <https://doi.org/10.1021/jo300841c>.
- (104) Barsoum, D. N.; Okashah, N.; Zhang, X.; Zhu, L. Mechanism of Copper(I)-Catalyzed 5-Iodo-1,2,3-Triazole Formation from Azide and Terminal Alkyne. *J.*

- Org. Chem.* **2015**, *80* (19), 9542–9551. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01536>.
- (105) Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Copper(I)-Catalyzed Cycloaddition of Organic Azides and 1-Iodoalkynes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48* (43), 8018–8021. <https://doi.org/10.1002/anie.200903558>.
- (106) Deng, J.; Wu, Y. M.; Chen, Q.-Y. Cross-Coupling Reaction of Iodo-1,2,3-Triazoles Catalyzed by Palladium. *Synthesis*, **2005**, 2730–2738. <https://doi.org/10.1055/s-2005-872119>.
- (107) Carcenac, Y.; David-Quillot, F.; Abarbri, M.; Duchêne, A.; Thibonnet, J. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of 1,4-Disubstituted 5-Iodo-1,2,3-Triazoles with Organotin Reagents. *Synthesis*, **2013**, *45* (5), 633–638. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1318112>.
- (108) Schulman, J. M.; Friedman, A. A.; Panteleev, J.; Lautens, M. Synthesis of 1,2,3-Triazole-Fused Heterocycles via Pd-Catalyzed Cyclization of 5-Iodotriazoles. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (1), 55–57. <https://doi.org/10.1039/C1CC16110E>.
- (109) Wang, D.; Sun, W.; Chu, T. Synthesis of 5-Fluorotriazoles by Silver-Mediated Fluorination of 5-Iodotriazoles. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4114–4118. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500338>.
- (110) Li, L.; Shang, T.; Ma, X.; Guo, H.; Zhu, A.; Zhang, G. 4-Trimethylsilyl-5-Iodo-1,2,3-Triazole: A Key Precursor for the Divergent Syntheses of 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles. *Synlett* **2015**, *26* (5), 695–699. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1379970>.
- (111) Corrêa, A.; Paixão, M.; Schwab, R. Application of Bio-Based Solvents in Catalysis. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12* (6), 675–695. <https://doi.org/10.2174/157017941206150828102108>.
- (112) Vafaezadeh, M.; Hashemi, M. M. Polyethylene Glycol (PEG) as a Green Solvent for Carbon-Carbon Bond Formation Reactions. *J. Mol. Liq.* **2015**, *207*, 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.03.003>.
- (113) Clarke, C. J.; Tu, W. C.; Levers, O.; Bröhl, A.; Hallett, J. P. Green and Sustainable Solvents in Chemical Processes. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (2), 747–800. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00571>.
- (114) Alder, C. M.; Hayler, J. D.; Henderson, R. K.; Redman, A. M.; Shukla, L.; Shuster, E.; Sneddon, H. F. Updating and Further Expanding GSK's Solvent Sustainability Guide. *Green Chem.* **2016**, *18* (13), 3879–3890.

<https://doi.org/10.1039/c6gc00611f>.

- (115) Delolo, F. G.; Santos, E. N. dos; Gusevskaya, E. V. Anisole: A Further Step to Sustainable Hydroformylation. *Green Chem.* **2019**, *21* (5), 1091–1098. <https://doi.org/10.1039/C8GC03750G>.
- (116) Pyo, S. H.; Park, J. H.; Chang, T. S.; Hatti-Kaul, R. Dimethyl Carbonate as a Green Chemical. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2017**, *5*, 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2017.03.012>.
- (117) Tundo, P.; Musolino, M.; Aricò, F. The Reactions of Dimethyl Carbonate and Its Derivatives. *Green Chem.* **2018**, *20* (1), 28–85. <https://doi.org/10.1039/c7gc01764b>.
- (118) Fowler, J. S.; Logan, J.; Azzaro, A. J.; Fielding, R. M.; Zhu, W.; Poshusta, A. K.; Burch, D.; Brand, B.; Free, J.; Asgharnejad, M.; Wang, G. J.; Telang, F.; Hubbard, B.; Jayne, M.; King, P.; Carter, P.; Carter, S.; Xu, Y.; Shea, C.; Muench, L.; Alexoff, D.; Shumay, E.; Schueller, M.; Warner, D.; Apelskog-Torres, K. Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase-A (RIMAs): Robust, Reversible Inhibition of Human Brain MAO-A by CX157. *Neuropsychopharmacology* **2010**, *35* (3), 623–631. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.167>.
- (119) Wang, J. Y.; Strom, A. E.; Hartwig, J. F. Mechanistic Studies of Palladium-Catalyzed Aminocarbonylation of Aryl Chlorides with Carbon Monoxide and Ammonia. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (25), 7979–7993. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b04073>.
- (120) Kotovshchikov, Y. N.; Latyshev, G. V.; Beletskaya, I. P.; Lukashev, N. V. Regioselective Approach to 5-Carboxy-1,2,3-Triazoles Based on Palladium-Catalyzed Carbonylation. *Synthesis*, **2018**, *50* (9), 1926–1934. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1591896>.
- (121) de Albuquerque, D. Y.; de Moraes, J. R.; Schwab, R. S. Palladium-Catalyzed Aminocarbonylation Reaction to Access 1,2,3-Triazole-5-Carboxamides Using Dimethyl Carbonate as Sustainable Solvent. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (39), 6673–6681. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901249>.
- (122) Inoue, M.; Yamashita, S.; Ishihara, Y.; Hirama, M. Two Convergent Routes to the Left-Wing Fragment of Ciguatoxin CTX3C Using O,S-Acetals as Key Intermediates. *Org. Lett.* **2006**, *8* (25), 5805–5808. <https://doi.org/10.1021/ol062350h>.

- (123) Pattenden, G.; Stoker, D. A.; Winne, J. M. A Synthetic Approach to C-nor-D-Homosteroids Based on a Cascade of Radical Cyclisations from a Vinylcyclopropane-Substituted Acyl Radical Precursor. *Tetrahedron* **2009**, *65* (29–30), 5767–5775. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.05.020>.
- (124) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. Thiol Ester - Boronic Acid Coupling . A Mechanistically Unprecedented and General Ketone Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (21), 11260–11261. <https://doi.org/10.1021/ja005613q>.
- (125) Zhang, Y.; Rovis, T. A Unique Catalyst Effects the Rapid Room-Temperature Cross-Coupling of Organozinc Reagents with Carboxylic Acid Fluorides , Chlorides , Anhydrides , and Thioesters. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (49), 15964–15965. <https://doi.org/10.1021/ja044113k>.
- (126) Fukuyama, T.; Lin, S.-C.; Li, L. Facile Reduction of Ethyl Thiol Esters to Aldehydes: Application to a Total Synthesis of (+)-Neothramycin A Methyl Ether. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (19), 7050–7051. <https://doi.org/10.1021/ja00175a043>.
- (127) Kawaguchi, S. I.; Srivastava, P.; Engman, L. Palladium-Catalyzed Sonogashira Cross-Coupling of Organic Tellurides with Alkynes. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (32), 4120–4122. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.05.134>.
- (128) Chen, C.; Crich, D. The Free Radical Chemistry of Acyl Tellurides: Mechanistic Studies and Synthetic Applications. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (10), 1545–1548. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(93\)85002-E](https://doi.org/10.1016/0040-4039(93)85002-E).
- (129) Keck, G. E.; Grier, M. C. Generation and Reactivity of Oxazolidinone Derived N-Acyl Radicals. *Synlett* **1999**, 1657–1659. <https://doi.org/10.1055/s-1999-2913>.
- (130) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Terlizzi, R. Synthesis of Substituted Se-Phenyl Selenocarboxylates from Terminal Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3447–3458. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200400177>.
- (131) Chatterjee, R.; Mukherjee, A.; Santra, S.; Zyryanov, G. V.; Majee, A. Iron(III)-Catalyzed Synthesis of Selenoesters from α -Amino Carbonyl Derivatives at Room Temperature. *Tetrahedron* **2019**, *75* (43), 130624. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.130624>.
- (132) Miura, T.; Fujimoto, Y.; Funakoshi, Y.; Murakami, M. A Reaction of Triazoles with Thioesters to Produce β -Sulfanyl Enamides by Insertion of an Enamine Moiety

- into the Sulfur–Carbonyl Bond. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (34), 9967–9970. <https://doi.org/10.1002/ange.201504013>.
- (133) Qiao, Z.; Jiang, X. Ligand-Controlled Divergent Cross-Coupling Involving Organosilicon Compounds for Thioether and Thioester Synthesis. *Org. Lett.* **2016**, *18* (7), 1550–1553. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00324>.
- (134) Burhardt, M. N.; Taaning, R. H.; Skrydstrup, T. Pd-Catalyzed Thiocarbonylation with Stoichiometric Carbon Monoxide: Scope and Applications. *Org. Lett.* **2013**, *15* (4), 948–951. <https://doi.org/10.1021/ol400138m>.
- (135) Arisawa, M.; Nihei, Y.; Suzuki, T.; Yamaguchi, M. Rhodium-Catalyzed Cleavage Reaction of Aryl Methyl Ethers with Thioesters. *Org. Lett.* **2012**, *14* (3), 855–857. <https://doi.org/10.1021/ol2033724>.
- (136) Temperini, A.; Piazzolla, F.; Minuti, L.; Curini, M.; Siciliano, C. General, Mild, and Metal-Free Synthesis of Phenyl Selenoesters from Anhydrides and Their Use in Peptide Synthesis. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (9), 4588–4603. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00173>.
- (137) Durek, T.; Alewood, P. F. Preformed Selenoesters Enable Rapid Native Chemical Ligation at Intractable Sites. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (50), 12042–12045. <https://doi.org/10.1002/anie.201105512>.
- (138) Hondal, R. J.; Nilsson, B. L.; Raines, R. T. Selenocysteine in Native Chemical Ligation and Expressed Protein Ligation. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (21), 5140–5141. <https://doi.org/10.1021/ja005885t>.
- (139) Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Clark-Lewis, L.; Kent, S. B. H. Synthesis of Proteins by Native Chemical Ligation. *Science*, **1994**, *266* (5186), 776–779. <https://doi.org/10.1126/science.7973629>.
- (140) Kent, S. B. H. Total Chemical Synthesis of Proteins. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (2), 338–351. <https://doi.org/10.1039/b700141j>.
- (141) Kulkarni, S. S.; Watson, E. E.; Premdjee, B.; Conde-Frieboes, K. W.; Payne, R. J. Diselenide–Selenoester Ligation for Chemical Protein Synthesis. *Nat. Protoc.* **2019**, *14* (7), 2229–2257. <https://doi.org/10.1038/s41596-019-0180-4>.
- (142) Griffiths, R. C.; Smith, F. R.; Long, J. E.; Williams, H. E. L.; Layfield, R.; Mitchell, N. J. Site-Selective Modification of Peptides and Proteins via Interception of Free-Radical-Mediated Dechalcogenation. *Angew. Chemie* **2020**, *132* (52), 23867–23875. <https://doi.org/10.1002/ange.202006260>.

- (143) Wang, X.; Corcilius, L.; Premdjee, B.; Payne, R. J. Synthesis and Utility of β -Selenophenylalanine and β -Selenoleucine in Diselenide-Selenoester Ligation. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (3), 1567–1578. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02665>.
- (144) Sayers, J.; Karpati, P. M. T.; Mitchell, N. J.; Goldys, A. M.; Kwong, S. M.; Firth, N.; Chan, B.; Payne, R. J. Construction of Challenging Proline-Proline Junctions via Diselenide-Selenoester Ligation Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (41), 13327–13334. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b07877>.
- (145) Mitchell, N. J.; Malins, L. R.; Liu, X.; Thompson, R. E.; Chan, B.; Radom, L.; Payne, R. J. Rapid Additive-Free Selenocystine-Selenoester Peptide Ligation. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (44), 14011–14014. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b07237>.
- (146) Pan, X.; Driessen, F.; Zhu, X.; Prez, F. E. Du. Selenolactone as a Building Block toward Dynamic Diselenide-Containing Polymer Architectures with Controllable Topology. *ACS Macro Lett.* **2017**, *6* (2), 89–92. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.6b00944>.
- (147) Worrell, B. T.; Mavila, S.; Wang, C.; Kontour, T. M.; Lim, C.-H.; McBride, M. K.; Musgrave, C. B.; Shoemaker, R.; Bowman, C. N. Polymer Chemistry Organic Media: Scope, Limitations, and Applications in Material Science †. *Polym. Chem.* **2018**, *9*, 4523–4534. <https://doi.org/10.1039/c8py01031e>.
- (148) Worrell, B. T.; McBride, M. K.; Lyon, G. B.; Cox, L. M.; Wang, C.; Mavila, S.; Lim, C.; Coley, H. M.; Musgrave, C. B.; Ding, Y.; Bowman, C. N. Bistable and Photoswitchable States of Matter. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 2804. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05300-7>.
- (149) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Gonc, P. F. B.; Merlo, A.; Schneider, P. H. Novel Selenoesters Fluorescent Liquid Crystalline Exhibiting a Rich Phase Polymorphism. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20* (4), 715–722. <https://doi.org/10.1039/b917366h>.
- (150) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Gonçalves, P. F. B.; Lourega, R. V.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. An Evaluation of the Chalcogen Atom Effect on the Mesomorphic and Electronic Properties in a New Homologous Series of Chalcogeno Esters. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21* (11), 2100–2107. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532010001100011>.
- (151) Sharma, N.; Kumar, S.; Kumar, S.; Mehta, S. K.; Bhasi, K. K. Synthesis and

- Characterization of Fused Imidazole Heterocyclic Selenoesters and Their Application for Chemical Detoxification of HgCl₂. *New J. Chem.* **2018**, 42 (4), 2702–2710. <https://doi.org/10.1039/C7NJ03908E>.
- (152) Novack, F.; Martins, D.; Castro, M.; Casaril, A. M.; Alves, D.; João, E.; Domingues, H.; Schneider, P. H.; Savegnago, L. Antioxidant Properties of (R)-Se-Aryl Thiazolidine-4-Carboselenoate. *Chem. Biol. Interact.* **2013**, 205 (2), 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.06.019>.
- (153) Barbosa, F. A. R.; Canto, R. F. S.; Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. Synthesis and Evaluation of Dihydropyrimidinone-Derived Selenoesters as Multi-Targeted Directed Compounds against Alzheimer's Disease. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24 (22), 5762–5770. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.09.031>.
- (154) Sanmartín, C.; Plano, D.; Domínguez, E.; Font, M.; Calvo, A.; Prior, C.; Encío, I.; Palop, J. A. Synthesis and Pharmacological Screening of Several Aroyl and Heteroaroyl Selenylacetic Acid Derivatives as Cytotoxic and Antiproliferative Agents. *Molecules* **2009**, 14 (9), 3313–3338. <https://doi.org/10.3390/molecules14093313>.
- (155) Domínguez-álvarez, E.; Plano, D.; Font, M.; Calvo, A.; Prior, C.; Jacob, C.; Antonio, J.; Sanmartín, C. Synthesis and Antiproliferative Activity of Novel Selenoester Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 73, 153–166. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.11.034>.
- (156) Phelan, M.; Anzures-Cabrera, J.; Carlile, D. J.; Rowell, L.; Kuhlmann, O.; Arold, G.; Robson, R.; Bentley, D. Effect of Hepatic and Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Dalcetrapib. *Clin. Pharmacokinet* **2013**, 52 (4), 255–265. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0035-z>.
- (157) Turpin, J. A.; Song, Y.; Inman, J. K.; Huang, M.; Wallqvist, A.; Maynard, A.; Covell, D. G.; Rice, W. G.; Appella, E. Synthesis and Biological Properties of Novel Pyridinioalkanoyl Thiolesters (PATE) as Anti-HIV-1 Agents That Target the Viral Nucleocapsid Protein Zinc Fingers. *J. Med. Chem.* **1999**, 42 (1), 67–86. <https://doi.org/10.1021/jm9802517>.
- (158) Salmon, S. A.; Watts, J. L.; Jr, R. J. Y. In Vitro Activity of Ceftiofur and Its Primary Metabolite, Desfuroylceftiofur, against Organisms of Veterinary Importance. *J. Vet. Diagnostic Investig.* **1996**, 8 (3), 332–336.
- (159) Baldassari, L. L.; Lüdtke, D. S. Synthetic Approaches to Selenoesters. *Chem.* -

- A Eur. J.* **2021**, *27* (34), 8656–8667. <https://doi.org/10.1002/chem.202005430>.
- (160) Hirschbeck, V.; Gehrtz, P. H.; Fleischer, I. Metal-Catalyzed Synthesis and Use of Thioesters: Recent Developments. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24* (28), 7092–7107. <https://doi.org/10.1002/chem.201705025>.
- (161) Kazemi, M.; Shiri, L. Thioesters Synthesis: Recent Adventures in the Esterification of Thiols. *J. Sulfur Chem.* **2015**, *36* (6), 613–623. <https://doi.org/10.1080/17415993.2015.1075023>.
- (162) da Silva, R. S.; Junior, G. B.; Soares, L. C.; da Rosa, F. H.; Ravanello, B. B.; Dornelles, L.; dos S. Barboza, V.; de A. Vaucher, R.; Santos, R. C. V.; Baldisserotto, B.; Rodrigues, O. E. D. Green Synthesis and Antibacterial Activity of Chalcogenoesters. *Monatshefte fur Chemie* **2020**, *151* (3), 377–383. <https://doi.org/10.1007/s00706-020-02565-x>.
- (163) de Oliveira, A. J.; de Oliveira, S. A.; Vasconcelos, L. G.; Dall'Oglio, E. L.; Vieira, L. C. C.; Stein, A. L. Synthesis of Selenol Esters via the Reaction of Acyl Chlorides with Diselenides in the Presence of Zn Dust Catalyzed by CoCl₂·6H₂O. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *80*, 153317. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153317>.
- (164) Marin, G.; Braga, A. L.; Rosa, A. S.; Galetto, F. Z.; Burrow, R. A.; Gallardo, H.; Paixão, M. W. Efficient Synthesis of Selenol Esters from Acid Chlorides Mediated by Indium Metal. *Tetrahedron* **2009**, *65* (23), 4614–4618. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.03.069>.
- (165) Peppe, C.; Castro, L. B. de. On the Reactivity of Indium (III) Benzenechalcogenolates (Chalcogen = Sulfur and Selenium) towards Organyl Halides for the Synthesis of Organyl Phenyl Chalcogenides. *Can. J. Chem.* **2009**, *87* (5), 678–683. <https://doi.org/10.1139/V09-043>.
- (166) Tabarelli, G.; Alberto, E. E.; Deobald, A. M.; Marin, G.; Rodrigues, O. E. D.; Dornelles, L.; Braga, A. L. Ionic Liquid: An Efficient and Reusable Media for Seleno- and Thioester Synthesis Promoted by Indium. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (43), 5728–5731. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.08.076>.
- (167) Ranu, B. C.; Mandal, T. Indium (I) Iodide-Promoted Cleavage of Diaryl Diselenides and Disulfides and Subsequent Condensation with Alkyl or Acyl Halides. One-Pot Efficient Synthesis of Diorganyl Selenides, Sulfides, Selenoesters, and Thioesters. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (17), 5793–5795.

<https://doi.org/10.1021/jo0493727>.

- (168) Ajiki, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. Rhodium-Catalyzed Reductive Coupling of Disulfides and Diselenides with Alkyl Halides, Using Hydrogen as a Reducing Agent. *Org. Lett.* **2005**, *7* (6), 4193–4195. <https://doi.org/10.1021/ol051588n>.
- (169) Zhang, H.; Hu, M.; Cai, M. Reductive Coupling of Disulfides and Diselenides with Alkyl Halides Catalysed by a Silica-Supported Phosphine Rhodium Complex Using Hydrogen as a Reducing Agent. *J. Chem. Res.* **2013**, *37* (10), 645–647. <https://doi.org/10.3184/174751913X13796950361813>.
- (170) Jia, X.; Zhang, Y.; Zhou, X. Reductive Cleavage of S-S Bond in Diphenyl Disulfide by Samarium Diiodide: A Novel Method for the Synthesis of Thioesters. *Synth. Commun.* **1994**, *24* (3), 387–392. <https://doi.org/10.1080/00397919408011197>.
- (171) Zhang, Y.; Yu, Y.; Lin, R. Reductive Cleavage of Se-Se and Te-Te Bond by Samarium Diiodide: Synthesis of Selenoesters, Telluroesters, Unsymmetrical Alkylphenyl Selenides and Tellurides. *Synth. Commun.* **1993**, *23* (2), 189–193. <https://doi.org/10.1080/00397919308009767>.
- (172) Angeli, A.; Tanini, D.; Capperucci, A.; Malevolti, G.; Turco, F.; Ferraroni, M.; Supuran, C. T. Synthesis of Different Thio-Scaffolds Bearing Sulfonamide with Subnanomolar Carbonic Anhydrase II and IX Inhibitory Properties and X-Ray Investigations for Their Inhibitory Mechanism. *Bioorg. Chem.* **2018**, *81*, 642–648. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.09.028>.
- (173) Singh, D.; Narayanaperumal, S.; Gul, K.; Godoi, M.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. Efficient Synthesis of Selenoesters from Acyl Chlorides Mediated by CuO Nanopowder in Ionic Liquid. *Green Chem.* **2010**, *12* (6), 957–960. <https://doi.org/10.1039/c002648d>.
- (174) Perin, G.; Silveira, M. B.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Alves, D. Polyethylene Glycol-400/H₃PO₂: An Eco-Friendly Reductive System for the Synthesis of Selenylesters. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2* (11), 1531–1535. <https://doi.org/10.1039/c5qo00256g>.
- (175) Nishiyama, Y.; Kawamatsu, H.; Funato, S.; Tokunaga, K.; Sonoda, N. Phenyl Tributylstannyl Selenide as a Promising Reagent for Introduction of the Phenylseleno Group Effective Olefin-Forming Method by the Use of Selenoxide. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (9), 3599–3602. <https://doi.org/10.1021/jo026894i>.

- (176) Harpp, D. N.; Aida, T.; Ghan, T. H. Facile Preparation of Thiol Esters from Organotin Mercaptides and Acyl Chlorides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20* (31), 2853–2856. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)86433-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)86433-9).
- (177) Capperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Tiberi, C. Organoselenosilane-Mediated Selective Mild Access to Selenolesters, Selenoanhydrides and Diacyl Diselenides. *Synlett* **2011**, 2248–2252. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1261195>.
- (178) Talley, J. J. Preparation of S-Alkyl and S-Aryl Thiocarboxylates from Acyl Chlorides and Trimethylsilyl Thioethers. *Synthesis*, **1981**, 549. <https://doi.org/10.1055/s-1981-29522>.
- (179) Sancineto, L.; Tidei, C.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Lippolis, V.; Arca, M.; Lenardão, J.; Santi, C. Synthesis of Thiol Esters Using PhSZnBr as Sulfenylating Agent : A DFT-Guided Optimization of Reaction Conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2999–3005. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201600366>.
- (180) Santi, C.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M. On Water Preparation of Phenylselenoesters. *Green Chem.* **2012**, *14* (5), 1277–1280. <https://doi.org/10.1039/c2gc16541d>.
- (181) He, C.; Qian, X.; Sun, P. Syntheses of Thiol and Selenol Esters by Oxidative Coupling Reaction of Aldehydes with RYYR (Y = S, Se) under Metal-Free Conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (32), 6072–6075. <https://doi.org/10.1039/c4ob01159g>.
- (182) Grieco, P. A.; Yokoyama, Y.; Williams, E. Aryl Selenocyanates and Aryl Thiocyanates: Reagents for the Preparation of Activated Esters. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (6), 1283–1285. <https://doi.org/10.1021/jo00400a070>.
- (183) Dan, W.; Deng, H.; Chen, J.; Liu, M.; Ding, J.; Wu, H. A New Odorless One-Pot Synthesis of Thioesters and Selenoesters Promoted by Rongalite®. *Tetrahedron* **2010**, *66* (37), 7384–7388. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.07.023>.
- (184) Braga, A. L.; Martins, T. L. C.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. Synthesis of Chalcogenol Esters from Chalcogenoacetylenes. *Tetrahedron* **2001**, *57* (16), 3297–3300. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00200-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00200-9).
- (185) Uemura, S.; Takahashi, H.; Ohe, K.; Sugita, N. A New Route to Seleno and Telluro Esters by Co₂(CO)₈-Mediated and -Catalyzed Carbonylation of Diaryl Diselenides and Ditellurides with Carbon Monoxide. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *361* (1), 63–72. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(89\)87352-8](https://doi.org/10.1016/0022-328X(89)87352-8).

- (186) Takahashi, H.; Ohe, K.; Uemura, S.; Sugita, N. Co₂(CO)₈-Mediated and -Catalyzed Carbonylation of Diaryl Diselenides and Ditellurides to Seleno and Telluro Esters. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334* (3), C43–C45. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(87\)80109-2](https://doi.org/10.1016/0022-328X(87)80109-2).
- (187) Maeda, H.; Fujiwara, S.; Nishiyama, A.; Shin-Ike, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. Synthesis of Selenol Esters via Selenium-Assisted Carbonylation of 2-Arylpropionitriles with Carbon Monoxide. *Synthesis*, **1997**, 342–346. <https://doi.org/10.1055/s-1997-1185>.
- (188) Fujiwara, S. I.; Asai, A.; Shin-Ike, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. A New Synthesis of Selenol Esters via Carbophilic Addition of Organocopper Reagents to Carbonyl Selenide. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (5), 1724–1726. <https://doi.org/10.1021/jo9717189>.
- (189) Fujiwara, S.; Okada, K.; Shikano, Y.; Shimizu, Y.; Shin-ike, T.; Terao, J.; Kambe, N.; Sonoda, N. N-Carbonylation of Lithium Azaenolates of Amides, Formamides, Ureas, and Carbamates with Carbon Monoxide Mediated by Selenium. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (1), 273–276. <https://doi.org/10.1021/jo0615908>.
- (190) Kambe, N.; Nishiyama, A.; Fujiwara, S. I.; Shin-Ike, T.; Sonoda, N. Carbonylation of Lithium Enolates of Esters and Amides with Carbon Monoxide and Selenium. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, *180* (3–4), 1001–1005. <https://doi.org/10.1080/10426500590905969>.
- (191) Fujiwara, S. I.; Nishiyama, A.; Shin-ike, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. Carbonylation of Lithium Enolates with Carbon Monoxide Mediated by Selenium. *Org. Lett.* **2004**, *6* (3), 453–455. <https://doi.org/10.1021/ol036464u>.
- (192) Maeda, H.; Fujiwara, S.; Shin-ike, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. Carbonylation of Acidic Hydrocarbons with Selenium and Carbon Monoxide . A Novel Method for Synthesis of Selenol Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (34), 8160–8161. <https://doi.org/10.1021/ja9616995>.
- (193) Nishiyama, Y.; Tokunaga, K.; Kawamatsu, H.; Sonoda, N. Synthesis of Selenol Esters: Palladium-Catalyzed Coupling of Phenyl Tributylstannyl Selenide with Aryl Iodides and Carbon Monoxide. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (8), 1507–1509. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)00048-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)00048-5).
- (194) Darbem, M. P.; Esteves, H. A.; de Oliveira, I. M.; Pimenta, D. C.; Stefani, H. A. Palladium-Catalyzed Thio- and Selenocarbonylation of 2-Iodoglycals.

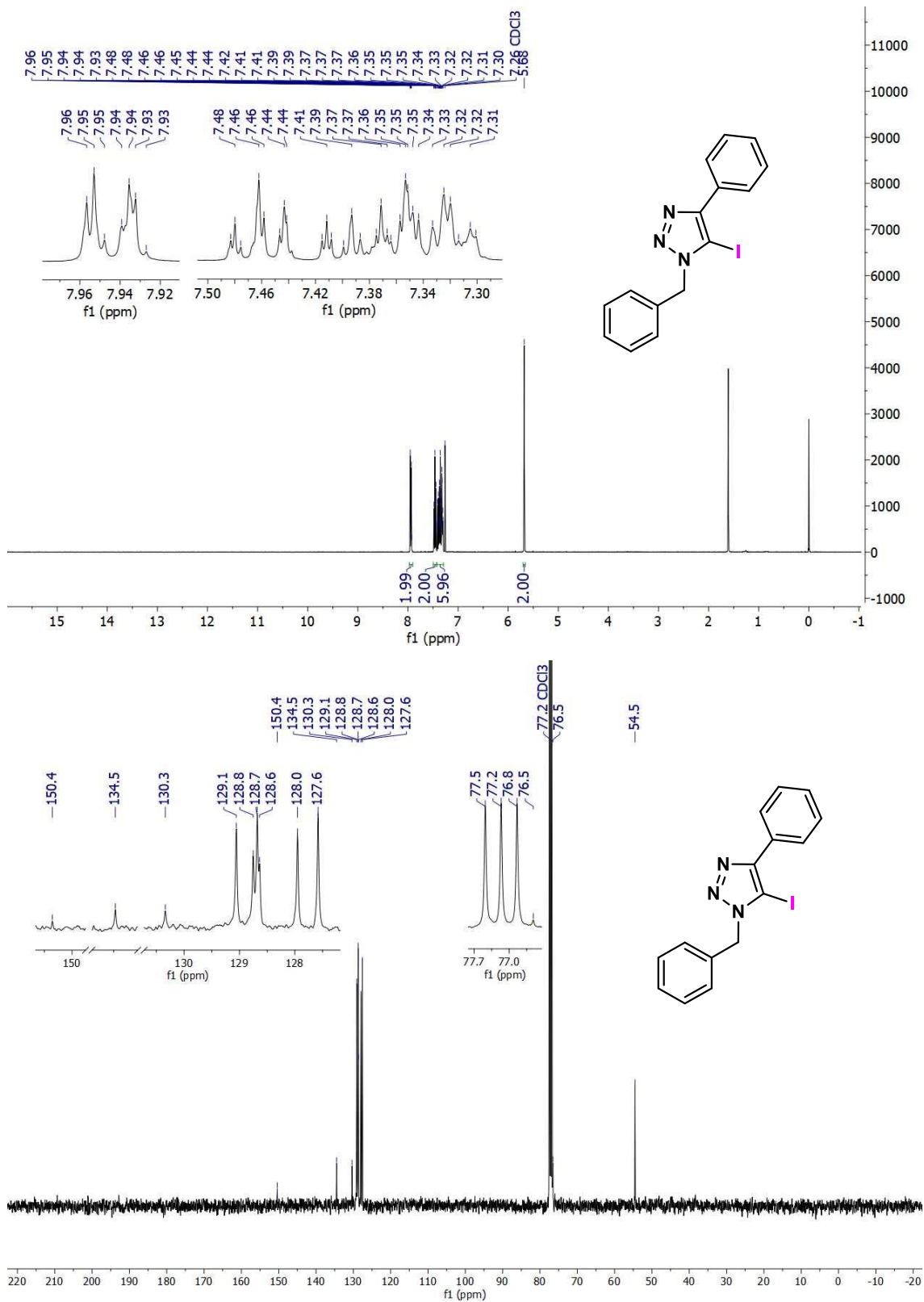
- ChemCatChem* **2020**, *12* (2), 576–583. <https://doi.org/10.1002/cctc.201901403>.
- (195) Xiao, W. J.; Vasapollo, G.; Alper, H. Highly Regioselective Thiocarbonylation of Conjugated Dienes via Palladium-Catalyzed Three-Component Coupling Reactions. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (13), 4138–4144. <https://doi.org/10.1021/jo000231o>.
- (196) Hirschbeck, V.; Gehrtz, P. H.; Fleischer, I. Regioselective Thiocarbonylation of Vinyl Arenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (51), 16794–16799. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b11020>.
- (197) Ogawa, A.; Kawakami, J.; Mihara, M.; Ikeda, T.; Sonoda, N.; Hirao, T. Highly Regioselective Hydrothiocarboxylation of Acetylenes with Carbon Monoxide and Thiols Catalyzed by Pt(PPh₃)₄. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (50), 12380–12381. <https://doi.org/10.1021/ja9726973>.
- (198) El Ali, B.; Tijani, J.; El-Ghanam, A.; Fettouhi, M. Regioselective Control of the Thiocarbonylation of Terminal Acetylenes with Arylthiols Catalyzed by Pd(II) and Diphosphine Ligands. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (8), 1567–1570. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)02169-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)02169-9).
- (199) Burhardt, M. N.; Ahlburg, A.; Skrydstrup, T. Palladium-Catalyzed Thiocarbonylation of Aryl, Vinyl, and Benzyl Bromides. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (24), 11830–11840. <https://doi.org/10.1021/jo5009965>.
- (200) Kim, M.; Yu, S.; Kim, J. G.; Lee, S. Palladium-Catalyzed Carbonylation of Thioacetates and Aryl Iodides for the Synthesis of S -Aryl Thioesters. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5* (16), 2447–2452. <https://doi.org/10.1039/c8qo00466h>.
- (201) Qi, X.; Bao, Z. P.; Wu, X.-F. Palladium-Catalyzed Carbonylative Transformation of Aryl Iodides and Sulfonyl Chlorides: Convenient Access to Thioesters. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7* (6), 885–889. <https://doi.org/10.1039/d0qo00158a>.
- (202) Fukuzawa, S. I.; Tanihara, D.; Kikuchi, S. Palladium-Catalyzed Coupling Reaction of Diaryl Dichalcogenide with Aryl Bromide Leading to the Synthesis of Unsymmetrical Aryl Chalcogenide. *Synlett* **2006**, 2145–2147. <https://doi.org/10.1055/s-2006-949607>.
- (203) Nishiura, M.; Guo, F.; Hou, Z. Half-Sandwich Rare-Earth-Catalyzed Olefin Polymerization, Carbometalation, and Hydroarylation. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (8), 2209–2220. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00219>.
- (204) Yamamoto, A.; Nishiura, M.; Oyamada, J.; Koshino, H.; Hou, Z. Scandium-

- Catalyzed Syndiospecific Chain-Transfer Polymerization of Styrene Using Anisoles as a Chain Transfer Agent. *Macromolecules* **2016**, *49* (7), 2458–2466. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.6b00083>.
- (205) Bellino, G.; Scisciani, M.; Vargas, J. P.; Sancineto, L.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Lüdtkke, D. S.; Lenardao, E. J.; Santi, C. Reaction of Acyl Chlorides with in Situ Formed Zinc Selenolates: Synthesis of Selenoesters versus Ring-Opening Reaction of Tetrahydrofuran. *J. Chem.* **2016**, *2016*, Article ID 2849140. <https://doi.org/10.1155/2016/2849140>.
- (206) de Albuquerque, D. Y.; Teixeira, W. K. O.; Sacramento, M. Do; Alves, D.; Santi, C.; Schwab, R. S. Palladium-Catalyzed Carbonylative Synthesis of Aryl Selenoesters Using Formic Acid as an Ex Situ CO Source. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (1), 595–605. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c02608>.
- (207) Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals Eighth Edition*; 2008.
- (208) Al-Jumaili, M. A.; Woodward, S. Syntheses of 7-Substituted Anthra[2,3-b]Thiophene Derivatives and Naphtho[2,3-b:6,7-b']Dithiophene. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (18), 11437–11445. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01770>.
- (209) Loughlin, W. A.; Jenkins, I. D.; Karis, N. D.; Healy, P. C. Discovery of New Nanomolar Inhibitors of GPa: Extension of 2-Oxo-1,2-Dihydropyridinyl-3-Yl Amide-Based GPa Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *127*, 341–356. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.12.049>.
- (210) Dai, Z. C.; Chen, Y. F.; Zhang, M.; Li, S. K.; Yang, T. T.; Shen, L.; Wang, J. X.; Qian, S. S.; Zhu, H. L.; Ye, Y. H. Synthesis and Antifungal Activity of 1,2,3-Triazole Phenylhydrazone Derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (2), 477–486. <https://doi.org/10.1039/c4ob01758g>.
- (211) Cuetos, A.; Bisogno, F. R.; Lavandera, I.; Gotor, V. Coupling Biocatalysis and Click Chemistry: One-Pot Two-Step Convergent Synthesis of Enantioenriched 1,2,3-Triazole-Derived Diols. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (26), 2625–2627. <https://doi.org/10.1039/c3cc38674k>.
- (212) Ritschel, J.; Sasse, F.; Maier, M. E. Synthesis of a Benzolactone Collection Using Click Chemistry. *European J. Org. Chem.* **2007**, 78–87. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200600681>.
- (213) Reinhardt, C. J.; Zhou, E. Y.; Jorgensen, M. D.; Partipilo, G.; Chan, J. A. Ratiometric Acoustogenic Probe for in Vivo Imaging of Endogenous Nitric Oxide.

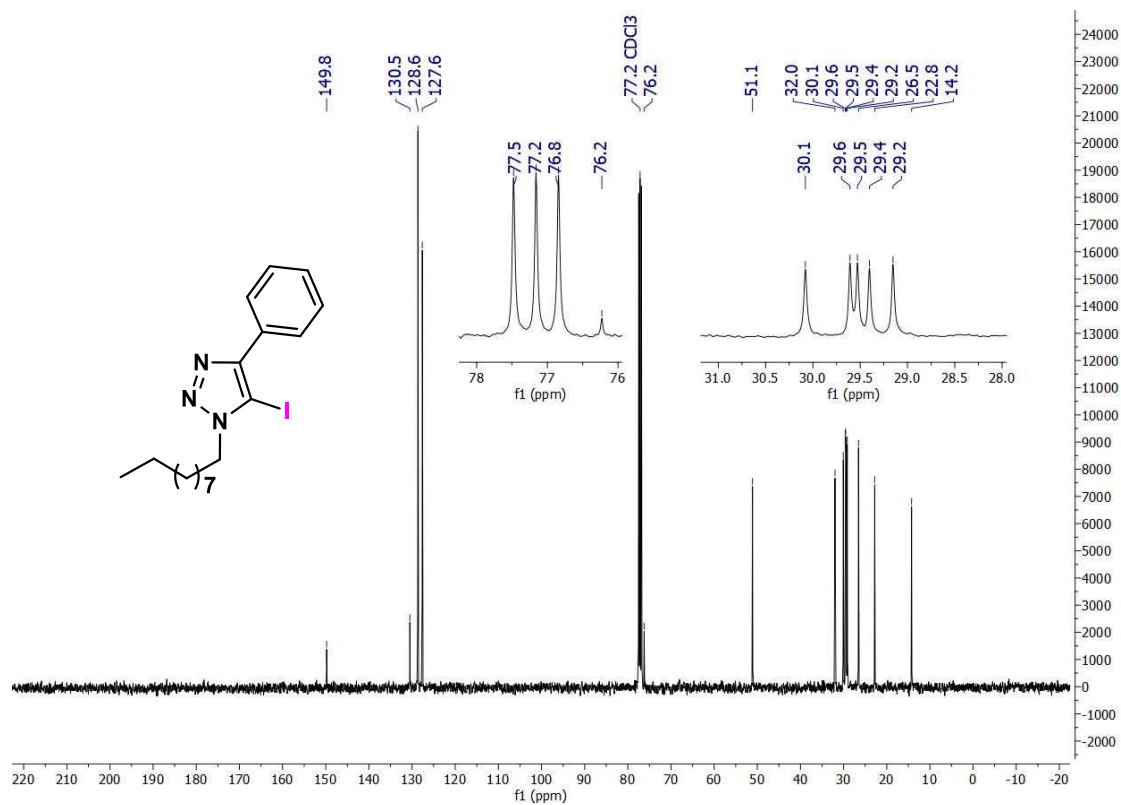
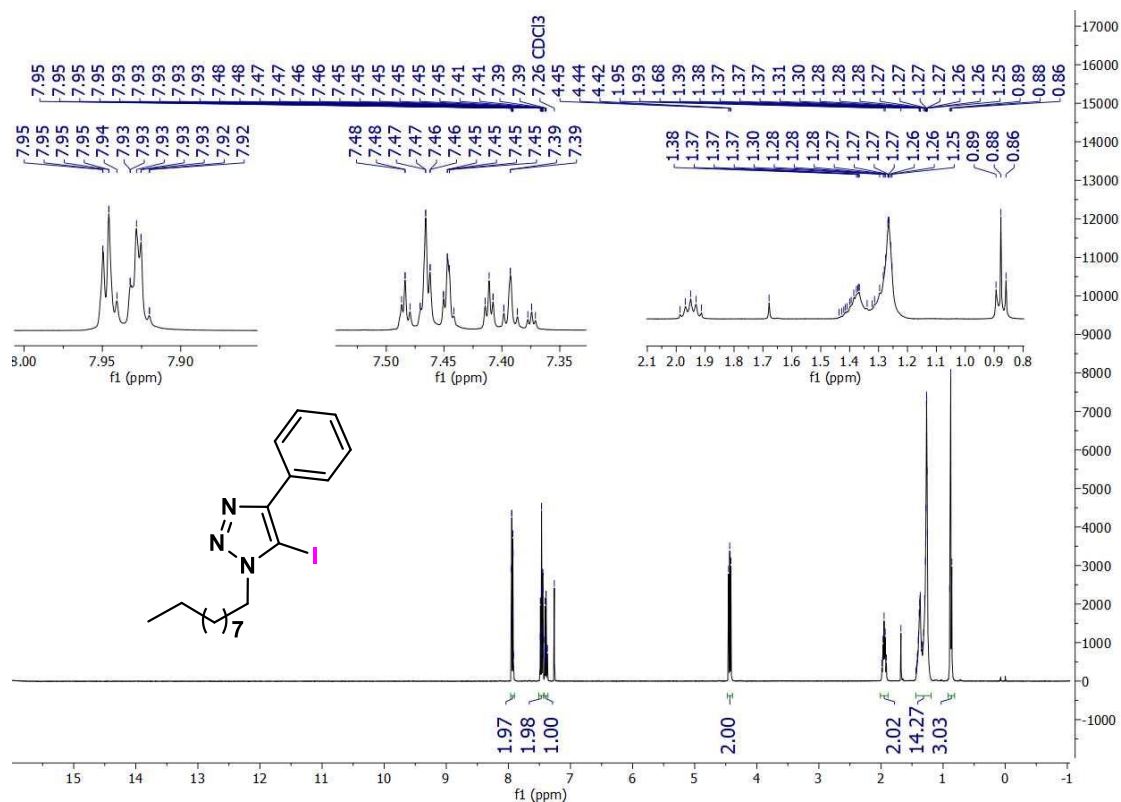
- J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (3), 1011–1018.
<https://doi.org/10.1021/jacs.7b10783>.
- (214) Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Alves, D.; Zukerman-Schpector, J.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. Click Chemistry: An Efficient Synthesis of Heterocycles Substituted with Steroids, Saponins, and Digitalis Analogues. *Synthesis*, **2011**, 4003–4010. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1289606>.
- (215) Spicer, C. D.; Davis, B. G. Rewriting the Bacterial Glycocalyx via Suzuki–Miyaura Cross-Coupling. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (27), 2747–2749. <https://doi.org/10.1039/c3cc38824g>.
- (216) Rasheed, O. K.; Lawrence, A.; Quayle, P.; Bailey, P. D. A Modular Approach to Functionalised Dyes. *Synlett* **2016**, *27* (06), 905–911. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1561269>.
- (217) Rull-Barrull, J.; d'Halluin, M.; Le Grogne, E.; Felpin, F. X. Harnessing the Dual Properties of Thiol-Grafted Cellulose Paper for Click Reactions: A Powerful Reducing Agent and Adsorbent for Cu. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55* (43), 13549–13552. <https://doi.org/10.1002/anie.201606760>.
- (218) Bai, J. H.; Qi, X. J.; Sun, W.; Yu, T. Y.; Xu, P. F. Nickel-Catalyzed Intramolecular Decarbonylative Coupling of Aryl Selenol Esters. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363* (8), 2084–2088. <https://doi.org/10.1002/adsc.202001611>.
- (219) Kirihaara, M.; Asai, Y.; Ogawa, S.; Noguchi, T.; Hatano, A.; Hirai, Y. A Mild and Environmentally Benign Oxidation of Thiols to Disulfides. *Synthesis*, **2007**, No. 21, 3286–3289. <https://doi.org/10.1055/s-2007-990800>.
- (220) Li, Z.; Gentry, Z.; Murphy, B.; Vannieuwenhze, M. S. Scalable Synthesis of Orthogonally Protected β -Methylanthionines by Indium(III)-Mediated Ring Opening of Aziridines. *Org. Lett.* **2019**, *21* (7), 2200–2203. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00125>.
- (221) Liou, J. C.; Badsara, S. S.; Huang, Y. T.; Lee, C. F. Syntheses of Selenoesters through C-H Selenation of Aldehydes with Diselenides under Metal-Free and Solvent-Free Conditions. *RSC Adv.* **2014**, *40* (78), 41237–41244. <https://doi.org/10.1039/c4ra07983c>.
- (222) Liu, J.; Tian, M.; Li, Y.; Shan, X.; Li, A.; Lu, K.; Fagnoni, M.; Protti, S.; Zhao, X. Metal-Free Synthesis of Unsymmetrical Aryl Selenides and Tellurides via Visible Light-Driven Activation of Arylazo Sulfones. *European J. Org. Chem.* **2020**, 2020

- (47), 7358–7367. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001386>.
- (223) Arisawa, M.; Suzuki, R.; Ohashi, K.; Yamaguchi, M. Rhodium-Catalyzed Synthesis of Heteroarylselenyl Esters from Diheteroaryl Diselenides and Acid Fluorides. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9* (4), 553–556. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202000077>.
- (224) Zaidi, S. H. H.; Muthukumaran, K.; Tamaru, S. I.; Lindsey, J. S. 9-Acylation of 1-Acyldipyrromethanes Containing a Dialkylboron Mask for the α -Acylopyrrole Motif. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (24), 8356–8365. <https://doi.org/10.1021/jo048587d>.
- (225) Zhao, B.; Fu, Y.; Shang, R. Oxalic Acid Monothioester for Palladium-Catalyzed Decarboxylative Thiocarbonylation and Hydrothiocarbonylation. *Org. Lett.* **2019**, *21* (23), 9521–9526. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03701>.
- (226) Li, Y.; Bao, G.; Wu, X. F. Palladium-Catalyzed Intermolecular Transthioetherification of Aryl Halides with Thioethers and Thioesters. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (8), 2187–2192. <https://doi.org/10.1039/c9sc05532k>.
- (227) Abbasi, M.; Khalifeh, R. One-Pot Odourless Synthesis of Thioesters via in Situ Generation of Thiobenzoic Acids Using Benzoic Anhydrides and Thiourea. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1265–1273. <https://doi.org/10.3762/bjoc.11.141>.

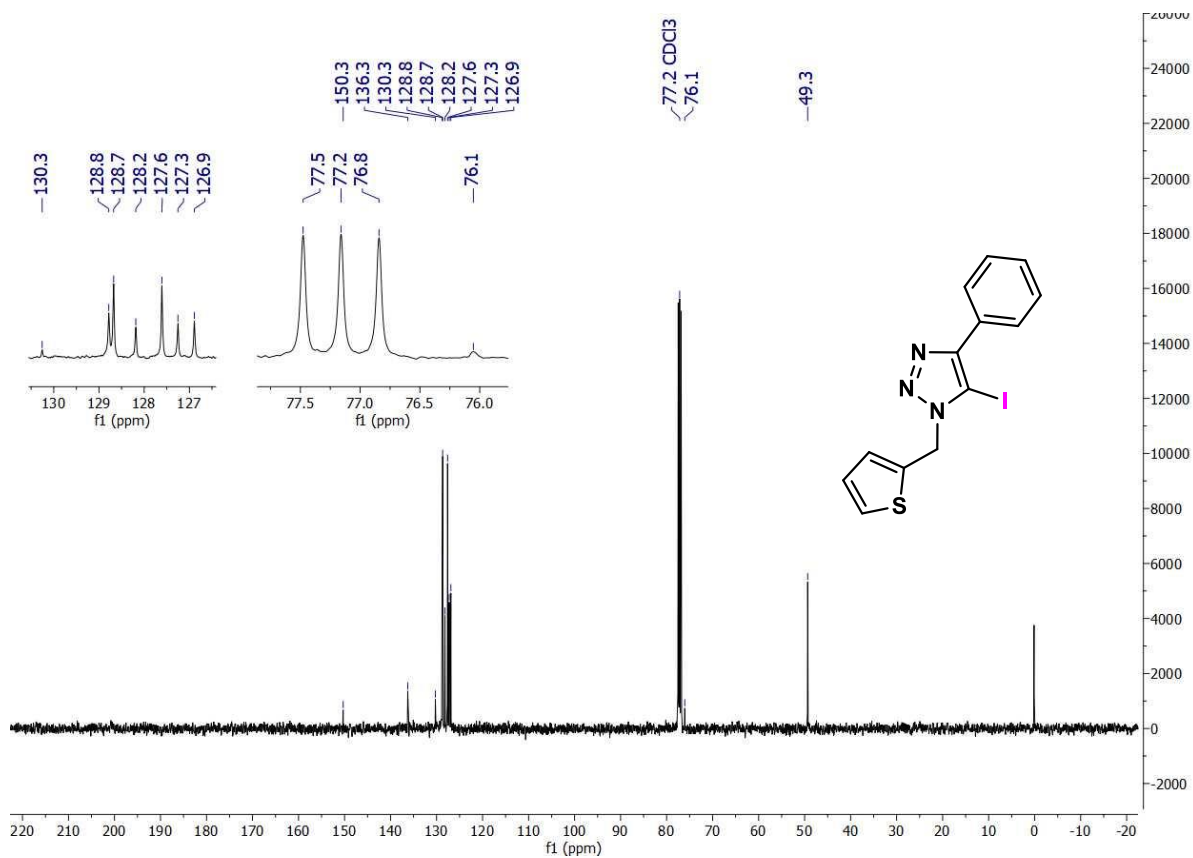
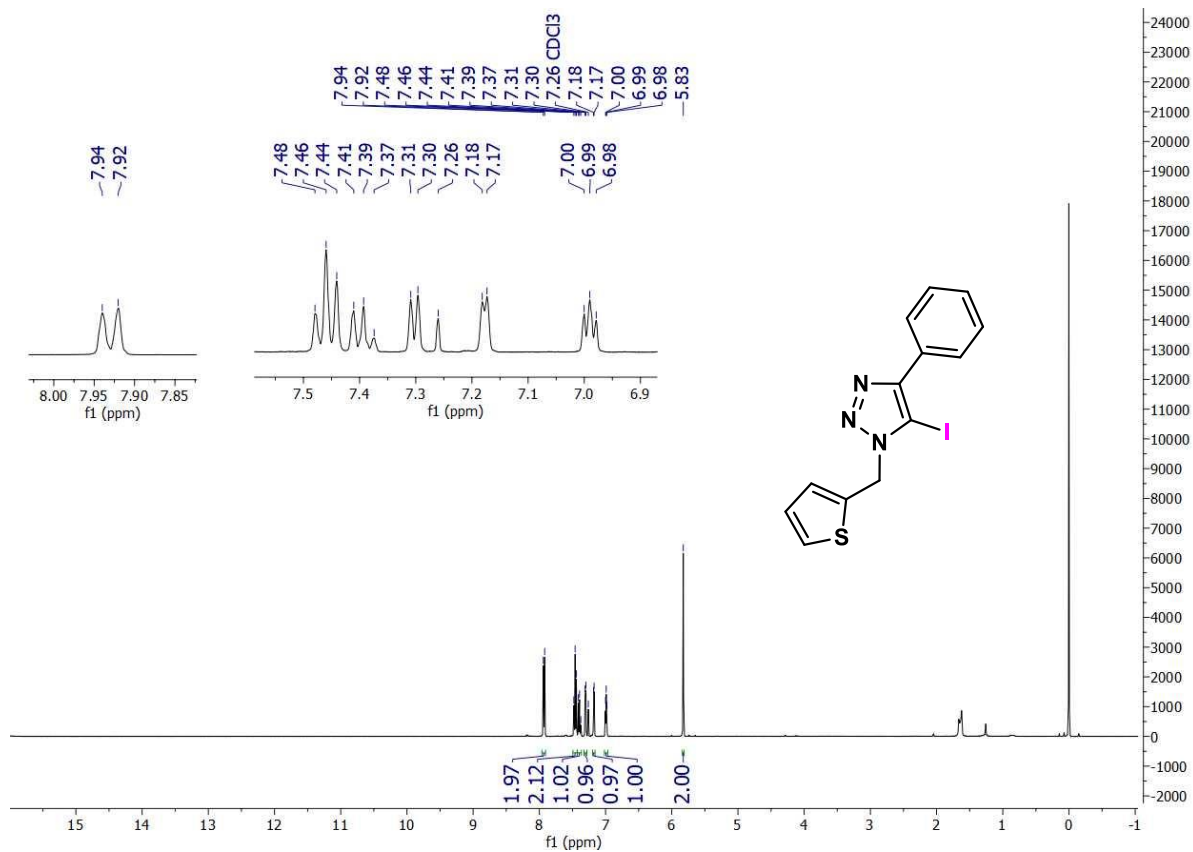
**ANEXO I – Espectros de RMN e de Massas de
Alta Resolução Referente ao Trabalho de
Aminocarbonilação de 5-Iodo-1,2,3-Triazóis**



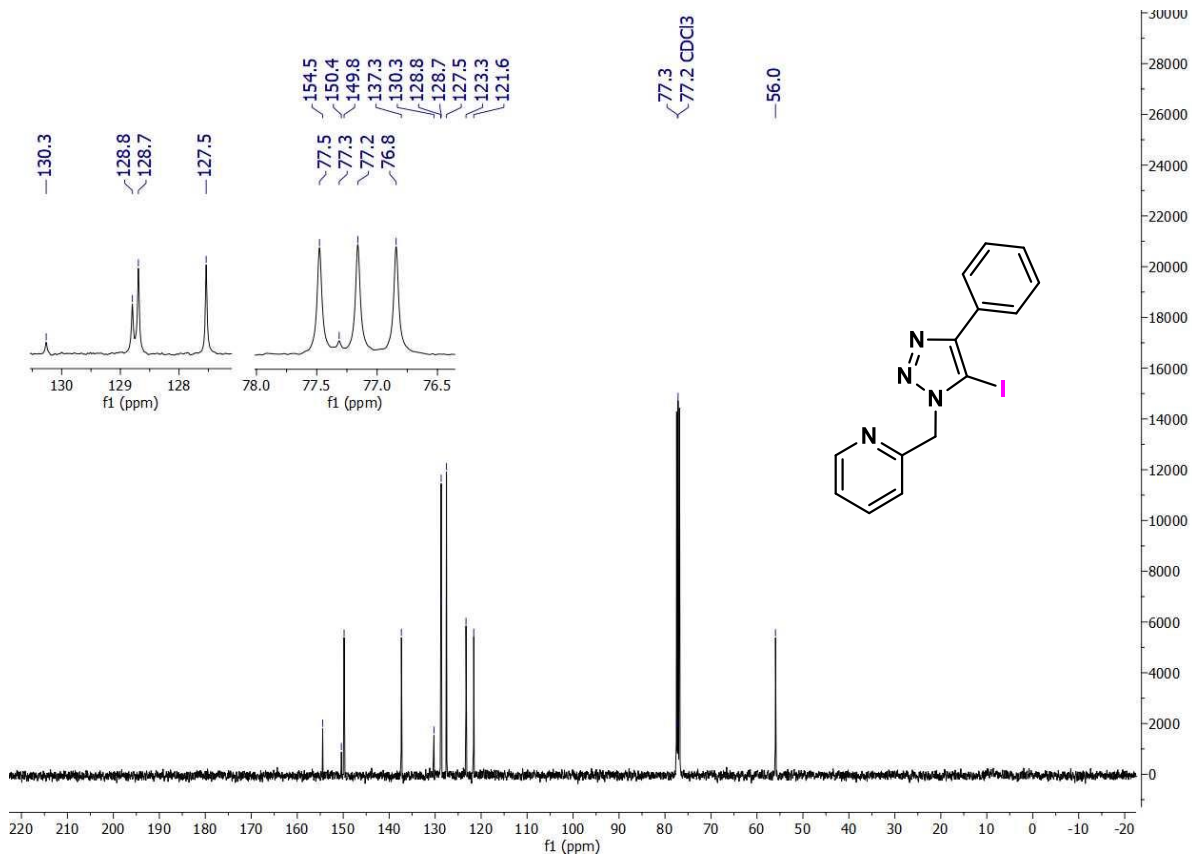
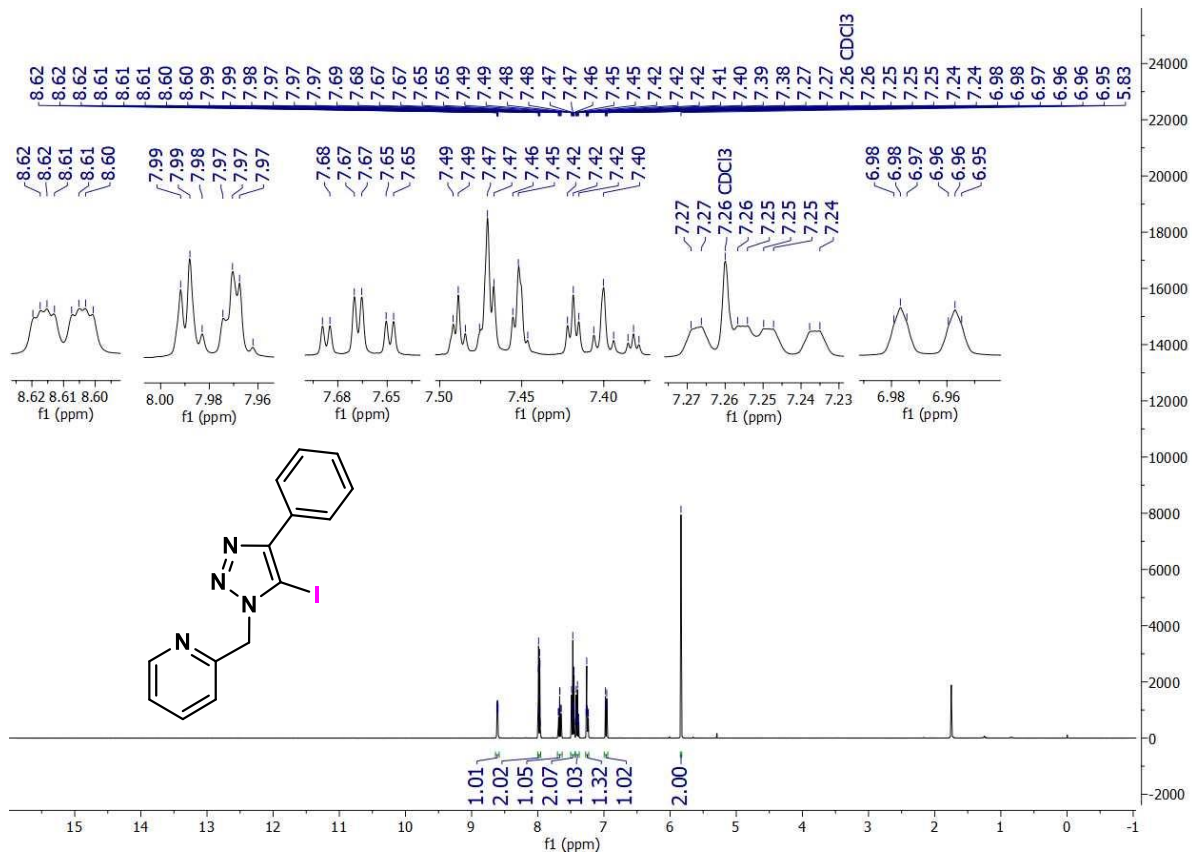
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3a**.



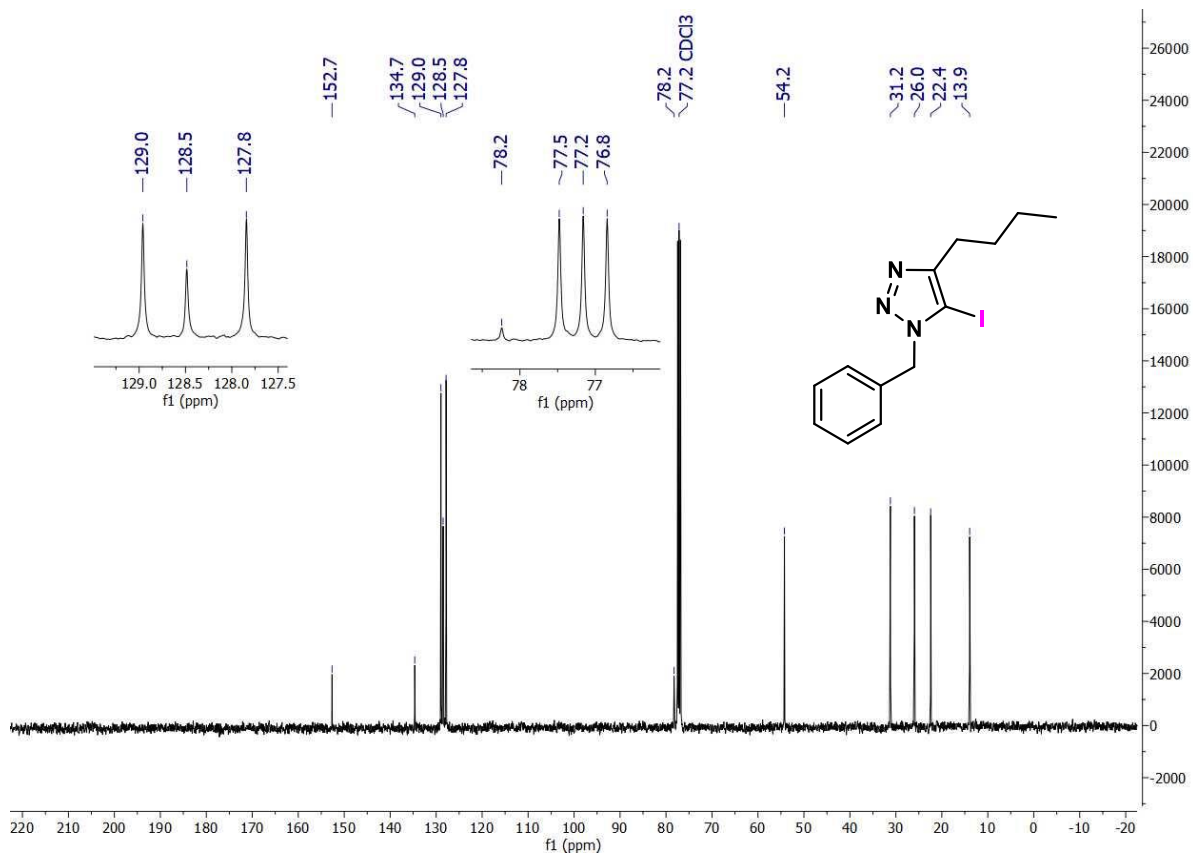
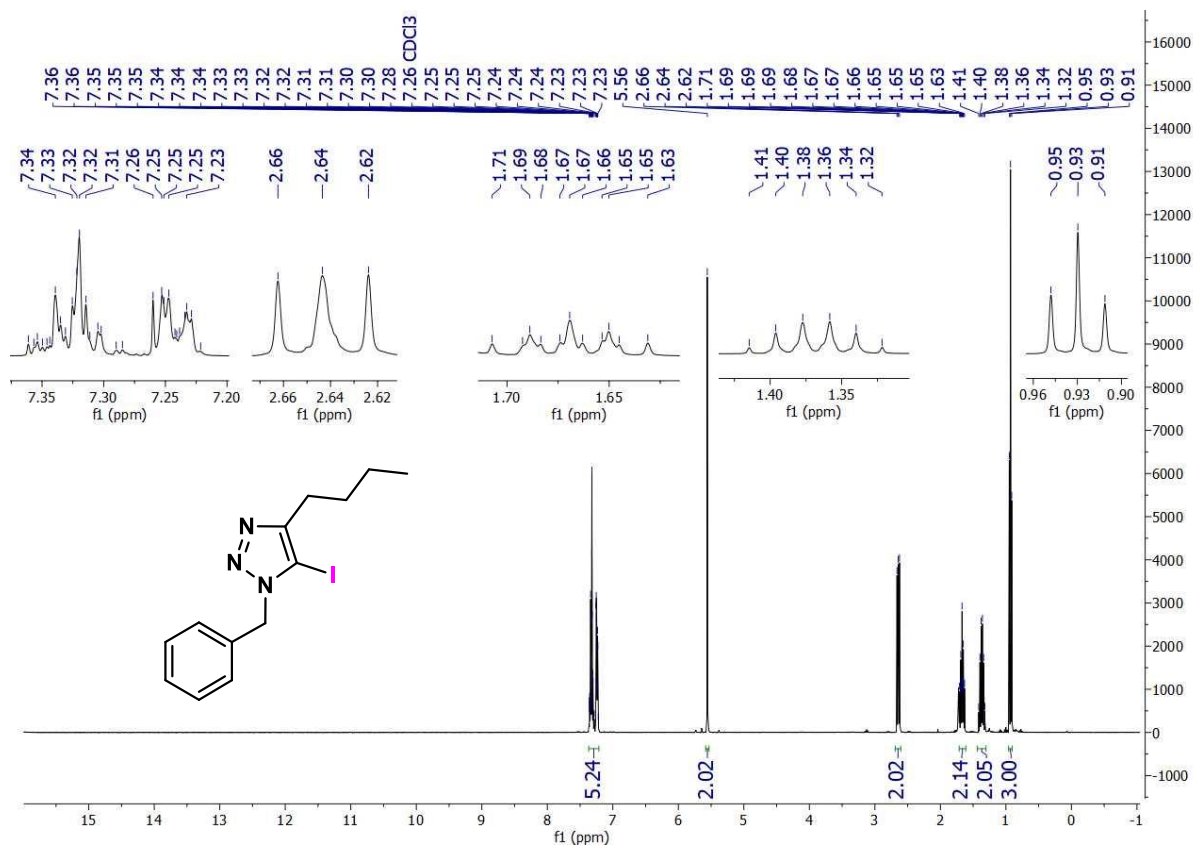
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3b**.



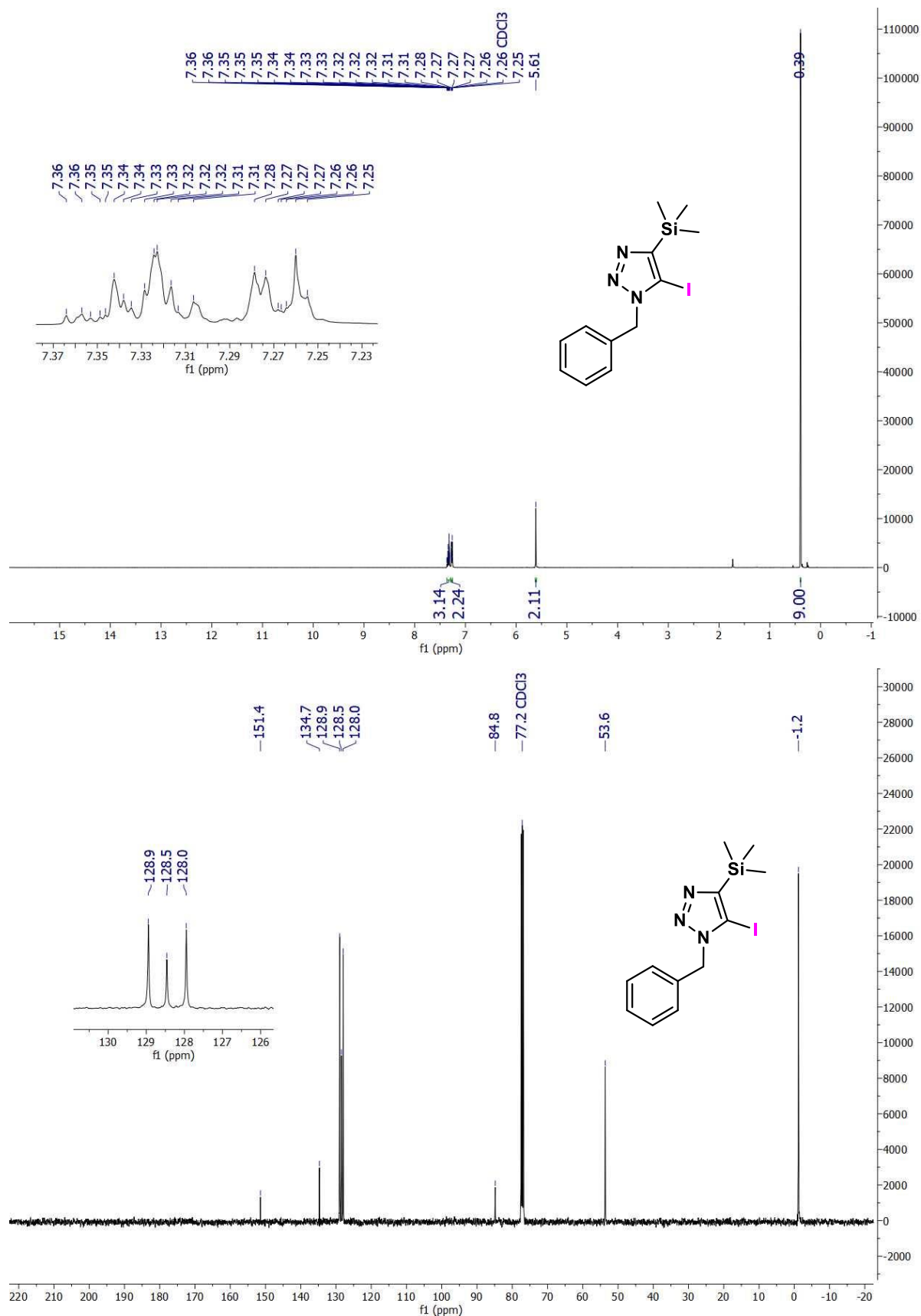
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto 3e.



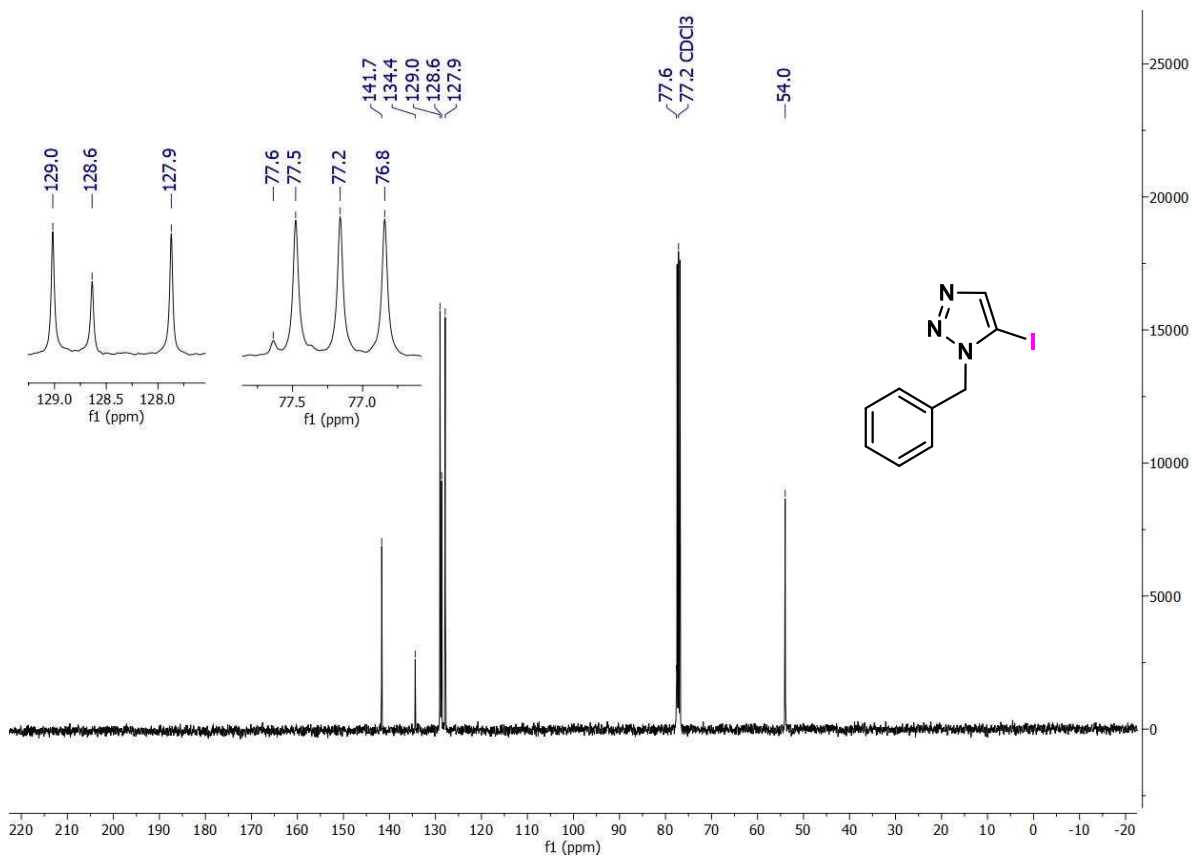
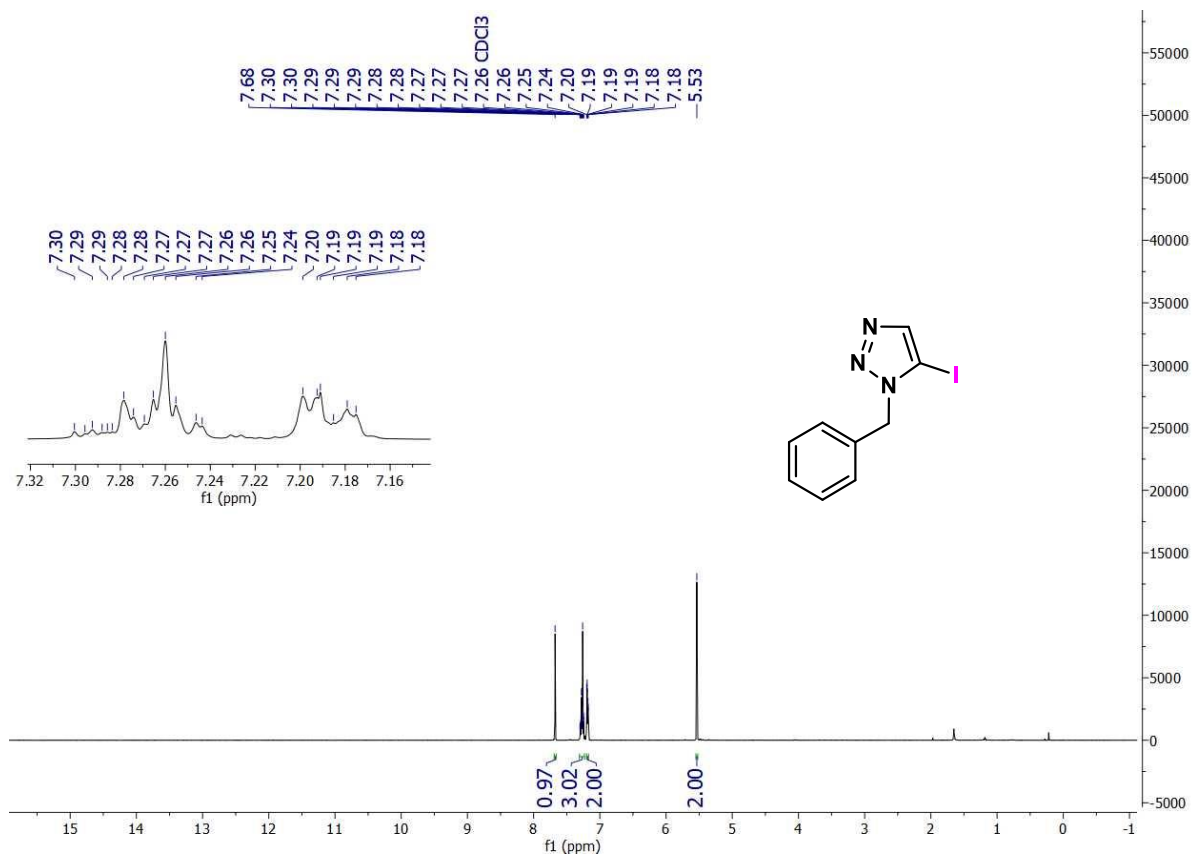
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3f**.



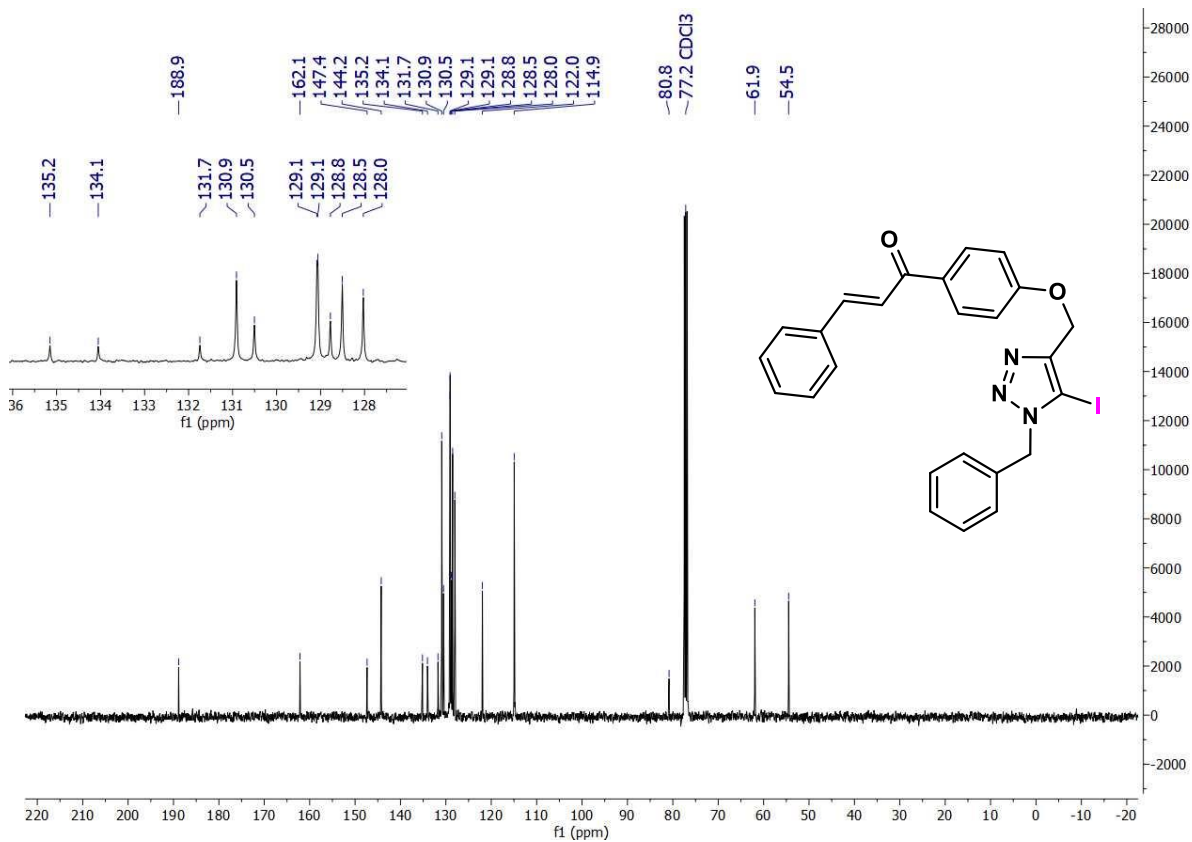
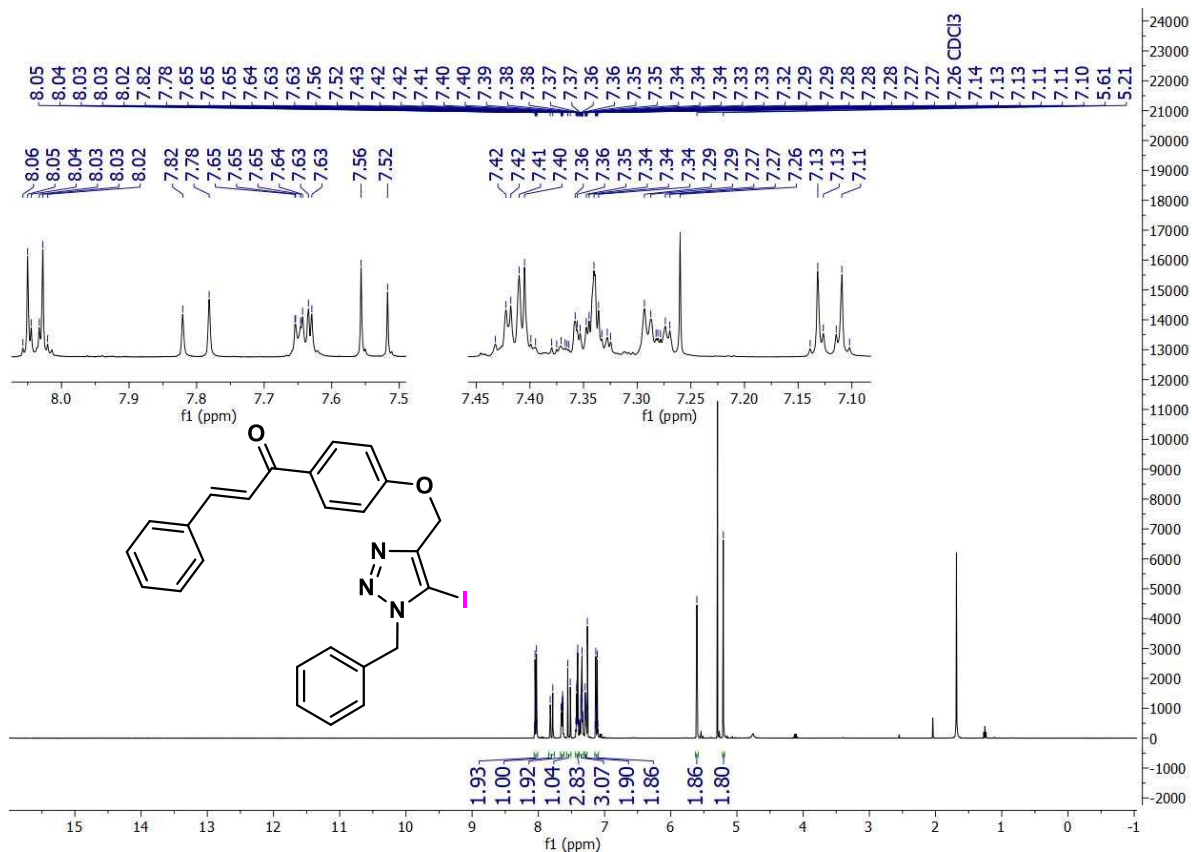
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3g**.



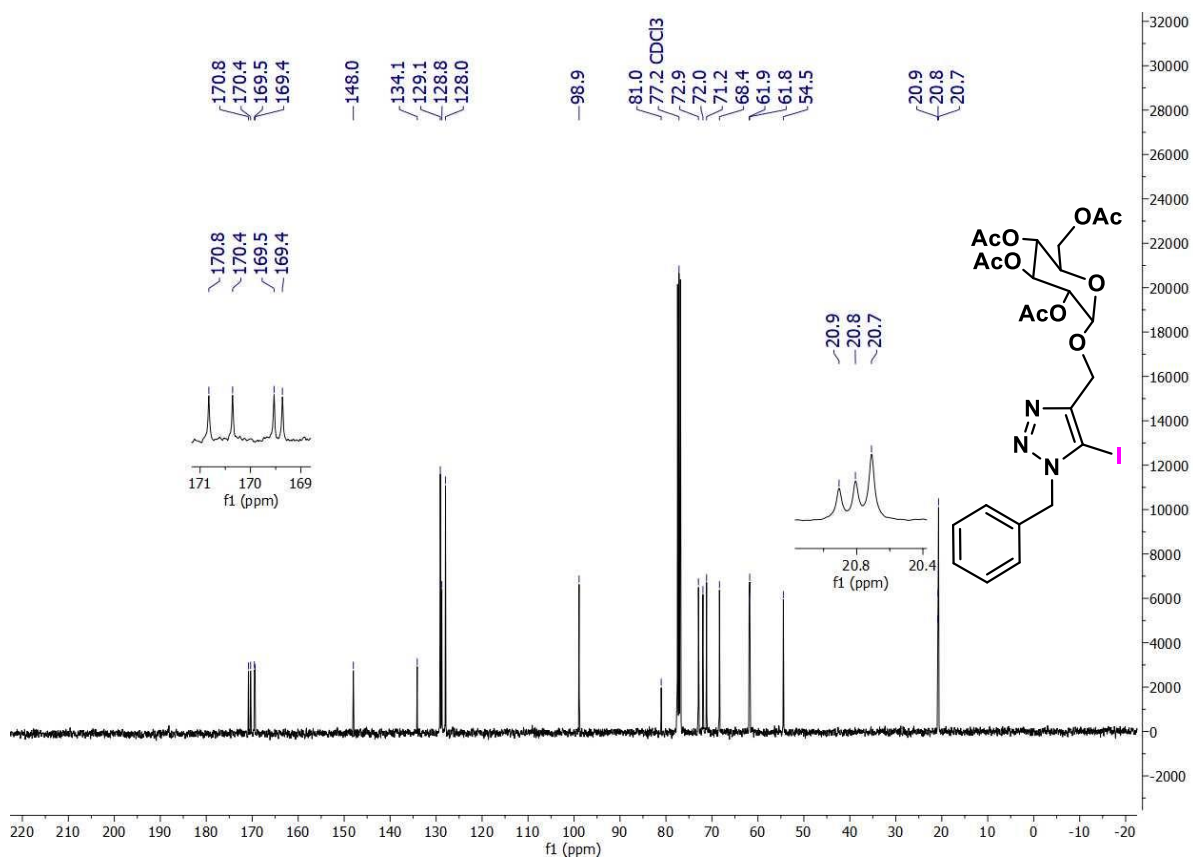
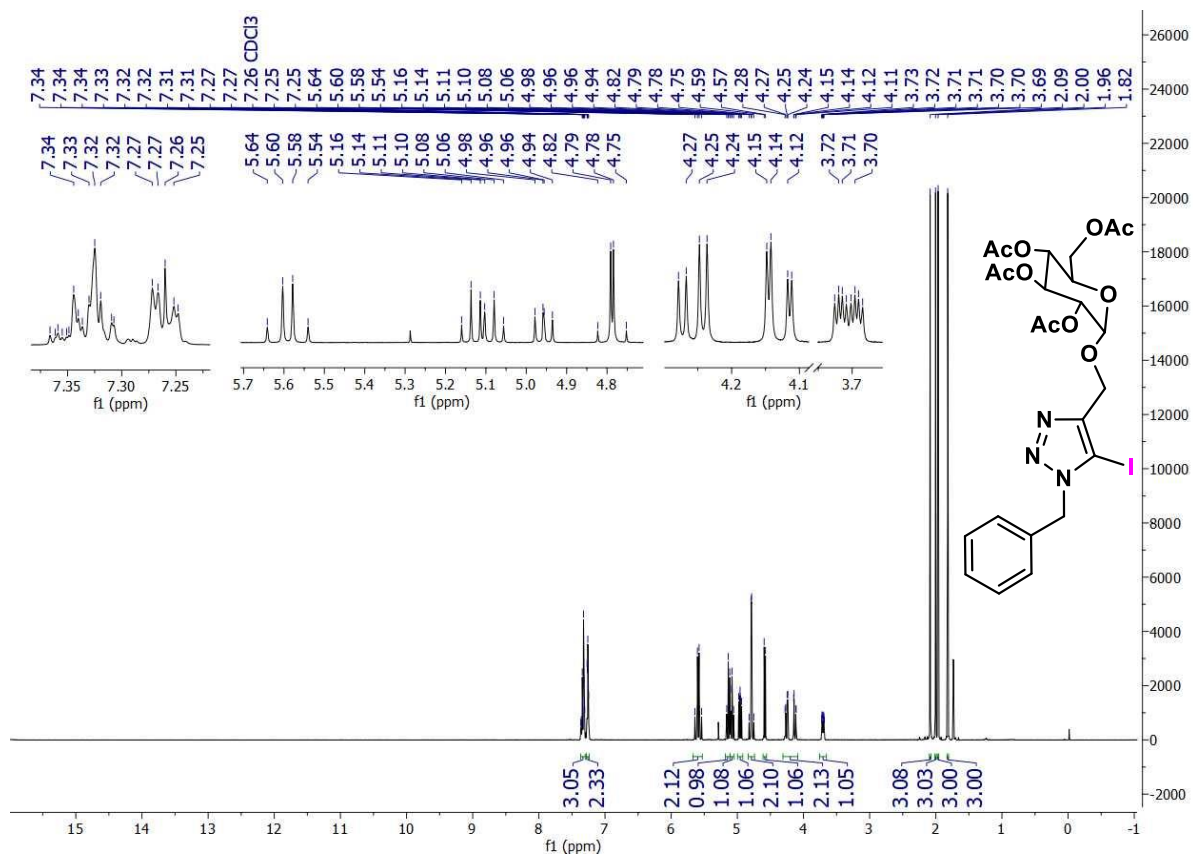
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3h**.



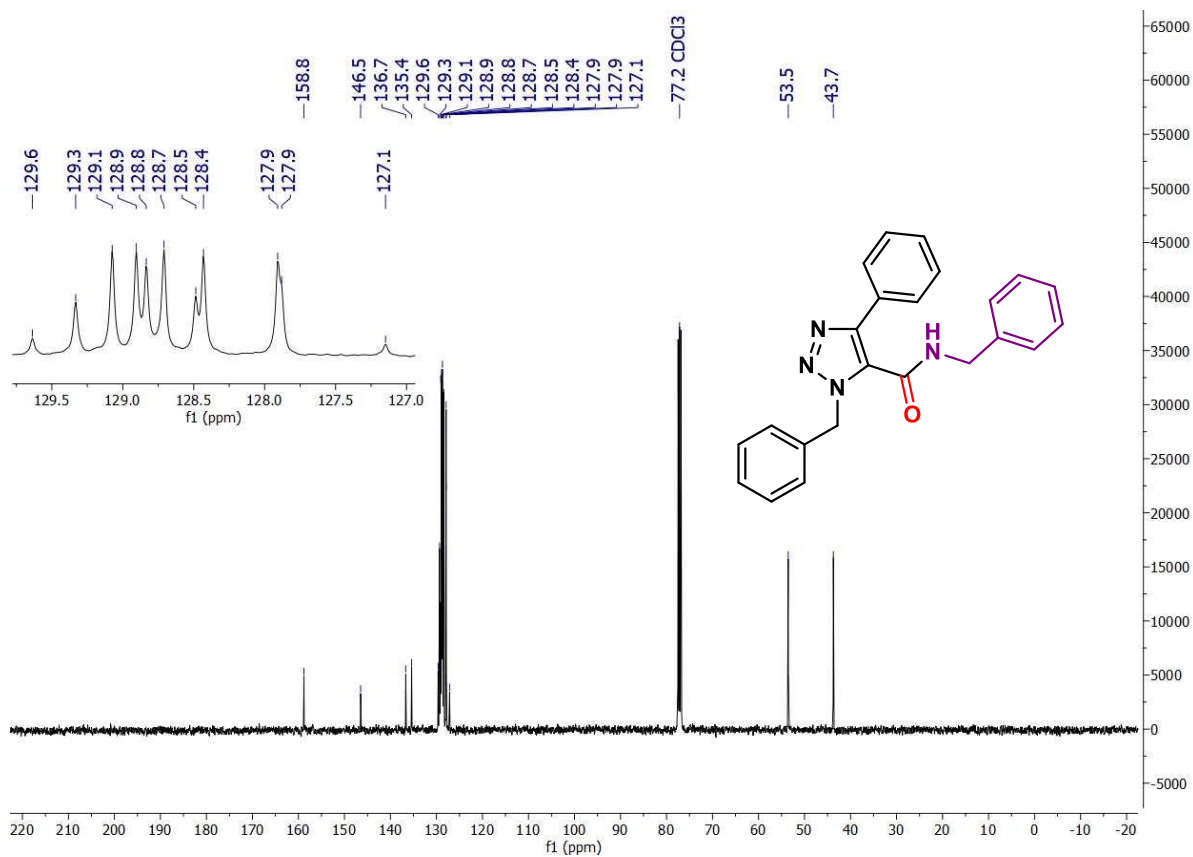
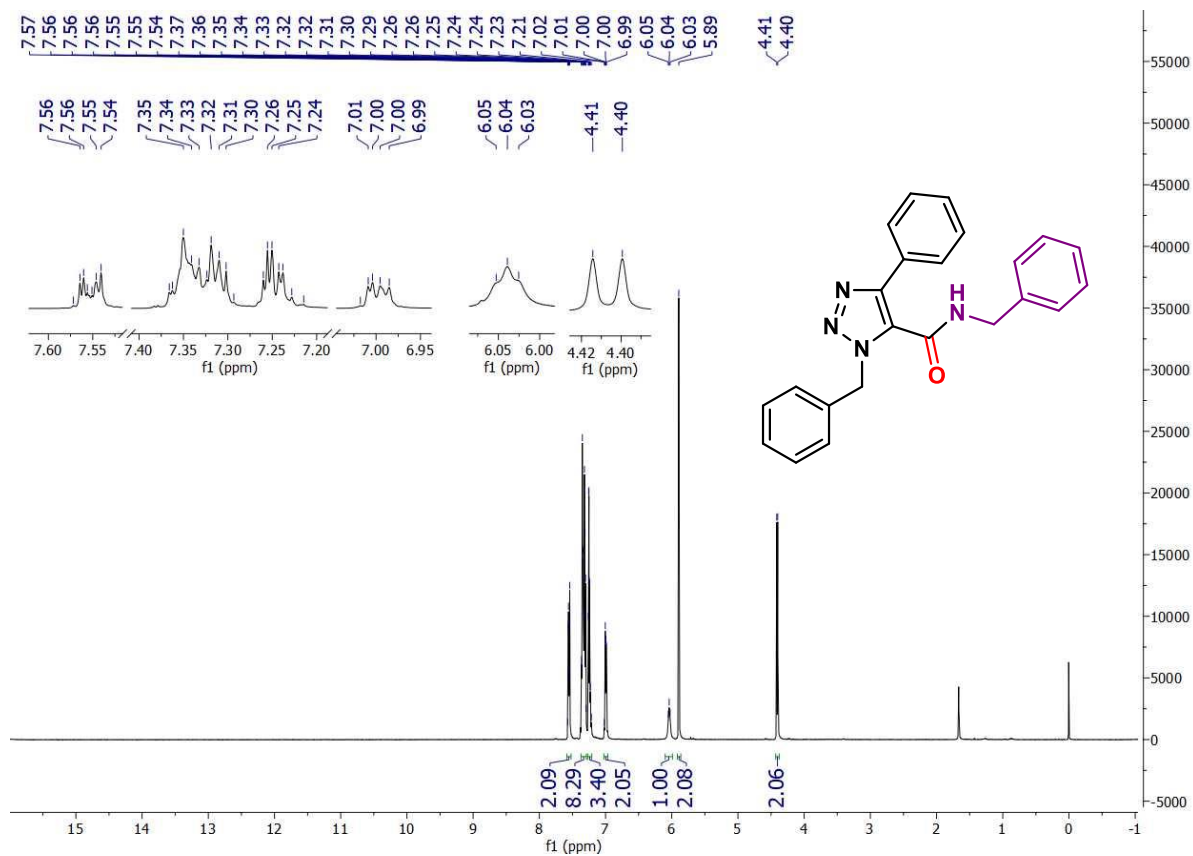
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3i**.



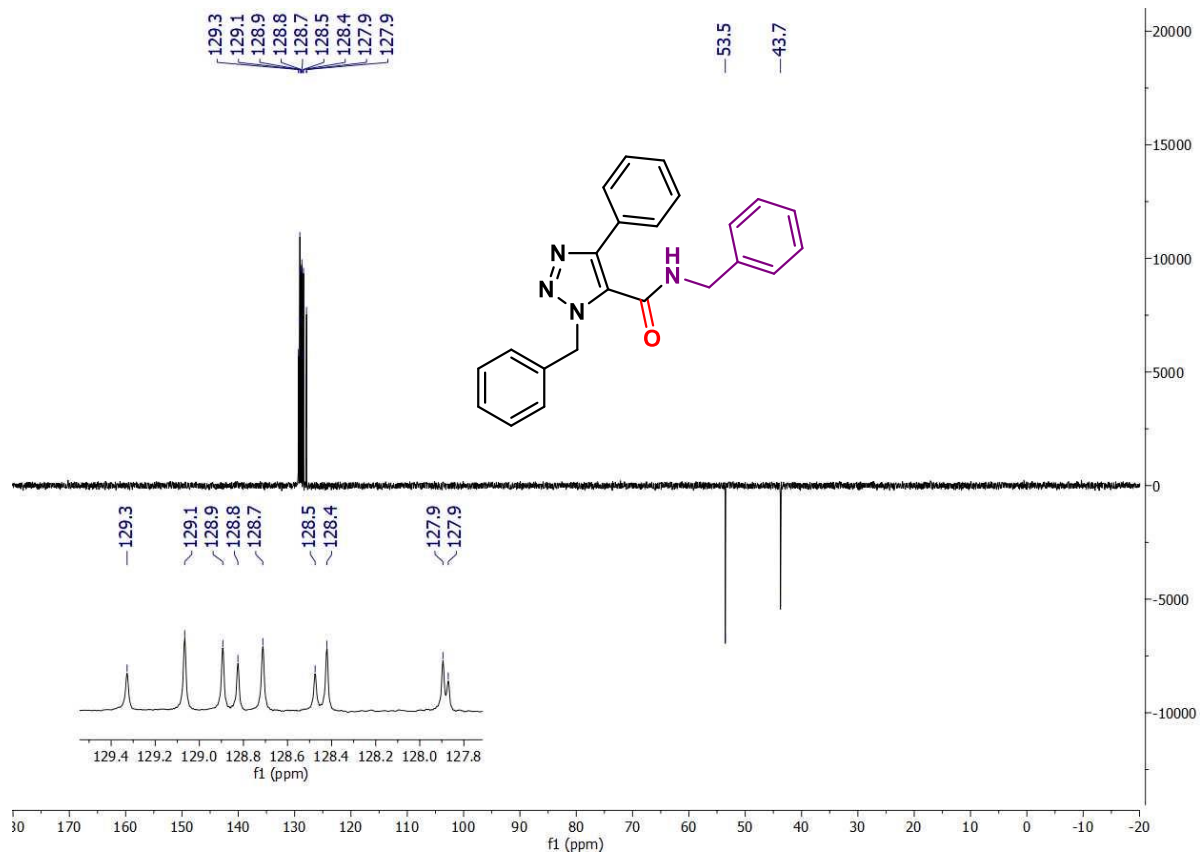
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3j**.

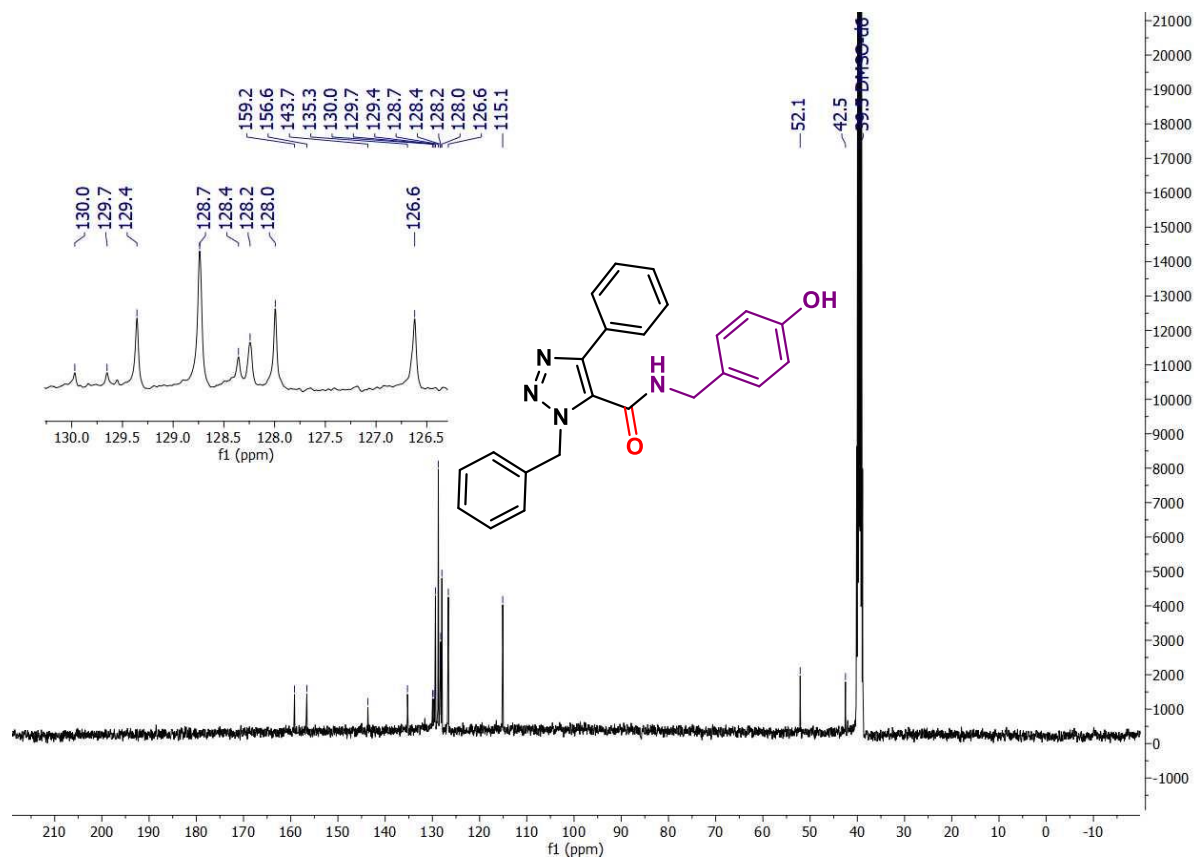
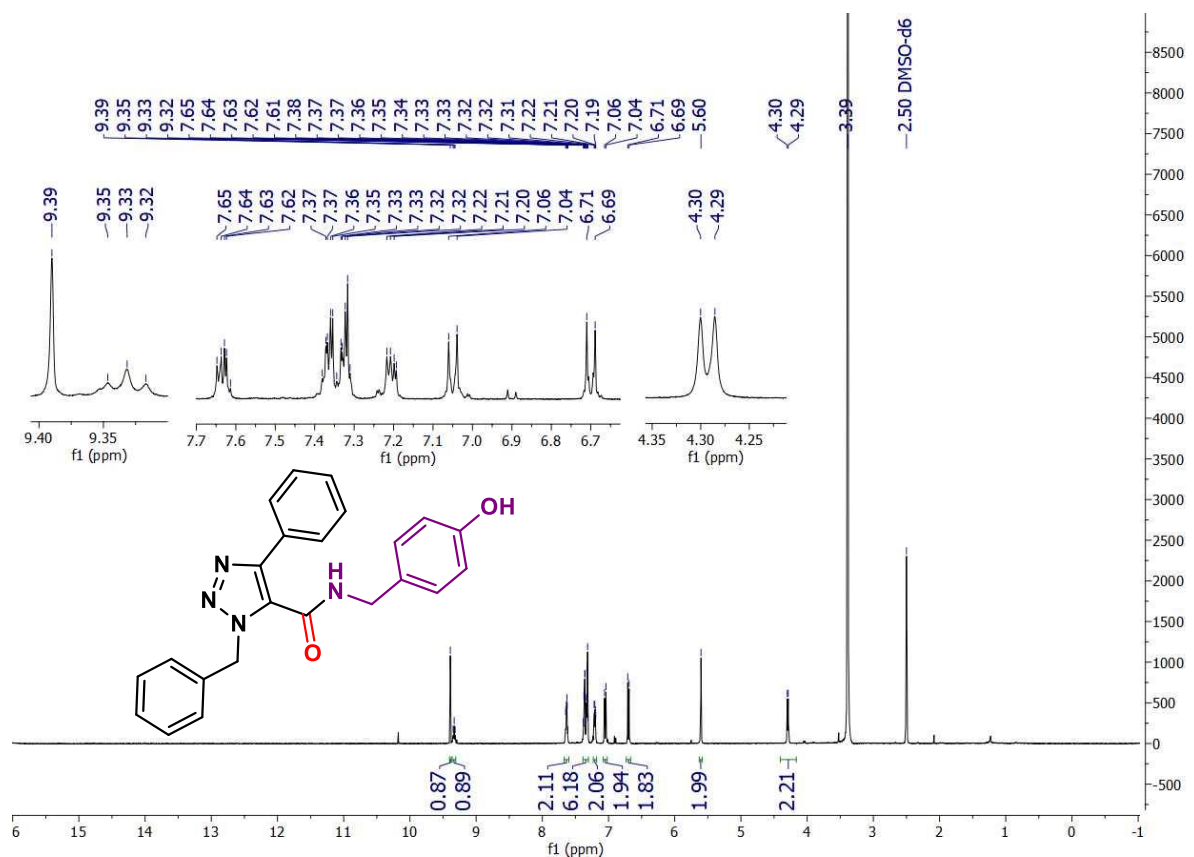


Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3k**.

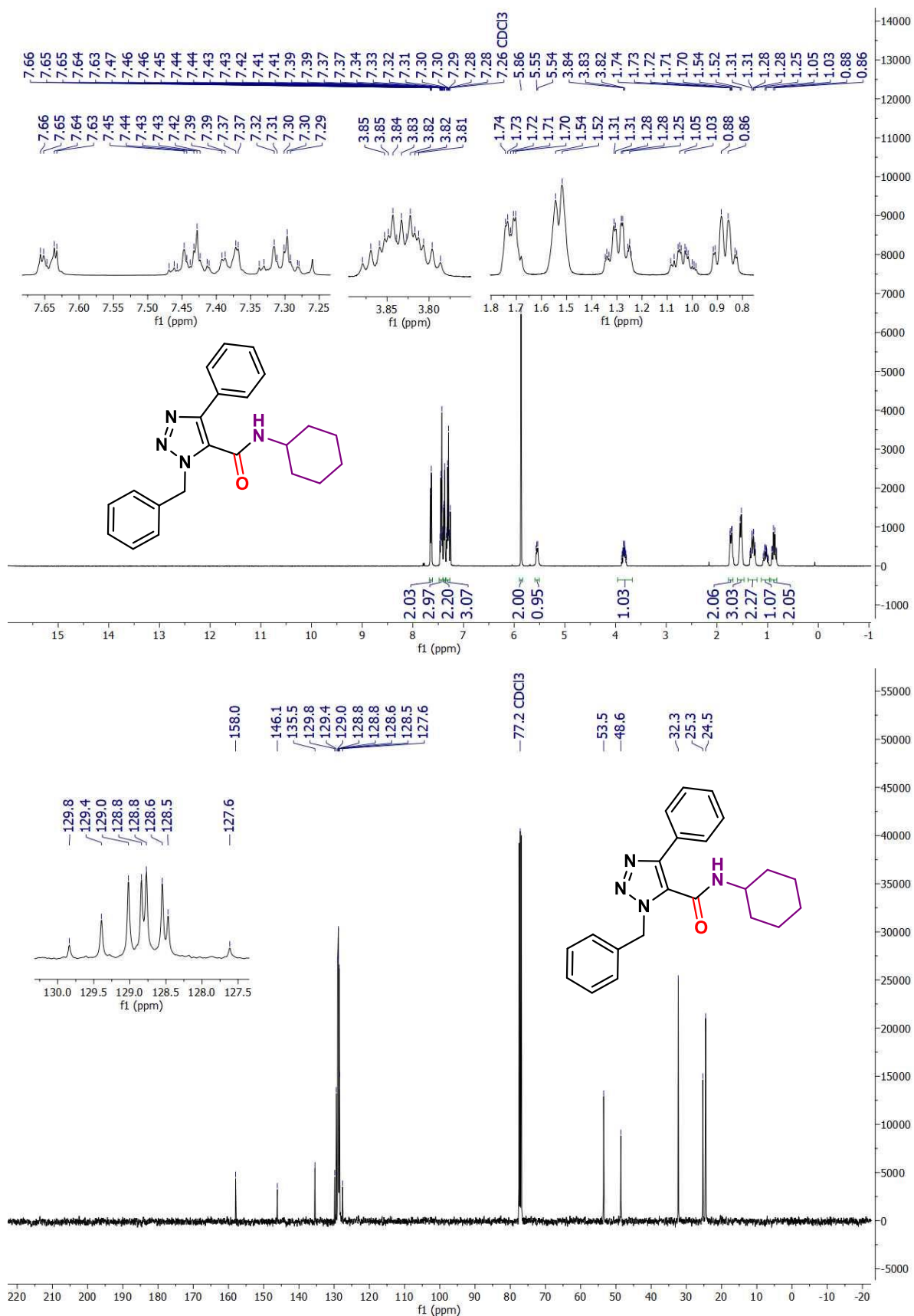


Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6aa**.

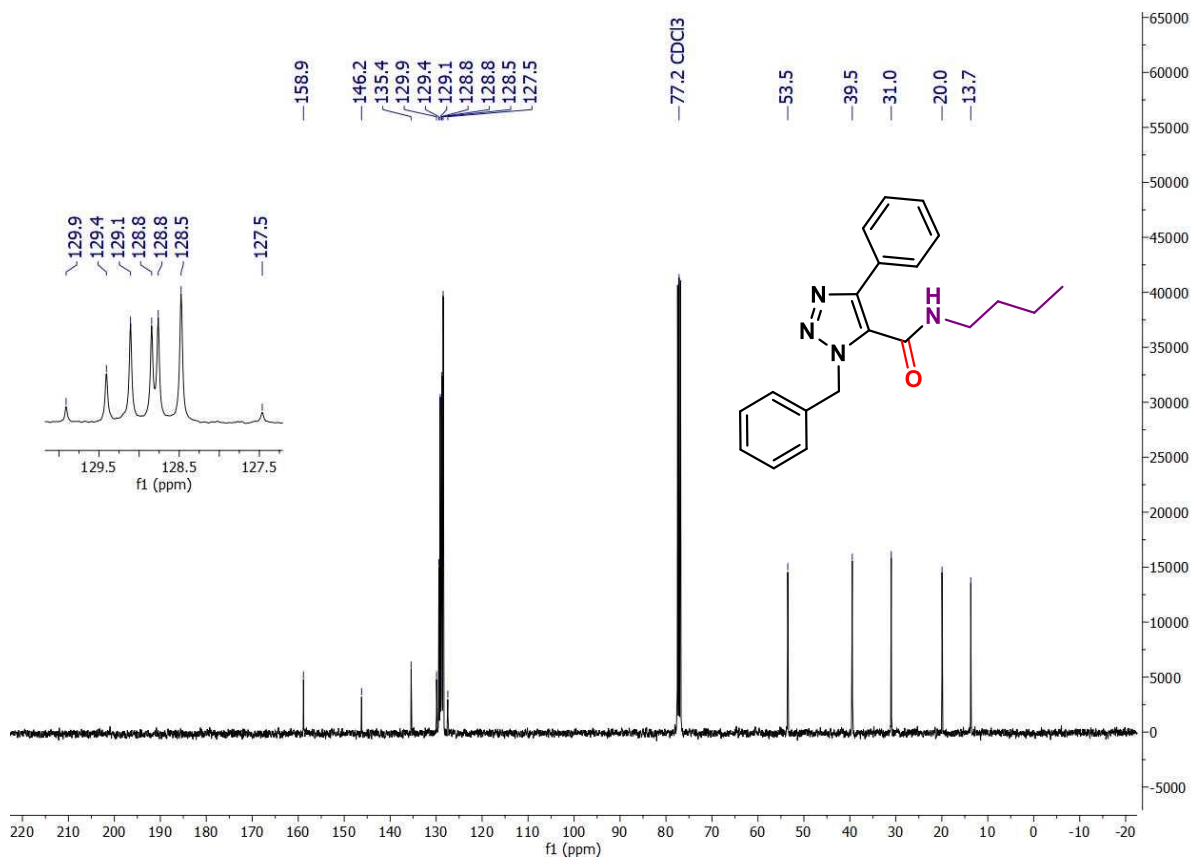
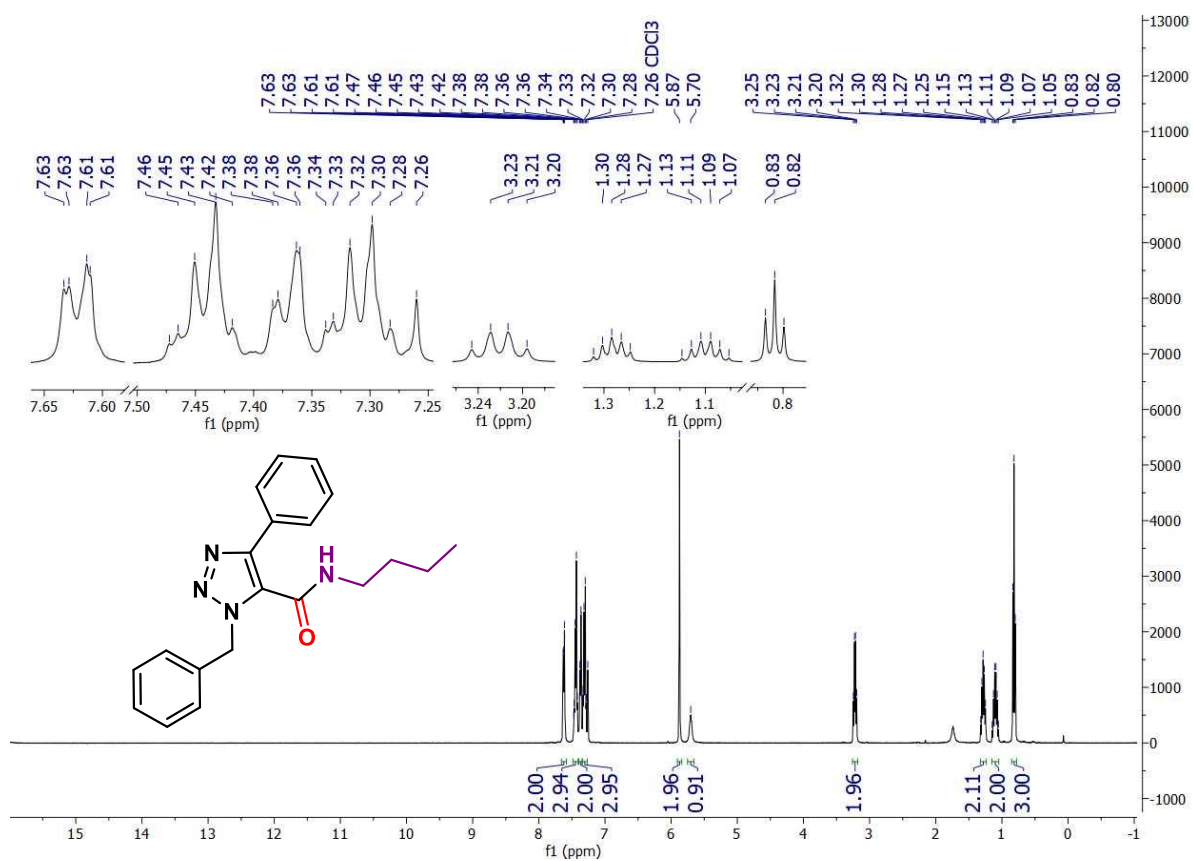




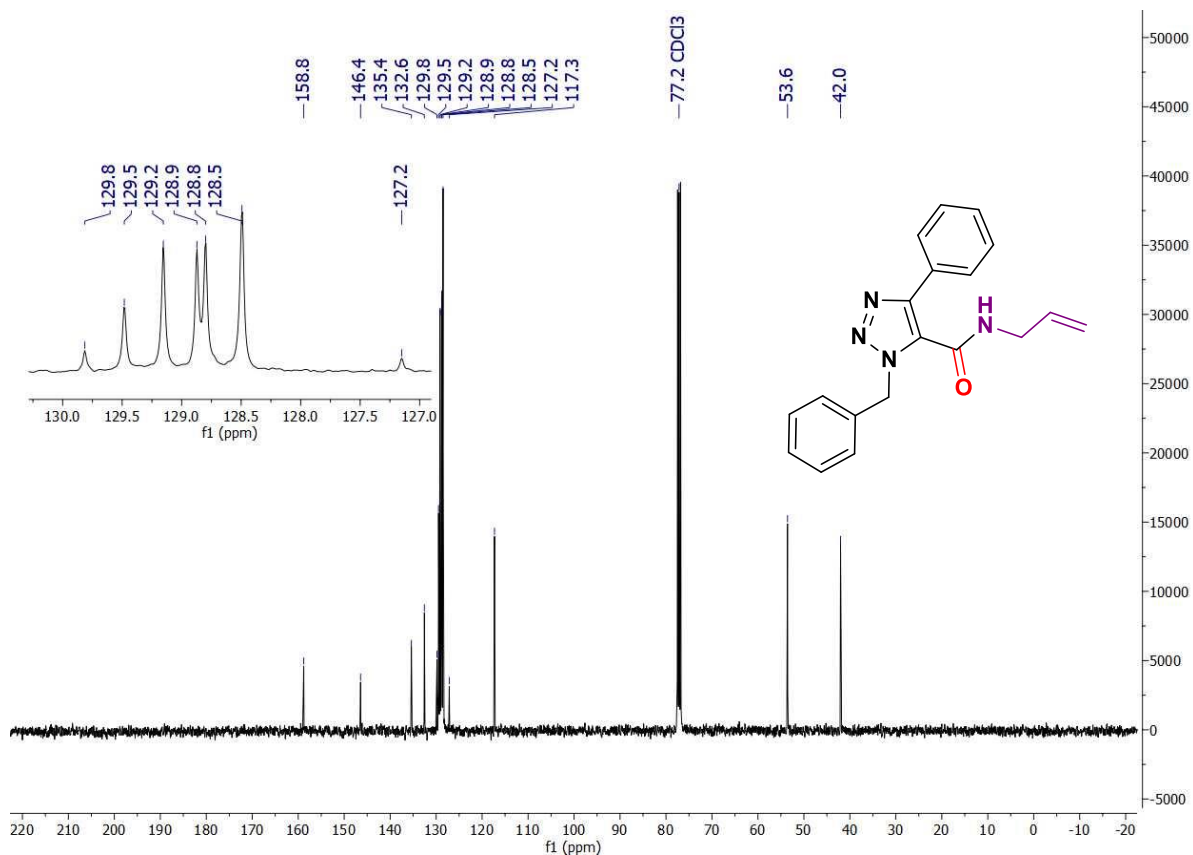
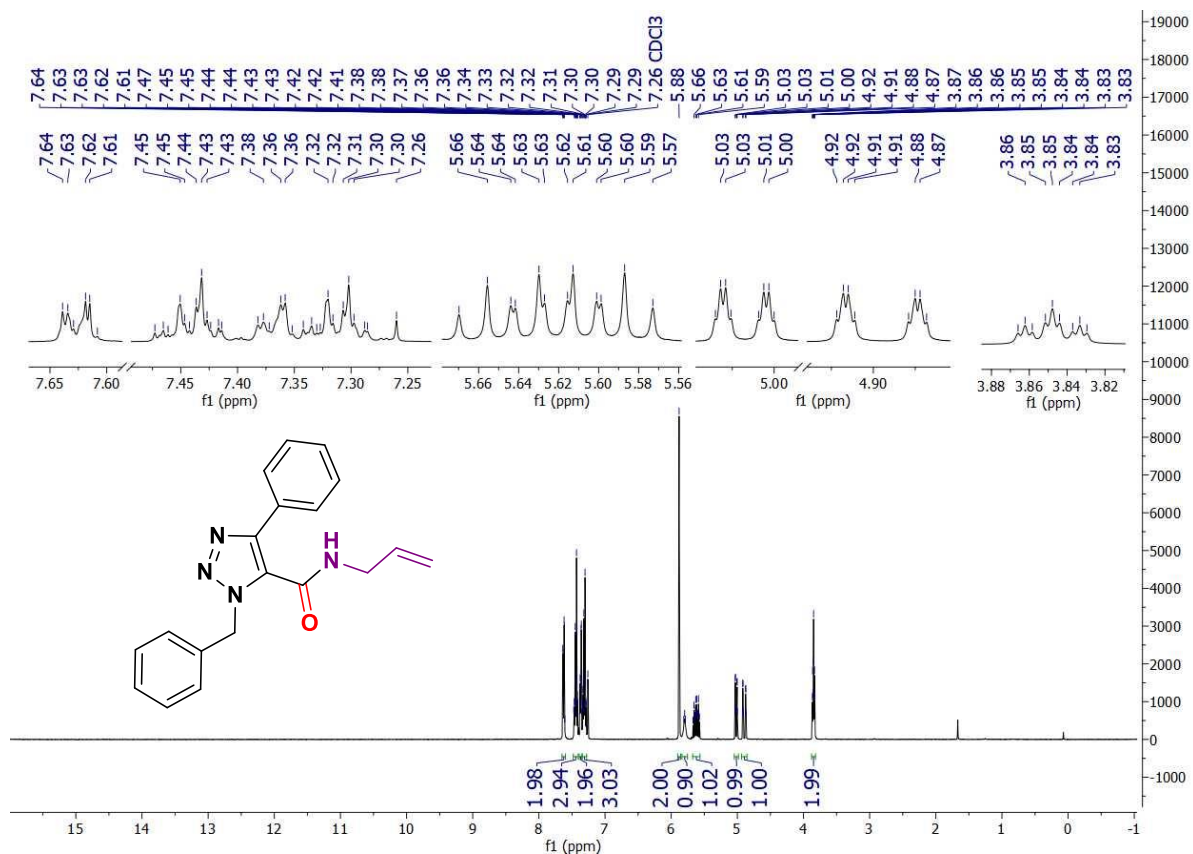
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em DMSO-*d*₆ do composto **6ab**.



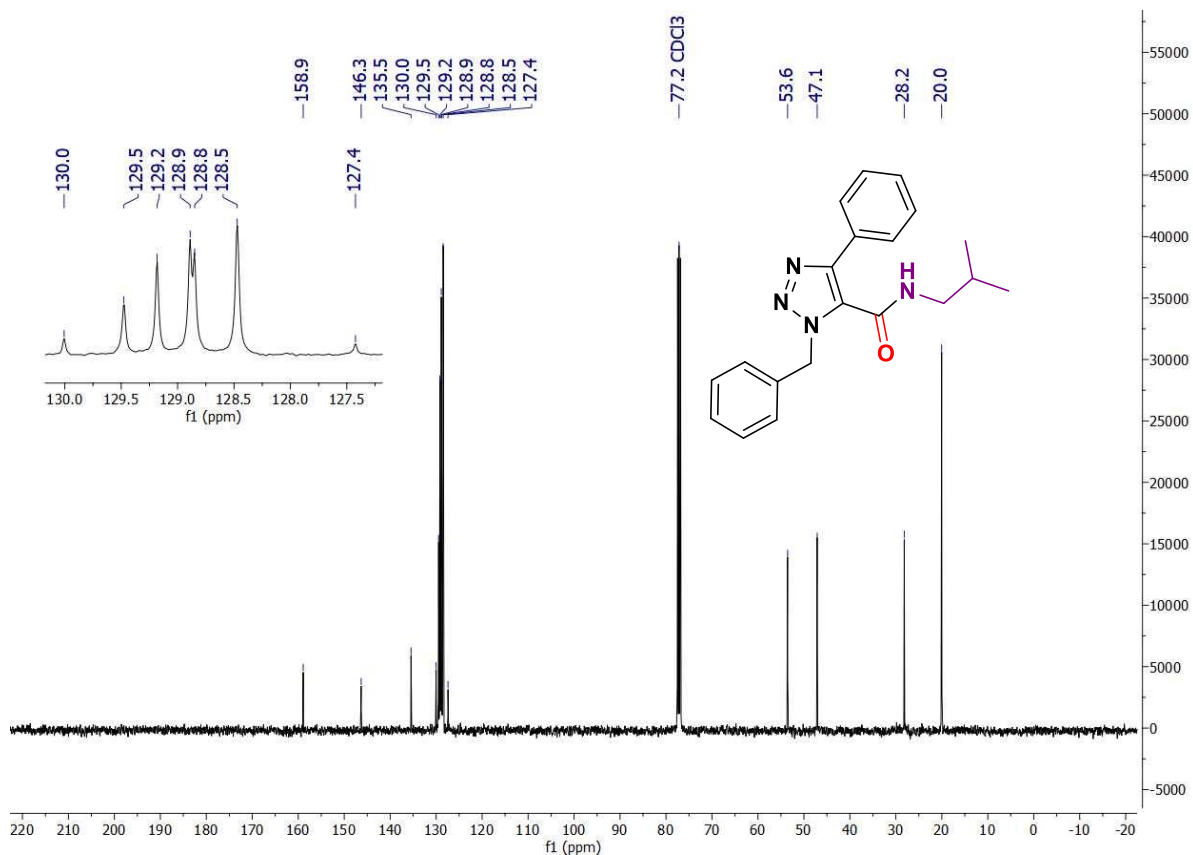
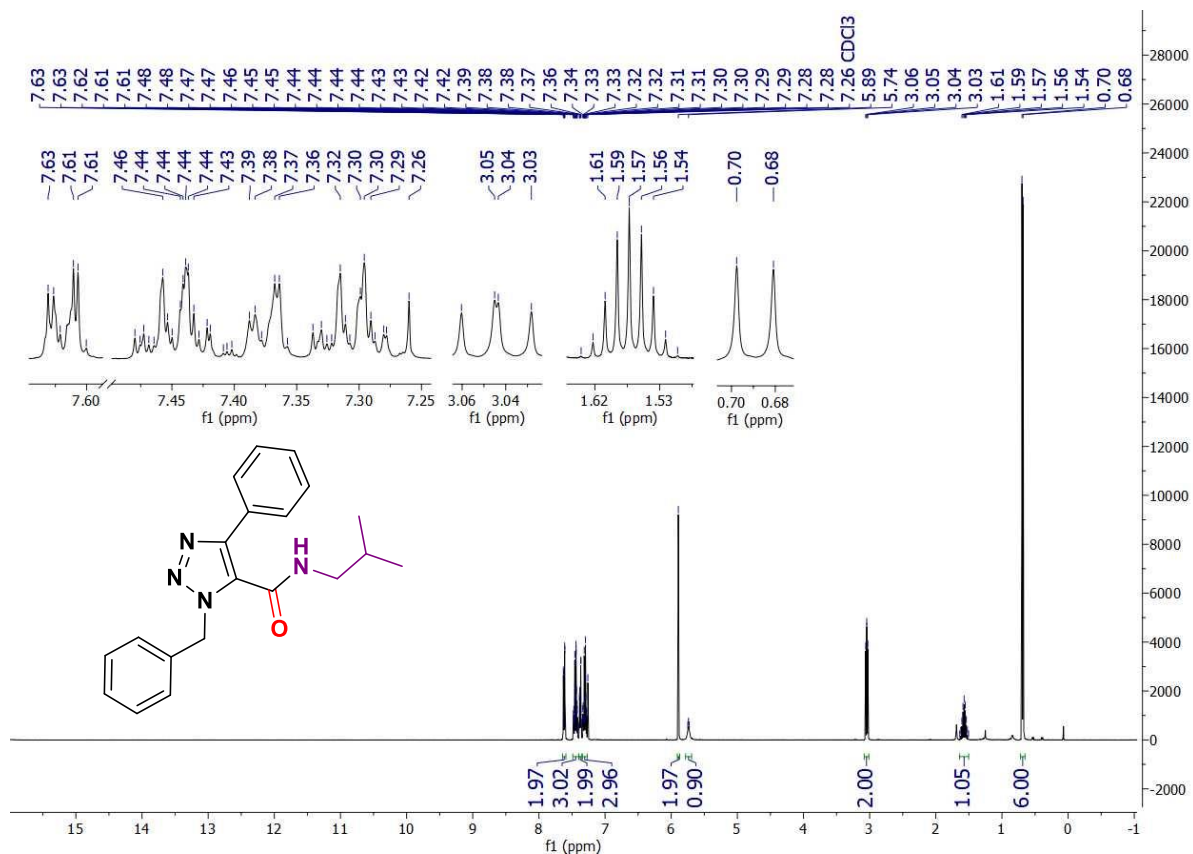
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ac**.



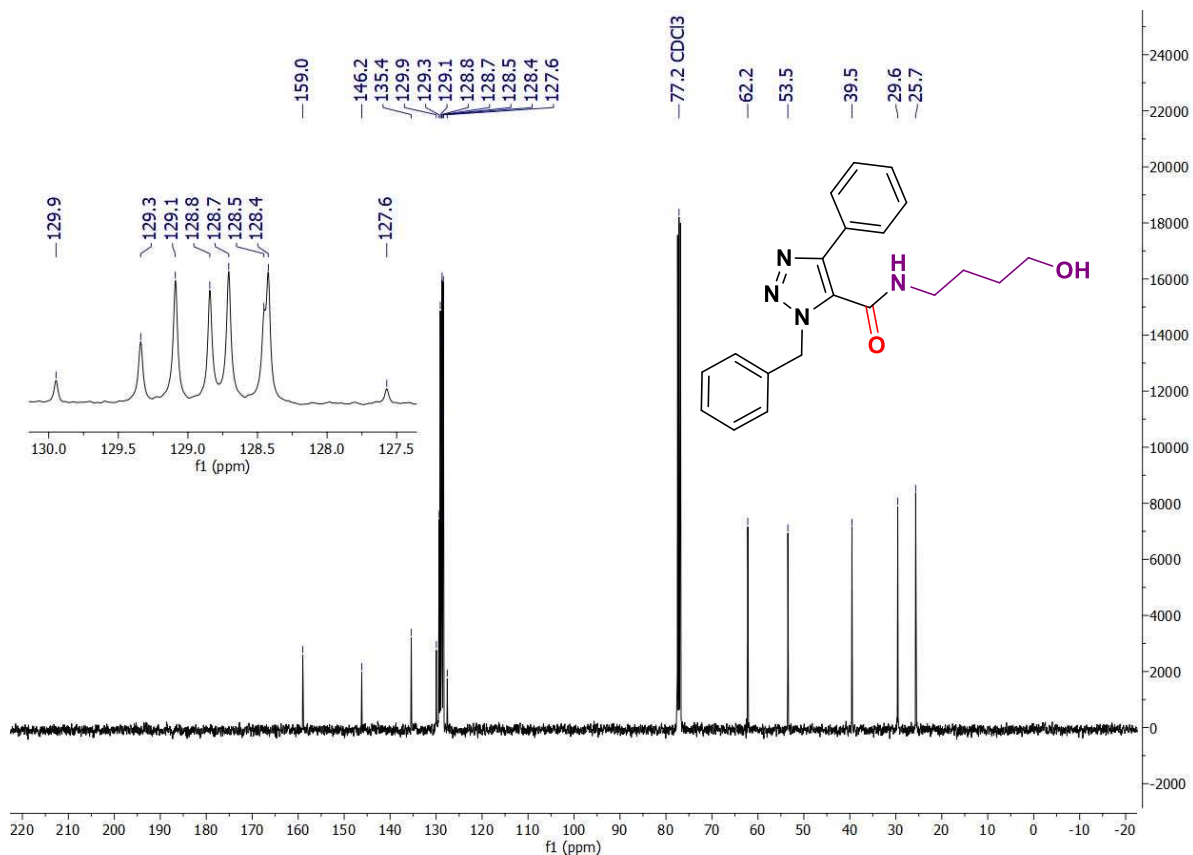
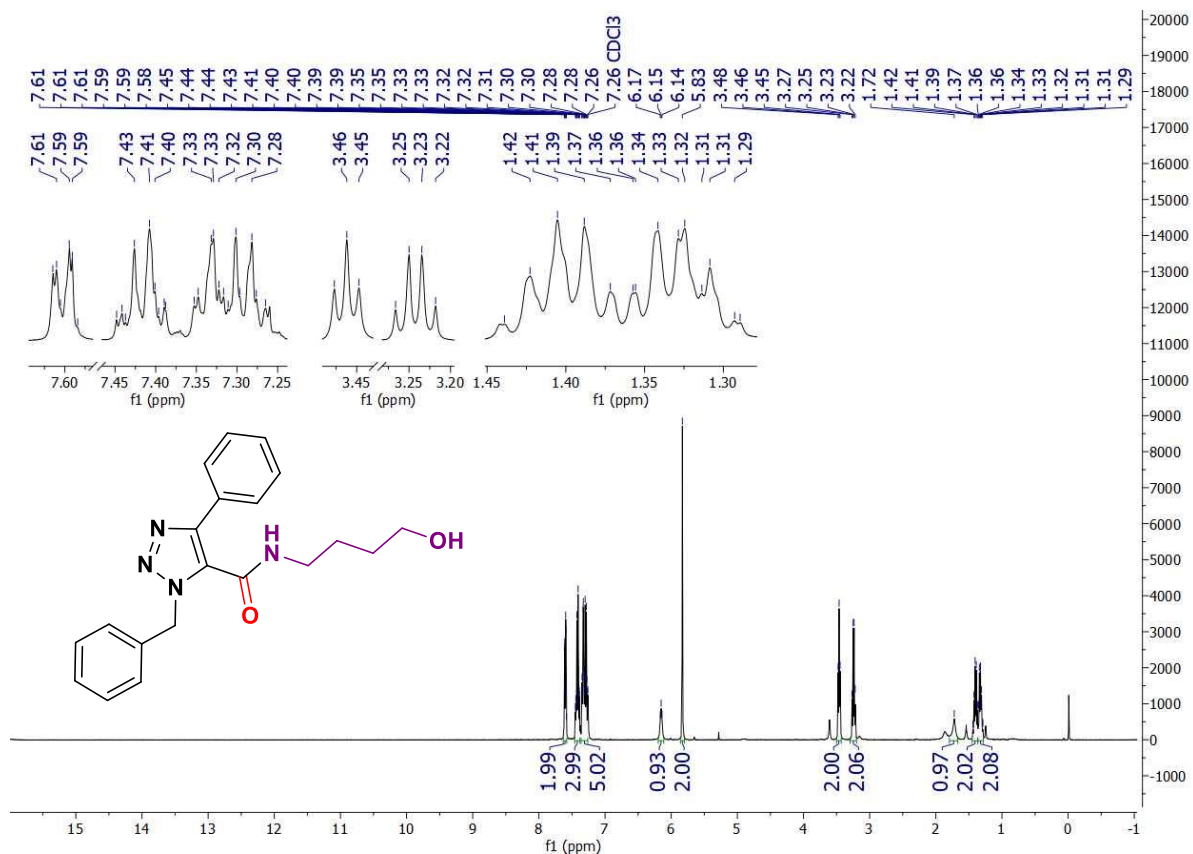
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ad**.



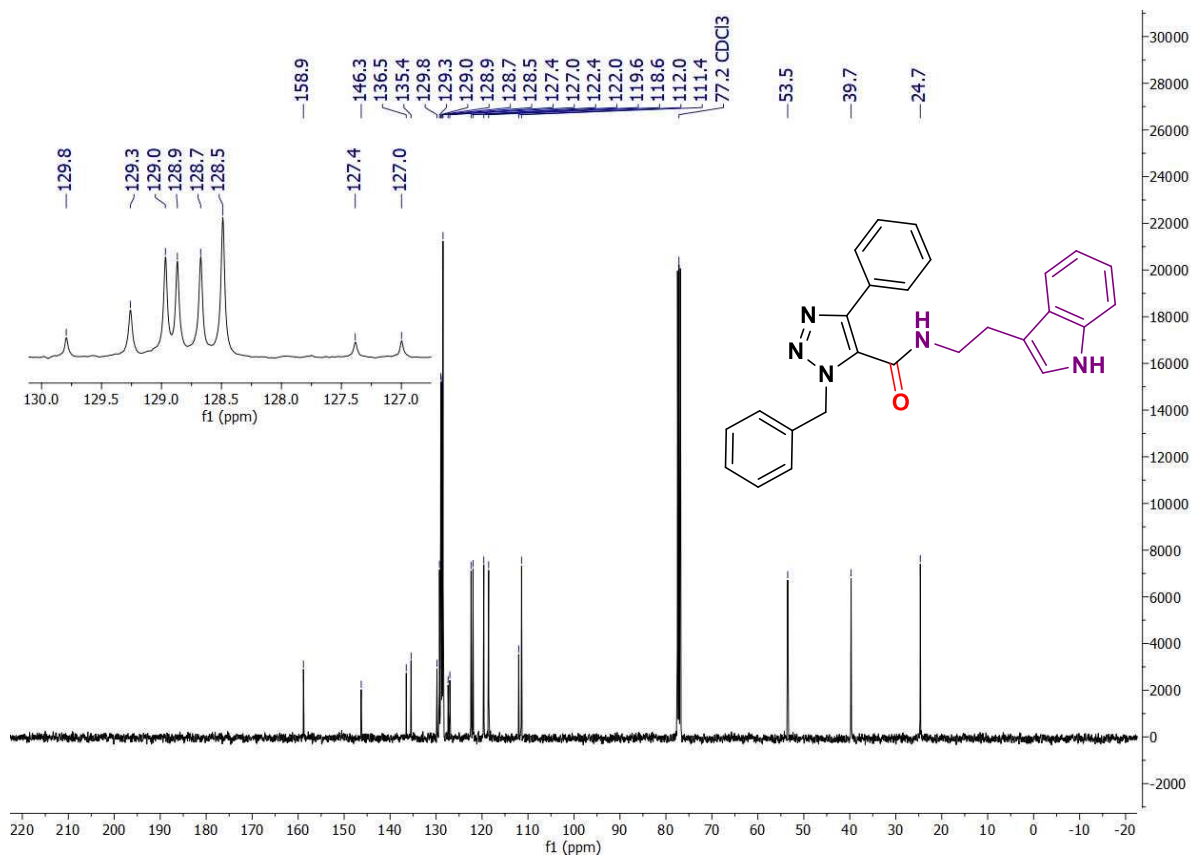
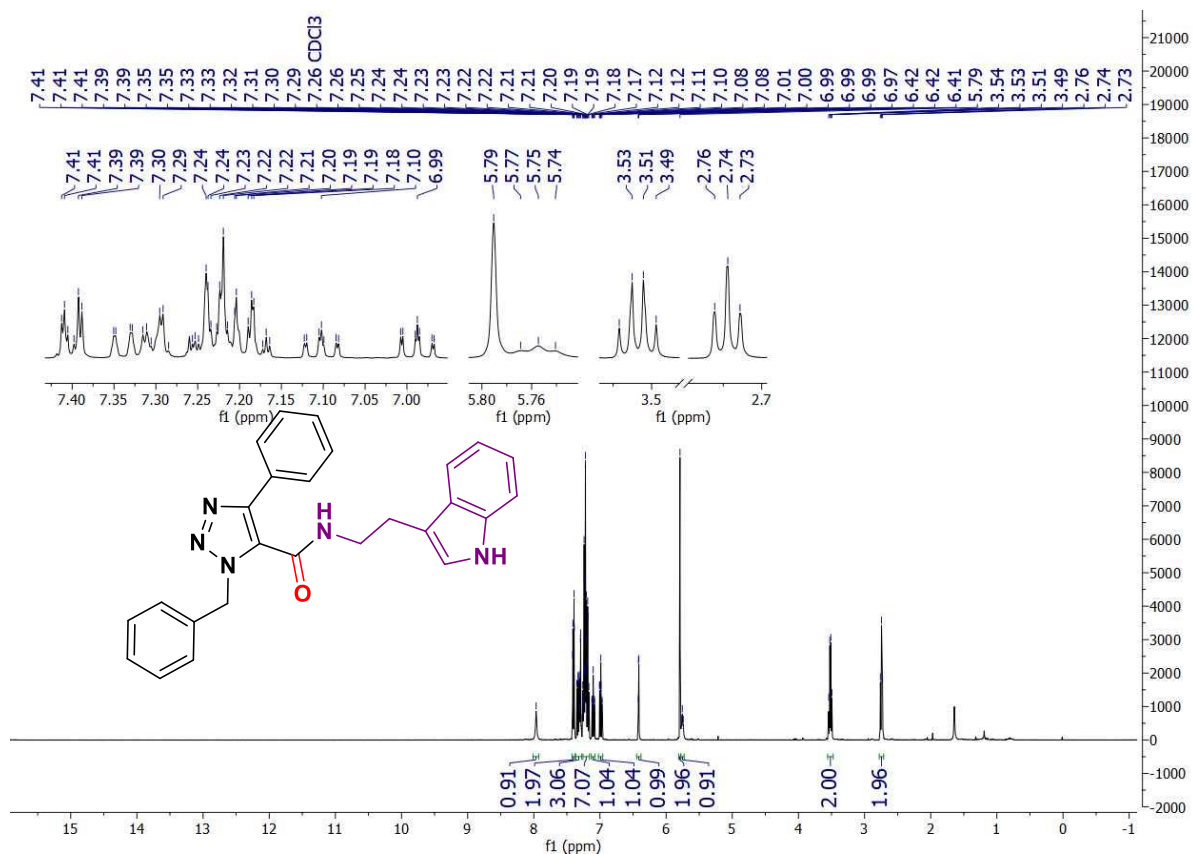
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6af**.



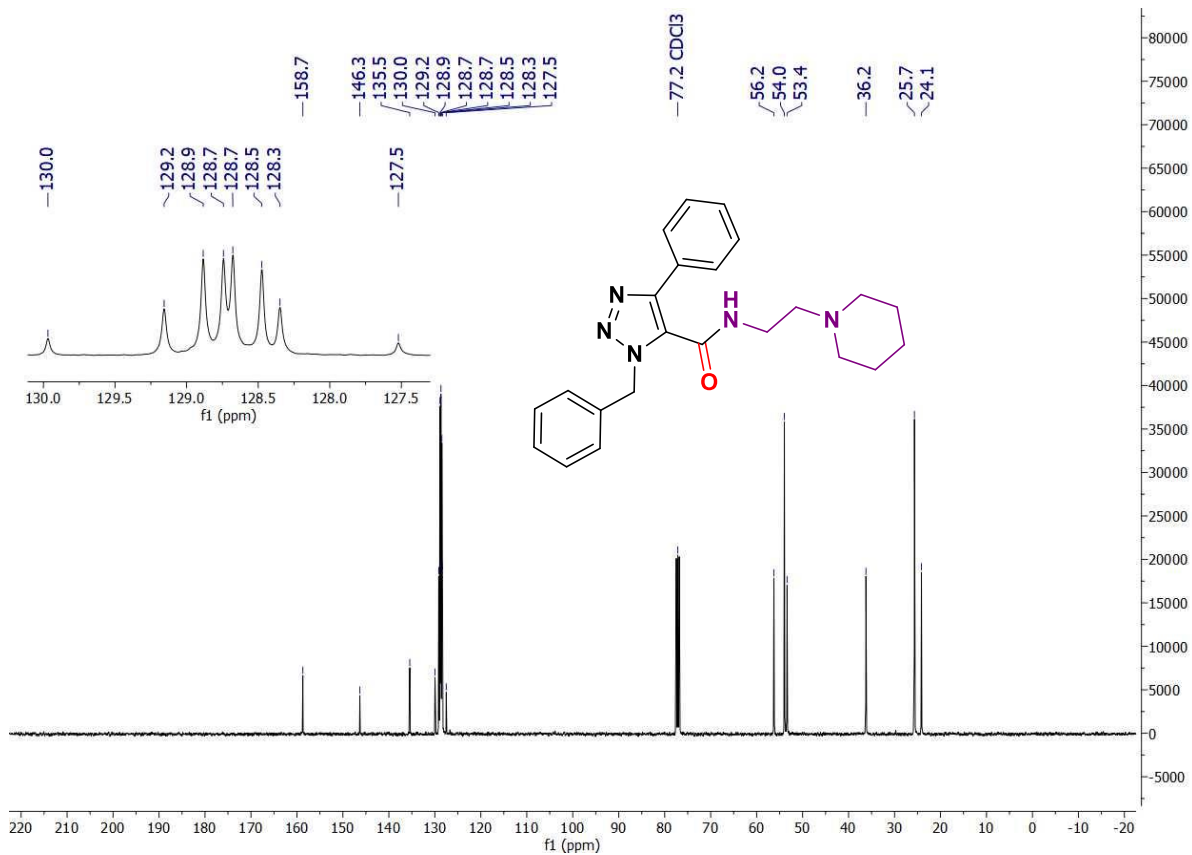
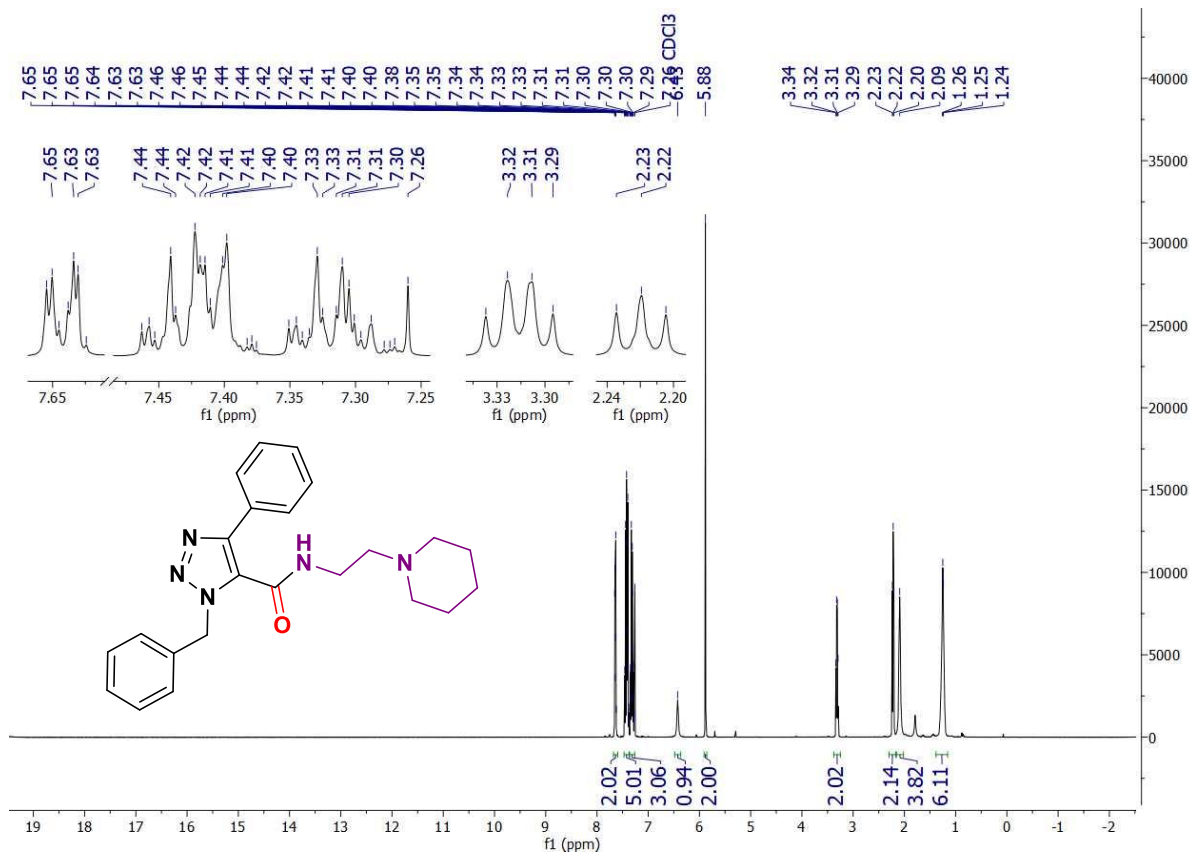
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ag**.



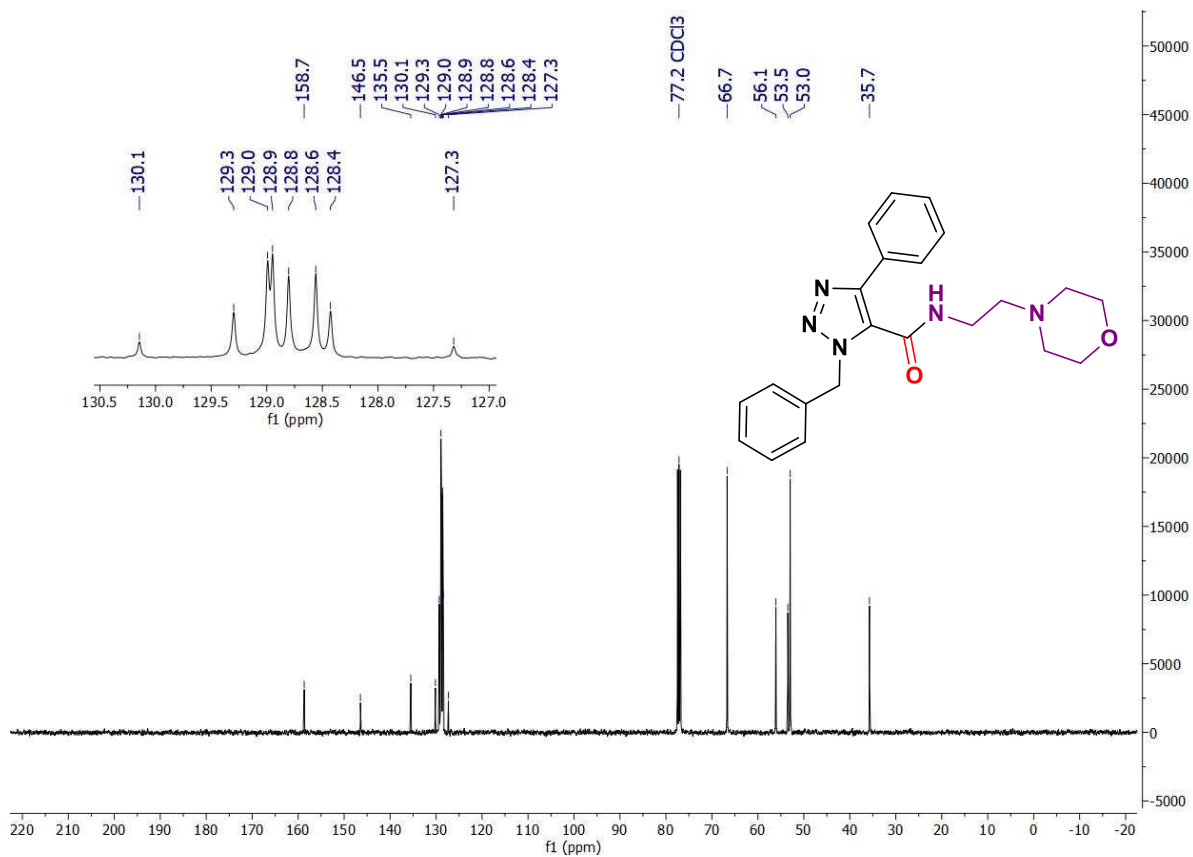
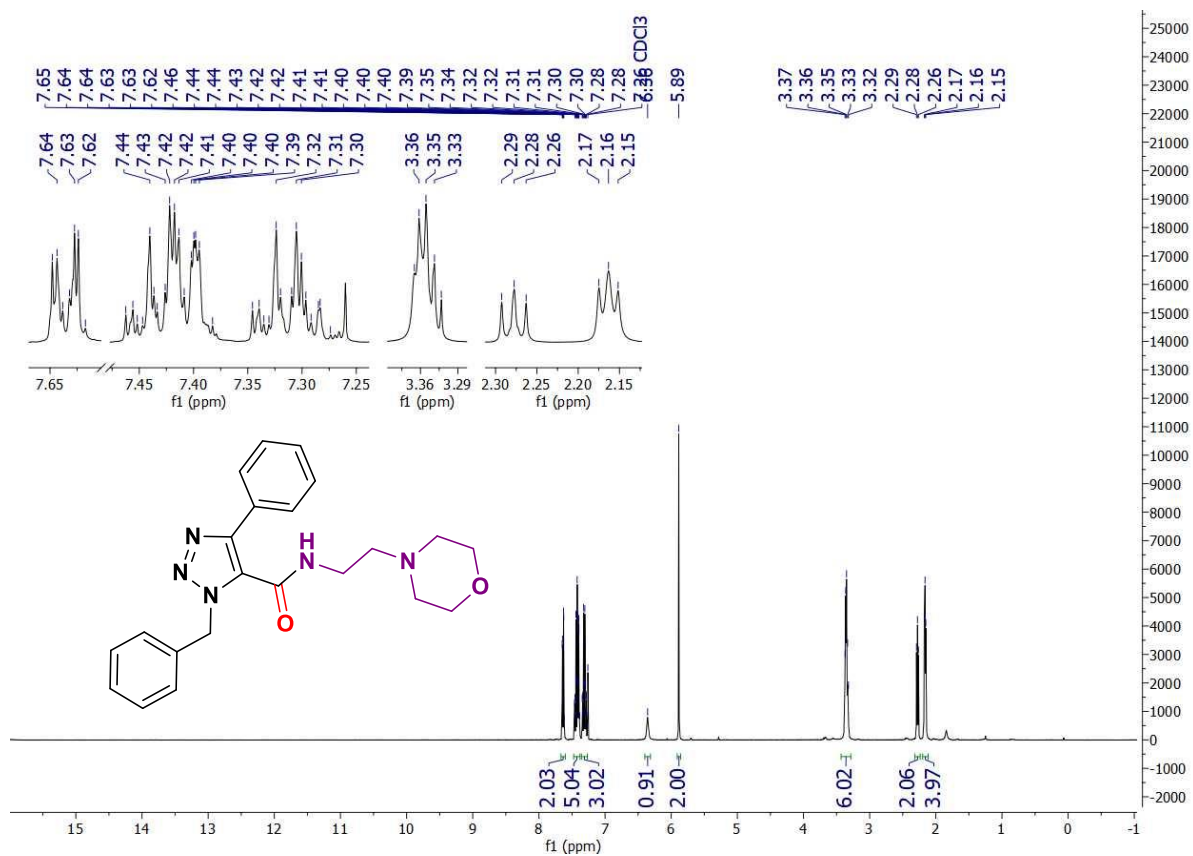
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ah**.



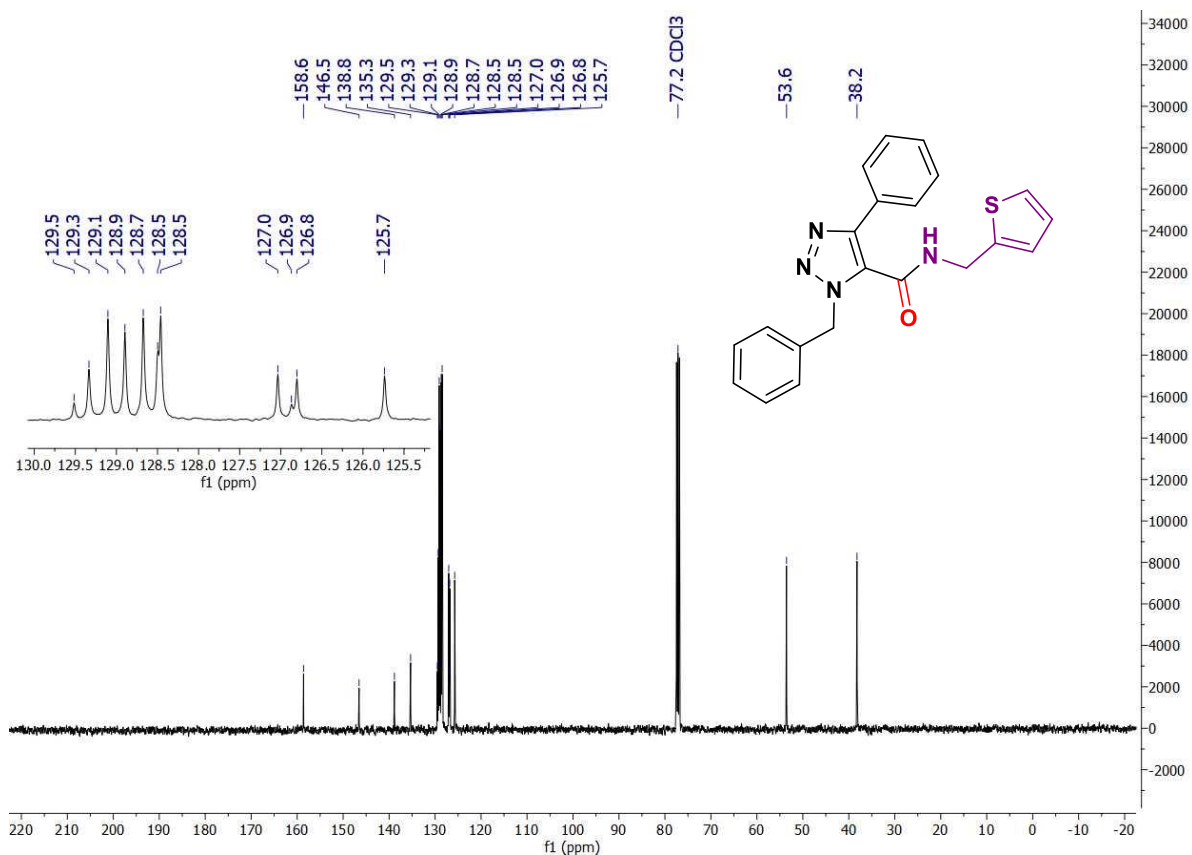
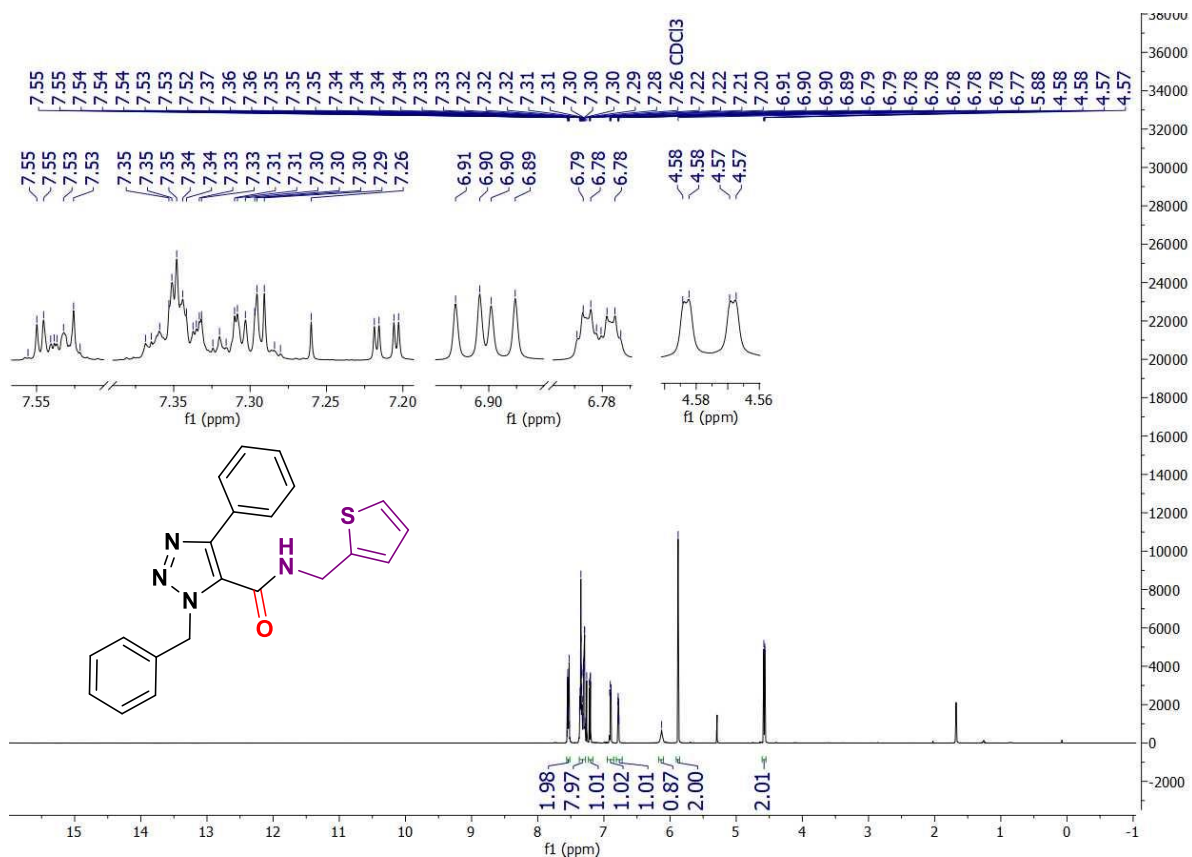
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ai**.



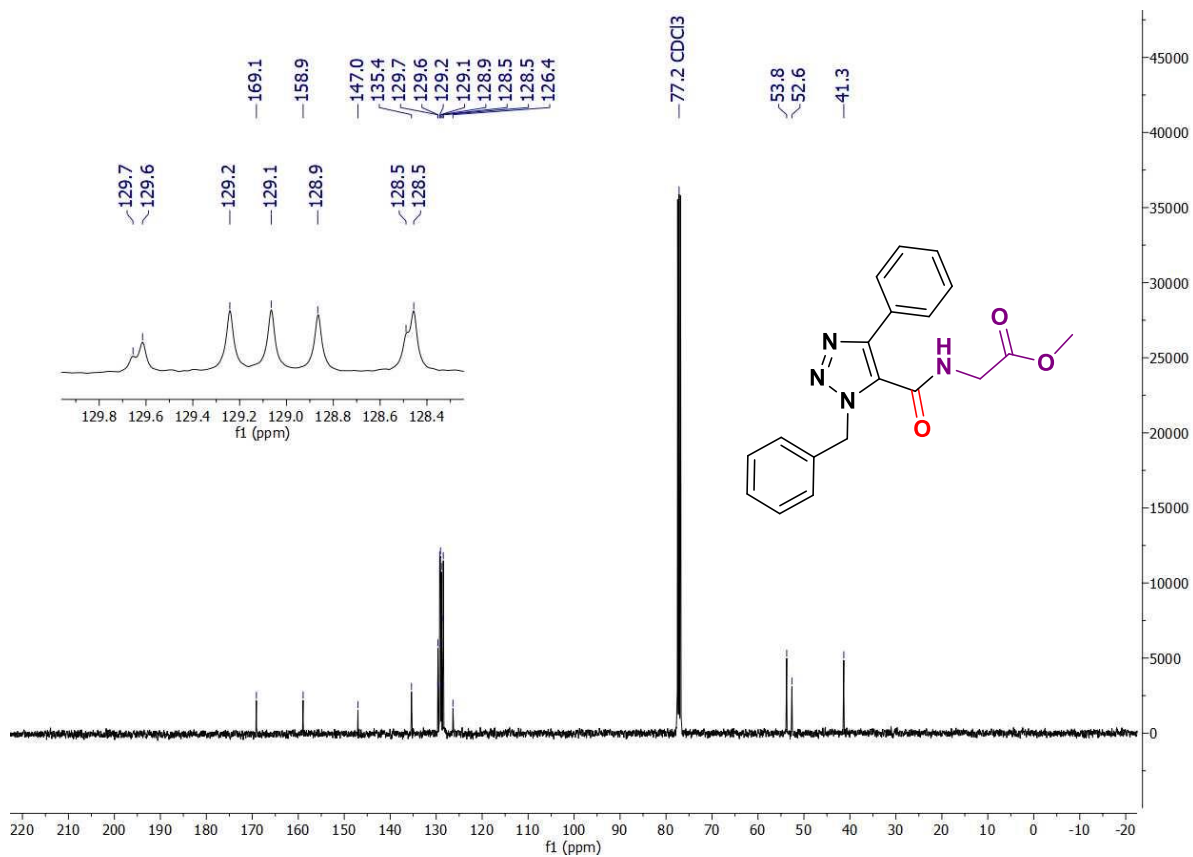
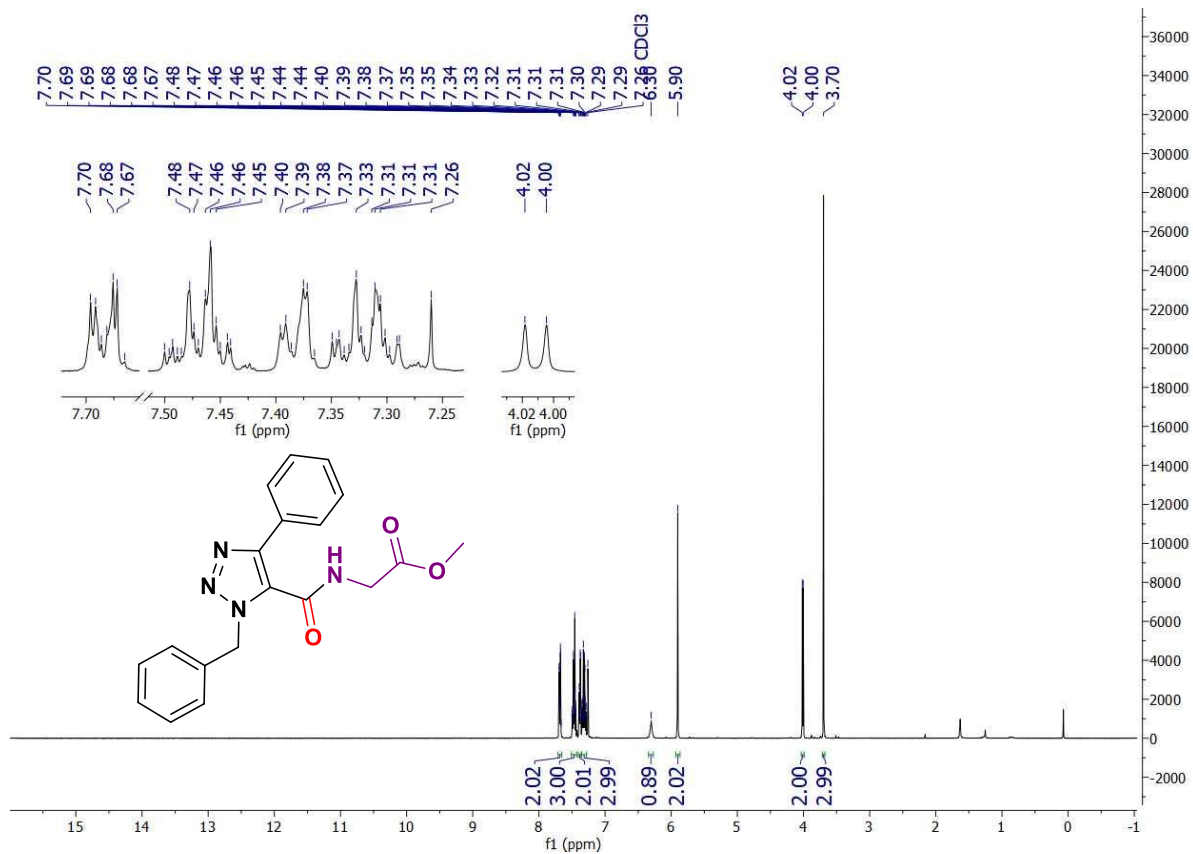
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ak**.



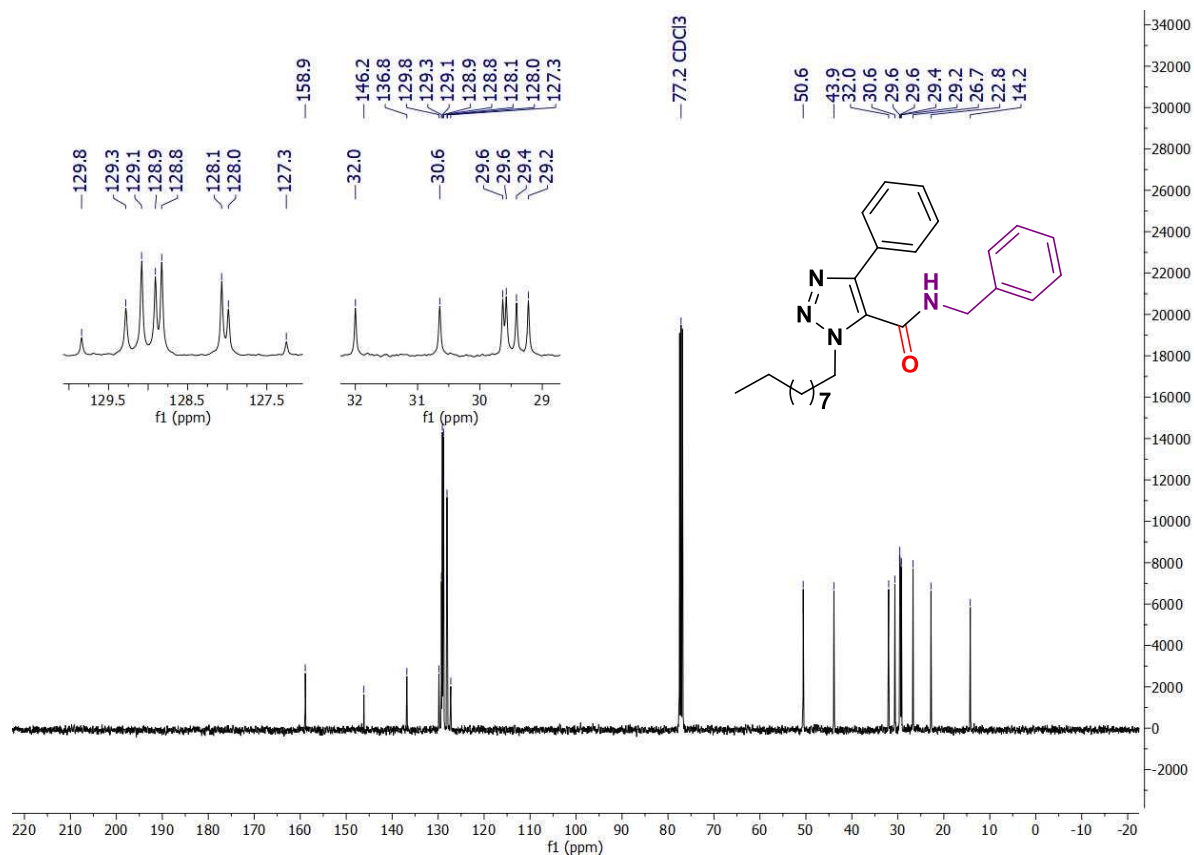
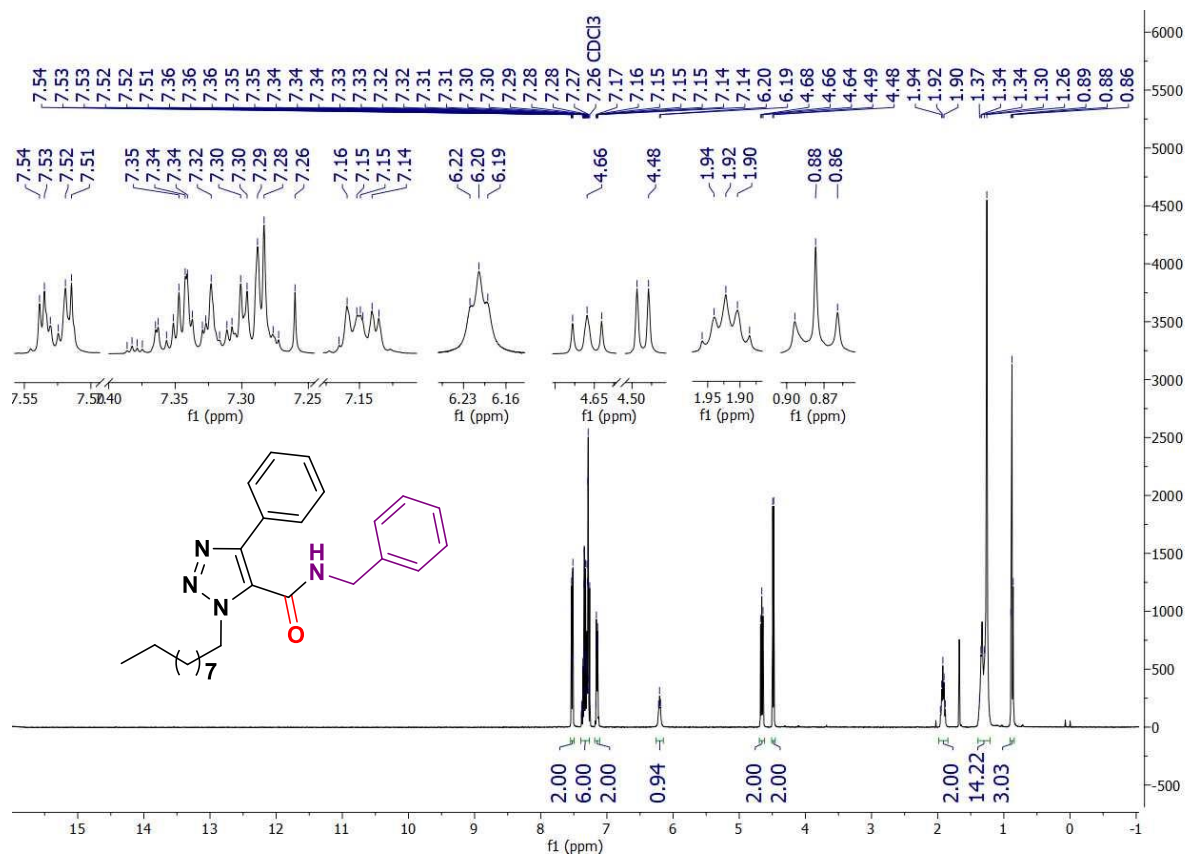
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6al**.



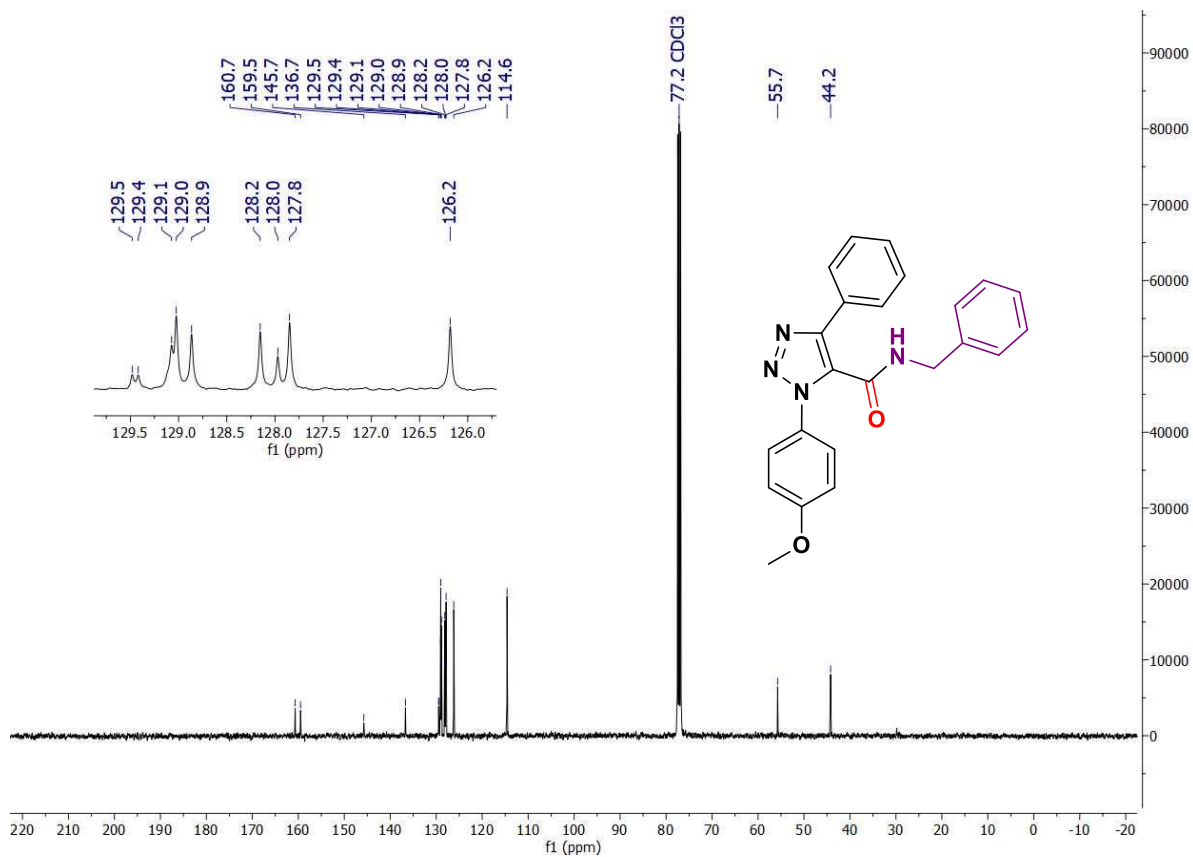
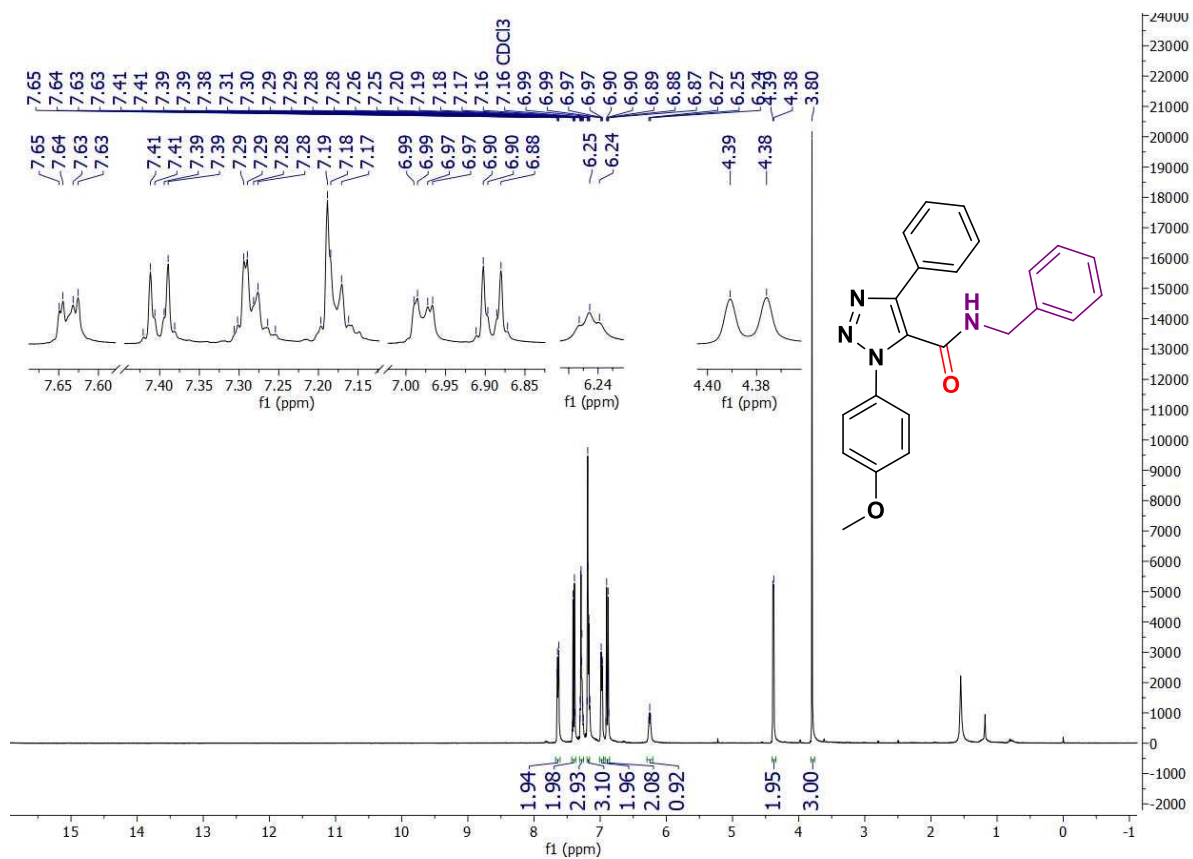
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6am**.



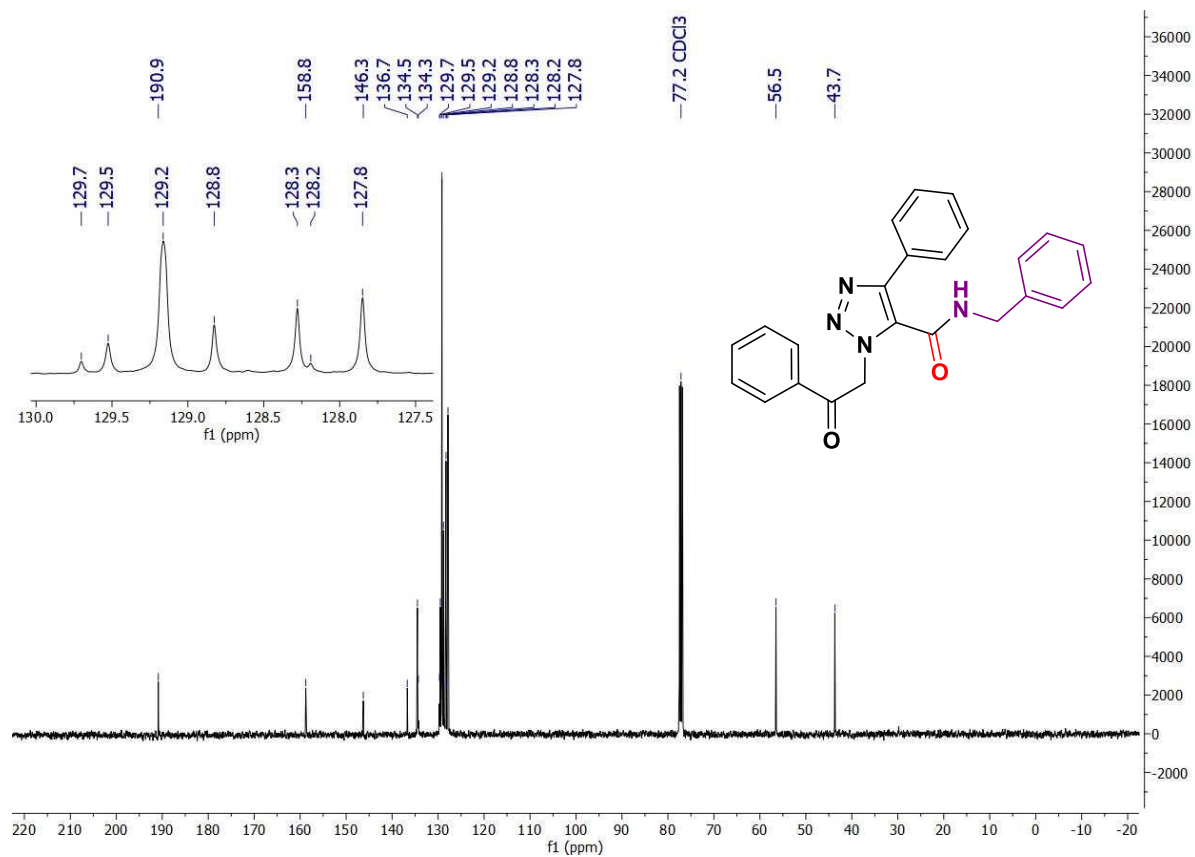
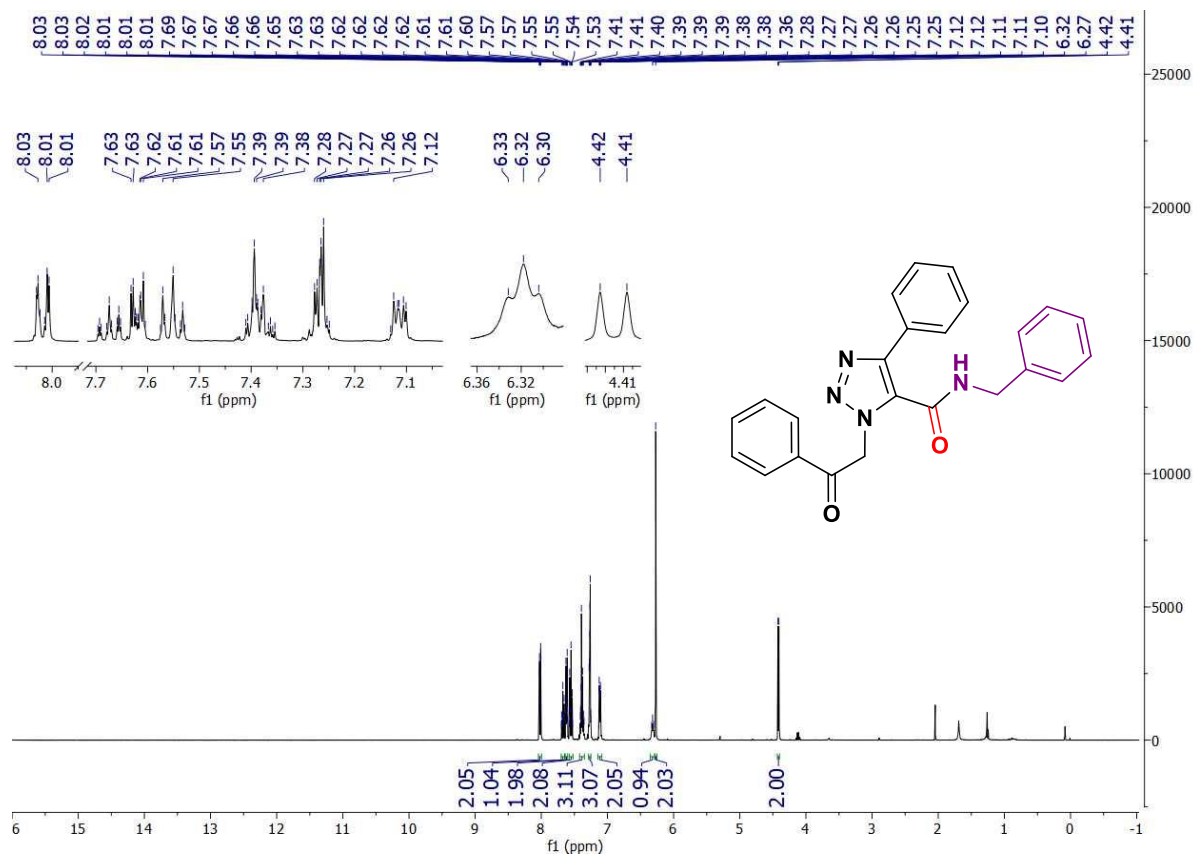
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6an**.



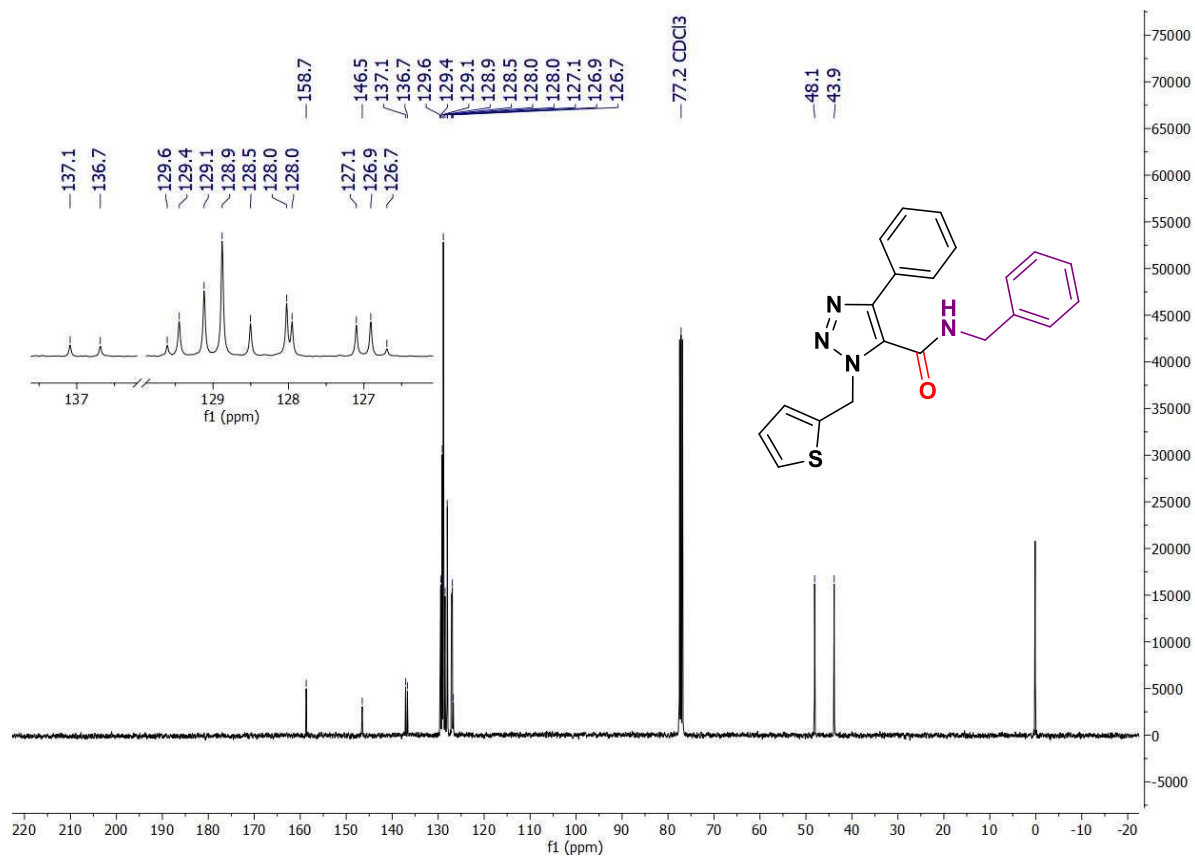
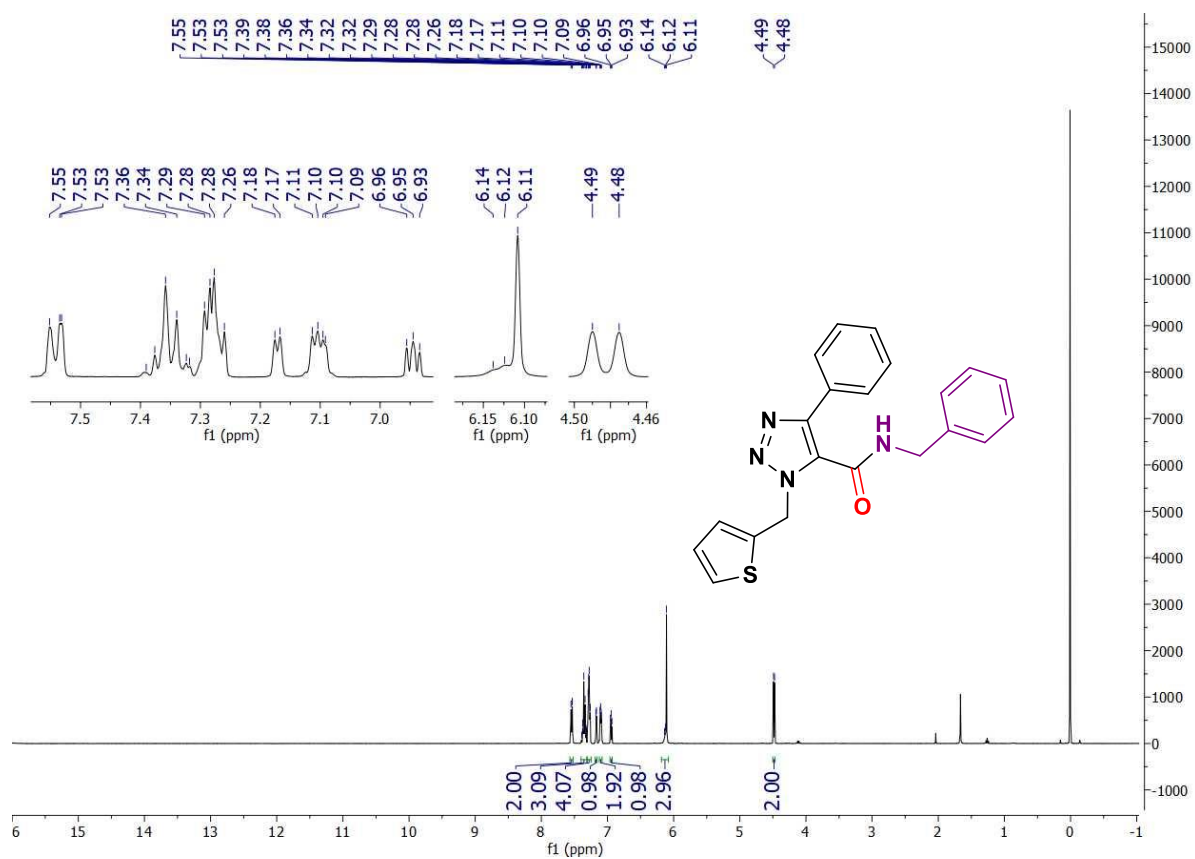
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ba**.



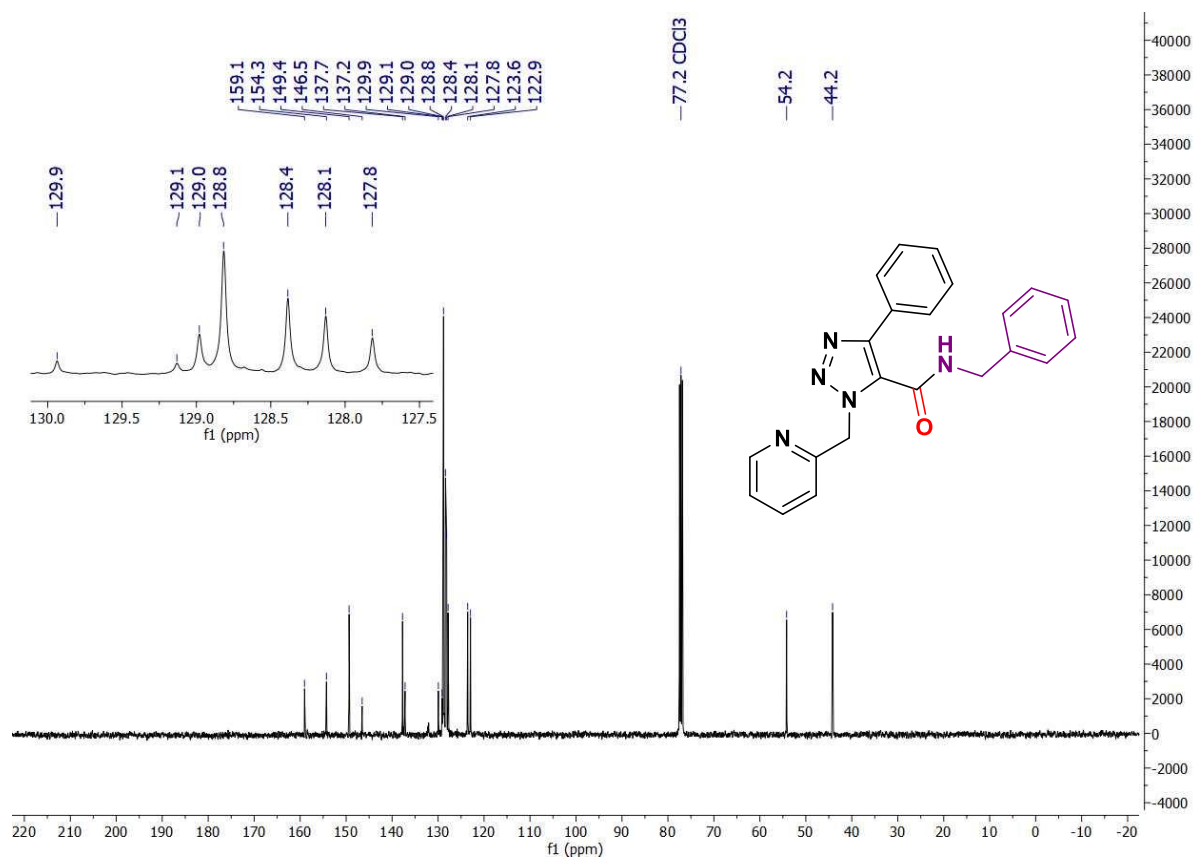
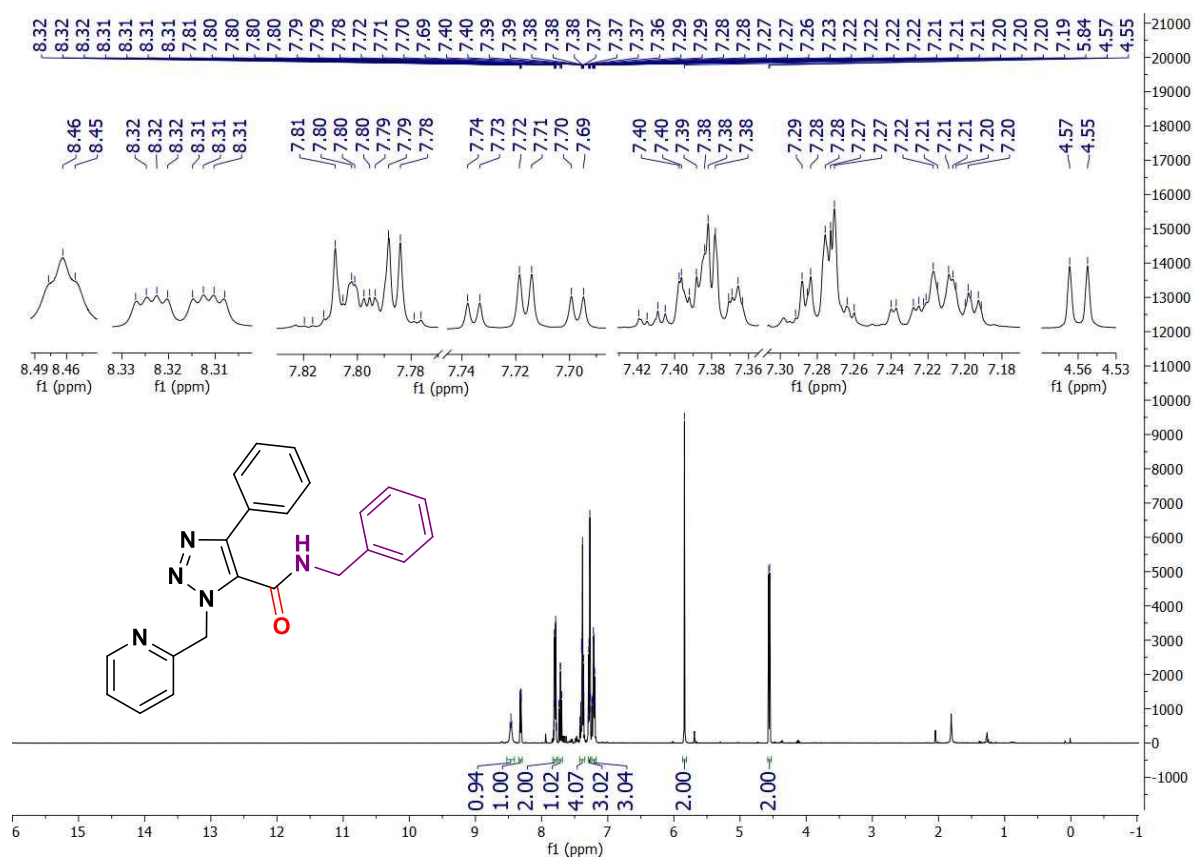
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ca**.



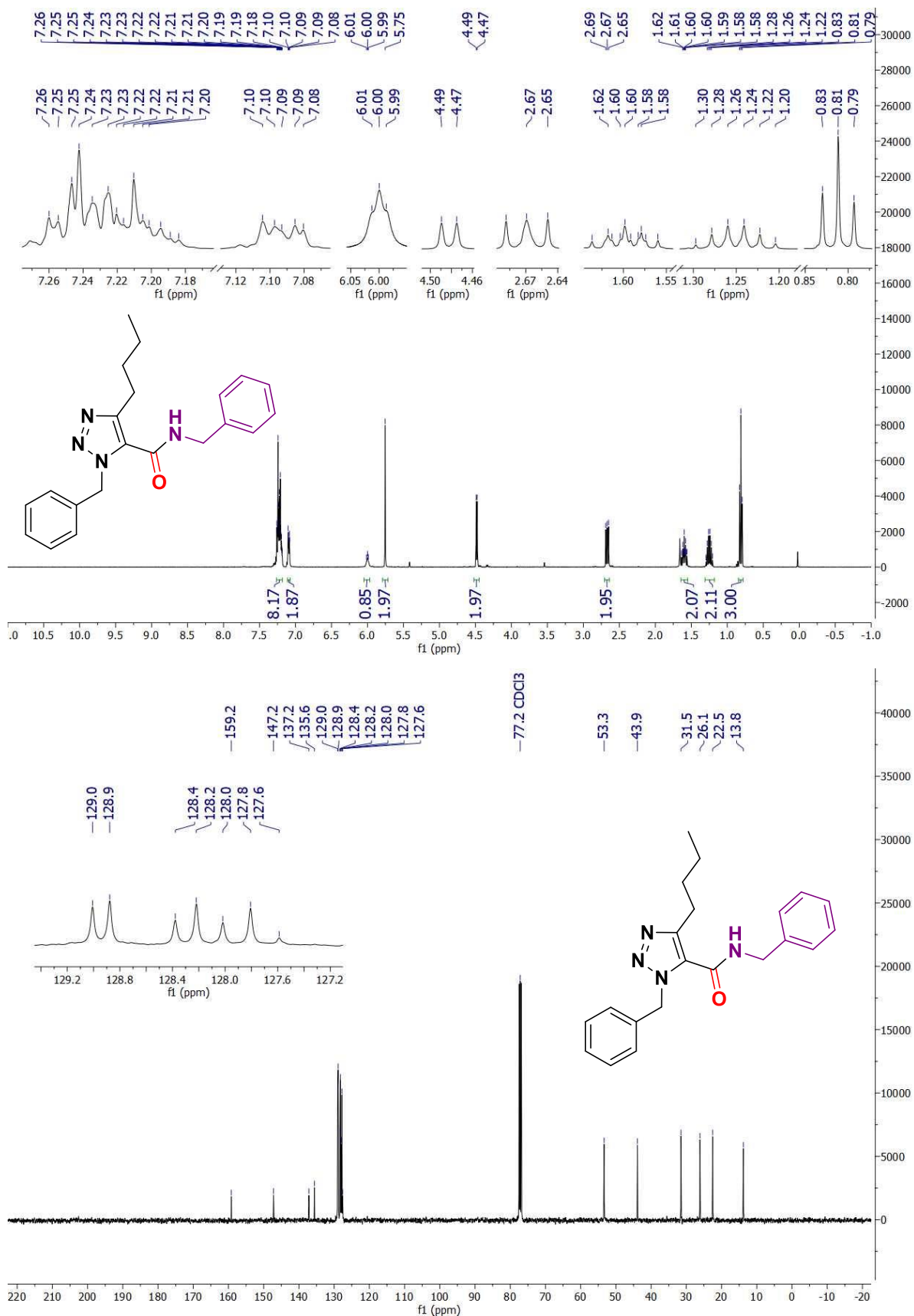
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6da**.



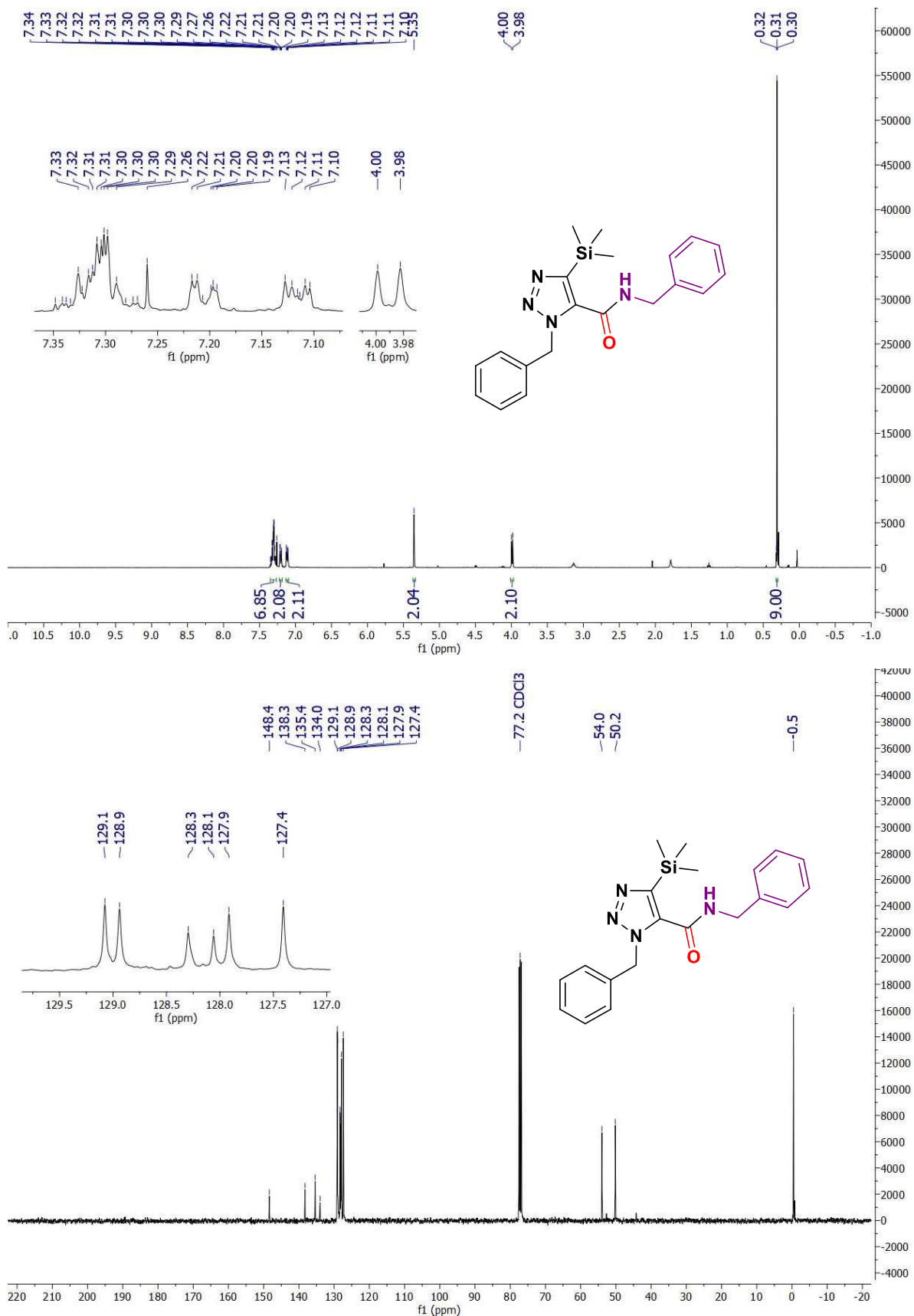
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ea**.



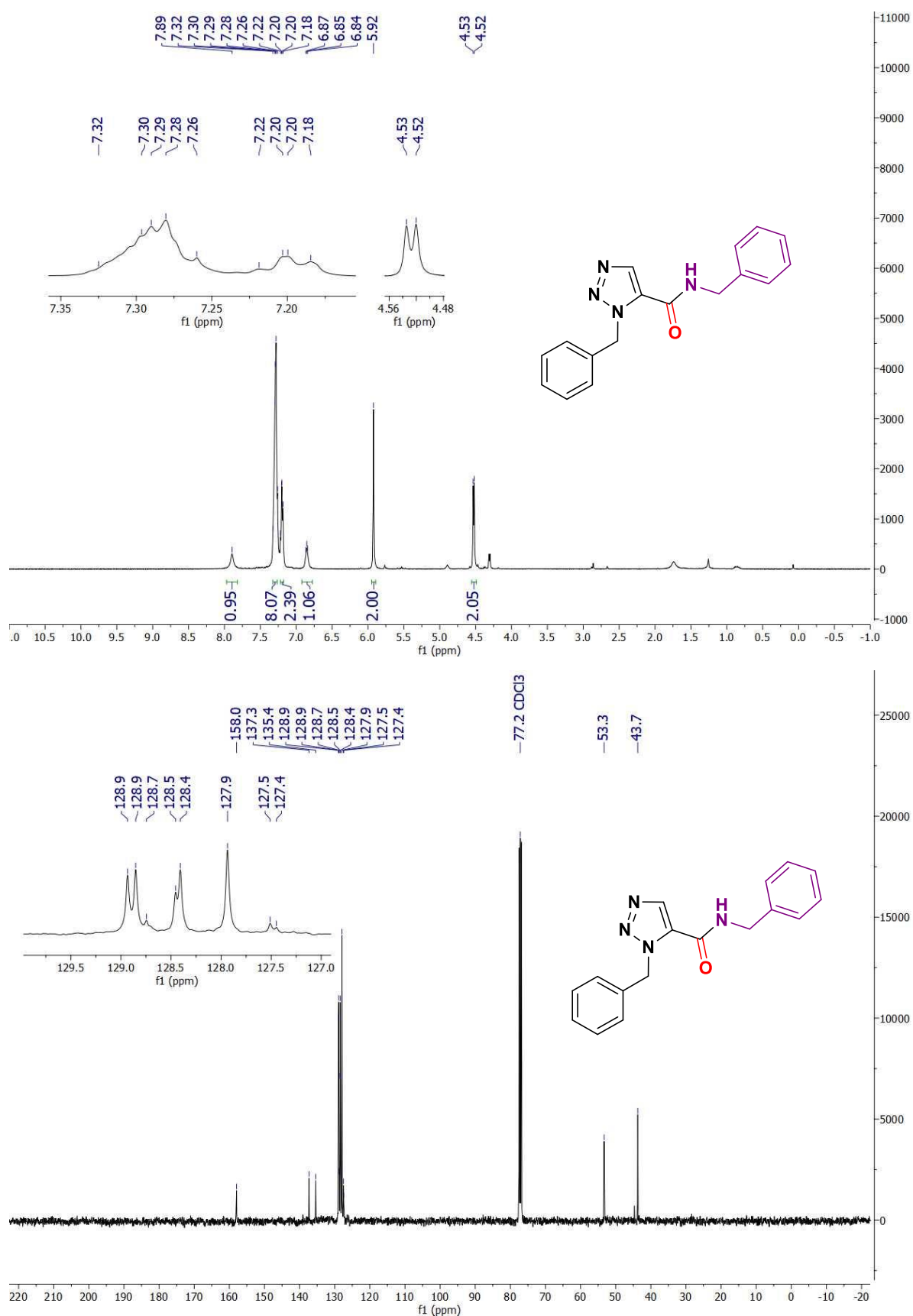
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6fa**.



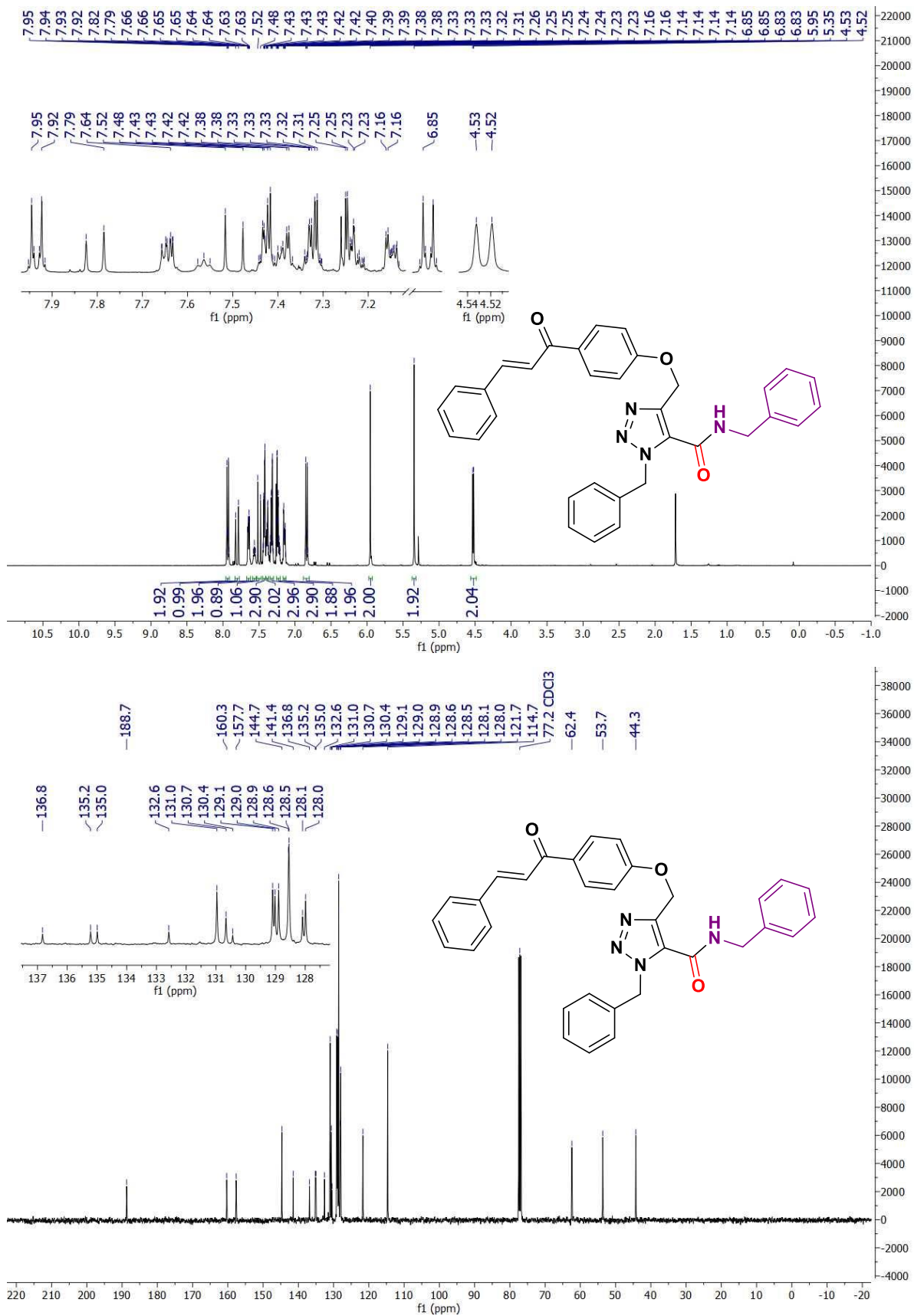
Espectros de RMN de ^1H (400MHz) e ^{13}C (101MHz) em CDCl_3 do composto **6ga**.



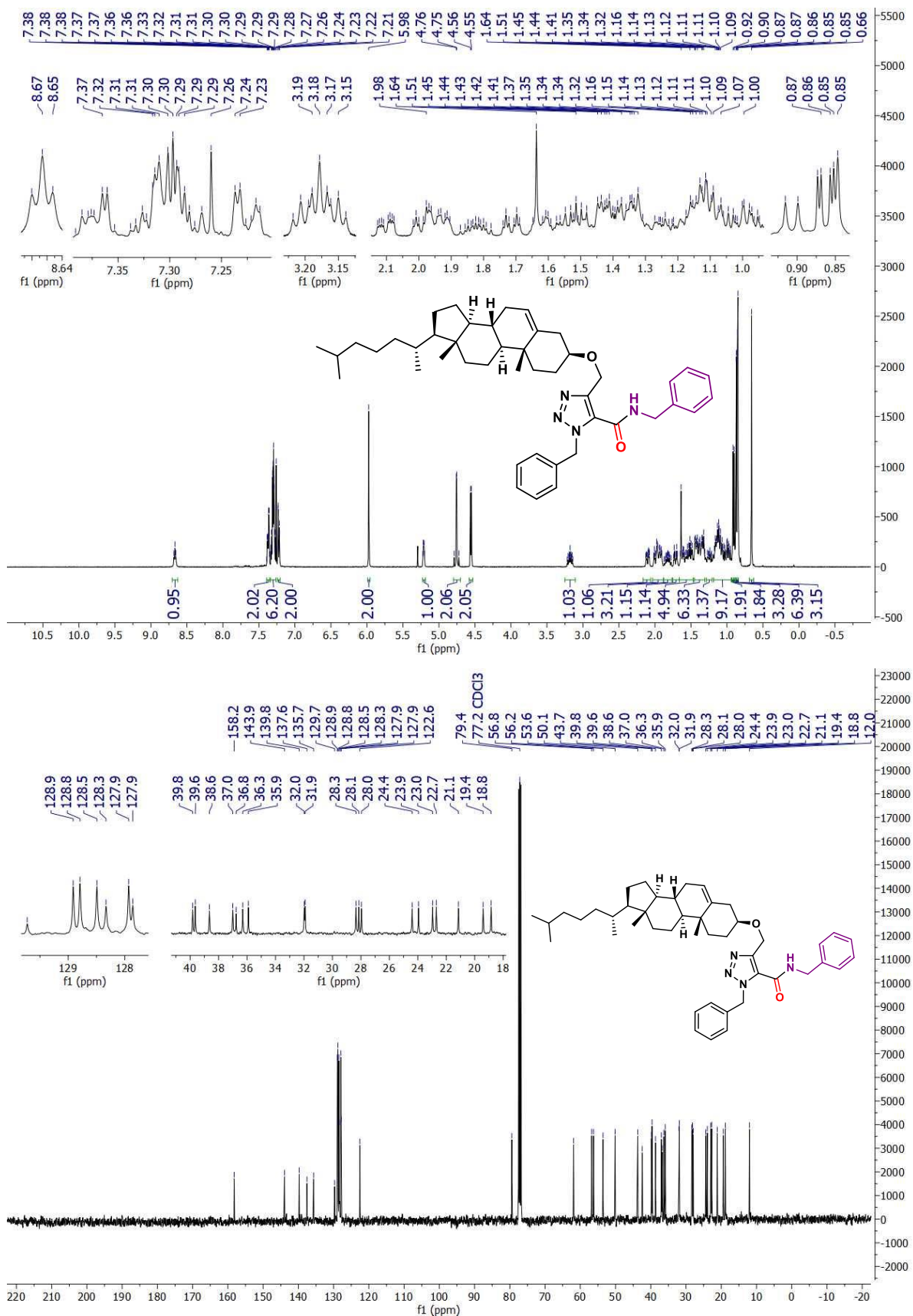
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ha**.



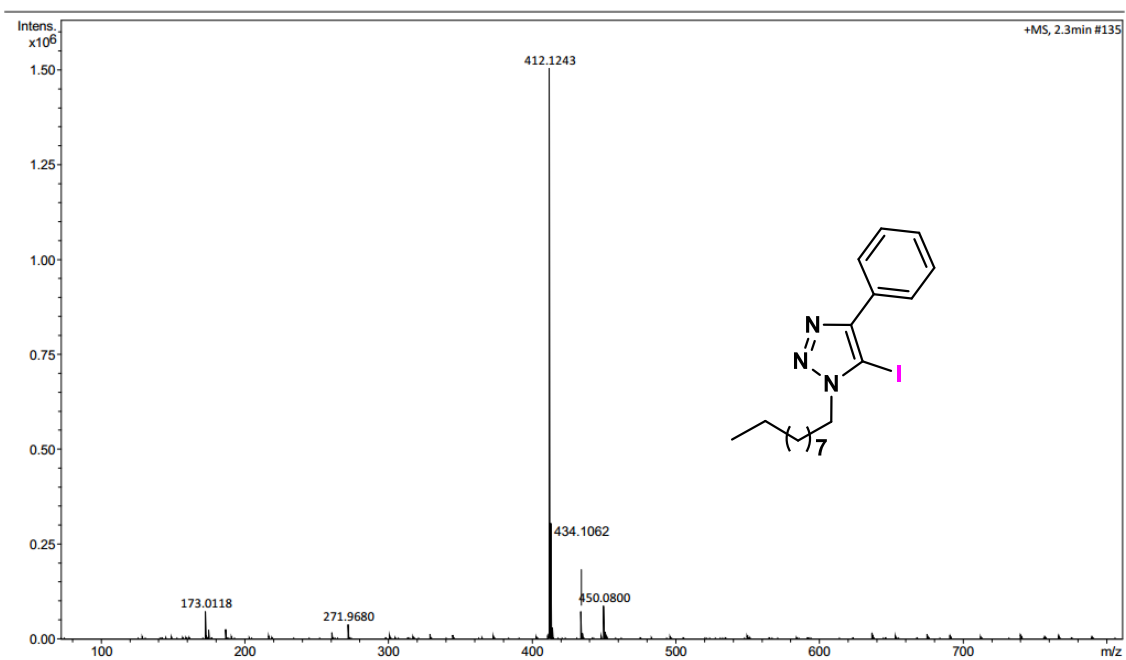
Espectros de RMN de ^1H (400MHz) e ^{13}C (101MHz) em CDCl_3 do composto **6ia**.



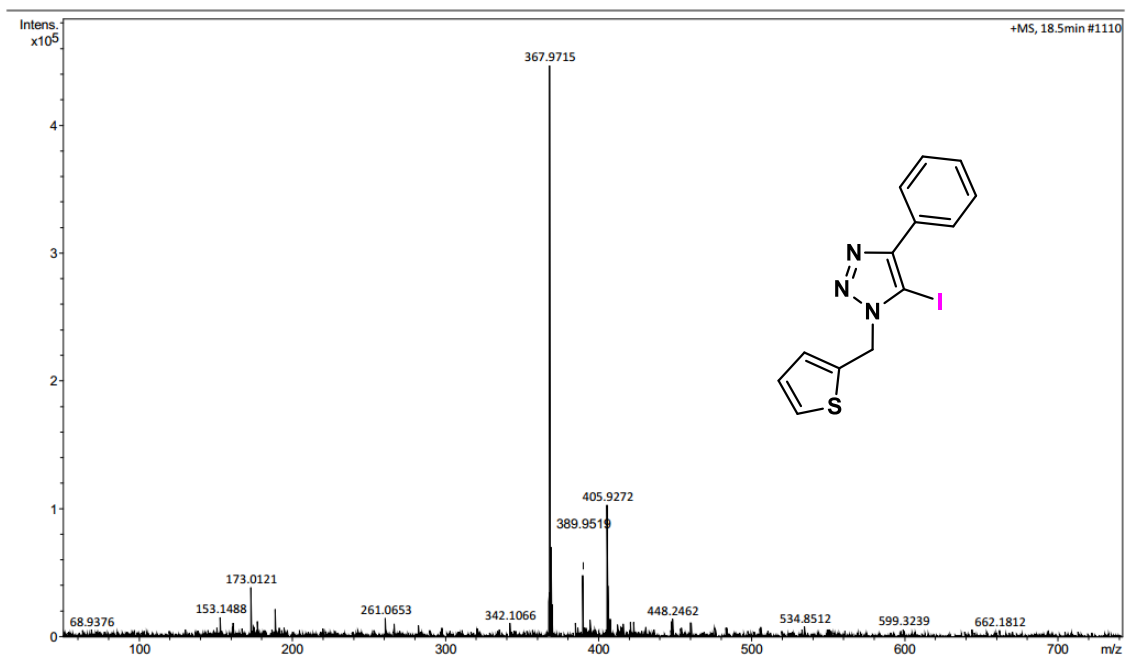
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ja**.



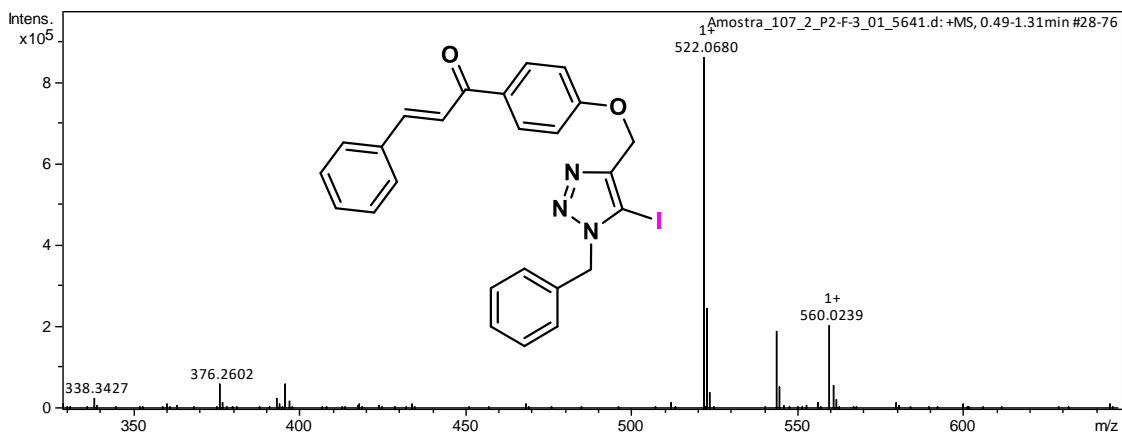
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **61a**.



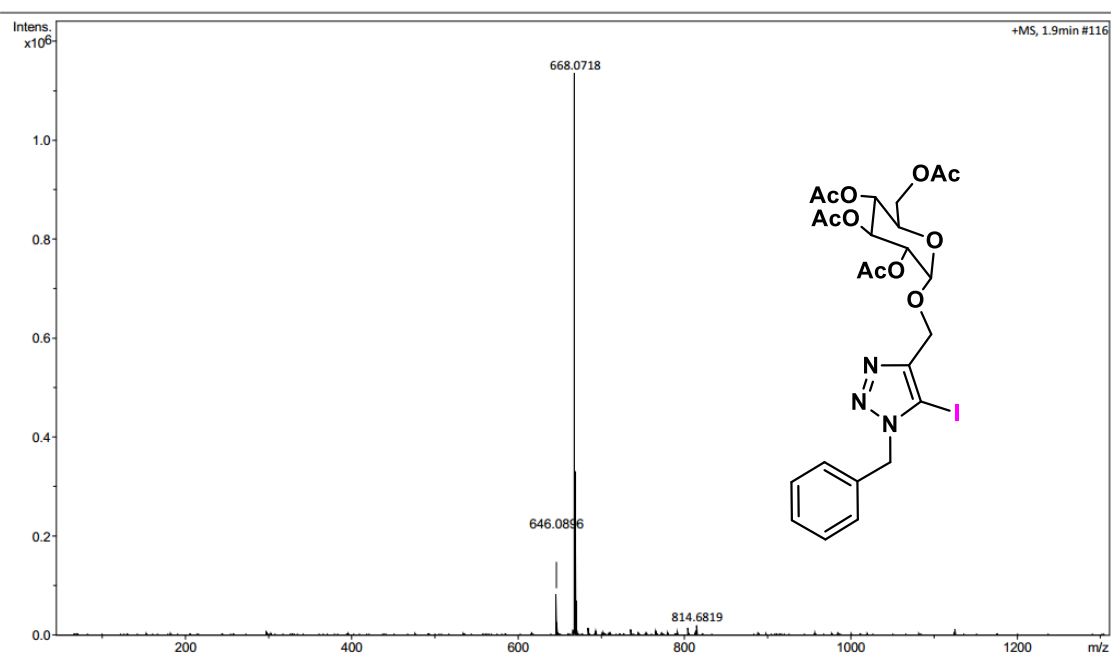
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₈H₂₆IN₃ de **3b**.



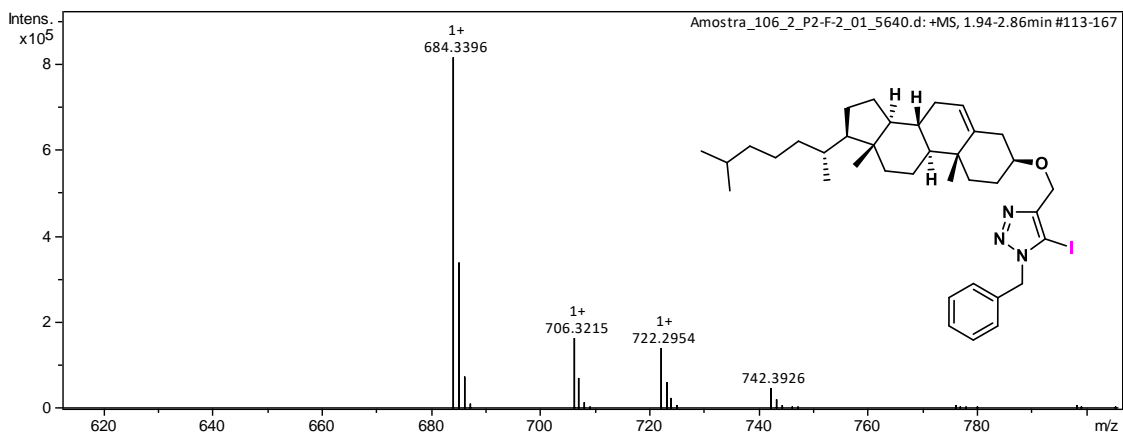
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₃H₁₀IN₃S de **3e**.



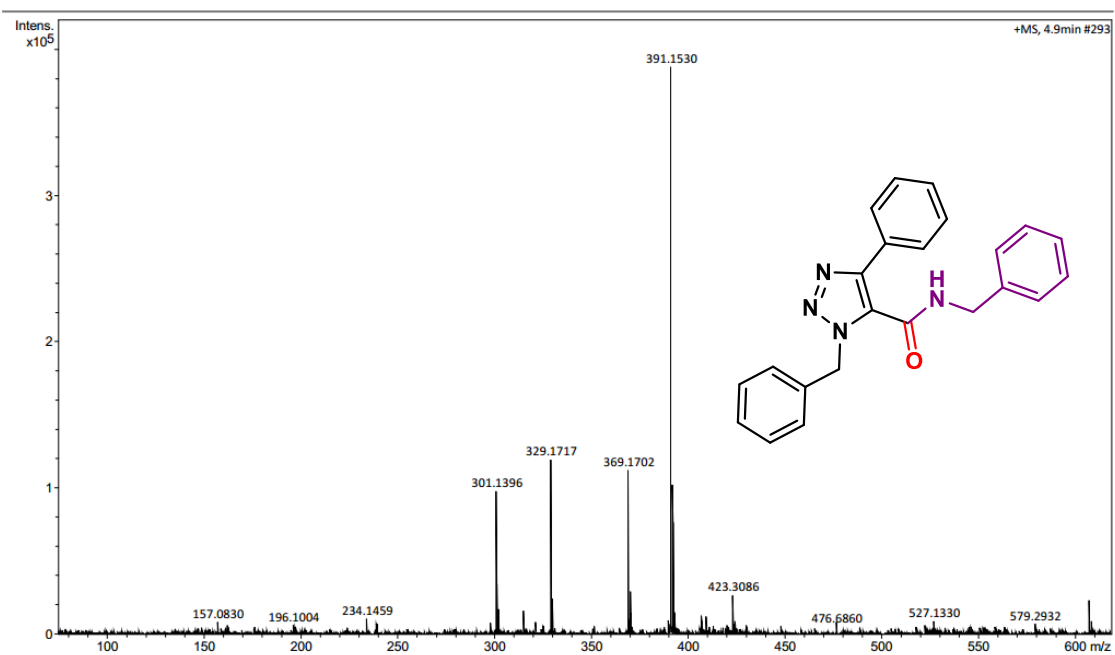
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₅H₂₀N₃O₂ de **3j**.



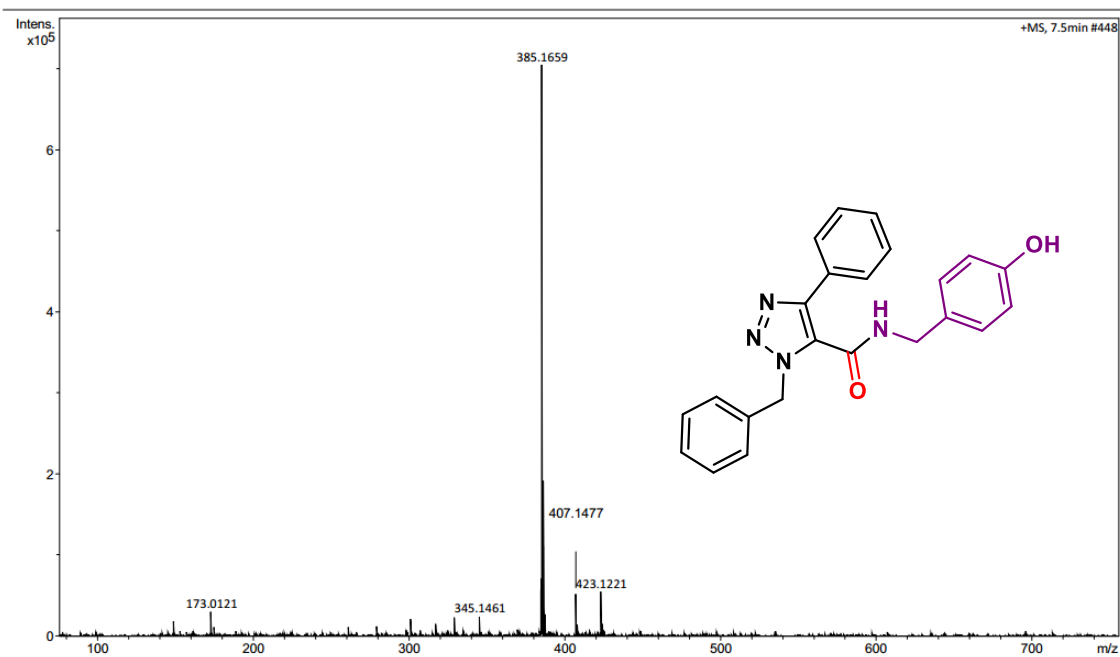
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₄H₂₈N₃O₁₀ de **3k**.



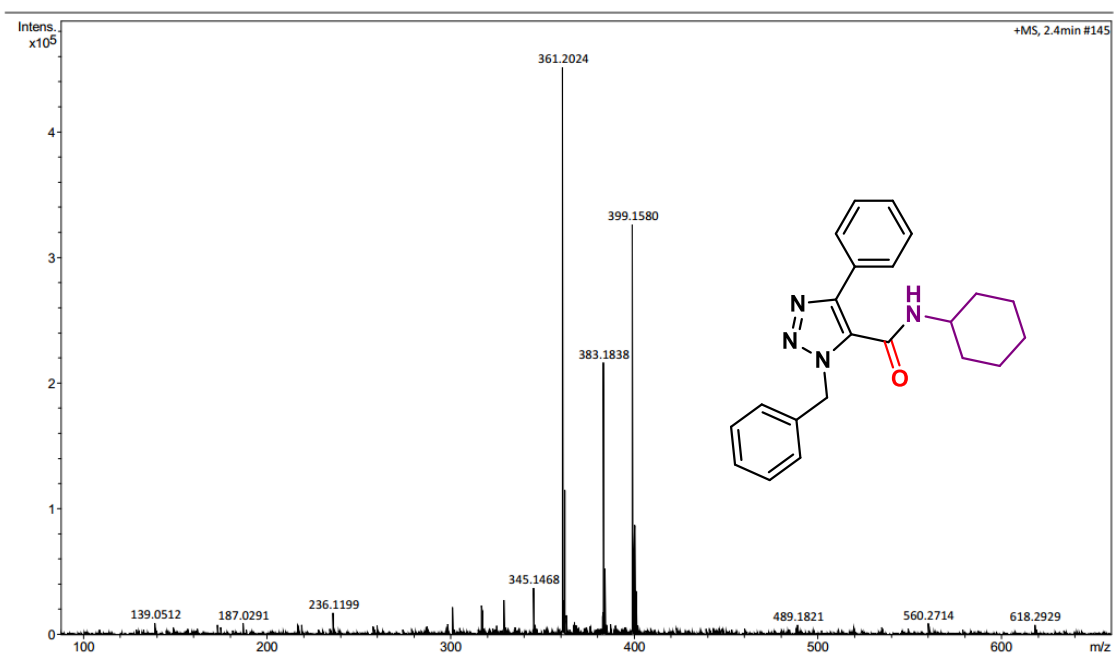
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₃₇H₅₄N₃O de **3I**.



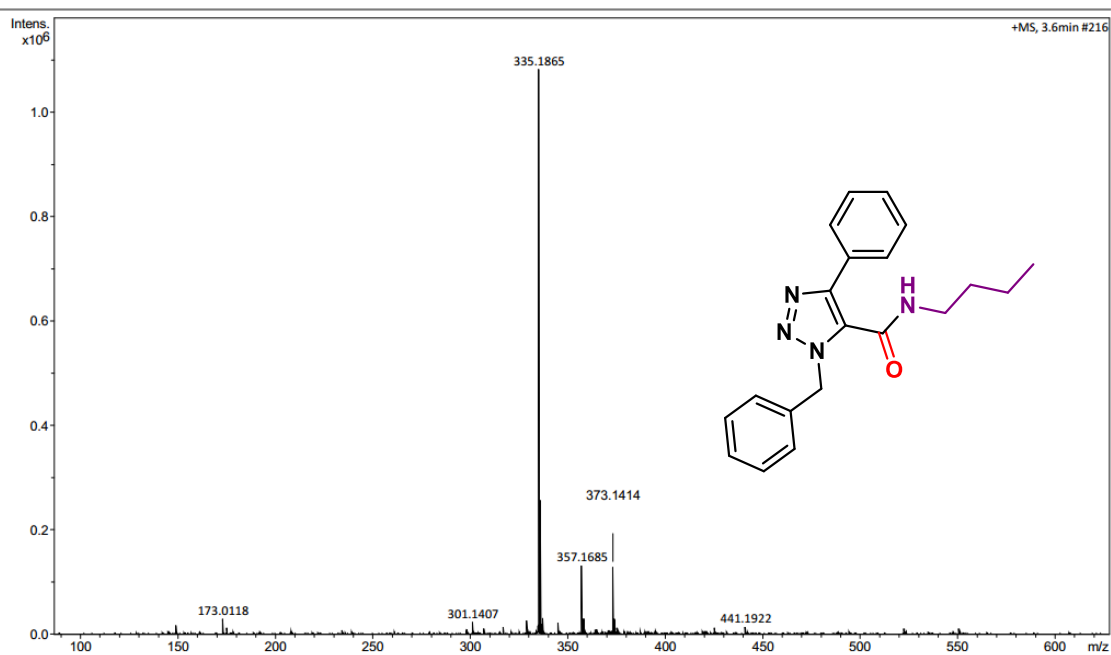
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₃H₂₀N₄O de **6aa**.



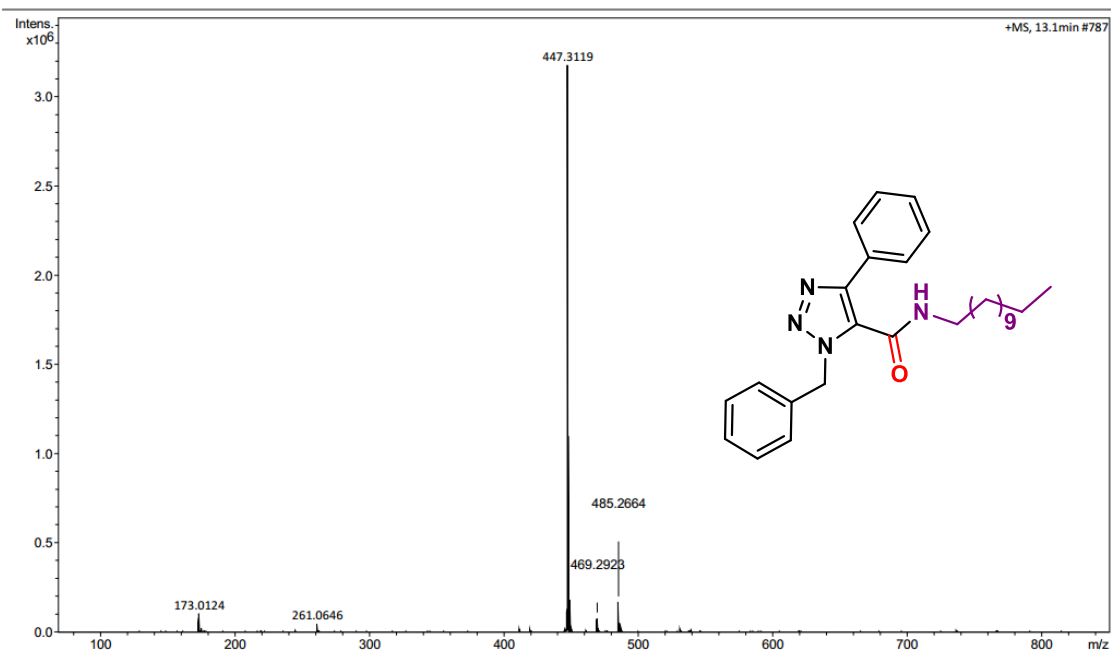
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₃H₂₀N₄O₂ de **6ab**.



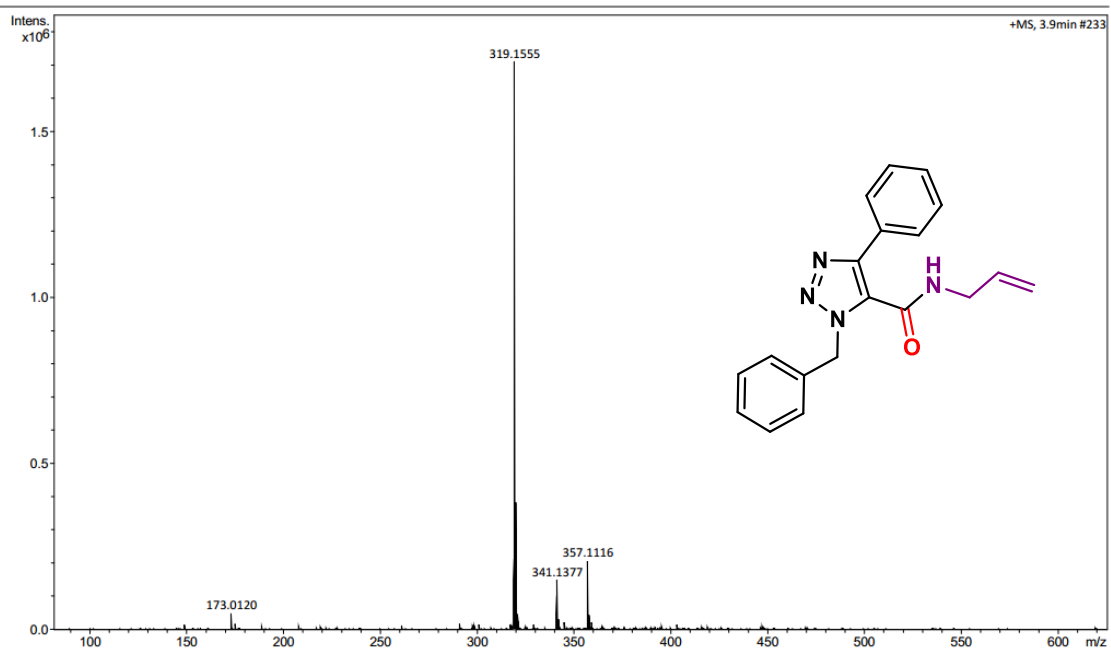
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₂H₂₄N₄O de **6ac**.



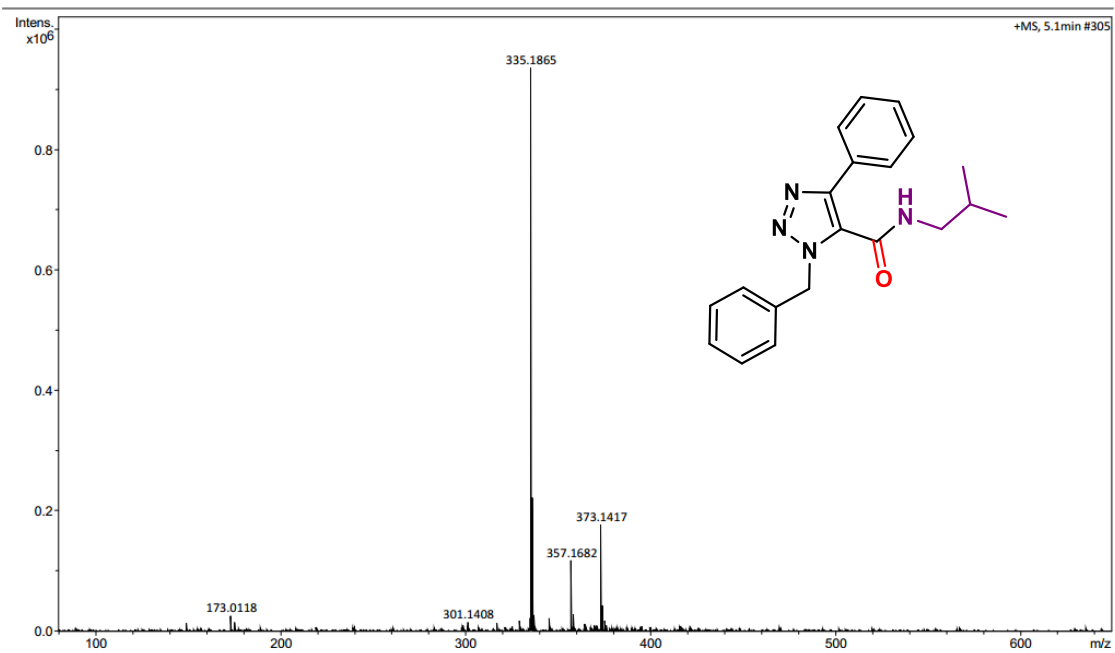
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₀H₂₂N₄O de **6ad**.



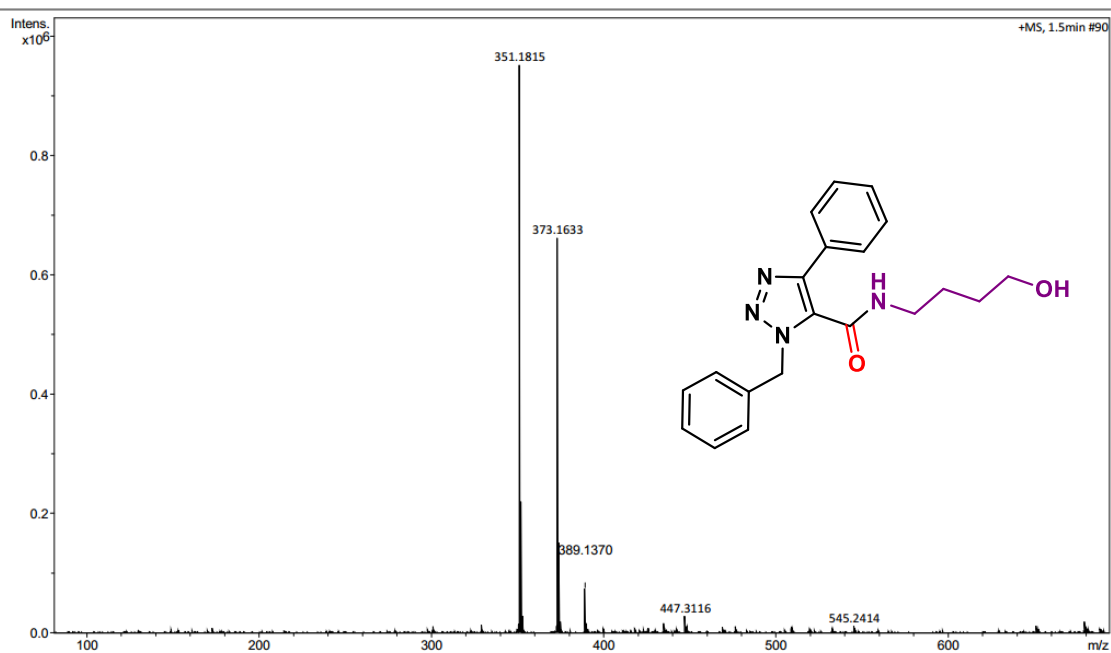
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₈H₃₈N₄O de **6ae**.



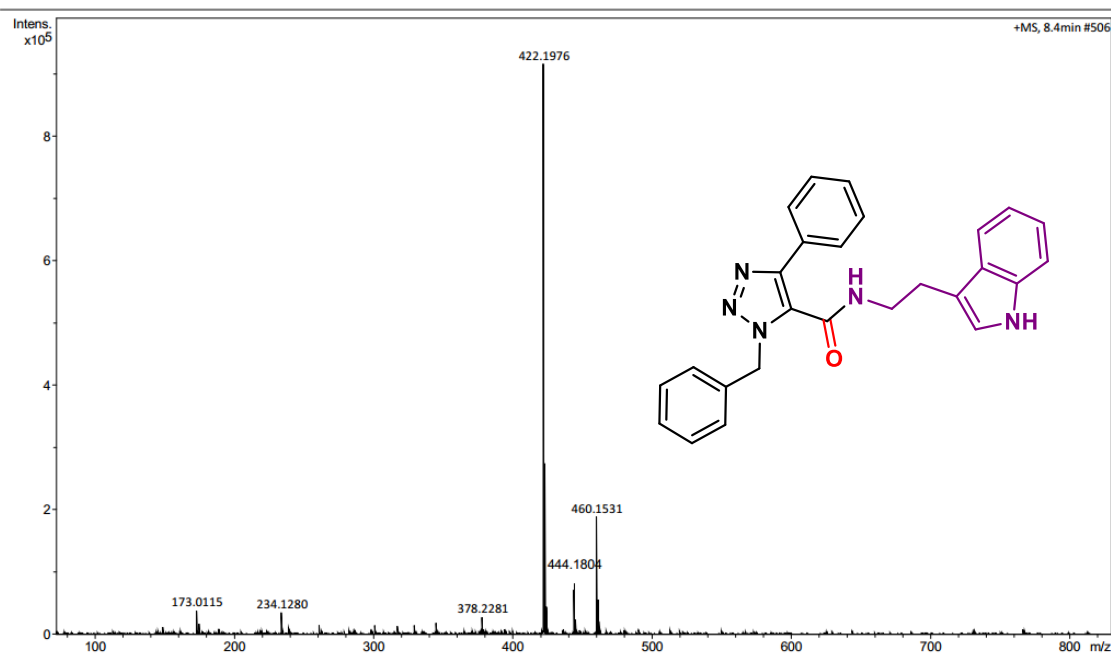
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₉H₁₈N₄O de **6af**.



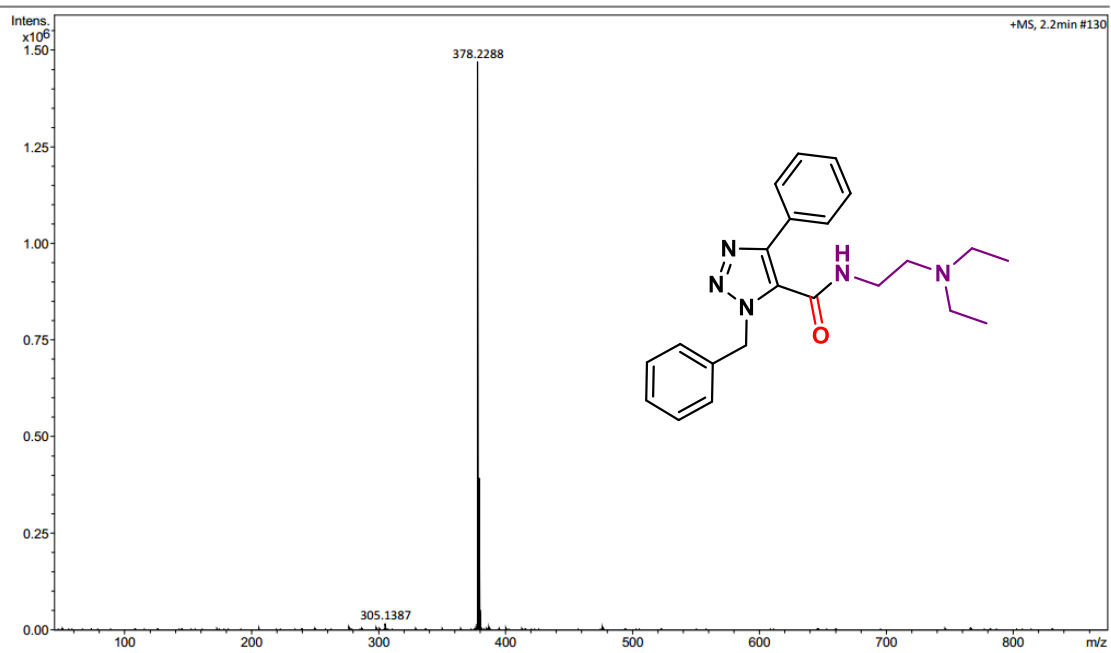
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₀H₂₂N₄O de **6ag**.



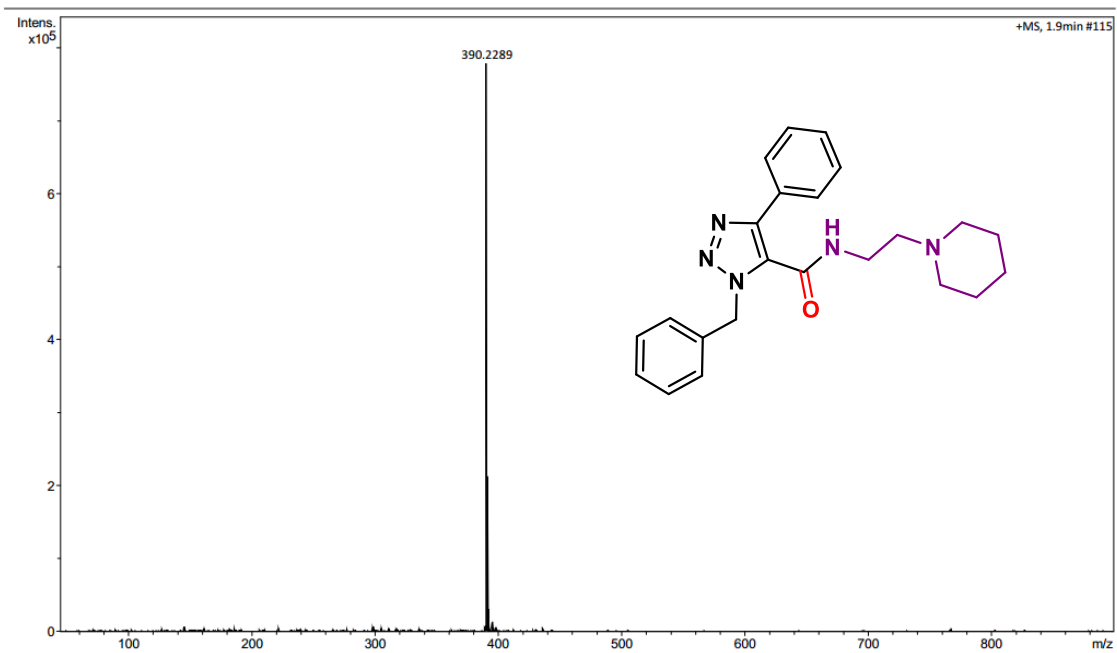
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₀H₂₂N₄O₂ de **6ah**.



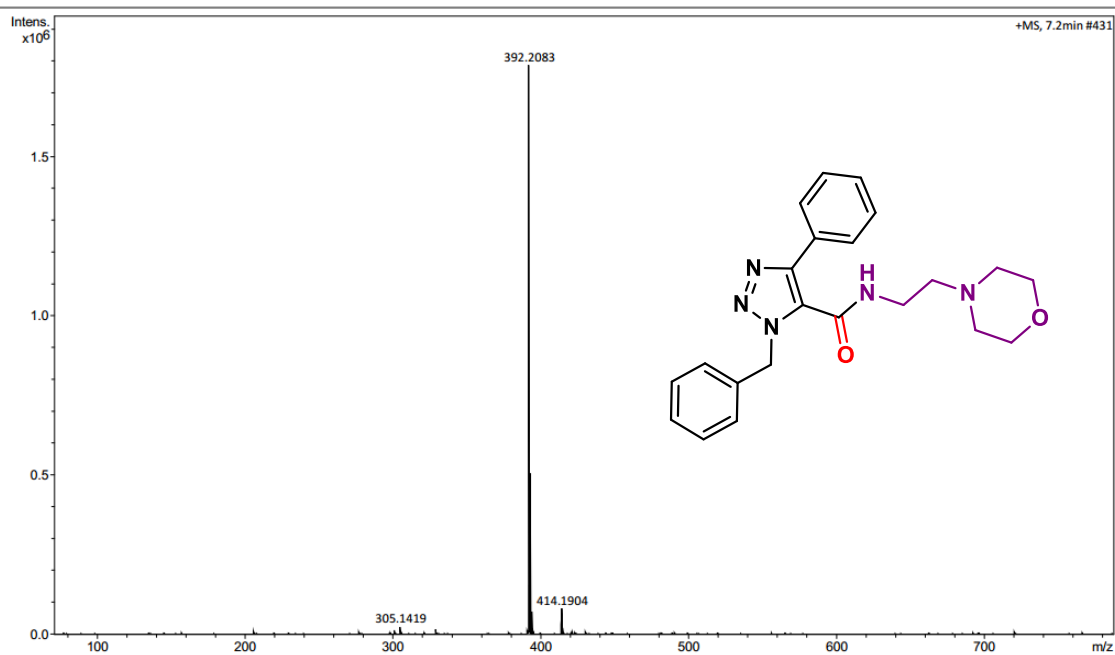
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₆H₂₃N₅O de **6ai**.



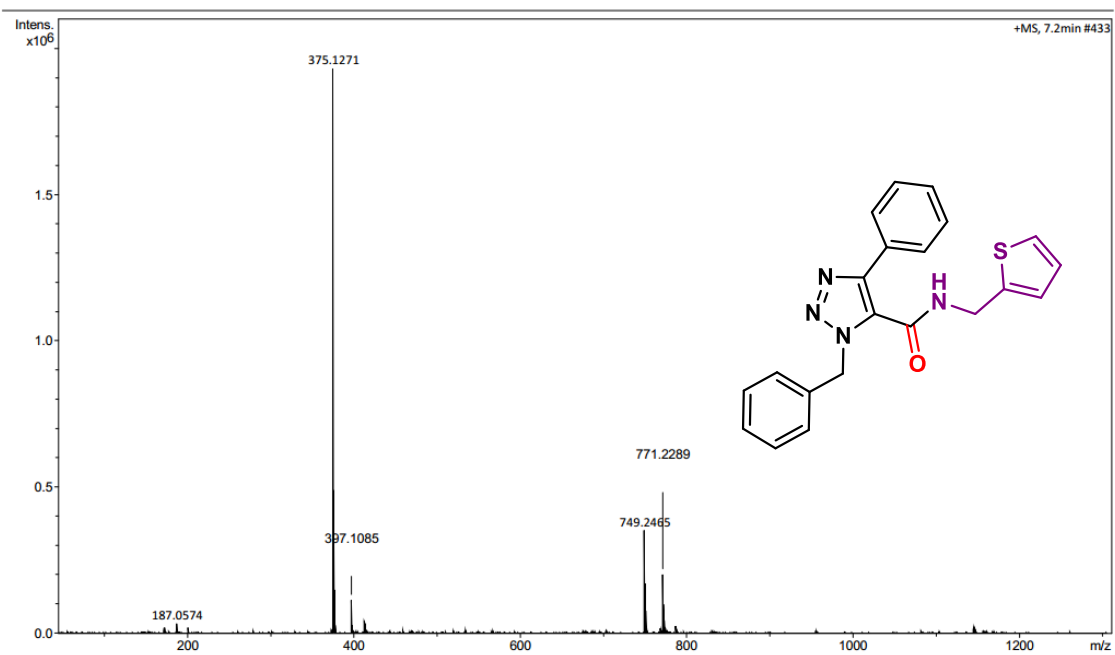
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₂H₂₇N₅O de **6aj**.



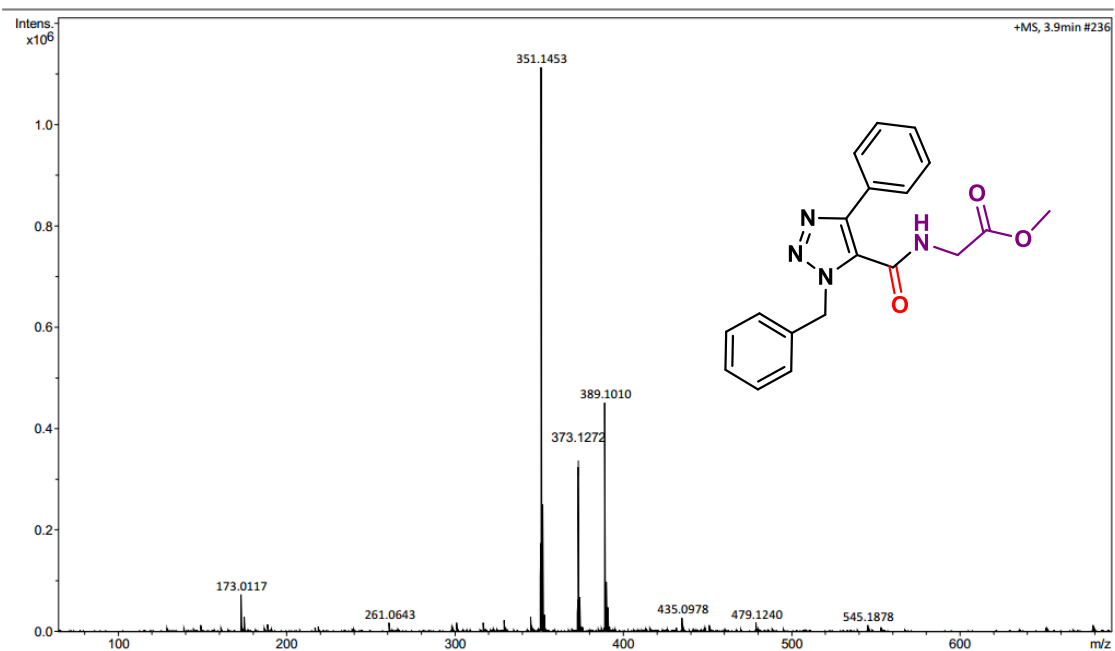
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₃H₂₇N₅O de **6ak**.



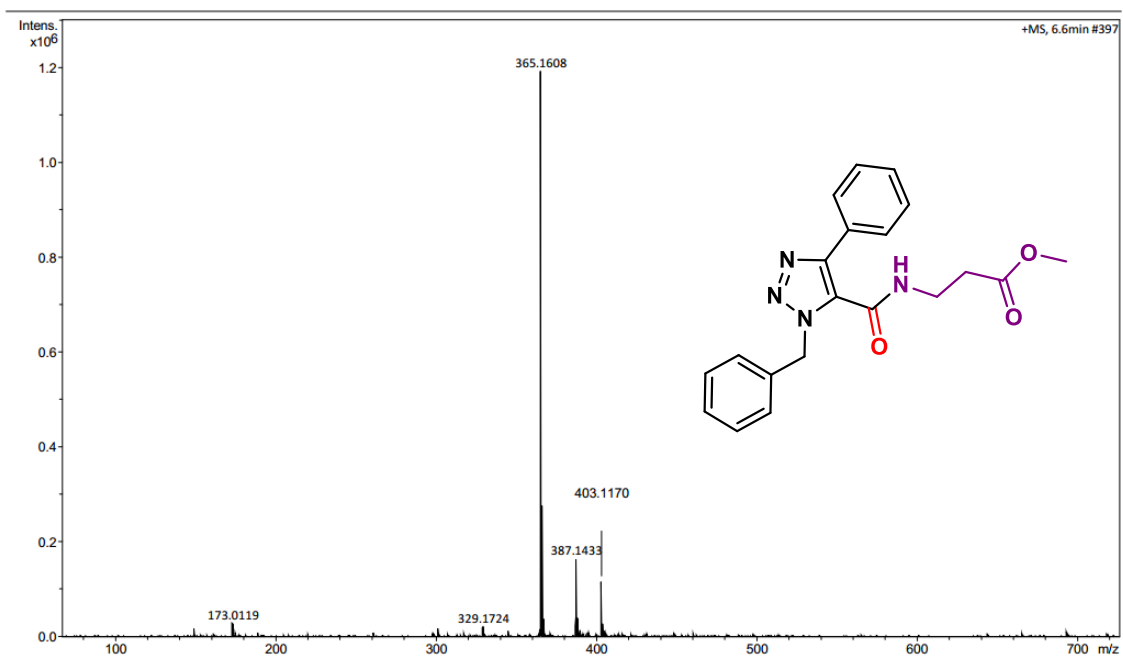
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₂H₂₅N₅O₂ de **6al**.



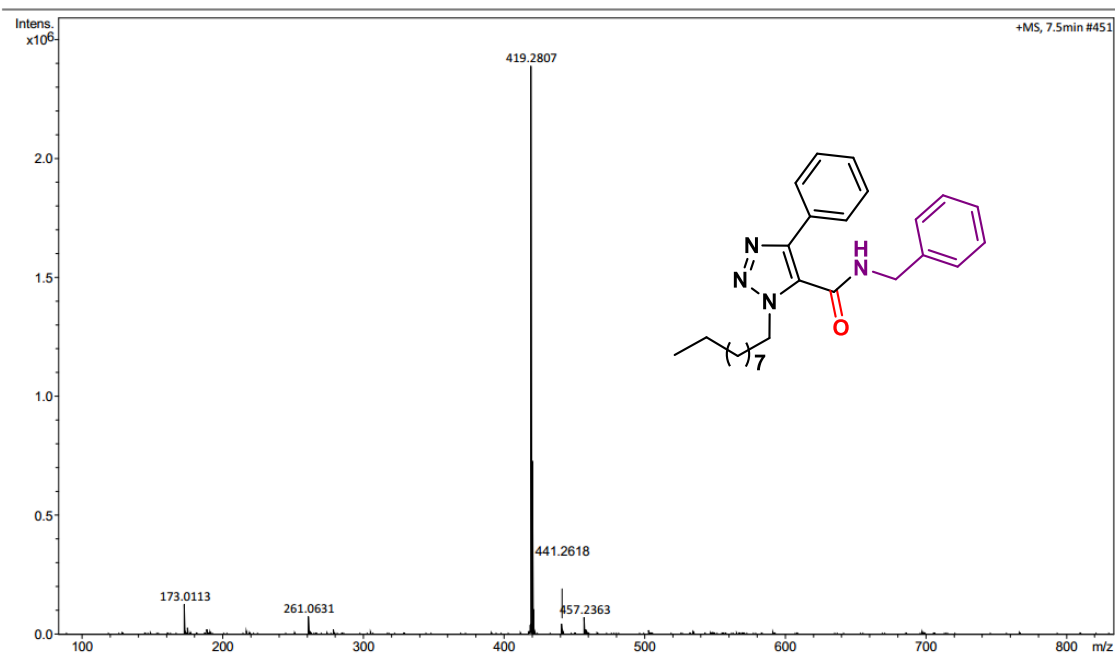
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₁H₁₈N₄OS de **6am**.



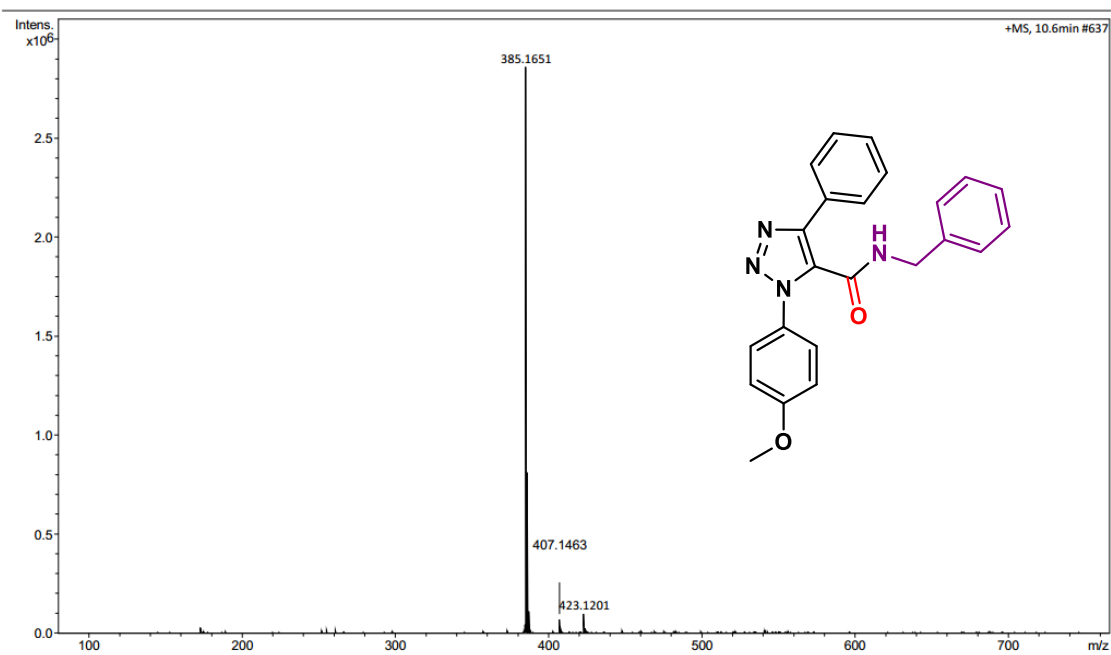
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₉H₁₈N₄O₃ de **6an**.



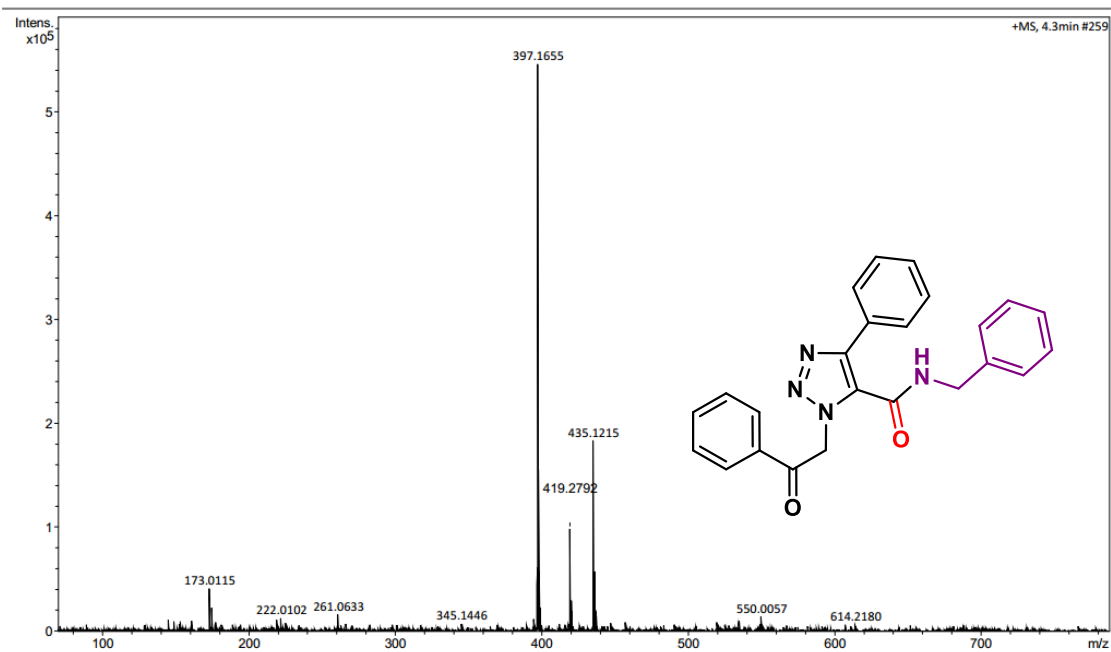
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₀H₂₀N₄O₃ de **6ao**.



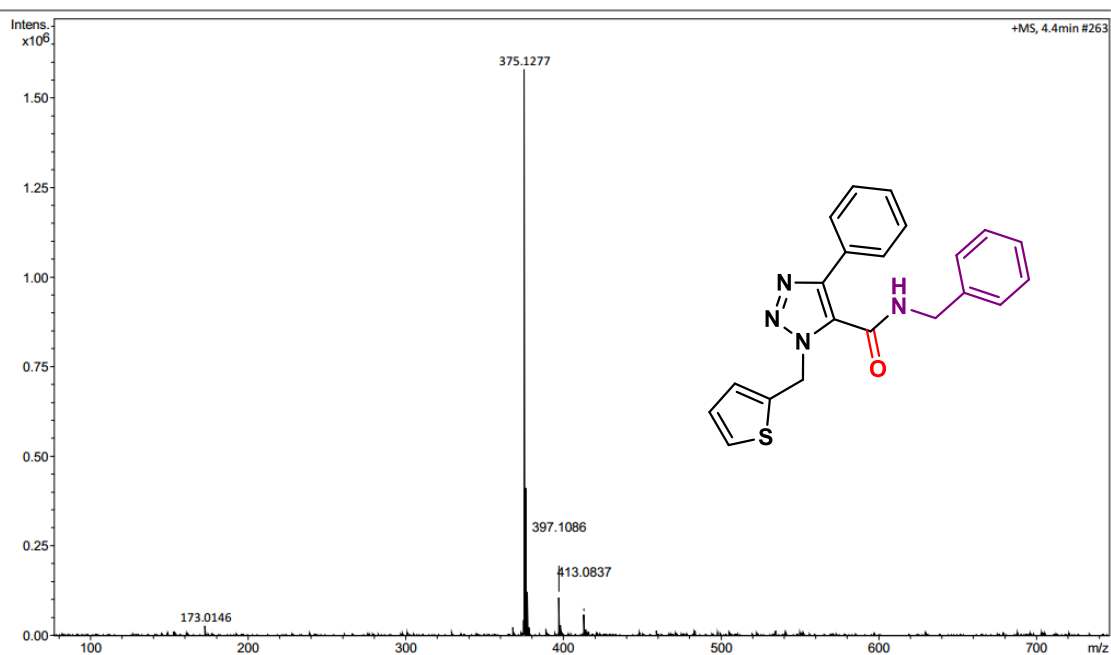
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₆H₃₄N₄O de **6ba**.



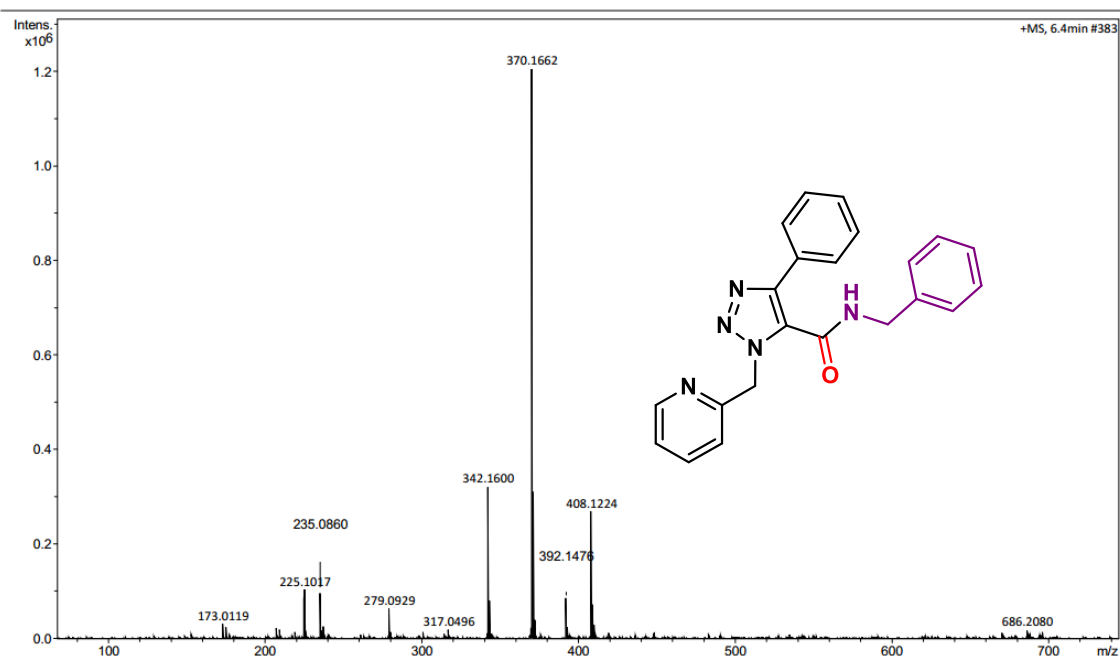
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₃H₂₀N₄O₂ de **6ca**.



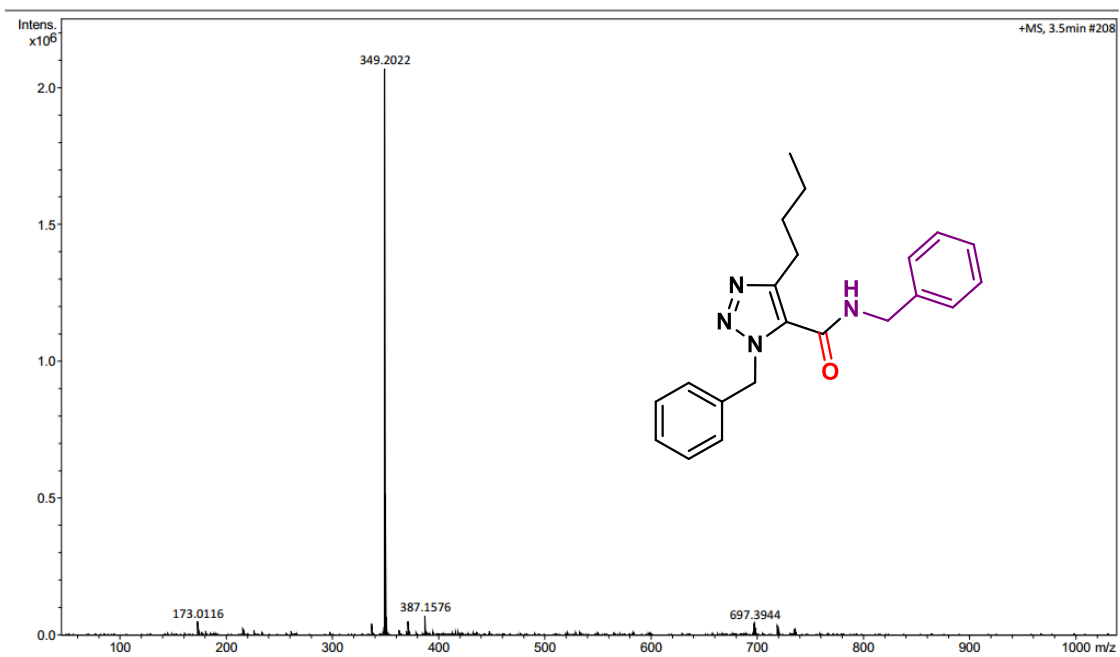
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₄H₂₀N₄O₂ de **6da**.



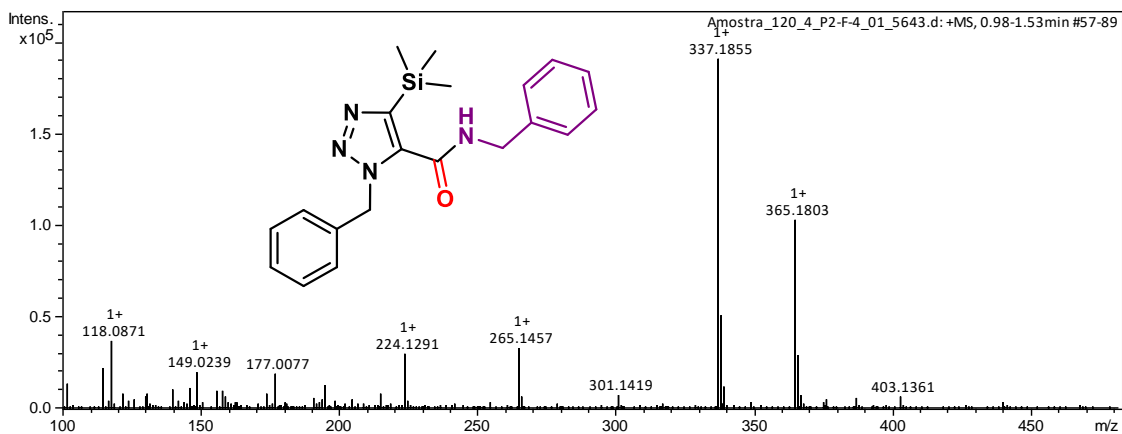
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₁H₁₈N₄OS de **6ea**.



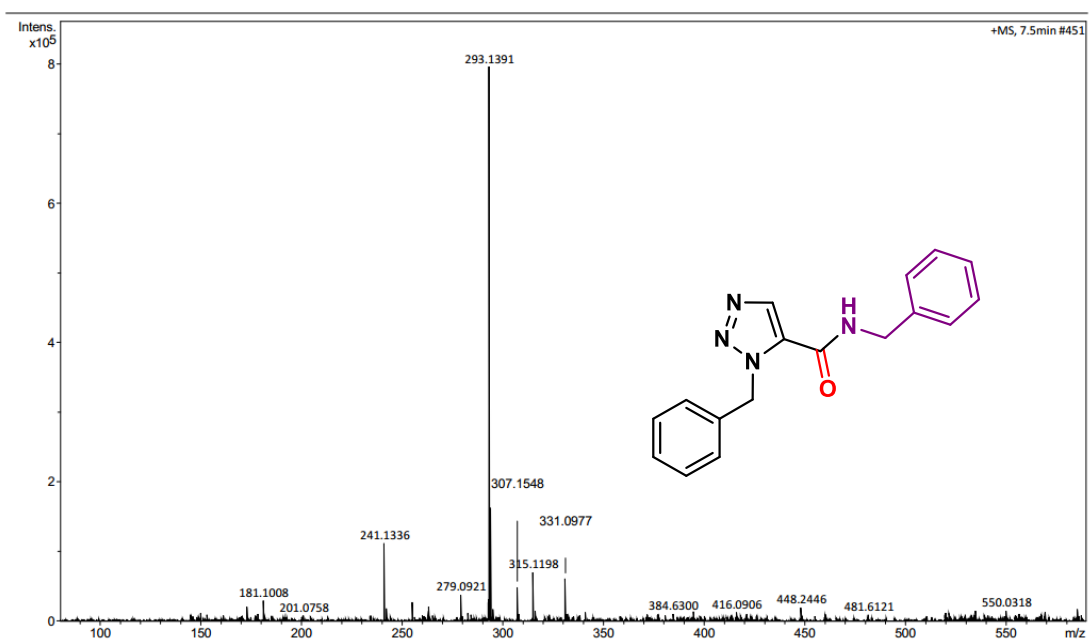
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₂H₁₉N₅O de **6fa**.



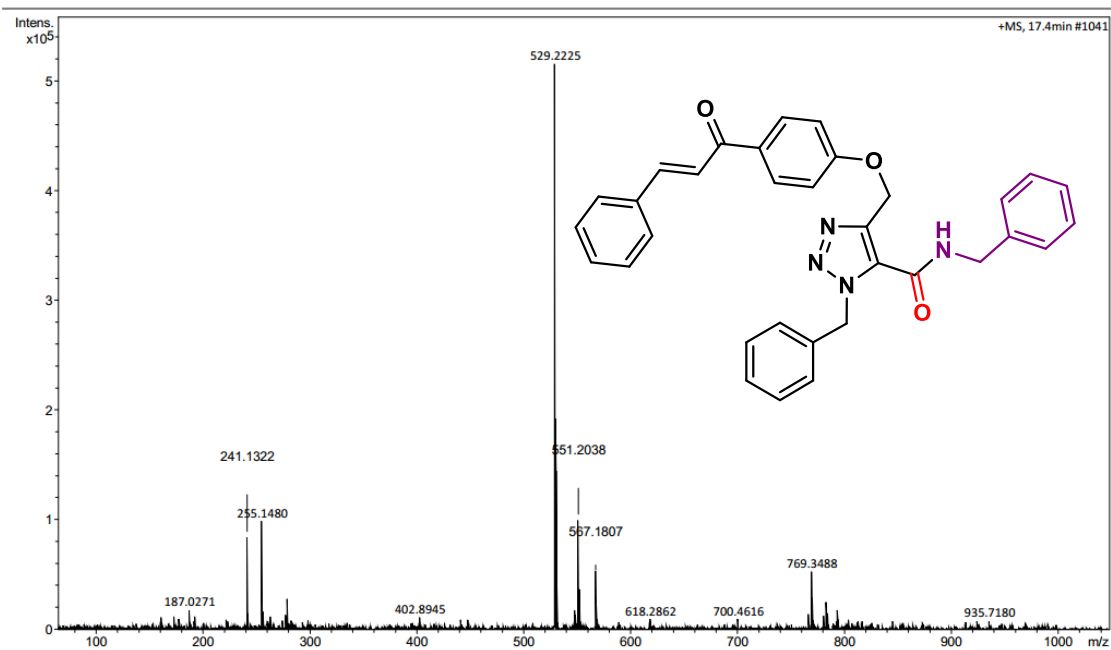
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₁H₂₄N₄O de **6ga**.



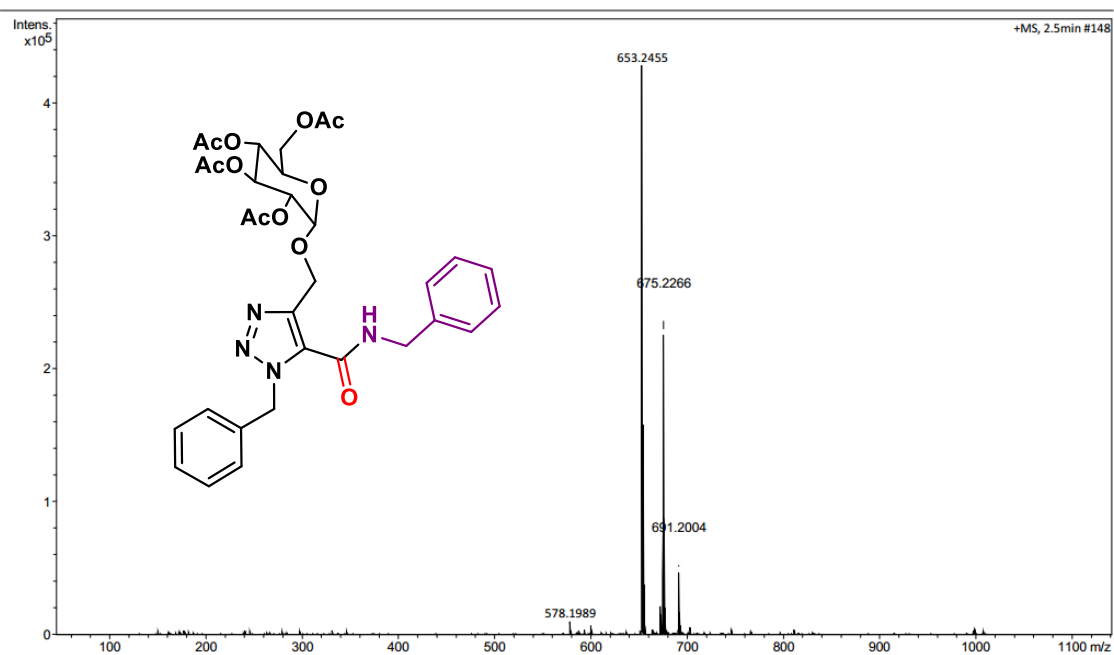
HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ para $C_{20}H_{24}N_4OSi$ de **6ha**.



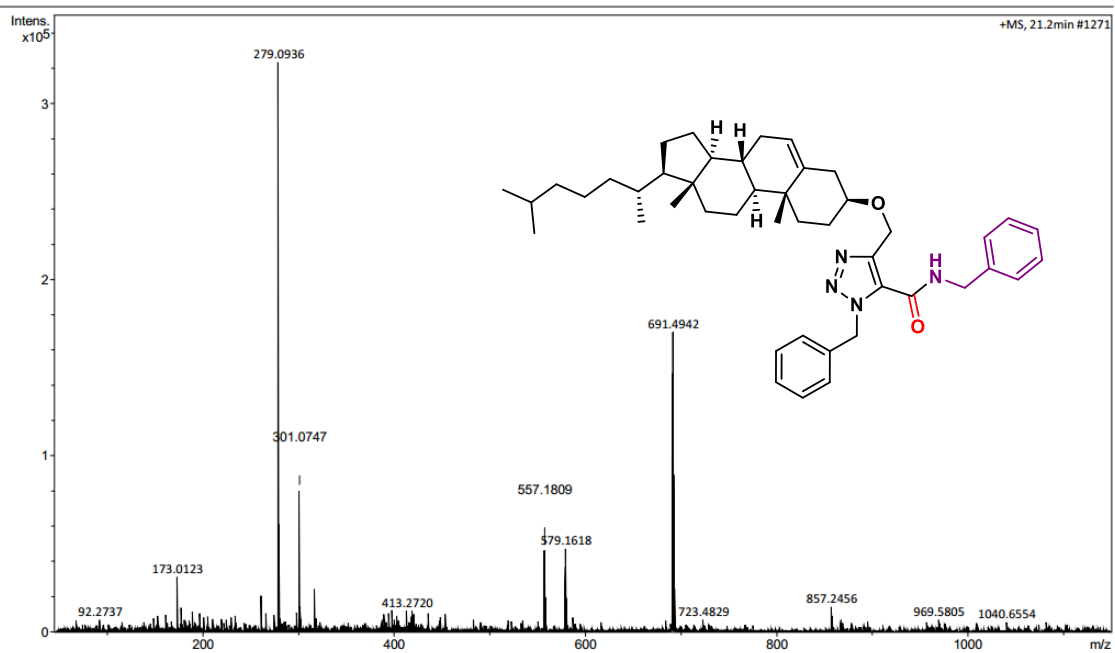
HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ para $C_{17}H_{16}N_4O$ de **6ia**.



HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₃₃H₂₈N₄O₃ de **6ja**.

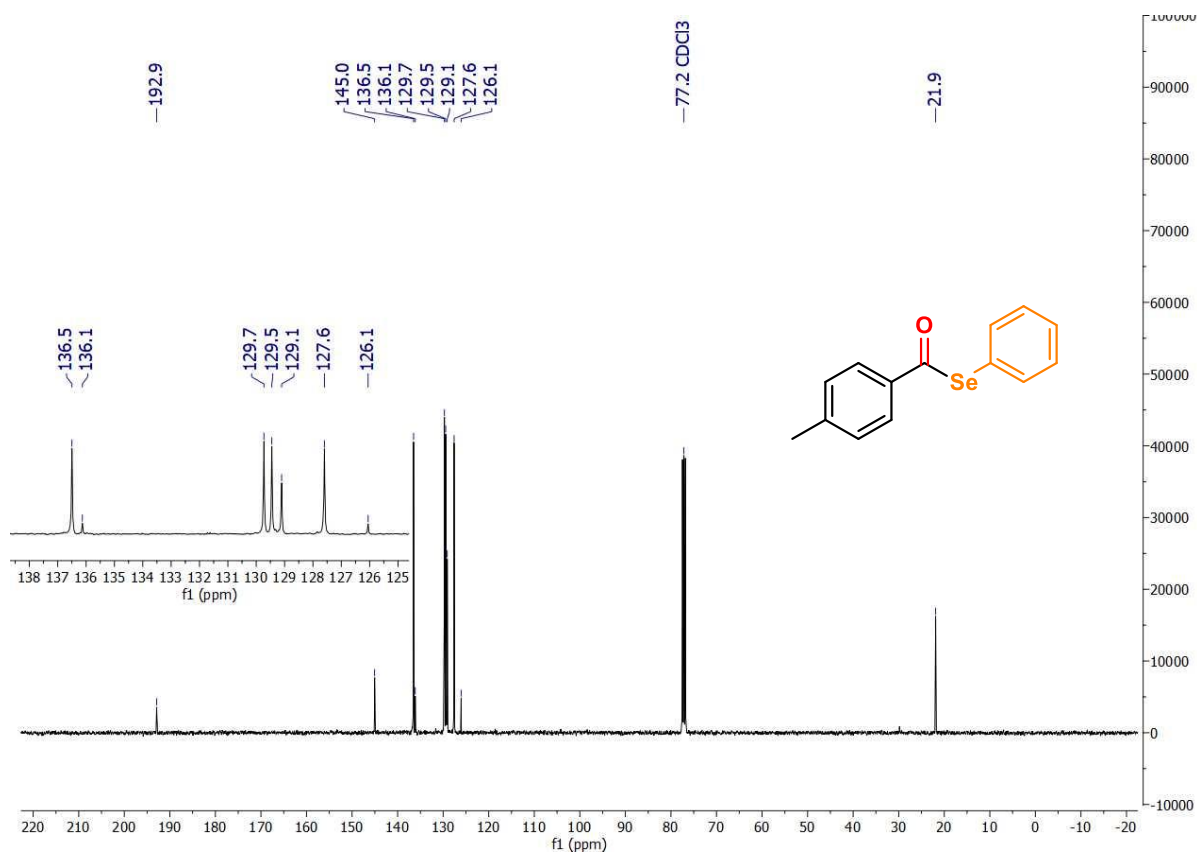
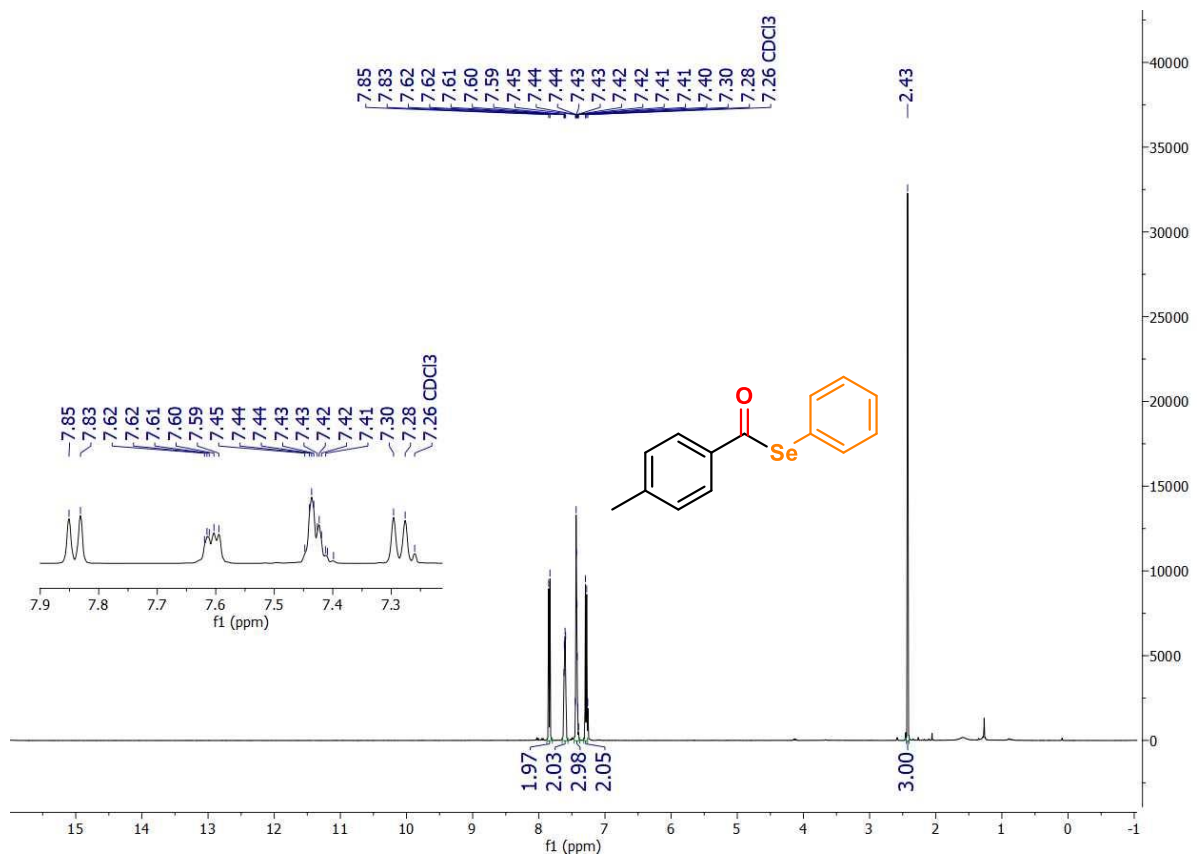


HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₃₂H₃₆N₄O₁₁ de **6ka**.

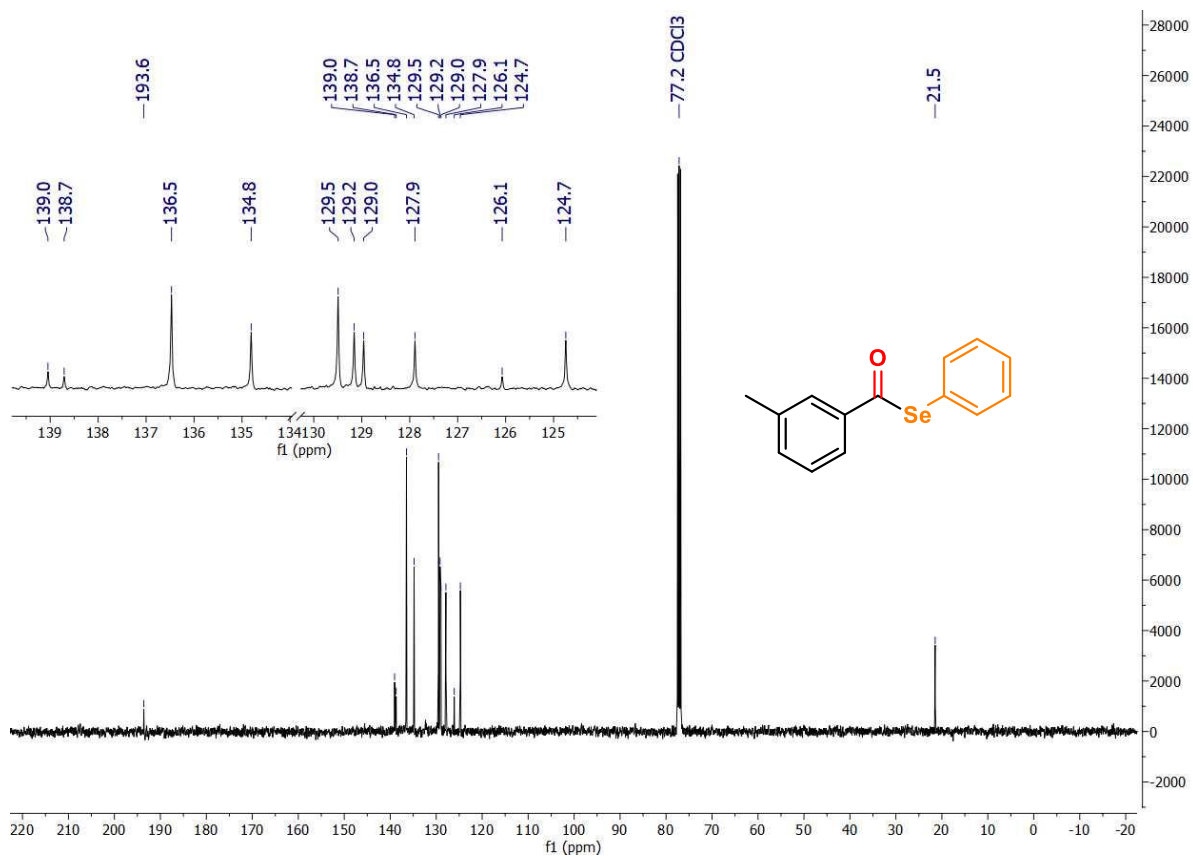
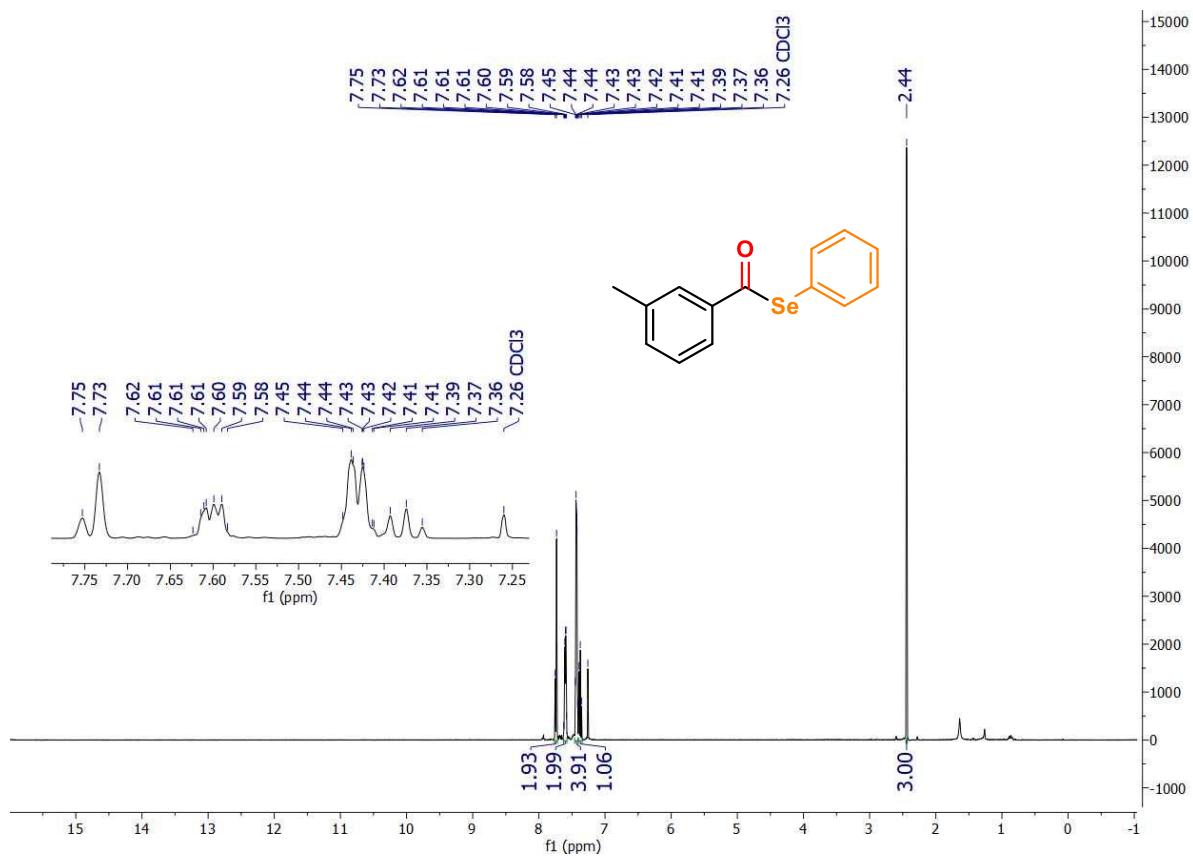


HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ para $C_{45}H_{62}N_4O_2$ de **6la**.

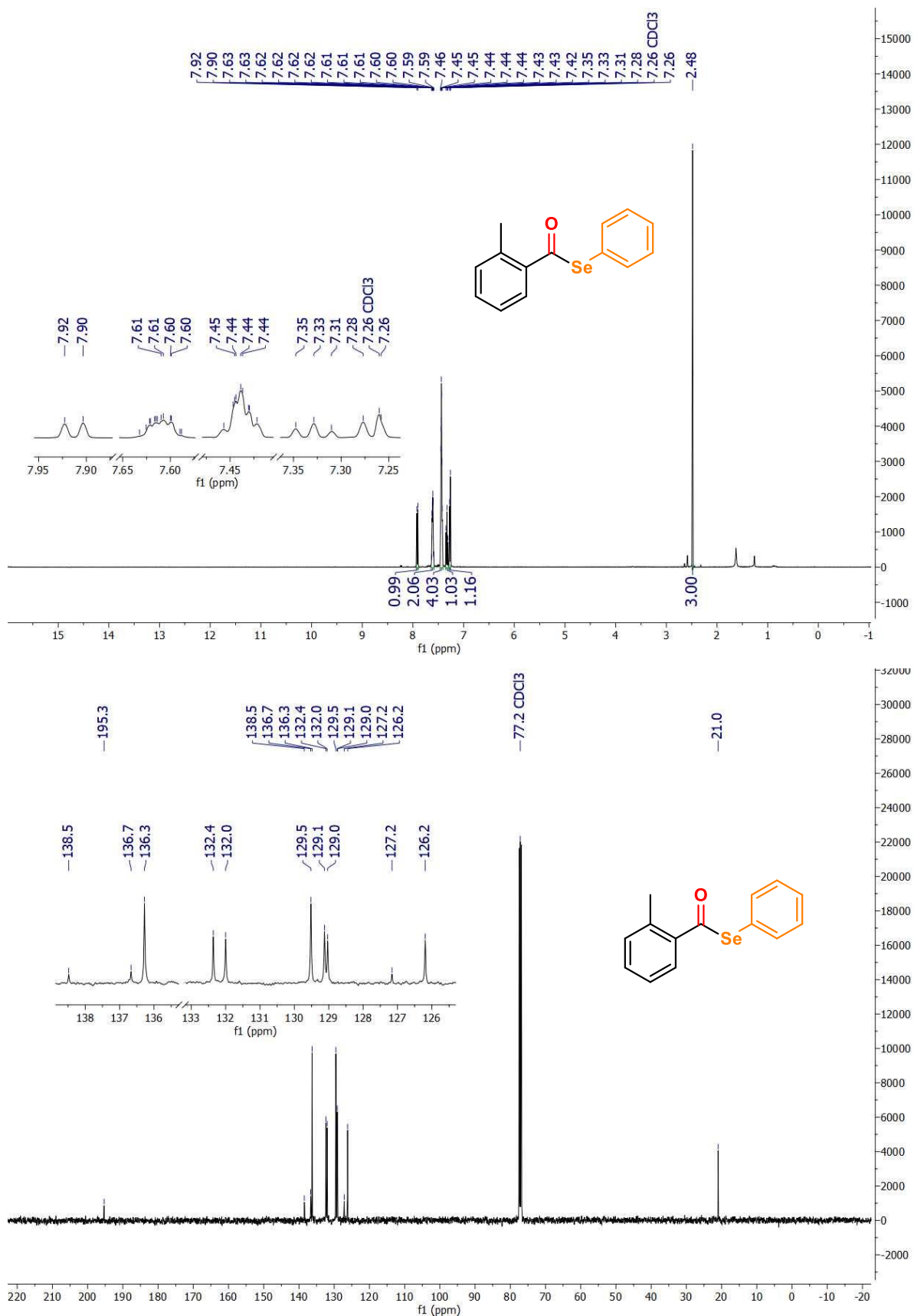
**ANEXO II – Espectros de RMN e de Massas de
Alta Resolução Referente ao Trabalho de
Síntese de Calcogenoésteres**



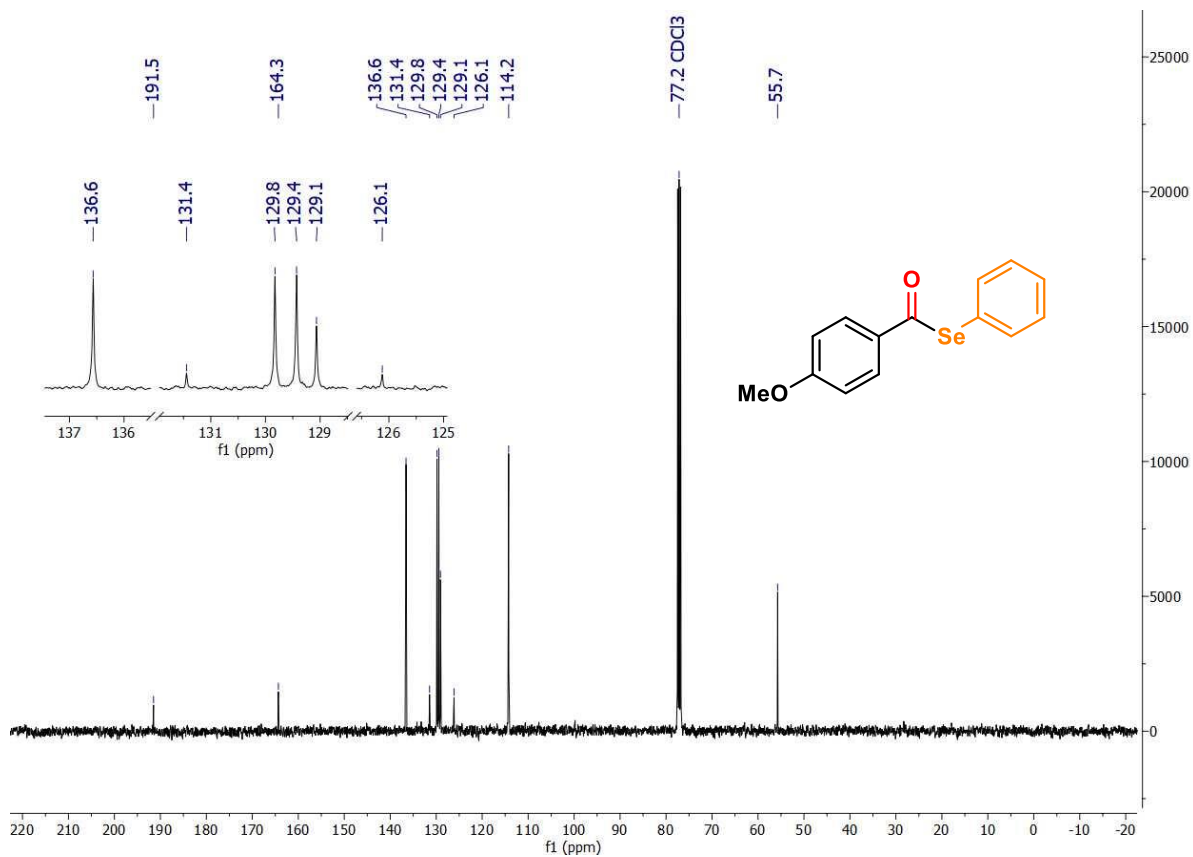
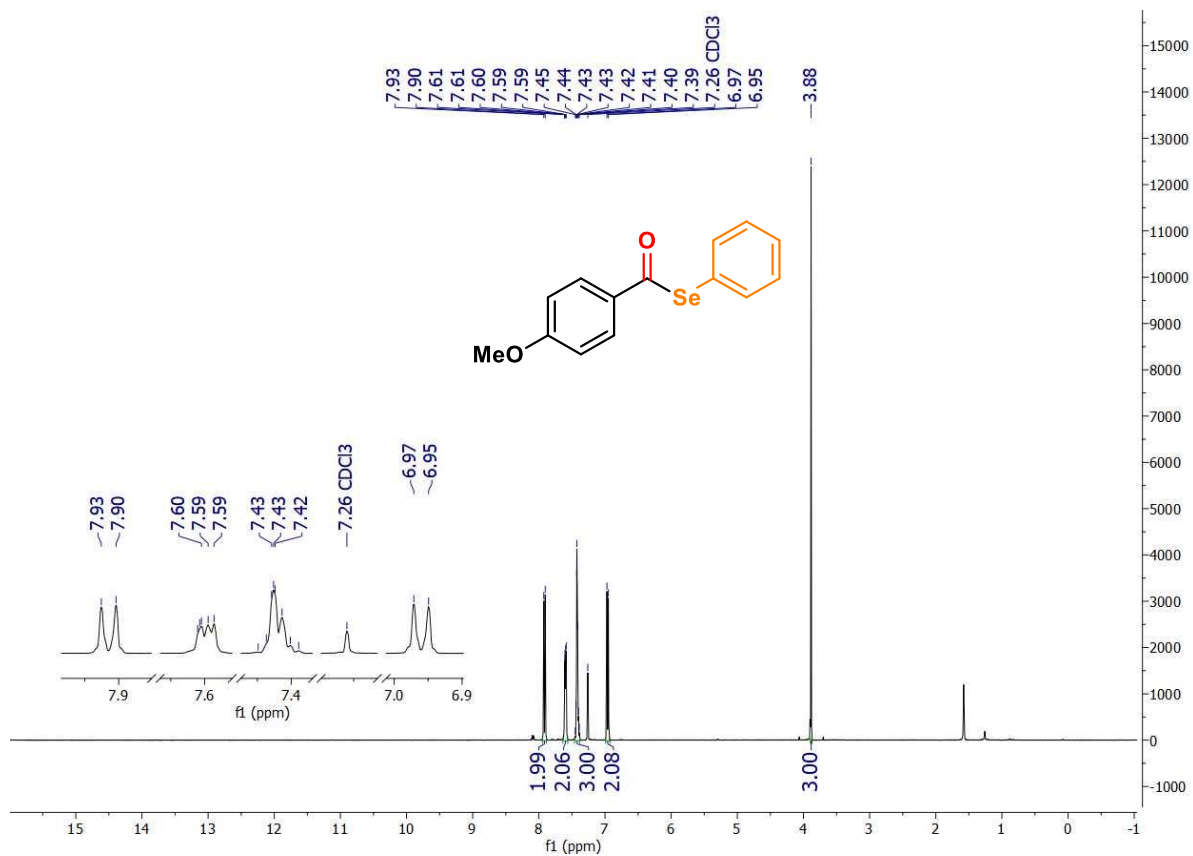
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3aa**.



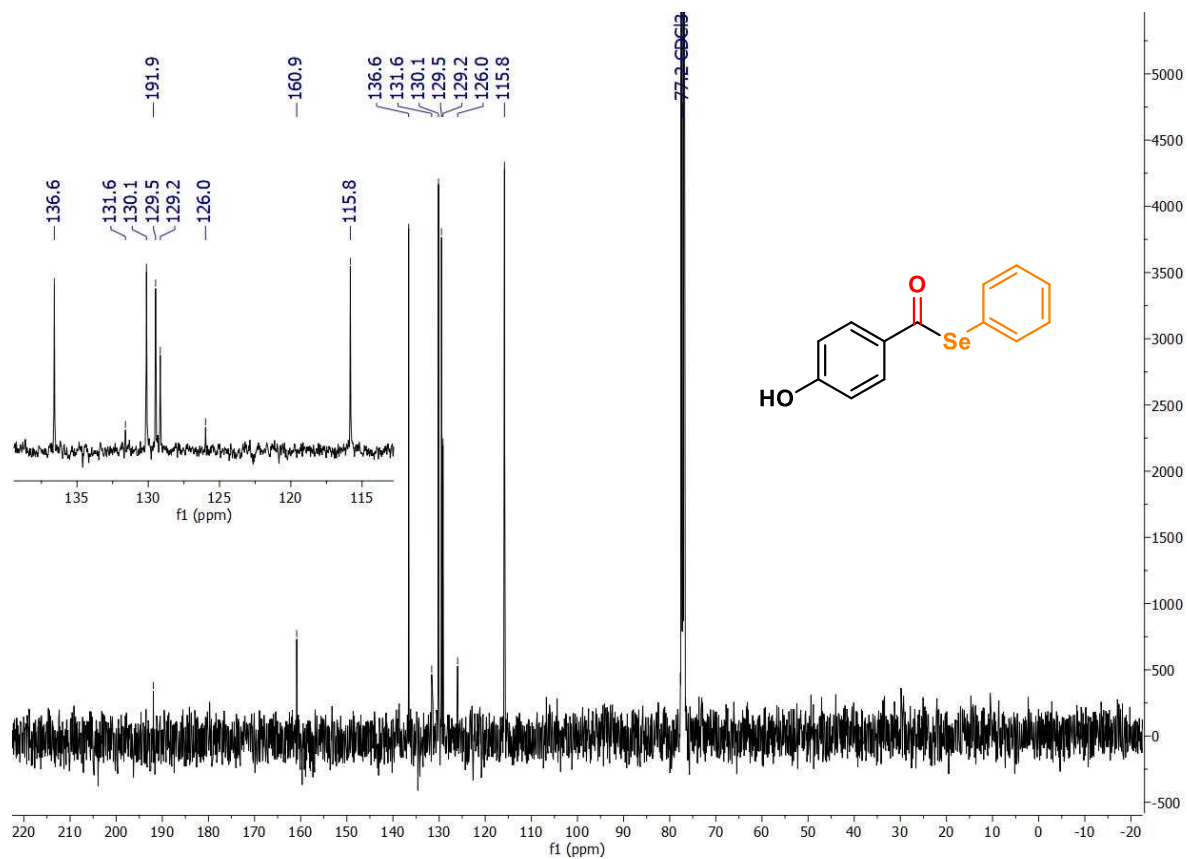
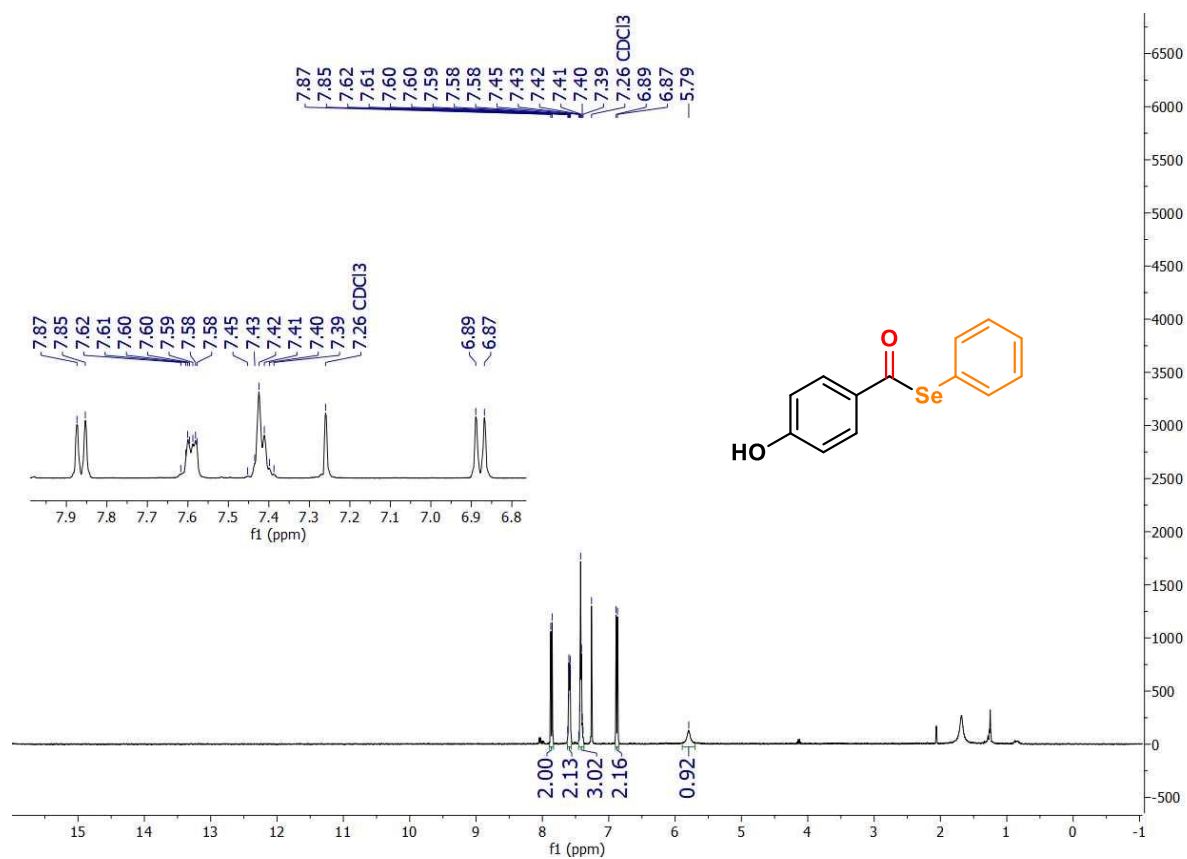
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3ba**.



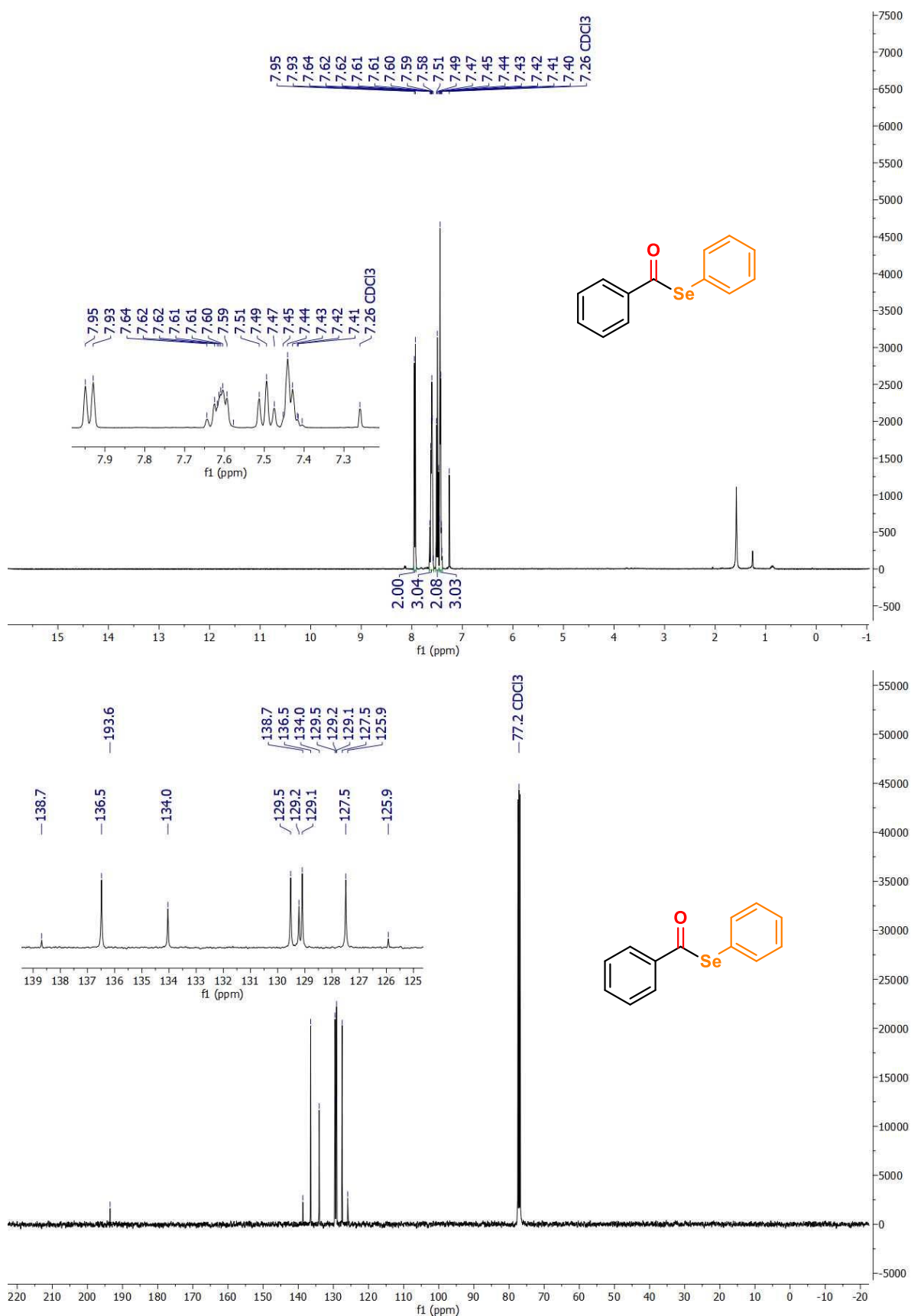
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3ca**.



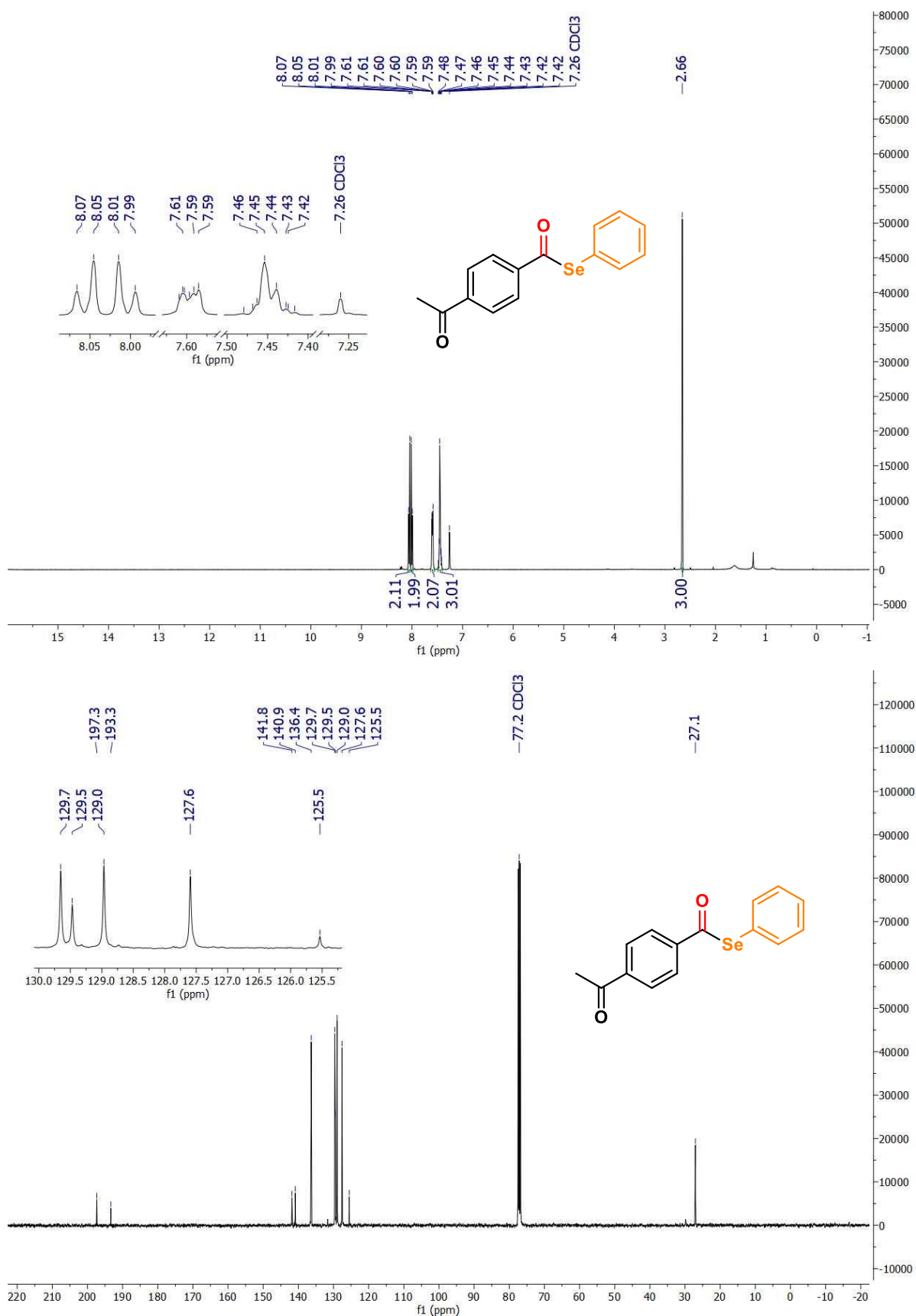
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3da**.



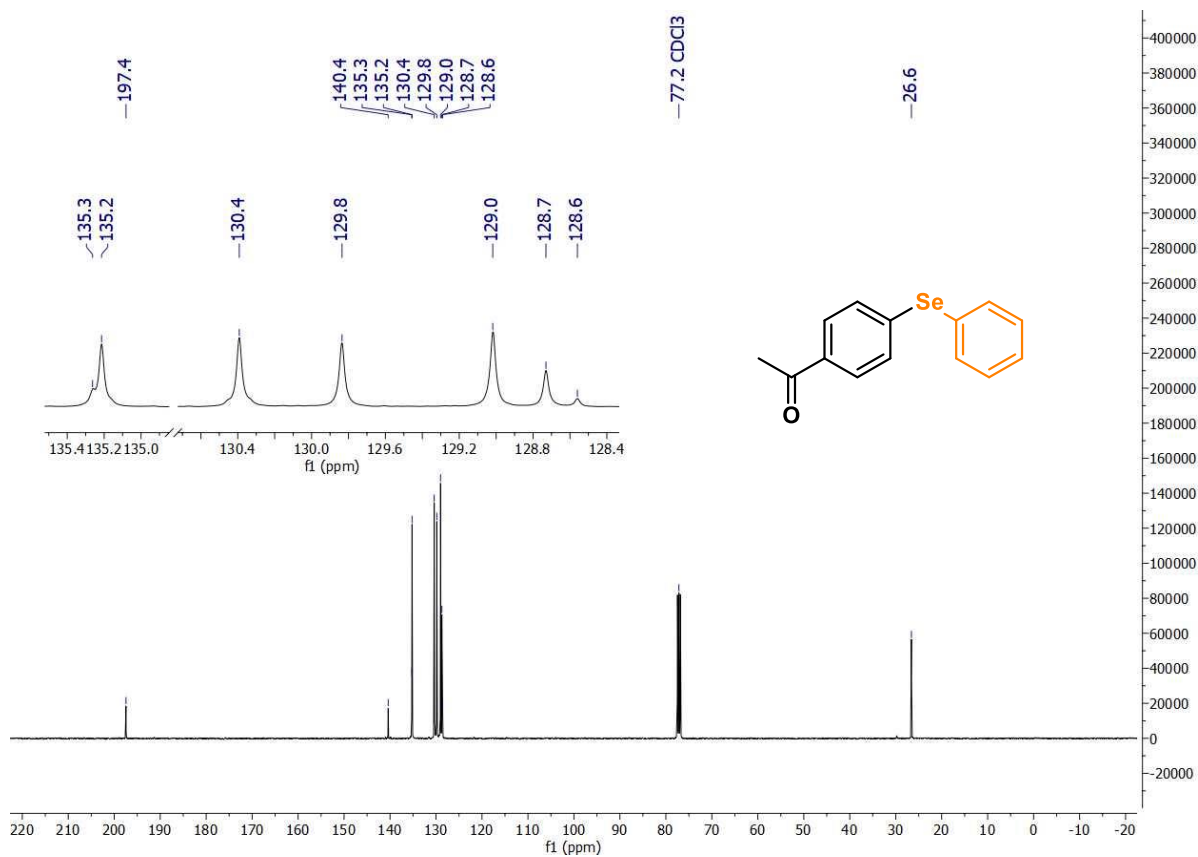
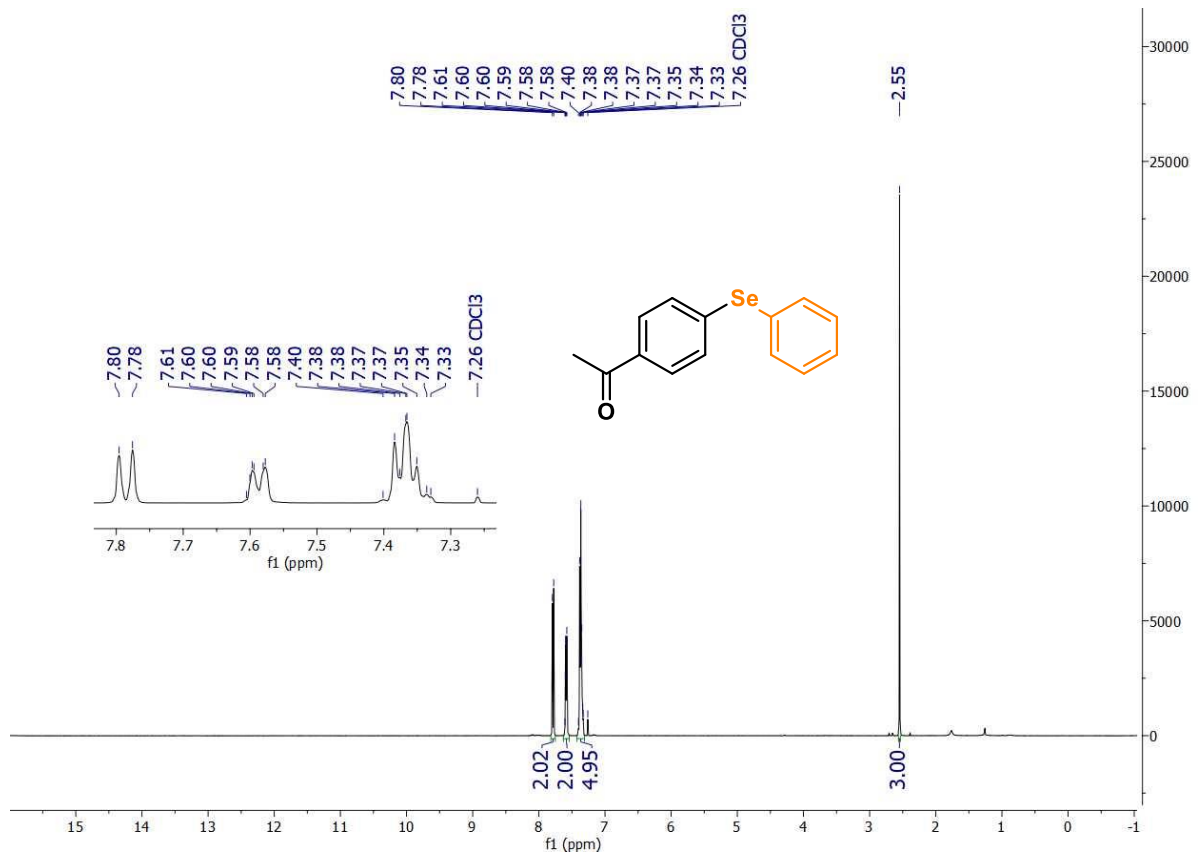
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3fa**.



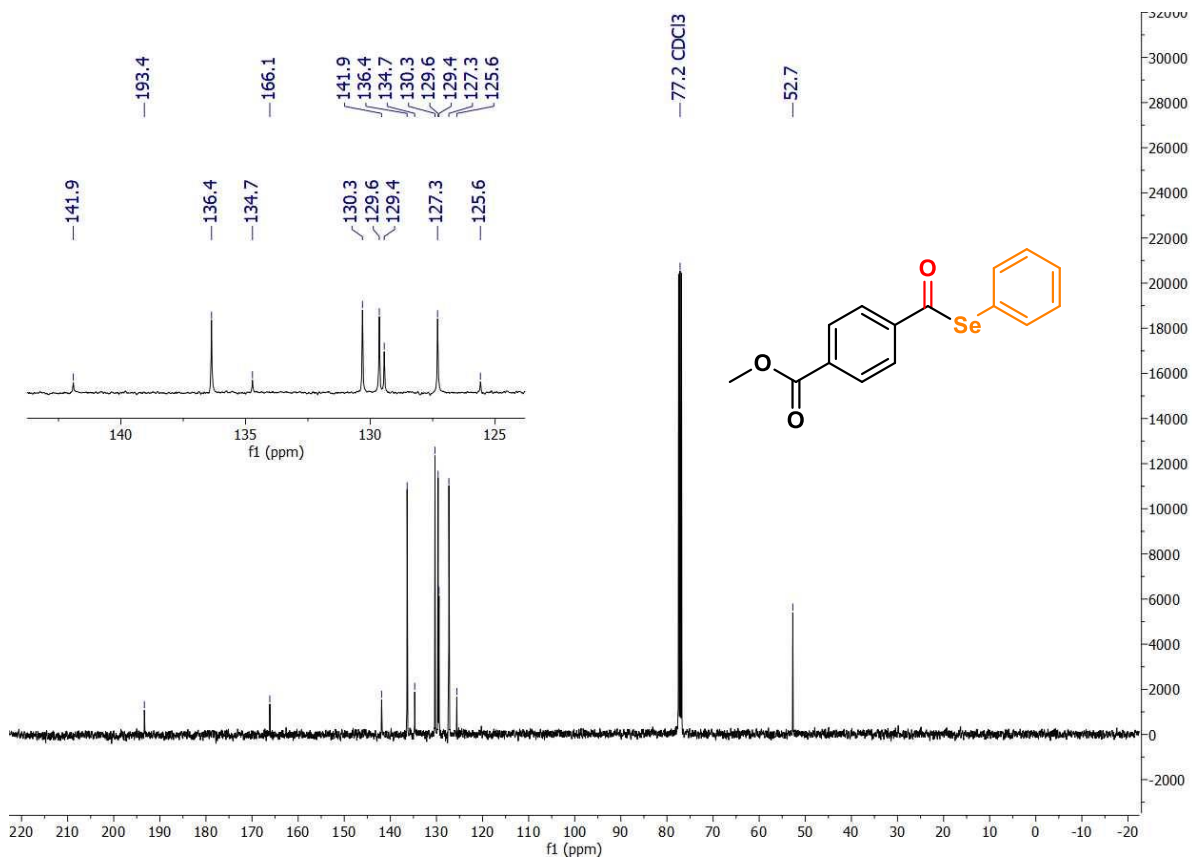
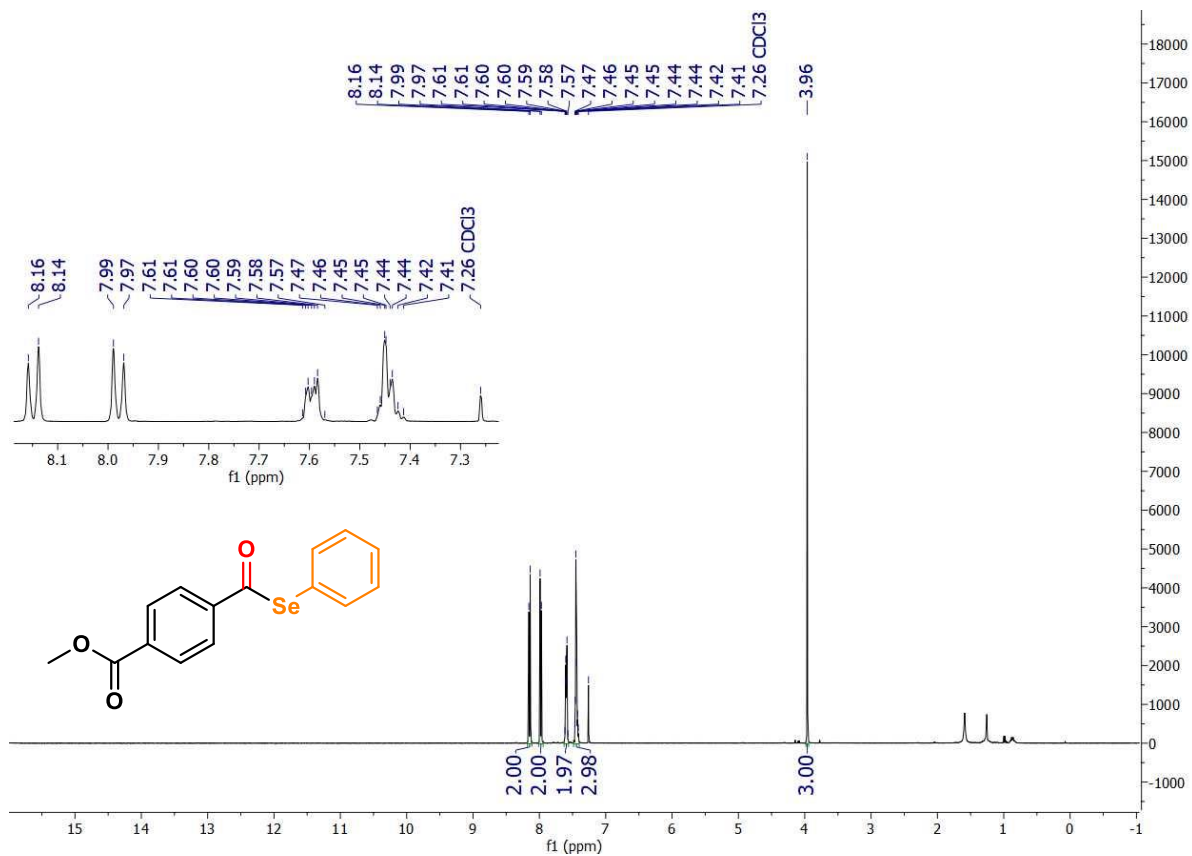
Espectros de RMN de ^1H (400MHz) e ^{13}C (101MHz) em CDCl_3 do composto **3ga**.



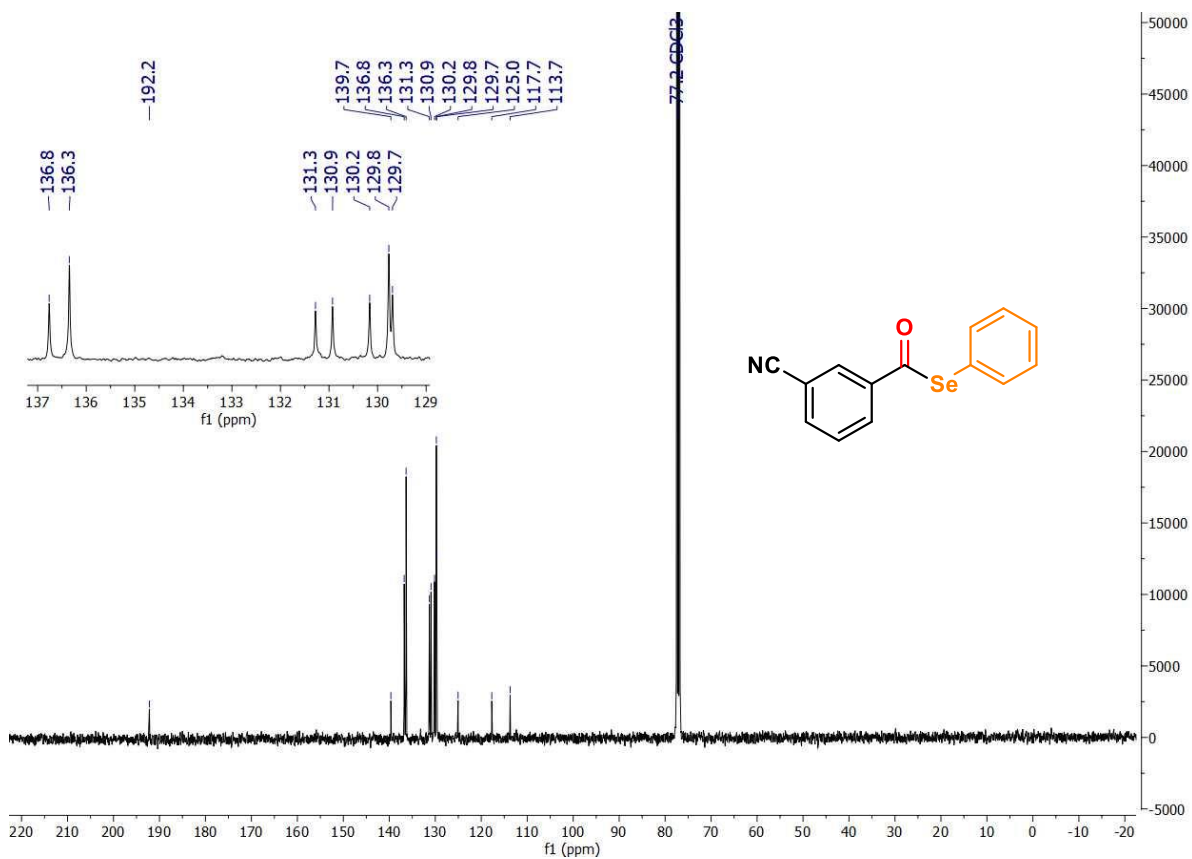
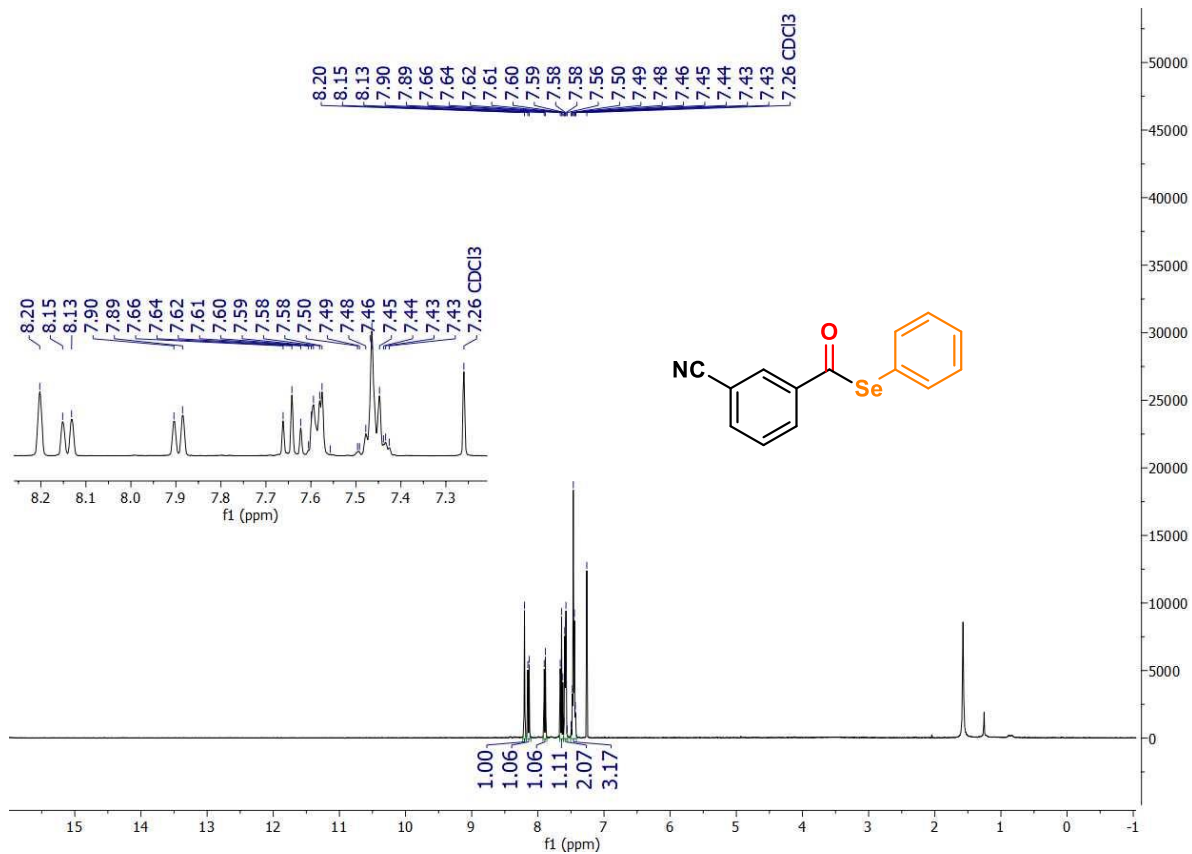
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3ha**.



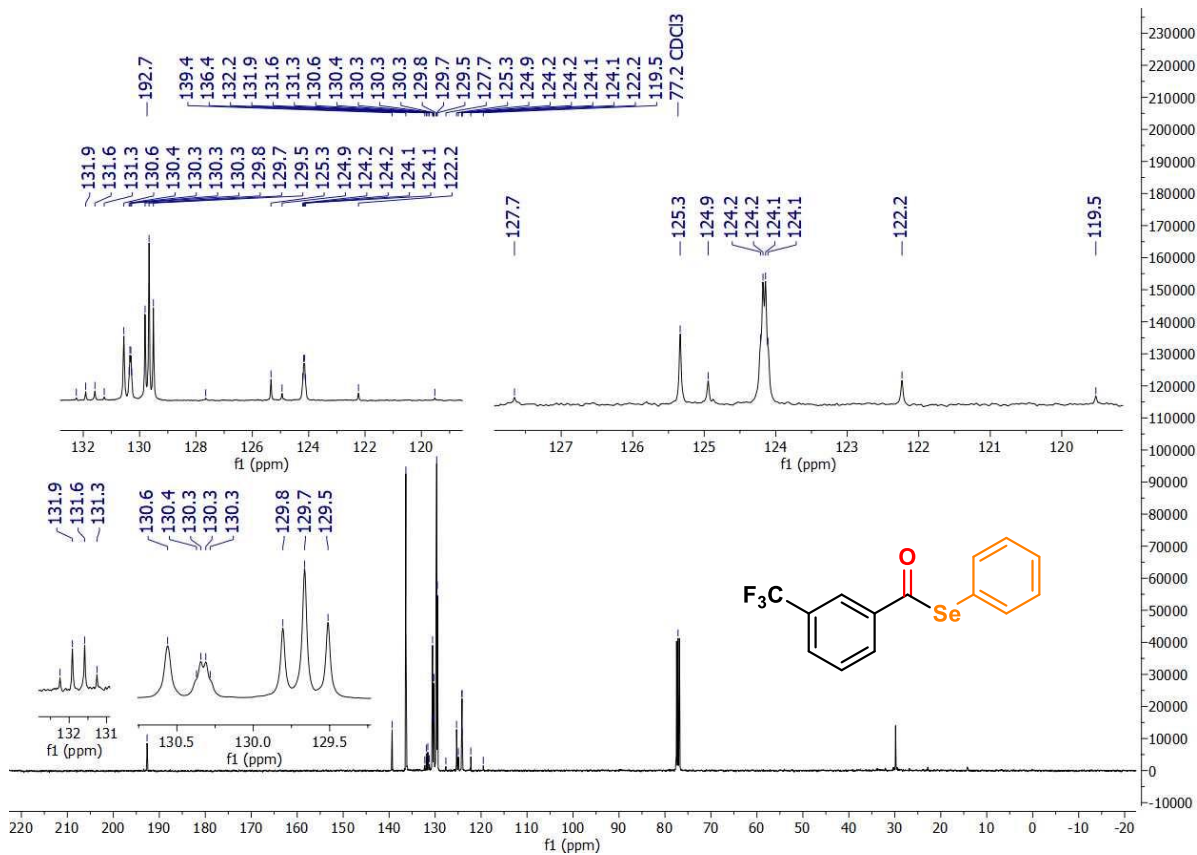
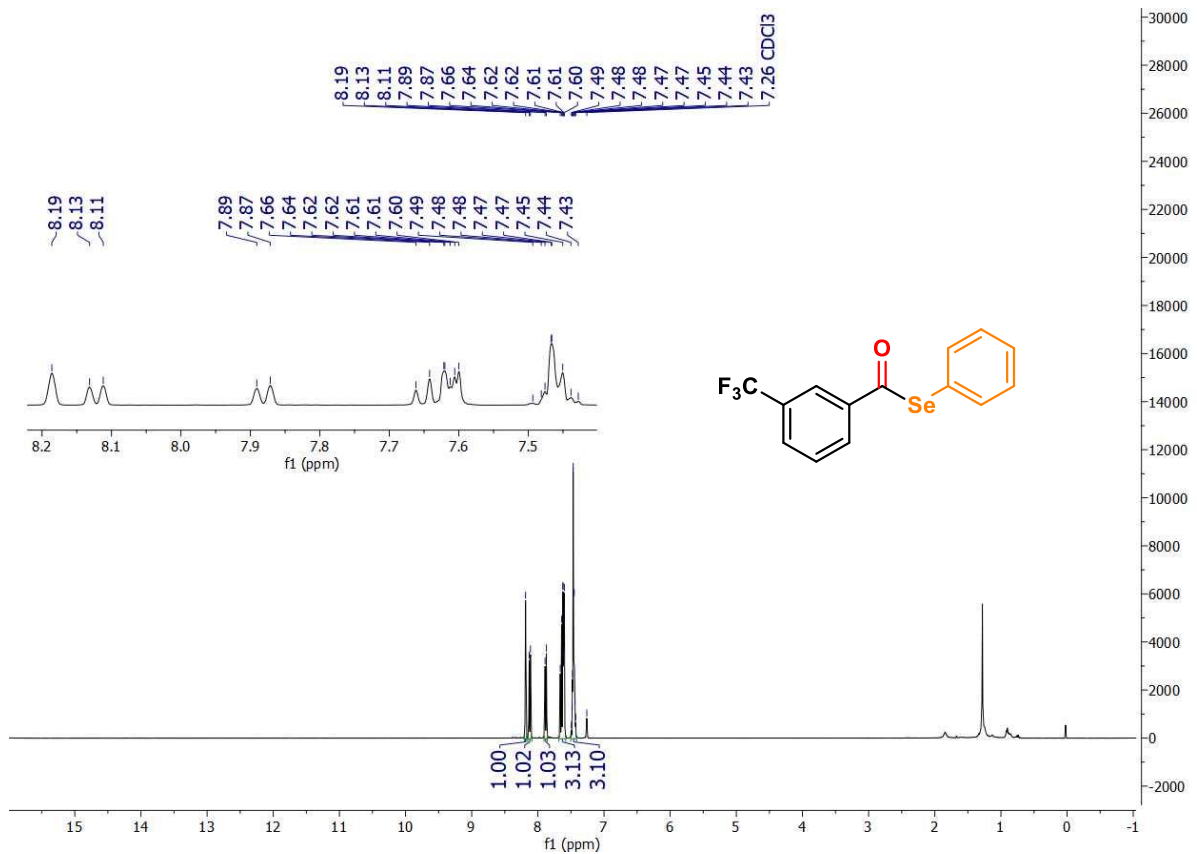
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **4ha**.



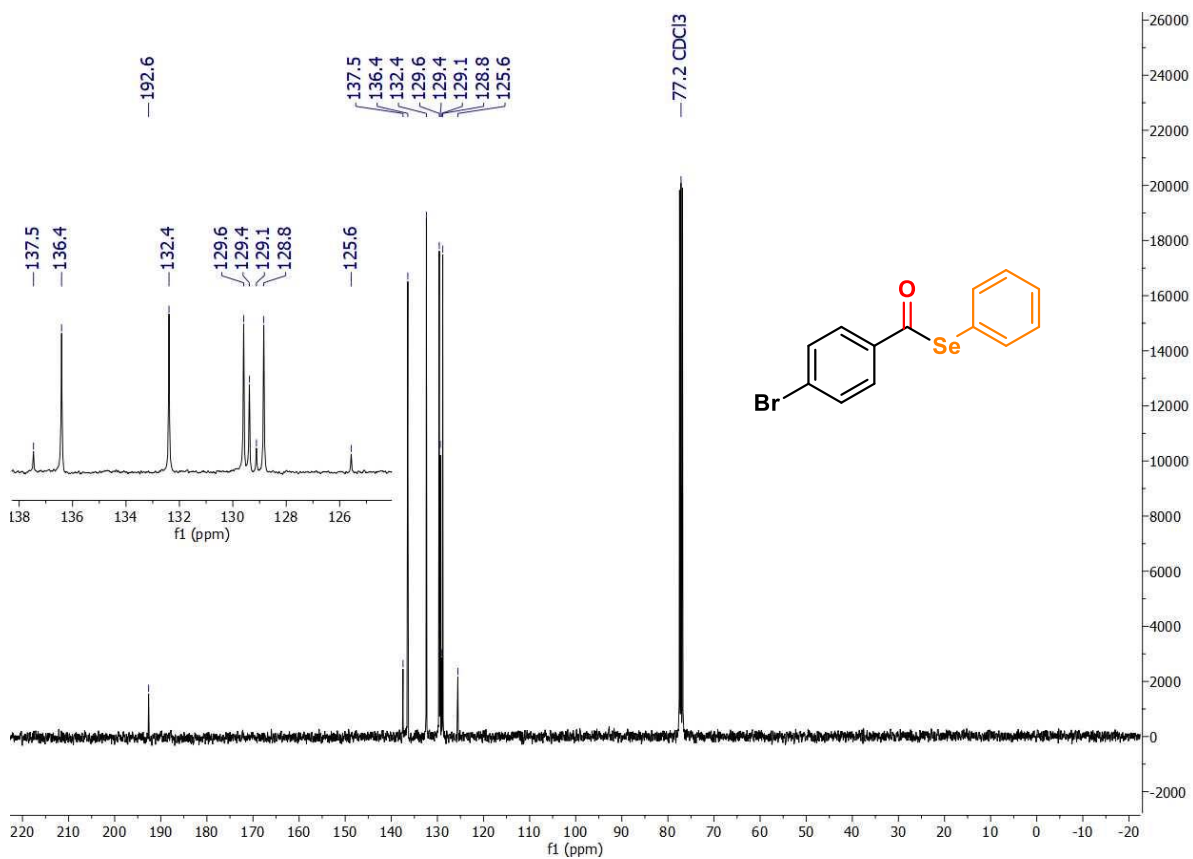
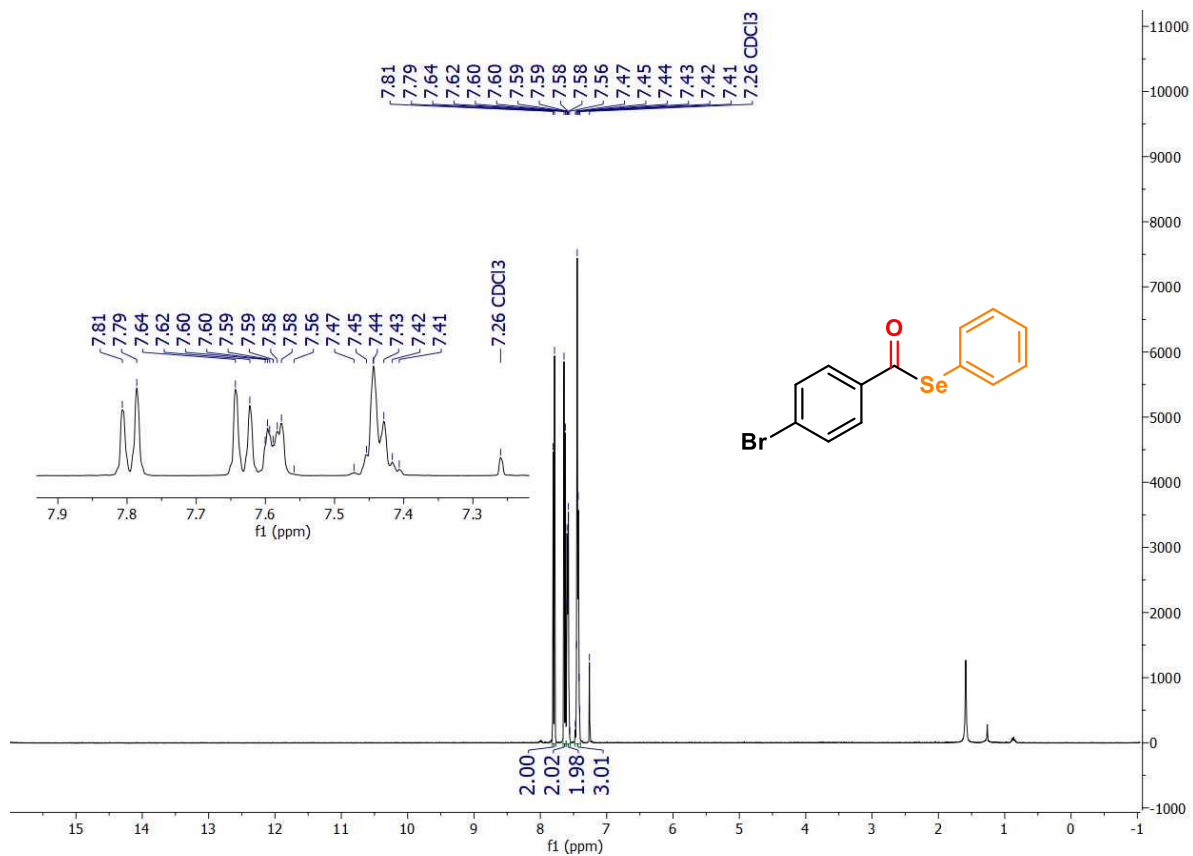
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3ia**.



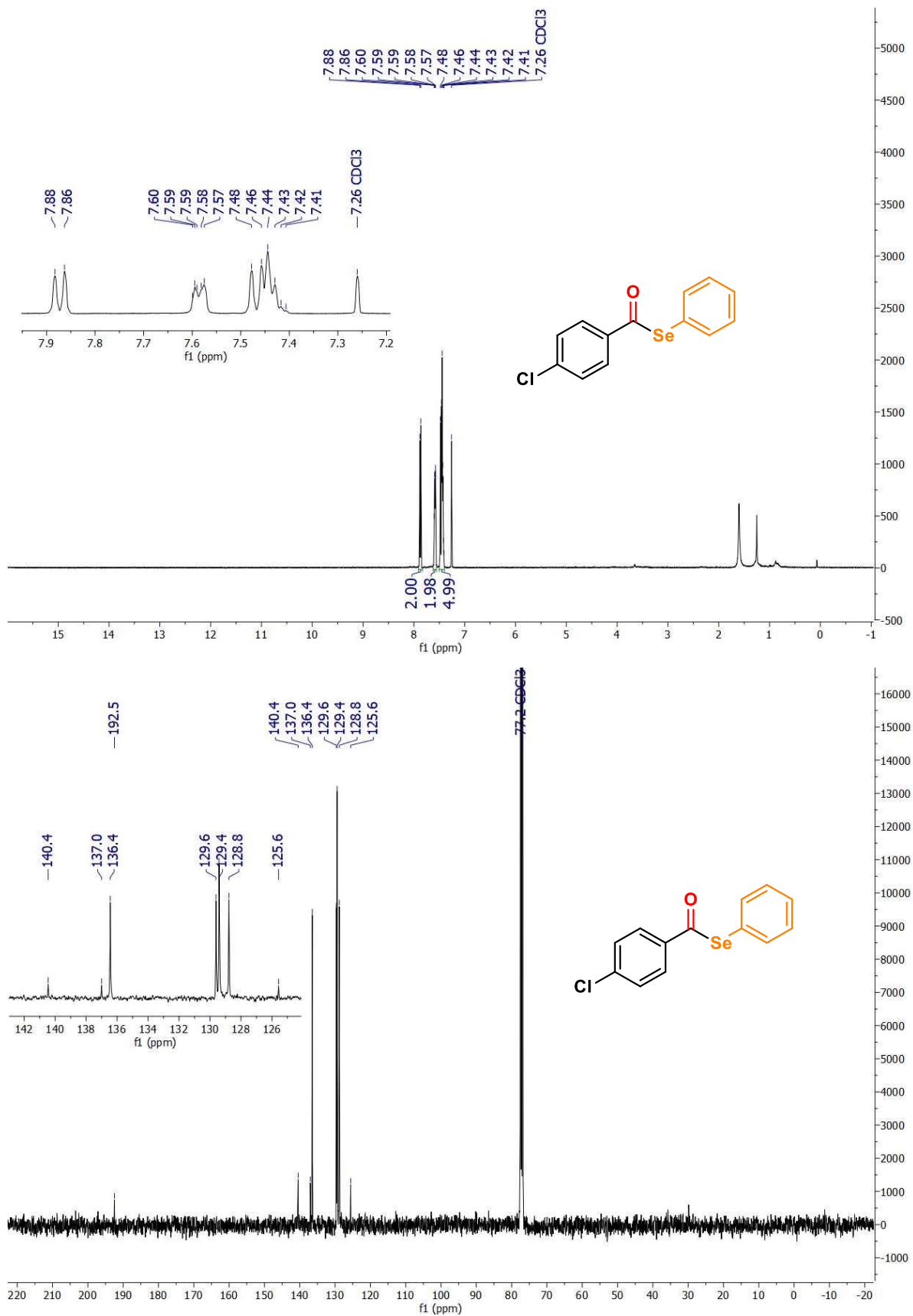
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3ja**.



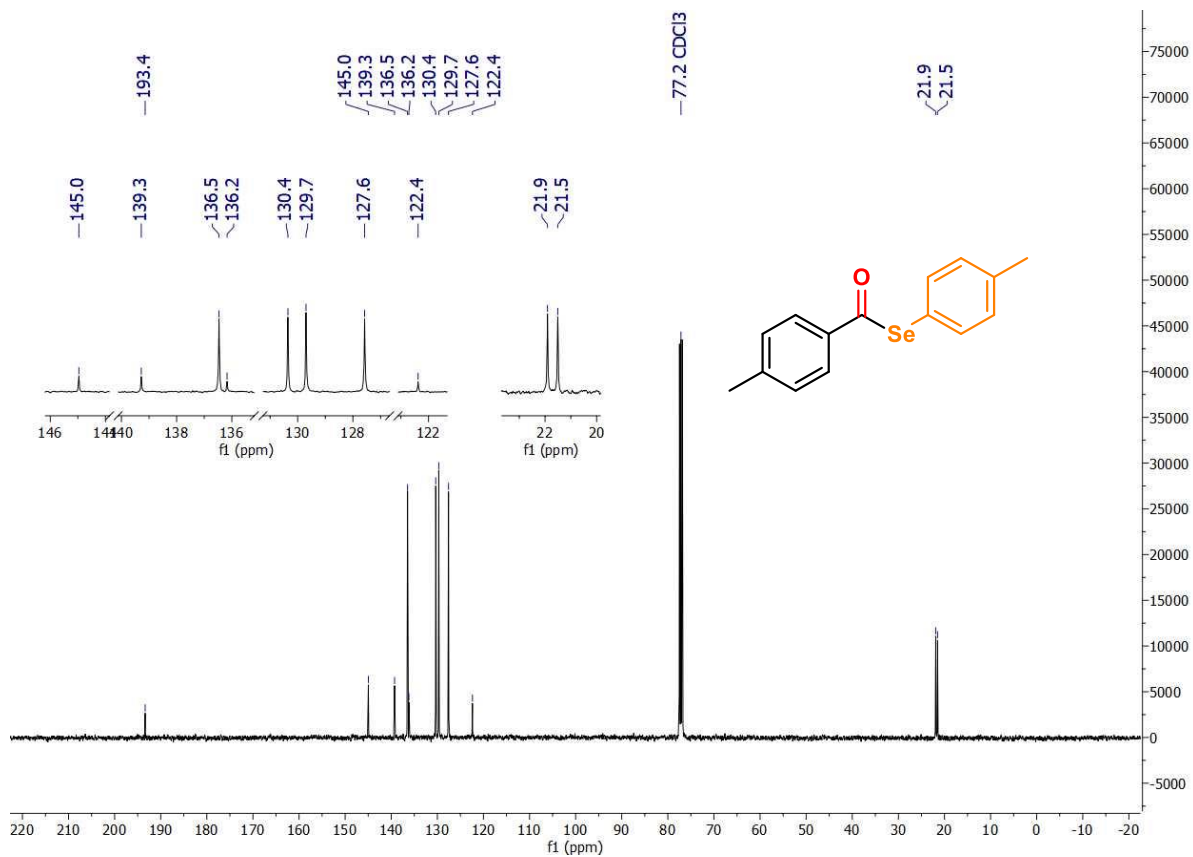
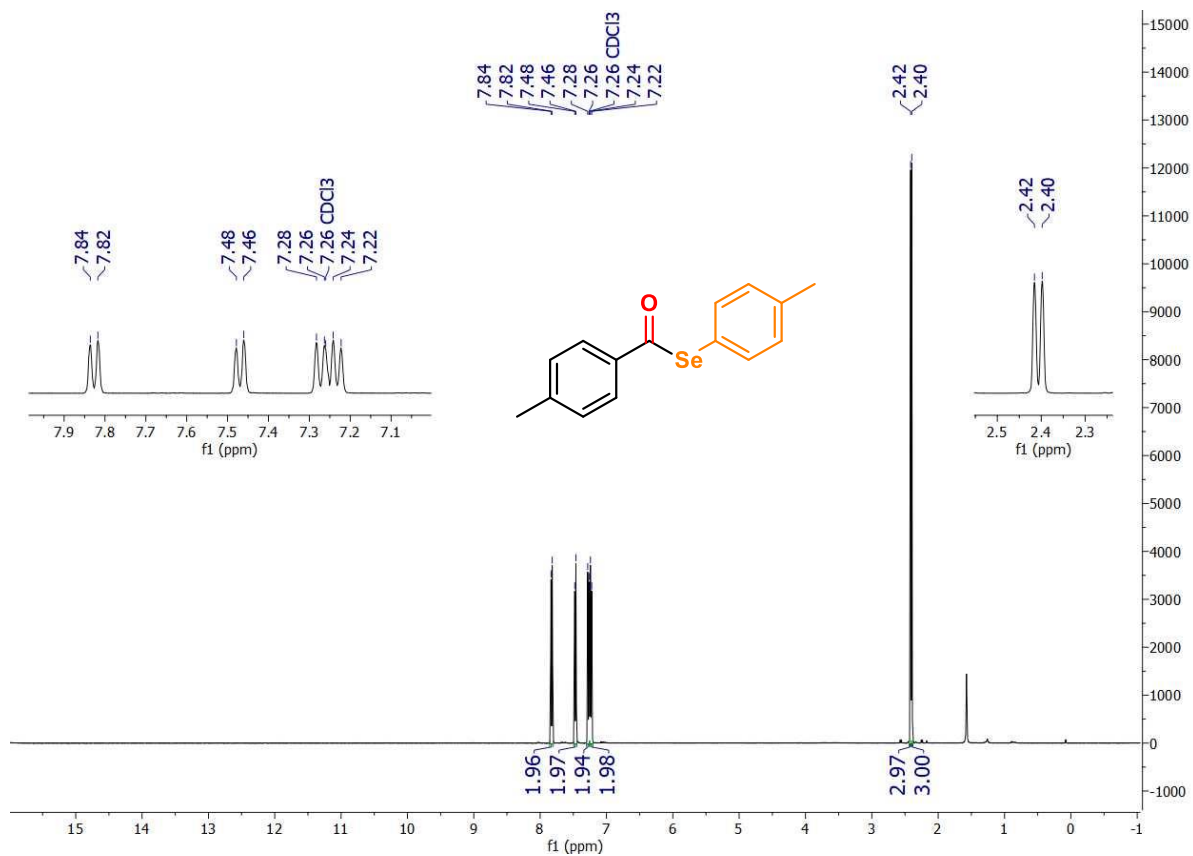
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto 3ka.



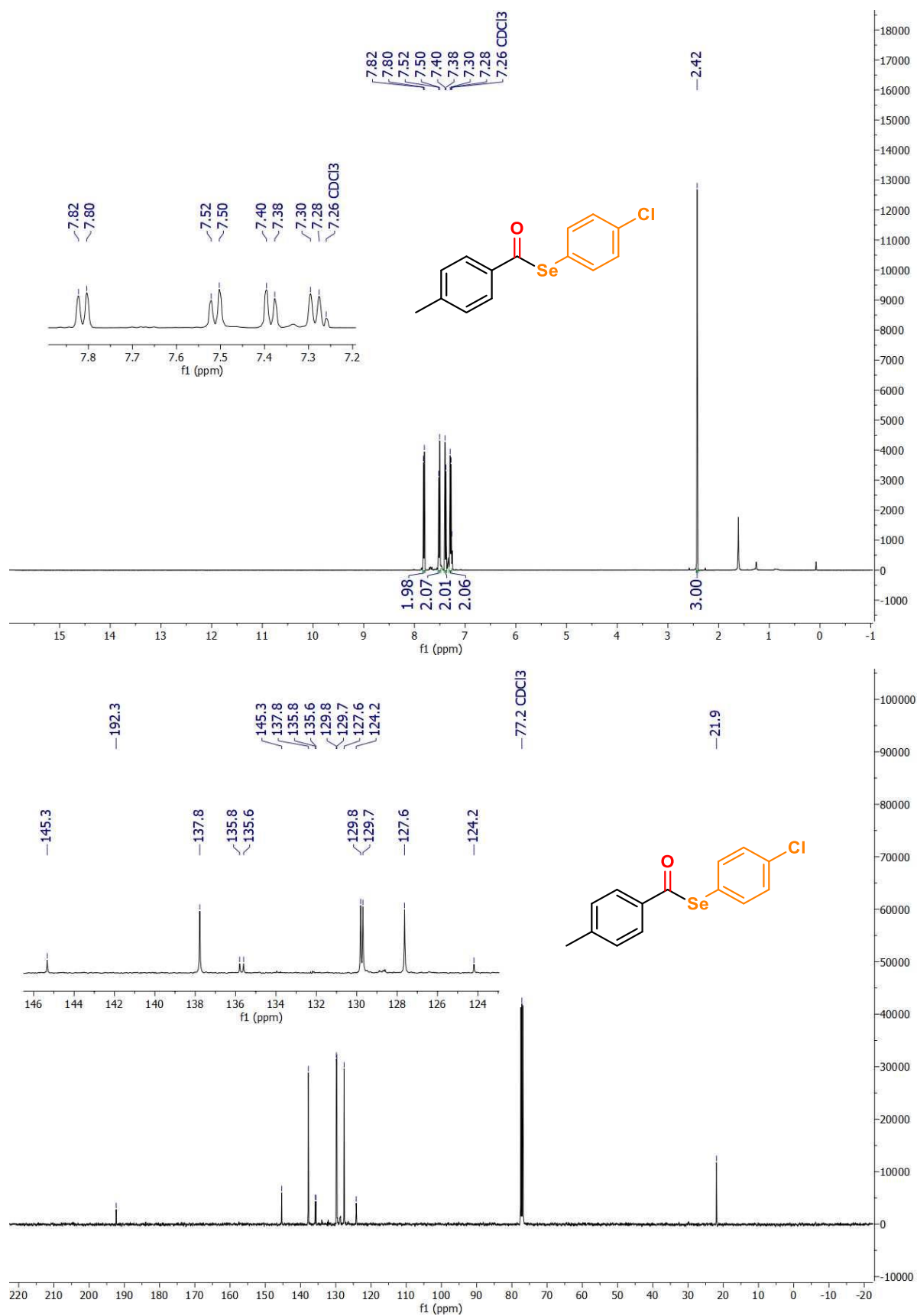
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto 3la.



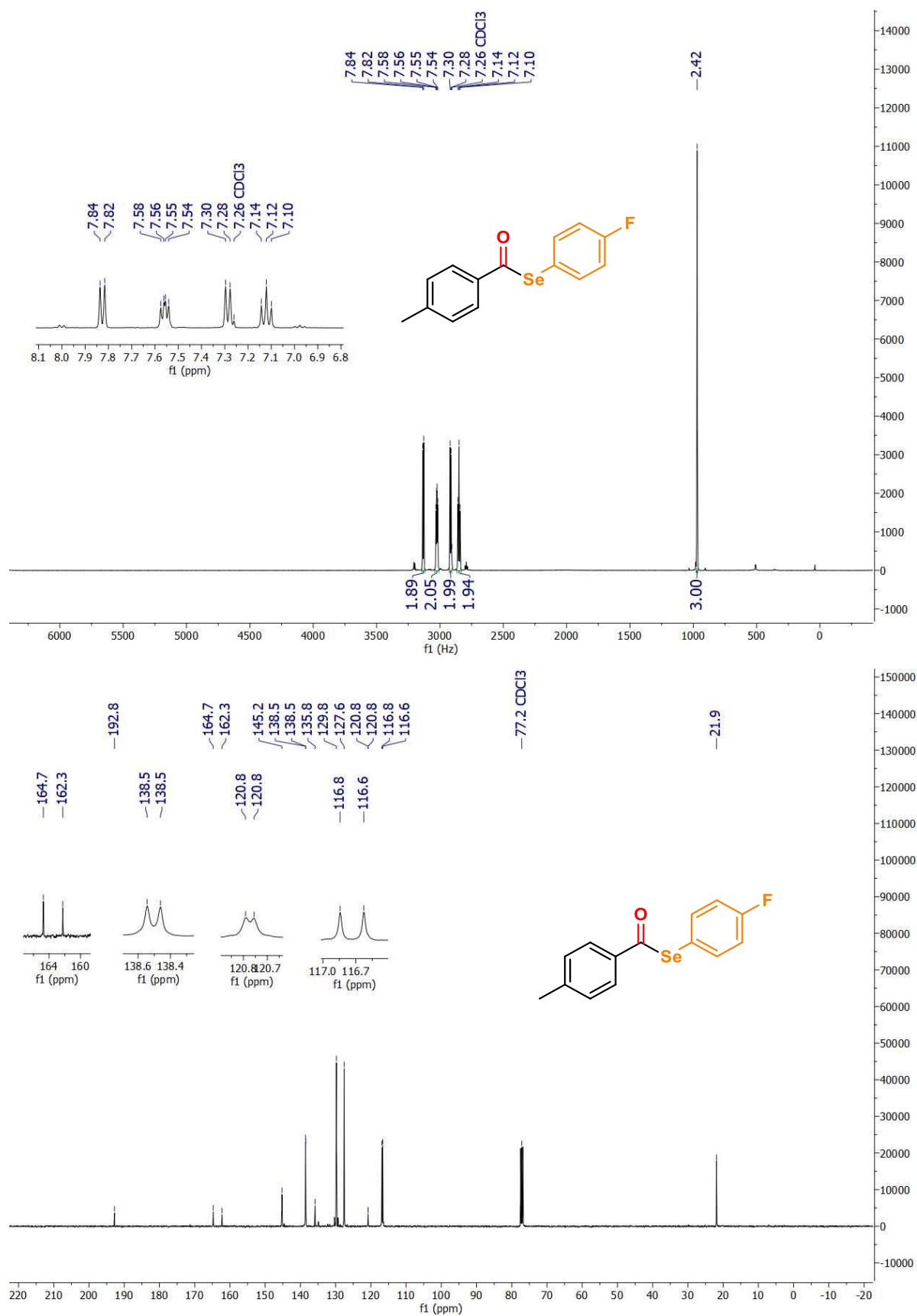
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3ma**.



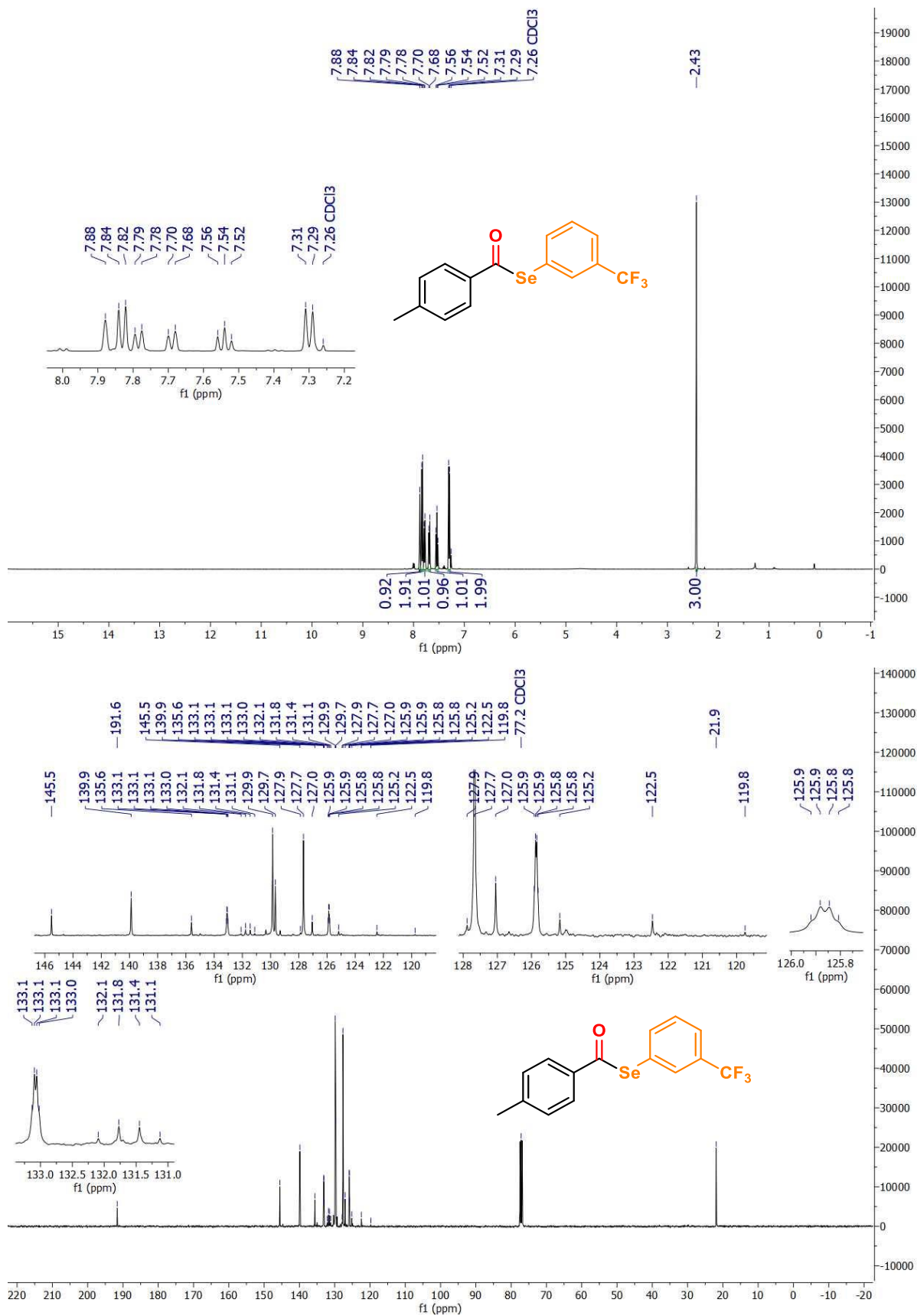
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3ab**.



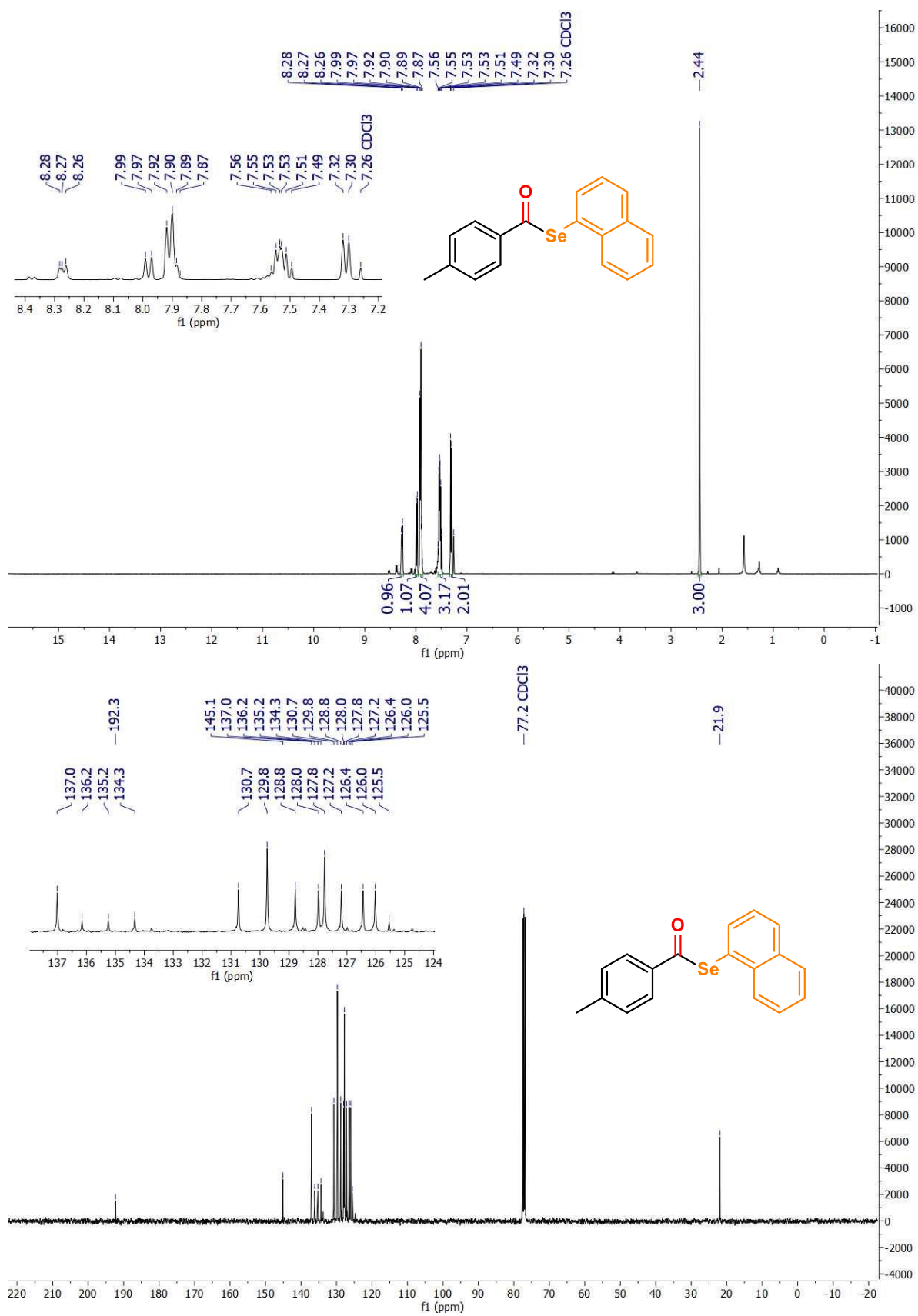
Espectros de RMN de ^1H (400MHz) e ^{13}C (101MHz) em CDCl_3 do composto **3ad**.



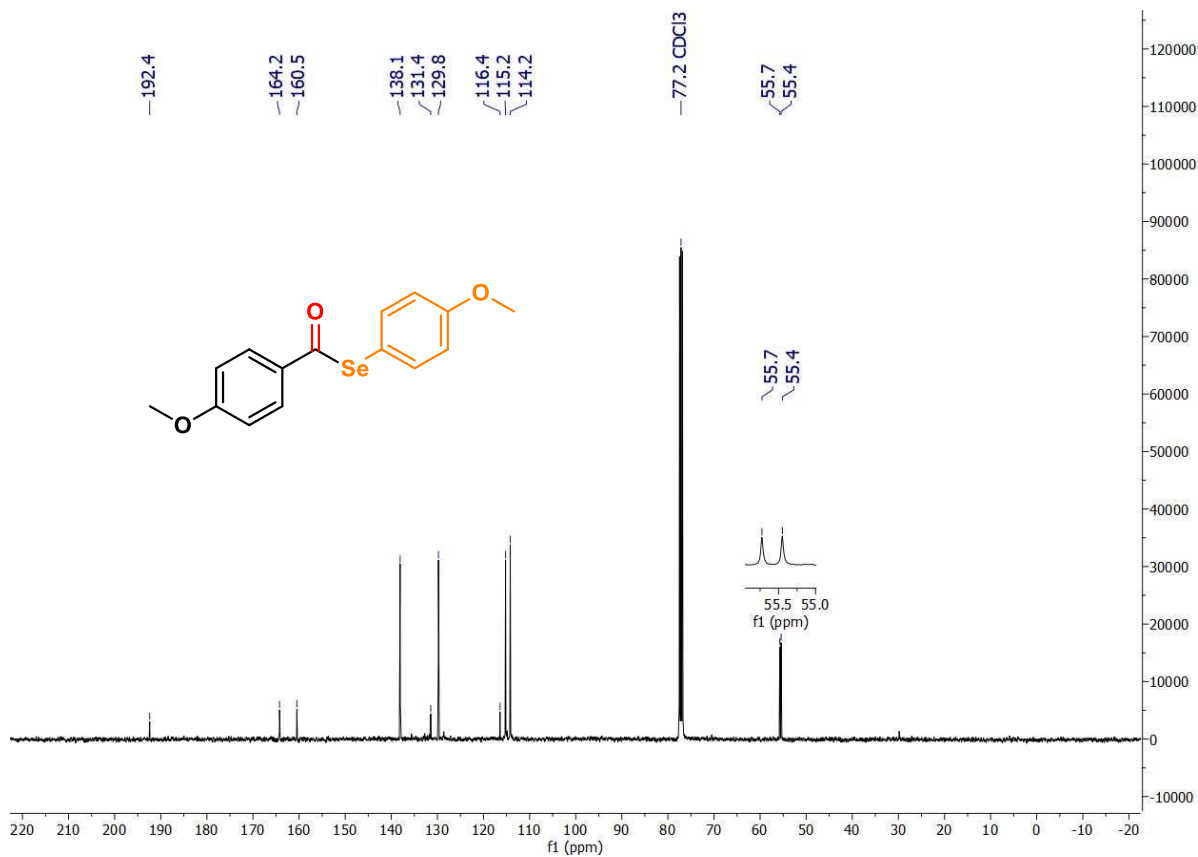
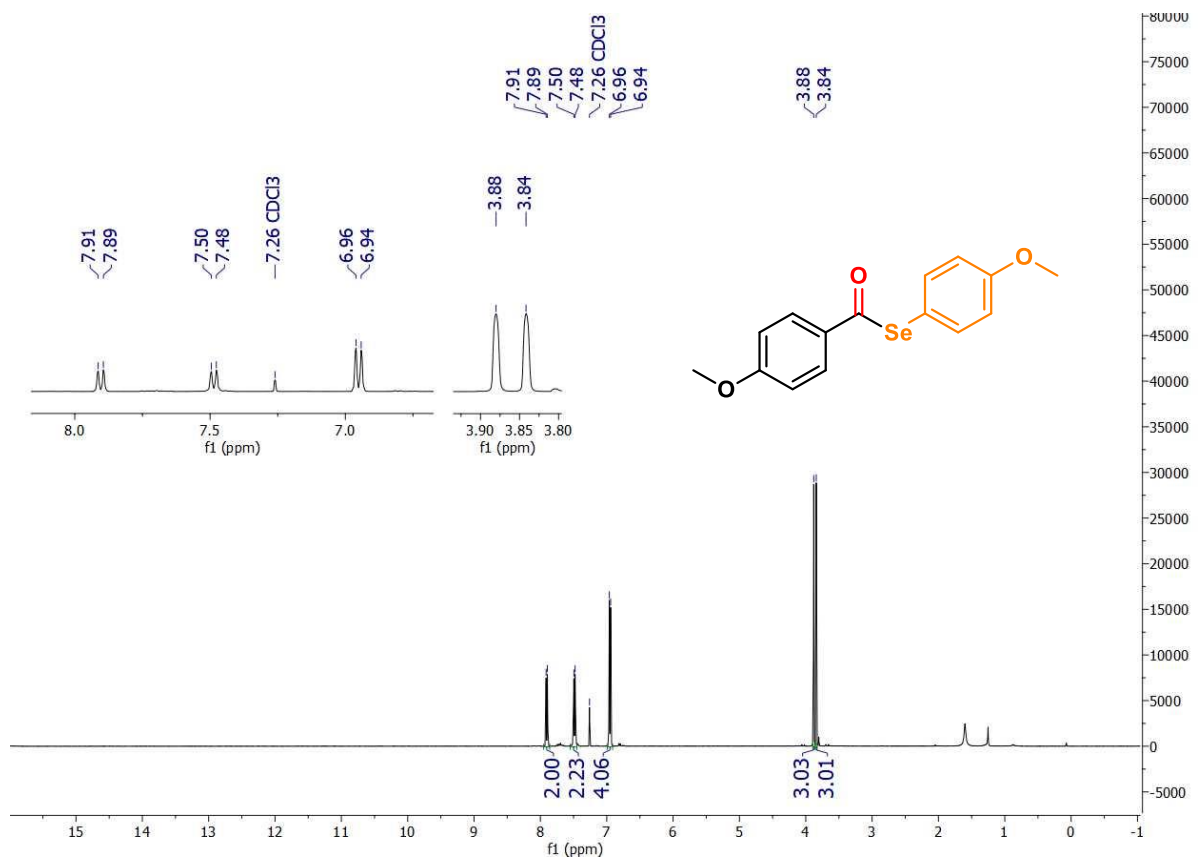
Espectros de RMN de ^1H (400MHz) e ^{13}C (101MHz) em CDCl_3 do composto **3ae**.



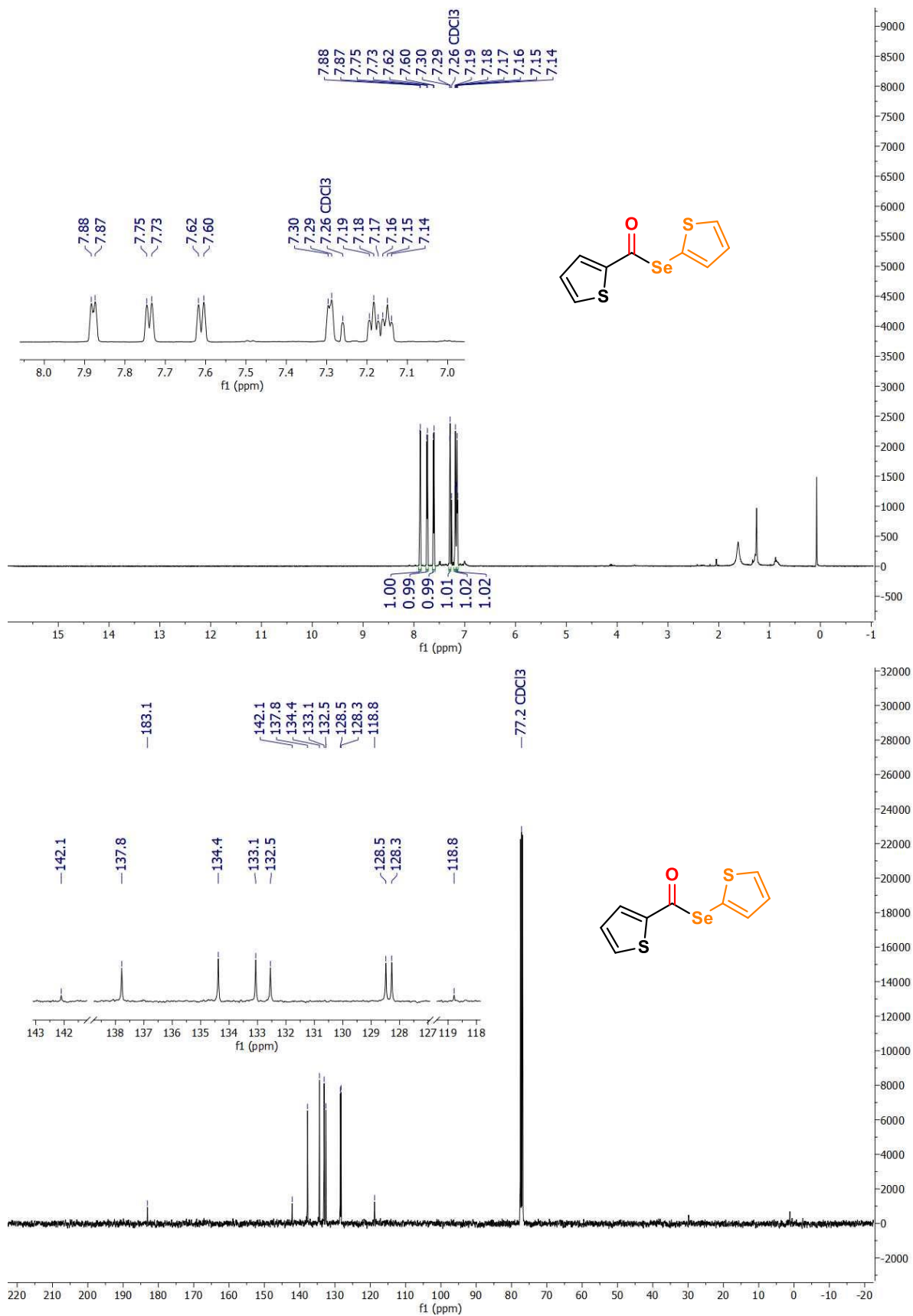
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3af**.



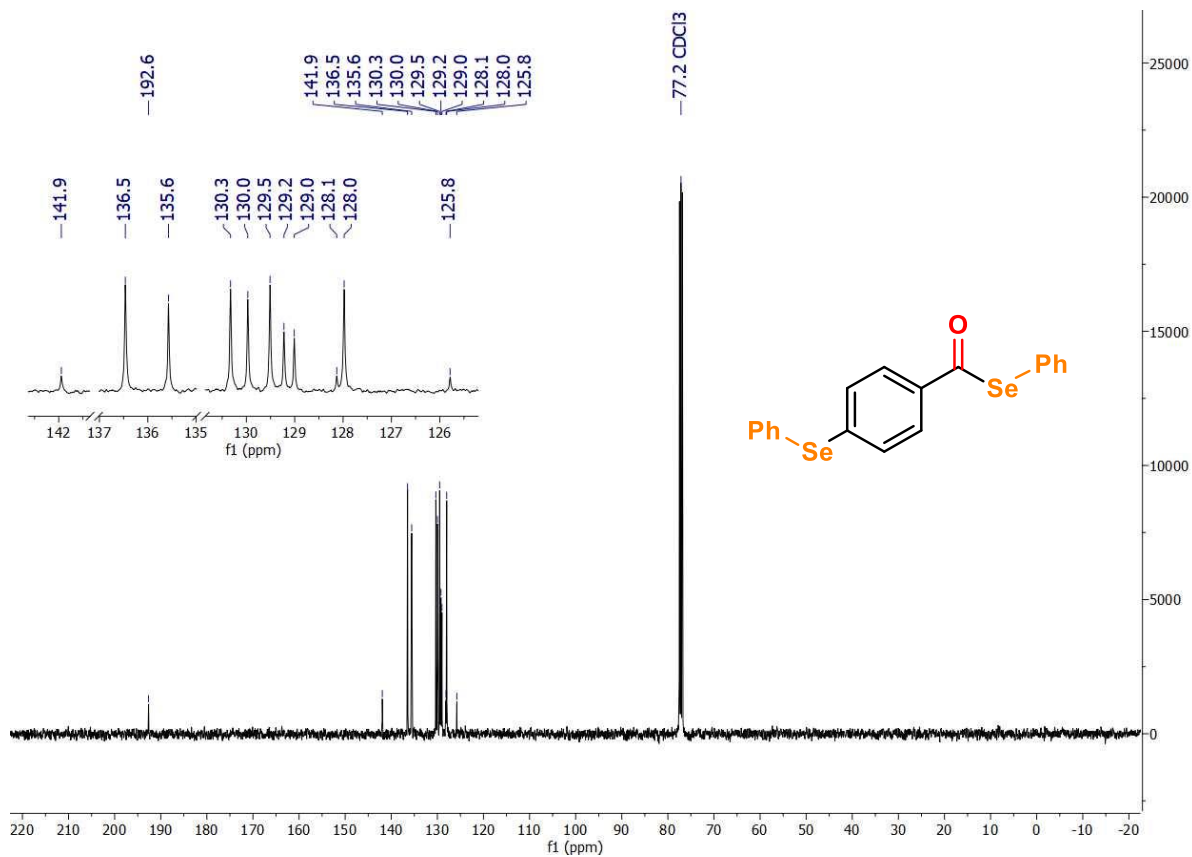
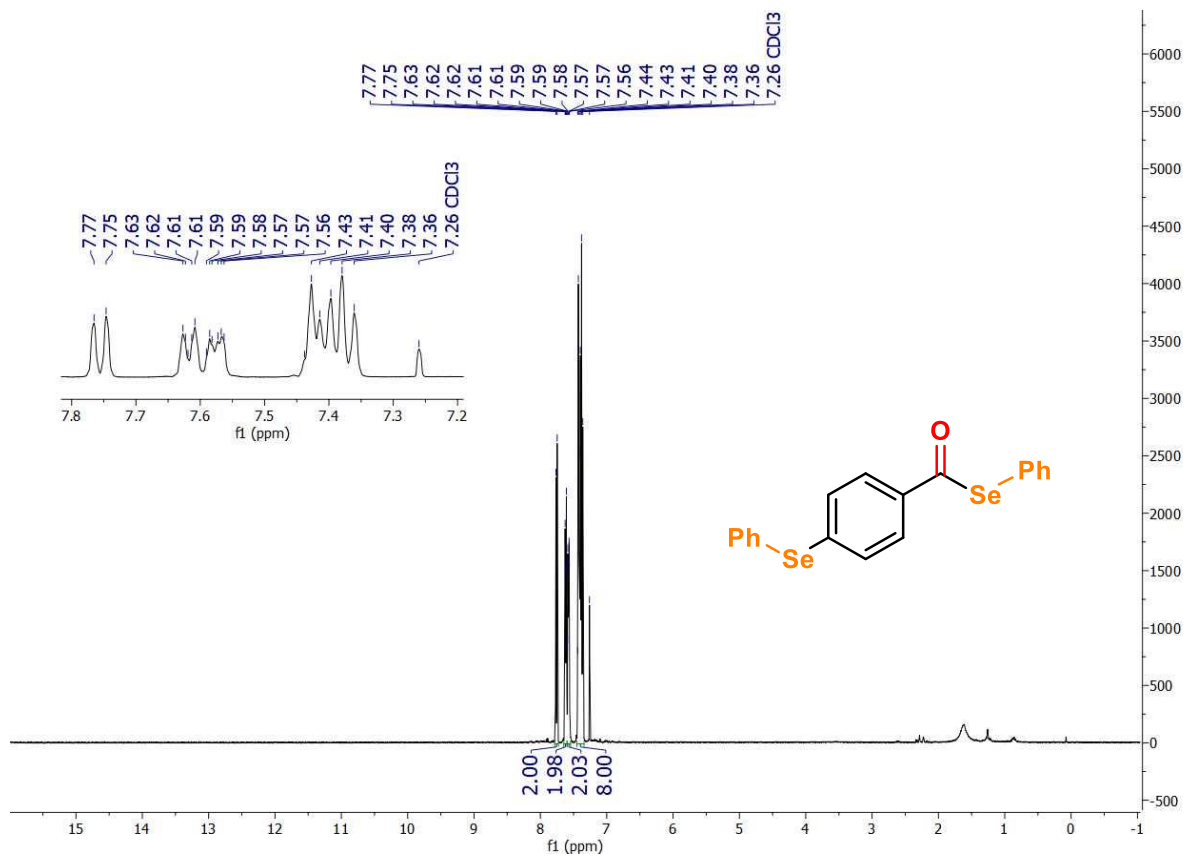
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3ag**.



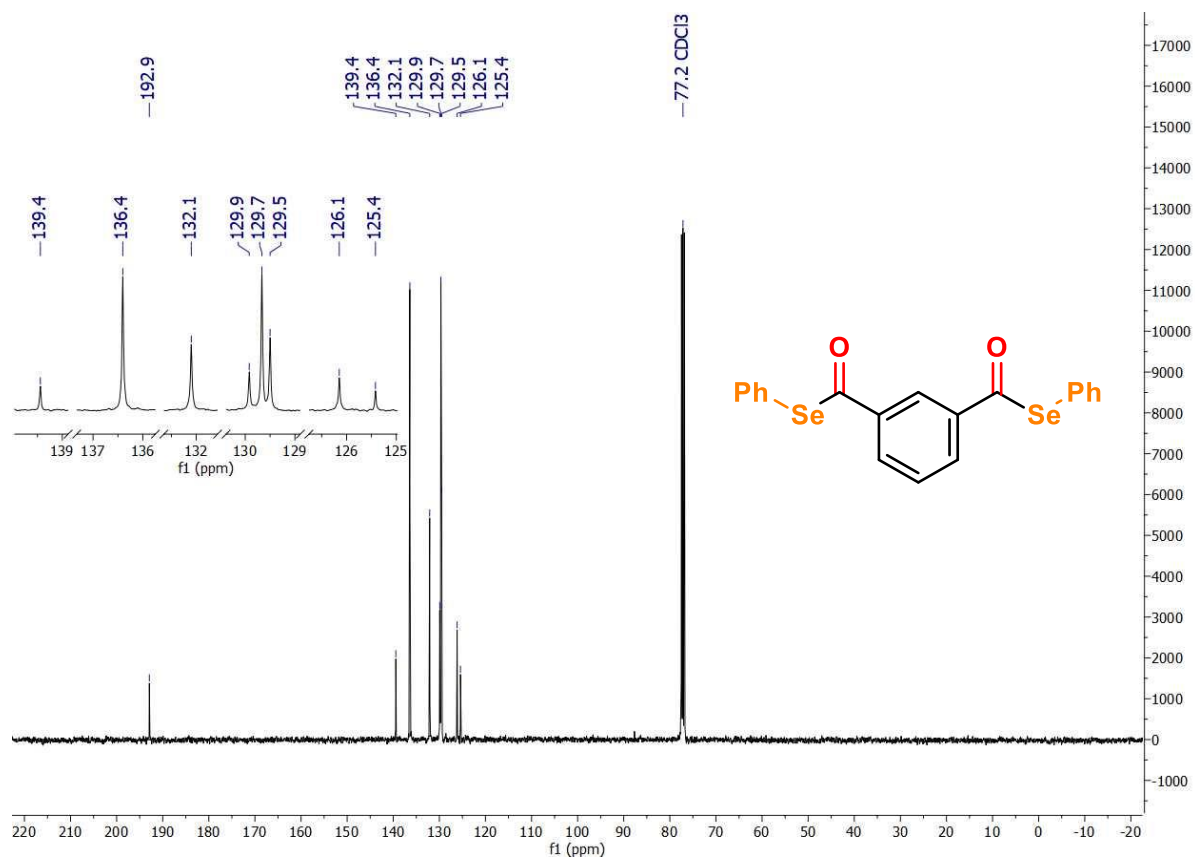
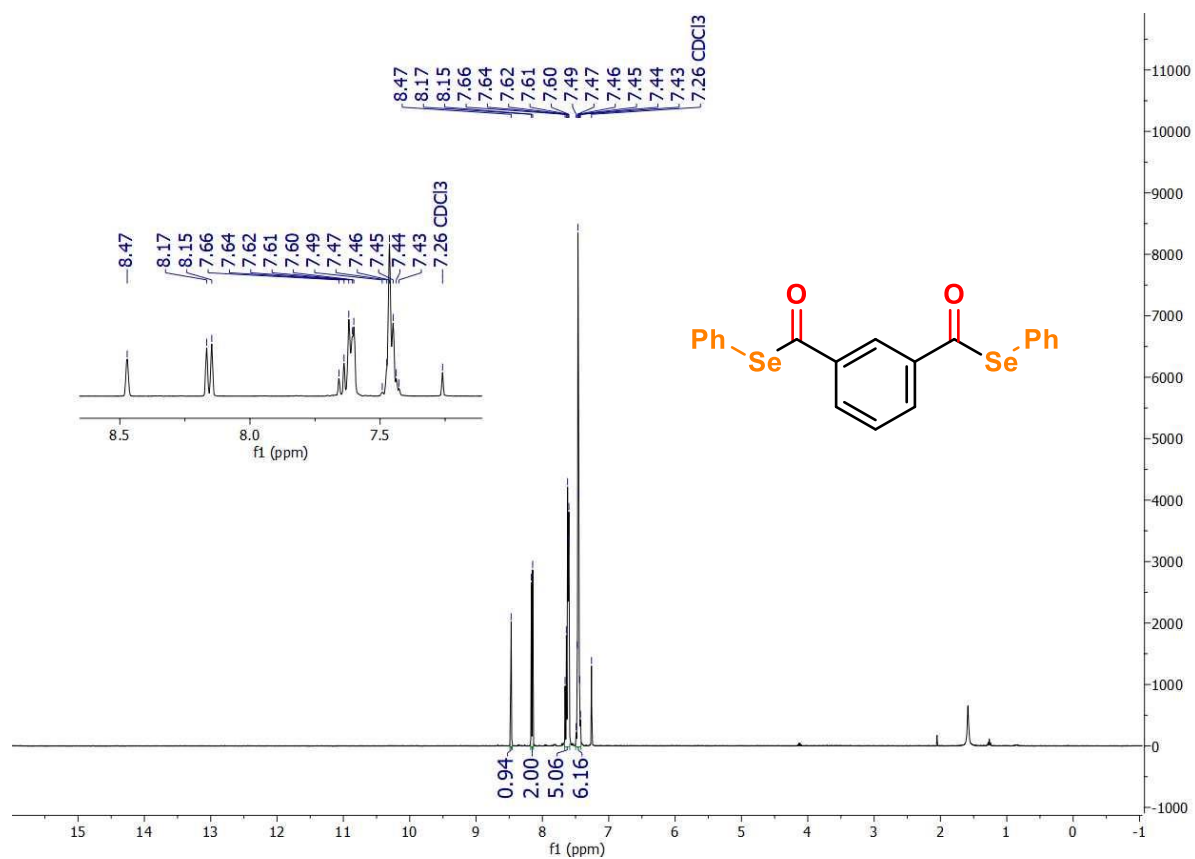
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3ai'**.



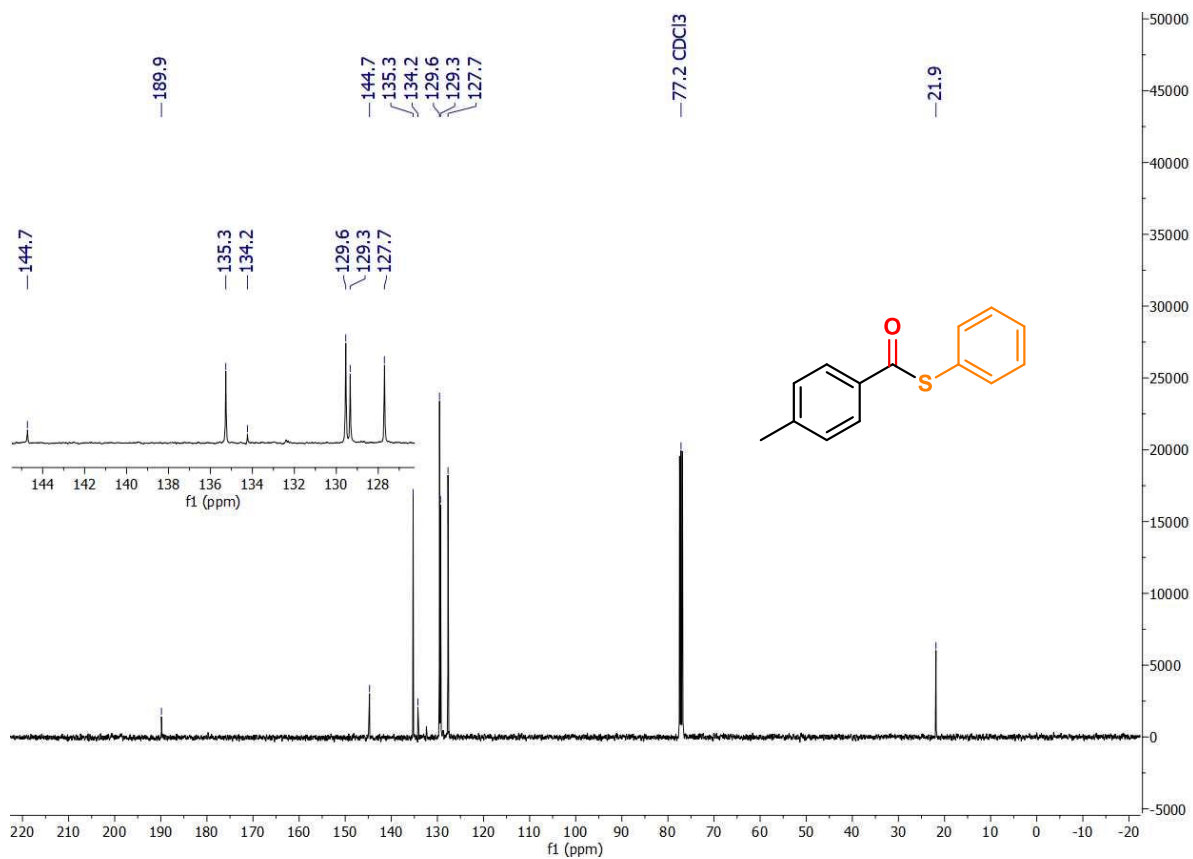
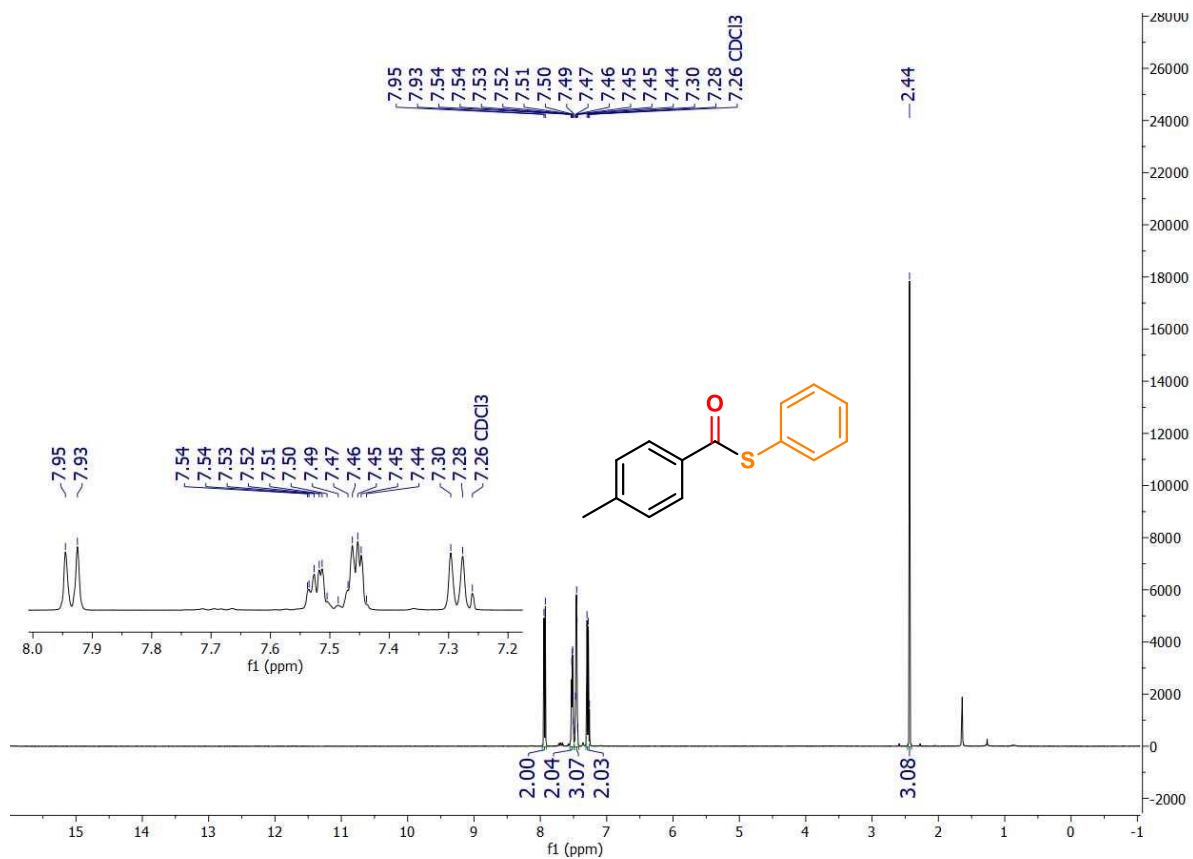
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3aj'**.



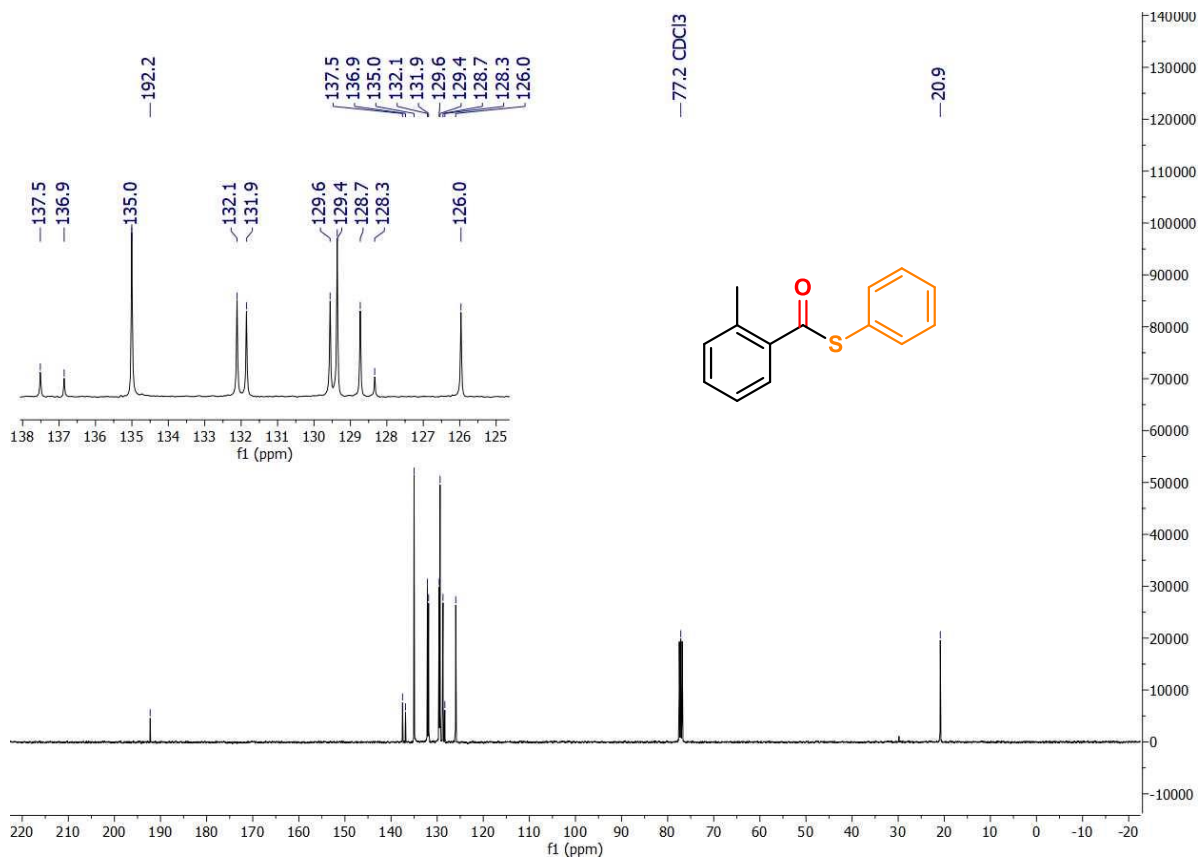
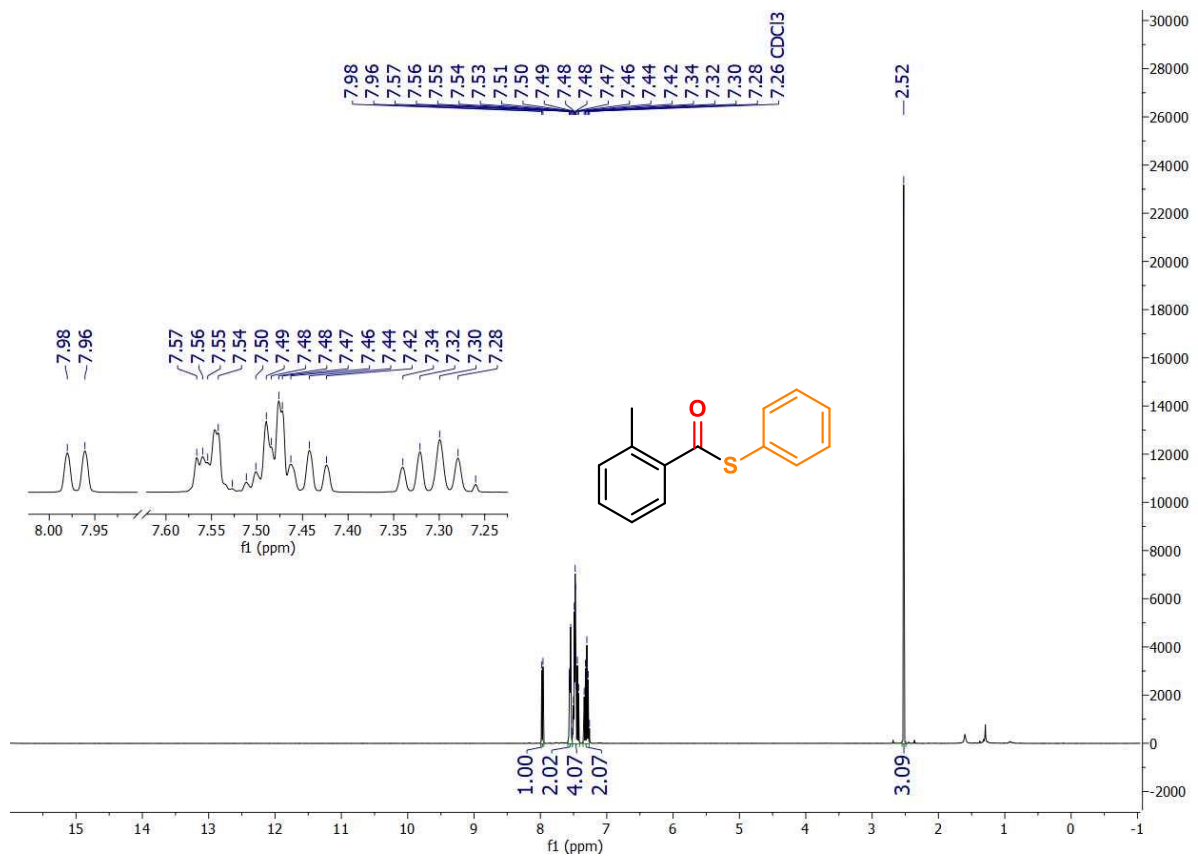
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3pa**.



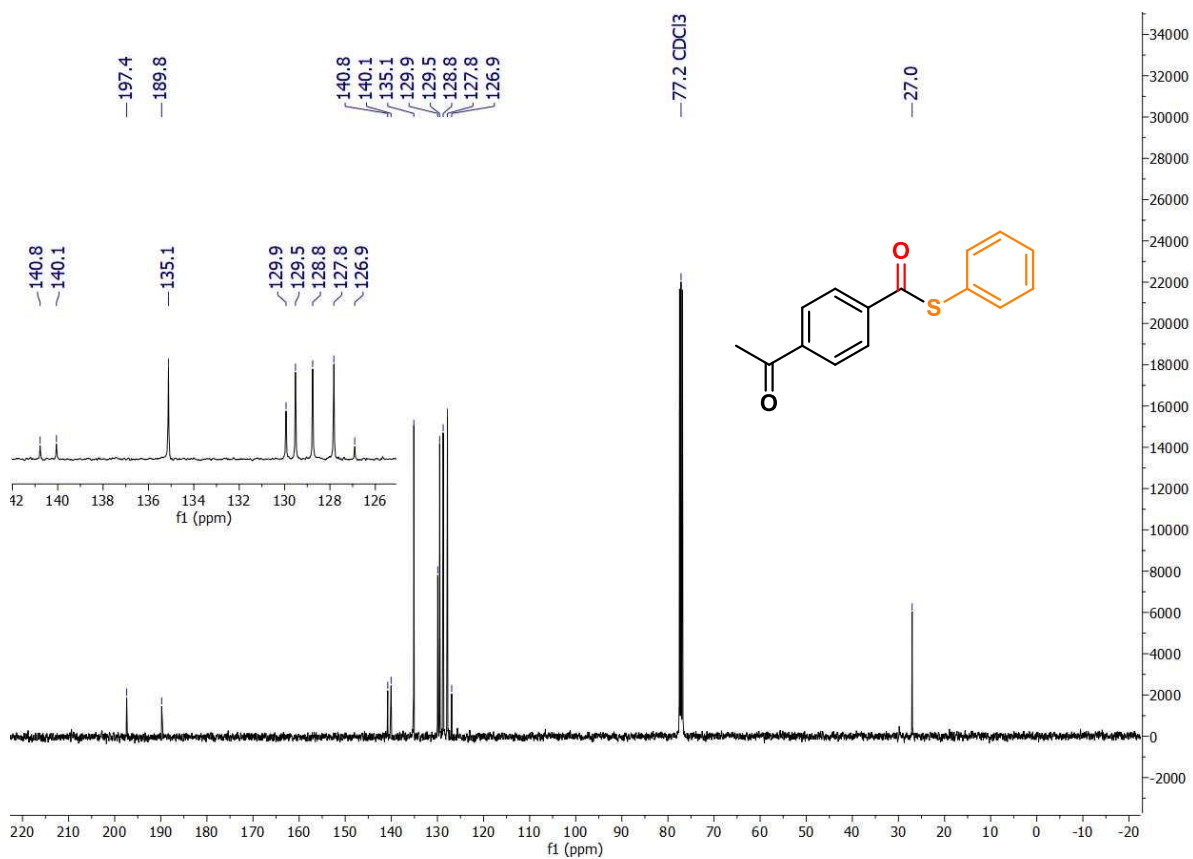
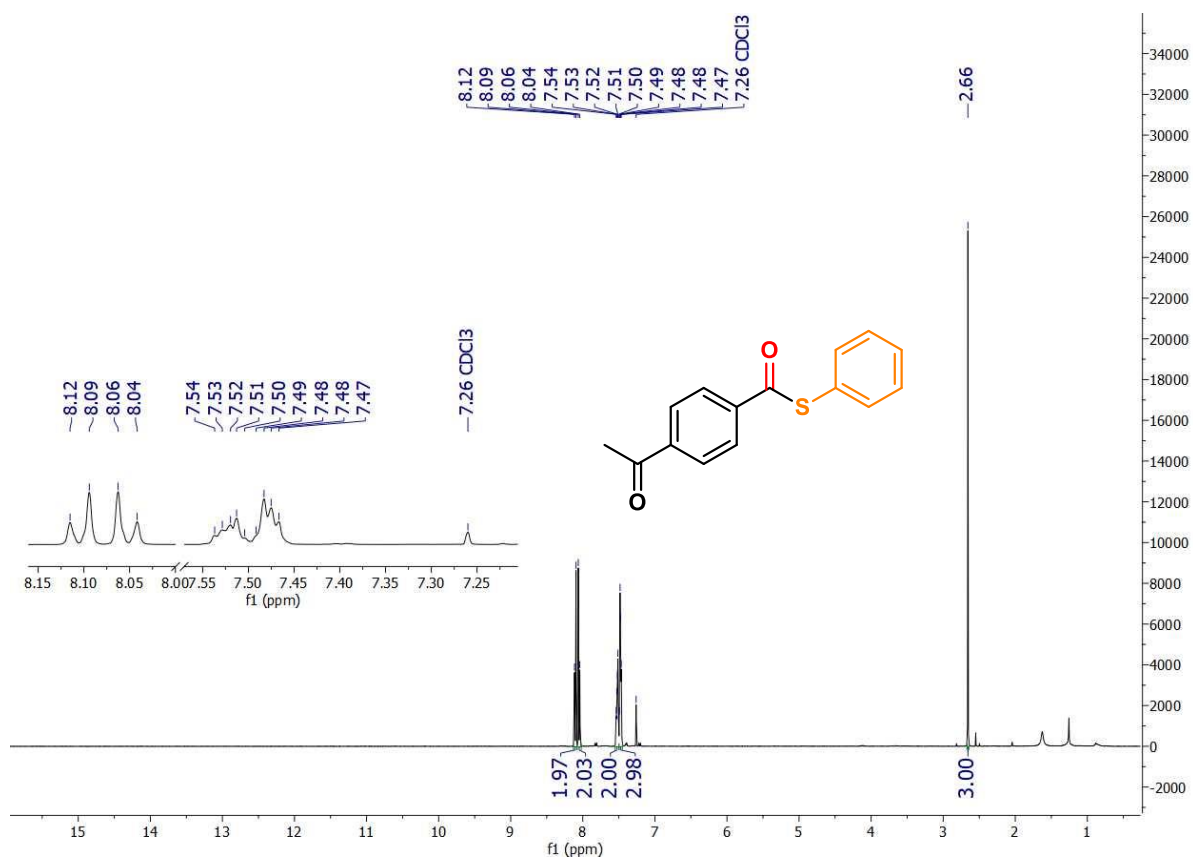
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **3qa**.



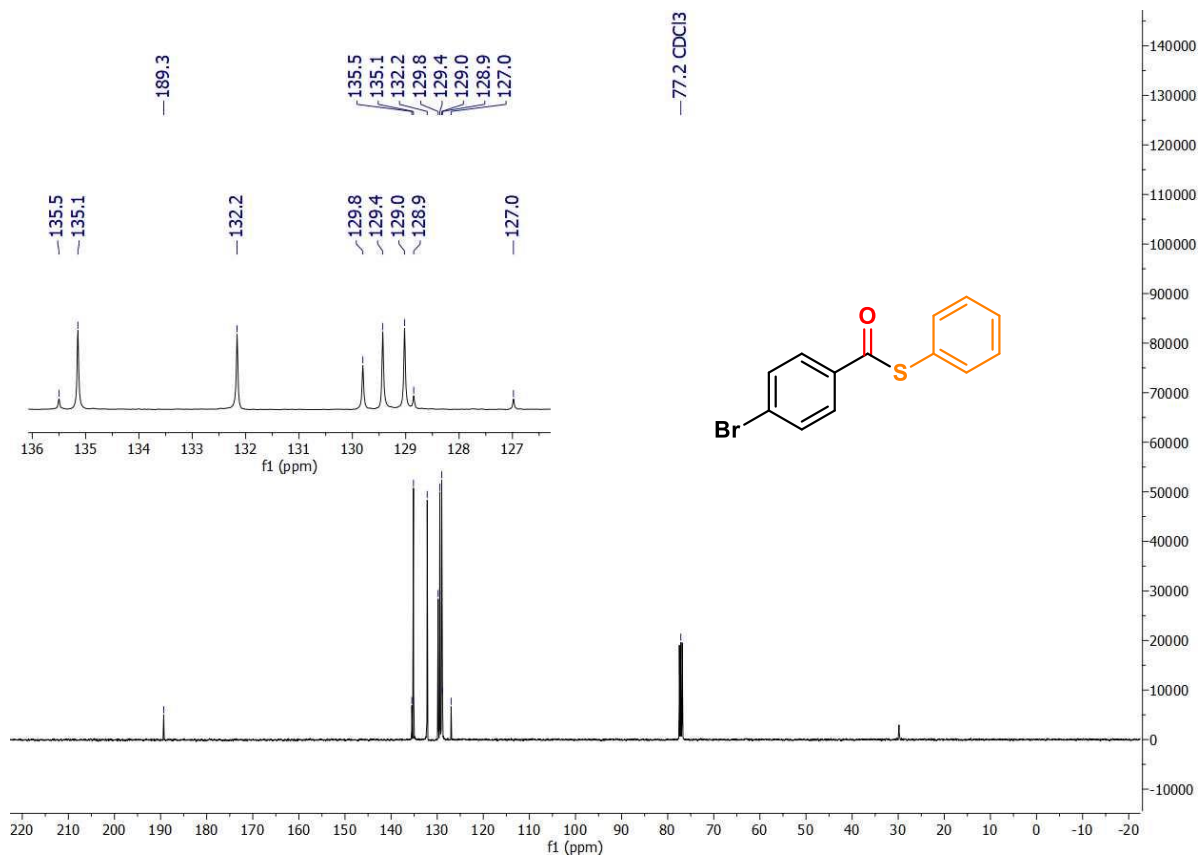
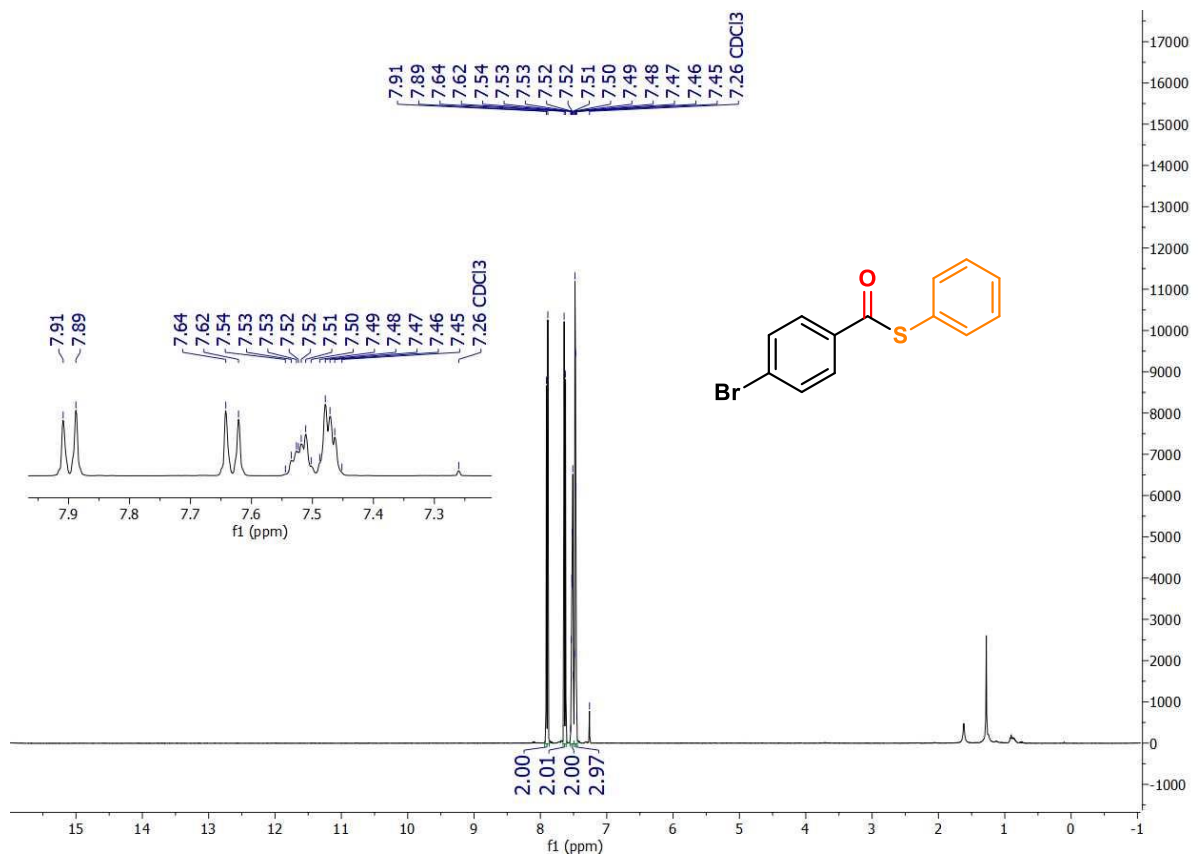
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6aa**.



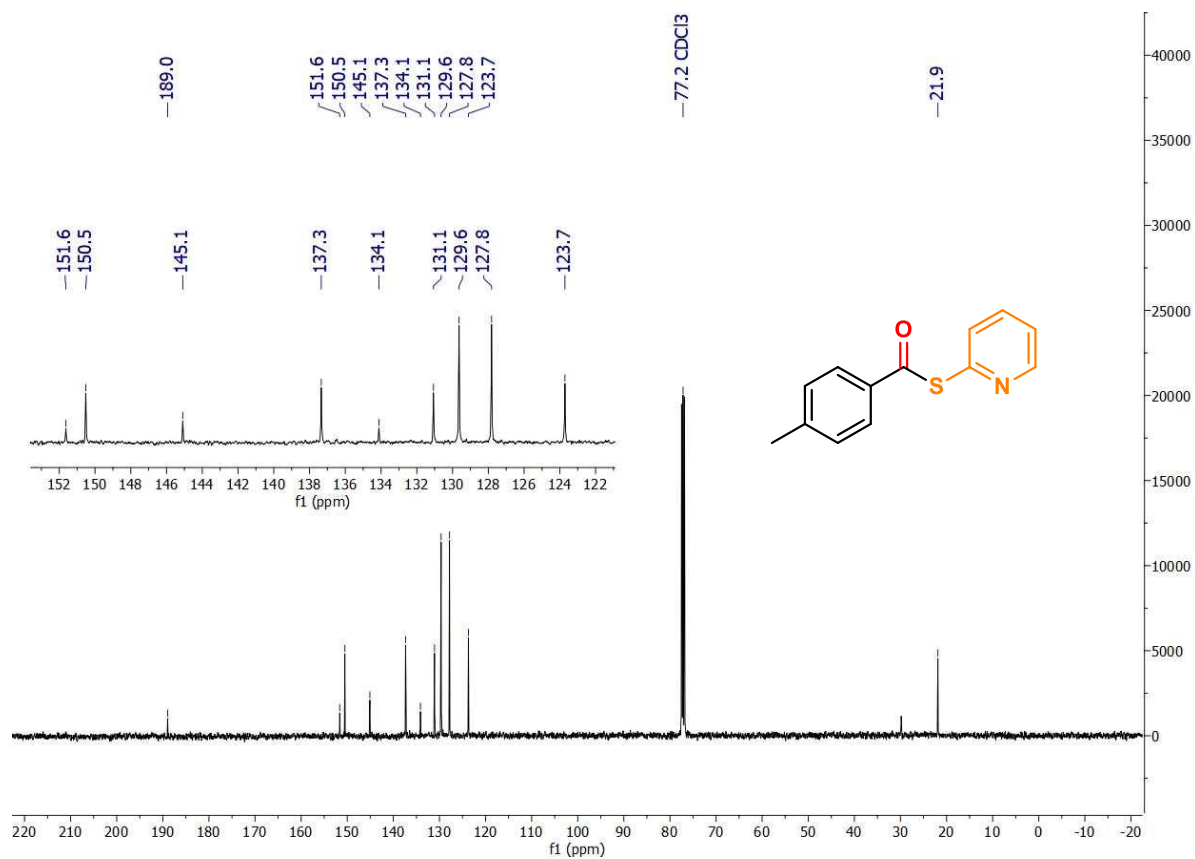
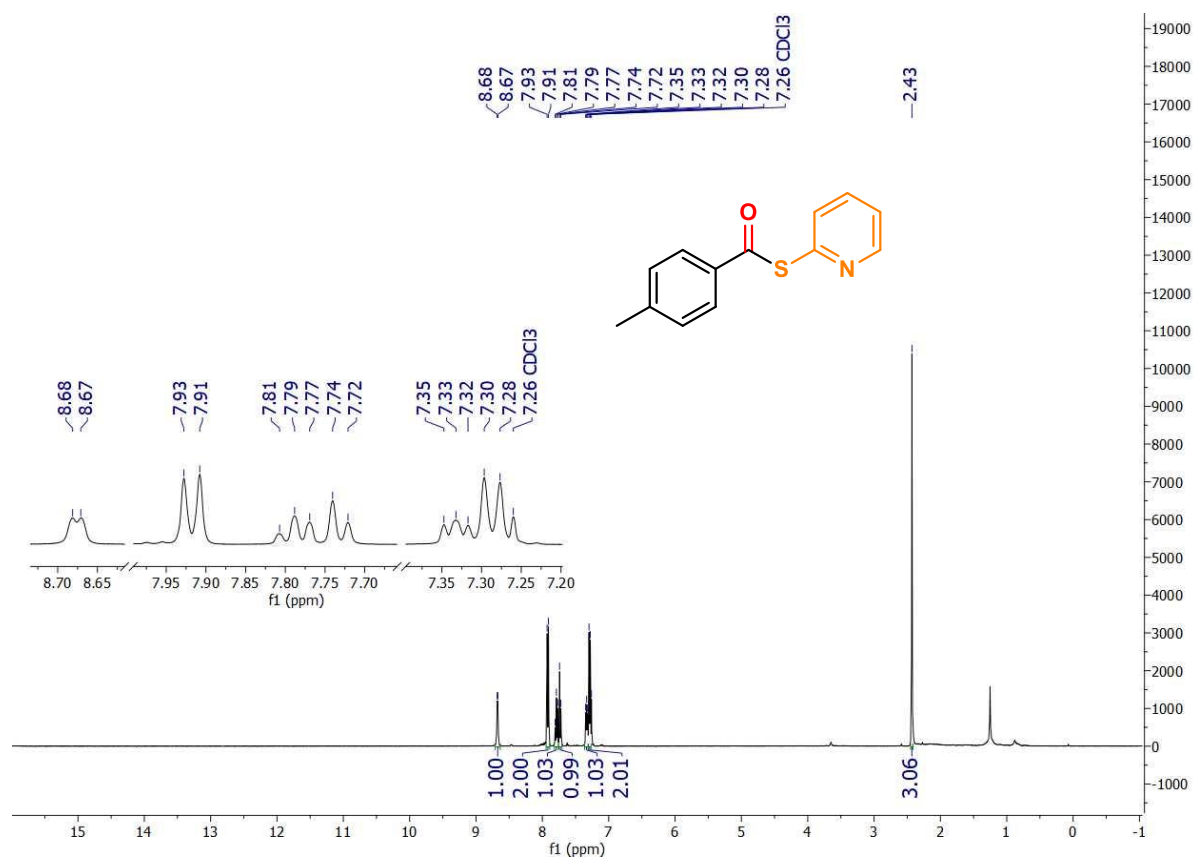
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ba**.



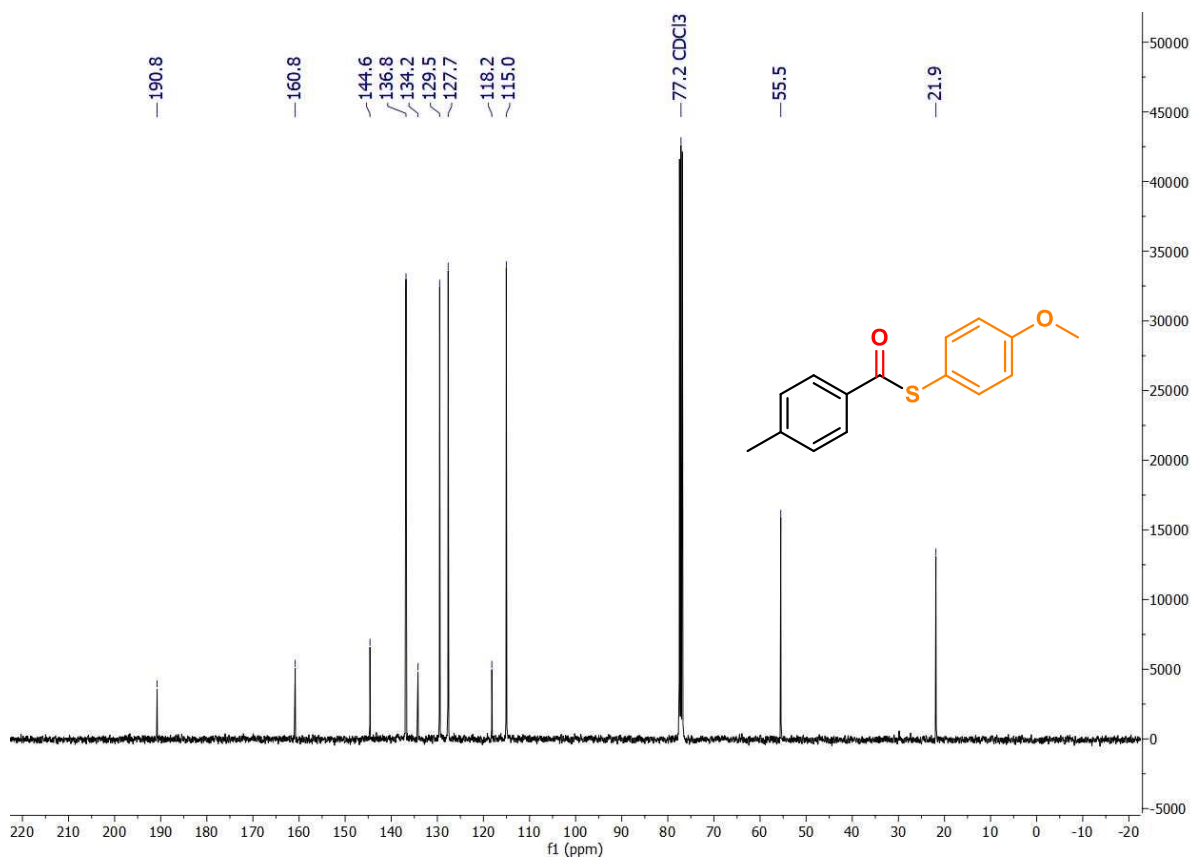
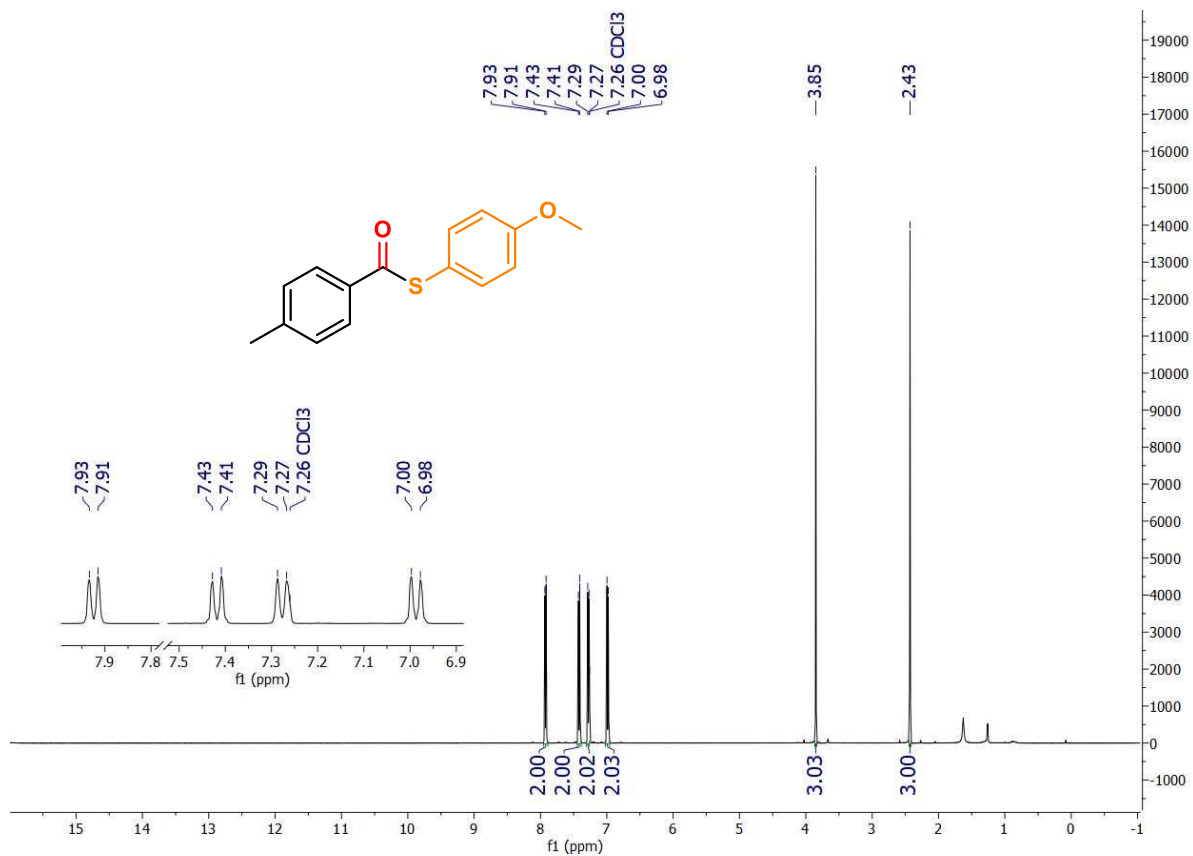
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ca**.



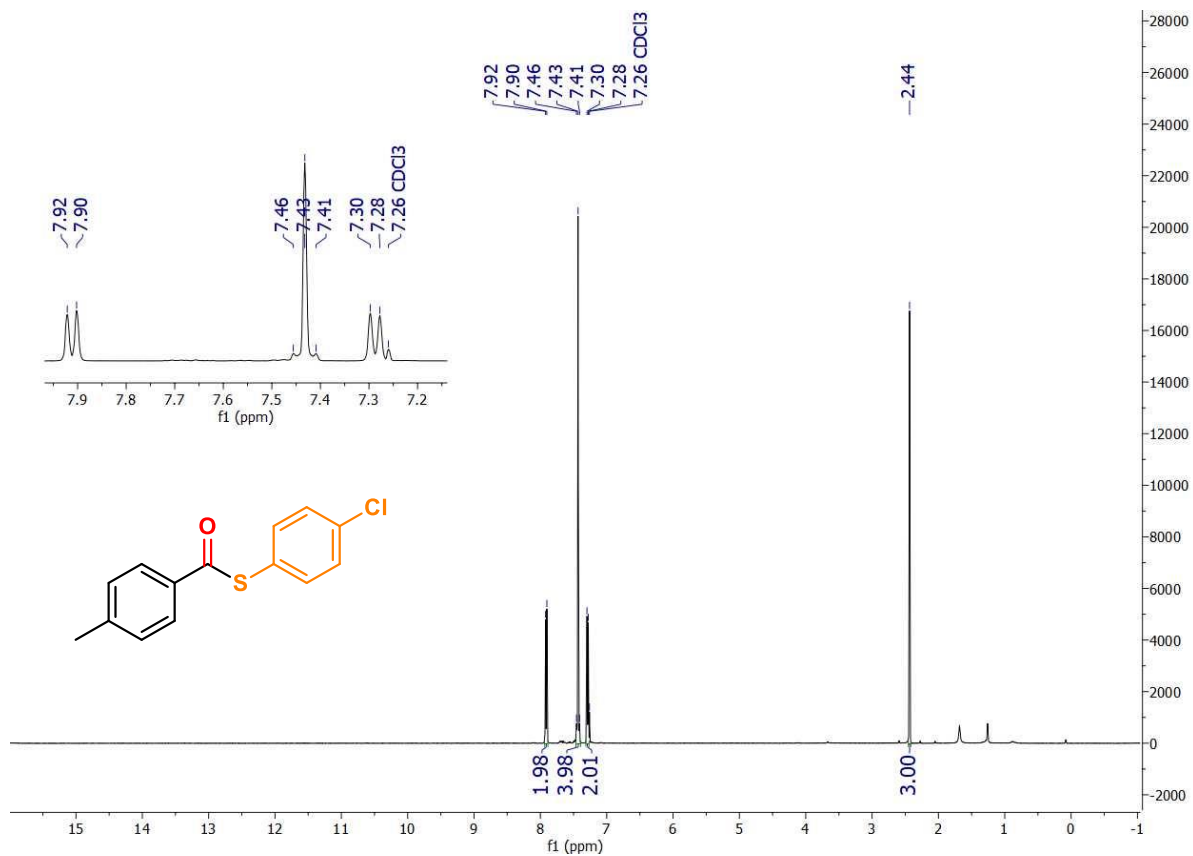
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6da**.



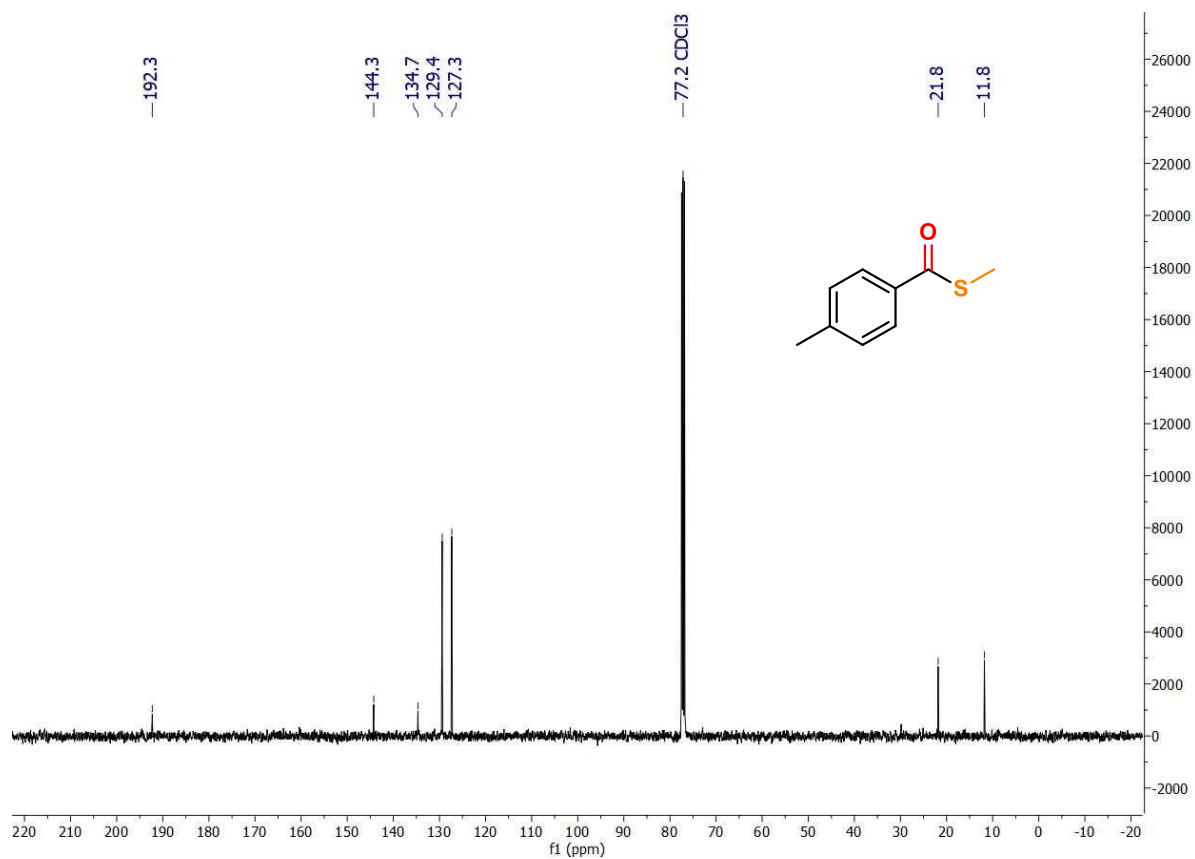
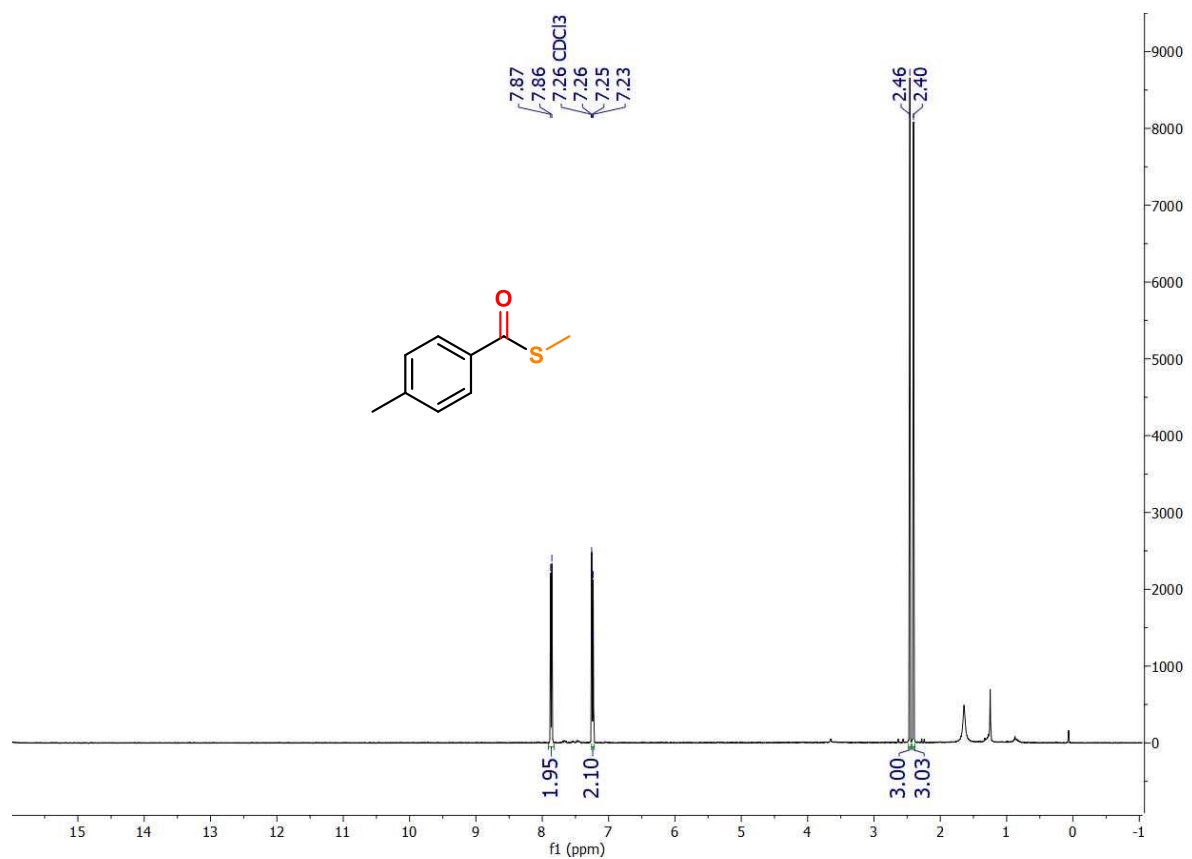
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ab**.



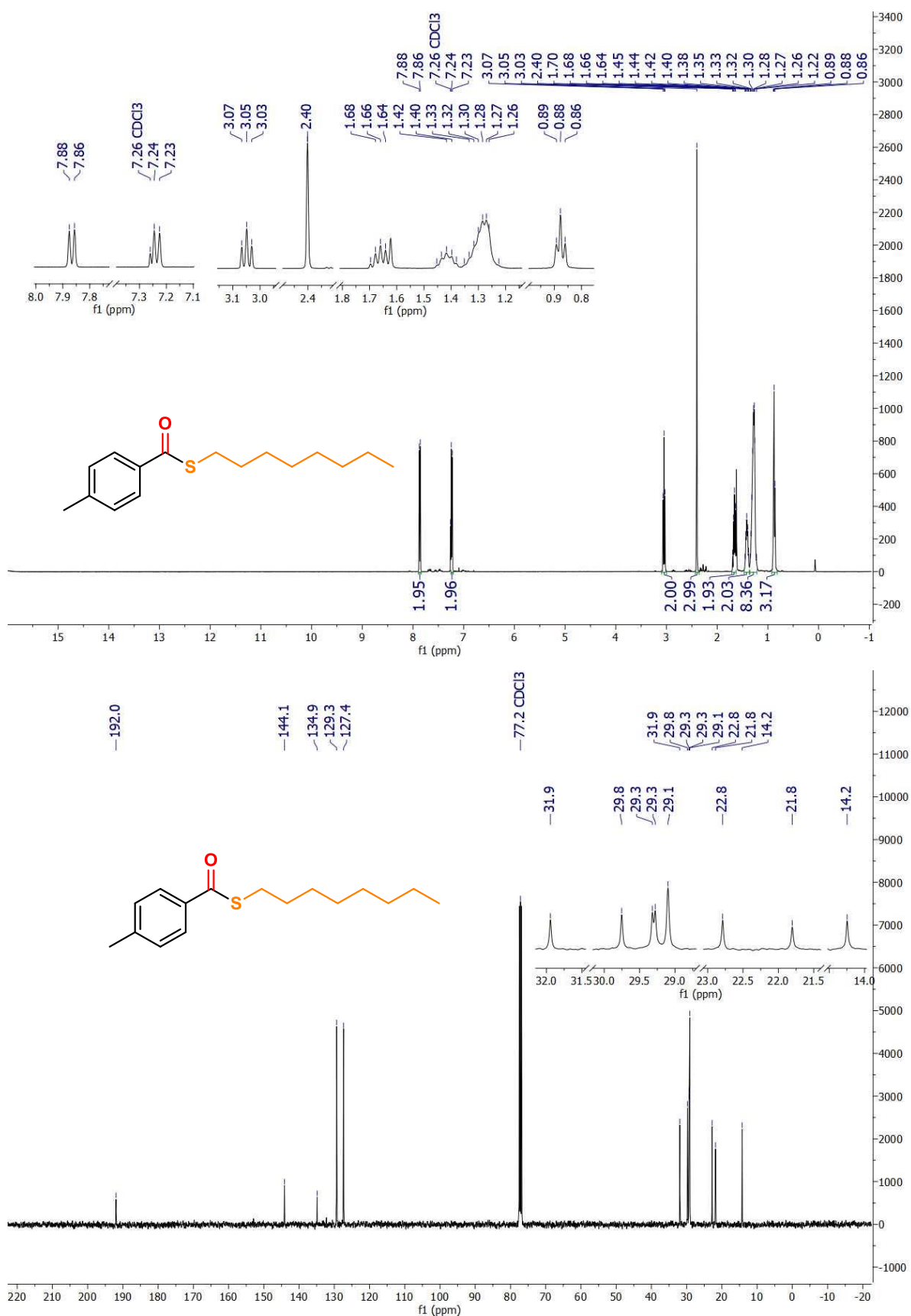
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ad**.



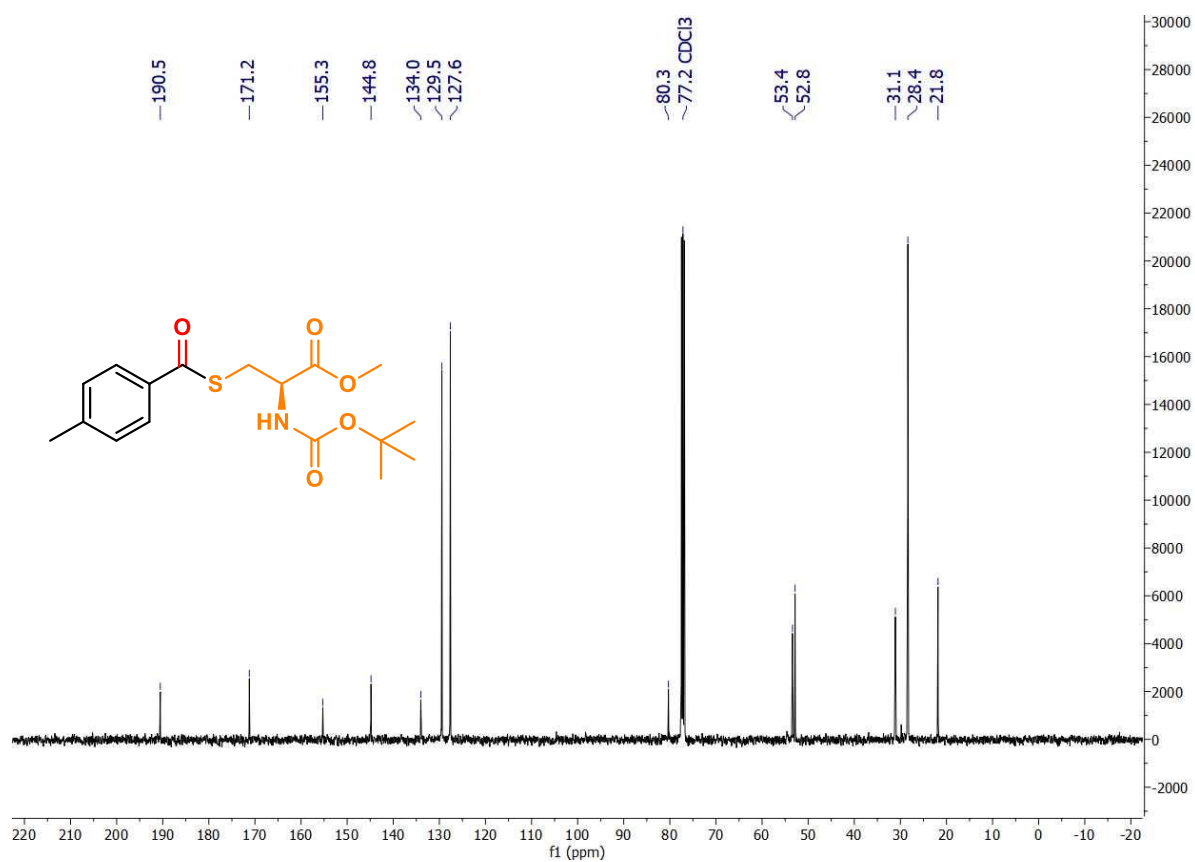
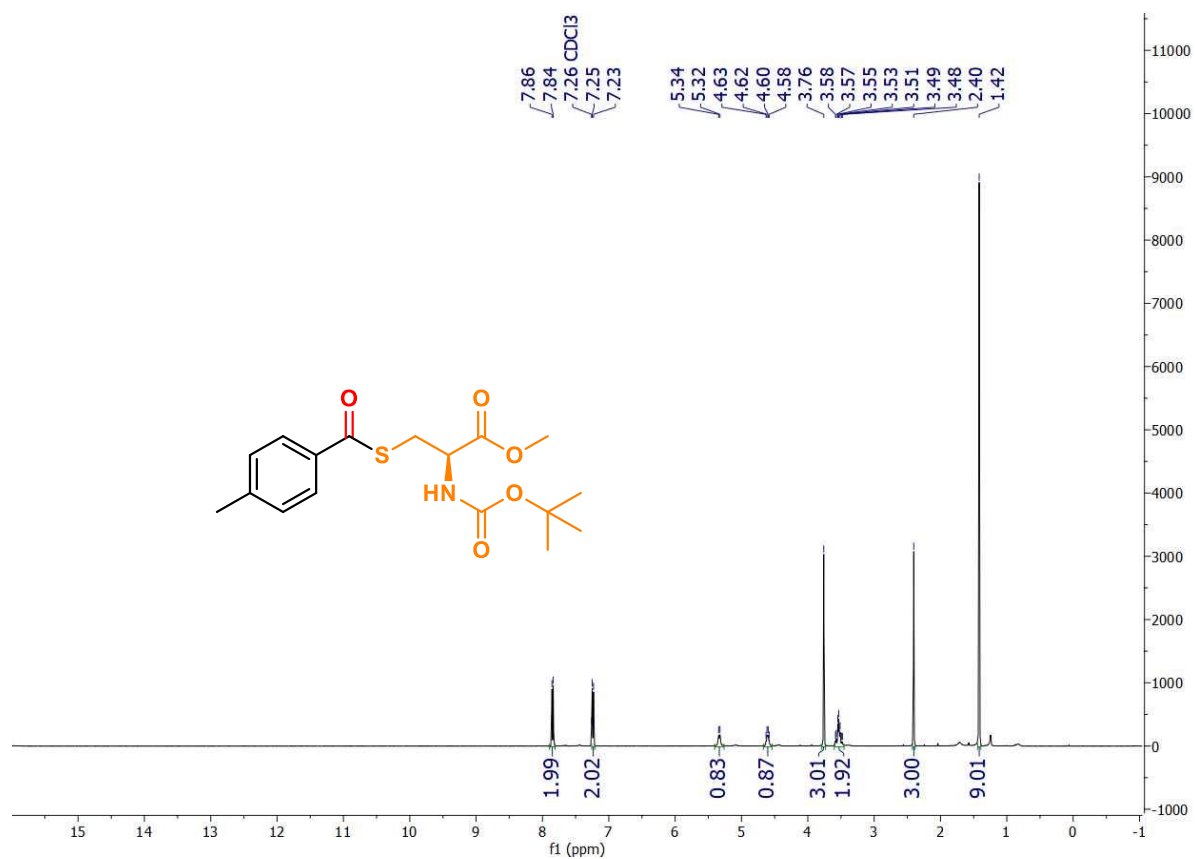
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ae**.



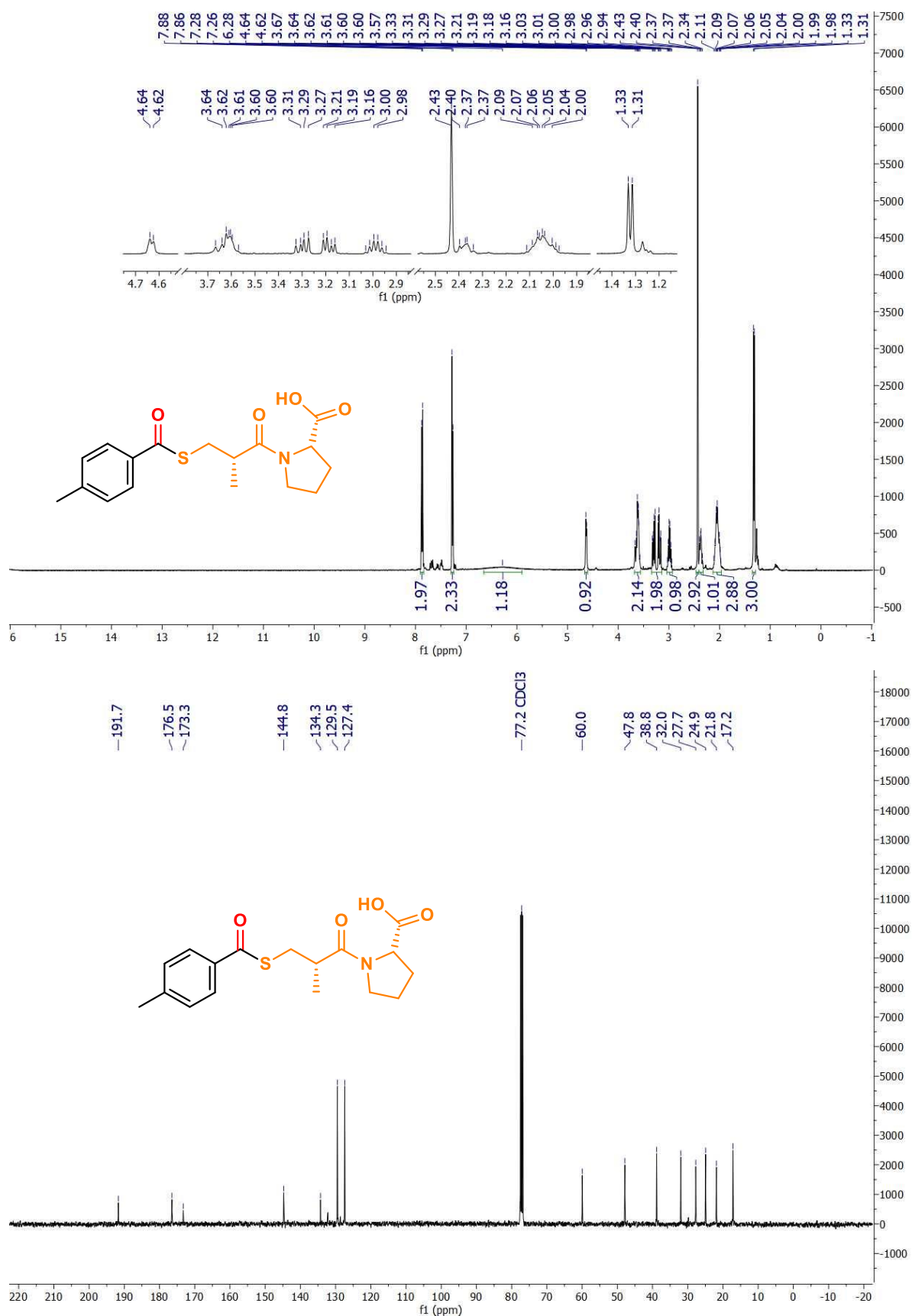
Espectros de RMN de ^1H (400MHz) e ^{13}C (101MHz) em CDCl_3 do composto **6af**.



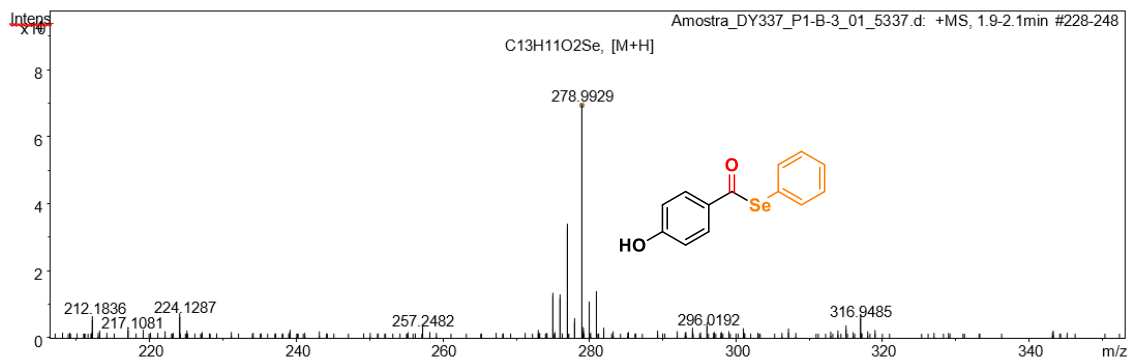
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ag**.



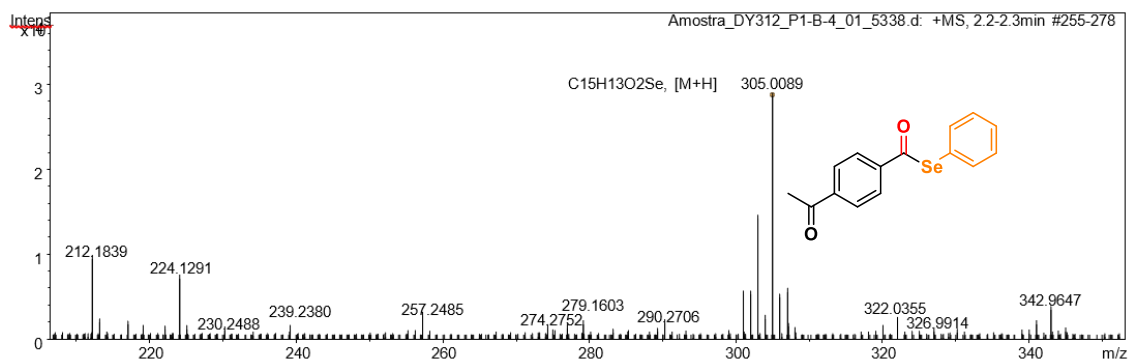
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ah**.



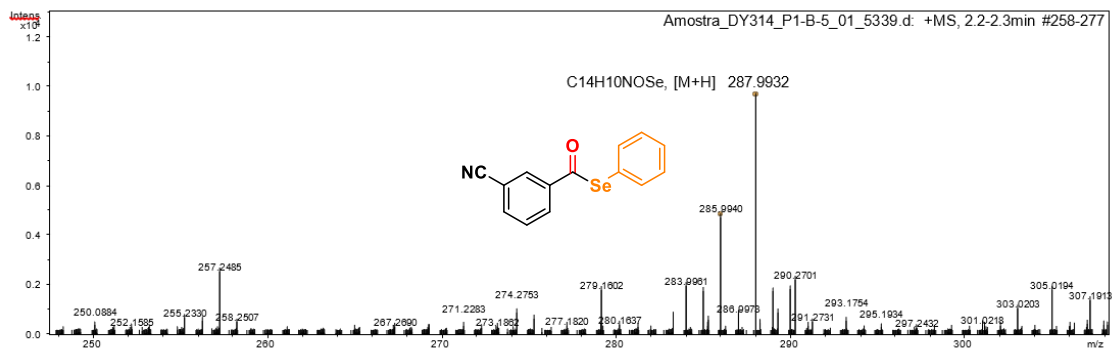
Espectros de RMN de ¹H (400MHz) e ¹³C (101MHz) em CDCl₃ do composto **6ai**.



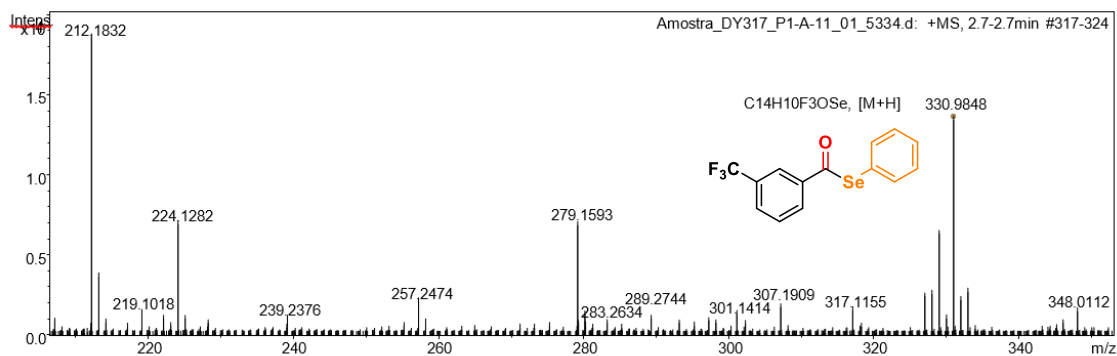
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para $C_{13}H_{10}O_2Se$ de **3fa**.



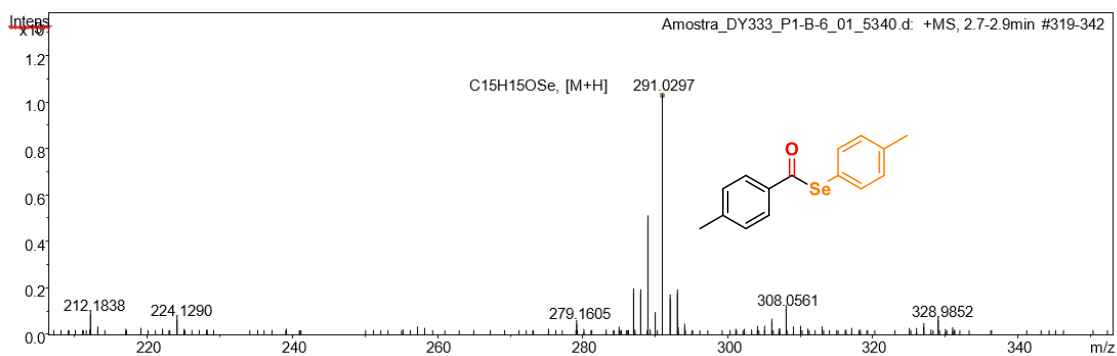
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para $C_{15}H_{12}O_2Se$ de **3ha**.



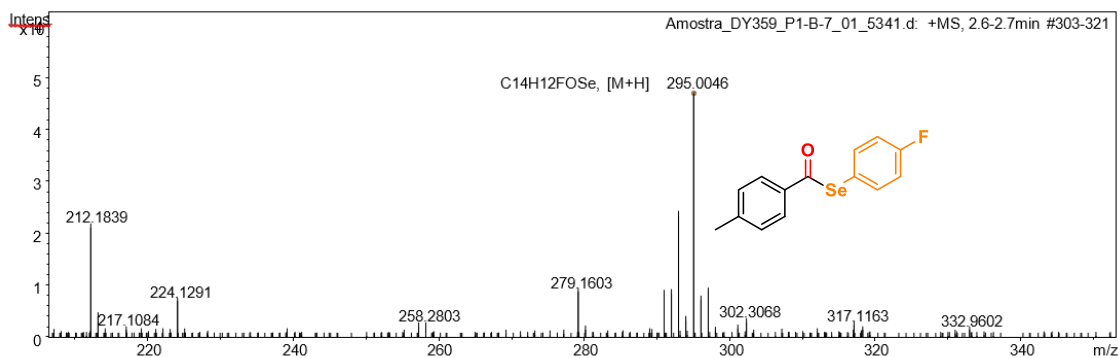
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para $C_{14}H_9NOSe$ de **3ja**.



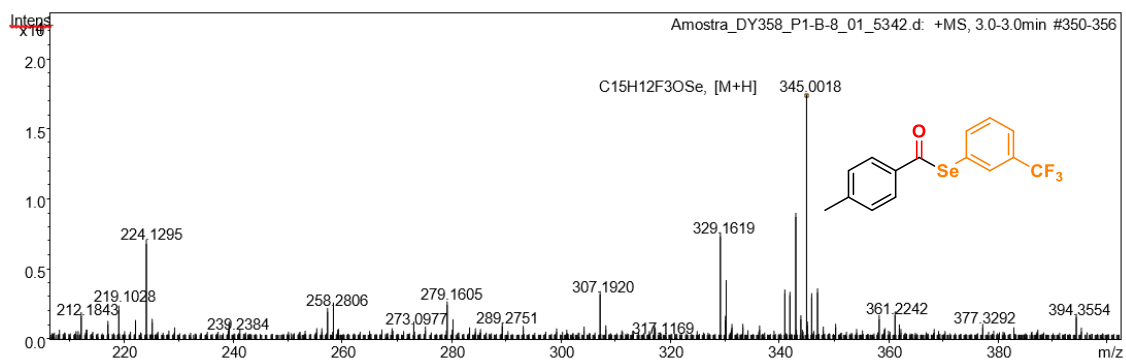
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para $C_{14}H_9F_3OSe$ de **3ka**.



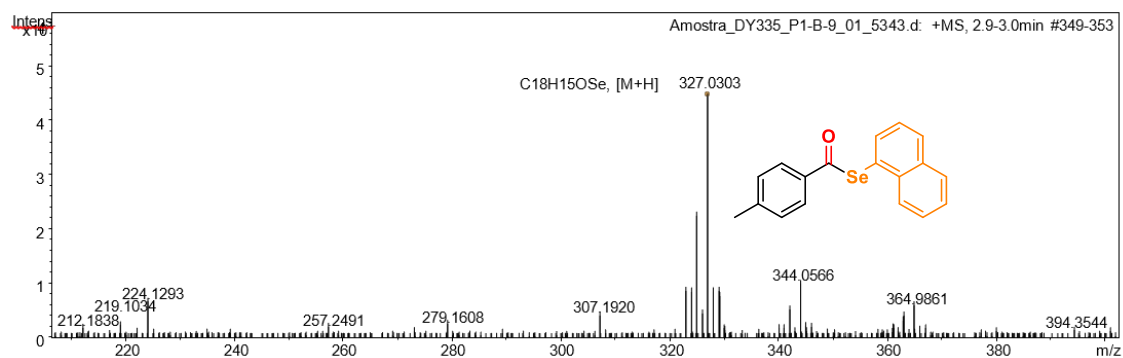
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para $C_{15}H_{14}OSe$ de **3ab**.



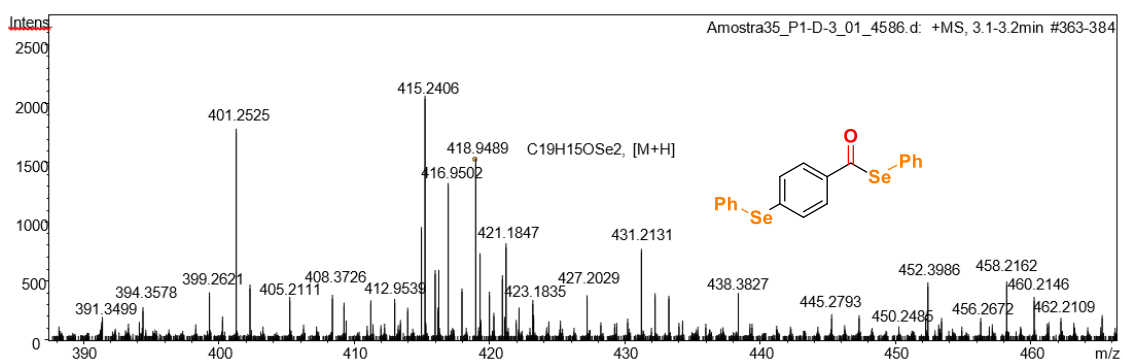
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para $C_{14}H_{11}FOSe$ de **3ae**.



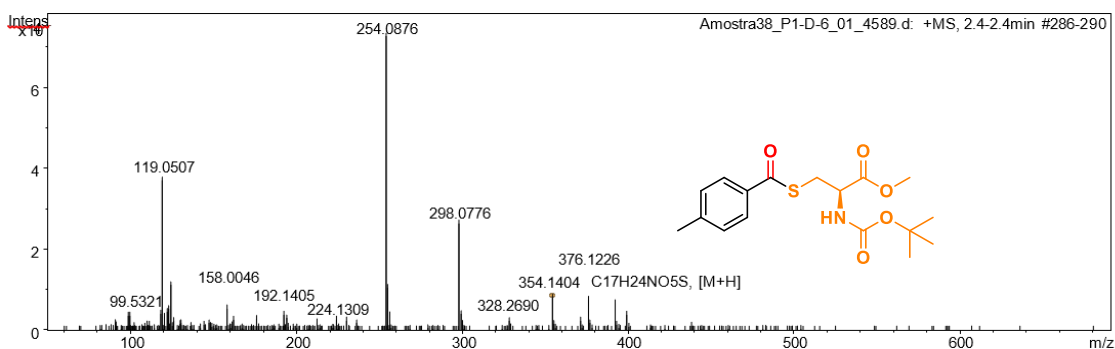
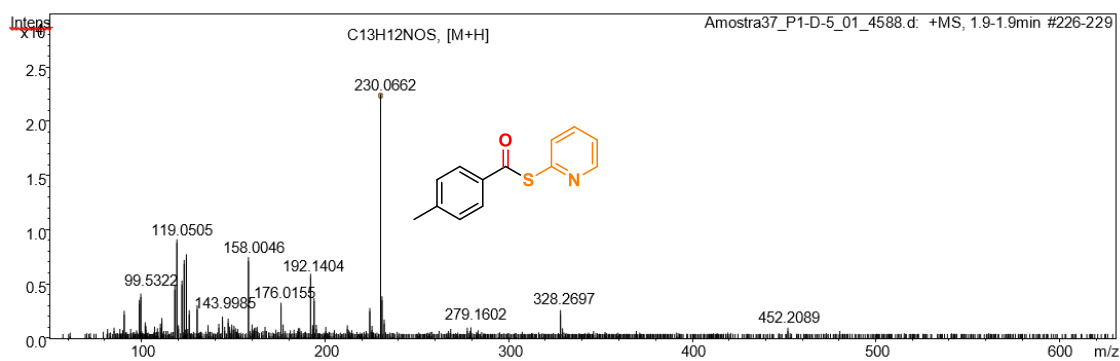
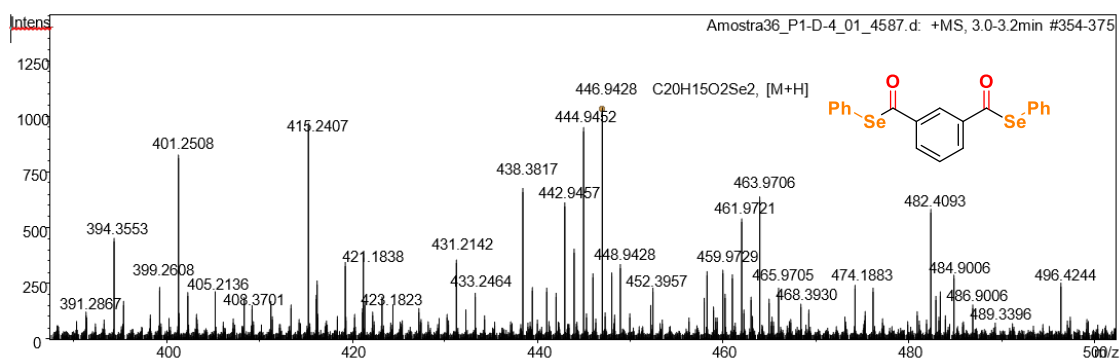
HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ para $C_{15}H_{11}F_3OSe$ de **3af**.

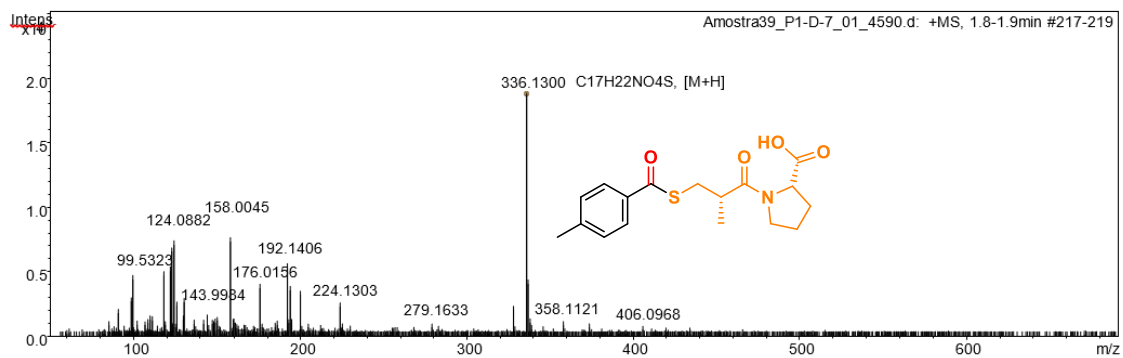


HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ para $C_{18}H_{14}OSe$ de **3ag**.



HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ para $C_{19}H_{14}OSe_2$ de **3pa**.





HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₇H₂₁NO₄S de **6ai**.

PUBLICAÇÕES

Aminocarbonylation

Palladium-Catalyzed Aminocarbonylation Reaction to Access 1,2,3-Triazole-5-carboxamides Using Dimethyl Carbonate as Sustainable Solvent

Danilo Yano de Albuquerque,^[a] Juliana R. de Moraes,^[a] and Ricardo S. Schwab^{*[a]}

Abstract: A simple and direct palladium-catalyzed aminocarbonylation of 5-iodo-1,2,3-triazoles backbone for the incorporation of an amide functional group is presented. The approach is based on the palladium catalyzed carbonylative coupling reaction of iodo-triazole with different amines employing formic acid and sulfuric acid as CO source (Morgan's reaction) to provide the 1,2,3-triazole-5-carboxamides in good to excellent

yields. The important features of this methodology include short reaction time, high yields, the use of dimethyl carbonate as a sustainable solvent, and the use of efficient alternative source of carbon monoxide, avoiding pressurized cylinder. The methodology described herein for the synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazole-5-carboxamides, can offer an alternative path for functionalization of other heterocycles.

Introduction

Triazoles are privileged heterocyclic cores which display very large spectrum of biological activities^[1] and are widely used in the fields of materials science, supramolecular and coordination chemistry.^[2] A particularly interesting subset of these molecules are therapeutically promising carboxy-substituted derivatives (Figure 1).^[3–7]

Interestingly, despite the wide value of carboxy-1,2,3-triazoles only limited reports on their synthesis starting from alkynes are described in the literature. The traditional route to this motif proceeds via copper (I) catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition between organic azides and alkynes containing the carboxy moiety (Scheme 1, Reaction 1).^[8] However, a drawback of this approach is the availability and time-costly synthesis of starting materials, limiting the scope of the 1,4-disubstituted carboxy-1,2,3-triazoles that can be obtained by this method. Another approach, disclosed by Li group (Scheme 1, Reaction 2), involves the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of β -keto amides with azides catalyzed by 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU).^[9] Although this is a very useful strategy for the synthesis of the aforementioned derivatives, the scope remained rather limited, due to the fact that only β -keto amides were used. Alternative approaches for the synthesis of 1,2,3-triazol-carboxamides have also been reported using different starting materials.^[10] Despite these achievements, the implementation

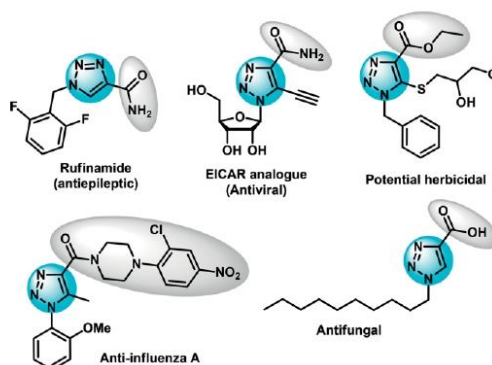


Figure 1. Biologically activities carboxy-1,2,3-triazoles.

of a new straightforward and modular synthetic approach for the introduction of a carboxy-group is highly desirable.

In such way, carbon monoxide is an important C1-building block for functionalization of organic molecules by transition metal-catalyzed carbonylation reactions.^[11] This valuable gas is employed in a range of reactions, for the preparation of highly valuable compounds, such as aldehydes, ketones, carboxylic acids and their derivatives.^[12] However, despite the advantages, there are still some drawbacks relating to the use of pressurized CO gas cylinders: 1) carbon monoxide is odorless, toxic, and inflammable; 2) the requirement of CO detectors as a safety measure to handle, transport and store. Keeping in mind these safety issues several groups have been working to circumvent use of gaseous carbon monoxide. In this context, the use of CO-releasing molecules (CORMs) for generating CO gas *in situ* or *ex situ* have attracted lots of attention over the last years and become the subject of intense research.^[13] Recently Skrydstrup

[a] D. Y. de Albuquerque, J. R. de Moraes, Prof. R. S. Schwab
Departamento de Química,
Centre of Excellence for Research in Sustainable Chemistry (CERSusChem),
Universidade Federal de São Carlos – UFSCar,
Rodovia Washington Luís, Km 235 – SP310, São Carlos, São Paulo,
13565-905, Brazil.
E-mail: rschwab@ufscar.br
Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are
available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901249>.

Palladium-Catalyzed Carbonylative Synthesis of Aryl Selenoesters Using Formic Acid as an *Ex Situ* CO Source

Danilo Yano de Albuquerque, Wytan K. O. Teixeira, Manoela do Sacramento, Diego Alves, Claudio Santi, and Ricardo S. Schwab*

Cite This: *J. Org. Chem.* 2022, 87, 595–605

Read Online

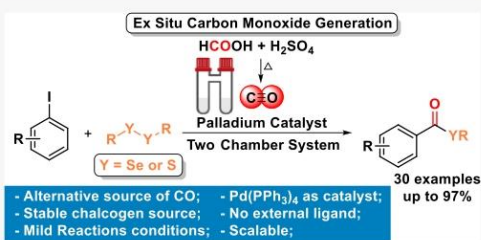
ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

ABSTRACT: A new catalytic protocol for the synthesis of selenoesters from aryl iodides and diaryl diselenides has been developed, where formic acid was employed as an efficient, low-cost, and safe substitute for toxic and gaseous CO. This protocol presents a high functional group tolerance, providing access to a large family of selenoesters in high yields (up to 97%) while operating under mild reaction conditions, and avoids the use of selenium which is difficult to manipulate, easily oxidizes, and has a bad odor. Additionally, this method can be efficiently extended to the synthesis of thioesters with moderate-to-excellent yields, by employing for the first time diorganyl disulfides as precursors.



INTRODUCTION

Chalcogenylesters are a class of important molecules that have been attracting considerable attention of the chemical community.¹ Selenoesters, in particular, play a significant role in synthetic organic chemistry, acting as important mild acyl-transfer agents in the synthesis of different compounds.² Furthermore, the aryl selenoesters have gained even more importance after the development of an alternative chemo-selective diselenide–selenoester ligation technique for chemical protein synthesis.³ Selenoesters have also been applied as synthetic intermediates in the total synthesis of several natural products, such as alkaloids,^{4,5} terpenes,⁶ the antibacterial metabolite Crinipellin A,⁷ and the peach moth (*Carposia niponensis*) pheromone.⁸ Moreover, the application of selenoesters is not only limited to be used as versatile starting materials and further transformed into the final functional group but also extended to numerous other scientific fields, such as materials science⁹ and in the study of compounds with pharmacological activity.¹⁰

Consequently, significant effort has been devoted to the development of more efficient protocols for the synthesis of selenoesters.¹¹ The nucleophilic acyl substitution of acyl chlorides with a nucleophilic selenium source (Scheme 1A) is the simplest strategy and by far the most explored protocol.^{1e,12} Nevertheless, this strategy encounters unavoidable drawbacks, such as the need to use environmentally dangerous reagents for the preparation of acyl halides, their low chemical stability and harsh conditions for the selenylating reagent, use of strong bases, and strong moisture-sensitive reducing agents.

On the other hand, carbonylation reactions have become an important synthetic tool for the insertion of the carbonyl group into organic molecules.¹³ In such a way, different methodologies based on transition-metal-catalyzed carbonylation reactions have been reported for the preparation of highly valuable compounds, such as aldehydes, ketones, carboxylic acids, and their derivatives.¹⁴ Despite the current relevance of carbonylation reactions, limited examples concerning the use of carbon monoxide as a building block for the synthesis of selenoesters can be found in the literature. Earlier examples highlighting the application of carbon monoxide in the carbonylation reaction of diaryl diselenides were reported by Uemura and co-workers in the late 1980s (Scheme 1B).¹⁵ Later, Sonoda and co-workers reported a methodology for the carbonylation of organolithium compounds using elemental selenium and carbon monoxide (Scheme 1C).¹⁶ Nonetheless, the great potential of these carbonylation reactions was recognized after two decades, when Uemura's seminal work was revisited and adapted by Nishiyama, for the preparation of selenoesters with different aryl groups (Scheme 1D).¹⁷ Later, in 2020, Stefani and co-workers reported a convenient carbonylative cross-coupling reaction of 2-iodoglycols with selenols in the presence of molybdenum hexacarbonyl as a

Received: October 25, 2021

Published: December 28, 2021

