

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

**SÍNTESE DE 5-SELENO-1,2,3-TRIAZÓIS POLICÍCLICOS  
VIA REAÇÃO DOMINÓ: CICLOADIÇÃO/SELENILAÇÃO  
MEDIADA POR SAIS DE COBRE**

**Wystan Kreisly Othon Teixeira\***

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 CNPq**

**SÃO CARLOS-SP  
2022**





---

**Folha de Aprovação**

---

Defesa de Tese de Doutorado do candidato Wystan Kreisly Othon Teixeira, realizada em 19/08/2022.

**Comissão Julgadora:**

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab (UFSCar)

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha (UFBA)

Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon (UFPR)

Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores (FURG)

Prof. Dr. Timothy John Brocksom (UFSCar)

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





*A minha **Mãe**, as minhas irmãs,  
Namorada, amigos, docentes e colegas  
que acreditaram e fizeram parte da minha  
vida/formação durante este período.  
Com momentos de aprendizado,  
parceria e principalmente  
descontração.*

## **AGRADECIMENTOS**

A minha Mãe, por acreditar, incentivar, auxiliar, apoiar e compreender os momentos de ausência durante este período de formação.

As minhas Irmãs por sempre me ajudarem nos momentos mais difíceis durante o doutorado e em especial durante a pandemia.

A Gabriela, pela amizade, companheirismo, auxílio, paciência, incentivo, compreensão, e principalmente a presença no compartilhamento das adversidades do dia a dia, meus sinceros agradecimentos e admiração.

Aos amigos/companheiros de laboratório Lucas (Markito), Vitor (Barata), José, Lucas (Xaninha), Karina (Rodo), Emanuele (Manu), Everton (Neto), Hugo, Rafaela, José Thiago, Allanzinho pelos muitos momentos de descontração e também pelas melhores discussões em Química.

Ao meu amigo de laboratório e de grupo Danilo Yano de Albuquerque pela parceria e auxílio durante o período de doutorado que com certeza se estenderá para além da academia.

Ao professor Dr. Ricardo Samuel Schwab pela orientação e o auxílio nos diversos desafios que envolveram a preparação desde trabalho.

Aos Docente da UFSCar pelos ensinamentos, lições de vida e parceria durante estes anos, com certeza jamais serão esquecidos. Em especial a Professora Dra. Arlene e ao Professor Dr. Márcio, por não só dividirem materiais, equipamentos, reagentes e o espaço físico, mais também por dividirem seus conhecimentos durante o dia-a-dia neste período.

A todos os colegas do LSPN 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.

Ao PPGQ e as agências de fomento pelos auxílios financeiros para a realização deste trabalho.

## LISTA DE ABREVIATURAS e SIGLAS

- 2-Me-THF - 2-metiltetraidrofurano
- BST - Benzo-selenazolo-triazóis
- CCD – Cromatografia em camada delgada
- COD - Ciclooctadieno
- Cp - Ciclopentadienila
- Cp\* - Pentametilciclopentadienila
- CuAAC - Copper-catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition
- DMC - Carbonato de dimetila
- DMF - Dimetilformamida
- DMSO - Dimetilsulfoxido
- EtOH - Etanol
- GA - Grupo abandonador
- GDE - Grupos doadores de elétrons
- GRE - Grupos retiradores de elétrons
- HOMO - Highest Occupied Molecular Orbital
- HS - Superfície de Hirshfeld
- IrAAC - Iridium catalyzed Azide- Alkyne Cycloaddition
- LUMO - Lowest Unoccupied Molecular Orbital
- MeCN - Acetonitrila
- MeNO<sub>2</sub> - Nitrometano
- MeOH – Metanol
- OMF - Orbital molecular de fronteira
- pKa - Contante de acidez do pH
- RuAAC - Ruthenium catalyzed Azide- Alkyne Cycloaddition
- TEMPO - *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina

THF - Tetraidrofurano

TMS – Trimetilsilano

## LISTA DE TABELAS

TABELA 4.1 - Avaliação de quantidade do $\text{CuF}_2$ e do fenilacetileno para a síntese de benzo-selenazolo-triazol.....	64
TABELA 4.2 - Avaliação de sal de cobre para a síntese de benzo-selenazolo-triazol.....	65
TABELA 4.3 - Avaliação de solvente para a síntese do benzo-selenazolo-triazol. .....	66
TABELA 4.4 - Avaliação de carga de fenilacetileno, sal de cobre e temperatura, para a síntese de benzo-selenazolo-triazol.....	68
TABELA 4.5 - Dados referentes as ligações de hidrogênios identificadas na estrutura cristalina do composto <b>8a</b> .....	103

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.1 - Representação estrutural de alguns fármacos comerciais constituídos por heterociclos. <sup>4</sup> .....	3
FIGURA 1.2 - Estruturas dos triazóis mais investigados na literatura. ....	4
FIGURA 1.3 - Semelhanças das propriedades entre o grupo amida e 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído. ....	5
FIGURA 1.4 – Fármacos contendo o núcleo 1,2,3-triazol e triazóis biologicamente relevantes.....	6
FIGURA 1.5 - Regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos obtidos via cicloadição térmica (3+2) clássica de Huisgen. ....	7
FIGURA 1.6 - Classificações para as reações 1,3-dipolares: Tipo I, Tipo II e Tipo III. ....	8
FIGURA 1.7 - Síntese de Triazol via CuAAC. ....	9
FIGURA 1.8 - Síntese de Triazol via RuAAC. ....	11
FIGURA 1.9 - Complexos de rutênio e o regioisômero 1,2,3-triazol correspondente. ....	12
FIGURA 1.10 – 1,2,3-triazóis fundidos com atividade biológica relevante. ....	16
FIGURA 1.11 - Funções do selênio no organismo humano. ....	19
FIGURA 1.12 - Organosselênios sintetizados a partir do disselenetos. ....	20
FIGURA 1.13 - Estratégias para ativação do selênio elementar .....	21
FIGURA 1.14 - Número de publicações contendo as palavras chaves “selenium” e “organoselenium” ao longo dos anos. (Web of Science Agosto/2022).....	22
FIGURA 1.15 - Número de publicações contendo as palavras chaves “selenium” e “organoselenium” por país. (Web of Science Agosto/2022) .....	23
FIGURA 1.16 - Exemplos de 1,2,3-triazóis que contém selênio.....	23
FIGURA 1.17 - Número de publicações contendo as palavras chaves “selenium-triazole” durante o intervalo de tempo de 1991 a 2021. (Web of Science Agosto/2022).....	24
FIGURA 1.18 - Número de publicações por países contendo as palavras chaves “selenium-triazole”. (Web of Science Agosto/2022) .....	25
FIGURA 1.19 - Exemplos sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa. ....	26

FIGURA 4.1 - Espectro de infravermelho do composto <b>2a</b> em pastilha de KBr. Os valores das frequências estão em $\text{cm}^{-1}$ .....	85
FIGURA 4.2 - Espectro de infravermelho do composto <b>3a</b> (BST) em pastilha de KBr. Os valores das frequências estão em $\text{cm}^{-1}$ . .....	86
FIGURA 4.3 - Sobreposição dos espectros de FTIR dos compostos <b>2a</b> (vermelho) e <b>3a</b> (preto) em pastilha de KBr. Os valores das frequências estão em $\text{cm}^{-1}$ . .....	87
FIGURA 4.4 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol ( <b>3a</b> ) em $\text{CDCl}_3$ .....	88
FIGURA 4.5 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol ( <b>3a</b> ) em $\text{CDCl}_3$ .....	89
FIGURA 4.6 - Espectro de RMN DEPT135 do composto 3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol ( <b>3a</b> ) em $\text{CDCl}_3$ .....	90
FIGURA 4.7 - Espectro de RMN HSQC do composto 3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol ( <b>3a</b> ) em $\text{CDCl}_3$ .....	90
FIGURA 4.8 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 6-metil-3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol ( <b>4b</b> ) em $\text{CDCl}_3$ . .....	92
FIGURA 4.9 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 6-metil-3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol ( <b>4b</b> ) em $\text{CDCl}_3$ . .....	93
FIGURA 4.10 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 3-hexilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol ( <b>3k</b> ) em $\text{CDCl}_3$ .....	94
FIGURA 4.11 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 6-metil-3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol ( <b>3k</b> ) em $\text{CDCl}_3$ .....	95
FIGURA 4.12 - Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina para o composto <b>8a</b> . As elipsoides térmicas estão representadas com probabilidade de 50%.....	98
FIGURA 4.13 - Projeção da cela elementar da estrutura cristalina/molecular do composto <b>8a</b> ao longo do eixo cristalográfico <i>a</i> .....	99
FIGURA 4.14 - Representação das interações intramoleculares C(11)-H(11)···O(1) e C(6)-Se···Cg para o composto <b>8a</b> . .....	100
FIGURA 4.15 - Figura X: Representação de interações intermoleculares do tipo O-H···N <sup>i</sup> (código de simetria: 2-x, 1-y, 1-z) para o composto <b>8a</b> , formando dímeros do tipo R <sub>2</sub> <sup>2</sup> (10). As ligações de hidrogênios estão representadas por linhas tracejadas. ....	100

FIGURA 4.16 - Representação de interações intermoleculares do tipo C-H...O <sup>ii</sup> (código de simetria: 2-x,-1/2+y,3/2-z) e C-H...N <sup>iii</sup> (código de simetria: x,1/2-y,-1/2+z ).	101
FIGURA 4.17 - Representação das interações intermoleculares do tipo C-H...C <sup>iv</sup> (código de simetria: 1-x,-1/2+y,1.5-z) ao longo do eixo cristalográfico <i>b</i> .	102
FIGURA 4.18 - Representação da rede tridimensional a partir das interações intermoleculares identificadas para o composto <b>8a</b> ao longo do eixo cristalográfico <i>c</i> : C-H...C <sup>iv</sup> (código de simetria: 1-x,-1/2+y,1.5-z), C(2)-H(2)...O(1) <sup>ii</sup> (operação de simetria: 2-x,-1/2+y,3/2-z) e C(3)-H(3)...N(2) <sup>iii</sup> (operação de simetria: x,1/2-y,-1/2+z).	102
FIGURA 4.19 - Superfície $d_{norm}$ ao redor da unidade assimétrica do composto <b>8a</b> : (a) grupos envolvidos em interações intermoleculares mais fortes representados nas regiões de coloração vermelha, (b) regiões em vermelho menos intensas, (c) representação dos contatos mais significativos.	104
FIGURA 4.20 - Representação da impressão digital bidimensional da superfície de Hirshfeld para o composto <b>8a</b> , contendo os contatos mais significativos para o empacotamento cristalino.	106
FIGURA 4.21 - A contribuição percentual de contatos interatômicos que ocorrem no cristal do composto <b>8a</b> .	106



## LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1.1 - Proposta de mecanismo de síntese de Triazol via CuAAC. ...	10
ESQUEMA 1.2 - Proposta de mecanismo de síntese de Triazol via RuAAC. ...	13
ESQUEMA 1.3 - Mecanismo proposto para obtenção de 1,2,3-triazol via organocatálise.....	15
ESQUEMA 1.4 - Metodologias tradicionais utilizadas para obtenção de 1,2,3-triazóis fundidos. ....	17
ESQUEMA 2.1 - Calcogenação de triazóis via ativação C-H.....	30
ESQUEMA 2.2 - Ativação C-H sulfenilação/selenilação por fraca O-coordenação. ....	30
ESQUEMA 2.3 - Síntese de 5-selenil-1,2,3-triazol e 4-selenil-1,2,3-triazol.....	31
ESQUEMA 2.4 - Síntese de 1-benzil-4-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol.....	32
ESQUEMA 2.5 - Síntese de 5-tio-1,2,3-triazóis-4-substituídos. ....	32
ESQUEMA 2.6 - Síntese de 1-benzil-4-butil-5-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazól....	33
ESQUEMA 2.7 - Síntese de 4-selenil e 4-teluril-1,2,3-triazóis.....	33
ESQUEMA 2.8 - Síntese de 4-aril-1,2,3-triazóis a partir de 4-seleno/4-telurobutil-1,2,3-triazóis.....	34
ESQUEMA 2.9 – Síntese de 4-selenil-1,2,3-triazóis. ....	35
ESQUEMA 2.10 - Síntese de 1,4-disubstituídos 5-arilselanil-1,2,3-triazóis. ....	36
ESQUEMA 2.11 - Funcionalização de triazóis com diferentes eletrófilos. ....	37
ESQUEMA 2.12 - Síntese de 4-etoxicarbonil-5-selenil-1,2,3-triazol-1-tetraidrofurano substituído.....	38
ESQUEMA 2.13 - Síntese de 5-selanil-1,2,3-triazóis. ....	38
ESQUEMA 2.14 - Experimento controle para elucidação do mecanismo de síntese de 5-selanil-1,2,3-triazóis.....	39
ESQUEMA 2.15 - Mecanismo proposto para a síntese de 5-selanil-1,2,3-triazóis. ....	40
ESQUEMA 2.16 - Síntese de 5-seleno-ditriazóis e 5,5'-diseleneto-bistriazóis. ....	41
ESQUEMA 2.17 - Mecanismo proposto para síntese de 5-seleno-ditriazóis e 5,5'-diseleneto-bistriazóis.....	42
ESQUEMA 2.18 - Síntese de 5-tio-/5-selenil-1,2,3-triazóis. ....	43
ESQUEMA 2.19 - Síntese de 5-tiazolo-1,2,3-triazóis. ....	43
ESQUEMA 2.20 - Proposta de mecanismo para a síntese de 5-tio/selenil-1,2,3-triazóis. ....	44
ESQUEMA 2.21 - Síntese de 1,2,3-triazóis $\beta$ -hidroxi selenetos/sulfetos. ....	45
ESQUEMA 2.22 - Mecanismo proposto para síntese de 1,2,3-triazóis $\beta$ -hidroxi selenetos/sulfetos.....	46
ESQUEMA 2.23 - Funcionalização de triazol via reação click-interrompida. ...	48
ESQUEMA 2.24 - Síntese de triazóis 5-funcionalizados. ....	49
ESQUEMA 2.25 - Proposta de mecanismo para a síntese de triazóis 5-funcionalizados.....	50

ESQUEMA 2.26 - Síntese de triazóis fundidos com benzoxatiocino/benzotiazocino.....	50
ESQUEMA 2.27 - Mecanismo proposto para a síntese de triazóis fundidos com benzoxatiocino/benzotiazocino.....	52
ESQUEMA 2.28 - Resumo das estratégias para sintetizar calcogênil-1,2,3-triazóis.....	53
ESQUEMA 4.1 - Síntese de 1,2-difenil diteluretos substituídos.....	59
ESQUEMA 4.2 - Síntese de 1,2-difenil diteluretos e disselenetos substituídos.....	59
ESQUEMA 4.3 - Síntese de bis(2-aminofenil)ditelureto e bis(2-aminofenil)disseleneto.....	60
ESQUEMA 4.4 - Metodologia empregada para a síntese de disseleneto de 1,2-bis(2-aminofenila).....	61
ESQUEMA 4.5 - Condições avaliadas para a síntese de disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila).....	61
ESQUEMA 4.6 - Estratégia sintética para a síntese do disseleneto derivado do 1,2,3-triazol- $\alpha$ -arilmetanol <b>1ak</b> a partir de uma abordagem sequencial.....	62
ESQUEMA 4.7 - Metodologia previamente aplicada que resultou na formação do benzo-selenazolo-triazol.....	63
ESQUEMA 4.8 - Síntese de benzo-selenazolo-triazol por aquecimento convencional.....	68
ESQUEMA 4.9 - Condição ótima para obtenção de benzo-selenazolo-triazol.....	69
ESQUEMA 4.10 - Escopo de benzo-selenazolo-triazóis derivados do disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila) e alcinos terminais comerciais.....	70
ESQUEMA 4.11 - Escopo da preparação de benzo-selenazolo-triazóis por meio da variação de alcinos terminais funcionalizados.....	71
ESQUEMA 4.12 - 2-iodoanilinas comerciais para a síntese dos disselenetos de 1,2-bis(2-azidoaril).....	72
ESQUEMA 4.13 - Escopo de benzo-selenazolo-triazóis derivados de disseleneto de azida substituídos e fenilacetileno.....	73
ESQUEMA 4.14 - Avaliação da desproteção in situ para posterior síntese de benzo-selenazolo-triazol com DMC como solvente.....	73
ESQUEMA 4.15 - Avaliação da desproteção in situ para posterior síntese de benzo-selenazolo-triazol com MeOH como solvente.....	74
ESQUEMA 4.16 - Escopo de preparação dos benzo-selenazolo-triazóis derivados do disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila) e alcinos protegidos.....	76
ESQUEMA 4.17 - Escopo de preparação dos benzo-selenazolo-triazóis derivados do disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila) e álcoois TMS-propargílicos racêmicos.....	77
ESQUEMA 4.18 - Testes mecanístico usando TEMPO como inibidor radicalar.....	78
ESQUEMA 4.19 Teste de formação de seleno acetileno.....	79
ESQUEMA 4.20 - Teste de formação de benzo-selenazolo-triazol.....	79
ESQUEMA 4.21 - Teste de protonação de benzo-selenazolo-triazol.....	80

ESQUEMA 4.22 - Testes de oxidação para o entendimento do mecanismo. ..	81
ESQUEMA 4.23 - Proposta de mecanismo para a formação de benzo-selenazolo-triazol. ....	83
ESQUEMA 4.24 - Teste de formação de benzo-selenazolo-triazol a partir de disseleneto de arila, aril-azida e fenilacetileno. ....	84
ESQUEMA 4.25 - Metodologia previamente planejada em forma de retrossíntese para a síntese de benzo-tiazolo-triazol.....	96
ESQUEMA 4.26 - Metodologia para a síntese de dissulfeto de 1,2-bis(2-aminofenila).....	96
ESQUEMA 4.27 - Metodologia para a síntese de dissulfeto de 1,2-bis(2-azidofenila). ....	97
ESQUEMA 4.28 - Síntese de benzo-tiazolo-triazóis. ....	97
ESQUEMA 6.1 - Síntese de azida arílica .....	114
ESQUEMA 6.2 - Síntese de Seleno-azida acetileno. ....	114
ESQUEMA 6.3 - Síntese de Disseleneto de bis(2-aminofenila). ....	115
ESQUEMA 6.4 - Síntese do disseleneto de bis(2-azidofenila). ....	116
ESQUEMA 6.5 - Síntese dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazóis substituídos. ....	116
ESQUEMA 6.6 - Síntese dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazóis substituídos a partir de alcino-TMS. ....	117
ESQUEMA 6.7 - Síntese da 1-(4-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.....	117
ESQUEMA 6.8 - Síntese da 3-fenil-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-prop-2-en-1-ona. ....	118
ESQUEMA 6.9 - Síntese de $\alpha$ -propargil-pirranose. ....	118
ESQUEMA 6.10 - Síntese do propargil colesterol. ....	119
ESQUEMA 6.11 - Síntese de alcino protegido por trimetilsilano. ....	120
ESQUEMA 6.12 - Síntese do Álcool Propargílico Protegido Racêmico. ....	120

## RESUMO

### SÍNTESE DE 5-SELENO-1,2,3-TRIAZÓIS POLICÍCLICOS

### VIA REAÇÃO DOMINÓ: CICLOADIÇÃO/SELENILAÇÃO

### MEDIADA POR SAIS DE COBRE

Nos últimos anos, o número de trabalhos envolvendo a síntese de moléculas contendo selênio aumentaram consideravelmente, especialmente devido às suas atividades farmacológicas e potencial aplicação como materiais orgânicos com propriedades optoeletrônicas. Contudo, até o presente momento, não existem relatos da síntese de compostos que contenham o grupo 1,2,3-triazol fundido a um heterociclo de selênio apesar da ampla gama de compostos triazólicos já descritos na literatura. Diante disso, destaca-se a relevância desta classe de compostos, bem como a necessidade do desenvolvimento de novas metodologias para a obtenção destes seleno-heterociclos. Nesse sentido, uma nova reação *one-pot* dominó Click-selenilação interrompida mediada por sal de cobre foi descrita, com o intuito de sintetizar 1,2,3-triazóis fundidos a um heterociclo de selênio a partir de 1,2-bis(2-azidoaril)disselenetos e alcinos terminais sob irradiação de micro-ondas. A metodologia permitiu acessar um amplo escopo reacional, com rendimentos de até 99%. Adicionalmente, a reação pode ser realizada utilizando carbonato de dimetila, um solvente ambientalmente benigno e sustentável. Além disso, também foi demonstrado que esta metodologia pode ser estendida com sucesso para alcinos protegidos com TMS, bem como para alcinos bioativos. Ao término do trabalho, um mecanismo plausível foi proposto para a reação baseado nos experimentos de controle e trabalhos anteriores publicados na literatura.

**Palavras-chave:** Selenil-triazol, triazóis fundidos, benzo-selenazolo-triazóis, disseleneto, Click-Selenilação

# ABSTRACT

## SYNTHESIS OF SELENIUM CYCLE FUSED 1,2,3-TRIAZOLS THROUGH DOMINO REACTION: CYCLOADDITION/SELENILATION MEDIATED BY COPPER SALTS

In recent years, the number of works involving the synthesis of selenium-containing molecules has increased considerably, especially due to its pharmacological activities and potential application in materials science. Nevertheless, in spite of the considerable advances that have been made in this field, the design of general and efficient cascade strategies to construct polycyclic [1,2,3]-triazoles, containing 1,2,3-triazole group fused to a selenium heterocycle is still not achieved. Given the importance of this class of compounds, it is extremely important the development of new and efficient methodologies that can allow obtaining these seleno-heterocycles. We herein describe a copper salt mediated interrupted click-selenylation domino reaction, to synthesize selenium cycle fused 1,2,3-triazoles in one-pot from 1,2-bis(2-azidoaryl)diselenides and terminal alkynes under microwave irradiation. The methodology offers a broad scope, proceeds well, affords the products in moderate to excellent yields, and advantageously, the reaction could be carried out by using dimethyl carbonate, an environmentally benign and sustainable solvent. Moreover, it was also demonstrated that this methodology could be successfully extended to TMS-protected alkynes as well as to bioactive alkynes. A plausible reaction mechanism has also been proposed based on the control experiments and previous reports.

**Keywords:** Selenyl-triazole, fused triazoles, benzo-selenazolo-triazoles, diselenide, Click-Selenylation

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	3
1.1	Triazóis.....	4
1.2	Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre.....	8
1.3	Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por rutênio.....	11
1.4	Cicloadição 1,3-dipolar empregando reações de organocatálise.....	13
1.5	Triazóis fundidos .....	15
1.6	Selênio .....	18
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	29
2.1	Síntese de selênio-triazol via ativação C-H.....	29
2.2	Síntese de selênio-triazol utilizando seleno acetileno .....	30
2.3	Síntese de selênio-triazol através de troca com selênio (eletrófilo) ....	36
2.4	Síntese de selênio-triazol via Click-Selenilação/Sulfonilação ou Click-interrompida .....	47
3	OBJETIVOS.....	57
3.1	Objetivo Geral .....	57
3.2	Objetivos Específicos .....	57
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	59
4.1	Síntese de materiais de partida e escopo .....	59
4.2	Investigação do Mecanismo.....	78
4.3	Identificação estrutural dos compostos .....	85
4.4	Teste para obtenção de benzo-tiazolo-triazóis.....	96
4.5	Difração de Raios X .....	98
5	CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	109
6	MATERIAIS E MÉTODOS .....	111
6.1	Aspectos gerais.....	111
6.1.1	Cromatografia de convergência de ultra eficiência – UPC2 .....	111
6.1.2	Difração de Raios-X – DRX.....	111
6.1.3	Espectrometria de massas de alta resolução – HRMS.....	112
6.1.4	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear – RMN.....	112
6.1.5	Ponto de fusão.....	112
6.1.6	Reator de micro-ondas – MO.....	113
6.1.7	Rotação óptica.....	113

6.1.8	Rota- evaporadores .....	113
6.1.9	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho .....	113
6.2	Procedimento experimental.....	114
6.2.1	Síntese das azidas arílicas <sup>77</sup> .....	114
6.2.2	Síntese do seleno acetileno <sup>78</sup> .....	114
6.2.3	Síntese do disseleneto de bis(2-aminofenila) <sup>53</sup> .....	115
6.2.4	Síntese do disseleneto de bis(2-azidofenila) <sup>54</sup> .....	116
6.2.5	Procedimento geral para a síntese dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol substituídos.....	116
6.2.6	Procedimento geral para a síntese dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol substituídos a partir de alcino-TMS <sup>79</sup> .....	117
6.2.7	Procedimento para a síntese do 1-(4-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona. <sup>80</sup> .....	117
6.2.8	Procedimento para a síntese do 3-fenil-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-prop-2-en-1-ona <sup>81</sup> .....	118
6.2.9	Procedimento para a síntese do $\alpha$ -propargil-piranos <sup>82</sup> .....	118
6.2.10	Procedimento para a síntese do propargil colesterol <sup>83</sup> .....	119
6.2.11	Acoplamento do tipo sonogashira de brometo de arilo e iodeto com trimetilsililacetileno, por meio de microondas e catalisado por paládio e cobre <sup>59</sup> .....	120
6.2.12	Síntese do Álcool Propargílico Protegido Racêmico. <sup>61</sup> .....	120
6.3	Caracterização dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazóis substituídos (3a-w).....	122
6.4	Caracterização dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazóis substituídos (4a-d) .....	129
6.5	Caracterização dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazóis substituídos (6a-o) .....	130
6.6	Caracterização dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol-3-ilmetanóis substituídos (8a-e) .....	132
6.7	Caracterização dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazóis substituídos SEM RMN* (6i, 6j, 6n, 6o, 6g).....	134
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	137
8	ANEXOS.....	149
8.1	RMN .....	149
8.2	MASSAS .....	182

8.3	DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (TABELAS).....	200
-----	------------------------------------	-----





# INTRODUÇÃO

# 1 INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos são assim denominados por terem em sua estrutura cíclica pelo menos um heteroátomo, geralmente enxofre, oxigênio ou nitrogênio, podendo ser aromático ou não-aromático. Sejam eles de origem natural ou sintética, desempenham um papel importante nas áreas de ciências biológicas e tecnológicas. Além de serem encontrados em produtos de origem natural como vitaminas, metabólitos ativos de vegetais, hormônios e neurotransmissores em animais, essa classe de compostos possuem diversas aplicações, principalmente como princípios ativos na formulação de fármacos e agroquímicos.<sup>1,2</sup>

Devido a sua predominância em produtos naturais e por contituiem as estruturas de muitos fármacos, os compostos heterociclos são um alvo atraente na elaboração de novos compostos para muitos grupos de pesquisa.<sup>3</sup> Os mesmos constituem uma classe de compostos amplamente investigada frente ao seu vasto campo de propriedades farmacológicas, sendo encontrados nas estruturas de muitos fármacos comerciais como demonstrado na figura 1.1.<sup>4</sup>

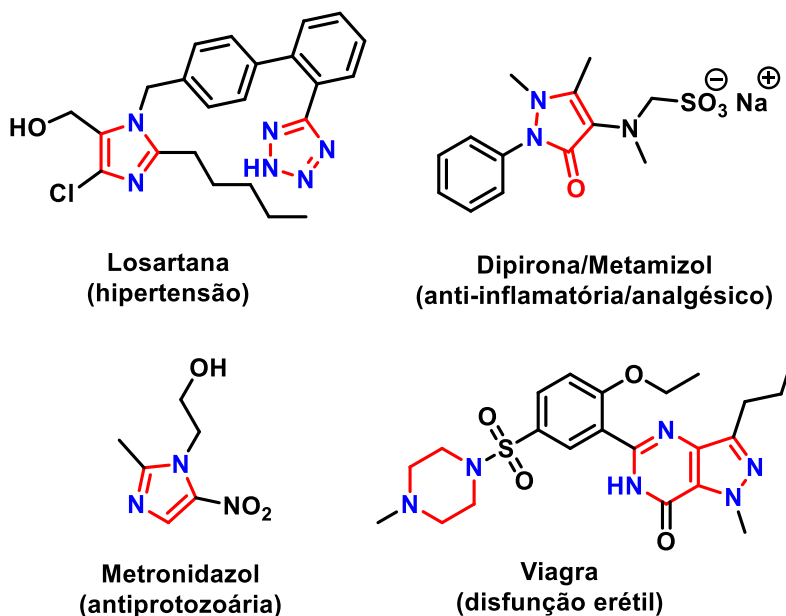


FIGURA 1.1 - Representação estrutural de alguns fármacos comerciais constituídos por heterociclos.<sup>4</sup>

## 1.1 Triazóis

Em particular, a classe de compostos denominada de azol na qual os heterocíclicos aromáticos de cinco membros são constituídos por um ou mais átomos de nitrogênio tem despertado interesse científico relevante. Isso se deve ao fato destes desempenharem um papel significativo em sistemas biológicos e apresentarem amplo espectro de aplicações industriais. Dentre os compostos heterocíclicos pertencentes a essa classe destacam-se os triazóis, os quais contêm três átomos de nitrogênio e dois átomos de carbono. Os mesmos são de origem exclusivamente sintética, não sendo possível a obtenção destes a partir da natureza.<sup>5,6</sup>

Esses são subclassificados em vicinais (1,2,3-triazóis) ou simétricos (1,2,4-triazóis), como mostrado na figura 1.2, sendo esse último o mais abundante na literatura. No ano de 2004, as citações na literatura sobre 1,2,3-triazóis eram por volta de 1600, enquanto sobre 1,2,4-triazóis chegavam a aproximadamente 7.000. Hoje em dia, com as metodologias desenvolvidas para a obtenção de 1,2,3-triazóis estes números aumentaram consideravelmente, porém o 1,2,4-triazól continua sendo mais popular. Atualmente são 8.800 citações para 1,2,3-triazóis e aproximadamente 13.000 para 1,2,4-triazóis (Web of Science Agosto/2022). Pesquisas a partir de 2002, revelaram o amplo espectro de atividades biológicas e aplicações para 1,2,3-triazóis, as quais abrangem desde o uso em explosivos, agroquímicos e fármacos. Nesse contexto, os pesquisadores tem centrado os seus esforços no desenvolvimento de novos métodos e aplicações, o que têm levado a preparação de novos compostos contendo esse núcleo.<sup>5,6,7</sup>



FIGURA 1.2 - Estruturas dos triazóis mais investigados na literatura.

Ainda nesse contexto, a incorporação do núcleo 1,2,3-triazol no composto desejado apresenta outras vantagens como atuar como vinculador fornecendo a formação de compostos híbridos e como bioisótero da amida presentes em muitas moléculas biologicamente ativas, pois as ligações são semelhantes em distância e planaridade.<sup>8</sup> Tal semelhança pode ser notada através da distância (as distâncias entre os substituintes são 3,8 - 3,9 Å em amidas e 5,0 - 5,1 Å em 1,2,3-triazóis), no momento dipolar (amida ~ 4 Debye, 1,2,3-triazol ~ 5 Debye) e na capacidade aceptora da ligação de hidrogênio. Os átomos de nitrogênio N(2) e N(3) do núcleo 1,2,3-triazol hibridizados  $sp^2$  são considerados aceptores fracos de ligação de hidrogênio em decorrência da presença dos elétrons não ligantes. Entretanto, seu momento de dipolo alto desencadeia a polarização do próton C(5) e esse pode atuar como um doador de ligação de hidrogênio similar à amida NH como ilustrado na figura 1.3.<sup>9</sup>

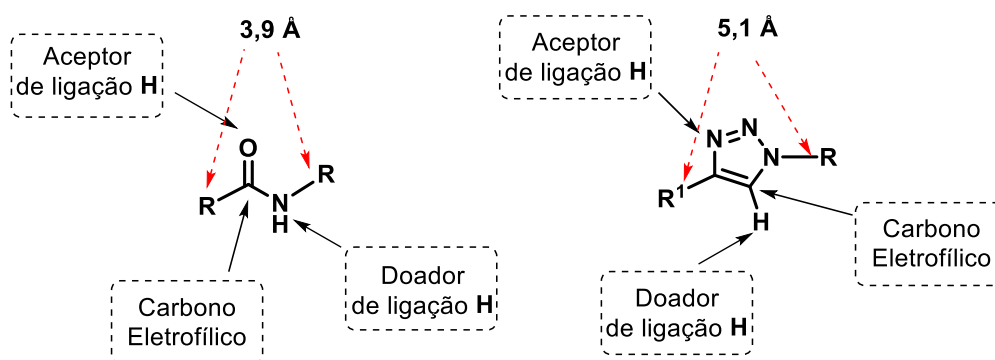


FIGURA 1.3 - Semelhanças das propriedades entre o grupo amida e 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído.

A capacidade dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos em estabelecerem ligações de hidrogênio, interações dipolo-dipolo e do tipo empacotamento  $\pi$  decorrentes do seu momento dipolar alto favorecem a interação com receptores biológicos como resíduos de aminoácidos.<sup>6,7,8</sup> Além do mais, os triazóis apresentam outras características interessantes do ponto de vista da química medicinal, pois são estáveis frente a ambientes químicos diversos como hidrólise, condições redutivas/ oxidativas e degradação enzimática.<sup>6</sup>

Diante da relevância dessa classe de compostos, o interesse no desenvolvimento de compostos contendo o núcleo 1,2,3-triazol cresceu de forma acentuada, o que contribui para a biblioteca de moléculas promissoras relacionadas a diversas atividades biológicas como representado na Figura 1.4.<sup>8</sup>

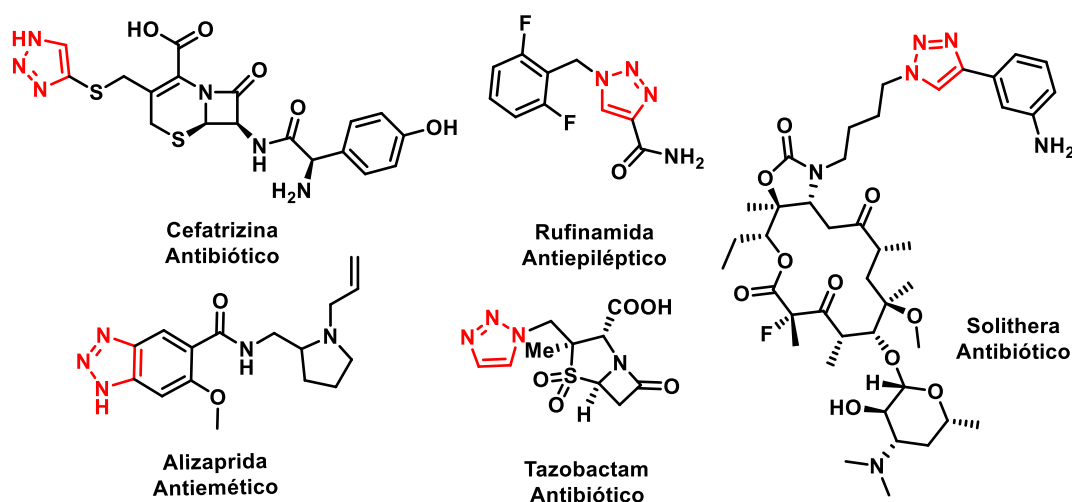


FIGURA 1.4 – Fármacos contendo o núcleo 1,2,3-triazol.

Dentre os vários métodos relatados na literatura para obtenção do núcleo 1,2,3-triazol, destaca-se a reação de cicloadição 1,3-dipolar por ser versátil e promover a obtenção de um grande número de heterociclos de cinco membros. Essa é um tipo particular de reações pericíclicas, são reações concertadas que ocorrem através de um estado de transição cíclico e não envolvem a formação de intermediários.<sup>10</sup>

A metodologia sintética clássica baseada na cicloadição térmica 1,3-dipolar envolvendo azidas orgânicas e alcinos terminais ou internos é considerada uma das mais aplicadas para este fim. Essa reação foi descoberta por Michael em 1893, mas o seu mecanismo e potencial foi desenvolvido por Huisgen em 1967, sendo uma metodologia de simples execução e purificação dos produtos. Esta reação ocorre via mecanismo concertado envolvendo a participação de 4 elétrons  $\pi$  de um *dipolo* (azida) com 2 elétrons  $\pi$  de um *dipolarófilo* (alcino). As moléculas dipolares mais conhecidas contêm os grupos azida, nitro, óxido nítrico, óxido nítrico, ozônio, nitreno e diazo.<sup>10,11,12,13</sup>

A versatilidade da reação, se deve em grande parte pela possibilidade do emprego de ampla gama de alcinos e azidas substituídas, o que torna esse um método promissor. Porém, esta reação exibiu algumas limitações como a necessidade de altas temperaturas, tempos maiores de reação, baixos rendimentos e baixa regioseletividade ao utilizar alcinos não-simétricos, ocorrendo assim a formação dos dois regioisômeros possíveis, 1,4 e 1,5-dissubstituídos (Figura 1.5).<sup>10</sup>

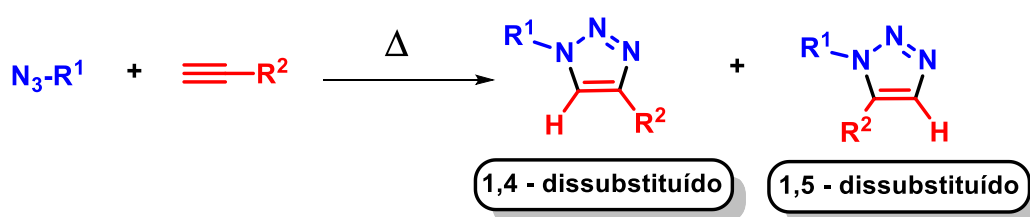


FIGURA 1.5 - Regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos obtidos via cicloadição térmica (3+2) clássica de Huisgen.

A seletividade da reação depende da diferença de energia entre os orbitais de fronteira HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) pertencentes a azidas e alcinos. As interações entre os orbitais são classificadas em três tipos: I, II e III como representado na figura 1.6.<sup>14</sup>

A reação do tipo I consiste na interação dominante entre os orbitais HOMO (dipolo) e LUMO (dipolarófilo), sendo mais comumente conhecida como HOMO (dipolo) controlada. Essa é favorecida pela presença de grupos doadores de elétrons (GDE) ligados ao dipolo que sejam capazes de aumentar a energia do HOMO ou grupos retiradores de elétrons (GRE) ligados ao dipolarófilo proporcionando uma diminuição da energia do LUMO. Assim, provocando uma diminuição de energia entre os orbitais de fronteira e facilitando a sobreposição orbitalar. Enquanto na reação do tipo II, as interações entre os orbitais HOMO e LUMO podem ocorrer efetivamente tanto no dipolo quanto no dipolarófilo, uma vez que as energias são muito próximas, o que as caracteriza como reações HOMO-LUMO controlada. Já na reação do tipo III é observado o processo inverso do tipo I, assim a reação é controlada pelo LUMO (dipolo) indicando que

estas são dominadas pela interação entre o LUMO do dipolo com o HOMO do dipolarófilo. No tipo III, a presença de substituintes GRE no dipolo diminuem a energia do LUMO e GDE presentes no dipolarófilo aumentam a energia do HOMO, o que conseqüentemente diminui o gap de energia entre os OMF e aumentam a velocidade da reação.<sup>10,14</sup>

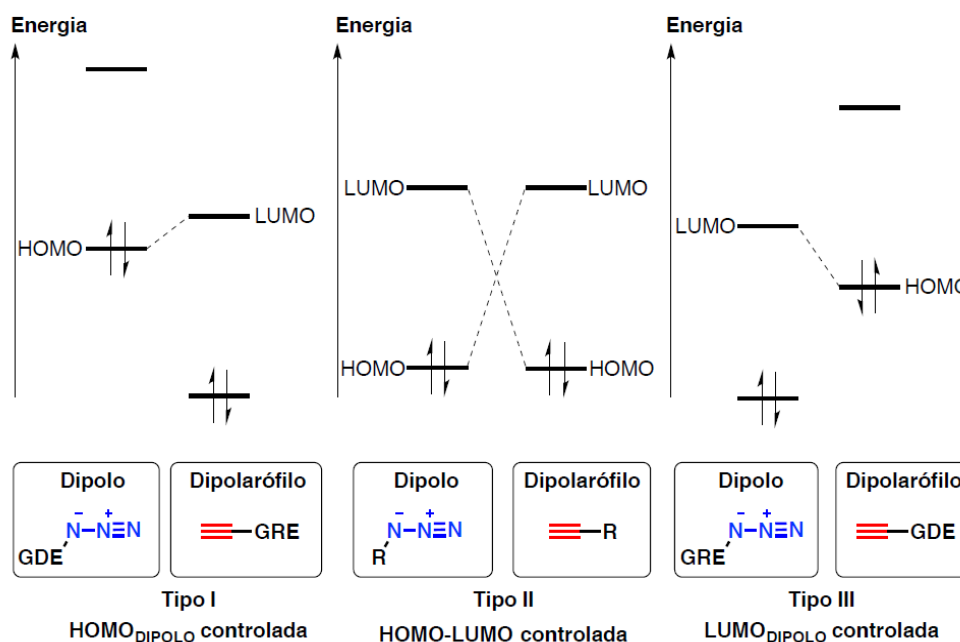


FIGURA 1.6 - Classificações para as reações 1,3-dipolares: Tipo I, Tipo II e Tipo III.

## 1.2 Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre

Frente ao exposto anteriormente e considerando os problemas encontrados anteriormente na metodologia de cicloadição 1,3-dipolar desenvolvida por Huisgen, estudos posteriores realizados concomitantemente pelos grupos de pesquisas de Morten Meldal e de Barry Sharpless em 2002 propuseram a adição de catalisadores. Estes estudos revelaram que a utilização de sais de Cu(I) como catalisador permitia a ocorrência de reações mais rápidas e seletivas, sendo possível a formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído. Nesse contexto, a reação de cicloadição entre uma azida e um alcino catalisada por cobre (I), conforme demonstrada na figura 1.7, ficou conhecida cientificamente como CuAAC (do inglês: *Copper-catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition*).<sup>11,15,16</sup>



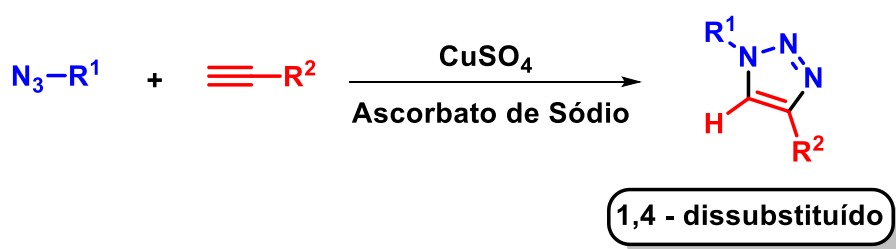
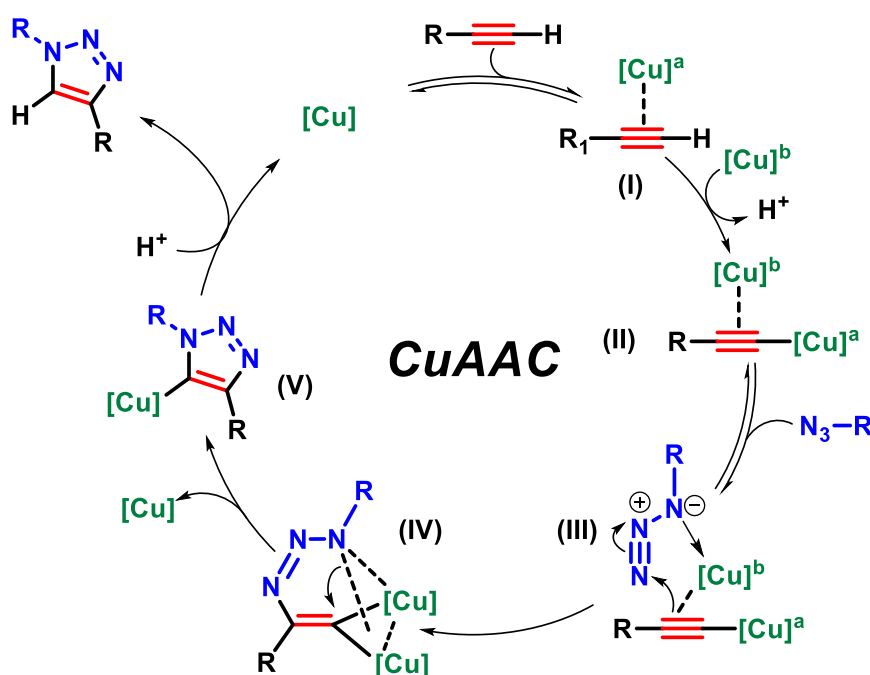


FIGURA 1.7 - Síntese de Triazol via CuAAC.

Esse tipo de reação é classificado como “click”, que é um termo introduzido por Sharpless em 2001 para descrever reações rápidas capazes de fornecerem produtos com excelentes rendimentos de forma estereoespecífica e subprodutos passíveis de fácil remoção sem a necessidade de métodos cromatográficos. As demais características requeridas para se enquadrar nessa classificação consistem na realização das reações sem solventes ou a aplicação de solventes não tóxicos, bem como materiais de partida estáveis de fácil acesso e obtenção.<sup>11</sup> A adição de sais de Cu(I) se mostrou uma alternativa promissora, uma vez que estudos sugeriram que este converte o mecanismo concertado em uma sequência de etapas contendo intermediários polares, cujas estruturas definem a regioquímica do produto e suas respectivas energias de formação determinam a velocidade da reação.<sup>11</sup> Na tentativa de elucidar um mecanismo para a reação CuAAC foram considerados aspectos teóricos e experimentais. Desta forma, Fokin e Colaboradores (2013) propuseram a participação de dois átomos de cobre e formação de um intermediário dinuclear como sugerido no esquema 1.1.<sup>17</sup>

Em suma, primeiramente ocorre a coordenação do cobre com a ligação  $\pi$  do alcino formando o intermediário I. No entanto, estudos teóricos indicam que complexação  $\pi$  entre o Cu(I) e o alcino terminal diminui o pKa do hidrogênio, o que possibilita a desprotonação e facilita a formação do acetileto de cobre. Evidências teóricas sugerem a coordenação de um segundo átomo de cobre no carbono terminal fornecendo o intermediário II, o qual reage com uma azida formando o intermediário III. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico do carbono interno do acetileto ao nitrogênio terminal da azida, formando a primeira

ligação C-N e o metalociclo **IV**. A seletividade observada para o regioisômero 1,4-dissubstituído pode ser explicada através dessa etapa de formação do complexo azida-acetileto, uma vez que ocorre a preferência de coordenação do Cu(I) ao carbono  $\alpha$  que direciona o ataque nucleofílico do carbono  $\beta$  ao nitrogênio eletrofílico N-3.<sup>18</sup> Posteriormente, a formação do triazolila de cobre **V**, ocorre a partir da contração do anel e a saída de um átomo de cobre via eliminação redutiva do intermediário **IV**, o qual sofre uma protonólise obtendo-se o 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído e por fim, o catalisador é regenerado e retorna ao ciclo catalítico.<sup>17</sup>



ESQUEMA 1.1 - Proposta de mecanismo de síntese de Triazol via CuAAC.

O uso de diferentes sais de cobre como catalisador na reação de cicloadição demonstrou significativa vantagem, incluindo a possibilidade da realização destas à temperatura ambiente, bem como a tolerância a uma gama diversificada de grupos funcionais e o controle da regioquímica.<sup>19</sup> Tendo em vista isso, estudos salientaram que o uso de Cu(I) como catalisador permitiu a obtenção dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos de forma efetiva, seletiva e sob condições amenas.

### 1.3 Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por rutênio

Os avanços sintéticos descritos anteriormente instigaram muitos pesquisadores a investigarem e desenvolverem métodos capazes de acessar os regioisômeros complementares 1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos. Diante disso, Fokin e colaboradores em 2005 desenvolveram uma metodologia sintética para obtenção do regioisômero 1,5-dissubstituído a partir da utilização de complexo de Ru(II) como catalisador na reação de cicloadição 1,3-dipolar. A cicloadição entre azidas e alcinos catalisada por rutênio - (do inglês *RuAAC - Ruthenium catalyzed Azide- Alkyne Cycloaddition*) representada na figura 1.8 se mostrou um método viável e eficaz, uma vez que foi possível a obtenção do regioisômero de interesse com rendimentos altos (80-90%). Este quando comparado com o método CuAAC apresenta como principal vantagem a possibilidade de utilizar os alcinos internos, assim não sendo restrito somente a alcinos terminais. Em contraponto, essa nova metodologia exibiu algumas limitações como diminuição da regioseletividade e do rendimento na presença de solventes polares e próticos.<sup>20,21,22</sup>

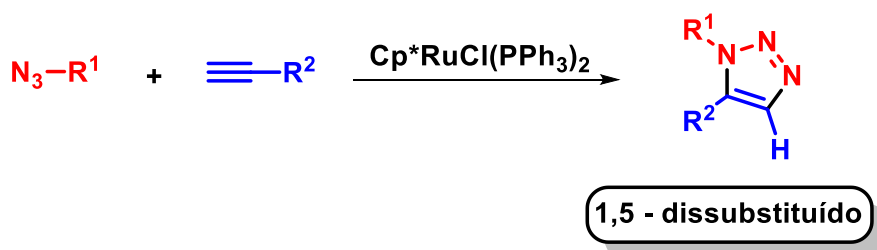


FIGURA 1.8 - Síntese de Triazol via RuAAC.

Estudos realizados acerca do emprego de diferentes complexos de rutênio na síntese de 1,2,3-triazóis dissusbtuídos, resumidos na figura 1.9, revelaram aspectos relevantes. Sendo assim, tais complexos como Ru(OAc)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, RuHCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> levaram a obtenção do composto 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído. No entanto, o complexo contendo o ligante ciclopentadienila (Cp), CpRuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, levou a formação do isômero 1,5-dissubstituído, embora tenha sido possível observar a formação do derivado 1,4-dissubstituído. Contudo, quando foi realizada a troca do ligante ciclopentadienila pelo pentametilciclopentadienila (Cp\*) estericamente mais impedido

$\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ , foi possível obter seletividade completa na obtenção dos triazóis 1,5-dissubstituídos. Vários outros catalisadores de Ru(II) contendo a unidade  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$  também foram efetivos nessa transformação, dentre esses, destacam-se os  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$  (COD = ciclooctadieno),  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NBD})$  (NBD = norbornadieno), e  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_2$ .<sup>23</sup>

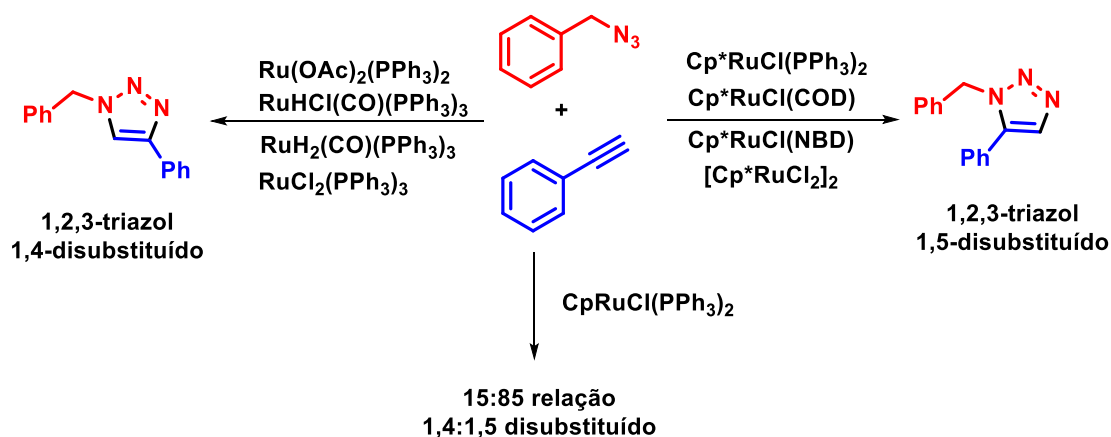
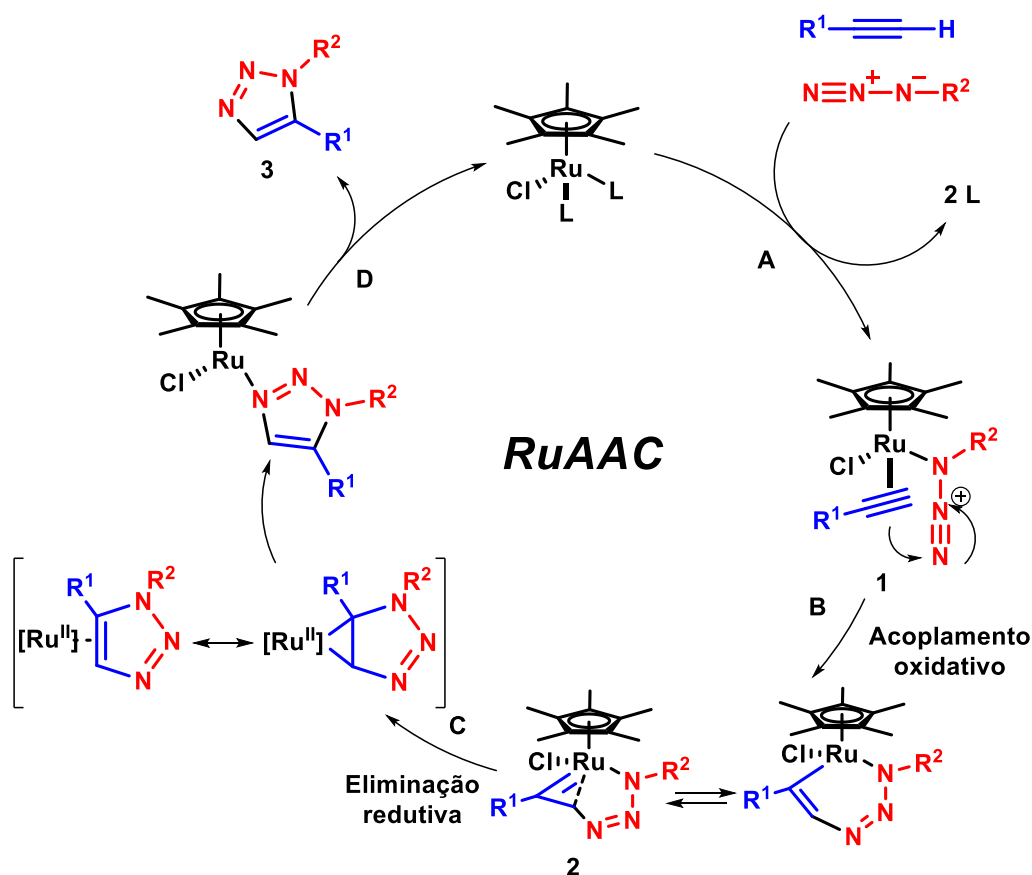


FIGURA 1.9 - Complexos de rutênio e o regioisômero 1,2,3-triazol correspondente.

O processo de obtenção do regioisômero 1,5 dissubstituído pode ser melhor compreendido através da proposta de elucidação do mecanismo descrito na literatura com o auxílio de cálculos teóricos, o qual está representada no esquema 1.2. Em suma, na primeira etapa do mecanismo (A) ocorre o deslocamento dos ligantes formando um complexo de rutênio com a azida e o alcino (1). Posteriormente, na etapa (B) que é a etapa em que ocorre o controle da regioseletividade da reação, a formação do rutenaciclo (2) via acoplamento oxidativo entre a azida e o alcino. Então, nessa etapa a ligação entre o carbono mais eletronegativo do alcino e o nitrogênio terminal da azida é formada e em seguida, o metalociclo obtido sofre eliminação redutiva (C) dando origem ao 1,2,3-triazol (3) na etapa (D) e por último o catalisador é regenerando.<sup>22,24</sup>



ESQUEMA 1.2 - Proposta de mecanismo de síntese de Triazol via RuAAC.

Após estas pesquisas ficaram disponíveis na literatura metodologias para acessar os 2 tipos de 1,2,3-triazóis dissubstituídos, favorecendo a diversidade desta classe de moléculas. A busca por outros materiais de partida diferentes dos alcinos envolvendo substratos tais como  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -oxamidas e  $\beta$ -cetoésteres para serem empregados na síntese de 1,2,3-triazóis-dissubstituídos e trissubstituídos, conduziu o desenvolvimento de estudos correlacionados a síntese de triazóis por meio de reações via organocatálise.<sup>19</sup>

#### 1.4 Cicloadição 1,3-dipolar empregando reações de organocatálise

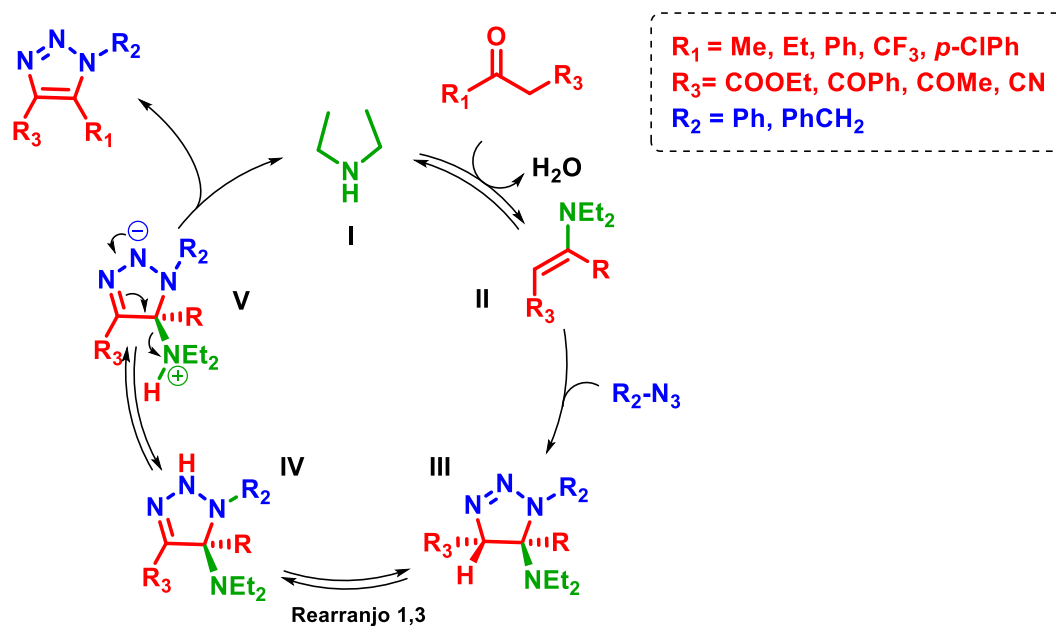
A utilização de metais de transição como catalisadores nas reações de cicloadição restringiu a aplicação biológica de muitos triazóis, pois alguns

desses metais, mesmo em pequenas quantidades, podem induzir danos em diferentes sistemas biológicos. Diante dessa problemática, a organocatálise surgiu como uma ferramenta eficiente para a síntese de 1,2,3-triazóis funcionalizados com a finalidade de superar essas limitações.<sup>19,25</sup>

Uma das principais vantagens desse método quando comparado as metodologias que empregam alcinos na síntese de triazóis está relacionada com a possibilidade de utilização de substratos de baixo custo. Dentre os substratos mais utilizados na síntese de 1,2,3-triazóis via organocatálise estão os compostos carbonilados como  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -cetoésteres,  $\beta$ -oxo-amidas, enonas, alilcetonas e aldeídos. Nesse contexto, as enaminas têm despertado muita atenção, uma vez que essas espécies são geradas através da condensação entre compostos carbonílicos e aminas secundárias ou na presença de uma base. Dependendo do catalisador de escolha, vários compostos carbonílicos podem ser empregados como dipolarófilos na cicloadições 1,3-dipolar organocatalisada tendo azidas orgânicas como dipolo.<sup>26</sup>

Em 2011 Wang e colaboradores desenvolveram uma reação de cicloadição organocatalisada entre azidas e enaminas/enaminonas para síntese de 1,4,5-trissubstituído-1,2,3-triazóis.<sup>25,27</sup> De acordo com os autores, a metodologia proposta apresentou algumas vantagens como o uso de um organocatalisador simples e de baixo custo (dietilamina), altos rendimentos, regioseletividade, tolerável a temperaturas ligeiramente elevadas e alto grau de diversidade dos produtos. Essa abordagem sintética se mostrou suscetível a uma diversificada gama de grupos funcionais, abrangendo compostos  $\beta$ -carbonílicos e diferentes azidas aromáticas.<sup>27</sup>

A proposta mecanística está elucidada no esquema 1.3. De forma geral, inicialmente ocorre a condensação da amina (organocatalisador) com o composto carbonílico, com a eliminação de água e formação da enamina **II**, a qual irá atuar como dipolarófilo. Posteriormente, ocorre a etapa de cicloadição regioseletiva entre a enamina **II** e a azida fornecendo o intermediário triazolina **III**. Um rearranjo 1,3-próton ocorre em equilíbrio com o intermediário **IV** e o intermediário zwitteriônico **V**, seguido por eliminação do organocatalisador e formação do triazol.<sup>27</sup>



ESQUEMA 1.3 - Mecanismo proposto para obtenção de 1,2,3-triazol via organocatálise.

Frente ao exposto, a organocatálise demonstrou ser uma alternativa extremamente útil na obtenção de 1,2,3-triazóis com altos rendimentos e alta regioseletividade a partir do uso de catalisadores simples e comercialmente disponíveis. De forma geral, todas estas metodologias são complementares e possibilitaram acessar 1,2,3-triazóis dos mais variados tipos e com os mais diversos grupos funcionais.

## 1.5 Triazóis fundidos

Na última década, muitos esforços científicos foram direcionados para o desenvolvimento de vários 1,2,3-triazóis fundidos e a avaliação de suas propriedades biológicas e fotofísicas.<sup>28</sup> Esses compostos apresentam uma ampla gama de atividades farmacológicas incluindo propriedades diuréticas, antibacterianas, antivirais, anticancerígenas e anti-Alzheimer, bem como diversas propriedades cardiovasculares e atividades antifotoenvelhecimento como representado na figura 1.10.<sup>28,29,30,31,32</sup> A unidade de 1,2,3-triazol fundido está presente em alguns fármacos comerciais como, por exemplo, Alizaprida e

Targocil usado como antiemético e agente bactericida, respectivamente. Diante disso, a fusão de 1,2,3-triazóis a diferentes compostos cíclicos tem se mostrado uma ferramenta relevante na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos.<sup>28,30</sup>

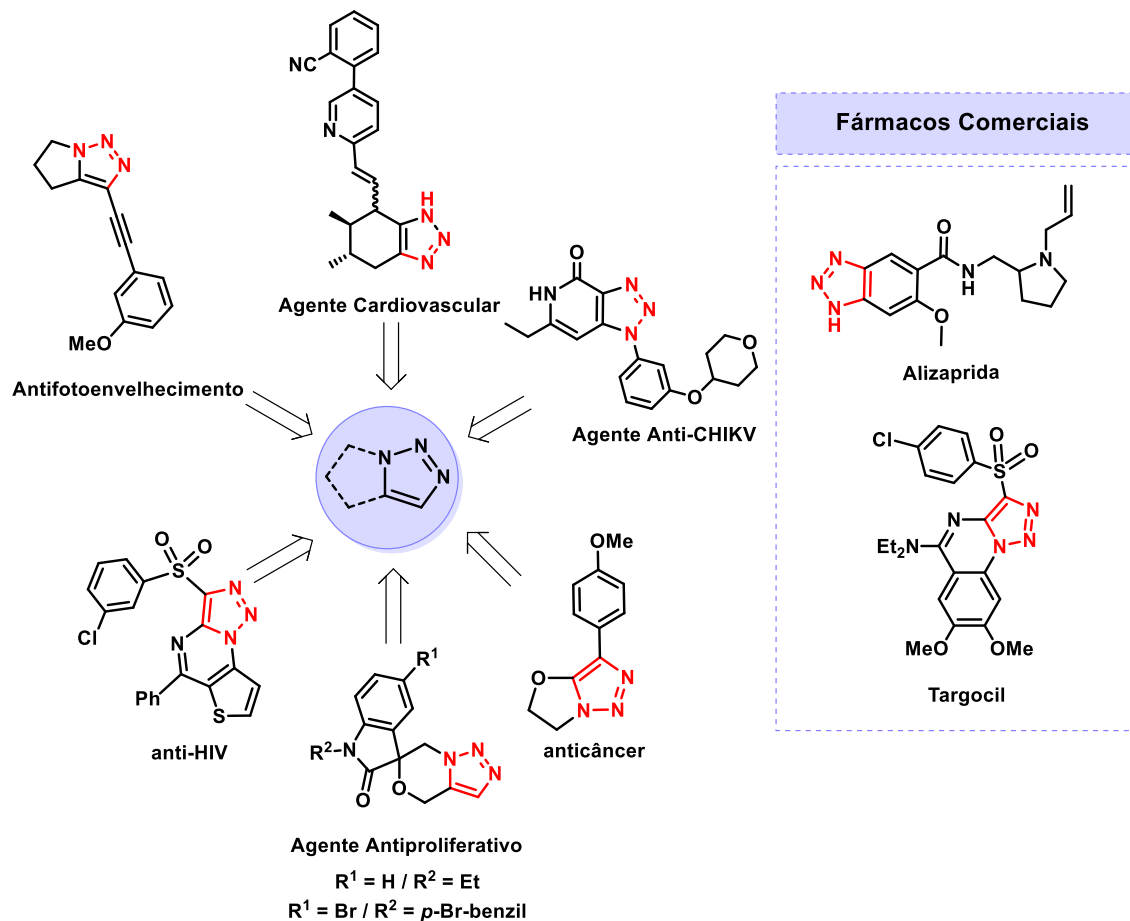


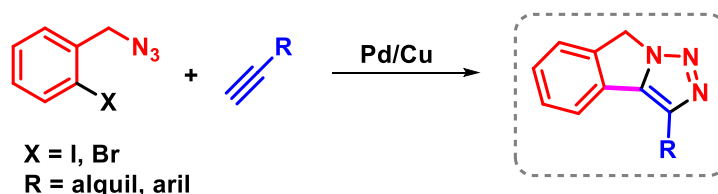
FIGURA 1.10 – 1,2,3-triazóis fundidos com atividade biológica relevante.

No que diz respeito aos triazóis fundidos, o método convencional para a obtenção da unidade triazólica envolve a reação de cicloadição (3+2) intramolecular entre azidas e alcinos, como citado anteriormente. Enquanto, o segundo anel é formado por meio de reações de acoplamento carbono-carbono.<sup>31</sup> No entanto, outras rotas sintéticas podem ser abordadas para acessar os compostos de interesse, as quais prosseguem através da cicloadição intermolecular via catálise metálica usando paládio ou cobre. Essas metodologias são capazes de fornecer triazóis com substituintes que podem contribuir na ciclização final (arilação direta/funcionalização/ativação C-H) sob a presença ou ausência de um metal.<sup>29,30</sup>

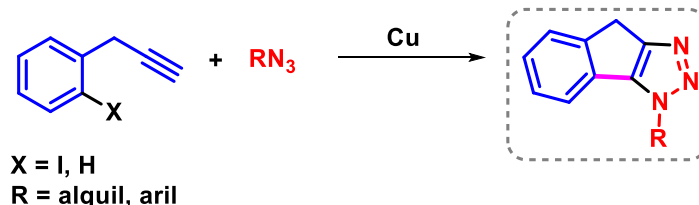


Mais especificamente, a abordagem sintética envolvendo catálise metálica é subdividida em duas categorias, sendo que a primeira consiste na reação de cicloadição catalisada por cobre entre um haleto de azidoaril e alcinos terminais, seguida por uma reação de ciclização intramolecular catalisada por paládio (Esquema 1.4, reação **A**). Já a segunda rota envolve uma reação em cascata CuAAC seguida por um acoplamento de Ullmann catalisado por cobre entre um haleto de orto-alquinilaril com azida de sódio (Esquema 1.4, reação **B**), também sendo possível pela metodologia via CuAAC/arilação direta. Vale ressaltar que as reações catalisadas por paládio ocorrem em temperaturas mais altas, o que restringe a diversidade de grupos funcionais que podem ser introduzidos no anel triazólico. Por outro lado, os compostos bicíclicos também podem ser obtidos via reações de organocatálise, utilizando cetonas cíclicas enolizáveis com azidas aromáticas.<sup>29</sup> Essa metodologia sintética proporciona produtos com a unidade 1,2,3-triazol diretamente fundida ao composto carbonílico cíclico (Esquema 1.4, reação **C**).

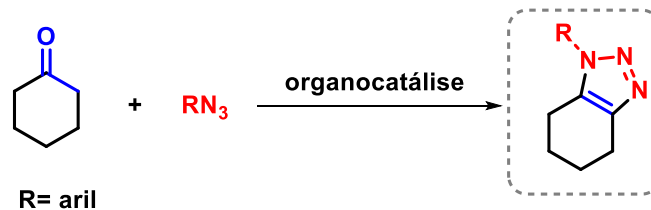
**(A) Pd/Cu, Síntese de 1,2,3-triazóis fundidos (Ativação C-H)**



**(B) Síntese de 1,2,3-triazóis fundidos via arilação direta**



**(C) Síntese de 1,2,3-triazóis fundidos via organocatálise**



ESQUEMA 1.4 - Metodologias tradicionais utilizadas para obtenção de 1,2,3-triazóis fundidos.

Os 1,2,3-triazóis fundidos têm atraído ainda mais a atenção quando fundidos a outros anéis contendo heteroátomos, pois são capazes de incorporar a molécula final as diferentes propriedades físico-químicas e biológicas de ambos heterociclos. Além dos heteroátomos mais explorados (contendo N, O e S) um dos quais vem recebendo cada vez mais notoriedade são os derivados de selênio. Compostos heterociclos de selênio fundidos a 1,2,3-triazóis ainda não foram descritos na literatura.

A importância dos compostos organosselênicos foi gradualmente atraindo o interesse dos pesquisadores, pois esta classe demonstrou atividades antivirais, anti-inflamatórias, antitumorais, antidepressivas, antioxidantes e anticonvulsivantes.<sup>33</sup> Dessa forma, esforços contínuos têm sido empreendidos no desenvolvimento de novas estratégias para sintetizar compostos organosselênicos, incluindo os selenofenos, selenazóis, disselenetos, selenoamidas e principalmente heterociclos contendo selênio.<sup>33,34,35</sup>

## 1.6 Selênio

O selênio é um elemento não metálico pertencente ao grupo dos calcogênios, o qual foi descoberto pelo químico sueco Berzelius em 1817. Este pode ser encontrado no solo em diferentes formas inorgânicas, tais como selênio elementar ( $\text{Se}^0$ ), seleneto ( $\text{Se}^{2-}$ ), selenato ( $\text{SeO}_4^{2-}$ ), ou selenito ( $\text{SeO}_3^{2-}$ ) e também pode ser obtido em formas orgânicas (selenometionina e selenocisteína).<sup>33</sup>

A notável relevância do selênio em manter várias funções do corpo humano, as quais estão representadas na figura 1.11, proporcionou o crescimento no interesse em relação à sua pesquisa em muitas áreas para a melhoria da saúde pública nas últimas décadas. A função biológica do Se está vinculada à sua incorporação através da selenocisteína (SeCys) na estrutura de proteínas importantes para o metabolismo.<sup>34</sup>

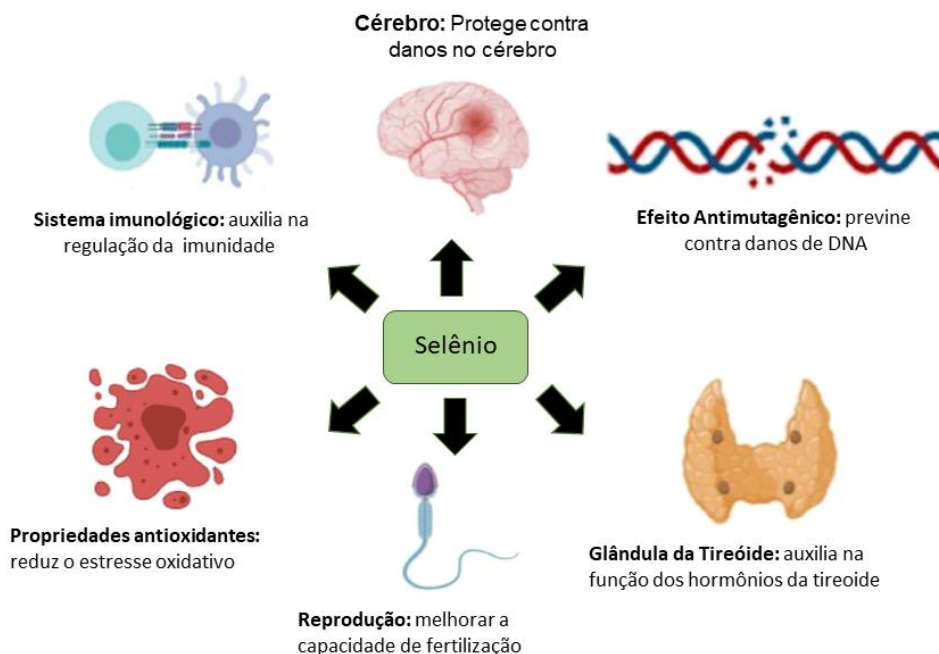


FIGURA 1.11 - Funções do selênio no organismo humano.

Os organocalcogênios constituem uma classe de compostos caracterizada pela presença de átomos de enxofre (S), selênio (Se), ou telúrio (Te) ligados diretamente a um carbono. Esses são considerados alvos sintéticos atraentes devido a sua reatividade única que permite seu uso na síntese de produtos naturais e catalisadores quirais. Além de apresentarem diversas atividades farmacológicas relevantes incluindo atividades antitumorais, antibacterianas, antiproliferativas, anti-inflamatórias, dentre outras. Diante da sua potencialidade sintética e vasta aplicação, diversos grupos de pesquisas ao redor do mundo, tem dedicado esforços significativos no desenvolvimento de novos métodos viáveis economicamente, seletivos e ambientalmente amigáveis para a obtenção de compostos contendo selênio.<sup>33,34</sup>

Nesse contexto, os métodos tradicionais usados para obtenção de compostos organosselênios normalmente englobam o uso de várias espécies de selênio, a partir de compostos orgânicos ( $RSeSbF_6$ ,  $RSeCl$ ,  $RSeSnR_3$ ) e compostos inorgânicos de selênio ( $SeO_2$ ,  $SeCl_2$ ,  $KSeCN$ ).<sup>26,35</sup> No entanto, os reagentes comuns apresentam algumas desvantagens envolvendo instabilidade sob atmosfera de ar, difícil armazenamento, alta toxicidade, necessidade de pré-

preparação e apresentam forte odor, o que representa uma certa limitação para suas aplicações em síntese orgânica.<sup>33,35</sup> Diante dessa problemática, os disselenetos ( $RSeSeR$ ) se mostraram uma alternativa viável e eficaz para síntese de compostos organosselênio devido à sua relativa estabilidade e baixa toxicidade. Quanto a versatilidade em síntese, a ligação Se-Se pode ser facilmente convertida em diferentes espécies reativas, tais como eletrófilos ( $RSe^+$ ), nucleófilos ( $RSe^-$ ) e radicais ( $RSe^\bullet$ ), permitindo um amplo espectro de transformações.<sup>33,34,35</sup> Tais modificações estruturais podem fornecer selenetos de diarila/dialquila (**A**), selenol ésteres (**B**), seleno acetilenos (**C**) e selenetos vinílicos (**D**). Ademais, estruturas como heterociclos contendo selênio (**E**) e derivados de seleno-aminoácidos (**F**) também podem ser acessadas. (Figura 1.12).

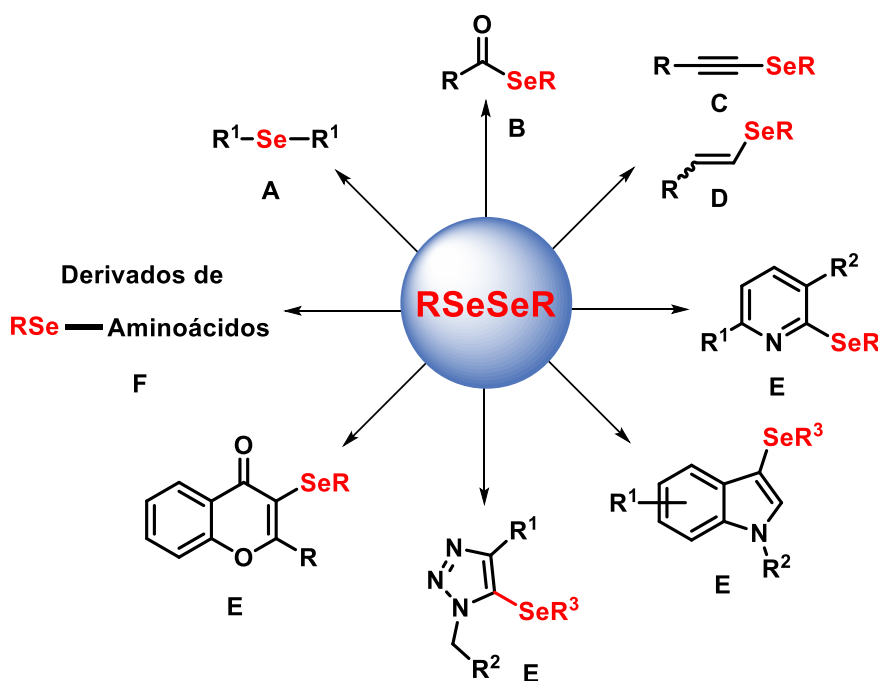


FIGURA 1.12 – Compostos organosselênio sintetizados a partir dos disselenetos de diorganoíla.

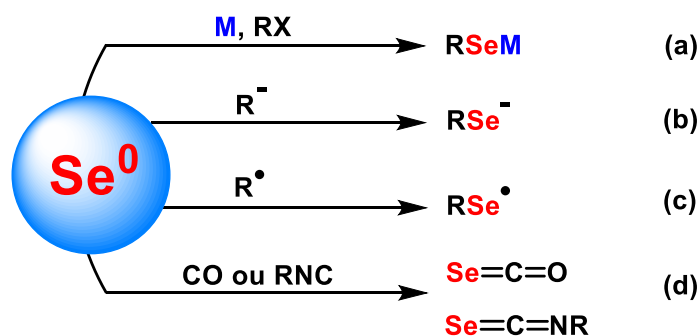
Em contra partida, a diversidade de compostos orgânicos contendo selênio é limitada pelo uso de disselenetos de alquila e arila como reagente de selênio. De forma geral as metodologias para a síntese de disselenetos de diarila não toleram uma grande variedade de grupos funcionais, necessitando de

etapas de proteção/desproteção de grupos funcionais mais reativos.<sup>35</sup> O que resulta em um maior número de etapas reacionais e muitas vezes um decréscimo de rendimento do produto desejado.

Dessa forma, atualmente existe um grande incentivo para o uso de selênio elementar como precursor dos compostos organosselênicos, o que vem sendo considerado como uma alternativa interessante e viável como fonte de selênio devido a sua abundância, baixo custo, fácil acesso, estabilidade, facilidade de manuseio/armazenamento e por ser inodoro. Assim, esse seria capaz de superar as limitações relatadas anteriormente para os reagentes de selênio.<sup>33,35</sup>

Resumidamente quatro estratégias são adotadas para a ativação do selênio elementar (Figura 1.13):

- (a) o uso de catálise com metais de transição;
- (b) ataque nucleofílico mediado por bases fortes ao selênio elementar para gerar espécies contendo selênio nucleofílico ativo;
- (c) a captura de selênio elementar por espécies de radicais geradas *in situ* para produzir espécies de radicais centradas em selênio ativas;
- (d) condensações entre selênio elementar e isocianatos (ou CO) para formar isoselenocianatos (ou SeCO).



*Exemplos Seleccionados:*

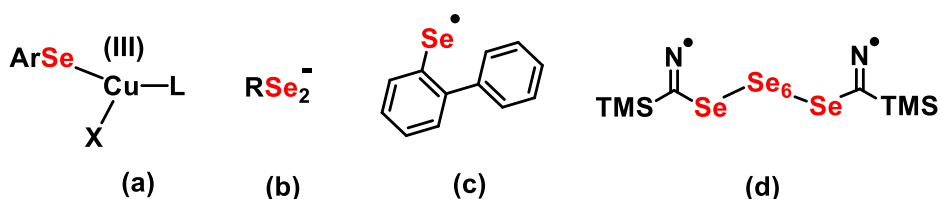


FIGURA 1.13 - Estratégias para ativação do selênio elementar.

No entanto, o uso do selênio elementar como precursor tem se mostrado uma alternativa desafiadora, porém promissora e por isso tem instigado o desenvolvimento de métodos mais eficientes para a preparação de compostos organosselênicos usando este reagente como precursor de selênio.<sup>35</sup>

Na literatura o número de publicações referente a química de selênio e organosselênio vem crescendo de forma exponencial nos últimos 10 anos. Esse aumento pode ser visto a partir da plataforma de pesquisa Web of Science, cujos dados foram apresentados na forma de gráfico como representado na figura 1.14.

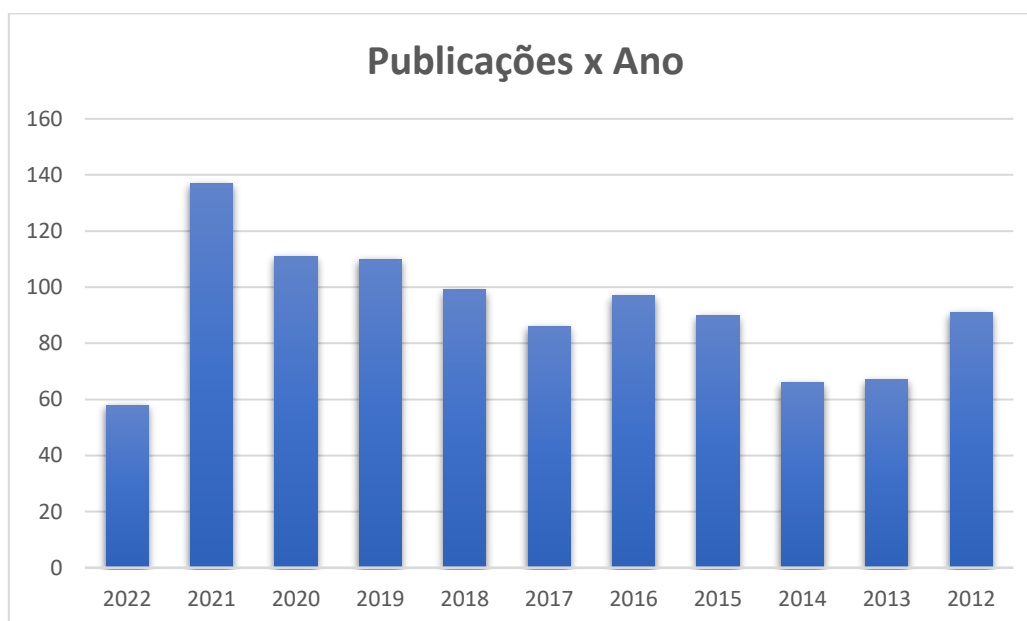


FIGURA 1.14 - Número de publicações contendo as palavras chaves “selenium” e “organoselenium” ao longo dos anos. (Web of Science Agosto/2022)

Também é possível observar que o Brasil é o país responsável pelo maior número dessas publicações, seguido de Estados Unidos e Índia como pode ser visto na figura 1.15.

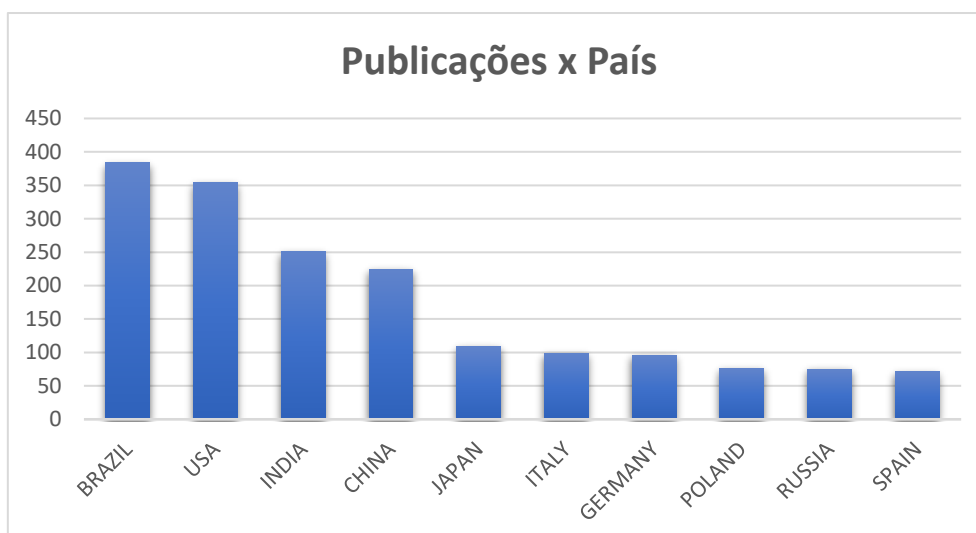


FIGURA 1.15 - Número de publicações contendo as palavras chaves “selenium” e “organoselenium” por país. (Web of Science Agosto/2022)

Os heterociclos que contêm organosselênio tem atraído muita atenção devido às suas amplas aplicações nas áreas de pesquisa em síntese orgânica, química de materiais, ciências da vida e processos biológicos. A busca por estratégias estruturais racionalizadas para potencialização biológica de compostos contendo selênio tem norteado o desenvolvimento de trabalhos que combinam a importância de um núcleo triazol com uma porção de organosselênio. Tal combinação é possível a partir da hibridação molecular, na qual ocorre a fusão entre fragmentos farmacofóricos de compostos bioativos conhecidos na mesma molécula para design de novos candidatos a fármacos. Alguns compostos descritos na literatura contendo triazol e selênio em sua constituição estão representados na Figura 1.16.<sup>8,26</sup>

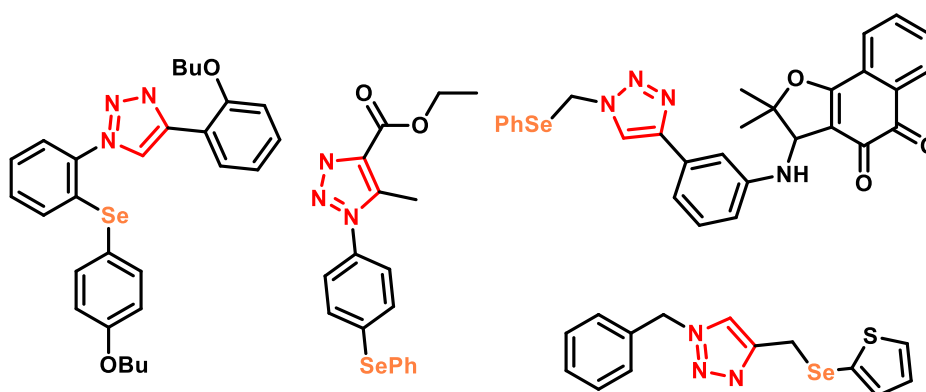


FIGURA 1.16 - Exemplos de 1,2,3-triazóis que contêm selênio.

Apesar de serem alvos estruturais atrativos, a quantidade de 1,2,3-triazol contendo selênio não é tão vasta, quando comparado ao seu análogo 1,2,4-triazol. Até então na literatura, quando restringimos a busca para a síntese de compostos que contenham o grupo 1,2,3-triazol com um grupo organosselênio ligado diretamente no anel triazólico, o número de publicações é ainda mais escasso. Na busca por selênio-triazol na plataforma de pesquisa Web of Science, evidenciado na figura 1.17, é nítido o aumento significativo de publicações relativas ao tema no decorrer dos anos. Sendo estes em sua maioria 1,2,4-triazóis com selênio em posições de substituição variadas. Dentre os países responsáveis pelas publicações, o Brasil encontra-se em primeiro lugar como pode ser visto na Figura 1.18.

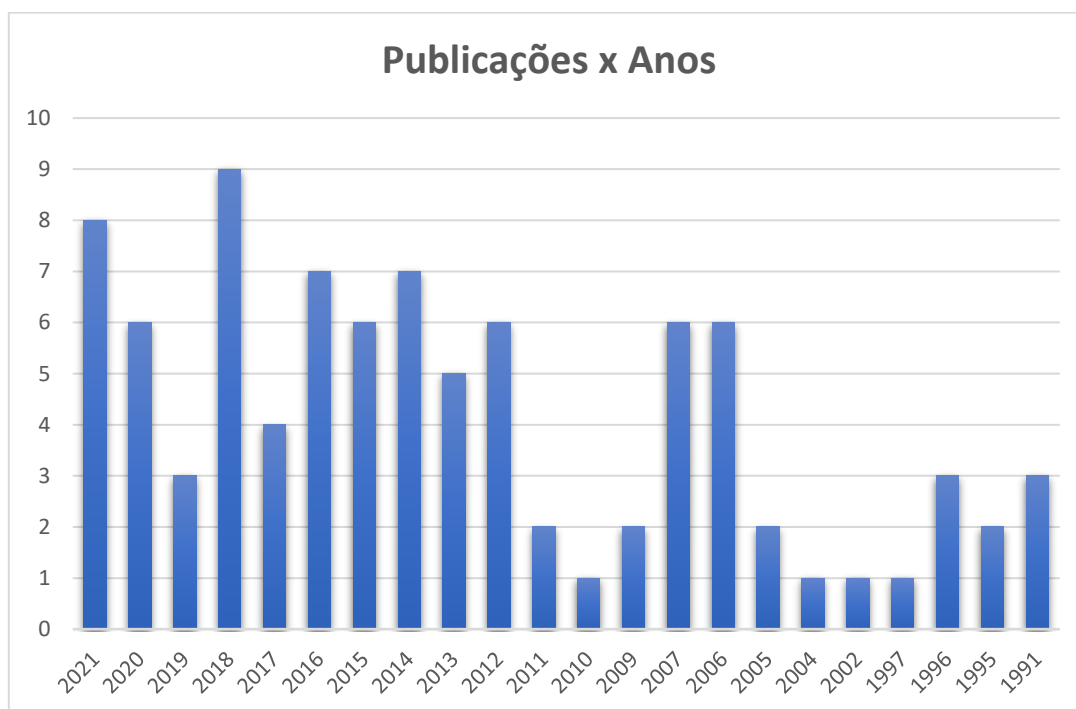


FIGURA 1.17 - Número de publicações contendo as palavras chaves “selenium-triazole” durante o intervalo de tempo de 1991 a 2021. (Web of Science Agosto/2022)



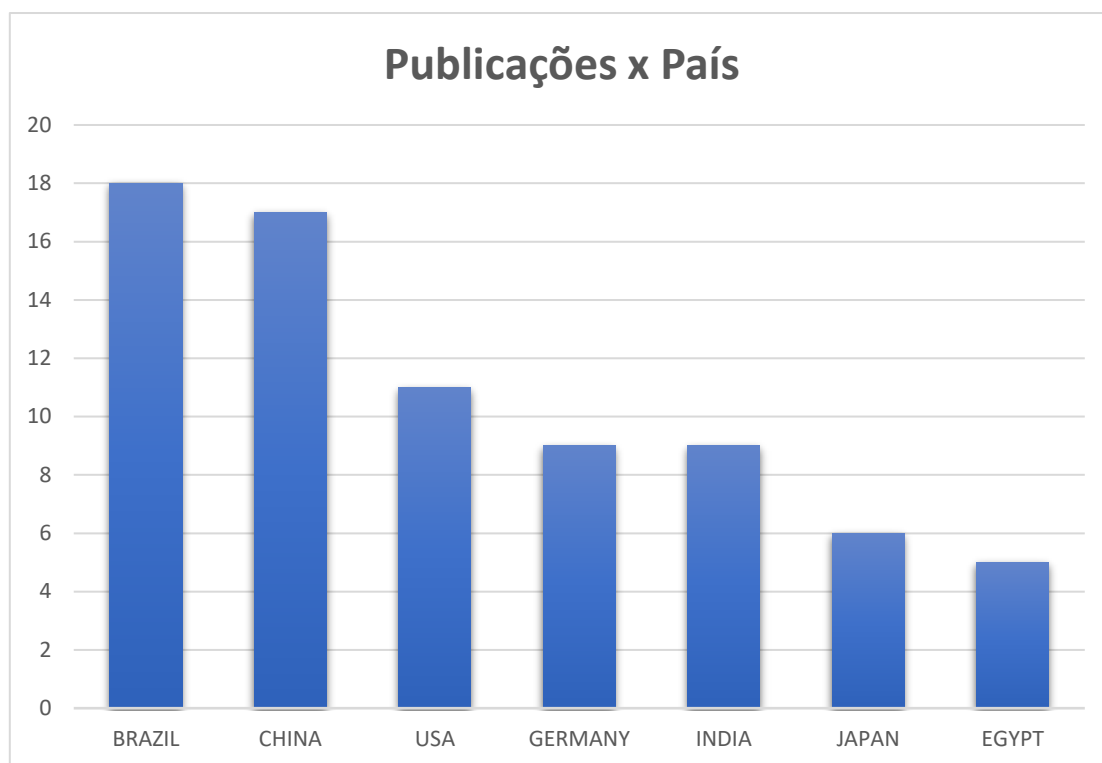
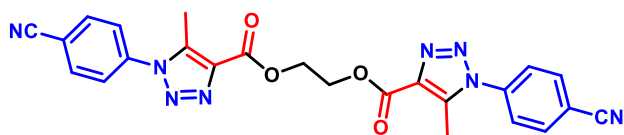


FIGURA 1.18 - Número de publicações por países contendo as palavras chaves “selenium-triazole”. (Web of Science Agosto/2022)

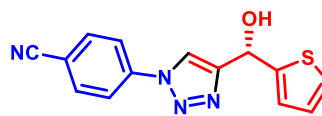
Nosso grupo de pesquisa vem estudando triazóis e a funcionalização dos mesmos ao longo dos últimos anos. Recentemente também foi iniciada uma linha de pesquisa voltada para calcogênios devido a importância desta classe de compostos (Figura 1.19). Diante da escassez de trabalhos descritos na literatura referente a 5-selenil/4-selenil-1,2,3-triazóis, nosso grupo de pesquisa vem dedicando esforços no desenvolvimento de novas metodologias para acessar essas moléculas de interesse.

Síntese de 1,2,3-triazóis via catálise heterogênea a partir de compostos dicarbonílicos e azida



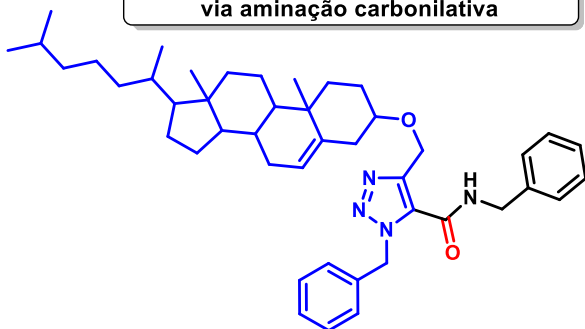
*ChemistrySelect* **2018**, 3, 6195 – 6202

Síntese de  $\alpha$ -arilmetanol-1,2,3-triazóis ópticamente ativos



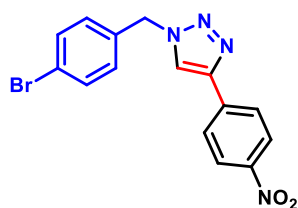
*Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5467–5476.

Funcionalização de 5-iodo-1,2,3-triazóis via aminação carbonílica



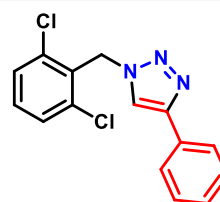
*Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6673–6681

Síntese sequencial de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos (Sonogashira/desproteção/cicloadição)



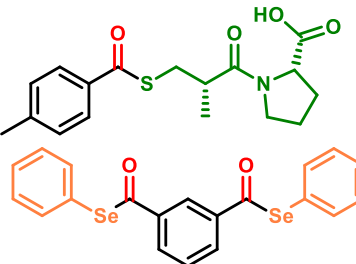
*Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 1153–1160

Síntese de 1,2,3-triazóis via catálise heterogênea Zeólita BEA magneticamente recuperável



*New J. Chem.*, **2020**, 44, 15046-15053

Síntese de calcogeno-ésteres via selenocarbonilação catalisada por paládio



*J. Org. Chem.* **2022**, 87, 595-605

FIGURA 1.19 - Exemplos sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa.



# **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

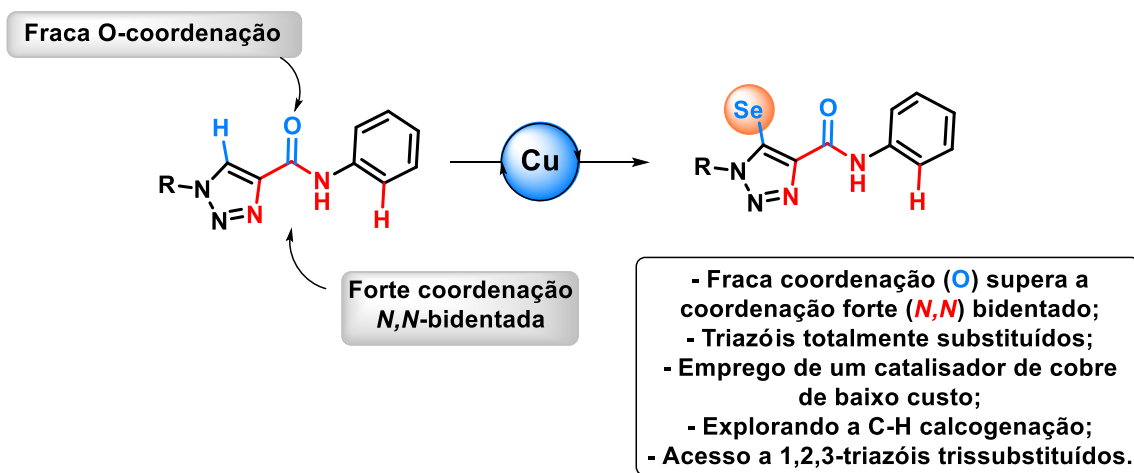
## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo serão abordadas as metodologias mais relevantes disponíveis na literatura, até o momento, para a síntese de 5-selênio-1,2,3-triazóis ou 4-selênio-1,2,3-triazóis. As estratégias para a inserção de selênio no anel triazólico, recentemente, apresentaram avanços que possibilitaram acessar novas moléculas com possíveis aplicações tanto tecnológicas quanto farmacológicas.

### 2.1 Síntese de selênio-triazol via ativação C-H

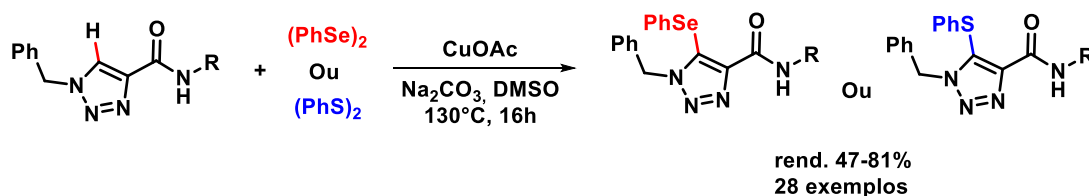
A maioria das reações citadas na literatura para a síntese de selênio-triazóis buscam a pré-funcionalização do alcino com um grupo organoselênio, para posterior ciclização. Também há uma escassez de pesquisas relacionadas a pós funcionalização do triazol com adição do grupo organoselênio. Uma das possibilidades para esta reação é a selenilação de triazóis através de uma ativação C-H, como mostra Lutz Ackermann e colaboradores<sup>36</sup>.

Nesta pesquisa, os autores obtiveram êxito na realização de uma ativação C-H seguida da reação de selenilação utilizando cobre como catalisador. Porém apenas triazóis substituídos por grupo amida na posição 4 do anel triazólico foram passíveis desta ativação C-H. Segundo os estudos, a calcogenação C-H em 1,2,3-triazóis ocorre com o auxílio de uma fraca interação com o oxigênio da amida (monodentada), ao invés da esperada interação forte de quelação *N,N*bidentada, que seria o comum nesse tipo de reação. (Esquema 2.1)

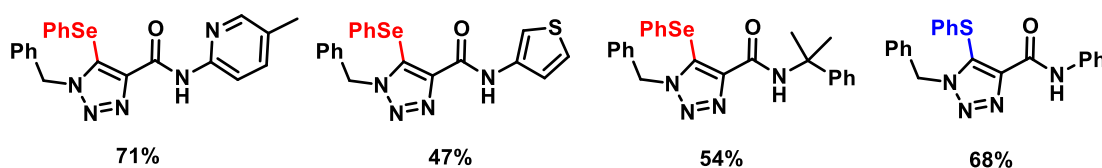


ESQUEMA 2.1 - Calcogenação de triazóis via ativação C-H.

Para esta metodologia foi utilizado a 1-benzil-*N*-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida, disseleneto de difenila, acetato de cobre (I), carbonato de sódio e DMSO, a 130°C por 16 horas. Através desta metodologia foi possível sintetizar uma série de 28 compostos 5-seleno e 5-tio-1,2,3-triazóis. Dentre estes, 25 compostos eram 5-seleno-1,2,3-triazóis que foram obtidos com rendimentos de até 81% (Esquema 2.2).



Exemplos Selecionados:

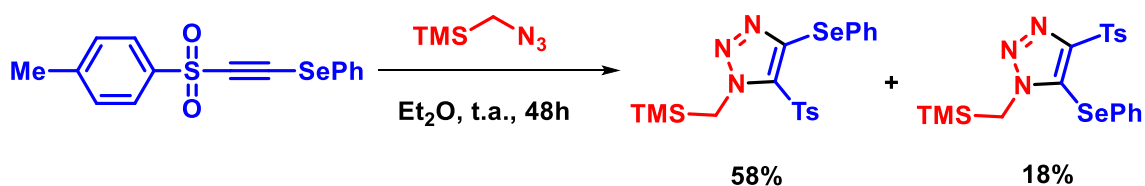


ESQUEMA 2.2 - Ativação C-H sulfenilação/selenilação por fraca O-coordenação.

## 2.2 Síntese de selênio-triazol utilizando selênio acetileno

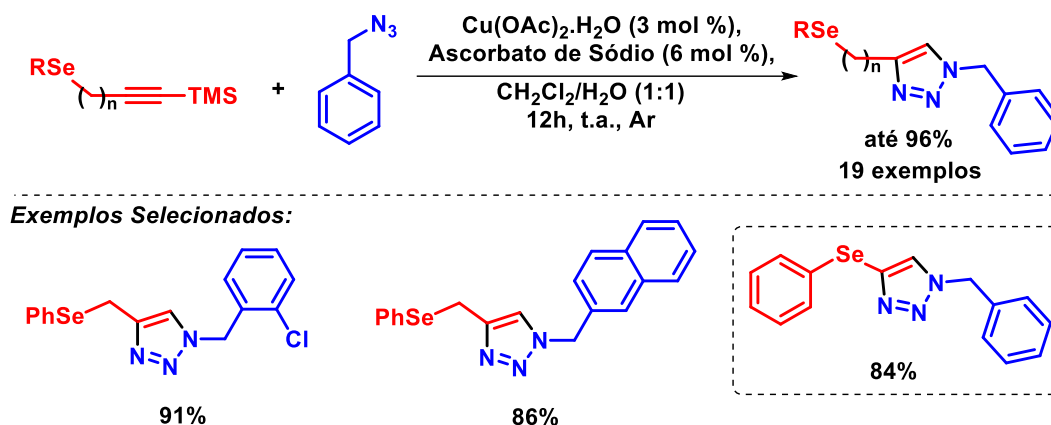
Na literatura a presença do selênio, ligado diretamente no anel triazólico, é mais comum quando ele está inserido na porção alcino para posterior

reação click. Um dos primeiros autores a reportarem a síntese de selênio-triazóis na literatura, foi Back e colaboradores<sup>37</sup> em 1999. Onde o objetivo inicial deles era utilizar o selênio acetileno protegido com o grupo tosilato em diversas reações e dentre estas a formação do 1,2,3-triazol por via térmica foi escolhida. Porém, devido as condições térmicas envolvidas na reação de cicloadição 1,3-dipolar, foi obtido uma mistura dos regioisômeros 5- e 4-selenil-1,2,3-triazóis. (Esquema 2.3)



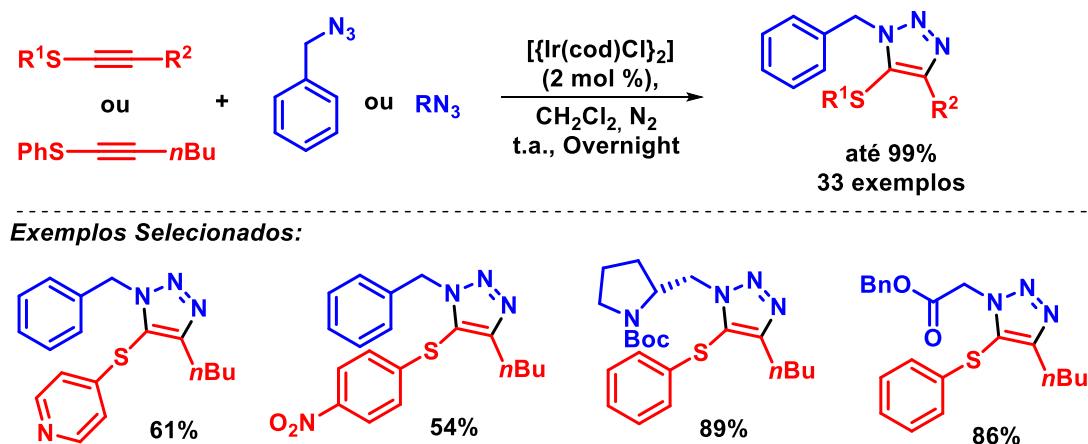
ESQUEMA 2.3 - Síntese de 5-selenil-1,2,3-triazol e 4-selenil-1,2,3-triazol.

Em seguida, Alves e colaboradores<sup>38</sup> em 2012 sintetizaram uma série de (arilselanyl)alkyl-1,2,3-triazóis, através da reação entre (arilselanyl)alcinos e azidas benzílicas catalisada por cobre. A metodologia emprega acetato de cobre(II) monohidratado e ascorbato de sódio em uma mistura 1:1 de diclorometano e água à temperatura ambiente sob atmosfera de oxigênio por 12 horas. Com esta metodologia foram obtidos 19 exemplos com rendimentos de até 96%. Ainda que a maioria dos exemplos seja (arilselanyl)alkyl-1,2,3-triazóis, vale ressaltar o único derivado de etinil(fenil)selano que foi sintetizado com o selênio ligado diretamente ao anel triazólico. Sendo assim o composto 4-selenil-1,2,3-triazol foi obtido com 84% de rendimento (Esquema 2.4).



ESQUEMA 2.4 - Síntese de 1-benzil-4-(fenilselanil)-1*H*-1,2,3-triazol.

Sun e colaboradores<sup>39</sup> em 2014, sintetizaram uma série de 5-tio-1,2,3-triazóis utilizando  $[\{\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$  como catalisador. A vantagem de utilizar esse catalisador de irídio, segundos os autores, é a sua versatilidade em não alterar seu desempenho independente da polaridade do solvente utilizado (THF, MeCN, MeNO<sub>2</sub>, tolueno, DMF, *i*Pr<sub>2</sub>O e EtOH). Uma ampla gama de tioalcinos com substituintes aril e alquil puderam ser utilizados nesta reação IrAAC, para sintetizar 32 novos 5-tio-1,2,3-triazóis totalmente substituídos com excelentes rendimentos de até 99% (Esquema 2.5).



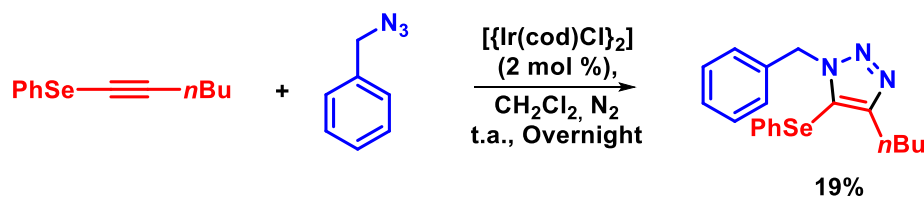
ESQUEMA 2.5 - Síntese de 5-tio-1,2,3-triazóis-4-substituídos.

Dentre os exemplos sintetizados pelos autores destaca-se o produto 1-benzil-4-butil-5-(fenilselanil)-1*H*-1,2,3-triazól. Este produto foi obtido a



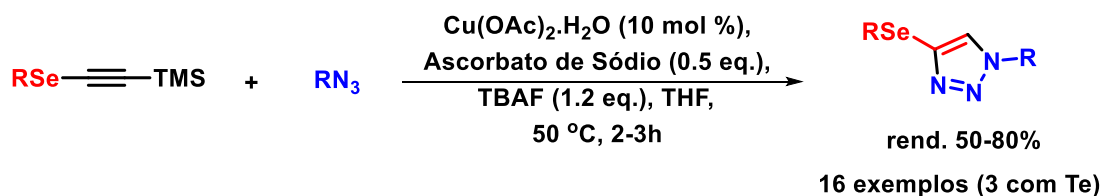
partir de um selênio acetileno dissustituído e foi obtido com um rendimento de 19%, segundo os autores o restante do reagente foi recuperado (Esquema 2.6).

*Exemplo com Se:*

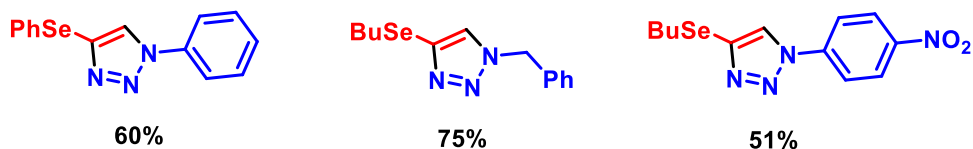


ESQUEMA 2.6 - Síntese de 1-benzil-4-butil-5-(fenilselaniil)-1H-1,2,3-triazól.

Posteriormente, Stefani e colaboradores<sup>40</sup> sintetizaram uma série de 4-selenil-1,2,3-triazóis e 4-teluril-1,2,3-triazóis a partir dos respectivos TMS-organocalcogeno alcinos. Nesta metodologia foi empregado acetato de cobre(II) monoidratado e ascorbato de sódio, juntamente com THF, 50°C por 3 horas. Os autores ainda utilizaram fluoreto de tetra-*n*-butilamônio (TBAF) para a desproteção *in situ* do TMS-organocalcogeno alcino para posterior formação do triazol. Com esta metodologia foram sintetizados 16 compostos sendo 13 destes 4-selenil-1,2,3-triazóis substituídos com rendimentos de até 80% (Esquema 2.7).



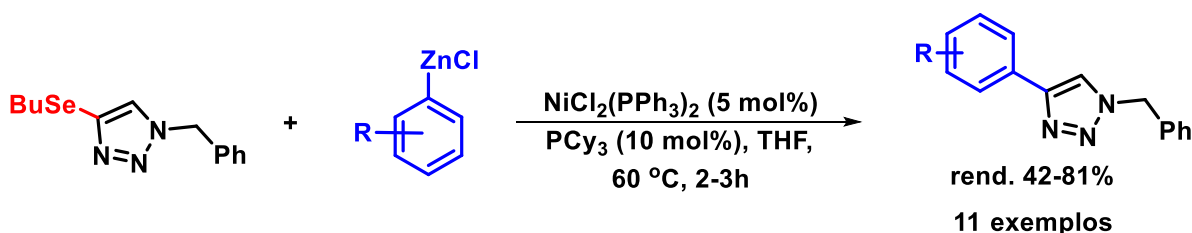
*Exemplos Selecionados:*



ESQUEMA 2.7 - Síntese de 4-selenil e 4-teluril-1,2,3-triazóis.

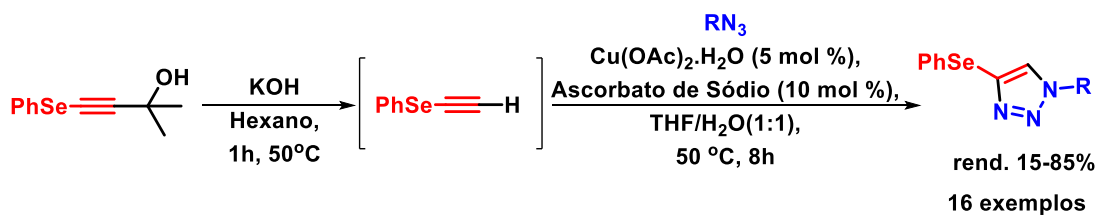
Os 1,2,3-triazóis substituídos com seleneto e telureto de butila, foram posteriormente empregados pelos autores em uma reação de Negishi, catalisada por  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  com o intuito de promover a funcionalização do anel

triazólico com diferentes reagentes organozinco. A partir desta metodologia foram sintetizados 11 derivados 4-aryl-1,2,3-triazóis com rendimentos de até 83%. Vale ressaltar que pela primeira vez, 4-selenil-1,2,3-triazóis foram submetidos com sucesso a uma reação de acoplamento cruzado de Negishi catalisada por níquel, obtendo-se diferentes triazóis com rendimentos moderados a bons (Esquema 2.8).

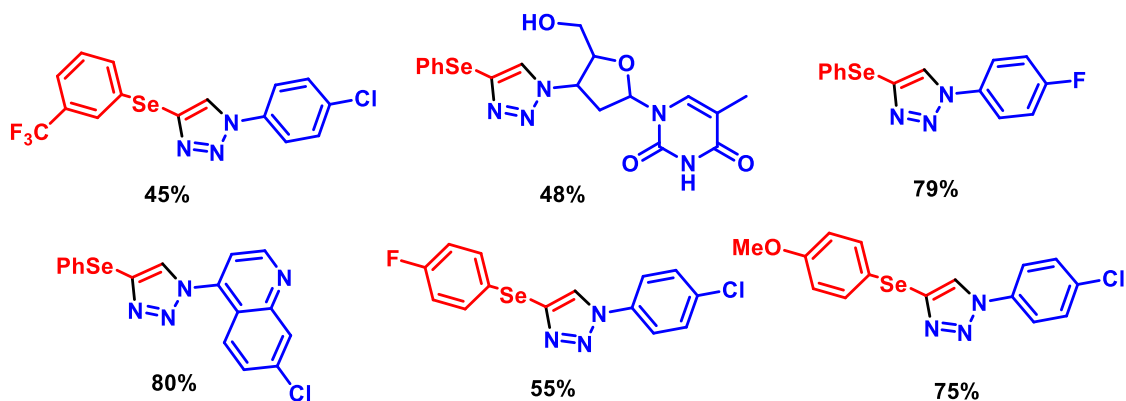


ESQUEMA 2.8 - Síntese de 4-aryl-1,2,3-triazóis a partir de 4-seleno/4-telurobutil-1,2,3-triazóis.

Alves e colaboradores<sup>41</sup> em 2021, demonstraram uma maneira simples de obter uma série de 4-arylselenil-1*H*-1,2,3-triazóis através de uma metodologia *one-pot*. Para esta metodologia, os autores utilizaram seleno acetileno protegido (2-metil-4-(fenilselano)but-3-in-2-ol), o qual necessita de uma etapa prévia de desproteção com hexano e KOH à 50°C. Após a desproteção, os reagentes necessários para a formação do triazol foram adicionados, tais como azidas substituídas, acetato de cobre(II) monoidratado e ascorbato de sódio em uma mistura 1:1 de THF e água à 50°C por 8 horas. Dessa forma, foram obtidos 16 novos 4-selenil-1*H*-1,2,3-triazóis com rendimentos de até 85% (Esquema 2.9).



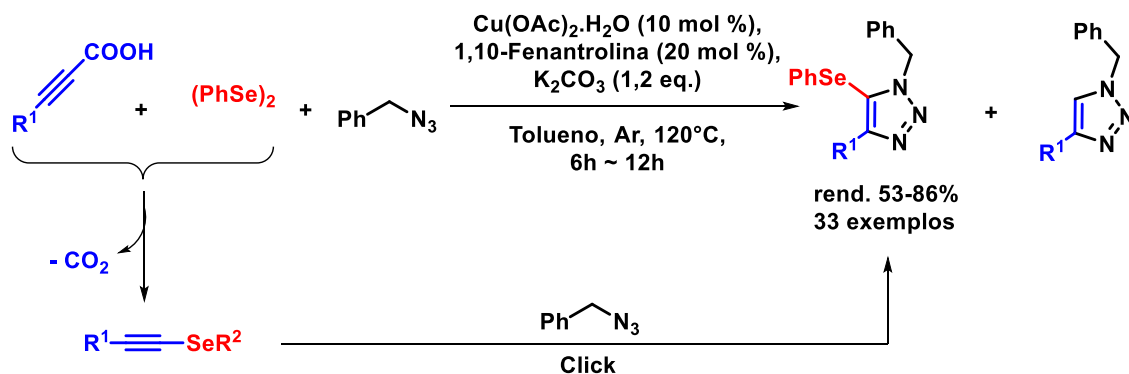
*Exemplos Selecionados:*



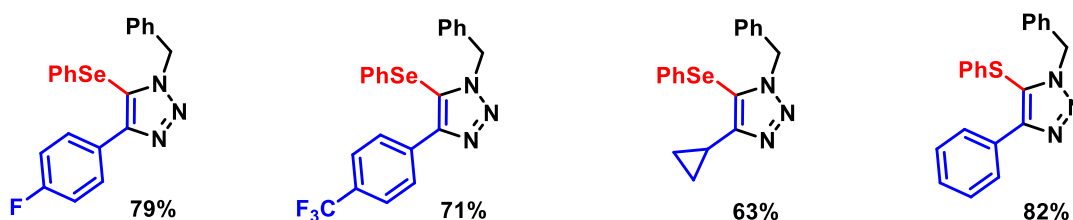
ESQUEMA 2.9 – Síntese de 4-selenil-1,2,3-triazóis.

Xu e colaboradores<sup>42</sup> desenvolveram uma nova reação descarboxilativa/click catalisada por cobre para a preparação de 5-arilselanyl-1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos a partir de ácidos propiônicos, disselenetos, azidas, carbonato de potássio e 1,10-fenantrolina. A fenantrolina foi empregada nesta reação com a finalidade de inibir/diminuir a formação do triazol protonado através da coordenação com o cobre catalítico.

O estudo mecanístico desta metodologia revelou que para a formação do produto o ácido propiônico utilizado passa pela formação de um intermediário de seleno acetileno. Esta metodologia levou a formação de 33 novos 5-arilselanyl-1,2,3-triazóis que tiveram rendimentos de até 86% (Esquema 2.10).



Exemplos Selecionados:



ESQUEMA 2.10 - Síntese de 1,4-disubstituídos 5-arilselanil-1,2,3-triazóis.

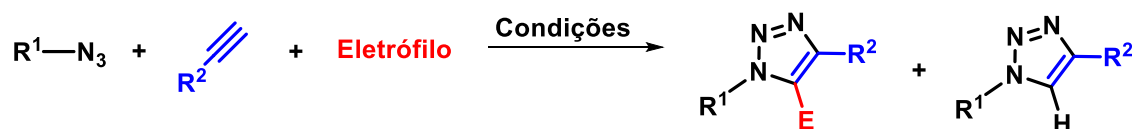
Os compostos 5-seleno-1,2,3-triazóis resultantes foram testados quanto à atividade anticancerígena *in vitro*. Desses, 3 compostos mostraram potencial atividade de inibição da proliferação de células tumorais. Destacando assim a importância dessa nova classe de compostos.

### 2.3 Síntese de selênio-triazol através da troca com selênio (eletrófilo)

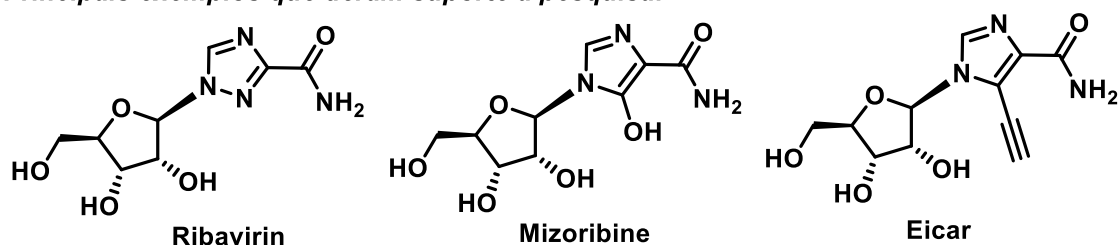
Outras metodologias podem ser adotadas para sintetizar 5-selenil-1,2,3-triazóis, uma delas é utilizar espécies eletrofílicas de selênio, para que ocorra uma adição eletrofílica ao término da reação de cicloadição de formação do triazol. Porém esta estratégia é desafiadora, uma vez que no mecanismo convencional da reação de formação do 1,2,3-triazol a protonação é sua última etapa. Logo, o desafio desta metodologia é minimizar a formação do triazol protonado, tornando possível a funcionalização do triazol no momento de sua formação.

Benhida e colaboradores<sup>43</sup> em 2009, desenvolveram um método baseado em uma reação *tandem* 1,3-cicloadição/adição eletrofílica *one-pot* entre

azidas e alcinos. Neste trabalho buscava-se mimetizar estruturas de heterociclos substituídos que já apresentavam atividade biológica e são comercializados (Ribavirin [antiviral], Eicar [antiviral], Mizoribine [imunossupressor]). Este método proporcionou a síntese de 1,2,3-triazóis-4,5-dissubstituídos promissores do ponto de vista biológico, com bons rendimentos (Esquema 2.11).

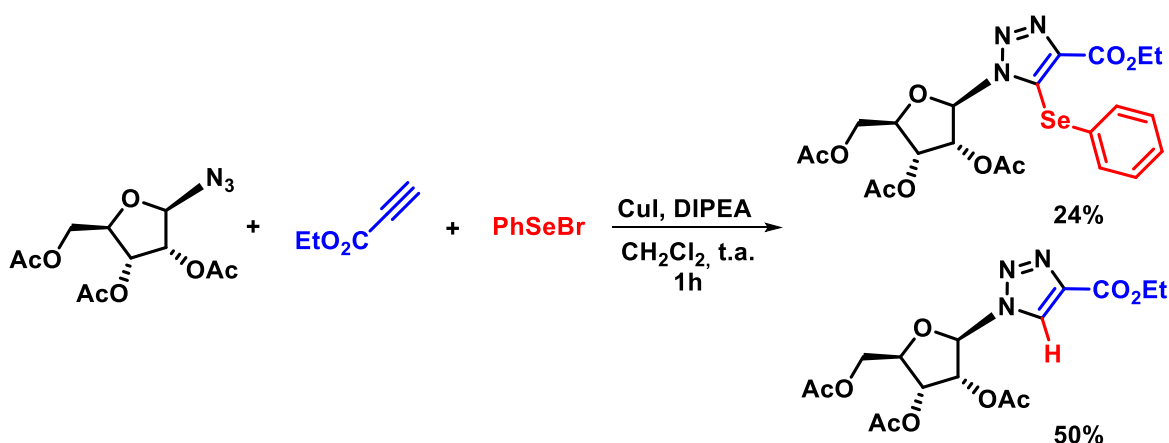


*Principais exemplos que deram suporte a pesquisa:*



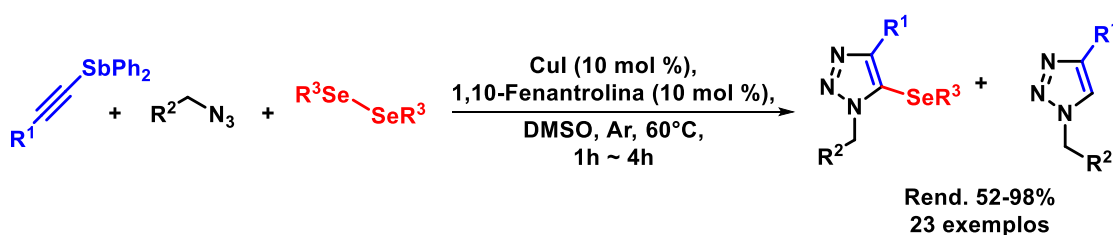
ESQUEMA 2.11 - Funcionalização de triazóis com diferentes eletrófilos.

Dentre os 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos sintetizados pelos autores, destaca-se o único produto substituído com selênio na posição 5 do anel triazólico. Embora o produto com selênio tenha sido obtido por esta metodologia, a desvantagem que ela apresentou foi a baixa seletividade para o produto desejado. Uma vez que ocorre uma competição entre a formação do produto com selênio na posição 5 do anel triazólico, com a protonação do respectivo triazol. Sendo assim, este 4-etoxicarbonil-5-selenil-1,2,3-triazol-1-tetraidrofurano substituído apresentou rendimento de 24% (Esquema 2.12).

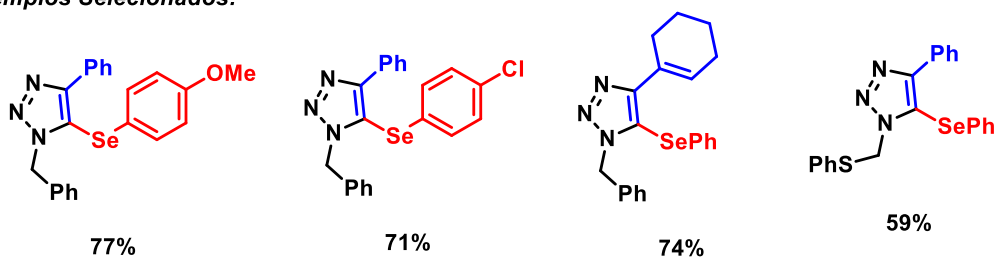


ESQUEMA 2.12 - Síntese de 4-etoxicarbonil-5-selenil-1,2,3-triazol-1-tetraidrofurano substituído.

Anos mais tarde, Shuji Yasuike e colaboradores<sup>44</sup> em 2018 testaram uma série de acetilenos na tentativa de sintetizar 5-selanil-1,2,3-triazóis totalmente substituídos. Foram testados acetilenos de silício, estanho, telúrio e antimônio, sendo este último o que melhor se converteu no produto desejado. Nesta metodologia foi utilizado difenil(feniletinil) antimônio, na presença de CuI e 1,10-fenantrolina, azidas e disselenetos de diarila para a formação de diferentes 5-selaniltriazóis com rendimentos que variaram de moderados a excelentes. Através desta metodologia foram sintetizados 23 exemplos de 5-selanil-1,2,3-triazóis com rendimentos de até 98% (Esquema 2.13).



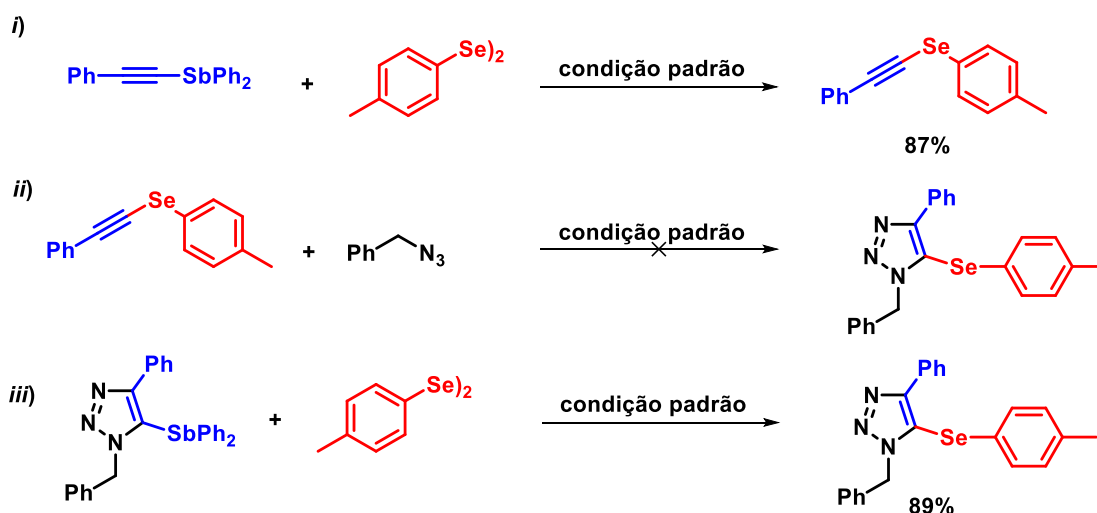
Exemplos Selecionados:



ESQUEMA 2.13 - Síntese de 5-selanil-1,2,3-triazóis.

Nos experimentos controle desta reação, notou-se a formação do seleno acetileno no meio reacional (Esquema 2.14, reação *i*), entretanto o mesmo não pode ser convertido no produto desejado sob as condições aqui otimizadas (Esquema 2.14, reação *ii*). Sendo assim, foi descartada a hipótese deste intermediário fazer parte da formação do produto. Então, os autores através de outro experimento controle demonstraram que o triazol é formado inicialmente com o antimônio na posição 5 do anel e posteriormente o disseleneto de diarila é inserido na molécula com auxílio do cobre. (Esquema 2.14, reação *iii*)

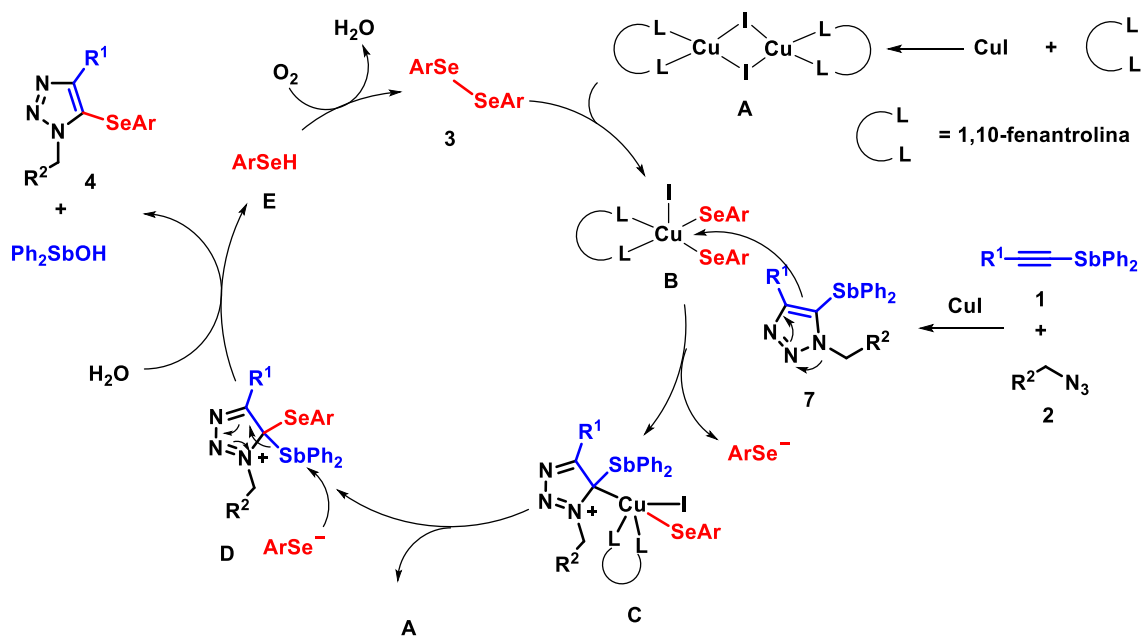
**Experimentos controle**



ESQUEMA 2.14 - Experimento controle para elucidação do mecanismo de síntese de 5-selanil-1,2,3-triazóis.

O mecanismo proposto desta reação é mostrado no esquema 2.15. Inicialmente ocorre a formação de triazolil-5-antimônio **7** a partir de etinilantimônio **1** e azida **2** na presença de um catalisador de Cu. Além disso, o disseleneto **3** reage com o complexo bimetálico de cobre **A** para gerar Cu(III) intermediário **B**. O composto **7** então ataca o intermediário **B** na posição 5 do triazol para formar o intermediário **C**, que sofre eliminação redutiva para então formar o intermediário **D** com regeneração do complexo de cobre **A**. O ânion aril seleneto ataca o antimônio para gerar 5-selanil-1,2,3-triazol **4** e  $\text{Ph}_2\text{Sb-SeAr}$ , que

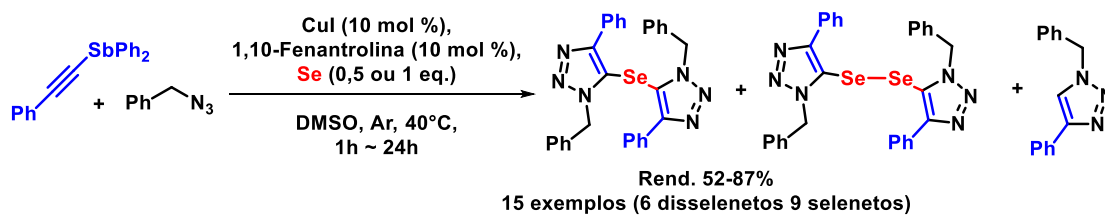
é hidrolisado na presença de H<sub>2</sub>O e ar, sendo convertido então em selenol **E** e Ph<sub>2</sub>SbOH. O selenol **E** é convertido em disseleneto **3** por oxidação ao ar. Dessa forma, a reação prossegue com 0,5 equivalentes de disseleneto, e ambos os grupos selanil são usados para a reação.



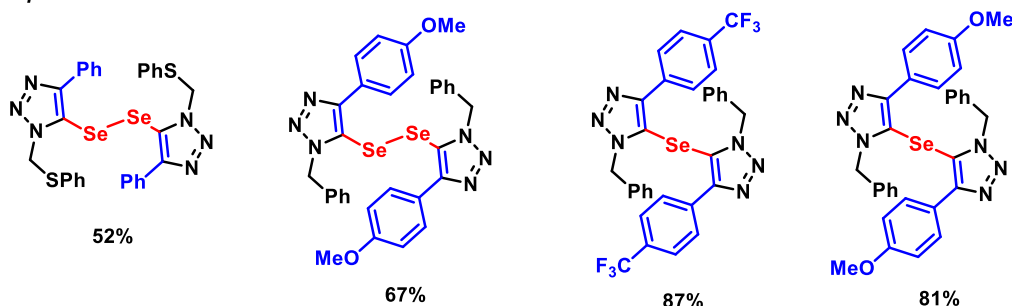
ESQUEMA 2.15 - Mecanismo proposto para a síntese de 5-selanil-1,2,3-triazóis.

No mesmo grupo de pesquisa, Shuji Yasuie e colaboradores<sup>45</sup> em 2019, utilizaram a mesma metodologia empregada anteriormente para síntese de monosselenetos e disselenetos de bis-1,2,3-triazóis. A maior alteração realizada na metodologia consiste na utilização de selênio elementar ao invés de disselenetos de diarila. A obtenção de seleneto ou de disseleneto de bis-1,2,3-triazol foi controlada apenas com a quantidade de equivalentes de selênio elementar que foi empregado na reação. Dessa forma foi possível sintetizar uma série de 15 compostos, sendo 6 destes disselenetos de bis-1,2,3-triazóis com rendimentos de até 87% (Esquema 2.16).





*Exemplos Selecionados:*

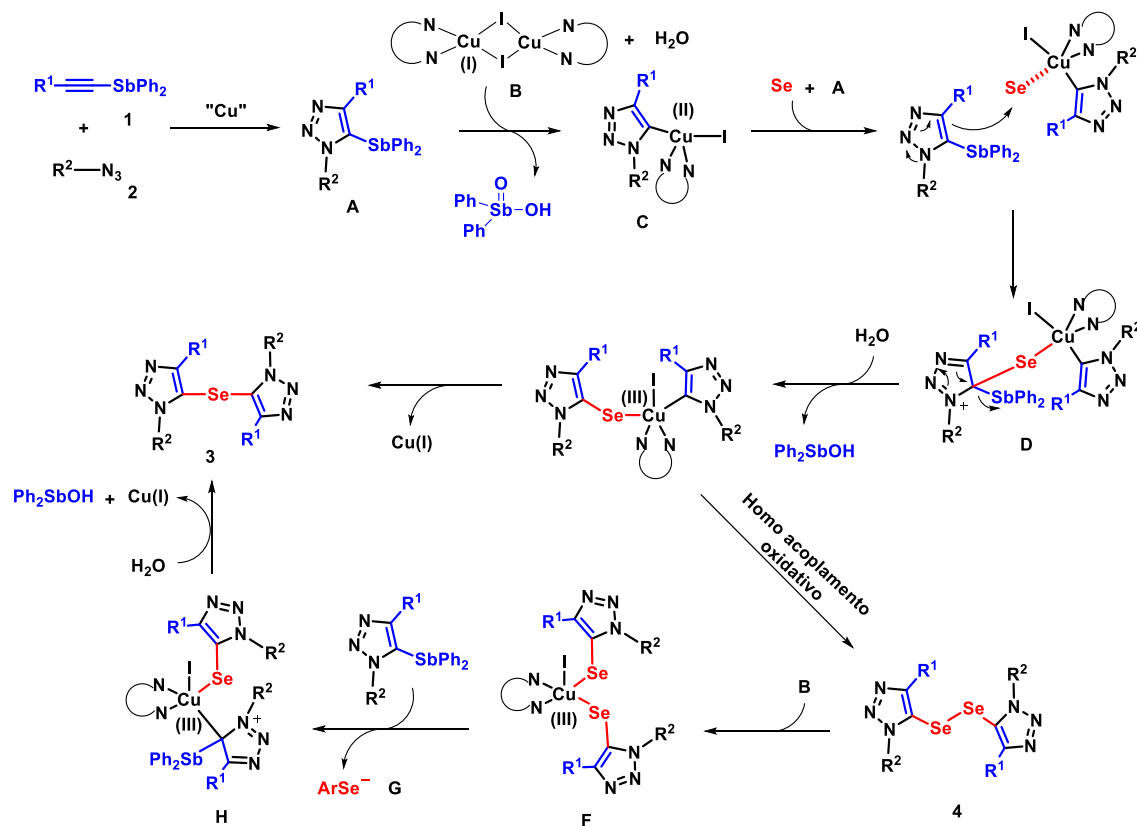


ESQUEMA 2.16 - Síntese de 5-seleno-ditriazóis e 5,5'-diseleneto-bistriazóis.

A proposta mecanística sugerida pelos autores foi baseada em experimentos controle, os quais evidenciaram que os produtos seleneto e disseleneto podem ser formados a partir do 1,2,3-triazol com antimônio na posição 5 do anel, sendo este o intermediário chave para a formação dos produtos (Esquema 2.17).

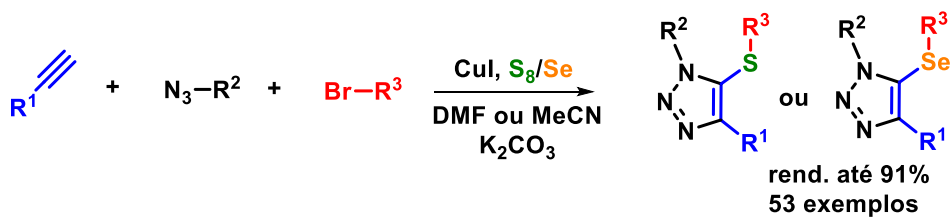
A primeira etapa desta reação seria a geração de triazolil-5-antimônio **A** a partir de etinilantimônio **1** e azida **2** na presença de um catalisador de Cu. O complexo **B** cataliticamente ativo é gerado a partir de CuI e 1,10-fenantrolina, e a transmetalização entre triazolil-5-antimônio **A** e complexo **B** forma o intermediário **C**. Em seguida, a adição eletrofílica mediada por Cu de **A** com selênio suportado por **C**, chegando no intermediário **D**. Em seguida ocorre a aromatização envolvendo eliminação da fração de antimônio ( $\text{Ph}_2\text{SbOH}$ ) formando assim o intermediário **E**. Finalmente, o intermediário **E** sofre sucessivamente eliminação redutiva para dar o produto de acoplamento **3** com geração de Cu(I). Alternativamente, o homoacoplamento oxidativo do intermediário **E** pode gerar o disseleneto **4**. Também, segundo os experimentos controle, é possível que o composto **4** reaja com o complexo bimetálico **B** para gerar o intermediário **F**. O triazolil-5-antimônio **A** então ataca o intermediário **F** na posição 5 do triazol para formar o intermediário **H** e o selenolato **G**. O intermediário **H** sofre eliminação redutiva e aromatização envolvendo a

eliminação da fração de antimônio para formar o seleneto **3** com  $\text{Ph}_2\text{SbOH}$  e  $\text{Cu(I)}$ .

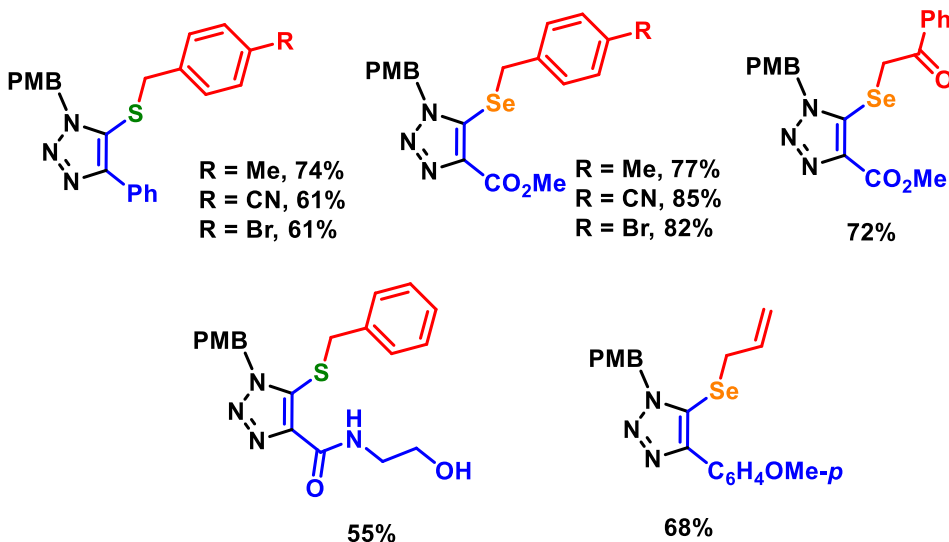


ESQUEMA 2.17 - Mecanismo proposto para síntese de 5-seleno-ditriazóis e 5,5'-diseleno-bistriazóis

Wu e colaboradores<sup>46</sup> em 2019, desenvolveram o primeiro método altamente regioseletivo para a síntese eficiente de 5-tio- ou 5-selenotriazóis através de uma reação multietapa *one-pot* utilizando enxofre e selênio elementar. Esta reação ocorre utilizando  $\text{CuI}$  como catalizador, seguido da adição dos reagentes organohaletos, ácidos arilborônicos, tosilatos,  $\text{S}_8$ ,  $\text{Se}$ , alcinos e azidas. Esta metodologia possibilitou excelente compatibilidade de grupo funcional através de condições brandas e amplo escopo de substratos, totalizando 53 compostos com rendimentos de até 91% (Esquema 2.18).

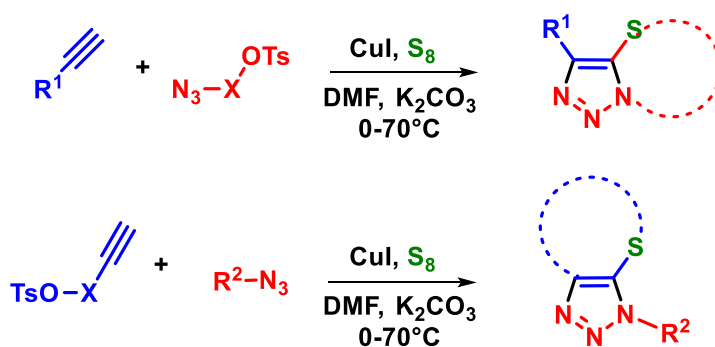


**Exemplos Selecionados:**

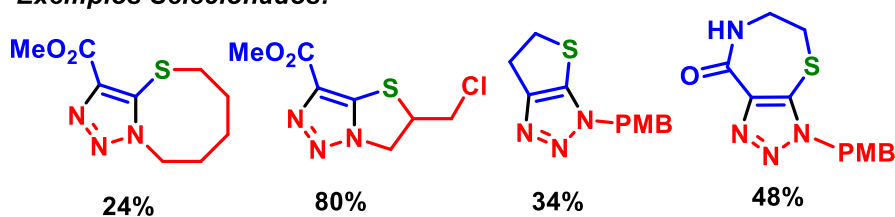


**ESQUEMA 2.18 - Síntese de 5-tio-/5-selenil-1,2,3-triazóis.**

Vale ressaltar que esta reação sequencial de CuAAC seguida de tiolização também foi eficientemente empregada para fornecer 7 compostos 5-tiotriazóis bicíclicos fundidos. Os triazóis bicíclicos só foram sintetizados com enxofre, sendo essa uma das limitações deste método (Esquema 2.19).

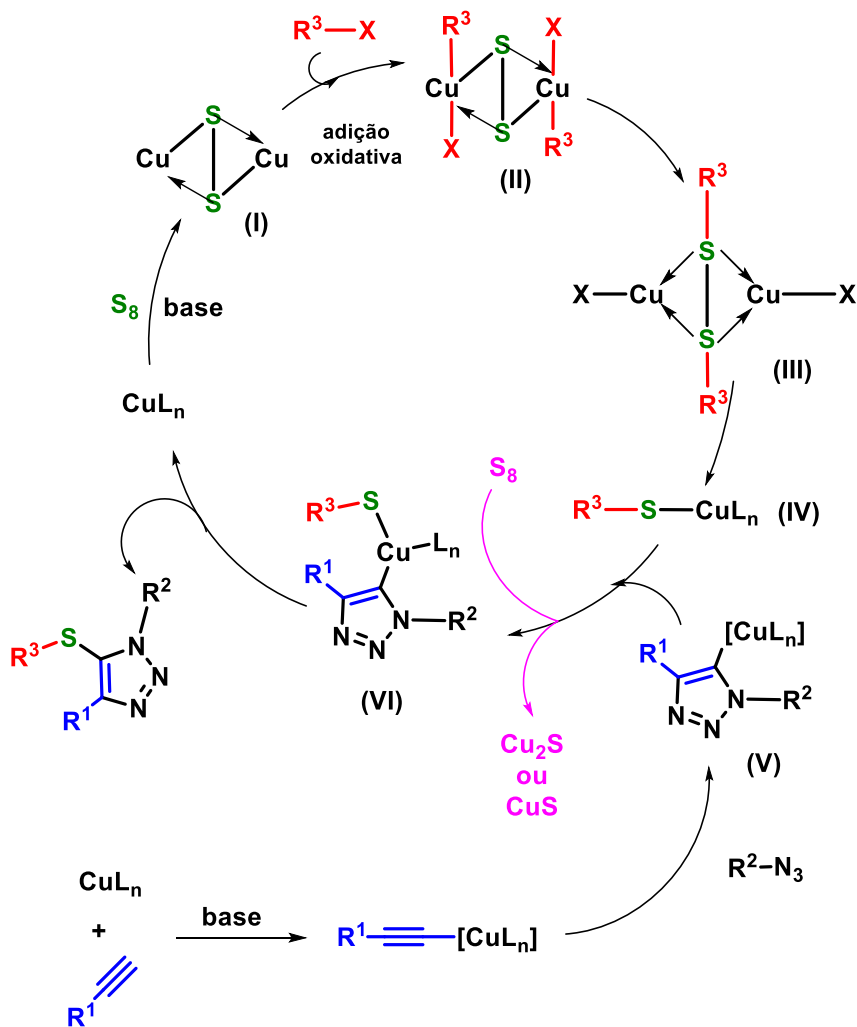


**Exemplos Selecionados:**



**ESQUEMA 2.19 - Síntese de 5-tiazolo-1,2,3-triazóis.**

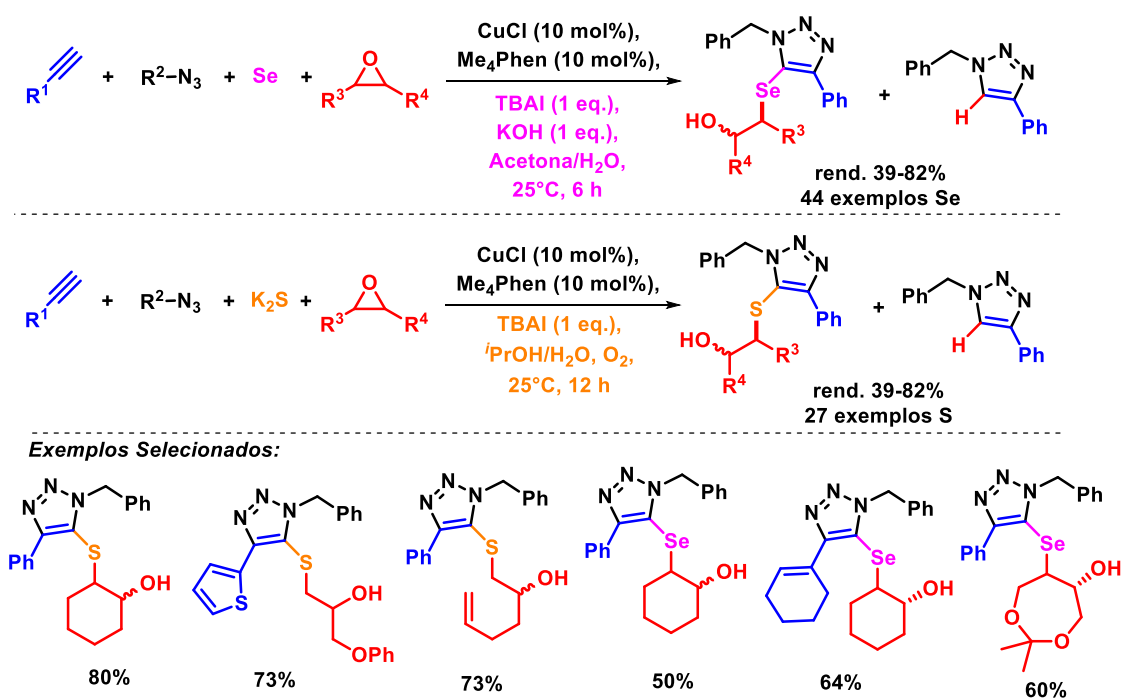
Segundo os autores, uma das vantagens deste método é a funcionalização viável de fármacos e compostos bioativos, demonstrado nos exemplos sintetizados pelo grupo de pesquisa. O mecanismo proposto para esta reação é mostrado no esquema 2.20. Na presença de CuI e base, o enxofre é convertido no sulfeto de cobre I. A adição oxidativa com um haleto leva a formação do intermediário II, que é transformado em cobre (II) tiolato IV via transferência redutiva dos grupos orgânicos e oxidação. O acetileno de cobre(I) foi formado a partir da reação do alcino terminal com CuI na presença de base. A cicloadição do acetileno de cobre com a azida leva a formação do intermediário de triazolil-5-cuprato V. Por sua vez o tiolato de cobre(II) IV reagiria com o triazoleto de cobre(I) V para formar o intermediário chave VI. Por fim, a eliminação redutiva de VI leva ao produto esperado 5-tiotriazol.



ESQUEMA 2.20 - Proposta de mecanismo para a síntese de 5-tio/selenil-1,2,3-triazóis.

Embora esta metodologia tenha fornecido um grande número de exemplos, o tempo de reação (30 min.~ 48h), a temperatura empregada (0 ~ 70°C), o uso de diferentes aditivos (I<sub>2</sub>, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) e o excesso de reagentes podem ser considerados como uma desvantagem uma vez que a reação compete entre a formação do produto desejado e os subprodutos (formação do iodotriazol e do acoplamento de ditriazóis).

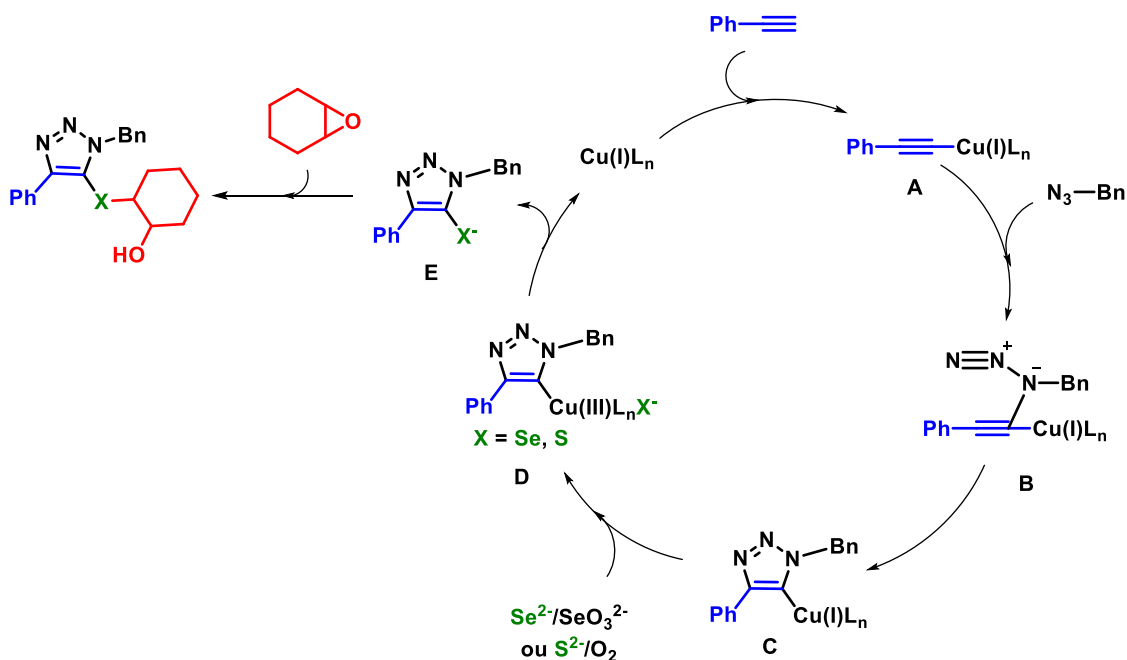
Recentemente Lia e colaboradores<sup>47</sup> (2022), elaboraram uma reação em cascata de quatro componentes catalisada por cobre, utilizando alcinos terminais, azidas, epóxidos, base, iodeto de tetra-*n*-butilamônio (TBAI) e Se ou K<sub>2</sub>S para a construção de 1,2,3-triazóis contendo β-hidróxi selenetos ou β-hidróxi sulfetos. As vantagens dessa metodologia consistem na versatilidade, pois vários produtos foram obtidos com diferentes grupos funcionais e as condições desta reação são brandas (25°C, acetona/água ou isopropanol/água). Um total de 71 novas moléculas foram obtidas, sendo 44 dessas 1,2,3-triazóis β-hidróxi selenetos com rendimentos de até 82% e 27 1,2,3-triazóis β-hidróxi sulfetos com rendimentos de até 81%. (Esquema 2.21)



ESQUEMA 2.21 - Síntese de 1,2,3-triazóis β-hidroxi selenetos/sulfetos.

Vale ressaltar a importância do aditivo TBAI usado pelos autores, visto que na sua ausência os produtos são obtidos em uma relação 1,2:1 (dependendo do substituinte) entre o 1,2,3-triazóis β-hidróxi selenetos/sulfetos e o 1,2,3-triazol protonado. Bem como a importância da adição de O<sub>2</sub> nas reações para formação dos sulfetos.

Quanto ao mecanismo de reação, inicialmente ocorre uma reação de desproporcionamento do selênio elementar gerando as espécies Se<sup>2-</sup> e SeO<sub>3</sub><sup>2-</sup> na presença de KOH. Então após a formação do triazolil-cobre (C), este intermediário sofre uma troca de ligantes com Se<sup>2-</sup>/S<sup>2-</sup> e oxidação por SeO<sub>3</sub><sup>2-</sup>/O<sub>2</sub> levando a formação do intermediário de cobre (III) (D), em seguida ocorre uma eliminação redutiva para fornecer o ânion triazolilcalcogenolato (E) com concomitante liberação do catalisador de cobre(I). Logo após os autores sugerem a ocorrência de um ataque nucleofílico do ânion triazolilcalcogenolato (E) ao epóxido formando os 1,2,3-triazóis β-hidróxi selenetos/sulfetos (Esquema 2.22).



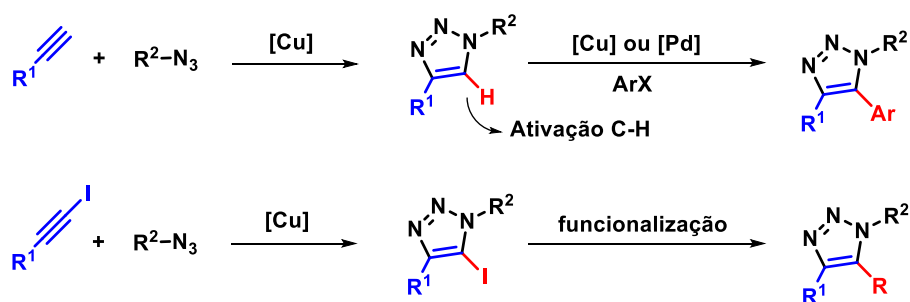
ESQUEMA 2.22 - Mecanismo proposto para síntese de 1,2,3-triazóis β-hidroxi selenetos/sulfetos.

## 2.4 Síntese de selênio-triazol via Click-Selenilação/Sulfonilação ou Click-interrompida

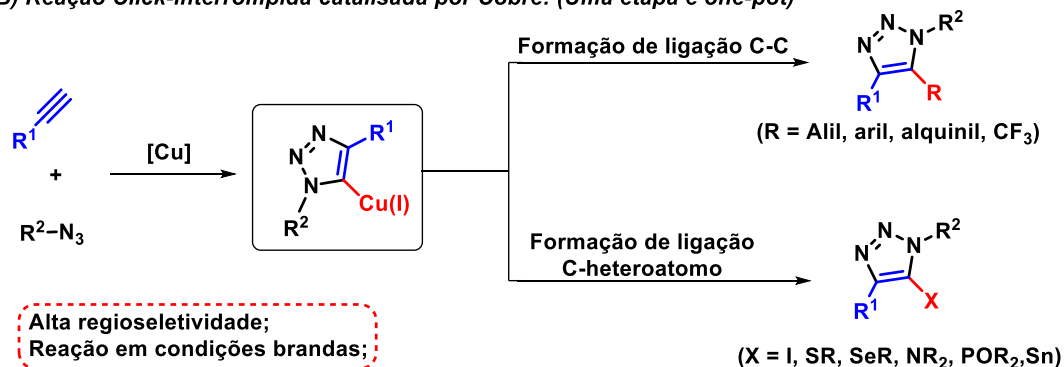
O conceito de reação click-interrompida foi inicialmente introduzido por Xu e colaboradores<sup>48</sup> em 2016. Essa terminologia foi utilizada pelos autores para se referir a funcionalização da posição 5 do anel triazólico após uma reação de CuAAC. Assim, em sua etapa final, ao invés de ocorrer a protonação do triazol, como é a etapa comumente esperada da reação, ocorre uma funcionalização nesta posição (Esquema 2.23, reação **B**). A grande vantagem deste método, quando comparado ao convencional, é não necessitar de etapas adicionais de purificação/funcionalização via outro método. Como por exemplo uma ativação C-H da posição 5 do anel triazólico ou mesma a necessidade de sintetizar o 5-iodo-1,2,3-triazol para funcionalizá-lo numa etapa seguinte (esquema 2.23, reação **A**).

Uma característica notável dessa reação é a funcionalização em estágio avançado de compostos bioativos<sup>49</sup>, a qual fornece rotas sintéticas eficientes e práticas para descoberta e desenvolvimento de medicamentos, o que é uma limitação na reação click tradicional.

(A) Reação em etapas: (Funcionalização convencional de triazóis via CuAAC)



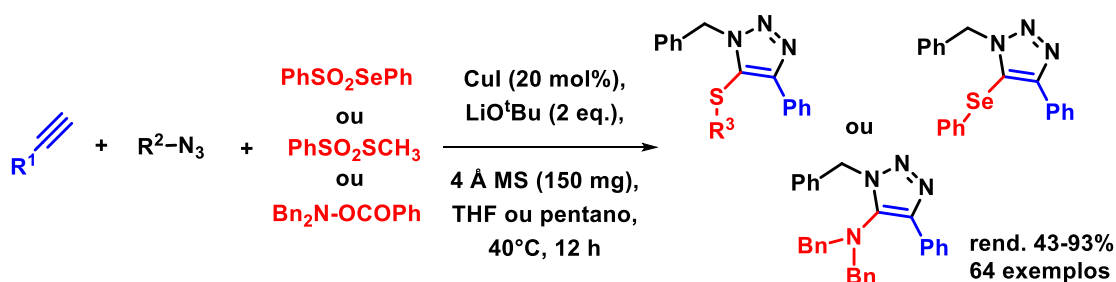
(B) Reação Click-interrompida catalisada por Cobre: (Uma etapa e one-pot)



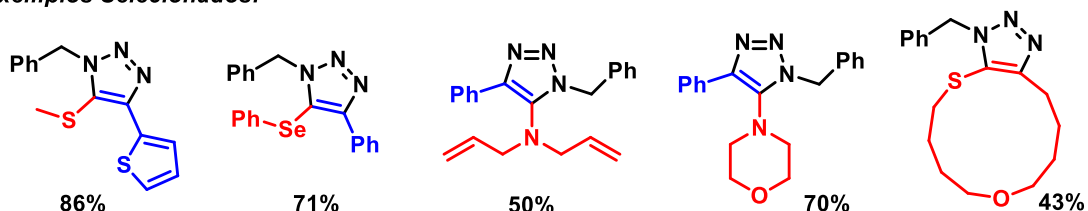
ESQUEMA 2.23 - Funcionalização de triazol via reação click-interrompida.

Neste trabalho Xu e colaboradores<sup>48</sup> desenvolveram uma reação click-interrompida catalisada por cobre(I) para acessar diversos triazóis funcionalizados na posição 5. A reação prossegue sob condições brandas, com quantidades catalíticas de cobre de baixo custo (CuI) e sem ligantes adicionais. Este método prático apresenta um escopo muito amplo (64 novos compostos) no que diz respeito a alcinos, azidas e também a diferentes eletrófilos heteroátomos. Dentre os produtos destaca-se aqueles obtidos pela reação intramolecular, a qual pode ser utilizada para construir triazóis bicíclicos com diferentes tamanhos de anel (Esquema 2.24).



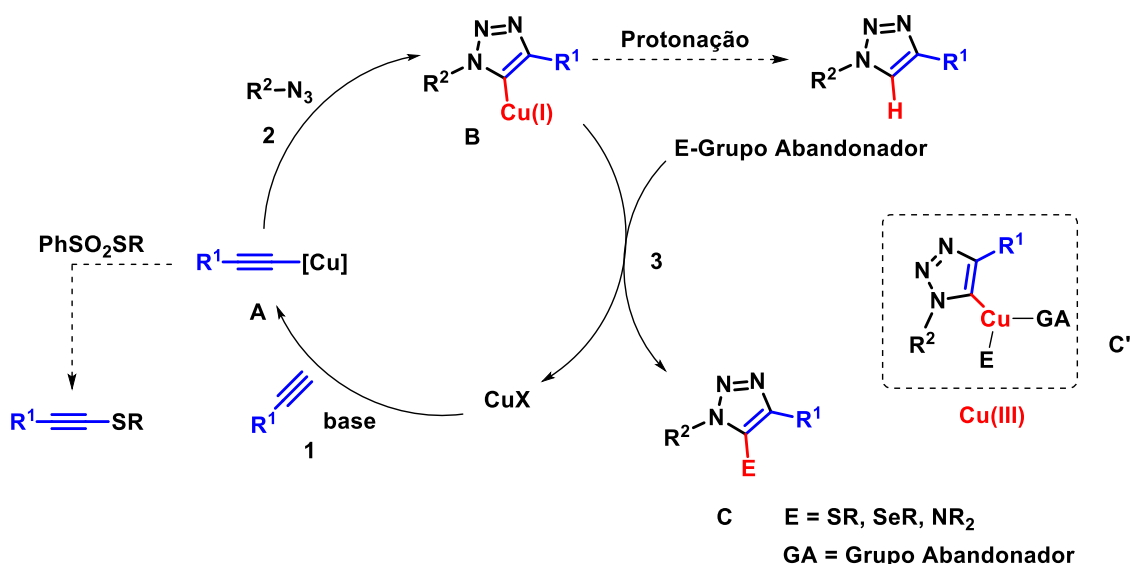


Exemplos Selecionados:



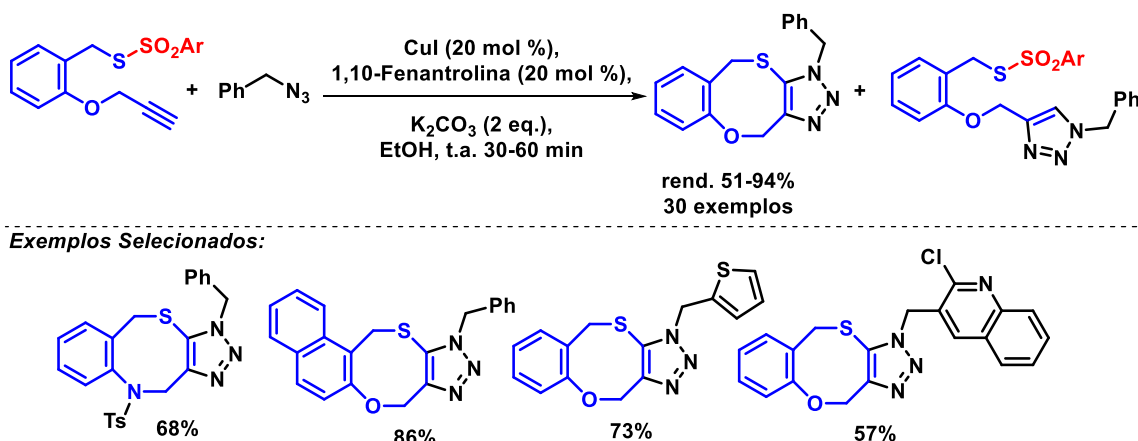
ESQUEMA 2.24 - Síntese de triazóis 5-funcionalizados.

Apesar de terem sido sintetizados 64 novos 5-amino-, tio- e selenotriazóis com bons rendimentos e boa compatibilidade de grupos funcionais, apenas 1 exemplo com selênio foi sintetizado, sendo em sua maioria triazóis derivados de enxofre. O mecanismo proposto para essa reação, ilustrado no esquema 2.25, inicia-se com a formação do acetileto de cobre (**A**), através da reação do alcino com o sal de cobre na presença de *tert*-butóxido de lítio como base (**1**). A cicloadição do acetileto de cobre com a azida (**2**) gera o cuprato-triazol (**B**). Este intermediário reage com o eletrófilo heteroátomo (**3**) (E-GA) para formar o produto **C**, através de uma sequência de reações de adição oxidativa e eliminação redutiva (**C'**). O Cu-GA recuperado reage com o alcino na presença de base para formar o acetileto de cobre novamente, reiniciando o ciclo catalítico.



ESQUEMA 2.25 - Proposta de mecanismo para a síntese de triazóis 5-funcionalizados.

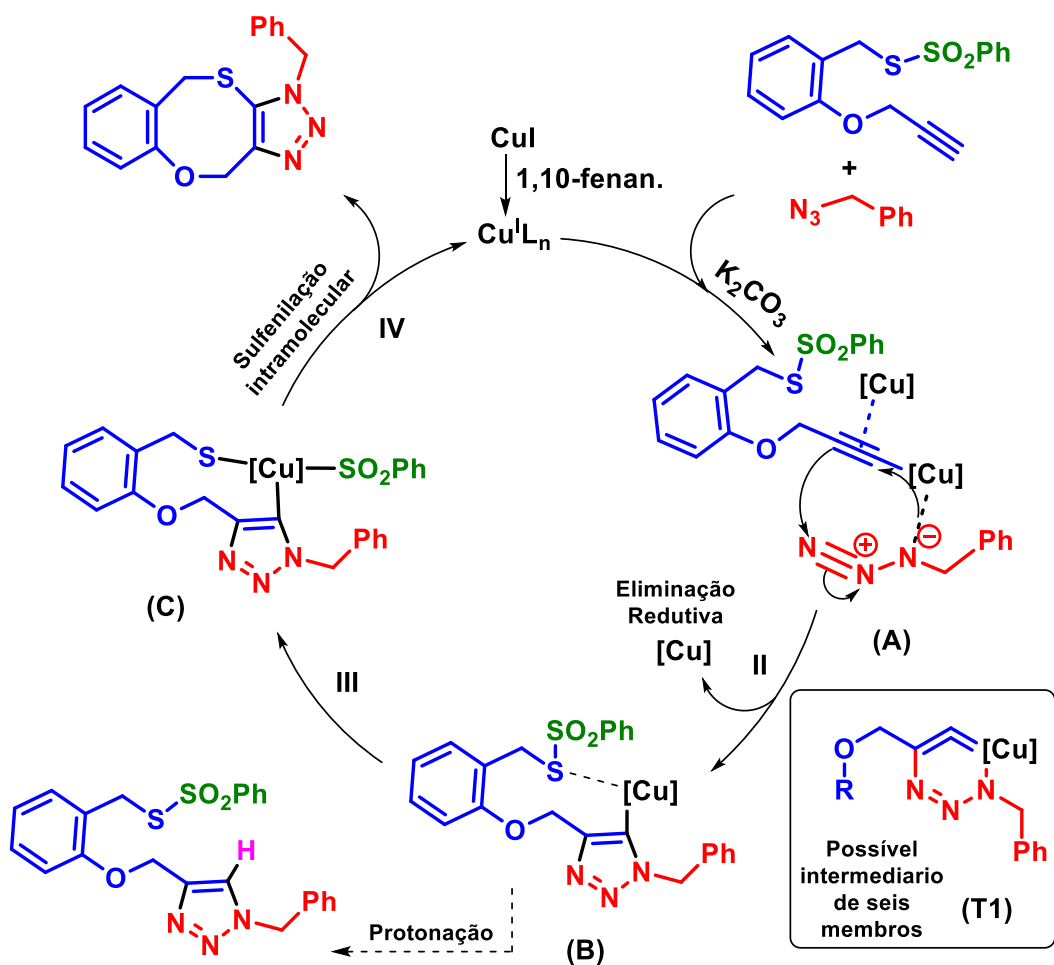
Por fim, Reddy e colaboradores<sup>50</sup> recentemente (2022) desenvolveram uma estratégia eficiente em cascata envolvendo uma reação interrompida de click-sulfenilação, para construção de vários 1,2,3-triazóis fundidos com benzoxatiocino/benzotiazocino com rendimentos de até 94%. Vale ressaltar que este procedimento pode ser usado para sintetizar estruturas tri e tetracíclicas, que contém grupos alcenos e alcinos sinteticamente relevantes, tais como porções bioativas de 3-quinolinil, ferroceno e estrona (Esquema 2.26).



ESQUEMA 2.26 - Síntese de triazóis fundidos com benzoxatiocino/benzotiazocino.

A metodologia de tiolação de CuAAC, também demonstrou sucesso em alguns casos em que foi possível sintetizar a azida *in situ*, em um protocolo de três componentes. Desta forma, ao utilizar *O*-/*N*-propargil benzil tiosulfonatos, brometo de benzila e azida de sódio foi possível sintetizar os triazóis fundidos com anéis de oito membros em condições brandas de reação.

O mecanismo sugerido para essa reação inicia-se com as espécies catalíticas de cobre ( $\text{CuL}_n$ ; L = 1,10-fenantrolina) gerada a partir de  $\text{CuI}$ -1,10-fenantrolina, que pode ativar o sistema  $\pi$  para formar o acetileto de cobre(I) (**A**). Em seguida ocorre a cicloadição (3+2) da benzil azida com o acetileto de cobre **A**, passando por um anel intermediário de 6 membros **T1**. O triazolil 5-cuprato formado (**B**), pode então sofrer uma complexação entre o átomo de cobre e a fração de enxofre da molécula. A protonação oxidativa do intermediário (**B**) seria responsável por levar a formação do produto não ciclizado. Posteriormente, a coordenação efetiva de Cu-S em **B** é responsável por facilitar a etapa de adição oxidativa, a qual leva a formação do complexo intermediário de Cu(III) (**C**). Logo após, a eliminação redutiva do precursor de organocobre(III) (**C**) ocorre a formação da ligação C-S através de uma reação de sulfenilação intramolecular, levando a formação do produto desejado (etapa IV) e regenerando o catalisador (Esquema 2.27).



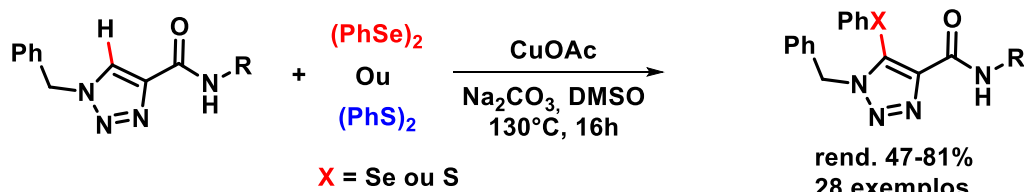
ESQUEMA 2.27 - Mecanismo proposto para a síntese de triazóis fundidos com benzoxatiocino/benzotiazocino.

Resumidamente, foram abordadas aqui 4 estratégias para a síntese de 5-seleno/4-seleno-1,2,3-triazóis (Esquema 2.28):

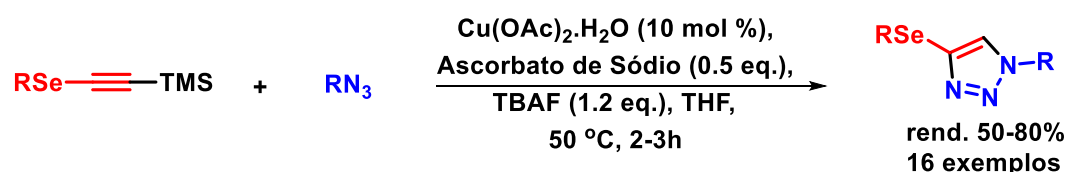
- Selenilação de 1,2,3-triazóis já sintetizado via ativação C-H;
- Utilização de selênio acetileno ou propiciar condições para que este se forme *in situ* e realizar a reação CuAAC em sequência;
- Combinação de selênio elementar com base forte para favorecer a formação da espécie  $\text{Se}^{2-}$  *in situ*, para que no decorrer da reação CuAAC o catalisador possa inserir o selênio na posição 5 do anel triazólico;

- Utilização de calcogênios com um grupo abandonador, para que possa se completar o processo click-calcogenação em um processo interrompido catalisado por cobre.

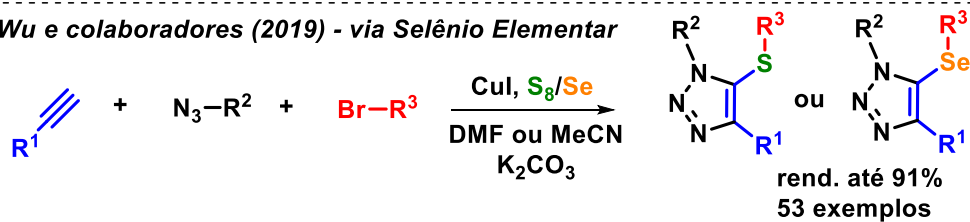
*Lutz Ackermann e colaboradores (2016) - Ativação C-H*



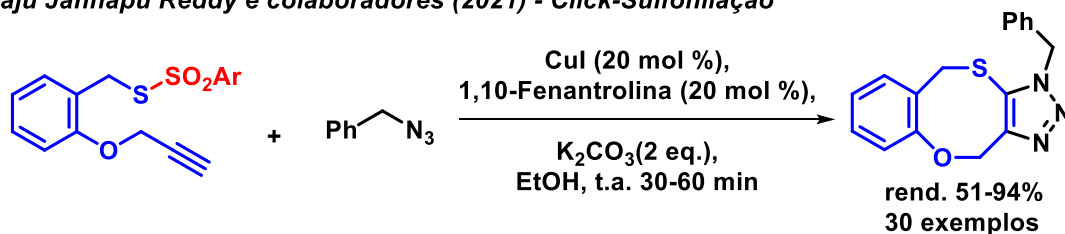
*Hélio A. Stefani e colaboradores (2012) - Acetileto de Selênio*



*Wu e colaboradores (2019) - via Selênio Elementar*



*Raju Jannapu Reddy e colaboradores (2021) - Click-Sulfonilação*



ESQUEMA 2.28 - Resumo das estratégias para sintetizar calcogênio-1,2,3-triazóis.

Embora estas sejam as estratégias encontradas na literatura até o presente momento, todas elas apresentam alguma desvantagem, mas a principal delas que é comum a quase todos os métodos é a competição da formação do produto 5-selenil/4-selenil-1,2,3-triazóis com o respectivo triazol protonado. Além disso, quando se trata de 1,2,3-triazóis fundidos com calcogênios ligados diretamente ao anel triazólico, existem poucos exemplos na literatura e todos estes são referentes a compostos com enxofre (tiazolo-triazóis).

Dentro deste contexto, o nosso grupo de pesquisa buscou desenvolver uma nova metodologia, para a síntese de 5-selenazolo-1,2,3-triazóis substituídos, que pudesse ser rápida, com condições reacionais brandas e ambientalmente amigáveis, com bons rendimentos e com tolerância a diferentes grupos funcionais.



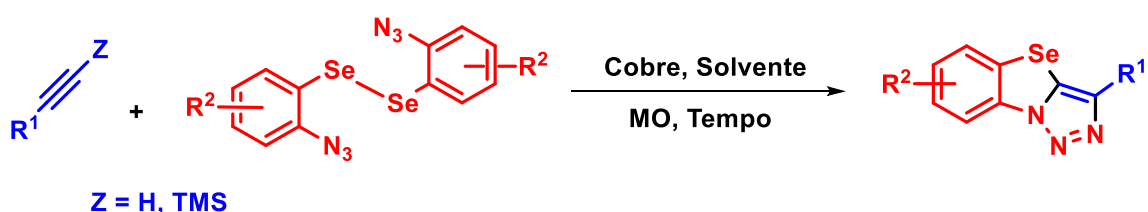
# **OBJETIVOS**



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

O presente trabalho teve por objetivo desenvolver uma metodologia, rápida, branda e eficiente, para a síntese de benzoselenazolo-1,2,3-triazóis, por meio de reações dominó, através do emprego de disselenetos de 1,2-bis(2-azidofenil) substituídos e diferentes alcinos, sob irradiação de micro-ondas.



#### 3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o uso de solventes sustentáveis e de baixa toxicidade;
- Preparar diferentes disselenetos de 1,2-bis(2-azidofenil) substituídos para a posterior funcionalização;
- Avaliar a metodologia frente a alcinos terminais e alcinos protegidos;
- Desenvolver uma metodologia para a síntese de benzo-selenazolo-triazóis, com boa tolerância ao escopo reacional;

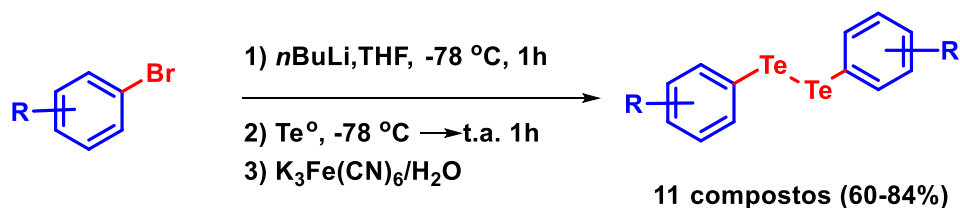
# **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

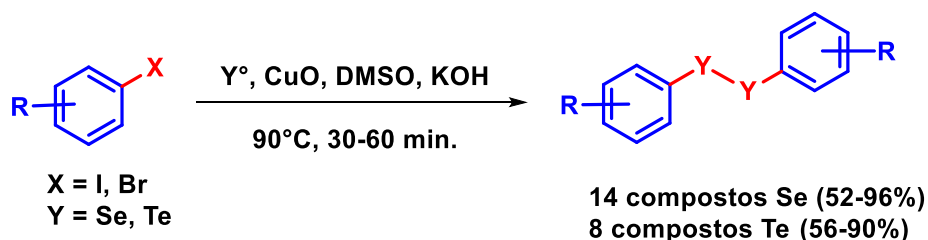
Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será discutida a síntese dos materiais de partida. Posteriormente, os resultados referentes a síntese dos benzo-selenazolo-triazóis (BST) a partir dos disselenetos de 1,2-bis(2-azidoarila) substituídos e diferentes alcinos serão descritos.

### 4.1 Síntese de materiais de partida e escopo

Para a síntese dos materiais de partida, buscou-se na literatura metodologias que fossem de fácil acesso em relação a reagentes, de baixo custo, alto rendimento e passível de escalonamento. Essas reações devem permitir a síntese dos disselenetos desejados em grande escala sem a formação de grande quantidade de subprodutos. Além dos pré-requisitos já citados, a metodologia de síntese empregada deve manter intacto o grupo amina presente na molécula, para posterior conversão na respectiva azida. As metodologias descritas por Engman e colaboradores<sup>51,52</sup> (Esquema 4.1) e Singh e colaboradores<sup>53</sup> (Esquema 4.2) demonstraram serem as melhores dentro das características elencadas para a síntese dos disselenetos.

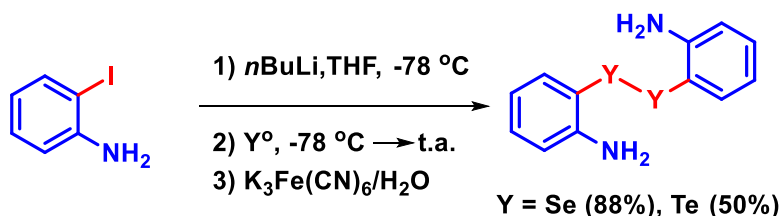


ESQUEMA 4.1 - Síntese de 1,2-difenil diteluretos substituídos.



ESQUEMA 4.2 - Síntese de 1,2-difenil diteluretos e disselenetos substituídos.

Embora a metodologia de Engman tenha sido utilizada para a síntese de diteluretos, a mesma também foi aplicada para obtenção dos disseleneto de bis(2-aminofenila) por Deobald e colaboradores<sup>54</sup>, os quais obtiveram sucesso, como observado no esquema 4.3.

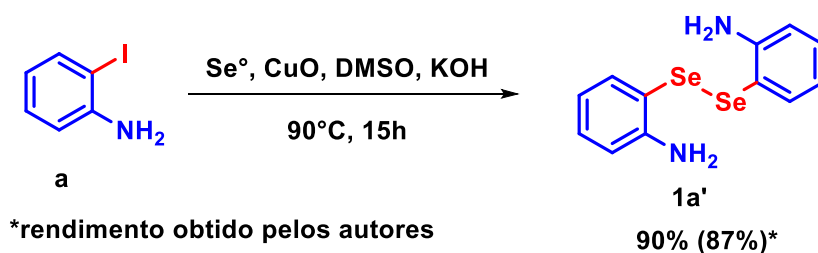


ESQUEMA 4.3 - Síntese de bis(2-aminofenil)ditelureto e bis(2-aminofenil)disseleneto.

O disseleneto de bis(2-aminofenila) foi obtido, tanto empregando-se a metodologia de Deobald quanto na de Singh com bons rendimentos (em torno de 87%). Porém, como a metodologia de Singh propõe a obtenção do produto de interesse a partir de reagentes mais acessíveis, optou-se em utilizar a mesma com algumas modificações.

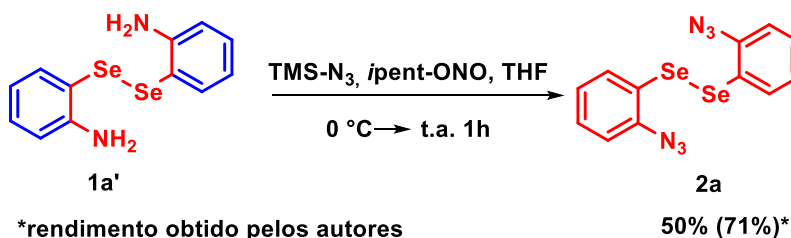
A metodologia de Singh e colaboradores mostrou-se bastante reprodutível para pequenas escalas. Contudo, problemas associados a etapa de purificação foram encontrados. Quando a escala reacional foi aumentada em 10 vezes, foi possível observar um decréscimo no rendimento de 40~60%.

No procedimento original, após o término da reação, o produto bruto é vertido diretamente na coluna cromatográfica. Isto acabou resultando em dificuldades com o empacotamento da sílica, levando a mistura do produto e necessitando de uma purificação adicional do composto, o que de certa forma impacta diretamente no rendimento da reação. Com o objetivo de otimizar a metodologia e facilitar o processo de purificação, aumentou-se o tempo reacional e após o término da reação o produto bruto foi extraído com auxílio de éter dietílico e água destilada. Por esta abordagem o disseleneto de 1,2-bis(2-aminofenila) foi sintetizado com um rendimento de 90% (Esquema 4.4).



ESQUEMA 4.4 - Metodologia empregada para a síntese de disseleneto de 1,2-bis(2-aminofenila).

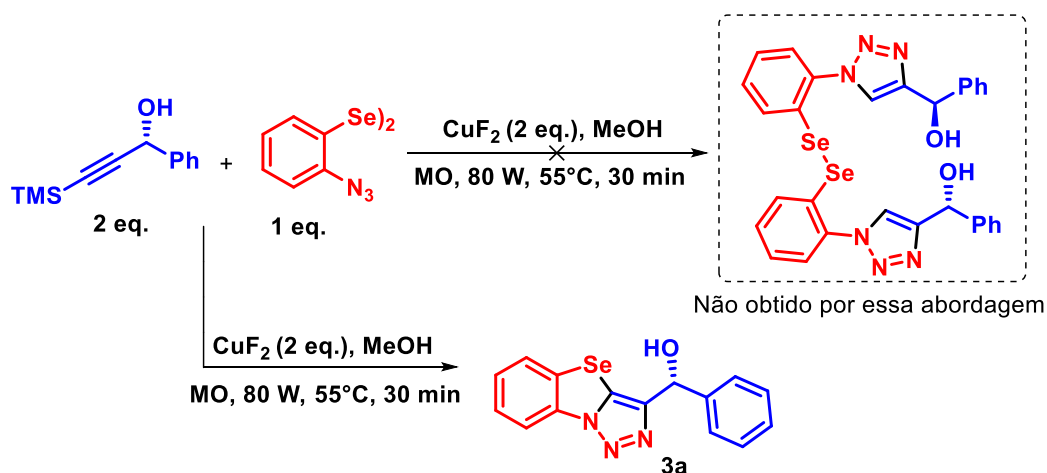
De posse do disseleneto de 1,2-bis(2-aminofenila), foram estudadas as melhores condições para a síntese da respectiva azida. Para a realização dessa etapa, foi empregado a estratégia descrita por Deobald e colaboradores,<sup>54</sup> por meio de uma reação de diazotação com nitrito isoamílico, seguido da reação *in situ* com trimetilsililazida e THF como solvente. Esta metodologia foi escolhida para a síntese das azidas por ser simples, não necessitar de atmosfera inerte ou sistema anidro, ser rápida e compatível com a solubilidade da amina utilizada. Contudo, ao empregar essa metodologia o disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila) foi obtido com rendimento inferior aos autores da pesquisa (Esquema 4.5). Isto provavelmente ocorreu devido ao aumento da escala da reação e da purificação do composto, pois um subproduto formado possui um R<sub>f</sub> muito próximo do R<sub>f</sub> do produto, dificultando assim a sua purificação. Cabe ressaltar que ambos os materiais de partida e o produto, precisam ser mantidos sob refrigeração, caso contrário eles degradam de tal forma que nem mesmo uma repurificação é suficiente para auxiliar a volta ao seu estado inicial.



ESQUEMA 4.5 - Condições avaliadas para a síntese de disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila).

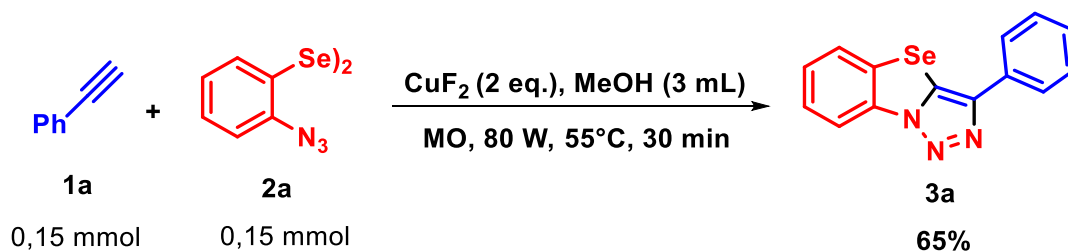
Durante a realização dos experimentos referentes a síntese enantiosseletiva de 1,2,3-triazol- $\alpha$ -arilmetanóis o nosso grupo deparou-se com

um resultado inesperado.<sup>55</sup> Em uma das tentativas para obtenção do disseleneto derivado do 1,2,3-triazol- $\alpha$ -arilmetanol, a partir da reação entre o álcool quiral TMS-propargílico e o disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila) um produto diferente do esperado foi obtido (Esquema 4.6). A sua correta caracterização só foi possível, tempos depois, através de uma análise de difração de raios-X de monocristal.



ESQUEMA 4.6 - Estratégia sintética para a síntese do disseleneto derivado do 1,2,3-triazol- $\alpha$ -arilmetanol a partir de uma abordagem sequencial.

Devido a relativa facilidade de preparo desse núcleo [1,2,3]-triazólico policíclico contendo um átomo de selênio e seu potencial biológico, foi então planejada a sua síntese. A estratégia sintética empregada para síntese desses núcleos é baseada em uma reação dominó para obtenção da unidade triazólica fundido no anel de 5 membros de selênio. Inicialmente o fenilacetileno (**1a**) e o disseleneto de 1,2-bis(2-azidoarila) (**2a**) foram utilizados como substratos modelos para a otimização das condições reacionais envolvidas na obtenção do núcleo [1,2,3]-triazólico policíclico. O emprego das mesmas condições reacionais utilizadas na síntese dos 1,2,3-triazol- $\alpha$ -arilmetanóis enantiomericamente enriquecidos, levou ao produto de interesse **3a** em 65% de rendimento (Esquema 4.7).

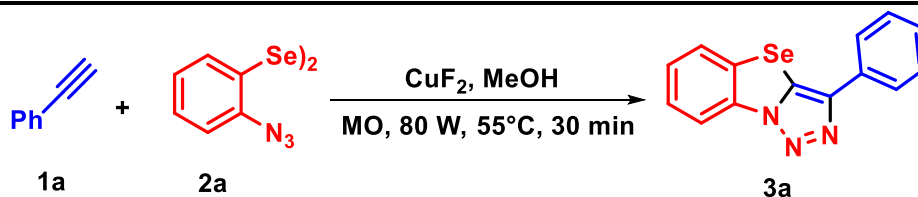


ESQUEMA 4.7 - Metodologia previamente aplicada que resultou na formação do benzo-selenazolo-triazol.

Com o resultado anterior em mãos, optou-se por iniciar o estudo das condições reacionais avaliando o emprego de diferentes quantidades do fluoreto de cobre (II) e a estequiometria da reação, e assim aumentar a rendimento do produto de interesse **3a** (Tabela 4.1, entradas 1-13). Através desse estudo, fica evidente que o emprego de quantidades catalíticas do sal de cobre, resultou na diminuição do rendimento (entradas 5 vs 1-3). Além disso, a quantidades catalíticas do sal de cobre em conjunto com um ligante (1,10 fenantrolina – entrada 4) não levou a formação do produto **3a**. Contudo, notou-se que o aumento da quantidade do sal de cobre (II) de 1 para 1,5, 2 e 2,5 equiv., resultou na obtenção do produto desejado **3a** com 72, 80 e 85% de rendimento. Ao conduzir a reação empregando 3,0 equiv. (entrada 8), foi possível observar um decréscimo no rendimento. Com base nesses resultados, decidiu-se dar prosseguimento na avaliação da razão entre o disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila) e o fenilacetileno.

Para esses testes, optou-se por utilizar 1 equiv. de  $\text{CuF}_2$ . Dessa forma, verificou-se que o aumento na quantidade de fenilacetileno no meio reacional de 1 para 1,2, 1,3 e 1,5 equiv. (entradas 5 vs 10-12), levou a um aumento significativo nos rendimentos. Por fim uma última reação foi conduzida com 4 equiv. de fenilacetileno (entrada 13). O rendimento de 99% juntamente com a mesma massa de produto obtido para ambas as reações, nos permite supor que apenas metade do disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila) **2a** estaria sendo consumido durante a reação. Diante dos resultados obtidos, decidiu-se por prosseguir o restante da otimização, utilizando a condição reacional descrita na entrada 5.

TABELA 4.1 - Avaliação de quantidade do CuF<sub>2</sub> e do fenilacetileno para a síntese de benzo-selenazolo-triazol.



Entrada	CuF <sub>2</sub> (eq.)	Alcino (eq.)	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	0,1	1	17
2	0,2	1	33
3	0,5	1	52
4	0,2 <sup>b</sup>	1	---
<b>5</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>65</b>
6	1,5	1	72
7	2	1	80
8	2,5	1	85
9	3	1	71
10	1	1,2	75
11	1	1,3	96
12	1	1,5	<99
13	1	4	<99

**Condições da reação:** 0,15 mmol de disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila), 0,15 mmol fenilacetileno, CuF<sub>2</sub>, MeOH (3,0 mL), MO, 55°C, 30 min. <sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> 1,10-fenantrolina (0,4 eq.)

A fim de estabelecer o melhor sal de cobre para a reação dominó testou-se uma série de sais com estado de oxidação (I) e (II) (Tabela 4.2). Dentre os sais de cobre disponíveis comercialmente, o acetato de cobre (II) monoidratado forneceu o produto com o melhor rendimento (entrada 7), quando comparado com os demais sais de cobre. Observou-se apenas traços do produto quando CuO<sub>2</sub> e CuBr<sub>2</sub> foram utilizados (entradas 3 e 4) respectivamente. Já o sulfato de cobre anidro e pentaidratado, assim como o cloreto de cobre diidratado (II) levaram a formação do produto (entradas 2, 5 e 6), porém com rendimento inferior quando comparado ao acetato de cobre (II) monoidratado (entrada 7). O emprego de espécies de cobre (I) não levaram a obtenção do produto em bons



rendimentos (entradas 9-12), com exceção do brometo de cobre (I), o qual levou a formação do produto com 63% de rendimento (entrada 8).

TABELA 4.2 - Avaliação de sal de cobre para a síntese de benzo-selenazolo-triazol.

Reaction scheme: Phenylacetylene (1a) + 1,2-diazobenzene selenide (2a)  $\xrightarrow[\text{MO, 80 W, 55}^\circ\text{C, 30 min}]{\text{Cobre (1 eq.), MeOH}}$  Benzo-selenazolo-triazol (3a)

Entrada	Sais de Cobre	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	CuF <sub>2</sub> (II)	65
2	CuSO <sub>4</sub> (II)	45
3	CuO (II)	Traços
4	CuBr <sub>2</sub> (II)	Traços
5	CuSO <sub>2</sub> . 5(H <sub>2</sub> O) (II)	62
6	CuCl <sub>2</sub> . 2(H <sub>2</sub> O) (II)	18
<b>7</b>	<b>Cu(OAc)<sub>2</sub> . H<sub>2</sub>O (II)</b>	<b>77</b>
8	CuBr (I)	63
9	CuCl (I)	52
10	Cu <sub>2</sub> O (I)	11
11	Cu(OAc) (I)	44
12	CuI (I)	7

**Condições da reação:** 0,15 mmol de azida, 0,15 mmol fenilacetileno, sal de cobre (1 eq.), MeOH (3.0 mL), M.O., 55°C, 30 min. <sup>a</sup> Rendimento isolado.

O efeito de diferentes solventes também foi avaliado, tais como metanol (MeOH), etanol (EtOH), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrila (MeCN), dimetilformamida (DMF), 2-metiltetraidrofurano (2-Me-THF), carbonato de dimetila (DMC), anisol e tolueno (Tabela 4.3). O sistema reacional se mostrou bastante tolerante ao emprego de solventes de diferentes naturezas, haja visto que vários deles levaram ao produto com rendimentos de bons a moderados. O etanol e o tolueno (entradas 2 e 9) forneceram o produto de interesse com

rendimentos próximos (69% e 70%), porém menores que o obtido para o metanol (77%). Os solventes que apresentaram os melhores resultados para a síntese de benzo-selenazolo-triazol foram o dimetilsulfóxido (DMSO) e o carbonato de dimetila (DMC) correspondentes as entradas 3 e 7, os quais exibiram rendimentos de 84% e 82%, respectivamente. Apesar dos rendimentos serem próximos, o DMSO dificultou o processo de purificação do produto. Em contrapartida, o DMC apresenta algumas vantagens quando comparado ao DMSO, como por exemplo, é um solvente de baixa toxicidade e biodegradável, ao mesmo tempo que facilita a etapa de purificação, não necessitando de extração prévia, também não gerando subprodutos. Quando a reação foi conduzida na presença de solventes derivados de biomassa, 2-MeTHF e anisol, o produto de interesse foi obtido com rendimentos inferiores (entradas 6 e 8). O emprego de DMF como solvente, não levou a formação do produto.

TABELA 4.3 - Avaliação de solvente para a síntese do benzo-selenazolo-triazol.

Entrada	Solvente	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	MeOH	77
2	EtOH	69
3	DMSO	84
4	MeCN	73
5	DMF	N.r.*
6	2-Me-THF	62
<b>7</b>	<b>DMC</b>	<b>82</b>
8	Anisol	58
9	Tolueno	70

**Condições da reação:** 0,15 mmol de azida, 0,15 mmol fenilacetileno, Cu(OAc)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O (1 equiv.), **Solvente** (3,0 mL), MO, 55°C, 30 min. <sup>a</sup> Rendimento isolado. Não reagiu\*.

Após estabelecer-se o melhor sal de cobre, bem como o solvente da reação, passou-se a avaliar a influência da temperatura, quantidade do acetato de cobre (II) monohidratado e fenilacetileno (Tabela 4.4).

A fim de estabelecer a melhor temperatura, a reação dominó foi realizada à 70 e 90 °C, na presença do acetato de cobre (II) monohidratado. Nota-se na entrada 2, que o aumento da temperatura forneceu o produto desejado com um significativo decréscimo no rendimento. Um novo aumento na temperatura (entrada 3) não alterou o rendimento, ficando esse dentro da faixa de erro experimental. Esse efeito pode ser explicado, baseado na estabilidade térmica das azidas arílicas, as quais em maiores temperaturas se decompõem rapidamente nas respectivas arilaminas.<sup>56,57,58</sup>

Em seguida foram avaliadas as quantidades de fenilacetileno (entradas 4 e 5), percebe-se que à medida que a quantidade de fenilacetileno é excedida de 1 equivalente, o rendimento aumenta proporcionalmente chegando até 98%. Na entrada 6, além do aumento de fenilacetileno a 2 equivalentes a reação foi deixada por 1 hora, para avaliar se o produto **3a** seria obtido além dos esperados 0,15 mmol (1 eq.) de produto nestas condições, porém foi obtido 99% de rendimento. Logo após, diminuiu-se a quantidade de sal de cobre (entrada 7 vs 1) e conforme notado anteriormente na tabela 4.1, ocorreu um decréscimo de rendimento para 61%. Aumentando a quantidade de sal de cobre (entrada 8 vs 1) o rendimento aumentou para 97%, demonstrando assim que conforme aumenta ou diminui a quantidade de sal de cobre o rendimento é afetado diretamente.

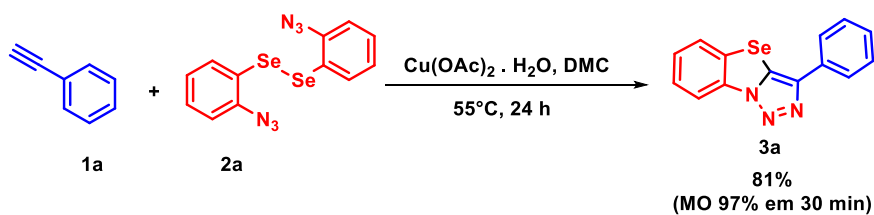
Por fim na entrada 9, a reação foi submetida as condições previamente estabelecidas sem o uso de sal de cobre, não levando assim a formação do produto. Demonstrando assim a importância do mesmo na reação. Após estes testes optou-se por aumentar a quantidade de sal de cobre ao invés da quantidade de fenilacetileno, uma vez que o sal de cobre selecionado tem um baixo custo, quando comparado a determinados alcinos terminais que podem ser utilizados na etapa de escopo.

TABELA 4.4 - Avaliação de carga de fenilacetileno, sal de cobre e temperatura, para a síntese de benzo-selenazolo-triazol.

Entrada	Cu(OAc).H <sub>2</sub> O (eq.)	Alcino (eq.)	Temp. (°C)	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	1	1	55	82
2	1	1	70	58
3	1	1	90	64
4	1	1,2	55	92
5	1	1,4	55	98
6 <sup>b</sup>	1	2	55	<99
7	0,5	1	55	61
<b>8</b>	<b>1,5</b>	<b>1</b>	<b>55</b>	<b>97</b>
9	---	1	55	---

**Condições da reação:** 0,15 mmol de azida, 0,15 mmol fenilacetileno, Cu(OAc)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O, DMC (3,0 mL), MO, 30 min. <sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> Reação em 1 h.

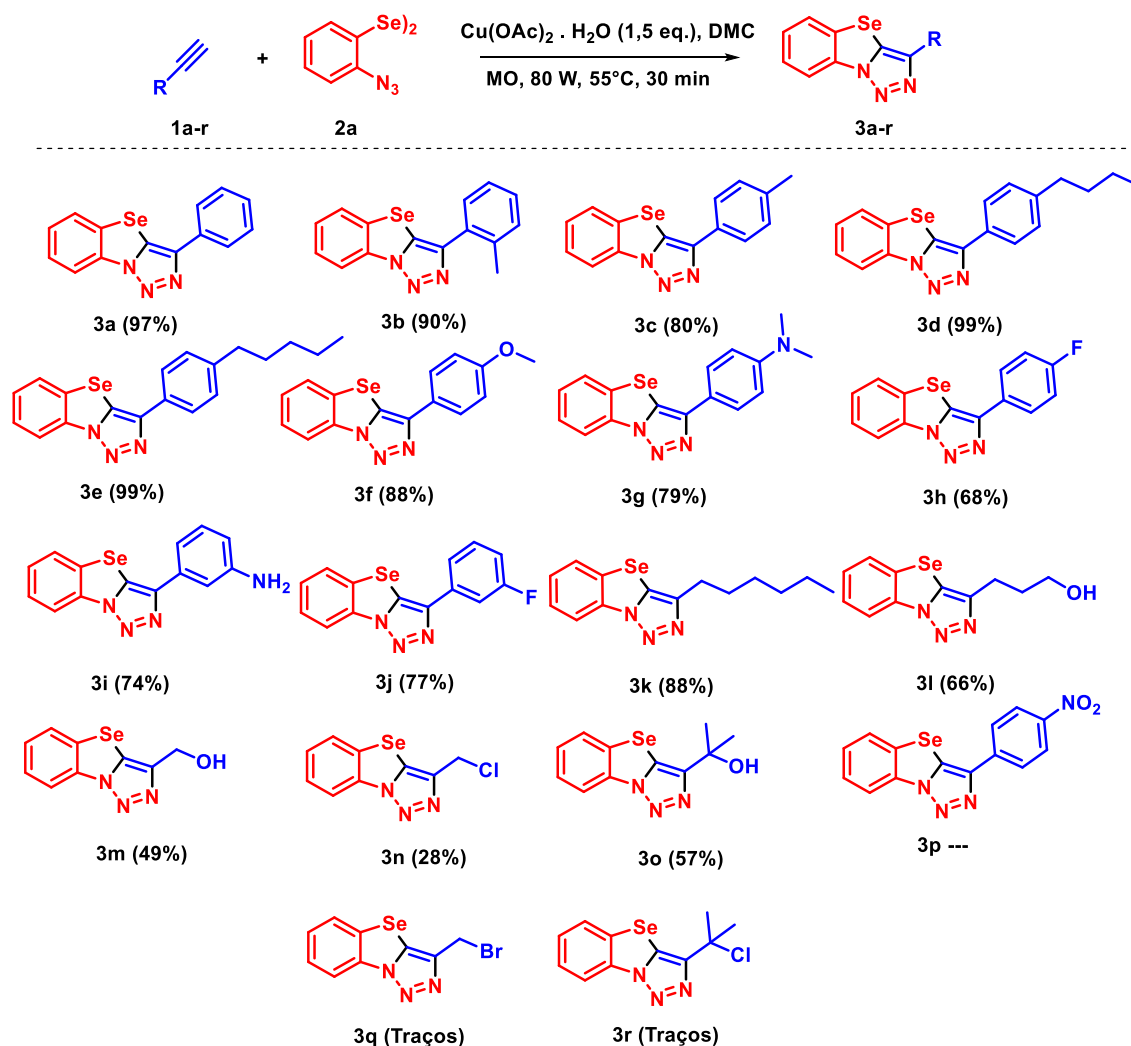
Com a intenção de comprovar o efeito do uso de micro-ondas, sabidamente como estratégia de diminuir o tempo e potencializar o rendimento dos produtos, a reação foi realizada em bancada nas mesmas condições estabelecidas anteriormente e acompanhada por CCD, para fins comparativos (Esquema 4.8). Desta forma, foi possível observar a obtenção do produto **3a** com rendimento de 80% em um tempo de 24 h, porém também ocorre a formação de uma quantidade grande de subprodutos. Frente ao exposto, o tempo prolongado de reação e a formação de subprodutos, reforçam a necessidade do uso da irradiação de micro-ondas na síntese do composto de interesse.



ESQUEMA 4.8 - Síntese de benzo-selenazolo-triazol por aquecimento convencional.



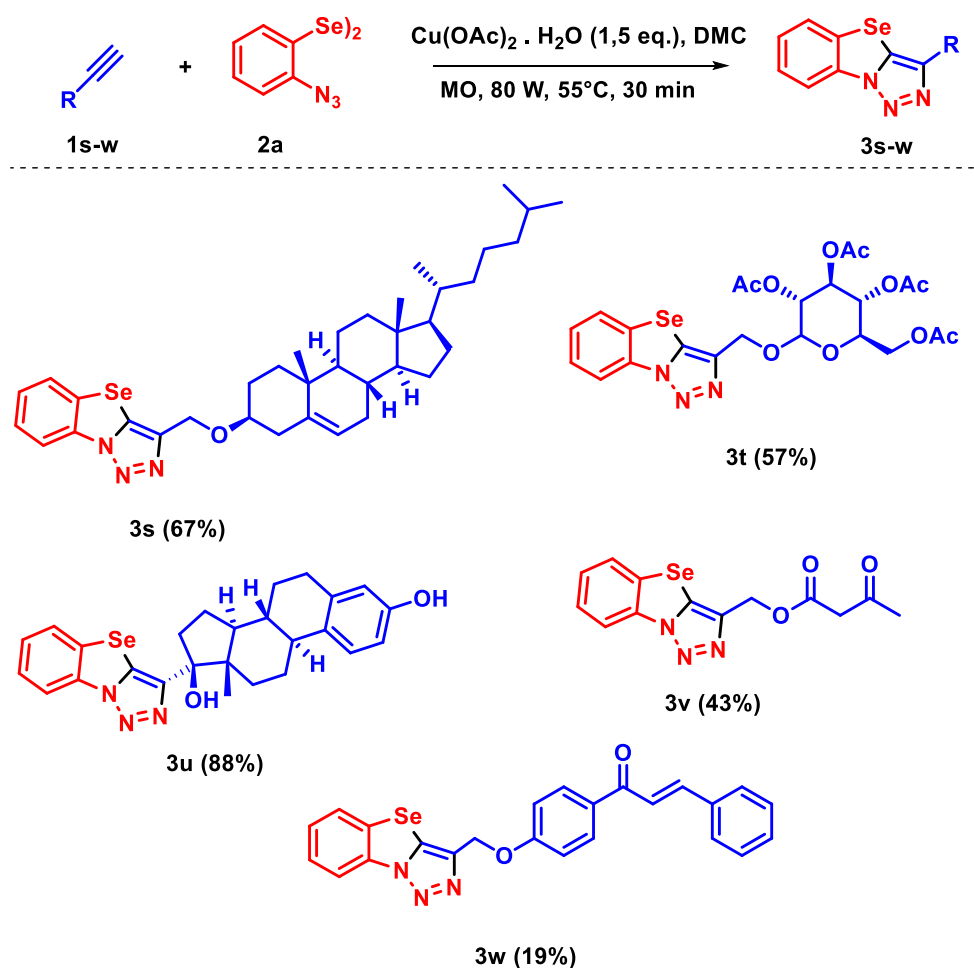
Infelizmente, quando foram empregados os alcinos, tais como brometo propargílico **1q** e 3-cloro-3-metilbut-1-ino **1r** forneceram apenas traços dos respectivos produtos.



ESQUEMA 4.10 - Escopo de benzo-selenazolo-triazóis derivados do disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila) e alcinos terminais comerciais.

A metodologia também foi estendida para a preparação de benzo-selenazolo-triazóis funcionalizados, partindo-se de alcinos de maior complexidade (Esquema 4.11). Aplicando-se a mesma metodologia e utilizando o disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila) como substrato de partida, a reação dominou com diferentes alcinos terminais derivados de moléculas mais

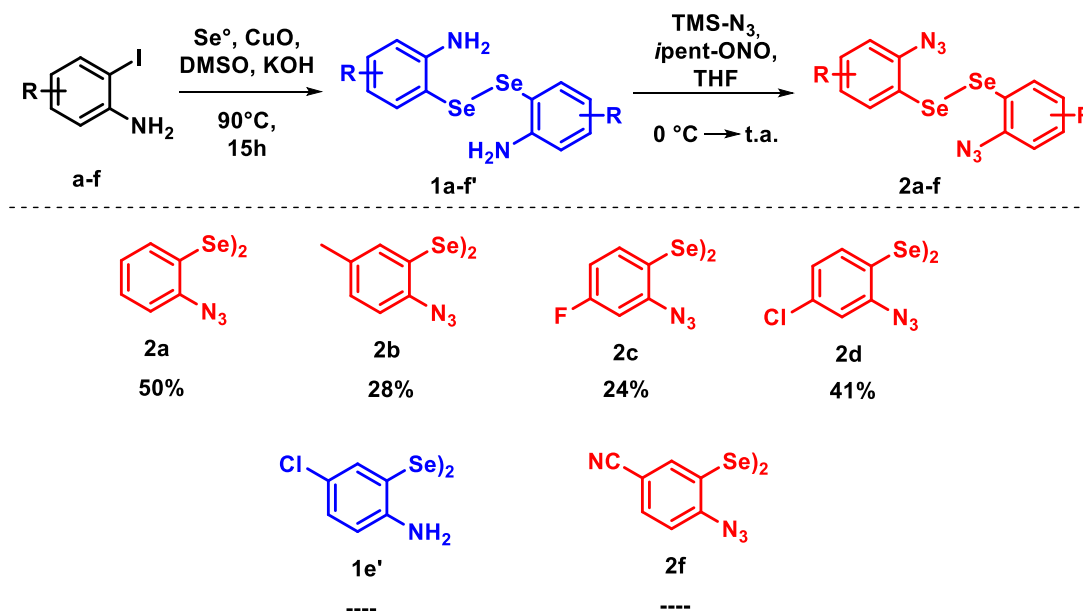
complexas, como por exemplo, colesterol **1s**, açúcar **1t**, estradiol **1u** e  $\beta$ -cetoéster **1v** forneceram os respectivos produtos desejados **3s-v** em bons a excelentes rendimentos. Dentre esses alcinos, o derivado da chalcona **1w** levou a formação do produto com apenas 19% de rendimento. O menor rendimento obtido para o produto **3w** pode ser explicado pela presença da insaturação, a qual pode reagir através de uma reação paralela com a azida.



ESQUEMA 4.11 - Escopo da preparação de benzo-selenazolo-triazóis por meio da variação de alcinos terminais funcionalizados.

Com a finalidade de ampliar o escopo da reação, buscou-se avaliar diferentes disselenetos de 1,2-bis(2-azidoaril), derivados de 2-iodoanilinas substituídas comerciais (Esquema 4.12). Contudo, o emprego das 2-iodoanilinas substituídas apresentou algumas limitações. A 4-cloro-2-iodoanilila **e** contendo

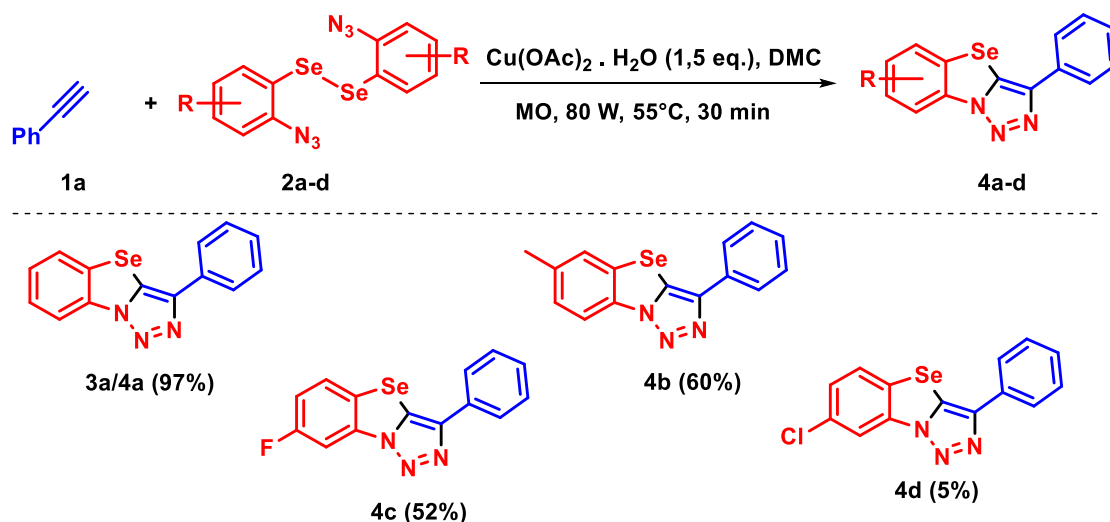
um átomo de cloro na posição 4, não formou o respectivo produto **1e'** disseleneto de 1,2-bis(2-aminofenila). Já a 2-iodoanilina **f** contendo um grupo nitrila na posição 4, não levou a formação do respectivo disseleneto de 1,2-bis(2-azidoaril) **2f** de interesse.



ESQUEMA 4.12 - 2-iodoanilinas comerciais para a síntese dos disselenetos de 1,2-bis(2-azidoaril).

Com os disselenetos de 1,2-bis(2-azidoaril) **2b-d** preparados em mãos, foi possível então avaliar o emprego desses como intermediários na síntese dos benzo-selenazolo-triazóis com maior grau de complexidade (Esquema 4.13). Os disselenetos de 1,2-bis(2-azidoaril) **2a-d** foram então avaliados frente a nossa metodologia. Dois desses disselenetos levaram aos respectivos produtos **4b** e **4c** em rendimentos moderados. Por outro lado, o produto **4d** foi obtido com um rendimento baixo (5 %)

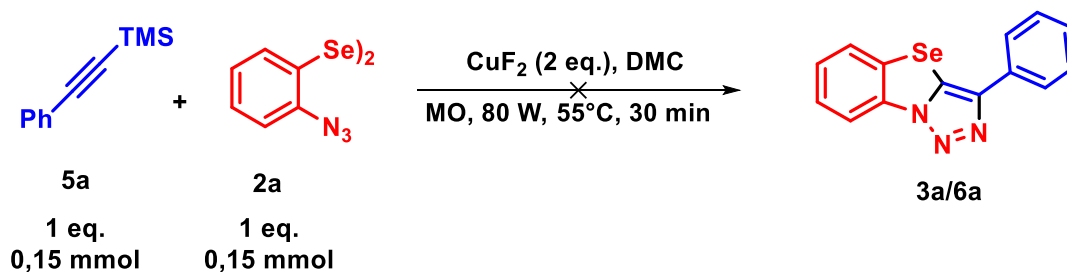




ESQUEMA 4.13 - Escopo de benzo-selenazolo-triazóis derivados de disseleneto de azida substituídos e fenilacetileno.

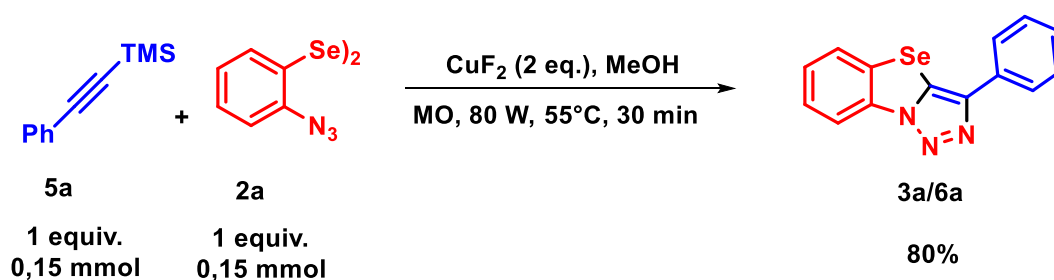
Dando continuidade a etapa de escopo, avaliou-se a possibilidade de se utilizar 1-aryl-2-(trimetilsil)acetilenos, devido a facilidade de sua síntese, uma vez que o grupo de proteção TMS pode ser facilmente removido para uma posterior etapa de derivatização.

A partir da rota sintética planejada no esquema 4.14, decidiu-se por avaliar a sua eficiência frente a utilização de 1-aryl-2-(trimetilsil)acetilenos. Para alcançar tal objetivo, o grupo TMS precisaria ser removido *in situ*. No entanto, ao aplicar essa metodologia para o trimetilsilil-fenilacetileno, o produto de interesse não pode ser obtido. Diante desse resultado, testes foram realizados com o intuito de verificar se a formação dos benzo-selenazolo-triazóis seria possível a partir dessa metodologia.



ESQUEMA 4.14 - Avaliação da desproteção *in situ* para posterior síntese de benzo-selenazolo-triazol com DMC como solvente.

Após esses testes verificou-se que o solvente carbonato de dimetila, empregado até o presente momento provavelmente não auxiliaria na redução do fluoreto de cobre (II) a cobre (I), já que não foi observado nenhum traço do produto benzo-selenazolo-triazol. Além de ser observado por CCD a presença do trimetilsilil-fenilacetileno, sugerindo que a desproteção do alcino-TMS possa não ter ocorrido de forma completa. A partir deste resultado, optou-se pela utilização do metanol, uma vez que testes anteriores evidenciaram que a reação de desproteção de TMS procede de forma eficiente na presença desse solvente. Nesse contexto e com o auxílio de resultados provenientes do nosso grupo de pesquisa<sup>55</sup>, foi possível inferir que o sistema metanol/CuF<sub>2</sub> seja uma alternativa viável para desproteção do TMS, possibilitando a ocorrência da reação CuAAC em seguida. Sendo assim, ao utilizar a metodologia descrita anteriormente, foi possível sintetizar o produto de interesse com rendimento de 80% (Esquema 4.15).

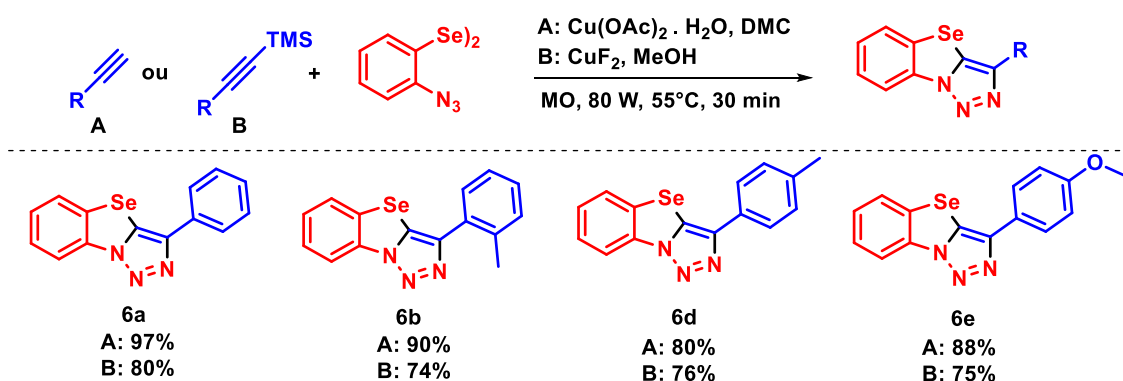


ESQUEMA 4.15 - Avaliação da desproteção in situ para posterior síntese de benzo-selenazolo-triazol com MeOH como solvente.

A partir deste excelente resultado, foi possível expandir o escopo da metodologia, na aplicação de alcinos protegidos através de uma reação *one-pot* 3 etapas sob irradiação de micro-ondas. Os alcinos empregados nessa etapa do trabalho, foram sintetizados a partir da metodologia de Lei e colaboradores,<sup>59</sup> através de uma reação de acoplamento de Sonogashira entre o trimetilsililacetileno e os correspondentes iodetos de arila, catalisado por paládio sob irradiação de micro-ondas.

Em um primeiro momento, foram avaliados os alcinos protegidos os quais após a reação dominó levariam a obtenção dos mesmos benzo-selenazolo-triazol obtidos pela metodologia anterior, permitindo uma efetiva

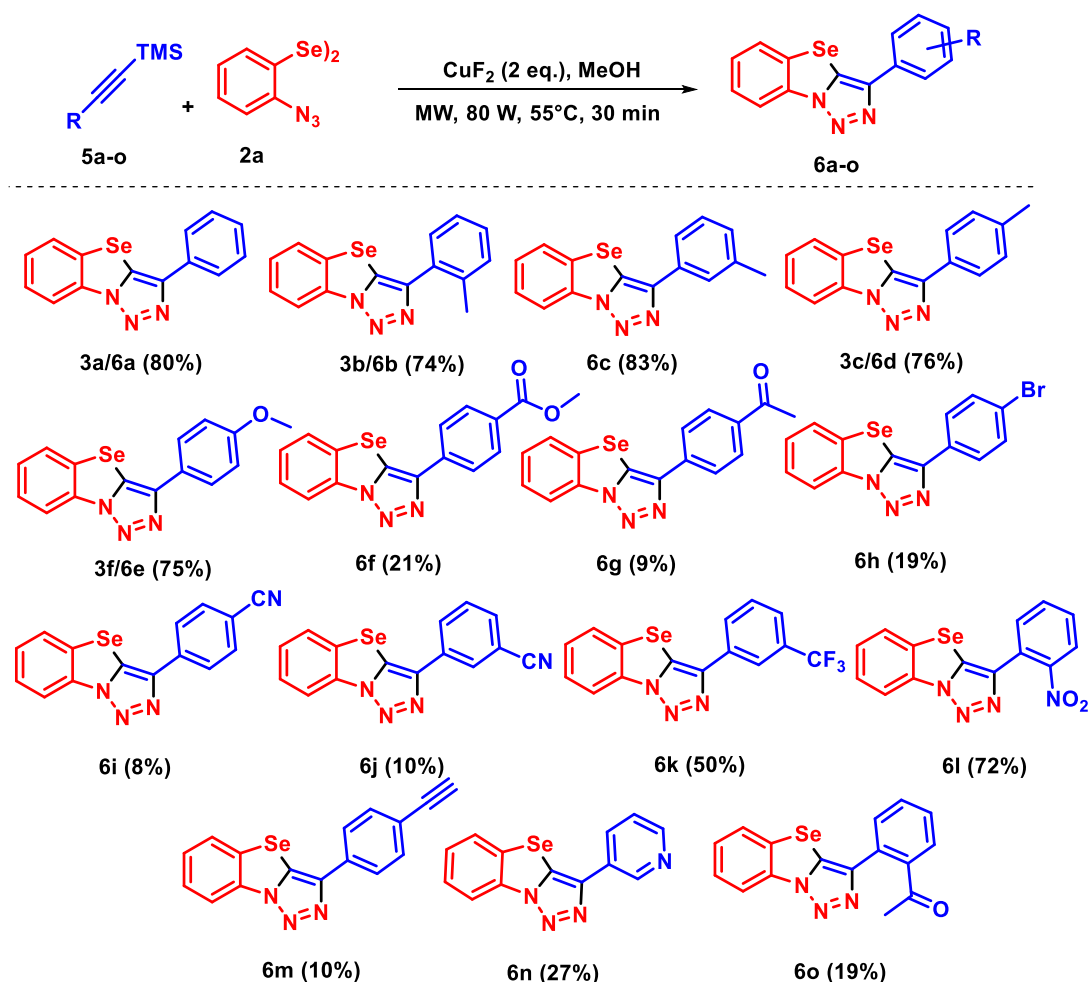
comparação entre as duas metodologias. Uma vez assegurada a preparação dos alcinos protegidos **5a**, **5b**, **5d** e **5e** o próximo passo foi a aplicação da metodologia de desproteção do grupo TMS, seguido da reação click e concomitantemente formação do benzo-selenazolo-triazol. De acordo com essa metodologia os produtos **6a**, **6b**, **6d** e **6e**, foram obtidos com rendimentos ligeiramente inferiores quando comparado aos mesmos produtos obtidos através do emprego do acetato de cobre (II) e carbonato de dimetila (Esquema 4.16). A diminuição do rendimento é compreensível e justificável, uma vez que pode estar relacionado com a necessidade de uma etapa de desproteção antes da etapa de cicloadição. Contudo, ao considerar o custo elevado dos alcinos terminais comerciais, sintetiza-los via Sonogashira (protegidos) e não necessitar de uma etapa de desproteção posterior, pode ser visto como uma grande vantagem quando se visa a variedade/versatilidade de uma metodologia.



ESQUEMA 4.16 - Comparação entre metodologia A e B.

A fim de avaliar a metodologia, utilizou-se diferentes alcinos terminais protegidos, compostos arílicos com substituintes exercendo efeitos estereoeletrônicos variados (Esquema 4.17). Os compostos **6f**, **6g**, **6i**, **6j** e **6o**, apresentaram rendimentos baixos que variaram de 9 a 21%, demonstrando que a reação possivelmente tem dificuldade em progredir de forma eficaz com compostos contendo grupos retiradores de elétrons, sendo possível recuperar o material de partida que não reagiu. O produto **6h** com bromo na posição *para* do anel aromático também apresentou rendimento baixo (19%) embora o efeito mesomérico deste seja baixo, podendo ser classificado como retirador também. Neste caso também foi possível recuperar os reagentes que não reagiram.

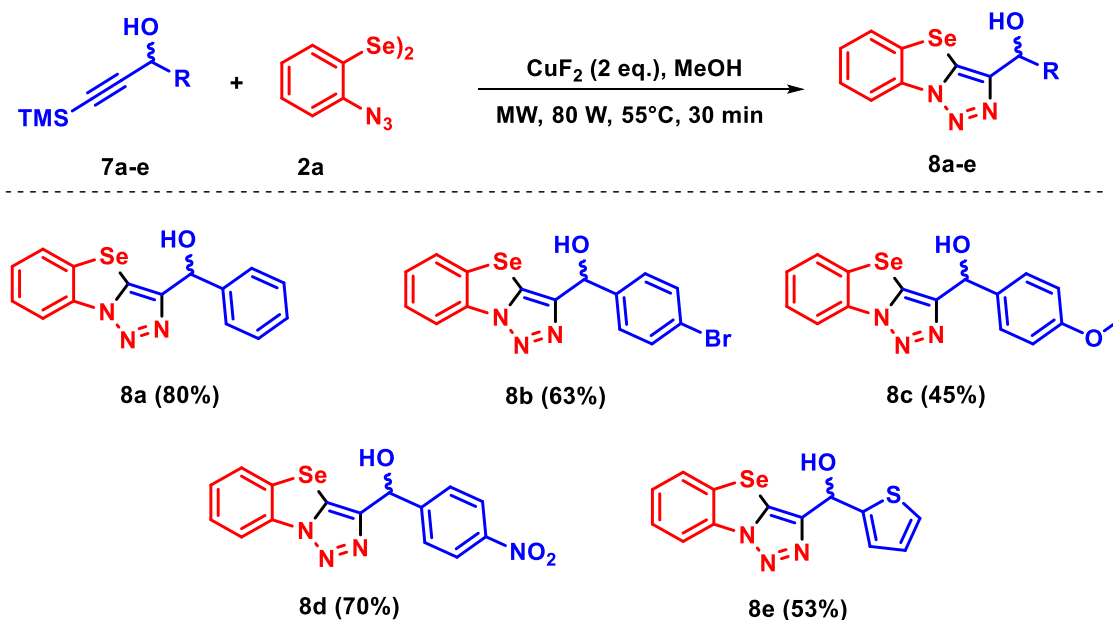
Contudo, os alcino-TMS **5k** e **5l**, com os substituintes CF<sub>3</sub> em *meta* e NO<sub>2</sub> em *orto* respectivamente, formaram os produtos **6k** e **6l** com bons rendimentos (50% e 72%), uma diferença significativa quando comparados com os demais substituintes retiradores testados nesta etapa.



ESQUEMA 4.17 - Escopo de preparação dos benzo-selenazolo-triazóis derivados do disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila) e alcinos protegidos.

Impulsionados pelos resultados obtidos no escopo anterior, testou-se a metodologia frente à substratos um pouco mais desafiadores com o objetivo de preparar benzo-selenazolo-triazóis  $\alpha$ -arilmetanóis. Os álcoois propargílicos podem ser sintetizados com enriquecimento enantiomérico, produzindo assim benzo-selenazolo-triazóis opticamente ativos. Deste modo, eles podem ser blocos de construção versáteis, atuando como plataformas quirais de extrema importância na síntese de diversas moléculas orgânicas.<sup>60</sup> Nesse sentido, alguns álcoois TMS-propargílicos racêmicos obtidos via reações de Grignard,<sup>61</sup> foram

submetidos à condição reacional otimizada (Esquema 4.18). Todos esses substratos levaram aos respectivos benzo-selenazolo-triazóis  $\alpha$ -arilmetanóis **8a-d**, com rendimentos de 45 a 80%. Dada a importância dos diheteroarilmetanóis, estendeu-se essa metodologia para a preparação do benzo-seleno-triazol  $\alpha$ -tienilmetanol **8e**, com 53% de rendimento.



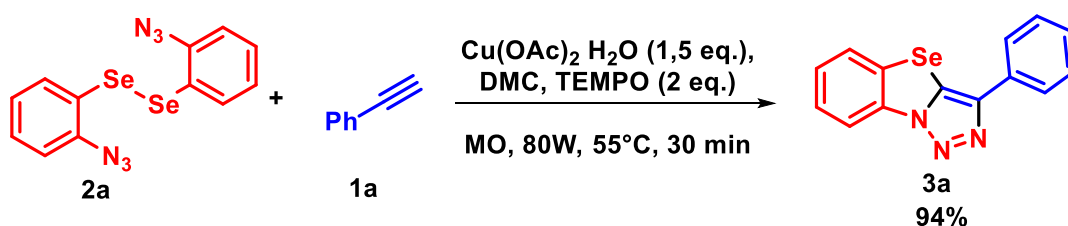
ESQUEMA 4.18 - Escopo de preparação dos benzo-selenazolo-triazóis derivados do disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila) e álcoois TMS-propargílicos racêmicos.

## 4.2 Investigação do Mecanismo

Após o término do estudo referente ao escopo reacional, diferentes experimentos e estudos foram realizados com o intuito de obter informações para a elaboração de uma proposta mecanística.

No que diz respeito ao estudo do mecanismo da reação, inicialmente realizaram-se testes para verificar se o mecanismo ocorria por via radicalar. Nesse sentido, foi empregado TEMPO (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) o qual foi escolhido por apresentar boa estabilidade, ser de fácil acesso, reagir rapidamente com intermediários radicalares, e apresentar a capacidade de formar adutos que muitas vezes podem ser identificados por diversas técnicas espectroscópicas e espectrométricas.<sup>62</sup>

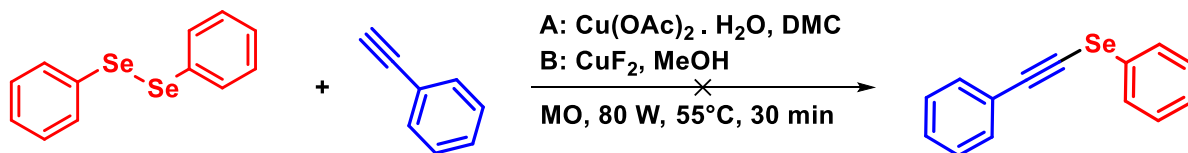
O teste consistiu em adicionar 2,0 equivalentes de TEMPO nas condições otimizadas. Conforme observado no esquema 4.19, a reação conduzida na presença de TEMPO manteve o rendimento próximo ao obtido na ausência desse inibidor, bem como não contribuiu para a formação de subprodutos. Esse resultado sugere que a reação segue um caminho iônico.



ESQUEMA 4.19 - Teste mecanístico usando TEMPO como inibidor radicalar.

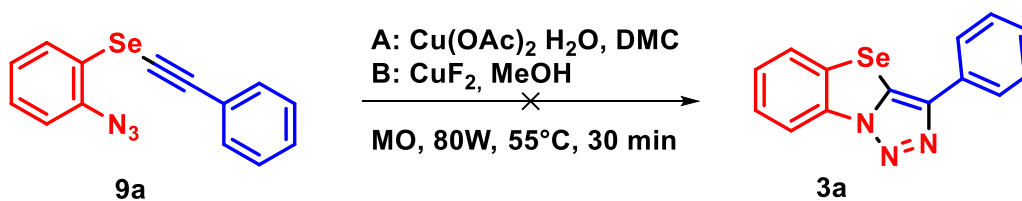
Alguns trabalhos reportados na literatura envolvendo a síntese de selenil-triazóis,<sup>42,44,45</sup> propõem que o mecanismo reacional para a obtenção dessa classe de compostos, passa pela formação de um intermediário seleno acetileno. O teste para buscar a formação desse possível intermediário durante o curso da reação, consistiu na condução de uma reação entre o disseleneto de difenila e o fenilacetileno nas condições otimizadas (Esquema 4.20). Decorrido

o tempo reacional de 30 min os reagentes de partida não haviam sido consumidos e o produto desejado não havia sido formado.



ESQUEMA 4.20 Teste de formação de selênio acetileno.

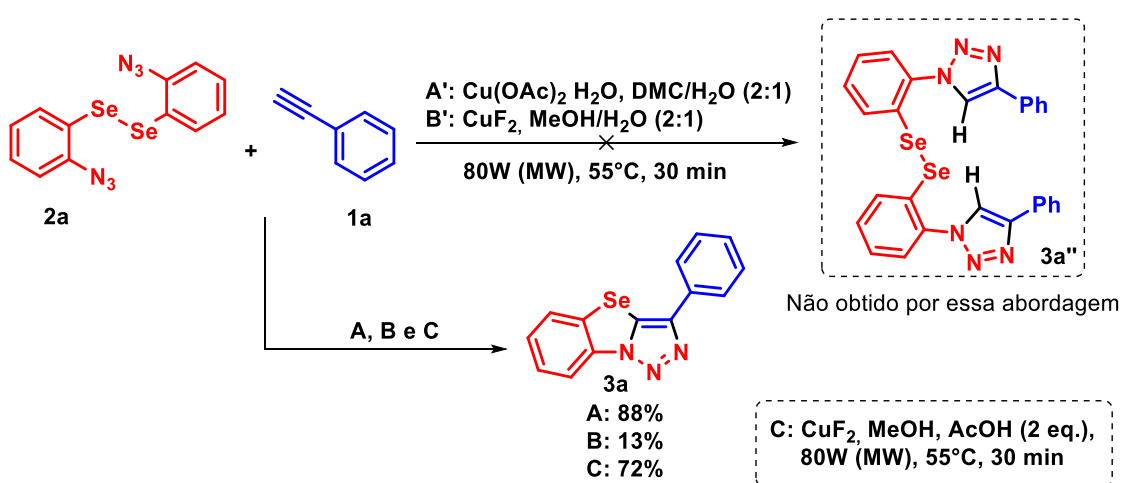
Na sequência, preparou-se o possível intermediário reacional, o acetileno de selênio-azida<sup>63</sup> (**9a**), para posteriormente avaliar se o mesmo teria a capacidade de levar a formação do produto desejado através das duas metodologias (A e B) desenvolvidas nesse trabalho (Esquema 4.21). Esses ensaios não levaram a formação do produto benzo-selenazolo-triazol, o que sugere que o selênio acetileno não deva ser um intermediário para a formação do produto a partir da metodologia proposta.



ESQUEMA 4.21 - Teste de formação de benzo-selenazolo-triazol.

Posteriormente, buscou-se avaliar a formação do disseleneto triazólico contendo um hidrogênio na posição 5 (Esquema 4.22), pois de acordo com a literatura,<sup>48</sup> durante a síntese de selênio-triazóis ocorre uma competição entre a formação do 5-selenil-1,2,3-triazol e do 1,2,3-triazol protonado. Tendo em vista que em nossos experimentos, a formação do 1,2,3-triazol protonado nunca foi observado, decidiu-se por avaliar algumas condições reacionais que possivelmente poderiam favorecer a formação deste produto no meio reacional.

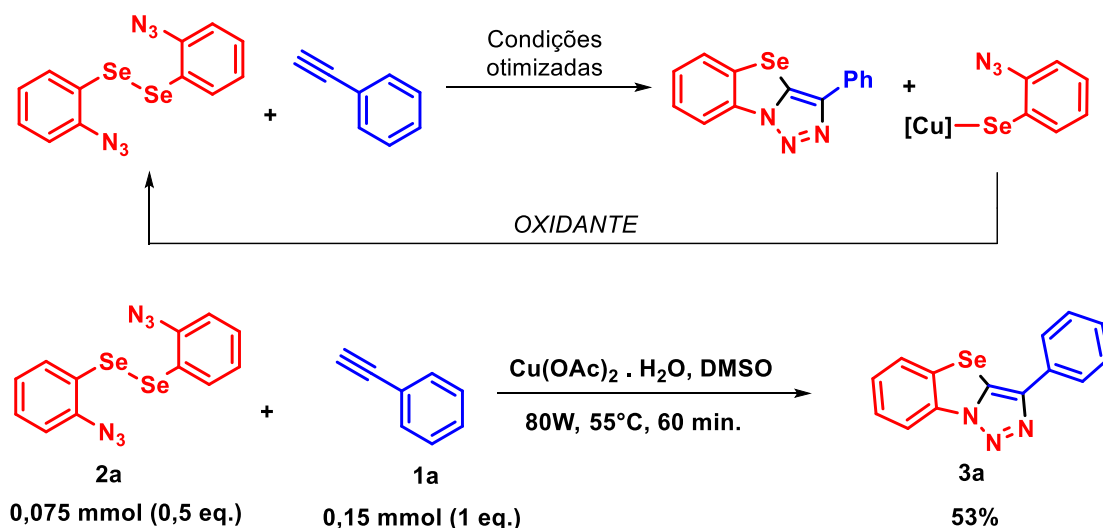
Desta forma, adicionou-se uma fonte de próton (água) no meio reacional, com a finalidade de protonar o intermediário triazolila de cobre impedindo assim que a mesma pudesse reagir com a ligação Se-Se através de uma possível reação de selenilação intramolecular (metodologias A e B). Contudo, após o término da reação não foi possível observar a formação do disseleneto triazólico (produto esperado caso ocorresse a protonação). Sendo possível identificar apenas a formação do composto **3a**. A adição de 2 equivalentes de ácido acético (metodologia C) também não levou a formação do produto protonado.



ESQUEMA 4.22 - Teste de protonação de benzo-selenazolo-triazol.

Os resultados obtidos até esse momento, a partir da otimização das condições reacionais e do estudo mecanístico, parecem sugerir que apenas uma porção do disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila) estaria reagindo para a formação do produto de interesse **3a**. Uma reação empregando DMSO como oxidante foi avaliada, com o objetivo de levar a outra porção da molécula de disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila) a reagir a partir da sua respectiva oxidação.





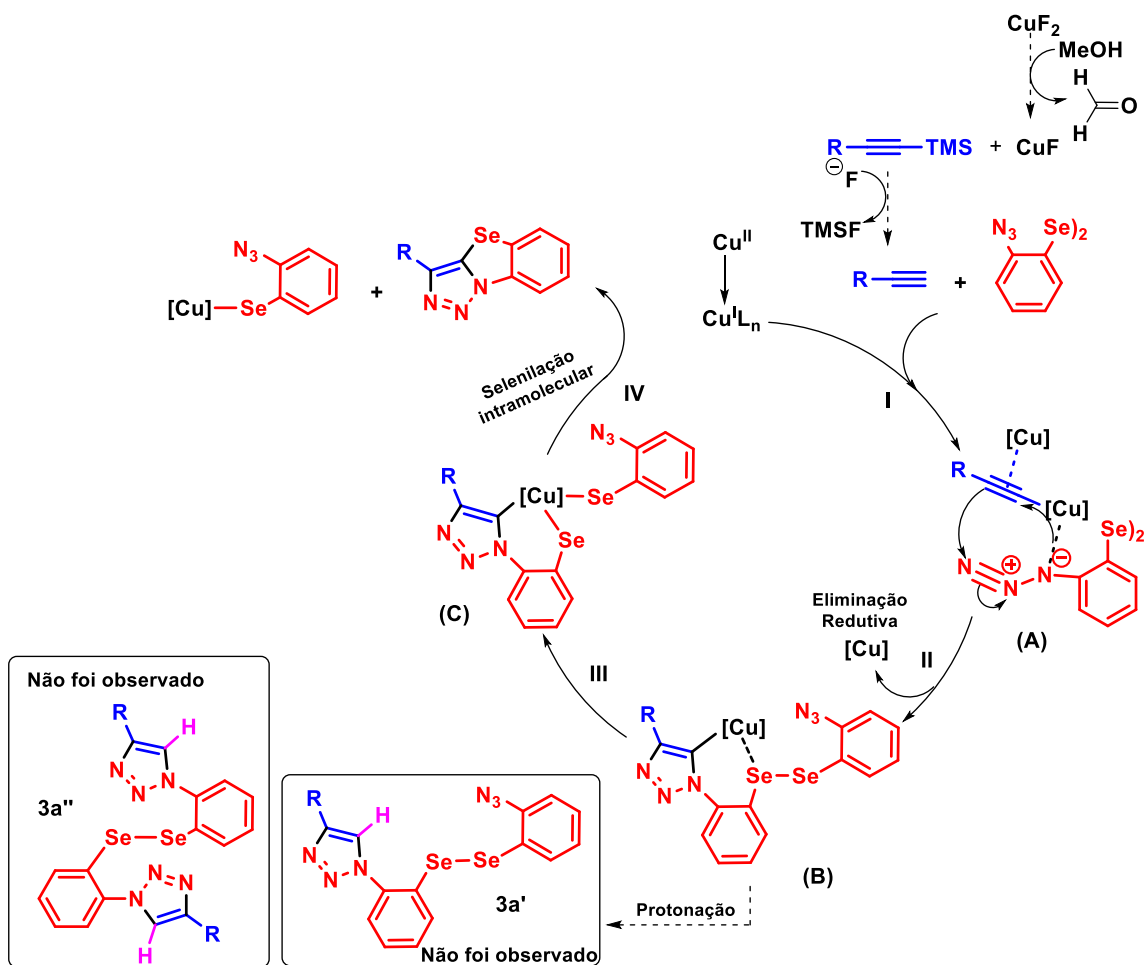
ESQUEMA 4.23 - Testes de oxidação para o entendimento do mecanismo.

O teste consistiu na substituição do solvente carbonato de dimetila por DMSO (Esquema 4.23), pois o emprego desse solvente como agente oxidante em reações envolvendo a clivagem da ligação Se-Se já é algo consolidado.<sup>64,65,66</sup> Levando isso em consideração, a reação foi realizada usando 1 equiv. de **1a** e 0,5 equiv. de **2a**. O ensaio realizado com DMSO no entanto, não foi capaz de oxidar o selenocuprato, pois a reação realizada utilizando DMSO como solvente forneceu o produto **3a** com apenas 53% de rendimento, não ocorrendo nenhum acréscimo no rendimento do produto, o que seria esperado caso as duas porções da molécula estivessem efetivamente sendo consumidas. Esse resultado corroborara com resultados semelhantes obtidos durante a etapa de otimização.

Após realizar um conjunto de experimentos controle, é possível fazer algumas afirmações de como a reação se processa:

- Apenas uma porção do disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila) está reagindo para levar a formação do produto, isso foi observado utilizando excesso de alcino e aumentando o tempo de reação, que em conjunto, nenhum destes parâmetros demonstraram um aumento de rendimento (não superior aos 0,15 mmol de produto formado);
- O intermediário (2-azidofenil)(feniletinil)selano não é um intermediário necessário para a formação do produto;
- Não ocorre a formação do triazol protonado na posição 5, nem mesmo com a adição de H<sup>+</sup> ou meio prótico;
- O cobre precisa estar livre para provavelmente auxiliar a clivagem do disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila), isso pode ser observado após o teste da adição de um ligante (1,10-fenantrolina) juntamente com cobre em quantidade catalítica (tabela 4.1 na entrada 4);
- Os grupos disseleneto e azida precisam estar na mesma arila para que seja possível o fechamento do anel de selênio fundido ao triazol (Selenilação intramolecular – teste posterior);
- Provavelmente não ocorre um reciclo do Cobre;

Com este conjunto de informações e com o auxílio de trabalhos publicados recentemente<sup>47,48,50</sup>, é possível sugerir/propor um mecanismo plausível para a reação dominó, o qual encontra-se descrito no esquema 4.24.



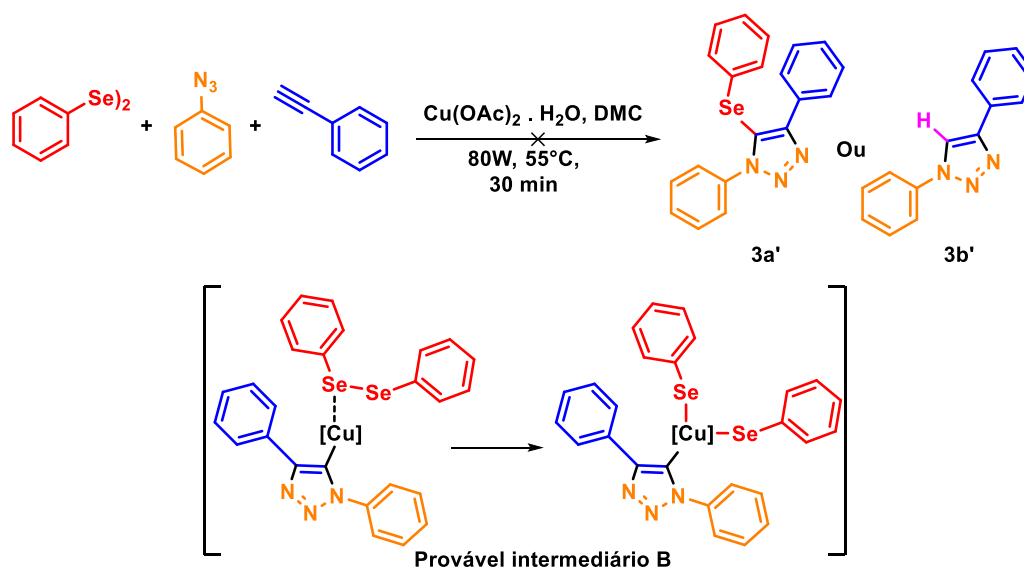
ESQUEMA 4.24 - Proposta de mecanismo para a formação de benzo-selenazolo-triazol.

Inicialmente o Cu(II) é reduzido *in situ* a Cu(I), este então ativa o alcino para a formação do respectivo acetileto de cobre(I), que por sua vez se coordena reversivelmente com a azida, formando o intermediário (A). Na sequência ocorre uma cicloadição (3+2) entre o acetileto de cobre e o disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenila) via ataque nucleofílico do carbono interno do acetileto ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida, que por sua vez leva a formação da triazolila de cobre (B), a qual encontra-se coordenada com um dos átomos de selênio. É importante destacar que nas condições otimizadas da reação, não foram observados a obtenção dos produtos não ciclizados 3a' e 3a'' a partir da protonação da triazolila de cobre (B). O intermediário B por sua vez sofre uma reação de adição oxidativa intramolecular, levando a formação de uma

espécie de Cu(III) **C**. Por fim, o intermediário **C** sofre uma reação de eliminação redutiva, levando a formação da ligação C-Se através de uma reação de selenilação intramolecular a qual conduz a formação do produto de interesse. Destaca-se que esta etapa produz 1 equivalente de selenocuprato, o qual não retorna ao ciclo catalítico, fato esse suportado pelos estudos mecanísticos.

Quando a reação dominó é conduzida na presença dos alcinos-TMS protegidos, é preciso inicialmente realizar a desproteção do grupo TMS. Essa desproteção é realizada na presença de fluoreto de cobre (II) e de um agente redutor externo (MeOH), responsável por gerar a fonte de cobre (I) necessária para a etapa de cicloadição.<sup>67,68</sup>

Além disso, a fim de complementar o mecanismo proposto, julgou-se importante conduzir uma reação entre disseleneto de fenila, fenilazida e o fenilacetileno nas condições reacionais otimizadas com a finalidade de mimetizar o intermediário **B** do mecanismo proposto (Esquema 4.25). Decorrido o tempo reacional, não foi possível observar a formação dos produtos 5-selenil-1,2,3-triazol trissubstituído **3a'** ou do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído **3b'**, somente foi recuperado todo o material de partida. Esse resultado, sugere que a presença dos grupos funcionais azida e disseleneto na mesma molécula é de extrema relevância para formação do produto.



ESQUEMA 4.25 - Teste de formação de benzo-selenazolo-triazol a partir de disseleneto de arila, aril-azida e fenilacetileno.

### 4.3 Identificação estrutural dos compostos

A elucidação estrutural das moléculas do presente trabalho, foram realizadas através de RMN, espectrometria de massas e difração de raios X. Estas análises estão na sessão de anexos no final desta tese.

Os espectros de Infravermelho para o composto **3a** e **2a** foram obtidos em pastilha de KBr no intervalo de frequência de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . A atribuição dos estiramentos foi realizada apenas para as bandas diagnósticas que caracterizam a obtenção dos compostos.

O espectro do composto **2a** (Figura 4.1) apresenta um sinal acentuado em torno de 2134  $\text{cm}^{-1}$  e 1286  $\text{cm}^{-1}$ , sinal característico assimétrico e simétrico correspondente ao estiramento N=N=N referente ao grupo azida.<sup>69</sup> Também é observado uma banda em 1571  $\text{cm}^{-1}$  e 1461  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento C=C dos anéis aromáticos.

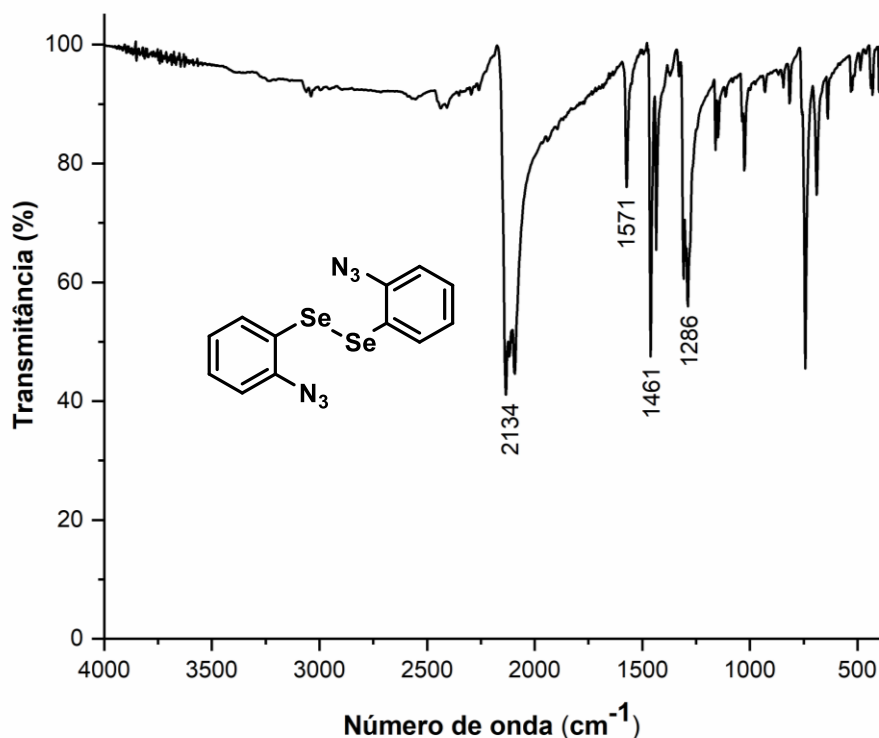


FIGURA 4.1 - Espectro de infravermelho do composto **2a** em pastilha de KBr. Os valores das frequências estão em  $\text{cm}^{-1}$ .

Já no espectro do composto **3a** (Figura 4.2) é observado duas bandas de intensidade fraca em  $3069\text{ cm}^{-1}$  e  $3026\text{ cm}^{-1}$  associadas aos estiramentos simétricos e assimétricos das ligações C-H. Além dessas, também foi verificado duas bandas nas regiões de  $1608\text{ cm}^{-1}$  e  $1546\text{ cm}^{-1}$  correspondente aos estiramentos C=C dos anéis aromáticos. A banda de forte intensidade em  $1453\text{ cm}^{-1}$  é correspondente estiramento N=N. Por fim, foi perceptível a presença de uma banda em  $986\text{ cm}^{-1}$  característica do estiramento -N=N- de grupamento azólico.

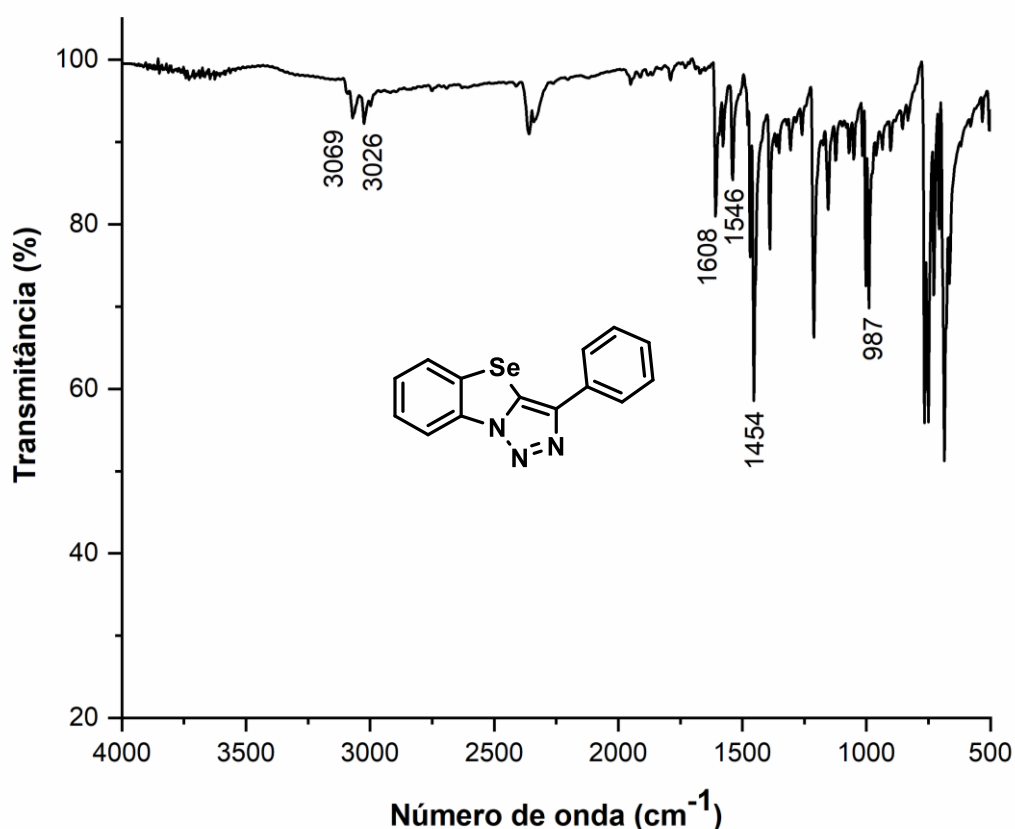


FIGURA 4.2 - Espectro de infravermelho do composto **3a** (BST) em pastilha de KBr. Os valores das frequências estão em  $\text{cm}^{-1}$ .

Para uma melhor comparação entre reagente de partida e produto, foi feita a sobreposição dos espectros de FTIR dos compostos **2a** e **3a** (conforme elucidado na Figura 4.3). Dessa forma, fica nítido a presença da banda principal característica de azida do composto **2a** (acentuado em torno de  $2134\text{ cm}^{-1}$ ), não estando mais presente no espectro do composto **3a**, a qual dá lugar ao surgimento de uma nova banda em  $986\text{ cm}^{-1}$  característica do estiramento -N-

N=N- de grupamento azólico. Sendo assim um indício da obtenção do respectivo triazol.

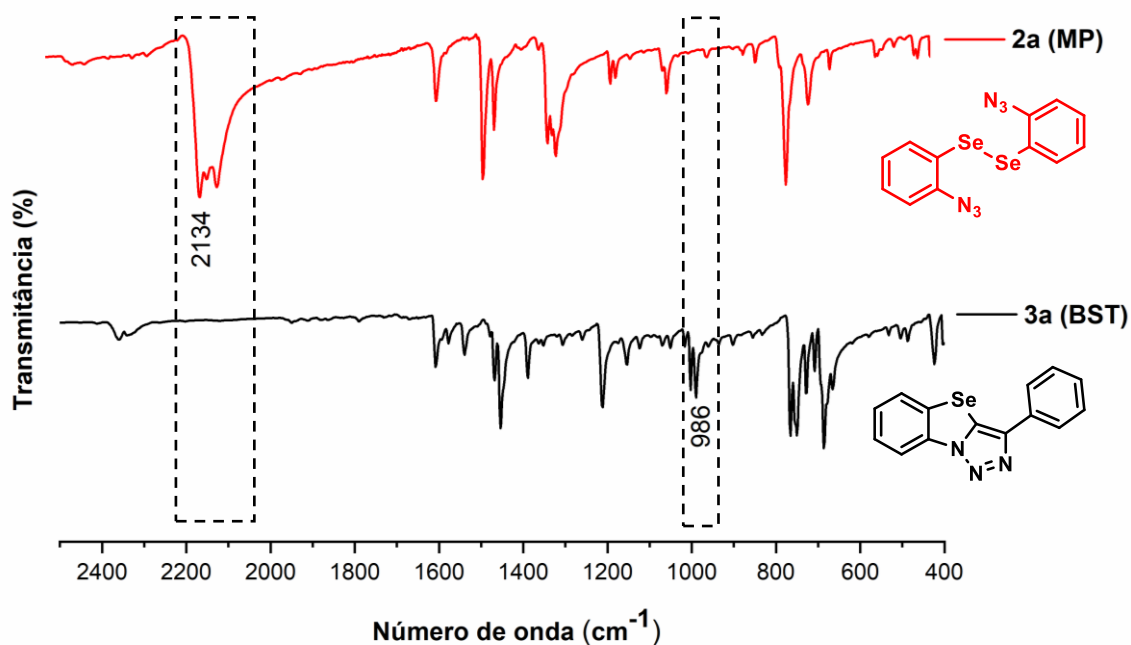


FIGURA 4.3 - Sobreposição dos espectros de FTIR dos compostos **2a** (vermelho) e **3a** (preto) em pastilha de KBr. Os valores das frequências estão em cm<sup>-1</sup>.

A identificação dos compostos **3a-w**, **4a-d**, **6a-o** e **8a-e** foi feita através de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. A atribuição de sinais foi definida para os compostos **3a**, **4b**, e **3k** a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico desta nova classe de compostos com a inserção de diferentes substituintes.

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o benzo-selenazolo-triazol (**3a**), é de certa forma, simples pois todos os sinais de <sup>1</sup>H são aromáticos (Figura 4.4). O composto apresenta um duplete referente ao hidrogênio da posição **d** com  $\delta$  8,33 ppm e  $^3J_{HH} = 8,1$  Hz, sendo este o principal sinal que define a formação do produto. Pois este sinal fica na mesma região onde seria encontrado o hidrogênio triazólico, este apresenta-se na forma de um simpleto, o que não é observado no produto de interesse. O sinal seguinte, ocorre a sobreposição dos sinais de dois hidrogênios **e** e **e'** (duplete levemente deslocado para esquerda) com um

hidrogênio **a** (duplete levemente deslocado para direita) em  $\delta$  7,86 – 7,83 ppm. A sobreposição destes dois dupletos é facilmente observada no RMN 2D de COSY. Logo após, existe um tripleto referente ao hidrogênio **c**  $\delta$  7,61 ppm ( $^3J_{HH} = 7,7$  Hz), seguido pelo multipletto referente aos três hidrogênios **f**, **f'** e **g** em  $\delta$  7,57 – 7,45 ppm. Por fim, o último sinal de hidrogênio, e o mais blindado neste composto, é um tripleto associado ao hidrogênio **b** em  $\delta$  7,37 ppm ( $^3J_{HH} = 7,4$  Hz).

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** (Figura 4.5) é de difícil atribuição por ser constituído apenas de carbonos na região dos aromáticos, onde os sinais estão muito próximos, o que dificulta a identificação dos mesmos. Assim, não sendo possível inferir a atribuição dos sinais com precisão apenas através de uma única técnica. Diante disso, os carbonos do anel aromático foram identificados com o auxílio da análise de RMN 2D HSQC (Figura 4.7).

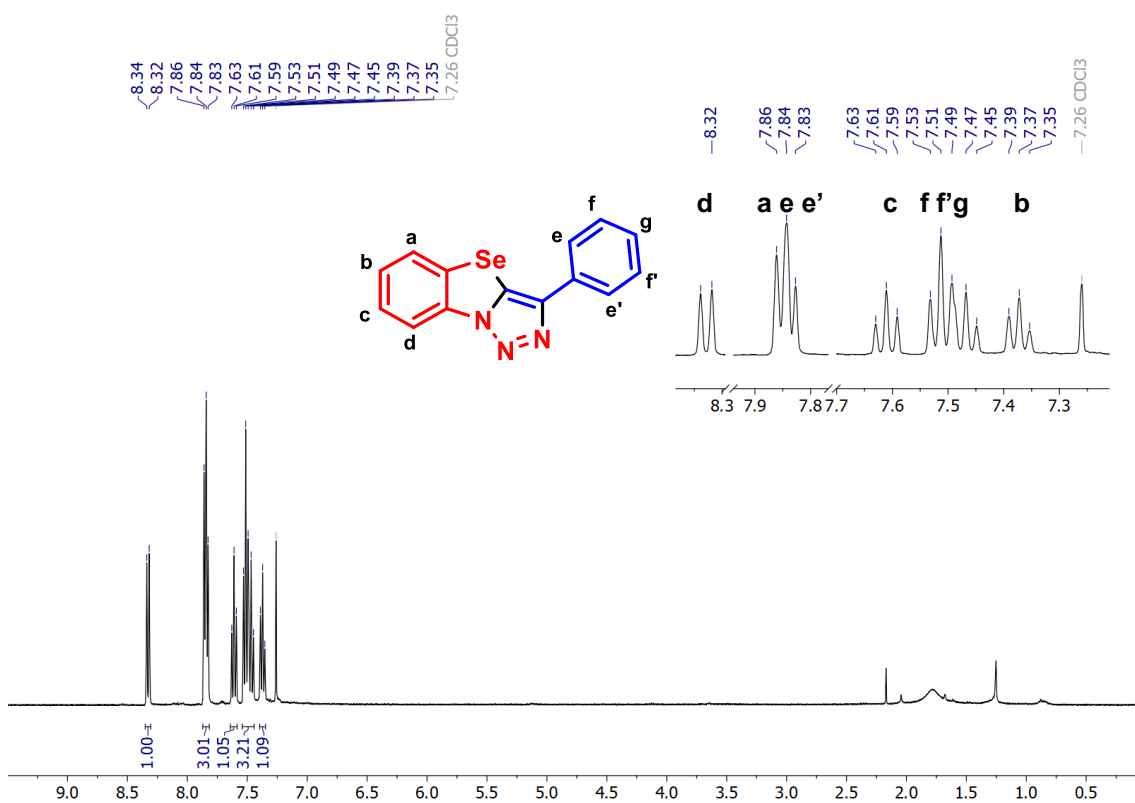


FIGURA 4.4 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (**3a**) em  $\text{CDCl}_3$ .

No entanto, os carbonos principais referentes as ligações características da molécula são de fácil visualização por serem quaternários.



Esses foram identificados a partir da análise de RMN DEPT 135 (conforme Figura 4.6), uma vez que na mesma há ausência dos carbonos quaternários ( $\delta$  141,7 ppm,  $\delta$  132,5 ppm,  $\delta$  130,3 ppm,  $\delta$  130,2 ppm e  $\delta$  126,6 ppm), região na qual estavam presentes no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ . Mais especificamente observou-se em  $\delta$  141,7 ppm e  $\delta$  132,5 ppm os sinais associados aos carbonos **5** e **4**, sendo estes os quaternários referentes aos carbonos da porção triazol da molécula. Adicionalmente, nas regiões  $\delta$  130,3 ppm,  $\delta$  130,2 ppm e  $\delta$  126,6 ppm, é possível visualizar os sinais correspondentes aos carbonos quaternários **10**, **15** e **6** da molécula **3a**. Foram visualizados ainda os sinais dos carbonos **8** e **7** em  $\delta$  129,2 ppm e  $\delta$  125,5 ppm respectivamente. Por fim, são observados os demais sinais referentes aos carbonos **9** ( $\delta$  127,6 ppm), **11** ( $\delta$  127,6 ppm), **12** ( $\delta$  128,1 ppm), **13** ( $\delta$  127,7 ppm) e **14** ( $\delta$  116,1 ppm), sendo estes de difícil distinção pela sua proximidade no espectro de carbono.

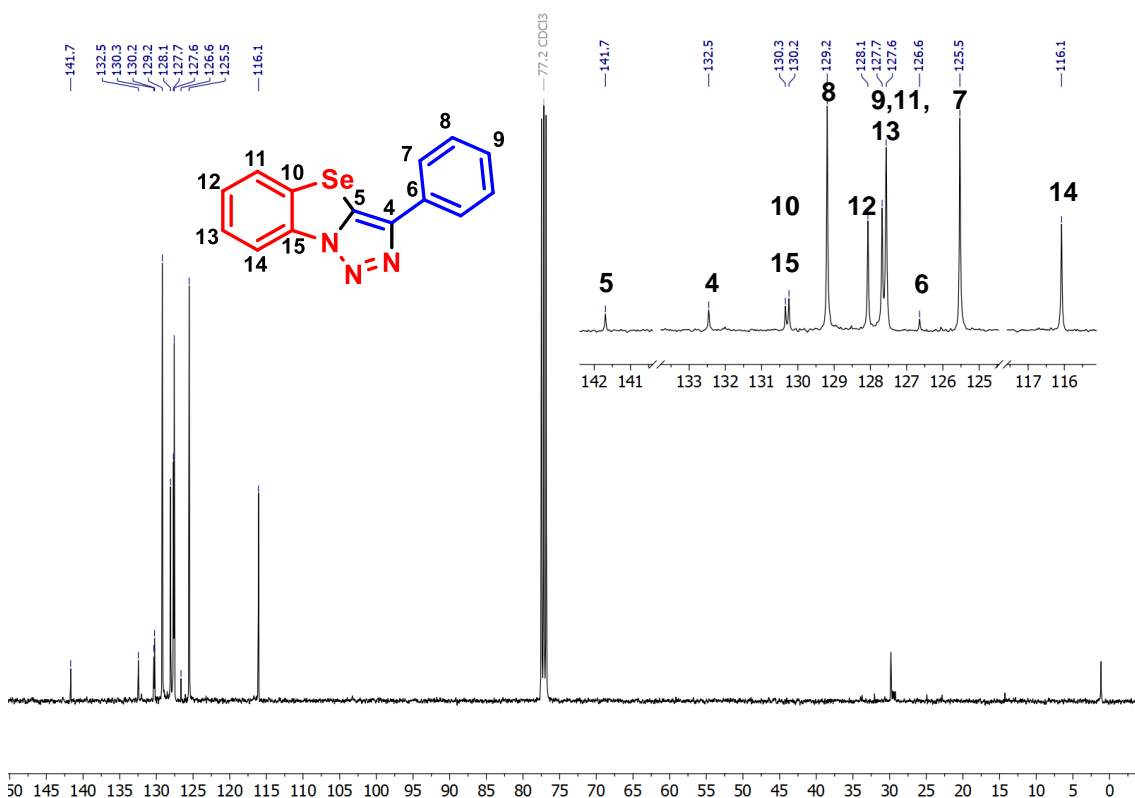


FIGURA 4.5 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-*c*][1,2,3]triazol (**3a**) em  $\text{CDCl}_3$ .

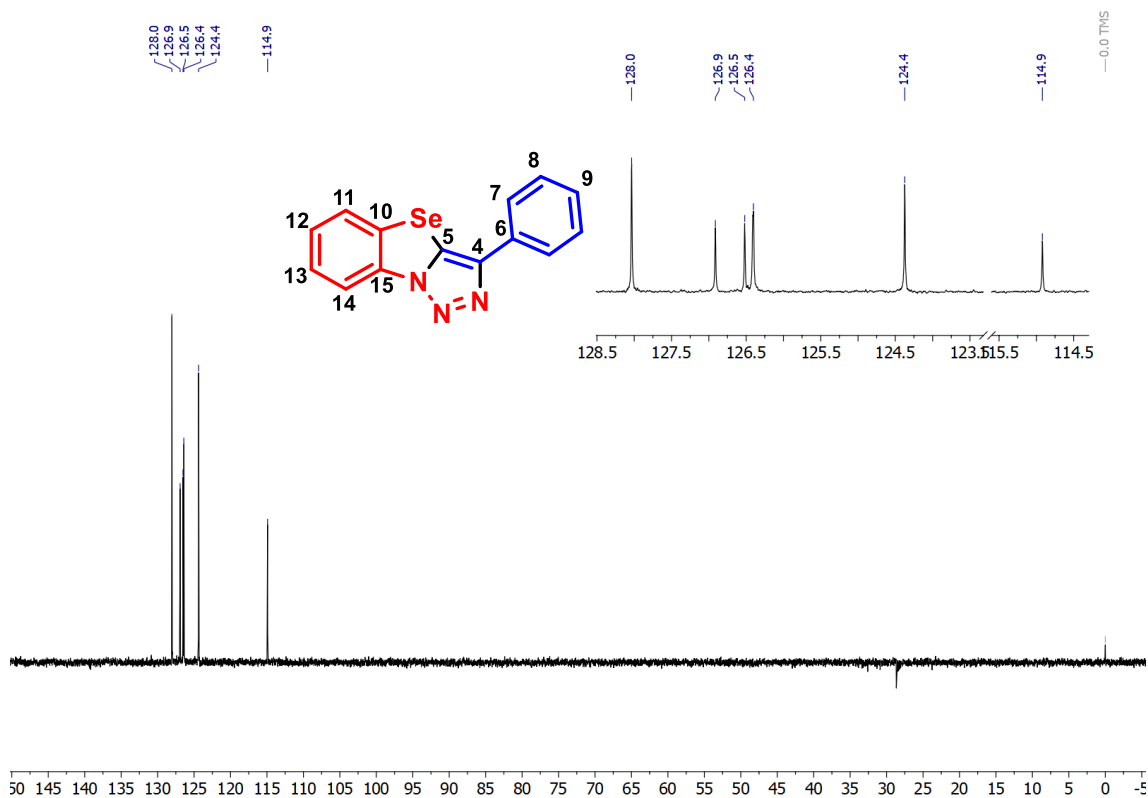


FIGURA 4.6 - Espectro de RMN DEPT135 do composto 3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (**3a**) em  $\text{CDCl}_3$ .

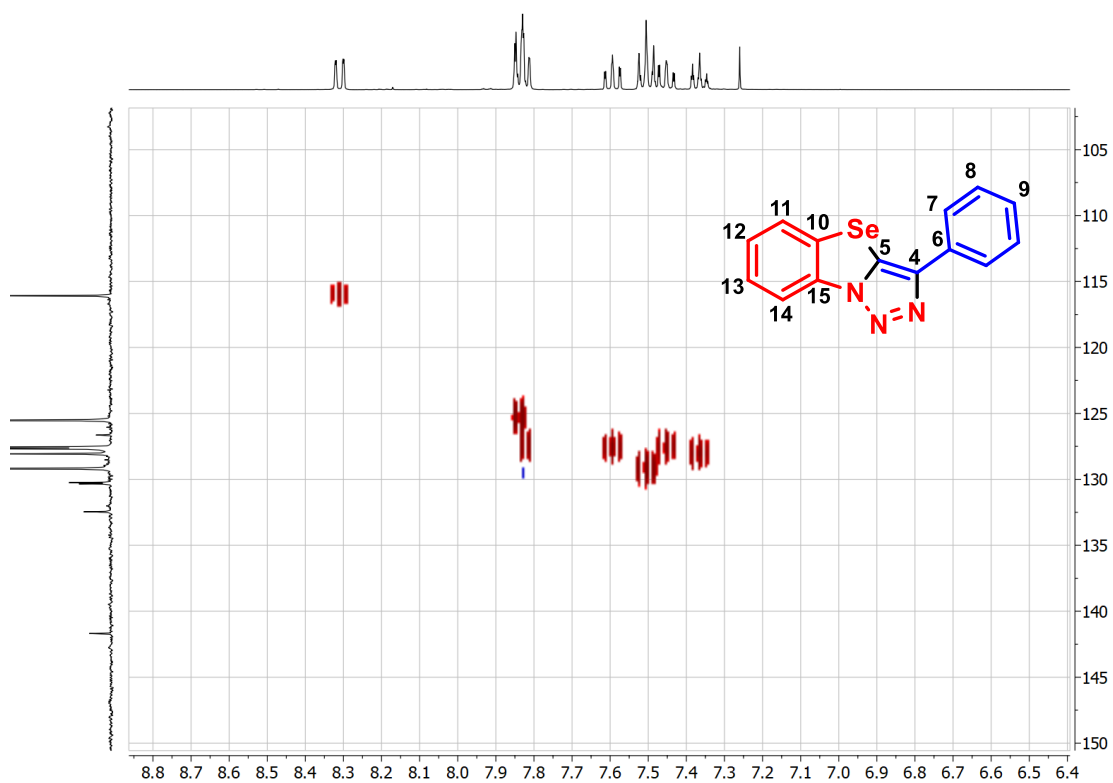


FIGURA 4.7 - Espectro de RMN HSQC do composto 3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (**3a**) em  $\text{CDCl}_3$ .

Como a finalidade de demonstrar a correlação dos  $^1\text{H}$  com o  $^{13}\text{C}$  da molécula **3a**, foi realizado a análise de RMN 2D HSQC (Figura 4.7). Sendo assim possível observar a correlação dos seguintes hidrogênios e carbonos: hidrogênio **d** (8,33 ppm) com o carbono **14** (116,1 ppm), hidrogênio **e** e **e'** (7,86 ppm) com o carbono **7** (125,5 ppm), hidrogênio **a** (7,83 ppm) com o carbono **11** (127,6 ppm), hidrogênio **c** (7,61 ppm) com o carbono **13** (127,7 ppm), hidrogênio **f** e **f'** (7,57 ppm) com o carbono **8** (129,2 ppm), hidrogênio **g** (7,45 ppm) com o carbono **9** (127,6 ppm) e hidrogênio **b** (7,37 ppm) com o carbono **12** (128,1 ppm).

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o 6-metil-3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazol[3,2-c][1,2,3]triazol (**4b**), é de certa forma simples, após a identificação de todos os sinais de  $^1\text{H}$  do composto **3a** (Figura 4.8). O composto apresenta um duplete referente ao hidrogênio da posição **d** com  $\delta$  8,18 ppm e  $^3J_{HH} = 8,3$  Hz, sendo este o principal sinal que define a formação do produto. O sinal seguinte é o duplete relacionado aos dois hidrogênios **e** e **e'** em  $\delta$  7,84 ppm ( $^3J_{HH} = 7,1$  Hz). Em seguida um simpleto correspondente ao hidrogênio **a** em  $\delta$  7,62 ppm. Logo após, existe um triplete associado aos dois hidrogênios **f**, **f'**  $\delta$  7,50 ppm ( $^3J_{HH} = 7,7$  Hz), seguido pelo multiplete referente aos dois hidrogênios **c** e **g** em  $\delta$  7,34 – 7,40 ppm. Por fim, o último sinal de hidrogênio e o mais blindado neste composto, é um simpleto referente aos três hidrogênios do grupo metila **b** no anel aromático em  $\delta$  2,50 ppm.

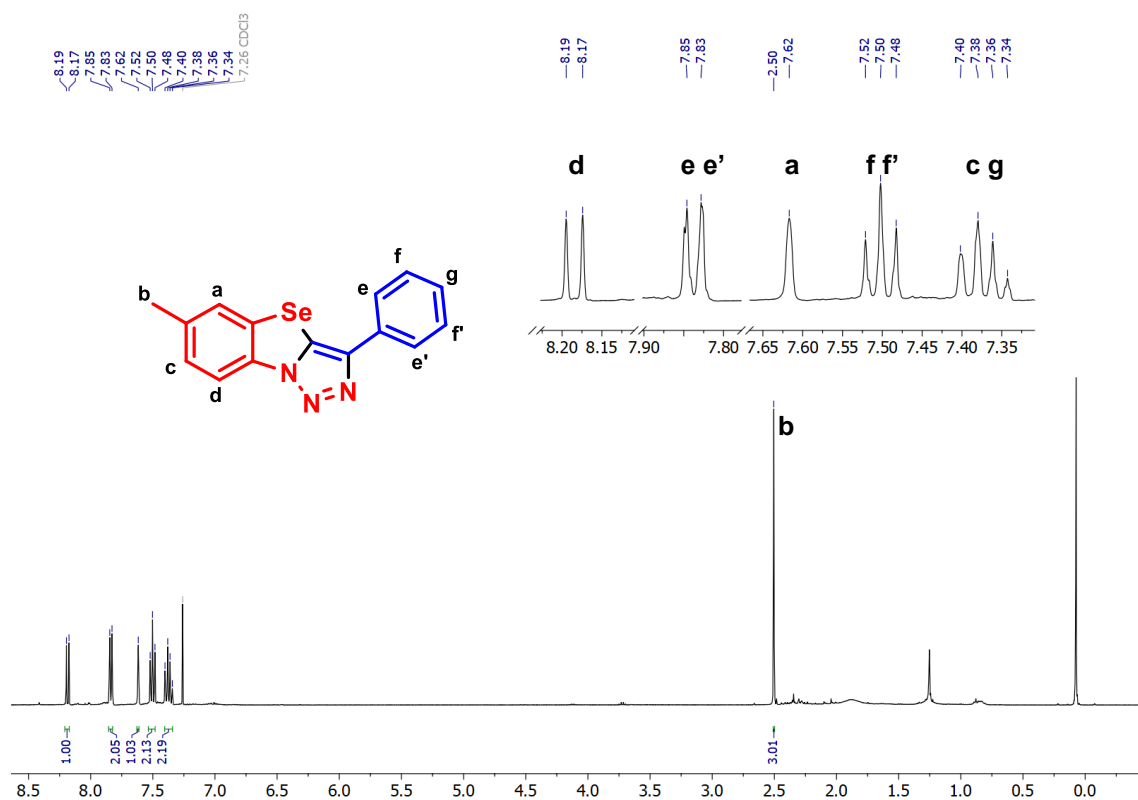


FIGURA 4.8 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 6-metil-3-fenillbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (**4b**) em CDCl<sub>3</sub>.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **4b** (Figura 4.9) observou-se em δ 140,5 ppm e δ 136,9 ppm os sinais correspondentes aos carbonos **5** e **4**, sendo estes os quaternários referentes aos carbonos da porção triazol da molécula. Também nas regiões δ 129,4 ppm, δ 129,3 ppm e δ 129,2 ppm, é possível visualizar os sinais relacionados aos carbonos quaternários **10**, **15** e **12** da molécula **4b**. Foram visualizados ainda os sinais dos carbonos **8** e **7** em δ 128 ppm e δ 124,4 ppm respectivamente. Por fim, são observados os demais sinais vinculados aos carbonos **9** (δ 127,6 ppm), **11** (δ 126,9 ppm), **13** (δ 126,4 ppm), **14** (δ 114,5 ppm) e **16** (δ 20,4 ppm), os quais encontram-se próximos no espectro de carbono.

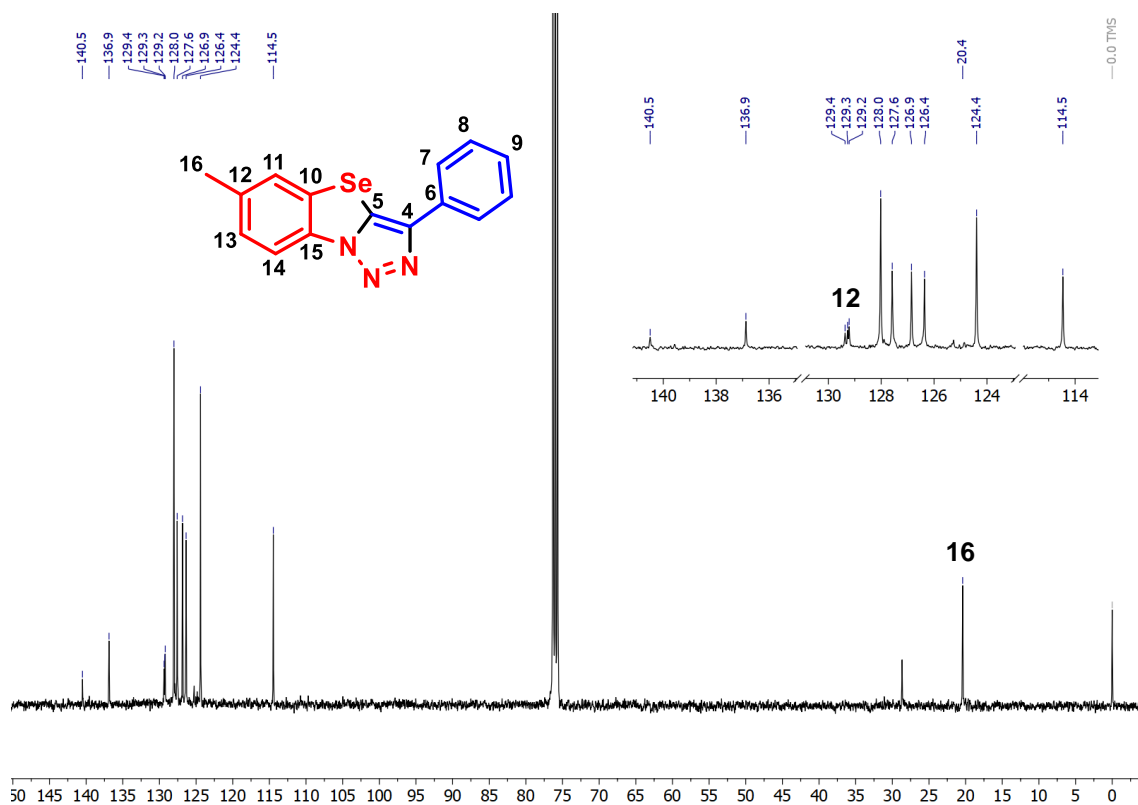


FIGURA 4.9 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 6-metil-3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (**4b**) em  $\text{CDCl}_3$ .

A fim de exemplificar o comportamento espectroscópico de compostos substituídos na posição 4 do triazol, foi sintetizado o BST com substituinte alquílico alifático **3k** (3-hexilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol) representado na Figura 4.10. O composto **3k** apresenta um duplete referente ao hidrogênio da posição **d** com  $\delta$  8,22 ppm e  $^3J_{HH} = 8,9$  Hz, sendo esse característico da formação do produto. O sinal seguinte é o duplete correspondente ao hidrogênio **a** em  $\delta$  7,75 ppm ( $^3J_{HH} = 8,6$  Hz). Logo após, existe um tripleto relacionado ao hidrogênio **c**  $\delta$  7,53 ppm ( $^3J_{HH} = 8,3$  Hz), seguido pelo tripleto referente ao hidrogênio **b** em  $\delta$  7,39 ppm. Em campo alto é possível visualizar os hidrogênios referentes a cadeia alquílica, onde em  $\delta$  2,88 ppm está o tripleto associado aos dois hidrogênios **e**. Em seguida o quinteto pertencente aos dois hidrogênios **f** da molécula, juntamente com o multipletto referente aos seis hidrogênios **g**, **g'** e **g''** em  $\delta$  1.48 – 1.27 ppm. Por fim, o último sinal de hidrogênio e o mais blindado neste composto, é um tripleto referente aos três hidrogênios da metila terminal da cadeia alifática **h** em  $\delta$  0,89 ppm.

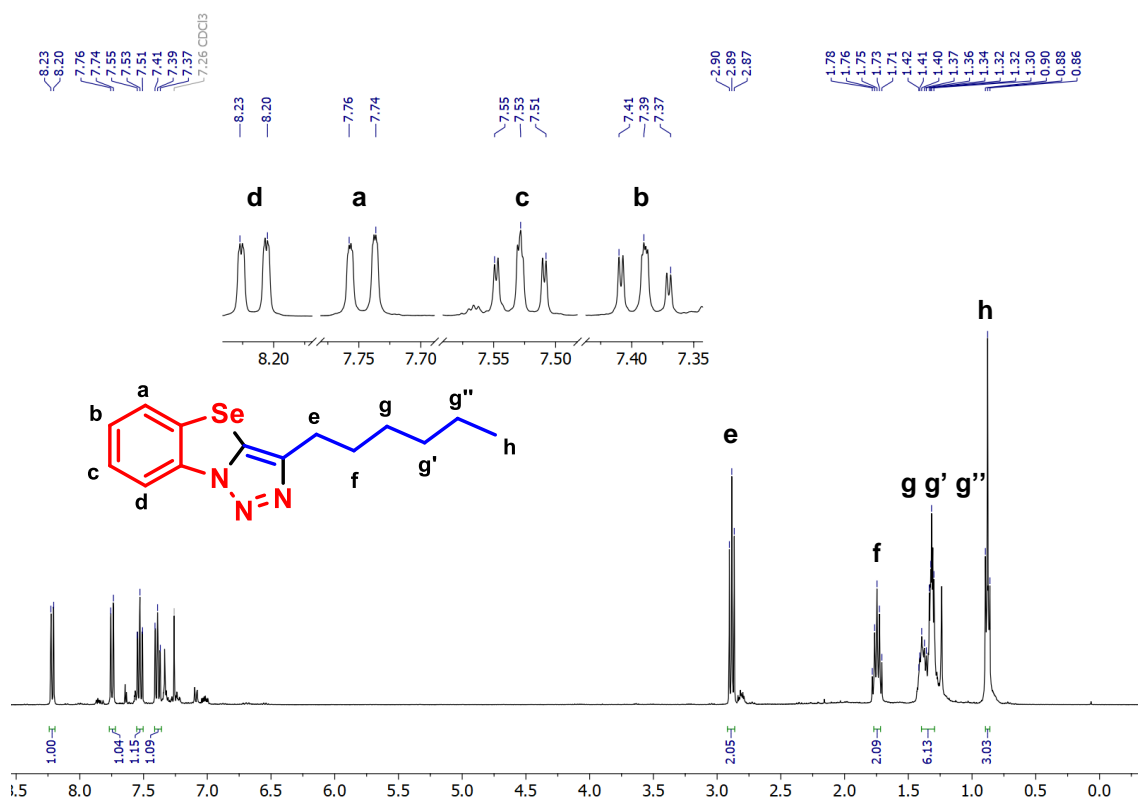


FIGURA 4.10 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 3-hexilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (**3k**) em CDCl<sub>3</sub>.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3k** (Figura 4.11) observou-se em  $\delta$  142,5 ppm e  $\delta$  132,7 ppm os sinais dos carbonos **5** e **4**, sendo estes os quaternários associados aos carbonos da porção triazol da molécula. Também nas regiões  $\delta$  130,2 ppm e  $\delta$  128,7 ppm, é possível visualizar os sinais correspondentes aos carbonos quaternários **7** e **12** da molécula **3k**. Foram visualizados ainda os sinais relacionados aos carbonos **10**, **9**, e **8** em  $\delta$  127,5 ppm,  $\delta$  127,3 ppm e  $\delta$  127,2 ppm, respectivamente. O carbono **11** pode ser visualizado na região de  $\delta$  115,8 ppm. Por fim, são observados os demais sinais de carbono em campo alto, os quais são referentes a cadeia alquílica alifática **6** da molécula ( $\delta$  31,7 ppm, 29,1 ppm, 28,7 ppm, 25,9 ppm, 22,7 ppm e 14,2 ppm).

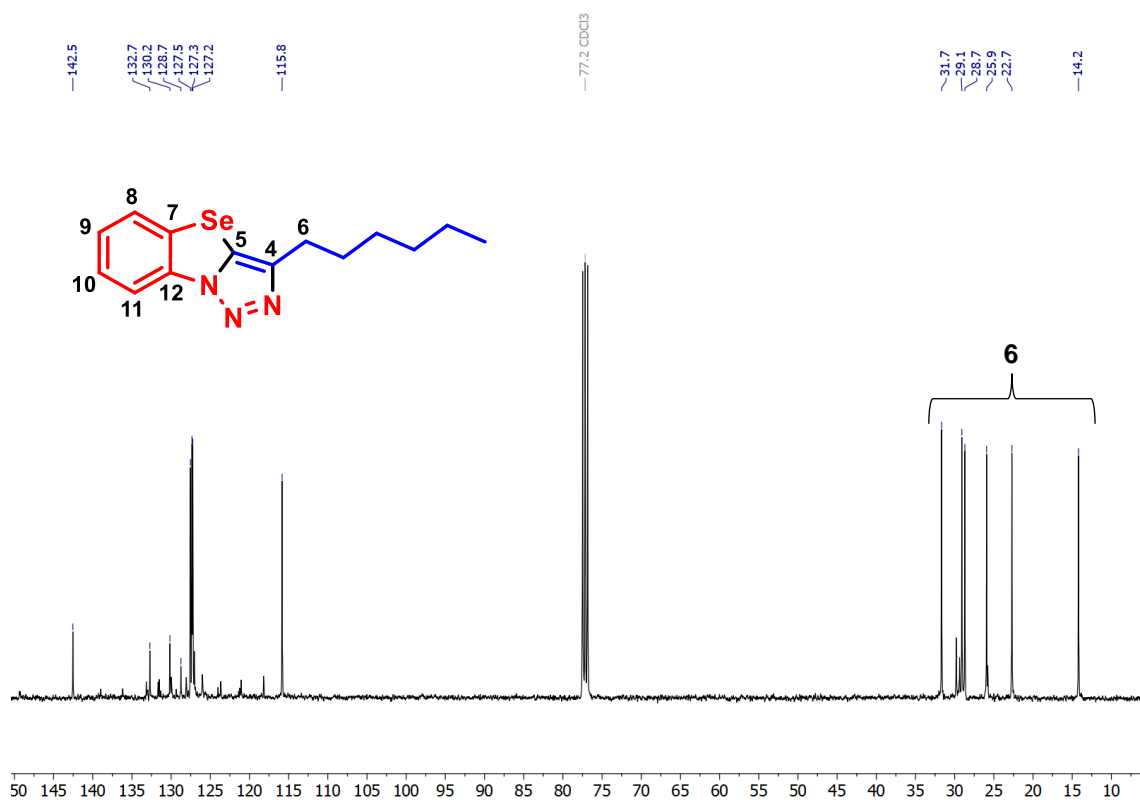
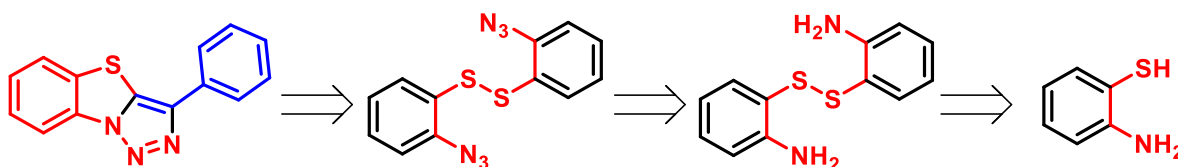


FIGURA 4.11 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 6-metil-3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (**3k**) em  $\text{CDCl}_3$ .

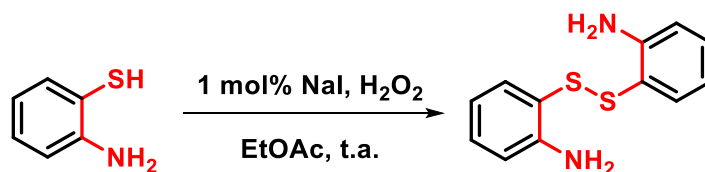
#### 4.4 Teste para obtenção de benzo-tiazolo-triazóis

Os resultados provenientes do presente trabalho instigaram a investigação em relação a síntese de benzo-tiazolo-triazóis, uma vez que a similaridade entre os átomos de selênio e de enxofre torna esta proposta plausível. Diante disso, o planejamento para a síntese destes compostos está demonstrado no esquema 4.26.



ESQUEMA 4.26 - Metodologia previamente planejada em forma de retrossíntese para a síntese de benzo-tiazolo-triazol.

A princípio pensou-se em utilizar a mesma sequência de reação empregadas na metodologia utilizada para a síntese de benzo-selenazolo-triazóis, a partir do bis(2-aminofenil) dissulfeto. Optou-se por iniciar a síntese do bis(2-aminofenil) dissulfeto a partir do 2-aminobenzenotiol utilizando a metodologia de Kirihara e colaboradores<sup>70</sup> conforme representada no esquema 4.27.

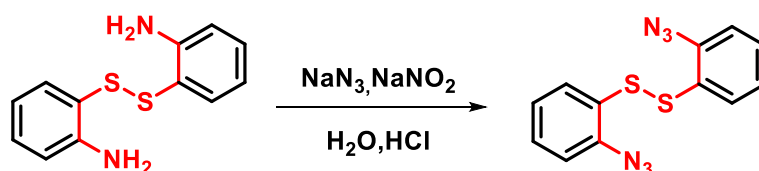


ESQUEMA 4.27 - Metodologia para a síntese de dissulfeto de 1,2-bis(2-aminofenila)

De posse do bis(2-aminofenil) dissulfeto, partiu-se então para a reação de formação da respectiva azida, onde inicialmente testou-se a metodologia anteriormente utilizada para a preparação das azidas derivadas dos

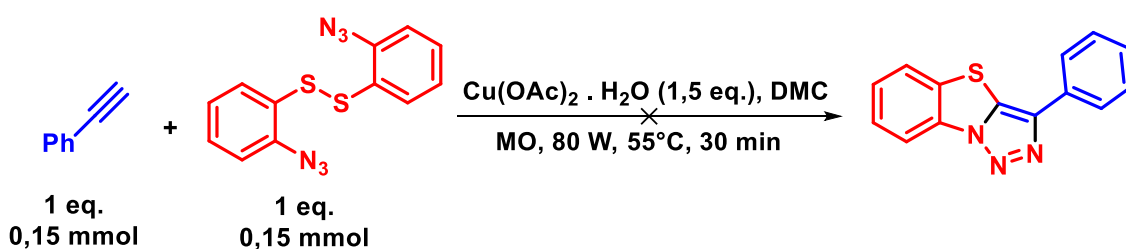


disselenetos. No entanto ao término da reação o produto desejado não foi obtido. Logo, optou-se por uma metodologia via nitrito de sódio e azida de sódio, tendo em vista que essa metodologia apresentava indícios na literatura que forneceria os resultados esperados (Esquema 4.28).



ESQUEMA 4.28 - Metodologia para a síntese de dissulfeto de 1,2-bis(2-azidofenila).

Posteriormente, com o dissulfeto de 1,2-bis(2-azidofenila) em mãos, empregou-se metodologias condições otimizadas anteriormente para síntese de benzo-selenazolo-triazóis. (Esquema 4.29). Entretanto, decorrido o tempo reacional de 30 min, não ocorreu a formação do produto e os reagentes de partida não haviam sido consumidos. Talvez sejam necessários o emprego de uma nova metodologia para que este produto seja formado.



ESQUEMA 4.29 - Síntese de benzo-tiazolo-triazóis.

## 4.5 Difração de Raios X

A análise de difração de raios X em monocristal para o composto **8a**, cuja unidade assimétrica está representada na figura 4.12, mostra que esse cristaliza no sistema monoclinico pertencendo ao grupo espacial  $P21/c$ . As informações experimentais relacionadas a medida cristalográfica, parâmetros geométricos e condições de refinamento da estrutura são apresentados nos anexos. A unidade assimétrica e as demais representações provenientes do cristal foram obtidas a partir do programa Mercury 2022. Os dados cristalográficos completos tabelados, encontram-se nos anexos desta tese. Vale ressaltar que este o composto em questão foi cristalizado em uma mistura clorofórmio/diclorometano (1:1).

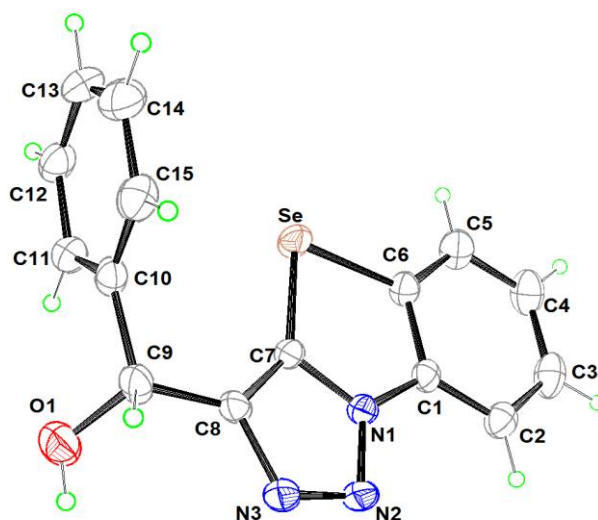


FIGURA 4.12 - Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina para o composto **8a**. As elipsoides térmicas estão representadas com probabilidade de 50%.

Os principais comprimentos e ângulos de ligação estão descritos em uma tabela nos anexos, a partir desses verificou-se que o comprimento da ligação Se-C(6) é de 1,915 (3) Å e Se-C(7) é de 1,874 (3) Å com ângulo de ligação de 85,5° para C-Se-C. Esses valores estão próximos a faixa 1,89-1,98 Å reportado na literatura para ligação C-Se.<sup>71</sup>

A cela elemental da estrutura cristalina do composto **8a** é formada pelo arranjo de quatro moléculas do composto, apresentado  $Z=4$ , conforme descrito na figura 4.13.

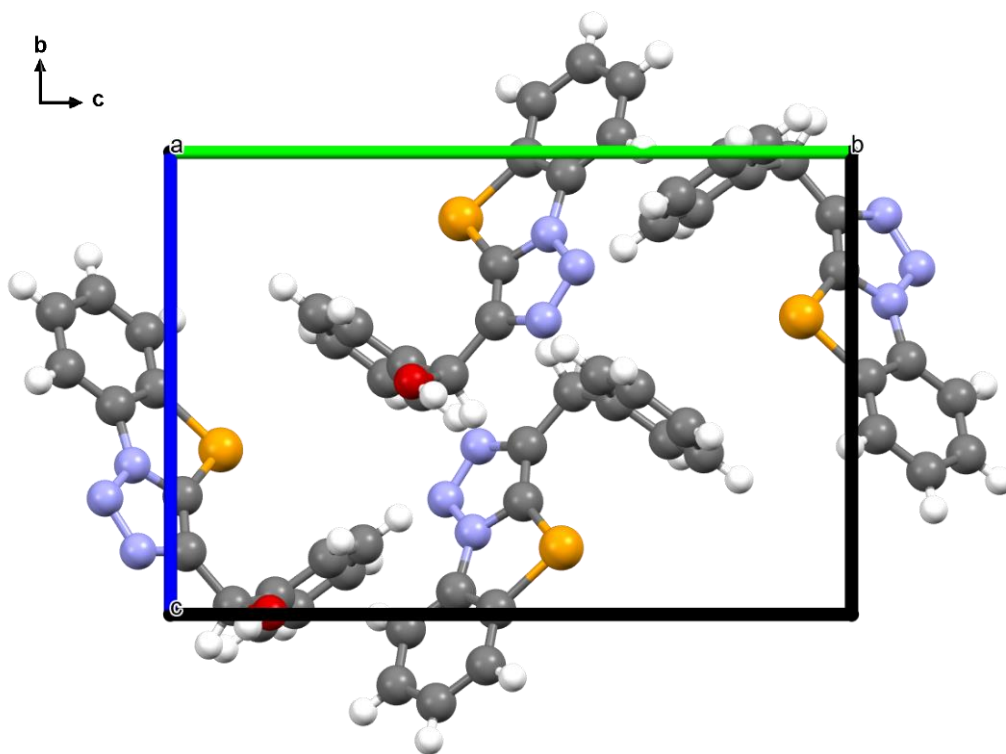


FIGURA 4.13 - Projeção da cela elemental da estrutura cristalina/molecular do composto **8a** ao longo do eixo cristalográfico *a*.

No estado sólido, o composto apresenta a interação intramolecular envolvendo os átomos C(11)-H(11)···O(1) com comprimento de ligação de 2,55 Å, a qual forma um arranjo do tipo S(5) que estabiliza a estrutura, conforme representado na figura 4.14. Esse valor está próximo ao relatado por Dásko e colaboradores<sup>72</sup> em 2021 para compostos derivados de 1,2,3-triazóis, sendo descrito como 2,57 Å. Além disso, provavelmente ocorre uma interação intramolecular entre o átomo de selênio e o centróide do anel fenila, cujo comprimento é de 3,41 Å. A descrição em relação a esse tipo de interação é escassa na literatura, porém Saberinasab e colaboradores<sup>73</sup> em 2016 através de um estudo teórico reportaram a interação Se··· $\pi$  na faixa de comprimento de ligação entre 3,472–3,539 Å (sendo esta intermolecular).

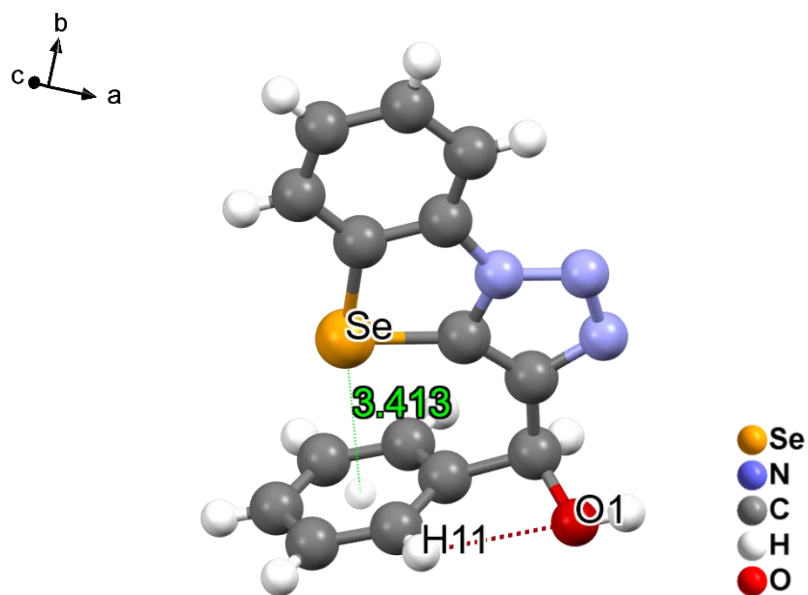


FIGURA 4.14 - Representação das interações intramoleculares C(11)-H(11)...O(1) e C(6)-Se...Cg para o composto **8a**.

As moléculas no cristal são unidas através de interações intermoleculares, tais como ligações de hidrogênio O(1)-H(10)...N(3)<sub>i</sub> (operação de simetria: 2-x, 1-y, 1-z) com comprimento de ligação de 1,99 Å. Essas interações formam pares centrossimétricos, os quais são caracterizados por arranjos do tipo  $R_2^2(10)$  como demonstrado na figura 4.15.

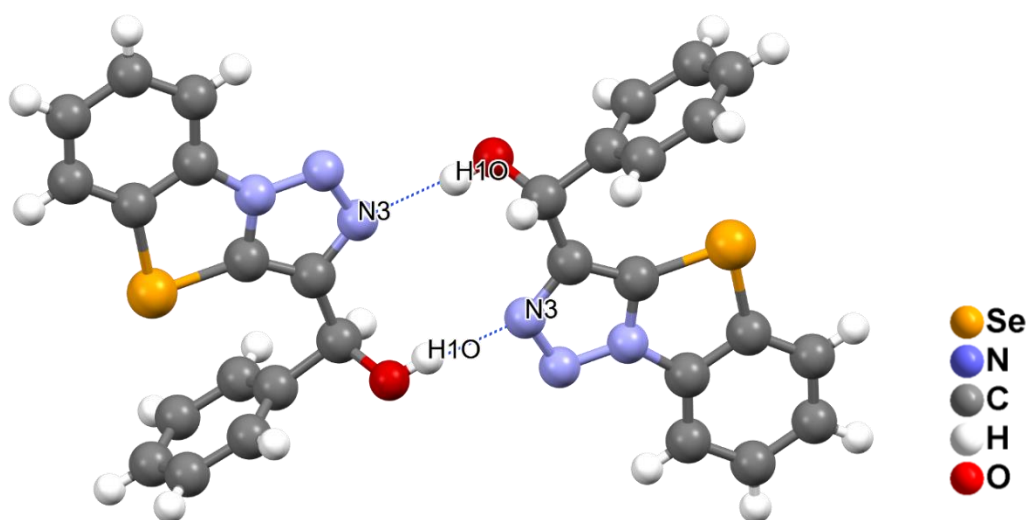


FIGURA 4.15 - Figura X: Representação de interações intermoleculares do tipo O-H...N<sup>i</sup> (código de simetria: 2-x, 1-y, 1-z) para o composto **8a**, formando dímeros do tipo  $R_2^2(10)$ . As ligações de hidrogênios estão representadas por linhas tracejadas.

Além destas, foi possível observar a presença de outras interações moleculares, tais como interações C(2)-H(2)···O(1)<sup>ii</sup> (operação de simetria: 2-x,-1/2+y,3/2-z), as quais exibem comprimento de ligação de 2,56 Å e interações C(3)-H(3)···N(2)<sup>iii</sup> (operação de simetria: x,1/2-y,-1/2+z) com comprimento de ligação de 2,72 Å. A união dessas interações fornece a formação de arranjos do tipo  $R_2^2$  (8).

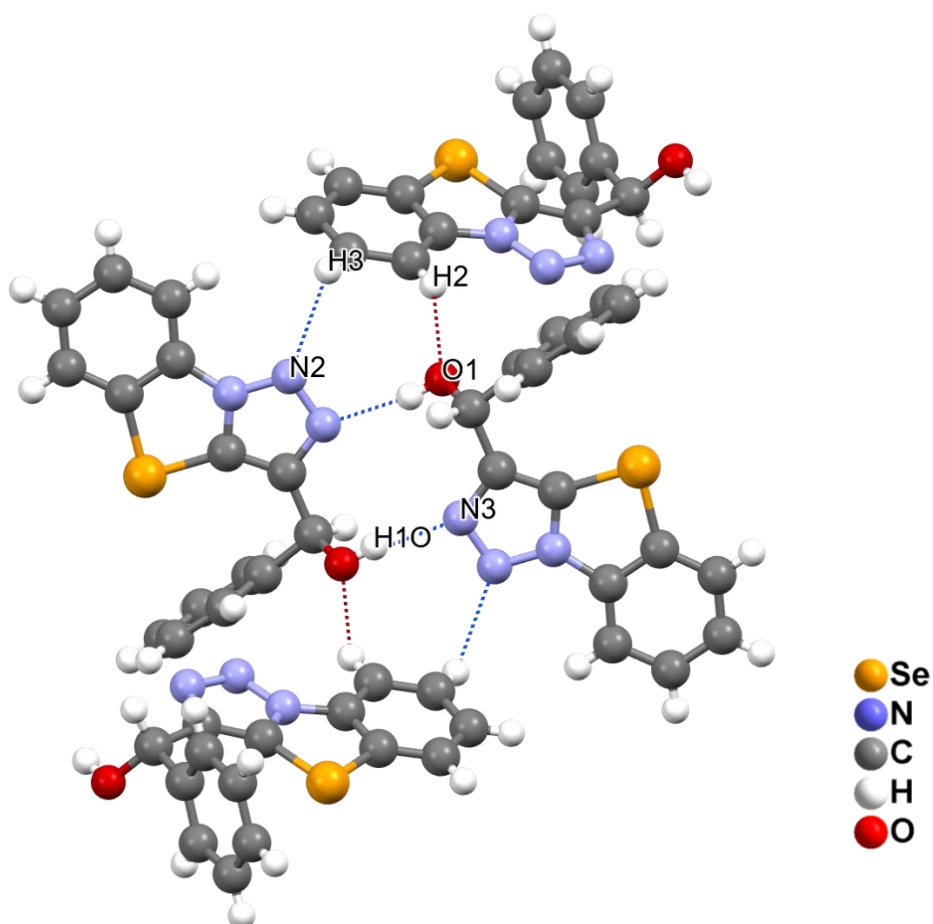


FIGURA 4.16 - Representação de interações intermoleculares do tipo C-H···O<sup>ii</sup> (código de simetria: 2-x,-1/2+y,3/2-z) e C-H···N<sup>iii</sup> (código de simetria: x,1/2-y,-1/2+z).

As interações intermoleculares não clássicas C(13)-H(13)···C(1)<sup>iv</sup> (operação de simetria: 1-x,-1/2+y,1.5-z), as quais estão ilustradas na figura 4.17, são observadas com comprimento de 2,82 Å. Sendo assim, o conjunto das interações intermoleculares permite a formação de redes cristalinas tridimensionais visto ao longo do eixo cristalográfico *c* como elucidado na figura 4.18. As interações intramoleculares e intermoleculares observadas para o composto **8a** estão descritas na tabela 4.5.

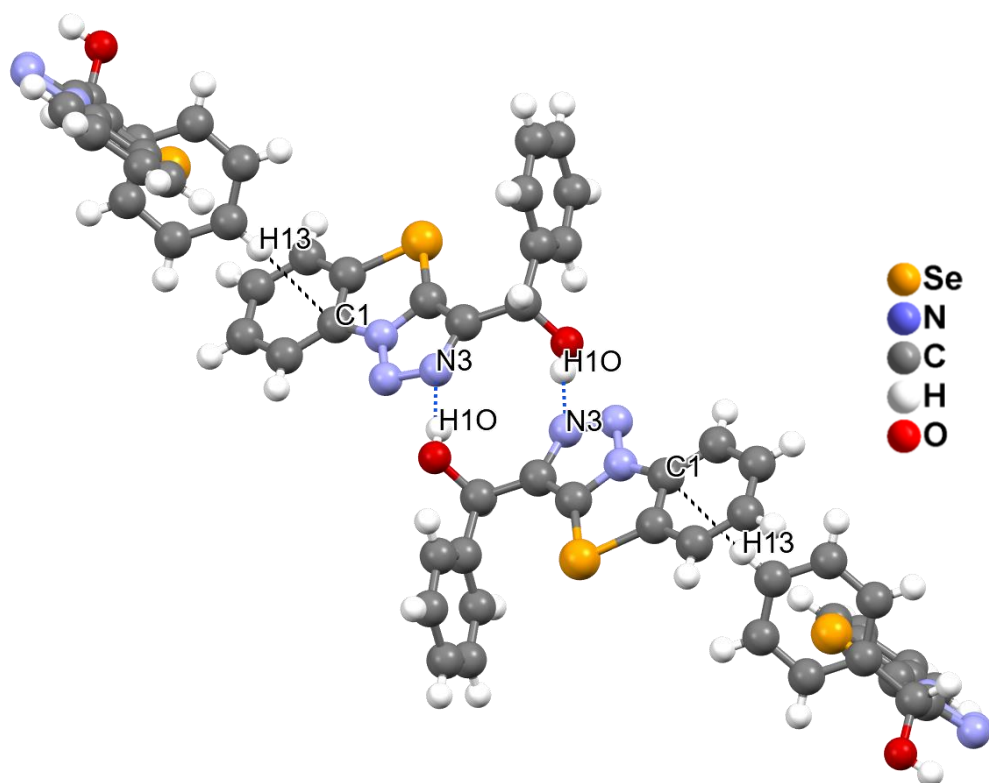


FIGURA 4.17 - Representação das interações intermoleculares do tipo C-H...C<sup>iv</sup> (código de simetria: 1-x,-1/2+y,1.5-z) ao longo do eixo cristalográfico *b*.

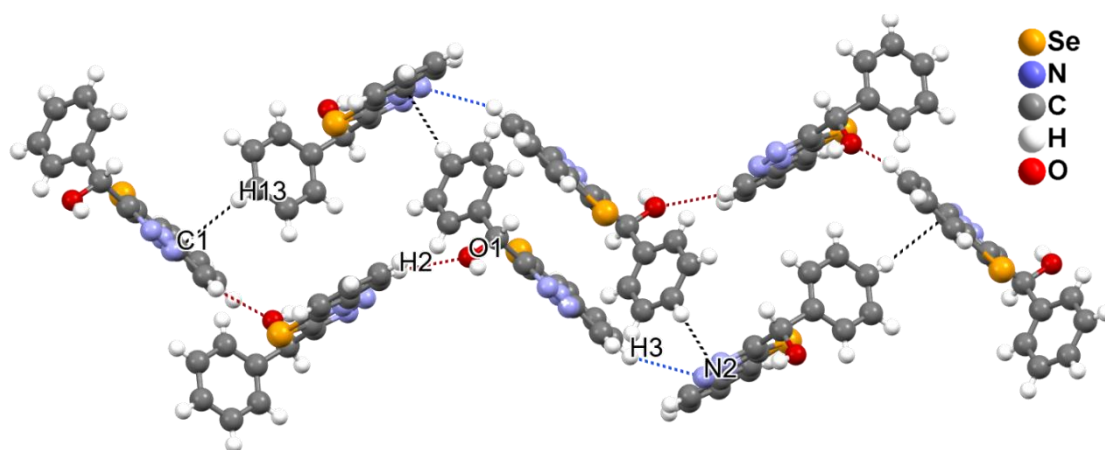


FIGURA 4.18 - Representação da rede tridimensional a partir das interações intermoleculares identificadas para o composto **8a** ao longo do eixo cristalográfico *c*: C-H...C<sup>iv</sup> (código de simetria: 1-x,-1/2+y,1.5-z), C(2)-H(2)...O(1)<sup>ii</sup> (operação de simetria: 2-x,-1/2+y,3/2-z) e C(3)-H(3)...N(2)<sup>iii</sup> (operação de simetria: x,1/2-y,-1/2+z).

TABELA 4.5 - Dados referentes as ligações de hidrogênios identificadas na estrutura cristalina do composto **8a**.

$D-H\cdots A$	$d(D-H)$ , Å	$d(H\cdots A)$ , Å	$d(D\cdots A)$ , Å	$\angle DHA$ , °
C(11)-H(11) $\cdots$ O(1)	0,93	2,55	2,81	96,52
C(6)-Se $\cdots$ Cg	1,91	3,41	5,29	166,68
O(1)-H(10) $\cdots$ N(3)	0,82	1,99	2,80	167,65
C(2)-H(2) $\cdots$ O(1)	0,93	2,56	3,40	151,33
C(3)-H(3) $\cdots$ N(2)	0,93	2,72	3,54	147,93
C(13)-H(13) $\cdots$ C(1)	0,93	2,85	3,70	153,24

A análise da superfície de Hirshfeld (HS) auxilia na elucidação de interações não covalentes que contribuem na formação do empacotamento cristalino. Essa e os gráficos de impressão digital 2D foram obtidos através do programa Crystal Explorer 21.5. A superfície normalizada ( $d_{norm}$ ) é comumente utilizada para descrever os contatos intermoleculares, independente se a região for doadora ou receptora, em função dos raios de van der Waals. A mesma permite identificar as regiões pertencentes as interações intermoleculares e as cores caracterizam a intensidade e distância dos contatos. Sendo assim, as regiões em vermelho são referentes aos contatos mais intensos correspondentes aos átomos que fazem contatos intermoleculares menores que a soma de seus raios de Van der Waals, enquanto as regiões em azul indicam contatos mais fracos com distâncias de Van der Waals maiores e os contatos em torno da soma dos raios de van der Waals são brancos.<sup>74</sup>

A análise qualitativa do mapeamento da superfície  $d_{norm}$  infere a predominância de interações de hidrogênio através dos contatos C-H $\cdots$ O e O-H $\cdots$ N. Nesse contexto, as regiões de interação envolvendo os átomos N3 e O1 correspondente as interações intermoleculares C(2)-H(2) $\cdots$ O(1) e O(1)-H(10) $\cdots$ N(3) são as mais intensas e significativas, uma vez que essas estão representadas em vermelho e estão ilustradas na figura 4.19 (a). Assim, essas representam a maior contribuição para o reconhecimento molecular. A partir da análise qualitativa também é observado regiões menos intensas em vermelho, na figura 4.19 (b), correspondentes aos contatos C-H $\cdots$ O, C-H $\cdots$ C e C-H $\cdots$ N, os quais indicam uma menor contribuição para o empacotamento cristalino. A fim

de quantificar tais contribuições foram projetados os gráficos de impressão digital 2D.

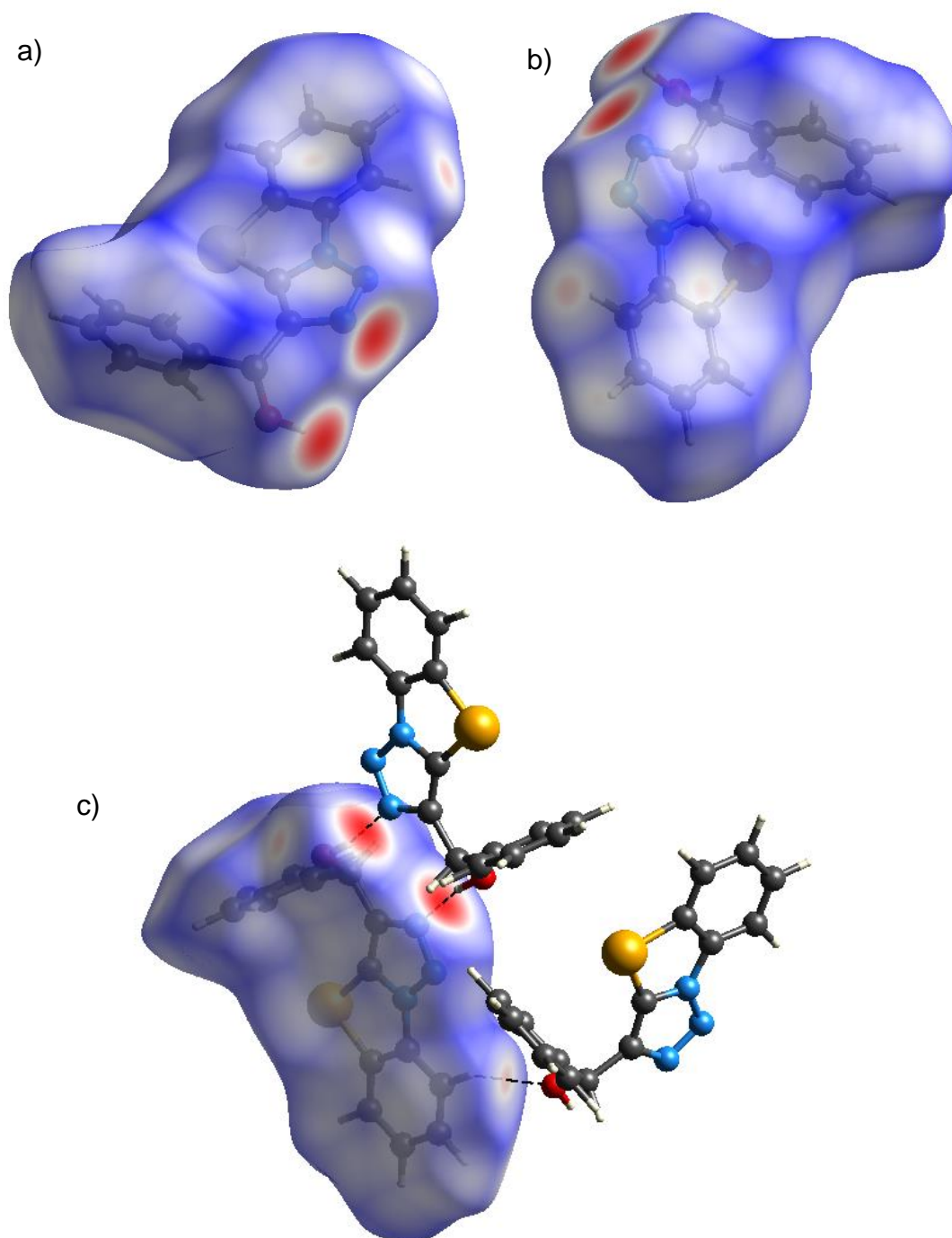
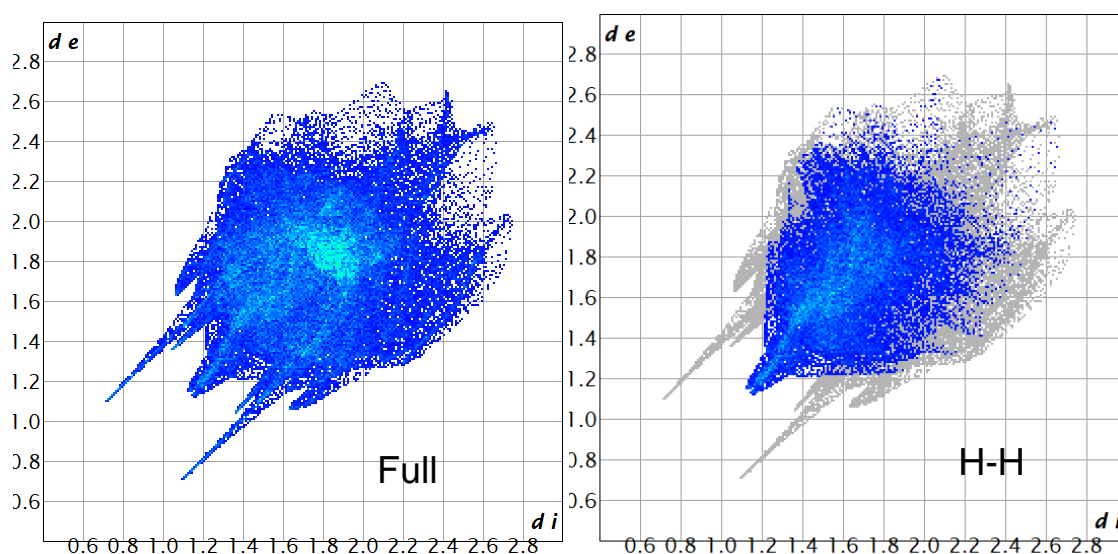


FIGURA 4.19 - Superfície  $d_{norm}$  ao redor da unidade assimétrica do composto 8a: (a) grupos envolvidos em interações intermoleculares mais fortes representados nas regiões de coloração vermelha, (b) regiões em vermelho menos intensas, (c) representação dos contatos mais significativos.



A projeção da superfície de Hirshfeld em um gráfico bidimensional em função dos parâmetros  $d_e$  e  $d_i$ , denominados “fingerprint”, permitem quantificar as contribuições dos contatos interatômicos no empacotamento cristalino. O mapeamento da superfície fornece algumas funções geométricas de distância, tais como:  $d_e$  corresponde a distância da superfície de Hirshfeld ao átomo mais próximo fora da superfície sendo representada no eixo x do gráfico e  $d_i$  é referente a distância da superfície ao átomo mais próximo dentro da superfície, o qual é representado no eixo y.<sup>75,76</sup> As funções geométricas de distância ( $d_e$  e  $d_i$ ) variam dependendo dos átomos na molécula, isto é, sua dependência com o tamanho e o tipo específico de interação intermolecular. Os pontos no gráfico de impressão digital 2D sem contribuição na superfície são representados na cor (cinza), os pontos em azul inferem uma pequena contribuição e passando de verde para vermelho indicam pontos com maior contribuição.

As principais contribuições para o empacotamento do cristal sugeridas a partir da análise da superfície de Hirshfeld são H...H 40,6%, N...H 15,1% e C...H 17,6% conforme a figura 4.20. As demais interações intermoleculares são consideradas fracas, pois contribuem de forma menos significativa e são constituídas pelos seguintes contatos: H...Se 7,2 %, H...O 6,1 %, N...C 5,2%, C...C 4,7% e Se...C 3,5% como demonstrado através do gráfico na figura 4.21.



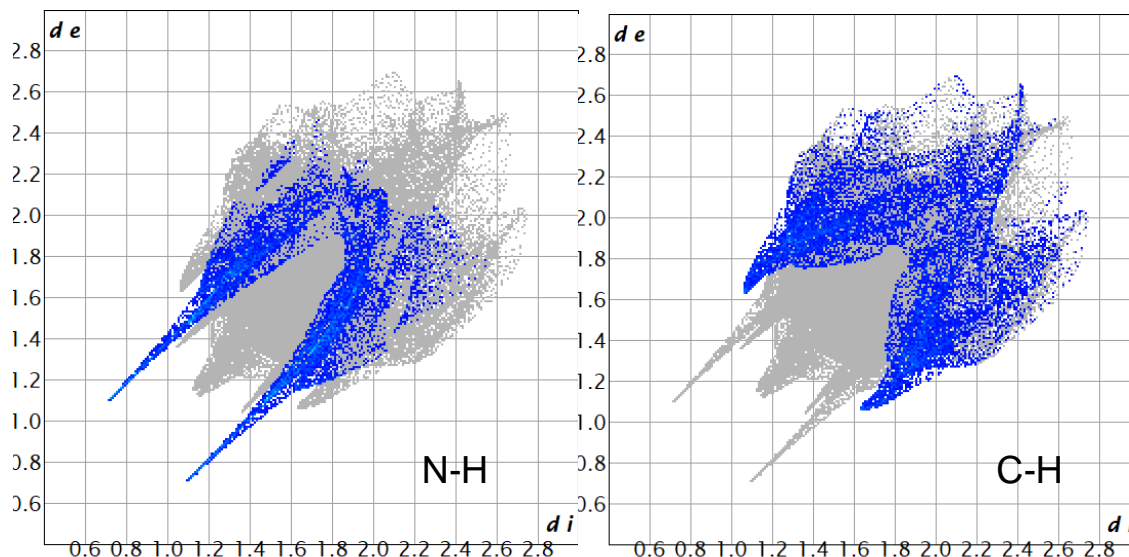


FIGURA 4.20 - Representação da impressão digital bidimensional da superfície de Hirshfeld para o composto **8a**, contendo os contatos mais significativos para o empacotamento cristalino.

### Contribuição percentual de contatos interatômicos

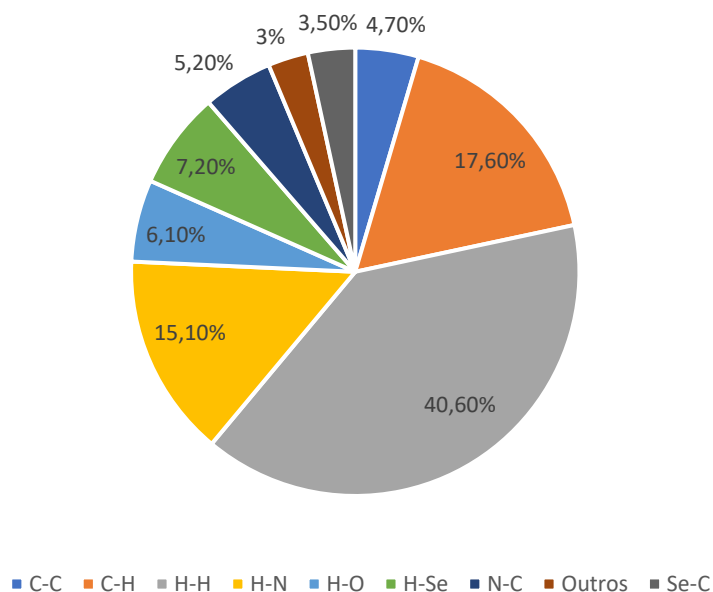


FIGURA 4.21 - A contribuição percentual de contatos interatômicos que ocorrem no cristal do composto **8a**.

Frente ao exposto, considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, algumas considerações finais podem ser feitas frente ao estudo realizado.



# **CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## 5 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foi desenvolvido uma reação dominó para a síntese de benzo-selenazolo-triazóis substituídos, através de uma reação de cicloadição seguida por uma reação de selenilação intramolecular mediada por sais de cobre sob irradiação de micro-ondas. A estratégia sintética adotada proporcionou o acesso simples a uma nova classe de compostos heterociclos.

A reação mediada por sais de cobre sob irradiação de micro-ondas demonstrou ser altamente dependente da quantidade de cobre, de maneira que para alcançar os melhores rendimentos, foi necessário o uso de quantidades estequiométricas dos respectivos sais de cobre. A reação também se mostrou extremamente sensível com relação a esquiometria dos reagentes de partida, sendo necessário o emprego de uma proporção de 1:1 do disseleneto de 1,2-bis(2-azidoarila) e alcino, para alcançar os melhores rendimentos.

Esta metodologia foi aplicada a uma variedade de alcinos terminais e, como resultado, 20 compostos foram obtidos com rendimentos de até 99%. 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 mais sustentável. O escopo dos disselenetos de 1,2-bis(2-azidoarila) também foi avaliado, resultando na obtenção de 3 novos compostos com rendimentos entre 5 e 60%.

Com uma pequena alteração no sal de cobre e no solvente da reação, a presente metodologia pode ser estendida a alcinos protegidos (TMS-acetilenos), fornecendo 16 novos produtos com rendimentos de até 80%.

É importante destacar ainda, que nas condições reacionais otimizadas, não foi observada a formação do sub-produto triazol protonado. Essa característica representa uma grande vantagem associada a este método quando comparado as demais metodologias já reportadas na literatura.

Por fim, cabe salientar que o artigo relacionado aos estudos descritos nesta tese encontra-se em fase final de redação, devendo ser submetido em breve a um periódico de nível internacional.

# **MATERIAIS E MÉTODOS**

## **6 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **6.1 Aspectos gerais**

Materiais e reagentes foram na maioria adquiridos pela Sigma-Aldrich e utilizados sem purificação prévia, a menos se citados. Cromatografia flash foi realizada utilizando Merck sílica gel 60, tamanho de partícula (230-400 mesh) e as análises feitas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando Merck sílica gel GF254, 0,25 mm de espessura em folhas de alumínio. Os compostos foram visualizados através de luz ultravioleta de onda curta (254 nm) e utilizando solução de Vanilina ácida ou vapor de I<sub>2</sub> como reveladores químicos. Solventes utilizados para reações, extrações e como fase móvel para coluna cromatográfica foram destilados e tratados previamente. Os rendimentos químicos foram obtidos após purificação cromatográfica, a menos se citados.

#### **6.1.1 Cromatografia de convergência de ultra eficiência – UPC2**

Os cromatogramas de UPC2 foram obtidos em um aparelho da Waters modelo ACQUITY UPC2 utilizando as colunas quirais Trefoil CEL1 (OD) (2.5 µm, 3 mm x 150 mm), CEL2 (OZ) (2.5 µm, 3 mm x 150 mm) ou AMY1(AD) (2.5 µm, 3 mm x 150 mm).

#### **6.1.2 Difração de Raios-X**

Os cristais dos compostos aptos a análise de difração de raios X de monocristal foram medidos pelo Prof Dr. Júlio Zukerman Schpector em parceria com o Laboratório de Cristalografia do Instituto de Química da USP de São Carlos. Para a coleta dos dados utilizou-se difratômetro do tipo automático Enraf-Nonius Kappa-CCD e Apex II Duo, ambos utilizando radiação da linha K $\alpha$  do molibdênio (0,71070 Å). Usando Olex2, a estrutura foi resolvida com o programa de solução de estrutura SHELXT, usando Fase Intrínseca e refinada com o pacote de refinamento SHELXL com minimização de Mínimos Quadrados. A

investigação de possíveis interações intramoleculares e intermoleculares se procedeu com o auxílio de programas como Mercury 2022 e Crystal Explorer 21.5.

### **6.1.3 Espectrometria de massas de alta resolução – HRMS**

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos no espectrômetro Bruker Daltronics, utilizando ionização por elétron-spray (ESI) em um modelo QqTOF/MS – Microtof – QII, localizado no laboratório SEPARARE do Departamento de Química da UFSCar.

### **6.1.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear – RMN**

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em um espectrômetro Bruker modelo Advance III, 400 MHz localizado no laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química da UFSCar. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao padrão interno do TMS (0,0 ppm) no espectro de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e em relação ao sinal central do  $\text{CDCl}_3$  (77,0 ppm) ou do  $\text{DMSO-}d_6$  (39,52 ppm), no espectro de carbono ( $^{13}\text{C}$ ). A representação da multiplicidade dos sinais são: *s* = simpleto, *d* = duplete, *dd* = duplo duplete, *ddd* = duplo duplo duplete, *dt* = duplo tripleto, *t* = tripleto, *q* = quarteto, *hept* = hepteto, *m* = multiplete. Constante de acoplamento (*J*) em Hz. O número de H foi determinado com base na integração relativa dos sinais.

### **6.1.5 Ponto de fusão**

Os pontos de fusão foram determinados utilizando o aparelho da Buchi melting point modelo M-560.



### **6.1.6 Reator de micro-ondas – MO**

As reações assistidas por micro-ondas foram realizadas em um reator CEM Discovery em tubos selados de 10 mL portando um agitador magnético.

### **6.1.7 Rotação óptica**

As rotações ópticas dos compostos quirais foram medidas em um polarímetro Perkin-Elmer modelo 241, a 589 nm e temperatura de 21°C.

### **6.1.8 Rota- evaporadores**

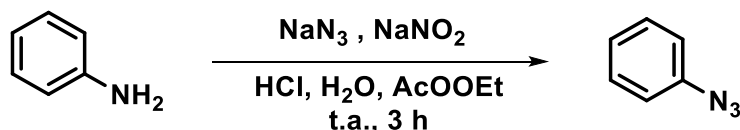
Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados: rota- evaporador Heidolph VV 2000, rota- evaporador - M Büchi HB -140 e linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuum brand modelo RD 4, 4,3 m<sup>3</sup>/h.

### **6.1.9 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho**

Os espectros na região do infravermelho foram registrados na região de 4000-200 cm<sup>-1</sup> com 64 varreduras, utilizando-se pastilhas na proporção 1:1 (m/m) de KBr e composto, através de um espectrômetro SHIMADZU IRTracer-100. O sal KBr foi mantido previamente na estufa à 120°C e os softwares utilizados na obtenção e interpretação dos espectros foram Shimadzu IRSolution, 1.60 e Origin 8.0.

## 6.2 Procedimento experimental

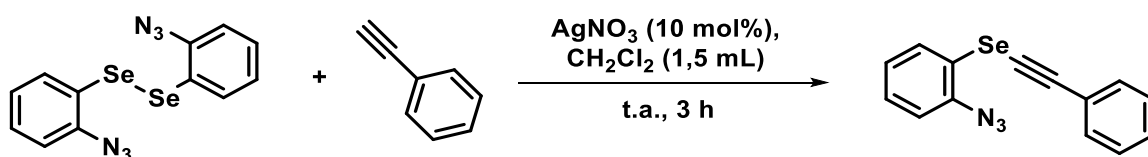
### 6.2.1 Síntese de fenil azida<sup>77</sup>



ESQUEMA 6.1 - Síntese de azida arílica

A uma solução de anilina (6,57 mmol) em acetato de etila (12 mL) e água (1,5 mL), foi adicionado ácido clorídrico concentrado (3,6 mL) a 0°C por 10 minutos em um balão de fundo redondo de 100 mL. Adicionou-se então uma solução de nitrito de sódio (11,10 mmol; 0,765 g) em água (2,25 mL) gota-a-gota. Após a completa adição, a mistura foi agitada por 10 minutos à mesma temperatura. Sequencialmente foi adicionada uma solução de azida de sódio (11,13 mmol; 0,723 g) em água (2,4 mL) por um período de 5 minutos. Após agitação por 30 minutos a 0°C, a mistura reacional foi diluída com água (15 mL), e extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução diluída de hidróxido de sódio (1 x 15 mL), depois com água (3 x 15 mL) e seco com sulfato de sódio anidro e concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash com sílica gel (Hexano-AcOEt, 95:5) obtendo a fenil azida desejada.

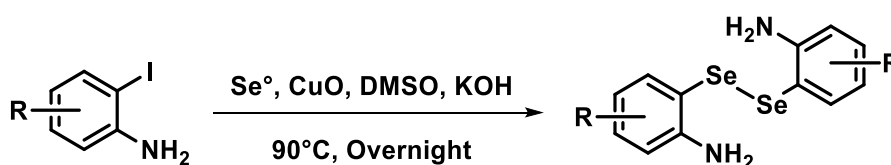
### 6.2.2 Síntese do seleno acetileno<sup>78</sup>



ESQUEMA 6.2 - Síntese de Seleno-azida acetileno.

Em um flaconete tubular contendo uma solução de alcino terminal (0,5 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 mL), foram adicionados AgNO<sub>3</sub> (10 mol%) e o correspondente diseleneto de azida (0,25 mmol). A mistura foi agitada em 25 °C (temperatura ambiente), o término da reação foi determinado por CCD de 30 em 30 minuto, ficando em torno de 3 horas. Depois disso, o solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila como o eluente. O produto em questão foi obtido com um rendimento de 68%.

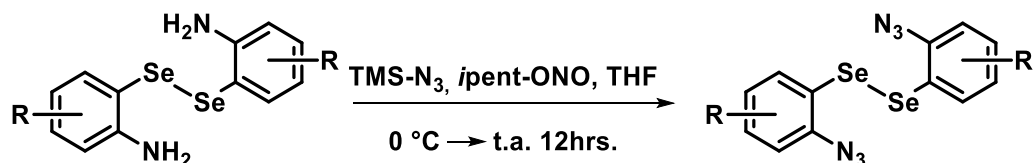
### 6.2.3 Síntese do disseleneto de bis(2-aminofenila)<sup>53</sup>



ESQUEMA 6.3 - Síntese de disseleneto de bis(2-aminofenila).

À uma solução de Se<sup>0</sup> (0,158 g; 2 mmol) e *o*-iodoanilina (0,219 g, 1 mmol) em DMSO seco (2 mL), foi adicionado nanopartícula de CuO (7,95 mg; 0,1 mmol; 10 mol% [ $<50$  nm]), seguido de KOH (0,112 g; 2 mmol) sob atmosfera de argônio a 90°C por 12 horas. O bruto da reação foi resfriado a temperatura ambiente e em seguida feito uma extração com água (10 mL) e éter etílico (10 mL). Extraíndo o produto duas vezes da água com éter etílico (2x 10 mL). Em seguida, as fases orgânicas foram combinadas e seco com sulfato de sódio anidro e concentrado sob vácuo. Então a pastilha é feita e o bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash em sílica gel em uma proporção 7:3 de hexano e acetato de etila. Obtendo um rendimento de 90% para este produto. Esta reação apresentou resultados equivalentes com 10 vezes mais reagentes.

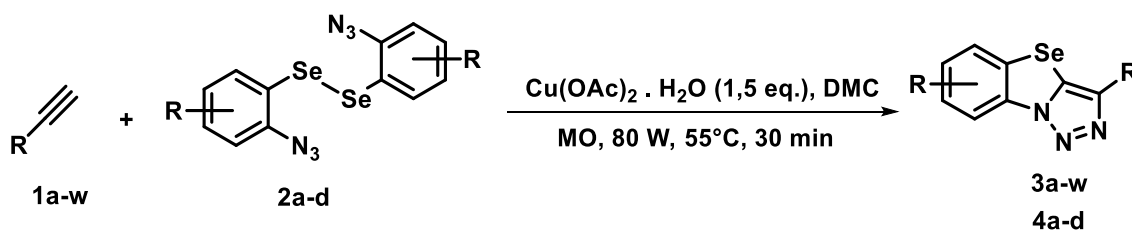
#### 6.2.4 Síntese do disseleneto de bis(2-azidofenila)<sup>54</sup>



ESQUEMA 6.4 - Síntese do disseleneto de bis(2-azidofenila).

À solução do disseleneto de bis(2-aminofenila) em THF (1,5 mL), foi adicionado lentamente, sob banho de gelo, o nitrito de iso-pentila (0,20 mL; 1,5 mmol) seguido do TMSN<sub>3</sub> (0,16 mL; 1,2 mmol) gota-a-gota. Então, a mistura foi agitada a 0°C por 10 minutos e o banho de gelo foi retirado e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 12 hora. O solvente foi removido sob vácuo e o produto foi isolado por cromatografia em coluna flash em sílica e utilizando hexano como eluente, obtendo o produto com 50% de rendimento.

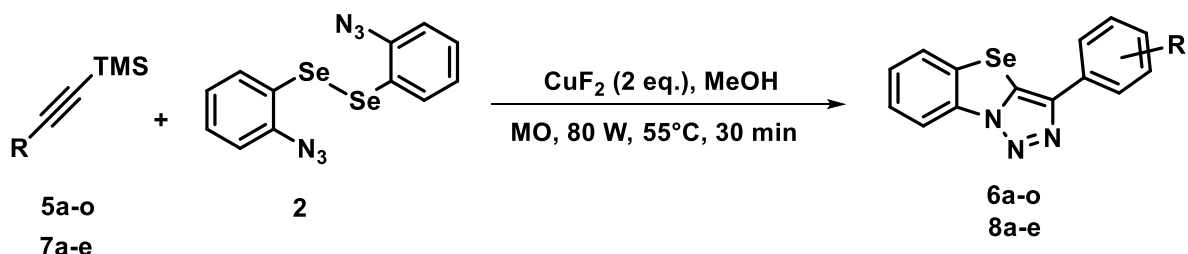
#### 6.2.5 Procedimento geral para a síntese dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol substituídos



ESQUEMA 6.5 - Síntese dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazóis substituídos.

A uma solução de azida **2a-d** (0,15 mmol;) e do alcino terminal **1a-k** (0,15 mmol;) em dimetil carbonato (3 mL), foi adicionado Cu(OAc)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O (44,91 mg; 0,225 mmol;). A reação foi colocada em um reator de micro-ondas e a temperatura foi mantida a 55 °C por 30 minutos. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash utilizando sílica gel (hexano-AcOEt, 9:1) proporcionando os benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazóis substituídos **3** e **4**.

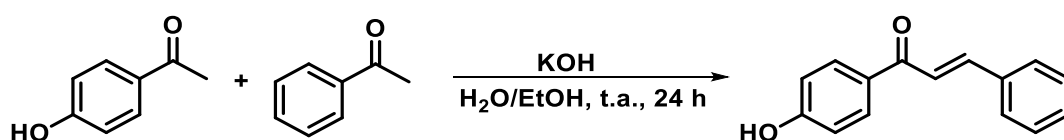
### 6.2.6 Procedimento geral para a síntese dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol substituídos a partir de alcino-TMS<sup>79</sup>



ESQUEMA 6.6 - Síntese dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazóis substituídos a partir de alcino-TMS.

A uma solução de azida **2** (0,15 mmol;) e do alcino-TMS (**5a-o** e **7a-e**) (0,15 mmol) em metanol (3 mL), foi adicionado CuF<sub>2</sub> (30 mg; 0,3 mmol;). A reação foi colocada em um reator de micro-ondas e a temperatura foi mantida a 55 °C por 30 minutos. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash utilizando sílica gel (hexano- AcOEt, 9:1) proporcionando os produtos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazóis substituídos a partir de alcino-TMS **6** e **8**.

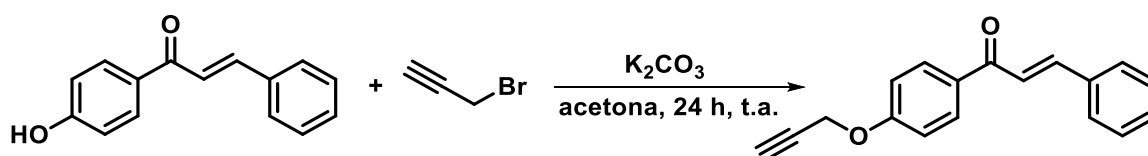
### 6.2.7 Procedimento para a síntese do 1-(4-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.<sup>80</sup>



ESQUEMA 6.7 - 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 g/mL, V = 2,04 mL), 60 mmol de NaOH (2,4 g) e 50 mL de EtOH ficou sob agitação por 24 horas em temperatura ambiente. Após agitação, a mistura reacional submetida a 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.

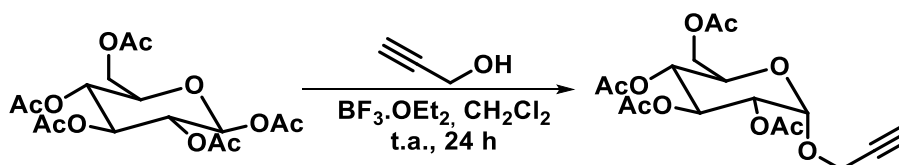
### 6.2.8 Procedimento para a síntese do 3-fenil-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-prop-2-en-1-ona<sup>81</sup>



ESQUEMA 6.8 - 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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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 sob 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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 (9:1).

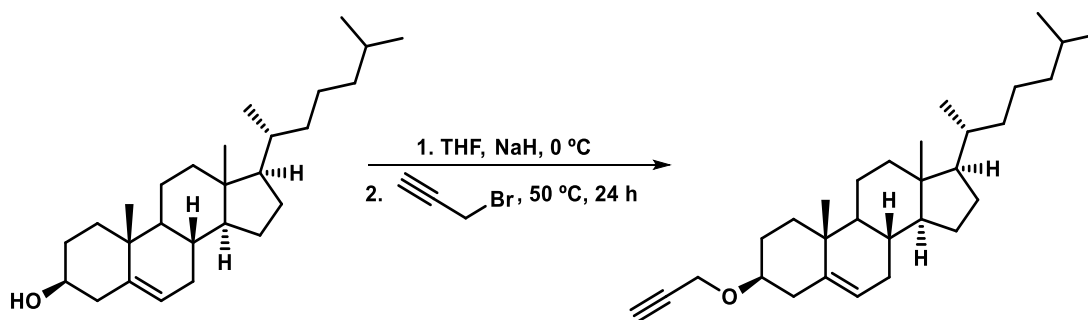
### 6.2.9 Procedimento para a síntese do α-propargil-piranoose<sup>82</sup>



ESQUEMA 6.9 - Síntese de α-propargil-piranoose.

Em um balão de uma via contendo uma solução de 6-(acetoximetil)piranose-tetra-acetato (1,95 g, 5 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (d = 1,15 g/mL, V = 0,925 mL). Agitou-se o frasco de reação em temperatura ambiente por 24 horas. Em seguida, adicionou-se 7 mmol de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (3 x 50 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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 (7:3).

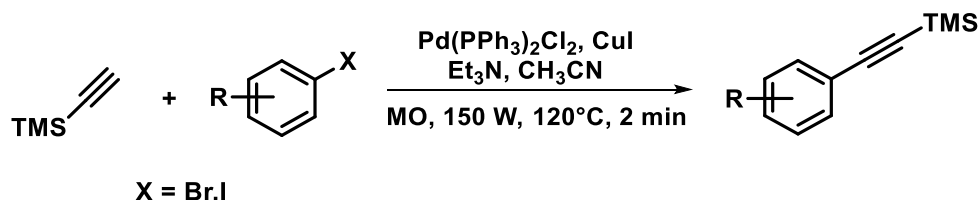
#### 6.2.10 Procedimento para a síntese do propargil colesterol<sup>83</sup>



ESQUEMA 6.10 - 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 sob pressão reduzida. Para o sólido residual, foi adicionado 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, o qual foi lavado com uma solução de NaCl saturado (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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 (9:1).

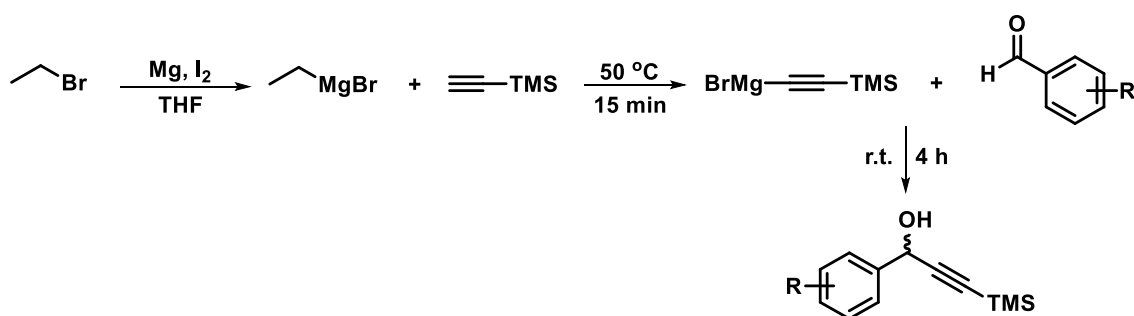
### 6.2.11 Acoplamento do tipo sonogashira de brometo e iodeto de arila com trimetilsililacetileno, por meio de microondas e catalisado por paládio e cobre<sup>59</sup>



ESQUEMA 6.11 - Síntese de alcino protegido por trimetilsilano.

Para a síntese de 1-aryl-2-(trimetilsilil)acetileno, em um tubo de vidro selado de 10 mL contendo os reagentes (brometo ou iodeto de arila) (1,5 mmol), trimetilsililacetileno (1,5 mmol), trietilamina (7,5 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mol %), CuI (10 mol %), e acetonitrila (1 mL) foi colocado no reator de microondas e irradiado por 2 min, a 120 °C a potência 150 W. Após resfriamento à temperatura ambiente, o tubo foi removido do rotor. A mistura de reação foi combinada com diclorometano (30 mL) e água (30 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com água (2x30 mL), seca sobre sulfato de sódio, e concentrada. Purificação por cromatografia em coluna, eluindo com hexano:acetato (98:2). Então foram obtidos os 1-aryl-2-(trimetilsilil)acetilenos (**5a-5o**) como óleos coloridos ou sólidos.

### 6.2.12 Síntese do Álcool Propargílico Protegido Racêmico.<sup>61</sup>

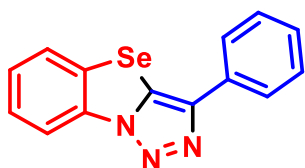


ESQUEMA 6.12 - Síntese do Álcool Propargílico Protegido Racêmico.



Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio adiciona-se o Magnésio (0,243g – 10 mmol) e uma ponta de espátula de I<sub>2</sub>. Com o auxílio de um soprador de ar quente, aquece-se o balão até que se observe a liberação de um gás roxo. Dando sequência, adiciona-se um pouco de THF (apenas o suficiente para formar uma dispersão de magnésio no balão) e em seguida, adiciona-se gota-a-gota uma solução de bromo etano (1,1g – 10,1 mmol) em THF previamente preparada em um balão fechado. Após todo o magnésio ser consumido, adiciona-se o etiniltrimetilsilano (10 mmol) lentamente. Nesse ponto, a reação é aquecida a 50°C durante 15 min utilizando um banho de óleo. Dando sequência, adicionou-se o aldeído (10 mmol) e a reação se processa por 4h. Sob banho de gelo, adiciona-se uma solução saturada de cloreto de amônio (20 mL) e a mistura é extraída 3 vezes utilizando acetato de etila (3x 10 mL). O produto é purificado mediante cromatografia em coluna com sílica e hexano e acetato de etila como solvente (9:1), levando a bons rendimentos.

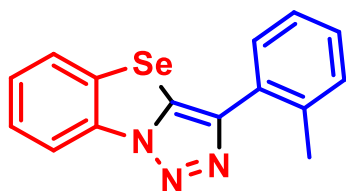
### 6.3 Caracterização dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazóis substituídos (3a-w)



#### 3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol

**(3a):** Rendimento: 97%; Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); p.f.: 193-195 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,31 (d, *J* =

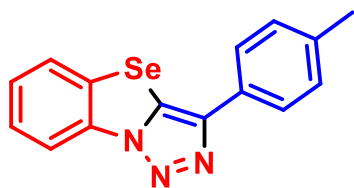
8,1 Hz, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 4H), 7,59 (t, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 3H), 7,37 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141,69, 132,46, 130,34, 130,25, 129,19, 128,07, 127,68, 127,56, 126,64, 125,53, 116,08 ppm. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>Se calculado: 300,0035, experimental: 300,0061.



#### 3-(*o*-toluid)benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-

**c][1,2,3]triazol (3b):** Rendimento: 90%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); p.f.: 152-154 °C. <sup>1</sup>H NMR (400

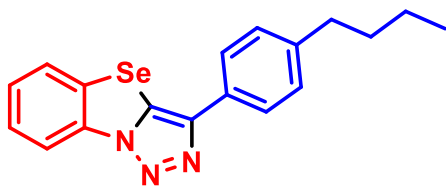
MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,57 – 7,54 (m, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 3H), 2,58 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 142,36, 136,81, 132,73, 131,34, 130,35, 129,60, 128,88, 128,56, 127,59, 127,52, 127,49, 126,26, 116,06, 21,46 ppm. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>Se calculado: 314,0191, experimental: 314,0222.



#### 3-(*p*-toluid)benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-

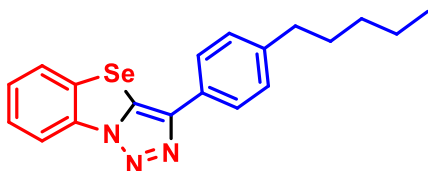
**c][1,2,3]triazol (3c):** Rendimento: 80%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); p.f.: 169-172 °C. <sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 2H), 7,53 – 7,44 (m, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141,78, 137,96, 132,49, 130,37, 129,84, 127,60, 127,55, 127,46, 125,44, 116,02, 21,48 ppm. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>Se calculado: 314,0191, experimental: 314,0214.



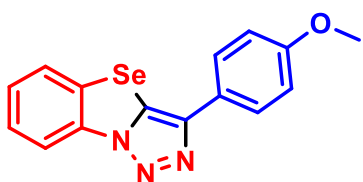
**3-(4-butylfenil)benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (3d):** Rendimento: 99%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna:

(Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 136-138 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,68 – 2,63 (m, 2H), 1,64 (p, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,44 – 1,34 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 142,97, 141,77, 132,44, 130,35, 129,19, 129,10, 127,55, 127,53, 127,42, 126,15, 125,92, 125,41, 115,96, 35,57, 33,65, 22,44, 14,09 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>Se calculado: 356,0661, experimental: 356,0676.



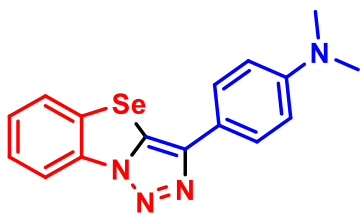
**3-(4-pentilfenil)benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (3e):** Rendimento: 99%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna:

(Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 139-141 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,29 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,69 – 2,62 (m, 2H), 1,66 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,37 – 1,33 (m, 4H), 0,93 – 0,89 (m, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 143,03, 141,80, 132,46, 130,36, 129,20, 127,44, 125,93, 125,43, 115,99, 35,86, 31,58, 31,21, 22,67, 14,17 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>Se calculado: 370,0818, experimental: 370,0834.

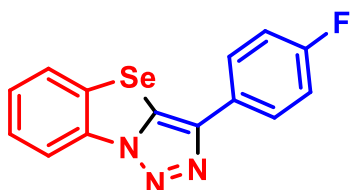


**3-(4-metoxifenil)benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (3f):** Rendimento: 99%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 154-156 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ

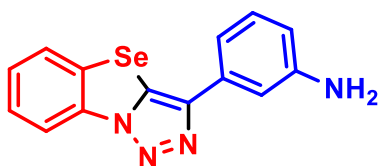
8,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 159,49, 141,62, 132,51, 130,32, 127,60, 127,57, 127,45, 126,85, 122,95, 116,00, 114,59, 55,50 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OSe calculado: 330,0141, experimental: 330,0176.



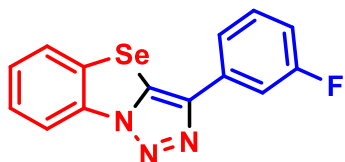
**4-(benzo[4,5][1,3]selenazol[3,2-c][1,2,3]triazol-3-yl)-N,N-dimetilanilina (3g):** Rendimento: 79%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 155-157 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (t, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,01 (s, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 149,04, 141,08, 131,42, 129,23, 126,39, 126,31, 126,12, 125,40, 123,44, 117,26, 114,76, 111,60, 39,46 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>Se calculado: 343,0457, experimental: 343,0460.



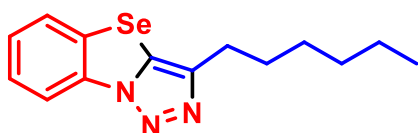
**3-(4-fluorofenil)benzo[4,5][1,3]selenazol[3,2-c][1,2,3]triazol (3h):** Rendimento: 68%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 187 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,86 – 7,77 (m, 3H), 7,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 163,74, 161,28, 140,92, 132,46, 130,26, 127,76, 127,65, 127,29, 127,21, 126,53, 126,31, 116,35, 116,13 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>Se calculado: 317,9941, experimental: 317,9955.



**3-(benzo[4,5][1,3]selenazol[3,2-c][1,2,3]triazol-3-yl)anilina (3i):** Rendimento: 74%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 190-192 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,29 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 6,70 – 6,65 (m, 2H), 3,82 (s, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 147,23, 141,83, 132,52, 131,21, 130,37, 130,14, 127,65, 127,57, 127,51, 116,32, 116,08, 115,85, 114,93, 112,52, 111,93 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>Se calculado: 315,0144, experimental: 315,0156.



**3-(3-fluorofenil)benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (3j):** Rendimento: 77%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 197-199 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8,35 – 8,29 (m, 2H), 7,70 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 4H), 7,28 – 7,22 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO)** δ 131,73, 131,63, 130,98, 129,11, 127,92, 127,81, 121,16, 115,26, 114,83, 114,63, 111,43, 111,20. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>Se calculado: 317,9941, experimental: 317,9959.

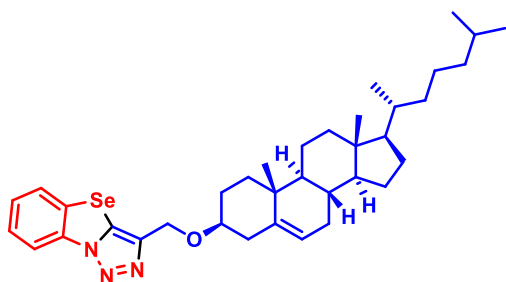


**3-hexilbenzo[4,5][1,3]selenazol[3,2-c][1,2,3]triazol (3k):** Rendimento: 88%, Oléo marrom, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,15 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (d, 1H), 2,85 – 2,79 (m, 2H), 1,68 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,41 – 1,21 (m, 6H), 0,82 (t, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 142,45, 132,63, 130,07, 128,67, 127,45, 127,16, 115,75, 31,59, 29,00, 28,62, 25,84, 22,61, 14,11 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>Se calculado: 308,0661, experimental: 308,0676.



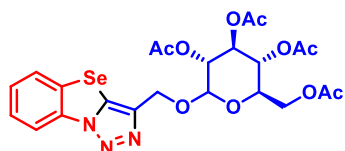
**3-(benzo[4,5][1,3]selenazol[3,2-c][1,2,3]triazol-3-il)propan-1-ol (3l):** Rendimento: 66%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 90-92 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (t, 1H), 3,75 (t, *J* = 6,1 Hz, 3H), 3,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,03 (m, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 141,67, 132,67, 131,56, 131,40, 130,28, 129,38, 129,28, 127,63, 127,56, 127,38, 115,86, 61,65, 31,27, 22,31 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OSe calculado: 282,0140, experimental: 282,0155.





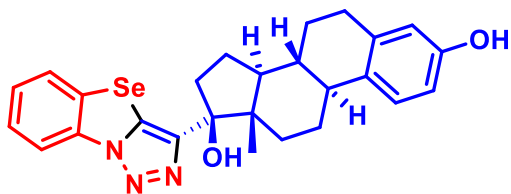
**3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimetil-17-((R)-6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecaiidro-1H-ciclopenta[a]phenanthren-3-**

**il)oxi)metil)benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazole (3s):** Rendimento: 67%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 143-145 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 5,36 (t, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,45 (ddd, *J* = 13,1, 4,7, 2,3 Hz, 1H), 2,33 – 2,26 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 4H), 1,90 – 1,77 (m, 3H), 1,60 – 1,22 (m, 17H), 1,19 – 0,84 (m, 30H), 0,67 (s, 4H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 140,98, 140,54, 132,65, 130,84, 128,96, 127,59, 127,29, 122,15, 115,88, 79,12, 62,20, 56,84, 56,23, 50,23, 42,42, 39,86, 39,63, 39,12, 37,21, 36,97, 36,29, 35,91, 32,04, 31,98, 29,83, 28,41, 28,14, 24,41, 23,94, 22,70, 21,19, 19,53, 18,84, 11,98 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** para C<sub>36</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>OSe calculado: 622,3273, experimental: 622,3287.



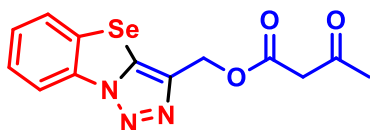
**(2R,3R,4S,5R)-2-(acetoximetil)-6-(benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol-3-ilmetoxi)tetraiidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato**

**(3t):** Rendimento: 57%, Óleo marrom, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1). **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 5,20 – 5,16 (m, 1H), 5,15 – 5,06 (m, 3H), 5,01 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 12,4, 4,9 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 12,3, 2,3 Hz, 1H), 3,76 (ddd, *J* = 9,7, 4,8, 2,3 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,99 (s, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 170,71, 170,23, 169,47, 138,44, 132,40, 130,52, 130,43, 129,52, 129,48, 127,52, 127,36, 126,34, 124,18, 115,85, 99,54, 72,83, 72,01, 71,14, 68,25, 63,18, 61,84, 20,84, 20,78, 20,62 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>Se calculado: 584,0779, experimental: 584,0799.



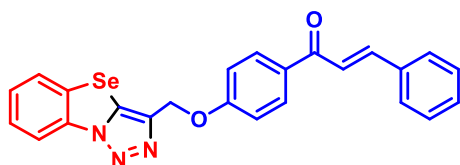
(8R,9S,13S,14S,17S)-17-(benzo[4,5][1,3]selenazol-3-yl)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-

**6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol (3u):** Rendimento: 88%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); p.f.: 188-190 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8,96 (s, 1H), 8,22 – 8,12 (m, 2H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,59 – 6,37 (m, 3H), 5,69 (s, 1H), 2,92 – 2,66 (m, 3H), 2,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,19 – 1,75 (m, 9H), 1,57 – 1,21 (m, 9H), 0,98 (s, 4H), 0,70 – 0,59 (m, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO):** δ 154,86, 149,29, 137,12, 132,02, 131,41, 130,36, 130,11, 128,75, 127,22, 127,16, 125,96, 114,88, 114,77, 112,64, 81,27, 79,17, 78,96, 78,63, 48,04, 47,06, 43,16, 36,85, 32,30, 29,25, 27,22, 25,97, 23,76, 14,29 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Se calculado: 494,1443, experimental: 494,1362.



**benzo[4,5][1,3]selenazol-3-ylmetil 3-oxobutanoato (3v):** Rendimento: 43%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna:

(Hexano/AcOEt – 9/1); p.f.: 119-121 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,25 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 200,15, 168,12, 137,26, 132,76, 132,36, 130,95, 127,66, 127,43, 116,05, 59,07, 49,79, 30,42. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se calculado: 338,0039, experimental: 338,0050.



(E)-1-(4-(benzo[4,5][1,3]selenazol-3-ylmetoxi)fenil)-3-

**fenilprop-2-en-1-ona (3w):** Rendimento: 19%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); p.f.: 163-165 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,27 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,08 – 8,03 (m, 3H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,65 – 7,62 (m, 3H), 7,59 – 7,55 (m, 2H), 7,43 – 7,39 (m, 6H), 7,13 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,52 (s, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 188,82, 161,80, 144,39, 138,28,

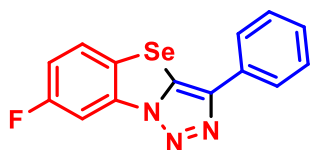


135,09, 131,96, 131,60, 131,05, 130,56, 129,07, 128,53, 127,71, 127,55, 124,51, 123,70, 121,87, 121,83, 116,07, 114,75, 62,77 ppm. **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$   $[M + H]^+$  para  $C_{24}H_{17}N_3O_2Se$  calculado: 460,0560, experimental: 460,0575.

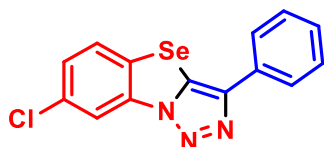
#### 6.4 Caracterização dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazóis substituídos (4a-d)



**6-metil-3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazole (4b):** Rendimento: 60%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 197-199 °C.  **$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  8,18 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,87 – 7,81 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,37 (q,  $J = 8,1, 7,4$  Hz, 2H), 2,50 (s, 3H) ppm.  **$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  140,50, 136,88, 129,21, 128,02, 127,58, 126,85, 126,36, 124,39, 114,46, 20,40 ppm. **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$   $[M + H]^+$  para  $C_{15}H_{11}N_3Se$  calculado: 314,0191, experimental: 314,0197.

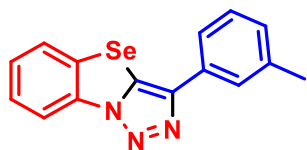


**7-fluoro-3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (4c):** Rendimento: 52%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 168-170 °C.  **$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  8,06 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,88 – 7,75 (m, 3H), 7,51 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,22 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H) ppm.  **$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  130,06, 129,79, 129,27, 128,67, 128,58, 128,26, 126,30, 126,07, 125,59, 124,84, 115,70, 115,46, 104,25, 103,98 ppm. **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$   $[M + H]^+$  para  $C_{14}H_8FN_3Se$  calculado: 317,9941, experimental: 317,9951.

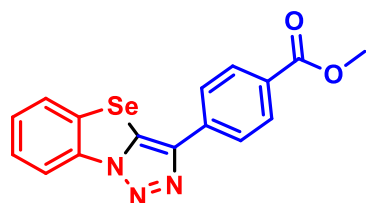


**7-cloro-3-fenilbenzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (4d):** Rendimento: 4,6%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 190-192 °C.  **$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  8,27 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 2H), 7,69 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,45 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,39 (d,  $J = 8,5, 2,0$  Hz, 1H), 7,32 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H) ppm.  **$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  136,84, 134,20, 133,20, 133,07, 130,02, 129,29, 128,37, 128,31, 127,90, 125,61, 116,49 ppm. **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$   $[M + H]^+$  para  $C_{14}H_8ClN_3Se$  calculado: 333,9642, experimental: 333,9655.

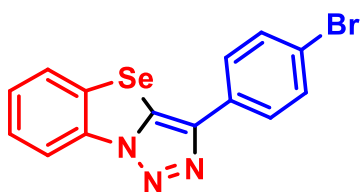
## 6.5 Caracterização dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazóis substituídos (6a-o)



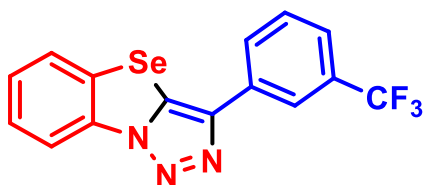
**3-(m-toluil)benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (6c):** Rendimento: 83%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); p.f.: 149-151 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,56 – 7,54 (m, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 3H), 2,58 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 142,34, 136,78, 132,70, 131,33, 130,33, 129,58, 128,86, 128,54, 127,56, 127,50, 127,48, 126,24, 116,03, 21,45 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>Se calculado: 314,0191, experimental: 314,0223.



**4-(benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol-3-il)benzoato (6f):** Rendimento: 21%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); p.f.: 202-204 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,20 – 8,17 (m, 2H), 7,93 – 7,90 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 3,96 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 166,88, 134,61, 131,63, 130,59, 130,44, 129,36, 127,91, 127,81, 127,62, 125,85, 125,28, 116,25, 52,38 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Se calculado: 358,0089, experimental: 358,0128.



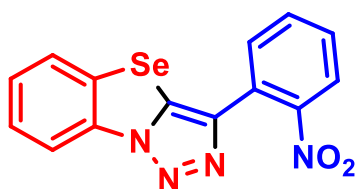
**3-(4-bromofenil)benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (6h):** Rendimento: 19%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); p.f.: 195-198 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,65 – 7,60 (m, 3H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 140,80, 132,36, 130,33, 129,29, 127,84, 127,73, 127,61, 127,03, 121,89, 116,20. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>Se calculado: 377,9137, experimental: 377,9174.



**3-(3-(trifluorometil)fenil)benzo[4,5][1,3]**

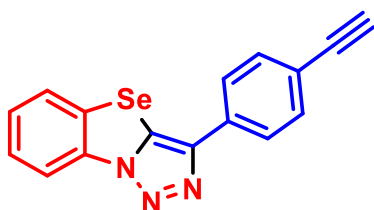
**selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (6k):**

Rendimento: 50%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); p.f.: 199-202 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 – 7,94 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 3H), 7,49 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 140,49, 132,42, 131,89, 131,57, 131,24, 130,27, 129,73, 128,58, 128,20, 127,91, 127,83, 127,63, 125,49, 124,62, 122,78, 122,30, 120,07, 116,27 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** para C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Se calculado: 367,9908, experimental: 367,9945.



**3-(2-nitrofenil)benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (6l):**

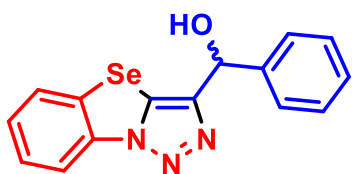
Rendimento: 50%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); p.f.: 185 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,33 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,01 – 7,95 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 148,08, 137,57, 133,05, 132,49, 131,75, 130,64, 129,23, 127,83, 127,70, 127,37, 125,14, 124,78, 116,28 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Se calculado: 344,9886, experimental: 344,9916.



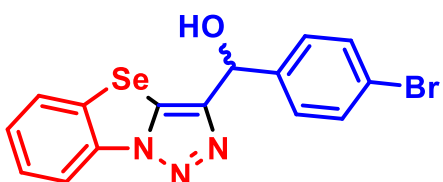
**3-(4-etinilfenil)benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (6m):**

Rendimento: 10%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); p.f.: XX °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,65 – 7,60 (m, 3H), 7,49 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,16 (s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 141,04, 132,99, 132,43, 130,66, 130,35, 127,84, 127,61, 125,34, 121,59, 116,20, 83,57, 78,24 ppm. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** para C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>Se calculado: 324,0035, experimental: 324,0065.

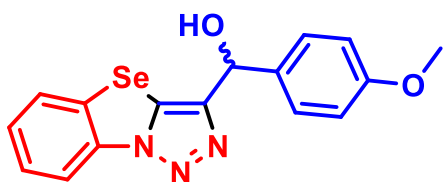
## 6.6 Caracterização dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol-3-ilmetanóis substituídos (8a-e)



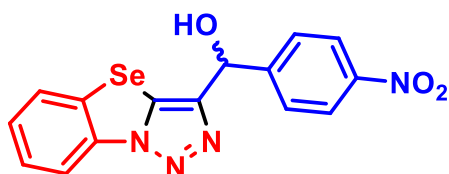
**benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol-3-il(fenil)metanol (8a):** Rendimento: 80%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 124-127 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,17 (d, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 2H), 7,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 3,04 (s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 145,40, 141,70, 132,77, 131,22, 129,36, 128,74, 127,68, 127,61, 127,53, 126,78, 116,08, 69,11 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OSe calculado: 330,0141, experimental: 330,0186.



**benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol-3-il(4-bromofenil)metanol (8b):** Rendimento: 63%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 145-147 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 3H), 7,43 – 7,38 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 3,48 (s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 140,26, 132,43, 132,15, 131,91, 131,61, 130,78, 128,23, 127,57, 127,41, 122,40, 115,89, 68,39 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>OSe calculado: 407,9242, experimental: 407,9257.



**benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol-3-il(4-metoxifenil)metanol (8c):** Rendimento: 45%, Óleo amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1). **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,36 (t, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 159,59, 133,45, 132,45, 131,49, 131,29, 130,88, 129,31, 129,21, 128,86, 128,21, 127,27, 127,14, 115,67, 114,26, 68,44, 55,38 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Se calculado: 360,0246, experimental: 360,0256.



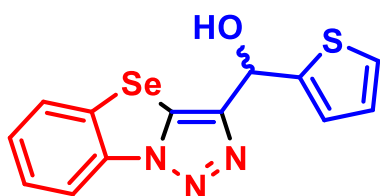
**benzo[4,5][1,3]selenazol[3,2-**

**c][1,2,3]triazol-3-yl(4-nitrofenil)metanol (8d):**

Rendimento: 70%, Sólido amarelado,

Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt –

9/1); **p.f.:** 175-177 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,18 (dd, *J* = 14,4, 8,0 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO)** δ 150,76, 146,89, 144,64, 131,02, 128,90, 127,58, 127,50, 123,72, 114,90, 66,86. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Se calculado: 374,9991, experimental: 375,0003.



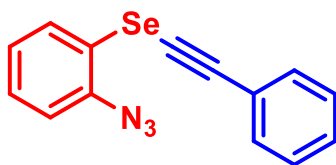
**benzo[4,5][1,3]selenazol[3,2-c][1,2,3]triazol-**

**3-yl(thiophen-2-yl)metanol (8e):** Rendimento: 53%,

Óleo roxo, Cromatografia em coluna:

(Hexano/AcOEt – 9/1). **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,**

**CDCl<sub>3</sub>):** **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** SEM RMN DEVIDO DEGRADAÇÃO  
**HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>OSse calculado: 335,9704, experimental: 335,9717.



**(2-azidofenil)(feniletinil)selano (9a)**

Rendimento: 68%, Sólido amarelado, Cromatografia

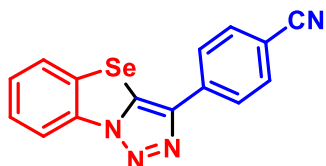
em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **p.f.:** 191-193 °C. **<sup>1</sup>H**

**NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*)** δ 7,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H),

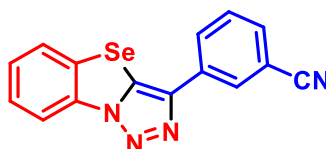
7,54 (dd, *J* = 5,9, 2,6 Hz, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 4H), 7,20 – 7,10 (m, 2H). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>Se calculado: 300,0035, experimental: 300,0045.

## 6.7 Caracterização dos benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazóis substituídos SEM RMN\* (6i, 6j, 6n, 6o, 6g)

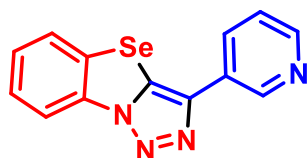
\*Baixa massa/insolubilidade/degradação (porém identificado por <sup>1</sup>H e HRMS)



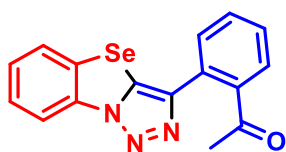
**4-(benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol-3-il)benzonitrila (6i):** Rendimento: 8%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>Se calculado: 324,9987, experimental: 325,0024.



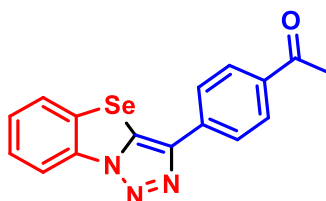
**3-(benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol-3-il)benzonitrila (6j):** Rendimento: 10%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>Se calculado: 324,9987, experimental: 325,0022.



**3-(piridin-3-il)benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol (6n):** Rendimento: 21%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>Se calculado: 300,9987, experimental: 301,0017.



**1-(2-(benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol-3-il)fenil)etan-1-ona (6o):** Rendimento: 19%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OSe calculado: 342,0141, experimental: 342,0142.



**1-(4-(benzo[4,5][1,3]selenazolo[3,2-c][1,2,3]triazol-3-il)fenil)etan-1-ona (6g):** Rendimento: 9%, Sólido amarelado, Cromatografia em coluna: (Hexano/AcOEt – 9/1); **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OSe calculado: 342,0141, experimental: 342,0141.



# **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Saini, M. S.; Kumar, A.; Dwivedi, J.; Singh, R. A review: Biological significances of heterocyclic compounds. ISSN: 0975-9492, IJPSR, 4, 3, 66-77, 2013.
- 2 - Kumar N, Goel N. Heterocyclic Compounds: Importance in Anticancer Drug Discovery. *Anticancer Agents Med Chem.* 22, 2022.
- 3 - Heravi, M. M., & Zadsirjan, V.; Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview; *RSC Advances*, 10, 72, 44247–44311, Royal Society of Chemistry, 2020.
- 4 - QUIN. L. D.; TYRELL. J. A.; *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*, Wiley, 2010.
- 5 - Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M, L, G.; Cunha, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Quím. Nova.*, 29, 3, 569-579, 2006.
- 6 - Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorg. Chem.*, 71, 30-54, 2017.
- 7 - Tron, G.C.; Pirali, T.; Billington, R.A.; Canonico, P.L.; Sorba, G.; Genazzani, A.A. Click Chemistry Reactions in Medicinal Chemistry: Applications of the 1,3-dipolar Cycloaddition Between Azides and Alkynes. *Med. Res. Rev.* 28, 2, 278-308, 2008.
- 8 - Lessa, R. C. S. Núcleos 1,2,3-Triazólicos como uma Versátil Ferramenta para a Obtenção de Novos Compostos Bioativos: uma Visão Geral. *Rev. Virtual Quim.*,13, 1, 2021.

- 9 - Hou, J.; Liu, X.; Shen, J.; Zhao, G.; Wang, P.G. The impact of click chemistry in medicinal chemistry. *Expert Opin. Drug Discov.*, 7, 6, 489-501, 2012.
- 10 - 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*, 44, 2, 235-255, 2021.
- 11 - Freitas, L.B.O.; Ruela, F.A.; Pereira, G.R.; Alves, R.B.; Freitas, R.P. A reação "Click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Quim. Nova.*, 34,10, 1791-1804, 2011.
- 12 - Lei Zhu, Christopher J. Brassard, Xiaoguang Zhang, P. M. Guha, Ronald J. Clark, On the Mechanism of Copper(I)-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition, *Chem. Rec.* 16, 1501–1517, 2016.
- 13 - Michael, A. von., Ueber die Einwirkung von Diazobenzolimid anf Acet y lendicarbonsauremethylester. *J. Prakt. Chem.* 46, 94, 1893.
- 14 - Gothelf, K. V; Jørgensen, K. A. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.*, 98, 2, 863-909, 1998.
- 15 - 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.*, 67, 9, 3057-3064 2002.
- 16 - 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 Chem. Int. Ed. Engl.* 41, 14, 2596-2599, 2002.
- 17 - Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science*, 340, 457-460, 2013.

18 - Schulze, B.; Schubert, U. S. Beyond Click Chemistry – Supramolecular Interactions of 1,2,3-Triazoles. *Chem. Soc. Rev.*, 43, 8, 2522-71, 2014.

19 - Duarte, L. F. B.; Nascimento, N. M.; Perin, G.; Luque, R.; Alves, D.; Schumacher, R. F. *ChemistrySelect*, 2, 6645 - 6649, 2017.

20 - Zhang, Li.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. J. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 15998-15999, 2005.

21 - Johansson, J.R.; Beke-Somfai, T.; Stalsmeden, A.S.; Kann, N. Ruthenium-Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition Reaction: Scope, Mechanism, and Applications. *Chem. Rev.*, 116, 14726–14768, 2016.

22 - Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. J. Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 8923–8930, 2008.

23 - Grecian, S., Fokin, V. v.; Ruthenium-catalyzed cycloaddition of nitrile oxides and alkynes: Practical synthesis of isoxazoles. *Angew Chem. Int. Ed.*, 47(43), 8285–8287, 2008.

24 - Boz E., Tüzün, N.S.; Reaction mechanism of ruthenium-catalyzed azidealkyne cycloaddition reaction: A DFT study. *J. Organomet. Chem.* 724, 167-176, 2013.

25 - Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. Organocatalytic Enamide–Azide Cycloaddition Reactions: Regiospecific Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted-1,2,3-Triazoles. *Chem. Eur. J.*, 17, 3584 – 3587, 2011.

26 - Alves, D.; Goldani, B.; Lenardão, E.J.; Perin, G.; Schumacher, R.F.; Paixão, M. Copper Catalysis and Organocatalysis Showing the Way: Synthesis of

Selenium-containing Highly Functionalized 1,2,3-Triazoles. *Chem. Rec.*, 17, 1–17, 2017.

27 - Lima, C. G. S.; Ali, A.; Berkel, S. S. v.; Westermann, B.; Paixão, M. W. “Emerging Approaches for the Synthesis of Triazoles: Beyond Metal-Catalyzed and Strain-Promoted Azide-Alkyne Cycloaddition”. *Chem. Commun.*, 51, 10784–10796, 2015.

28 - Tatevosyan, S. S., Kotovshchikov, Y. N., Latyshev, G. v., Lukashev, N. v., & Beletskaya, I. P.; Facile Access to Triazole-Fused 3,1-Benzoxazines Enabled by Metal-Free Base-Promoted Intramolecular C-O Coupling. *Synthesis (Germany)*, 542, 369–377, 2022.

29 - John, J., Thomas, J., Parekh, N., Dehaen, W.; Tandem organocatalyzed Knoevenagel condensation/1,3-dipolar cycloaddition towards highly functionalized fused 1,2,3-triazoles. *Eur. J. Org. Chem.*, 22, 4922–4930, 2015.

30 - Kumar, H., Dhameja, M., Rizvi, M., & Gupta, P.; Progress in the Synthesis of Fused 1,2,3-Triazoles. *ChemistrySelect*, 6, 20, 4889–4947, 2021.

31 - Santiago, J. V., Burtoloso, A. C. B. Synthesis of Fused Bicyclic [1,2,3]-Triazoles from  $\gamma$ -Amino Diazoketones. *ACS Omega*, 4, 1, 159–168, 2019.

32 - K. R. Senwar, P. Sharma, T. S. Reddy, M. K. Jeengar, V. L. Nayak, V. G. M. Naidu, A. Kamal, N. Shankaraiah, Spirooxindole-derived morpholine-fused-1,2,3-triazoles: Design, synthesis, cytotoxicity and apoptosis inducing studies *Eur. J. Med. Chem.*, 102, 413–424, 2015.

33 - Guo, T.; Li, Z.; Bi, L.; Fan, L.; Zhang, P. “Recent advances in organic synthesis applying elemental selenium”. *Tetrahedron* 112, 132752, 2022.

34 - Kieliszek, M.; Bano, I.; Zare, H. A Comprehensive Review on Selenium and Its Effects on Human Health and Distribution in Middle Eastern Countries. *Biol. Trace Elem. Res.*, 200, 3, 971–987, 2021.

35 - Ma, Y-T.; Liu, M-C.; Zhou, Y-B.; Wu, H-Y. Synthesis of Organoselenium Compounds with Elemental Selenium. *Adv. Synth. Catal.*, 363, 5386–5406, 2021.

36 - Cera, G.; Ackermann, L. Weak O-Assistance Outcompeting Strong N,N-Bidentate Directing Groups in Copper-Catalyzed C–H Chalcogenation. *Chem. Eur. J.*, 22, 8475-478, 2016.

37 - Back, T.G.; Bethell, R.J.; Parvez, M.; Taylor, J.A.; Wehrli, D. Cycloaddition Reactions of 1-Phenylseleno-2-(p-toluenesulfonyl)ethyne. *J.Org. Chem.*, 64, 20, 7426-7432, 1999.

38 - Saraiva, M.T.; Seus, N.; Souza, D.; Rodrigues, O.E.D.; Paixão, M.W.; Jacob, R.G.; Lenardão, E.J.; Perin, G.; Alves, D. Synthesis of [(Arylselanyl)alkyl]-1,2,3-triazoles by Copper-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of (Arylselanyl)alkynes with Benzyl Azides. *Synthesis*, 44, 13, 1997–2004, 2012.

39 - Ding, S.; Jia, G.; Sun, J. Iridium-Catalyzed Intermolecular Azide-Alkyne Cycloaddition of Internal Thioalkynes under Mild Conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 7, 1877–1880, 2014.

40 - Stefani, H.A.; Leal, D.M.; Manarin, F. 4-Organochalcogenoyl-1H-1,2,3-triazoles: synthesis and functionalization by a nickel-catalyzed Negishi cross-coupling reaction. *Tetrahedron Lett.*, 53, 6495-6499, 2012.

41 - Begini, F.; Balaguez, R.A.; Larroza, A.; Lopes, E.F.; Lenardão, E.J.; Santi, C.; Alves, D. Synthesis of 4-Arylselanyl-1H-1,2,3-triazoles from Selenium-Containing Carbinols. *Molecules*, 26, 2224, 2021.

42 - Cui, F-h.; Chen, J.; Mo, Z-y.; Su, S-x.; Chen, Y-y.; Ma, X-l.; Tang, H-t.; Wang, H-s.; Pan, Y-m.; Xu, Y-l. "Copper-Catalyzed Decarboxylative/Click Cascade Reaction: Regioselective Assembly of 5-Selenotriazole Anticancer Agents". *Org. Lett.*, 20, 925–929, 2018.

43 – Malnuit, V., Duca, M., Manout, A., Bougrin, K., & Benhida, R.; Tandem azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition/electrophilic addition: A concise three-component route to 4,5-disubstituted triazolyl-nucleosides. *Synlett*, 13, 2123–2128, 2009

44 - Yamada, M.; Matsumura, M.; Takino, F.; Murata, Y.; Kurata, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Kakusawa, N.; Yasuike, S. Synthesis of Fully Functionalized 5-Selanyl-1,2,3-triazoles: Copper-Catalysed Three-Component Reaction of Ethynylstibanes, Organic Azides, and Diaryl Diselenides. *Eur. J. Org. Chem.*, 2, 170-177, 2018.

45 - Yamada, M.; Matsumura, M.; Sakaki, E.; Yen, S-y.; Kawahata, M.; Hyodo, T.; Yamaguchi, K.; Murata, Y.; Yasuike, S. Copper-catalyzed three-component reaction of ethynylstibanes, organic azides, and selenium: A simple and efficient synthesis of novel selenides and diselenides having 1,2,3-triazole rings. *Tetrahedron*, 75, 10, 1406-1414, 2019.

46 - Zhang, L-L.; Li, Y-T.; Gao, T.; Guo, S-S.; Yang, B.; Meng, Z-H.; Dai, Q-P.; Xu, Z-B.; Wu, Q-P. Efficient Synthesis of Diverse 5-Thio- or 5-Selenotriazoles: One-Pot Multicomponent Reaction from Elemental Sulfur or Selenium. *Synthesis*, 51, 22, 4170-4182, 2019.

47 - Wang, X-X.; Sun, B-X.; Zhao, Z-W.; Chen, X.; Xia, W-J.; Shen, Y.; Lia, Y-M. Copper-Catalyzed Four-Component Cascade Reaction for the Construction of Triazoles Bearing  $\beta$ -Hydroxy Chalcogenides. *Adv. Synth. Catal.*, 364, 1, 165-171, 2022.

48 - Wang, W.; Peng, X.; Wei, F.; Tung, C-H; Xu, Z. Copper(I)-Catalyzed Interrupted Click Reaction: Synthesis of Diverse 5-Hetero-Functionalized Triazoles. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 2, 649-653, 2016.

49 - Wang, W.; Lin, Y.; Ma, Y.; Tung, C-H.; Xu, Z. Copper(I)-Catalyzed Three-Component Click/Persulfuration Cascade: Regioselective Synthesis of Triazole Disulfides. *Org. Lett.*, 20, 10, 2956–2959, 2018.

50 - Reddy, R.J.; Waheed, M.; Kumari, A.H.; Krishna, G.R. Interrupted CuAAC-Thiolation for the Construction of 1,2,3-Triazole-Fused Eight-Membered Heterocycles from O-N-Propargyl derived Benzyl Thiosulfonates with Organic Azides. *Adv. Synth. Catal.*, 364, 2, 319-325, 2022.

51 - Engman, L., Persson, J.; Improved preparation of diaryl ditellurides. *J. Organomet. Chem.*, 388, 1-2, 71-74, 1990.

52 - Engman, L., Stem, D., Cotgreave, I. A., & Anderssons, C. M.; Thiol Peroxidase Activity of Diaryl Ditellurides As Determined by a  $^1\text{H}$  NMR Method. *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 25, 9737–9743, 1992.

53 - Singh, D.; Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L.; An Efficient One-Pot Synthesis of Symmetrical Diselenides or Ditellurides from Halides with CuO Nanopowder/Se or Te/Base. *Org. Letters*, 12,15, 3288–3291, 2010.

- 54 - Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L.; Synthesis of azido arylselenides and azido aryldiselenides: a new class of selenium–nitrogen compounds. *Tetrahedron Lett.*, 51, 26, 3364–3367, 2010.
- 55 - Schwab, R. S.; Andrade, F. C. D.; Pugnali, L.V. B. L.; Betim, H. L. I.; Vani, J. F.; Schpector, J. Z. A Straightforward Sequential Approach for the Enantioselective Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Arylmethanol-1,2,3-Triazoles. *Eur. J. Org. Chem.*, 40, 5467-5476, 2018.
- 56 - L'ABBE, G. Decomposition and addition reactions of organic azides *Chem. Rev.* 69, 345-363, 1969.
- 57 - SCRIVEN, E. F. V.; TURNBULL, K. Azides: their preparation and synthetic uses. *Chem. Rev.* 88, 297-368, 1988.
- 58 - Bräse, S., Gil, C., Knepper, K., Zimmermann, V.; Organic azides: An exploding diversity of a unique class of compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 33, 5188-5240, 2005.
- 59 - Lei, Y.; Hu, T.; Wu, X.; Wu, Y.; Xiang, H.; Sun, H.; You, Q.; Zhang, X.; Microwave-assisted copper- and palladium-catalyzed sonogashira-type coupling of aryl bromides and iodides with trimethylsilylacetylene. *Tetrahedron Lett.*, 57, 1100–1103, 2016.
- 60 - BAUER, T. "Enantioselective Dialkylzinc-Mediated Alkynylation, Arylation and Alkenylation of Carbonyl Groups". *Coord. Chem. Rev.*, 299: 83– 150, 2015.
- 61 - Madu, C. E.; Rasika Dias, H. V.; Lovely, C. J.; Steric buttressing in the Pauson-Khand reactions of benzyl enynes. *Tetrahedron*, 73, 6118-6137, 2017.



62 - Harris, C. F., Kuehner, C. S., Bacsa, J., Soper, J. D.; Photoinduced Cobalt(III)-Trifluoromethyl Bond Activation Enables Arene C-H Trifluoromethylation. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 5, 1311–1315, 2018.

63 – Xavier, M. C.D.F.; Goldani, B.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Schneider, P. H.; Alves, D.; Silver-Catalyzed Direct Selenylation of Terminal Alkynes through C-H Bond Functionalization. *J Mol Catal A Chem*, 427, 73–79, 2017.

64 - Ricordi, V. G., Thurow, S., Penteado, F., Schumacher, R. F., Perin, G., Lenardão, E. J., Alves, D.; Copper-catalyzed direct arylselenation of anilines by C-H bond cleavage. *Adv. Synth. Catal.*, 357(5), 933–939, 2015.

65 - Oliveira, D. H., Aquino, T. B., Nascimento, J. E. R., Perin, G., Jacob, R. G., Alves, D.; Direct Synthesis of 4-Organylselanylpyrazoles by Copper- Catalyzed One-Pot Cyclocondensation and C-H Bond Selenylation Reactions. *Adv. Synth. Catal.*, 357, 18, 4041–4049, 2015.

66 - Ren, K., Wang, M., Wang, L.; Lewis acid  $\text{InBr}_3$ -catalyzed arylation of diorgano diselenides and ditellurides with arylboronic acids. *Org. Biomol. Chem.*, 7, 23, 4858–4861, 2009.

67 - BROTHERTON, W. S.; MICHAELS, H. A.; SIMMONS, J. T.; CLARK, R. J.; DALAL, N. S.; ZHU, L. Apparent Copper (II)-Accelerated Azide-Alkyne Cycloaddition. *Org. Lett.*, 11, 21, 4954–4957, 2009.

68 - KIRAI, N.; YAMAMOTO, Y. Homocoupling of Arylboronic Acids Catalyzed by 1,10-Phenanthroline-Ligated Copper Complexes in Air. *Eur. J. Org. Chem.*; 12: 1864–1867, 2009.

69 - EUGENE, L., C. N.; RAMACHANDRA R., T. S.; CHAO, C. W.; HOFFMAN W.; Infrared Spectra of Organic Azides, *Anal. Chem.*, 29, 6, 916-918, 1957.

70 - Kiri-hara, M., Asai, Y., Ogawa, S., Noguchi, T., Hatano, A., Hirai, Y.; A Mild and Environmentally Benign Oxidation of Thiols to Disulfides. *Synthesis*, 21, 3286–3289, 2007.

71 - JAIN, V. K.; PRIYADARSINI, K. I.; *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments*, Royal Society of Chemistry, 1, 2018.

72 - Daško, M.; Dołęga, A.; Siedzielnik, M.; Biernacki, K.; Ciupak, O.; Rachon, J.; Demkowicz, S.; Novel 1,2,3-Triazole Derivatives as Mimics of Steroidal System—Synthesis, Crystal Structures Determination, Hirshfeld Surfaces Analysis and Molecular Docking, *Molecules*, 26, 4059, 2021.

73 - Saberinasab M., Salehzadeh S., Solimannejad M.; The effect of a strong cation- $\cdots\pi$  interaction on a weak selenium- $\cdots\pi$  interaction: A theoretical study. *Comput. Theor. Chem*, 1092, 41–46, 2016.

74 - SPACKMAN, M. A., JAYATILAKA, D.; Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm*, 11, 1, 19-32, 2009.

75 - McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A.; Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chem. Commun.*, 3814-3816, 2007.

76 - Spackman, M. A., McKinnon, J. J.; Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *CrystEngComm*, 4, 66, 378–392, 2002.

77 - CHENG, H.; WAN, J.; LIN, M.-I.; LIU, Y.; LU, X.; LIU, J.; XU, Y.; CHEN, J.; TU, Z.; CHENG, Y.-S. E.; “Design, Synthesis, and in Vitro Biological Evaluation of 1H-1,2,3-Triazole-4-Carboxamide Derivatives as New Anti-Influenza A Agents Targeting Virus Nucleoprotein”. *J. Med. Chem.*, 55, 1, 2144–2153, 2012.

78 - Xavier M.C.D.F., Goldani B., Schumacher R.F., Perin G., Schneider P.H., Alves D.; Silver-catalyzed direct selenylation of terminal alkynes through C-H bond functionalization, *J Mol Catal A Chem.*, 427 73–79, 2017.

79 - FRISCOURT, F.; BOONS, G. One-Pot Three-Step Synthesis of 1,2,3-Triazoles by Copper-Catalyzed Cycloaddition of Azides with Alkynes Formed by a Sonogashira Cross-Coupling and Desilylation. *Org. Lett.*, 12, 21, 4936–4939, 2010.

80 - 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.*, 140, 3, 1011–1018, 2018.

81 - 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.*, 21, 6844–6854, 2013.

82 - 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*, 4003–4010, 2011.

83 - Spicer, C. D.; Davis, B. G. Rewriting the Bacterial Glycocalyx via Suzuki–Miyaura Cross-Coupling. *Chem. Commun.*, 49, 27, 2747-2749, 2013.

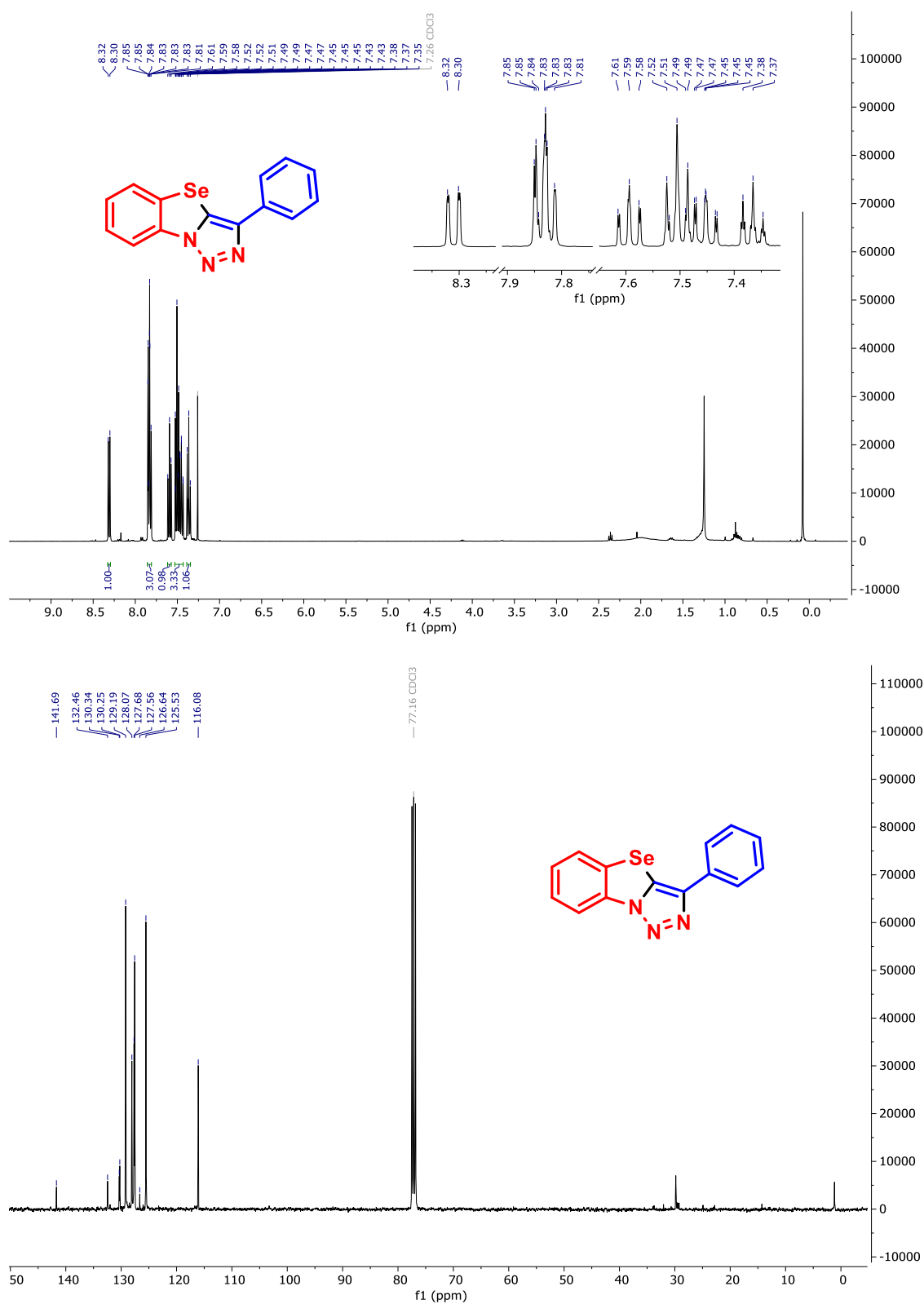
84 - Rasheed, O. K.; Lawrence, A.; Quayle, P.; Bailey, P. D. A Modular Approach to Functionalised Dyes. *Synlett*, 27, 6, 905–911, 2016.

85 - 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.*, 55, 43, 13549–13552, 2016.

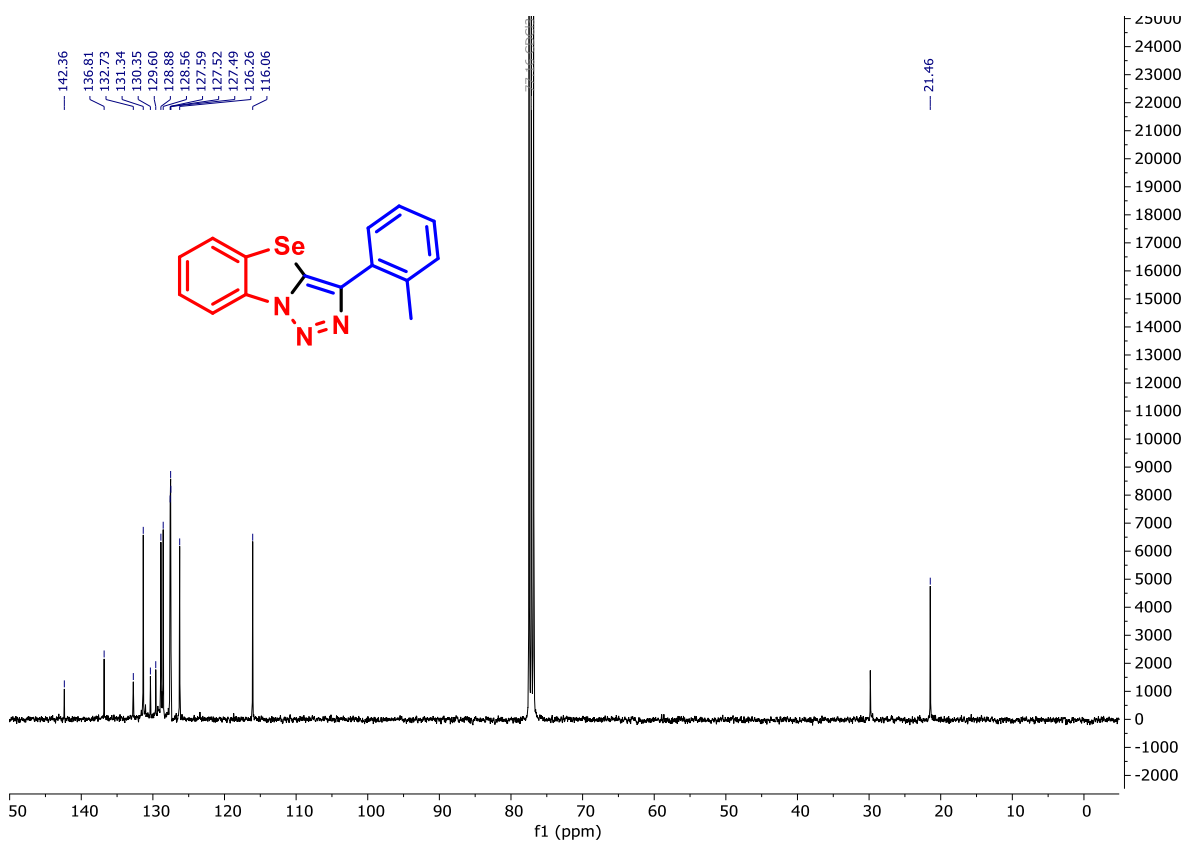
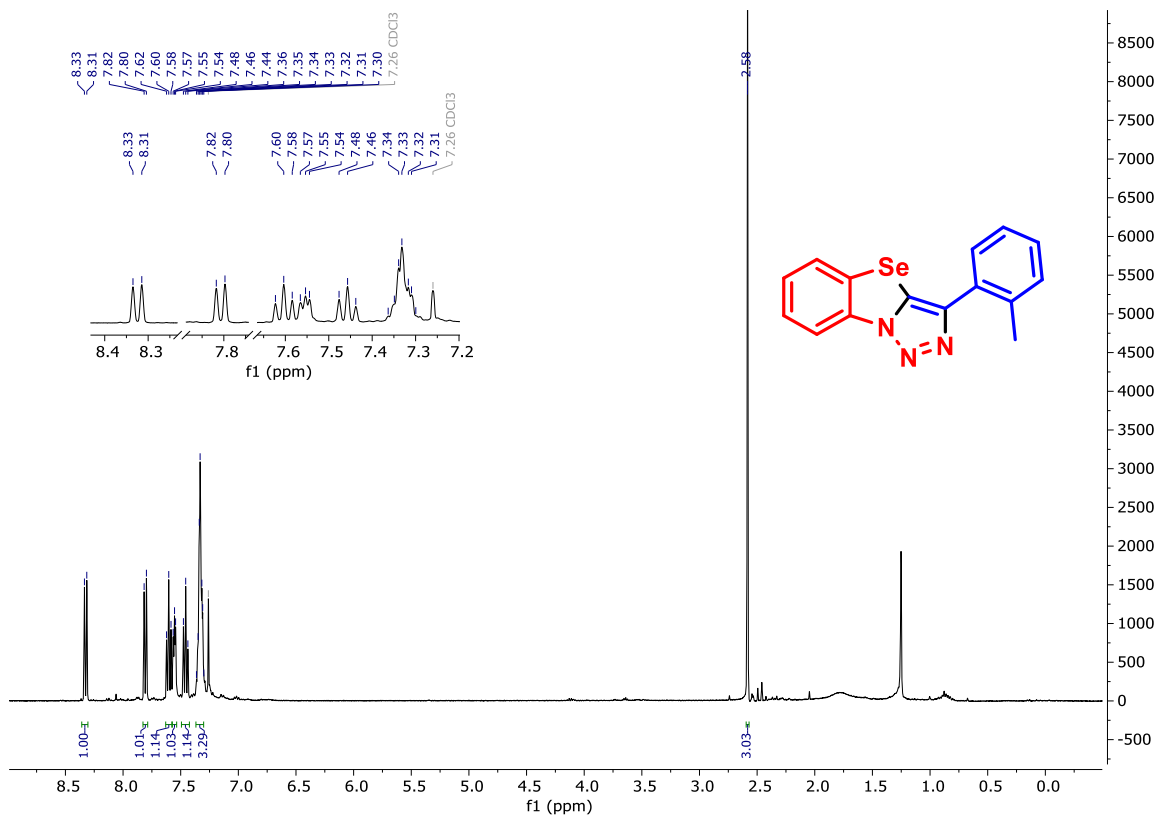
# Anexos

## 8 ANEXOS

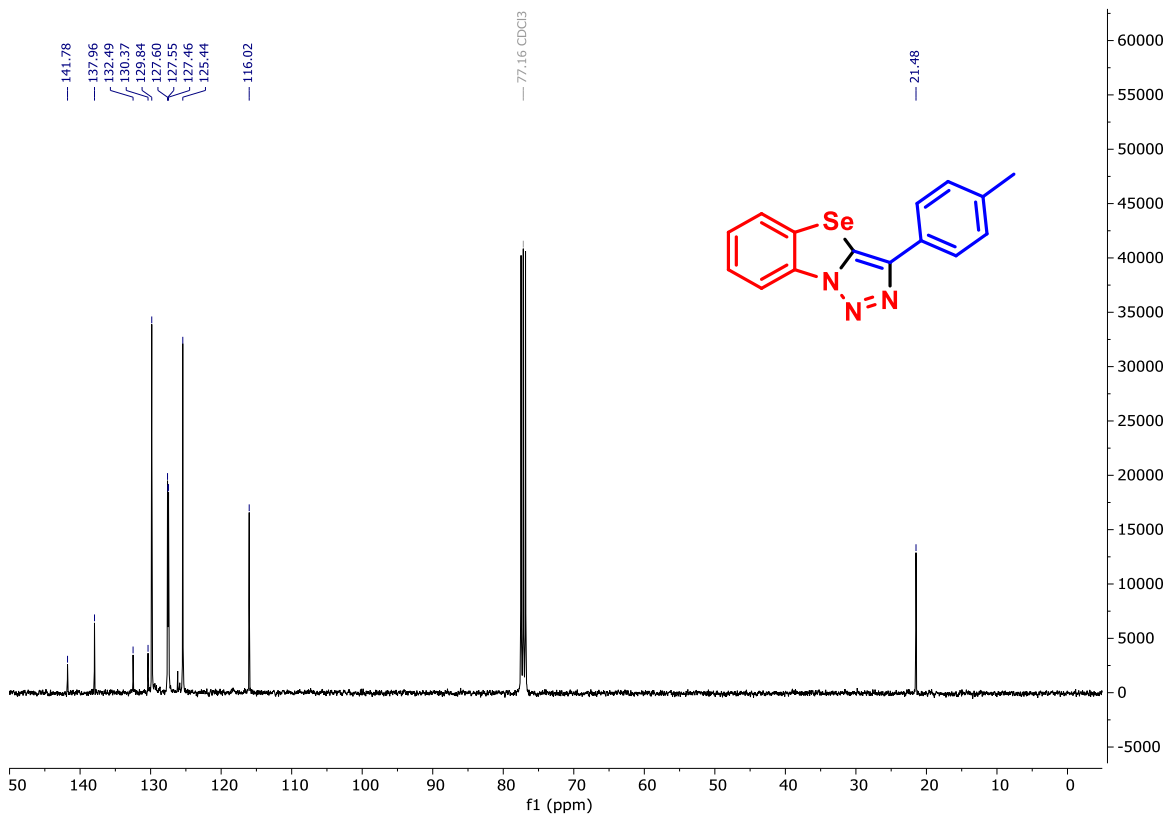
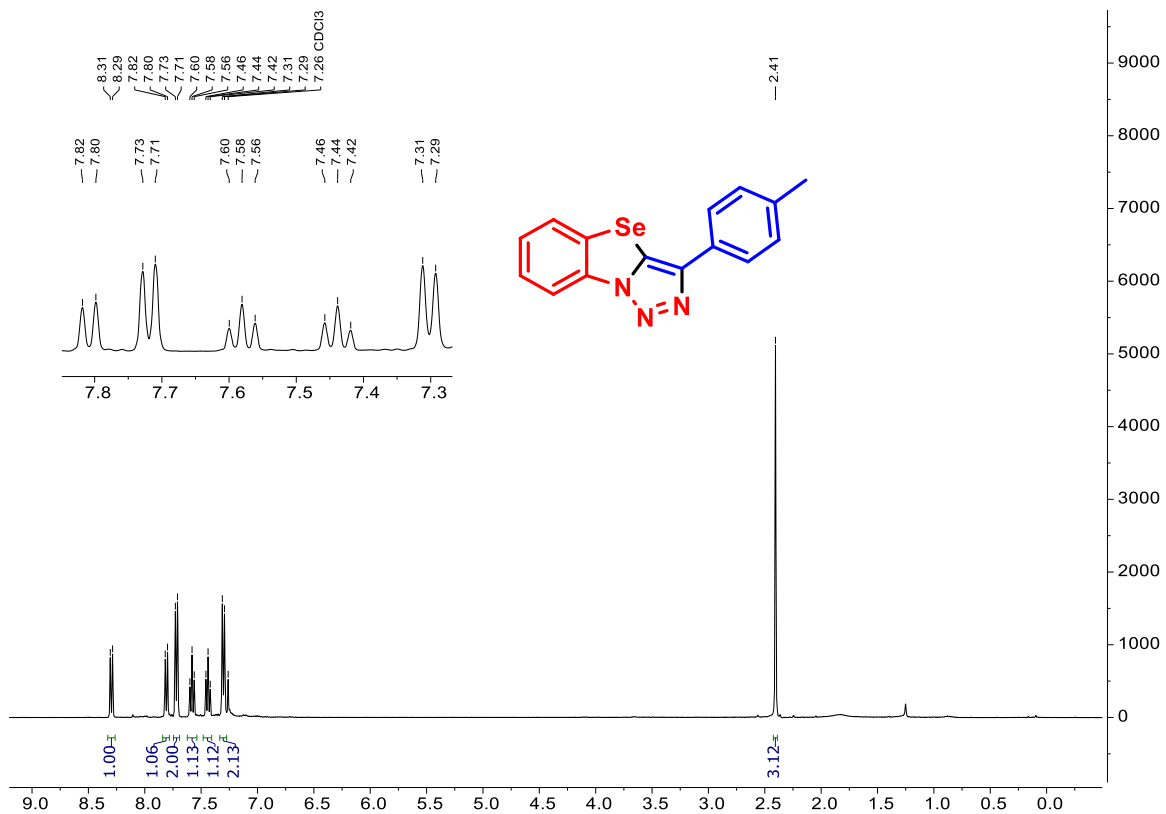
### 8.1 RMN



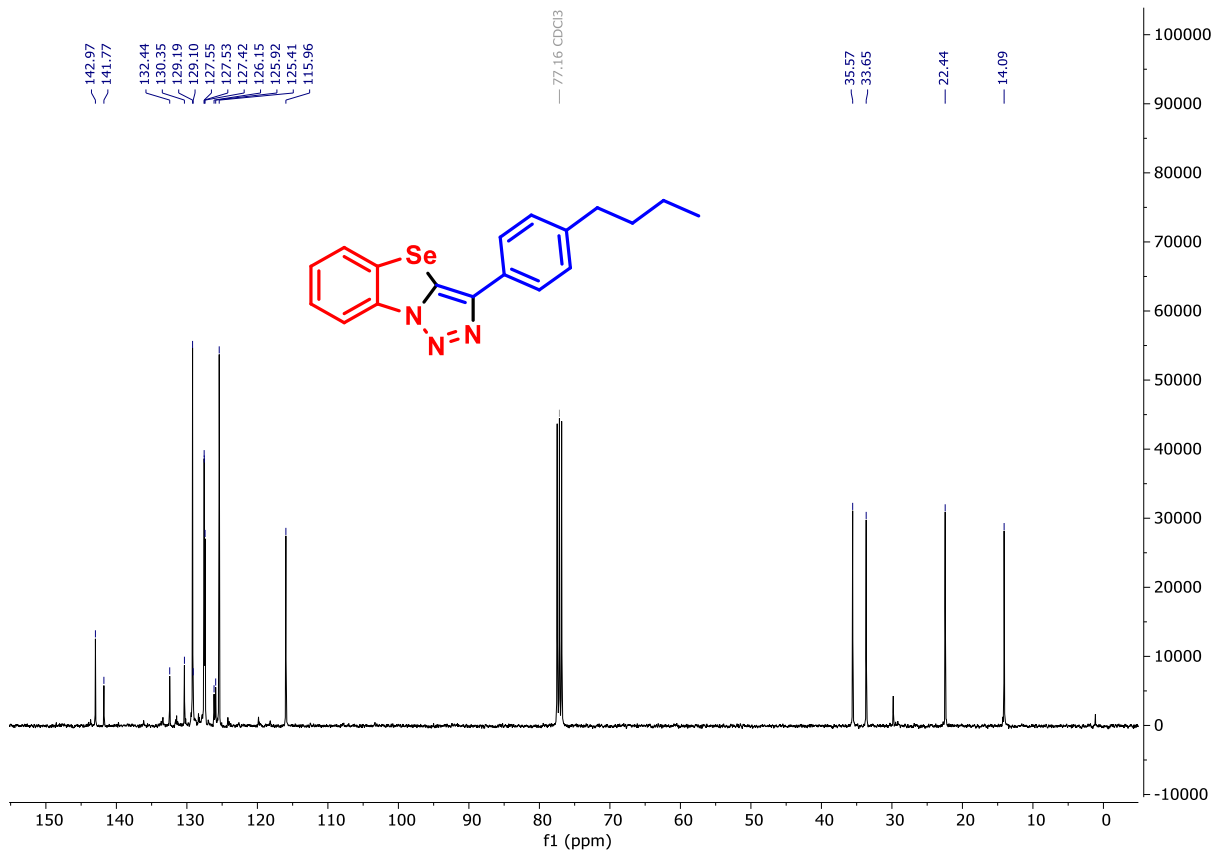
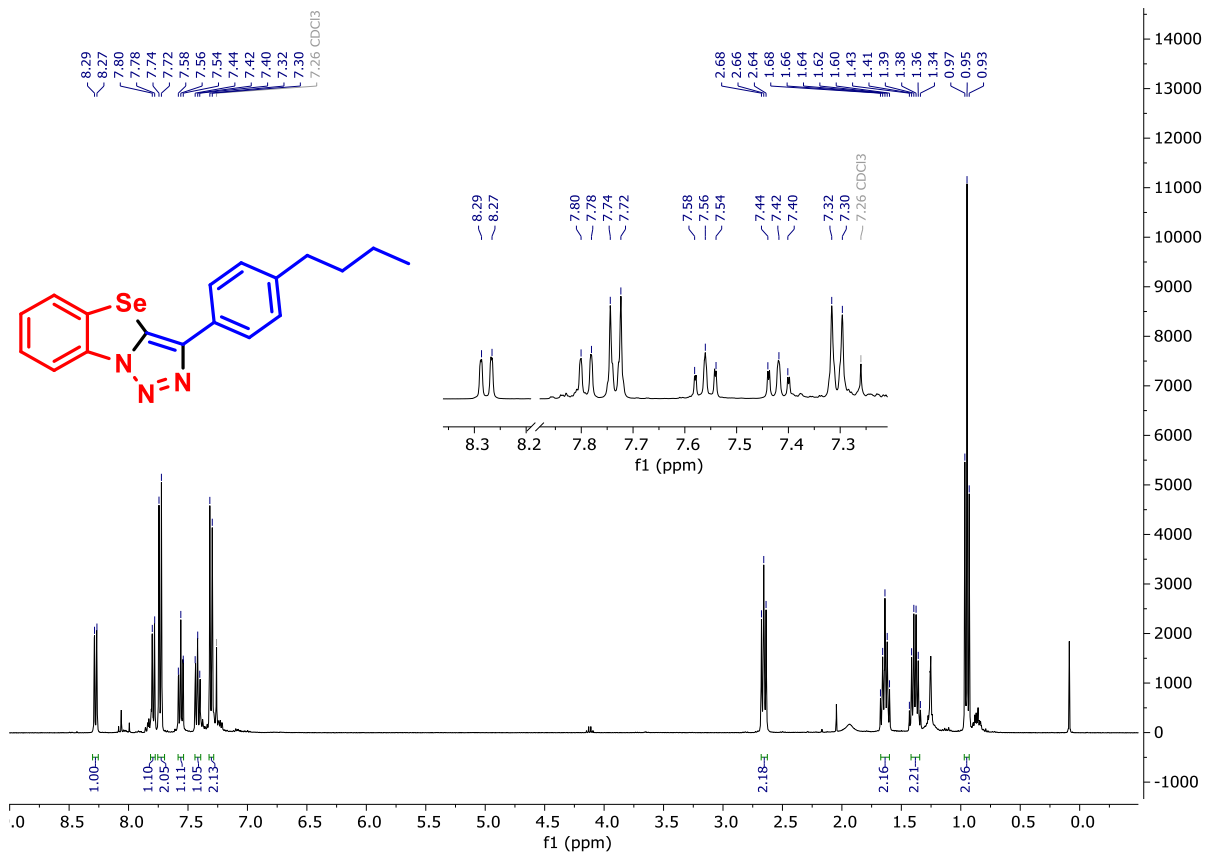
Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **3a**.



Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **3b**.

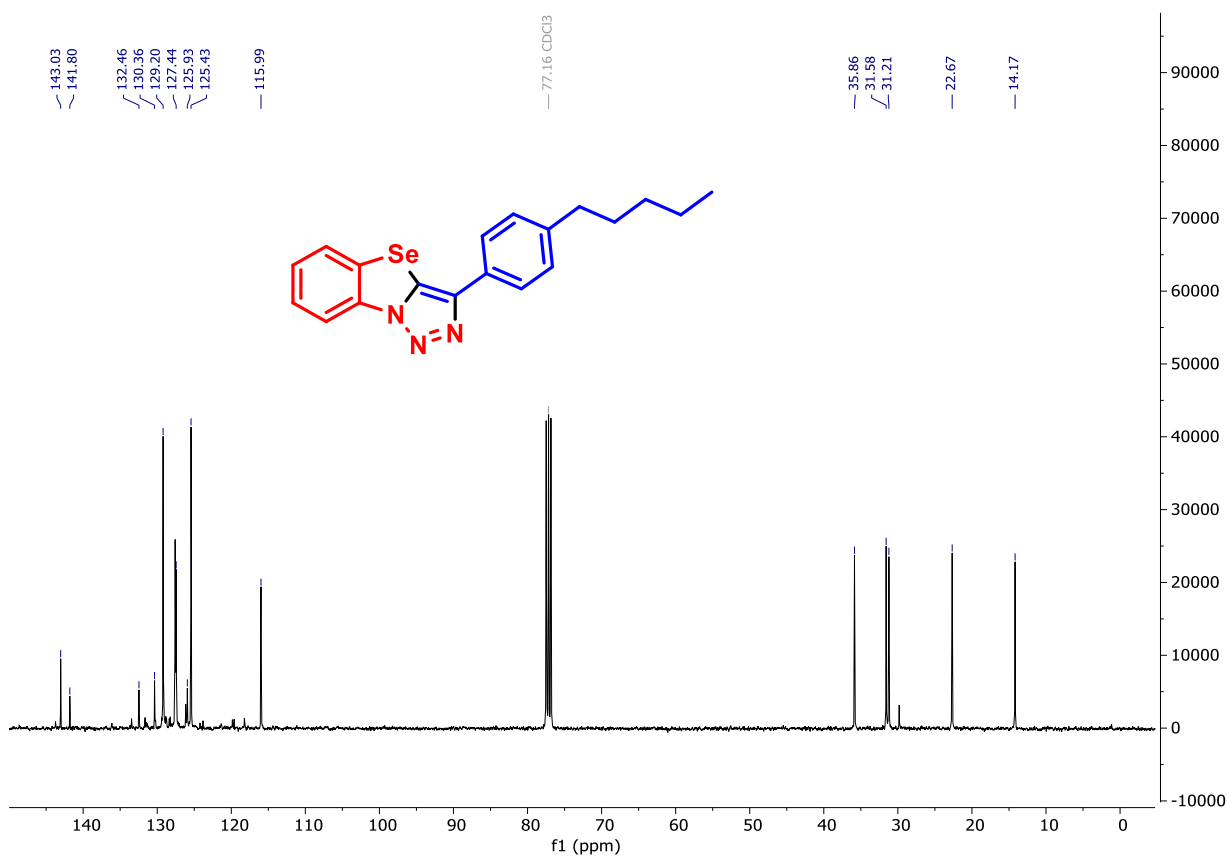
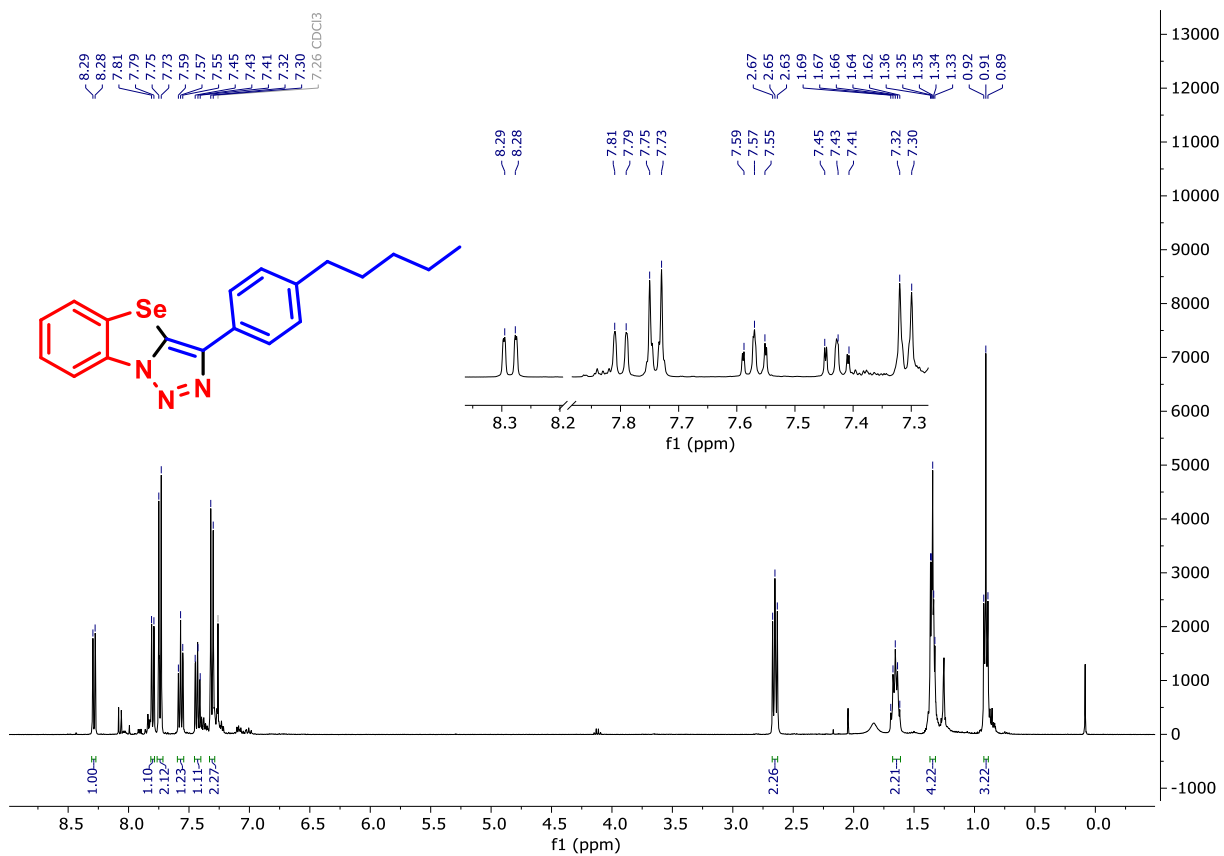


Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **3c**.

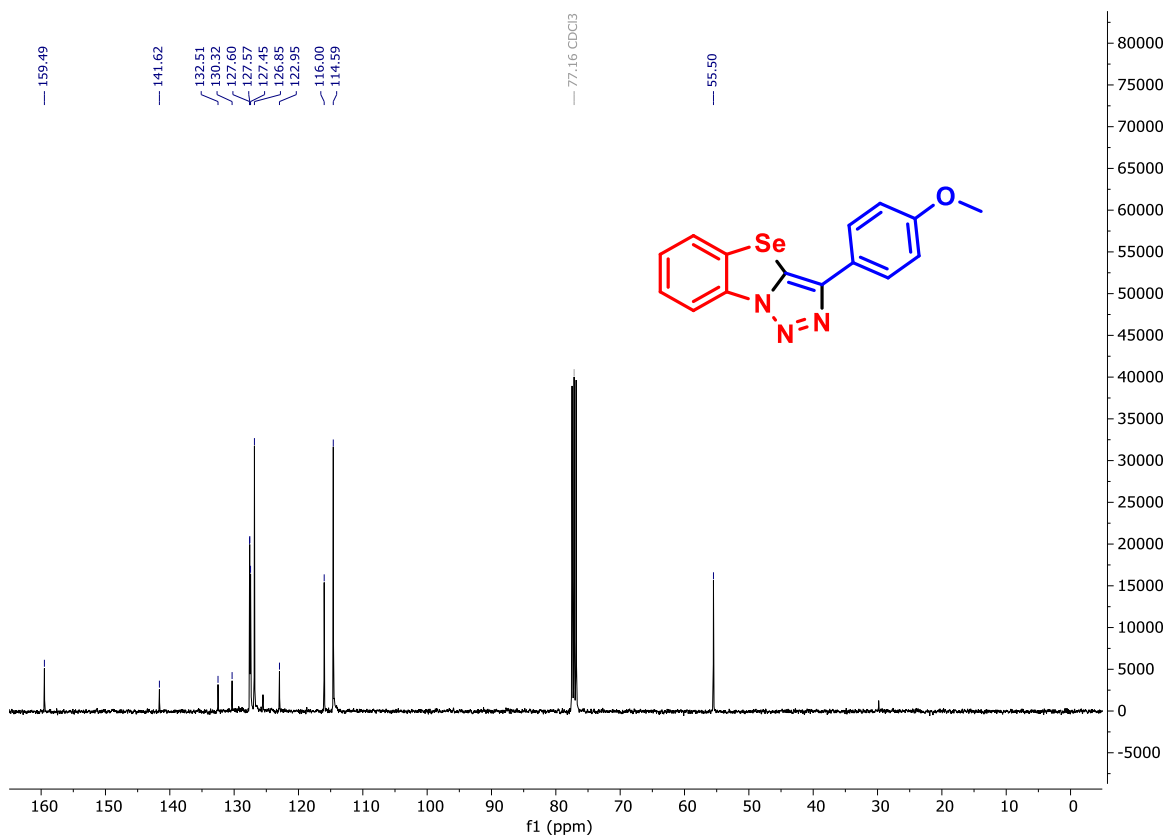
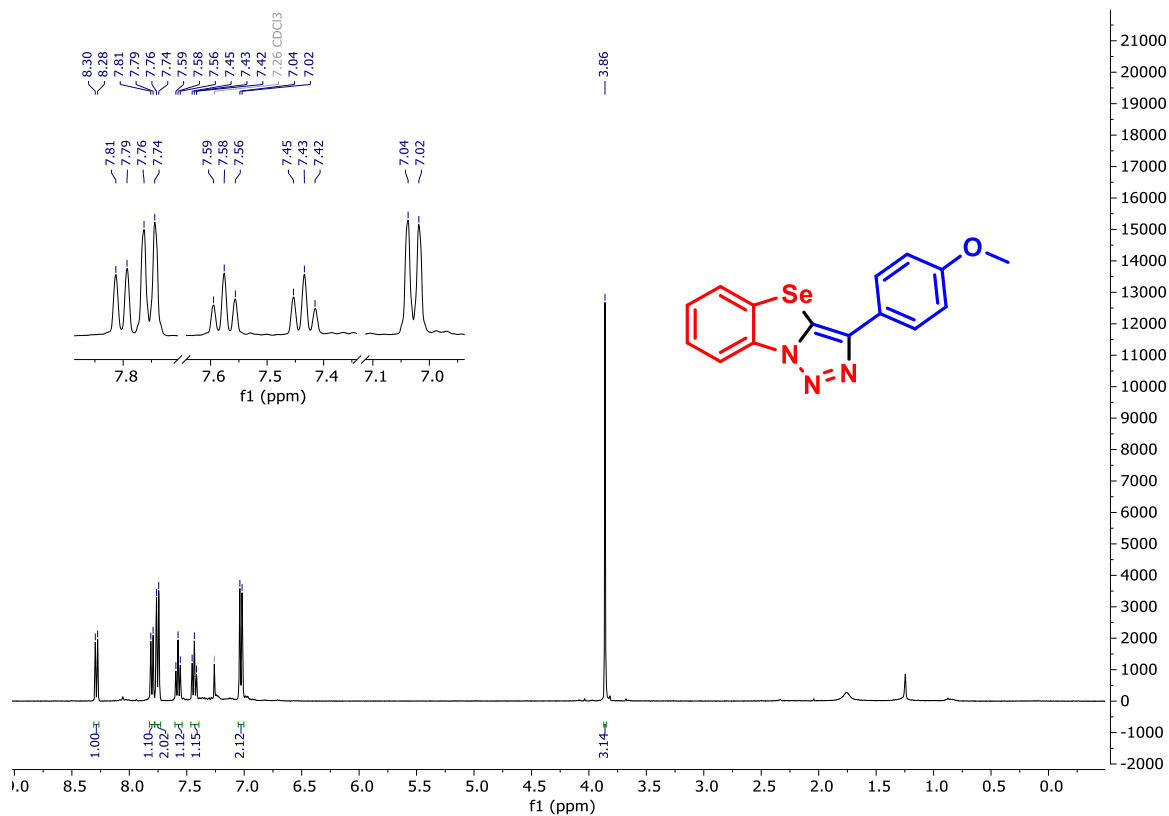


Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **3d**.

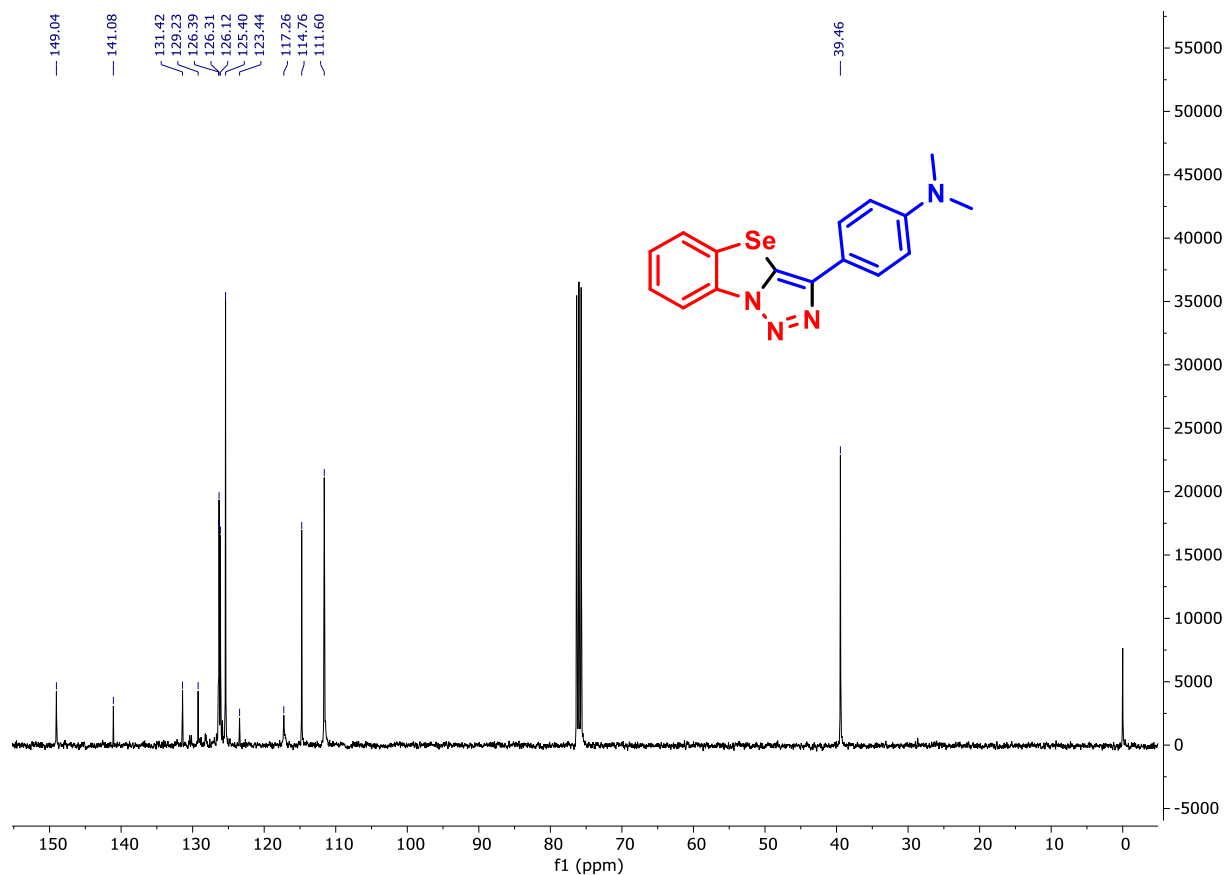
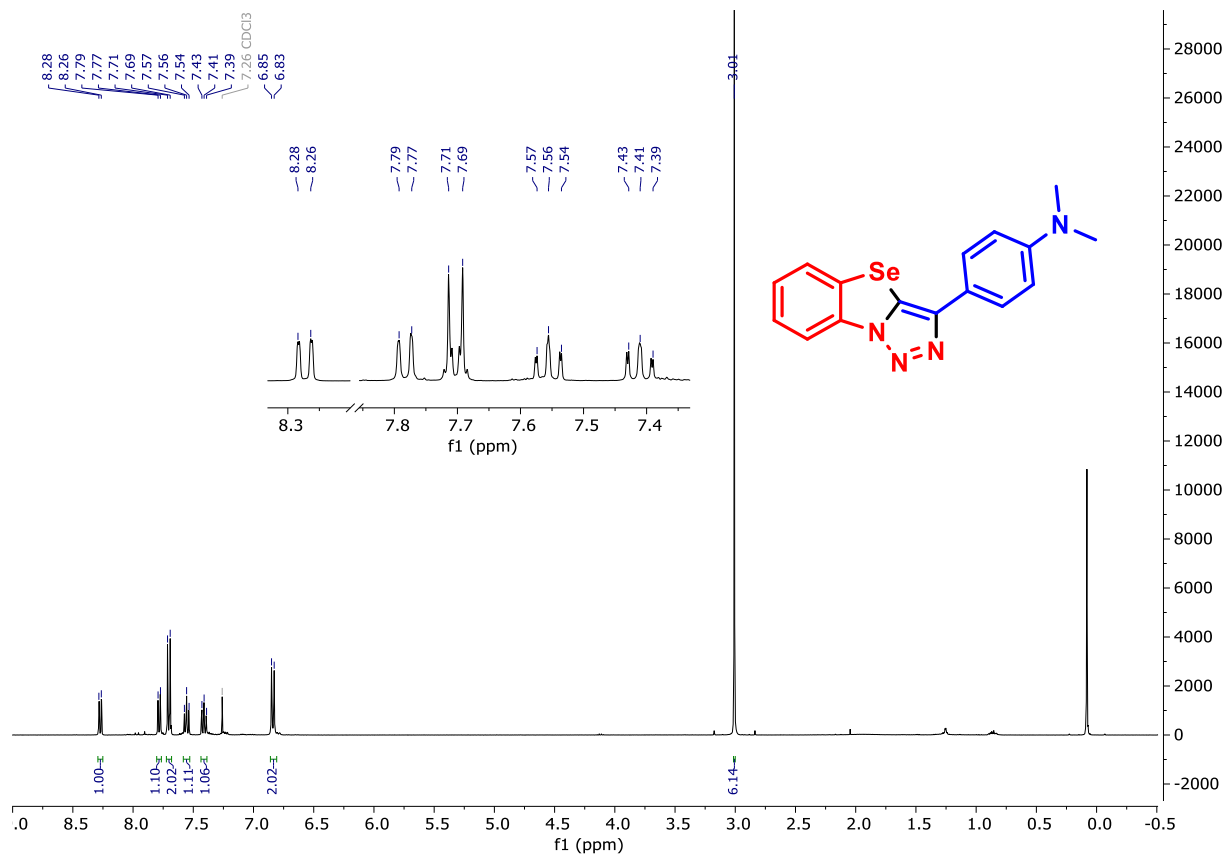




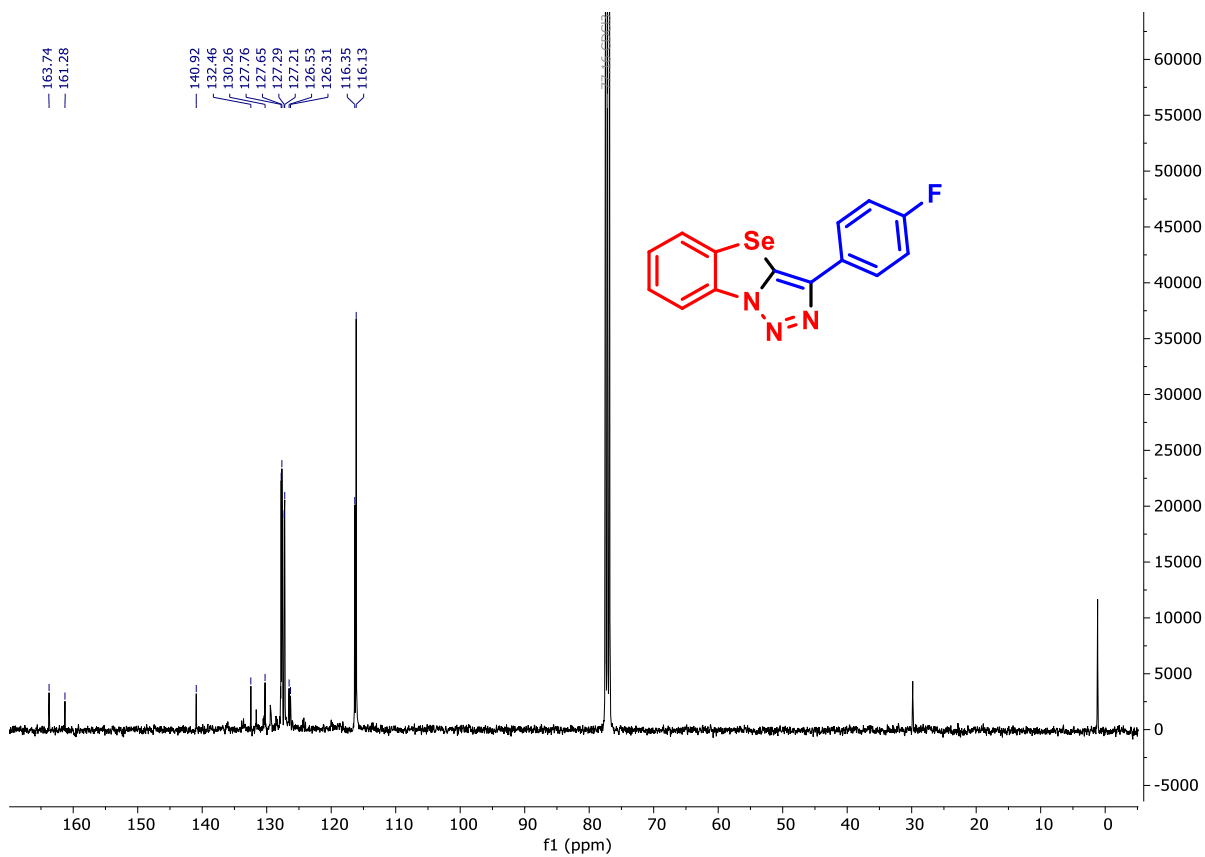
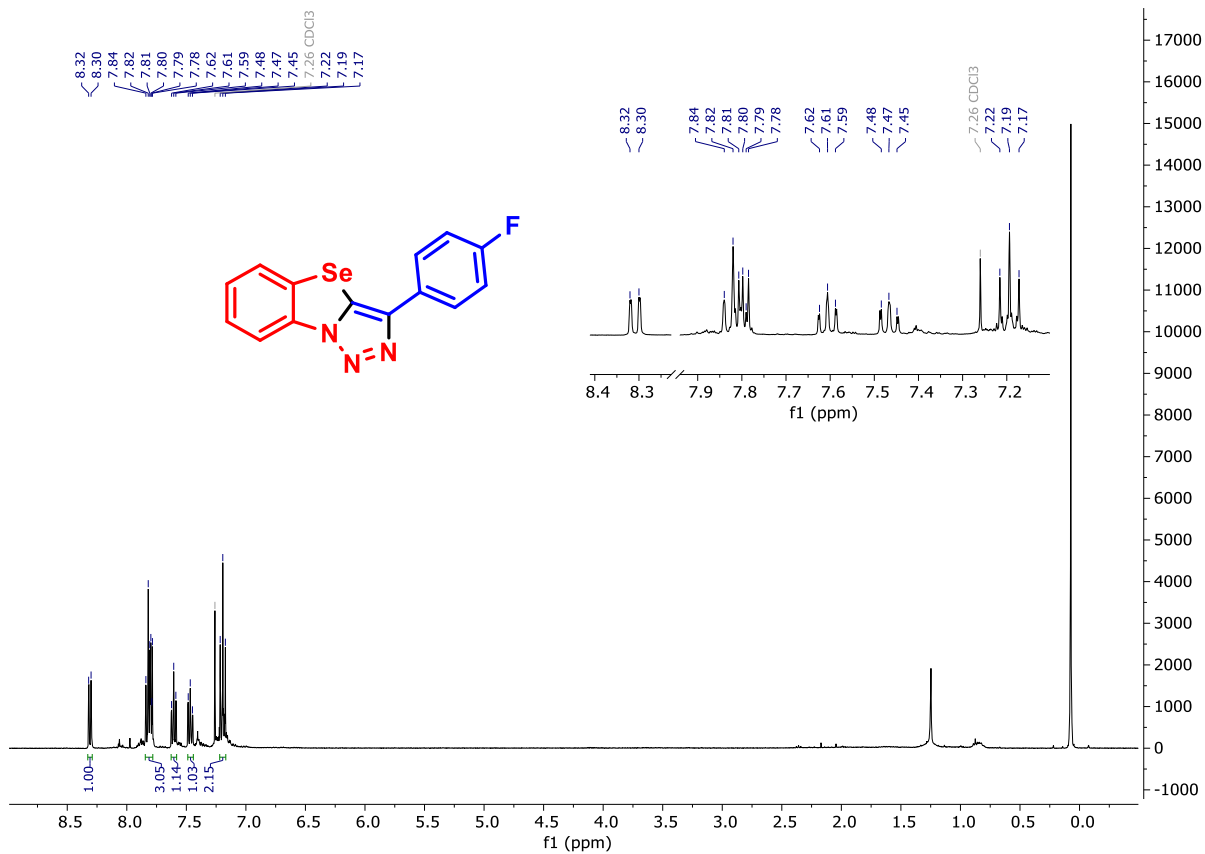
Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **3e**.



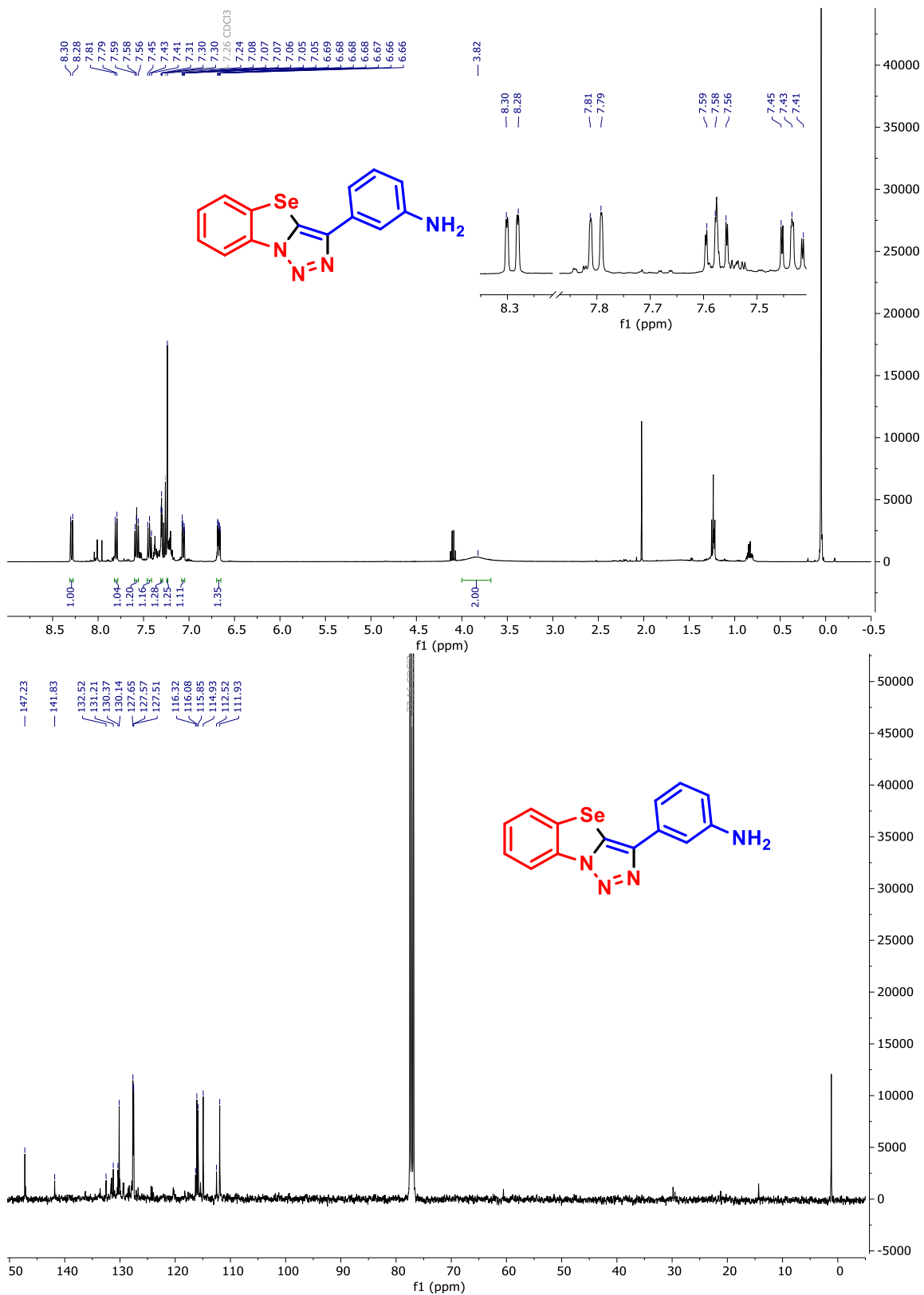
Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **3f**.



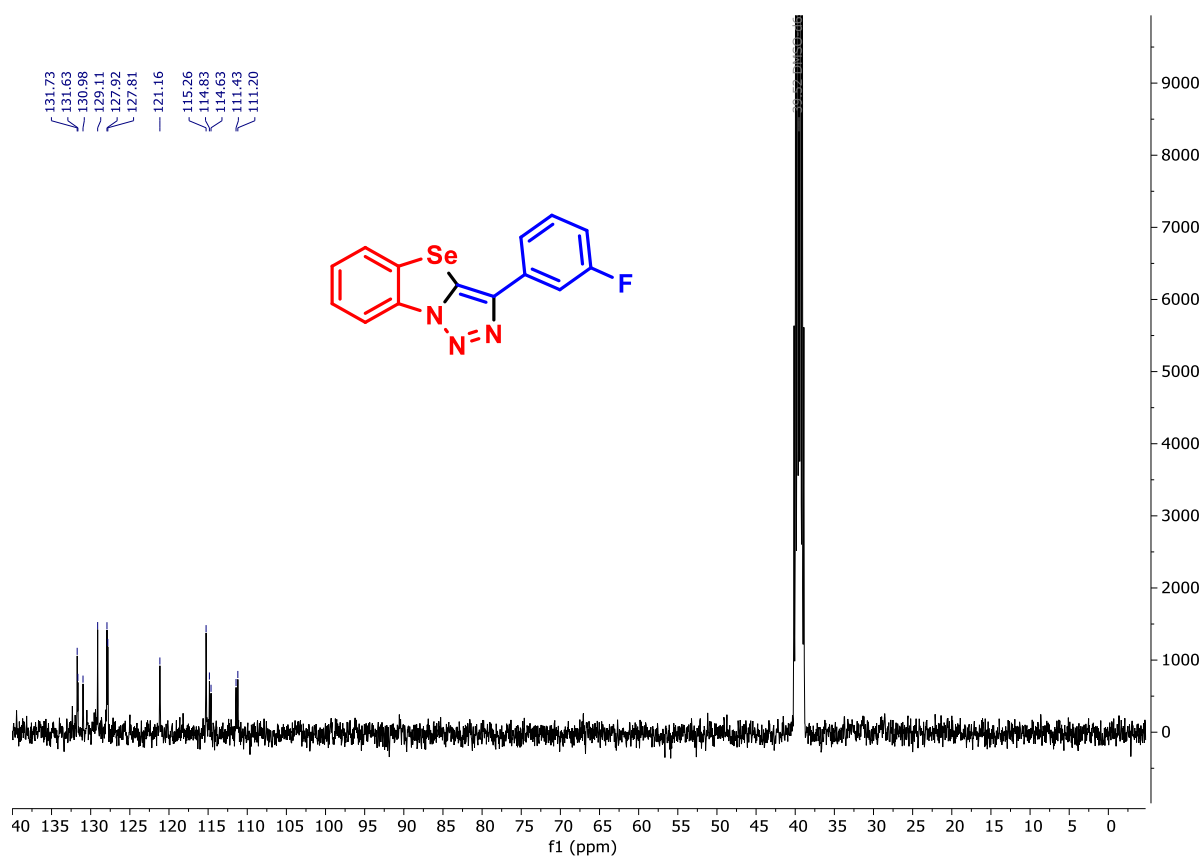
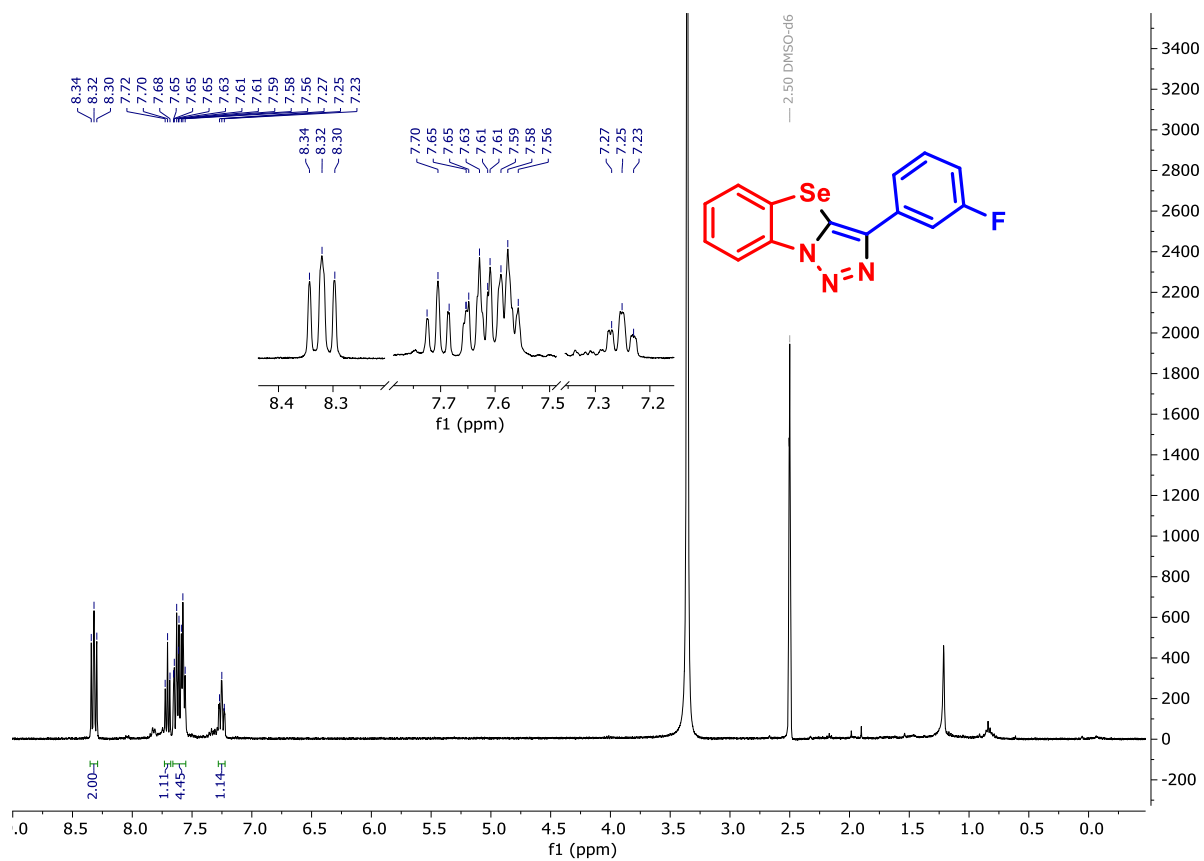
Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **3g**.



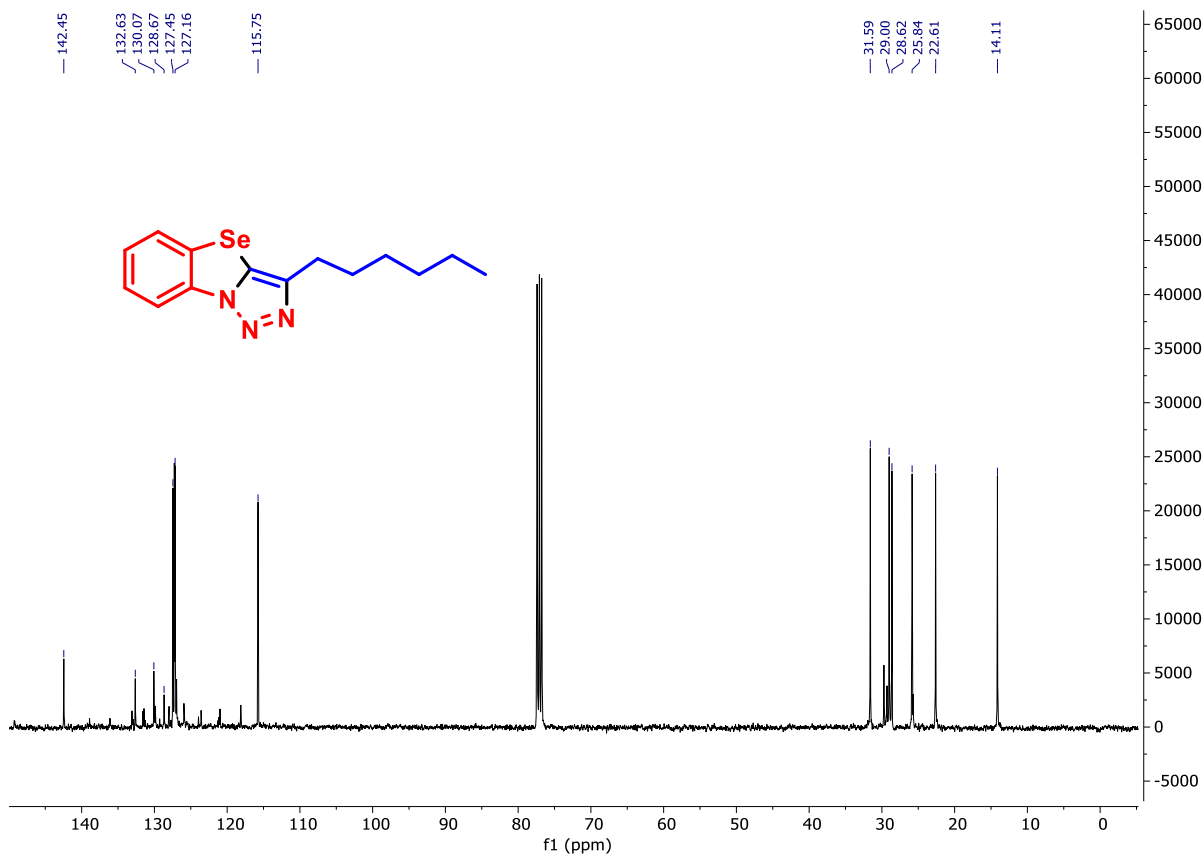
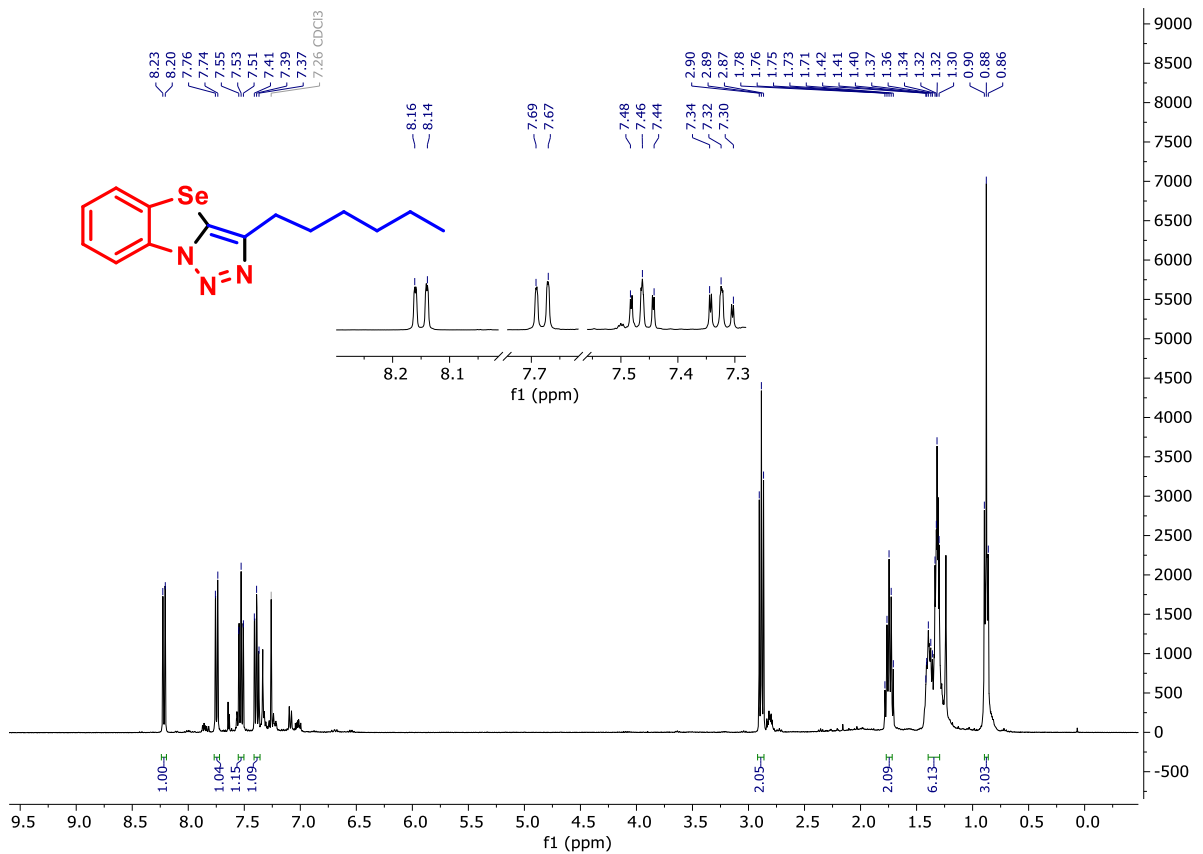
Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz) e  $^{13}\text{C}$  (101MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **3h**.



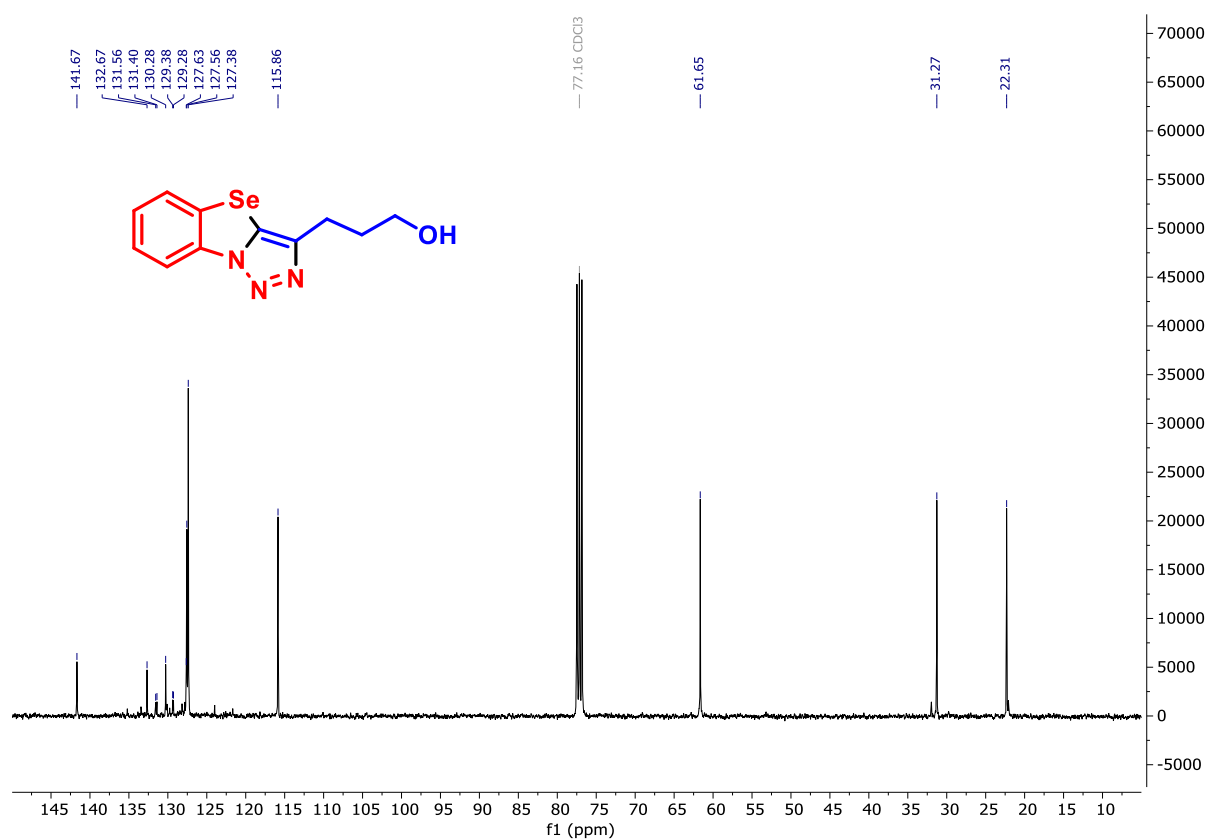
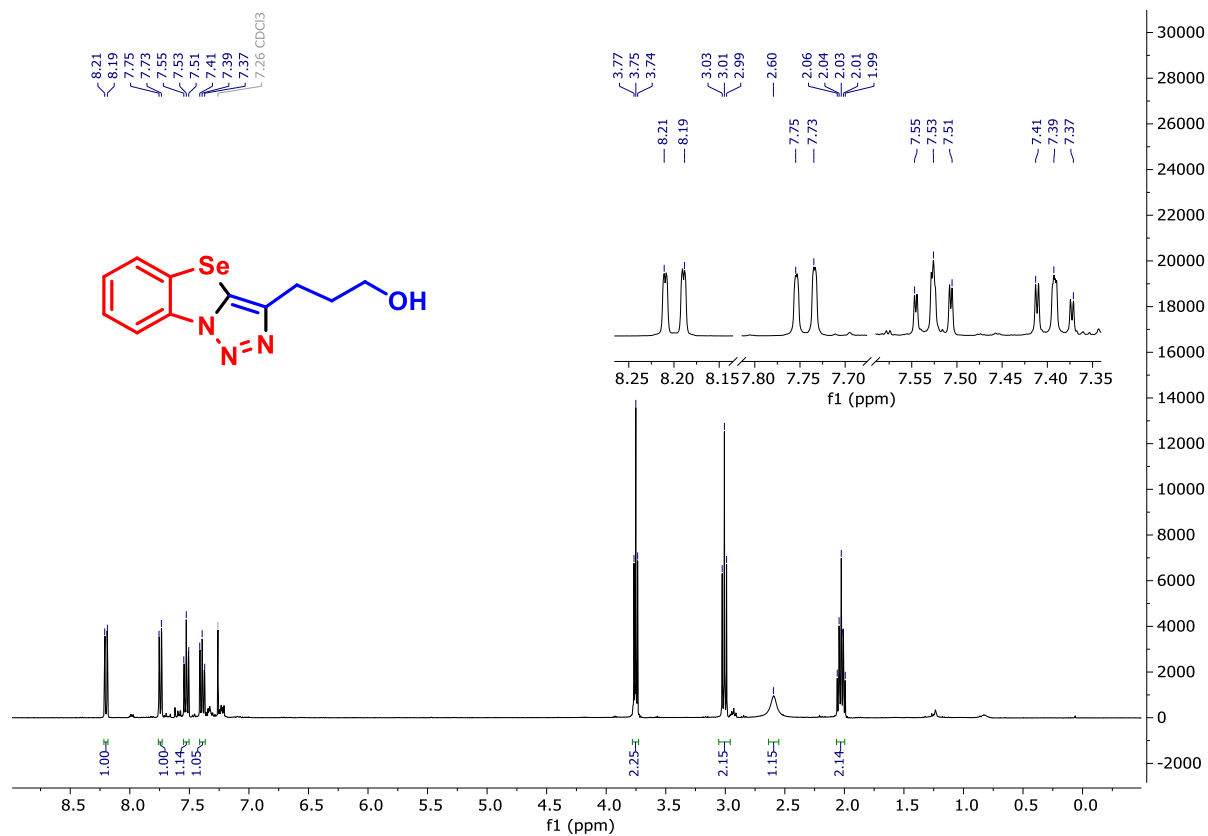
Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **3i**.



Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em DMSO do composto 3j.

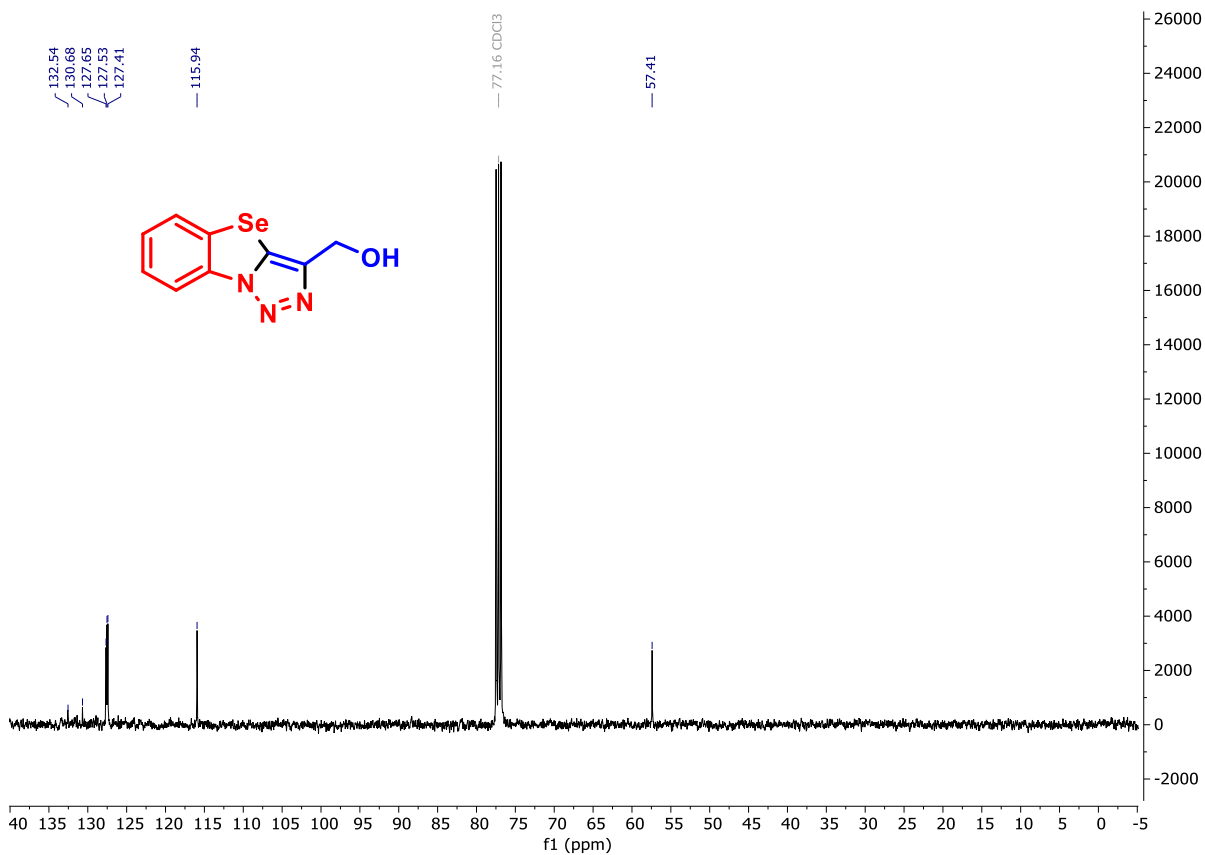
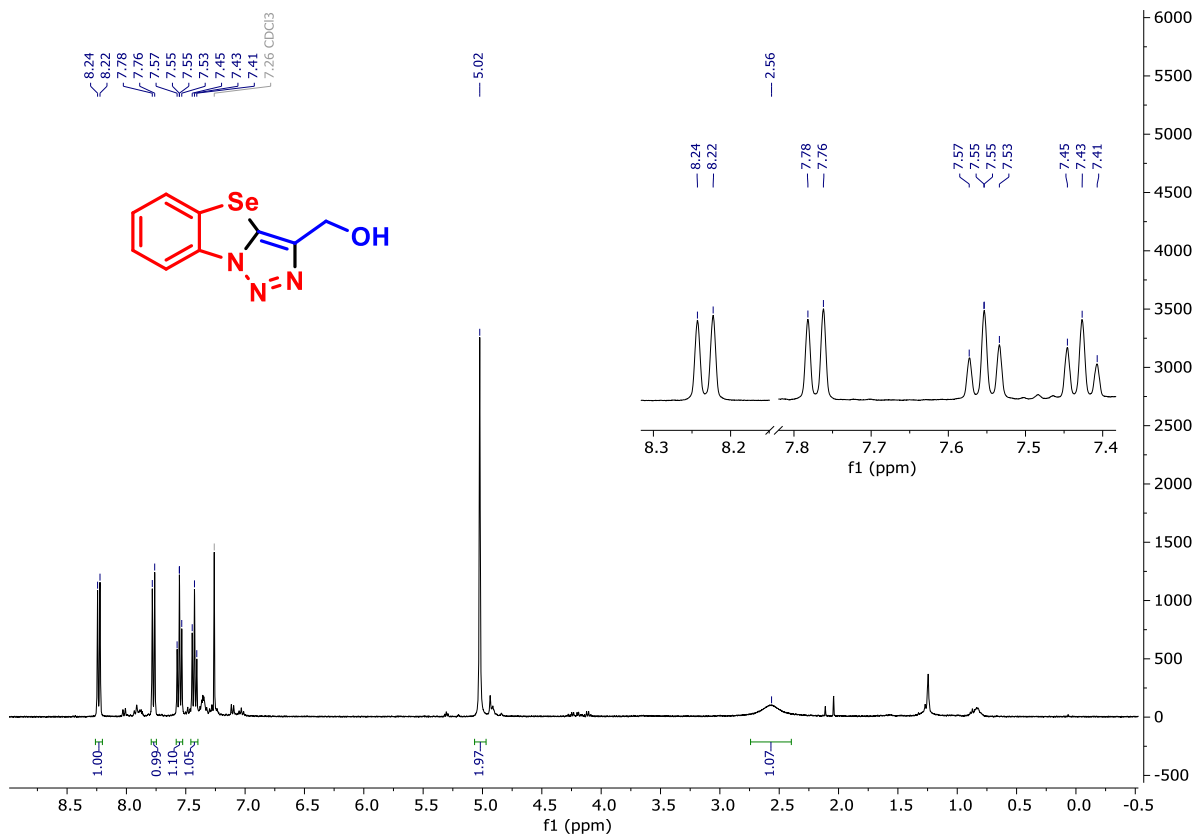


Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **3k**.

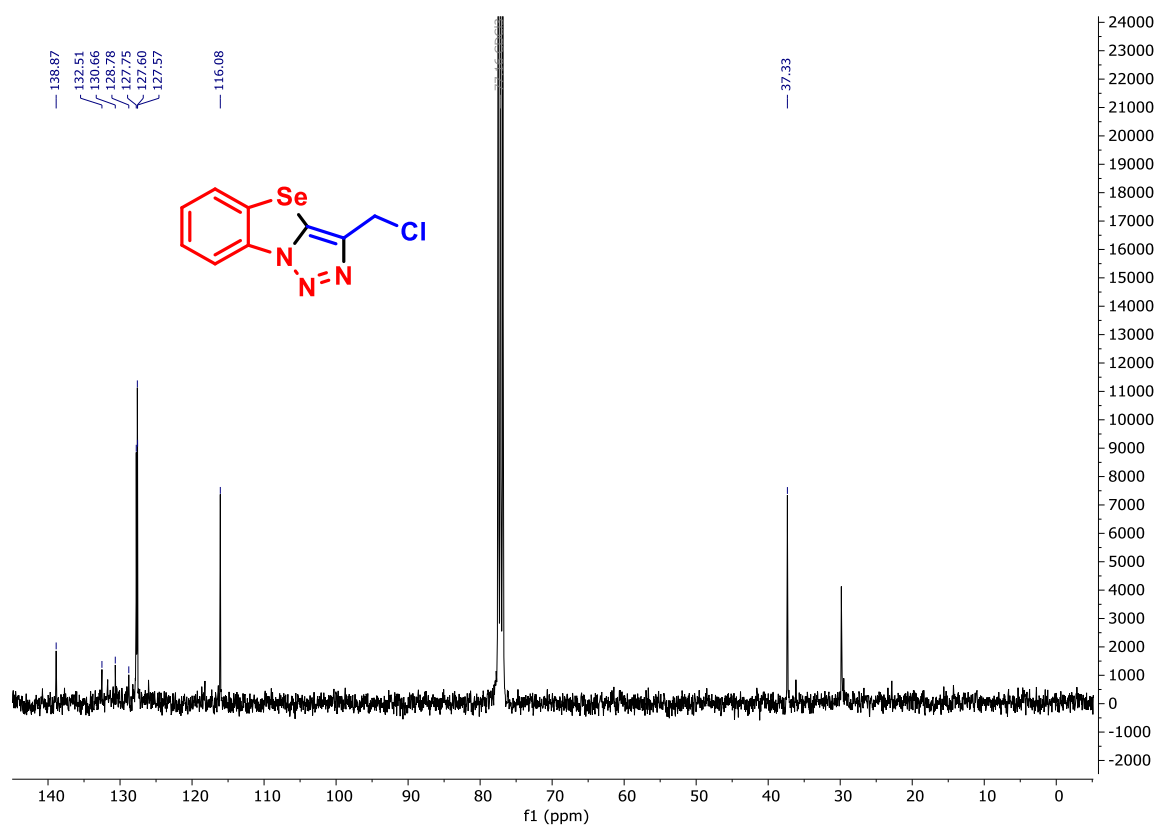
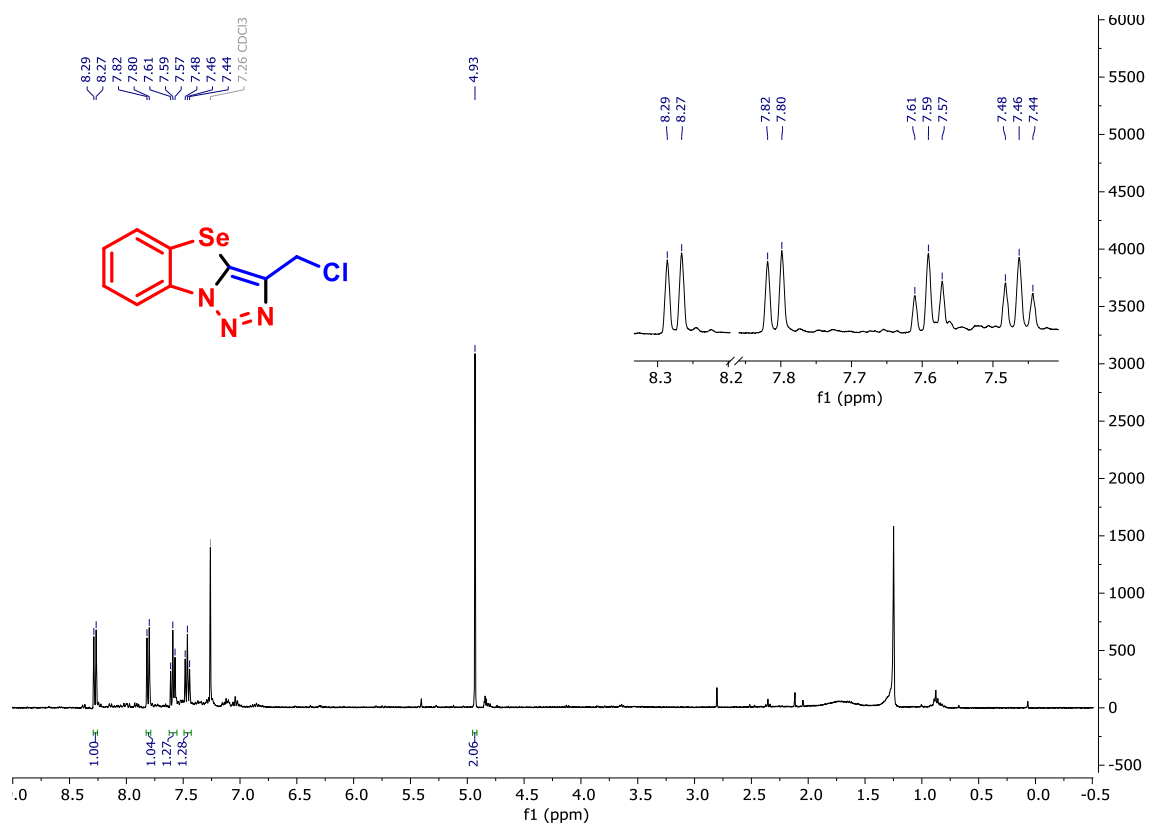


Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto 31.

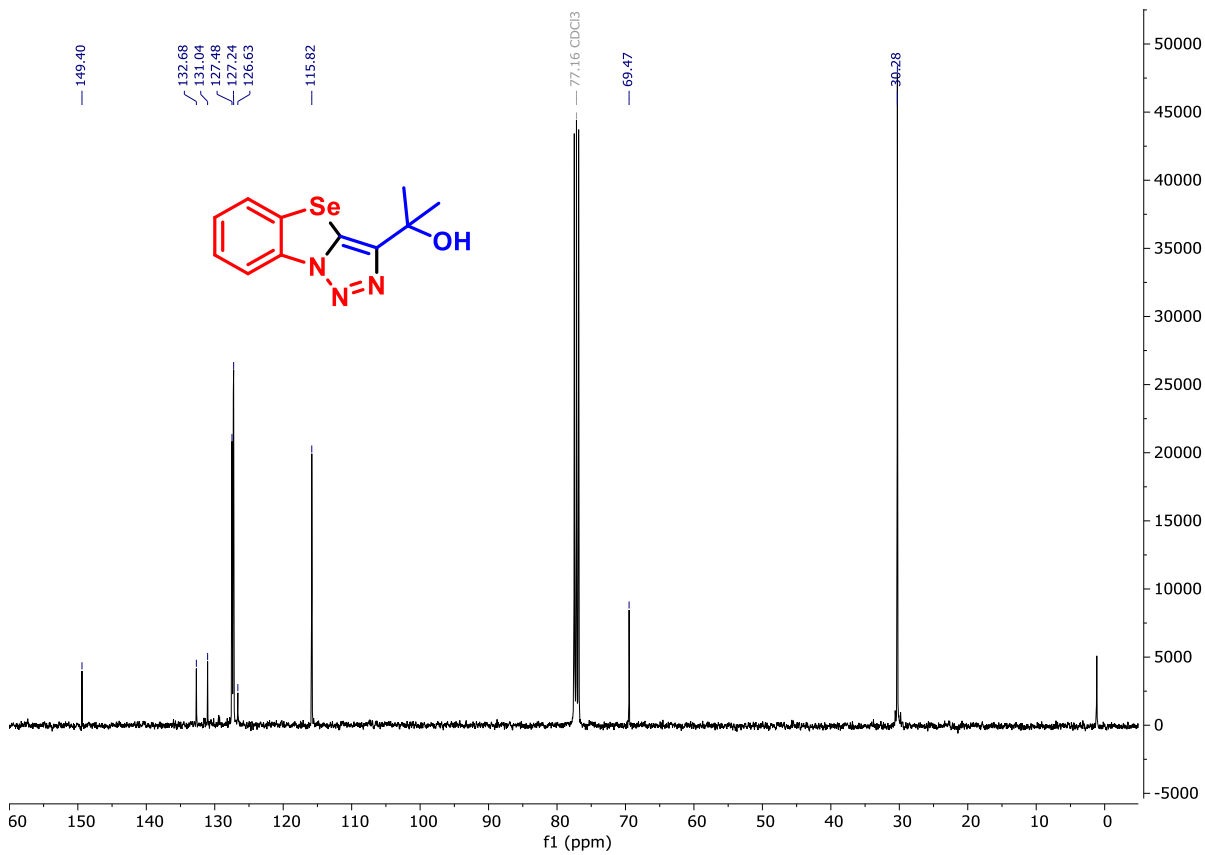
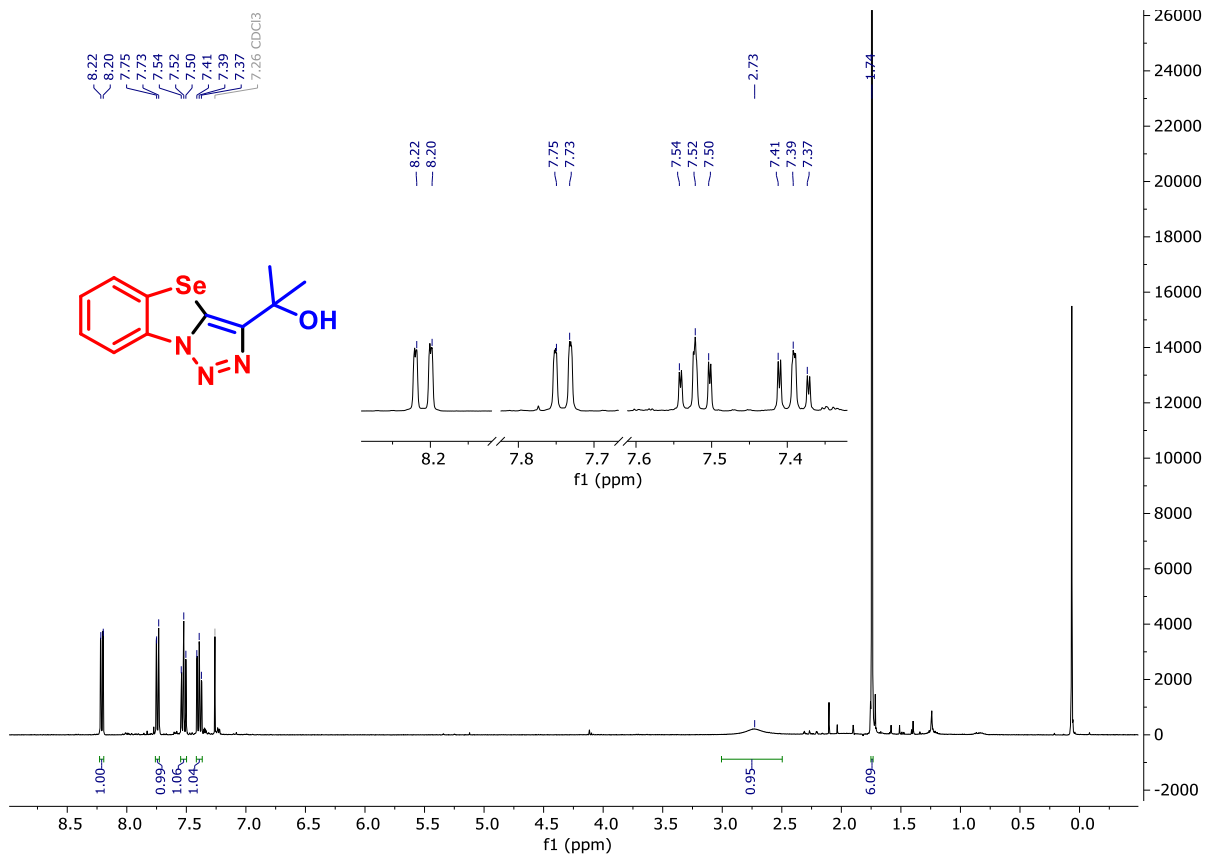




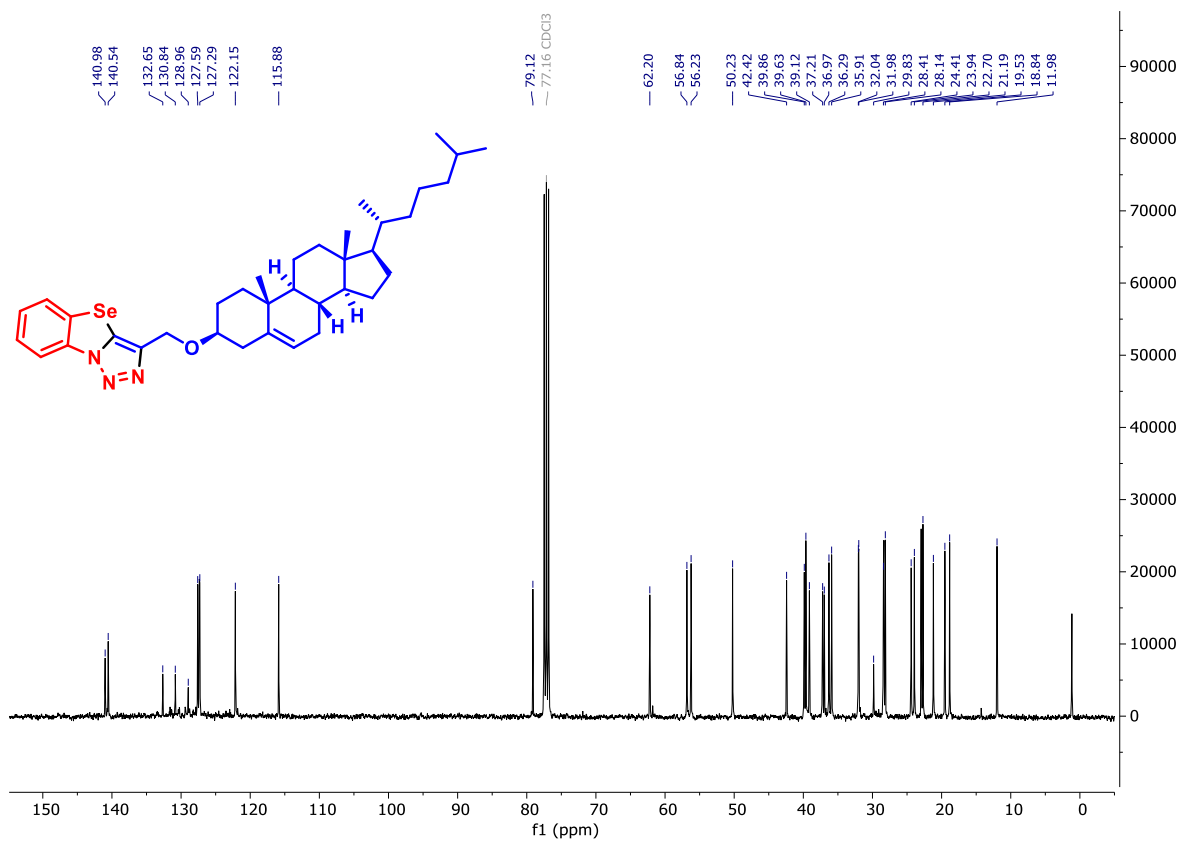
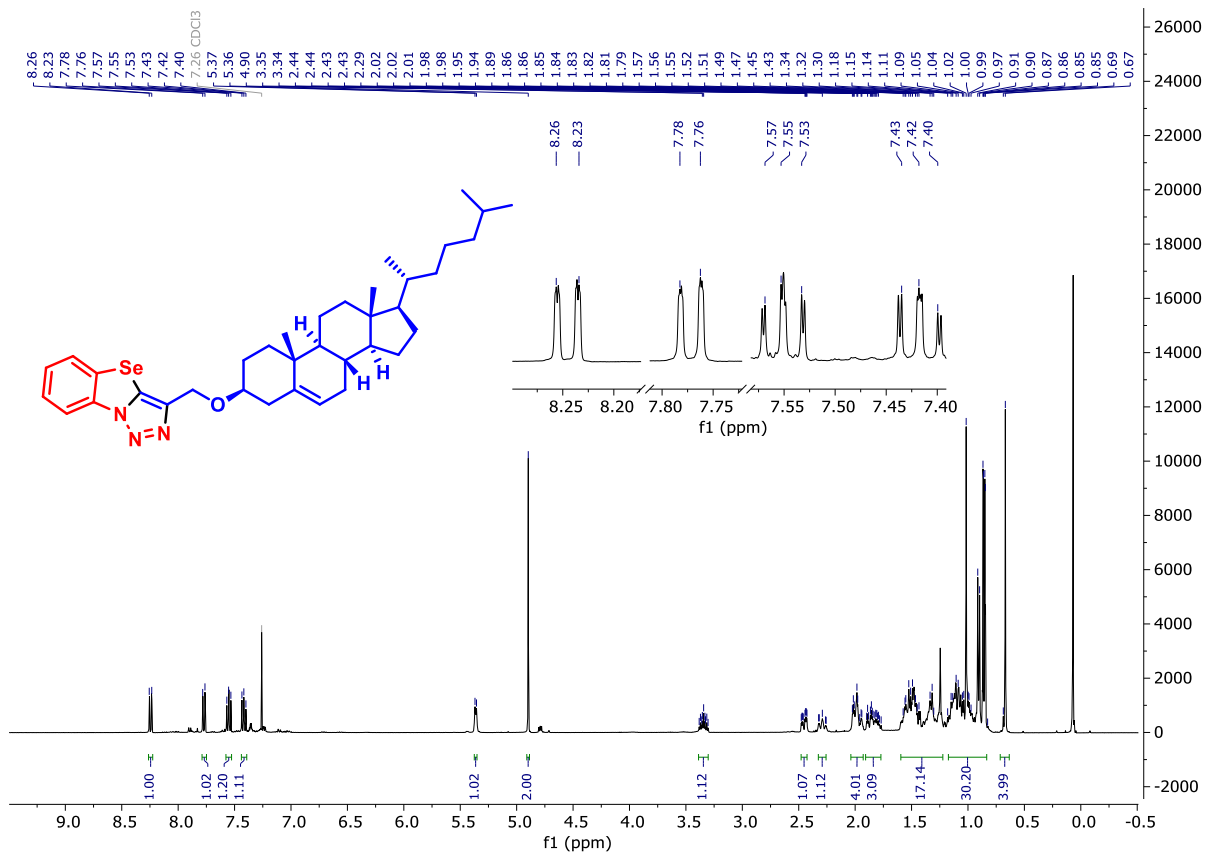
Espetros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto 3m.



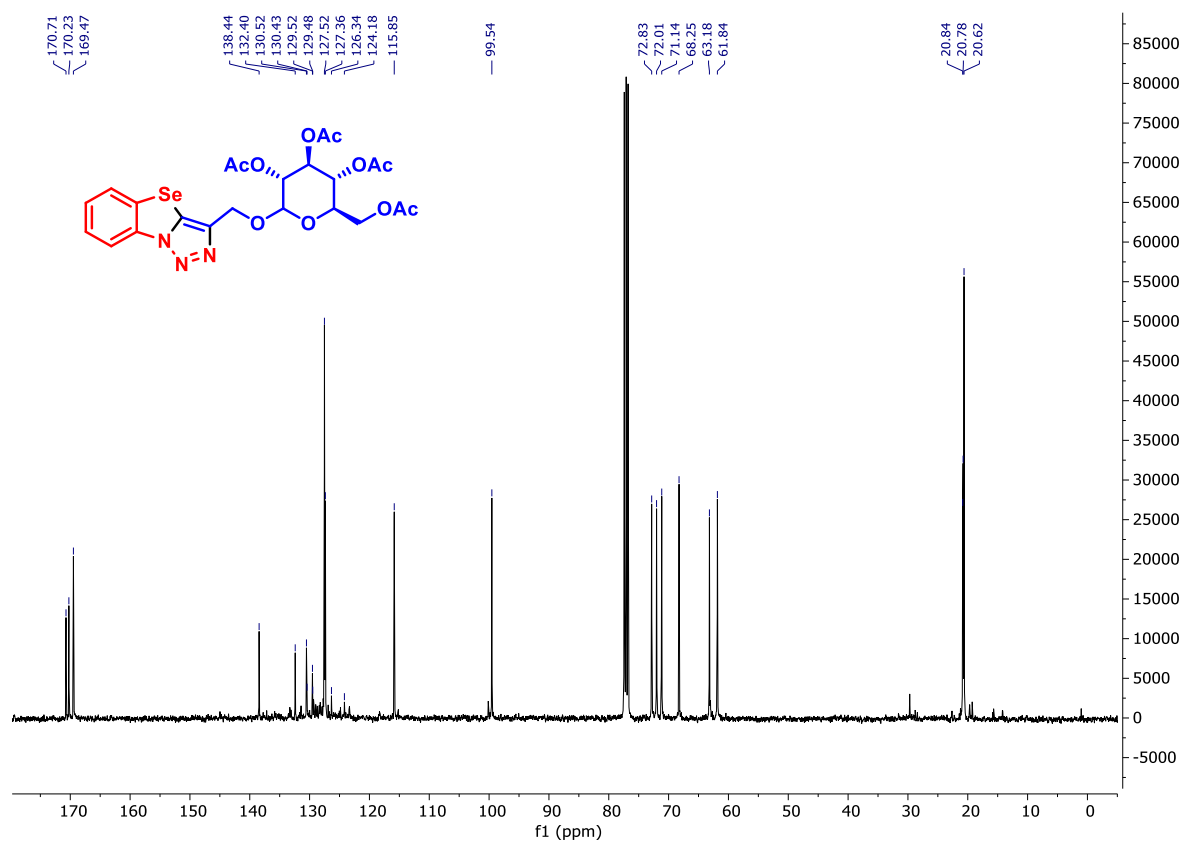
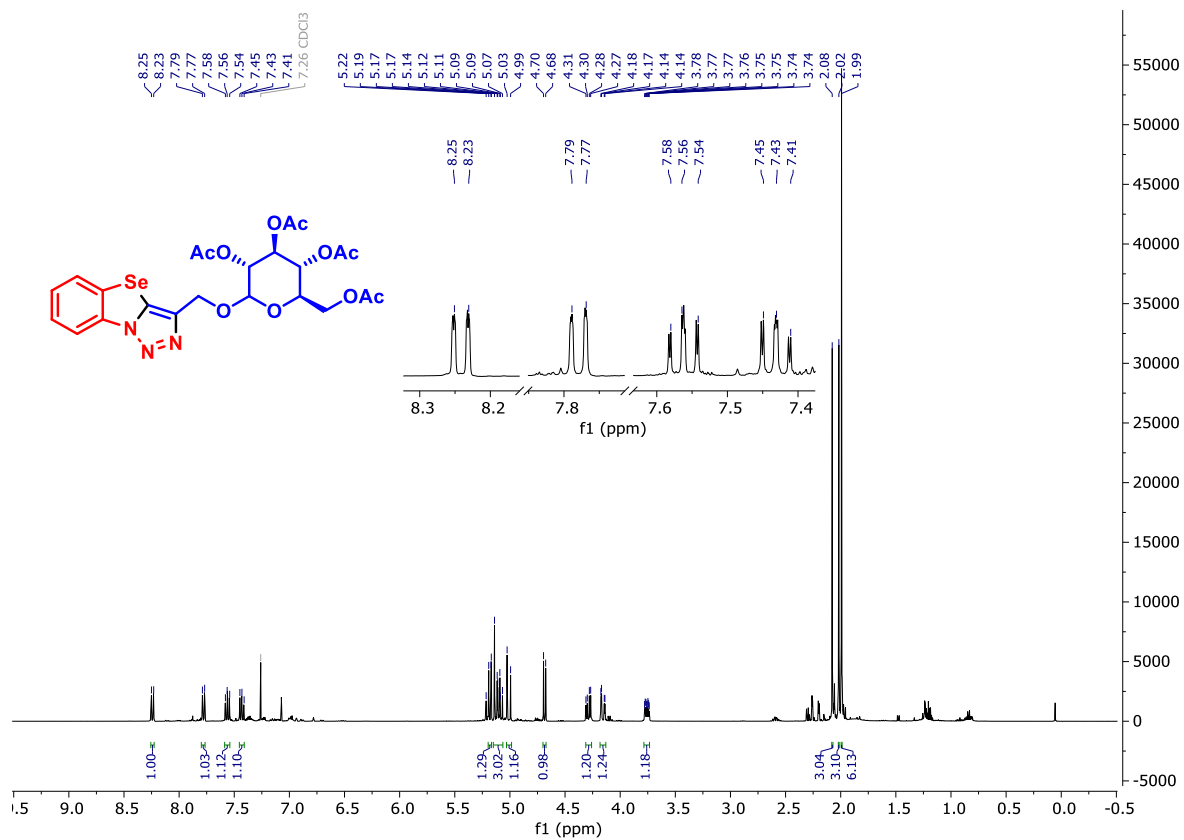
Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **3n**.



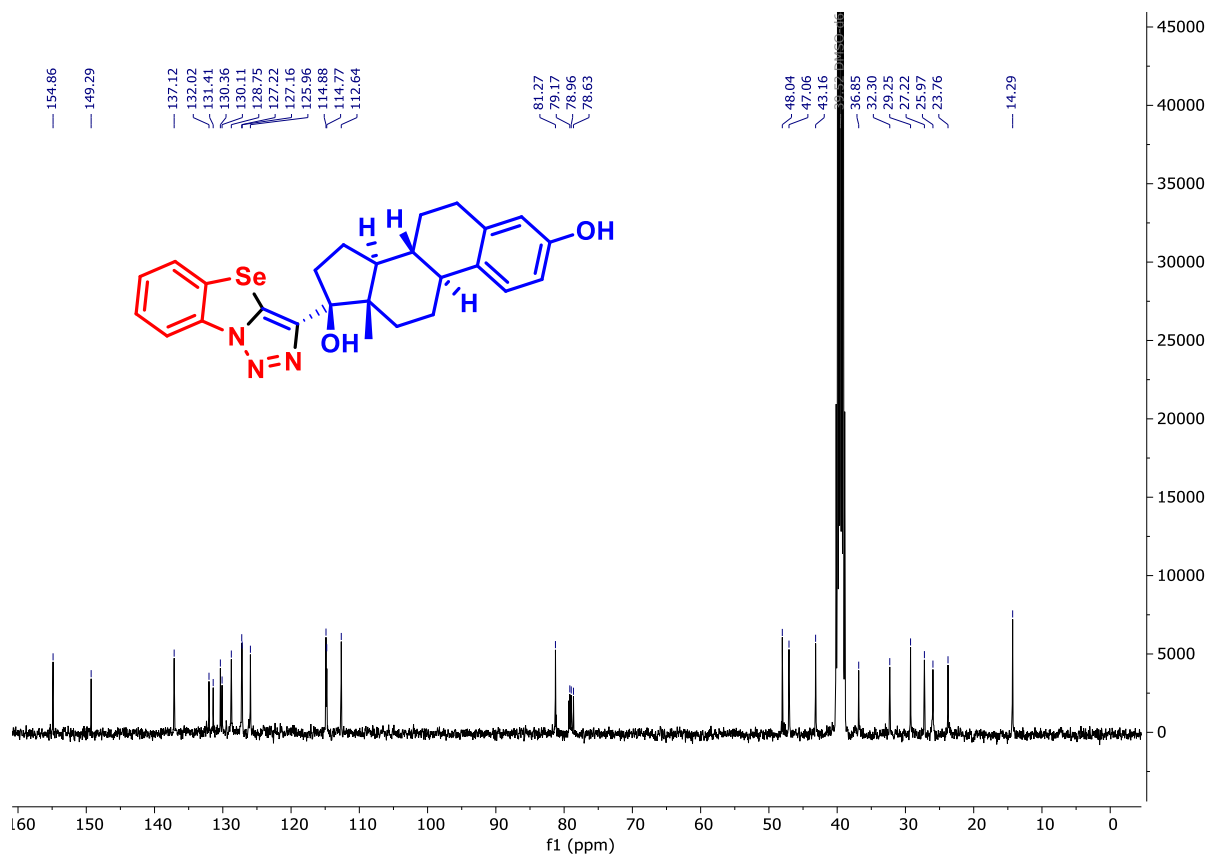
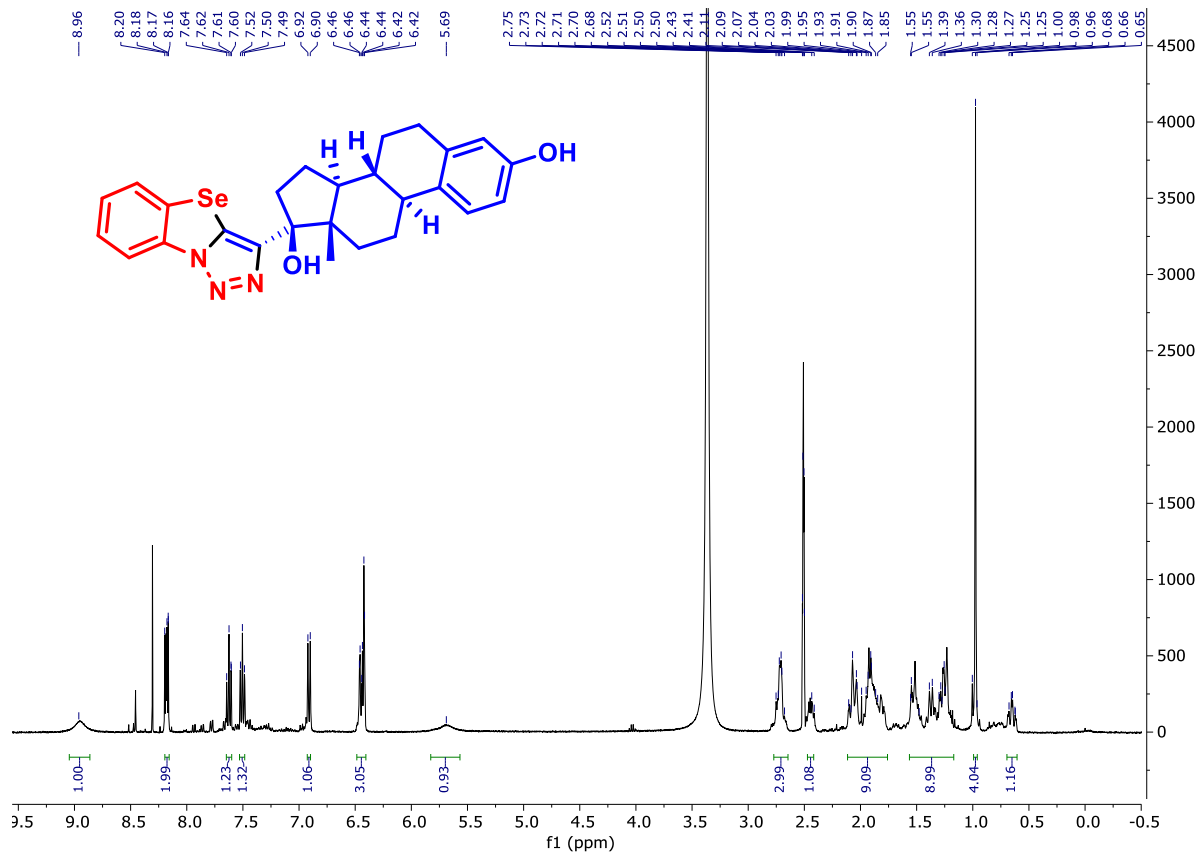
Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **3o**.



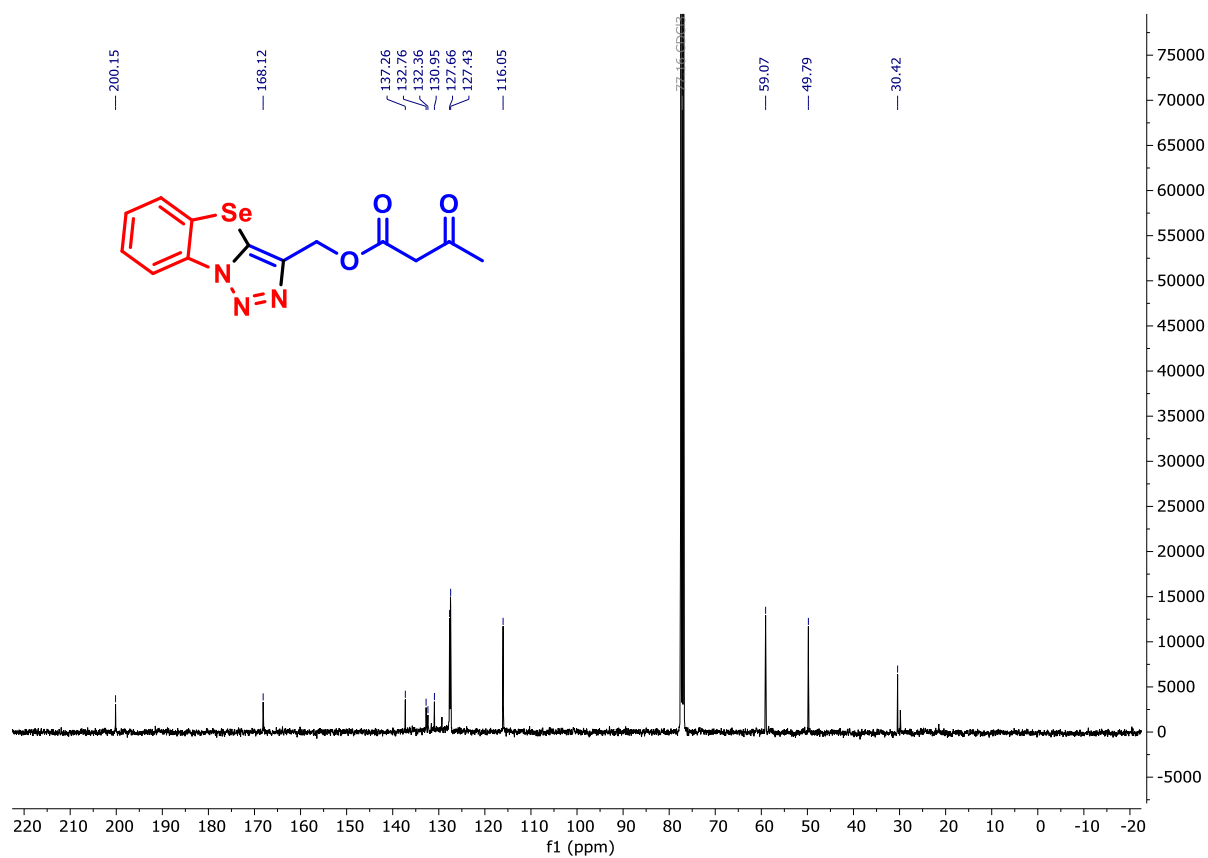
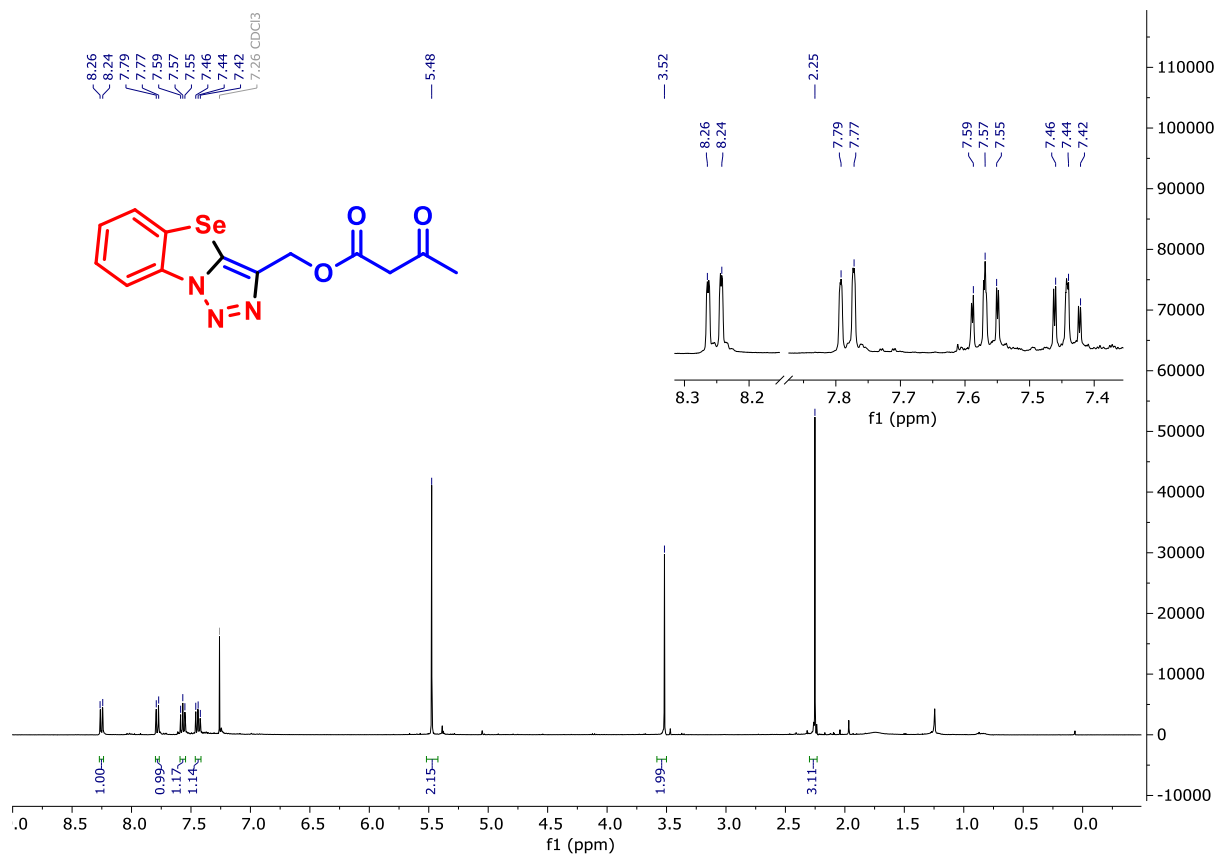
Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **3s**.



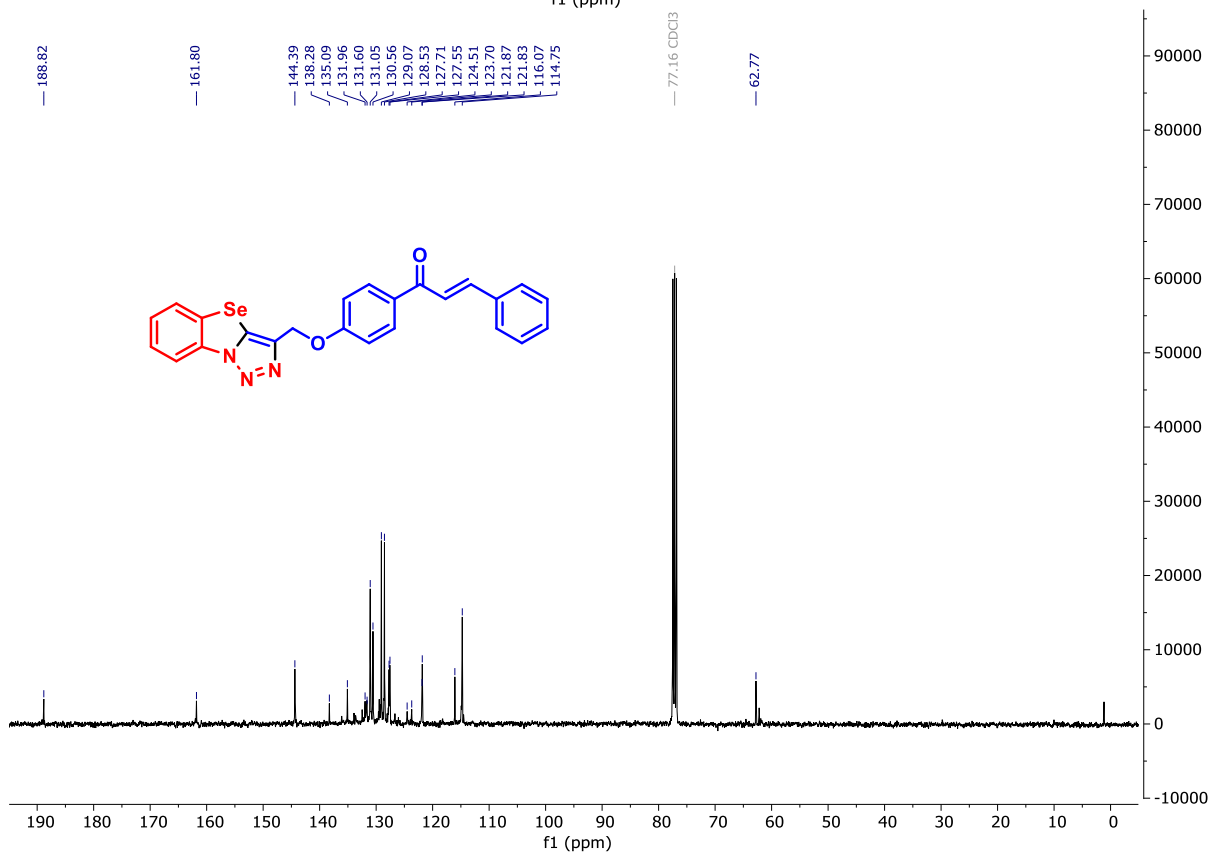
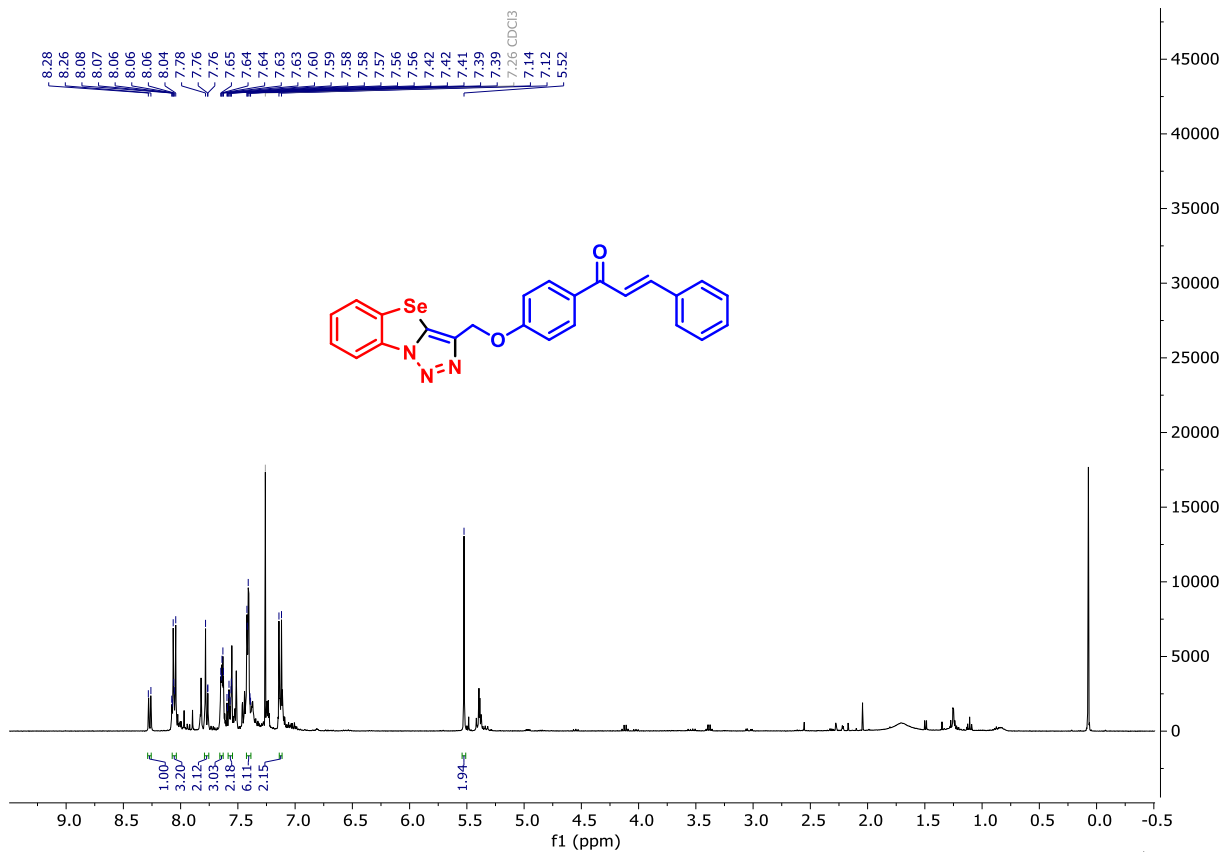
Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto 3t.



Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz) e  $^{13}\text{C}$  (101MHz) em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto **3u**.

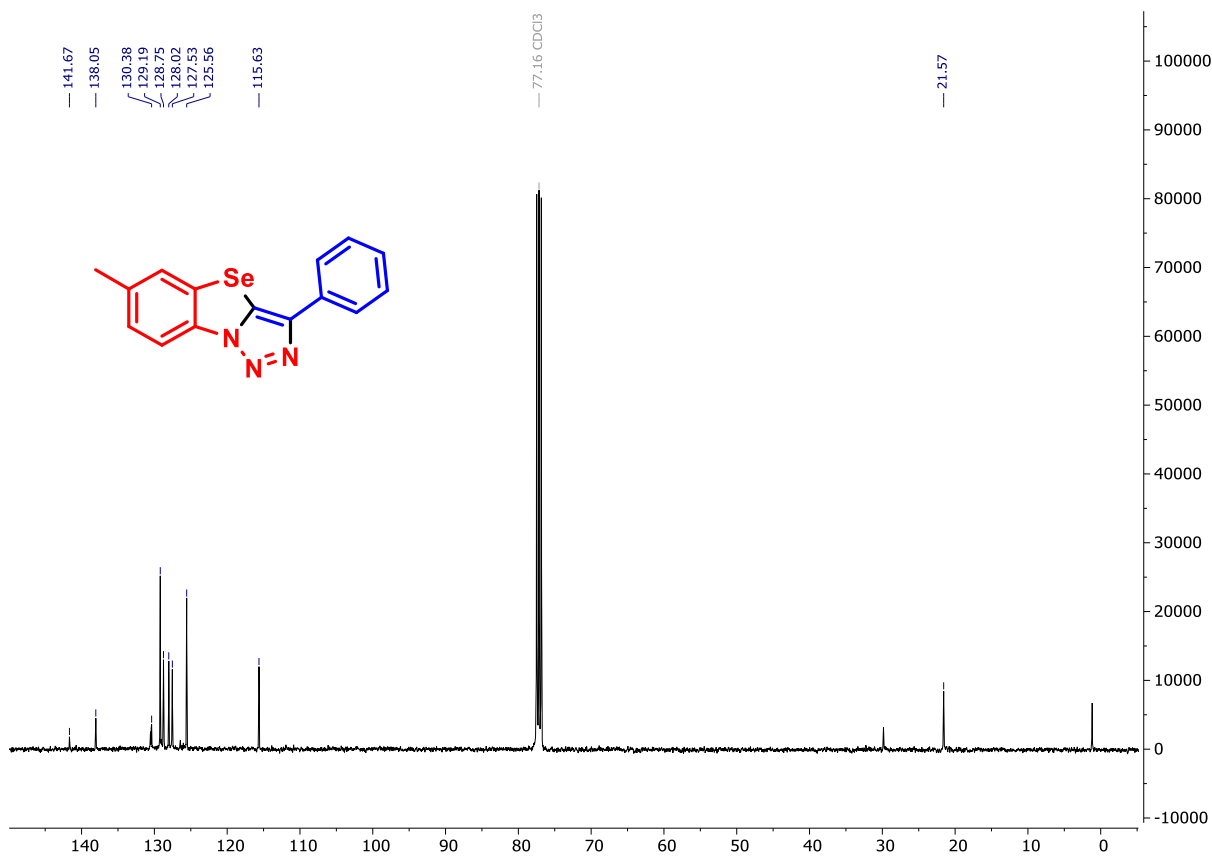
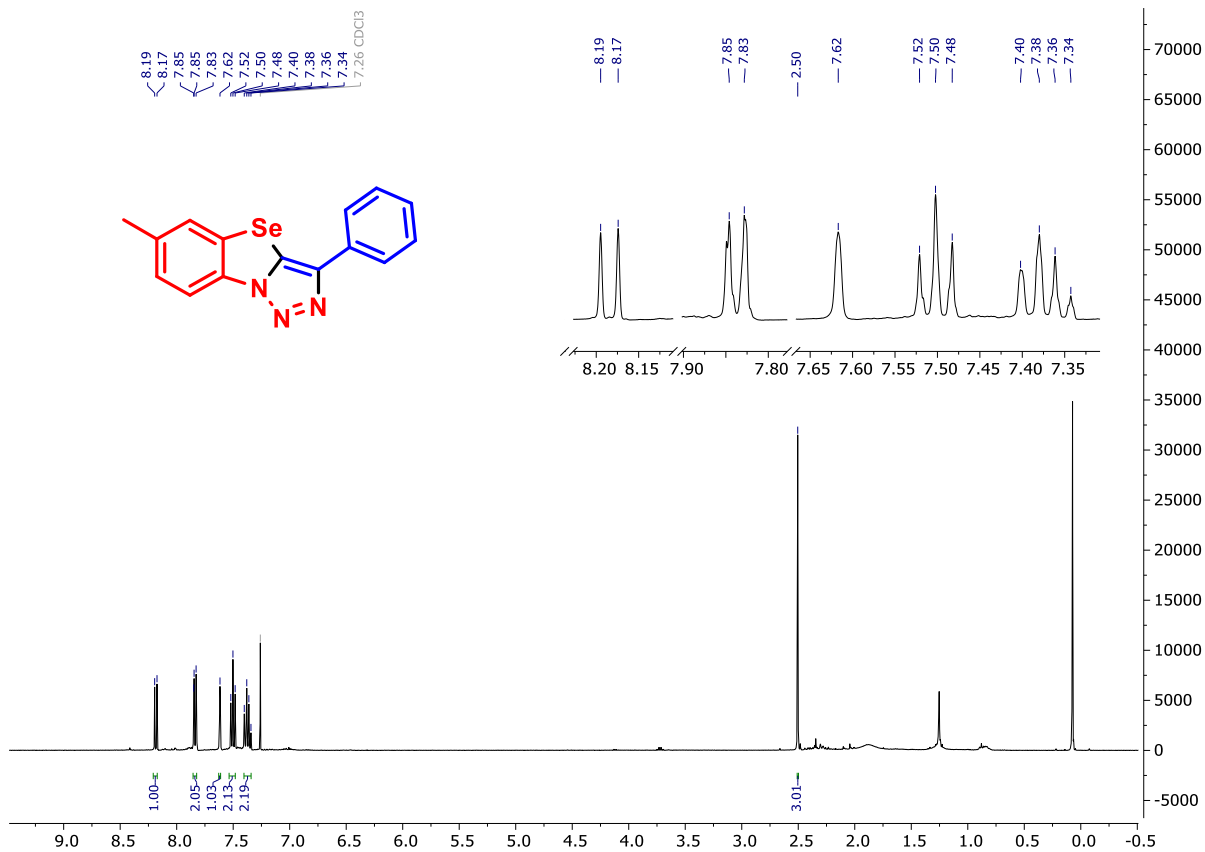


Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **3v**.

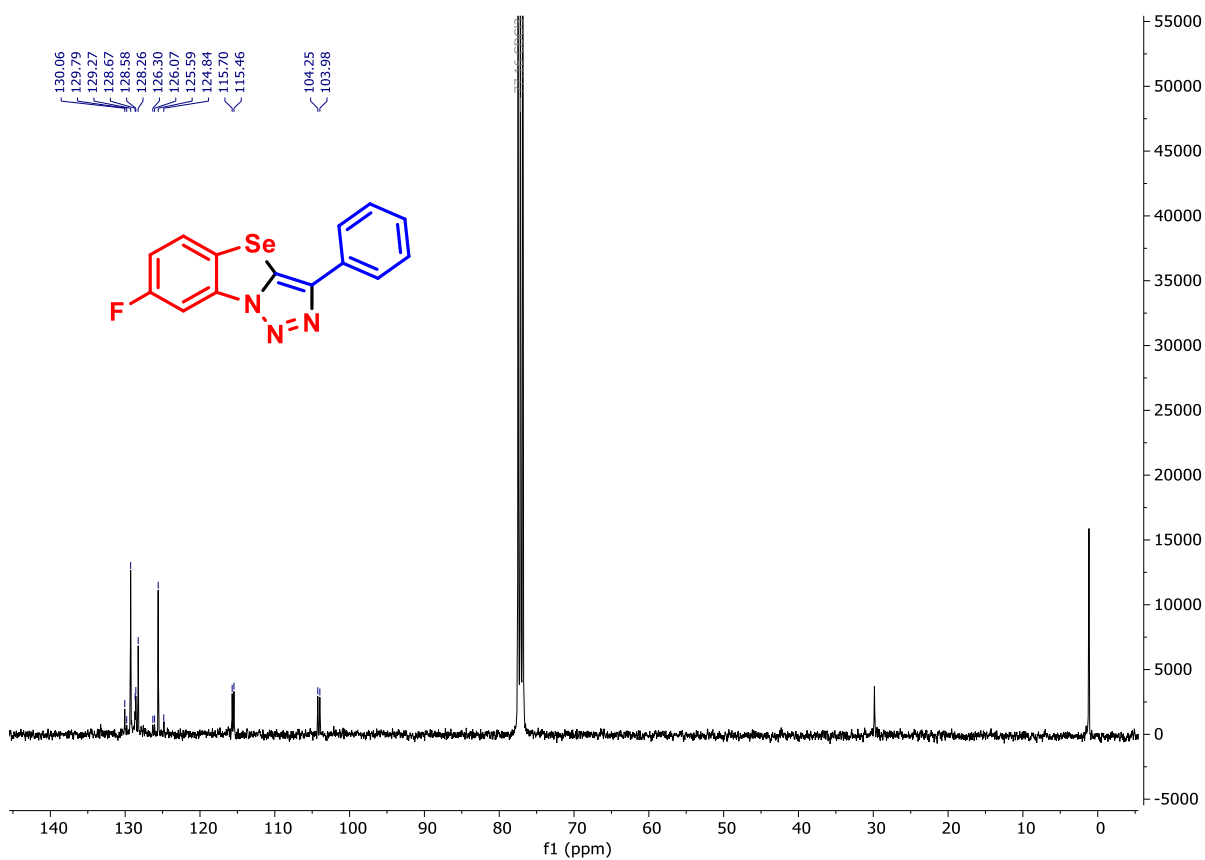
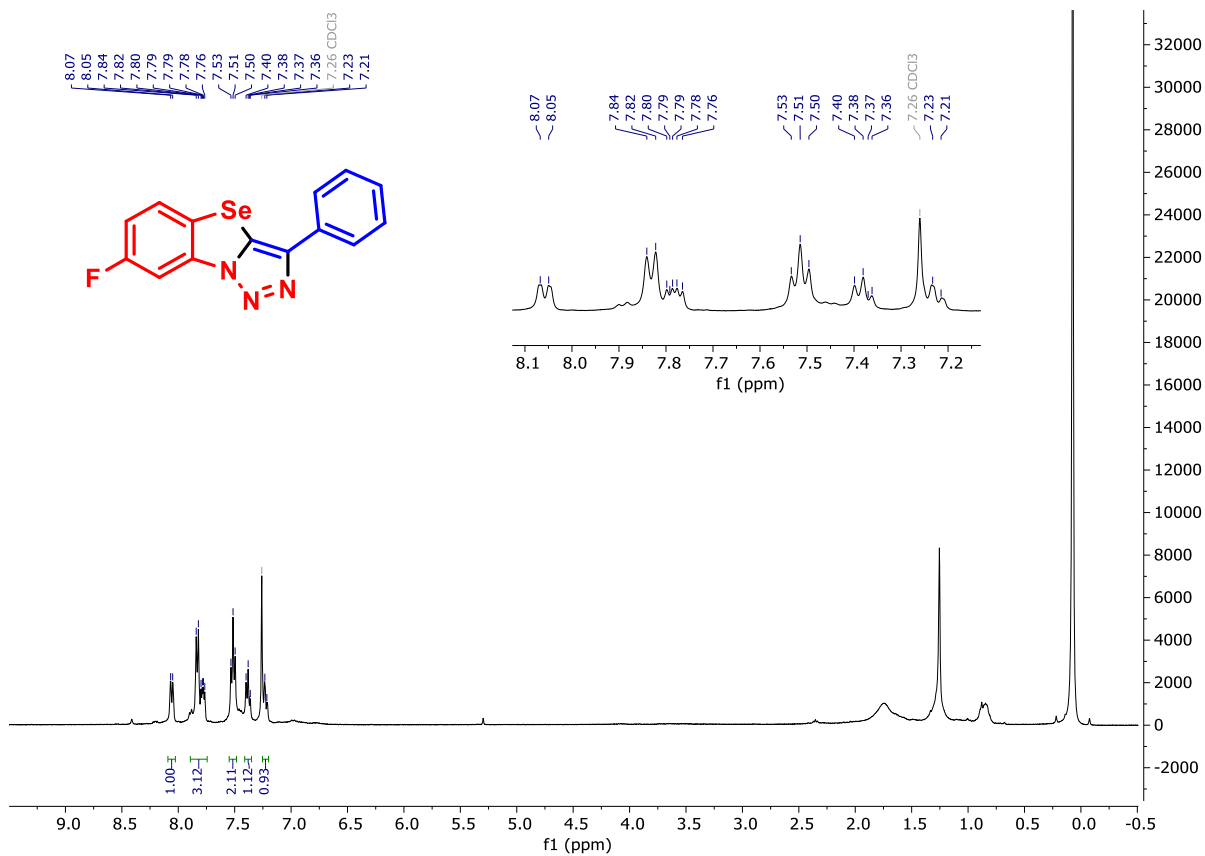


Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto 3w.

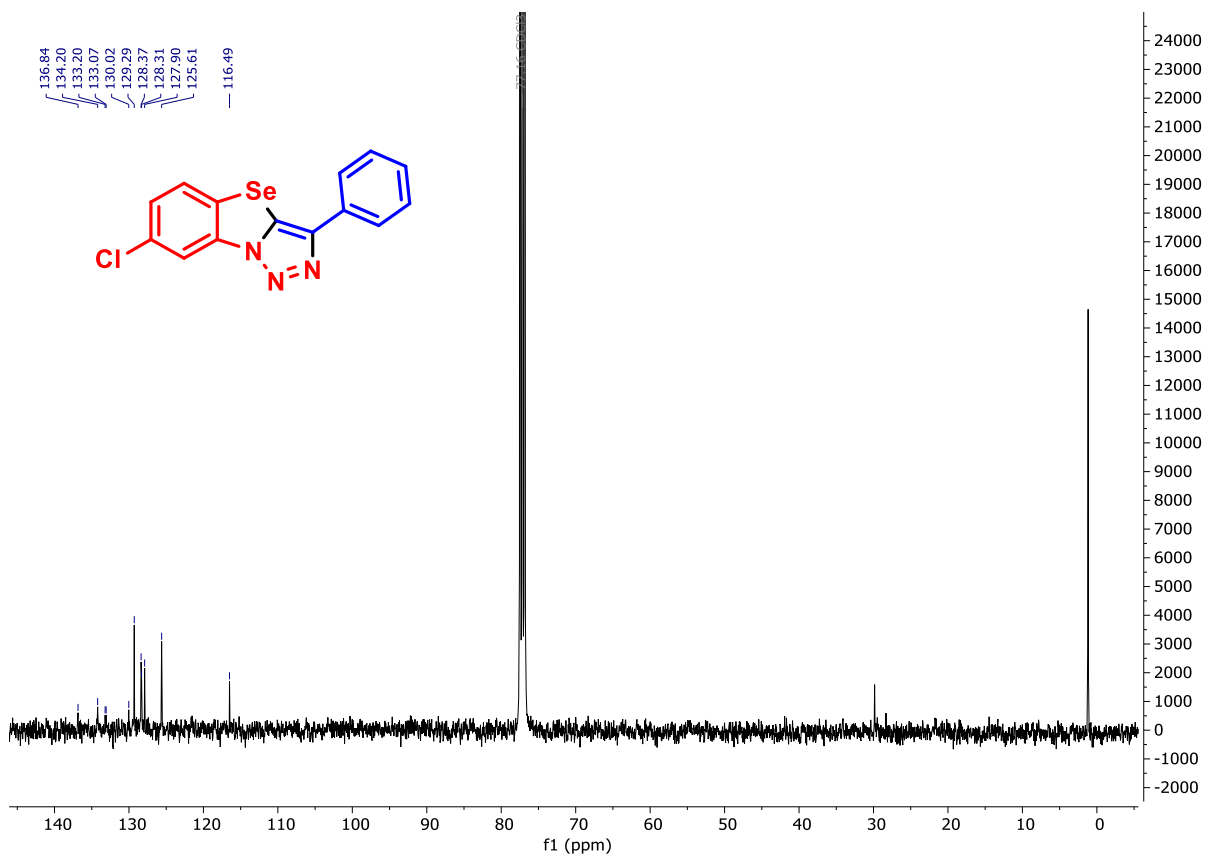
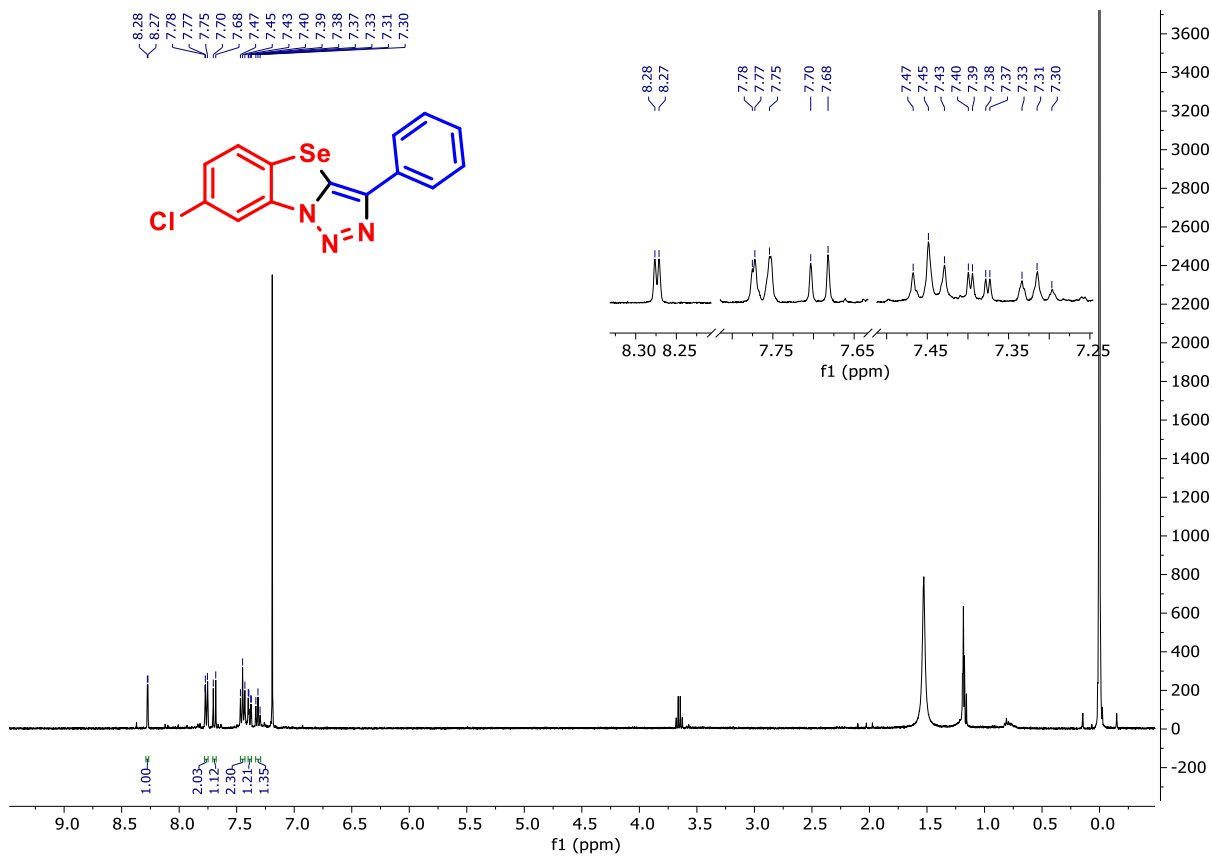




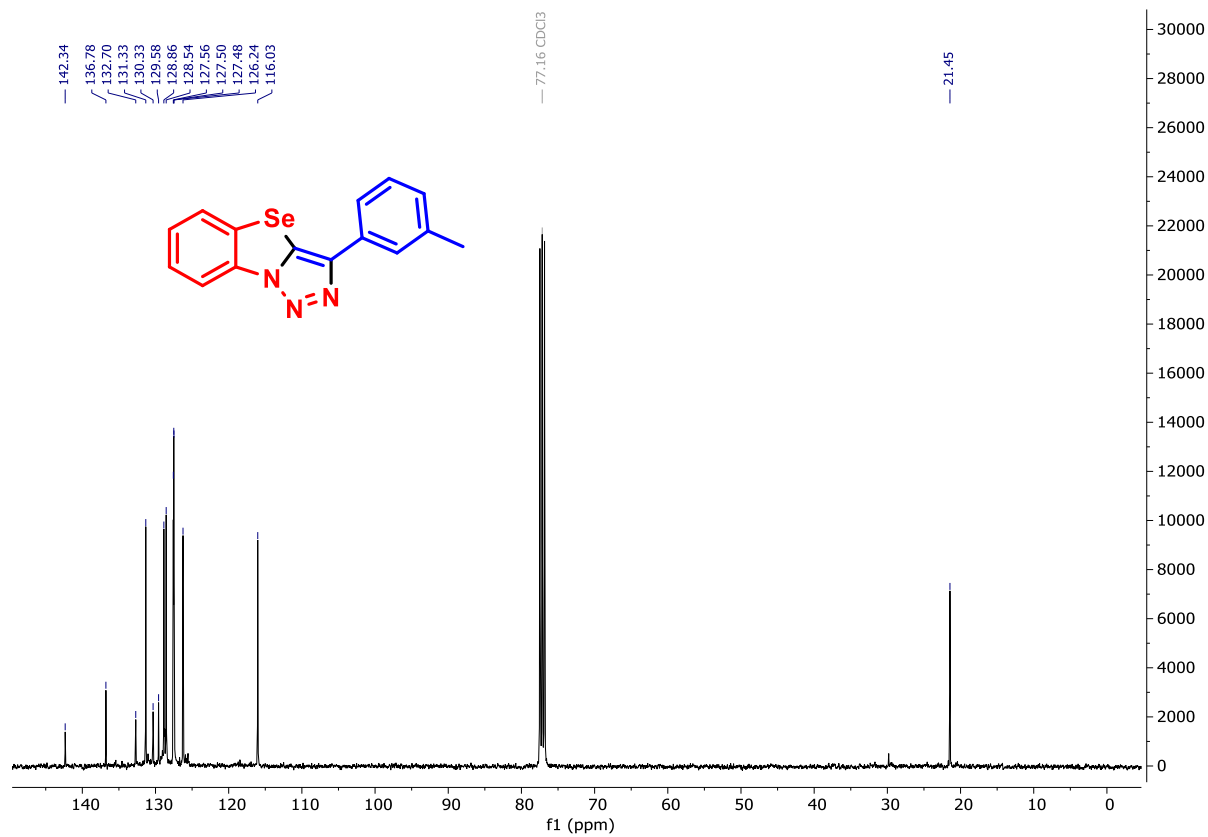
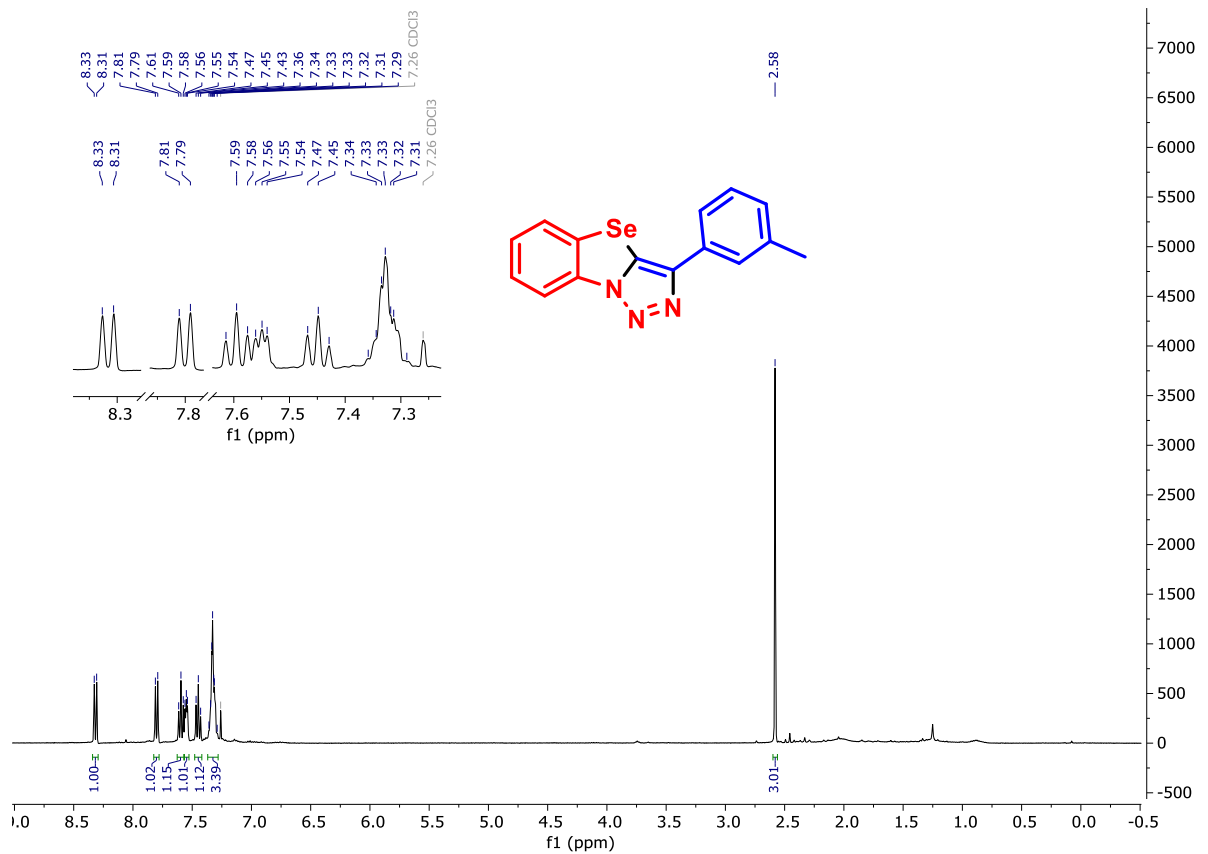
Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **4b**.



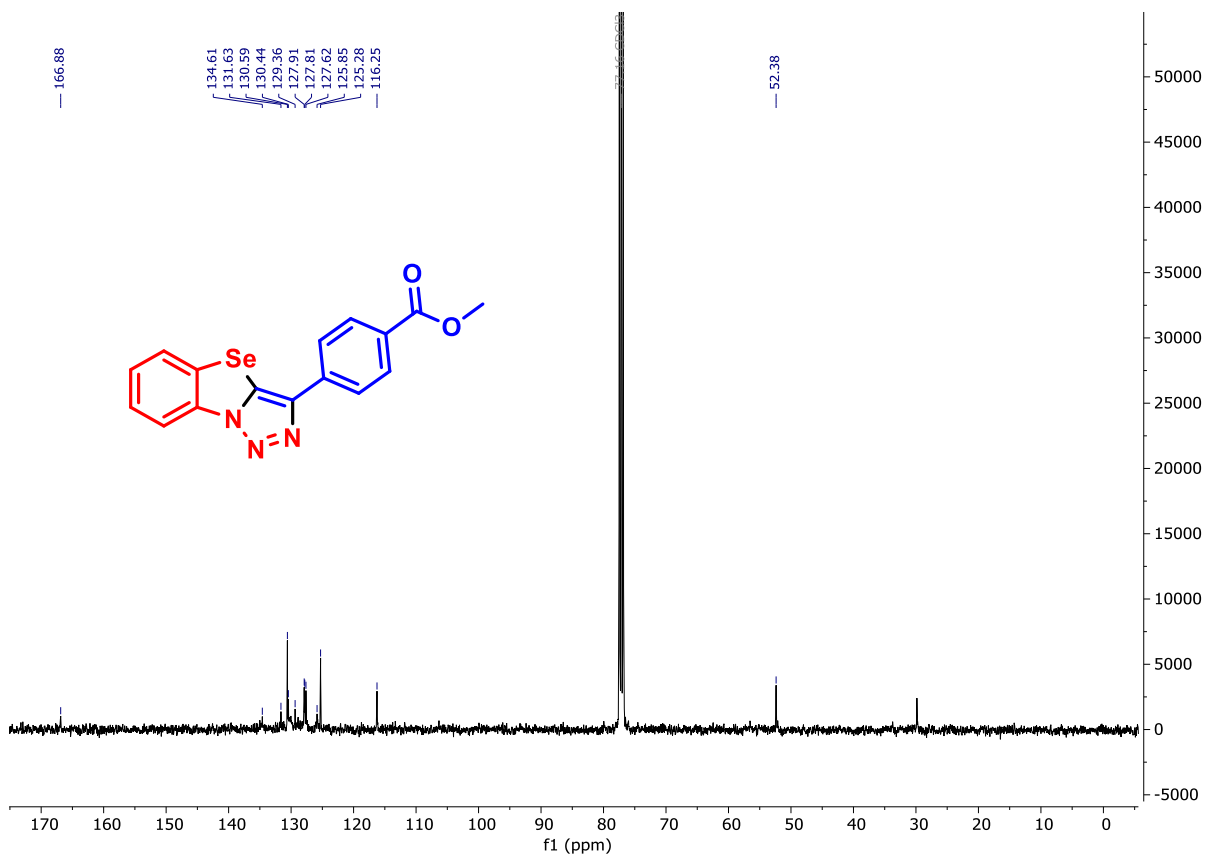
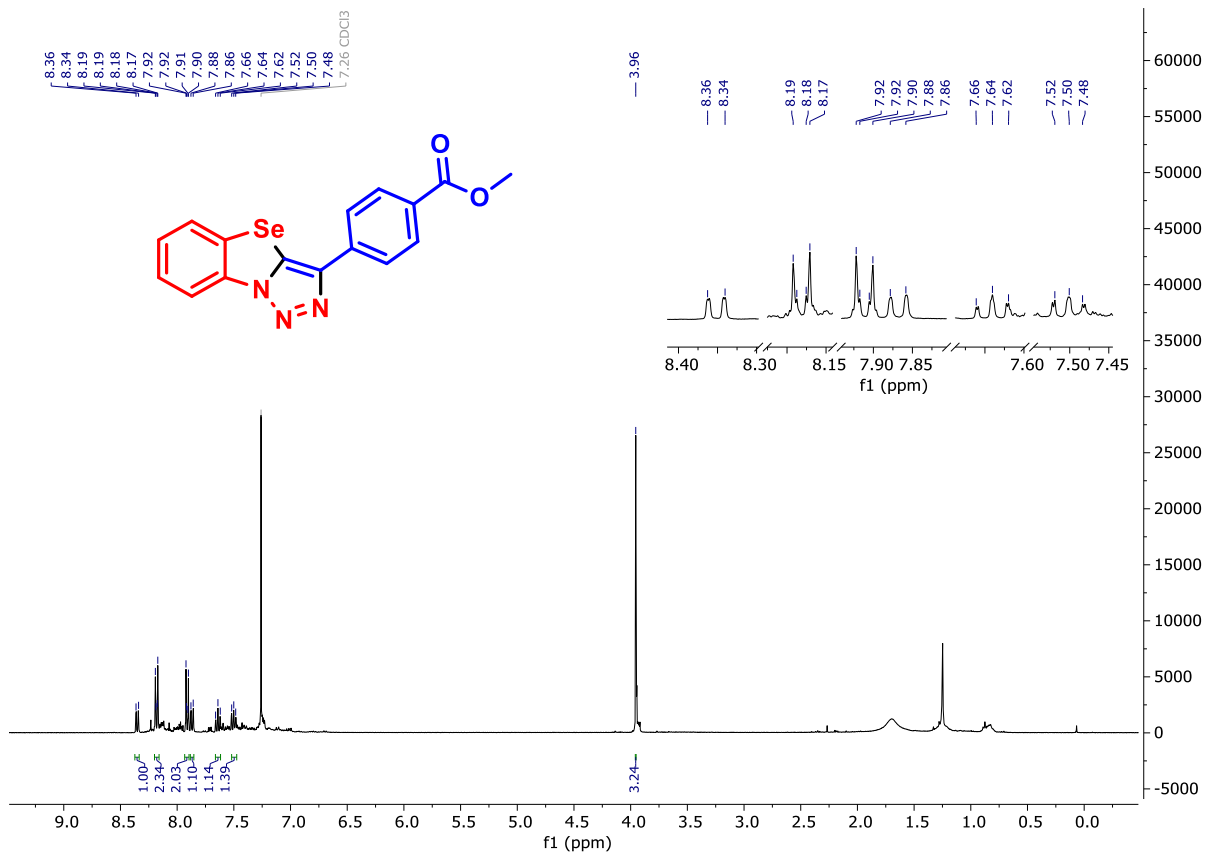
Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **4c**.



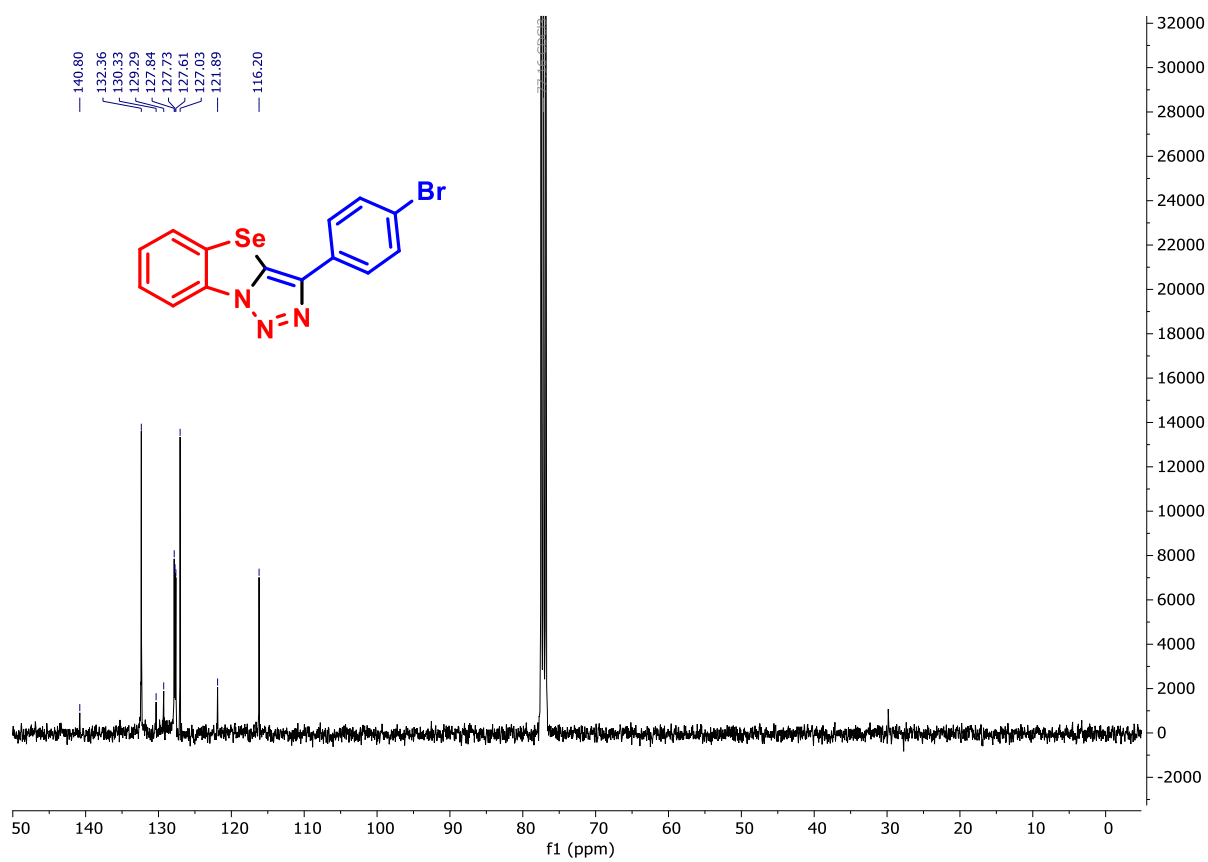
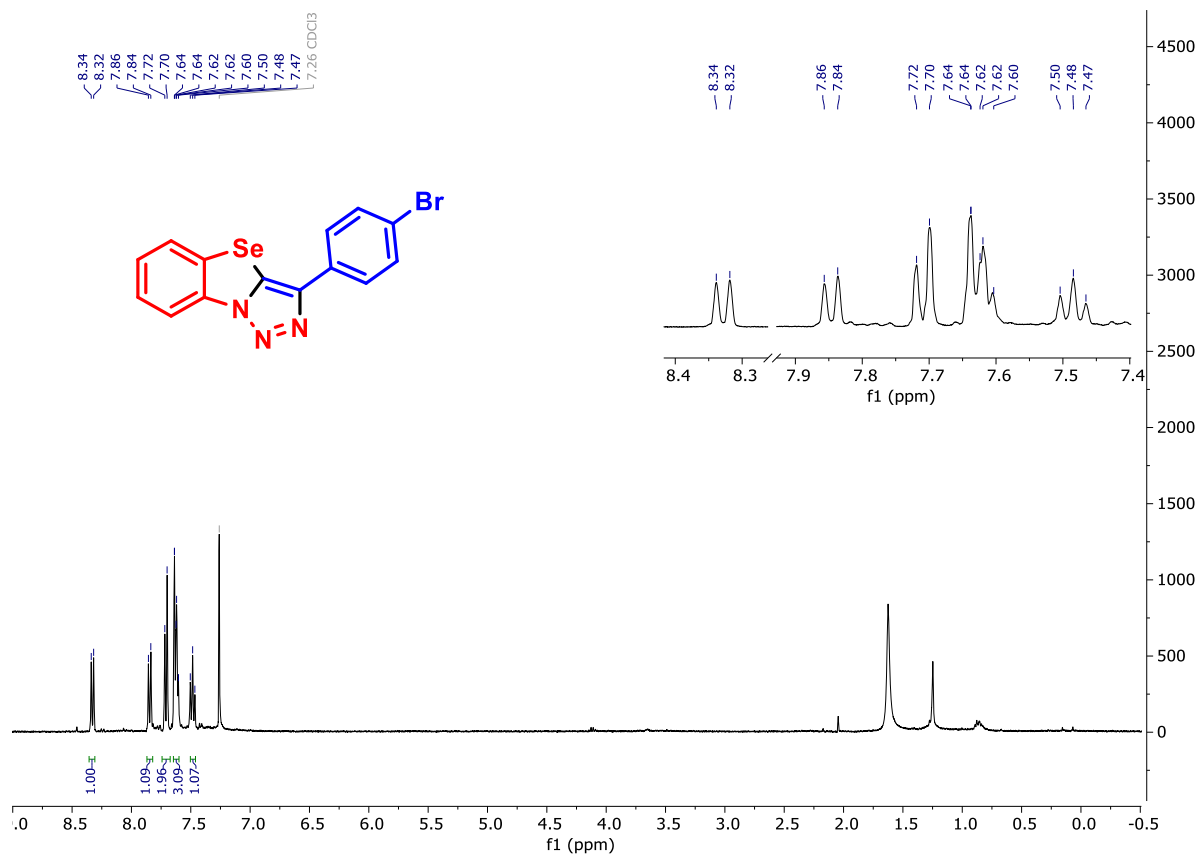
Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz) e  $^{13}\text{C}$  (101MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **4d**.



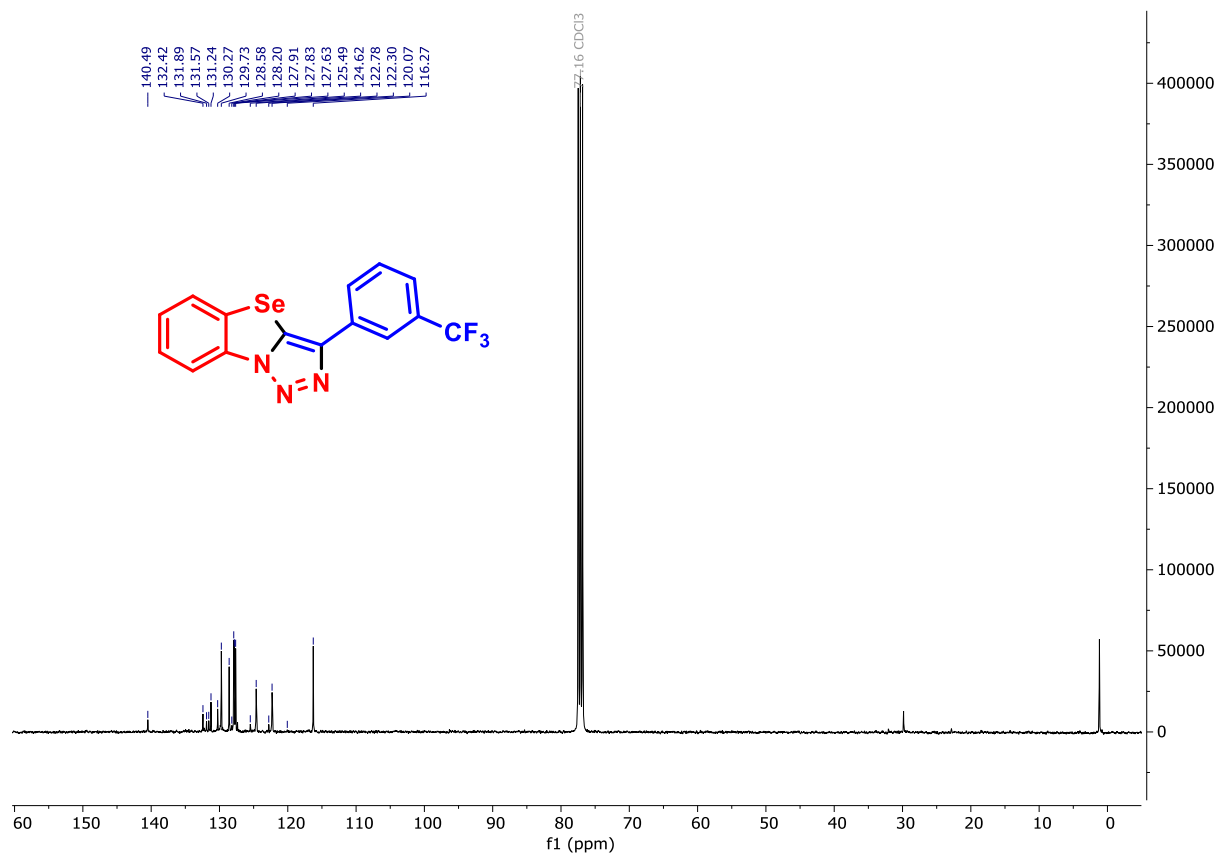
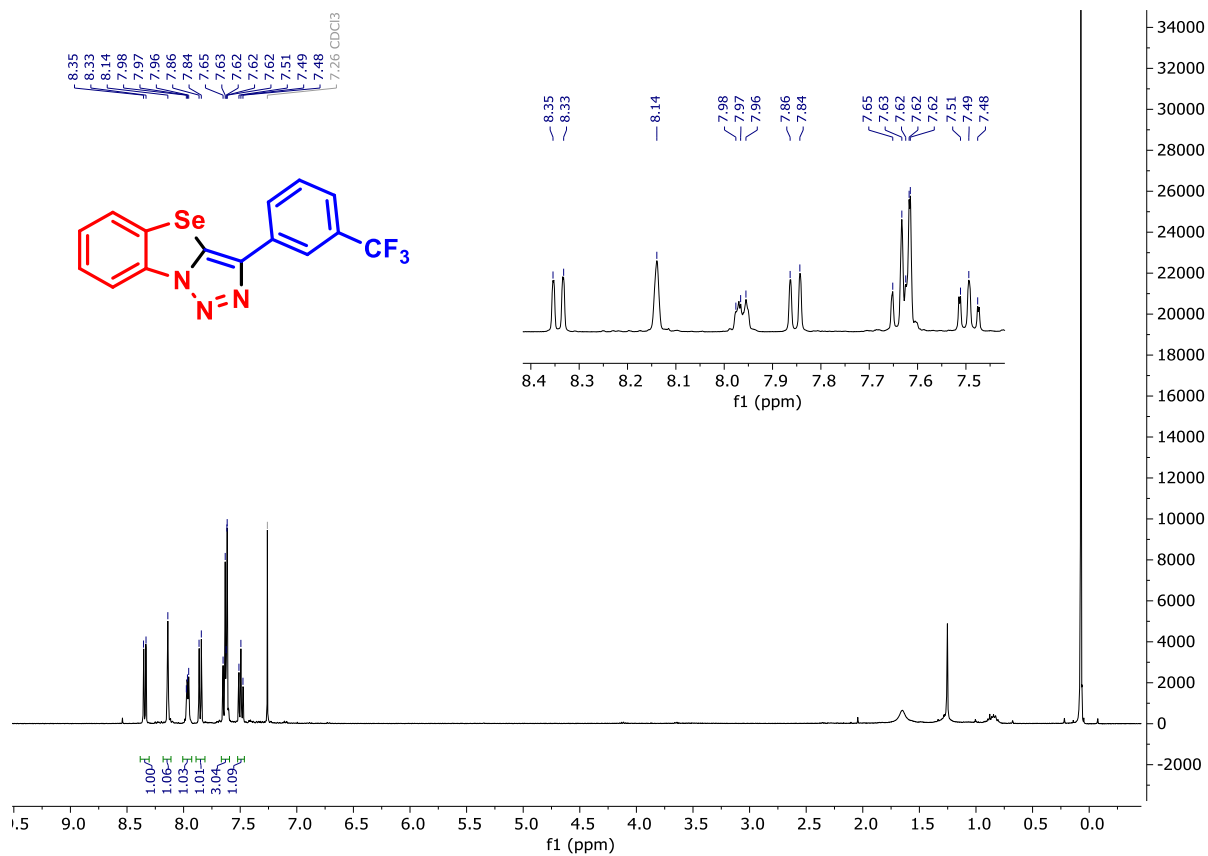
Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **6c**.



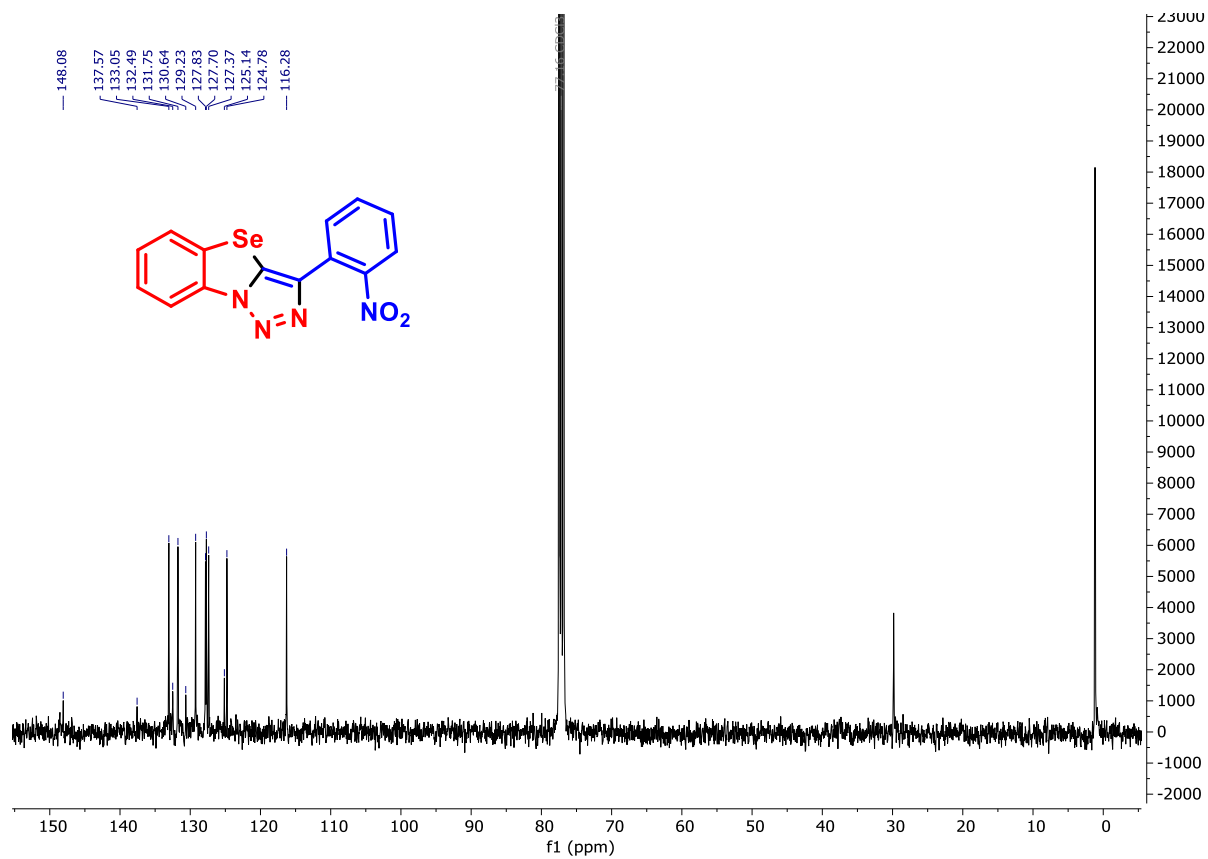
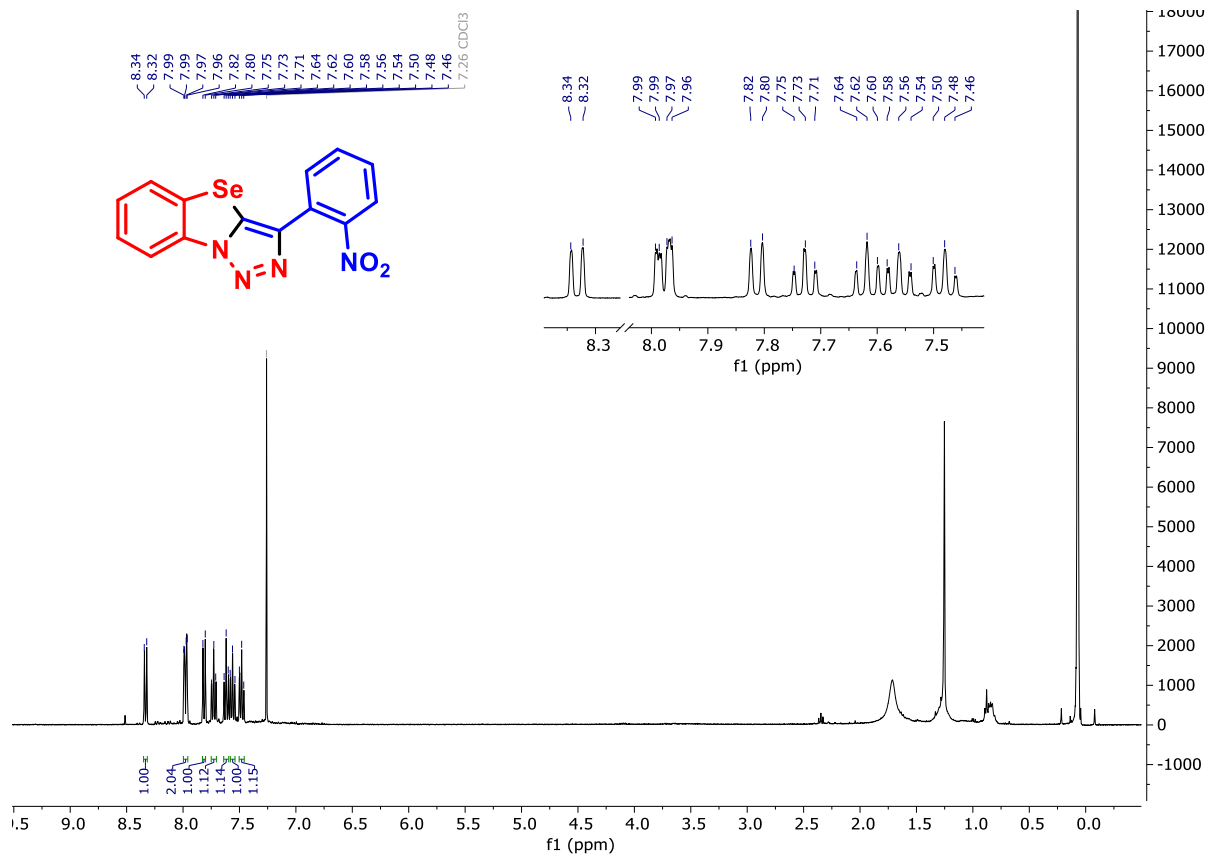
Espetros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **6f**.



Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto 6h.

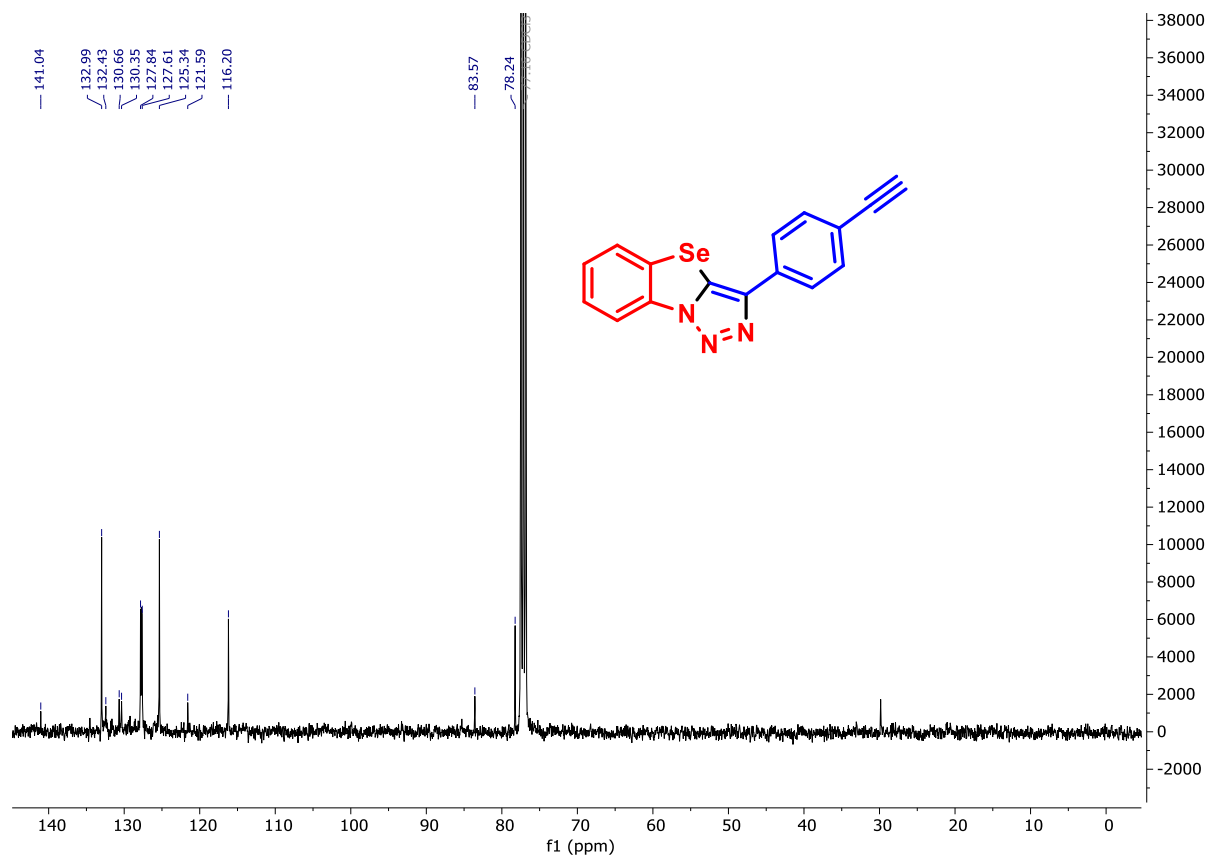
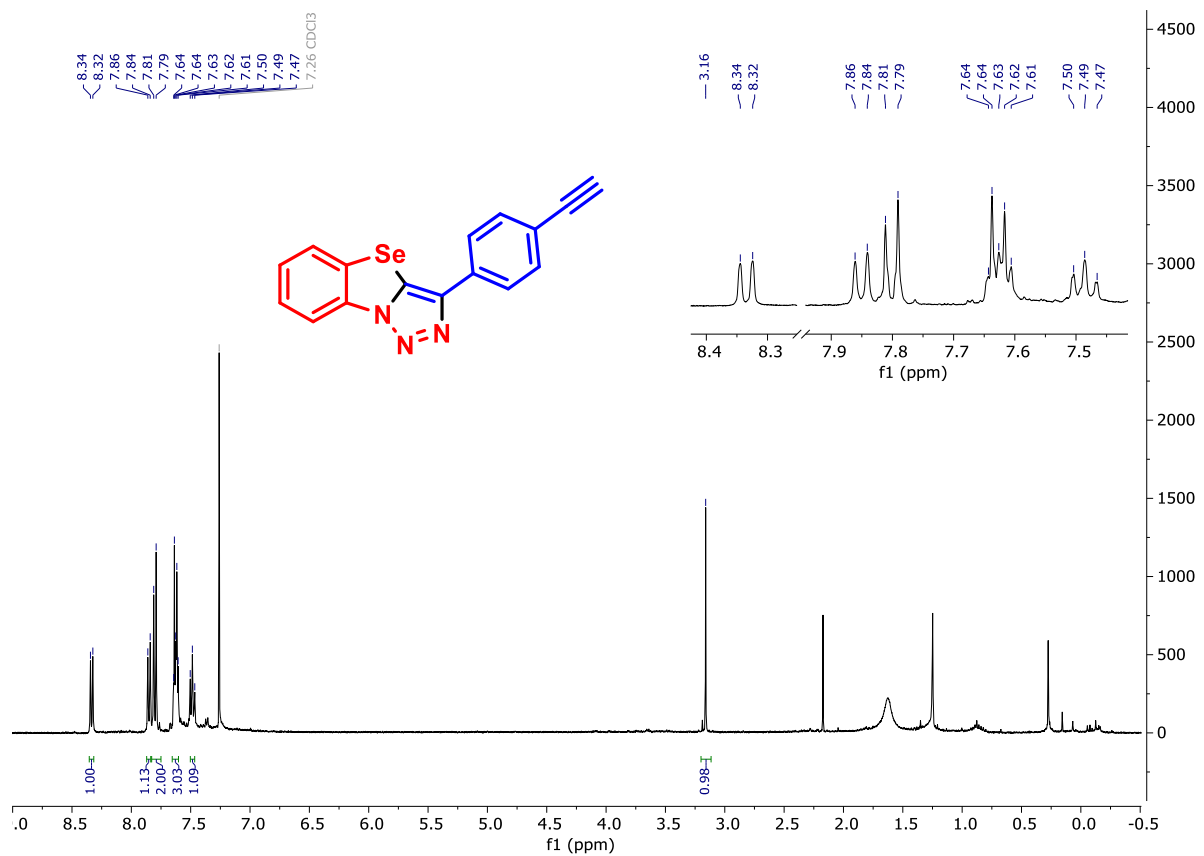


Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **6k**.

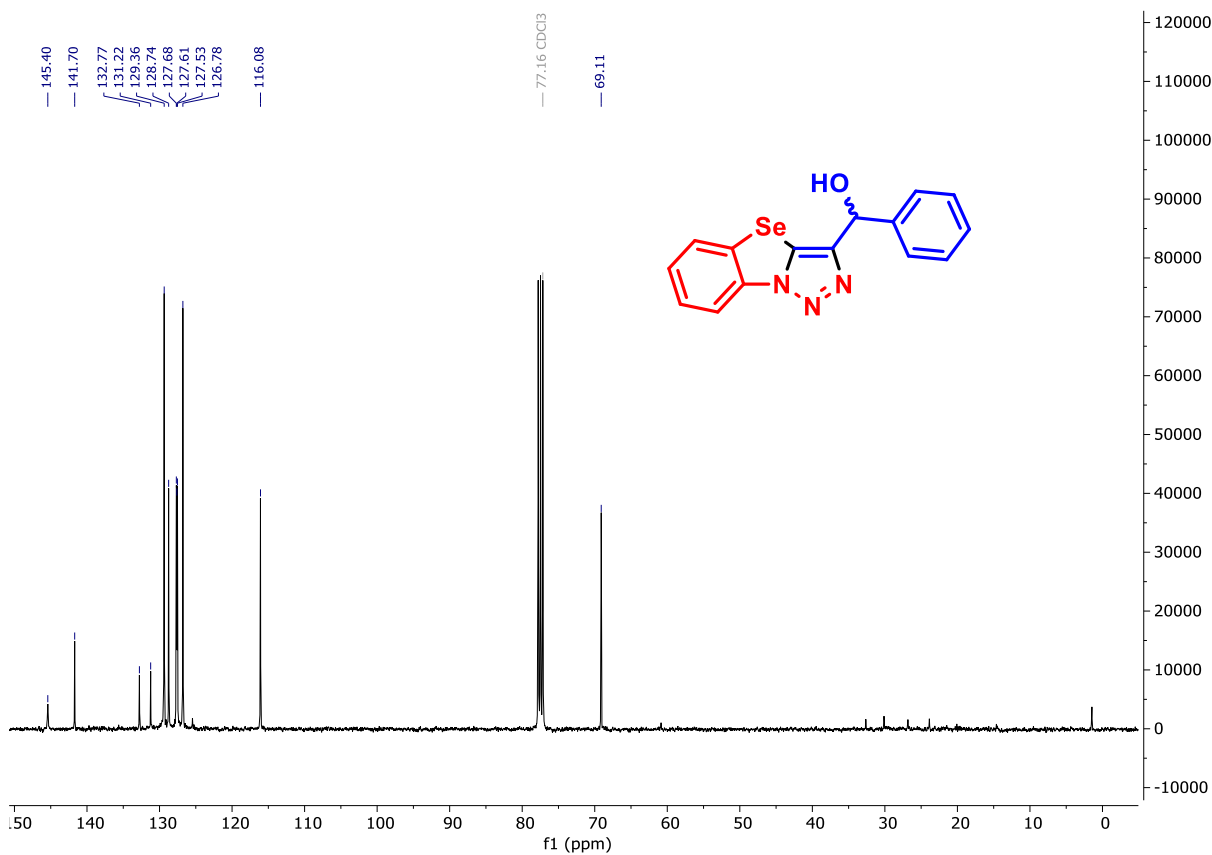
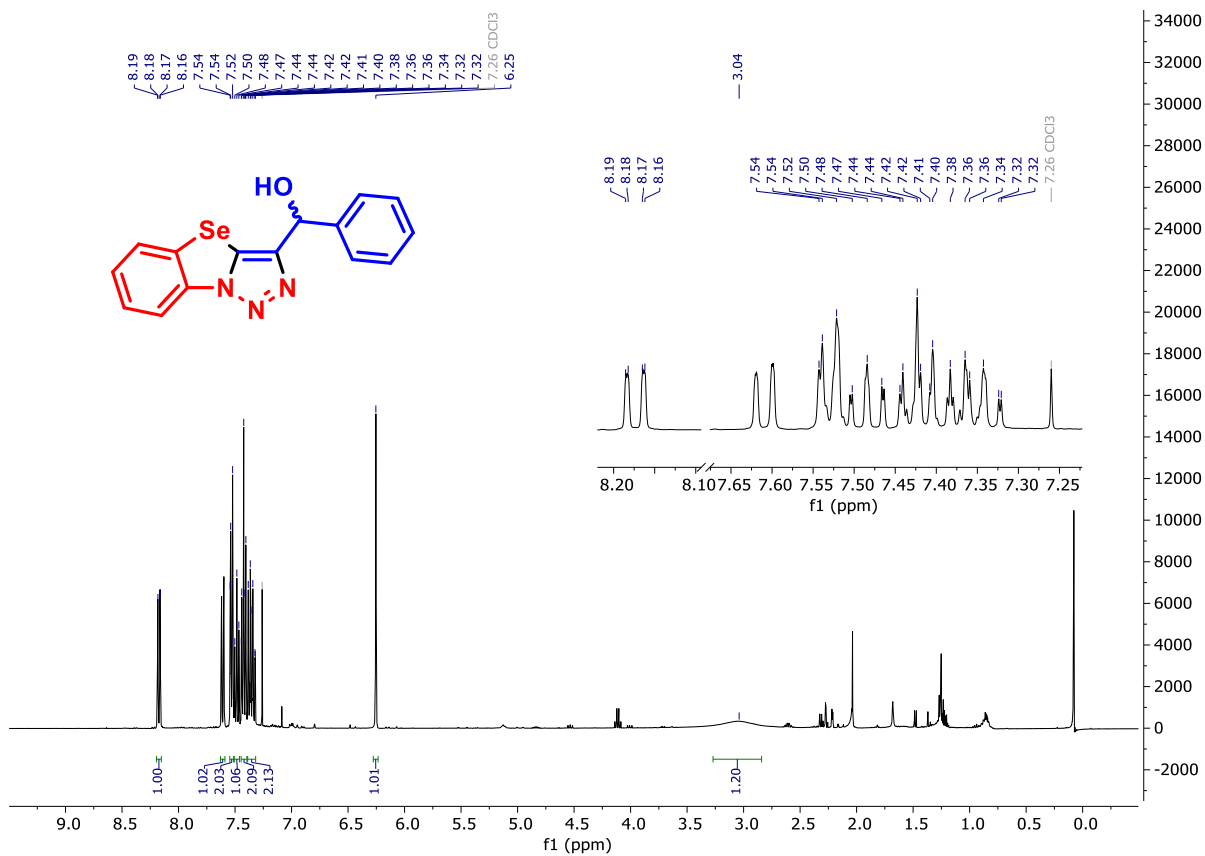


Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **6I**.

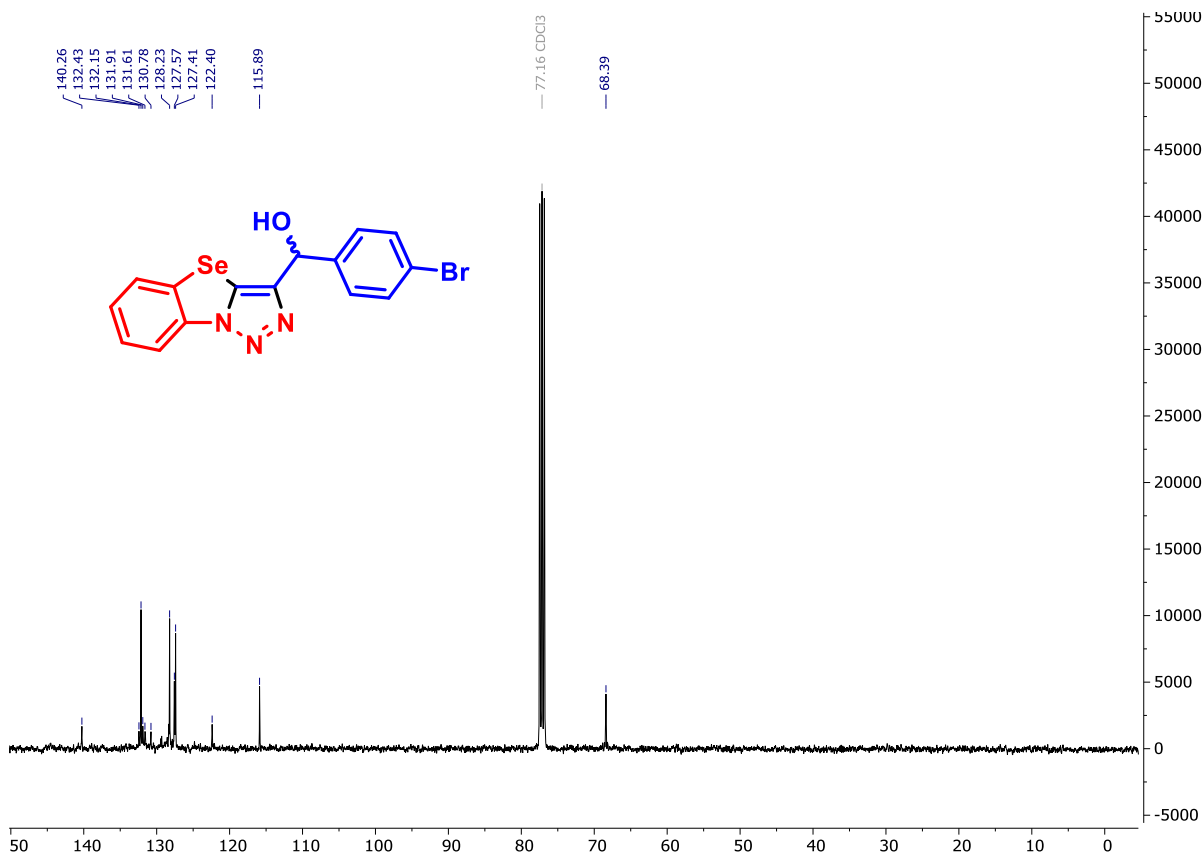
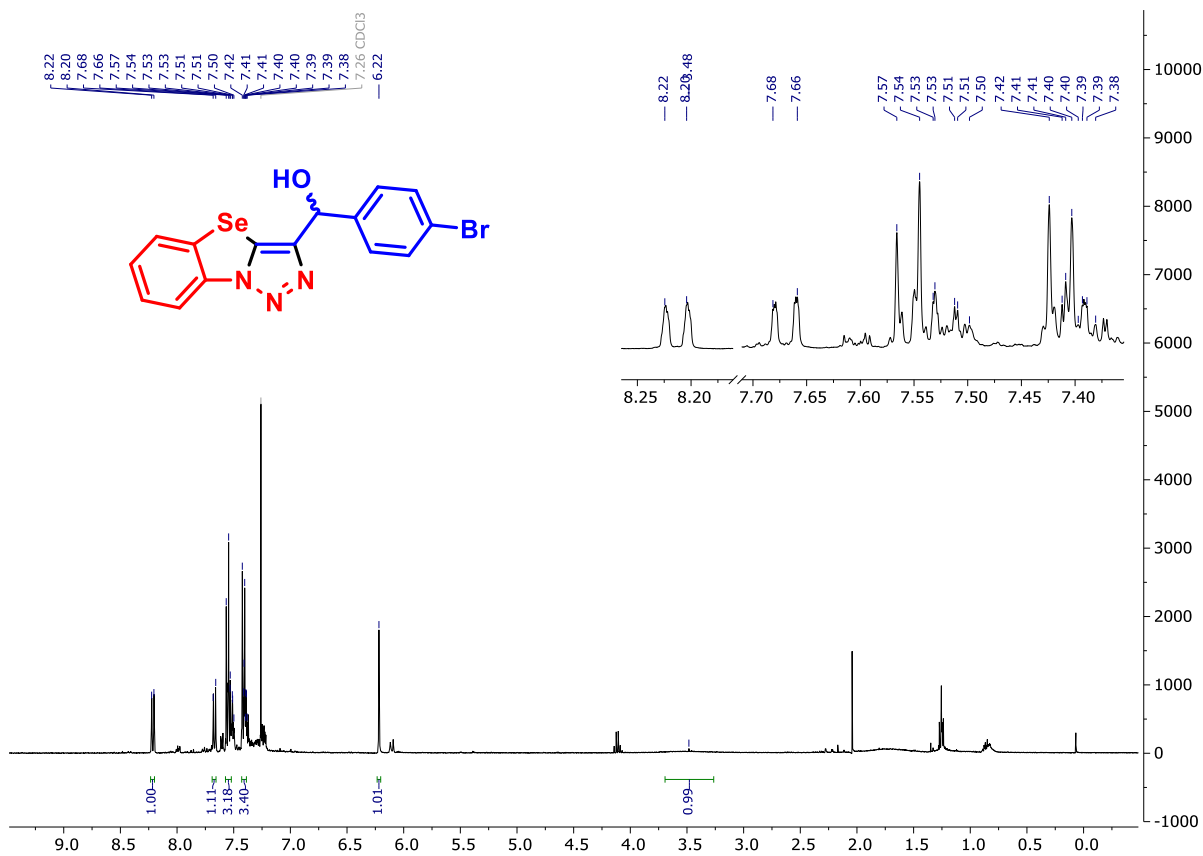




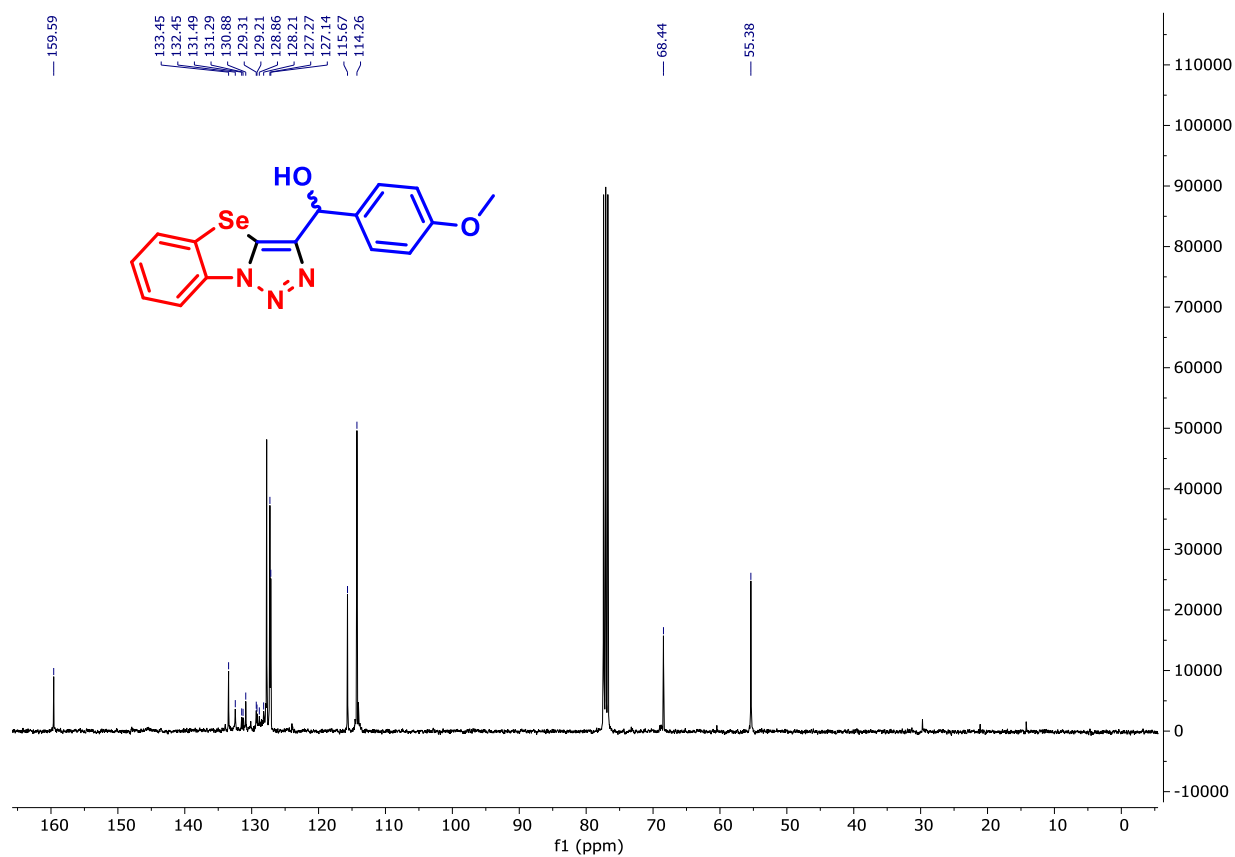
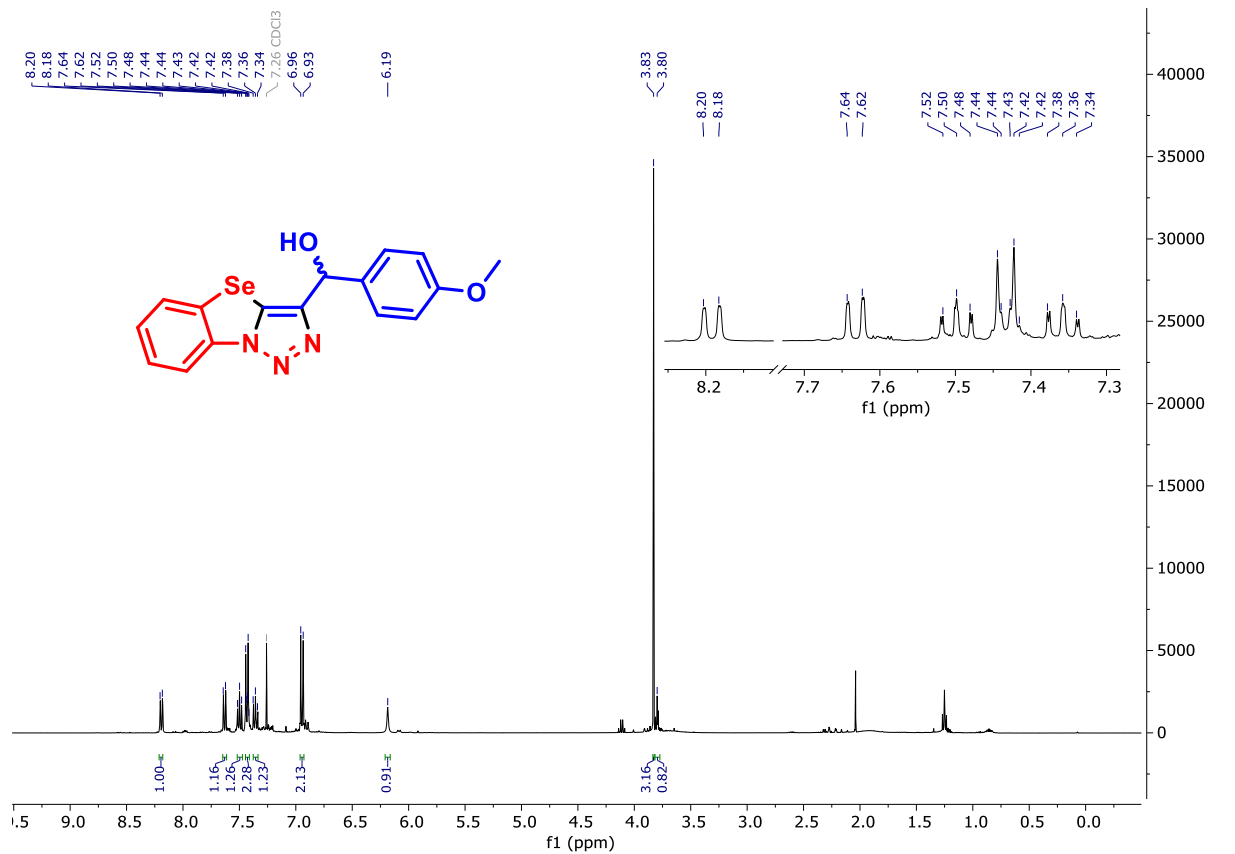
Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto 6I.



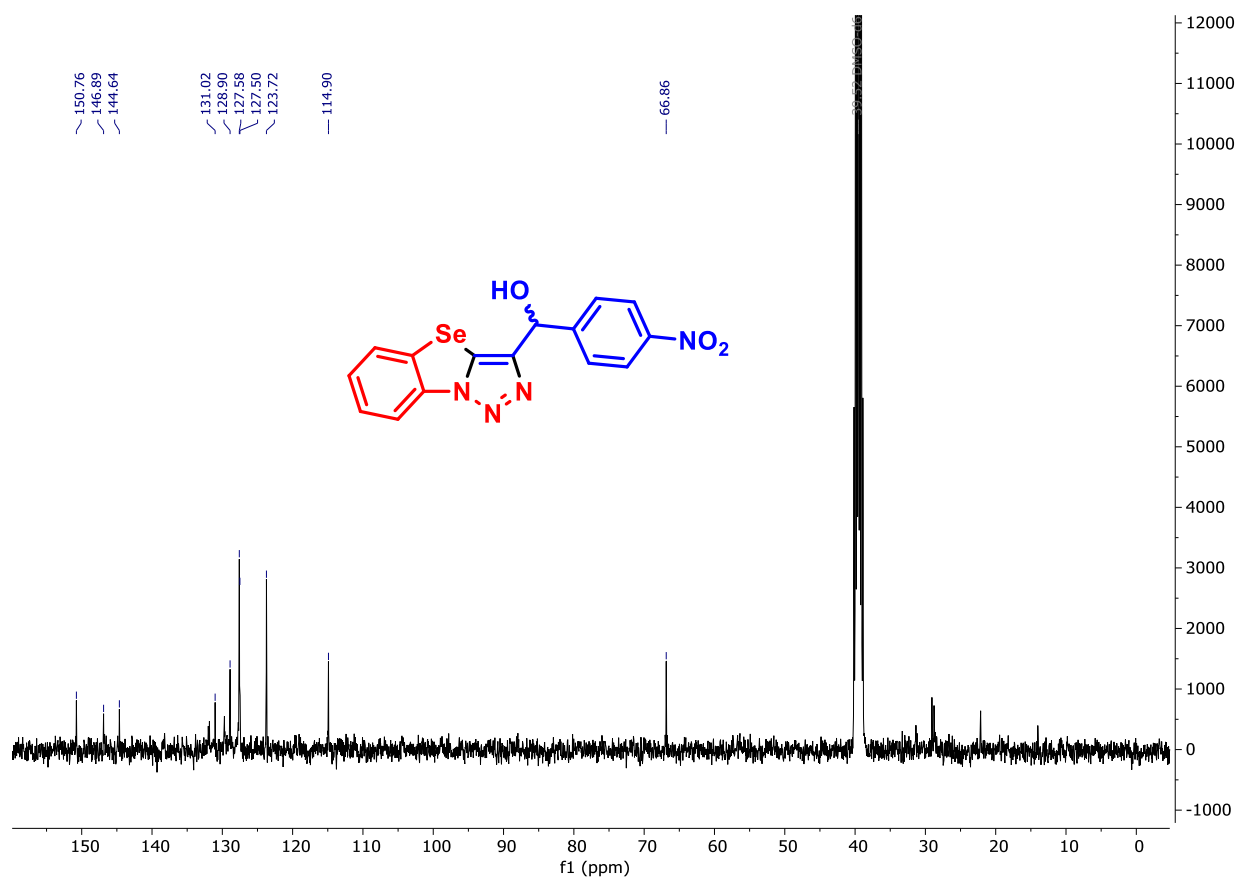
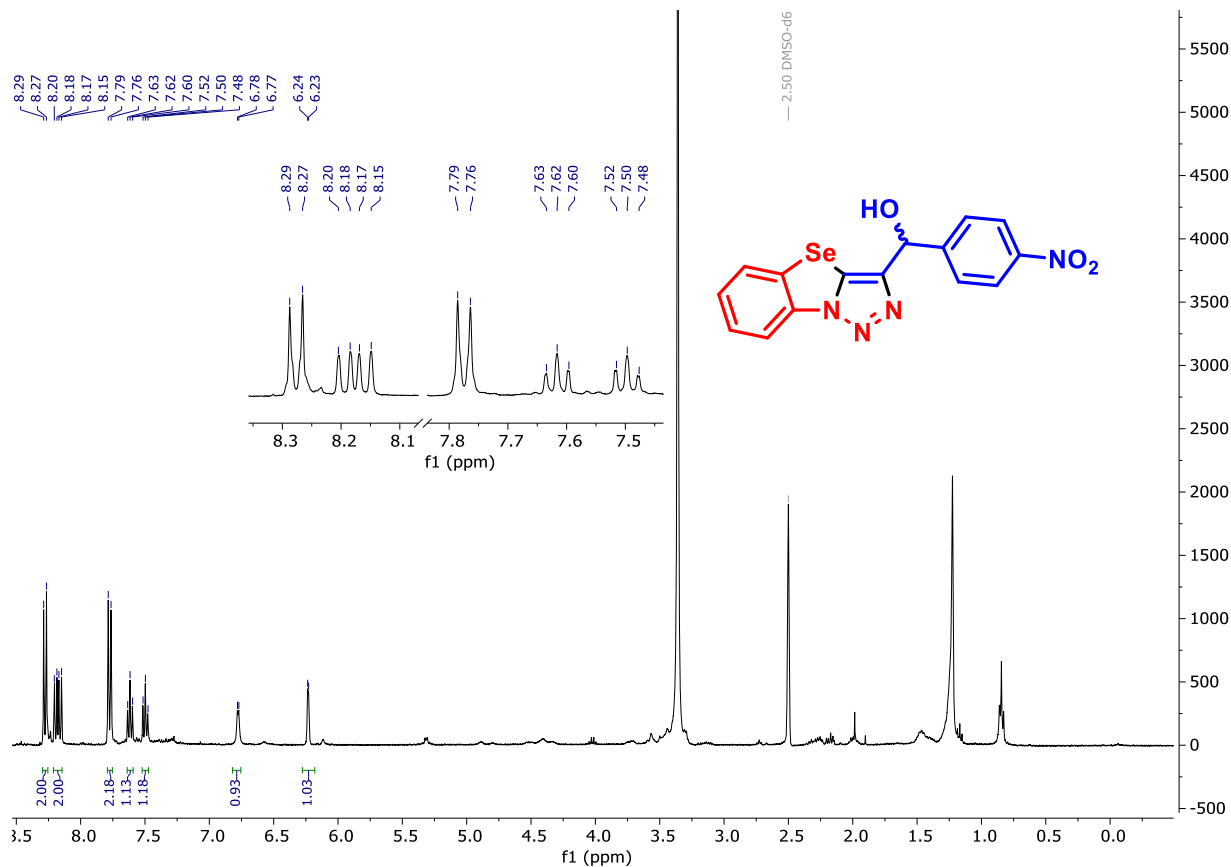
Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **8a**.



Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **8b**.

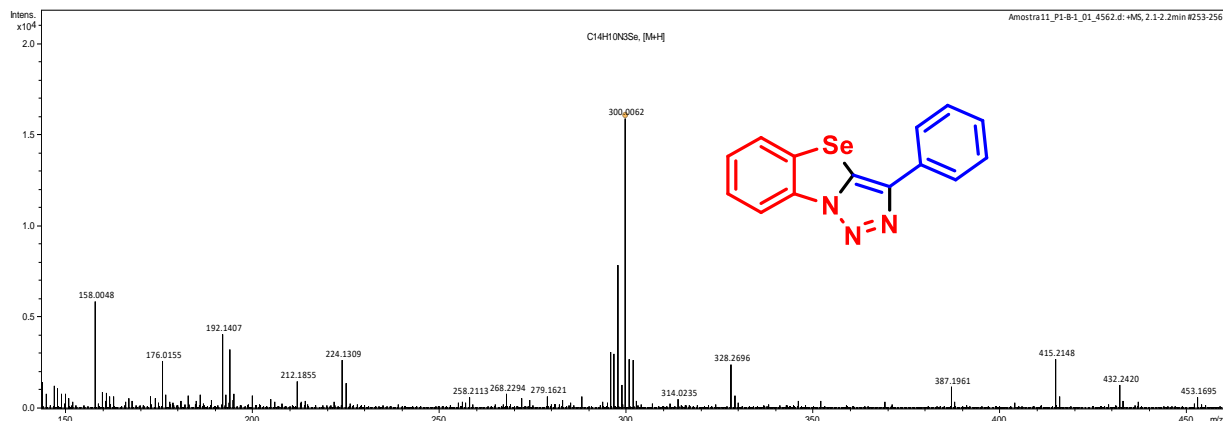


Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **8c**.

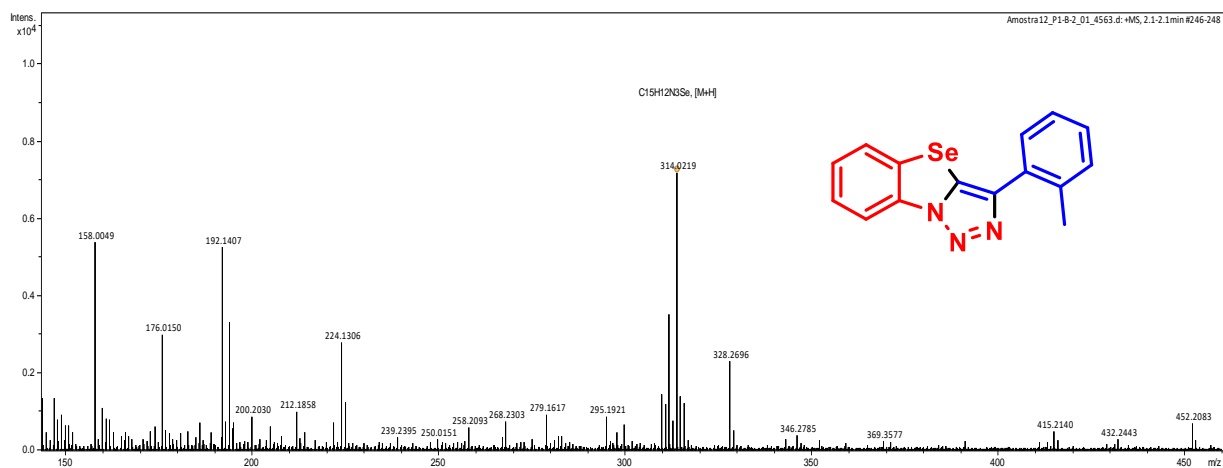


Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz) e <sup>13</sup>C (101MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **8d**.

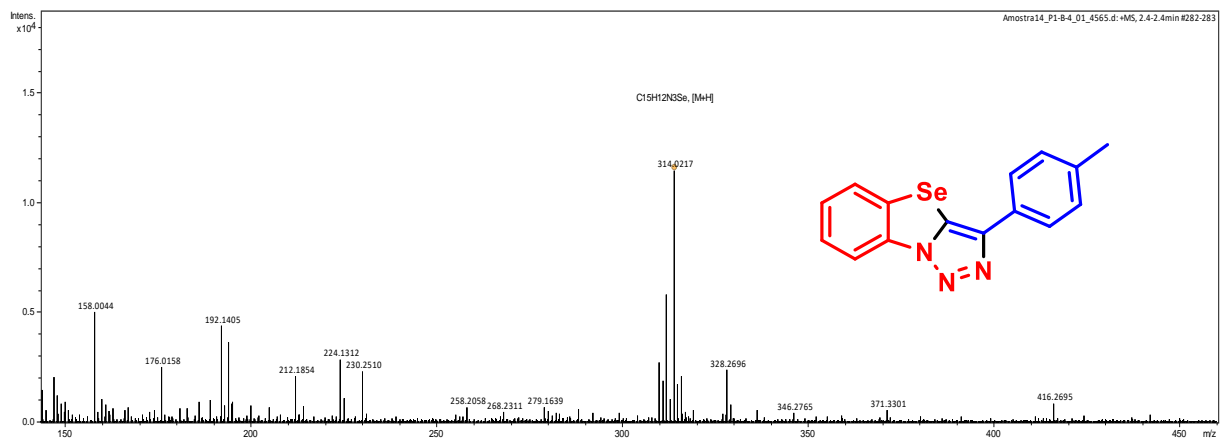
## 8.2 MASSAS



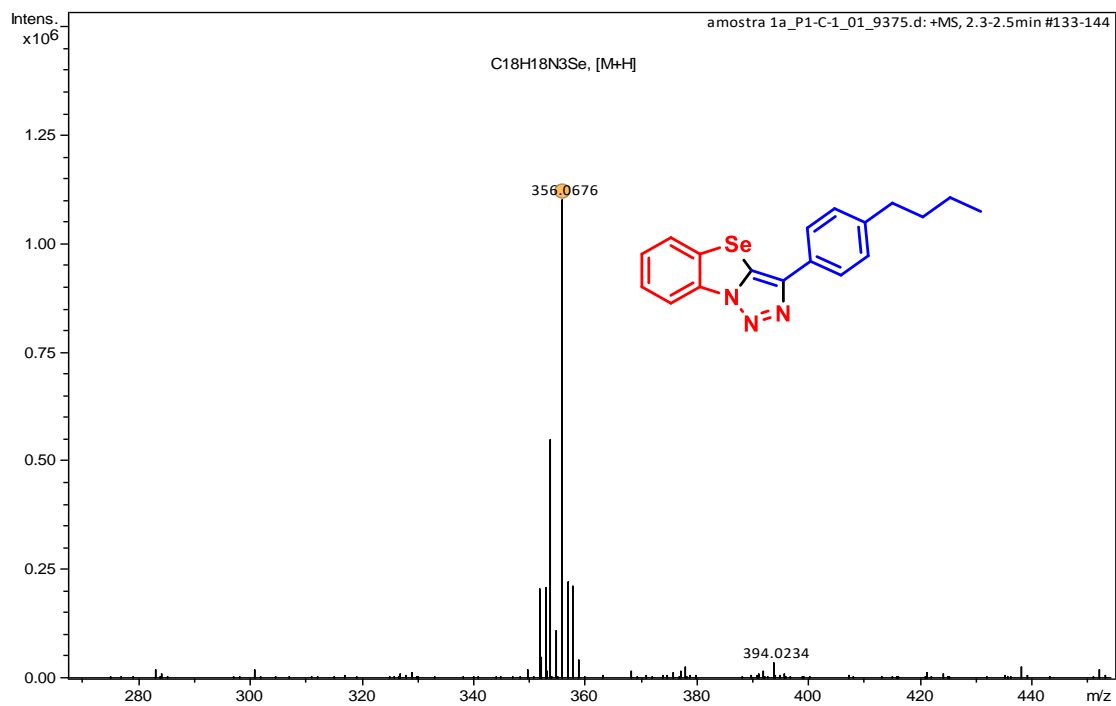
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>Se de **3a**. (300.0061)



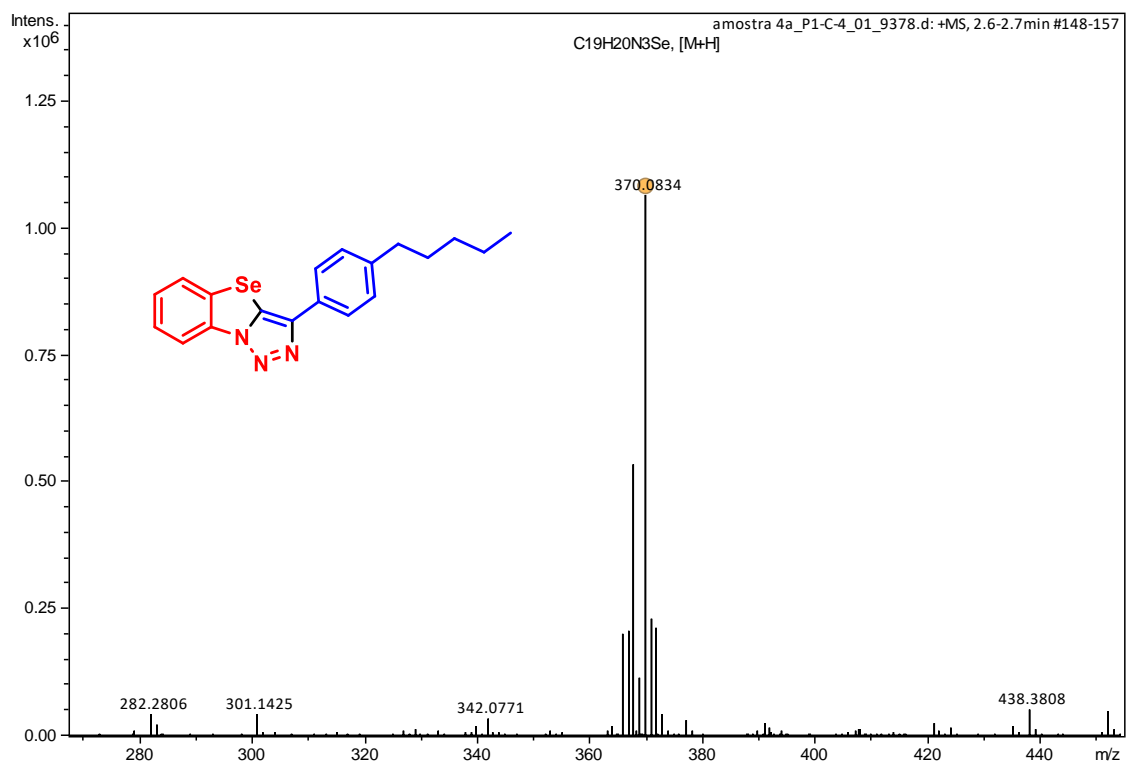
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>Se de **3b**. (314.0222)



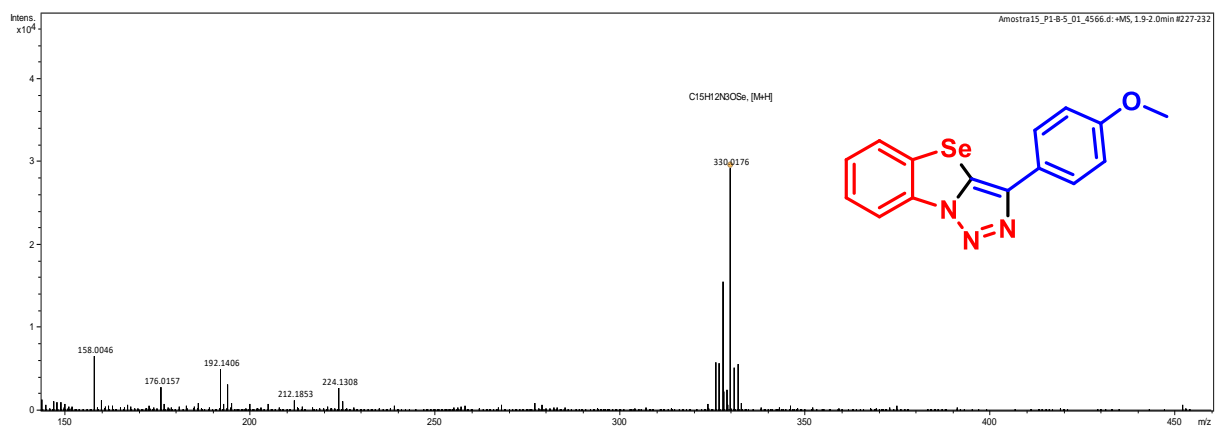
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>Se de **3c**. (314.0214)



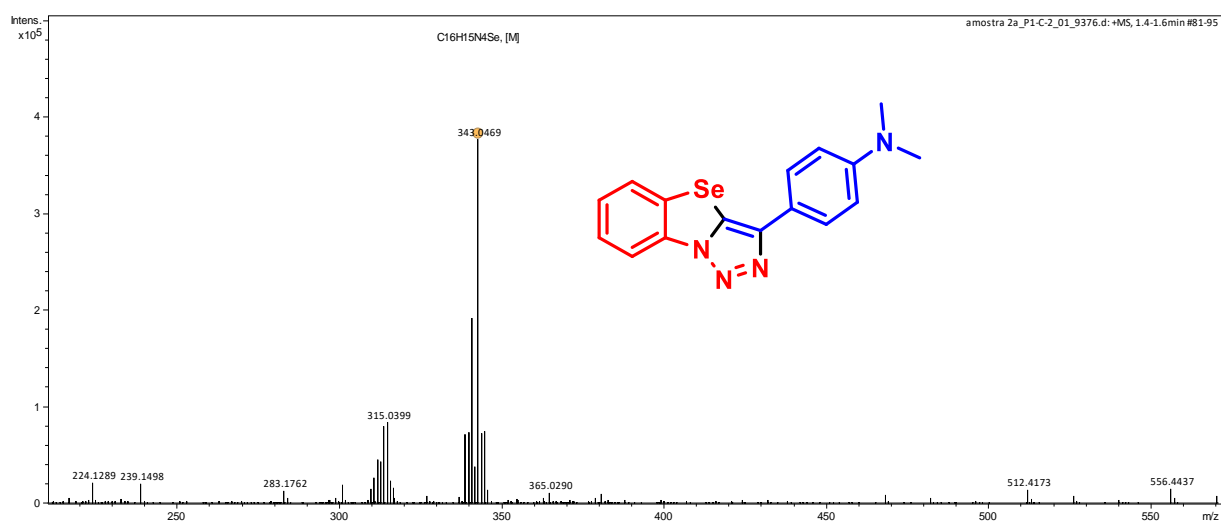
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>Se de **3d**. (356.0676)



HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>Se de **3e**. (370.0834)

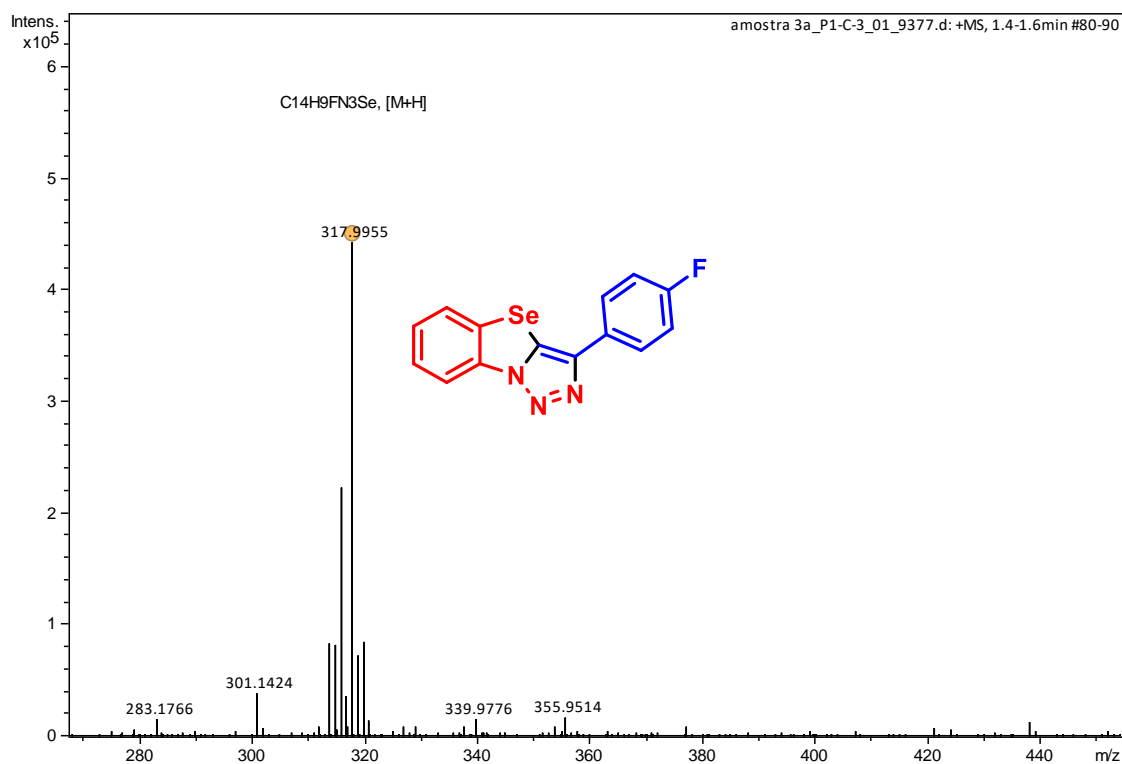


HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OSe de **3f**. (330.0176)

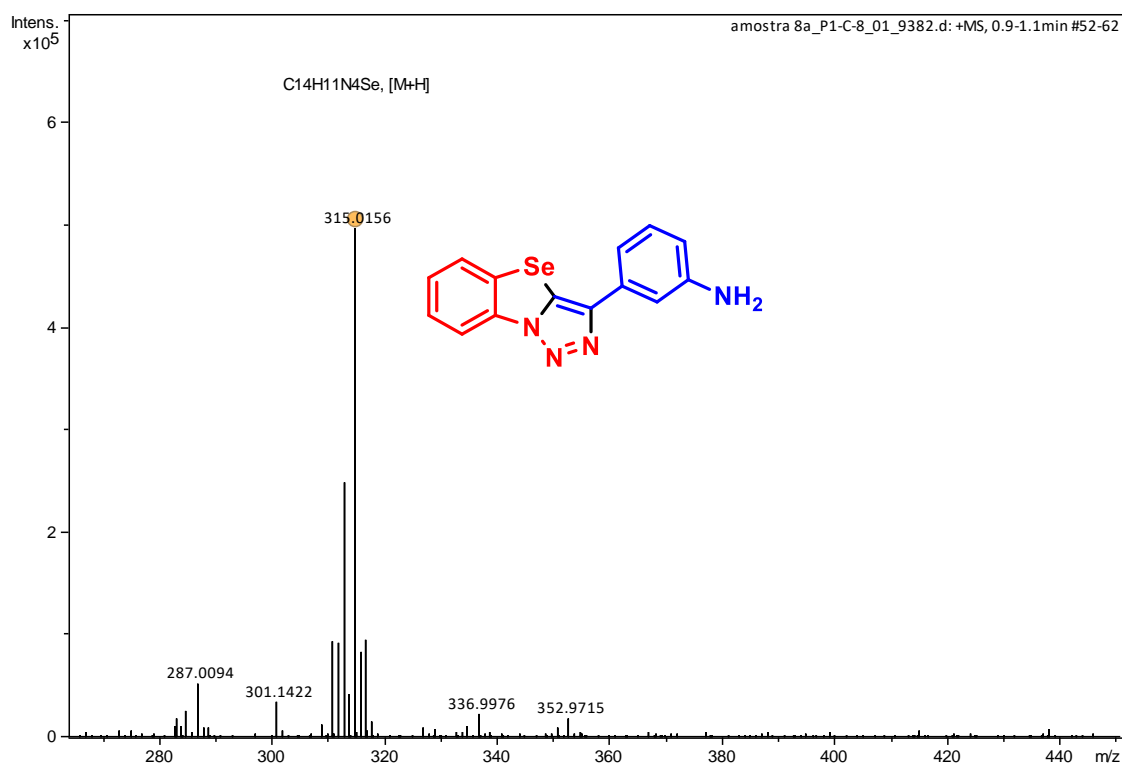


HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>Se de **3g**. (343.0460)

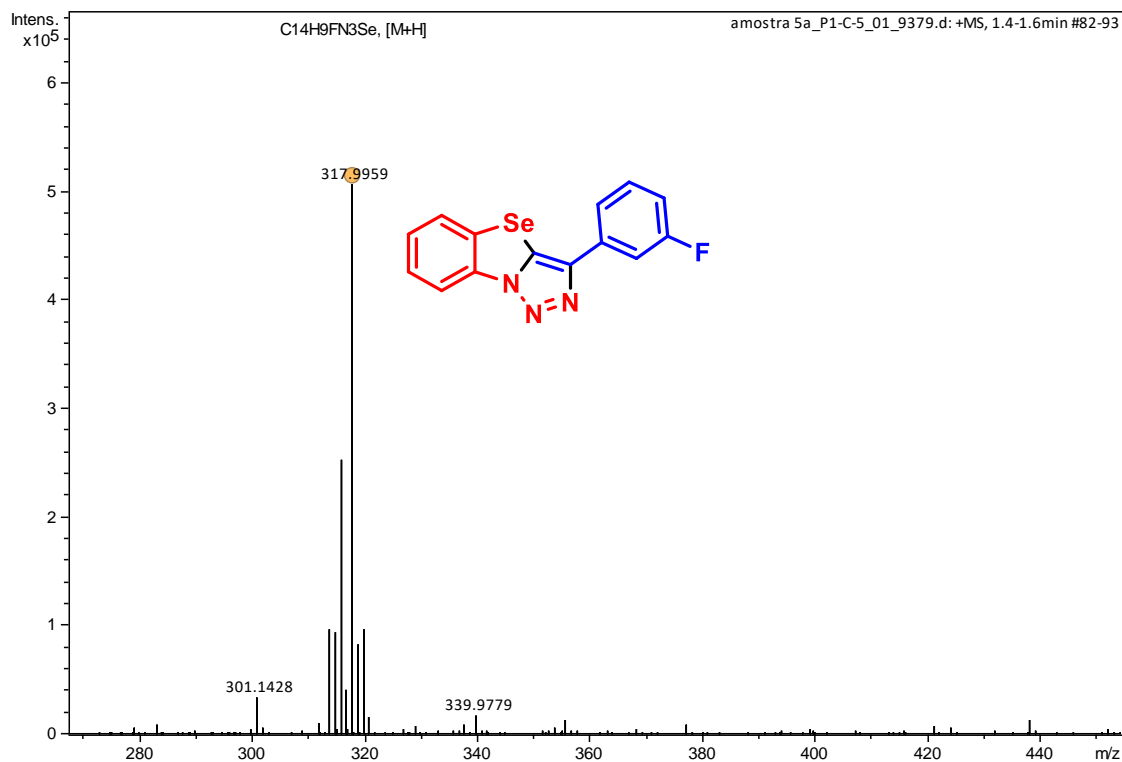




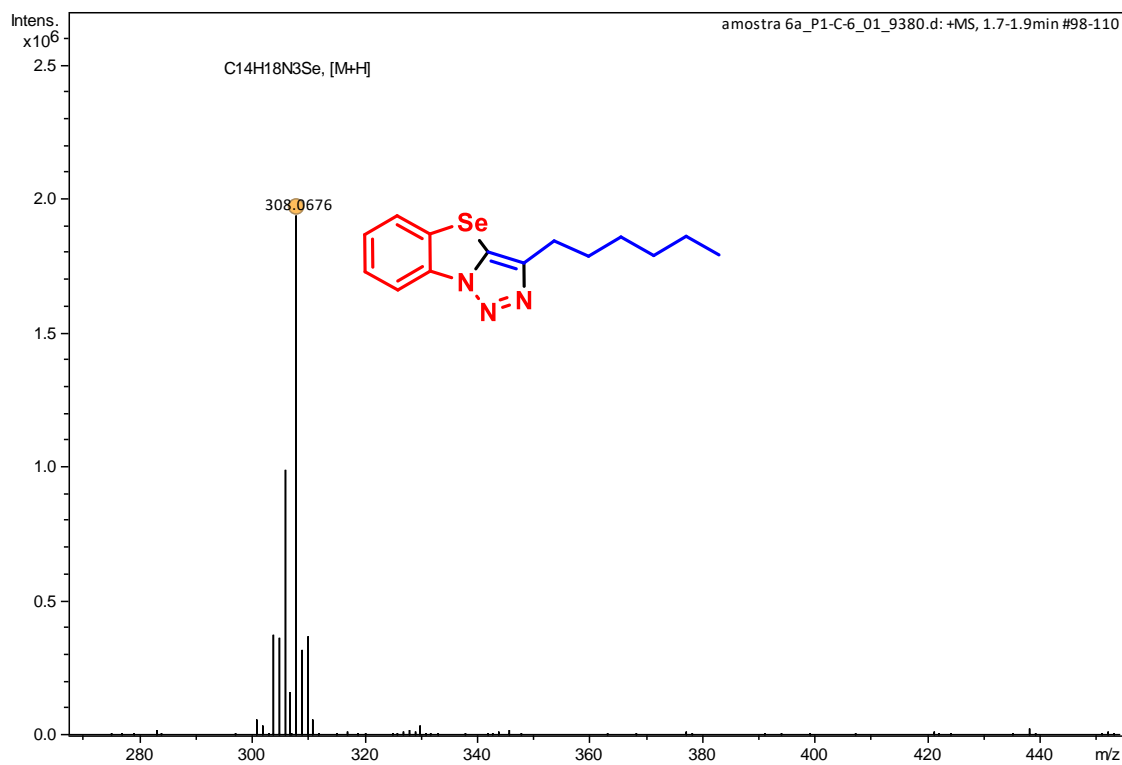
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>Se de **3h**. (317.9955)



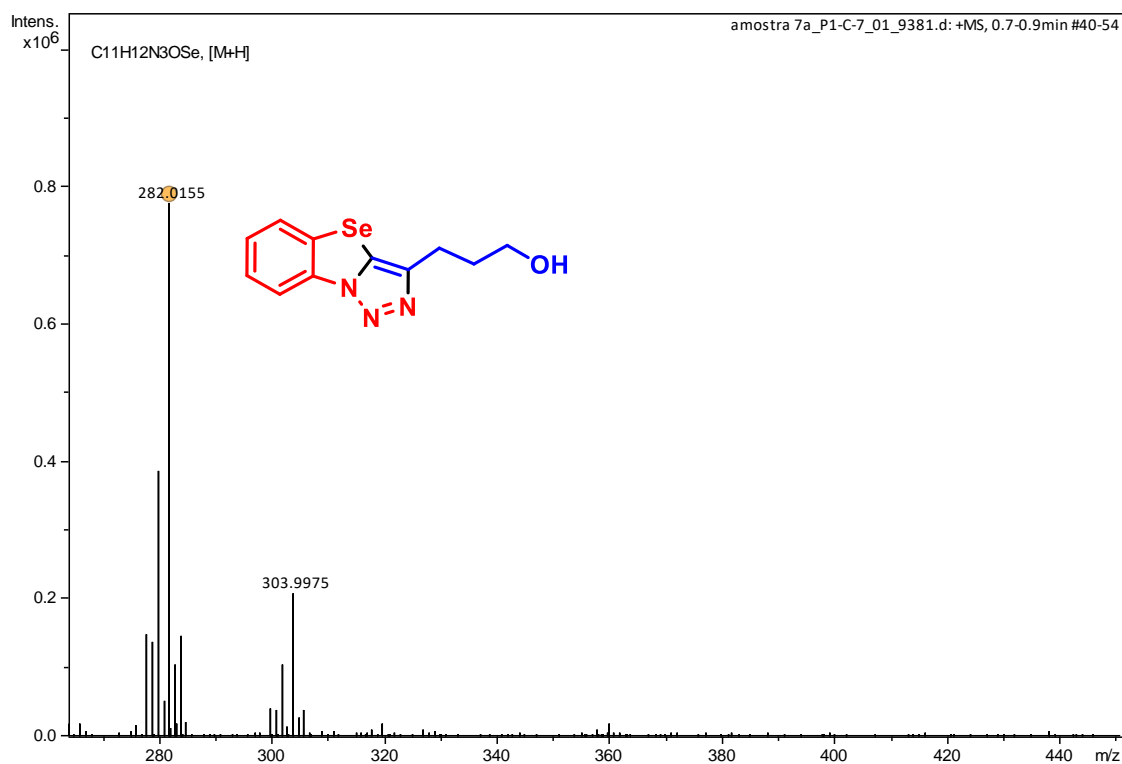
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>Se de **3i**. (315.0156)



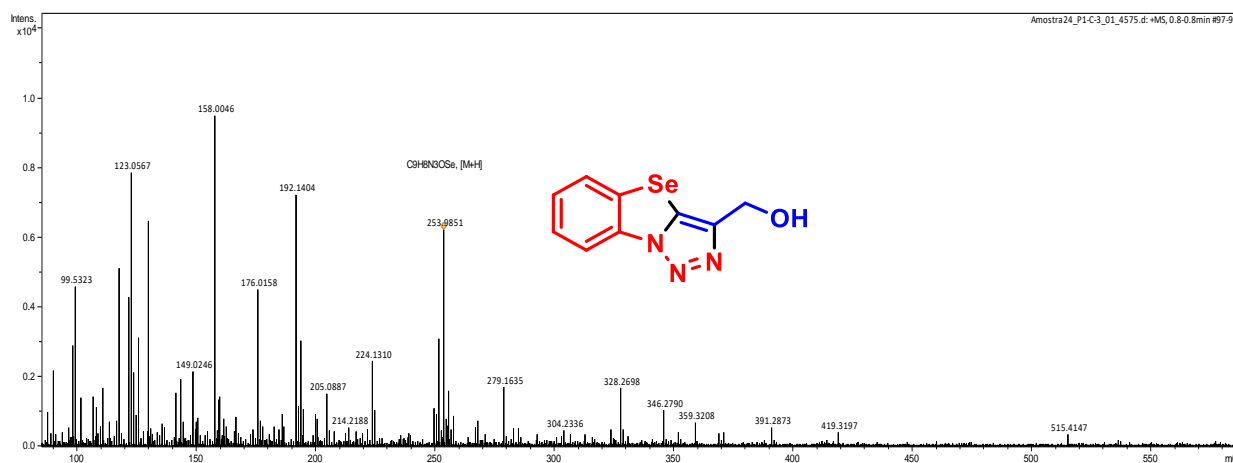
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>Se de **3j**. (317.9959)



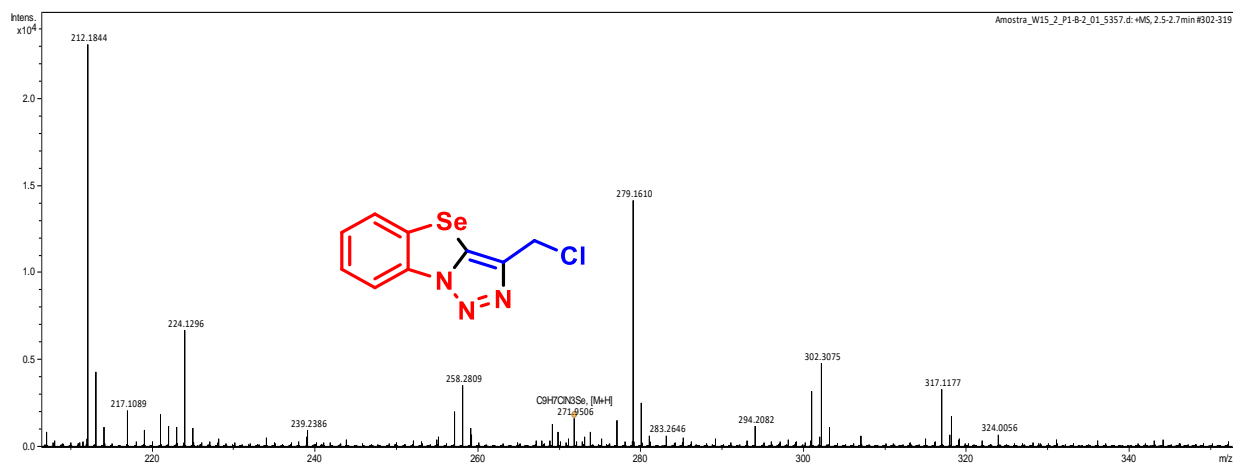
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>Se de **3k**. (308.0676)



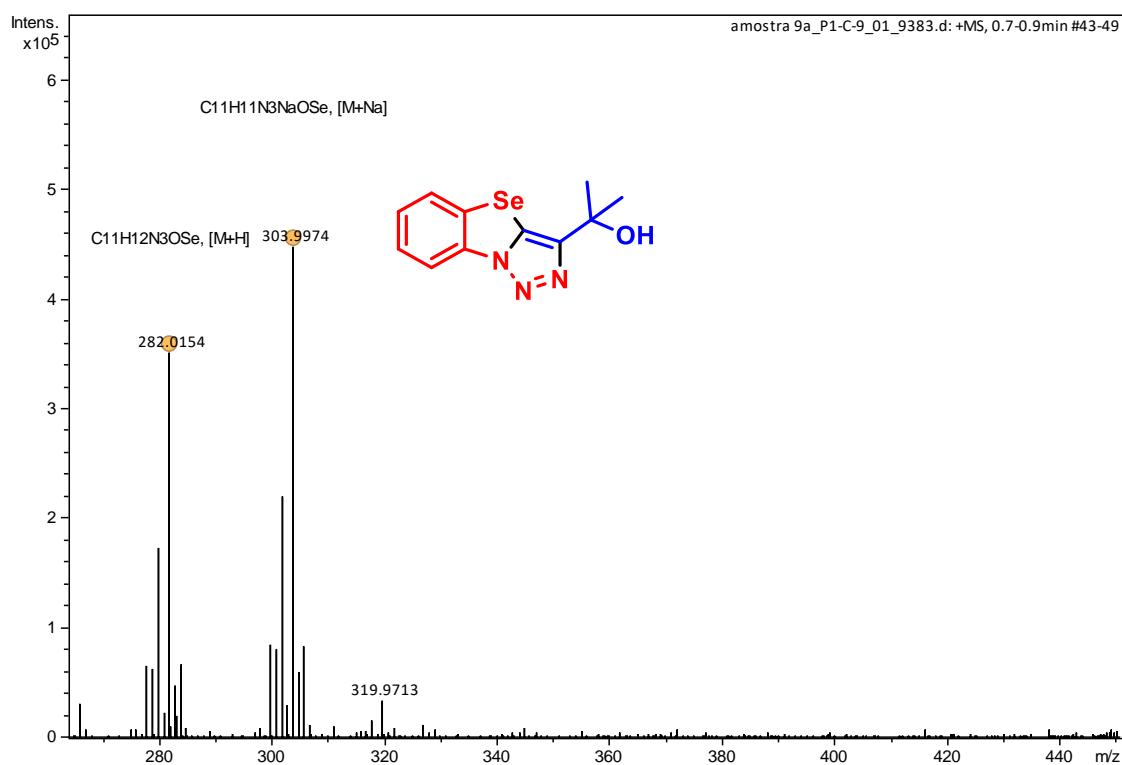
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OSe de **3l**. (282.0155)



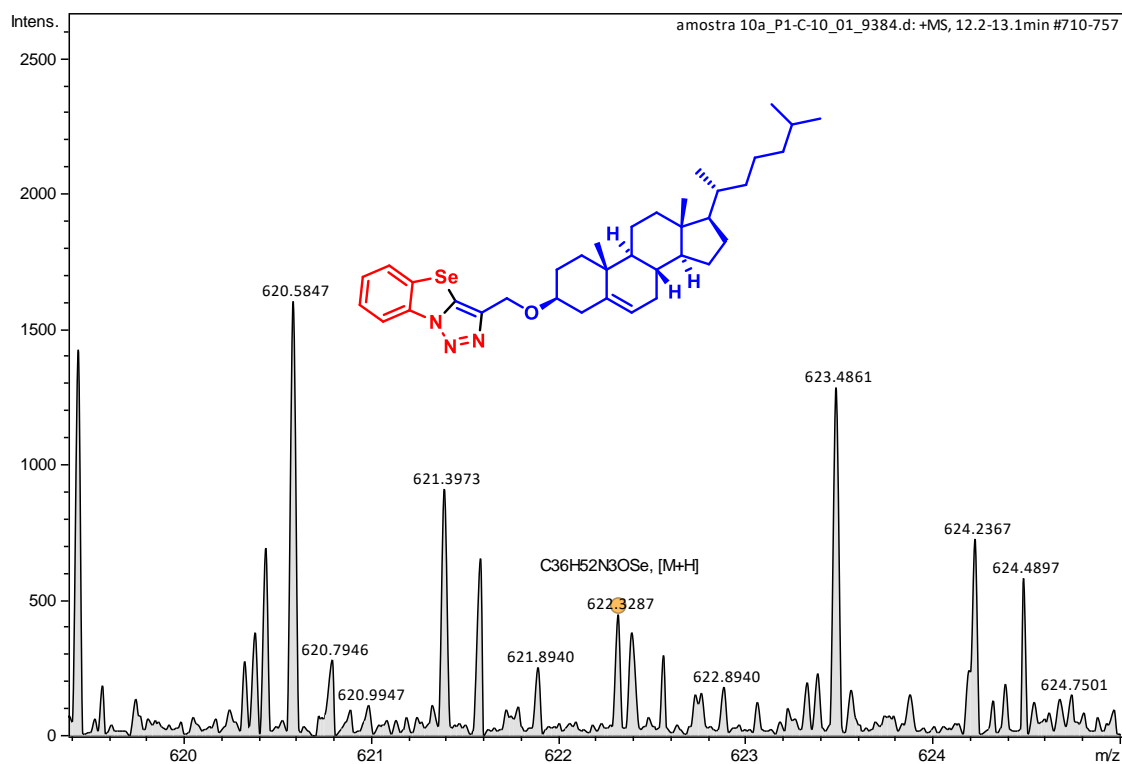
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>OSe de **3m**. (253.9852)



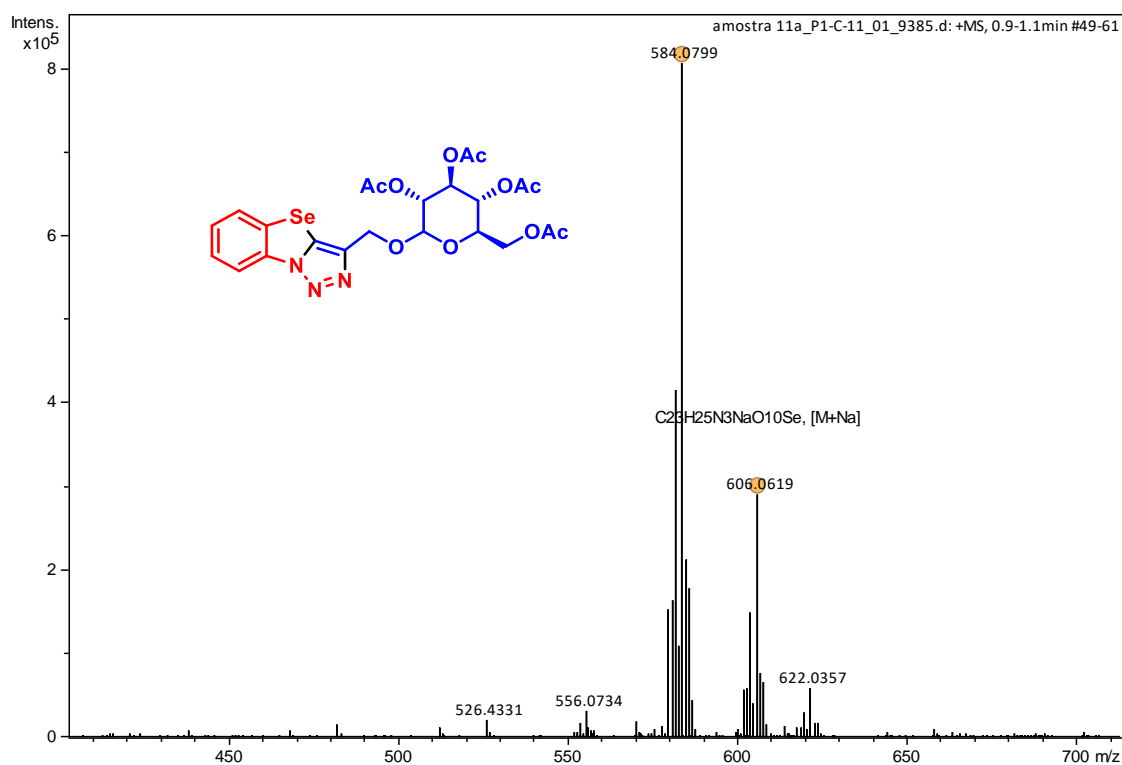
HRMS (ESI-TOF) m/z  $[M+H]^+$  para  $C_9H_6ClN_3Se$  de **3n**. (271.9506)



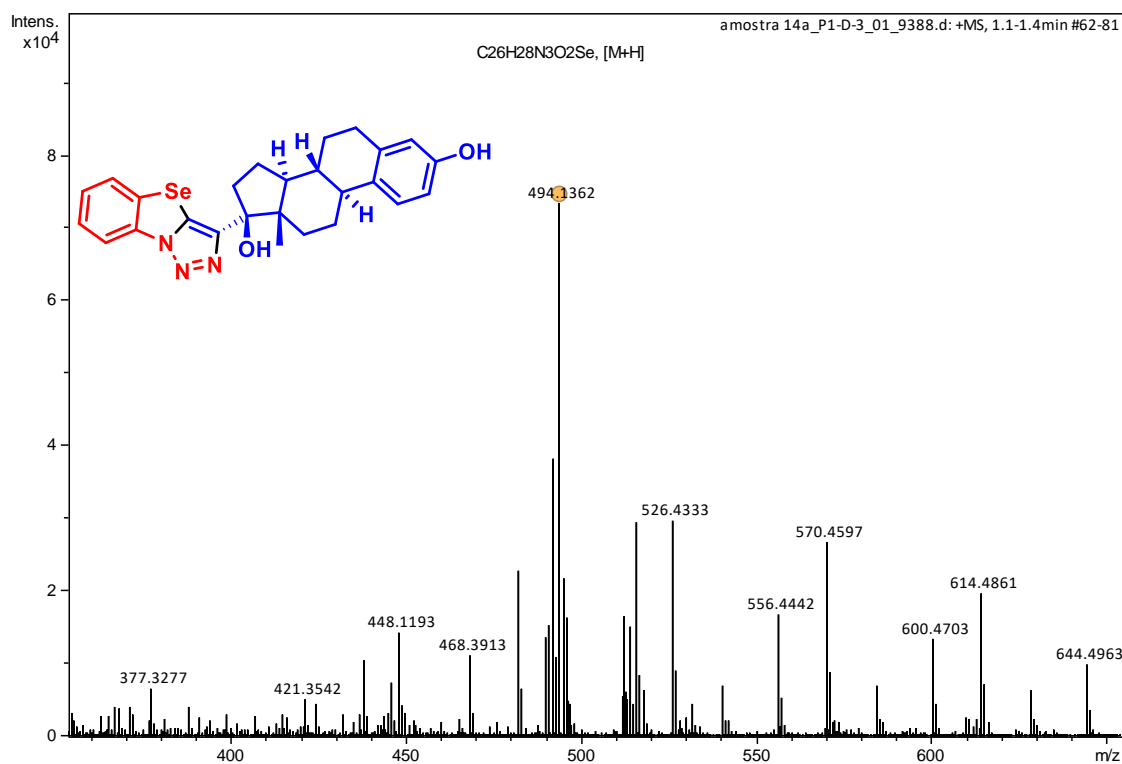
HRMS (ESI-TOF) m/z  $[M+H]^+$  para  $C_{11}H_{11}N_3OSe$  de **3o**. (282.0154)



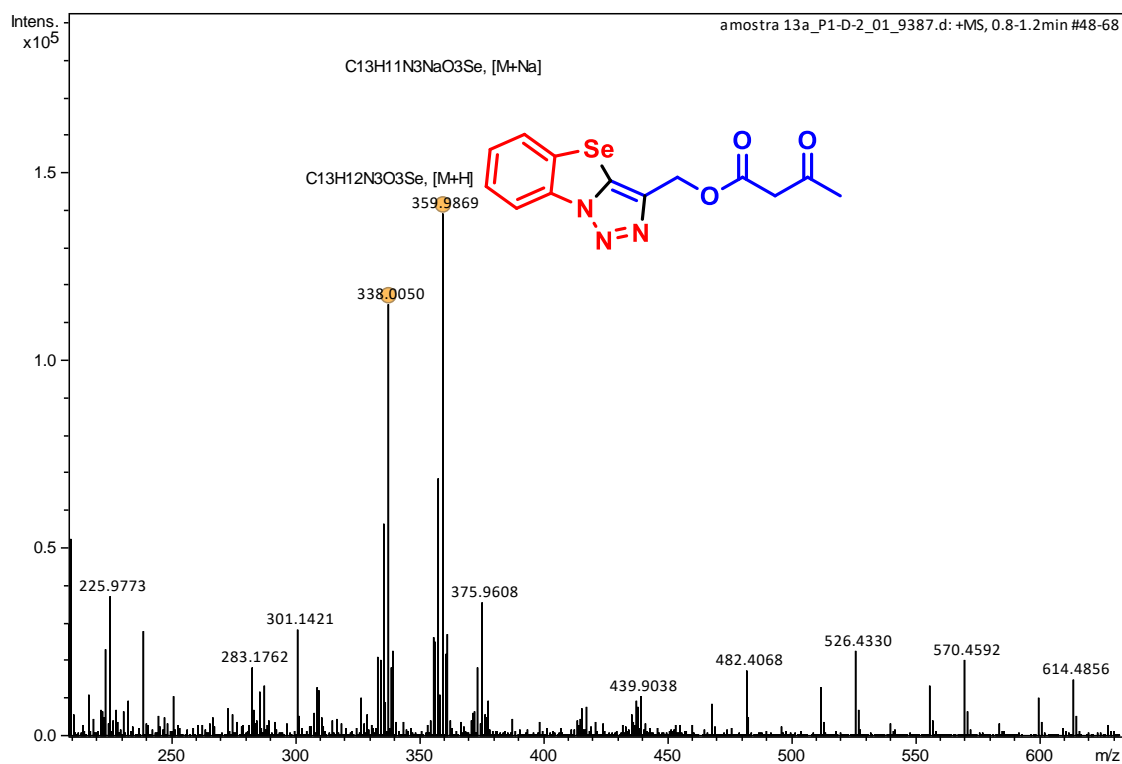
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>36</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>OSe de **3s**. (622.3287)



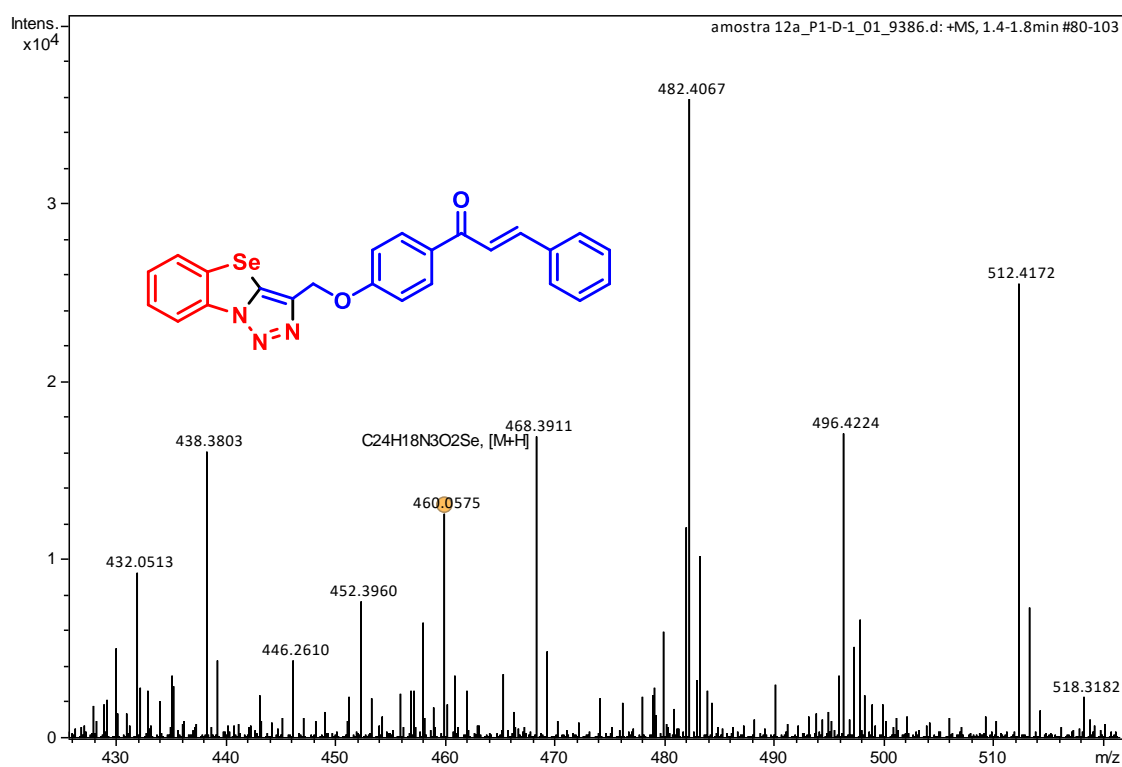
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>Se de **3t**. (584.0799)



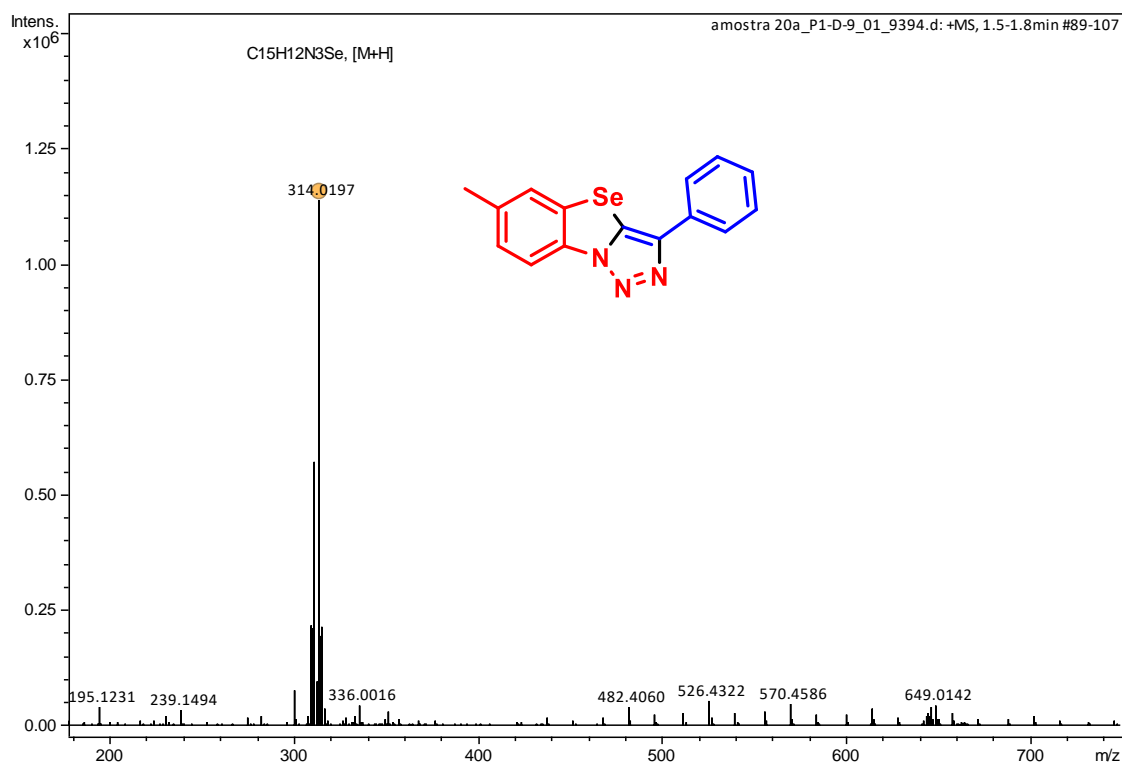
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Se de **3u**. (494.1362)



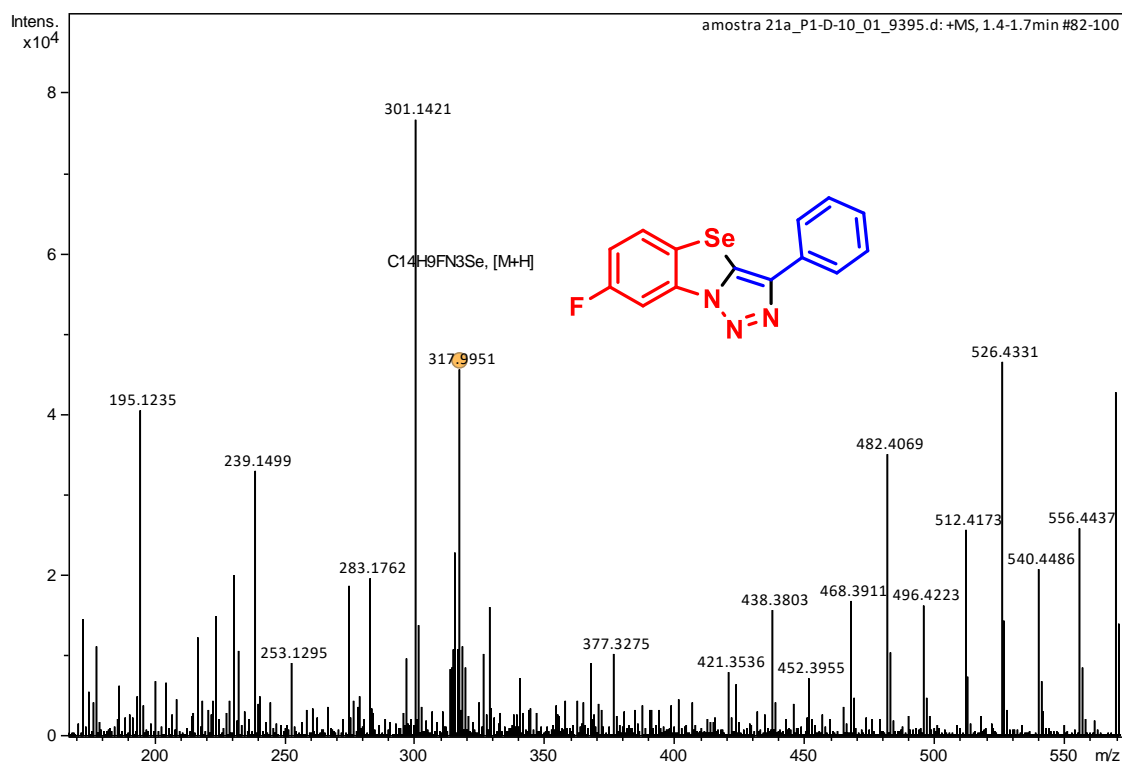
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se de **3v**. (338.0050)



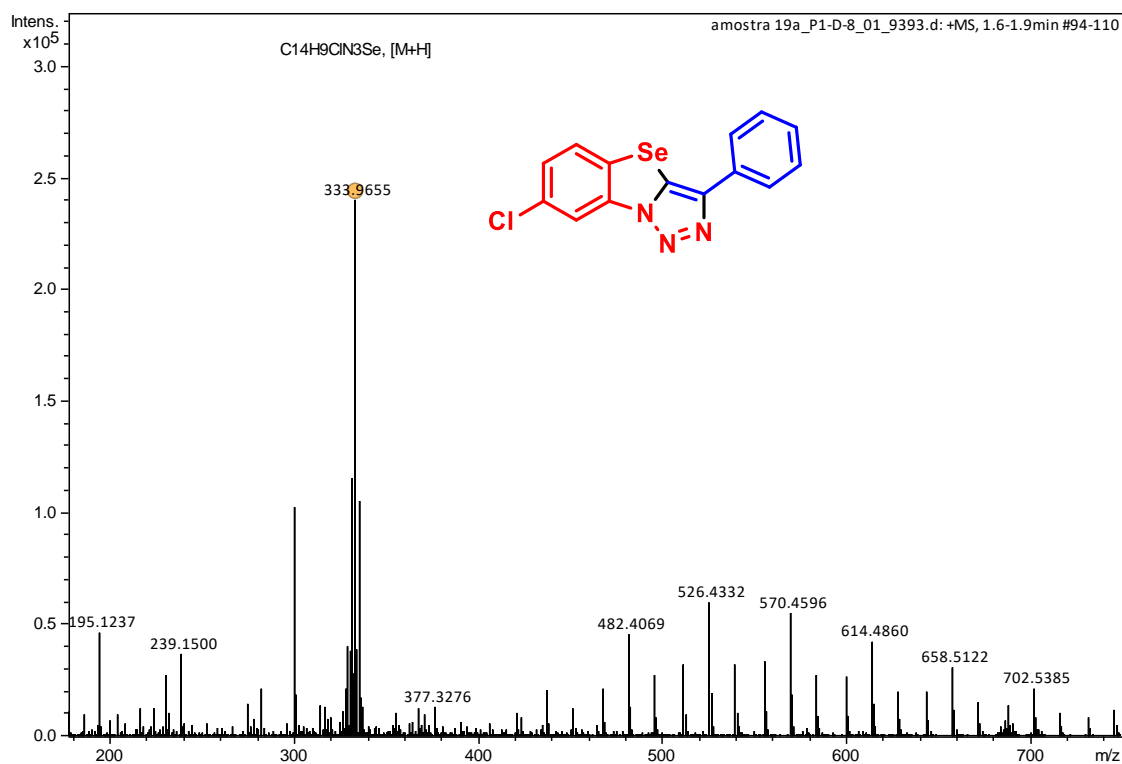
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Se de **3w**. (460.0575)



HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>Se de **4b**. (314.0197)

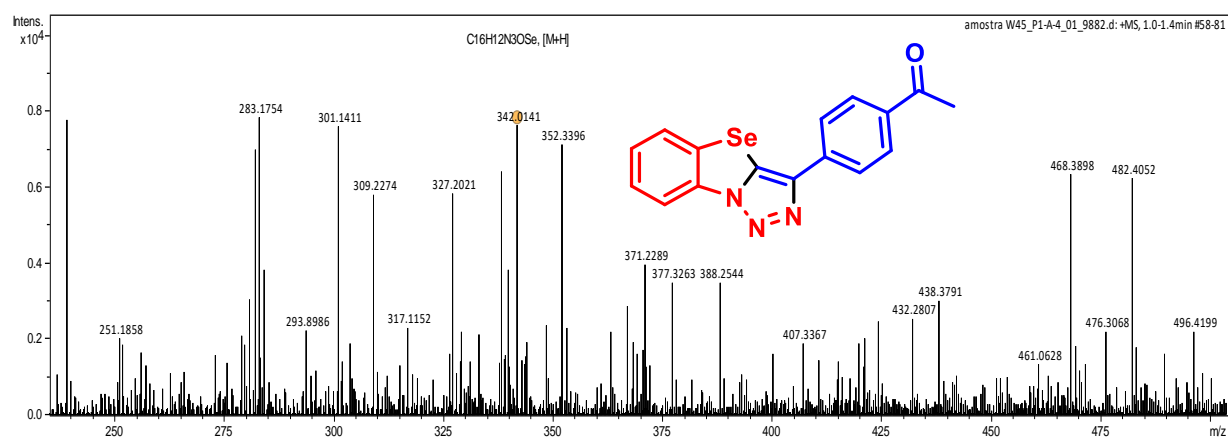
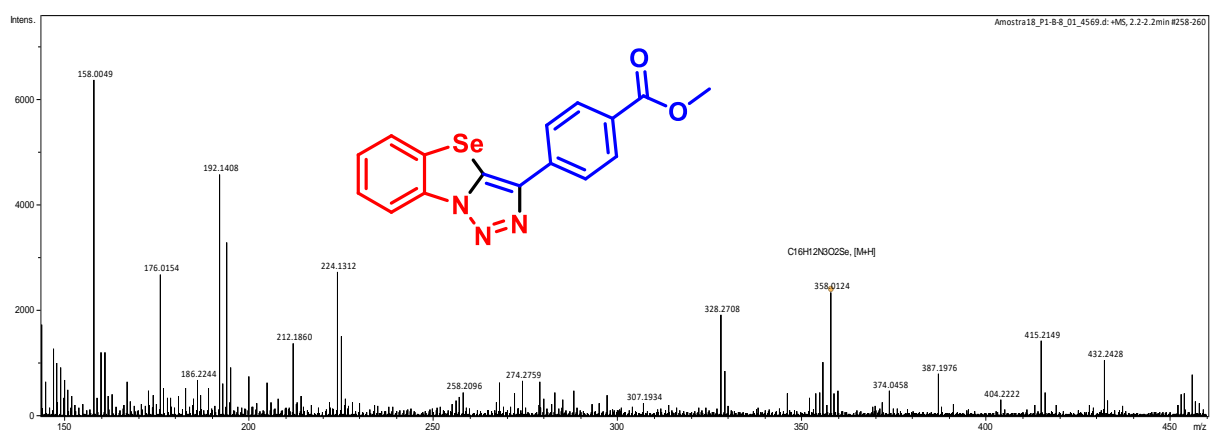
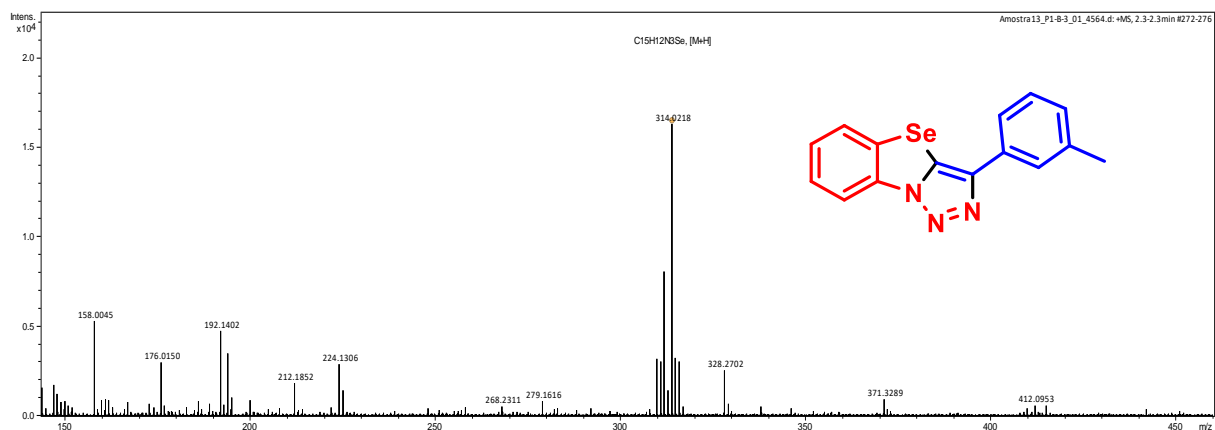


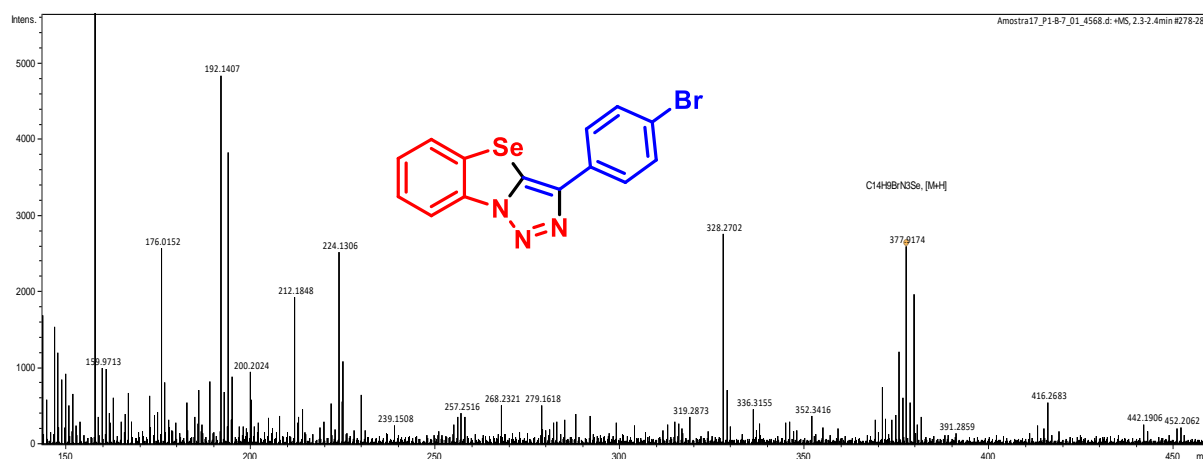
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>Se de **4c**. (317.9951)



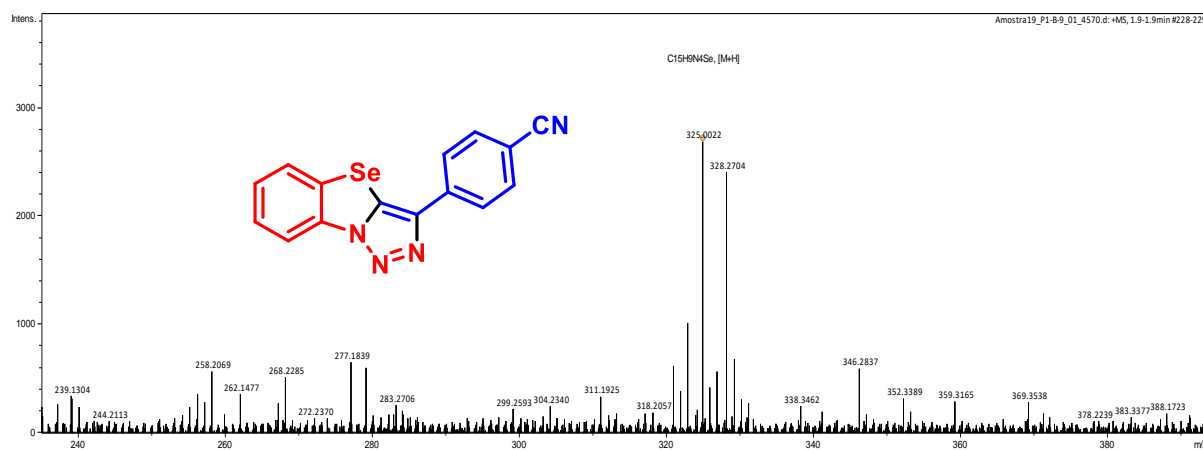
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>Se de **4d**. (333.9655)



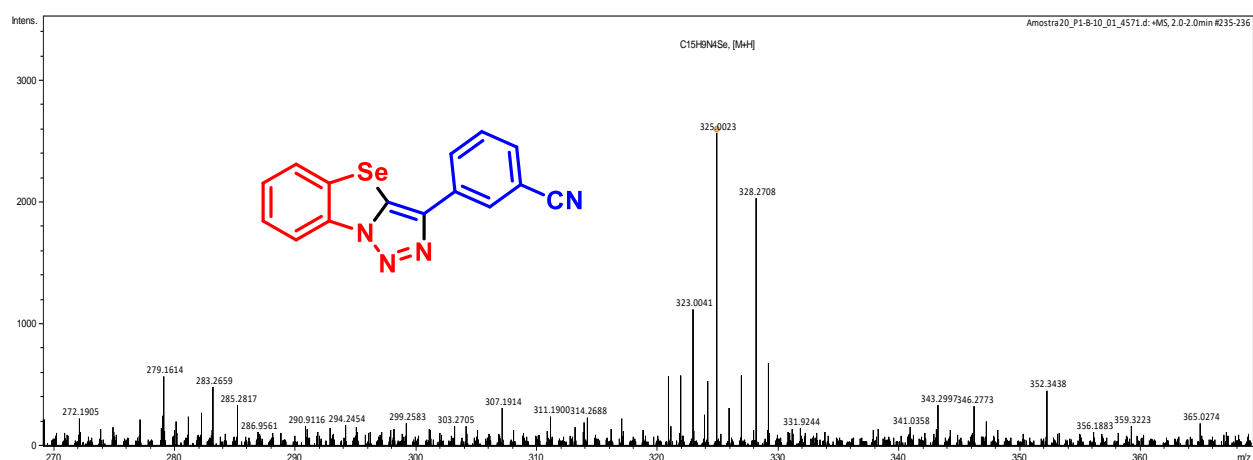




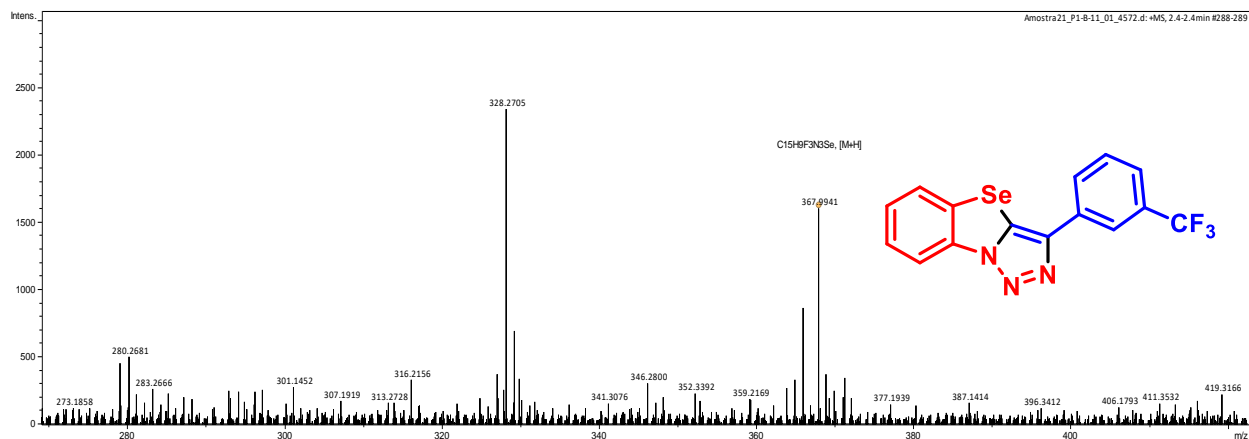
HRMS (ESI-TOF) m/z  $[M+H]^+$  para  $C_{14}H_8BrN_3Se$  de **6h**. (377.9174)



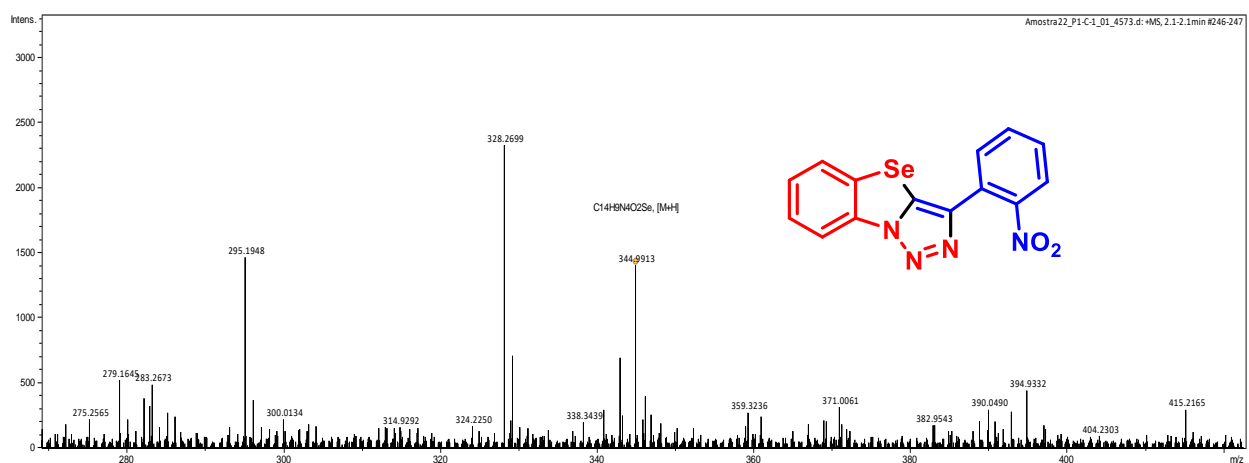
HRMS (ESI-TOF) m/z  $[M+H]^+$  para  $C_{16}H_9N_3Se$  de **6i**. (325.0024)



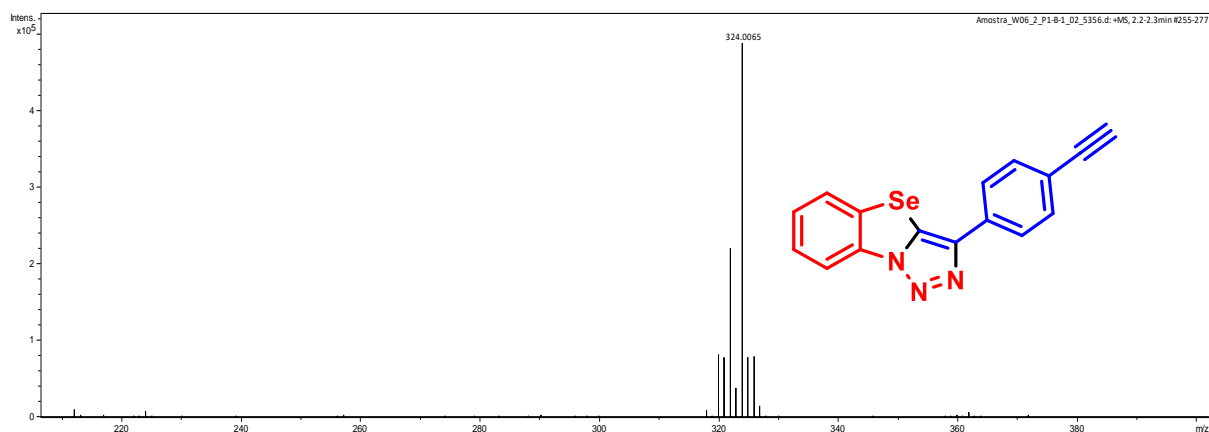
HRMS (ESI-TOF) m/z  $[M+H]^+$  para  $C_{16}H_9N_3Se$  de **6j**. (325.0022)



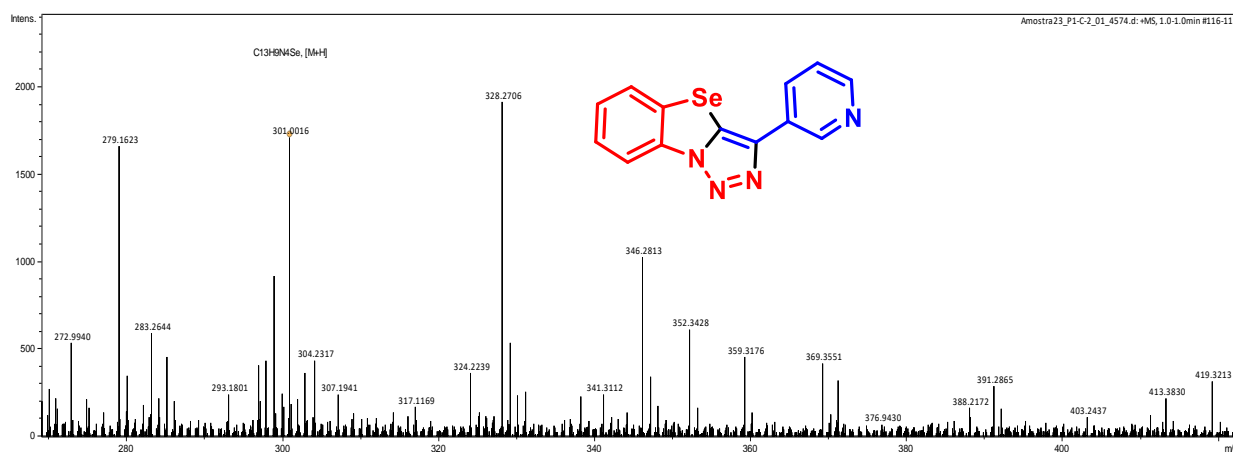
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Se de **6k**. (367.9945)



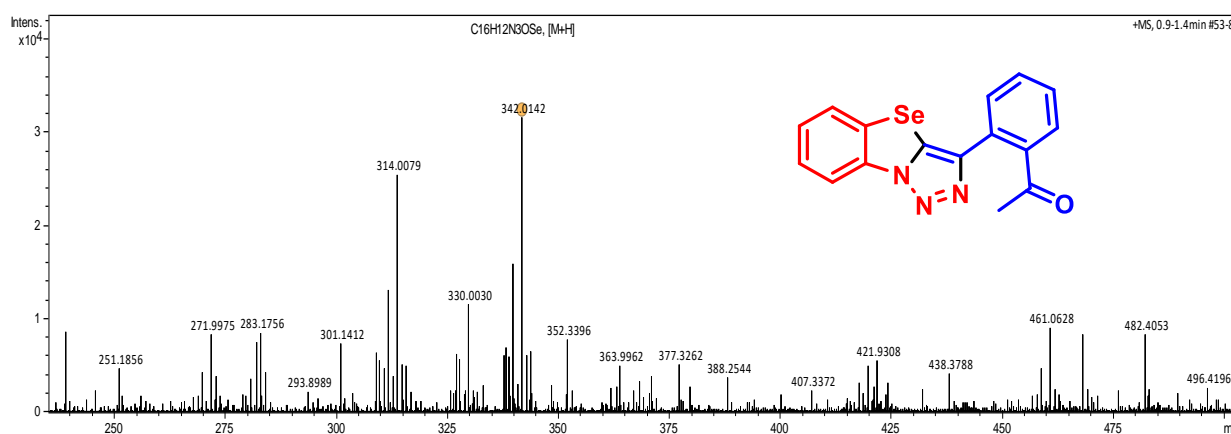
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se de **6l**. (344.9916)



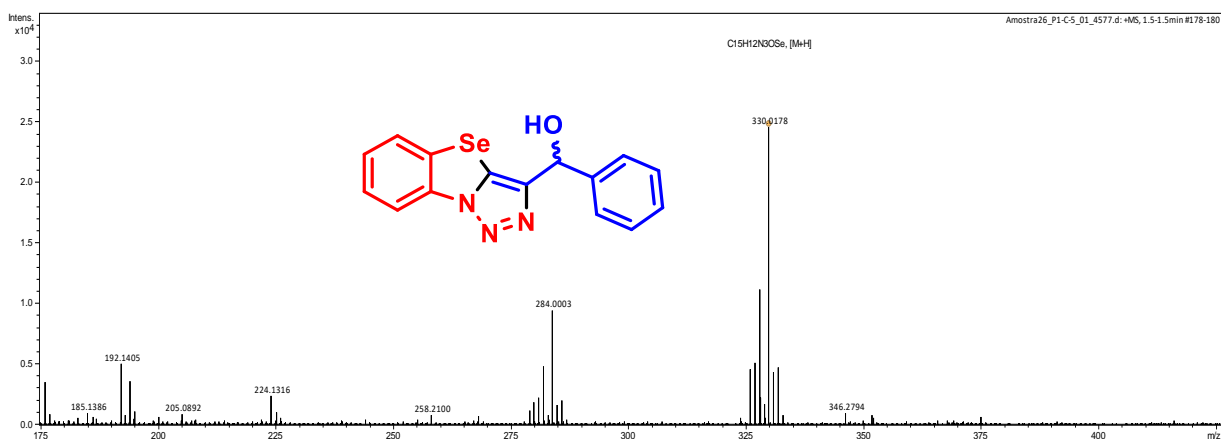
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>Se de **6m**. (324.0065)



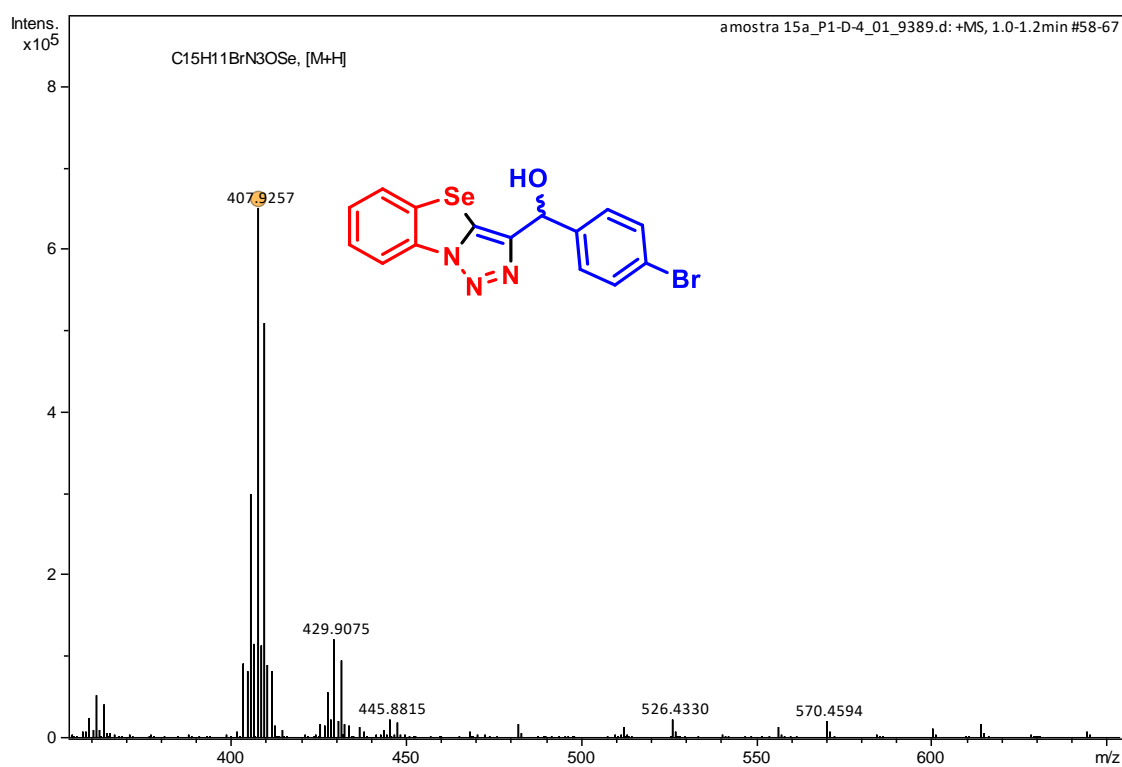
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>Se de **6n**. (301.0017)



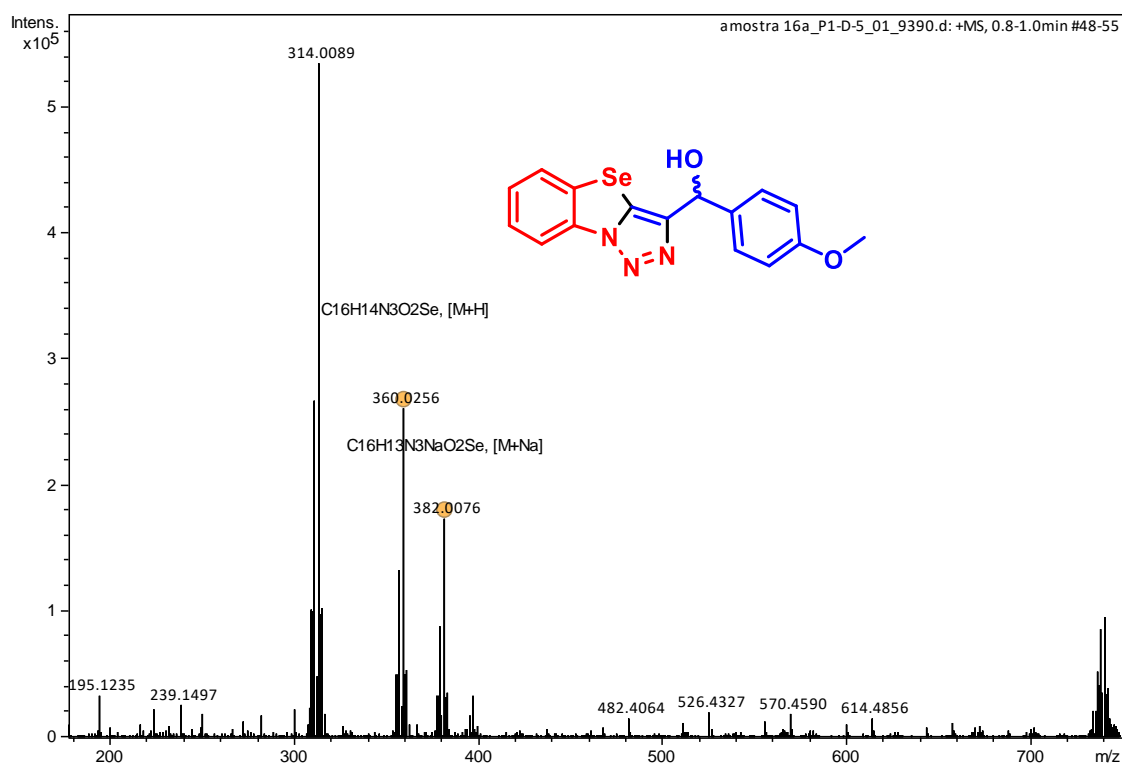
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OSe de **6o**. (342.0142)



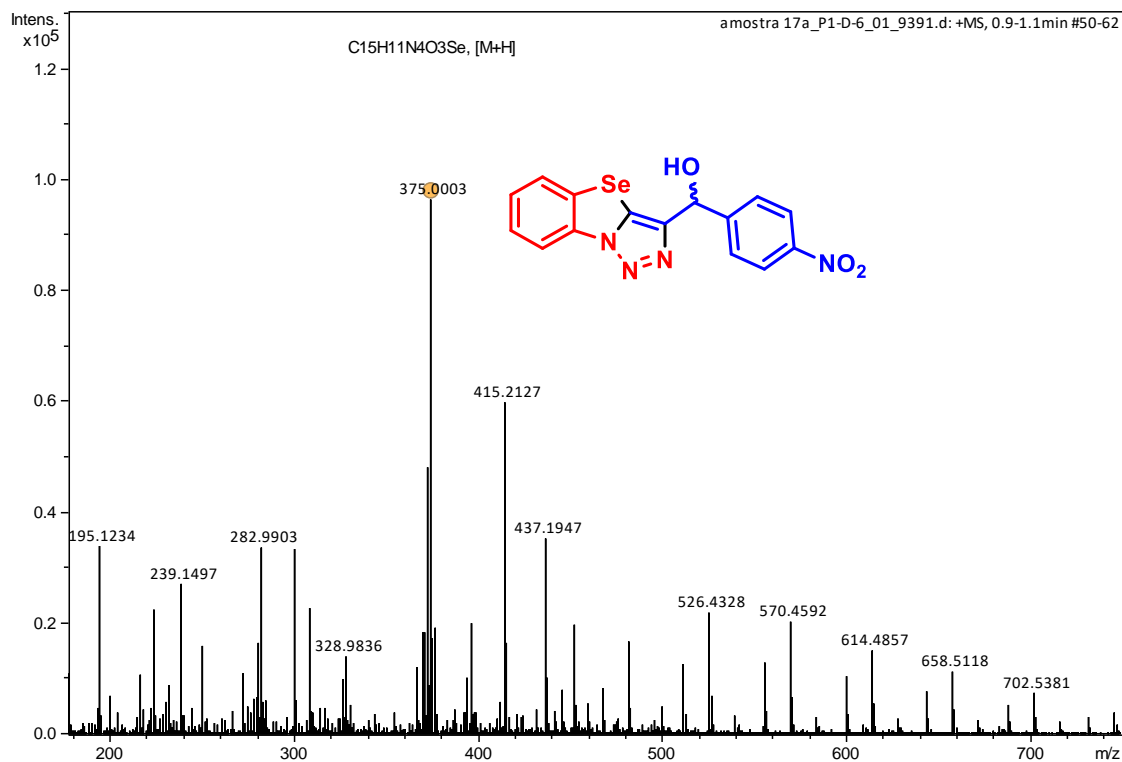
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OSe de **8a**. (330.0186)



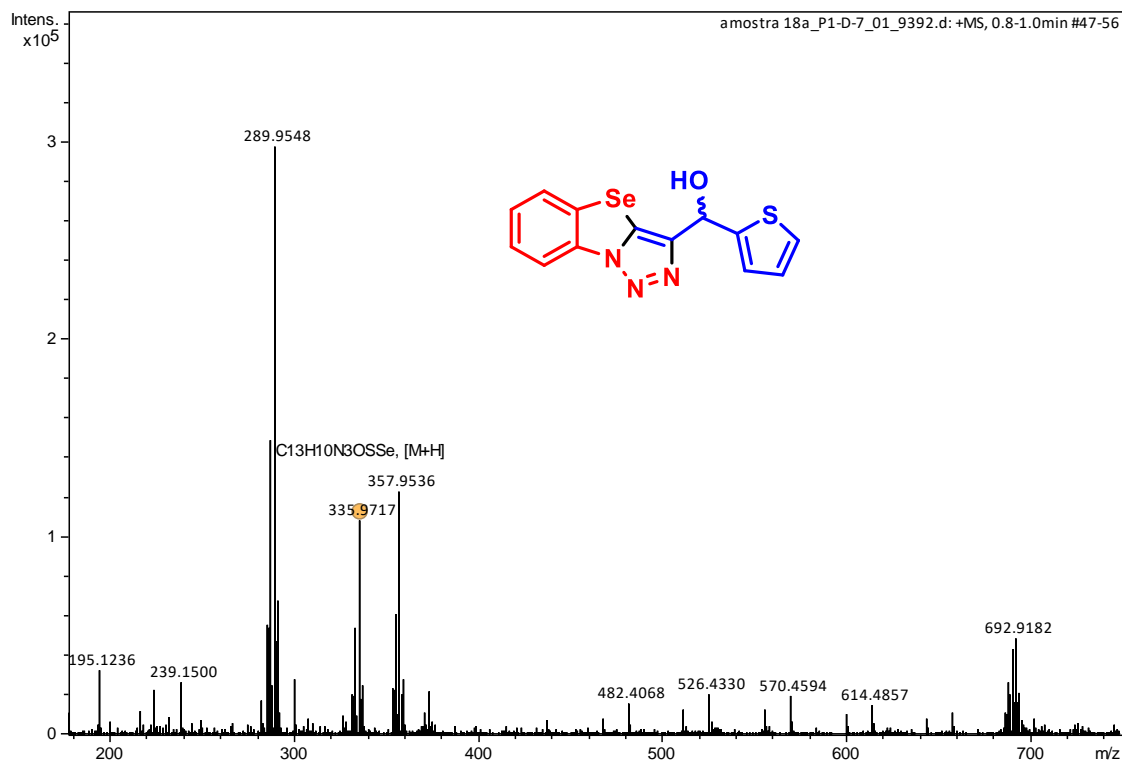
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>OSe de **8b**. (407.9257)



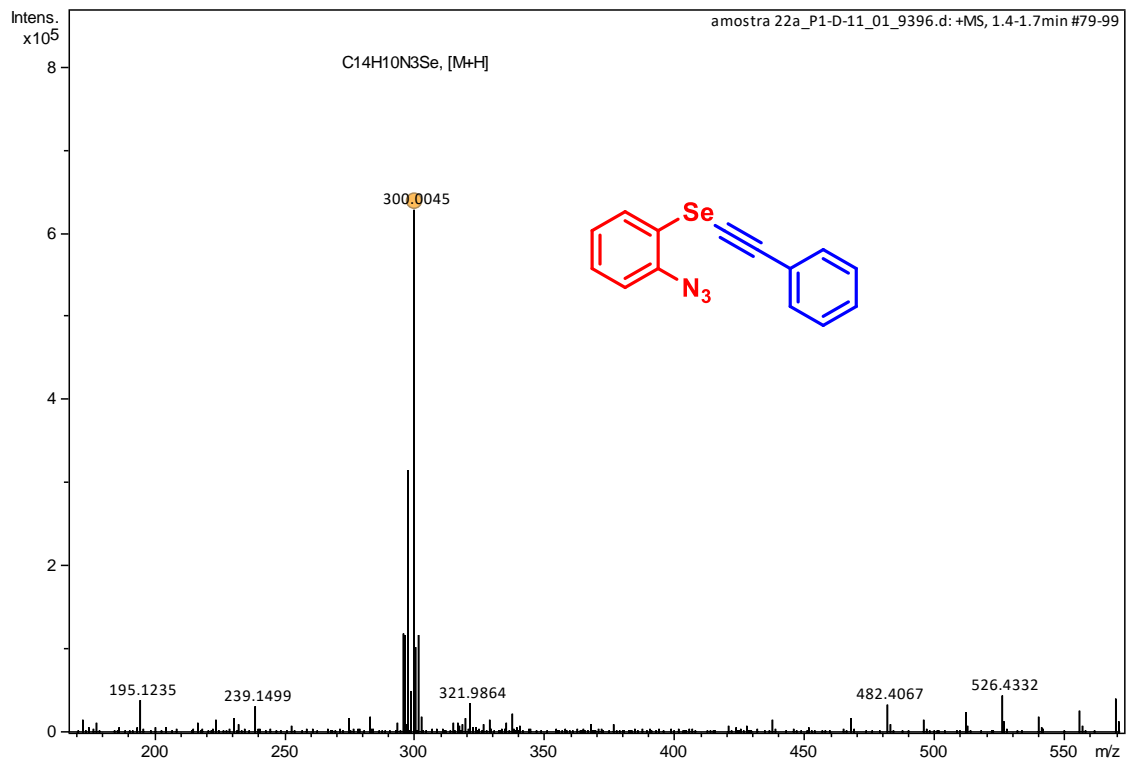
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Se de **8c**. (360.0256)



HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Se de **8d**. (375.0003)



HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>OSe de **8e**. (335.9717)



HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>Se. (300.0045)

### 8.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (TABELAS)

Dados da medida cristalográfica, do refinamento e da estrutura cristalina para o composto BST **8a**.

Dados do cristal	
Fórmula molecular	<u>C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OSe</u>
$M_r$	<u>328.23</u>
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo especial	P2 <sub>1</sub> /c
Temperatura (K)	290
$a, b, c$ (Å)	<u>9.6366 (11), 14.3608 (15), 10.1513 (11)</u>
$\beta$ (°)	<u>106.463 (3)</u>
$V$ (Å <sup>3</sup> )	<u>1347.2 (3)</u>
$Z$	4
Tipo de radiação	Mo K $\alpha$ 2.79
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	<u>0.38 × 0.28 × 0.28</u>
Tamanho do cristal	
Dados da coleta	
Difratometro	<u>Bruker APEX-II CCD</u>
Correção de absorção	<u>Multi-scan</u> <u>SADABS (Sheldrick, 1996)</u>
$T_{\min}, T_{\max}$	<u>0.550, 0.745</u>
Nº de medidas, independentes e reflexões observadas [ $I > 2\sigma(I)$ ]	<u>23974, 2750, 2218</u>
$R_{\text{int}}$	<u>0.042</u>
( $\sin \theta/\lambda$ ) max(Å <sup>-1</sup> )	0.626
Dados do refinamento	
$R [F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	<u>0.040, 0.123, 1.06</u>
Nº de reflexões	<u>2750</u>
Nº de parâmetros	<u>182</u>
Tratamento com átomo de H	Parâmetros do átomo H restritos
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å <sup>-3</sup> )	<u>1.61, -0.51</u>

Computer programs: APEX2 (Bruker, 2009), SAINT (Bruker, 2009), SIR2014 (Burla *et al.*, 2015), SHELXL2014/6 (Sheldrick, 2015), ORTEP-3 for Windows (Farrugia, 2012), MarvinSketch (ChemAxon, 2010) & publCIF (Westrip, 2010).



Principais comprimentos e ângulos de ligação do composto BST **8a**.

<b>Comprimento de ligação (Å)</b>	
N(1)-C(1)	1,410 (5)
N(1)-C(7)	1,348 (4)
Se-C(6)	1,915 (3)
Se-C(7)	1,874 (3)
C(8)-C(7)	1,376 (6)
N(1)-N(2)	1,350 (5)
N(3)-N(2)	1,318 (5)
C(1)-C(6)	1,394 (5)

<b>Ângulos de ligação (°)</b>	
C(7)-Se-C(6)	85,5 (1)
C(1)-N(1)-C(7)	118,7 (3)
Se-C(6)-C(1)	112,5 (3)
Se-C(7)-N(1)	111,8 (2)
Se-C(7)-C(8)	143,6 (3)
N(1)-C(1)-C(2)	126,3 (3)
N(2)-N(1)-C(1)	129,4 (3)
N(1)-N(2)-N(3)	105,6 (3)
C(6)-C(5)-C(4)	119,1 (4)