

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS, FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA-PPGQ



Tese de Doutorado

Aplicação de diferentes fontes de energia para a
síntese de 1,2,3-triazóis funcionalizados

Daiane da Motta Xavier

Pelotas, Julho de 2016.

Daiane da Motta Xavier

Aplicação de diferentes fontes de energia para a síntese de 1,2,3-triazóis
funcionalizados

Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Pelotas como
requisito parcial para a obtenção do
título de Doutora em Química.

Orientador: Diego da Silva Alves

Pelotas, Julho de 2016.

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada “Aplicação de diferentes fontes de energia para a síntese de 1,2,3-triazóis funcionalizados”, de autoria de Daiane da Motta Xavier.

Banca Examinadora:

.....

Prof. Dr. Diego da Silva Alves - UFPel

.....

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider - UFRGS

.....

Prof. Dr. Éder João Lenardão - UFPel

.....

Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher - UFPel

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu esposo Thiago pelo incentivo, companheirismo, e sempre me apoiar em tudo. Ao meu amado filho Miguel, que nasceu há um ano, para alegrar ainda mais meus estudos. Amo vocês!

Aos meus pais e irmãos por sempre me apoiarem nos estudos. Amo vocês! A toda minha família, sogra, cunhados e cunhadas.

Ao meu orientador Diego, primeiramente por aceitar me orientar, e por toda ajuda até agora.

A Universidade Federal de Pelotas, especialmente ao departamento de Patologia da Faculdade de Veterinária, pela liberação de horário para realização do doutorado.

Aos professores Eder João Lenardão, Gelson Perin, Raquel Guimarães Jacob e Ricardo Schumacher pelos ensinamentos e orientação durante o doutorado.

Agradeço especialmente a Natália e a Bruna, que me ensinaram e ajudaram em tudo dentro do laboratório, sem elas eu não teria conseguido.

Agradeço ao Maurício pela grande ajuda no desenvolvimento do primeiro trabalho.

Aos colegas e amigos que fiz dentro deste período de doutorado, Natália, Bruna, Angelita, Manu, Mariana, Sérgio, Gabriel, Maiara, Daniela, Marilice.

Aos colegas do laboratório LASOL pela ajuda e cooperação.

As amigas e colegas de trabalho, Lúcia, Carla, Sílvia, Renata, Josiane pela amizade.

A Djanira, secretária do pós-graduação, pela ajuda na concessão de documentos e emails enviados.

Agradeço a todos que de alguma forma me ajudaram e apoiaram para esta conquista.

RESUMO

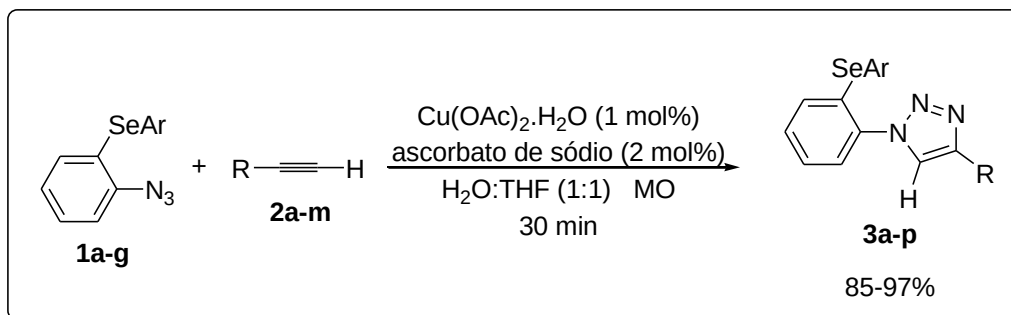
Título: Aplicação de diferentes fontes de energia para a síntese de 1,2,3-triazóis funcionalizados

Autor: Daiane da Motta Xavier

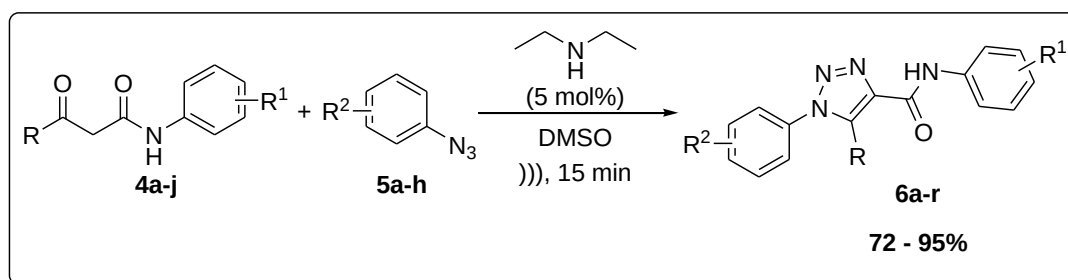
Orientador: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

Palavras-chave: Cicloadição 1,3-dipolar, ultrassom, micro-ondas

Este trabalho descreve a síntese de 1,2,3-triazóis utilizando fontes alternativas de energia, visando altos rendimentos e curtos tempos de reação. Primeiramente, foram sintetizados os arilselanil-fenil-1*H*-1,2,3-triazóis **3a-p** via cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre, entre arilselanil fenilazidas **1a-g** e alquinos terminais **2a-m**, na presença de acetato de cobre monoidratado e ascorbato de sódio, utilizando-se uma mistura de THF e H₂O como solvente e irradiação de micro-ondas como fonte de energia. Os produtos foram obtidos em curtos tempos de reação (30 minutos) e em excelentes rendimentos, variando entre 85 e 97%.



Em um segundo trabalho, sintetizou-se as 1,2,3-triazol carboxamidas **6a-r** via reações de organocatálise entre β -cetoamidas **4a-j** e arilazidas **5a-h**, na presença de quantidades catalíticas de dietilamina (5 mol%) em DMSO, sendo estas reações promovidas por ultrassom durante 15 minutos, onde os produtos obtidos apresentaram rendimentos que variam de 72 a 95%.



As metodologias descritas, utilizando-se micro-ondas e ultrassom como fontes alternativas de energia demonstraram ser eficientes para a síntese de uma série de 1,2,3-triazóis em bons rendimentos e em curtos tempos de reação.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
 Tese de Doutorado
 Pelotas, Julho de 2016.

ABSTRACT

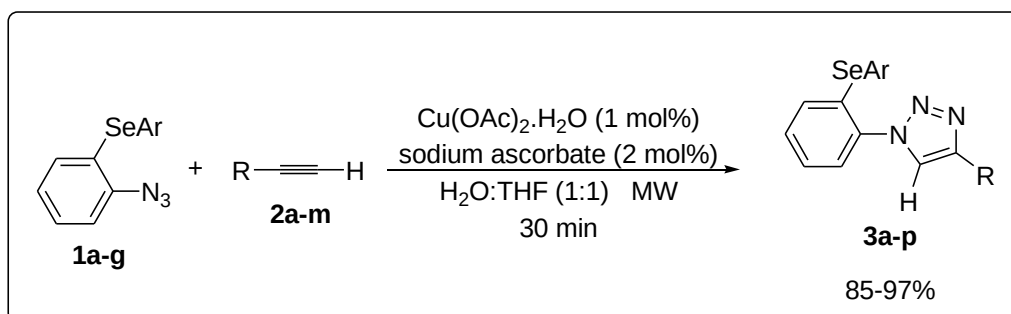
Title: Application of different energy sources for the synthesis of functionalized 1,2,3-triazoles

Author: Daiane da Motta Xavier

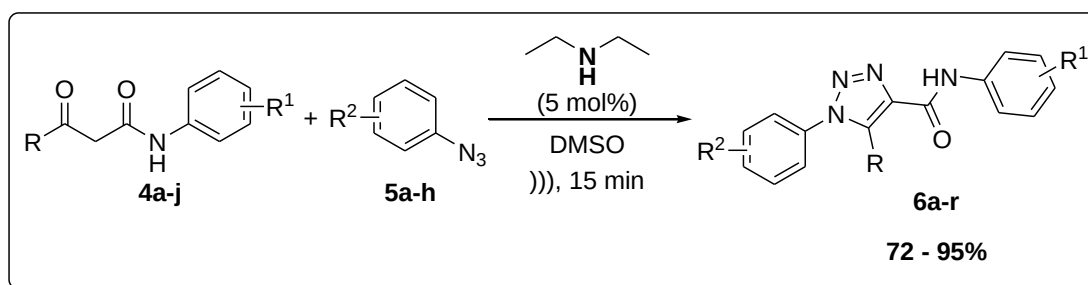
Academic Advisor: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

Keywords: 1,3-dipolar cycloaddition, ultrasound, microwave

This work describes the synthesis of 1,2,3-triazoles using alternative energy sources in order to obtain products in high yields and in a short reaction time. Firstly, arylselanyl-phenyl-1*H*-1,2,3-triazoles **3a-p** were synthesized via 1,3-dipolar cycloaddition from arylselanyl phenylazide **1a-g** and terminal alkynes **2a-m** in the presence of copper acetate monohydrate and sodium ascorbate, using a mixture of THF and H₂O as solvent and microwave irradiation as energy source. The products were obtained in a short reaction time (30 minutes) and excellent yields ranging from 85 to 97%.



In a second study, it was synthesized 1,2,3-triazoyl carboxamides **6a-r** via organocatalyzed 1,3-dipolar cycloadditions between β -oxo-amides **4a-j** and aryl azides **5a-h**, in the presence of catalytic amounts of diethylamine (5 mol%), using DMSO as solvent under ultrasound irradiation at room temperature for 15 min provided the corresponding products in yields ranging from 72 to 95%.



These described methods using microwave and ultrasound irradiation as alternative energy sources provided an efficient access for the synthesis of a series of 1,2,3-triazoles in good yields and in short reaction times.

ÍNDICE

RESUMO	V
ABSTRACT	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
ÍNDICE DE TABELAS	XIV
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	XV
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	16
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	22
2.1. Síntese de 1,2,3-triazóis catalisada por sais de cobre	22
2.2. Síntese de 1,2,3-triazóis utilizando organocatalisadores.....	29
2.3. Síntese de 1,2,3-triazóis utilizando fontes alternativas de energia	35
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
3.1. Síntese de arilselanil-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis utilizando irradiação micro-ondas..	41
3.2. Síntese de 1,2,3-triazol carboxamidas via organocatálise utilizando irradiação de ultrassom	49
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
5. PARTE EXPERIMENTAL	61
5.1. Materiais e Métodos	61
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	61
5.1.2. Espectrometria de Massas.....	61
5.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução.....	61
5.1.4. Pontos de Fusão	62
5.1.5. Reator de Micro-ondas	62
5.1.6. Ultrassom.....	62
5.1.7. Solventes e Reagentes	62
5.2. Procedimentos Experimentais	63
5.2.1. Procedimento geral para a síntese das arilselenoaminas.....	63
5.2.2. Procedimento geral para a síntese das arilselenoazidas	63
5.2.3. Procedimento geral para a síntese dos arilselanil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis utilizando irradiação de micro-ondas	64
5.2.4. Procedimento geral para a síntese das azidas aromáticas.....	64

5.2.5. Procedimento geral para a síntese das β -cetoamidas	65
5.2.6. Procedimento geral para a síntese de 1,2,3-triazol carboxamidas via organocatálise, utilizando irradiação de ultrassom	65
5.2.7. Procedimento geral para a síntese de 1,2,3-triazol carboxamidas, utilizando o método convencional.....	65
5.3. Dados espectrais de RMN ^1H , RMN ^{13}C e EM	66
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84
7. ESPECTROS SELECIONADOS.....	89

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura de fármacos obtidos de fontes naturais	16
Figura 2: Heterociclos aromáticos azólicos	17
Figura 3: Regioisômeros dos triazóis	22
Figura 4: Estrutura química de diferentes organocatalisadores	30
Figura 5: Espectro de RMN ^1H do composto 3a	48
Figura 6: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a	49
Figura 7: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6a em DMSO- d_6	58
Figura 8: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6a em DMSO- d_6	59
Figura 9: Espectro de RMN ^1H do composto 3a em CDCl_3 a 400 MHz	89
Figura 10: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a em CDCl_3 a 100 MHz	89
Figura 11: Espectro de RMN ^1H do composto 3b em CDCl_3 a 400 MHz	90
Figura 12: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3b em CDCl_3 a 100 MHz	90
Figura 13: Espectro de RMN ^1H do composto 3c em CDCl_3 a 400 MHz	91
Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c em CDCl_3 a 100 MHz	91
Figura 15: Espectro de RMN ^1H do composto 3d em CDCl_3 a 400 MHz	92
Figura 16: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d em CDCl_3 a 100 MHz	92
Figura 17: Espectro de RMN ^1H do composto 3e em CDCl_3 a 400 MHz	93
Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3e em CDCl_3 a 100 MHz	93
Figura 19: Espectro de RMN ^1H do composto 3f em CDCl_3 a 400 MHz	94
Figura 20: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3f em CDCl_3 a 100 MHz	94
Figura 21: Espectro de RMN ^1H do composto 3g em CDCl_3 a 400 MHz	95
Figura 22: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3g em CDCl_3 a 100 MHz	95
Figura 23: Espectro de RMN ^1H do composto 3h em CDCl_3 a 400 MHz	96
Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3h em CDCl_3 a 100 MHz	96
Figura 25: Espectro de RMN ^1H do composto 3i em CDCl_3 a 400 MHz	97
Figura 26: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3i em CDCl_3 a 100 MHz	97
Figura 27: Espectro de RMN ^1H do composto 3j em CDCl_3 a 400 MHz	98
Figura 28: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3j em CDCl_3 a 100 MHz	98
Figura 29: Espectro de RMN ^1H do composto 3k em CDCl_3 a 400 MHz	99
Figura 30: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3k em CDCl_3 a 100 MHz	99
Figura 31: Espectro de RMN ^1H do composto 3l em CDCl_3 a 400 MHz	100

Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3l em CDCl_3 a 100 MHz	100
Figura 33: Espectro de RMN ^1H do composto 3m em CDCl_3 a 400 MHz	101
Figura 34: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3m em CDCl_3 a 100 MHz	101
Figura 35: Espectro de RMN ^1H do composto 3n em CDCl_3 a 400 MHz	102
Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3n em CDCl_3 a 100 MHz	102
Figura 37: Espectro de RMN ^1H do composto 3o em CDCl_3 a 400 MHz	103
Figura 38: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3o em CDCl_3 a 100 MHz	103
Figura 39: Espectro de RMN ^1H do composto 3p em CDCl_3 a 400 MHz	104
Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3p em CDCl_3 a 100 MHz	104
Figura 41: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6a em $\text{DMSO}-d_6$	105
Figura 42: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6a em $\text{DMSO}-d_6$	105
Figura 43: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6b em $\text{DMSO}-d_6$	106
Figura 44: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6b em $\text{DMSO}-d_6$	106
Figura 45: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6c em CDCl_3	107
Figura 46: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6c em CDCl_3	107
Figura 47: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6d em $\text{DMSO}-d_6$	108
Figura 48: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6d em $\text{DMSO}-d_6$	108
Figura 49: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6e em $\text{DMSO}-d_6$	109
Figura 50: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6e em $\text{DMSO}-d_6$	109
Figura 51: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6f em CDCl_3	110
Figura 52: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6f em CDCl_3	110
Figura 53: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6g em CDCl_3	111
Figura 54: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6g em CDCl_3	111
Figura 55: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6h em CDCl_3	112
Figura 56: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6h em CDCl_3	112
Figura 57: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6i em CDCl_3	113
Figura 58: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6i em CDCl_3	113
Figura 59: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6j em CDCl_3	114
Figura 60: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6j em CDCl_3	114
Figura 61: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6k em CDCl_3	115
Figura 62: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6k em CDCl_3	115
Figura 63: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6l em CDCl_3	116
Figura 64: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6l em CDCl_3	116

Figura 65: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6m em CDCl_3	117
Figura 66: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6m em CDCl_3	117
Figura 67: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6n em $\text{DMSO}-d_6$	118
Figura 68: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6n em $\text{DMSO}-d_6$	118
Figura 69: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6o em $\text{DMSO}-d_6$	119
Figura 70: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6o em $\text{DMSO}-d_6$	119
Figura 71: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6p em CDCl_3	120
Figura 72: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6p em CDCl_3	120
Figura 73: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6q em $\text{DMSO}-d_6$	121
Figura 74: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6q em $\text{DMSO}-d_6$	121
Figura 75: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6r em CDCl_3	122
Figura 76: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6r em CDCl_3	122

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para a síntese de Arilselanil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis, via cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre promovida por micro-ondas.	43
Tabela 2: Variação das arilselenoazidas e alcinos terminais.	44
Tabela 3: Otimização das condições reacionais para a síntese 1,2,3-triazoil carboxamidas via organocatálise.	51
Tabela 4: Variação das fenilazidas e β -cetoamidas.	52

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

NaAsc	ascorbato de sódio
TTTA	<i>tris</i> [(1- <i>terc</i> -butil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol)metil]amina
DMF	dimetilformamida
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
PMDTA	<i>N,N,N',N'',N'''</i> -pentametil dietilenotriamina
THF	tetraidrofurano
DMSO	dimetilsulfóxido
AcOEt	acetato de etila
MO	micro-ondas
Ph	fenila
Ar	arila
RMN	ressonância magnética nuclear
<i>m/z</i>	razão massa/carga
TMSN ₃	trimetilsililazida
<i>i</i> -C ₅ H ₁₁ ONO	nitrito de isopentila
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
EM	espectro de massa
EMAR	espectro de massa de alta resolução
)))	irradiação por ultrassom
CuAAC	cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos catalisada por cobre

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os compostos heterocíclicos apresentam os mais diversos efeitos biológicos, e a literatura científica relata um crescimento significativo de novas moléculas, o que torna sua importância incontestável. Unidades heterocíclicas estão presentes na maioria das moléculas clinicamente aceitas, devido a estrutura destes compostos permitir uma grande variação de substituintes em seu núcleo, como por exemplo, nitrogênio, oxigênio e enxofre.¹

Podendo ser obtidos de fontes naturais ou sintéticas, esta classe tem demonstrado importantes atividades biológicas, como anti-inflamatória, antifúngica, anticâncer, anticonvulsivante, antibiótica, entre outras.¹ Além disso, estes compostos são utilizados em agroquímicos e também como intermediários na síntese de novas moléculas, tornando-os de suma importância e um grande atrativo para os químicos orgânicos sintéticos.²

Como exemplo de fármacos obtidos de fontes naturais, apresentando sistema heterocíclico, podemos citar a penicilina **7** utilizada clinicamente como antibiótico, a morfina **8** utilizada como analgésico e também a quinina **9** apresentando atividade analgésica e antimalárica (Figura 1).^{2,3}

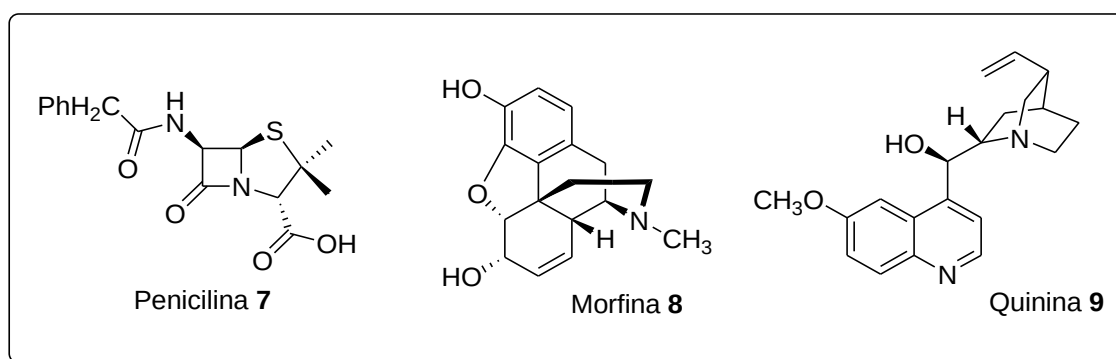


Figura 1: Estrutura de fármacos obtidos de fontes naturais

¹ Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K. *Advan. Biol. Res.* **2011**, 5, 120-144.

² a) Katritzky, A. R.; Pozharsky, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford, 2000. b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH, 2003. c) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001.

³ a) Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, 1988. b) Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, 1996.

Vitaku e colaboradores,⁴ relatam que 59% das drogas disponíveis comercialmente apresentam um heterociclo nitrogenado em sua estrutura, devido a isto há um grande interesse na síntese deste tipo de compostos.

Os heterociclos aromáticos nitrogenados de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe das substâncias genericamente denominadas azóis, sendo o mais simples denominado pirrol **10**. Dentro desta classe de compostos encontramos também heterociclos de cinco membros contendo outros heteroátomos como, por exemplo, enxofre ou oxigênio, adicionalmente a um átomo de nitrogênio, os quais recebem a mesma denominação azol, sendo chamados respectivamente, de tiazol **11** e oxazol **12**.^{2c} A figura abaixo mostra alguns dos compostos mais simples da classe: pirazol **13**, imidazol **14**, 1,2,3-triazol **15**, 1,2,4-triazol **16** e tetrazol **17** (Figura 2).^{2c}

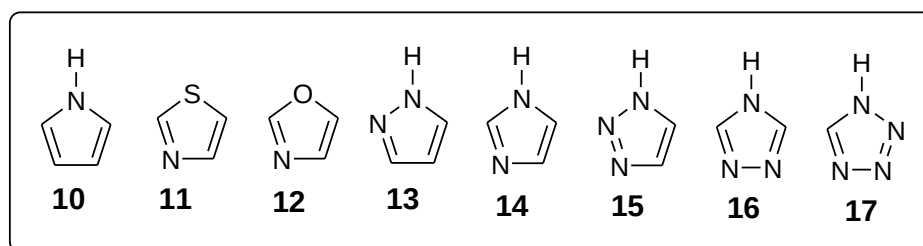


Figura 2: Heterociclos aromáticos azólicos

Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados encontram-se os triazóis, que têm despertado um grande interesse pelo vasto campo de aplicações que apresentam, sendo utilizados desde explosivos até agroquímicos e fármacos.⁵

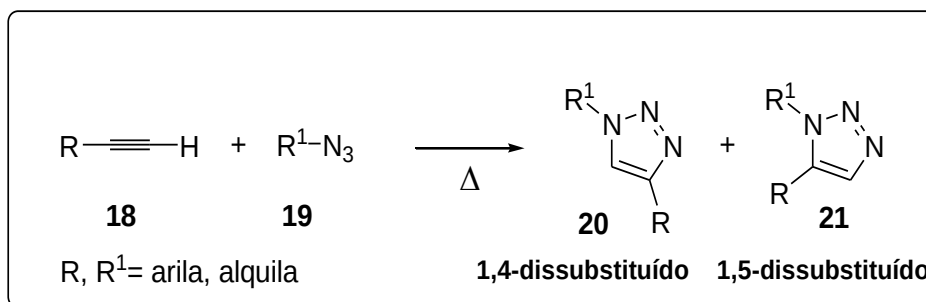
A literatura relata diferentes estratégias sintéticas para a síntese de 1,2,3-triazóis, bem como a importância destes em diversas ações biológicas. Uma importante metodologia para a obtenção desta classe de compostos foi descrita por Huisgen⁶ em 1963, sendo a cicloadição 1,3-dipolar entre alquinos terminais **18** e azidas orgânicas **19**, conhecida como cicloadição [3 + 2] de Huisgen.

Esta metodologia apresenta como desvantagem a formação de uma mistura regioisomérica de 1,2,3-triazóis (1,4 e 1,5-dissubstituídos) (Esquema 1).

⁴ Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257-10274.

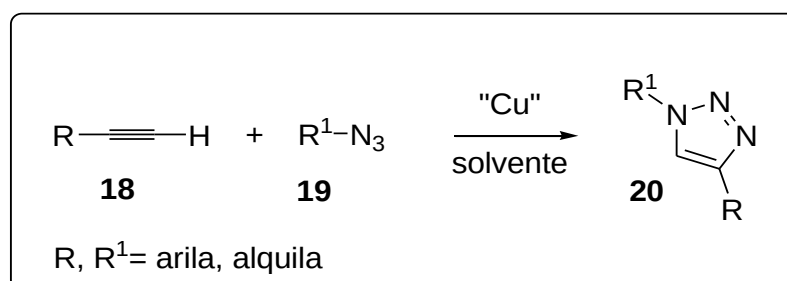
⁵ Grimmett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: Reino Unido, 1979.

⁶ Huisgen, R. *Angew. Chem.Int. Ed.* **1963**, 2, 565-598.



Esquema 1

Contudo, este tipo de reação se popularizou quando Sharpless e Meldal em publicações independentes utilizaram sais de cobre como catalisador na reação entre alquinos terminais **18** e azidas orgânicas **19** obtendo somente um regioisômero **20** (1,4-dissubstituído). Esta reação é considerada uma das principais reações incluídas no contexto de “Click Chemistry” (Esquema 2).⁷ O contexto de “Click Chemistry” inclui principalmente, reações rápidas, estereoespecíficas, limpas e com fácil isolamento e purificação.⁸



Esquema 2

Para este tipo de reação, a literatura relata o desenvolvimento de sistemas catalíticos a partir de sais de Cobre (II) na presença de agentes redutores, gerando espécies de Cobre (I) *in situ*. Os sais de cobre comumente utilizados para esta finalidade são CuSO₄·5H₂O e Cu(OAc)₂ e os agentes redutores mais eficazes são o ácido ascórbico e seu correspondente sal sódico.⁹

⁷ a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599. b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

⁸ Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

⁹ a) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216. b) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug. Disc. Today* **2003**, *8*, 1128-1137. c) Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, *340*, 457-460.

A cicloadição 1,3-dipolar possui ampla aplicação nos diversos campos da química, desde a modulação de moléculas candidatas a fármacos, no design de novos catalisadores, na química supramolecular, até aplicações em biotecnologia.¹⁰

No entanto, a presença de metais de transição como catalisadores, de certa forma, restringe a aplicação desta tecnologia em ensaios biológicos, uma vez que pode induzir danos a alguns sistemas.¹¹ Portanto, com a utilização de catalisadores não-metálicos, como os organocatalisadores, esta limitação pode ser reparada. Diversos estudos já fazem uso de organocatalisadores em reações de ciclo-adição 1,3-dipolar.¹²

Devido a grande importância em sintetizar triazóis e seus derivados e, visando minimizar o tempo reacional, o emprego de ultrassom e irradiação de micro-ondas como fontes alternativas de energia vem sendo muito utilizado. Estes quando comparados aos métodos tradicionais apresentam grandes vantagens, como a redução do tempo de reação, favorecimento de reações que geralmente não ocorrem em condições normais e também a simplificação de alguns sistemas reacionais.¹³

As reações de cicloadição foram significativamente melhoradas através da utilização de irradiação de micro-ondas, ocorrendo a temperaturas elevadas, em poucos minutos, evitando assim alguns problemas típicos de condições de

¹⁰ a) Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Med. Res. Rev.* **2008**, 28, 278-308. b) Pokhodylo, N.; Shyyka, O.; Matychuk, V. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 2426-2438. c) Bastero, A.; Font, D.; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2460-2468. d) Días, D. D.; Rajagopal, K.; Strable, E.; Schneider, J.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6056-6057. e) Nepogodiev, S. A.; Dedola, S.; Marmuse, L.; Oliveira, M. T.; Field, R. A. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 529-540.

¹¹ a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. J. *Chem. Commun.* **2008**, 3064-3066. b) Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3639-3642.

¹² a) Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9143-9147. b) Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3584-3587. c) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J.-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12917-12921. d) Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.* **2013**, 15, 2384-2388. e) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 13175-13181. f) Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, 16, 3003-3006. g) Saraiva, M. T.; Costa, G. P.; Seus, N.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Paixão, M. W.; Luque, R.; Alves, D. *Org. Lett.* **2015**, 17, 6206-6209.

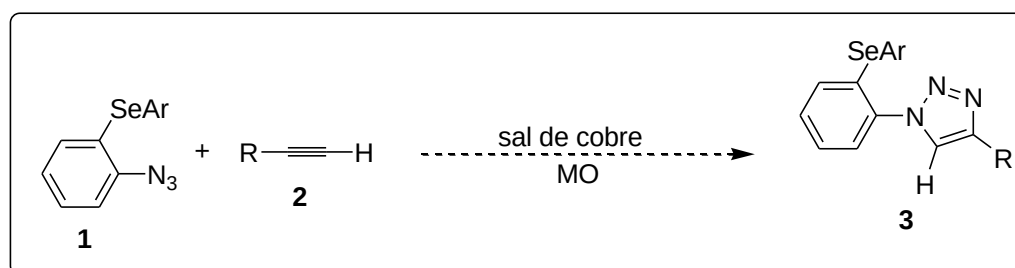
¹³ a) Barboza, J. C. S.; Serra, A. A. *Química Nova* **1992**, 15, 302-316. b) Tierney, J. P.; Lidström, P. *Microwave Assisted Organic Synthesis*, Blackwell Publishing Ltd: Oxford, 2005. c) Van der Eycken, E.; Kappe, C. O. *Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles*, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2006.

aquecimento convencionais.¹⁴ Várias metodologias que utilizam a irradiação por micro-ondas para a síntese de 1,2,3-triazóis, com base na cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos mediados por sais de cobre (CuAAC) já foram relatadas.¹⁵

Neste contexto, o desenvolvimento de protocolos simples, rápidos e eficientes para a síntese de 1,2,3-triazóis continua sendo um desafio importante na química orgânica sintética.

Assim como a utilização da irradiação de micro-ondas, a síntese de triazóis promovida por ultrassom vem sendo muito utilizada e já se encontra vários trabalhos descritos na literatura.¹⁶

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo desenvolver metodologias para a síntese de 1,2,3-triazóis funcionalizados utilizando-se diferentes fontes de energia. Em um primeiro momento pretende-se sintetizar arilselanil-fenil-1*H*-1,2,3-triazóis **3** via cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre, utilizando irradiação de micro-ondas como fonte de energia (Esquema 3).



Esquema 3

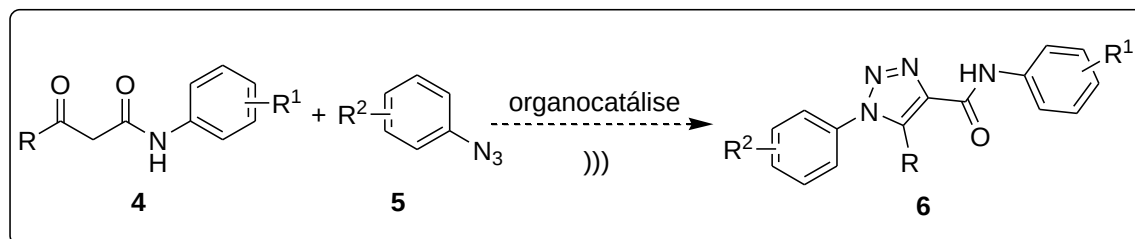
Posteriormente, pretende-se utilizar irradiação de ultrassom como fonte de energia para a síntese de uma série de 1,2,3-triazol carboxamidas **6** via reação de

¹⁴ a) Appukkuttan, P.; Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1467-1477. b) Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1280-1290.

¹⁵ a) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4223-4225. b) Pourceau, G.; Meyer, A.; Vasseur, J. J.; Morvan, F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6014-6017. c) Radatz, C. S.; Soares, L. A.; Vieira, E. R.; Alves, D.; Russowsky, D.; Schneider, P. H. *New J. Chem.* **2014**, 38, 1410-1417.

¹⁶ a) Stefani, H. A.; Canduzini, H. A.; Manarin, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6086-6090. b) Naeimi, H.; Dadashzadeh, S.; Moradian, M. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, 41, 2687-2695. c) Jiang, Y.; Chen, X.; Qu, L.; Wang, J.; Yuan, J.; Chen, S.; Li, X.; Qu, C. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, 18, 527-533. d) Stefani, H. A.; Vieira, A. S.; Amaral, M. F. Z. J.; Cooper, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4256-4261. e) Mady, M. F.; Awad, G. E. A.; Jorgensen, K. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 84, 433-443. f) Nallapati, S. B.; Sreenivas, B. Y.; Bankala, R.; Parsa, K. V. L.; Sripelly, S.; Mukkanti, K.; Pal, M. *RSC Adv.* **2015**, 5, 94623-94628.

cicloadição entre β -cetoamidas **4** e azidas **5** orgânicas através de um protocolo de organocatálise (Esquema 4).



Esquema 4

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo será apresentada uma revisão da literatura abordando os principais tópicos relacionados ao trabalho.

2.1. Síntese de 1,2,3-triazóis catalisada por sais de cobre

Os compostos triazólicos são substâncias heteroaromáticas que apresentam dois regioisômeros, os quais se diferenciam pela posição em que se encontram os átomos de nitrogênio, sendo o 1,2,3-triazol **21** e 1,2,4-triazol **22**.

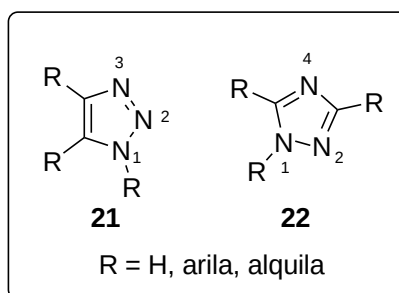


Figura 3: Regioisômeros dos triazóis

A literatura relata uma série de aplicações para esta classe de compostos, como por exemplo na química de materiais, corantes, agroquímicos, fotoestabilizantes e materiais fotográficos.¹⁷ Porém a grande utilização na química medicinal torna a sua importância incontestável, visto que esses compostos apresentam diversas atividades biológicas, como por exemplo: antifúngicas, antivirais, antibacterianas, ansiolíticas, antialérgicas, anticancerígenas.¹⁸

Nesse sentido, é de grande interesse para os pesquisadores a busca por novas metodologias sintéticas para a obtenção de compostos que contenham o núcleo triazólico.

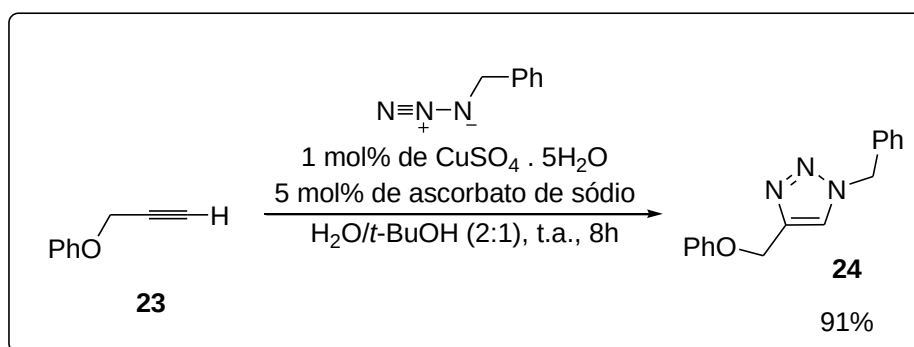
¹⁷ a) Declerck, V.; Toupet, L.; Martinez, J.; Lamty, F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2004-2007. b) Orgueira, H. A.; Fokas, D.; Isome, Y.; Chan, P. C. M.; Baldino, C.M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2911-2914. c) Xia, Y.; Li, W.; Qu, F.; Liu, X.; Berro, C.; Rauzy, E.; Peng, L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1695-1701.

¹⁸ a) Sahu, J. K.; Ganguly, S.; Kaushik, A. *Chin. J. Nat. Med.* **2013**, 11, 456-465. b) Tian, L.; Sun, Y.; Li, H.; Zheng, X.; Cheng, Y.; Liu, X.; Qian, B. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, 99, 1646-1652.

Em 2001, Sharpless e colaboradores introduziram o termo “reação *Click*” e identificaram uma série de reações eficientes e seletivas que se enquadram a esta definição.⁸ Reações podem ser definidas como *Click* desde que tenham condições de reação brandas, processos de extração e purificação simples, sejam rápidas e estereoespecíficas.

Dentre as reações classificadas como *Click*, a mais eficiente e explorada é a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por sais de Cu(I).⁷

Sharpless e colaboradores demonstraram que diferentes fontes de Cu(I) e solventes podem ser utilizados em reações de cicloadição para a formação de 1,2,3-triazóis. Nesse contexto, as melhores condições de reação foram quando houve a geração de Cu(I) *in situ* através do uso de um sal de Cu(II) e um redutor como ascorbato de sódio, à temperatura ambiente e com a combinação de água e *tert*-butanol como solvente (Esquema 5). Os autores obtiveram exclusivamente 91% do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído **24**.^{7a}



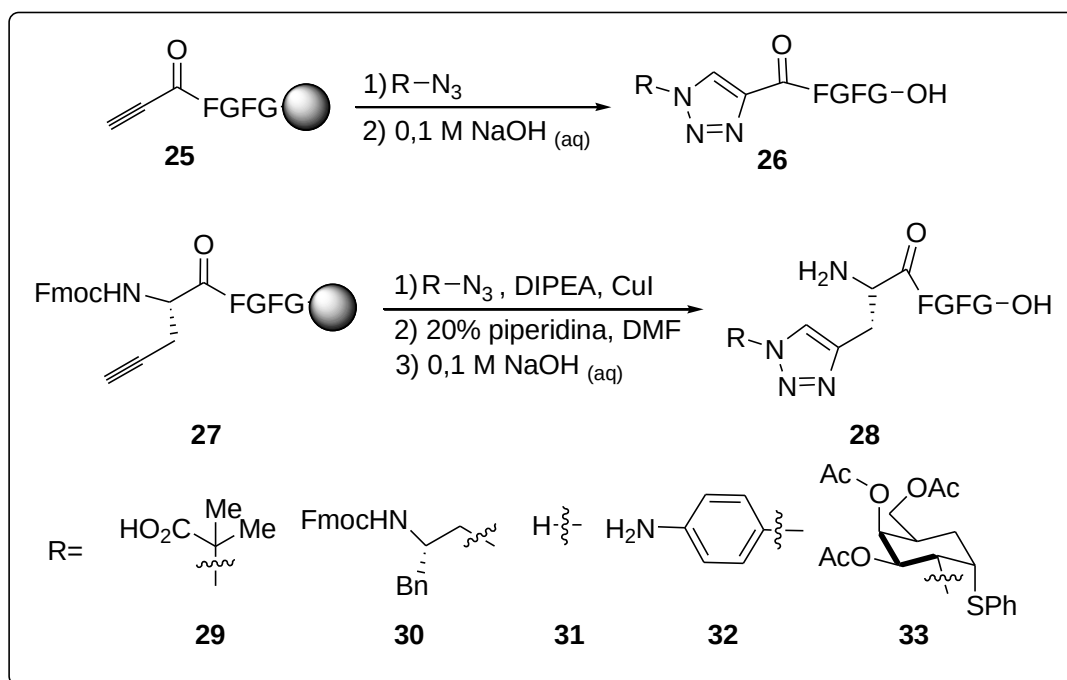
Esquema 5

A geração da espécie ativa de Cu(I) pela redução de sais de Cu(II) tem sido uma metodologia bastante explorada, e apresenta vantagens como a tolerância ao ar e umidade, minimizando a obtenção de sub-produtos e não exigindo a presença de um ligante nitrogenado para estabilizar a espécie de cobre gerada.^{7a}

Sais de Cu(I), comumente CuI, também podem ser utilizados diretamente, na ausência de agente redutor.^{7b} Mas estas reações, geralmente, necessitam de um co-solvente, como por exemplo a acetonitrila, e um equivalente de base nitrogenada, como 2,6-lutidina, trietilamina, diisopropiletilamina ou piridina, para

diminuir a formação de sub-produtos indesejados, como dialquinos ou *bis*-triazóis, que ocorrem com frequência.¹⁹

Esta metodologia foi reportada inicialmente por Meldal em 2002, na síntese de peptidotriazóis em fase sólida. Os autores obtiveram excelentes resultados reagindo algumas resinas funcionalizadas com ligação tripla **25** e **27** e azidas alifáticas **29-31**, aromática **32** e derivada de um glicosídeo **33**, obtendo a classe de 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos **26** e **28** em conversão total de 75 a 99%, utilizando CuI em quantidade catalítica (Esquema 6). Foi observado que a reação não ocorre na ausência de Cu(I) e com alquinos internos, além de apresentar maior sensibilidade a azidas bastante impedidas.^{7b}



Esquema 6

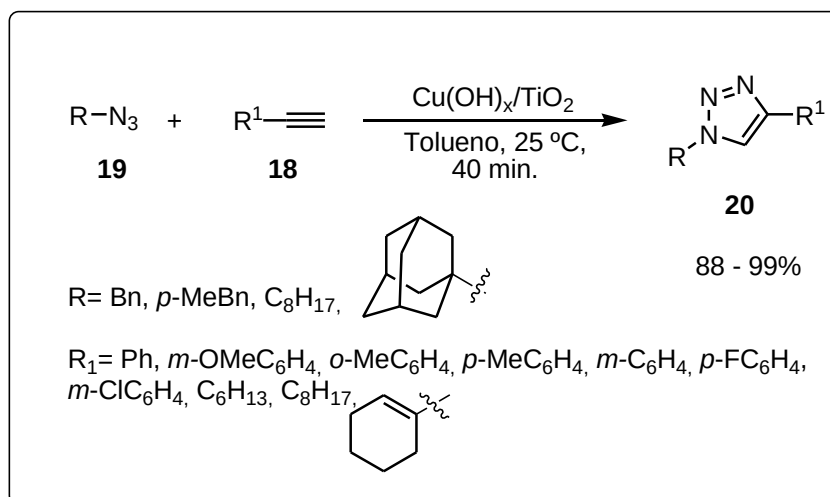
Nesse sentido diferentes estratégias sintéticas para a obtenção de triazóis utilizando catálise de cobre vêm sendo descritas na literatura.

Um exemplo é o trabalho de Yamaguchi e colaboradores,²⁰ onde através de catálise heterogênea utilizando como catalisador o hidróxido de cobre suportado

¹⁹ a) Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. -H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14397-14402. b) Horne, W. S.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9372-9376. c) Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366-15367.

²⁰ Yamaguchi, K.; Oishi, T.; Katayama, T.; Mizuno, N. *Chem. Eur., J.* **2009**, *15*, 10464-10472.

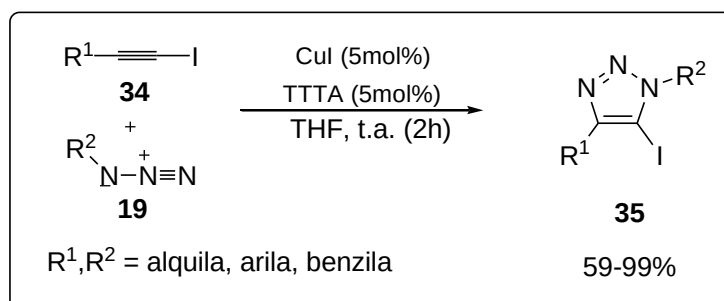
em óxido de titânio ($\text{Cu(OH)}_x/\text{TiO}_2$) descrevem a reação de cicloadição 1,3 dipolar entre azidas orgânicas e alquinos terminais sob condições anaeróbicas com alta eficiência (Esquema 7).



Esquema 7

Em todos os exemplos mencionados no artigo, foi possível a obtenção exclusivamente dos 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos correspondentes, de maneira regioseletiva. Após a reação o catalisador foi recuperado podendo ser reutilizado por pelo menos três vezes sem perder sua eficiência.

Hein e colaboradores publicaram a síntese regioespecífica de 1,2,3-triazóis-5-iodo-1,4,5-trissubstituídos **35** a partir da reação *Click* entre iodo-alquinos **34** e diversas azidas orgânicas **19** (Esquema 8).²¹

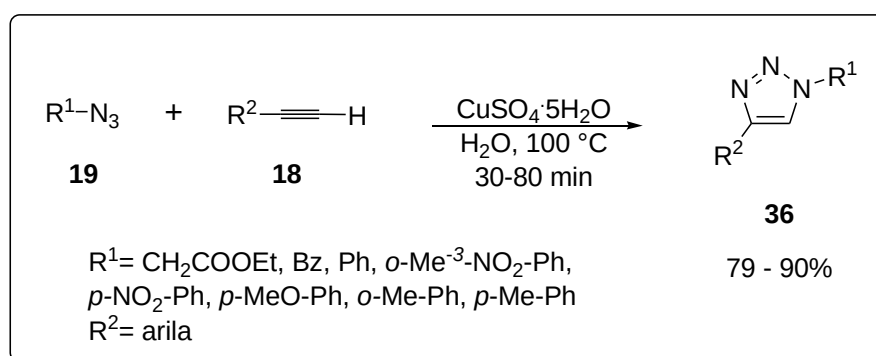


Esquema 8

²¹ Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 8018-8021.

Nesse trabalho os autores utilizaram CuI e *tris*[(1-*terc*-butil-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metil]amina (TTTA) em quantidades catalíticas e obtiveram diversos triazóis funcionalizados com iodo, com rendimentos que variam de bons a excelentes em curtos tempos reacionais.

Em 2014, Jiang e colaboradores através do uso de catálise heterogênea utilizando sulfato de cobre pentaidratado como catalisador, descreveram a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas orgânicas **19** e alquinos terminais **18**, em meio aquoso a 100 °C (Esquema 9).²²

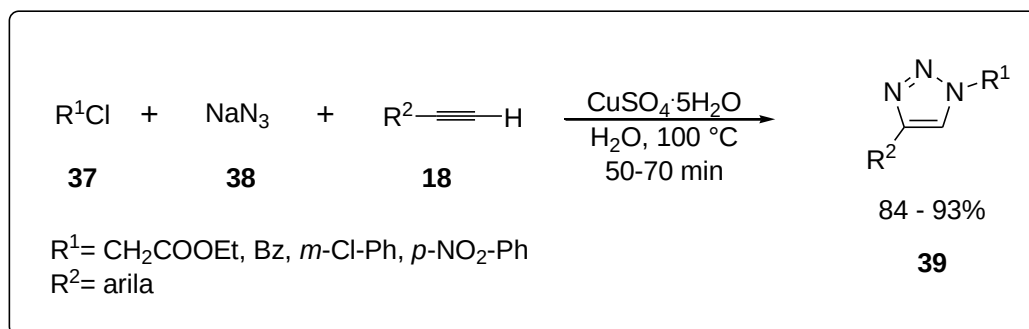


Esquema 9

Em todos os exemplos obtidos neste trabalho, foi possível verificar a formação exclusiva dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos **36** correspondentes de maneira regiosseletiva e em bons a excelentes rendimentos (79-90%).

Neste mesmo trabalho os autores propuseram também a síntese dos triazóis 1,4-dissubstituídos através da utilização de cloretos de alquila **37**, azida de sódio **38** e alquinos terminais **18**, nas mesmas condições reacionais. Utilizando-se esta metodologia foi possível sintetizar derivados de triazóis **39**, em curtos tempos de reação e com rendimentos de 84 a 93% (Esquema 10).²²

²² Jiang, Y.; Kong, D.; Zhao, J.; Zhang, W.; Xu, W.; Li, W., Xu, G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2410-2414.



Esquema 10

Outra importante classe de compostos relatados na literatura são os organocalcogênicos, que se caracterizam por apresentarem em sua estrutura os átomos de oxigênio (O), enxofre (S), selênio (Se) e telúrio (Te) ligados ao átomo de carbono. Enfatizando os compostos orgânicos de selênio, estas estruturas são consideradas atraentes alvos sintéticos por participarem de reações altamente seletivas,²³ serem utilizadas em catálise assimétrica,²⁴ na síntese de produtos naturais²⁵ e principalmente pelo potencial biológico que apresentam.²⁶

Neste contexto, podemos destacar os organosselênio-triazóis, que constituem uma interessante classe de moléculas, pois aliam a importância de um núcleo triazólico a uma porção orgânica de selênio.²⁷

²³ a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277-1301. b) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649-1664. c) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032-1076. d) Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8447-8459. e) Petragani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1613-1679.

²⁴ a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021-9024. b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635-2638. c) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1921-1938. d) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, *10*, 1453-1466. e) Marini, F.; Sternativo, S. *Synlett* **2013**, *24*, 11-19.

²⁵ a) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 819-821. b) Alves, D.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8761-8764.

²⁶ a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255-6285. b) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 1313-1359.

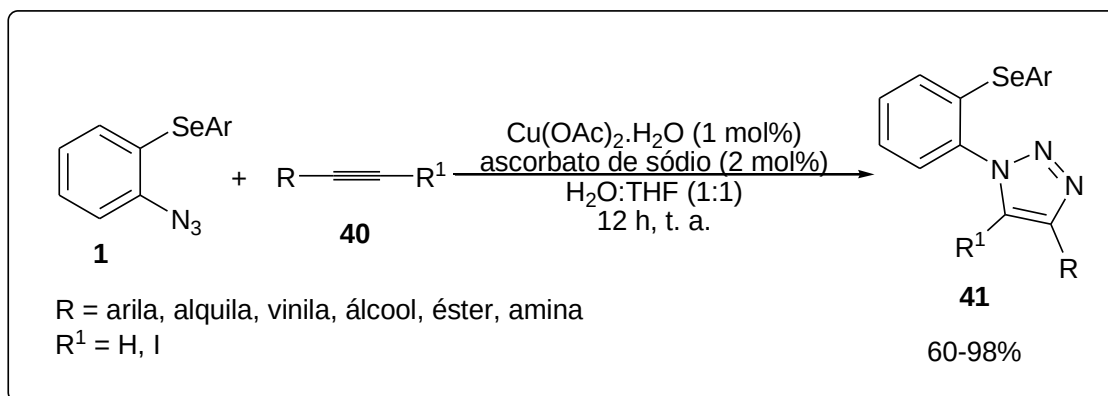
²⁷ a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3131-3133. b) Back, T. G.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Taylor, J. A.; Wehrli, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7426-7432. c) Stefani, H. A.; Silva, N. C. S.; Manarin, F.; Ludtke, D. S.; Zukerman-Schpector, J.; Madureira, L. S.; Tiekink, E. R. T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1742-1747. d) Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Synthesis* **2011**, 2397-2406. e) 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* **2012**, *44*, 1997-2004. f) Seus, N.; Saraiva, M. T.; Alberto, E. E.; Savegnago, L.; Alves, D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10419-10425. g) Seus, N.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Paixão, M. W.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1059-1065. h) Seus, N.; Gonçalves, L. C.; Deobald, A. M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixão, M. W. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10456-10463.

A síntese de organoselênio-triazóis foi primeiramente descrita por Tiecco^{27a} e Back,^{27b} em estudos independentes, entretanto, estas metodologias não apresentavam o uso de sais de cobre no meio reacional, resultando, no caso específico de Back, em uma mistura de regioisômeros do produto obtido.

Recentemente metodologias regioespecíficas de síntese de organosselênio-triazóis foram descritas através de protocolos utilizando catálise de sais de cobre.

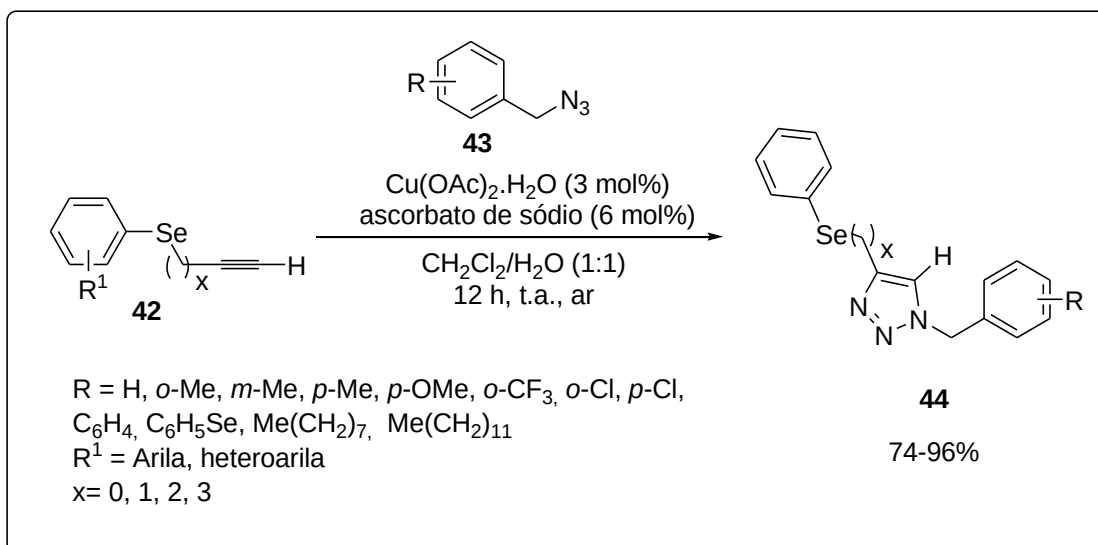
Nosso grupo de pesquisa, em trabalhos independentes, descreveu a síntese de organosselênio-triazóis através de reações de cicloadição 1,3-dipolar entre substratos contendo uma porção orgânica de selênio como, arilselênio-azidas^{27d} ou selenetos de alquinila,^{27e} ambos fornecendo os produtos desejados em excelentes rendimentos e sob condições de reação suaves.

Deobald e colaboradores descreveram a síntese de arilselênio-1,2,3-triazóis **41** através de reações de cicloadição 1,3-dipolar catalisadas por cobre, entre arilselânil fenilazidas **1** e alquinos **40** (Esquema 11).^{27d} Nesse trabalho uma variedade de triazóis contendo selênio em sua estrutura pode ser sintetizada em rendimentos que variaram de bons a excelentes.



Esquema 11

Nosso grupo de pesquisa publicou a obtenção de selenotriazóis **44**, através de reações de cicloadição 1,3-dipolar, utilizando selenetos de alquinila **42** com benzilazidas **43**, na presença de acetato de cobre hidratado (Esquema 12).^{27e}



Esquema 12

Os selenotriazóis **44** foram obtidos sob condições de reações brandas, sendo os produtos das reações obtidos em bons rendimentos, utilizando-se uma rota sintética simples, em um tempo reacional de 12 horas, à temperatura ambiente.

2.2. Síntese de 1,2,3-triazóis utilizando organocatalisadores

Atualmente, a literatura relata o uso de organocatalisadores com a finalidade de evitar o uso de sais de cobre em reações de ciclo-adição 1,3 dipolar, uma vez que traços de determinados metais podem induzir danos a alguns sistemas e a contaminação do produto final.

A organocatálise consiste na utilização de compostos orgânicos como catalisadores em diversas reações, em um sistema livre de qualquer metal. Metodologias envolvendo organocatálise tem gerado destaque em síntese orgânica através de reações utilizando condições brandas para a formação de novas ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo. Além disto, estes compostos são de baixo custo e fácil obtenção. Como exemplos de organocatalisadores tem-se a glicina **I**, L-prolina **II**, (S)-pirrolidina-2-carboxamida **III**, pirrolidina **IV**, piperidina **V**, dietilamina **VI** e trietilamina **VII** (Figura 4).^{12b}

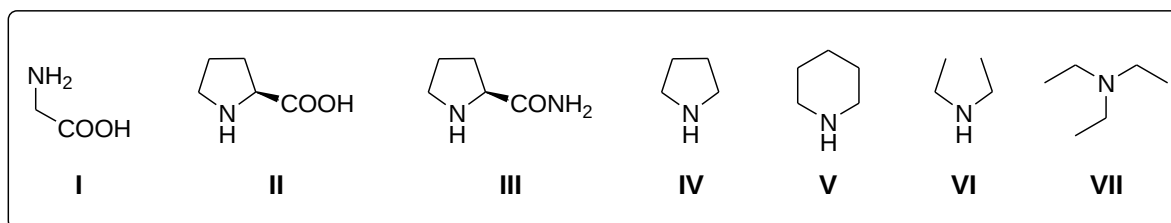
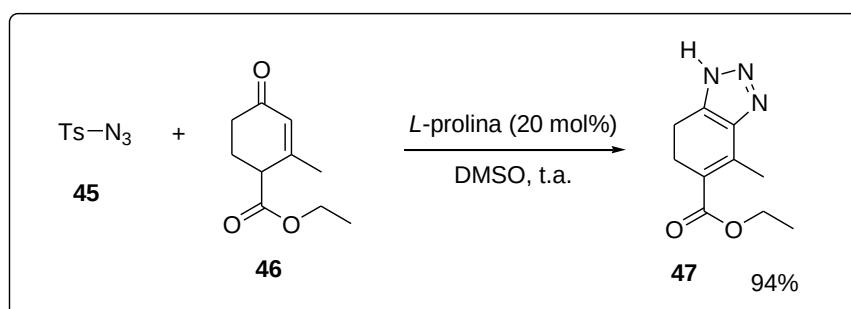


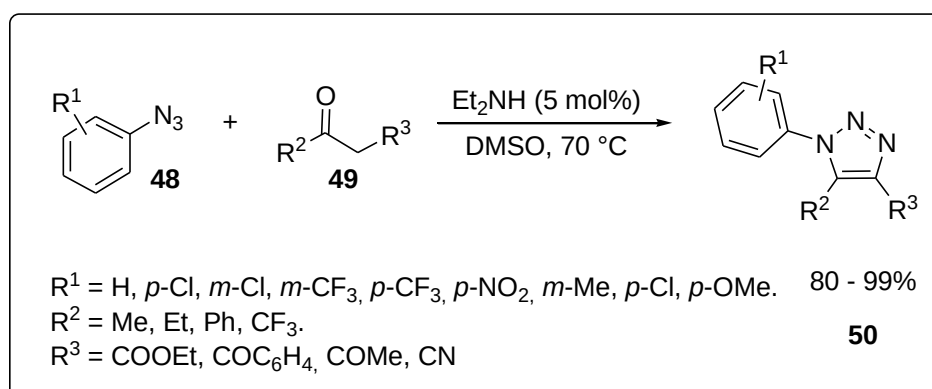
Figura 4: Estrutura química de diferentes organocatalisadores

Em 2008, Ramachary e colaboradores descreveram a síntese regioespecífica de 1,2,3-triazóis, onde realizaram reações de cicloadição enamino-azidas entre tosilazidas **45** com ésteres de Hagemann **46**, na presença de um organocatalisador (Esquema 13). Neste trabalho, os autores obtiveram o produto **47** com excelente rendimento, utilizando *L*-prolina como catalisador.^{12a}



Esquema 13

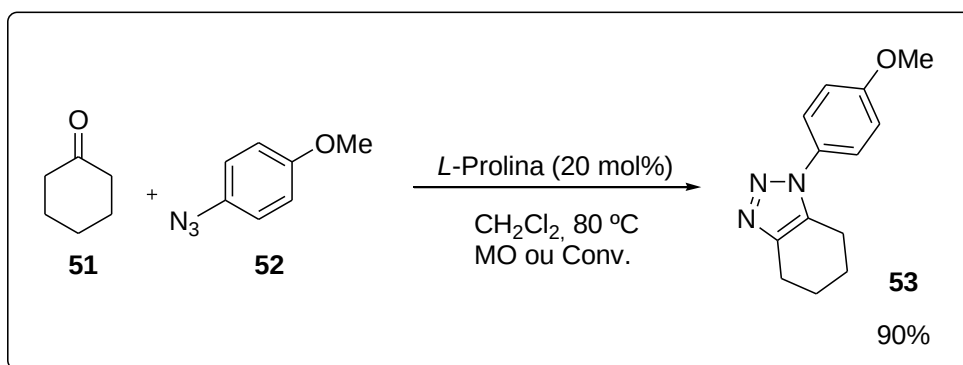
Mais tarde, em 2011, Danence e colaboradores relataram a cicloadição de arilazidas **48** com cetonas **49**, gerando uma enamina *in situ*, utilizando como catalisador uma amina secundária (Esquema 14).^{12b}



Esquema 14

Neste trabalho, foi demonstrada uma síntese regioseletiva de triazóis, através de reações de cicloadição enamina-azida na presença de dietilamina. Uma série de azidas, β -cetoésteres, β -dicetonas e α -cianocetonas foram utilizadas, comprovando a versatilidade do método, gerando os triazóis **50** de interesse com rendimentos de 80-99% em tempos que variaram de 1 a 48 horas de reação.^{12b}

Em 2011, Belkheira e colaboradores relataram a síntese de *N*-aril-1,2,3-triazóis **53** a partir de reações de cicloadição entre cetonas **51** e arilazidas **52**, utilizando *L*-prolina como catalisador. Os autores propuseram a síntese de uma variedade de derivados de triazóis com rendimentos que variaram de 39 a 90% (Esquema 15).^{12c}

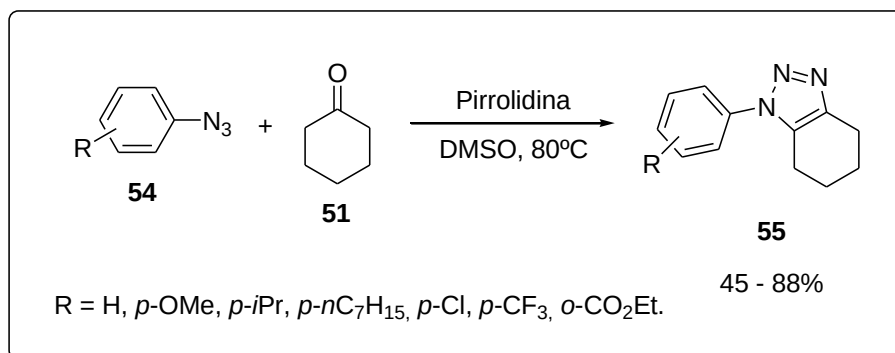


Esquema 15

Esse trabalho descreve também a síntese de triazóis utilizando irradiação de micro-ondas, ocorrendo uma diminuição significativa nos tempos reacionais, os quais passaram de dias para horas. Destaca-se ainda que os rendimentos obtidos em ambos os casos foram semelhantes. Porém, os autores descrevem como limitação do método, nos dois casos analisados, a utilização de arilazidas somente com grupos doadores de elétrons, no qual, ao utilizar arilazidas substituídas com halogênios houve um decréscimo no rendimento.^{12c}

Nesse sentido, Wang e colaboradores promoveram a síntese de diversos triazóis através de reações entre compostos carbonílicos **51** comercialmente disponíveis e azidas orgânicas **54**, utilizando a pirrolidina como organocatalisador (10 mol % e 20 mol %) (Esquema 16).²⁸

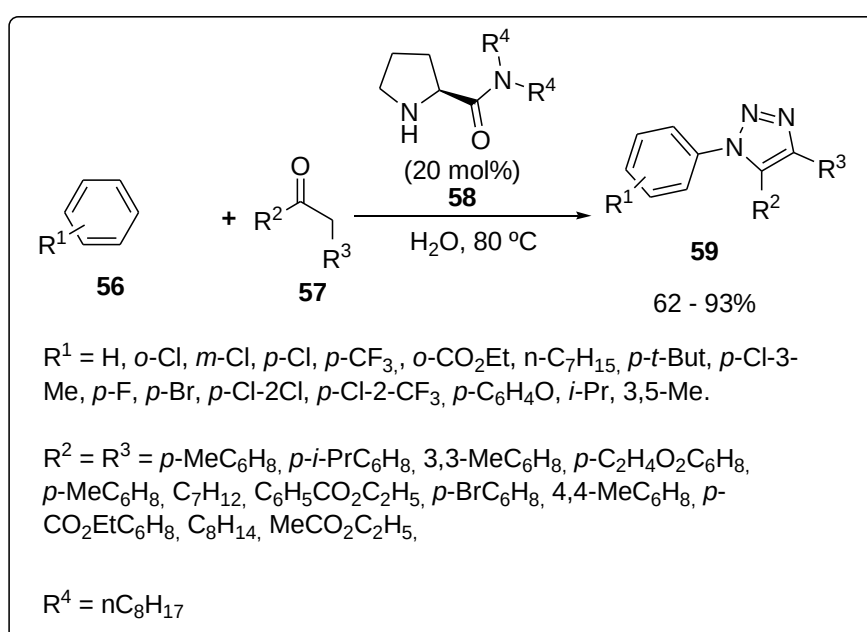
²⁸ Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6088-6093.



Esquema 16

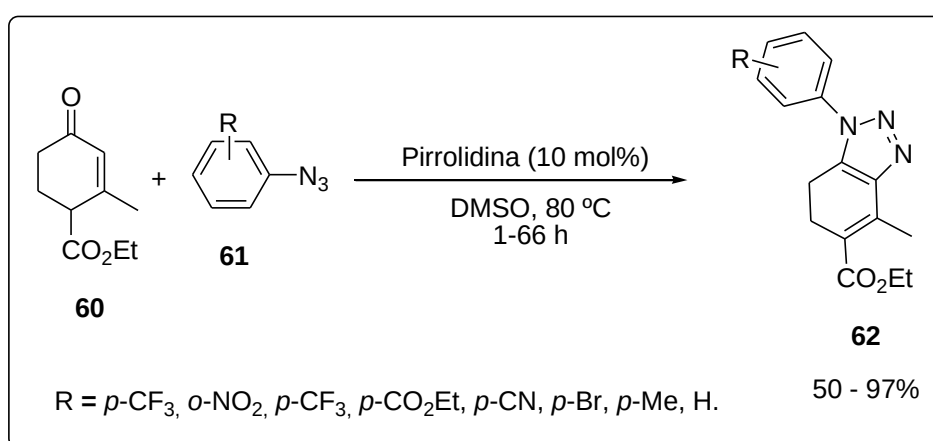
Através desta metodologia foi possível obter 1,2,3-triazóis **55** em bons a excelentes rendimentos (45-88%), havendo a formação de um único regioisômero. Nesse trabalho os autores mencionam a importância dessa metodologia, visto que foi possível realizar a reação utilizando arilazidas tanto com grupos doadores quanto com grupamentos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático.²⁸

Yeung e colaboradores descreveram uma metodologia simples para reações de cicloadição 1,3-dipolar, e obtiveram um série de 1,2,3-triazóis **59** com rendimentos que variaram de 62 a 93%, utilizando água como solvente (Esquema 17).^{12d} Através da utilização de um catalisador de cadeia alifática longa como a prolinamida **58** em meio aquoso, foi possível a obtenção dos 1,2,3-triazóis em tempos que variaram de 24 a 48 h de reação.^{12d}



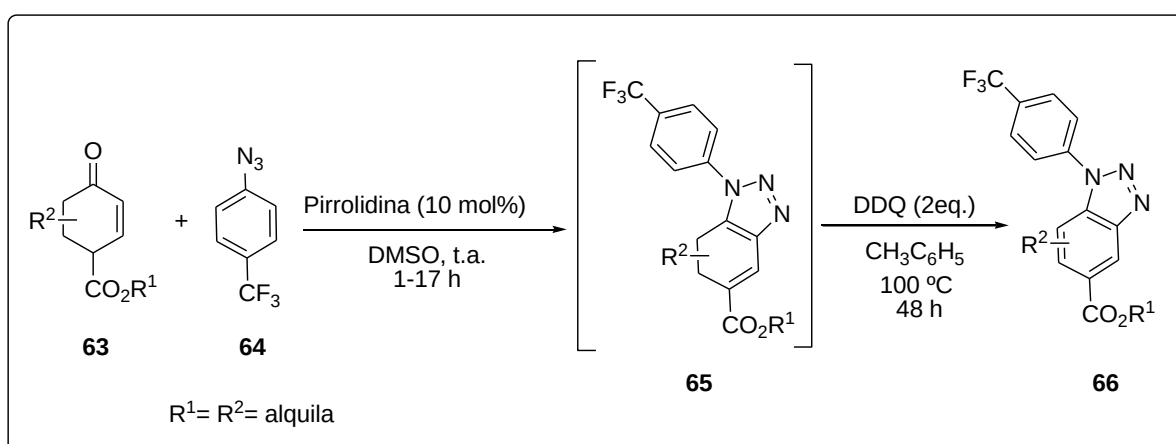
Esquema 17

Uma síntese semelhante foi descrita por Ramachary e colaboradores, onde foram sintetizados *N*-aril-1,2,3-triazóis **62**. Neste trabalho, os autores obtiveram os produtos em bons rendimentos utilizando a pirrolidina como organocatalisador e dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente. Inicialmente variou-se as azidas aromáticas **61** e os produtos foram obtidos com rendimentos de 50 a 97% (Esquema 18).^{12e}



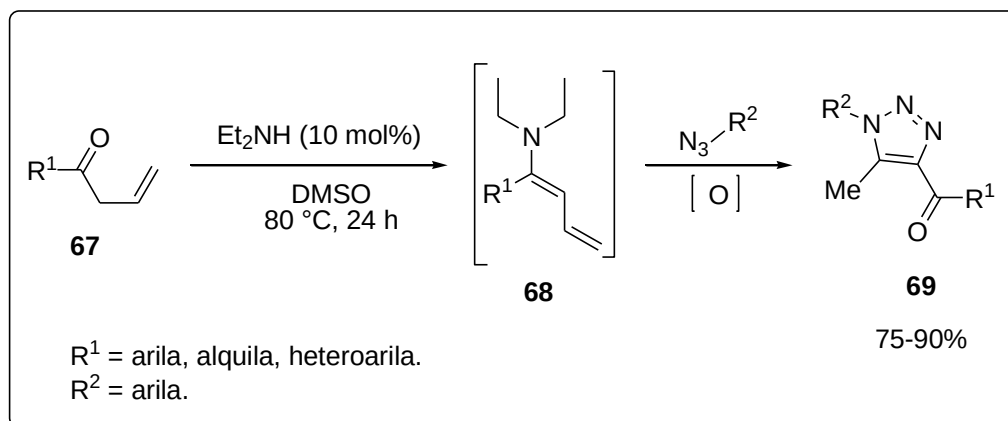
Esquema 18

Em um segundo momento, ampliou-se a metodologia para uma série de cetonas, no qual os produtos desejados foram obtidos com rendimentos que variaram de 60 a 95%. No mesmo trabalho, foi possível através de uma metodologia one pot, realizar uma aromatização oxidativa dos compostos para a formação de *N*-arilbenzotriazóis **66** (Esquema 19).^{12e}



Esquema 19

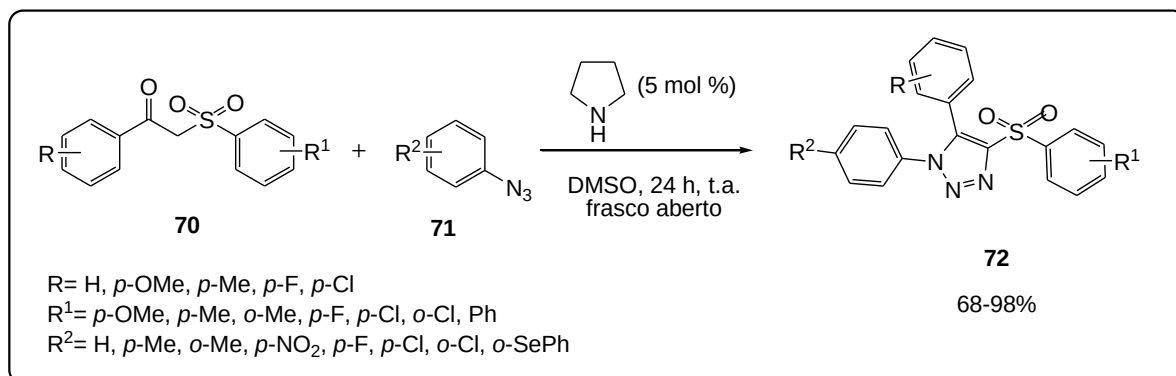
Mais recentemente, Li e colaboradores descreveram a formação de diversos triazóis **69**, os quais foram obtidos através de reações de cicloadição, partindo de uma metodologia utilizando Et₂NH como catalisador e DMSO como solvente, em tempos reacionais de 24 h (Esquema 20).^{12f}



Esquema 20

Nesse trabalho os autores destacam que o uso de cetonas alílicas **67** levaram a formação de uma série de triazóis substituídos **69**, com rendimentos que variaram de 75 a 90%, visto que até o presente momento essas cetonas alílicas não haviam sido utilizadas para esse tipo de reação.

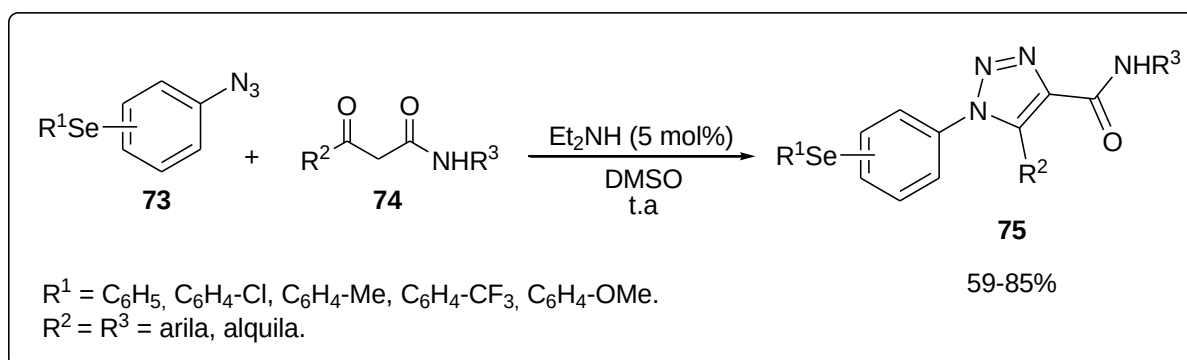
Nosso grupo de pesquisa, sintetizou 4-sulfonil-1,2,3-triazóis **72**, através da cicloadição entre arilazidas **71** e β-cetosulfonas **70**, utilizando a pirrolidina como organocatalisador, e DMSO como solvente, a temperatura ambiente, durante 24 horas (Esquema 21).^{12g}



Esquema 21

A metodologia proposta mostrou-se eficiente para uma série de substratos, contendo uma variedade de substituintes, gerando os produtos correspondentes com rendimentos que variaram de 68-98%.^{12g}

Em 2014, nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia para a obtenção de (arilselânil)fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamidas **75** via organocatálise. Este trabalho envolveu a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas contendo selênio **73** e uma série de β -cetoamidas **74** (Esquema 22).^{27g}



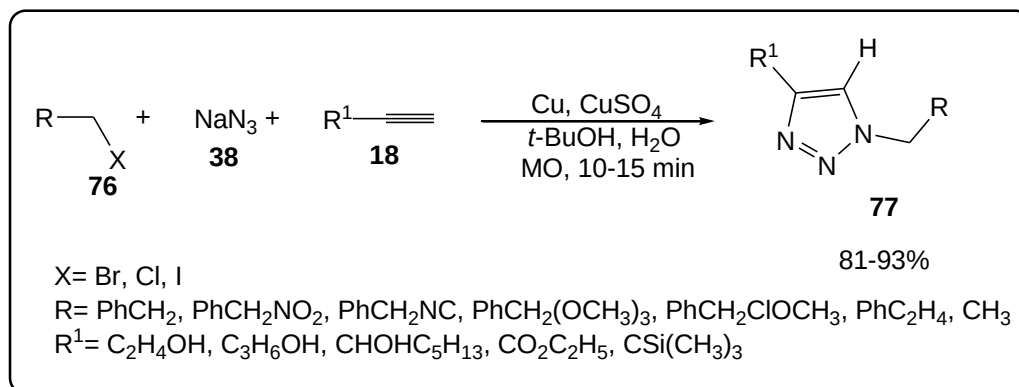
Esquema 22

Estas reações se mostraram eficientes para uma variedade de substratos, gerando os produtos correspondentes com rendimentos que variaram de 59 a 85% em curtos tempos reacionais, na presença de Et₂NH (5 mol%) como organocatalisador e DMSO como solvente, a temperatura ambiente.^{27g}

2.3. Síntese de 1,2,3-triazóis utilizando fontes alternativas de energia

A irradiação de ultrassom, assim como a de micro-ondas ganhou popularidade nas últimas décadas como uma ferramenta versátil em uma grande variedade de aplicações industriais e acadêmicas. Diversos trabalhos de síntese de triazóis utilizando fontes alternativas de energia já estão descritos na literatura.^{15,16}

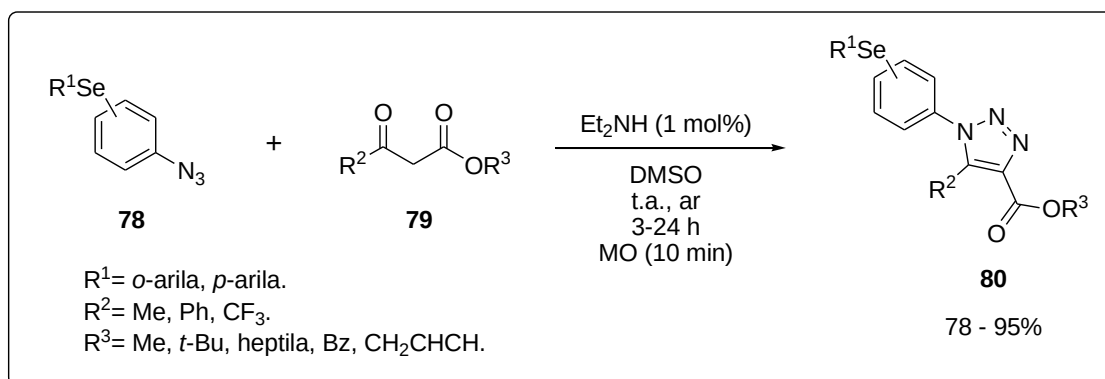
Appukkuttan e colaboradores, em 2004, sintetizaram 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos **77** utilizando catálise de cobre e irradiação de micro-ondas, em uma reação multicomponente, com uma variedade de halogenetos **76**, azida de sódio **38** e alcinos terminais **18** (Esquema 23).^{15a}



Esquema 23

Os autores sintetizaram uma variedade de 1,2,3-triazóis **77** em curtos tempos reacionais (10-15 min), em uma reação multicomponente, e de maneira completamente regioseletiva. O método evita o isolamento e manipulação de azidas orgânicas pequenas, potencialmente instáveis. Os produtos foram obtidos com excelentes rendimentos, que variaram de 81 a 93%.^{15a}

Em 2012, o nosso grupo de pesquisa relatou a obtenção de arilselanyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilatos **80** através de reações de cicloadição entre azidas contendo selênio **78** e β -cetoésteres **79** (Esquema 24).^{27h}

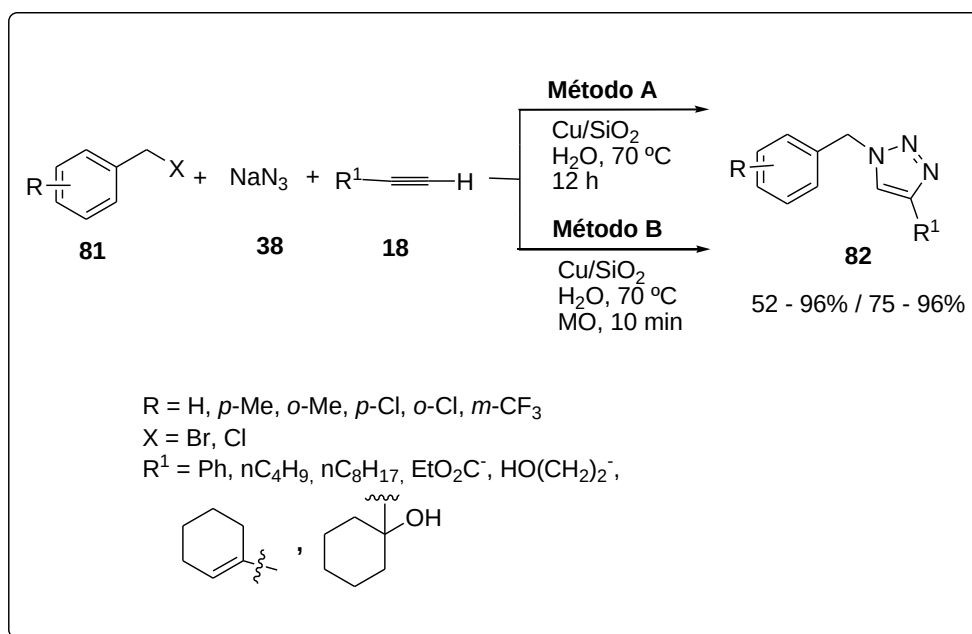


Esquema 24

Neste trabalho, obtiveram-se diversos exemplos de triazóis substituídos **80** com excelentes rendimentos que variaram de 78 a 95%, em curtos tempos reacionais, utilizando a dietilamina como organocatalisador. No mesmo trabalho, os autores propuseram a utilização de uma forma alternativa de aquecimento, o micro-ondas, diminuindo-se o tempo reacional de horas (3-24 h) para apenas 10 minutos,

nas mesmas condições reacionais. O produto foi obtido em um rendimento de 94%, mostrando a eficiência desta metodologia.^{27h}

Em 2014, Radatz e colaboradores, descreveram a síntese de 1,2,3-triazóis **82** utilizando um sistema de Cu/SiO₂ como catalisador através de uma reação multicomponente entre haleto de benzila **81**, azida de sódio **38**, alcino terminal **18** e catalisador, em meio aquoso (Esquema 25).^{15c}

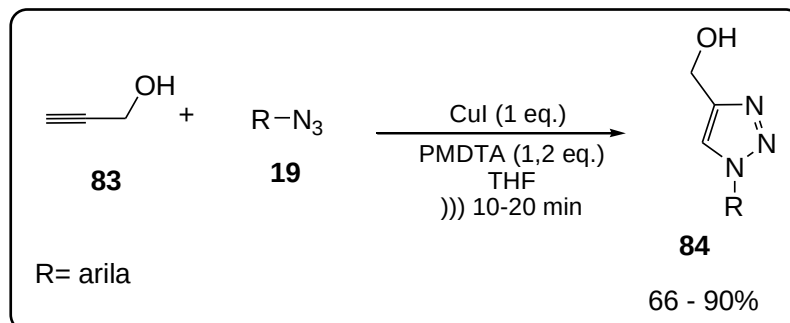


Esquema 25

Os produtos **82** foram obtidos após 12 horas de reação de bons a excelentes rendimentos, sob aquecimento convencional. Com o intuito de utilizar uma metodologia de aquecimento não clássica, os autores propuseram o uso irradiação de micro-ondas, além da metodologia ter se mostrado eficiente, houve uma redução nos tempos reacionais. Destaca-se ainda que neste trabalho houve a reutilização do sistema catalítico em até quatro ciclos sem a perda significativa de sua eficiência (92-80%).^{15c}

Assim como a irradiação de micro-ondas, o ultrassom vem sendo muito utilizado para a síntese de compostos. Sua aplicação na síntese de triazóis tem se mostrado eficiente e reduz consideravelmente o tempo de reação. Podemos citar o trabalho desenvolvido por Stefani e colaboradores, em 2011, onde descreveram a síntese de compostos 1,2,3-triazólicos **84** através da cicloadição 1,3-dipolar entre

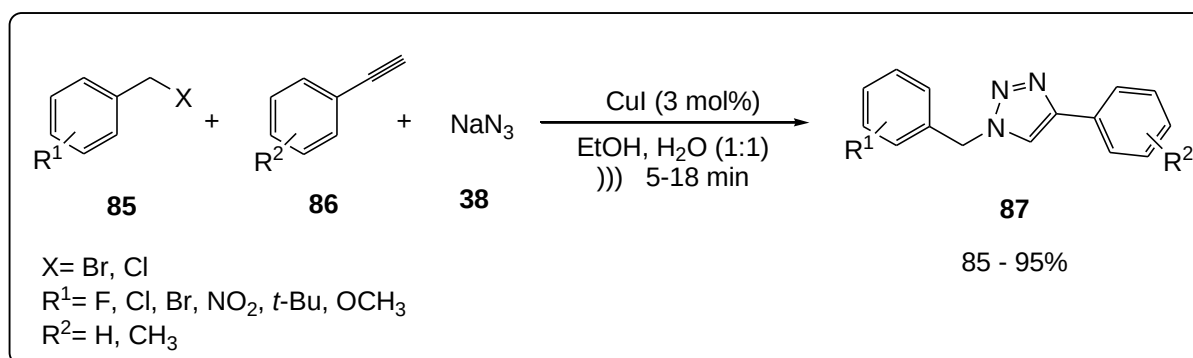
álcool propargílico **83** e azidas **19**, utilizando ultrassom como fonte de energia, e cobre como catalisador (Esquema 26).^{16a}



Esquema 26

Os compostos triazólicos **84** foram obtidos com rendimentos que variaram de 66 a 90%, em curtos tempos reacionais 10-20 min. Neste mesmo trabalho os autores realizaram a tosilção do grupamento hidroxila, e posteriormente uma nova cicloadição com azidas formando assim bis-1,2,3-triazóis, com bons rendimentos.^{16a}

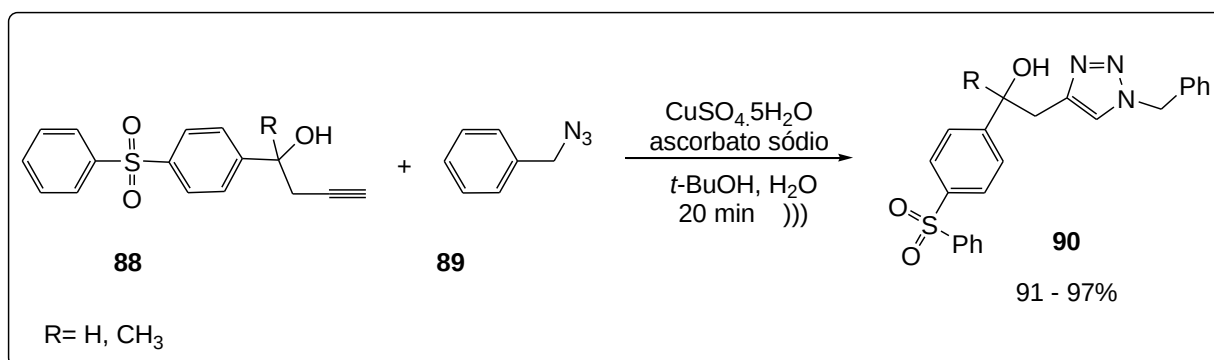
Em 2014, Naeimi e colaboradores descreveram a síntese regioselectiva de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos **87** através da reação entre três componentes, halogenetos **85**, azida de sódio **38** e alcinos terminais **86**, utilizando cobre como catalisador e uma mistura de álcool e H_2O 1:1 como solvente, sob irradiação de ultrassom (Esquema 27).^{16b}



Esquema 27

Foram sintetizados uma variedade de compostos triazólicos **87**, com excelentes rendimentos, que variaram de 85 a 95% em curtos tempos reacionais, utilizando como fonte alternativa de energia a irradiação de ultrassom.^{16b}

Ainda em 2014, Mady e colaboradores sintetizaram 1,2,3-triazóis acoplados a diarilsulfona **90**, através da cicloadição 1,3-dipolar entre alcinos **88** e azidas **89**, catalisada por cobre e sob irradiação de ultrassom, utilizando terc-butanol como solvente (Esquema 28).^{16e}



Esquema 28

Segundo os autores a utilização de irradiação de ultrassom reduziu o tempo de reação e os rendimentos foram maiores que as reações realizadas pelo método convencional, sendo os produtos obtidos com excelentes rendimentos, que variaram de 91 a 97%.^{16e}

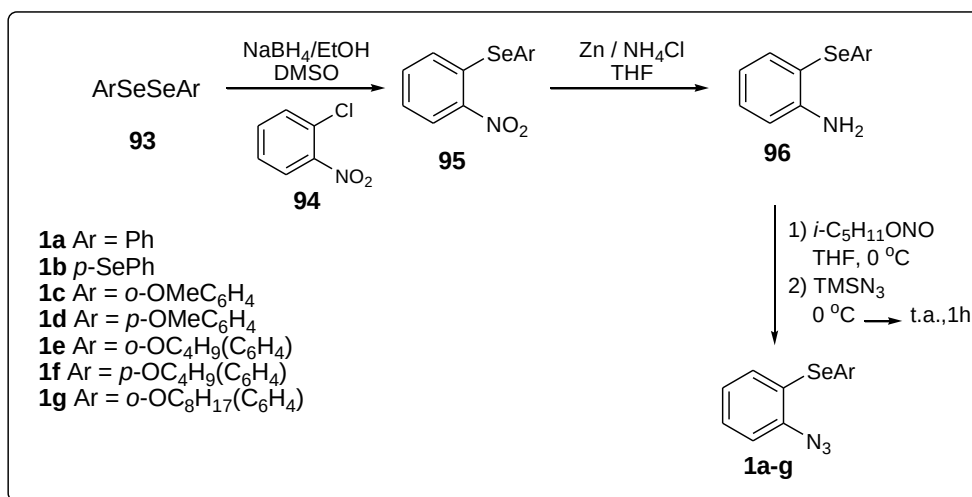
Mais recentemente, 2015, Nallapati e colaboradores sintetizaram 1,2,3-triazóis **92** derivados da olanzapina, medicamento utilizado como neuroléptico, através da cicloadição entre azidas orgânicas **19** e alcinos terminais **91** catalisada por cobre e assistida por ultrassom (Esquema 29).^{16f}

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Este capítulo será dividido em duas partes, onde primeiramente serão apresentados e discutidos os resultados da síntese das arilselanil-fenil-1*H*-1,2,3-triazóis, utilizando irradiação micro-ondas. Em um segundo momento serão discutidos os resultados da síntese das 1,2,3-triazol carboxamidas, promovida por ultrassom.

3.1. Síntese de arilselanil-fenil-1*H*-1,2,3-triazóis utilizando irradiação micro-ondas

Para a síntese dos arilselanil-fenil-1*H*-1,2,3-triazóis via cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre, e promovida por micro-ondas, primeiramente foram sintetizados no laboratório os materiais de partida não disponíveis comercialmente. As azidas aromáticas contendo selênio foram sintetizadas de acordo com o protocolo desenvolvido por Deobald e colaboradores²⁹ (Esquema 30).



Esquema 30

²⁹ Deobald, A. M; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Horner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3364–3367.

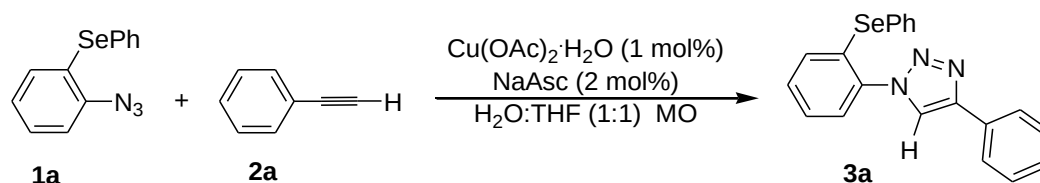
Para estabelecer a melhor condição reacional, uma série de estudos foram realizados. Em primeiro lugar estudou-se a reação entre a 2-arilselanil fenilazida²⁹ **1a** (0,3 mmol) e o fenilacetileno **2a** (0,33 mmol), sob irradiação de micro-ondas na presença de acetato de cobre monoidratado ($\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) (1 mol%) e ascorbato de sódio (NaAsc) (2 mol%) em 1:1 de THF:H₂O (2 mL) a 50 °C durante 10 minutos (Tabela 1, linha 1)^{27d}. Pode-se notar que nestas condições, o produto foi obtido com apenas 18% de rendimento. Com o objetivo de melhorar o rendimento do produto **3a**, as reações seguintes foram realizadas com tempos maiores, não havendo ainda um aumento considerável do produto desejado (Tabela 1; linhas 2 e 3). Com o aumento da temperatura para 70 °C e variando os tempos de reação, conseguiu-se obter o produto **3a** com rendimentos satisfatórios (Tabela 1; linhas 4-6).

O melhor rendimento de **3a** (92%) foi obtido quando a mistura reacional foi irradiada com micro-ondas a 70 °C durante 30 minutos (Tabela 1; linha 5). Quando a reação foi realizada a 100 °C durante 30 min, o rendimento diminuiu para 75% (Tabela 1, linha 7).

O procedimento experimental mais comum utilizando-se CuAAC requer a geração *in situ* de cobre (I) a partir de espécies de sulfato de cobre (II) pentaidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) e NaAsc em uma mistura de *t*-BuOH e H₂O.^{7a} No entanto, quando utilizou-se este sistema catalítico para a reação da 2-arilselanil fenilazida **1a** com fenilacetileno **2a** sob irradiação micro-ondas a 70 °C durante 30 min, ocorreu uma redução no rendimento do produto (Tabela 1, linha 8).

Após a realização destes experimentos, pode-se concluir, que a melhor condição de reação para obter o produto **3a** está exposta na linha 5, onde a reação da 2-arilselanil fenilazida **1a** (0,3 mmol) com fenilacetileno **2a** (0,33 mmol), sob irradiação de micro-ondas (100 W), ocorre durante 30 min a 70 °C na presença de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 mol%) e NaAsc (2 mol%) em uma mistura a 1:1 de THF e H₂O (2 mL).

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para a síntese de Arilselanil-1*H*-1,2,3-triazóis, via cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre promovida por micro-ondas.^a



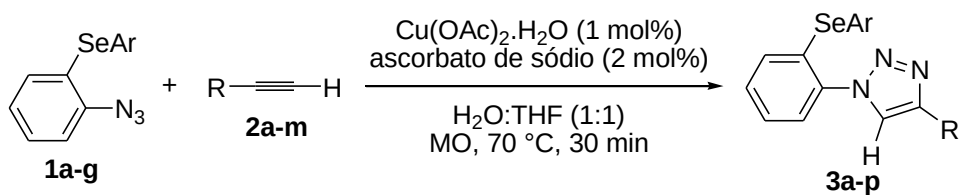
Linha	Solvente (1:1)	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimento 3a (%) ^b
1	THF-H ₂ O	10	50	18
2	THF-H ₂ O	20	50	30
3	THF-H ₂ O	30	50	35
4	THF-H ₂ O	20	70	55
5	THF-H ₂ O	30	70	92
6	THF-H ₂ O	40	70	93
7	THF-H ₂ O	30	100	75
8	<i>t</i> -BuOH-H ₂ O ^c	30	70	44

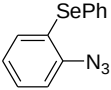
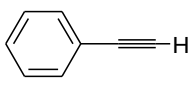
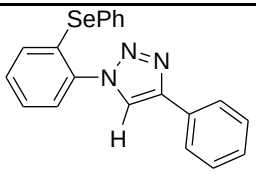
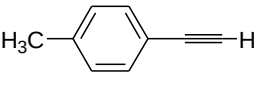
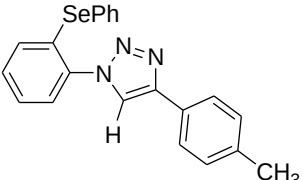
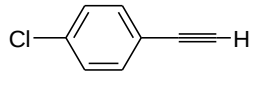
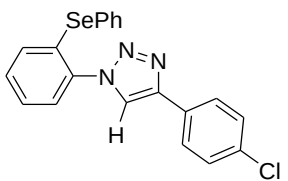
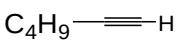
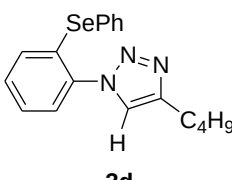
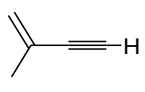
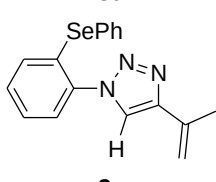
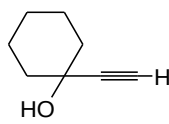
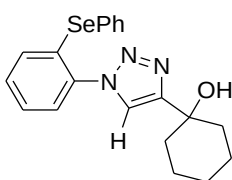
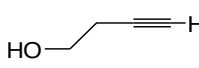
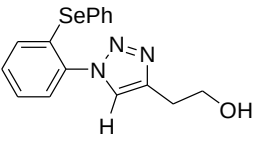
^a Reações realizadas com arilselanil fenilazida **1a** (0,3 mmol), fenilacetileno **2a** (0,33 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 mol%), NaAsc (2 mol%), em uma mistura 1:1 de THF e H₂O (2 mL) em um reator micro-ondas sob irradiação de 100 W. ^b Rendimentos dos produtos isolados. ^c A reação foi realizada usando $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1 mol%) como catalisador.

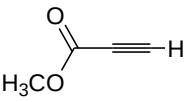
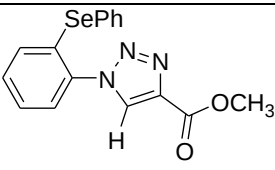
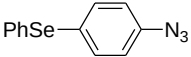
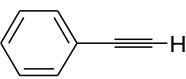
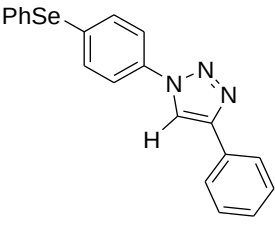
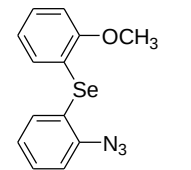
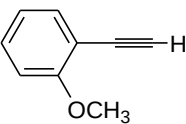
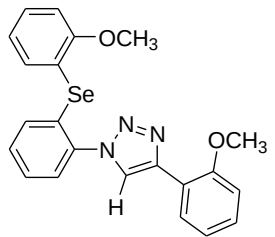
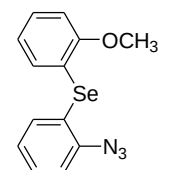
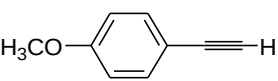
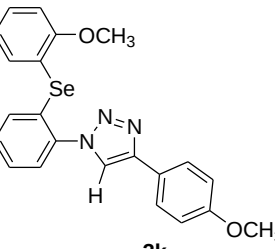
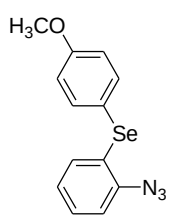
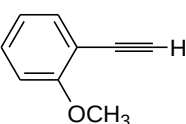
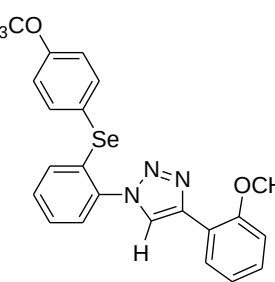
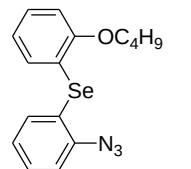
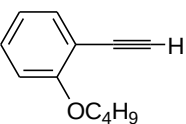
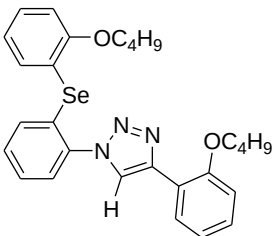
Após estabelecida a melhor condição reacional (Tabela 1, linha 5), uma série de arilselanil-fenil-1*H*-1,2,3-triazóis **3a-h** foram sintetizados, através da reação entre arilselenoazidas e alcinos terminais (Tabela 2).

Na maioria dos casos a reação prosseguiu rapidamente e esta metodologia apresentou uma tolerância para síntese de triazóis com cadeias laterais mais ramificadas. Neste contexto, os alcinos terminais com uma variedade de substituintes, incluindo arila, alquila, vinila, éster e álcoois substituídos, foram utilizados com sucesso (Tabela 2, linhas 1-8). Quando a reação foi realizada utilizando a 4-arilselanil fenilazida **1b**, o correspondente produto **3i** foi obtido com um rendimento de 92% (Tabela 2, linha 9). Os resultados descritos na Tabela 2 (linhas 1-9) mostram que as reações realizadas utilizando a irradiação de micro-ondas fornecem os produtos correspondentes com rendimentos comparáveis ao método convencional, mas em tempos de reação muito curtos.^{27d} Os mesmos produtos foram obtidos pelo método convencional de aquecimento com os respectivos rendimentos (**3a** - 97%, **3b** - 96%, **3c** - 94%, **3d** - 85%, **3e** - 87%, **3f** - 97%, **3g** - 91%, **3h** - 87%, **3i** - 65%).^{27d}

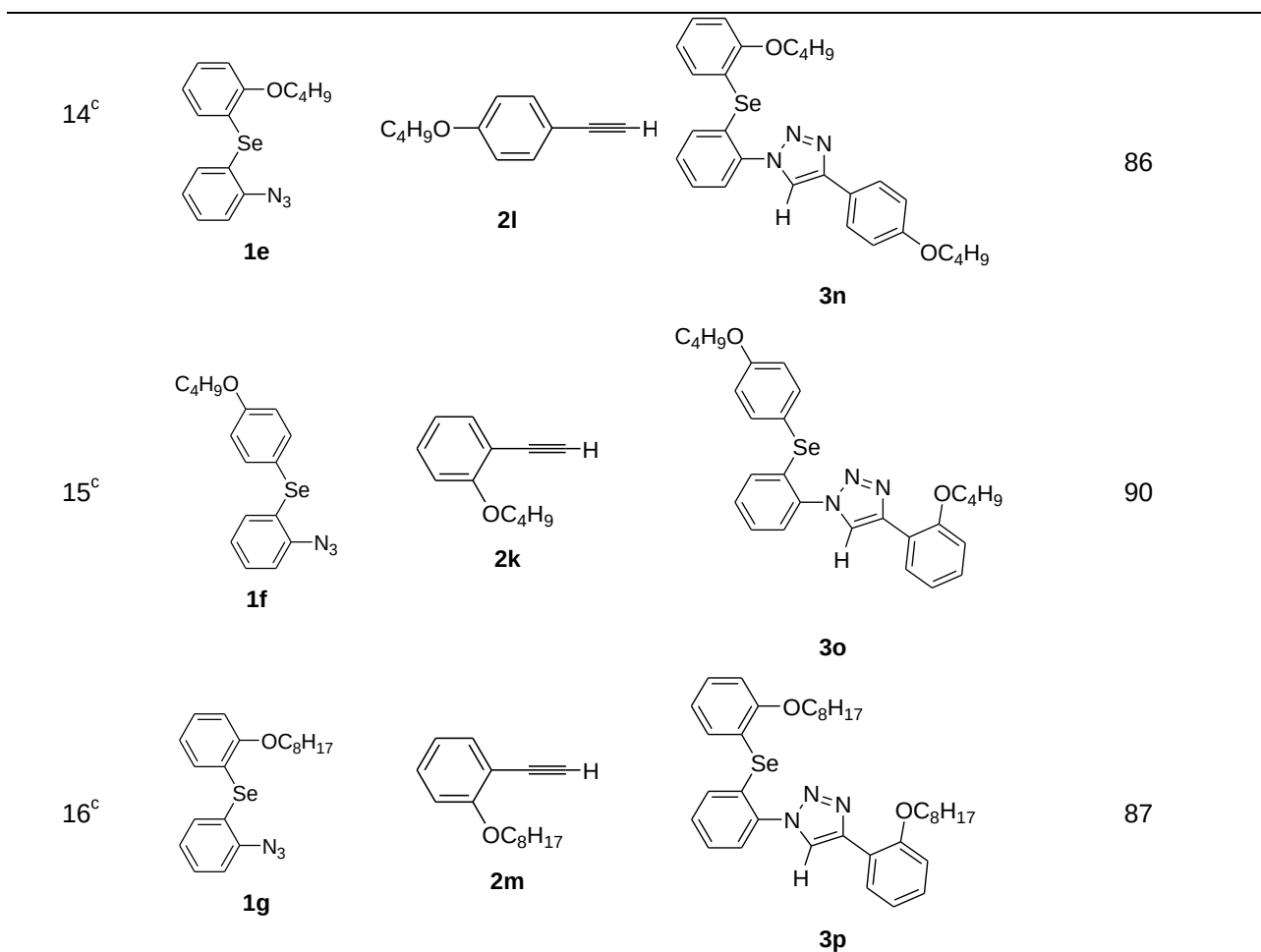
Tabela 2: Variação das arilselenoazidas e alcinos terminais.^a



Linha	Azida	Alcino	Produto	Rendimento (%) ^b
1	 1a	 2a	 3a	92
2	1a	 2b	 3b	87
3	1a	 2c	 3c	97
4	1a	 2d	 3d	96
5	1a	 2e	 3e	94
6	1a	 2f	 3f	97
7	1a	 2g	 3g	85

8	1a			96
		2h	3h	
9				92
	1b	2a	3i	
10				92
	1c	2i	3j	
11				92
	1c	2j	3k	
12				90
	1d	2i	3l	
13 ^c				87
	1e	2k	3m	

Continua



^a Reações com arilselenoazidas **1a-g** (0,3 mmol), alcinos terminais **2a-m** (0,33 mmol), Cu(OAc)₂·H₂O (1 mol%), NaAsc (2 mol%), 1:1 de THF-H₂O (2 mL) em um reator micro-ondas a 70°C durante 30 min sob irradiação de 100 W. ^b Rendimento dos produtos isolados. ^c Reações realizadas em um reator micro-ondas a 70 °C durante 45 min.

Os compostos de selênio também têm sido estudados por apresentarem excelentes propriedades mesomórficas, incluindo as de cristais líquidos.³⁰ Os cristais líquidos são largamente reconhecidos como um dos campos mais atrativos de pesquisa de materiais.³¹

As moléculas que contêm cadeias alcoxifenila ligadas a um núcleo heterocíclico são consideradas bons exemplos de estruturas que apresentam propriedades líquido cristalinas.²⁴ Portanto, o desenvolvimento de estratégias de

³⁰ a) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 715-722. b) Frizon, T. E.; Rampon, D. S.; Gallardo, H.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Liquid Crystals* **2012**, *39*, 769-777.

³¹ a) Sergeyev, S.; Pisula, W.; Geerts, Y. H. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1902-1929. b) Giroto, E.; Eccher, J.; Vieira, A. A.; Bechtold, I. H.; Gallardo, H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3355-3360. c) Westphal, E.; Silva, D. H.; Molin, F.; Gallardo, H. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 6442-6454.

síntese para aquisição de novas e diversificadas moléculas com estas propriedades, vem sendo muito estudadas.

Assim, a fim de sintetizar moléculas que podem apresentar propriedades líquido cristalinas, estendeu-se este protocolo de micro-ondas para reações de CuAAC de alcoxiarilselanil fenilazidas **1c-g**, com os alcinos terminais **2i-m**, contendo cadeias alcoxifenila curtas e longas (Tabela 2, linhas 10-16).

Utilizando-se a melhor condição reacional obtida no protocolo de micro-ondas, reagiu-se as metoxifenilselanil fenilazidas **1c** e **1d** com 2- e 4-etinil anisóis **2i** e **2j** para obter os correspondentes selanil-1,2,3-triazóis **3j-l**, com excelentes rendimentos (Tabela 2, linhas 10-12). Bons resultados também foram alcançados reagindo butoxifenilselanil fenilazidas **1e** e **1f** com butoxiarilalcinos **2k** e **2l**, produzindo os produtos desejados **3m-o** com 86-90% de rendimento, após irradiação por 45 min (Tabela 2, linhas 13-15).

Finalmente, quando reagiu-se a selanilazida **1g** com arilalcino **2m**, ambos os substratos com cadeias longas de alcoxifenila, o selanil-1,2,3-triazol **3p** foi obtido com bom rendimento (87%) após 45 minutos (Tabela 2, linha 16). Este método rápido e simples forneceu uma maneira eficiente para a síntese de novos triazóis contendo selênio com potenciais propriedades líquido-cristalinas, e estudos sobre essas propriedades foram realizados em grupos de pesquisa colaboradores. Estudos prévios demonstraram que os compostos **3j-p** sintetizados não apresentaram propriedades mesomórficas e estudos adicionais estão em andamento.

A fim de exemplificar as análises realizadas, serão discutidos a seguir os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , do selenotriazol **3a**. A Figura 5 apresenta o espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H para o selenotriazol **3a**, contendo uma expansão dos sinais na região dos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos.

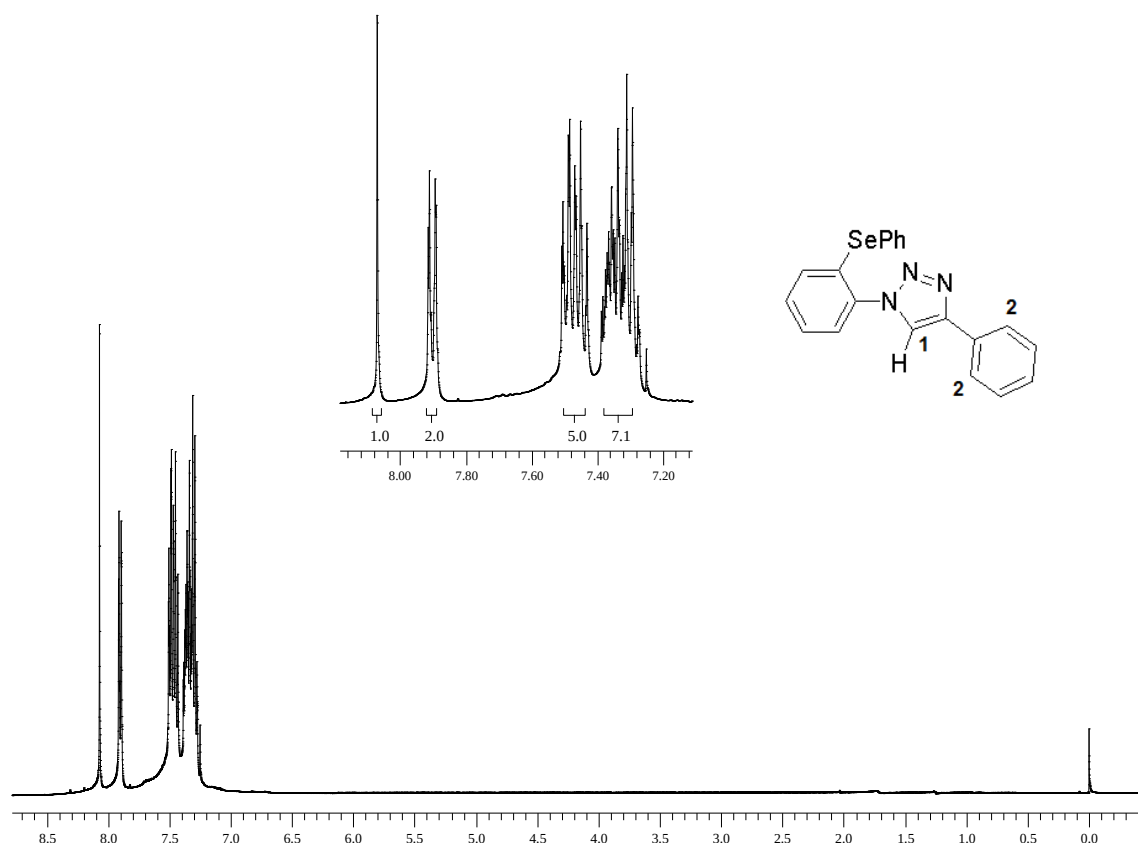


Figura 5: Espectro de RMN ^1H do composto **3a**

Em 8,07 ppm é observado um singlete com integral para 1H. Este sinal mais desblindado pode ser atribuído ao hidrogênio 1 ligado diretamente ao heterociclo. Em seguida, entre 7,91 e 7,89 ppm encontra-se um multipeto relativo a 2H, que provavelmente correspondem aos dois hidrogênios 2 destacados na Figura 5. Nas regiões compreendidas entre 7,51 a 7,43 ppm e 7,38 a 7,27 ppm observa-se dois multipletos com integrais para 5H e 7H, respectivamente, referentes aos demais hidrogênios dos anéis aromáticos.

A Figura 6 contém o espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C para o selenotriazol **3a** juntamente com uma expansão da região entre 137 e 125 ppm.

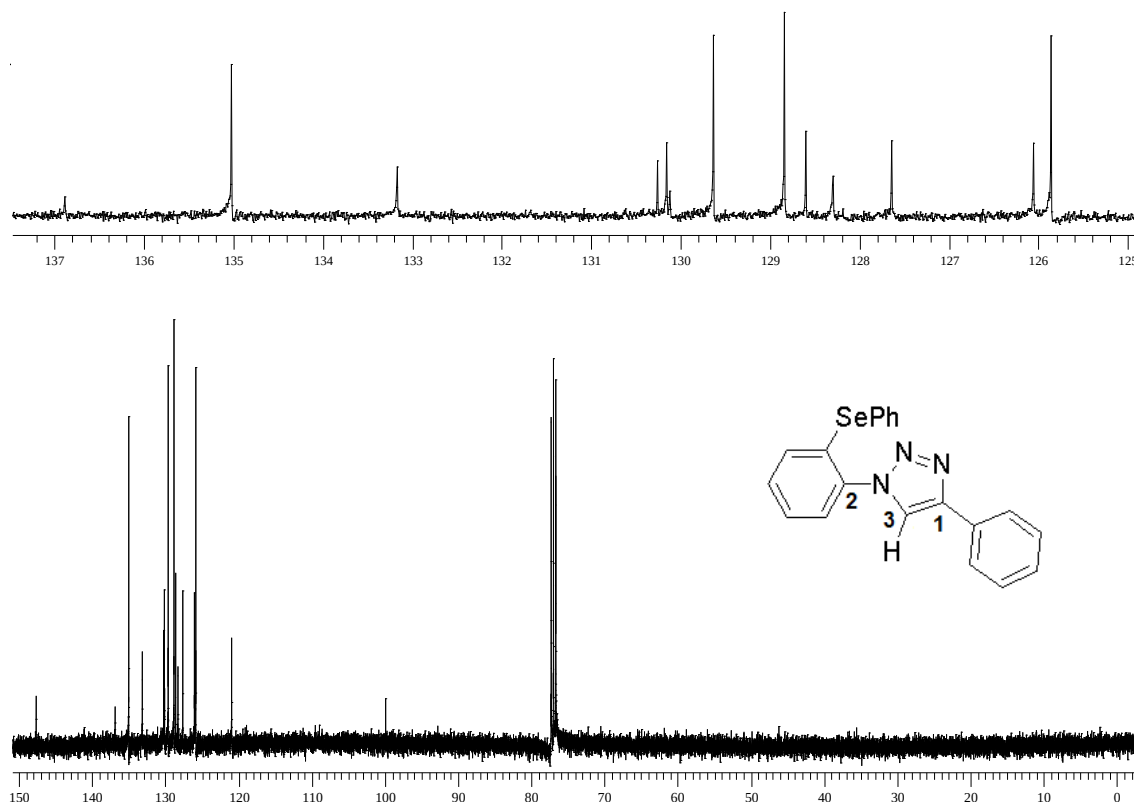


Figura 6: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a**

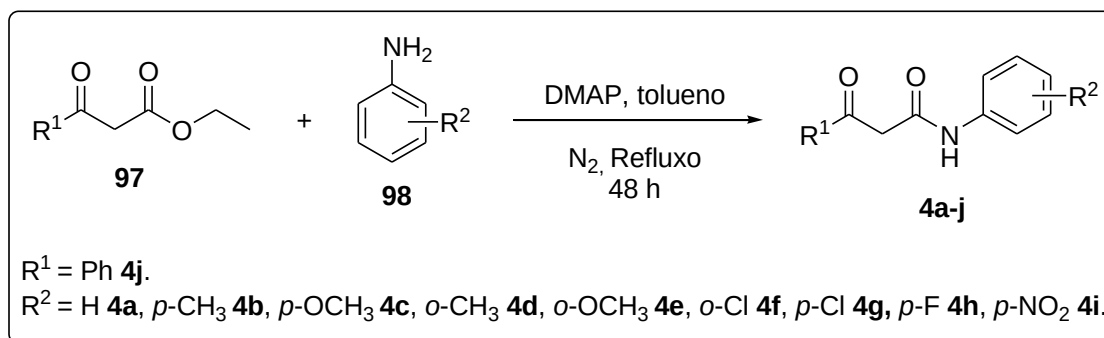
Os sinais observados em 147,67, 136,85 e 135,02 ppm podem ser atribuídos aos carbonos 1, 2 e 3, respectivamente, destacados na Figura 6. Provavelmente, o carbono mais desblindado se refere ao carbono 1 do anel heterociclo e o carbono 3 ao carbono hidrogenado do anel azólico. Na região compreendida entre 133,16 e 99,91 ppm encontram-se os sinais referentes aos demais carbonos dos três anéis aromáticos do composto, totalizando mais 13 sinais com deslocamentos de 133,16; 130,25; 130,15; 130,12; 129,63; 128,84; 128,60; 128,29; 127,64; 126,05; 125,85; 120,96; 99,91.

3.2. Parte II - Síntese de 1,2,3-triazol carboxamidas via organocatálise utilizando irradiação de ultrassom

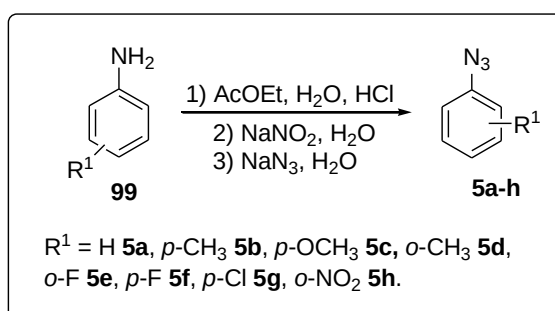
Para a síntese de 1,2,3-triazol carboxamidas foram sintetizados no laboratório os materiais de partida não disponíveis comercialmente, como β -cetoamidas³² (Esquema 31) e arilazidas³³ (Esquema 32).

³² Taber, D. F.; Amedio, J. C.; Patel, Y. K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3618-3619.

³³ Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188-5240.

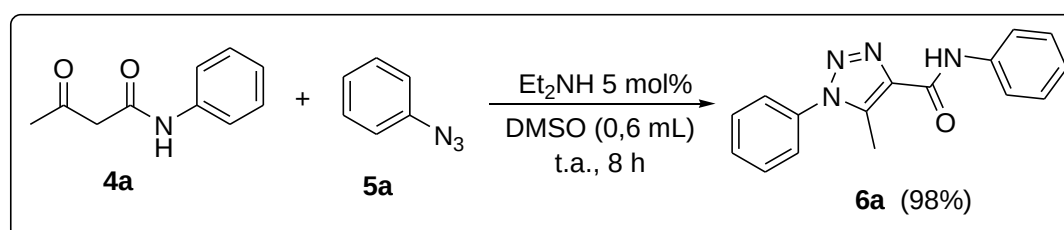


Esquema 31



Esquema 32

Para estabelecer a melhor condição reacional, alguns estudos foram realizados. Primeiramente foi realizada a reação entre a β -cetoamida **4a** (0,3 mmol) e a fenilazida **5a** (0,3 mmol), na presença de uma solução de Et_2NH (5 mol %) em DMSO (0,6 mL), utilizando o método convencional, durante 8 h (temperatura ambiente)^{27g}, obtendo-se o produto de interesse com excelente rendimento (98%) (Esquema 33).



Esquema 33

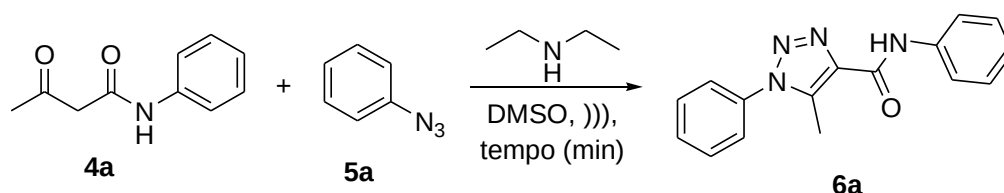
Visando minimizar o tempo reacional, condições idênticas ao método convencional foram aplicadas a reação, utilizando-se irradiação de ultrassom (40% de amplitude) e diferentes tempos reacionais (Tabela 3, linhas 1-5).

Quando se aplicou irradiação de ultrassom a uma mistura de **4a** e **5a**, na presença de uma solução de Et_2NH (5 mol %) em DMSO (0,6 mL) como solvente,

durante 5 min, o produto **6a** desejado foi obtido com um rendimento de 69% (Tabela 3, linha 1). O rendimento do produto **6a** foi observado com o aumento do tempo de reação de 10 a 20 minutos (Tabela 3, linhas 2-4). Além disso, o produto desejado foi obtido com um rendimento de 95% sob irradiação de ultrassom durante 15 ou 20 min. Quando aumentou-se o tempo de reação para 25 min, uma diminuição no rendimento do produto **6a** foi observada (Tabela 3, linha 5). Uma diminuição significativa dos rendimentos da reação também foi observada para as reações realizadas com diminuição da quantidade de organocatalisador, durante 15 min (3-1 mol% Et₂NH) (Tabela 3, linhas 6-7). O correspondente produto **6a** não foi obtido na ausência de organocatalisador (Tabela 3, linha 8).

Pode-se concluir que as melhores condições de reação para obtenção do produto **6a** estão mostradas na linha 3 da Tabela 3, onde a reação da β -cetoamida **4a** (0,3 mmol) com fenilazida **5a** (0,3 mmol), na presença de uma solução de Et₂NH (5 mol %) em DMSO (0,6 mL), ocorre durante 15 minutos sob irradiação de ultrassom (40% de amplitude), sendo o produto desejado obtido com 95% de rendimento.

Tabela 3: Otimização das condições reacionais para a síntese 1,2,3-triazol carboxamidas via organocatálise.^a



Linha	Et ₂ NH (mol %)	Tempo (min)	Rendimento (%) ^b
1	5	5	69
2	5	10	82
3	5	15	95
4	5	20	95
5	5	25	82
6	3	15	40
7	1	15	17
8	-	15	-

^a Reações entre a β -cetoamida **4a** (0,3 mmol) com fenilazida **5a** (0,3 mmol), em DMSO (0,6 mL) como solvente sob irradiação de ultrassom (40% de amplitude), a temperatura ambiente. ^b Rendimento dos produtos isolados.

Após estabelecida a melhor condição reacional (Tabela 3, linha 3), uma série de 1,2,3-triazol carboxamidas foram sintetizadas, através da reação entre β -cetoamidas **4a-j** e fenilazidas **5a-h**.

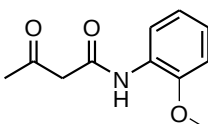
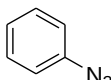
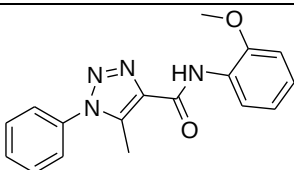
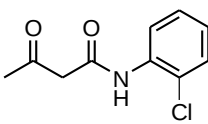
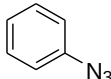
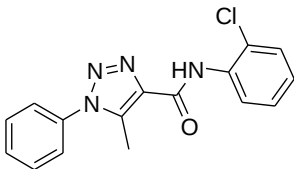
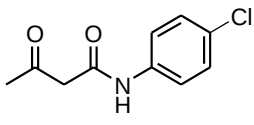
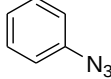
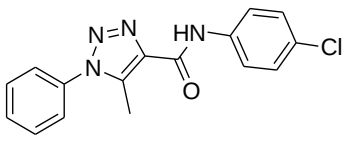
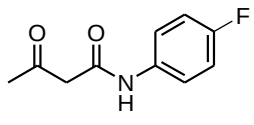
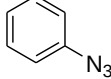
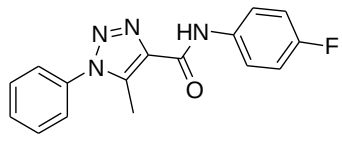
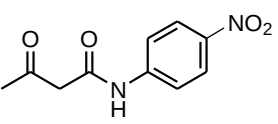
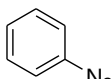
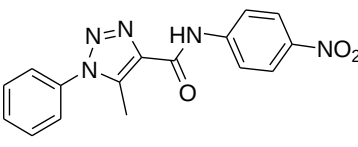
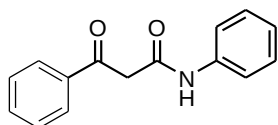
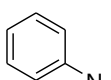
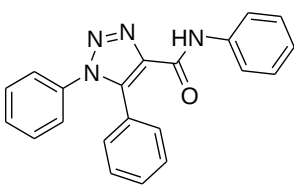
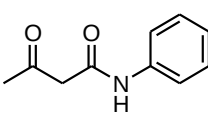
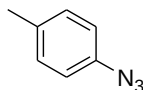
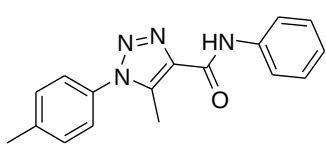
Analisando a Tabela 4 pode-se perceber que foi possível a obtenção dos produtos, com bons rendimentos, em um curto tempo reacional. O protocolo desenvolvido mostrou-se efetivo para uma série de azidas e β -cetoamidas.

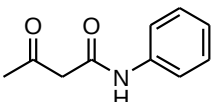
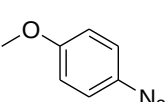
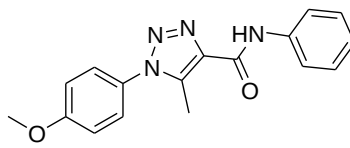
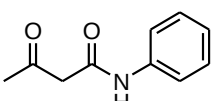
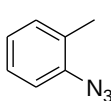
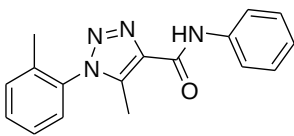
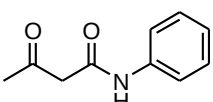
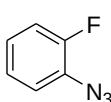
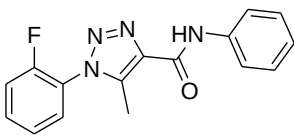
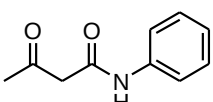
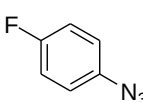
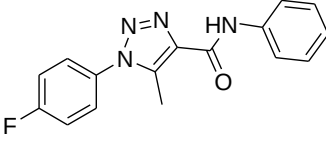
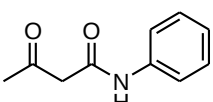
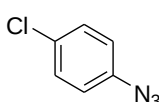
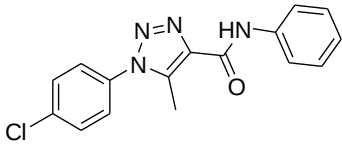
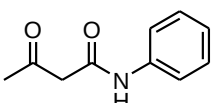
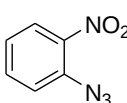
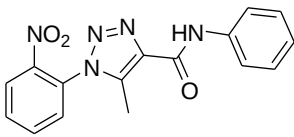
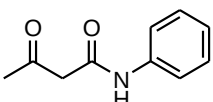
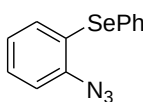
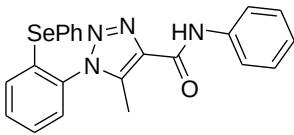
Tabela 4: Variação das β -cetoamidas e fenilazidas.^a

R^1 -C(=O)-CH₂-C(=O)-NH-Ar^{R2} + Ar^{R3}-N₃ $\xrightarrow[\text{DMSO (0,6 mL)}]{\text{Et}_2\text{NH (5 mol \%)}}, 15 \text{ min}$ Product

4a-j (0,3 mmol) + **5a-h** (0,3 mmol) $\rightarrow$ **6a-r**

Linha	β -cetoamidas (4a-j)	Arilazidas (5a-h)	Produto	Rendimento (%) ^{b,c}
1				95 (98)
2				92 (90)
3				94 (91)
4				93

5	 4e	 5a	 6e	94 (88)
6	 4f	 5a	 6f	86 (80)
7	 4g	 5a	 6g	84
8	 4h	 5a	 6h	83 (76)
9	 4i	 5a	 6i	80
10	 4j	 5a	 6j	81
11	 4a	 5b	 6k	90

12				92 (70)
	4a	5c	6l	
13				72
	4a	5d	6m	
14				83
	4a	5e	6n	
15				90
	4a	5f	6o	
16				87 (89)
	4a	5g	6p	
17				88
	4a	5h	6q	
18				91
	4a	1a	6r	

^a Reações com β -cetoamidas **4a-j** (0,3 mmol) e arilazidas **5a-h** (0,3 mmol), na presença de uma solução de Et₂NH (5mol%) em DMSO (0,6 mL) como solvente, sob irradiação de ultrassom (40% de amplitude), a temperatura ambiente durante 15 minutos. ^b Rendimento dos produtos isolados. ^c Rendimentos indicados entre parênteses foram obtidos em reações realizadas em condições convencionais, durante 8 h.

A fenilazida **5a** reagiu eficientemente com diferentes β -cetoamidas, dando origem as correspondentes *N*-aril-1,2,3-triazol carboxamidas **6a-j** com bons a excelentes rendimentos. As reações entre a fenilazida **5a** com β -cetoamidas contendo substituintes doadores de elétrons **4b-e** e substituintes retiradores de elétrons **4f-i** formaram os correspondentes produtos **6b-i** com bons a excelentes rendimentos (80-94%) (Tabela 4, linha 2-9). De maneira geral as reações mostraram-se pouco sensíveis aos efeitos eletrônicos relacionados aos substituintes do anel aromático das β -cetoamidas. Por exemplo, as β -cetoamidas contendo substituintes doadores de elétrons no anel aromático, forneceram produtos com rendimentos mais elevados em comparação com aquelas contendo substituintes retiradores de elétrons (Tabela 4, linhas 2-5 vs. 6-9). A reação realizada com a β -cetoamida **4g** contendo um substituinte fenil-doador deu origem ao correspondente triazol **6j** com um rendimento de 81% (Tabela 4, linha 10).

A reatividade da 3-oxo-*N*-fenilbutanamida **4a** com diferentes arilazidas funcionalizadas **5b-h** foi estudada (sob condições idênticas de reação). Em geral, as reações mostraram-se pouco sensíveis aos efeitos eletrônicos dos substituintes do anel aromático das azidas. Arilazidas contendo substituintes tanto doadores como retiradores de elétrons no anel aromático, deram origem a *N*-aril-1,2,3-triazol carboxamidas **6k-q** com bons a excelentes rendimentos dos produtos isolados (Tabela 4, linhas 11-17).

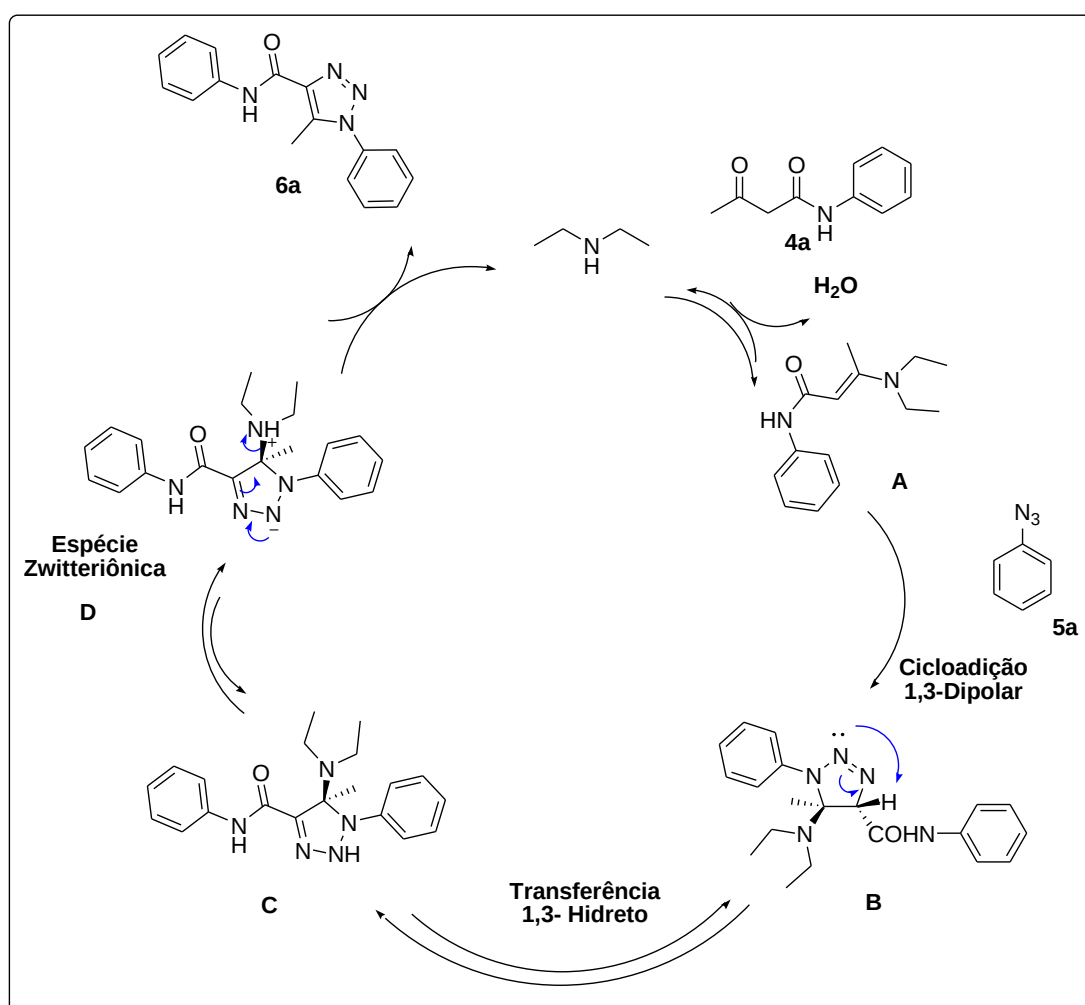
No entanto, um efeito estérico interessante pode ser observado quando a reação foi realizada com *o*-tolil azida **5d** e 1-azida-2-fluorbenzeno **5e**, dando origem aos correspondentes produtos **6m** e **6n** com 72% e 83% de rendimento, respectivamente (Tabela 4, linhas 13 e 14).

Finalmente, estudou-se a reação entre a β -cetoamida **4a** com a 2-arilselanil fenilazida **1a**. Neste caso, o produto desejado **6r** foi obtido com um rendimento de 91% (Tabela 4, linha 18).

Com o objetivo de comparar o efeito da irradiação de ultrassom, foram realizadas reações de cicloadição entre β -cetoamidas e azidas sob condições convencionais, durante 8 horas (Tabela 4, rendimento entre parênteses). Os resultados obtidos mostram que a utilização de irradiação de ultrassom é melhor do que a condição convencional, fornecendo os produtos correspondentes com rendimentos comparáveis, mas em tempos de reação muito curtos.

Com base em relatos da literatura,¹² algumas rotas sintéticas são propostas para a formação de triazóis através de reações de cicloadição 1,3-dipolar. Para a síntese de *N*-aril-1,2,3-triazol carboxamidas **6a** sugere-se um ciclo catalítico (Esquema 34), onde primeiramente ocorre uma condensação entre o organocatalisador e a β -cetoamida **4a** gerando um íon imínio. Este tautomeriza para a forma enamina ativa **A**. Posteriormente, este intermediário irá reagir com a arilazida **5a** formando o intermediário triazolínico **B**, que através de uma transferência de hidrogênio, obtém-se o intermediário **C**.

O intermediário zwitteriônico **D** por sua vez pode ser obtido a partir do composto **C**. Após a formação do intermediário zwitteriônico **D**, cuja carga negativa é estabilizada por ressonância, ocorre uma reação de eliminação, para a formação do composto triazólico **6a** desejado. O organocatalisador é eliminado para um novo ciclo reacional.



Esquema 34

Após ser isolado e devidamente purificado, o composto **6a** obtido foi identificado por espectrometria de massas, análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, cujos dados comprovaram a estrutura do produto desejado. A fim de exemplificar as análises realizadas, serão discutidos a seguir os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , do composto **6a**.

No espectro de RMN ^1H do composto **6a** (Figura 7), pode-se observar na região de 2,52 e 9,61, sinais referentes aos hidrogênios da estrutura, os quais apresentam valores relativos às integrais somadas de 14H. Em um deslocamento químico de 9,61 ppm, observa-se um singleto referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida. No deslocamento químico de 7,03 ppm, observa-se um dubleto com constante de acoplamento 8,1 Hz, referentes aos hidrogênios C-3 e C-3'. Já no deslocamento químico de 6,51 ppm encontra-se um tripleto, o qual tem constante de acoplamento 7,6 Hz, proveniente dos hidrogênios dos carbonos C-2 e C-2'. No deslocamento químico de 6,26 ppm encontra-se um tripleto, o qual tem constante de acoplamento 7,6 Hz, proveniente do hidrogênio do carbono C-1. Na região compreendida entre 6,87-6,77 ppm, observa-se um multipletto referente aos demais hidrogênios do outro anel aromático (B). E por fim, observa-se também um singleto na região de 2,52 ppm, proveniente dos hidrogênios da metila ligada ao núcleo triazólico C-8.

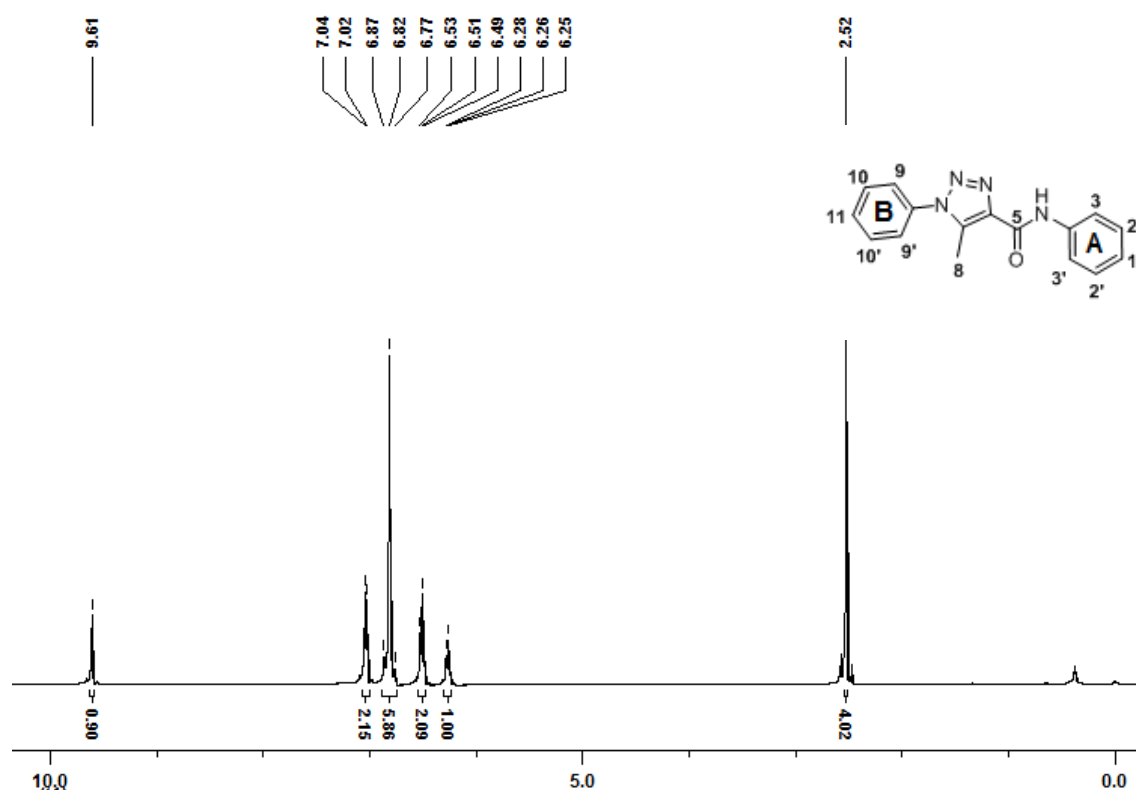


Figura 7: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **6a** em $\text{DMSO}-d_6$

No espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** (Figura 8), observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 12 sinais. Em um deslocamento químico de 159,37 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono carbonílico C-5. No deslocamento químico de 138,48 e 138,18 ppm encontra-se os carbonos C-7 e C-6 respectivamente, correspondentes aos carbonos quaternários do núcleo triazólico. No deslocamento químico de 137,49 encontra-se um sinal referente ao C-4, carbono quaternário ligado ao nitrogênio da amida. Nos deslocamentos de 135,18; 129,94; 129,60; 128,44; 125,33; 123,59; 120,33 ppm podem-se observar os sinais referentes aos carbonos presentes nos anéis aromáticos da molécula (A e B). O carbono C-8, por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 9,34 ppm.

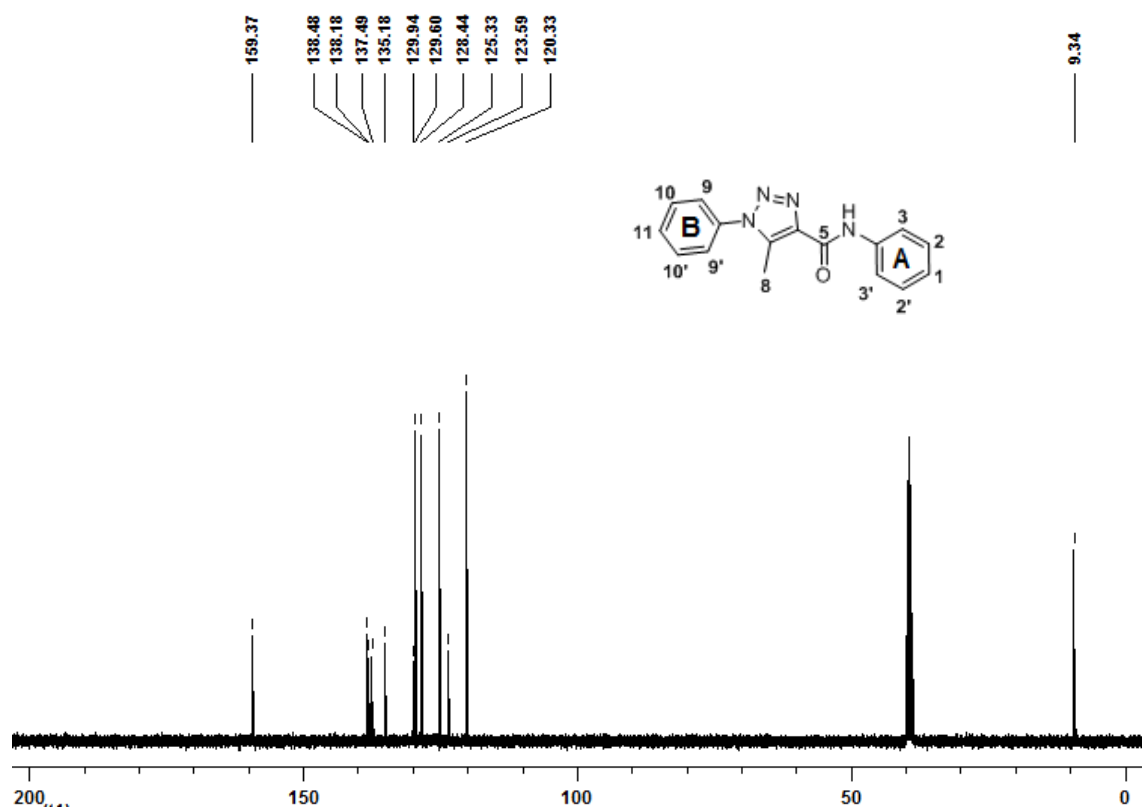


Figura 8: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6a** em $\text{DMSO-}d_6$

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os objetivos propostos para a síntese de 1,2,3-triazóis funcionalizados através da aplicação de diferentes fontes de energia e analisando os resultados obtidos, pode-se concluir que as metodologias sintéticas utilizadas foram eficazes.

Foi desenvolvido um protocolo simples e rápido para a síntese de arilselanil-fenil-1*H*-1,2,3-triazóis **3a-p**, através da reação de cicloadição entre azidas e alcinos terminais, catalisadas por cobre, utilizando irradiação de micro-ondas como fonte de energia. As reações foram realizadas sob condições suaves, utilizando-se diferentes alcinos terminais, e uma quantidade catalítica de sal de cobre e de ascorbato de sódio, onde os produtos obtidos apresentaram excelentes rendimentos (85-97%). O método se torna mais eficiente que o convencional, mesmo apresentando rendimentos comparáveis, por reduzir os tempos reacionais de horas para minutos.

Para a síntese de 1,2,3-triazol carboxamidas **6a-r**, descreveu-se o uso de ultrassom como fonte de energia para reações de cicloadição enamino-azidas via organocatálise. As reações foram realizadas com uma variedade de β -cetoamidas e arilazidas substituídas dando origem as respectivas *N*-aril-1,2,3-triazol carboxamidas, com rendimentos que variaram de bons a excelentes (72-95%), comparáveis ao método convencional, mas em curtos tempos reacionais.

Cabe salientar que os resultados aqui apresentados para a defesa desta tese resultaram na produção de dois artigos, publicados em periódicos de nível internacional de boa qualidade:

- 1) Microwave Assisted Rapid Synthesis of (Arylselanyl)phenyl-1*H*-1,2,3-triazoles by Copper Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition – *Current Microwave Chemistry* **2016**, 3, 14-23.
- 2) Sonochemistry in organocatalytic enamine-azide [3+2] cycloadditions: A rapid alternative for the synthesis of 1,2,3-triazoyl carboxamides – *Ultrasonics Sonochemistry* **2017**, 34, 107-114.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Materiais e Métodos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Bruker ARX que opera na frequência de 400 MHz para RMN ^1H e na frequência de 100 MHz para RMN ^{13}C (Departamento de Química da UFSCar). Os espectros foram registrados em solução de DMSO- d_6 e CDCl_3 para hidrogênio e carbono-13, e os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H) e DMSO- d_6 e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s= singlete, d= dubleto, t= tripleto, quint = quinteto, sext= sexteto, dd= duplo dubleto, dt= duplo tripleto, td= triplo dubleto e m= multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas (EM) foram obtidos a partir de um aparelho Shimadzu CG/MS QP 2010-Plus (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - Universidade Federal de Pelotas/UFPeI – Pelotas/RS).

5.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massa de alta resolução (EMAR) foram obtidos a partir de um aparelho Bruker Micro TOF-QII espectrômetro 10416 (Laboratório de Biotecnologia de Produtos Naturais e Sintéticos – Instituto de Biotecnologia – UCS – Caxias do Sul – RS).

5.1.4. Pontos de Fusão

Os pontos de fusão das amostras sólidas foram medidos utilizando o Aparelho de Ponto de Fusão Digital (Modelo: PFD III) da marca Marte.

5.1.5. Reator de Micro-ondas

Para a realização das reações no reator de micro-ondas científico, foi utilizado um aparelho da marca CEM Explorer monomodo, com uma frequência magnética de 2450 MHz, e potência programável de 1 a 300 W, com controle de temperatura e agitação magnética.

5.1.6. Ultrassom

Para a realização das reações no ultrassom, foi utilizado um aparelho da marca Coler Parmer modelo CPX 130, com uma frequência de 20 KHz, e potência máxima de 130 W.

5.1.7. Solventes e Reagentes

Os solventes Hexano e Acetato de Etila (AcOEt) foram purificados por destilação fracionada. Os demais reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com a polaridade do produto obtido. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais, Merck Sílica Gel G/UV₂₅₄ (0,25 mm). Utilizou-se como método de revelação, luz ultravioleta, cuba de iodo, e solução alcoólica ácida de vanilina.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1. Procedimento geral para a síntese das arilselenoaminas²⁹

Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo e sob atmosfera de N₂ contendo disseleneto de diarila (5 mmol), e EtOH (25 mL), adicionou-se sob forte agitação, pequenas porções de NaBH₄ (10,9 mmol) em seguida, adicionou-se lentamente uma solução contendo 2-cloronitrobenzeno (9,2 mmol) em DMSO (2 mL). A mistura reacional foi refluxada por 24 horas. Após este tempo, a mistura reacional foi diluída em acetato de etila (50 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (3x 25 mL) e H₂O (3x 25 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. Os nitrosselenetos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano/acetato de etila como eluente.

A segunda etapa reacional foi realizada em um balão de 2 bocas munido de condensador de refluxo e sob atmosfera de N₂ contendo THF (30 mL) e o nitrosseleneto (4 mmol) obtido anteriormente. A esta foi adicionado Zn (15 equiv.) e por fim o cloreto de amônio (10 equiv.). A mistura reacional ficou sob agitação constante em temperatura de refluxo por 24h. Após, a mistura foi filtrada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. As selenoaminas obtidas foram purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano/acetato de etila como eluente.

5.2.2. Procedimento geral para a síntese das arilselenoazidas²⁹

Em um balão de duas bocas, contendo uma solução de selenoamina (2 mmol) em THF (1,5 mL), sob banho de gelo e agitação constante, adicionou-se isopentilnitrito (2,2 mmol) e deixou-se sob agitação por 15 minutos. Após este período, ainda sob banho de gelo adicionou-se a TMSN₃ (2 mmol) lentamente deixando-se a mistura reacional agitando por 10 minutos, em seguida retirou-se o banho de gelo e a reação ficou por mais 30 minutos a temperatura ambiente. Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada sob vácuo. As arilselenoazidas obtidas foram purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano/acetato de etila como eluente.

5.2.3. Procedimento geral para a síntese dos arilselanil-1*H*-1,2,3-triazóis utilizando irradiação de micro-ondas

Em tubo de reação para micro-ondas de 10 mL, contendo uma mistura de 2-arilselanil fenilazida (0,3 mmol), em THF (1 mL), foi adicionado o alcino terminal (0,33 mmol) e H₂O destilada (0,5 mL). Após, foram adicionados uma solução de ascorbato de sódio (0,0012 g, 2 mol%) e Cu(OAc)₂.H₂O (0,0006 g, 1 mol%) em água destilada (0,5 mL). O recipiente foi fechado com um septo, sendo irradiado sob forte agitação em um reator de micro-ondas, a 70 ° C (a temperatura foi medida com um sensor de infravermelho na superfície exterior do frasco de reação) durante 30 min, utilizando uma potência de irradiação de 100 W e à pressão de 100 psi.

Após este tempo, uma solução saturada de NaCl (3,0 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 5,0 mL). O solvente foi removido a vácuo, e o produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano/acetato de etila como eluente.

5.2.4. Procedimento geral para a síntese das azidas aromáticas³³

Em um balão de 100 mL contendo uma mistura de anilina (10,95 mmol) e acetato de etila (20 mL), adicionou-se a temperatura de 0°C (banho de gelo), H₂O destilada (2,5 mL) e HCl concentrado, gota a gota (6,0 mL), deixou-se reagir durante 10 min. Após adicionou-se a mistura uma solução aquosa de nitrito de sódio (18,5 mmol em 3,75 mL de H₂O destilada, gota a gota), deixando-se reagir durante 30 min, onde a reação torna-se quase incolor. Por último, adicionou-se uma solução aquosa de azida de sódio (18,55 mmol em 4,0 mL de H₂O destilada, gota a gota), deixando-se reagir por mais 30 min. Após este tempo a mistura foi extraída com acetato de etila/H₂O destilada (3 x 5,0 mL), não necessitando de coluna cromatográfica para purificação.

5.2.5. Procedimento geral para a síntese das β -cetoamidas³²

Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo e sob atmosfera de N_2 adiciona-se β -cetoéster (2 mmol), anilina (3 mmol), dimetilaminopiridina (DMAP) (0,5 mmol) em tolueno (20 mL). A mistura reacional foi refluxada por 48 horas. Após este tempo, a mistura foi diluída em acetato de etila (50 mL) e lavada com solução saturada de NH_4Cl (3 x 25 mL) e H_2O destilada (3 x 25 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e concentrada sob vácuo. As β -cetoamidas obtidas foram purificadas por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel como fase estacionária e uma solução de hexano/acetato de etila como fase móvel.

5.2.6. Procedimento geral para a síntese de 1,2,3-triazol carboxamidas via organocatálise, utilizando irradiação de ultrassom

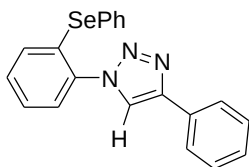
Em um tubo de ensaio, adicionou-se a azida (0,3 mmol), a β -cetoamida (0,3 mmol), uma solução de Et_2NH 5 mol% em DMSO (0,6 mL), e levou-se a mistura ao ultrassom (reação feita na sonda de ultrassom, com 40% de amplitude), durante 15 minutos. A temperatura foi acompanhada com termômetro digital infravermelho a cada 2 minutos.

Após o consumo dos materiais de partida a reação era finalizada. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel como fase estacionária e uma solução de hexano/acetato de etila como fase móvel.

5.2.7. Procedimento geral para a síntese de 1,2,3-triazol carboxamidas, utilizando o método convencional

Em um tubo de ensaio, adicionou-se a azida (0,3 mmol), a β -cetoamida (0,3 mmol), uma solução de Et_2NH 5 mol% em DMSO (0,6 mL), e a mistura da reação foi agitada em um frasco aberto durante 8 h. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel como fase estacionária e uma solução de hexano/acetato de etila como fase móvel.

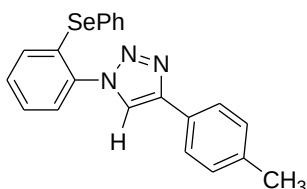
5.3. Dados espectrais de RMN ^1H , RMN ^{13}C e EM



4- fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-1,2,3-triazol [27d]

(3a):

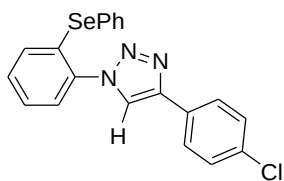
Rendimento: 0,104 g (92%); sólido branco; P.F. 149-150 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,07 (s, 1H), 7,91 – 7,89 (m, 2H), 7,51 – 7,43 (m, 5H), 7,38 – 7,27 (m, 7H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 147,67; 136,85; 135,02; 133,16; 130,25; 130,15; 130,12; 129,63; 128,84; 128,60; 128,29; 127,64; 126,05; 125,85; 120,96; 99,91. EM (intensidade relativa) m/z : 348 (6), 281 (6), 272 (20), 269 (31), 207 (21), 192 (20), 165 (24), 152 (27), 89 (20), 77 (28), 73 (15), 63 (14), 51 (21), 40 (100).



1-[2-(fenilselanil)fenil]-4-(4-toluil)-1,2,3-triazol [27d]

(3b):

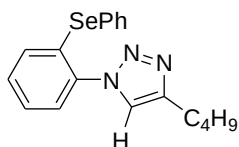
Rendimento: 0,102 g (87%); sólido amarelo; P.F. 135-137 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,50 – 7,44 (m, 4H), 7,36 – 7,24 (m, 7H), 2,38 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 147,72; 138,12; 136,83; 135,03; 133,04; 130,09; 130,04; 129,59; 129,48; 128,81; 128,56; 127,55; 127,39; 125,95; 125,72; 120,56; 21,24. EM (intensidade relativa) m/z : 391 (1), 362 (19), 286 (59), 284 (46), 283 (72), 282 (20), 271 (50), 207 (18), 206 (100), 191 (19), 178 (15), 152 (40), 103 (16), 77 (39), 51 (15).



4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-1,2,3-triazol [27d]

(3c):

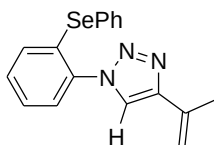
Rendimento: 0,120 g (97%); sólido amarelo; P.F. 165-167 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,06 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 – 7,46 (m, 4H), 7,43 – 7,25 (m, 7H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 146,61; 136,78; 134,95; 134,06; 133,26; 130,28; 130,04; 129,66; 129,06; 128,79; 128,76; 128,63; 127,71; 127,09; 126,06; 121,05. EM (intensidade relativa) m/z : 411 (2), 384 (15), 382 (28), 308 (17), 306 (44), 305 (32), 303 (81), 273 (19), 271 (100), 269 (53), 267 (36), 232 (20), 228 (27), 226 (70), 191 (31), 152 (63), 77 (32), 51 (21).



4-butil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-1,2,3-triazol [27d]

(3d):

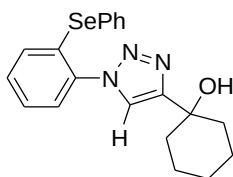
Rendimento: 0,103 g (96%); sólido amarelo; P.F. 70-71 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,61 (s, 1H), 7,49 – 7,47 (m, 2H), 7,41 – 7,39 (m, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 6H), 2,81 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,73 (qui, J = 7,2 Hz, 2H), 1,43 (sex, J = 7,2 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 148,19; 136,86; 134,94; 132,68; 129,96; 129,75; 129,48; 128,73; 128,44; 127,31; 125,80; 121,88; 31,29; 25,16; 22,15; 13,71. EM (intensidade relativa) m/z : 357 (14), 286 (96), 284 (50), 282 (20), 272 (11), 271 (32), 232 (46), 230 (22), 207 (23), 206 (100), 157 (26), 152 (89), 128 (18), 115 (22), 103 (22), 102 (17), 91 (21), 77 (92), 51 (41), 50 (17), 41 (28).



1-[2-(fenilselanil)fenil]-4-(prop-1-en-2-il)-1,2,3-triazol [27d]

(3e):

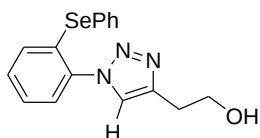
Rendimento: 0,096 g (94%); sólido amarelo; P.F. 90-92 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,79 (s, 1H), 7,49 – 7,47 (m, 2H), 7,42 – 7,39 (m, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 6H), 5,82 (s, 1H), 5,17 – 5,15 (m, 1H), 2,17 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 148,53; 136,69; 134,94; 133,08; 132,95; 130,60; 130,01; 129,96; 129,53; 128,79; 127,50; 125,82; 120,86; 112,95; 20,55. EM (intensidade relativa) m/z : 341 (6), 312 (10), 298 (12), 236 (100), 234 (70), 233 (91), 230 (27), 221 (47), 219 (28), 217 (47), 193 (16), 177 (18), 161 (13), 156 (40), 152 (74), 129 (27), 128 (26), 115 (22), 91 (13), 77 (57), 51 (29).



1-[1-(2-(fenilselanil)fenil)-1,2,3-triazol-4-il]ciclohexanol [27d]

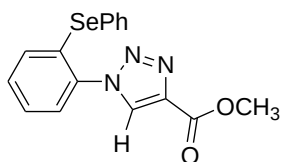
(3f):

Rendimento: 0,116 g (97%); sólido branco; P.F. 154-156 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,79 (s, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 3H), 7,35 – 7,25 (m, 6H), 2,81 (s, 1H), 2,10 – 2,04 (m, 2H), 1,97 – 1,93 (m, 2H), 1,83 – 1,74 (m, 2H), 1,66 – 1,55 (m, 3H), 1,45 – 1,38 (m, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 155,32; 136,92; 134,84; 133,06; 129,99; 129,93; 129,58; 128,82; 128,50; 127,56; 126,04; 121,19; 69,56; 38,06; 25,32; 21,98. EM (intensidade relativa) m/z : 399 (15), 352 (11), 328 (38), 294 (32), 276 (49), 274 (43), 273 (59), 272 (46), 259 (40), 248 (28), 234 (21), 231 (46), 214 (55), 209 (16), 196 (66), 184 (35), 169 (44), 168 (39), 157 (35), 152 (74), 130 (49), 117 (23), 104 (20), 91 (37), 77 (100), 65 (20), 55 (43).



2-[1-(2-(fenilselanil)fenil)-1,2,3-triazol-4-il]etanol [27d] (3g):

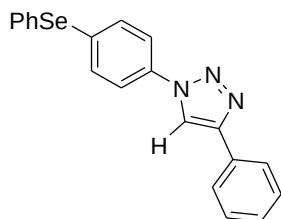
Rendimento: 0,088 g (85%); sólido bege; P.F. 82-84 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,76 (s, 1H), 7,48 – 7,45 (m, 2H), 7,39 (dd, J^1 = 7,6 Hz, J^2 = 1,2 Hz, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 6H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,14 (s, 1H), 3,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 136,63; 134,92; 132,76; 129,97; 129,88; 129,50; 128,67; 128,48; 127,37; 125,77; 122,99; 61,28; 28,68. EM (intensidade relativa) m/z : 345 (13), 286 (56), 284 (31), 271 (30), 240 (25), 232 (52), 230 (26), 207 (19), 206 (100), 157 (19), 152 (69), 130 (22), 128 (13), 103 (17), 102 (14), 77 (49), 51 (21).



1-[2-(fenilselanil)fenil]-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila

[27d] (3h):

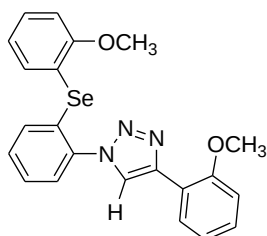
Rendimento: 0,103 g (96%); sólido amarelo; P.F. 81-82 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,41 (s, 1H), 7,46 – 7,26 (m, 9H), 3,98 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 160,76; 139,56; 136,11; 134,52; 133,48; 130,65; 129,73; 129,53; 128,85; 128,52; 128,25; 127,85; 126,13; 52,07. EM (intensidade relativa) m/z : 359 (36), 272 (100), 271 (78), 270 (56), 269 (54), 254 (93), 252 (52), 251 (59), 232 (42), 226 (30), 220 (41), 219 (23), 208 (16), 192 (55), 191 (47), 180 (19), 165 (27), 157 (31), 152 (96), 146 (27), 115 (26), 103 (16), 91 (24), 89 (24), 77 (80), 63 (24), 51 (44), 50 (20).



4-fenil-1-[4-(fenilselanil)fenil]-1,2,3-triazol [27d]

(3i):

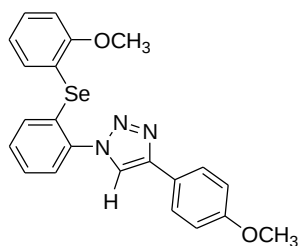
Rendimento: 0,104 g (92%); sólido branco; P.F. 180-182 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,15 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 – 7,54 (m, 4H), 7,45 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 148,48; 135,88; 133,90; 133,28; 132,90; 130,09; 129,82; 129,62; 128,92; 128,48; 128,11; 125,84; 121,13; 117,34. EM (intensidade relativa) m/z : 377 (1), 351 (7), 350 (8), 349 (33), 347 (18), 270 (23), 269 (87), 268 (13), 231 (15), 193 (16), 192 (100), 191 (17), 165 (34), 152 (28), 116 (18), 90 (18), 89 (26), 77 (23), 63 (11), 51 (12).



4-(2-metoxifenil)-1-{2-[(2-metoxifenil)selanil]fenil}-1,2,3-

triazol (3j):

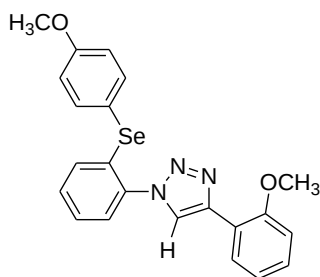
Rendimento: 0,121 g (92%); sólido amarelo; P.F. 118-120 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,37 – 8,34 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,37 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,29 – 7,18 (m, 3H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,81 – 6,77 (m, 2H), 3,75 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 157,87; 155,63; 142,73; 138,53; 135,26; 133,73; 129,91; 129,38; 128,90; 128,36; 127,62; 127,16; 126,31; 124,56; 121,65; 120,90; 119,41; 119,08; 110,82; 110,71; 55,76; 55,18. EM (intensidade relativa) m/z : 437 (1), 409 (5), 378 (7), 329 (21), 302 (14), 271 (8), 222 (12), 69 (100).



4-(4-metoxifenil)-1-{2-[(2-metoxifenil)selanil]fenil}-1,2,3-

triazol (3k):

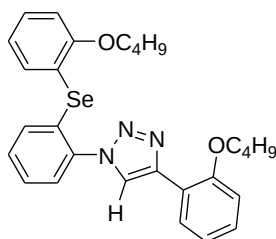
Rendimento: 0,121 g (92%); sólido amarelo; P.F. 111-113 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,10 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 3H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,89 – 6,84 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 159,43; 157,86; 147,11; 137,89; 134,63; 134,15; 129,84; 129,61; 128,09; 127,43; 126,96; 126,07; 122,83; 121,52; 120,32; 118,61; 114,04; 110,81; 55,65; 55,12. EM (intensidade relativa) m/z : 437 (2), 409 (15), 378 (28), 329 (26), 302 (100), 271 (30), 222 (93).



4-(2-metoxifenil)-1-{2-[(4-metoxifenil)selanil]fenil}-1,2,3-

triazol (3l):

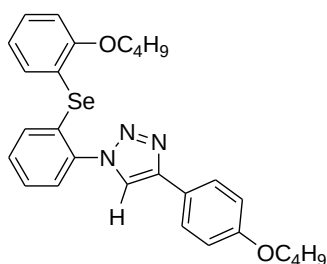
Rendimento: 0,118 g (90%); sólido amarelo; P.F. 102-104 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,39 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,28 – 7,01 (m, 6H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 160,29; 155,67; 143,08; 137,85; 136,07; 131,73; 131,36; 129,77; 129,02; 127,63; 126,70; 125,67; 124,22; 120,93; 118,98; 118,20; 115,27; 110,74; 55,35; 55,20. EM (intensidade relativa) m/z : 437 (5), 408 (26), 378 (15), 329 (100), 302 (59), 271 (23), 222 (36).



4-(2-butoxifenil)-1-{2-[(2-butoxifenil)selanil]fenil}-1,2,3-

triazol (3m):

Rendimento: 0,136 g (87%); sólido branco; P.F. 59-61 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,39 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1 H), 7,26 – 7,13 (m, 4H), 7,00 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,77 – 7,72 (m, 2 H), 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,80 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 1,73 (quint, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,55 – 1,37 (m, 4 H), 1,19 (quint, J = 6,8 Hz, 2 H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,75 (t, J = 6,5 Hz, 2 H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 159,17; 157,37; 147,45; 138,14; 135,01; 133,88; 129,84; 129,44; 128,13; 127,70; 127,05; 126,13; 122,72; 121,31; 120,33; 119,27; 114,69; 111,71; 68,14; 67,66; 31,22; 30,95; 19,17; 18,97; 13,80; 13,73. EM (intensidade relativa) m/z : 521 (3), 493 (22), 436 (6), 413 (42), 344 (77), 288 (34), 264 (20), 208 (50), 57 (100).

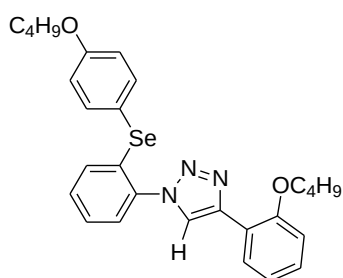


4-(4-butoxifenil)-1-{2-[(2-butoxifenil)selanil]fenil}-1,2,3-

triazol (3n):

Rendimento: 0,134 g (86%); sólido branco; P.F. 55-57 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,94 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,42 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 2 H), 7,32 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,22 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 2 H), 7,16 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,75 – 6,69 (m, 2H), 3,90 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,78 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 1,74 – 1,65 (m, 2H), 1,55 – 1,36 (m, 4H), 1,19 (sex, J = 7,5 Hz, 2 H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). RMN

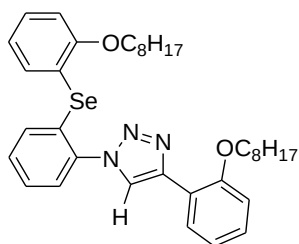
^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 159,17; 157,37; 147,45; 138,14; 135,01; 133,88; 129,84; 129,44; 128,13; 127,70; 127,05; 126,13; 122,72; 121,31; 120,33; 119,27; 114,69; 111,71; 68,14; 67,66; 31,22; 30,95; 19,17; 18,97; 13,80; 13,73. EM (intensidade relativa) m/z : 521 (1), 493 (11), 436 (6), 413 (11), 344 (100), 288 (33), 264 (13), 208 (67).



4-(2-butoxifenil)-1-{2-[(4-butoxifenil)selanil]fenil}-1,2,3-

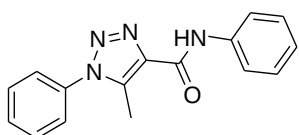
triazol (3o):

Rendimento: 0,140 g (90%); sólido amarelo; P.F. 92-95 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,39 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,36 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 7,15 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,01 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,03 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,85 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 1,81 (quint, J = 6,5 Hz, 2 H), 1,68 (quint, J = 6,5 Hz, 2 H), 1,52 – 1,34 (m, 5 H), 0,93 – 0,86 (m, 6 H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 160,01; 155,23; 143,21; 138,02; 136,04; 131,67; 131,23; 129,73; 129,01; 127,75; 126,68; 125,66; 124,07; 121,76; 118,96; 117,74; 115,83; 111,49; 67,98; 67,69; 31,41; 31,14; 19,47; 19,16; 13,89; 13,78. EM (intensidade relativa) m/z : 521 (3), 493 (19), 436 (13), 413 (28), 357 (30), 344 (51), 287 (20), 207 (26), 41 (100).



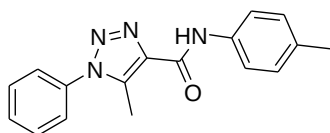
4-[2-(octiloxi)fenil]-1-{2-[(2-octiloxifenil)selanil]fenil}-1,2,3-triazol (3p):

Rendimento: 0,165 g (87%); óleo marron. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,53 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,44 (t, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,37 – 7,28 (m, 4 H), 7,11 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,87 – 6,82 (m, 2 H), 4,09 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,90 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 1,85 (quint, J = 6,5 Hz, 2 H), 1,63 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 1,50 – 1,24 (m, 20 H), 0,90 (t, J = 6,9 Hz, 6 H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 157,58; 155,16; 138,26; 134,72; 134,16; 129,66; 129,45; 128,84; 127,97; 127,94; 127,72; 126,08; 124,51; 121,28; 127,71; 119,31; 119,15; 111,73; 111,46; 68,49; 68,24; 31,74 (2C); 29,31; 29,24 (2C); 29,18; 29,12; 28,89; 26,21; 25,74; 22,59; 22,56; 14,04; 14,03. EM (intensidade relativa) m/z : 635 (1), 605 (25), 525 (35), 493 (5), 476 (16), 413 (18), 400 (49), 288 (22), 209 (30), 57 (100).



5-metil-N,1-difenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (6a):

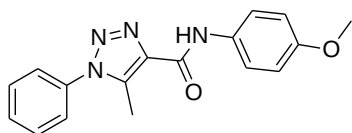
Rendimento: 0,0792 g (95%); sólido branco; P.F. 134,3-135,7 °C. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ = 9,61 (s, 1H); 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 6,87-6,77 (m, 5H); 6,51 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 6,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 2,52 (s, 3H). RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ = 159,37; 138,48; 138,18; 137,49; 135,18; 129,94; 129,60; 128,44; 125,33; 123,59; 120,33; 9,34. EM (intensidade relativa) m/z : 279 (9), 278 (M^+ , 52), 180 (5), 158 (47), 145 (7), 130 (39), 118 (29), 104 (16), 77 (100), 65 (12), 51 (26), 43 (6). EMAR: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 279,1246; encontrado: 279,1243.



5-metil-1-fenil-*N*-*p*-tolil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida

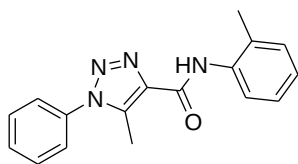
(6b):

Rendimento: 0,080 g (92%); sólido branco; P.F. 132,7-134,1 °C. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ = 9,88 (s, 1H); 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,24-7,21 (m, 5H); 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 2,88 (s, 3H); 2,15 (s, 3H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ = 159,12; 138,19; 137,23; 135,89; 135,15; 132,48; 129,81; 129,50; 128,75; 125,23; 120,24; 20,27; 9,23. EM (intensidade relativa) m/z : 292 (M^+ , 72), 221 (10), 158 (33), 147 (16), 130 (42), 119 (56), 118 (38), 104 (20), 93 (11), 77 (100), 51 (22). EMAR: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 293,1402; encontrado: 293,1391.



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

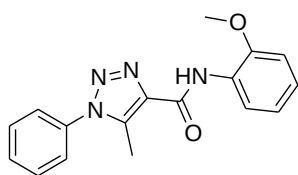
Rendimento: 0,087 g (94%); sólido bege; P.F. 147,7-149,8 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,95 (s, 1H); 7,61-7,55 (m, 5H); 7,47-7,45 (m, 2H); 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 159,08; 156,65; 138,75; 137,13; 135,75; 130,98; 129,96; 129,63; 125,29; 121,64; 114,38; 55,51; 9,67. EM (intensidade relativa) m/z : 308 (M^+ , 75), 237 (14), 158 (18), 147 (29), 130 (46), 119 (97), 118 (38), 108 (13), 104 (33), 95 (16), 81 (20), 77 (100), 69 (31), 57 (18), 51 (22), 41 (16). EMAR: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 309,1352; encontrado: 309,1347.



5-metil-1-fenil-*N*-o-tolil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida

(6d):

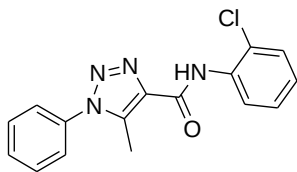
Rendimento: 0,081 g (93%); sólido amarelo; P.F. 99,5-100,6 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 9,02 (s, 1H); 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,60-7,53 (m, 3H); 7,48-7,46 (m, 2H); 7,27-7,22 (m, 2H); 7,09 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 2,66 (s, 3H); 2,41 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 159,11; 138,71; 137,17; 135,51; 135,48; 130,39; 129,91; 129,57; 128,44; 126,63; 125,13; 124,70; 121,99; 17,60; 9,68. EM (intensidade relativa) m/z : 292 (M^+ , 17), 277 (17), 264 (80), 235 (7), 158 (35), 144 (17), 130 (43), 118 (44), 104 (19), 103 (11), 93 (15), 77 (100), 65 (7), 51 (22). EMAR: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 293,1402; encontrado: 293,1398.



***N*-(2-metoxifenil)-5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-**

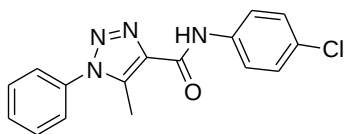
carboxamida (6e):

Rendimento: 0,087 g (94%); sólido branco; P.F. 173,1-174,3 °C. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ = 9,18 (s, 1H); 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,29-7,23 (m, 5H); 6,73-6,72 (m, 2H); 6,62-6,57 (m, 1H); 3,55 (s, 3H); 2,20 (s, 3H). RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ = 158,26; 148,28; 137,71; 137,22; 134,98; 129,78; 129,40; 126,74; 125,09; 123,89; 120,34; 119,29; 110,87; 55,84; 8,99. EM (intensidade relativa) m/z : 308 (M^+ , 12), 277 (100), 158 (22), 130 (28), 118 (23), 104 (11), 77 (61), 65 (8), 51 (14). EMAR: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 309,1352; encontrado: 309,1344.



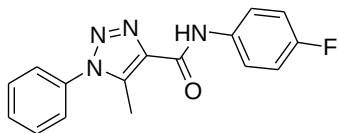
***N*-(2-clorofenil)-5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (6f):**

Rendimento: 0,080 g (86%); sólido amarelo; P.F. 117,8-118,2 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 9,67 (s, 1H); 8,53 (dd, J = 8,2 e 1,5 Hz, 1H); 7,60-7,55 (m, 3H); 7,49-7,44 (m, 2H); 7,42 (dd, J = 8,2 e 1,5 Hz, 1H); 7,31 (dt, J = 7,8 e 1,4 Hz, 1H); 7,07 (dt, J = 7,8 e 1,4 Hz, 1H); 2,67 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 159,20; 138,47; 137,46; 135,44; 134,54; 129,99; 129,62; 129,15; 127,51; 125,16; 124,55; 123,31; 121,28; 9,74. EM (intensidade relativa) m/z : 312 (M^+ , 4), 277 (100), 158 (33), 130 (37), 118 (22), 104 (10), 77 (76), 65 (5), 51 (19). EMAR: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 313,0853; encontrado: 313,0851.



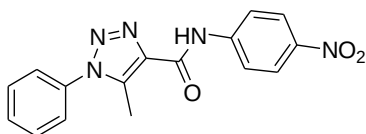
***N*-(4-clorofenil)-5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (6g):**

Rendimento: 0,079 g (84%); sólido branco; P.F. 165-166 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 9,09 (s, 1H); 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,58-7,56 (m, 3H); 7,47-7,45 (m, 2H); 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 2,65 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 159,11; 138,31; 137,42; 136,28; 135,43; 130,01; 129,61; 129,15; 128,95; 125,17; 120,97; 9,68. EM (intensidade relativa) m/z : 314 (17), 312 (M^+ , 49), 192 (5), 158 (45), 147 (15), 130 (49), 119 (56), 104 (19), 93 (19), 77 (100), 51 (25). EMAR: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 313,0853; encontrado: 313,0850.



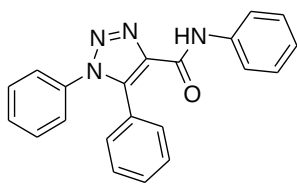
***N*-(4-fluorfenil)-5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (6h):**

Rendimento: 0,074 g (83%); sólido branco; P.F. 161,2-162,4 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 9,05 (s, 1H); 7,69-7,65 (m, 3H); 7,59-7,57 (m, 3H); 7,48-7,46 (m, 2H); 7,06 (t, J = 8,9 Hz, 2H); 2,67 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 159,42 (d, J = 244 Hz); 159,17; 138,45; 137,39; 135,53; 133,72 (d, J = 2,7 Hz); 130,08; 129,68; 125,26; 121,59 (d, J = 7,8 Hz); 115,60 (d, J = 22,4 Hz); 9,74. EM (intensidade relativa) m/z : 296 (M^+ , 61), 158 (44), 147 (16), 130 (50), 119 (44), 118 (36), 104 (18), 93 (17), 83 (11), 77 (100), 51 (25). EMAR: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_4\text{O}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 297,1152; encontrado: 297,1147.



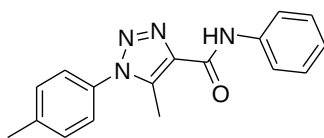
5-metil-*N*-(4-nitrofenil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (6i):

Rendimento: 0,077 g (80%); sólido laranja; P.F. 231,8-232,3 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,25 (dt, J = 9,2 e 2,8 Hz, 2H); 8,04 (dt, J = 9,2 e 2,8 Hz, 2H); 7,63-7,61 (m, 3H); 7,53-7,50 (m, 2H); 2,68 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 159,21; 143,62; 143,26; 137,79; 130,81; 129,80; 129,35; 124,94; 124,47; 120,45; 118,98; 9,17. EM (intensidade relativa) m/z : 323 (M^+ , 41), 158 (70), 147 (5), 130 (55), 118 (38), 104 (14), 93 (28), 77 (100), 67 (7), 51 (23), 43 (7). EMAR: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_3$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 324,1097; encontrado: 324,1091.



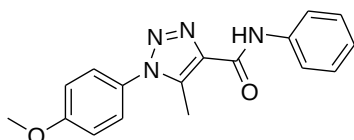
***N*,1,5-trifenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (6j):**

Rendimento: 0,0826 g (81%); sólido bege; P.F. 143,1-145,4 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 9,21 (s, 1H); 7,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,67 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,60-7,54 (m, 2H); 7,48-7,24 (m, 9H); 7,12-7,06 (m, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 158,09; 139,51; 138,72; 136,08; 135,89; 130,40; 129,25; 128,92; 128,85; 128,80; 128,51; 128,25; 125,21; 124,28; 119,92. EM (intensidade relativa) *m/z*: 340 (M⁺, 3), 239 (18), 220 (7), 178 (6), 120 (45), 105 (72), 93 (100), 77 (67), 69 (21), 57 (14), 51 (78), 43 (17). EMAR: calculado para C₂₁H₁₇N₄O: [M + H]⁺ 341,1402; encontrado: 341,1395.



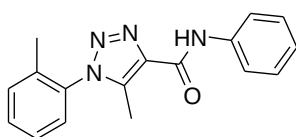
5-metil-*N*-fenil-1-*p*-tolil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (6k):

Rendimento: 0,079 g (90%); sólido amarelo; P.F. 204-205 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 9,08 (s, 1H); 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,38-7,32 (m, 6H); 7,13 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 2,64 (s, 3H); 2,46 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 159,26; 140,33; 138,50; 137,74; 137,33; 133,06; 130,18; 129,00; 125,06; 124,24; 119,83; 21,17; 9,70. EM (intensidade relativa) *m/z*: 292 (M⁺, 69), 235 (10), 221 (13), 194 (10), 172 (89), 158 (9), 144 (65), 133 (16), 118 (19), 107 (33), 93 (12), 91 (100), 77 (28), 65 (66), 51 (10), 44 (25). EMAR: calculado para C₁₇H₁₇N₄O: [M + H]⁺ 293,1402; encontrado: 293,1397.



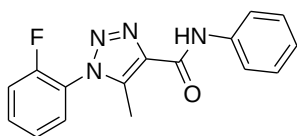
1-(4-metoxifenil)-5-metil-*N*-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (6l):

Rendimento: 0,085 g (92%); sólido marrom; P.F. 178,6-181-4 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 9,08 (s, 1H); 7,71(d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,39-7,37 (m, 4H); 7,14 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 2,64 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 160,75; 159,29; 138,40; 137,71; 137,50; 129,04; 128,32; 126,68; 124,27; 119,82; 114,81; 55,66; 9,71. EM (intensidade relativa) m/z : 308 (M^+ , 48), 265 (6), 237 (11), 210 (10), 188 (90), 173 (16), 160 (70), 146 (35), 134 (18), 123 (17), 117 (20), 107 (23), 104 (9), 92 (59), 77 (100), 64 (34), 51 (15). EMAR: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 309,1352; encontrado: 309,1359.



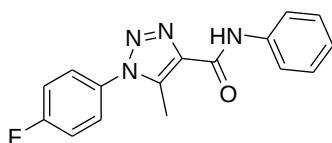
5-metil-*N*-fenil-1-*o*-tolil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (6m):

Rendimento: 0,0631 g (72%); sólido marrom claro; P.F. 117-118 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 9,10 (s, 1H); 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 7,48 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,42-7,39 (m, 2H); 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,14 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 2,48 (s, 3H); 2,06 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 159,21; 138,19; 138,09; 137,68; 135,42; 134,33; 131,40; 130,72; 128,97; 127,09; 127,01; 124,22; 119,79; 17,08; 9,06. EM (intensidade relativa) m/z : 292 (M^+ , 88), 221 (15), 194 (9), 172 (76), 159 (10), 144 (85), 132 (41), 118 (46), 107 (30), 93 (16), 91 (100), 77 (37), 65 (83), 51 (14), 43 (16). EMAR: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 293,1402; encontrado: 293,1406.



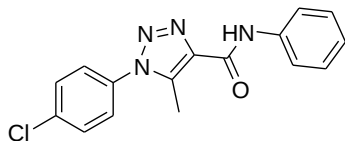
1-(2-fluorfenil)-5-metil-N-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (6n):

Rendimento: 0,074 g (83%); sólido amarelo; P.F. 88-89 °C. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ = 9,66 (s, 1H); 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 6,93-6,87 (m, 2H); 6,76 (t, J = 9,7 Hz, 1H); 6,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 6,51 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,27 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 2,54 (s, 3H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ = 159,13; 155,75 (d, J = 252 Hz); 138,89; 138,43; 137,95; 132,94 (d, J = 7,9 Hz); 128,93; 128,44; 125,53 (d, J = 3,8 Hz); 123,65; 122,58 (d, J = 12,4 Hz); 120,39; 116,92 (d, J = 19,1 Hz); 8,65. EM (intensidade relativa) m/z : 296 (M^+ , 100), 239 (12), 225 (13), 198 (16), 176 (76), 165 (19), 158 (23), 148 (86), 136 (96), 129 (18), 122 (57), 111 (39), 102 (14), 95 (99), 77 (38), 65 (28), 43 (51). EMAR: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_4\text{O}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 297,1152; encontrado: 297,1147.



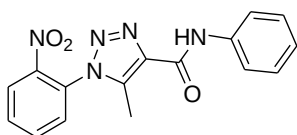
1-(4-fluorfenil)-5-metil-N-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (6o):

Rendimento: 0,080 g (90%); sólido branco; P.F. 178-179 °C. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ = 9,64 (s, 1H); 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 6,94-6,91 (m, 2H); 6,68 (t, J = 8,7 Hz, 2H); 6,54 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 6,29 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 2,56 (s, 3H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ = 162,40 (d, J = 248 Hz); 159,32; 138,47; 138,11; 137,76; 131,54 (d, J = 3,0 Hz); 128,42; 127,82 (d, J = 9,1 Hz); 123,58; 120,34; 116,53 (d, J = 23,2 Hz); 9,24. EM (intensidade relativa) m/z : 296 (M^+ , 76), 239 (9), 225 (9), 198 (9), 176 (66), 148 (67), 136 (45), 122 (23), 111 (26), 95 (100), 77 (25), 65 (18), 43 (16). EMAR: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_4\text{O}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 297,1152; encontrado: 297,1148.



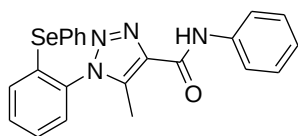
1-(4-clorofenil)-5-metil-*N*-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (6p):

Rendimento: 0,081 g (87%); sólido bege; P.F. 195-196,5 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 9,05 (s, 1H); 7,71-7,69 (m, 2H); 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,39-7,35 (m, 2H); 7,16-7,12 (m, 1H); 2,67 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 158,99; 138,71; 137,57; 137,33; 136,23; 133,94; 129,93; 129,03; 126,43; 124,36; 119,82; 9,75. EM (intensidade relativa) m/z : 312 (M^+ , 82), 241 (8), 221 (10), 192 (86), 164 (68), 158 (19), 152 (44), 146 (9), 138 (21), 127 (35), 111 (100), 102 (14), 93 (42), 77 (41), 65 (27), 51 (19), 43 (11). EMAR: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 313,0853; encontrado: 313,0850.



5-metil-1-(2-nitrofenil)-*N*-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (6q):

Rendimento: 0,085 g (88%); sólido laranja; P.F. 188,7-190,1 °C. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ = 9,96 (s, 1H); 8,14-8,13 (m, 1H); 8,09 (ddd, J = 8,3; 2,3 e 1,0 Hz, 1H); 7,77 (ddd, J = 8,3; 2,2 e 1,0 Hz, 1H); 7,58 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,49-7,47 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 2H); 6,71 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 2,26 (s, 3H). RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ = 159,13; 148,29; 138,42; 138,38; 138,12; 135,99; 131,55; 131,14; 128,33; 124,50; 123,56; 120,34; 120,30; 9,16. EM (intensidade relativa) m/z : 323 (M^+ , 31), 203 (13), 192 (9), 164 (25), 157 (20), 149 (17), 137 (10), 129 (18), 123(10), 117 (16), 95 (23), 81 (51), 77 (19), 71 (28), 69 (100), 57 (55), 43 (36). EMAR: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_3$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 324,1097; encontrado: 324,1090.



5-metil-*N*-fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (6r):

Rendimento: 0,119 g (91%); óleo laranja. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 9,12 (s, 1H); 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,41-7,25 (m, 9H); 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 2,52 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 159,07; 138,43; 138,01; 137,66; 135,09; 134,92; 133,10; 132,85; 131,20; 129,58; 128,94; 128,72; 127,78; 127,71; 127,69; 124,17; 119,73; 9,26. EM (intensidade relativa) m/z : 435 (M^+ , 12), 434 (47), 431 (23), 328 (14), 314 (37), 312 (20), 249 (100), 234 (26), 232 (28), 207 (37), 206 (33), 157 (25), 152 (50), 129 (19), 77 (64), 51 (20). EMAR: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OSe}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 435.0724; encontrado: 435.0744.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K. *Advan. Biol. Res.* **2011**, 5, 120-144.
2. a) Katritzky, A. R.; Pozharsky, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford, 2000. b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH, 2003. c) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001.
3. a) Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis, Chichester: Ellis Harwood*, 1988. b) Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, 1996.
4. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257-10274.
5. Grimett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: Reino Unido, 1979.
6. Huisgen, R. *Angew. Chem.Int. Ed.* **1963**, 2, 565-598.
7. a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596-2599. b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057-3064.
8. Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021.
9. a) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B., Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210-216. b) Kolb, H. C.;

Sharpless, K. B. *Drug. Disc. Today* **2003**, 8, 1128-1137. c) Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, 340, 457-460.

10. a) Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Med. Res. Rev.* **2008**, 28, 278-308. b) Pokhodylo, N.; Shyyka, O.; Matychuk, V. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 2426-2438. c) Bastero, A.; Font, D.; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2460-2468. d) Días, D. D.; Rajagopal, K.; Strable, E.; Schneider, J.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6056-6057. e) Nepogodiev, S. A.; Dedola, S.; Marmuse, L.; Oliveira, M. T.; Field, R. A. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 529-540.

11. a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. J. *Chem. Commun.* **2008**, 3064-3066. b) Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3639-3642.

12. a) Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9143-9147. b) Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3584-3587. c) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12917-12921. d) Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.* **2013**, 15, 2384-2388. e) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 13175-13181. f) Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, 16, 3003-3006. g) Saraiva, M. T.; Costa, G. P.; Seus, N.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Paixão, M. W.; Luque, R.; Alves, D. *Org. Lett.* **2015**, 17, 6206-6209.

13. a) Barboza, J. C. S.; Serra, A. A. *Química Nova* **1992**, 15, 302-316. b) Tierney, J. P.; Lidström, P. *Microwave Assisted Organic Synthesis*, Blackwell Publishing Ltd: Oxford, 2005. c) Van der Eycken, E.; Kappe, C. O. *Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles*, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2006.

14. a) Appukkuttan, P.; Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1467-1477. b) Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1280-1290.

15. a) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4223-4225. b) Pourceau, G.; Meyer, A.; Vasseur, J. J.; Morvan, F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6014-6017. c) Radatz, C. S.; Soares, L. A.; Vieira, E. R.; Alves, D.; Russowsky, D.; Schneider, P. H. *New J. Chem.* **2014**, 38, 1410-1417.
16. a) Stefani, H. A.; Canduzini, H. A.; Manarin, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6086-6090. b) Naeimi, H.; Dadashzadeh, S.; Moradian, M. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, 41, 2687–2695. c) Jiang, Y.; Chen, X.; Qu, L.; Wang, J.; Yuan, J.; Chen, S.; Li, X.; Qu, C. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, 18, 527-533. d) Stefani, H. A.; Vieira, A. S.; Amaral, M. F. Z, J.; Cooper, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4256-4261. e) Mady, M. F.; Awad, G. E. A.; Jorgensen, K. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 84, 433-443. f) Nallapati, S. B.; Sreenivas, B. Y.; Bankala, R.; Parsa, K. V. L.; Sripelly, S.; Mukkanti, K.; Pal, M. *RSC Adv.* **2015**, 5, 94623-94628.
17. a) Declerck, V.; Toupet, L.; Martinez, J.; Lamty, F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2004-2007. b) Orgueira, H. A.; Fokas, D.; Isome, Y.; Chan, P. C. M.; Baldino, C.M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2911-2914. c) Xia, Y.; Li, W.; Qu, F.; Liu, X.; Berro, C.; Rauzy, E.; Peng, L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1695-1701.
18. a) Sahu, J. K.; Ganguly, S.; Kaushik, A. *Chin. J. Nat. Med.* **2013**, 11, 456-465. b) Tian, L.; Sun, Y.; Li, H.; Zheng, X.; Cheng, Y.; Liu, X.; Qian, B. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, 99, 1646–1652.
19. a) Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. –H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14397-14402. b) Horne, W. S.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9372-9376. c) Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15366-15367.
20. Yamaguchi, K.; Oishi, T.; Katayama, T.; Mizuno, N. *Chem. Eur., J.* **2009**, 15, 10464-10472.
21. Hein, J. E.; Tripp, J. C., Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 8018-8021.

22. Jiang, Y.; Kong, D.; Zhao, J.; Zhang, W.; Xu, W.; Li, W., Xu, G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2410-2414.
23. a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277-1301. b) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649-1664. c) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032-1076. d) Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8447-8459. e) Petraghani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1613-1679.
24. a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9021-9024. b) Braga, A. L.; Paixao, M. W.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2635-2638. c) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1921-1938. d) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, 10, 1453-1466. e) Marini, F.; Sternativo, S. *Synlett* **2013**, 24, 11-19.
25. a) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 819-821. b) Alves, D.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8761-8764.
26. a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255-6285. b) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, 85, 1313-1359.
27. a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Angew Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3131-3133. b) Back, T. G.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Taylor, J. A.; Wehrli, D. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7426-7432. c) Stefani, H. A.; Silva, N. C. S.; Manarin, F.; Lüdtke, D. S.; Zukerman-Schpector, J.; Madureira, L. S.; Tiekink, E. R. T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1742-1747. d) Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Synthesis* **2011**, 2397-2406. e) 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* **2012**, 44, 1997-2004. f) Seus, N.; Saraiva, M. T.; Alberto, E. E.;

Savegnago, L.; Alves, D. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10419-10425. g) Seus, N.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Paixão, M. W.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1059-1065. h) Seus, N.; Gonçalves, L. C.; Deobald, A. M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixão, M. W. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10456-10463.

28. Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6088-6093.

29. Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Horner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3364–3367.

30. a) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. *J. Mater. Chem.* **2010**, 20, 715-722. b) Frizon, T. E.; Rampon, D. S.; Gallardo, H.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Liquid Crystals* **2012**, 39, 769-777.

31. a) Sergeyev, S.; Pisula, W.; Geerts, Y. H. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1902-1929. b) Giroto, E.; Eccher, J.; Vieira, A. A.; Bechtold, I. H.; Gallardo, H. *Tetrahedron* **2014**, 70, 3355-3360. c) Westphal, E.; Silva, D. H.; Molin, F.; Gallardo, H. *RSC Adv.* **2013**, 3, 6442-6454.

32. Taber, D. F.; Amedio, J. C.; Patel, Y. K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3618-3619.

33. Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188-5240.

7. ESPECTROS SELECIONADOS

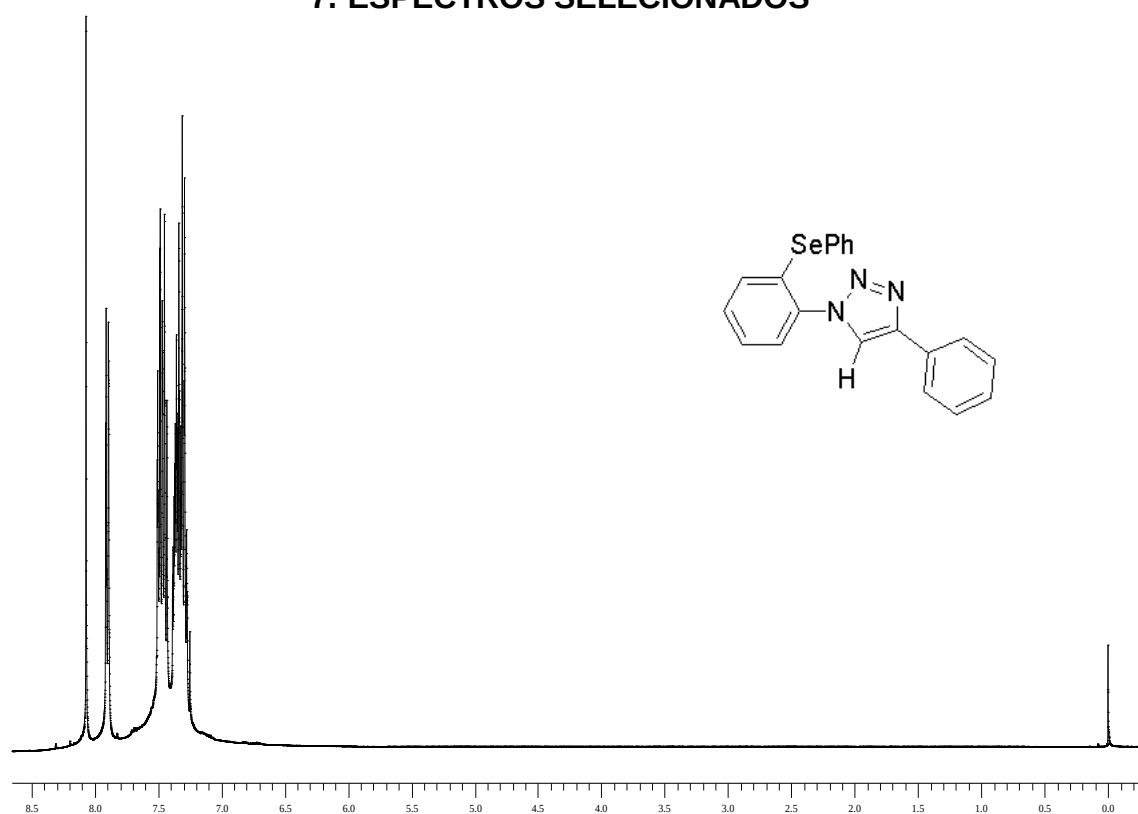


Figura 9: Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 400 MHz

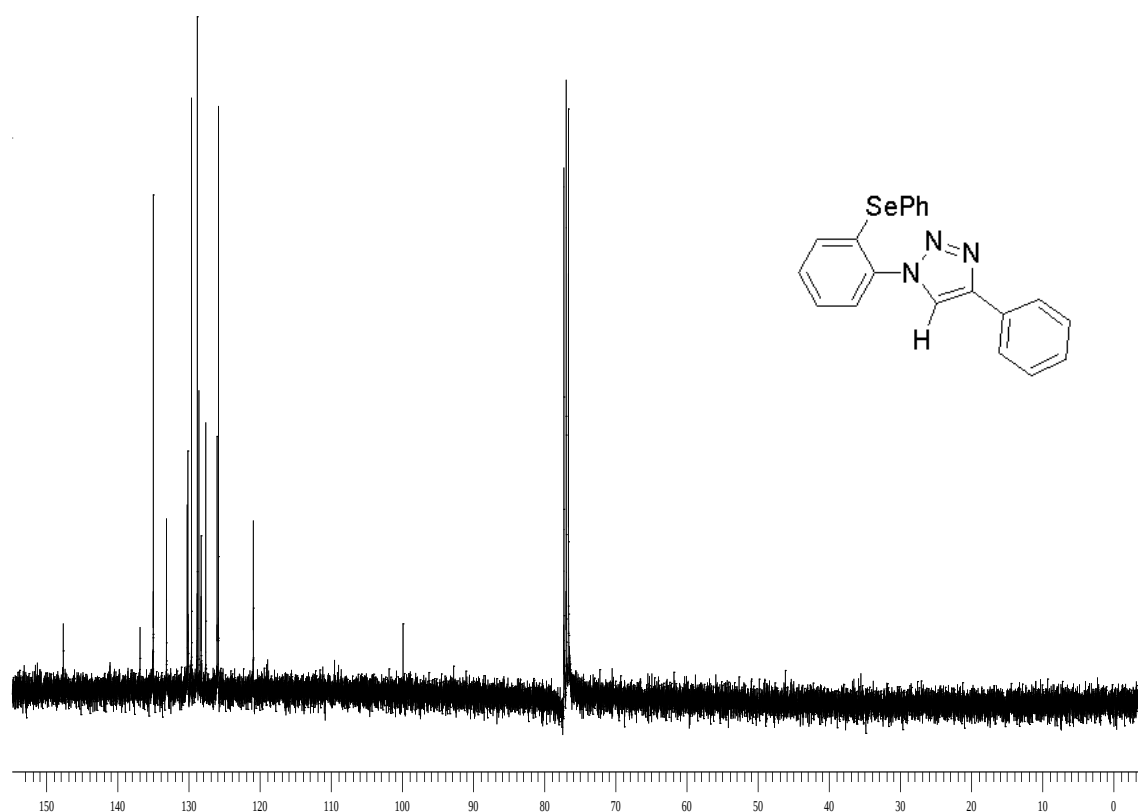


Figura 10: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 100 MHz

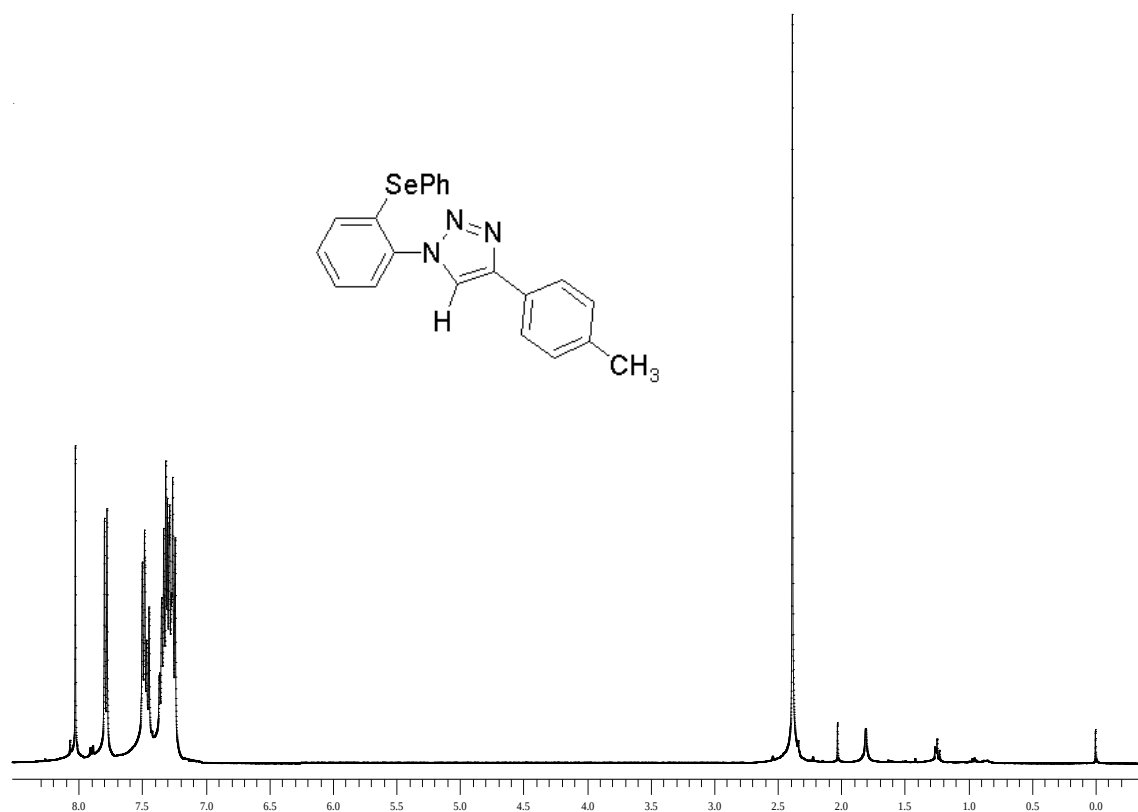


Figura 11: Espectro de RMN ¹H do composto **3b** em CDCl₃ a 400 MHz

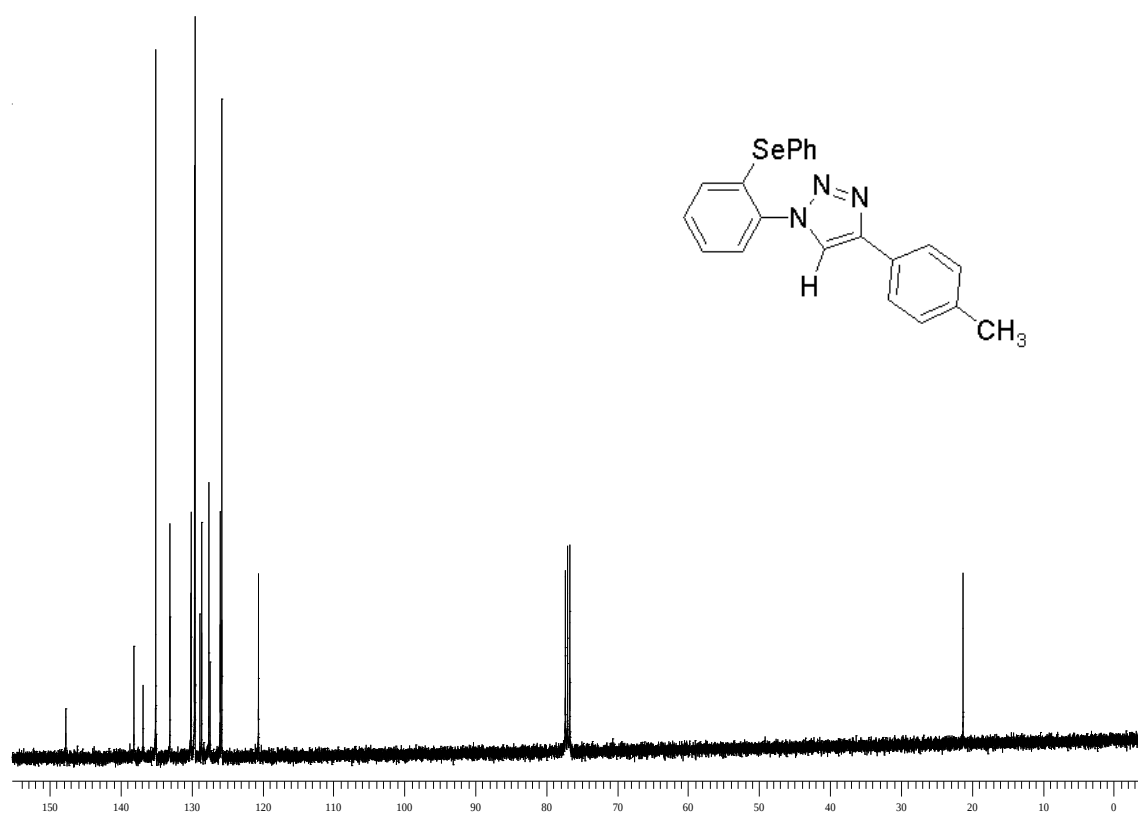


Figura 12: Espectro de RMN ¹³C do composto **3b** em CDCl₃ a 100 MHz

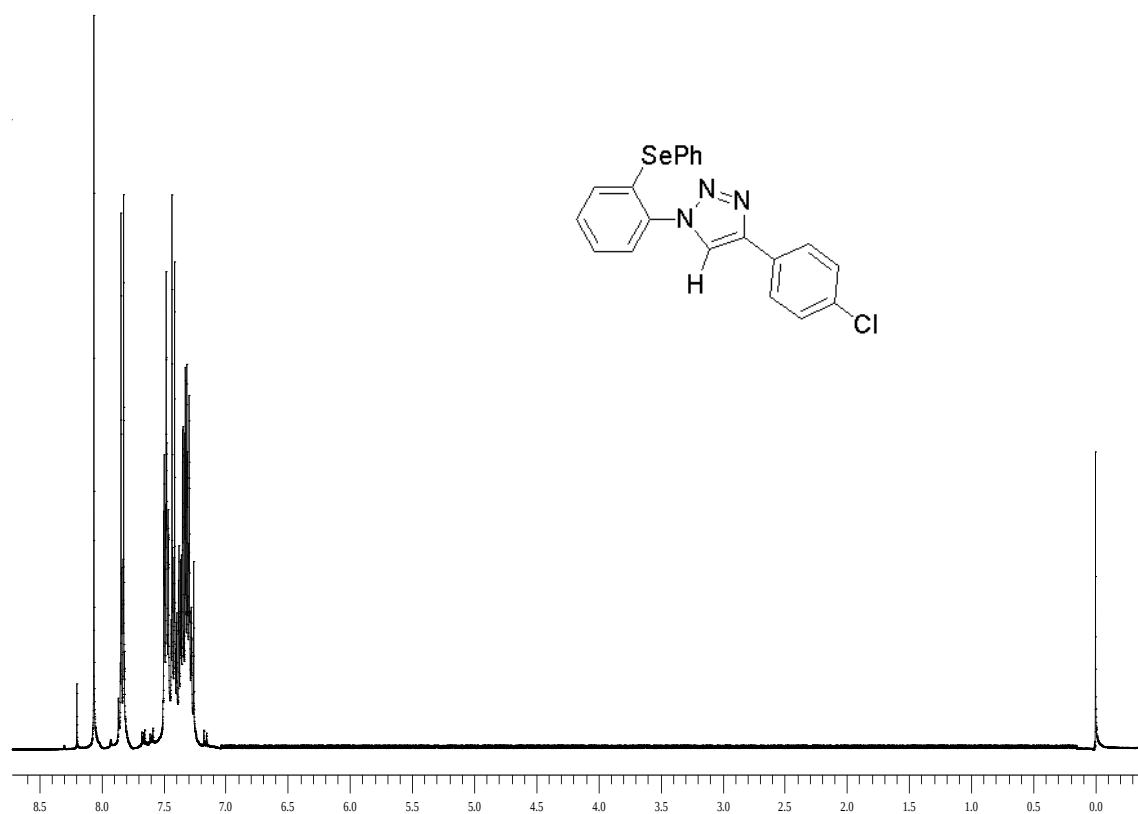


Figura 13: Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 400 MHz

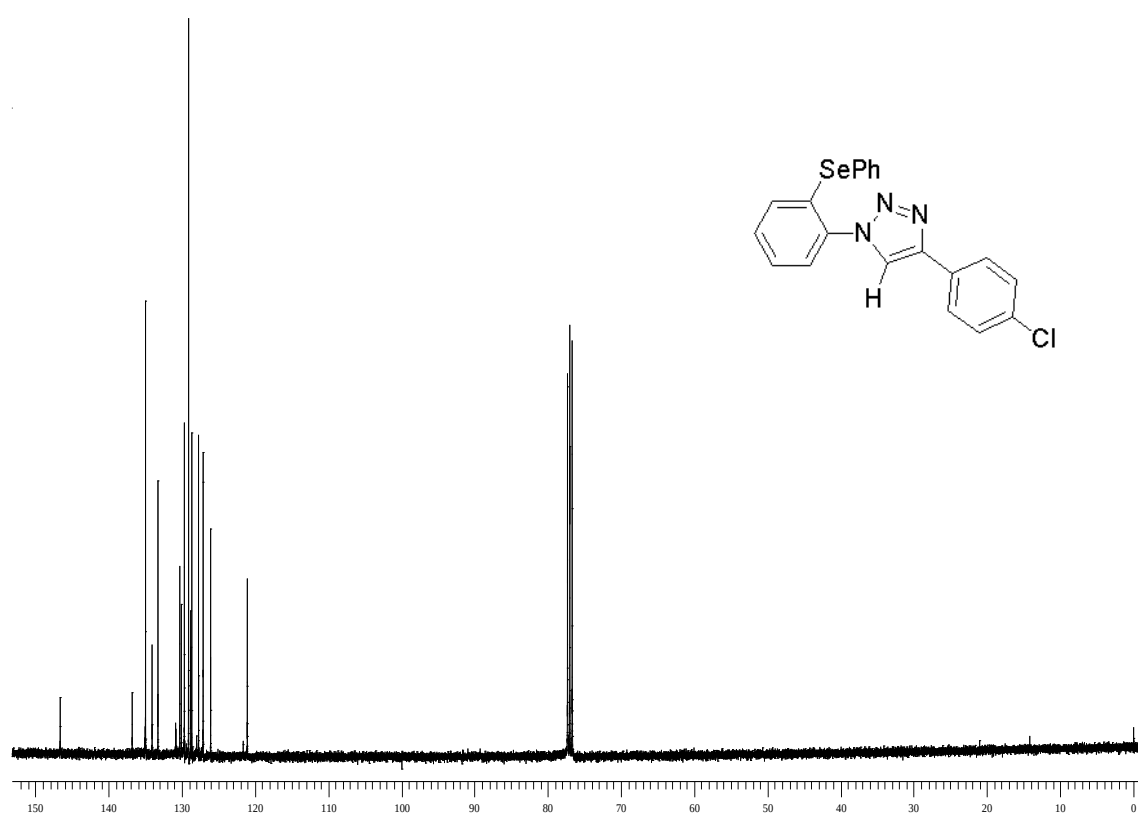


Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 100 MHz

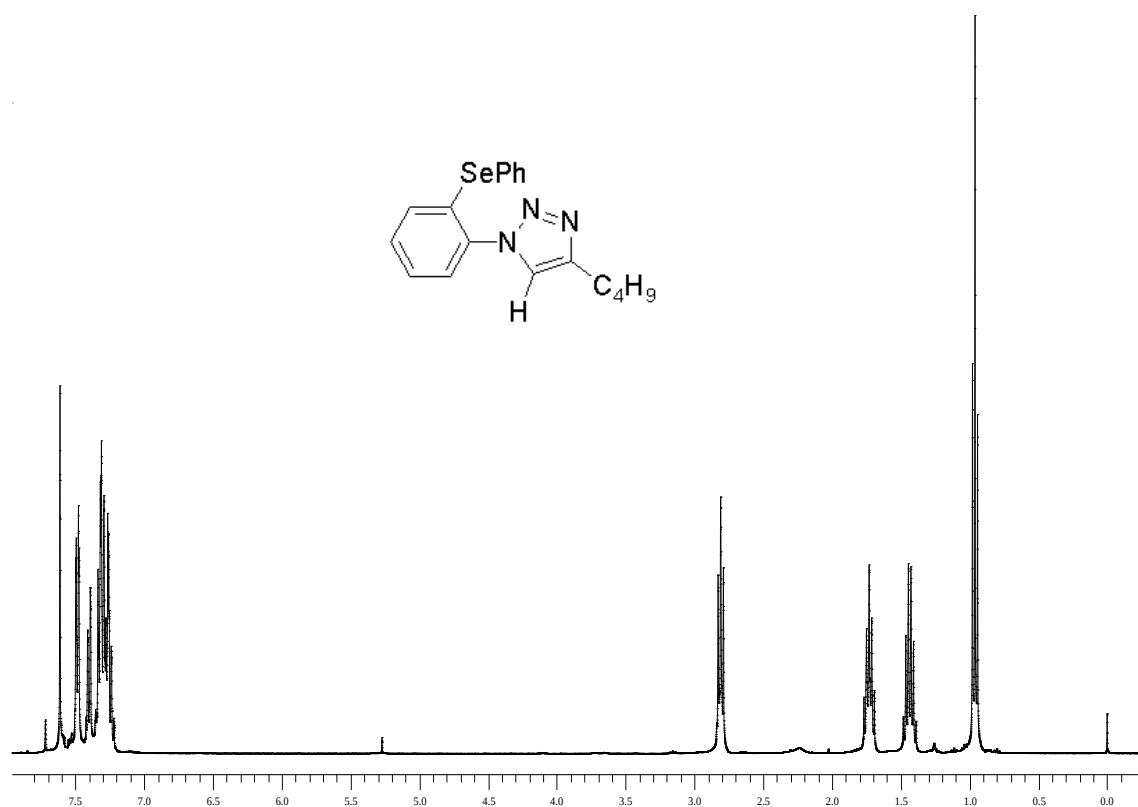


Figura 15: Espectro de RMN ¹H do composto **3d** em CDCl₃ a 400 MHz

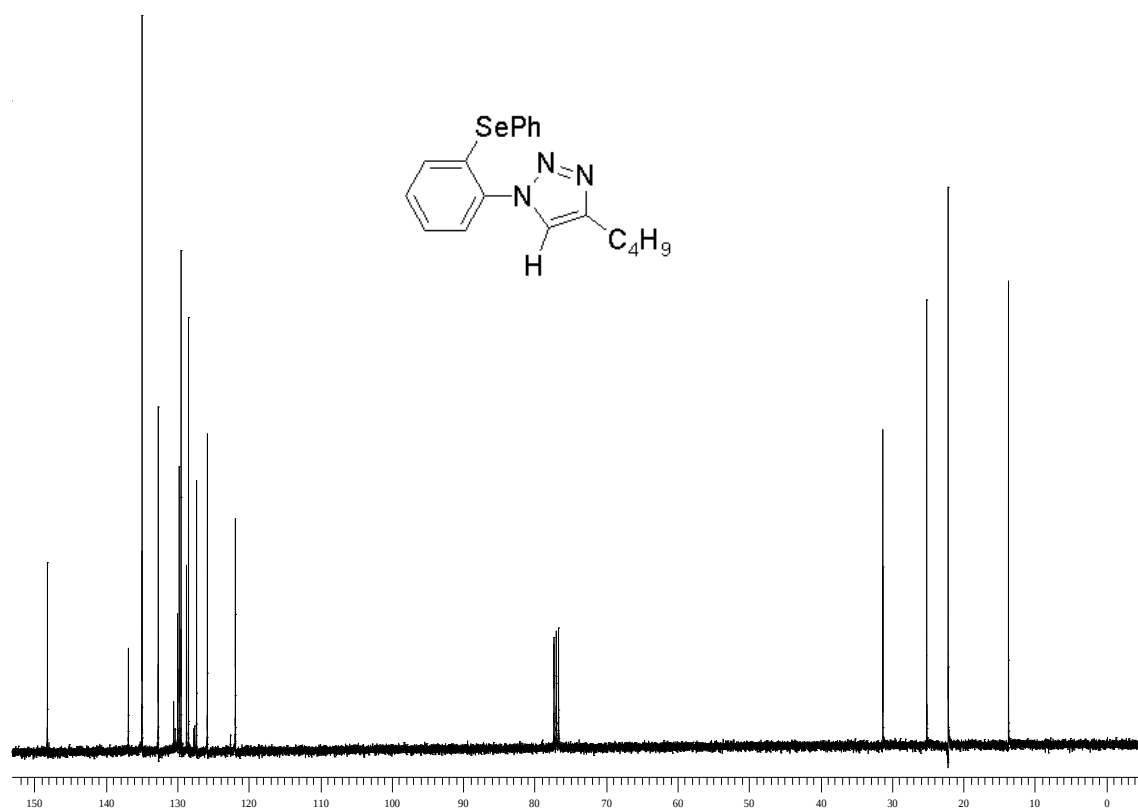


Figura 16: Espectro de RMN ¹³C do composto **3d** em CDCl₃ a 100 MHz

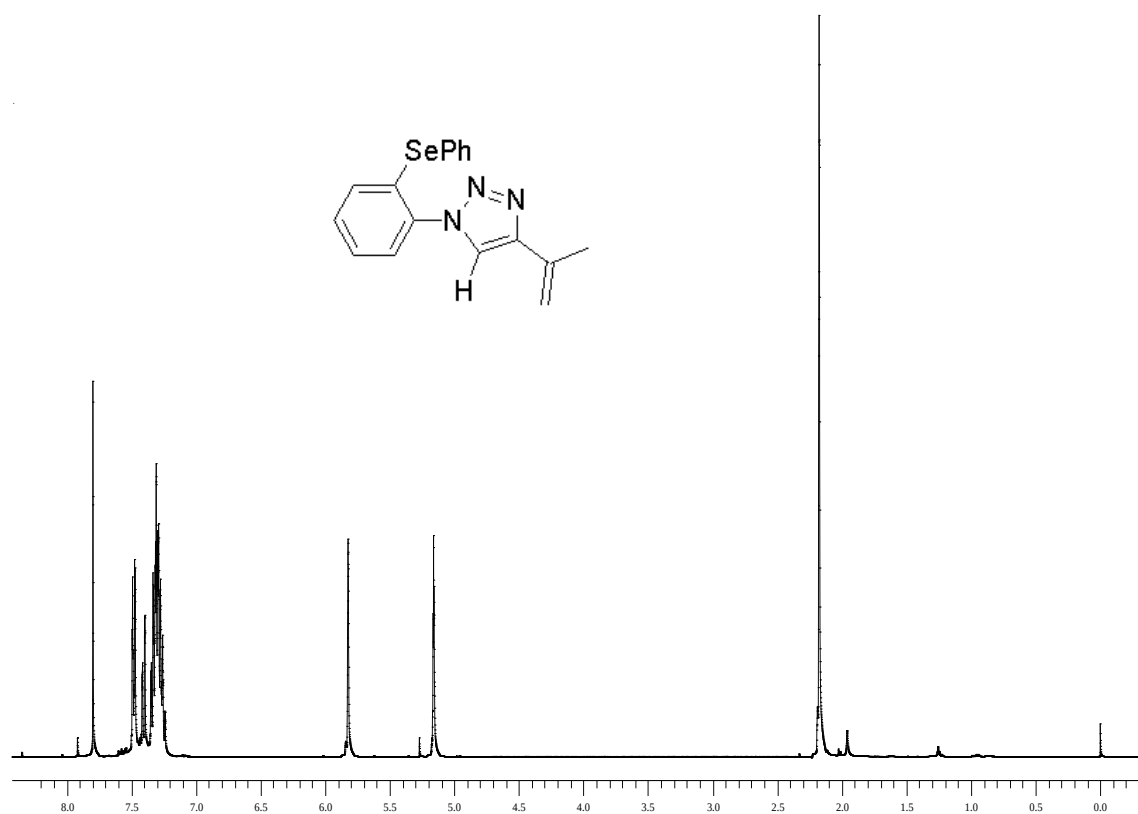


Figura 17: Espectro de RMN ¹H do composto **3e** em CDCl₃ a 400 MHz

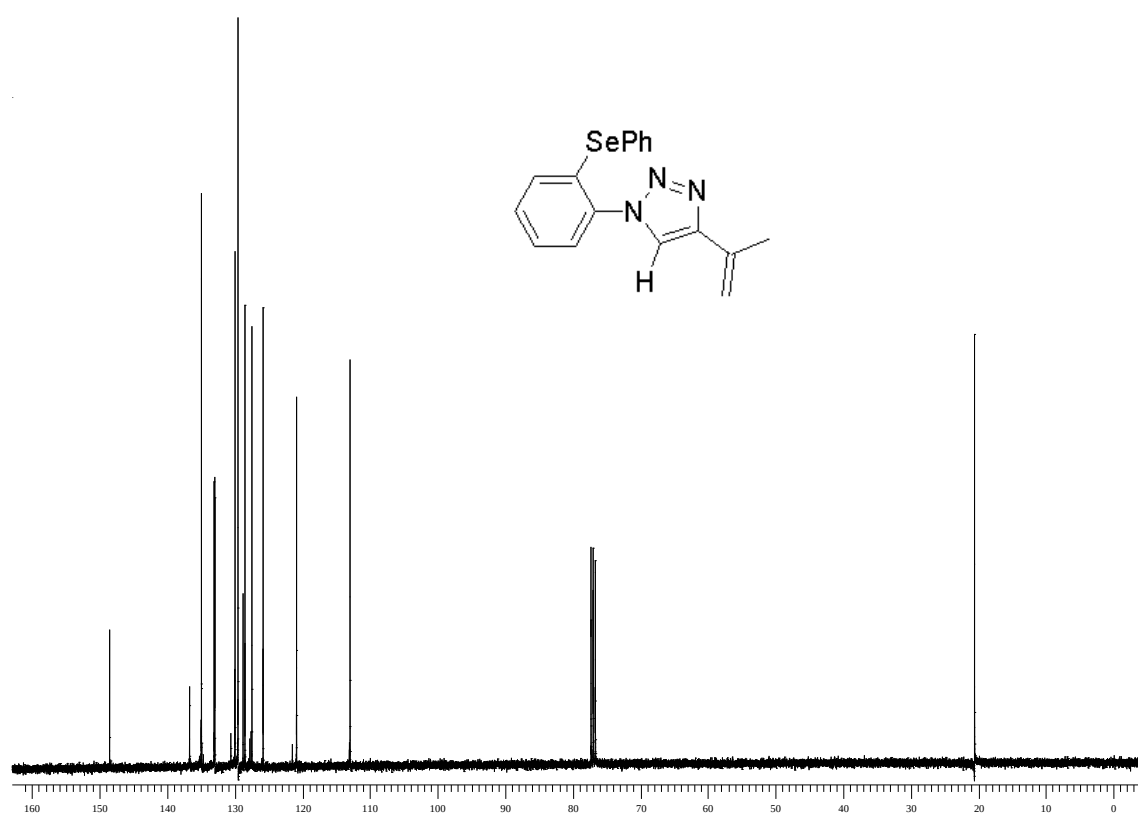


Figura 18: Espectro de RMN ¹³C do composto **3e** em CDCl₃ a 100 MHz

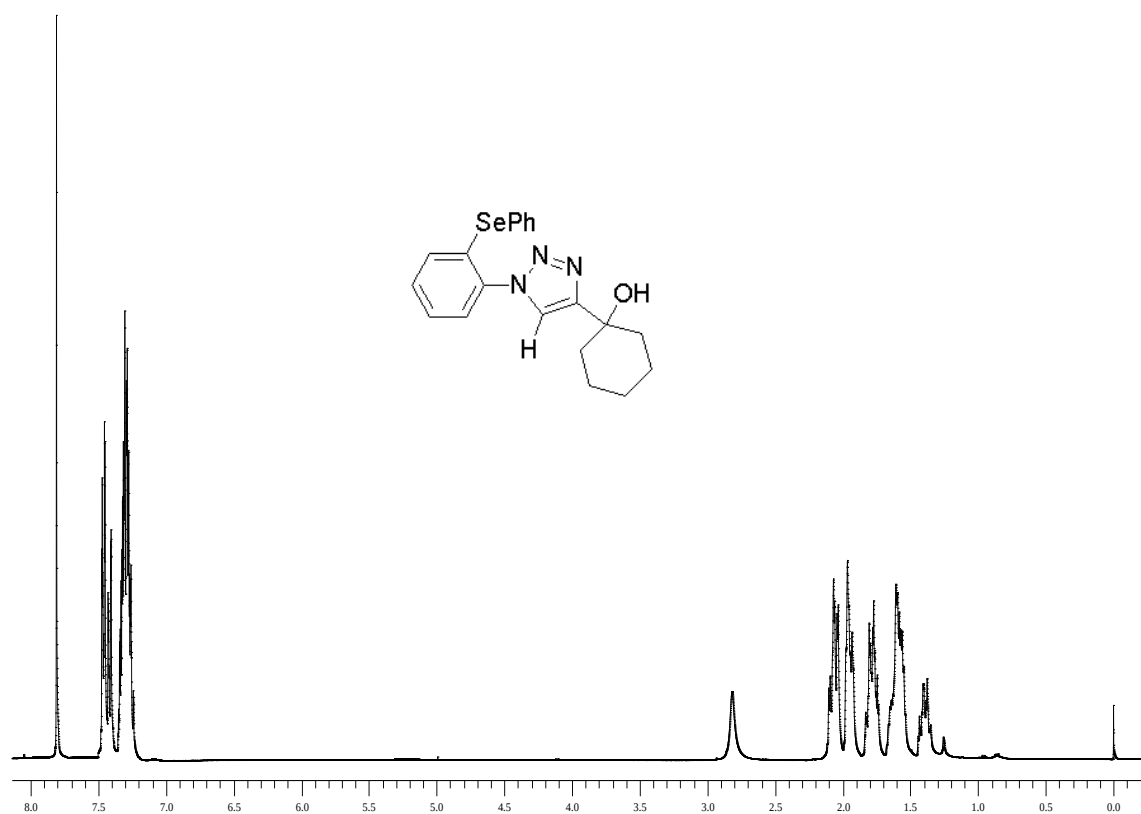


Figura 19: Espectro de RMN ¹H do composto **3f** em CDCl₃ a 400 MHz

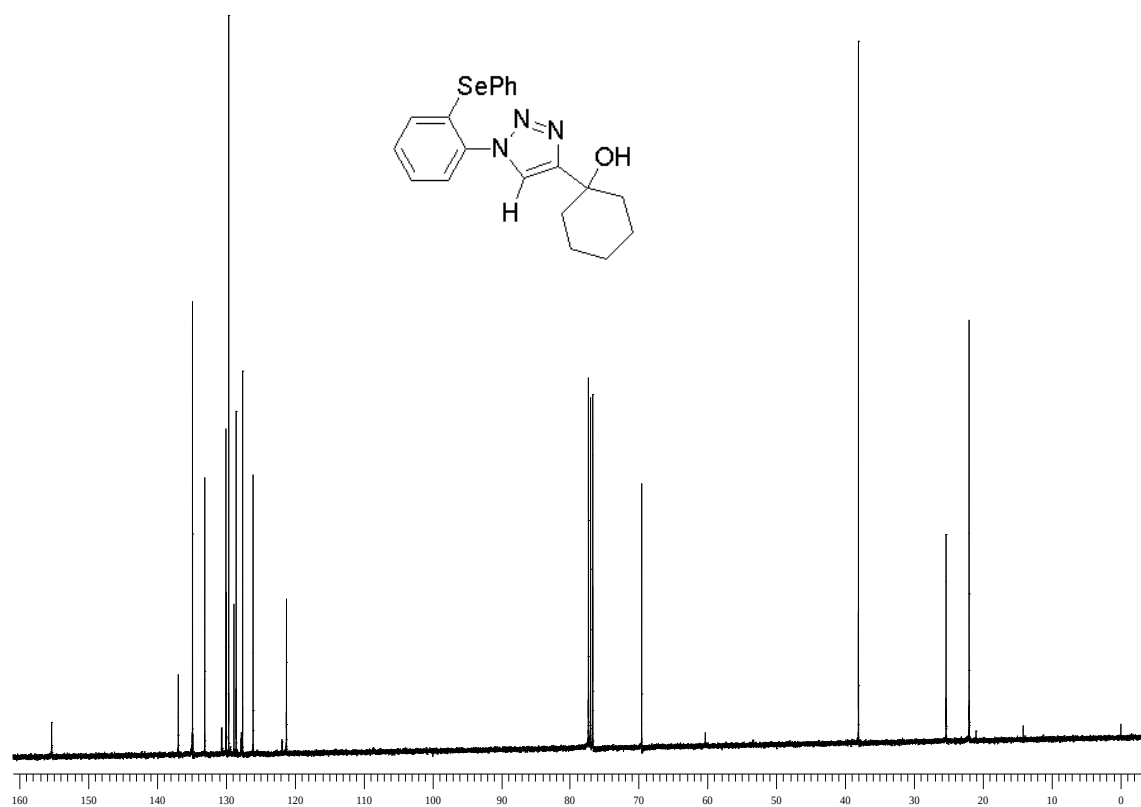


Figura 20: Espectro de RMN ¹³C do composto **3f** em CDCl₃ a 100 MHz

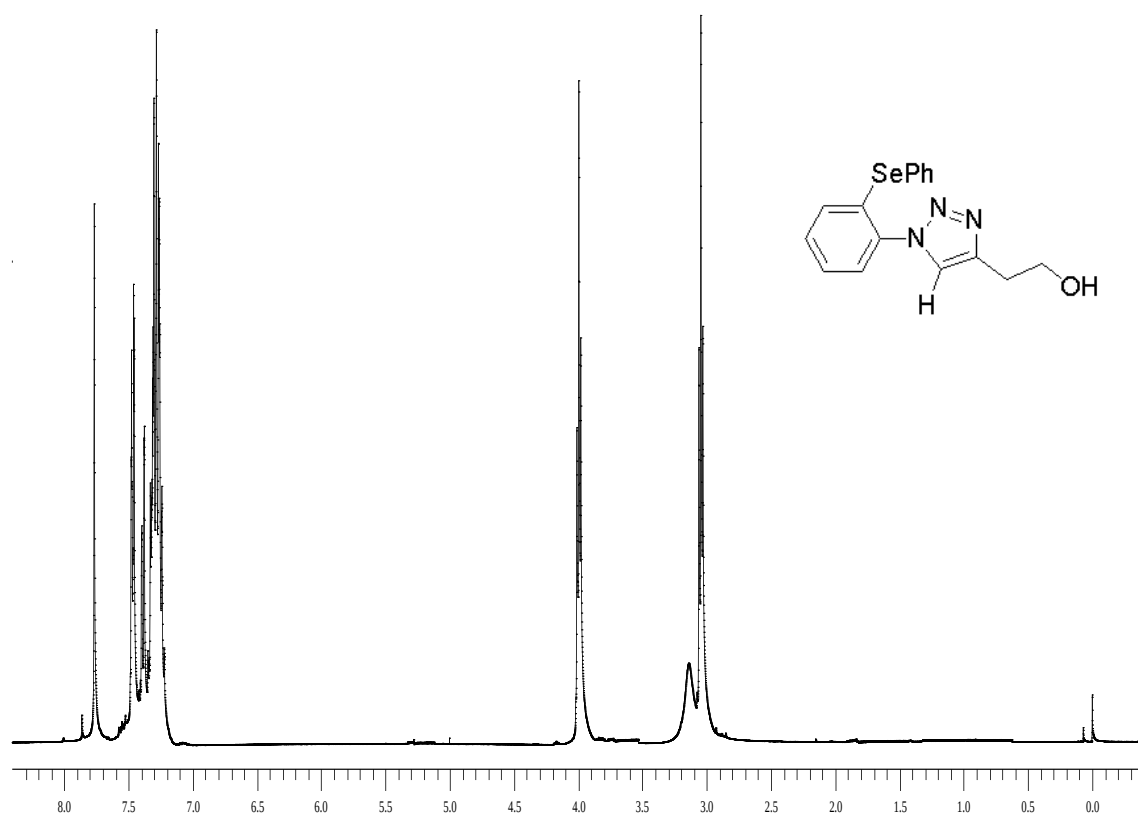


Figura 21: Espectro de RMN ¹H do composto **3g** em CDCl₃ a 400 MHz

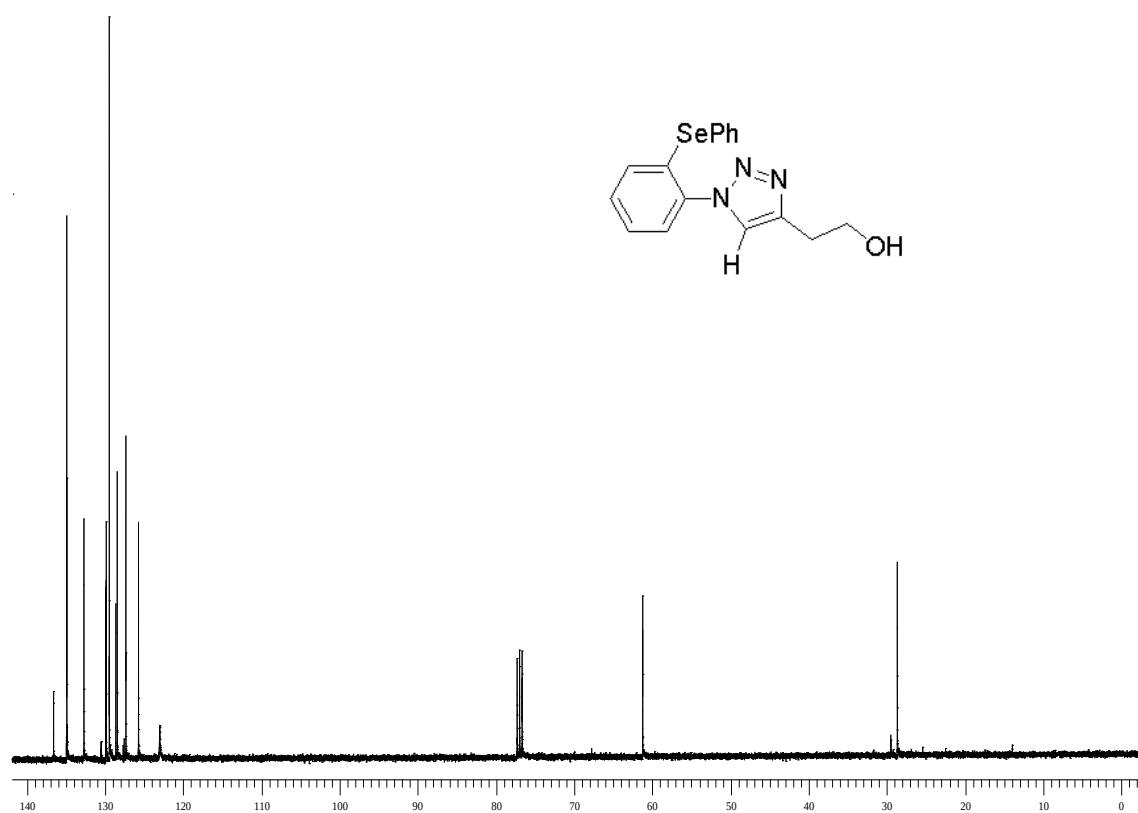


Figura 22: Espectro de RMN ¹³C do composto **3g** em CDCl₃ a 100 MHz

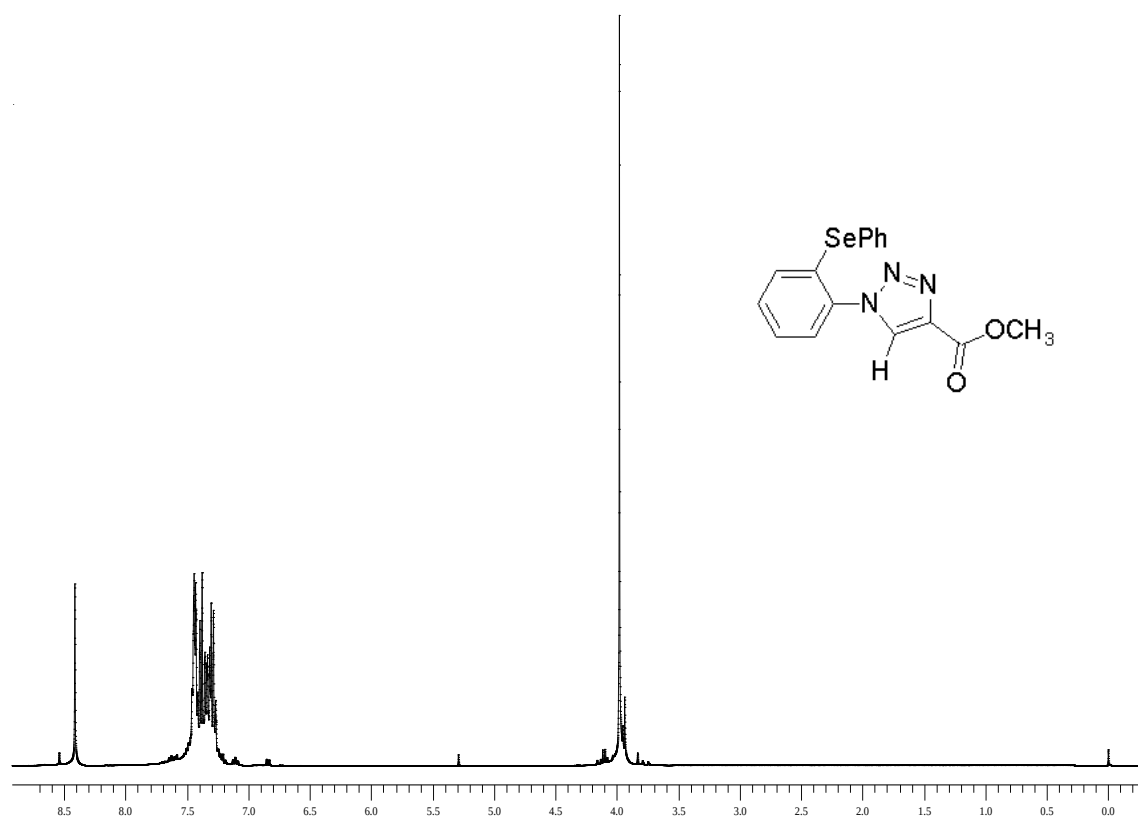


Figura 23: Espectro de RMN ^1H do composto **3h** em CDCl_3 a 400 MHz

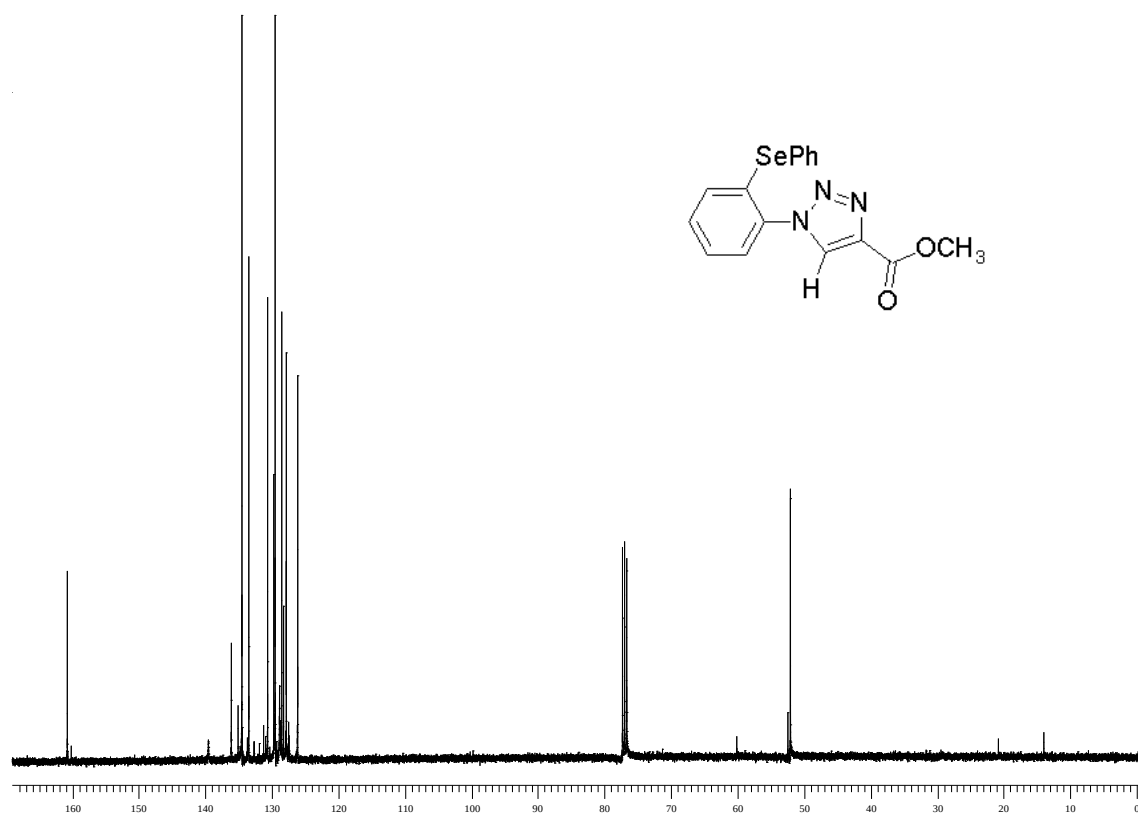


Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3h** em CDCl_3 a 100 MHz

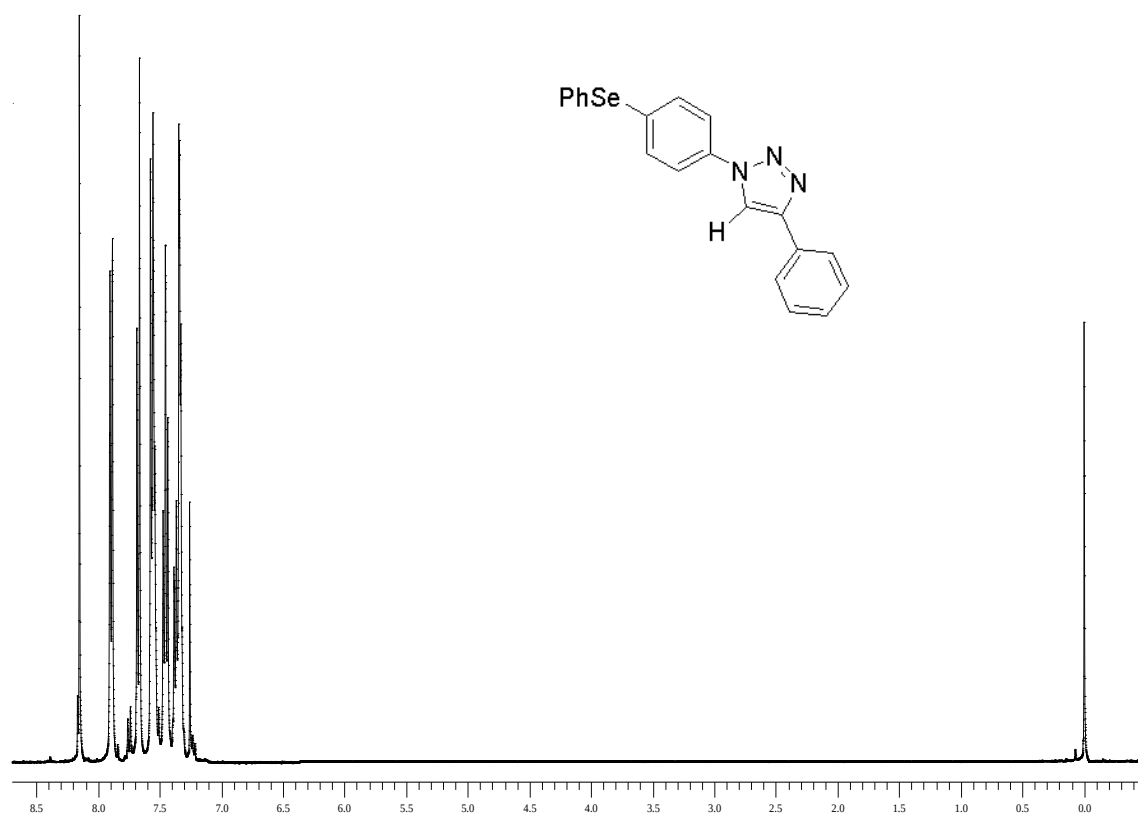


Figura 25: Espectro de RMN ^1H do composto **3i** em CDCl_3 a 400 MHz

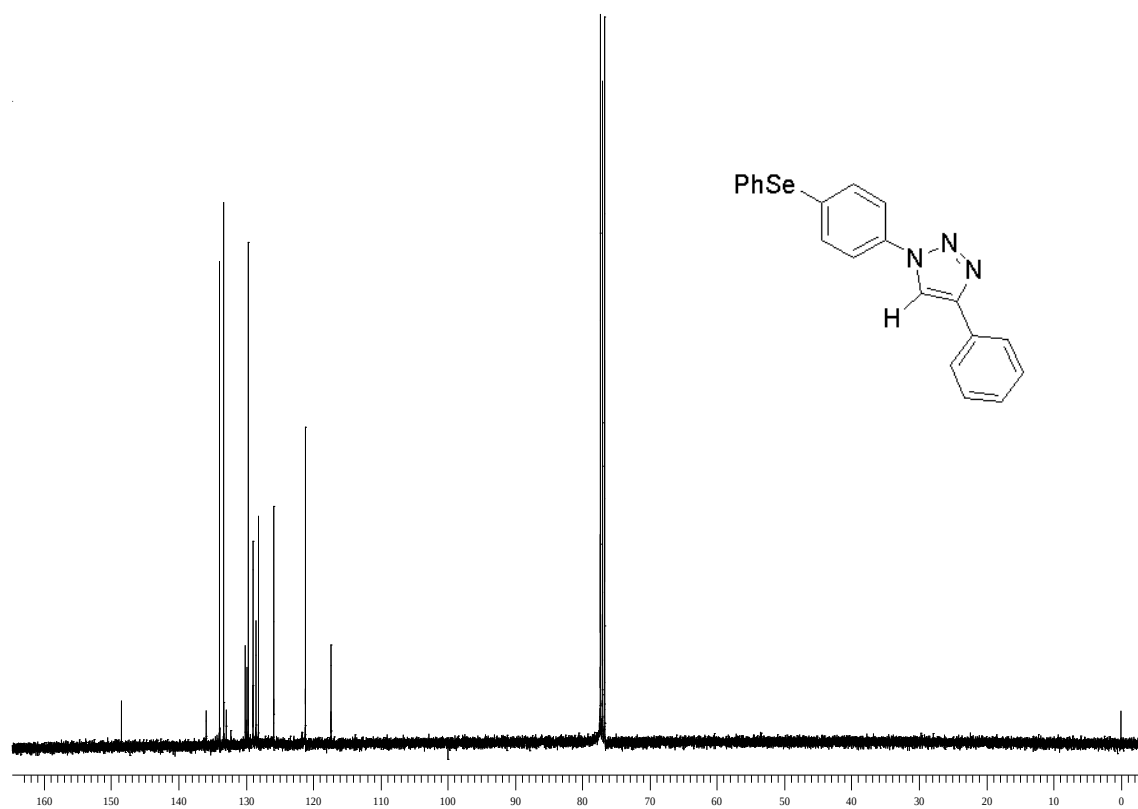
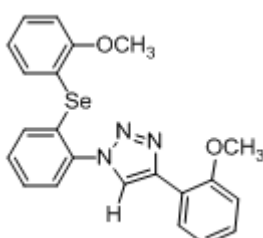
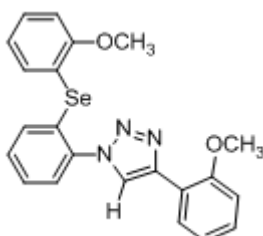


Figura 26: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3i** em CDCl_3 a 100 MHz



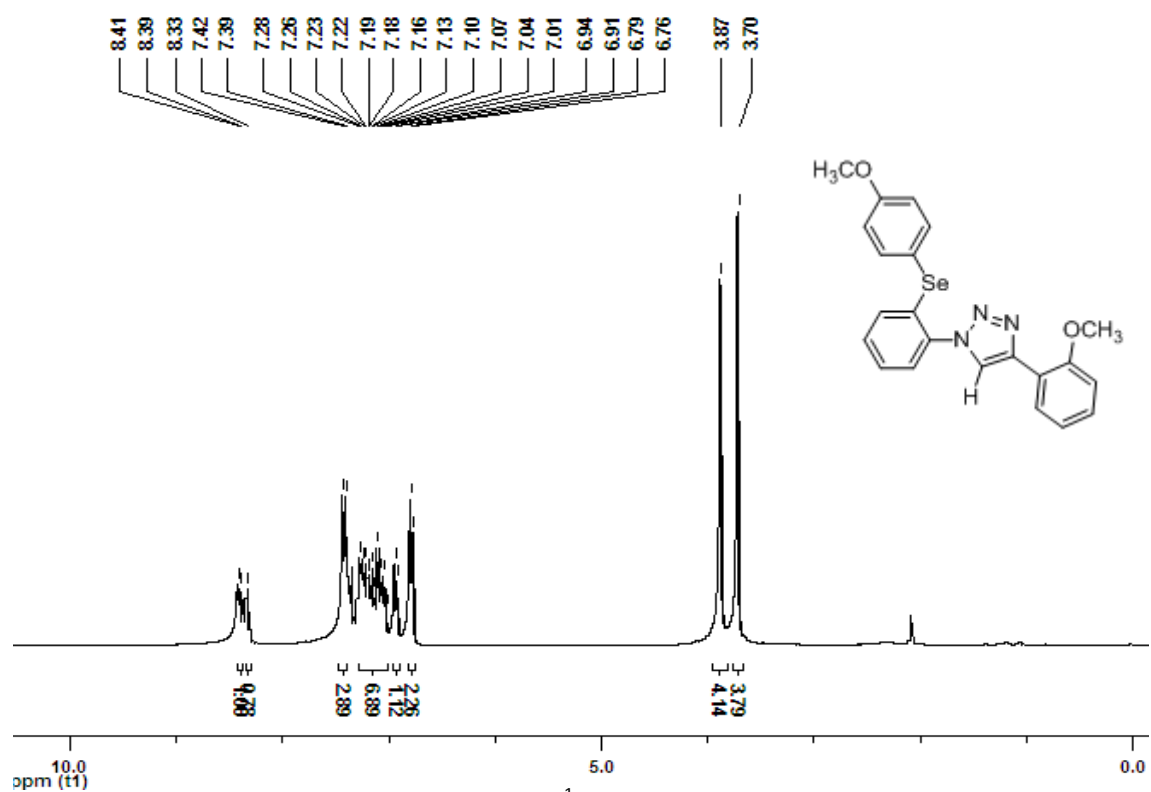


Figura 31: Espectro de RMN ¹H do composto **3I** em CDCl₃ a 400 MHz

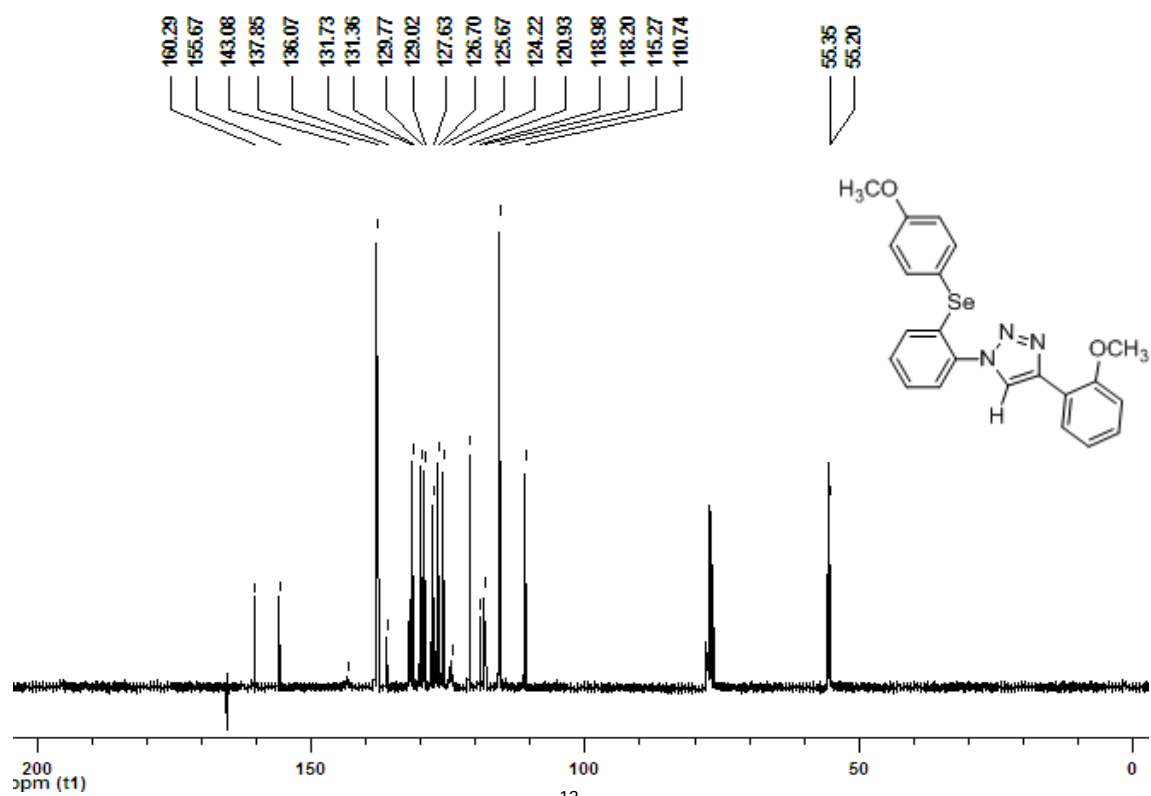


Figura 32: Espectro de RMN ¹³C do composto **3I** em CDCl₃ a 100 MHz

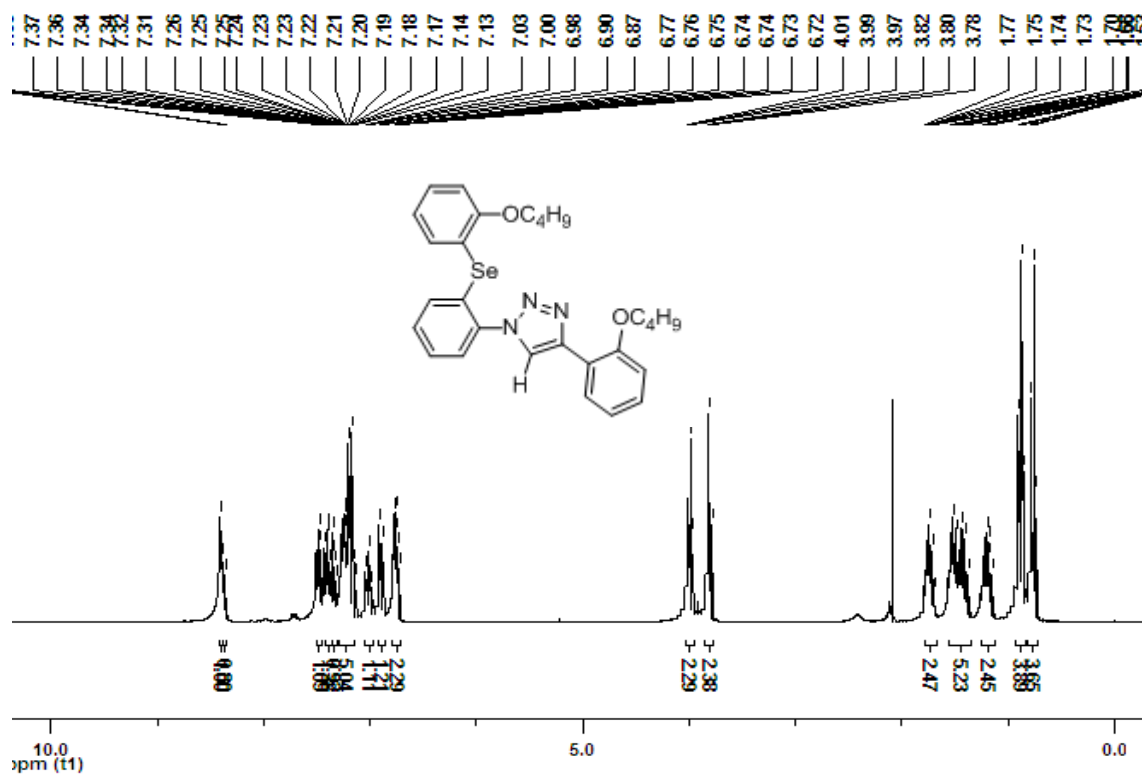


Figura 33: Espectro de RMN ¹H do composto **3m** em CDCl₃ a 400 MHz

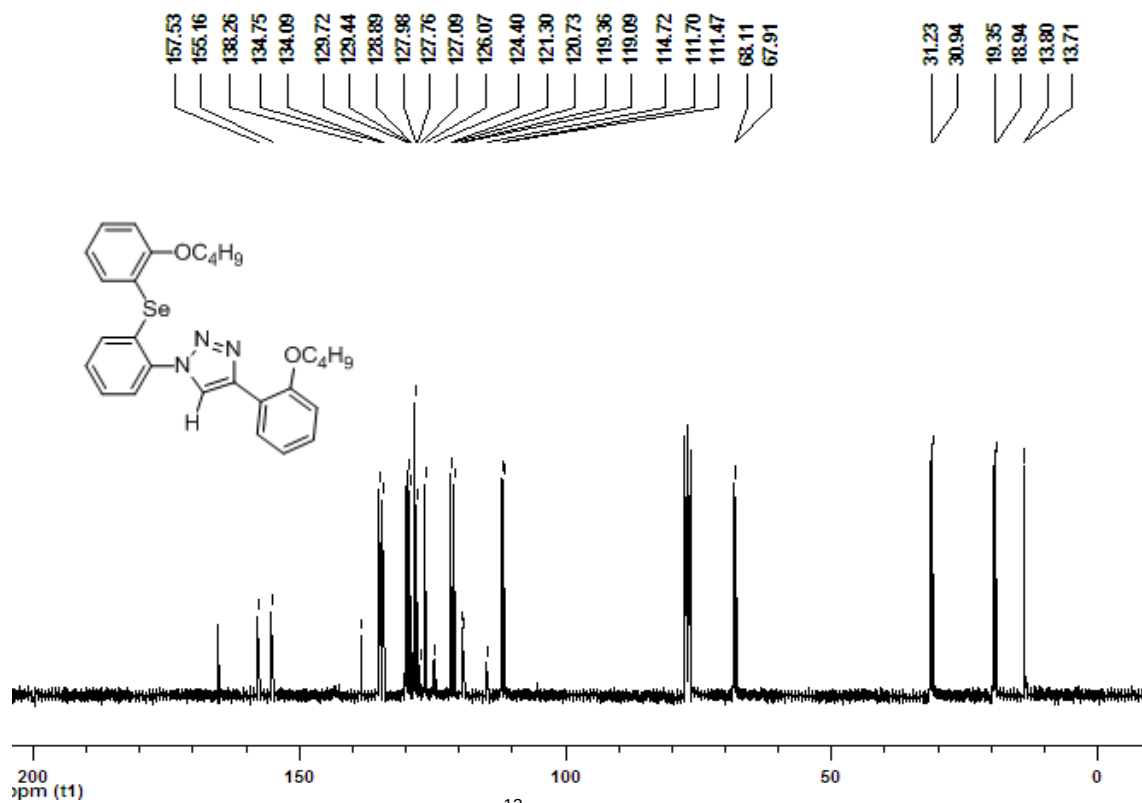


Figura 34: Espectro de RMN ¹³C do composto **3m** em CDCl₃ a 100 MHz

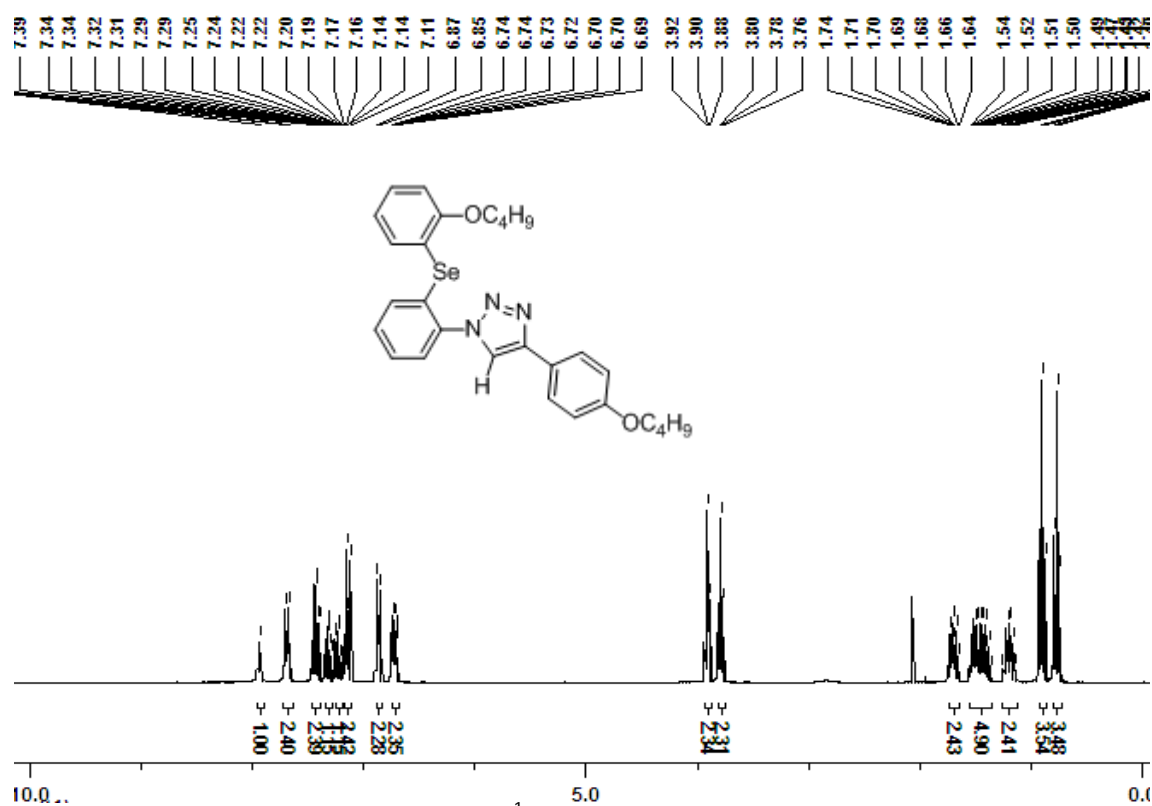


Figura 35: Espectro de RMN ¹H do composto **3n** em CDCl₃ a 400 MHz

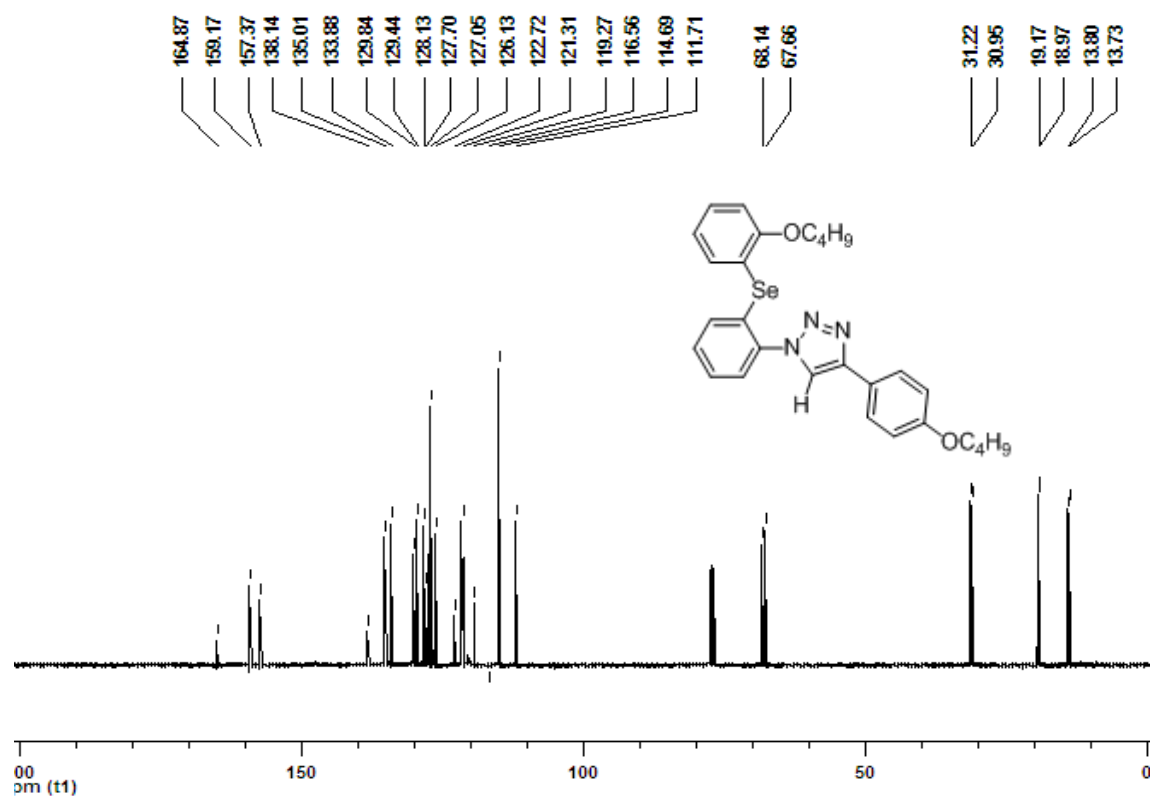
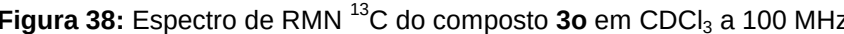
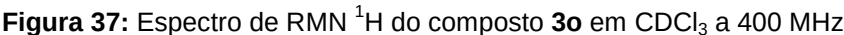


Figura 36: Espectro de RMN ¹³C do composto **3n** em CDCl₃ a 100 MHz



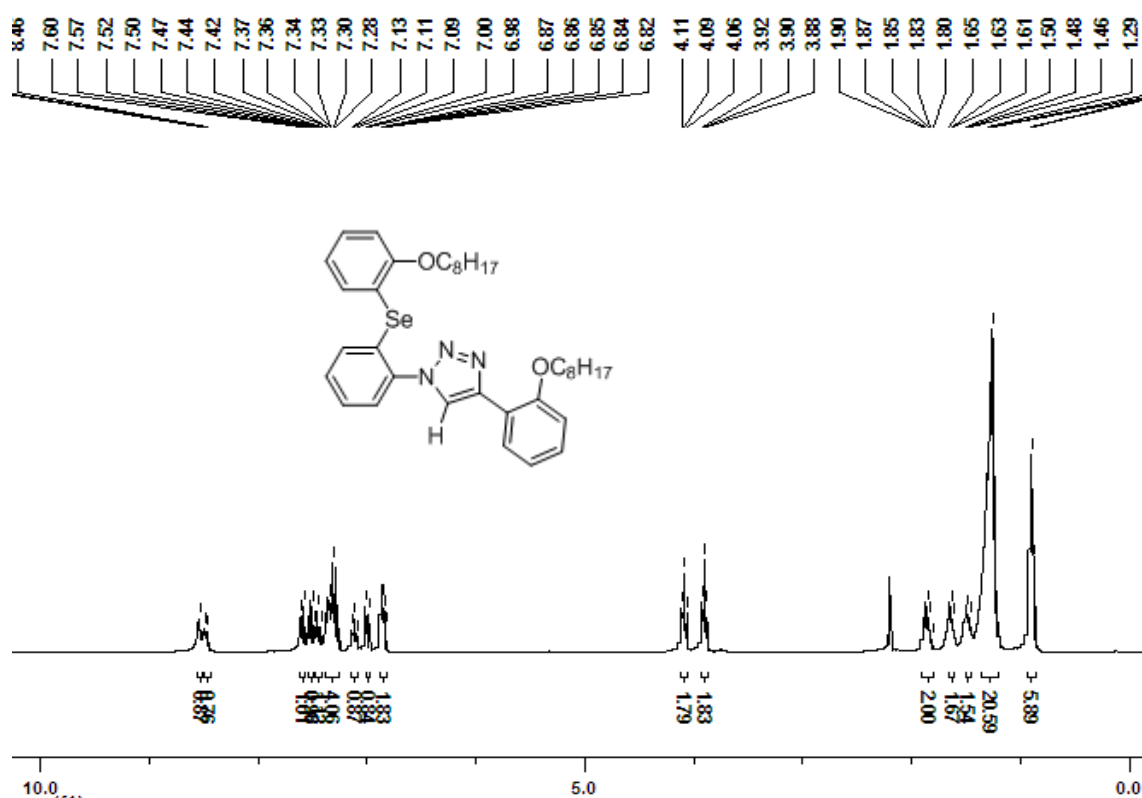


Figura 39: Espectro de RMN ¹H do composto **3p** em CDCl₃ a 400 MHz

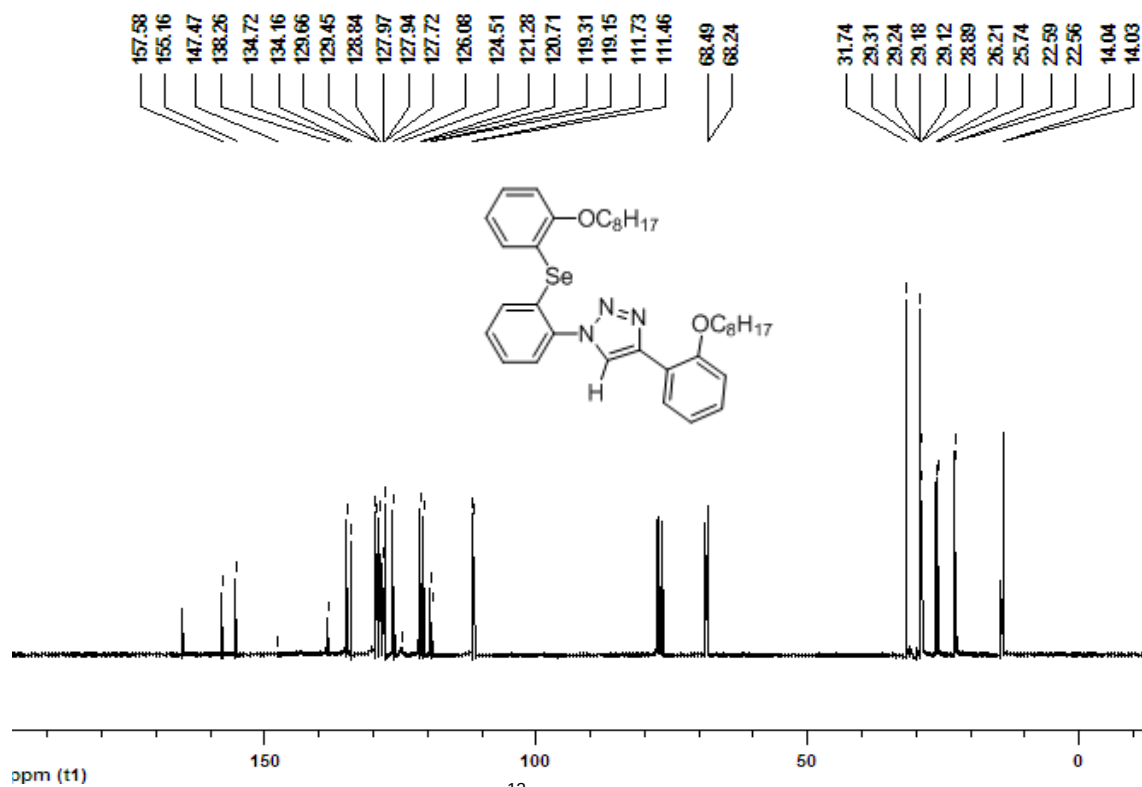


Figura 40: Espectro de RMN ¹³C do composto **3p** em CDCl₃ a 100 MHz

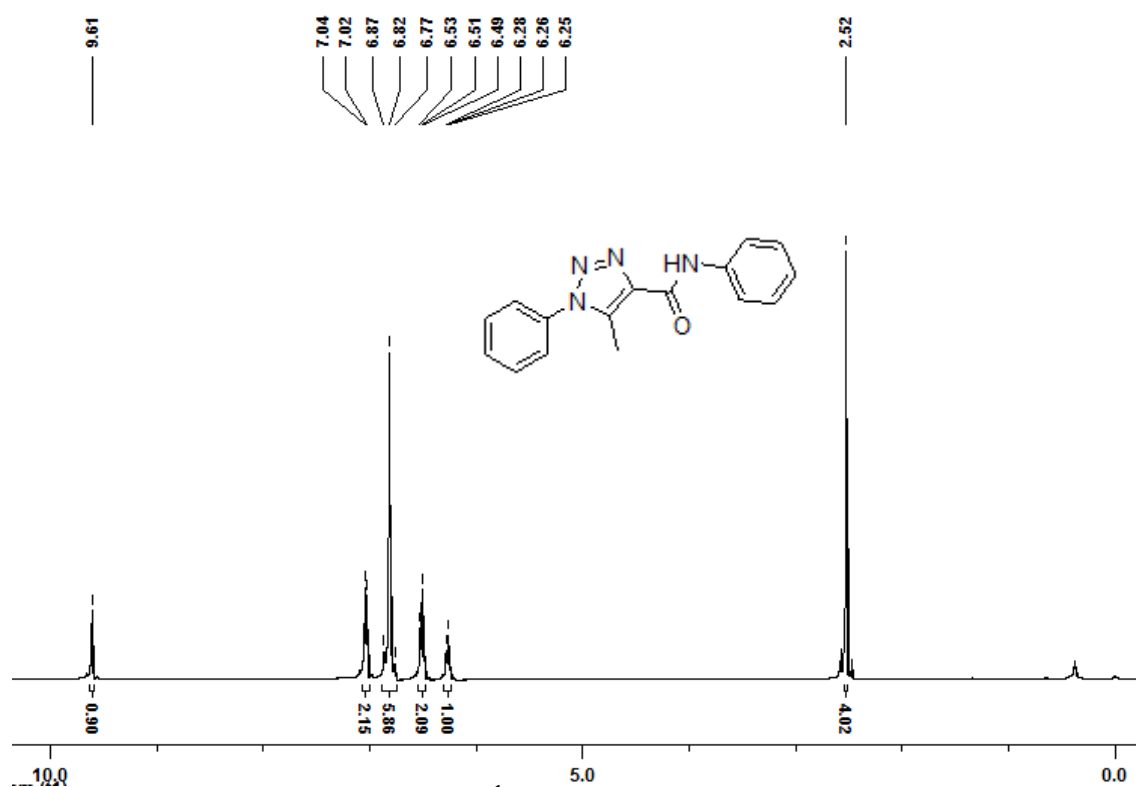


Figura 41: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6a** em DMSO-*d*₆

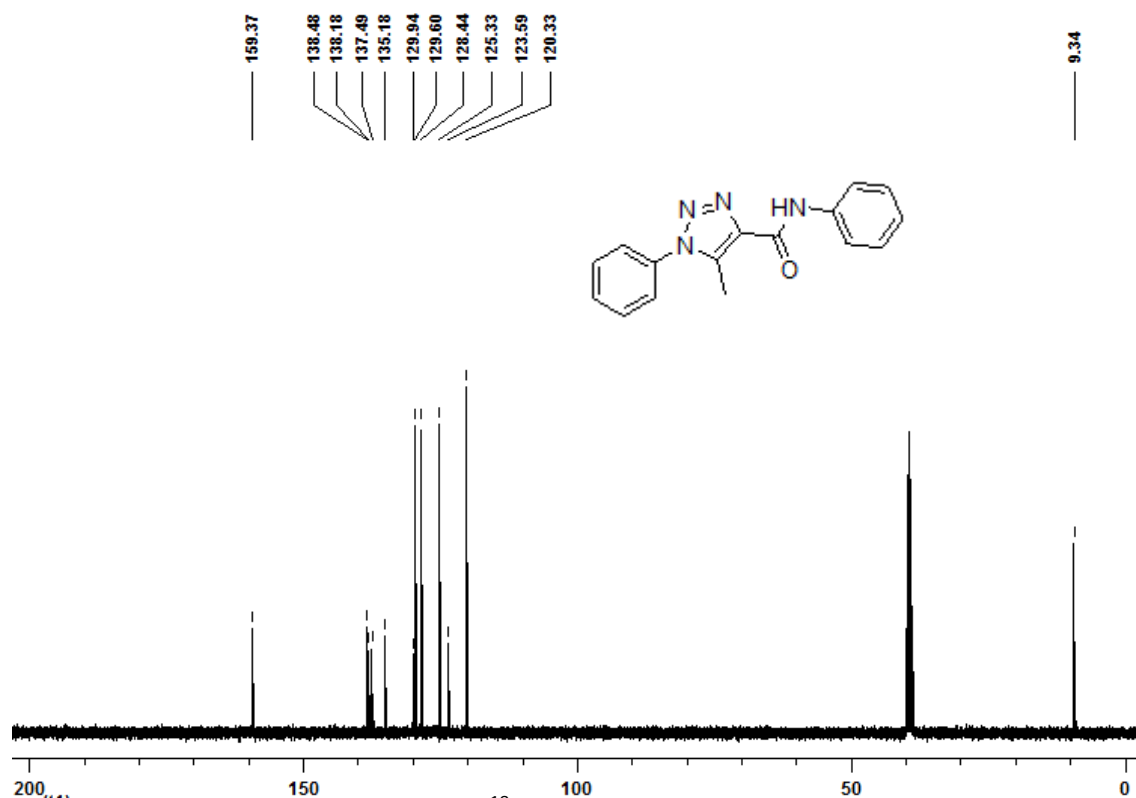


Figura 42: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6a** em DMSO-*d*₆

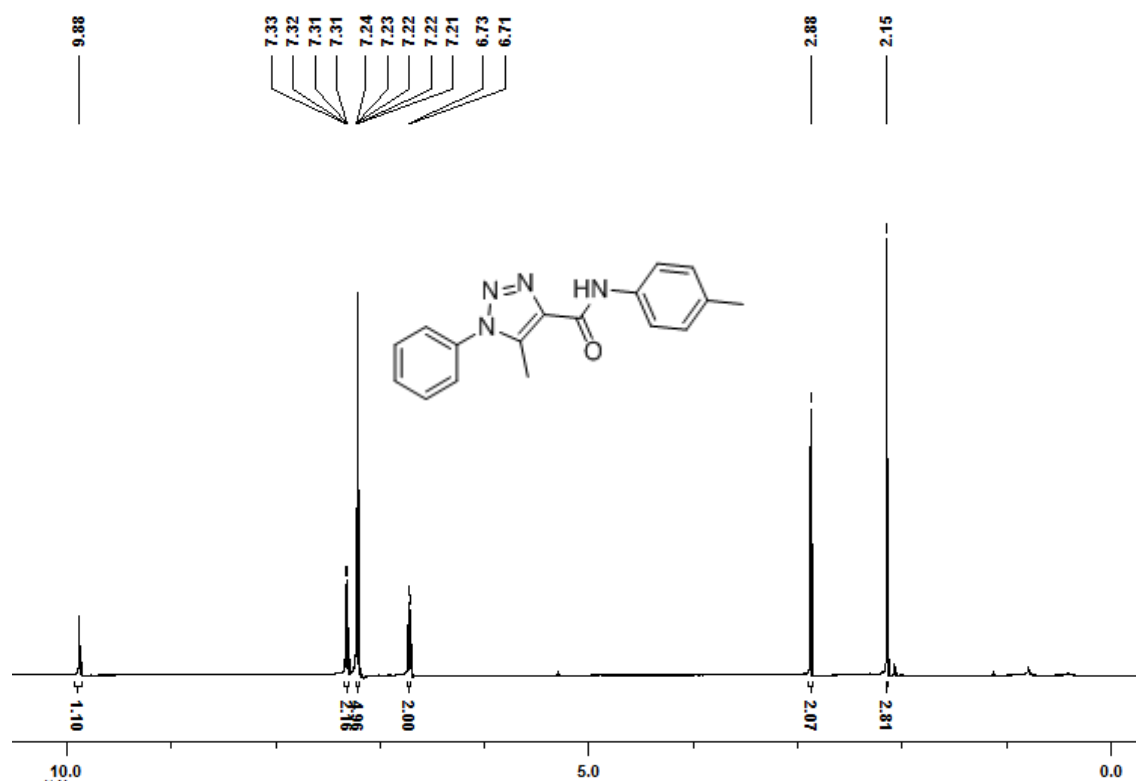


Figura 43: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6b** em DMSO-*d*₆

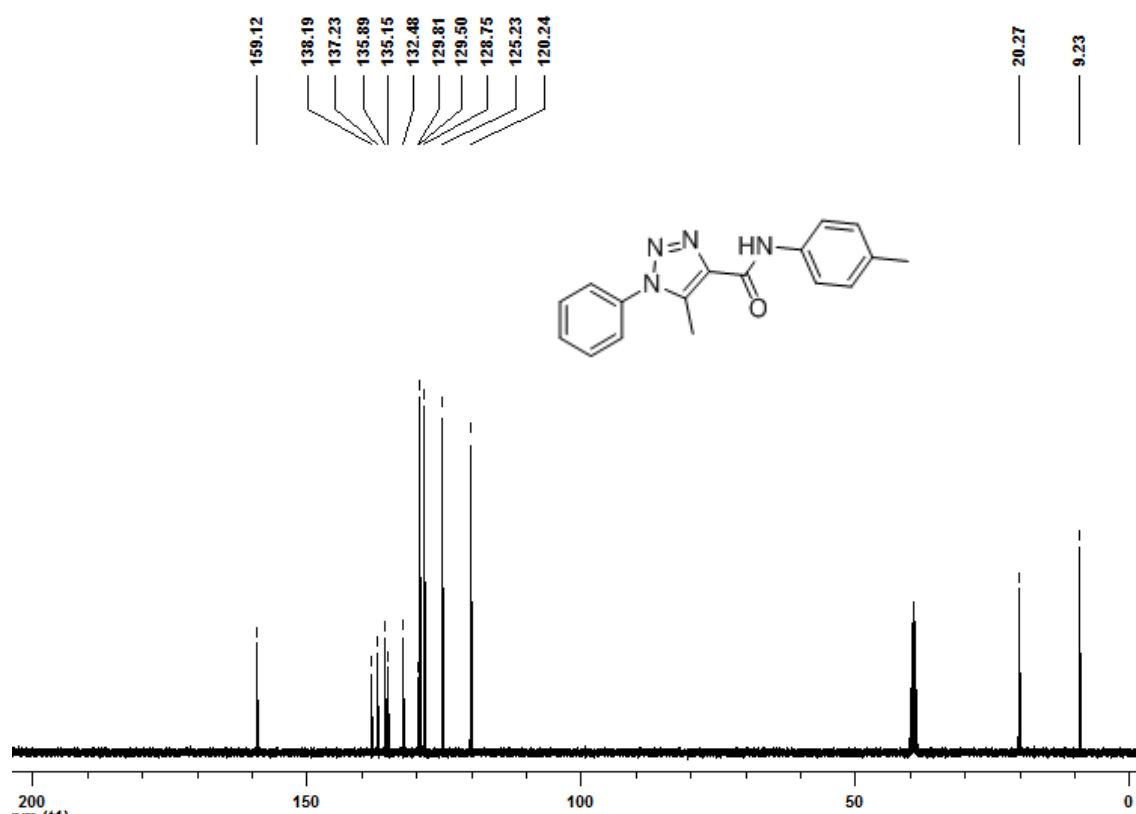


Figura 44: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6b** em DMSO-*d*₆

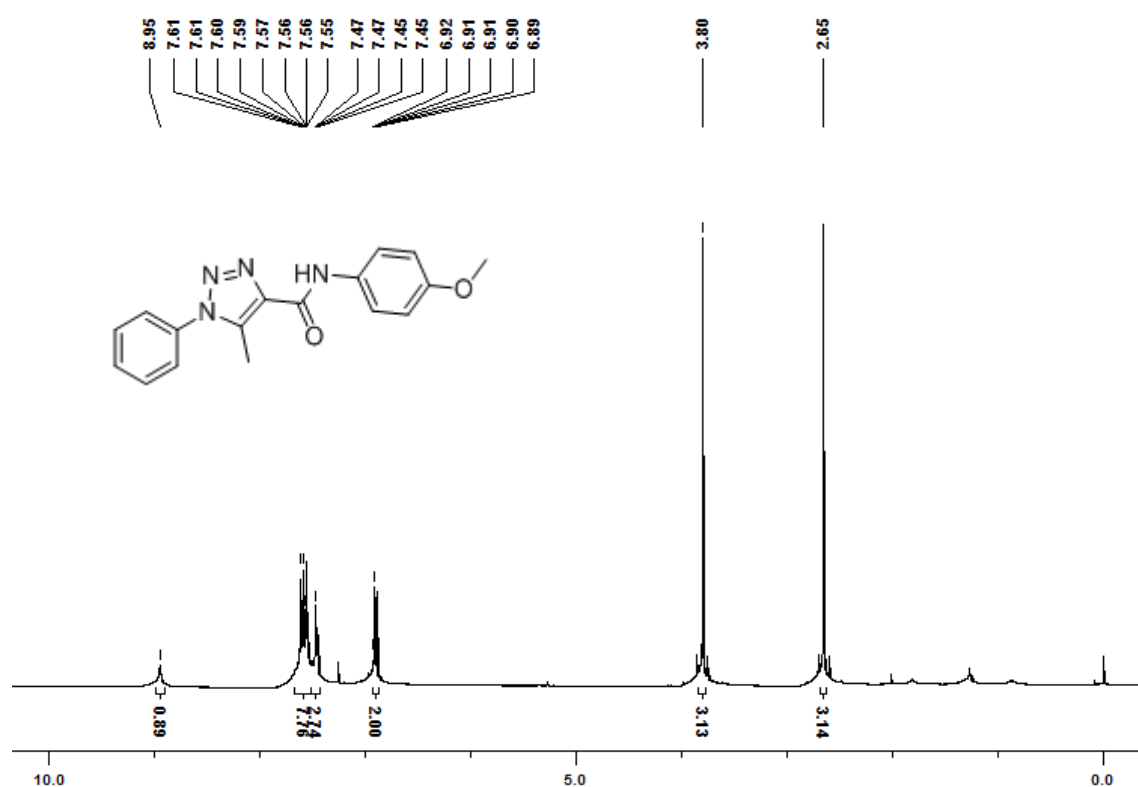


Figura 45: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6c** em CDCl₃

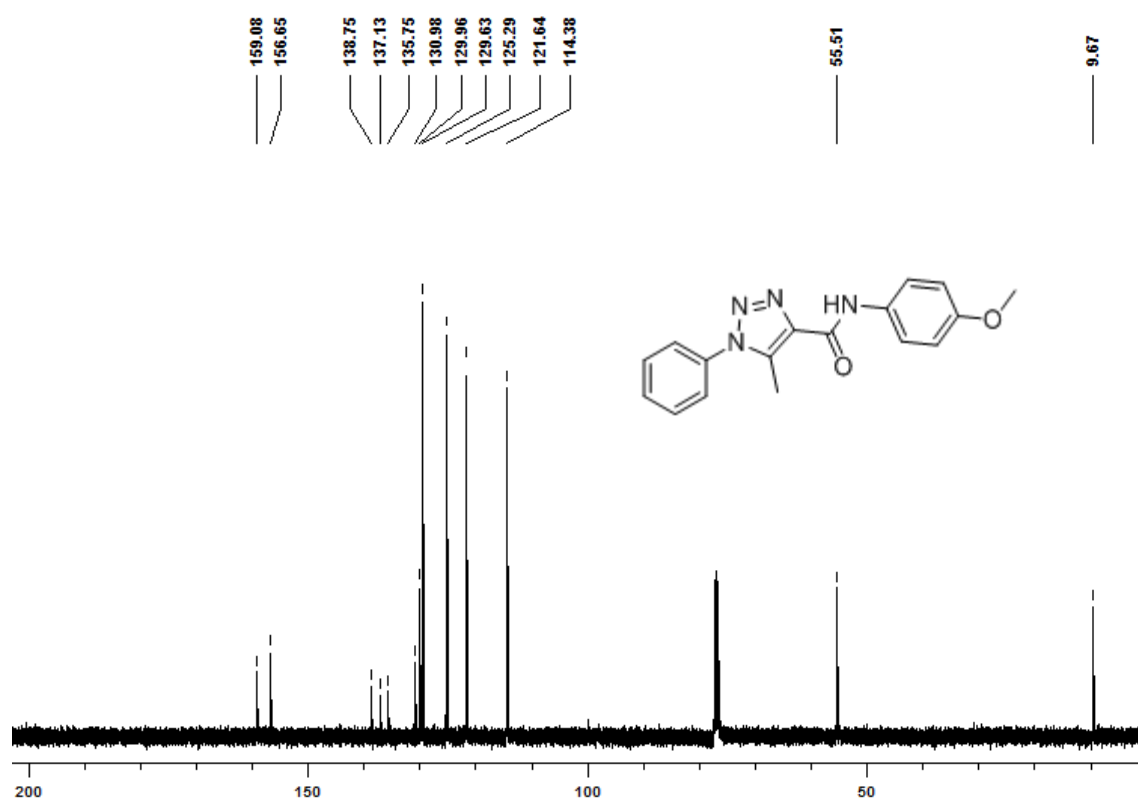


Figura 46: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6c** em CDCl₃

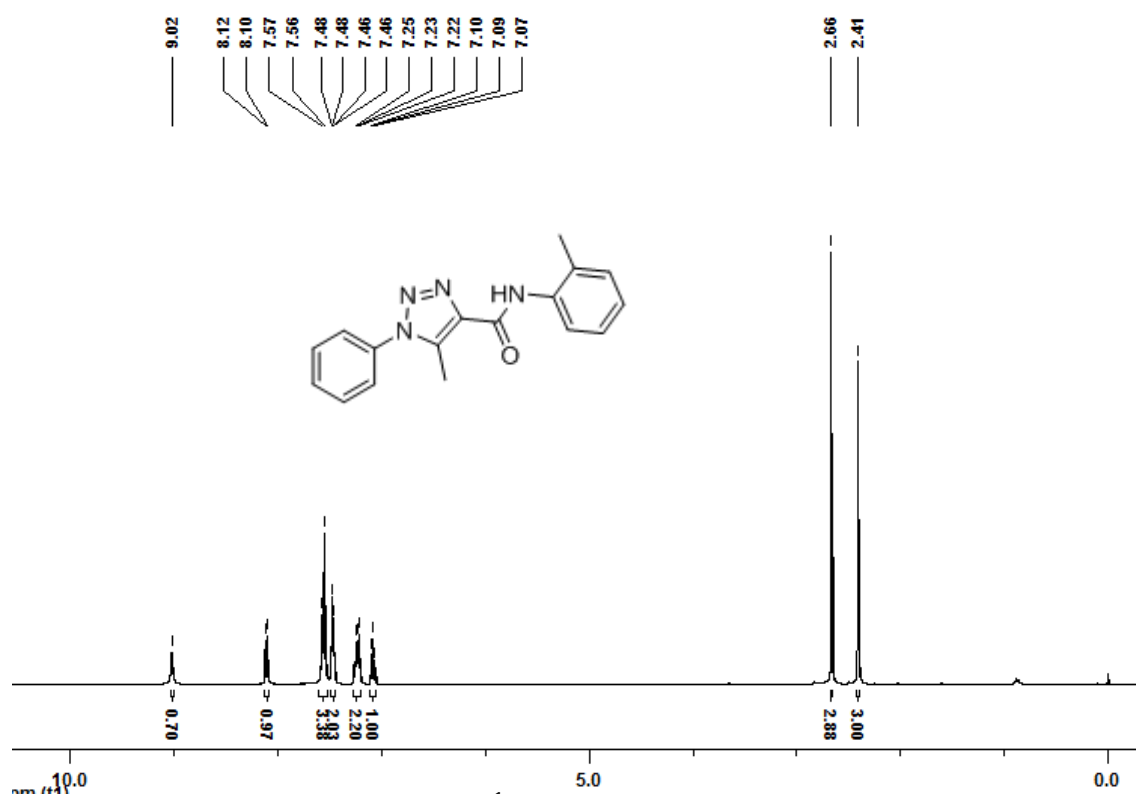


Figura 47: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6d** em DMSO-*d*₆

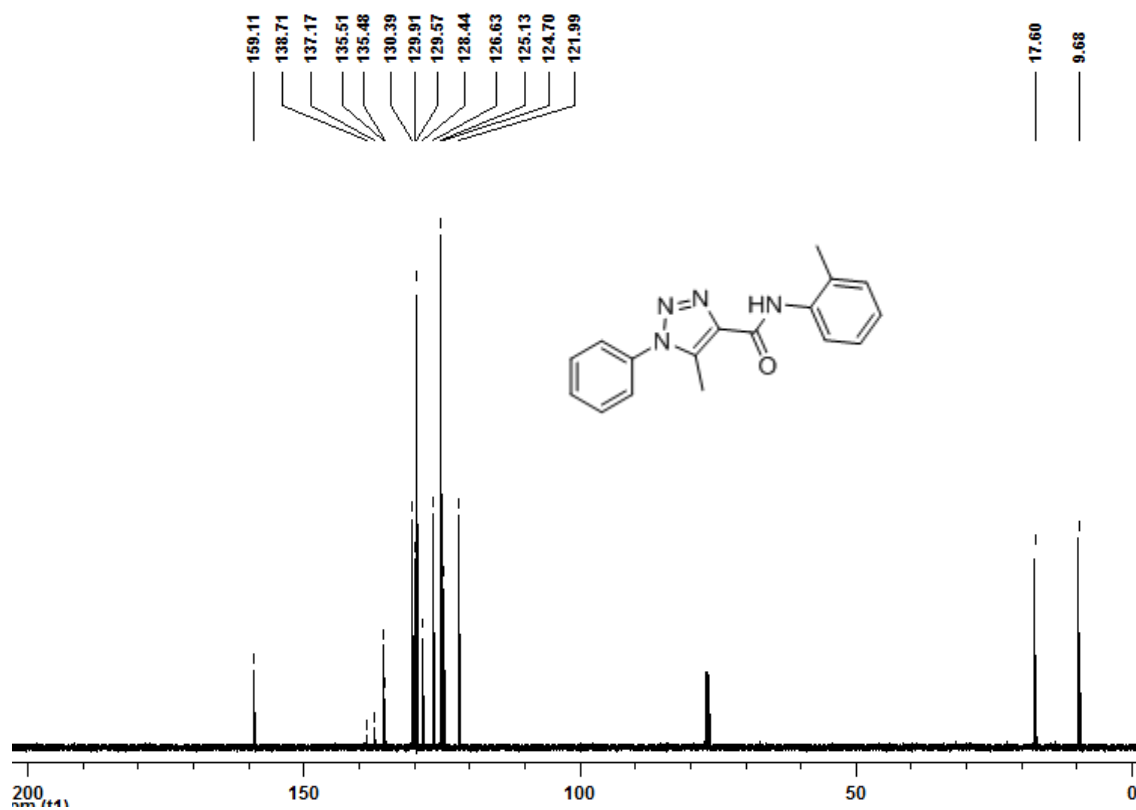


Figura 48: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6d** em DMSO-*d*₆

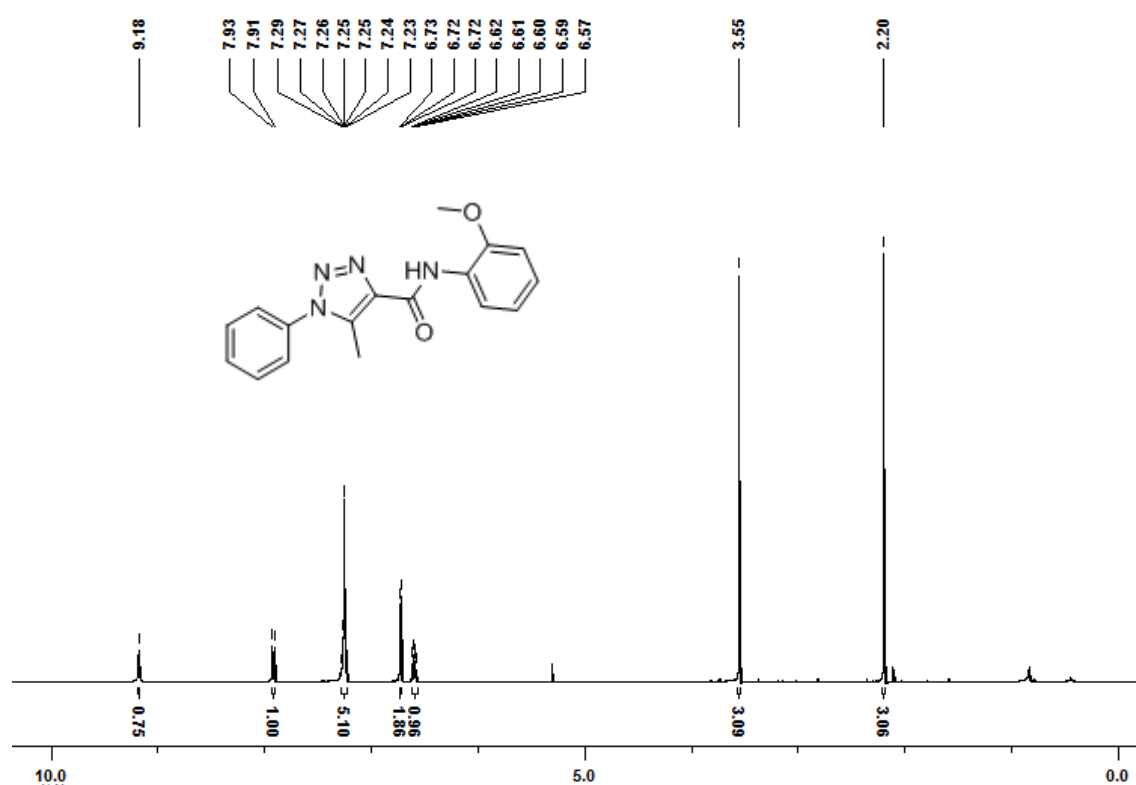


Figura 49: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6e** em DMSO-*d*₆

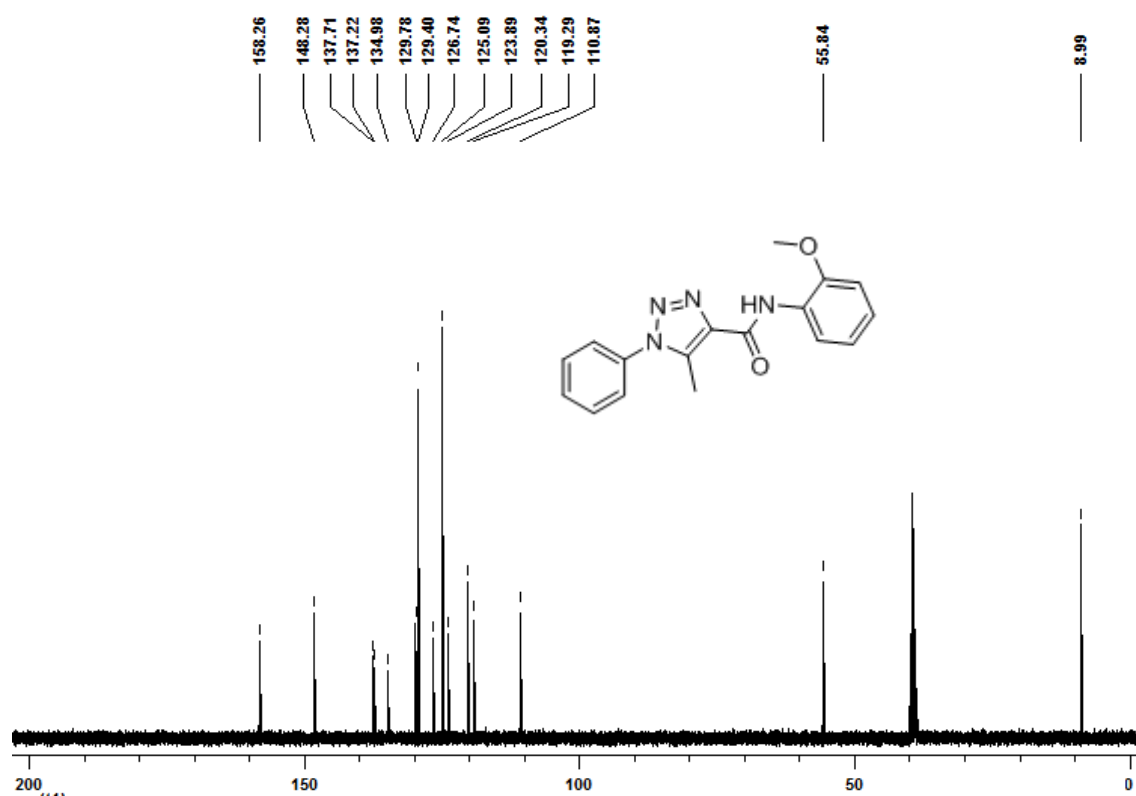


Figura 50: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6e** em DMSO-*d*₆

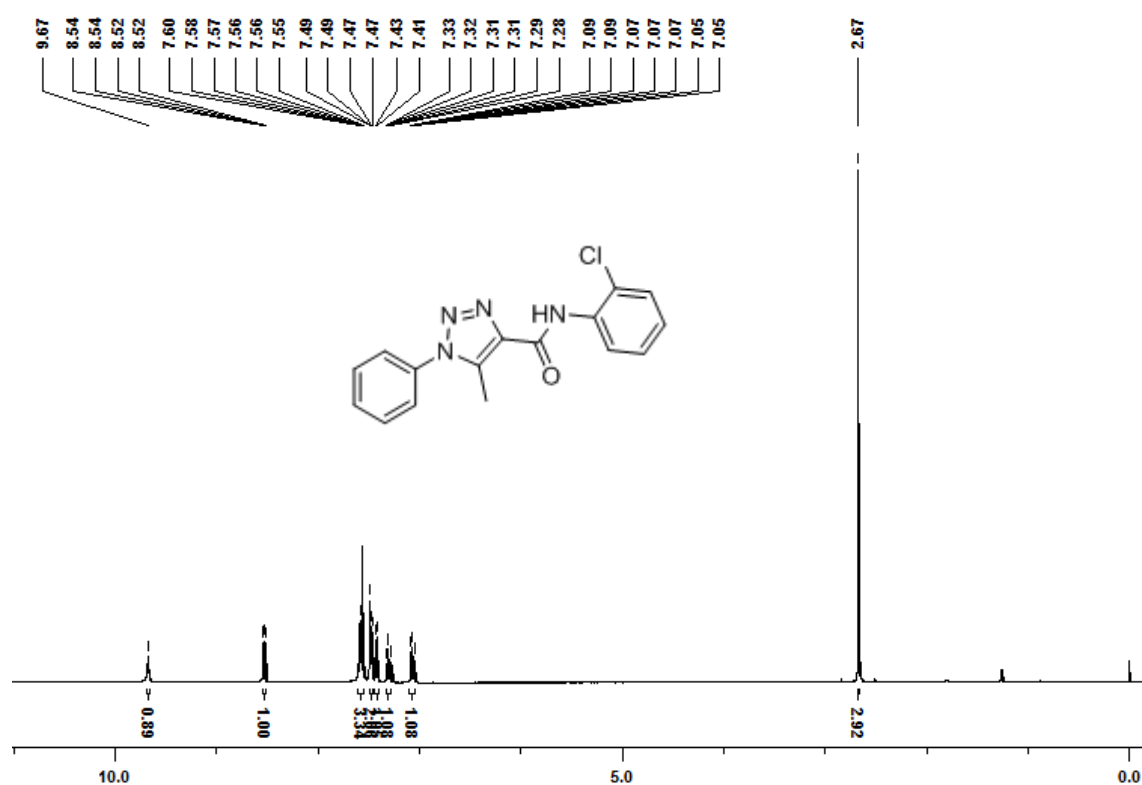


Figura 51: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6f** em CDCl₃

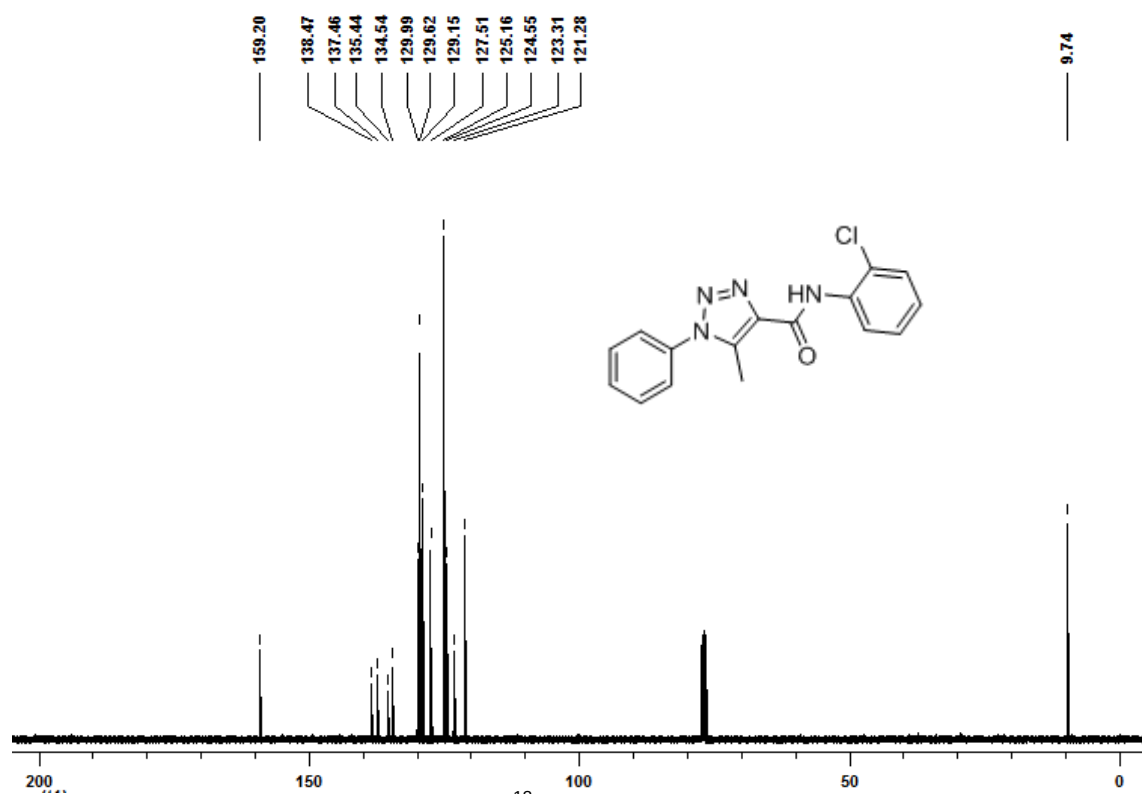


Figura 52: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6f** em CDCl₃

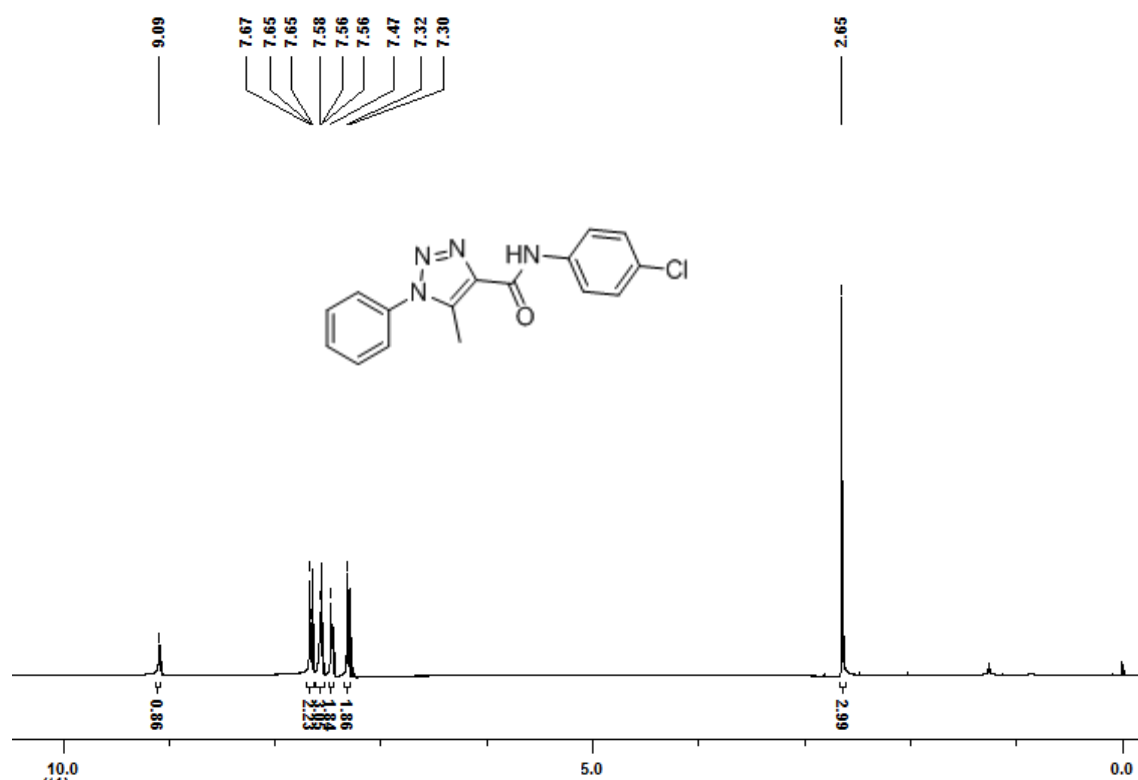


Figura 53: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6g** em CDCl₃

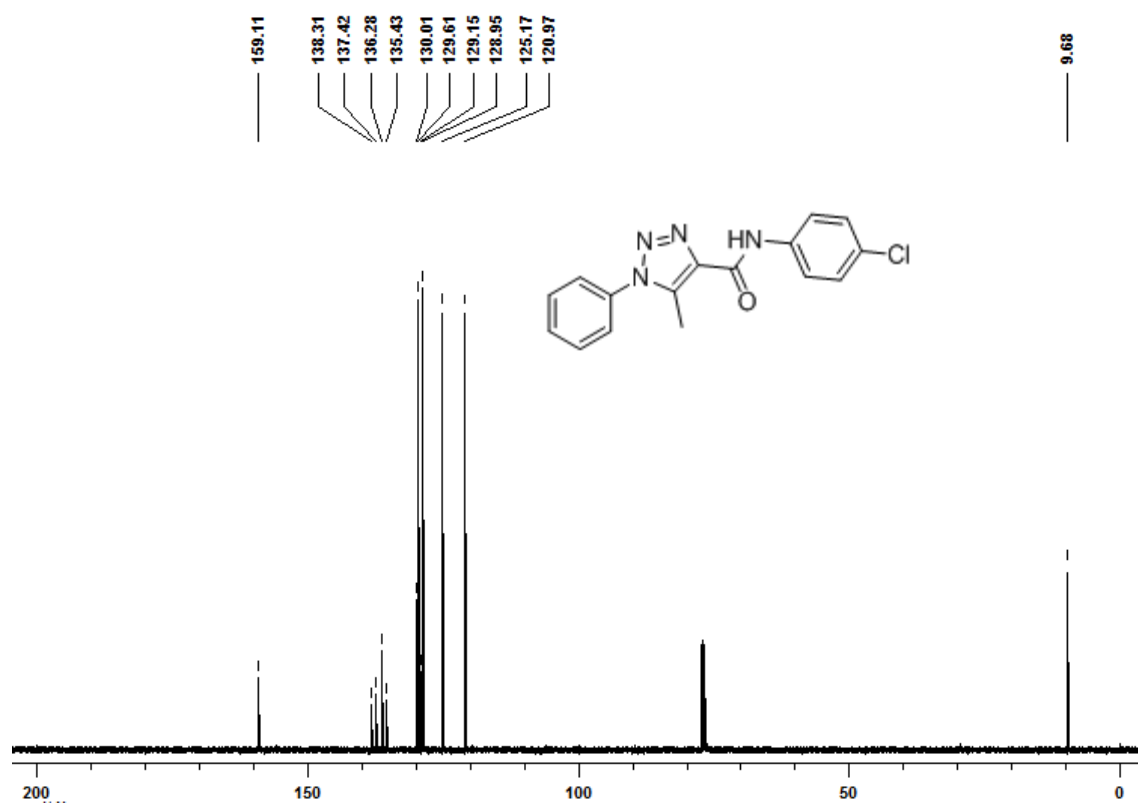


Figura 54: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6g** em CDCl₃

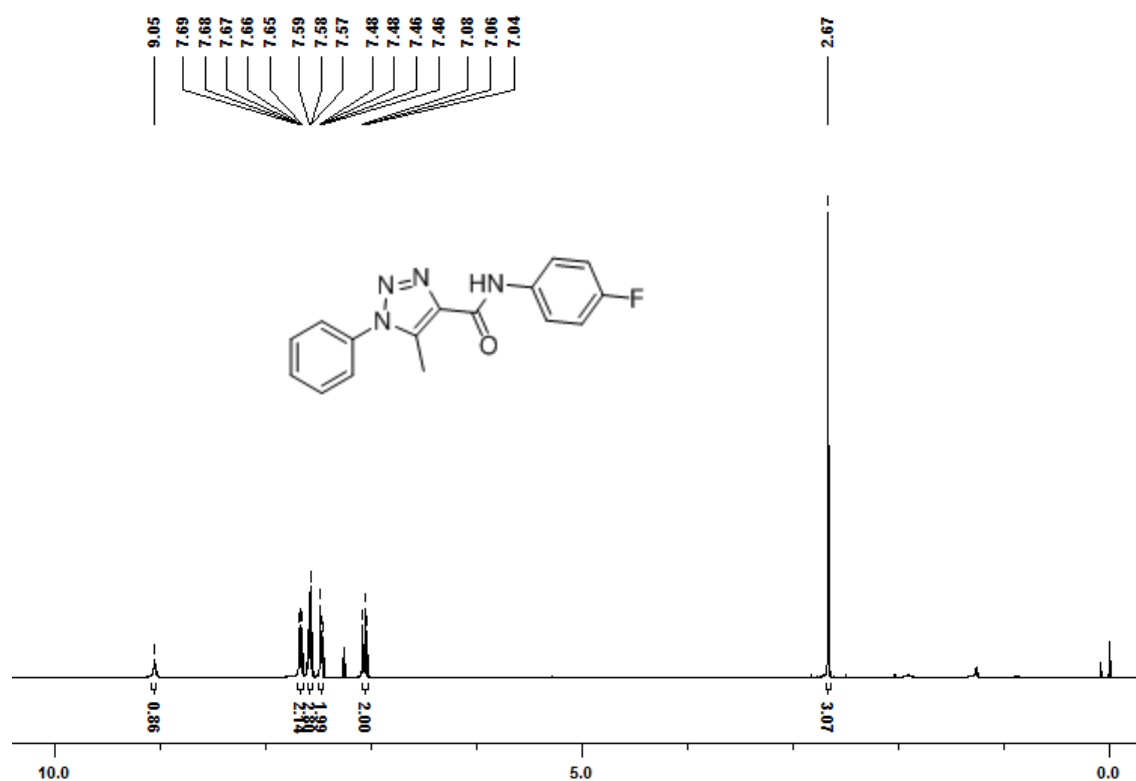


Figura 55: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6h** em CDCl₃

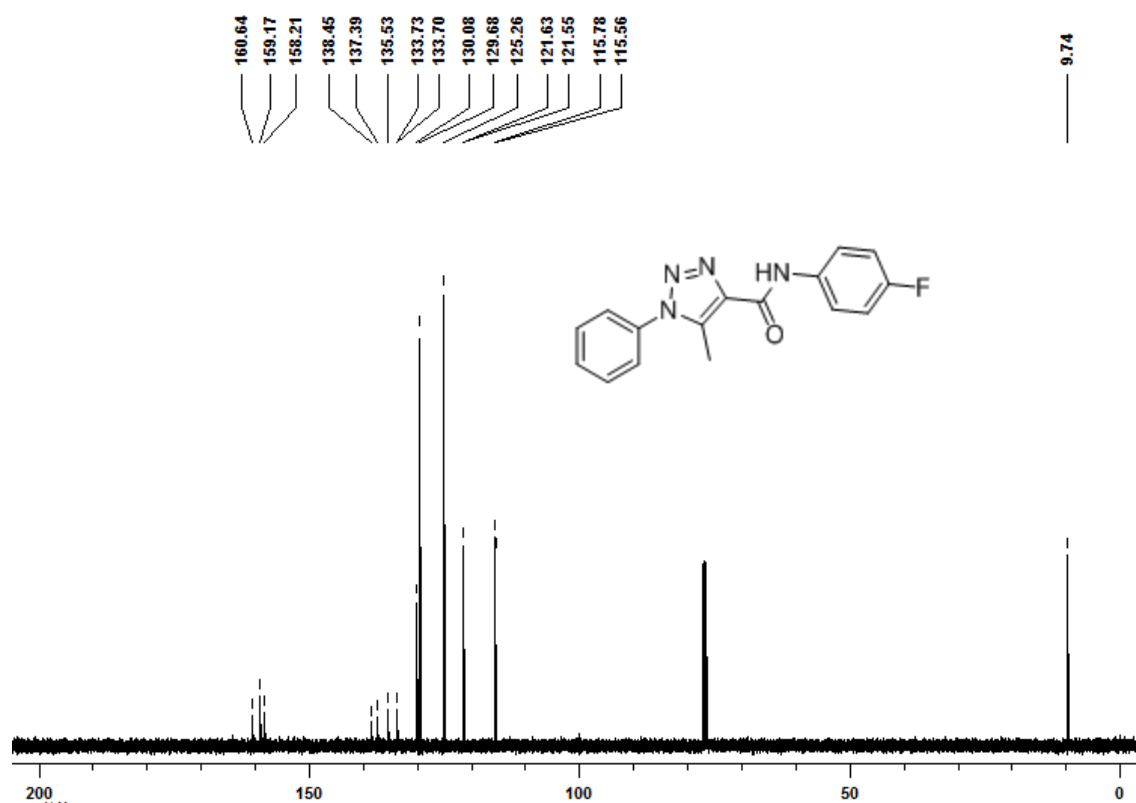


Figura 56: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6h** em CDCl₃

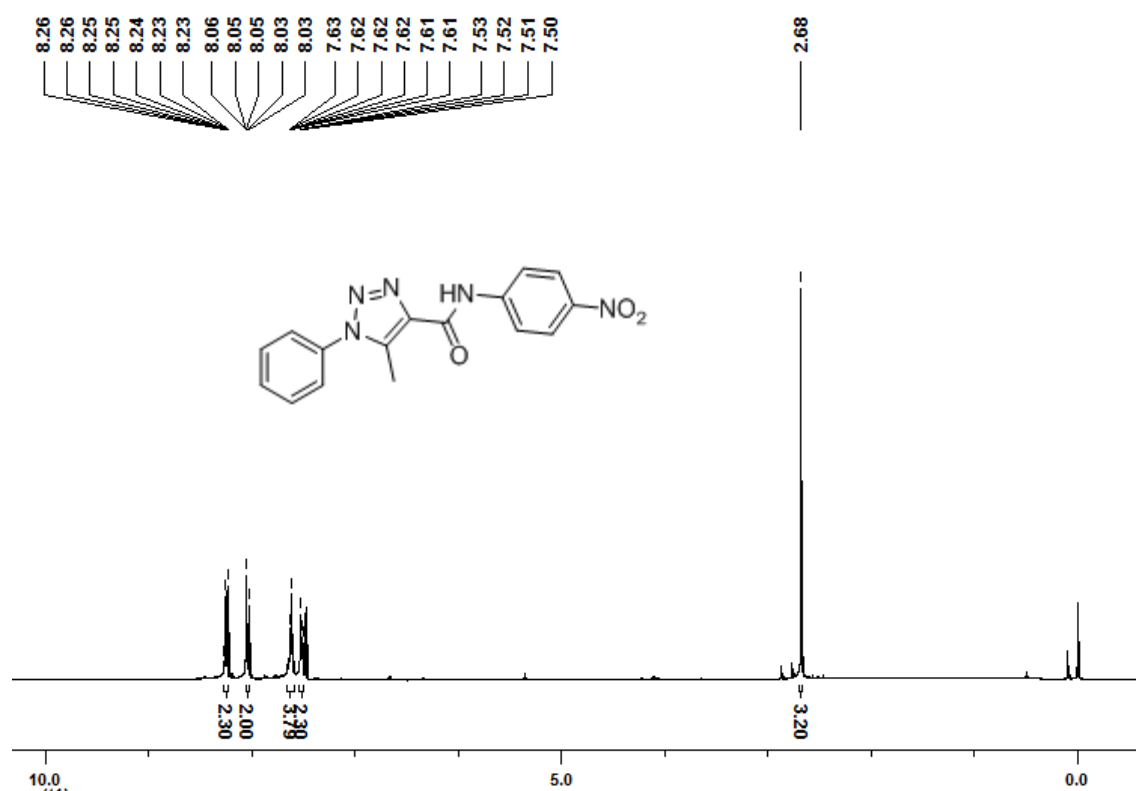


Figura 57: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6i** em CDCl₃

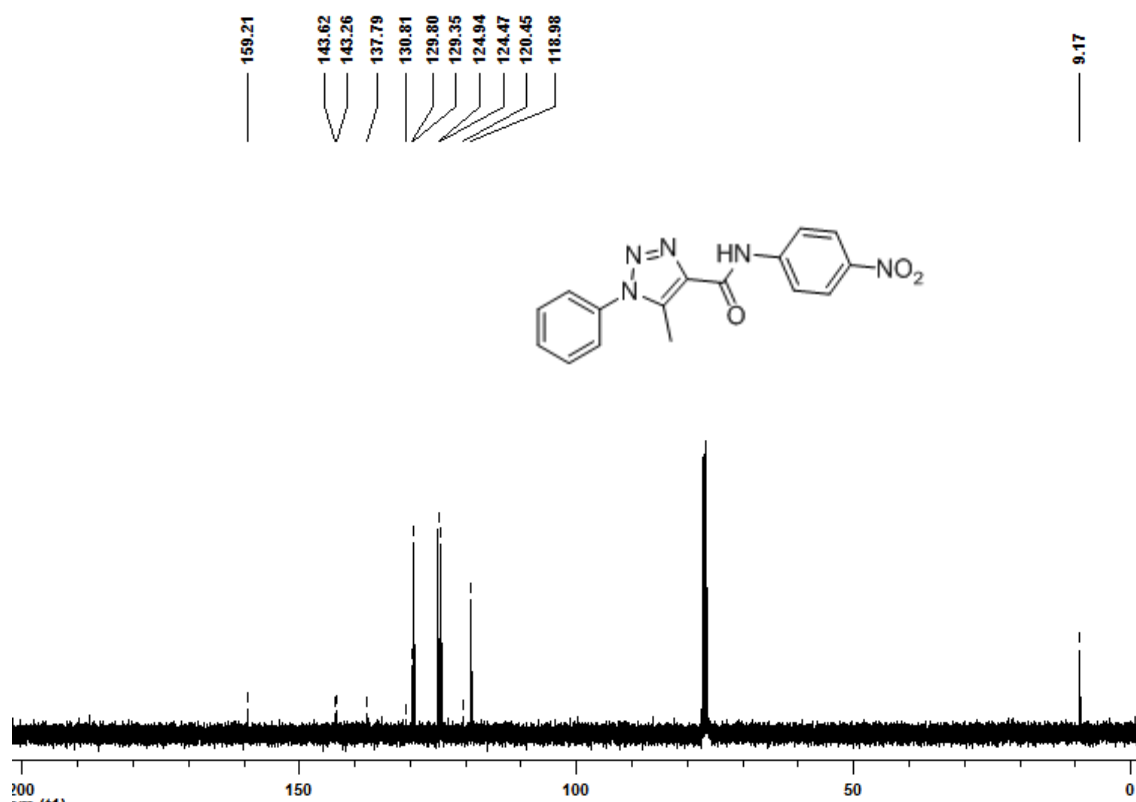


Figura 58: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6i** em CDCl₃

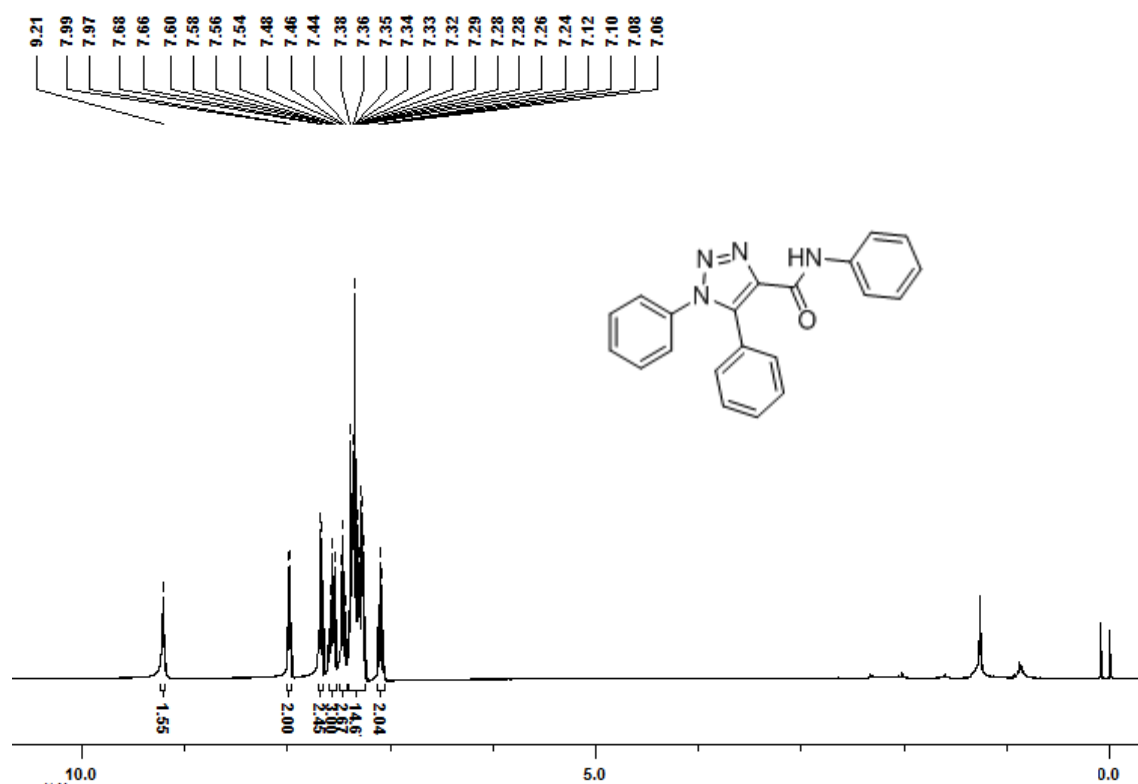


Figura 59: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6j** em CDCl₃

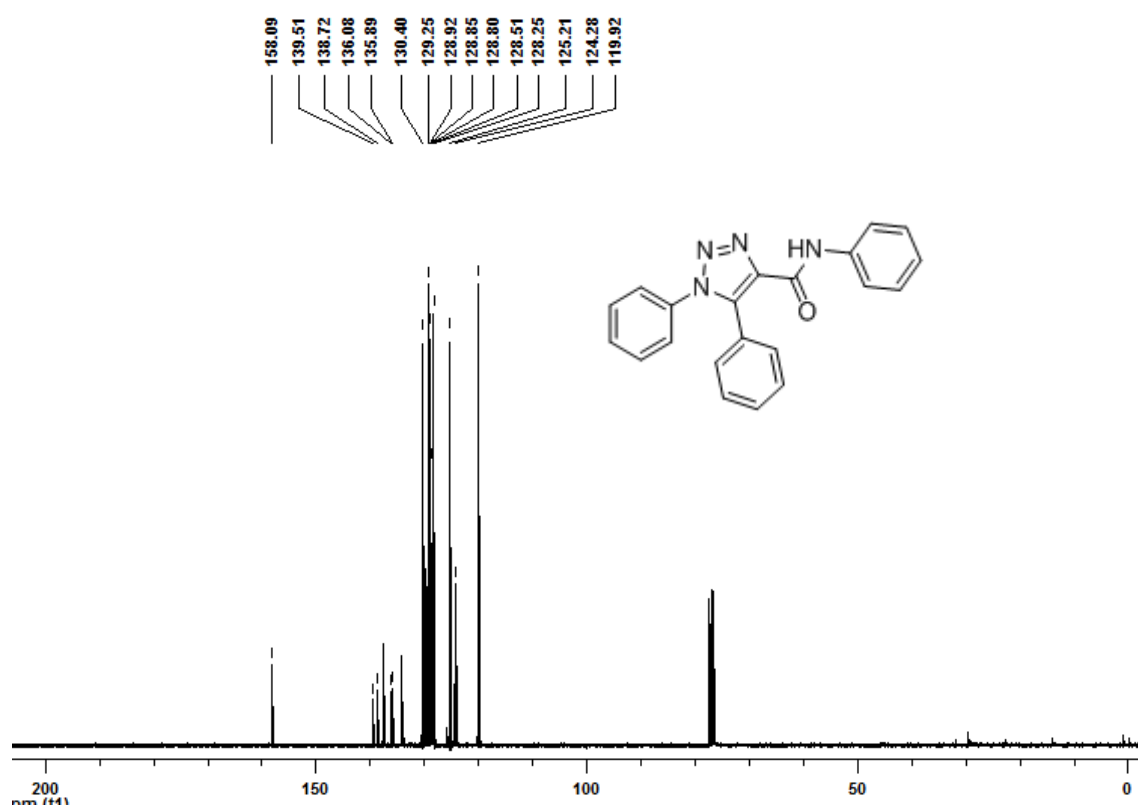


Figura 60: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6j** em CDCl₃

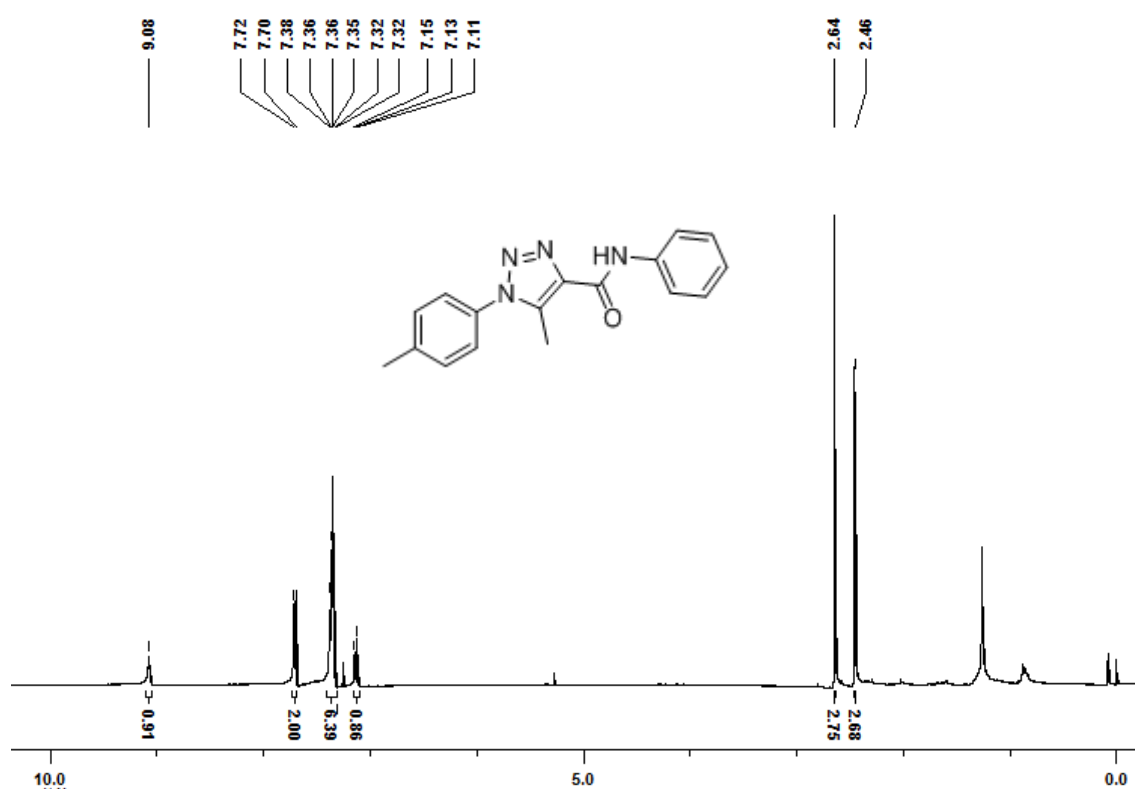


Figura 61: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6k** em CDCl₃

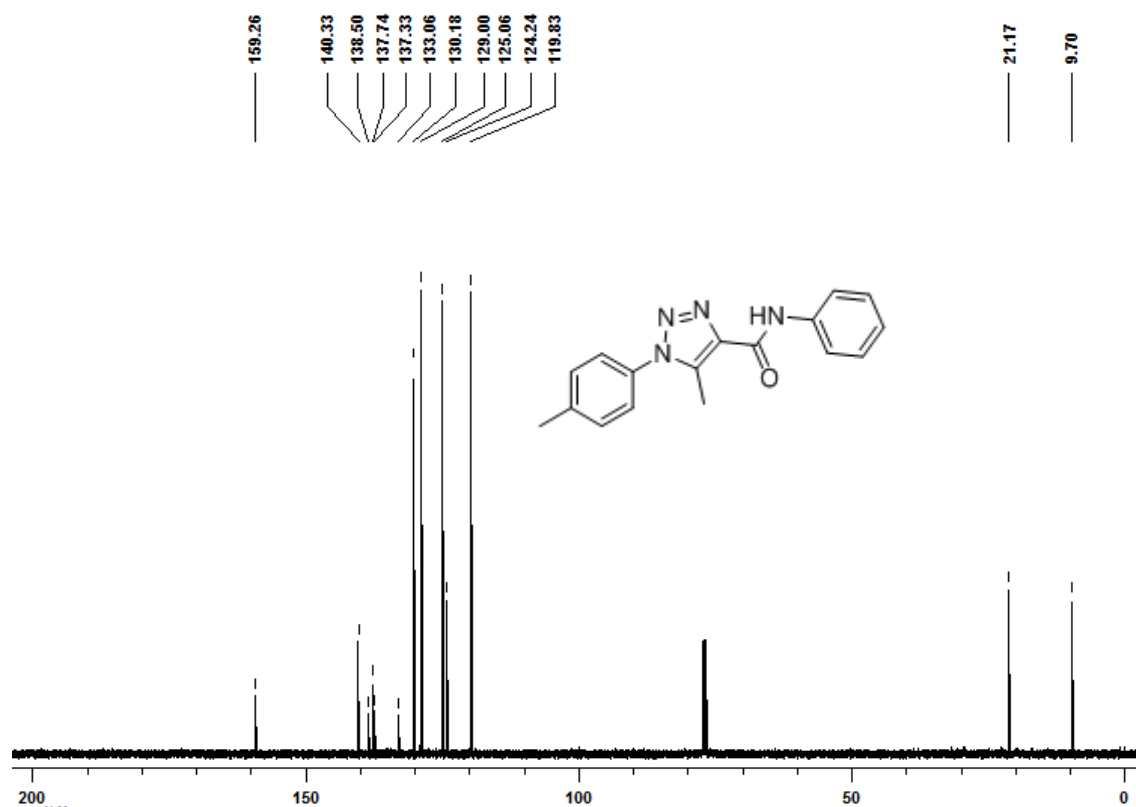


Figura 62: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6k** em CDCl₃

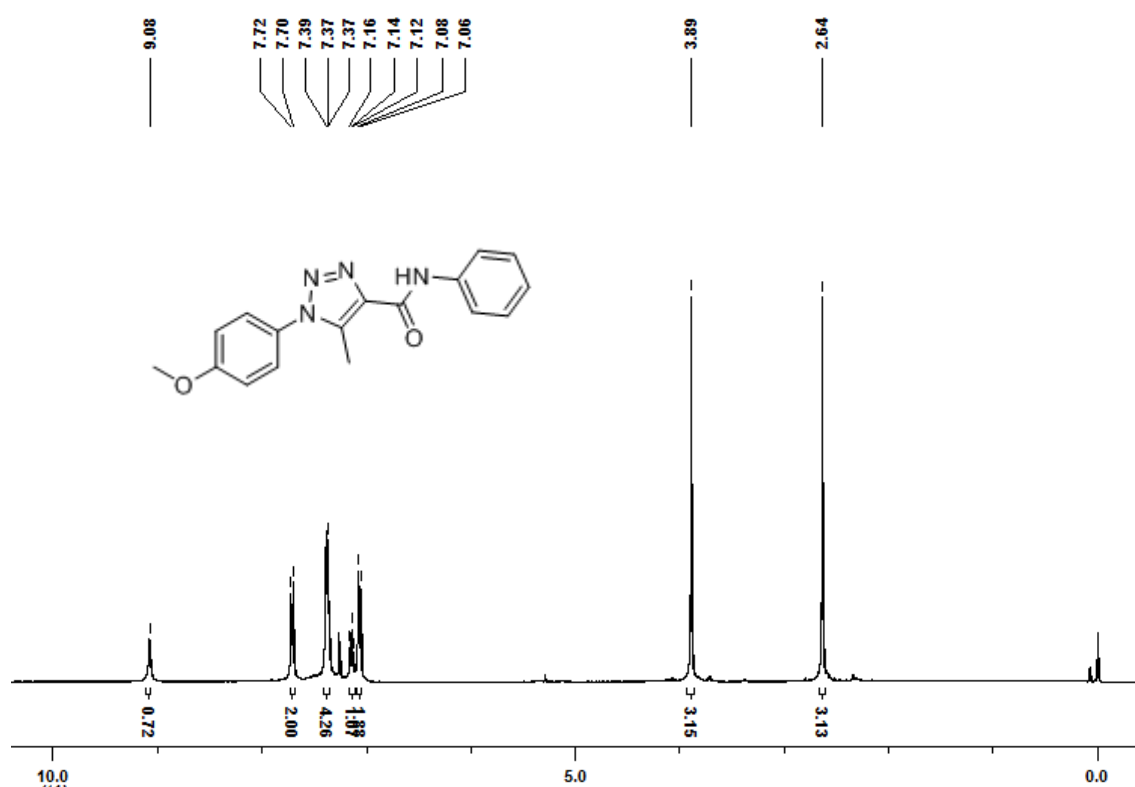


Figura 63: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto 6l em CDCl₃

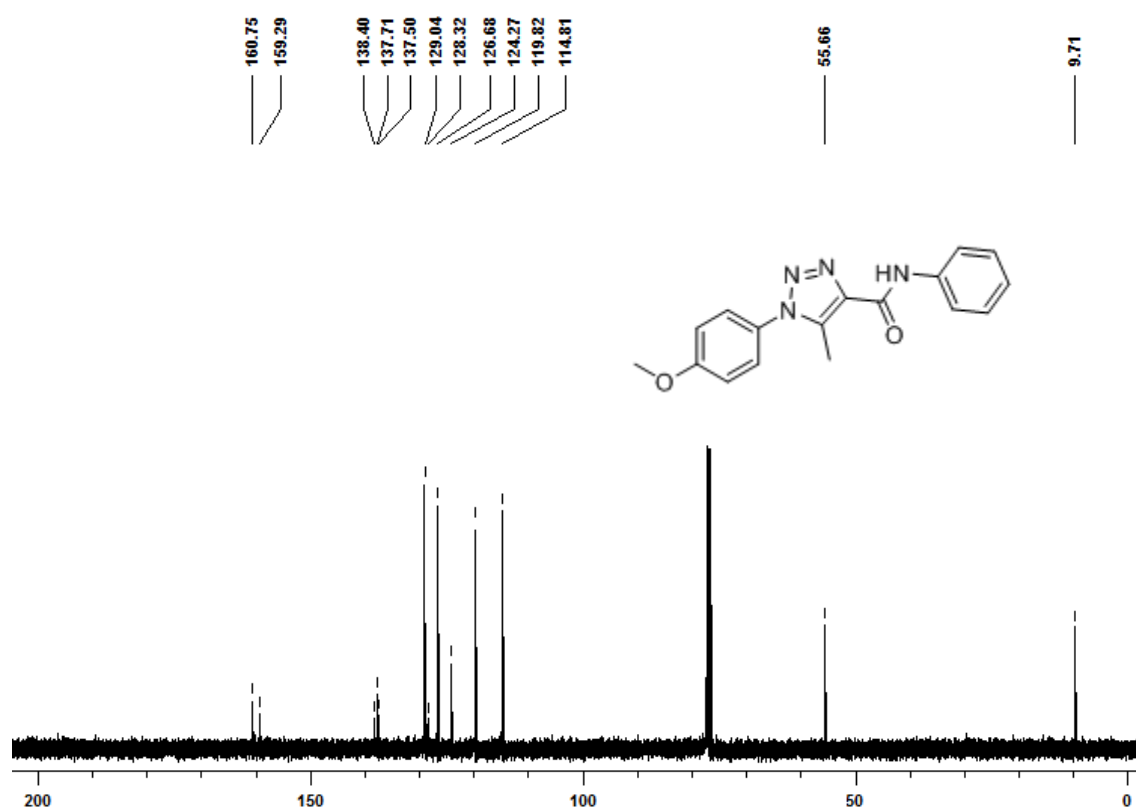


Figura 64: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto 6l em CDCl₃

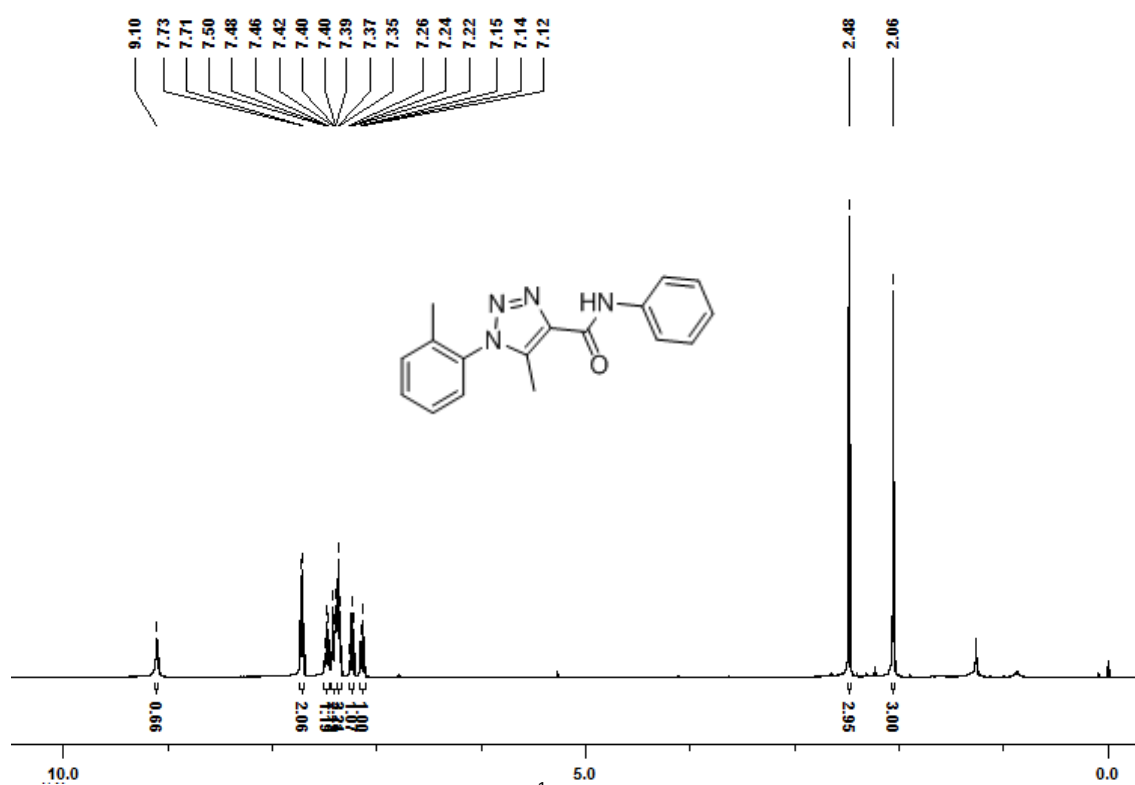


Figura 65: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6m** em CDCl₃

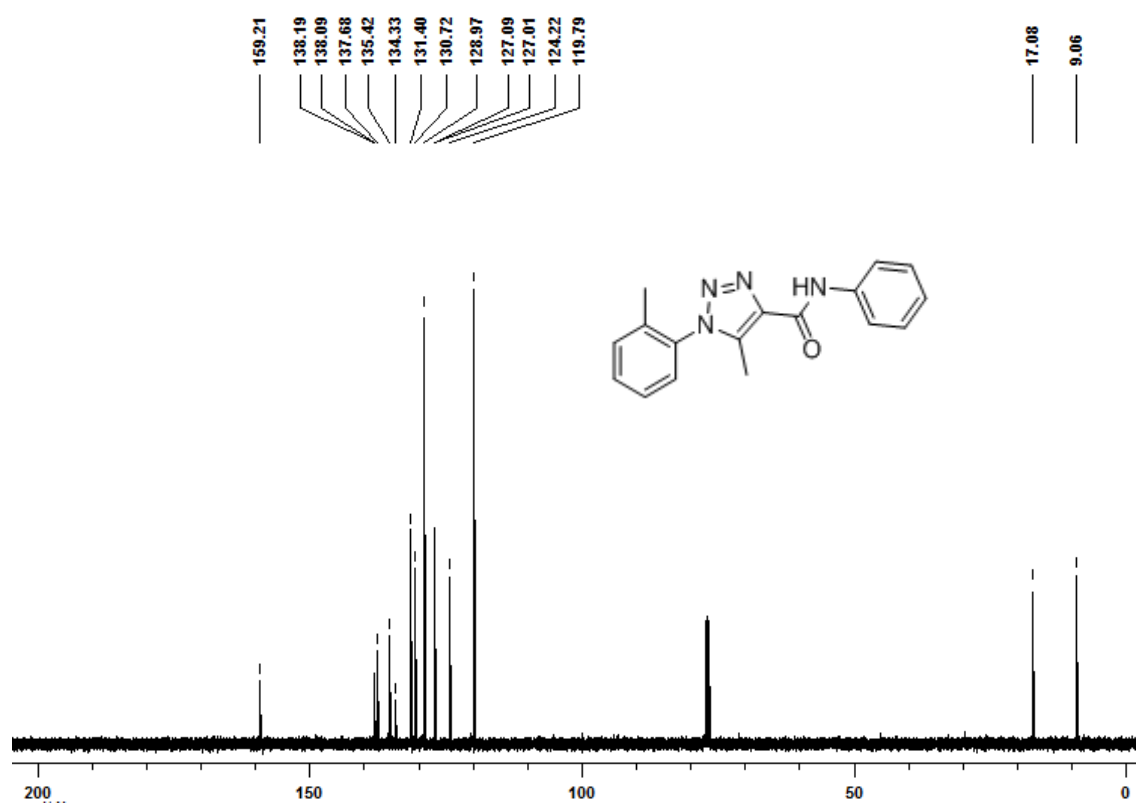


Figura 66: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6m** em CDCl₃

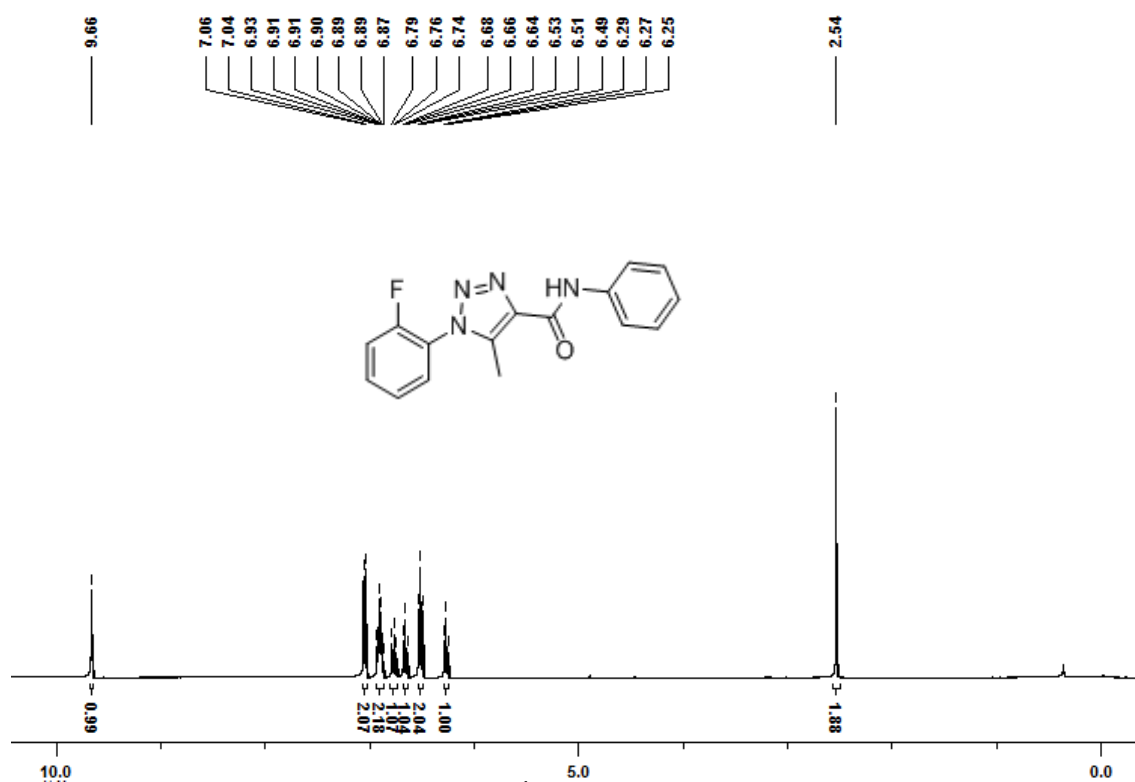


Figura 67: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6n** em DMSO-*d*₆

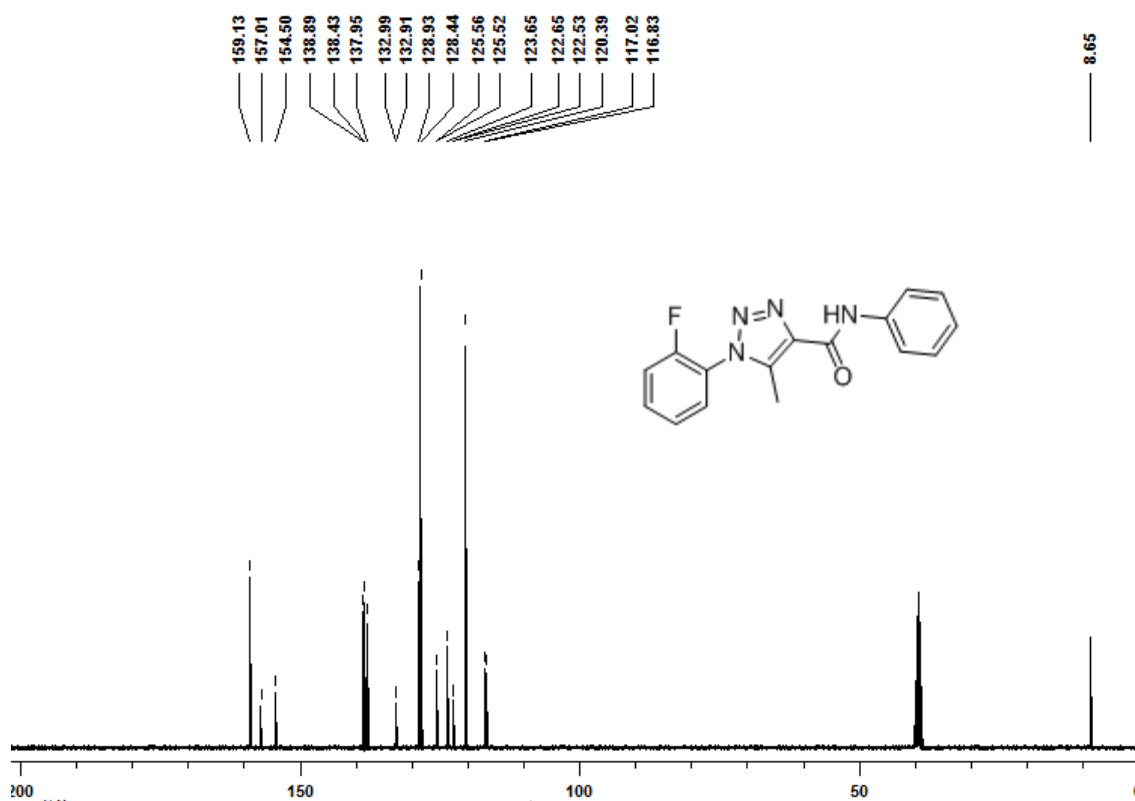


Figura 68: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6n** em DMSO-*d*₆

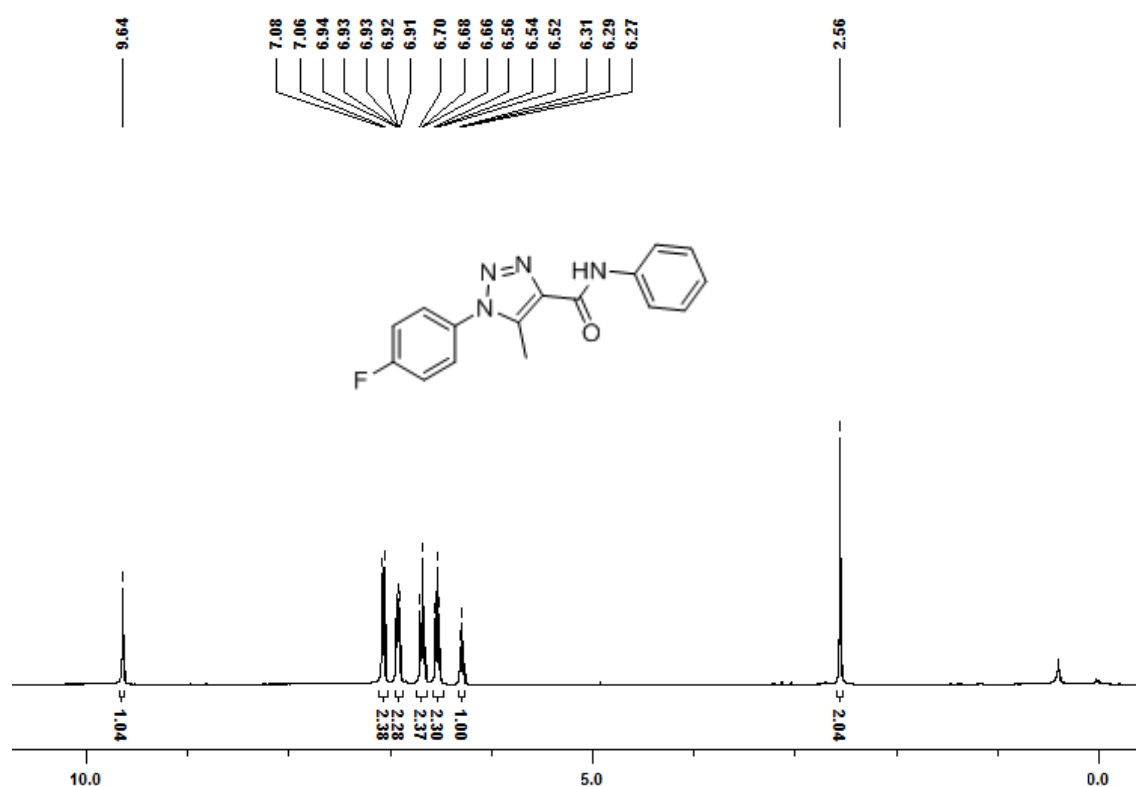


Figura 69: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6o** em DMSO-*d*₆

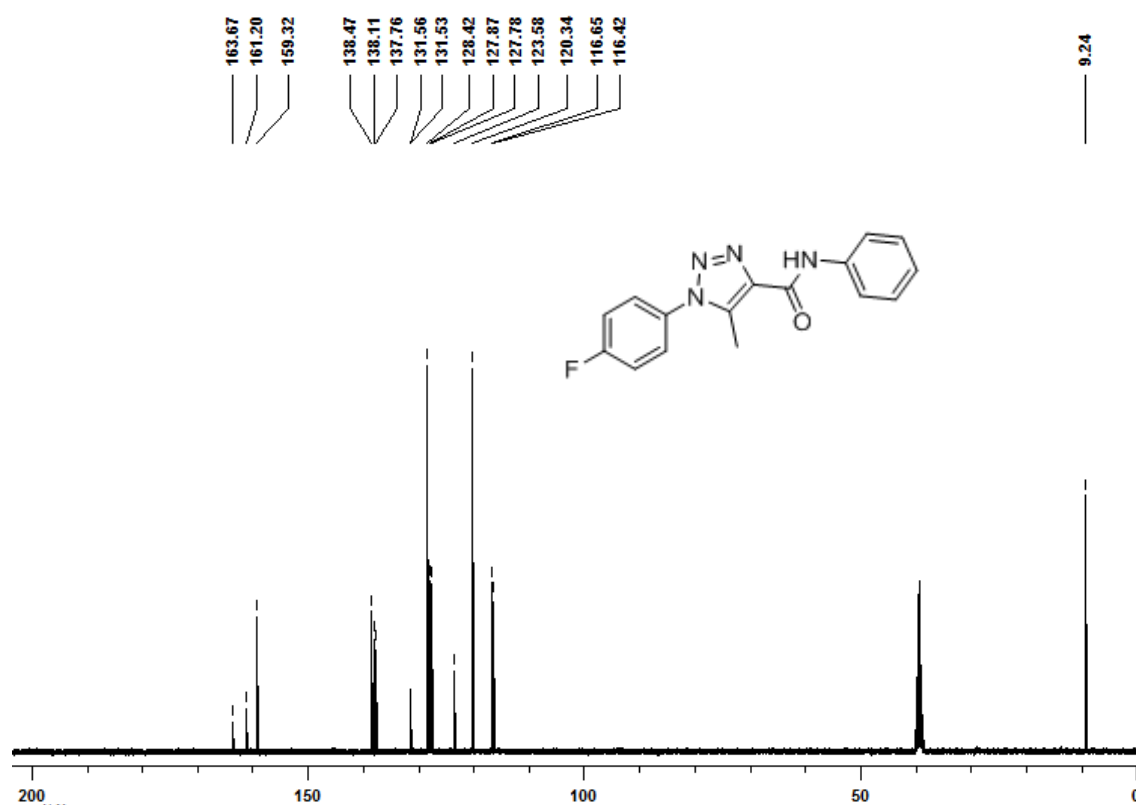


Figura 70: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6o** em DMSO-*d*₆

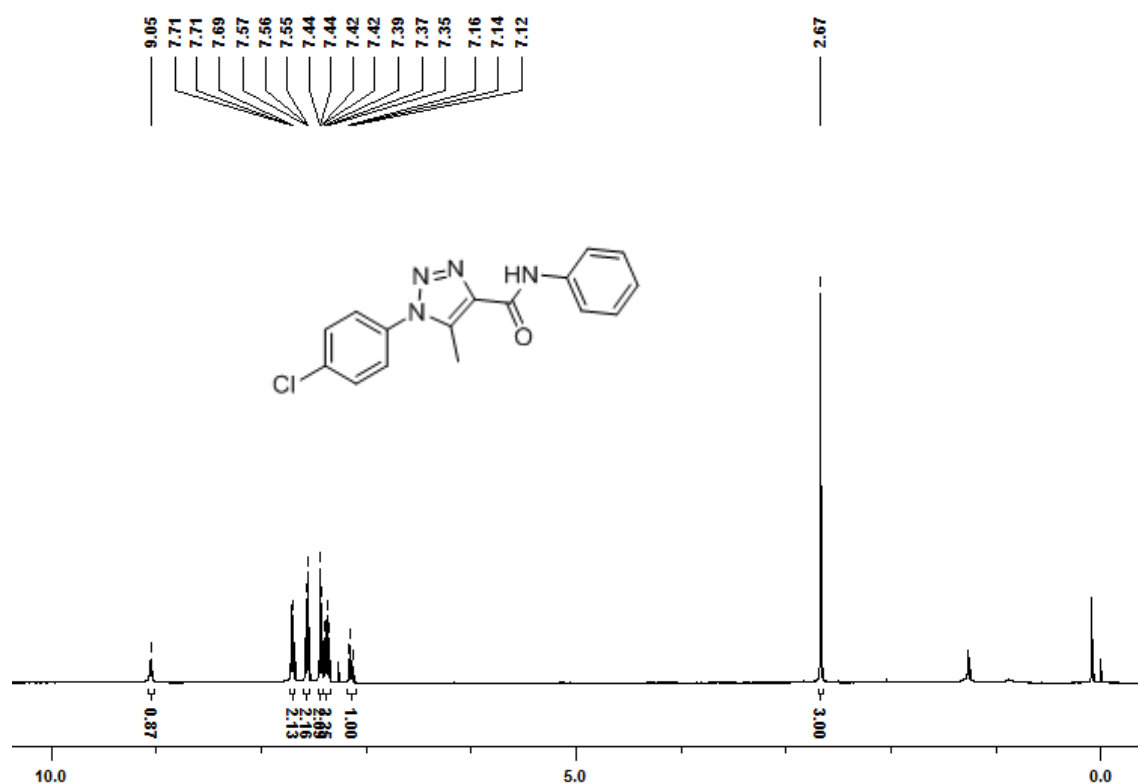


Figura 71: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6p** em CDCl₃

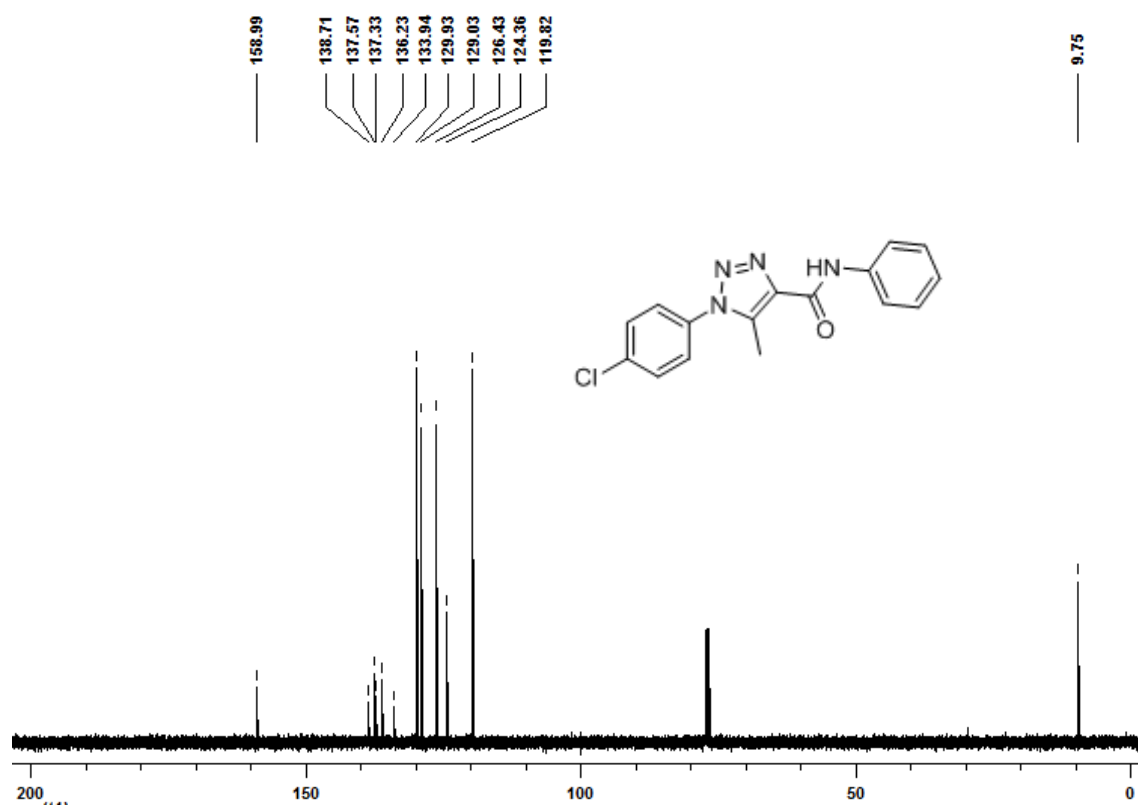


Figura 72: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6p** em CDCl₃

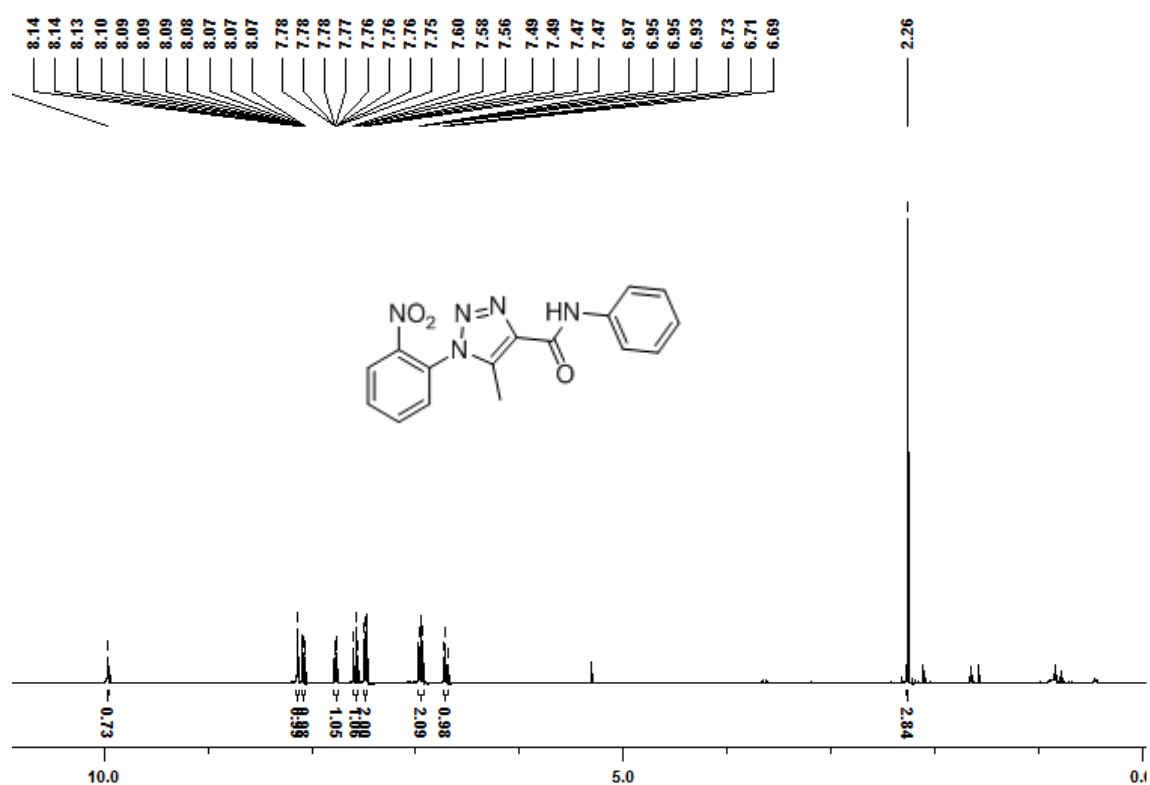


Figura 73: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6q** em DMSO-*d*₆

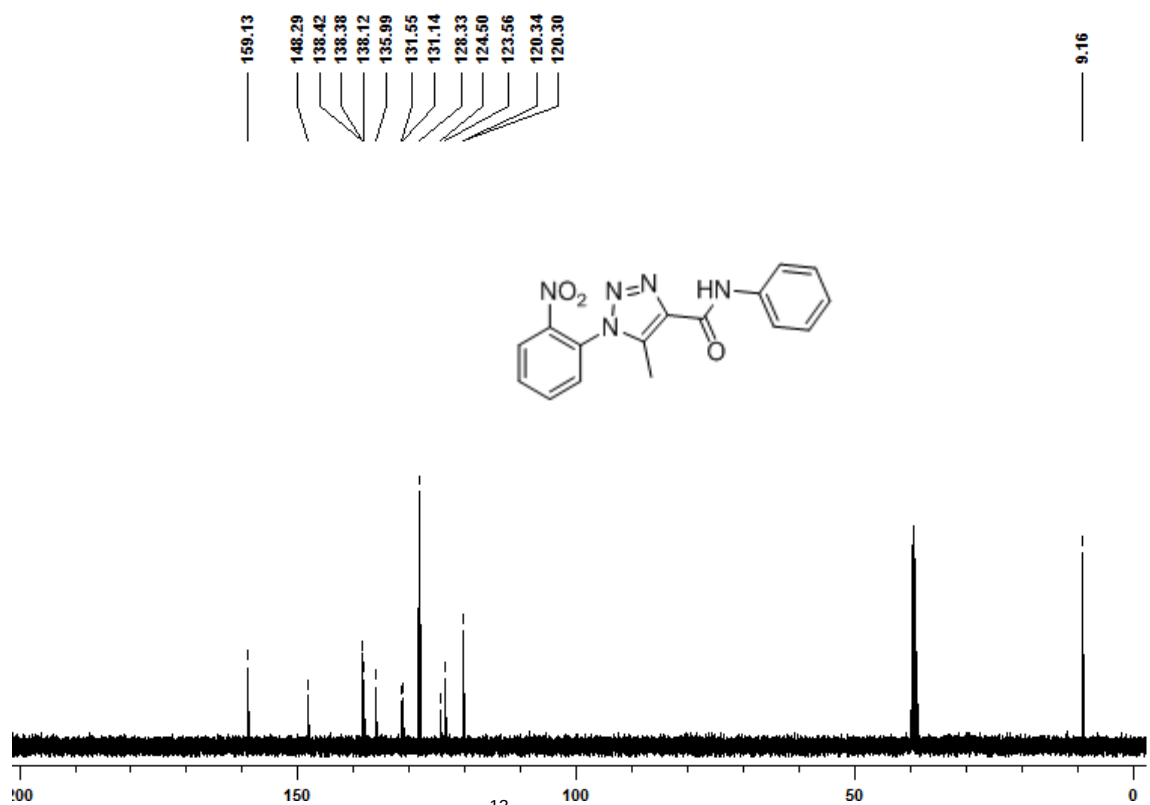


Figura 74: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6q** em DMSO-*d*₆

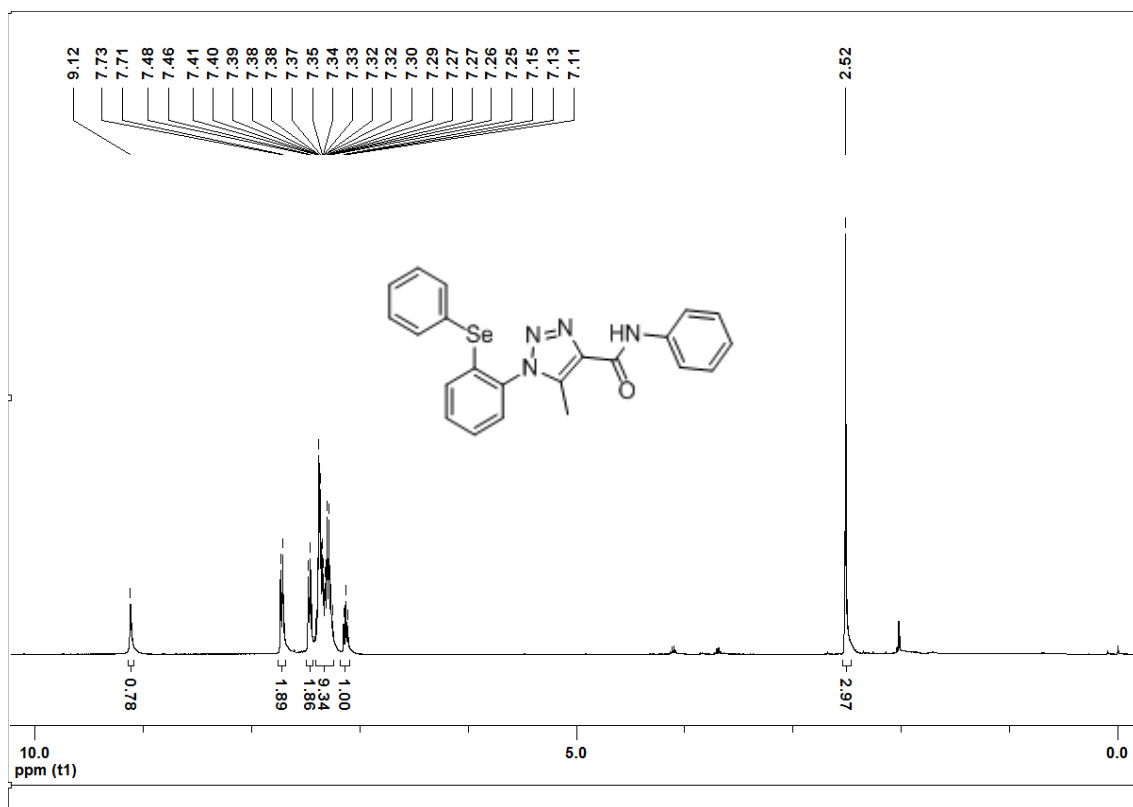


Figura 75: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6r** em CDCl₃

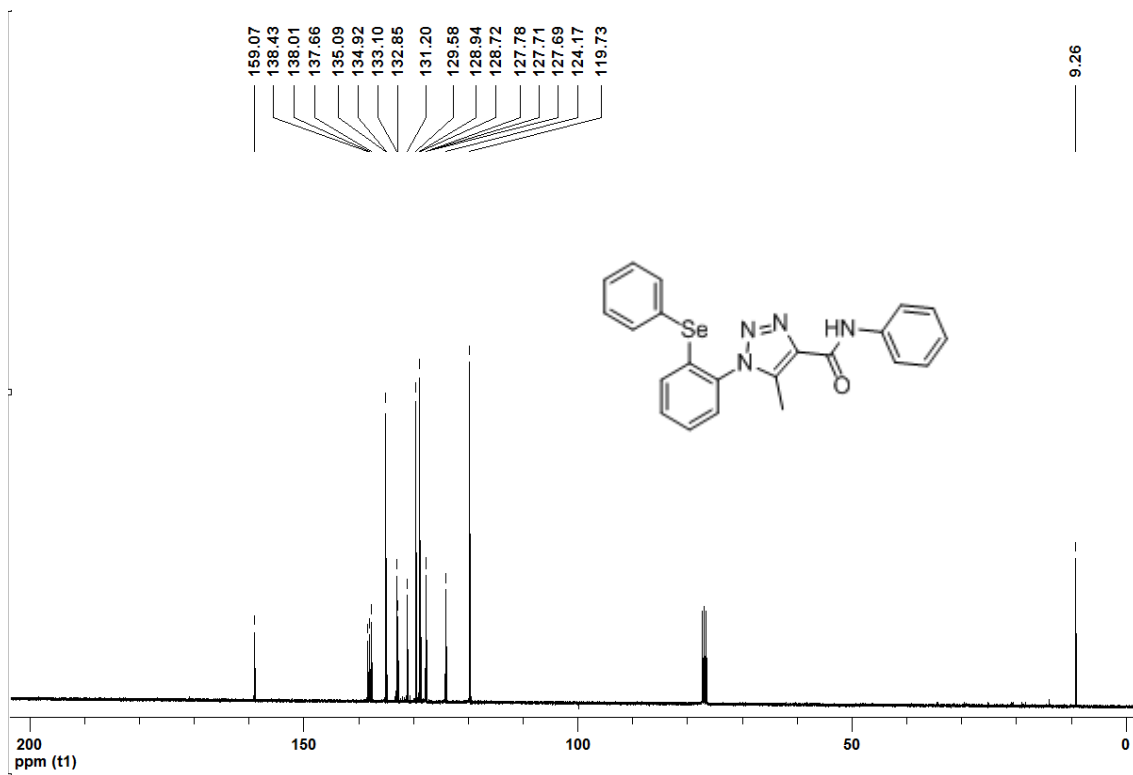


Figura 76: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **6r** em CDCl₃