

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

Uso de ultrassom na síntese de 1,2,3-triazóis contendo selênio via cicloadição [3+2] enamino-azida

GABRIEL PEREIRA DA COSTA

Pelotas, Agosto de 2017.

Gabriel Pereira da Costa

**Uso de ultrassom na síntese de 1,2,3-triazóis contendo selênio via
cicloadição [3+2] enamino-azida**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal
de Pelotas como requisito parcial
para a obtenção do título de
mestre em Ciências (área de
concentração: Química)

Orientador: Prof. Dr. Diego Alves

Pelotas, Agosto de 2017.

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada **“Uso de ultrassom na síntese de 1,2,3-triazóis contendo selênio via cicloadição [3+2] enamino-azida”**, de autoria de Gabriel Pereira da Costa.

Banca Examinadora:

.....*Daniela Hartwig de Oliveira*.....

Drª. Daniela Hartwig de Oliveira (PNPD-UFPel)

.....*Patrick T. Campos*.....

Prof. Dr. Patrick Teixeira Campos (IF-Sul Pelotas)

.....*D. S. Alves*.....

Prof. Dr. Diego da Silva Alves (UFPel)

Agradecimentos

Gostaria de agradecer aos meus pais, que jamais mediram esforços para que eu pudesse alcançar meus sonhos, e que tantas vezes tiveram de abrir mão dos seus projetos em favor dos meus. A vocês, por todo amor e incentivo, meu muito obrigado.

De modo especial, agradeço ao meu irmão, Daniel, pela amizade, incentivo e por estar sempre presente e ser tão fundamental em minha vida.

À minha família, pessoas fundamentais em minha vida que tiveram paciência e jamais mediram esforços para me proporcionar uma educação de qualidade.

Ao Prof. Dr. Diego Alves pela confiança, paciência, orientação, amizade, apoio e pelas oportunidades oferecidas, meu sincero agradecimento, pois sem toda a sua ajuda e confiança não chegaria até aqui. Obrigado pelo exemplo de liderança, dedicação e organização.

Aos Professores Drs. Gelson Perin, Eder João Lenardão, Raquel Guimarães Jacob, Lucielli Savegnago, Ricardo Schumacher e Ethel Wilhelm pelos ensinamentos, confiança, oportunidades e orientação dedicados desde o início da iniciação científica.

Aos colegas e amigos do LASOL, em especial a todos do lab. 210.

A Natalia, pelos puxões de orelhas e ensinamentos desde o meu primeiro dia no laboratório.

A Bruna e a Manoela pela amizade, ajuda, risadas e parceria diária, vocês são fundamentais no meu dia a dia.

E aos amigos que sempre estiveram por perto acompanhando a caminhada até aqui.

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

Resumo

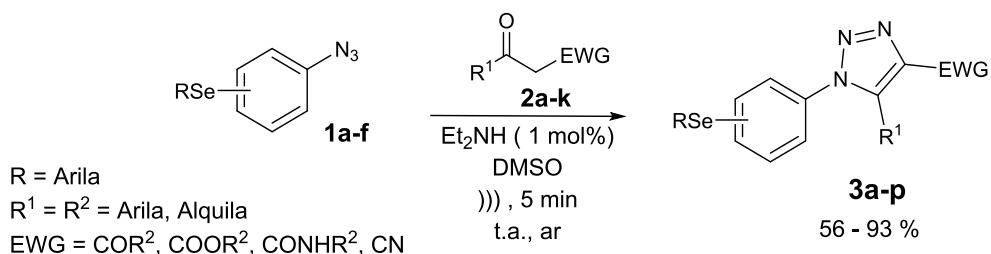
Título: **Uso de ultrassom na síntese de 1,2,3-triazóis contendo selênio via cicloadição [3+2] enamino-azida**

Autor: Gabriel Pereira da Costa

Orientador: Prof. Dr. Diego Alves

Neste trabalho, descreve-se o uso da sonoquímica como fonte alternativa de energia para a obtenção de triazóis contendo uma porção orgânica de selênio em sua estrutura através de reações de ciclo adição [3+2] enamino-azida.

As reações foram realizadas entre arilselanil fenilazidas **1** com 1,3-dicarbonílicos **2** utilizando 1 mol% de dietilamina como organocatalisador, DMSO como solvente sob irradiação de ultrassom com amplitude de 40%. Foram obtidos uma série de triazóis **3**, com bons rendimentos em tempos reacionais de 5 minutos.



Esta metodologia mostrou-se eficiente para uma variedade de substratos, fornecendo os arilselanil-1*H*-1,2,3-triazóis em bons rendimentos que variaram de 56 a 93% (**3a-p**). Foi possível observar a efetividade do método utilizado para a respectiva reação, visto que, obteve-se uma série de compostos com rendimentos satisfatórios e foi possível estender o método a reações com β -ceto ésteres, β -ceto amidas e α -ciano cetonas.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Dissertação de Mestrado
Pelotas, Agosto de 2017.

Abstract

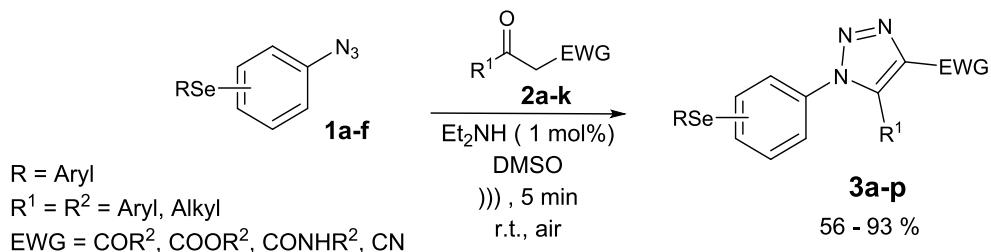
Title: **Use of ultrasound in the synthesis of 1,2,3-triazoles containing selenium via [3 + 2] enamino-azide cycloaddition**

Author: Gabriel Pereira da Costa

Academic Advisor: Prof. Dr. Diego Alves

In this work, we describe the use of sonochemistry as an alternative source of energy for the synthesis of triazoles containing an organic portion of selenium in their structure through [3+2] enamino-azide cycloaddition reactions.

Reactions were performed between arilselanyl phenylazides **1** and 1,3-dicarbonyl **2** using 1 mol% diethylamine as organocatalyst, DMSO as solvent under ultrasound irradiation at 40% of amplitude. A series of triazoles **3** were obtained in good yields in reaction times of 5 minutes.



This methodology proved to be efficient for a variety of substrates, providing the arilselanyl-1*H*-1,2,3-triazoles in good yields ranging from 56 to 93% (**3a-p**). It was possible to observe the effectiveness of the method used for the respective reaction, since a series of compounds were obtained with satisfactory yields and it was possible to extend the method to reactions with β -keto esters, β -keto amides and α -cyano ketones.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Master dissertation in Chemistry.
Pelotas, August 2017.

Índice

Resumo	v
Abstract	vi
Lista de Siglas e Abreviaturas	xii
1. Introdução e Objetivos.....	13
2. Revisão da Literatura.....	19
2.1. Triazóis.....	20
2.2. Síntese de 1,2,3-triazóis.....	21
2.3. Síntese de 1,2,3-triazóis contendo selênio.....	24
2.4. Síntese de 1,2,3-triazóis utilizando organocatalisadores	29
2.5. Síntese de 1,2,3-triazóis utilizando irradiação de ultrassom	35
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	39
3.1. Síntese de arilselanil fenilazidas	40
3.2. Síntese de arilselaniltriazoil cetonas	41
3.3. Proposta de mecanismo para a síntese dos 1,2,3-triazóis	53
4. Considerações finais	54
5. Parte Experimental	56
5.1 Materiais e Métodos.....	57
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	57
5.1.2. Espectrometria de Massas	57
5.1.3. Ponto de Fusão	57
5.1.4. Ultrassom	58
5.1.5. Solventes e Reagentes	58
5.2 Procedimentos Experimentais	58
5.2.1. Procedimento geral para a síntese das arilselanil fenilaminas 70 a-f.	
.....	58
5.2.2. Procedimento geral para a síntese das arilselanil fenilazidas 1 a-f.	
.....	59
5.2.3. Procedimento Geral para a síntese das β -ceto-amidas 2h-i	59
5.2.4. Procedimento Geral para a síntese dos arilselanil-1H-1,2,3-triazóis utilizando método convencional	60
5.2.5. Procedimento Geral para a síntese dos arilselanil-1H-1,2,3-triazóis utilizando irradiação de ultrassom	60

5.2.6. Dados espectrais de RMN ^1H , RMN ^{13}C , EM e EMAR	61
6. Referência Bibliográficas	67
7. Espectros Selecionados	73

Índice de Figuras

Figura 1: Estruturas de fármacos obtidos de fonte natural.....	14
Figura 2: Diversos heterocíclcos aromáticos azólicos.....	15
Figura 3 – Exemplo da versatilidade dos triazóis	15
Figura 4 - Exemplos de organosseleno-triazóis que possuem atividades biológicas	17
Figura 5: Regioisômeros de triazóis	20
Figura 6: Estrutura química de diferentes organocatalisadores	30
Figura 7: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3b	51
Figura 8: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3b	52
Figura 9–Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3a em CDCl_3	74
Figura 10 -Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3a em CDCl_3	75
Figura 11 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3b em CDCl_3	76
Figura 12 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3b em CDCl_3	77
Figura 13- Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3c em CDCl_3	78
Figura 14 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3c em CDCl_3	79
Figura 15 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3f em CDCl_3	80
Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3f em CDCl_3	81
Figura 17 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3g em CDCl_3	82
Figura 18 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3g em CDCl_3	83
Figura 19 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3h em CDCl_3	84
Figura 20 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3h em CDCl_3	85
Figura 21 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3i em CDCl_3	86
Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3i em CDCl_3	87
Figura 23 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3j em CDCl_3	88
Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3j em CDCl_3	89
Figura 25 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3k em CDCl_3	90
Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3k em CDCl_3	91
Figura 27 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3l em CDCl_3	92
Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3l em CDCl_3	93
Figura 29 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3m em CDCl_3	94
Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3m em CDCl_3	95

Figura 31 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3n em CDCl_3	96
Figura 32 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3n em CDCl_3	97
Figura 33 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3o em CDCl_3	98
Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3o em CDCl_3	99
Figura 35 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3p em CDCl_3	100
Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3p em CDCl_3	101

Índice de Tabelas

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para a síntese de 1-(5-metil-1-(2-(fenilselanil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ona 3a	43
Tabela 2: Variação das 1,3- dicetonas 2a-e para obtenção dos triazóis 3a-e ..	45
Tabela 3: Variação das arilselanil fenilazidas 1b-f para obtenção dos triazóis 3f-j	46
Tabela 4-Reação da arilselanilazida 1a com diferentes cetonas ativadas 2k-f .48	
Tabela 5 - Comparação dos rendimentos frente a fonte de energia	50

Lista de Siglas e Abreviaturas

DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etila
Me	Metila
Ar	Arila
Ph	Fenila
DMF	Dimetilformamida
MO	Micro-ondas
)))	Ultrassom
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
PPM	Partes por Milhão
THF	Tetraidrofurano
m/z	Razão Massa/Carga
AIBN	Azobisisobutironitrila
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
EM	Espectrometria de massas
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
TMS	Trimetilsilano
TTTA	<i>Tris[(1-terc-butil-1<i>H</i>-1,2,3-triazoil)metil]amina</i>
TBAF	Fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamónio
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1 8-diazabiciclo 5.4.0 undac-7-eno
DCM	Diclorometano
t.a.	Temperatura ambiente
ts	tosil
PMDTA	<i>N,N,N',N",N"-pentametildietilenotriamina</i>

1. Introdução e Objetivos

1. Introdução e Objetivos

Os compostos heterocíclicos englobam uma classe de elevada importância em síntese orgânica, podendo estes serem obtidos de fontes naturais ou sintéticas.¹ Em seu predomínio as moléculas orgânicas presentes nos organismos vivos e em diversos fármacos mundialmente conhecidos possuem em sua estrutura, heterociclos, ou seja, compostos que contém em seu anel um ou mais átomos diferentes do átomo de carbono, uma vez que os mais comuns são os de nitrogênio, oxigênio e enxofre.¹

Como exemplo de fármacos obtidos de fontes naturais, os quais apresentam o um núcleo heterocíclico em sua estrutura, pode-se citar a penicilina, um fármaco de utilizado clinicamente como antibiótico e a morfina utilizada como analgésico. (Figura 1).^{1,2}

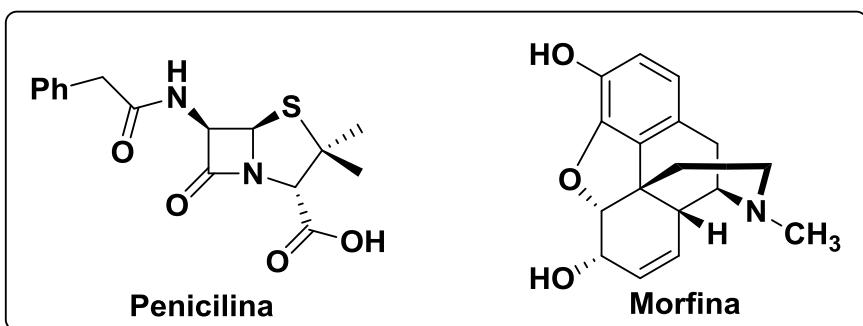


Figura 1: Estruturas de fármacos obtidos de fonte natural

Os compostos heterocíclicos se destacam pela sua versatilidade, uma vez que sua estrutura está presente em uma grande quantidade de fármacos mundialmente consumidos, os quais apresentam as mais diversas atividades farmacológicas. Devido ao fato de também serem utilizado em agroquímicos e intermediários sintéticos, estes núcleos possuem elevada importância, e tem despertado um grande interesse dos químicos orgânicos sintéticos.²

¹Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, 1988; Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, 1996.

²(a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, 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, 53.

Dentre os diversos compostos heterocíclicos, os heterocíclos aromáticos que possuem cinco membros e que contêm um ou mais átomos de nitrogênio, de forma geral são denominados de azóis, no qual o de estrutura mais simples destes é denominado pirrol **4**. Já os compostos heterocíclicos de cinco membros que possuem adicionalmente ao átomo de nitrogênio diferentes heteroátomos, tais como o de enxofre e o de oxigênio, também são chamados de azol, e são denominados respectivamente de tiazol **5** e oxazol **6**.^{2c}

Na figura 2 é exemplificado alguns dos compostos pertencentes a classe dos azóis: pirazol **7**, imidazol **8**, 1,2,3-triazol **9**, 1,2,4-triazol **10**, e tetrazol **11**.^{2c}

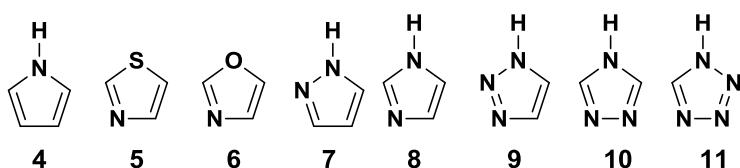


Figura 2: Diversos heterocíclos aromáticos azólicos

Neste contexto, os triazóis vem sendo bastante estudados e este elevado interesse se dá devido a sua grande aplicabilidade como o seu uso em explosivos, agroquímicos, fármacos, dentre outros. Na figura 3 é apresentado exemplos de tais aplicações, como o 1,1'-azobis-1,2,3-triazol que é um explosivo, o flutriafol um agroquímico antifúngico e o fluconazol um medicamento mundialmente consumido que possui atividade antifúngica.³

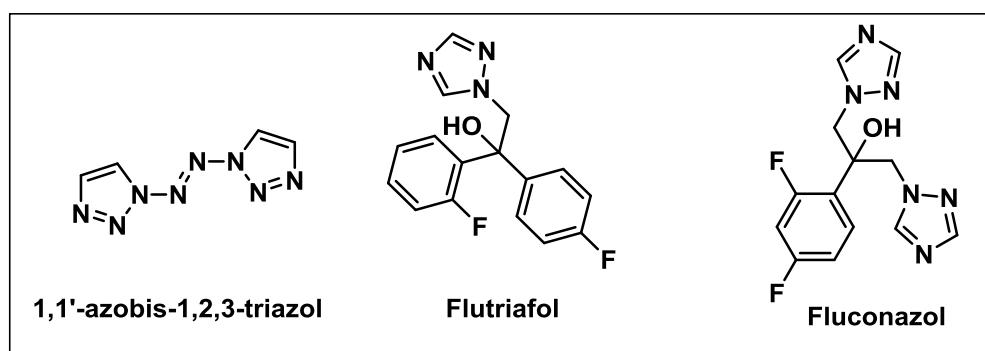


Figura 3 – Exemplo da versatilidade dos triazóis

³ Grimett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: Reino Unido, 1979.

Cientificamente, diversas estratégias sintéticas para a obtenção dos 1,2,3-triazóis vêm sendo relatadas, bem como a aplicação dos mesmos em diferentes atividades biológicas e diferentes aplicações. Dentre as metodologias já reportadas na literatura, a descrita por Huisgen⁴ em 1963 é de suma importância, contudo, a obtenção destes compostos foi popularizada por Sharpless^{5a} e Meldal^{5b} em trabalhos independentes, onde os autores realizaram a síntese de somente um regioisômero, utilizando sais de cobre como catalisadores.

Porém, quando há o interesse de realizar testes biológicos dos compostos triazólicos sintetizados, a presença de traços de metais de transição pode restringir a aplicação dos mesmos, uma vez que metais podem induzir danos em alguns sistemas biológicos.⁶ Uma alternativa viável, é a utilização de organocatálise, ou seja, o uso de compostos orgânicos que atuam como catalisadores no meio reacional.⁷ Nos últimos anos vêm crescendo os estudos sobre essa metodologia para a obtenção de 1,2,3-triazóis, com o intuito de evitar o uso de sais de cobre em reações de ciclo-adição 1,3 dipolar.⁷

Outra classe de compostos que tem crescido o interesse e que frequentemente tem sido mencionada na literatura, são os organocalcogênios, com ênfase para os que possuem em sua estrutura os átomos de enxofre (S), selênio (Se) e telúrio (Te) ligados ao átomo de carbono.^{8,9}

O grande interesse nestes compostos se dá, principalmente por estas estruturas serem atraentes alvos sintéticos, por participarem de reações

⁴ Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 565.

⁵ (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596; (b) TornØe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

⁶ Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3639.

⁷ (a) Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9143; (b) Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584; (c) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12917; (d) Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6088; (e) Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2384; (f) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13175; (g) Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3003.

⁸ (a) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277; (b) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649; (c) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032; (d) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1613; (e) Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8447.

⁹ (a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*. In Topics in Current Chemistry; p 208; Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Krief, A. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, 13.

altamente seletivas,¹¹ por serem utilizados em catálise assimétrica,¹⁰ por estarem presentes na síntese de produtos naturais¹¹ e principalmente pelas atividades biológicas que muitos destes compostos apresentam.¹²

A título de exemplo de compostos que núcleos triazólicos adicionadamente com uma porção orgânica de selênio em sua estrutura que possuem atividades biológicas já descrita, pode-se citar o Se-TZ o qual apresenta atividade antidepressiva e o composto 3o que possui atividade antioxidante (Figura 4).¹³

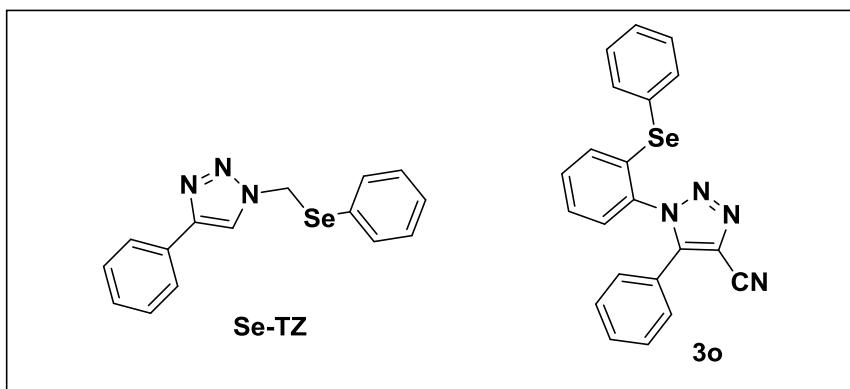


Figura 4 - Exemplos de organosseleno-triazóis que possuem atividades biológicas

Nesse contexto, os compostos organosseleno-triazóis, tem despertado um grande interesse no ponto de vista sintético, uma vez que aliam a importância do grupo triazólico a uma porção orgânica de selênio na mesma molécula.¹⁴

O primeiro relato da síntese de compostos organosseleno-triazóis foi descrito por Tiecco^{14a} e Back,^{14b} em trabalhos independentes, e, nos últimos

¹⁰ (a) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, 1453; (b) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9021; (c) Braga, A. L.; Paixao, M. W.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3635.

¹¹ (a) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 819; (b) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1664; (c) Alves, D.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 50, 8761.

¹² Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

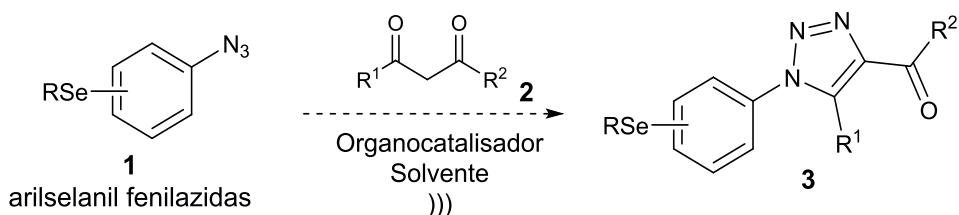
¹³ (a) Donato, F., Gomes, M.G., Goes, A. T. R., Seus, N., Alves, D., Jesse, C. R., Savegnago, L. *Life Sci.* **2013**, 93, 393; (b) Savegnago, L.; Sacramento, M.; Brod, L. M. P.; Fronza, M. G.; Seus, N.; Lenardão, E. J.; Paixão, M. W.; Alves, D. *RSC Adv.* **2016**, 6, 8021.

¹⁴ (a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Angew Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3131; (b) Back, T. G.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Taylor, J. A.; Wehrli, D. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7426; (c) Malnuit, V.; Duca, M.; Manout, A.; Bougrin, K.; Benhida, R. *Synlett* **2009**, 2123; (d) Stefani, H. A.; Silva, N. C. S.; Manarin, F.; Lüdtke, D. S.; Zukerman-Schpector, J.; Madureira, L. S.; Tiekkink, E. R. T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1742; (e) Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Synthesis* **2011**, 2397; (f) 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.

anos diferentes metodologias vem sendo descritas na literatura utilizando sais de cobre.¹⁴ Contudo, há um grande interesse na síntese destes compostos utilizando organocatalisadores e fontes alternativas de energia.

O uso da irradiação de ultrassom como fonte alternativa de energia tem crescido nos últimos anos de forma exponencial, onde a síntese de triazóis promovida por ultrassom vem sendo muito utilizada e já encontram-se vários trabalhos descritos na literatura.¹⁵

Diante do que foi exposto, o objetivo deste trabalho é sintetizar uma variedade de organosseleno-triazóis **3** através de reações de cicloadição enamino-azidas entre arilselanol fenilazidas **1** e compostos dicarbonílicos **2**, utilizando para isso organocatalisador e irradiação de ultrassom. (Esquema 1).



$\text{R} = \text{Arila}$

$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Arila, Alquila}$

Esquema 1

De modo a facilitar a leitura desta dissertação, a mesma está dividida da seguinte maneira: em um primeiro momento, será exposta uma breve revisão da literatura de temas pertinentes a este trabalho. Em seguida, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho, bem como as respectivas considerações sobre o mesmo. Também, será descrita a parte experimental do trabalho realizado e, por último, serão apresentados os espectros representativos dos compostos sintetizados.

¹⁵ (a) Stefani, H. A.; Canduzini, H. A.; Manarin, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6086; (b) Naeimi H.; Dadashzadeh, S.; Moradian, M. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, 41, 2687; (c) Jiang, Y.; Chen, X.; Qu, L.; Wang, J.; Yuan, J.; Chen, S.; Li, X.; Qu, C. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, 18, 527; (d) Stefani, H. A.; Vieira, A. S.; Amaral, M. F. Z. J.; Cooper, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4256; (e) Mady, M. F.; Awad, G. E. A.; Jorgensen, K. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 84, 433; (f) Nallapati, S. B.; Sreenivas, B. Y.; Bankala, R.; Parsa, K. V. L.; Sripathy, S.; Mukkanti, K.; Pal, M. *RSC Adv.* **2015**, 5, 94623.

2. Revisão da Literatura

2. Revisão da Literatura

A seguir será apresentada, de forma resumida, uma revisão sobre temas relacionados a este trabalho. Serão abordadas inicialmente, a importância dos 1,2,3-triazóis e metodologias sintéticas para a sua obtenção. Em seguida, uma revisão relacionada à síntese de triazóis contendo selênio, posteriormente será relatado alguns trabalhos sobre o uso de organocatalisadores e por fim o uso da irradiação de ultrassom para a obtenção desses compostos heterocíclicos.

2.1. Triazóis

Os compostos triazólicos possuem dois diferentes regiosômeros, os quais se diferem pela posição onde os átomos de nitrogênios se encontram no anel, ou seja, 1,2,3-triazóis **9** e 1,2,4-triazóis **10**, onde o enfoque deste trabalho está na obtenção de compostos que contenham o núcleo 1,2,3-triazólicos (Figura 5).^{2c}

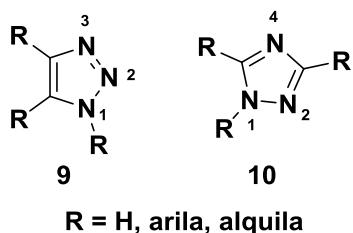


Figura 5: Regiosômeros de triazóis

Realizando uma pesquisa na literatura, é possível encontrar inúmeras publicações nas mais variadas áreas de aplicação para essa classe de compostos, como por exemplo na química de materiais, corantes, agroquímicos, fotoestabilizantes e materiais fotográficos.^{16a,b,c,d,5}

Apesar de estar presente em áreas diversificadas, a que mais se destaca, é o uso desses compostos em química medicinal, uma vez que os

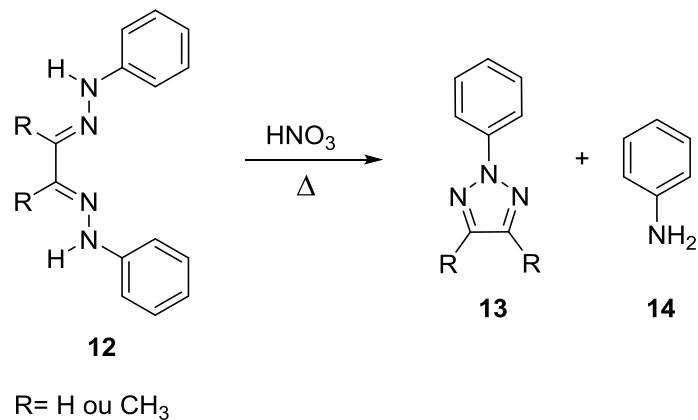
¹⁶(a) Declerck, V.; Toupet, L.; Martinez, J.; Lamty, F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2004; (b) Orgueira, H. A.; Fokas, D.; Isome, Y.; Chan, P. C. M.; Baldino, C.M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2911; (c) Xia, Y.; Li, W.; Qu, F.; Liu, X.; Berro, C.; Rauzy, E.; Peng, L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1695; (d) Alvarez, R.; Velazquez, S.; San, F.; Aquaro, S.; De, C.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Baçzarini, L.; Camarasa, M.J. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4185.

mesmos estão presentes em fármacos mundialmente consumidos, e em compostos que apresentam diferentes atividades farmacológicas, tais como por exemplo: antitumoral, anti-inflamatória, analgésica, antifúngicas, antivirais, antibacterianas, ansiolíticas e antialérgicas.^{16,5}

Nesse sentido é de grande interesse dos pesquisadores a busca de novas metodologias sintéticas com condições mais brandas e com menor tempos reacionais para a obtenção de compostos que contenham o núcleo triazólico, uma vez que inumeras metodologias apresentam como desvantagens elevados tempos reacionais, o uso de temperaturas elevadas, formação de subprodutos, utilização de substâncias tóxicas, e grandes quantidades de catalisadores, dentre outras.

2.2. Síntese de 1,2,3-triazóis

Pechmann e colaboradores, em 1888 foram os pioneiros na síntese de triazóis, através da reação entre a *bis*-fenil-hidrazonas **12** com ácido nítrico, em temperaturas elevadas. Através desta metodologia pode-se obter o triazol trissubstituído **13**, porém obteve-se a formação de anilina **14** como co-produto (Esquema 2).¹⁷



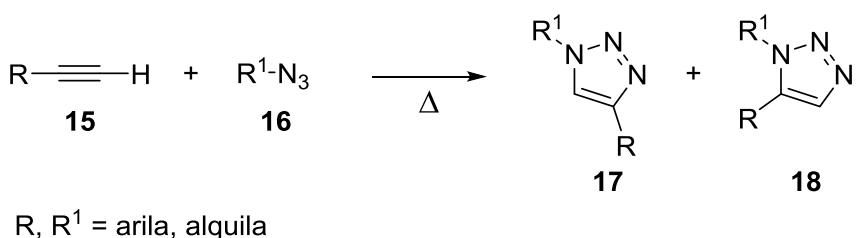
Esquema 2

Dentre as metodologias de síntese, destaca-se a cicloadição 1,3-dipolar entre azidas **16** e alquinos terminais **15**, também conhecida como cicloadição

¹⁷(a) Pechmann, H. V.; Weshsarg, K.; *Ber.* **1888**, 21, 2992; (b) Pechmann, H. V.; Baltazer, O.; *Ann.* **1891**, 262, 302. (c) Pechmann, H. V.; *Ber.* **1888**, 21, 2756.

[3 + 2] de Huisgen⁴ (Esquema 3), obtendo os triazóis **17** e **18** em mistura de regioisômeros.

Porém, a síntese de 1,2,3-triazóis através da cicloadição [3 + 2] de Huisgen apresenta algumas desvantagens, como por exemplo a necessidade de elevadas temperaturas e a principal delas a formação de uma mistura regiosomérica de triazóis 1,4-dissubstituídos **17** e 1,5-dissubstituídos **18**.⁴

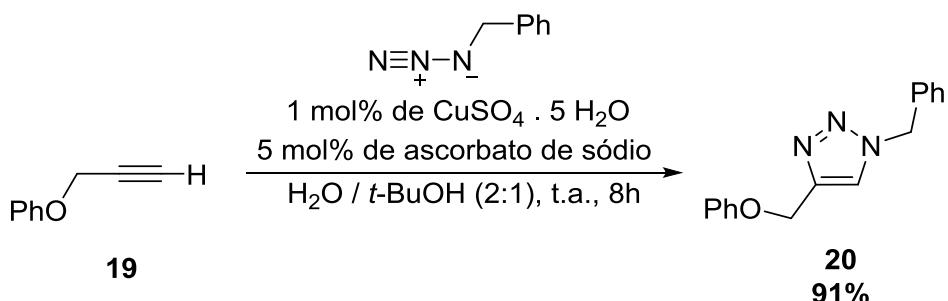


$R, R^1 = \text{arila, alquila}$

Esquema 3

Desta forma a utilização de sais de cobre em reações de cicloadição tornou-se uma ferramenta importante na síntese de compostos triazólicos visando a formação de somente um regioisômero.⁵

Neste contexto Sharpless e colaboradores descreveram reações de cicloadição utilizando fontes de Cu(I) para a obtenção de 1,2,3-triazóis, postulando como melhores condições reacionais a geração de espécies de Cu(I) *in situ*, através do uso de um sal de Cu(II) na presença de ascorbato de sódio como agente redutor, à temperatura ambiente utilizando-se uma mistura de água e *terc*-butanol como solventes (Esquema 4).^{5a}



Esquema 4

Através da comparação com a reação apresentada no Esquema 3, pode-se observar que os autores obtiveram exclusivamente o 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído 20, com um rendimento de 91%.⁴

As metodologias utilizando espécies ativas de Cu(I), obtidas através da redução de sais de Cu(II), como catalisadores, têm sido bastante exploradas

por apresentarem vantagens, tais como a tolerância ao ar e umidade, redução de geração de sub-produtos e não necessitando a presença de um ligante nitrogenado para estabilizar a espécie de cobre gerada.^{5a}.

Sais de Cu(I) podem ser utilizados diretamente na reação, não havendo a necessidade da presença ou utilização de um agente redutor no meio.^{5b} Porém, estas reações geralmente exigem a presença de um co-solvente como a acetronitrila, e a quantidade 1,0 equivalente de uma base nitrogenada no meio de reação, como por exemplo, 2,6-lutidina, trietilamina, diisopropiletilamina ou ainda, a piridina, estas tendo a finalidade de diminuir a formação de sub-produtos indesejados, tais como dialquinos ou *bis*-triazóis, que ocorrem com freqüência nesse tipo de transformação.¹⁸

Esta metodologia foi reportada inicialmente por Meldal em 2002,^{5b} na síntese de peptidotriazóis em fase sólida, assim, deste modo, Sharpless^{5a} e Meldal,^{5b} em estudos independentes, popularizaram este tipo de reação utilizando sais de cobre como catalisadores, sendo denominada por alguns autores como “Click Chemistry”.⁵

O âmbito de “Click Chemistry” inclui principalmente, reações consideradas limpas e versáteis, ou seja, que possui grande economia de átomos, formação de produtos em bons rendimentos através de fácil isolamento e purificação e uso de materiais de partida disponíveis facilmente.⁵ Nesse sentido, diferentes estratégias sintéticas para a obtenção de triazóis utilizando catálise de cobre vêm sendo descritas na literatura.

A utilização de cobre como catalisador possibilitou a descoberta de novos compostos, porém esta metodologia se restringe a alquinos terminais e forma os 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, nesse contexto o uso de rutênio e irídio como catalisadores fornece os 1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos, além de permitir o uso de alquinos internos para a obtenção dos triazóis desejados, assim expandindo significativamente a quantidade possíveis de obtenção destes núcleos triazólicos.¹⁹

¹⁸ (a) Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. -H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14397; (b) Horne, W. S.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9372; (c) Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15366.

¹⁹ (a) Rasmussen, L. K., Boren, B. C., Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5337; (b) Ding, S., Jia, G., Sun, J. *Angew. Chem.* **2014**, 126, 1908.

2.3. Síntese de 1,2,3-triazóis contendo selênio

Dentre inúmeras classes de compostos heterocíclicos que vêm sendo sintetizados, os compostos contendo grupos orgânicos de selênio surgem como uma alternativa relevante, o qual estimula testes farmacológicos.²⁰

Em razão de que a incorporação de átomos de selênio em moléculas orgânicas tem permitido a preparação de um grande número de compostos, com propriedades já descritas, como atividades anticâncer, antioxidante, antidepressiva, dentre outras.²¹

Os compostos orgânicos que possuem átomos de selênio em sua estrutura têm despertado uma atenção considerável, pelo fato de seu uso em um grande número de reações, como reações para a formação de novas ligações carbono-carbono,²² bem como por apresentarem propriedades farmacológicas, apesar de tais vantagens, muitos destes compostos podem apresentar propriedades toxicológicas, as quais não são desejadas.¹²

Dessa forma destacam-se os organosseleno-triazóis, que constituem uma interessante classe de moléculas, pois aliam a importância de um núcleo triazólico a uma porção orgânica de selênio, podendo os mesmos ter uma interessante propriedade farmacológica.¹⁴

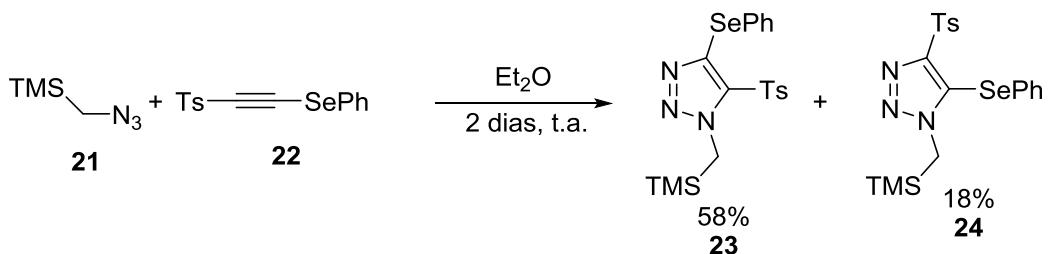
Nesse contexto, Back e colaboradores^{14b} no ano de 1999, desenvolveram uma metodologia para a síntese de triazóis contendo selênio em sua estrutura, na ausência de sais de cobre como catalisadores. Tal reação se procedeu entre o seleneto de tosilalquinila **22** com trimetilsililazida **21** em éter dietílico como solvente, por 2 dias, obtendo-se uma mistura dos

²⁰(a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, 36, 9; (b) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125; (c) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2032; (d) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2055.

²¹ (a) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1986. (b) Liotta, D. Em *Organoselenium Chemistry*; Wiley: NewYork, 1987. (c) Devillanova, F. A. Em *Handbook Of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006. (d) Alberto, E. E.; Braga, A. L. Em *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*; Derek, W. J.; Risto, L., Eds.;Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2011.(e) Petragnani, N.; Stefani, H. A. Em *Tellurium in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Academic Press: London, 2007. (f) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8409.

²² (a) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. J. *Org. Chem.* **2003**, 68, 662; (b) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 731.

fenilseleno-1,2,3-triazois **23** e **24**, em rendimento satisfatório (58% e 18%) (Esquema 5).

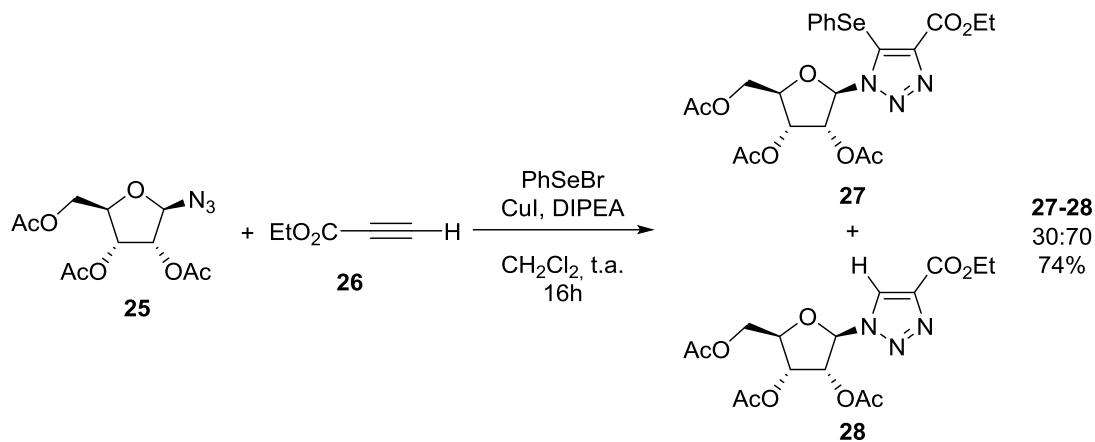


Malnuit e colaboradores²³ descreveram no ano de 2009, a síntese de nucleosídeos contendo o núcleo arilseleno-1,2,3-triazólico **27**, onde nesta metodologia os autores realizaram uma reação *one-pot* tricomponente.

Os autores realizaram a reação entre azidonucleosídeo **25** com propiolato de etila na presença de quantidades equivalentes de Cul e DIPEA, utilizando PhSeBr como eletrófilo e diclorometano como solvente à temperatura ambiente.

O selenotriazol **27** foi obtido com uma mistura do triazol **28** com um rendimento de 74% e uma proporção de 30:70 respectivamente da mistura (Esquema 6).

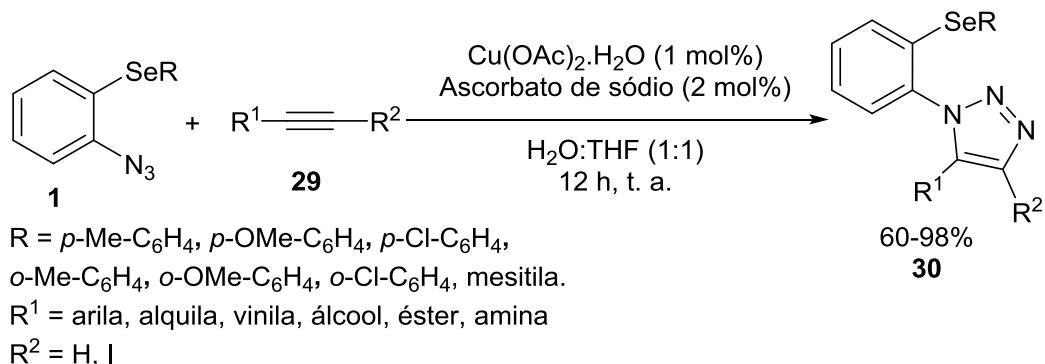
²³ Malnuit, V.; Duca, M.; Manout, A.; Bougrin, K.; Benhida, R. *Synlett* **2009**, 2123.



Esquema 6

Em 2011, Deobald e colaboradores descreveram reações de cicloadição 1,3-dipolar entre arilselanil fenilazidas **1** e alquinos **29** para a síntese de arilseleno-1,2,3-triazóis **30** utilizando catalisadores de cobre (Esquema 12).^{14e}

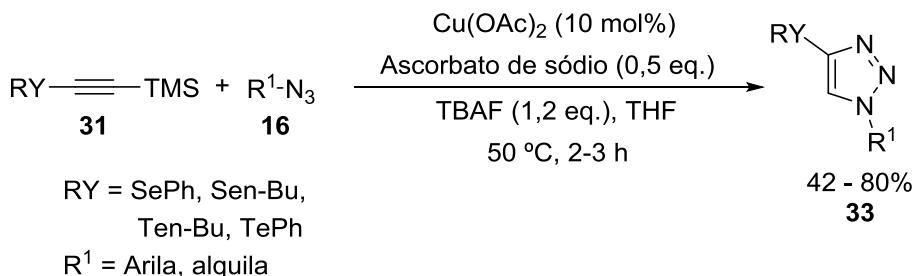
Utilizando essa metodologia foi possível sintetizar uma variedade de triazóis contendo selênio **30**, obtendo-se rendimentos que variaram de bons a excelentes (Esquema 7).



Esquema 7

A síntese de 4-organocalcogenoil-1*H*-1,2,3-triazóis **33** foi descrita em 2012 por Stefani e colaboradores,²⁴ utilizando-se acetato de cobre II hidratado, azidas orgânicas e alquinos terminais **32**, ressaltando que os alquinos terminais foram gerados *in situ* pela desproteção do grupo silila (Esquema 8).

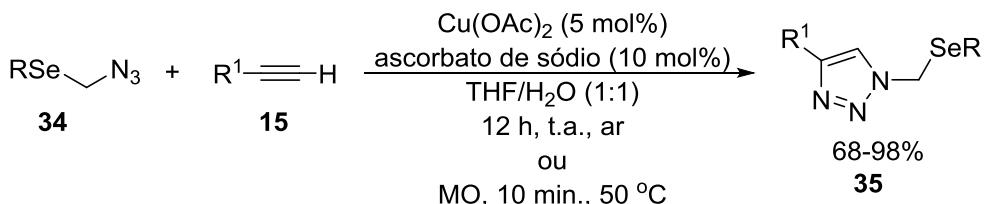
²⁴ Stefani, H. A.; Leal, D. M.; Manarin, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6495.



Esquema 8

Foram variadas diversas azidas, utilizando tanto azidas aromáticas como alifáticas, para a obtenção de seleno e telurotriazóis, os quais foram obtidos com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (42–80%) e em curtos tempos reacionais (Esquema 8).

No mesmo ano, o nosso grupo de pesquisa relatou em dois trabalhos independentes a obtenção de selenotriazóis **35** e **38**, utilizando sais de cobre. O primeiro descreve a obtenção dos triazóis através de reações de cicloadição 1,3-dipolar entre alquinos terminais **15** e arilselenometil azidas **34** catalisadas por sais de cobre (Esquema 9).²⁵



R = C₆H₅, *p*-MeC₆H₄, *p*-ClC₆H₄

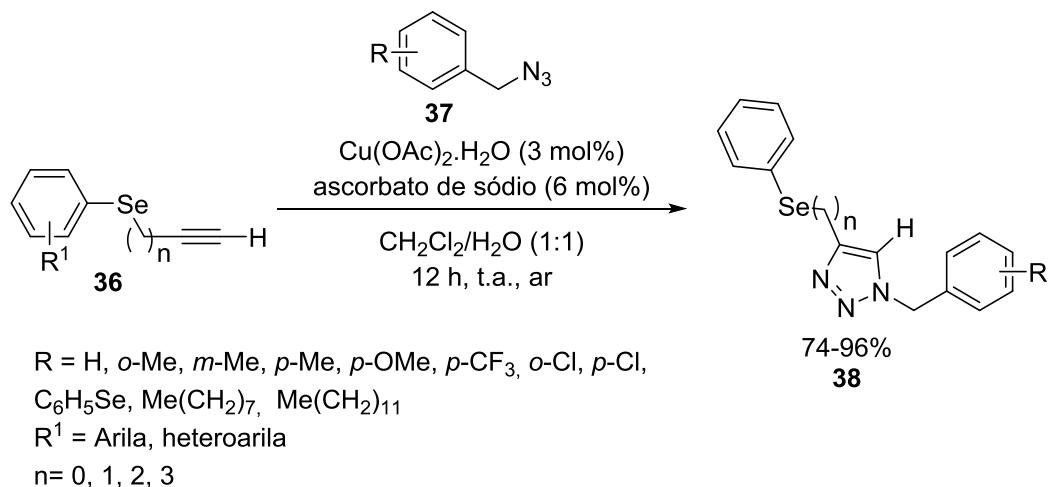
R^1 = Arila, alquila, vinila, álcool, ester

Esquema 9

Os 1-aryl-selenometil-1,2,3-triazóis **35** foram obtidos em rendimentos bons, sob condições brandas de reação através de uma rota sintética simples. Ressaltando que ao utilizar as mesmas condições reacionais, porém substituindo o aquecimento convencional pela irradiação de micro-ondas, como fonte alternativa de energia, houve um decréscimo no tempo de 12 horas para 10 minutos, sem mudança significativa nos rendimentos dos produtos obtidos (Esquema 9).

²⁵Seus, N.; Saraiva, M. T.; Alberto, E. E.; Savegnago, L.; Alves, D. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 10419.

Já o segundo trabalho, trata-se também de reações de cicloadição 1,3-dipolar, contudo realizadas entre selenetos de alquinila **36** e benzilazidas **37** (Esquema 10).^{14f}

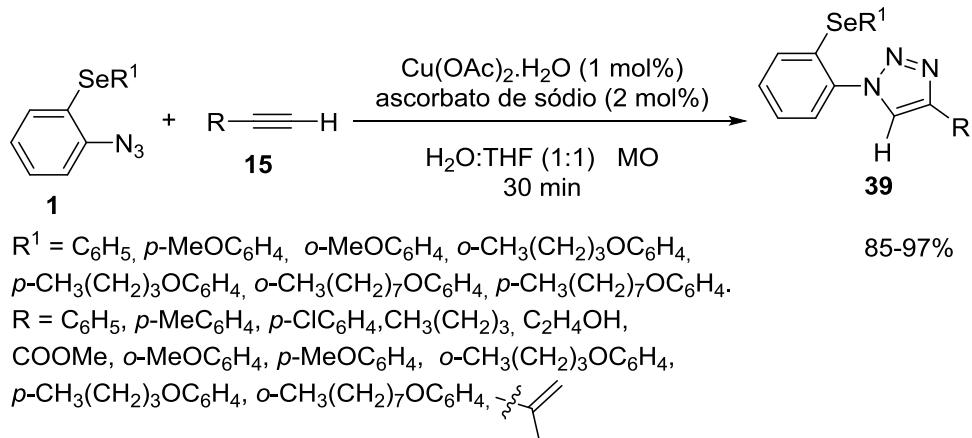


Esquema 10

De modo geral, foi relatado pelo nosso grupo de pesquisa a obtenção de novos compostos triazólicos contendo em sua estrutura átomos de selênio **35** e **38**, com bons rendimentos, à temperatura ambiente em um tempo reacional de 12 horas.

No ano de 2016 Xavier e colaboradores²⁶ descreveram a síntese de arilselanil-fenil-1*H*-1,2,3-triazóis **39** via cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre, entre arilselanil fenilazidas **1** e alquinos terminais **15**, na presença de acetato de cobre II 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% (Esquema 11).

²⁶Xavier, M.C.D.F.; Xavier, D. M.; Seus, N.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Alves, D. *Current Microwave Chemistry* **2016**, 3, 14.



Esquema 11

Apesar de possuir uma grande importância no âmbito sintético, o uso de metais de transição como catalisadores pode restringir a aplicação dos compostos sintetizados em química biológica,²⁷ uma vez que a presença destes metais pode induzir danos em sistemas biológicos.²⁸

Uma alternativa que pode contornar facilmente essa limitação, é o uso de reagentes e/ou catalisadores não-metálicos, como por exemplo, a substituição de sais de cobre por organocatalisadores.⁷

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

A organocatálise consiste na utilização de compostos orgânicos de baixo peso molecular como catalisadores em diversas reações, em um sistema livre de qualquer metal.²⁹ Metodologias envolvendo organocatálise têm gerado destaque em síntese orgânica através de reações utilizando condições brandas para a formação de novas ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo.^{7b}

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 6).^{7b}

²⁷ (a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. *J. Chem. Commun.* **2008**, 3064; (b) Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1211.

²⁸ Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3639.

²⁹ MacMillan D. W. C. et. al. *Nature* **2008**, 455, 304.

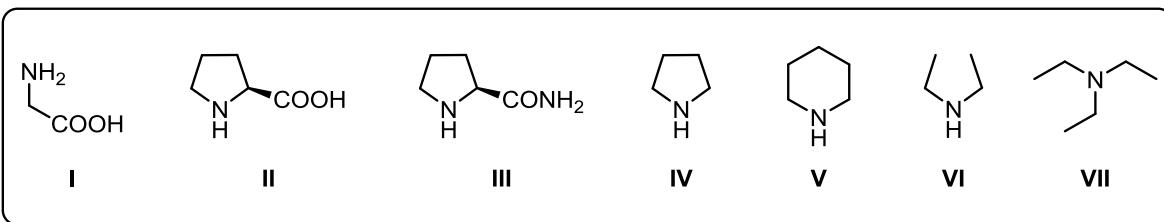
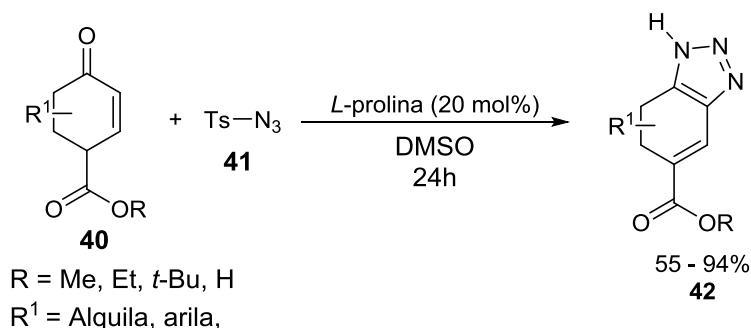


Figura 6: Estrutura química de diferentes organocatalisadores

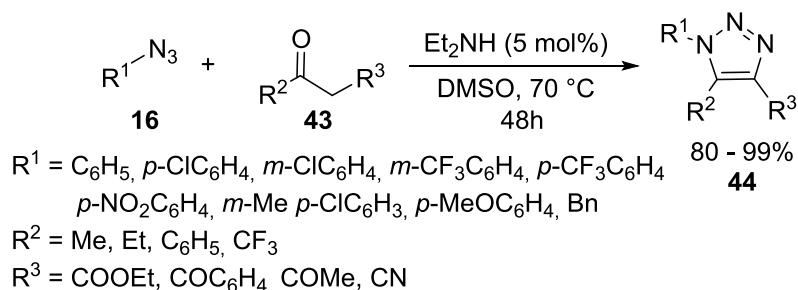
Nesse contexto, Ramachary e colaboradores^{7a} em 2008, descreveram reações de cicloadição enamino-azidas entre tosilazidas **41** com ésteres de Hagemann **40**, realizando a síntese regioespecífica de 1,2,3-triazóis **42** via organocatálise (Esquema 12).



Esquema 12

Os autores obtiveram os respectivos produtos **42** com rendimentos bons na presença de *L*-prolina em quantidades catalíticas de 20 mol%, sendo esta a metodologia pioneira na obtenção de compostos triazólicos utilizando organocatalisadores.

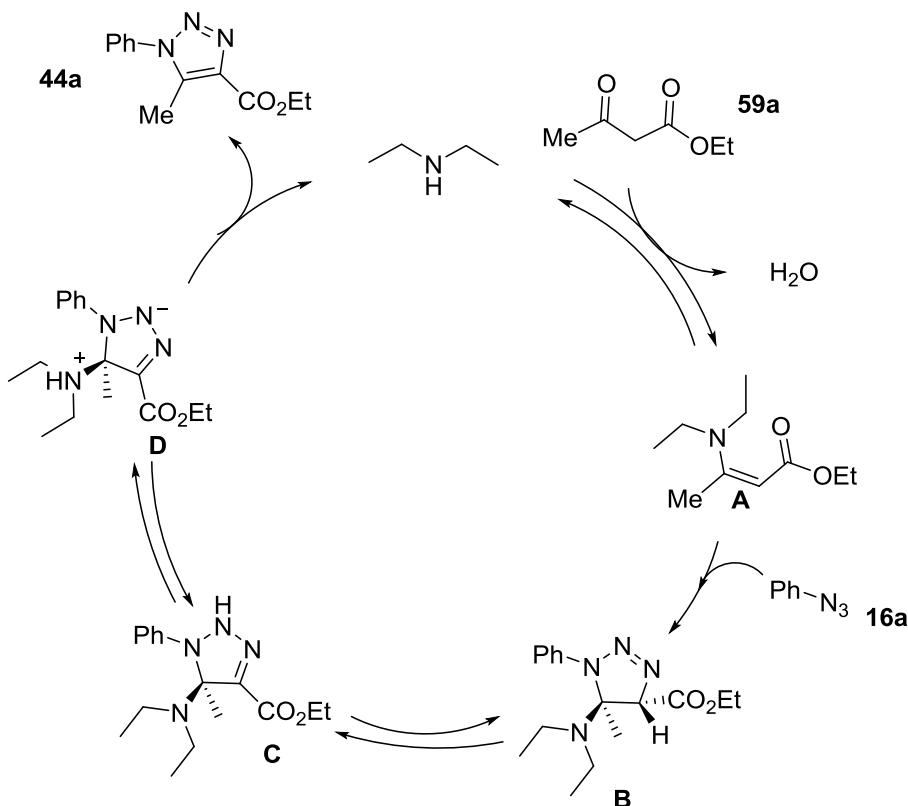
Em 2011, Wang e colaboradores^{7b} publicaram a cicloadição entre arilazidas **16** com cetonas **43**, na qual a enamina foi gerada *in situ* devido ao uso de uma amina secundária como catalisador (Esquema 13).



Esquema 13

Foi realizado nesse trabalho uma síntese regiosseletiva, através de reações de cicloadição enamino-azida, em meios reacionais livres de metais, utilizando para isso a dietilamina como organocatalisador. Esta reação mostrou-se eficiente para diferentes azidas, bem como uma série de β -cetoésteres, β -dicetonas e α -cianocetonas, comprovando assim a versatilidade desta metodologia. Como resultado, os 1,2,3-triazóis **44** foram obtidos com rendimentos de 80-99% em tempos que variaram de 1 a 48 horas de reação.

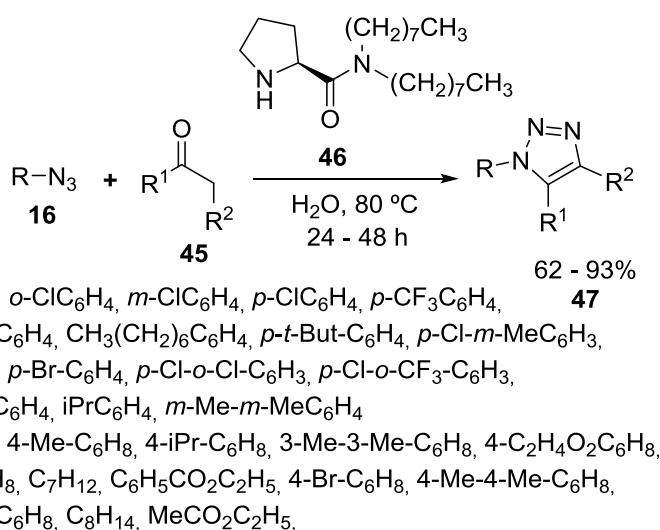
Os autores sugerem que o mecanismo desta reação ocorre primeiramente através de uma condensação entre o catalisador e o composto carbonílico **43a** gerando um íon imínio. Este tautomeriza em uma enamina ativa **A** para reagir com azidas **16a** através de uma cicloadição 1,3-dipolar formando uma triazolina **B**. Em seguida acontece uma transferência de hidrogênio, formando o intermediário **C**. Após a formação do intermediário zwitteriônico **D**, cuja carga negativa é estabilizada por ressonância, acontece uma eliminação para a formação do composto triazólico **44a** desejado (Esquema 14).



Esquema 14

Em 2013 Yeung e colaboradores^{7e} desenvolveram uma metodologia simples, na qual foi utilizado somente água como solvente em reações de cicloadição 1,3-dipolar, sintetizando uma série de 1,2,3-triazóis **47** com rendimentos que variaram de 62 a 93% (Esquema 15).

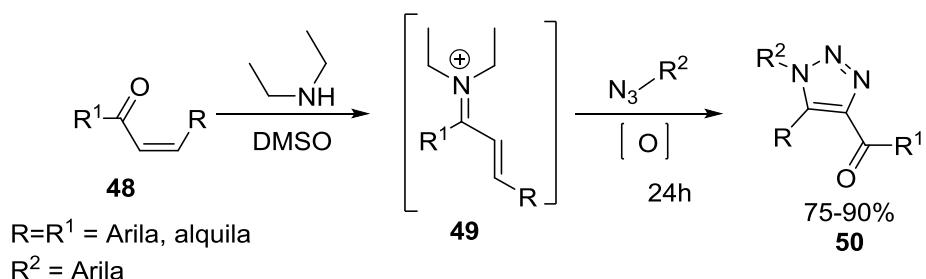
Foi utilizado pelos autores a 10 mol% de prolinamida de cadeia longa **46** como catalisador e os 1,2,3-triazóis **47** foram obtidos em tempos reacionais que variaram de 24 a 48 horas (Esquema 15).



Esquema 15

Além de variar uma série de azidas e cetonas, a metodologia também mostrou-se eficiente quando β -cetoésteres foram empregados. Em ambos os casos os rendimentos satisfatórios foram mantidos (62-93%), em tempos de reação que variaram de 24 a 48 h (Esquema 15).

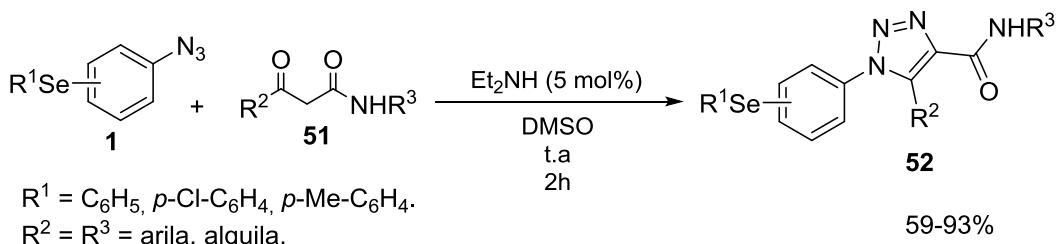
Em 2014, Li e colaboradores relataram a obtenção de diversos triazóis **50**, neste trabalho foi empregado uma metodologia utilizando Et₂NH como catalisador e DMSO como solvente, por um período reacional de 24 h para a obtenção dos produtos de interesse (Esquema 16).^{7g}



Esquema 16

Os autores destacam o uso de cetonas alílicas **48**, pois através da utilização destas foi possível obter novos compostos, uma vez que até o presente momento de seus estudos não haviam relatos do uso dessas cetonas alílicas **48**, para esse tipo de reação (Esquema 16). Para a obtenção dos produtos, o mecanismo reacional procedeu-se através da formação do intermediário dienamônico **49**, e os triazóis correspondentes foram sintetizados em um tempo reacional de 24 h e com rendimentos que variaram de 75 a 90%.

Em 2014, nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia para a obtenção de (arilselanil)fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamidas **52** via organocatálise. Este trabalho envolveu a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas contendo selênio **1** e uma série de β -cetoamidas **51** (Esquema 17).³⁰

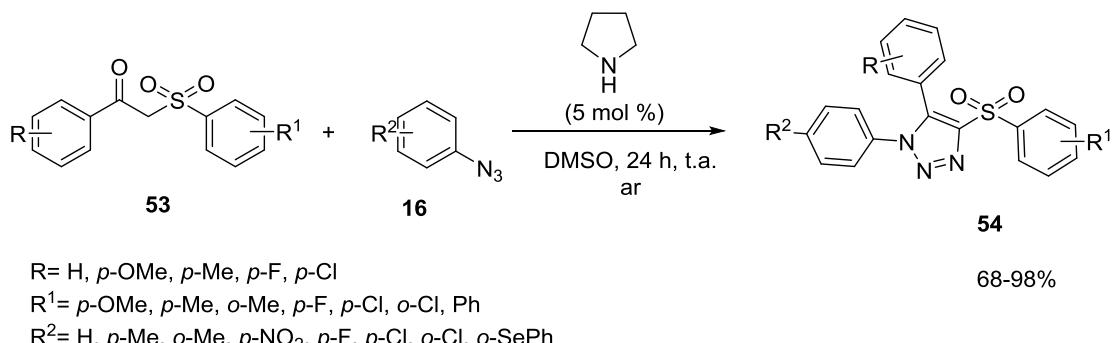


Esquema 17

Estas reações se mostraram eficientes para uma variedade de substratos, gerando os produtos correspondentes com rendimentos que variaram de 59 a 93%, em curtos tempos reacionais, na presença de Et₂NH (5 mol%) como organocatalisador e DMSO como solvente, a temperatura ambiente.³⁰

³⁰Seus, N.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Paixão, M. W.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5, 1059.

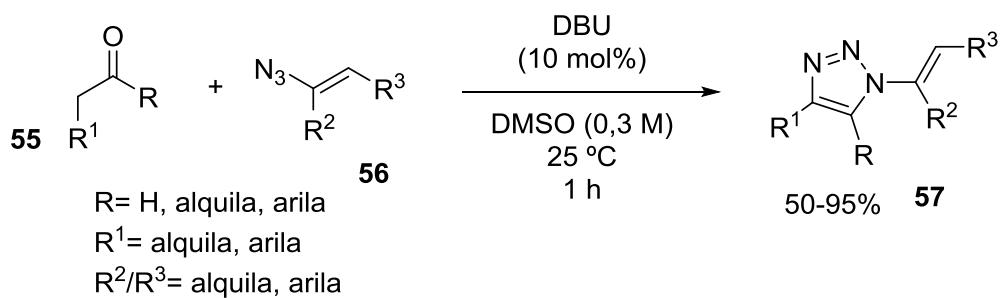
Outro trabalho descrito pelo nosso grupo de pesquisa foi a síntese de 4-sulfonil-1,2,3-triazóis **54**, através da cicloadição entre arilazidas **1** e β -cetosulfonas **53**, utilizando a pirrolidina como organocatalisador, e DMSO como solvente, a temperatura ambiente, durante 24 horas (Esquema 18).³¹



Esquema 18

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%.³¹

No final de 2016, Ramachary e colaboradores³² relataram a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos **57**, por meio de reações entre azidas vinílicas **56** e compostos carbonílicos **55**, utilizando DBU como organocatalisador, em tempos reacionais de uma hora, obtendo os produtos desejados com rendimentos que variaram de 50-95% (Esquema 19).



Esquema 19

³¹Saraiva, M. T.; Costa, G. P.; Seus, N.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Paixão, M. W.; Luque, R.; Alves, D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6206.

³²Ramachary, D.; Reddy, G. S.; Peraka, S.; Gujral, J. *Chem. Cat. Chem.* **2017**, *9*, 263.

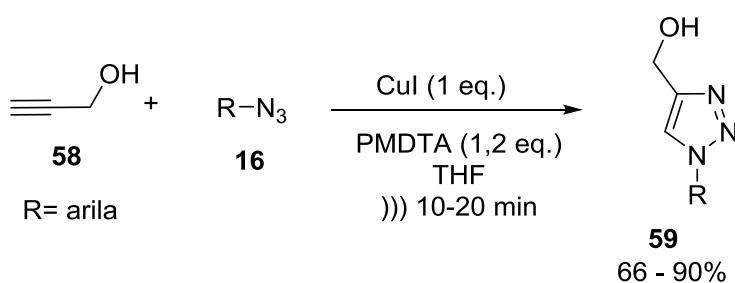
2.5. Síntese de 1,2,3-triazóis utilizando irradiação de ultrassom

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 foram descritos na literatura.^{15,33}

A aplicação de ultrassom para a obtenção de triazóis destaca-se pela sua eficiência e devido ao fato que o uso do mesmo normalmente reduz consideravelmente os tempos reacionais. Tal eficiência se dá devido ao processo de cavitação que ocorre no meio reacional.¹⁵

O processo de cavitação é um fenômeno físico que ocorre devido a interação entre uma energia mecânica e fluidos é gerado assim a formação de uma microbolha, esta sofre processos de compressão e descompressão até chegar em seu estado crítico, após ocorre a implosão da bolha a qual gera grande quantidade de energia e pressão que podem chegar a 5000 °C e 100 atm.¹⁵

Assim em 2011, Stefani e colaboradores^{15a} relataram reações de cicloadição 1,3-dipolar entre álcool propargílico **58** e azidas **16** com a finalidade de obter os compostos 1,2,3-triazólicos **59** utilizando um sal de cobre como catalisador e ultrassom como fonte de energia (Esquema 20).



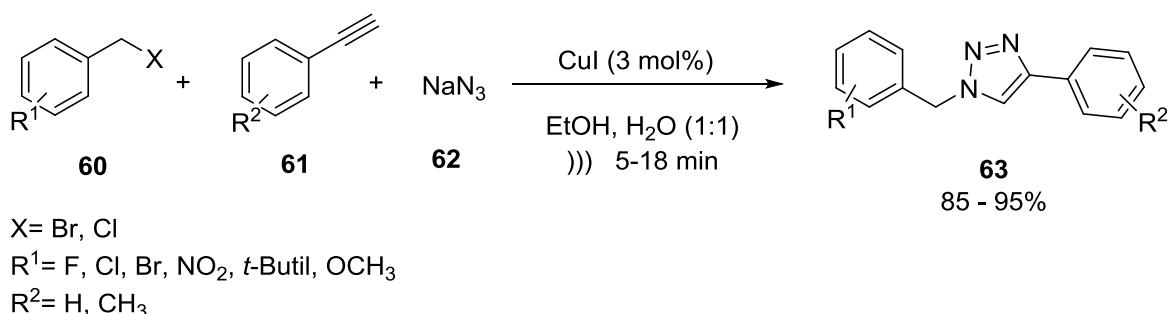
Esquema 20

Foram obtidos os compostos triazólicos **59** em tempos reacionais de 10-20 min e com rendimentos que variaram de 66 a 90%, ressaltando ainda que no mesmo trabalho foi realizada a tosilização do grupo hidroxila presente na

³³(a) Appukuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4223;
(b) Pourceau, G.; Meyer, A.; Vasseur, J. J.; Morvan, F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6014.

molécula, e posteriormente após uma nova reação de cicloadição com azidas, foi possível obter o bis-1,2,3-triazóis em bons rendimentos 51-92%.^{15a}

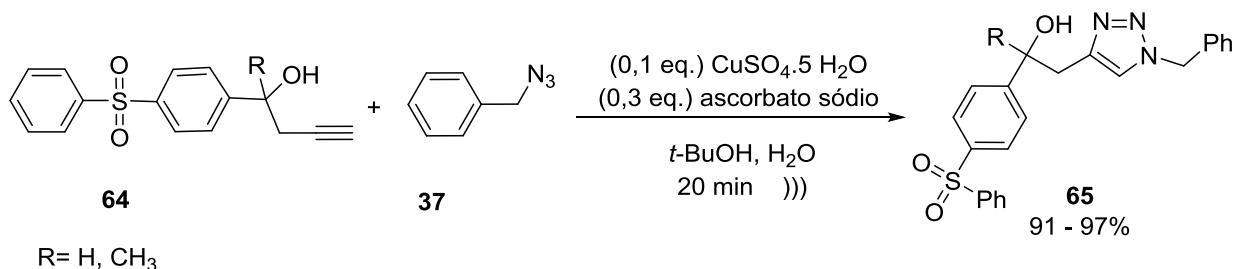
Naeimi e colaboradores^{15b} em 2014 relataram a obtenção regiosseletiva de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos **63** por meio da reação entre os três componentes, azidas de sódio **62**, halogenetos **60** e alquinos terminais **61**, utilizando uma mistura de H₂O e álcool em uma proporção de 1:1 como solvente, sais de cobre como catalisador e irradiação de ultrassom como fonte de energia (Esquema 21).



Esquema 21

Neste estudo, foram obtidos diversos compostos triazólicos **63**, em curtos tempos reacionais, rendimentos que variaram de 85 a 95% utilizando irradiação de ultrassom como fonte alternativa de energia.^{15b}

No mesmo ano, Mady e colaboradores^{15e} sintetizaram 1,2,3-triazóis acoplados a diarilsulfonas **65**, por meio de reações de cicloadição 1,3-dipolar entre alquinos **64** e azidas **37**, utilizando *terc*-butanol como solvente e cobre como catalisador através do uso de irradiação de ultrassom (Esquema 22).

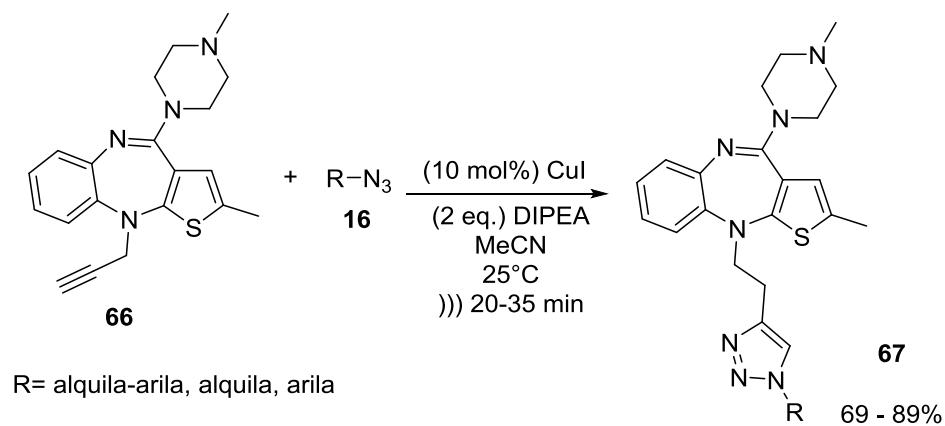


Esquema 22

A metodologia utilizada reduziu o tempo reacional devido ao uso de irradiação de ultrassom, e os produtos de interesse foram obtidos com

rendimentos que variaram de 91 a 97%, sendo estes valores maiores quando comparados aos obtidos quando utilizando as reações pelo método convencional de aquecimento, onde foi necessário um tempo reacional de 1 hora para obter os produtos com 76 a 85% de rendimento.^{15e}

Em 2015, Nallapati e colaboradores^{15f} relataram a obtenção de 1,2,3-triazóis **67** derivados da olanzapina, medicamento utilizado como neuroléptico, através de reações de cicloadição entre azidas orgânicas **16** e alquinos terminais **66** catalisada por cobre e utilizando como fonte de energia a irradiação de ultrassom (Esquema 23).



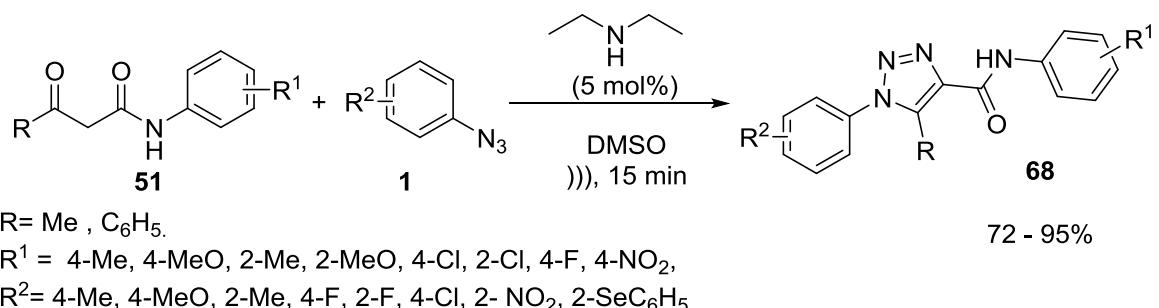
R = CH₂Ph, CH₂C₆H₄-Cl-*p*, CH₂C₆H₄-OMe-*p*, CH₂C₆H₄-NO₂-*m*,
 CH₂C₆H₄-Cl-*o*, CH₂C₆H₃-(Cl-*o*)(CF₃-*p*), CH₂C₆H₃-(OMe)₂-*m,p*,
 Ph, C₆H₄-Me-*p*, C₆H₄-F-*p*, C₆H₄-Br-*p*, C₆H₄-OMe-*p*, C₆H₄-NO₂-*p*,
 C₆H₄-CN-*p*, C₆H₃-Me₂-*o,p*, CH₂CH=CHPh, CH₂CO₂Et, (CH₂)₃CO₂Et.

Esquema 23

Os autores obtiveram neste estudo, uma série de compostos em bons rendimentos, que variam de 69 a 89%, sob irradiação de ultrassom a temperatura ambiente.^{15f}

Recentemente foi relatado pelo nosso grupo de pesquisa, a síntese de diversos 1,2,3-triazoil carboxamidas **68** através de reações entre β -cetoamidas **51** e aril azidas **1**, na presença de quantidades catalíticas de dietilamina (5 mol%) em DMSO, sendo estas reações promovidas por irradiação de ultrassom

durante 15 minutos, onde os produtos obtidos apresentaram rendimentos que variam de 72 a 95% (Esquema 24).³⁴



Esquema 24

³⁴Xavier, D. M.; Goldani, B.; Seus, N.; Jacob, R. G.; Barcellos, T.; Paixao, M. W.; Luque, R.; Alves, D. *Ultrason. Sonochem.* **2017**, 34, 107.

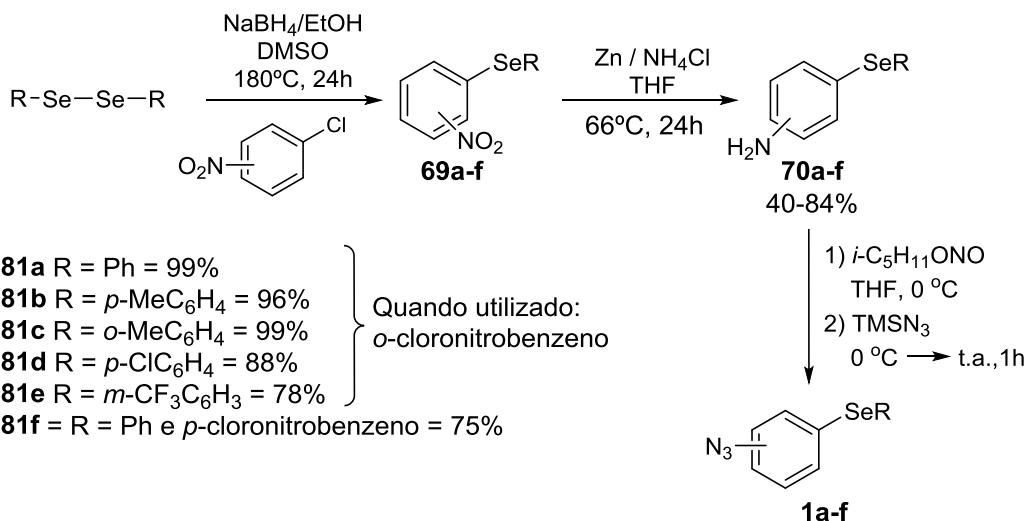
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3. Discussão dos resultados

Nesta parte serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente serão discutidos os resultados referentes à síntese de arilselanil-1*H*-1,2,3-triazóis através da reação entre azidas orgânicas contendo selênio e 1,3-dicetonas.

3.1. Síntese de arilselanil fenilazidas

Com base no artigo publicado por Braga e colaboradores^{14e} as azidas orgânicas de partida foram sintetizadas da seguinte forma: a primeira etapa realizada para obtenção das arilselanil fenilaminas **70a-f** foi a geração *in situ* de arilselenolatos, a partir da reação entre os respectivos disselenetos de diarila e hidreto de boro e sódio, seguida da adição do cloronitrobenzeno à mistura reacional (Esquema 25). Os nitrosselenetos **69** assim obtidos foram isolados e diretamente reduzidos para as respectivas arilselanil fenilaminas **70a-f**.



Esquema 25

De posse das arilselanil fenilaminas **70 a-f**, as respectivas arilselanil fenilazidas **1a-f** foram preparadas. Para isto, através de uma reação de

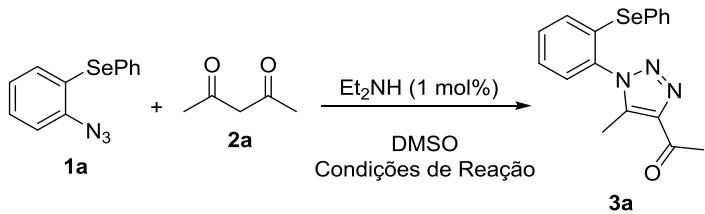
diazotação com isopentil nitrito as aminas foram transformadas nos respectivos sais de diazônio, seguida da reação *in situ* com trimetilsililazida (Esquema 25).

3.2. Síntese de arilselaniltriazoil cetonas

Para estabelecer a melhor condição reacional, uma série de estudos foi realizada. Inicialmente baseado em uma metodologia descrita por Seus e colaboradores em 2014,³⁰ verificou-se a reação entre a arilselanil fenilazida **1a** (0,3 mmol) e 2,4-pantanodiona **2a** (0,3 mmol) utilizando DMSO (0,6 mL) como solvente e Et₂NH (1 mol%) como catalisador a uma temperatura de 25 °C. Desta forma, o produto desejado **3a** foi obtido com 98% de rendimento em apenas 2h de reação (Esquema 26, Metodologia A).

Posteriormente foi realizado um estudo utilizando as mesmas condições reacionais descritas anteriormente, porém substituindo o aquecimento convencional pelo uso de irradiação de ultrassom e micro-ondas como fonte de energia alternativa, metodologias descritas no ano de 2016 e 2017 por Xavier e colaboradores.^{26,34} Com a finalidade de melhorar as condições reacionais e diminuir o tempo de reação, no qual utilizou-se amplitude de 20% no ultrassom e após 20 minutos o triazol **3a** foi obtido com 92% (Esquema 26, Metodologia B). Ao utilizar a irradiação de micro-ondas a temperatura de 25 °C o produto **3a** foi obtido com rendimento de 87% (Esquema 26, Metodologia C).

Através da utilização da irradiação de ultrassom foi possível obter o produto de interesse em um rendimento satisfatório e curto tempo reacional (Metodologia B), diante disso, variou-se alguns fatores para verificar a influência da amplitude do equipamento, diferença de tempo, mudança de catalisadores e suas quantidades, a fim de obter a melhor condição reacional.



Metodologia A: Reação a 25 °C por 2 h (3a, 98%);

Metodologia B: Reação sob irradiação de ultrassom (20% de amplitude) por 20 min. (3a, 92%);

Metodologia C: Reação sob irradiação de micro-ondas por 20 min. a 25 °C (3a, 87%);

Esquema 26

Após obtenção deste resultado inicial utilizando-se irradiação de ultrassom como fonte de energia (Tabela 1, linha 1), foram variadas diferentes amplitudes de 25 e 30% no equipamento, obtendo respectivamente 92 e 93% de rendimento (Tabela 1, Linhas 2-3), e foi possível observar que ao utilizar 40% de amplitude houve um pequeno acréscimo no rendimento onde o produto foi obtido com 96% de rendimento (Tabela 1, Linha 4).

A fim de verificar a influência do tempo, realizou-se dois ensaios a 10 minutos, ao utilizar amplitude de 20% o produto desejado foi obtido com 76% de rendimento, havendo um decréscimo quando comparado a linha 1, já quando se utilizou uma amplitude de 40%, o produto **3a** foi obtido com rendimento de 95%, não havendo mudança significativa quando comparado utilizando 20 minutos (Tabela 1, Linhas 5 e 6).

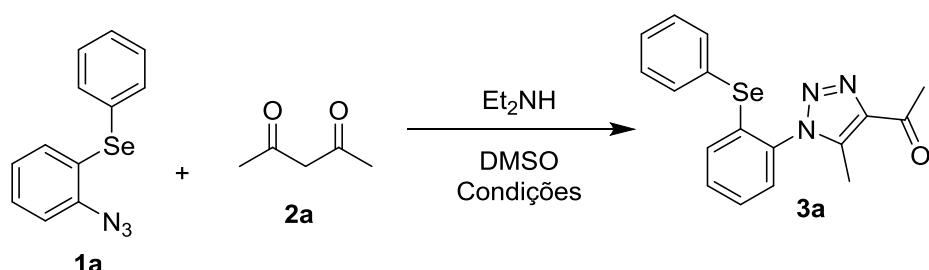
Optou-se então por proceder os estudos utilizando-se 40% de amplitude e, buscando uma redução ainda maior no tempo de reação, foi realizado um ensaio no tempo de 5 minutos, no qual o produto foi obtido com 93% de rendimento (Tabela 1, Linha 7).

Posteriormente se verificou a influência da quantidade do catalisador. Quando utilizado 0,5 mol%, o produto **3a** foi obtido com 85% de rendimento após 25 minutos, apesar de ser um rendimento elevado, o resultado não foi satisfatório devido ao seu longo tempo reacional, quando comparado a linha 7 que apresenta tempo de 5 minutos e rendimento de 93% (Tabela 1, Linha 8).

Já quando utilizou-se 0,1 mol% do catalisador, mesmo após 60 minutos de reação não houve formação do produto. O mesmo ocorreu quando a reação procedeu-se na ausência de catalisador, mostrando assim a importância do mesmo na reacão (Tabela 1, Linhas 9-10).

A partir dos resultados obtidos até o presente momento, foi fixado 1 mol% de quantidade do catalisador e 5 minutos como tempo reacional. E para finalizar o estudo, foi utilizado outros organocatalisadores na reação. Ao utilizar *L*-prolina o rendimento obtido foi de 27%, e quando se utilizou pirrolidina como catalisador, o produto **3a** foi obtido com 85% de rendimento, apesar de um rendimento satisfatório não foi superior a Linha 7 onde foi utilizada a dietilamina como catalisador (Tabela 1, Linhas 11-12).

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para a síntese de 1-(5-metil-1-(2-fenilselanil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-oná **3a**



#	Amplitude (%)	Et_2NH (mol%)	Tempo (min)	Rendimento 3a (%) ^b
1	20	1	20	92
2	25	1	20	92
3	30	1	20	93
4	40	1	20	96
5	20	1	10	70
6	40	1	10	95
7 ^e	40	1	5	93
8	40	0,5	25	85
9	40	0,1	60	n.d.
10	40	-	60	n.d.
11 ^c	40	1	5	27
12 ^d	40	1	5	85

^a As reações foram realizadas com a arilselanilazida **1a** (0,3 mmol) e 2,4-pentanodiona **2a** (0,3 mmol) em DMSO (0,6 mL) como solvente sob irradiação ultrassônica. ^b Rendimentos dos produtos isolados. ^c A reação foi realizada com *L*-prolina (1 mol%) como catalisador. ^d Reação realizada com pirrolidina (1 mol%). n.d.: não detectado. ^e Melhor condição reacional.

Analizando os resultados obtidos na Tabela 1, pode-se perceber que a melhor condição para a obtenção da 1-(5-metil-1-(2-(fenilselanil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ona **3a** se deu ao utilizar-se a arilselanil fenilazida **1a** (0,3 mmol), 2,4-propanodiona **2a** (0,3 mmol), Et₂NH (1 mol%) como organocatalisador, 0,6 mL de DMSO como solvente, à amplitude de 40% sob irradiação de ultrassom por um período de 5 minutos (Esquema 26).



Esquema 27

Após ser isolada, a 1-(5-metil-1-(2-(fenilselanil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ona **3a** obtida foi identificada por espectrometria de massas, análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN ¹H e ¹³C) onde os resultados das análises podem ser observados no capítulo referente à parte experimental.

Tendo estabelecida a melhor condição reacional para a obtenção do composto **3a**, e após caracterizar devidamente o produto obtido através das análises citadas anteriormente, foi feito um estudo sistemático a fim de avaliar a abrangência e a variabilidade da metodologia descrita. Para tanto, realizou-se estudos frente a diferentes 1,3-dicarbonílicos **2a-e** e arilselanil fenilazidas **1a-f** utilizando a condição de reação previamente otimizada.

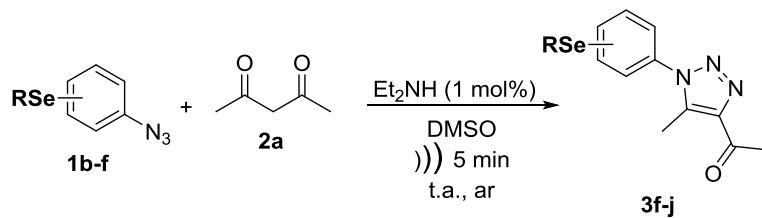
Os resultados dispostos na Tabela 2 e 3 revelam que este protocolo mostrou-se eficiente para uma série de reações, visto que as correspondentes arilselaniltriazoil cetonas **3a-p** foram obtidas com bons a excelentes rendimentos.

Tabela 2: Variação das 1,3-dicetonas **2a-e** para obtenção dos triazóis **3a-e**

#	Arilselanilazida 1a	1,3-Dicetona 2a-e	Produto 3a-e	Rendimento (%) ^b
1				93
2				91
3				85
4				traços
5				n.d.

^a As reações foram realizadas com as arilselanilazida **1a** (0,3 mmol) e 1,3-dicetonas **2a-e** (0,3 mmol), usando com catalisador Et₂NH (1 mol%) em DMSO (0,6 mL) como solvente, em uma sonda de ultrassom (40% de amplitude) a temperatura ambiente durante 5 min. ^b Rendimentos dos produtos isolados. n.d.: não detectado.

Tabela 3: Variação das arilselanilazidas **1b-f** para obtenção dos triazóis **3f-j**



#	Arilselanilazida 1 a-f	Pentan-2,4-diona 2a	Produto 3 f-j	Rendimento (%) ^b
1				74
2				84
3				87
4				56
5			+	92 6:1

^a As reações foram realizadas com as arilselanilazidas **1b-f** (0,3 mmol) e pentan-2,4-diona **2a** (0,3 mmol), usando com catalisador Et₂NH (1 mol%) em DMSO (0,6 mL) como solvente, em uma sonda de ultrassom (40% de amplitude) a temperatura ambiente durante 5 min. ^b Rendimentos dos produtos isolados.

Analizando a Tabela 2, observa-se que, utilizando heptan-3,5-diona e 1,3-difenil-propan-1,3-diona obteve-se rendimentos satisfatórios de 91 e 85% respectivamente (Linhas 2 e 3). A reação não se procedeu da mesma forma quando reagiu a arilselanil fenilazida **1a** com 1,3-dicetona substituída com grupamentos *terc*-butila nas extremidades, nas quais foi possível obter apenas traços do produto, uma vez que os substituintes *terc*-butilas são grupos volumosos e dessa forma geram impedimento estérico a molécula, o que dificulta o ataque nucleófilo da azida (Tabela 2, Linha 4).

Foi realizada a reação na presença da cicloexan-1,3-diona, a qual não houve a formação do produto desejado, acredita-se que devido a rigidez do ciclo impeça a formação do produto (Tabela 2, Linha 5).

Posteriormente foi realizada uma variação das azidas contendo diferentes substituintes no anel aromático da porção arilselanil. Assim, quando utilizado como substituinte o grupamento metila onde este é um grupo doador de elétrons, ou seja, que apresenta efeito indutivo positivo, tanto na posição 2 como na posição 4 do anel aromático, os produtos foram obtidos com rendimentos de 84 e 74% respectivamente, sendo estes resultados satisfatórios (Tabela 3, Linhas 1 e 2).

Já quando utilizou-se substituintes retiradores de elétrons no anel aromático da porção arilselanil da azida tivemos dois resultados interessantes. Ao utilizar o cloro como substituinte na posição 4 o produto **3h** foi obtido com rendimento elevado de 87%, tal rendimento é devido ao fato de que o cloro apesar de possuir efeito indutivo negativo, apresenta efeito mesomérico positivo o qual favorece a formação do produto (Tabela 3, Linha 3)

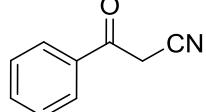
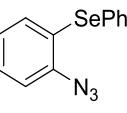
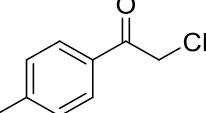
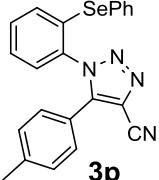
Entretanto quando foi utilizando como substrato o grupamento trifluorometano na posição 3, houve um decréscimo significativo no rendimento para 56%, na formação do produto **3i**, o decréscimo se dá pois o trifluorometano possui efeito indutivo negativo, e dessa forma diminui a nucleofelicidade do nitrogênio da azida, o qual é responsável pelo ataque ao composto dicarbonílico (Tabela 3, Linha 4).

Foi realizado ainda uma reação utilizando-se como precursor um composto com a porção arilselanil na posição 4 da fenilazida, obtendo o produto desejado com rendimento de 92% com uma mistura de regiosômeros **3j** e **3j'** de (6:1) (Tabela 3, Linha 5).

Adicionalmente, a metodologia já otimizada foi empregada para reações com diferentes cetonas ativadas, onde foram utilizados β -ceto-esteres, β -ceto-amidas e α -ciano-cetonas, com a finalidade de ampliar o escopo reacional e verificar sua versatilidade frente a diferentes substratos.

Tabela 4-Reação da arilselanilazida 1a com diferentes cetonas ativadas 2k-f.^a

#	Arilselanilazida 1a	cetonas 2f-k	Produto 3 k-p	Rendimento (%) ^b
1				89
2				64
3				88
4				86

5				90
6				87

^a As reações foram realizadas com a arilselanilazida **1a** (0,3 mmol) e cetonas **2f-k** (0,3 mmol), usando com catalisador Et₂NH (1 mol%) em DMSO (0,6 mL) como solvente, em uma sonda de ultrassom (40% de amplitude) a temperatura ambiente durante 5 min. ^b Rendimentos dos produtos isolados.

Quando utilizado β -ceto-esteres, foi possível obter rendimentos satisfatórios e relativamente elevados. Assim, utilizando-se o acetoacetato de etila como substrato o rendimento foi de 89% para o composto **3k** (Tabela 4, linha 1). Já quando realizado com acetato de benzoila o produto **3l** foi obtido com 64% de rendimento, o decrescimo do rendimento quando comparado ao composto **3k** se dá pelo impedimento estérico causado pelo anel aromático do substrato **2g** (Tabela 4, linha 2).

Também foram utilizadas β -ceto-amidas, os rendimentos dos produtos **3m** e **3n** obtidos foram de 88 e 86% respectivamente para β -ceto-amidas substituídas com a fenila **2h** e 4-tolil **2i**, e dessa forma sendo possível perceber que a presença de um grupo que possui efeito indutivo positivo não influenciou nos rendimentos dos produtos obtidos (Tabela 4, linhas 3 e 4).

Por fim foi realizado o uso de α -ciano-cetonas, onde o produto **3o** partindo da benzoil acetonitrila **2j** foi obtido com rendimento de 90%. Utilizou-se também uma benzoil acetonitrila **2k** substituída na posição 4 do anel aromático com um grupamento metila, obtendo-se o produto **3p** desejado com rendimento de 87% (Tabela 4, linhas 5 e 6).

Analizando os resultados da tabela 4 é possível observar que os rendimentos foram de bons a excelentes, não havendo mudanças significativas referentes tanto para aos diferentes substituintes como para os grupamentos utilizados, obtendo-se triazóis substituídos com amidas, esteres e nitrilas com rendimentos de que variaram de 64-90%.

Comparando estes resultados com os previamente descritos em condições convencionais de reação, esta metodologia utilizando ultrassom mostrou-se mais eficiente, uma vez que forneceu os produtos desejados em rendimentos semelhantes ou até mesmo superiores a os da literatura e em apenas 5 minutos de reação (Tabela 5).

	Aquecimento convencional (25 °C)	Irradiação de Ultrassom
Produto	Rendimento/tempo	Rendimento/tempo
3k	95% / 4h	89% / 5min
3l	91% / 3h	64% / 5min
3m	83% / 2h	88% / 5min
3n	78% / 2h	86% / 5min
3o	95% / 1h	90% / 5min
3p	80% / 1h	87% / 5min

Tabela 5 - Comparação dos rendimentos frente a fonte de energia

Cabe ainda ressaltar que a temperatura das reações realizadas no ultrassom foram acompanhada com termômetro digital Incoterm infravermelho da marca INFRA.TERM, com precisão de mais ou menos 2% da leitura em graus Celsius e em todos os casos as reações se mantiveram com temperaturas que variaram em uma faixa de 70 a 80 °C não ultrapassando este valor.

A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **3b**.

No espectro de RMN ^1H do composto **3b** (Figura 7), pode-se observar na região entre 1,10 e 7,52, sinais referentes aos hidrogênios da estrutura, os quais apresentam valores relativos às integrais somadas de 19H. Observa-se em um deslocamento químico entre 7,52-7,49 ppm, um multiplet referente aos hidrogênios dos C-15 e C-15' mais desblindados do anel diretamente ligado ao selênio. Na região compreendida entre 7,40-7,28 ppm, observa-se outro multiplet referente aos demais (7) hidrogênios dos anéis aromáticos C-9,C-10, C-11, C-12, C-16, C-16', C-17. Observa-se na região de 3,28 ppm um quarteto com a constante de acoplamento de 7Hz proveniente dos hidrogênios metilênicos do C-2 vizinho a carbonila. Já na região de 2,88 ppm apresenta um quarteto com a constante de acoplamento de 7Hz proveniente dos hidrogênios do outro carbono metilênicos do C-6.

Na sequência, observa-se um triplete com deslocamento entre 1,27 ppm referente aos hidrogênios da metila (C-7). Por fim, em campo mais alto pode-se observar um triplete com deslocamento químico entre 1,13 ppm com constante de acoplamento 7Hz referente aos hidrogênios do C-1.

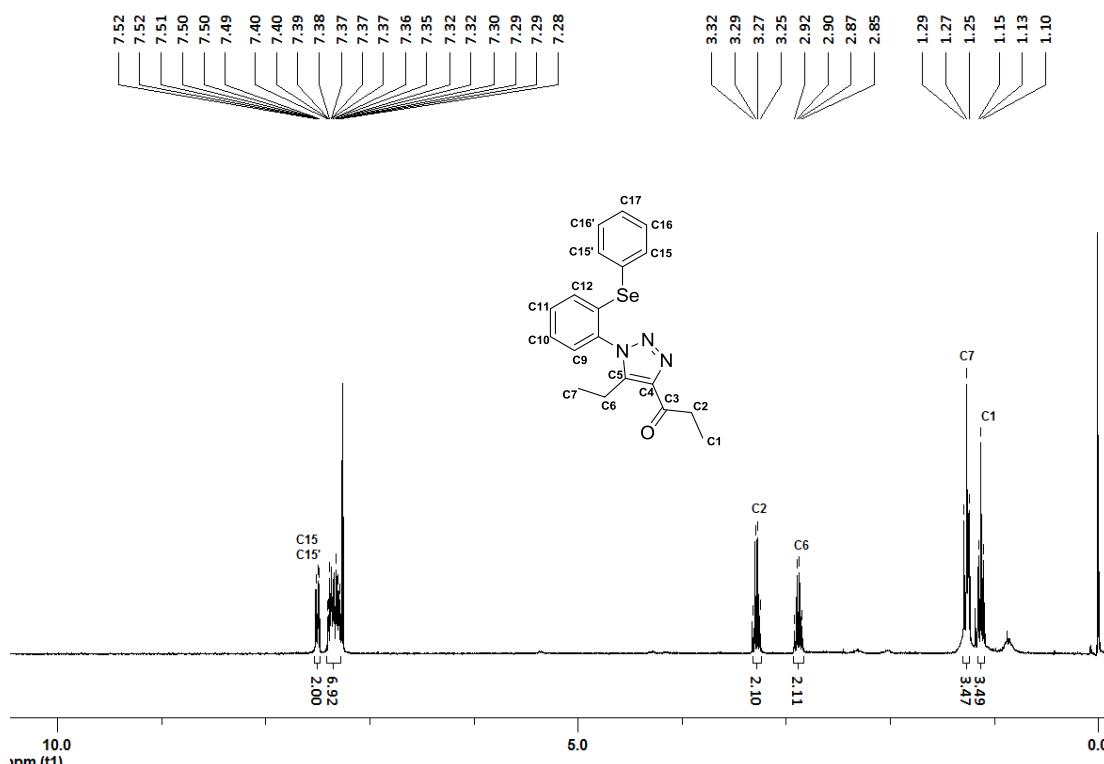


Figura 7: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3b**

No espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** (Figura 8), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 17 sinais referente aos 19 carbonos da molécula. Em um deslocamento químico de 197,07 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono carbonílico C-3. Nos deslocamentos químicos de 143,77 e 142,31 ppm encontram-se os carbonos C-5 e C-4 respectivamente, correspondentes aos carbonos quaternários do núcleo triazólico. Nos deslocamentos de 135,49; 134,69; 133,58; 132,69; 131,29; 129,75; 128,93; 127,74; 127,71 e 127,55 ppm podem-se observar os sinais referentes aos carbonos presentes nos anéis aromáticos da molécula. O carbono C-2, por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 33,27 ppm e em 17,21 ppm o sinal referente ao carbono metíleno vizinho ao núcleo trizólico C-6. Já em campo mais alto, no deslocamento químico de 12,77 e 7,82 ppm, encontram-se os sinais referentes aos carbonos C-7 e C-1 respectivamente.

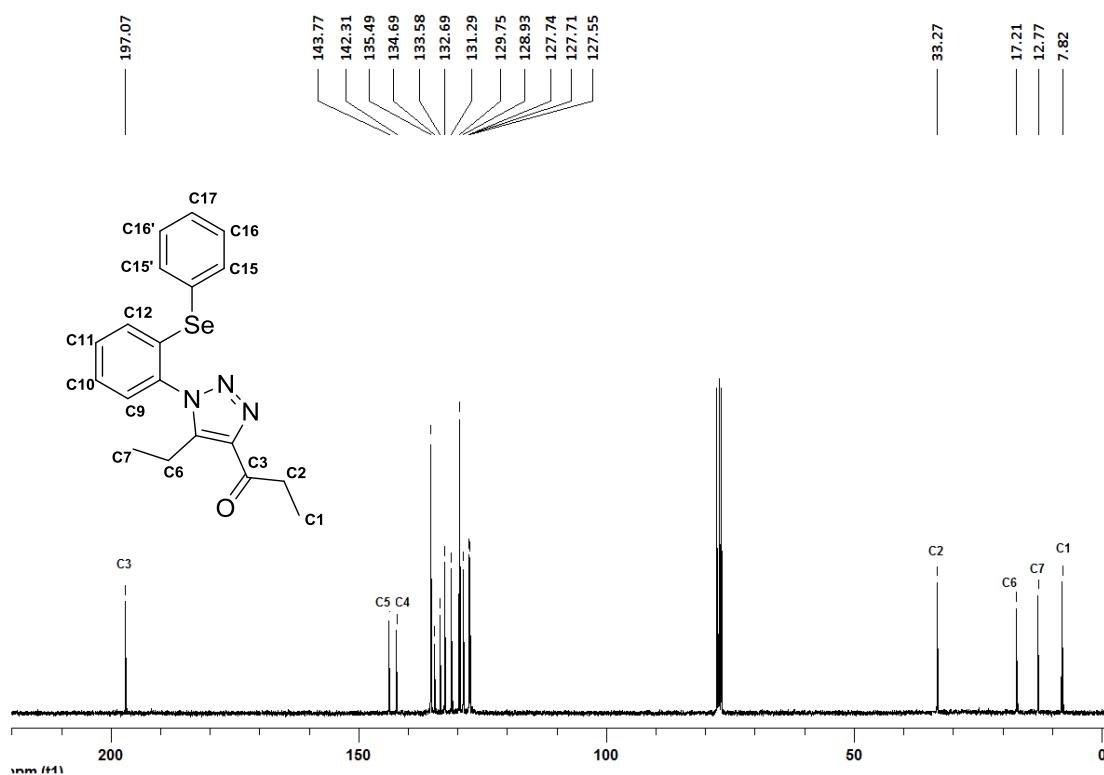
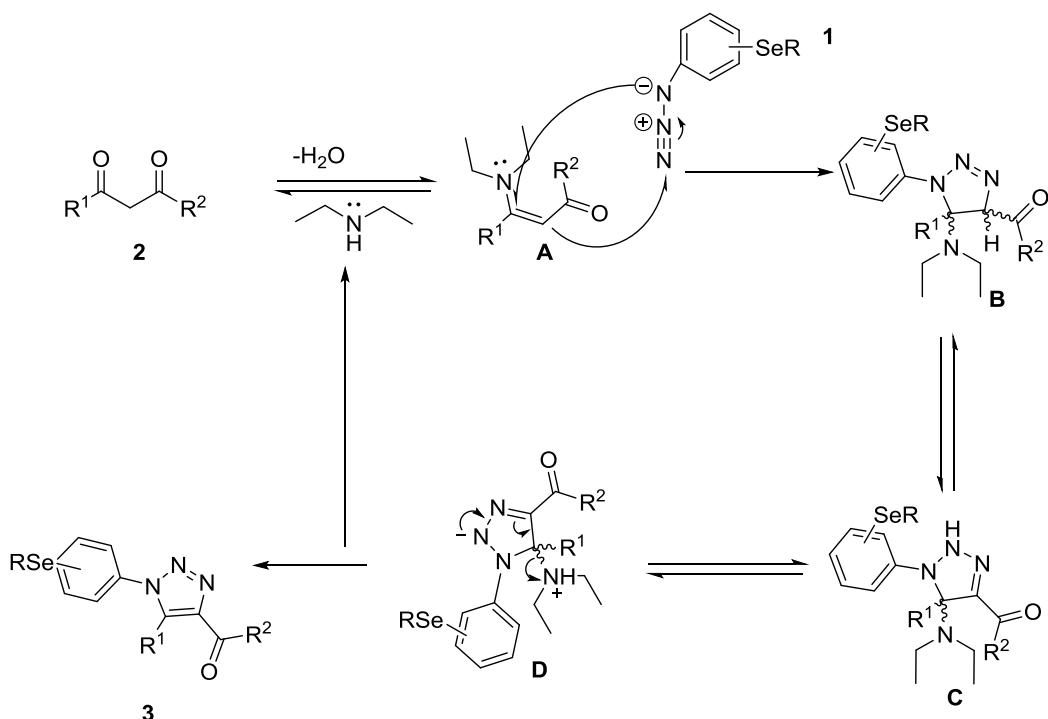


Figura 8: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3b**

3.3. Proposta de mecanismo para a síntese dos 1,2,3-triazóis

Com base nos resultados obtidos e baseado em relatos já descritos na literatura referentes à síntese de 1,2,3-triazóis em reações utilizando-se organocatalisador,⁸ um mecanismo plausível para a síntese de triazol cetonas contendo selênio em sua estrutura, em reações utilizando Et₂NH como catalisador pode ser proposto (Esquema 28).



Esquema 28

O ciclo catalítico proposto sugerido inicia-se com uma condensação entre a Et₂NH e o composto carbonílico **2** formando o intermediário β -enamina **A**. Posteriormente ocorre a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre **A** e **1**, o intermediário β -enamina **A** sofre um ataque do nitrogênio nucleófilo da arilselanil fenilazida **1** gerando o intermediário triazolínico **B**, o qual sofre um rearranjo, formando o intermediário **C**. Na sequência, a forma zwitteriônica de **C**, a qual está em equilíbrio e representada por **D**, este intermediário **D** sofre uma reação de eliminação e o produto desejado **3** é formado e a Et₂NH é regenerada retornando ao ciclo catalítico.

4. Considerações finais

4.1. Considerações finais

Com base nos resultados obtidos, frente aos objetivos propostos, foi possível desenvolver uma metodologia utilizando-se fontes alternativas de energia para a síntese de 1,2,3-triazóis contendo selênio em sua estrutura e utilizando compostos orgânicos como catalisadores.

Dessa forma, foi possível sintetizar quatorze exemplos de 1,2,3-triazóis através de reações de ciclo adição entre diferentes arilselanil fenilazidas e variadas 1,3-dicarbonílicos, a temperatura ambiente, utilizando DMSO como solvente e Et₂NH como organocatalisador, obtendo uma metodologia livre de metais de transição como catalisadores.

Utilizando esta metodologia foi possível realizar uma variação no escopo reacional a fim de verificar a influência de substituintes nos materiais de partida, foram utilizadas dicetonas substituídas com grupamentos volumosos, aromáticos e alifáticos, arilselanil fenilazidas com substituintes retiradores e doadores de elétrons em diferentes posições, obtendo os produtos com rendimentos que variaram de bons a excelentes.

A fim de verificar a sua versatilidade foi possível estender a metodologia, aplicando a mesma para reações com β -ceto-esteres, β -ceto-amida e α -ciano-cetonas, onde os rendimentos obtidos foram semelhantes ou até mesmo superiores em alguns casos quando comparados aos já descritos na literatura, porém em um curto tempo reacional, havendo, em alguns casos, uma redução de até 36 vezes.

O uso da irradiação de ultrassom foi de suma importância, pois o mesmo foi responsável por reduzir bruscamente o tempo reacional de 2 horas para 5 minutos de reação, sem perda significativa no rendimento dos produtos obtidos.

Cabe ainda salientar que os resultados obtidos neste estudo, resultaram em um artigo científico, o qual foi publicado em uma revista de nível internacional da área (*Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 694–702).

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 espetrômetro 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) e os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm), foi utilizado como padrão interno o tetrametilsilano para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint. = quintet, m = multiplet), 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 massa (EM) foram medidos num Shimadzu GCMS-QP2010 espetrômetro de massa. (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - Universidade Federal de Pelotas - UFPel - Pelotas - RS).

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

5.1.3. Ponto 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 (Laboratório de Síntese Orgânica Limpa LaSOL-211 – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - Universidade Federal de Pelotas - UFPel - Pelotas - RS).

5.1.4. 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.

5.1.5. 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 arilselanil fenilaminas 70 a-f.

Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo e sob atmosfera de N₂ contendo disseleneto de diarila (5 mmol), e EtOH (20 mL), adicionou-se sob forte agitação, pequenas porções de NaBH₄ (7,5 mmol) em seguida, adicionou-se lentamente uma solução contendo 2-Cloronitrobenzeno em DMSO. 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 **69** obtidos foram

purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se hexano como eluente.

A segunda etapa reacional foi realizada em um balão de 2 bocas munido de condensar do refluxo e sob atmosfera de N₂ contendo uma solução de THF (30 mL) e o nitrosseleneto (4 mmol) obtido anteriormente, a esta foi adicionado Zn (15 eq.) e por fim o cloreto de amônio (10 eq.). A mistura reacional ficou sob agitação constante em temperatura de refluxo por 24h. Após esse período a fase orgânica foi filtrada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. As arilselanil fenilaminas obtidas **70a-f** foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se hexano como eluente.

5.2.2. Procedimento geral para a síntese das arilselanil fenilazidas **1a-f.**

Em um balão de duas bocas, contendo uma solução de arilselanil fenilamina (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 min. Em seguida retirou-se o banho de gelo e reação permaneceu por mais 30 min no mínimo a temperatura ambiente. Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada sob vácuo. As arilselanil fenilazidas **1a-f** obtidas foram purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano como eluente.^{14e}

5.2.3. Procedimento Geral para a síntese das β -ceto-amidas **2h-i**

Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo e sob atmosfera de N₂ 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 NH₄Cl (3 x 25 mL) e H₂O destilada (3 x 25 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ 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.³⁰

5.2.4. Procedimento Geral para a síntese dos arilselanil-1*H*-1,2,3-triazóis utilizando método convencional

Em um tubo de ensaio é adicionado o composto 1,3-dicarbonílico (0,3 mmol), em seguida é adicionado uma solução contendo DMSO (0,6 mL) e o catalisador Et₂NH (0,003 mmol), e por fim foi adicionado arilselanil fenilazida (0,3 mmol). A mistura reacional resultante ficou sob agitação magnética em atmosfera aberta por um período de 2 horas (Esquema 31). Após esses períodos os produtos obtidos são purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente.

5.2.5. Procedimento Geral para a síntese dos arilselanil-1*H*-1,2,3-triazóis utilizando irradiação de ultrassom

Em um tubo de ensaio é adicionado o composto 1,3-dicarbonílico (0,3 mmol), em seguida é adicionado uma solução contendo DMSO (0,6 mL) e o catalisador Et₂NH (0,003 mmol), e por fim a arilselanil fenilazida (0,3 mmol). A mistura reacional foi inserida ao equipamento de ultrassom (reação feita na sonda de ultrassom, com 40% de amplitude), a mistura é sonicada durante 5 minutos.

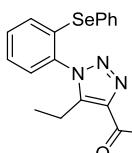
Após esses períodos os produtos obtidos são purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente.

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



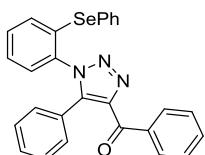
1-(5-metil-1-(2-(fenilselanil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ona (3a).

Rendimento: 0,099 g (93%); sólido amarelo; P.F. 81-82 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,47-7,28 (m, 9H); 2,76 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 194,09; 143,08; 138,47; 135,19; 135,08; 134,88; 133,15; 132,80; 131,17; 129,58; 128,72; 127,80; 127,70; 27,67; 9,61; EM (intensidade relativa) m/z : 357 (40), 355 (20), 286 (20), 271 (19), 252 (98), 250 (51), 232 (33), 207 (100), 172 (25), 157 (17), 152 (68), 130 (33), 77 (58), 51 (30). EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OSe}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$: 358,0459, encontrado: 358,0467.



1-(5-etil-1-(2-(fenilselanil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ona (3b).

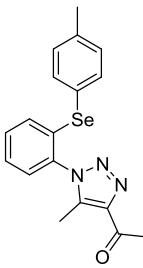
Rendimento: 0,105 g (91%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,52-7,49 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 7H), 3,28 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,89 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,13 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 197,07; 143,77; 142,31; 135,49; 134,69; 133,58; 132,69; 131,29; 129,75; 128,93; 127,74; 127,71; 127,55; 33,27; 17,21; 12,77; 7,82. EM (intensidade relativa) m/z : 385 (52), 357 (8), 300 (16), 280 (71), 252 (16), 232 (42), 221 (48), 206 (27), 184 (11), 152 (64), 115 (20), 77 (48), 57 (100). EMAR calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OSe}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$: 386,0772, encontrado: 386,0770.



(5-fenil-1-(2-(fenilselanil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenilmetanona

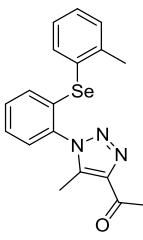
(3c). Rendimento: 0,123 g (85%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,32-

8,30 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,39-7,22 (m, 14H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 186,58; 142,91; 142,27; 137,22; 135,62; 134,65; 133,31; 132,94; 132,71; 130,78; 130,61; 130,14; 129,65; 129,50; 128,70; 128,43; 128,14; 128,12; 128,10; 127,47; 125,64. EM (intensidade relativa) m/z : 481 (6), 376 (14), 296 (15), 152 (7), 105 (100), 77 (42). EMAR calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OSe}$ [M + H] $^+$: 482,0772, encontrado: 482,0742.



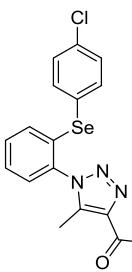
1-(5-metil-1-(2-(p-tolylselanil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ona (3f).

Rendimento: 0,082 g (74%); sólido branco; P.F. 99-100 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,38-7,29 (m, 5H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 194,13; 143,11; 139,15; 138,49; 135,61; 134,46; 133,52; 132,46; 131,10; 130,47; 127,61; 127,41; 123,72; 27,68; 21,12; 9,63. EM (intensidade relativa) m/z : 371 (41), 367 (20), 300 (22), 285 (16), 252 (69), 250 (34), 232 (17), 221 (100), 208 (15), 172 (22), 165 (21), 157 (6), 152 (30), 91 (39), 77 (20), 43 (55). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OSe}$ [M + H] $^+$: 372,0615, encontrado: 372,0616.



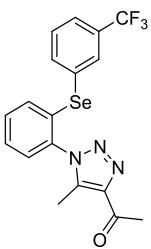
1-(5-metil-1-(2-(o-toylselanil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ona (3g).

Rendimento: 0,093 g (84%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,48-7,46 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 3H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 194,13; 143,12; 141,76; 138,45; 136,59; 134,69; 132,72; 132,09; 131,18; 130,60; 129,50; 128,20; 127,78; 127,40; 126,99; 27,67; 22,51; 9,56. EM (intensidade relativa) m/z : 371 (65), 369 (30), 300 (12), 285 (12), 272 (17), 252 (100), 232 (16), 220 (43), 204 (26), 172 (25), 165 (47), 157 (10), 144 (43), 131 (58), 91 (67). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OSe}$ [M + H] $^+$: 372,0615, encontrado: 372,0608.



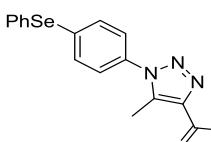
1-(5-metil-1-(2-((4-clorofenil)selanil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ona (3h).

Rendimento: 0,102 g (87%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,44-7,37 (m, 5H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 193,90; 142,99; 138,32; 136,11; 135,03; 134,91; 133,21; 132,01; 131,24; 129,69; 128,10; 127,69; 126,05; 27,55; 9,54. EM (intensidade relativa) m/z : 393 (17); 391 (39), 252 (100), 250 (52), 232 (20), 172 (17), 156 (13), 152 (43), 103 (12), 77 (20), 43 (71). EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{OSe}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$: 392,0069, encontrado: 392,0047.



1-(5-metil-1-(2-((3-(trifluorometano)fenil)selanil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ona (3i).

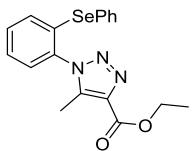
Rendimento: 0,071 g (56%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,66 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 5H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 193,86; 142,98; 138,31; 137,48; 135,59; 134,18; 131,62 (q, J = 33 Hz); 131,39; 130,93; 130,52 (q, J = 3,7 Hz); 129,82; 129,51; 128,77; 127,94; 125,14 (q, J = 3,7 Hz); 123,26 (q, J = 273 Hz); 27,48; 9,51. EM (intensidade relativa) m/z : 425 (27), 423 (14), 275 (40), 274 (16), 254 (26), 252 (100), 250 (49), 248 (20), 232 (16), 210 (18), 152 (28), 144 (28), 77 (19), 43 (88). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{OSe}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$: 426,0332, encontrado: 426,0309.



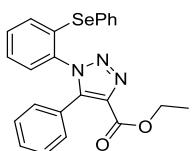
1-(5-metil-1-(4-(fenilselanil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ona (3j).

A mistura de regioisômeros foi obtida em uma proporção de 6:1, e foi determinada por analise de RMN ^1H . Rendimento: 0,099 g (92%); sólido amarelo; P.F. 74-75

[°]C.RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,60-7,58 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,36-7,30 (m, 5H), 2,71 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 193,96; 143,52; 138,76; 137,12; 135,31; 134,52; 132,03; 129,59; 128,37; 126,63; 125,63; 27,60; 9,95. EM (intensidade relativa) m/z: 357 (10), 287 (12), 232 (16), 207 (100), 157 (10), 152 (19), 130 (11), 77 (17), 69 (15), 43 (38). EMAR calculado para C₁₇H₁₆N₃OSe [M + H]⁺: 358,0459, encontrado: 358,0428.

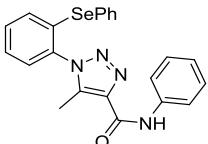


5-metil-1-(2-(fenilselanil)fenil)-1H-1,2,3-triazoil-4-metanoato de etila (3k).³⁵ Rendimento: 0,103 g (89%); sólido branco; P.F. 51-53 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,42- 7,28 (m, 7H), 4,48 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,46 (t, J = 7,5 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 161,56; 139,86; 136,00; 135,16; 134,62; 132,86; 132,80; 131,20; 129,57; 128,73; 127,76; 127,70; 127,46; 60,94; 14,25; 9,47. EM (intensidade relativa) m/z: 388 (5), 387 (22), 386 (3), 286 (22), 282 (100), 280 (49), 271 (24), 253 (29), 231 (27), 207 (44), 206 (39), 157 (21), 152 (53), 128 (19), 77 (47), 51 (21), 43 (13). EMAR calculado para C₁₈H₁₇N₃O₂Se [M + H]⁺: 388,0564, encontrado: 388,0543.



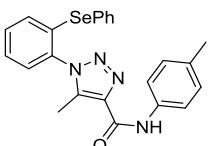
5-fenil-1-(2-(fenilselanil)fenil)-1H-1,2,3-triazoil-4-metanoato de etila(3l).³⁵ Rendimento: 0,086 g (64%); óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,40-7,32 (m, 8H), 7,30-7,19 (m, 6H), 4,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 160,94; 141,96; 136,22; 135,36; 134,73; 133,17; 132,76; 130,86; 130,26; 129,79; 129,51; 128,56; 128,47; 128,16; 127,97; 127,42; 125,17; 61,14; 14,08. EM (intensidade relativa) m/z: 450 (4), 449 (16), 447 (8), 348 (30), 344 (78), 271 (55), 269 (49), 236 (100), 298 (30), 190 (37), 165 (68), 152 (58), 105 (35), 89 (30), 77 (47), 63 (13), 51 (18). EMAR calculado para C₂₃H₁₉N₃O₂Se [M + H]⁺: 450,0721, encontrado: 450,0743.

³⁵Seus, N.; Gonçalves, L. C. C.; Deobald, A. M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixão, M. W. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10456.



5-Metil-N-fenil-1-(2-(fenilselanil)fenil)-1H-1,2,3-triazoil-4-metanamida (3m).³⁰

Rendimento: 0,114 g (88%); óleo laranja. RMN ¹H (CDCl₃, 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 ¹³C (CDCl₃, 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 (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 C₂₂H₁₉N₄OSe [M + H]⁺: 435,0744, encontrado: 435,0744.



5-Metil-1-(2-(fenilselanil)fenil)-N-p-tolil-1H-1,2,3-triazoil-4-

metanamida (3n).³⁰ Rendimento: 0,116 g (86%); sólido amarelo; P.F. 48-49 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,05 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,37-7,28 (m, 7H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 158,97; 138,31; 138,10; 135,18; 135,12; 135,06; 134,96; 133,77; 133,09; 132,89; 131,19; 129,59; 129,45; 128,73; 127,77; 127,73; 119,76; 20,79; 9,26. EM (intensidade relativa) m/z: 448 (1), 446 (1), 77 (3), 44 (23), 42 (13), 40 (100). EMAR calculado para C₂₃H₂₁N₄OSe [M + H]⁺: 449,0881, encontrado: 449,0905.



5-fenil-1-(2-(fenilselanil)fenil)-1H-1,2,3-triazoil-4-ciano (3o).^{13b}

Rendimento: 0,108 g (90%); sólido amarelo; P.F. 94-96 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,49-7,23 (m, 14H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 144,11; 135,15; 134,79; 133,85; 132,43; 131,50; 130,97; 129,65; 129,23; 128,75; 128,70; 128,24; 128,07 (2C), 123,22; 119,69; 112,21. EM (intensidade relativa) m/z: 403 (6), 402 (22), 400 (12), 297 (48),

294 (100), 293 (40), 217 (53), 190 (60), 77 (41), 51 (26). EMAR calculado para C₂₁H₁₅N₄Se [M + H]⁺: 403,0462, encontrado: 403,0470.



1-(2-(fenilselanil)fenil)-5-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazoil-4-ciano (3p).^{13b}

Rendimento: 0,109 g (87%); sólido laranja; P.F. 88-90 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,36-7,16 (m, 13H), 2,34 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 144,26; 141,50; 135,34; 134,73; 133,92; 132,38; 131,42; 129,94; 129,60; 128,67; 128,55; 128,20; 128,08 (2C); 120,23; 119,41; 112,36; 21,43. EM (intensidade relativa) *m/z*: 417 (13), 416 (48), 414 (26), 387 (23), 311 (63), 309 (59), 308 (100), 298 (13), 296 (64), 294 (35), 293 (23), 232 (38), 231 (77), 216 (21), 204 (30), 179 (21), 153 (17), 152 (78), 151 (18), 77 (52), 51 (29). EMAR calculado para C₂₂H₁₇N₄Se [M + H]⁺: 417,0618, encontrado: 417,0596.

6. Referência Bibliográficas

1. Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, **1988**; Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, **1996**.
2. (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, 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, 53.
3. Grimett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: Reino Unido, 1979.
4. Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 565.
5. (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
6. Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3639.
7. (a) Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9143; (b) Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3584; (c) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J.-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12917; (d) Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6088; (e) Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.*, **2013**, 15, 2384; (f) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 13175; (g) Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.*, **2014**, 16, 3003.
8. (a) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277; (b) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649; (c) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032; (d) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1613; (e) Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8447.

9. (a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*. In Topics in Current Chemistry; p 208; Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Krief, A. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, 13.
- 10.(a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, 1453; (b) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9021; (c) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3635.
- 11.(a) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 819; (b) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1664; (c) Alves, D.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 50, 8761.
12. Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.
- 13.(a) Donato, F.; Gomes, M.G.; Goes, A. T. R.; Seus, N.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Savegnago, L. *Life Sci.* **2013**, 93, 393; (b) Savegnago, L.; Sacramento, M.; Brod, L. M. P.; Fronza, M. G.; Seus, N.; Lenardão, E. J.; Paixão, M. W.; Alves, D. *RSC Adv.* **2016**, 6, 8021.
- 14.(a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Angew Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3131; (b) Back, T. G.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Taylor, J. A.; Wehrli, D. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7426; (c) Malnuit, V.; Duca, M.; Manout, A.; Bougrin, K.; Benhida, R. *Synlett* **2009**, 2123; (d) 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; (e) Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Synthesis* **2011**, 2397; (f) 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.
- 15.(a) Stefani, H. A.; Canduzini, H. A.; Manarin, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6086; (b) Naeimi H.; Dadashzadeh, S.; Moradian, M. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, 41, 2687; (c) Jiang, Y.; Chen, X.; Qu, L.; Wang, J.; Yuan, J.; Chen, S.; Li, X.; Qu, C. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, 18, 527; (d) Stefani, H. A.; Vieira, A. S.; Amaral, M. F. Z, J.; Cooper, L. *Tetrahedron*

- Lett.* **2011**, *52*, 4256; (e) Mady, M. F.; Awad, G. E. A.; Jorgensen, K. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 433; (f) Nallapati, S. B.; Sreenivas, B. Y.; Bankala, R.; Parsa, K. V. L.; Sripathy, S.; Mukkanti, K.; Pal, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 94623.
- 16.(a) Declerck, V.; Toupet, L.; Martinez, J.; Lamty, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2004; (b) Orgueira, H. A.; Fokas, D.; Isome, Y.; Chan, P. C. M.; Baldino, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2911; (c) Xia, Y.; Li, W.; Qu, F.; Liu, X.; Berro, C.; Rauzy, E.; Peng, L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1695; (d) Alvarez, R.; Velazquez, S.; San, F.; Aquaro, S.; De, C.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Baçzarini, L.; Camarasa, M.J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185.
- 17.(a) Pechmann, H. V.; Weshsarg, K.; *Ber.* **1888**, *21*, 2992; (b) Pechmann, H. V.; Baltazer, O.; *Ann.* **1891**, *262*, 302; (c) Pechmann, H. V.; *Ber.* **1888**, *21*, 2756.
- 18.(a) Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14397; (b) Horne, W. S.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9372; (c) Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366.
- 19.(a) Rasmussen, L. K.; Boren, B. C.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5337; (b) Ding, S.; Jia, G.; Sun, J. *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1908.
- 20.(a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, *36*, 9; (b) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125; (c) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032; (d) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055.
21. (a) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1986. (b) Liotta, D. Em *Organoselenium Chemistry*; Wiley: NewYork, 1987. (c) Devillanova, F. A. Em *Handbook Of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006. (d) Alberto, E. E.; Braga, A. L. Em *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*; Derek, W. J.; Risto, L., Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2011. (e) Petragnani, N.; Stefani, H. A. Em *Tellurium in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Academic Press: London, 2007.

- (f) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409.
- 22.(a) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 662; (b) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731.
23. Malnuit, V.; Duca, M.; Manout, A.; Bougrin, K.; Benhida, R. *Synlett* **2009**, 2123.
24. Stefani, H. A.; Leal, D. M.; Manarin, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6495.
25. Seus, N.; Saraiva, M. T.; Alberto, E. E.; Savegnago, L.; Alves, D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10419.
26. Xavier, M.C.D.F.; Xavier, D. M.; Seus, N.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Alves, D. *Current Microwave Chemistry* **2016**, *3*, 14.
- 27.(a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. *J. Chem. Commun.* **2008**, 3064; (b) Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1211.
28. Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3639.
29. MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304.
30. Seus, N.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Paixão, M. W.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *5*, 1059.
31. 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.
32. Ramachary, D.; Reddy, G. S.; Peraka, S.; Gujral, J. *Chem. Cat. Chem.* **2017**, *9*, 263.
- 33.a) Appukuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223; (b) Pourceau, G.; Meyer, A.; Vasseur, J. J.; Morvan, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6014.
34. Xavier, D. M.; Goldani, B.; Seus, N.; Jacob, R. G.; Barcellos, T.; Paixão, M. W.; Luque, R.; Alves, D. *Ultrason. Sonochem.* **2017**, *34*, 107.
35. Seus, N.; Gonçalves, L. C. C.; Deobald, A. M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixão, M. W. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10456.

7. Espectros Seleccionados

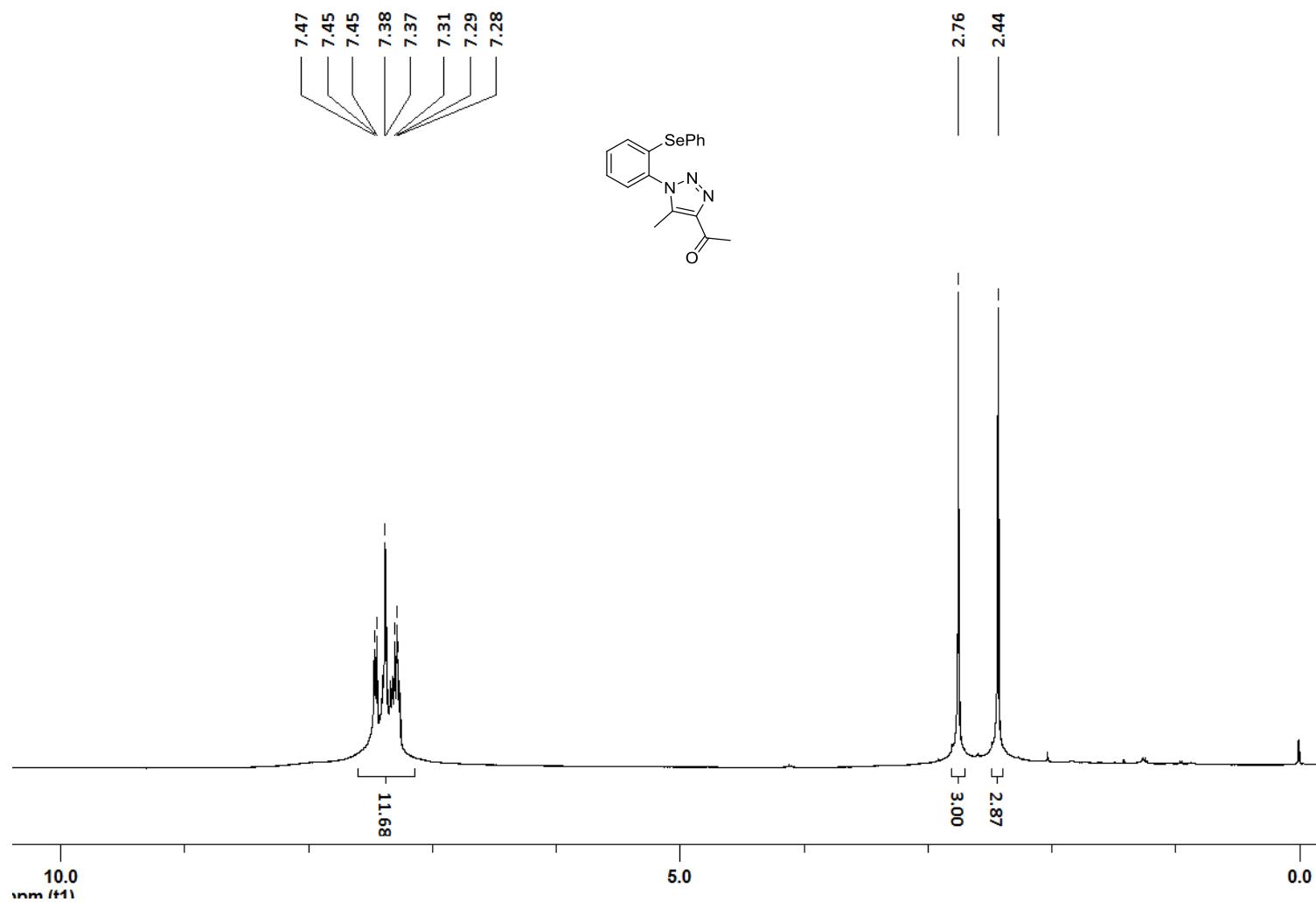


Figura 9—Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3a em CDCl_3

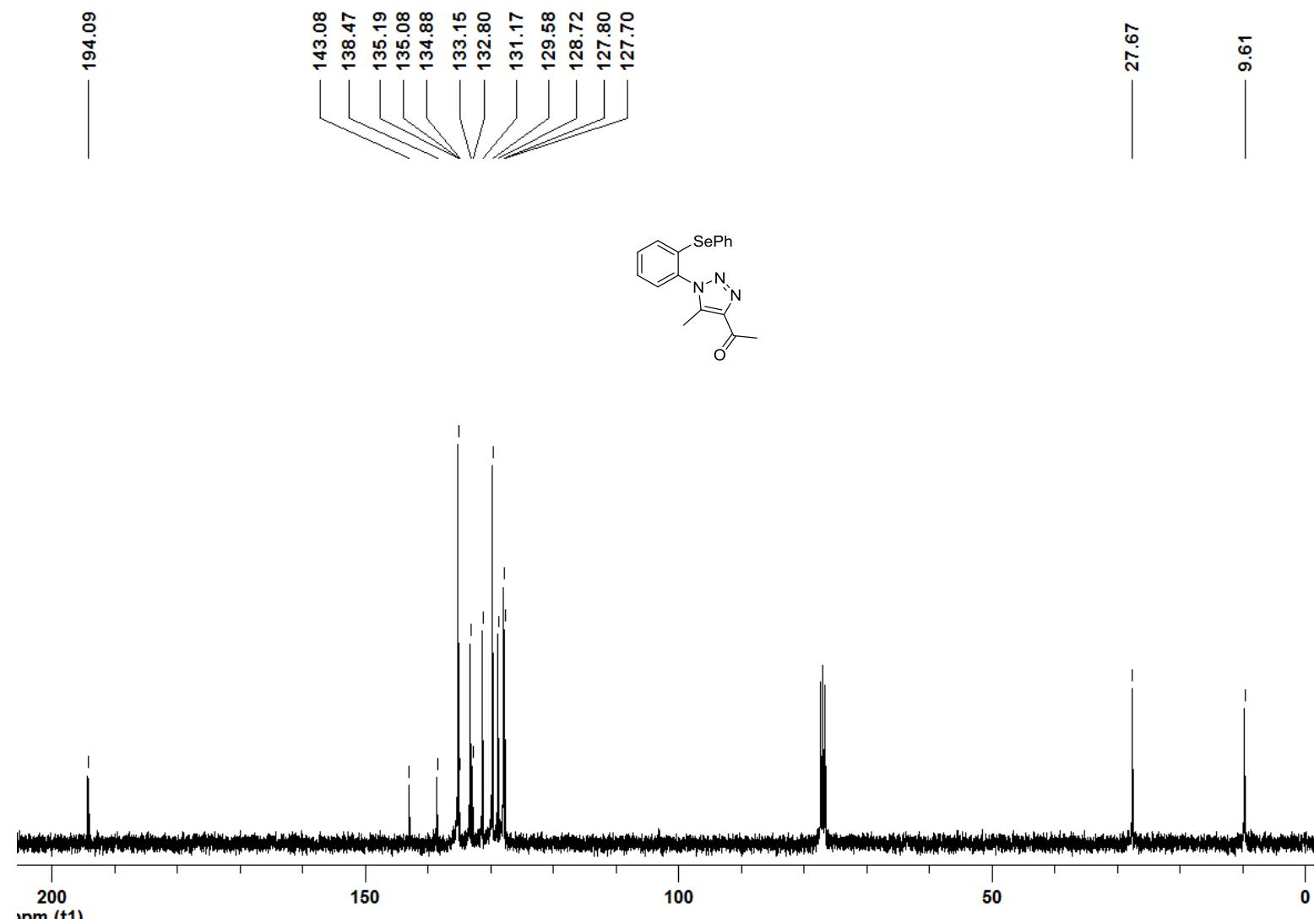


Figura 10 -Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3a em CDCl_3

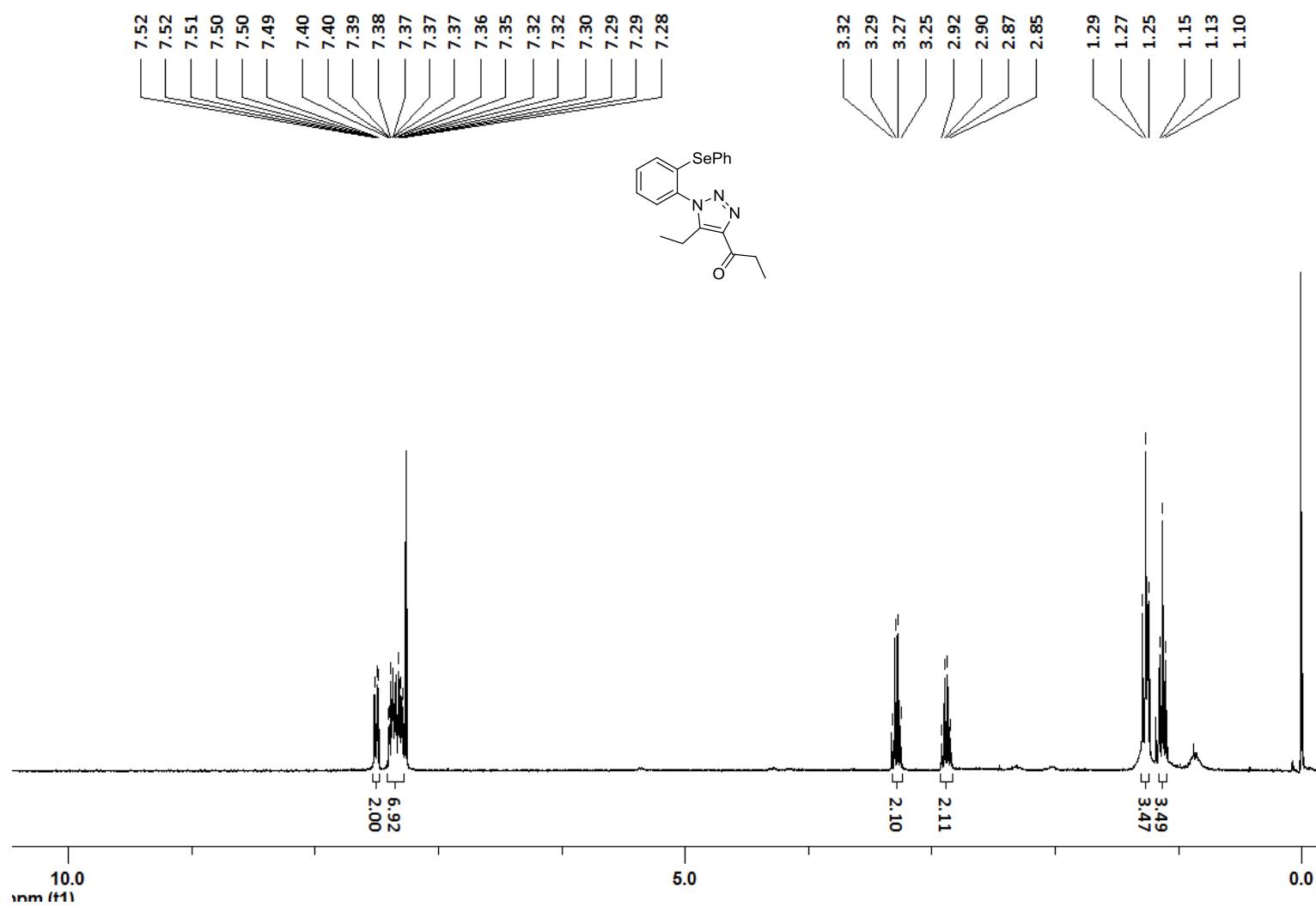


Figura 11 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3b em CDCl_3 .

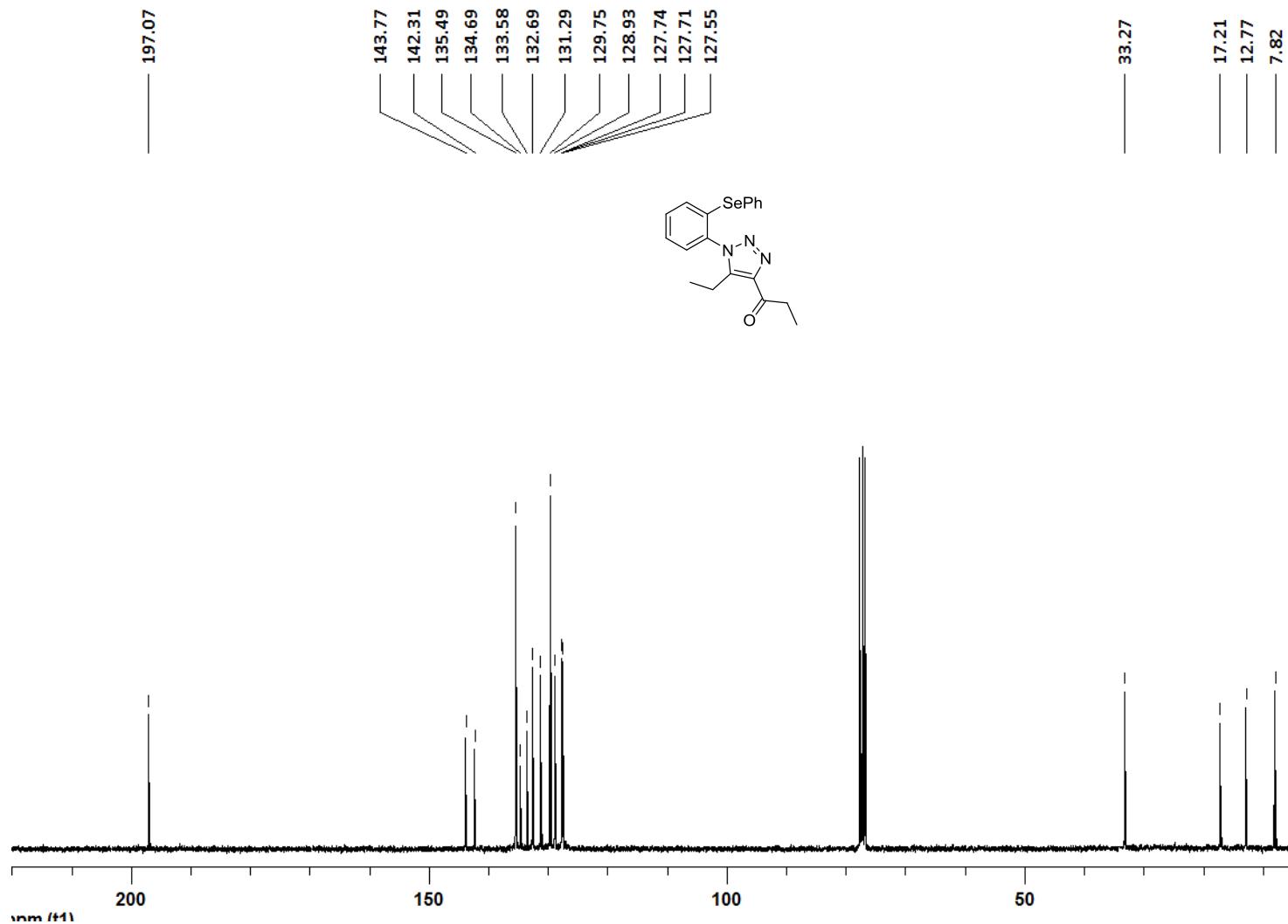


Figura 12 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3b em CDCl_3 .

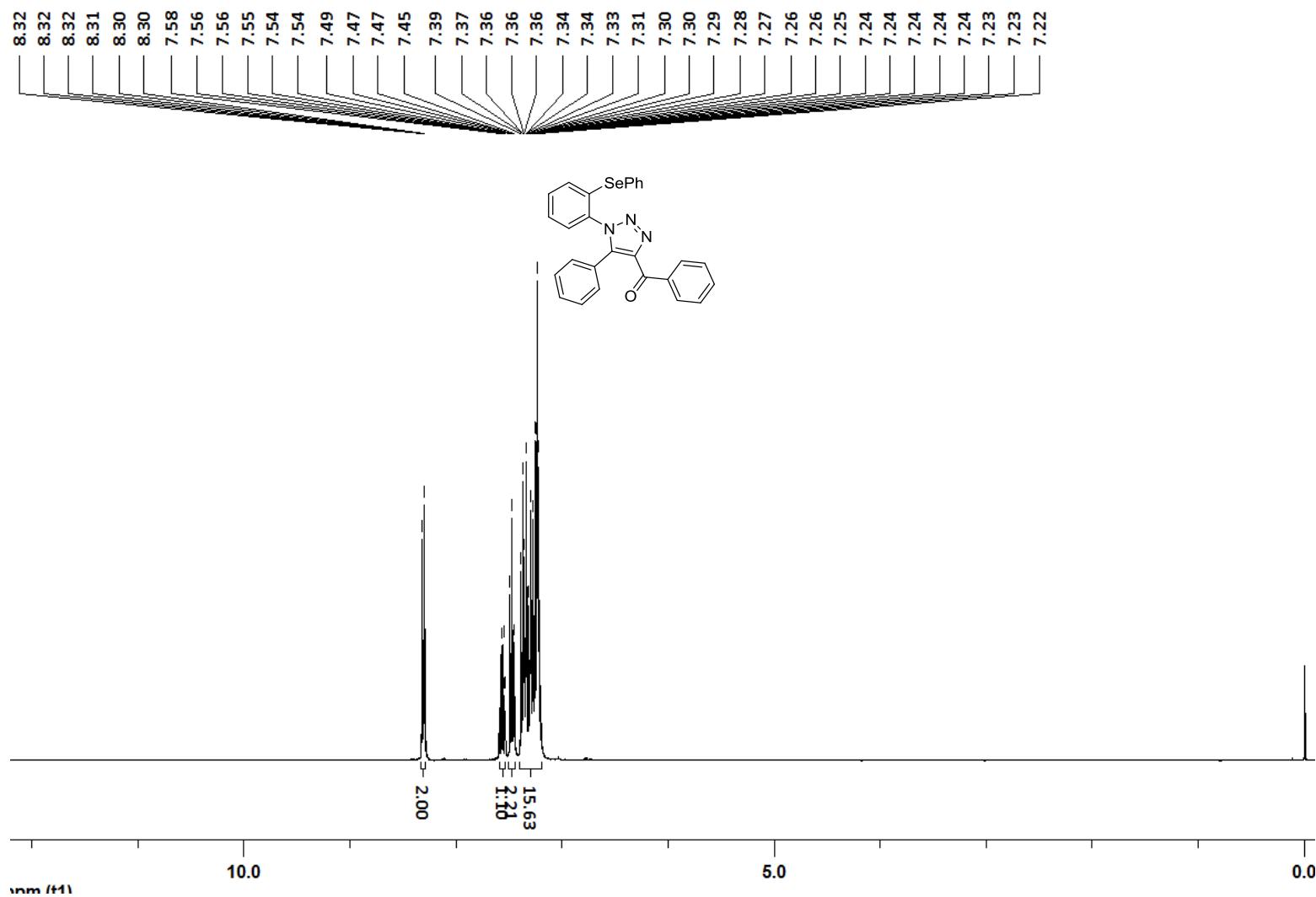


Figura 13- Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3c em CDCl_3

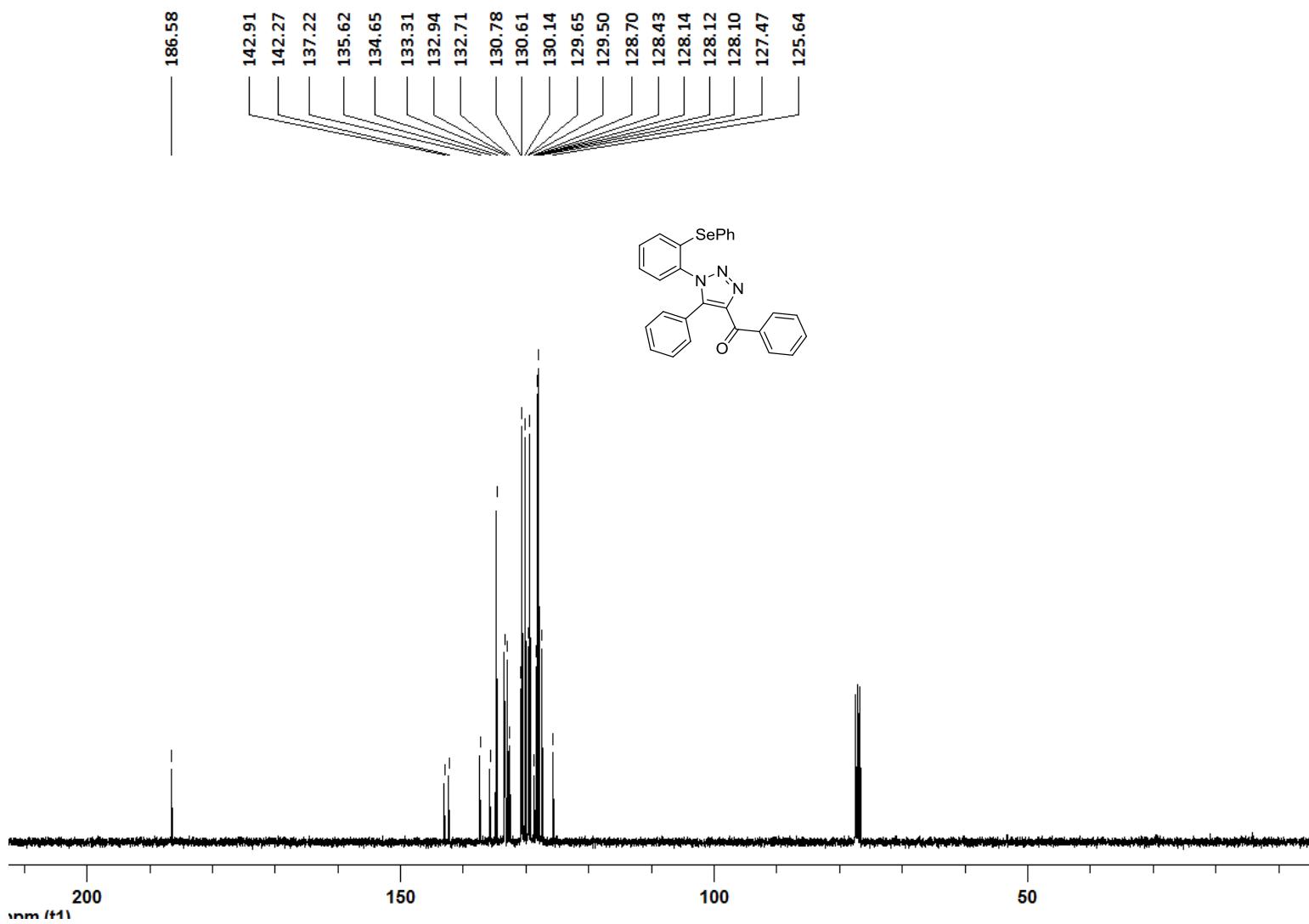


Figura 14 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3c em CDCl_3 .

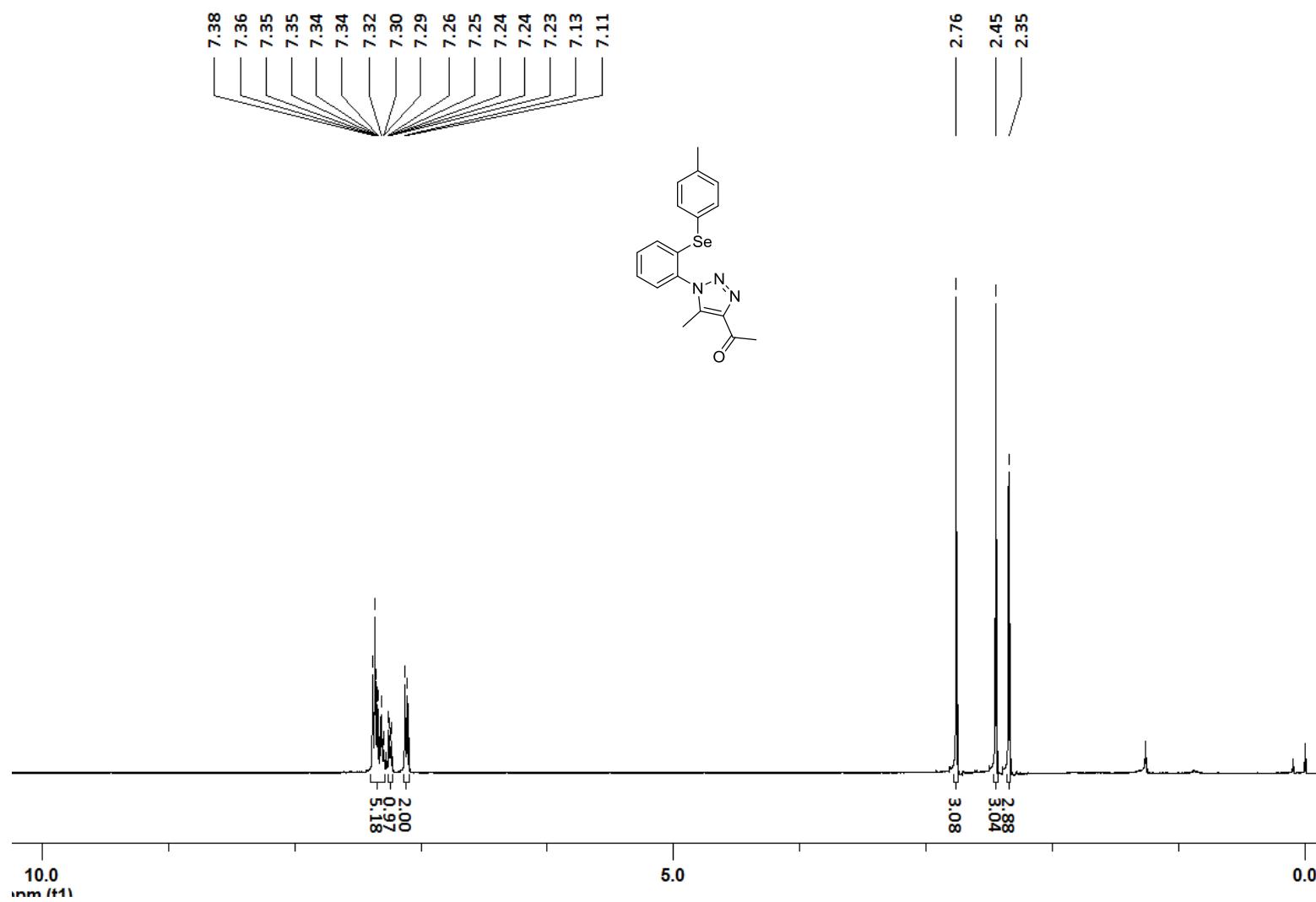


Figura 15 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3f em CDCl_3 .

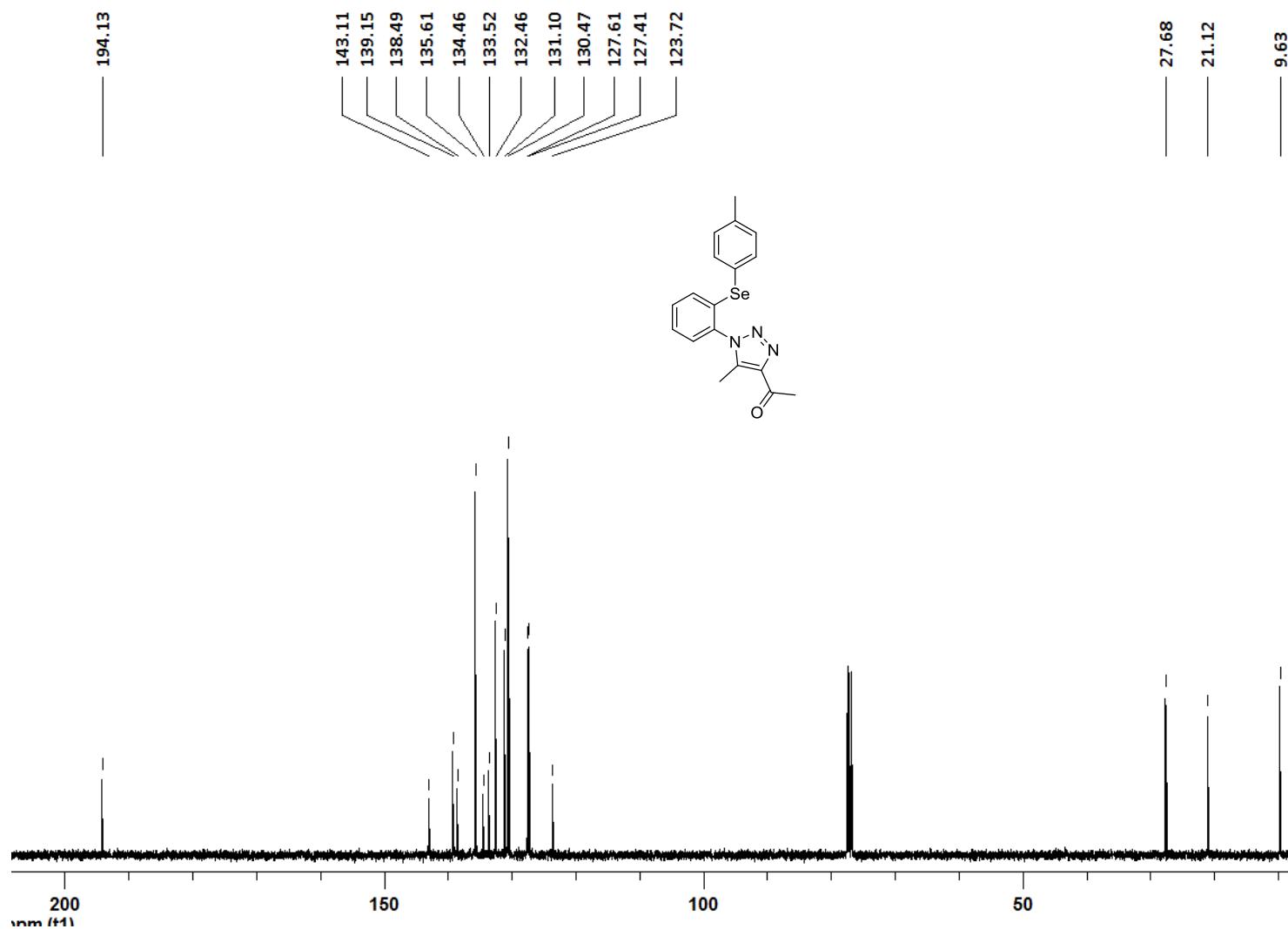


Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3f em CDCl_3

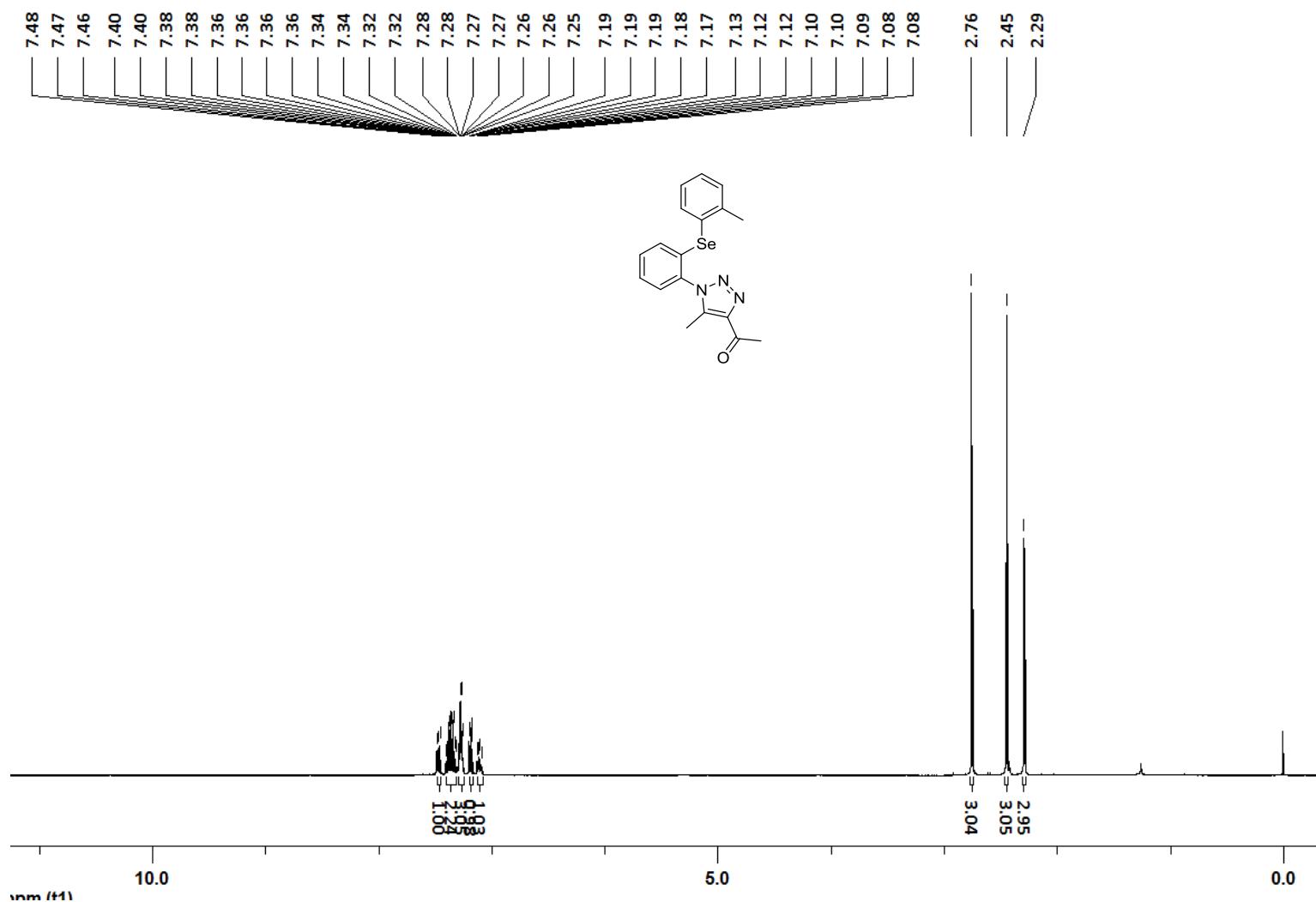


Figura 17 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3g em CDCl_3 .

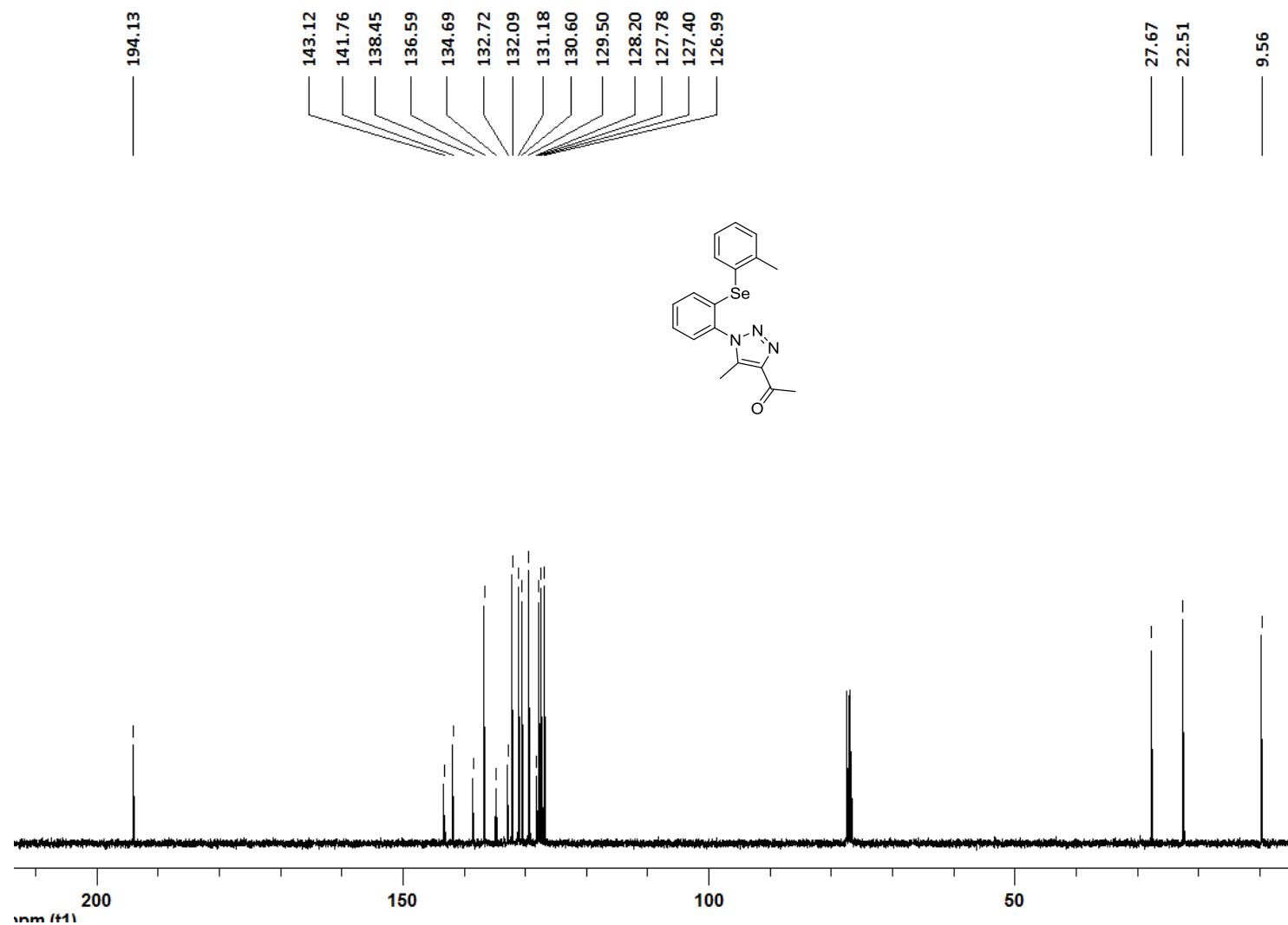


Figura 18 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3g em CDCl_3 .

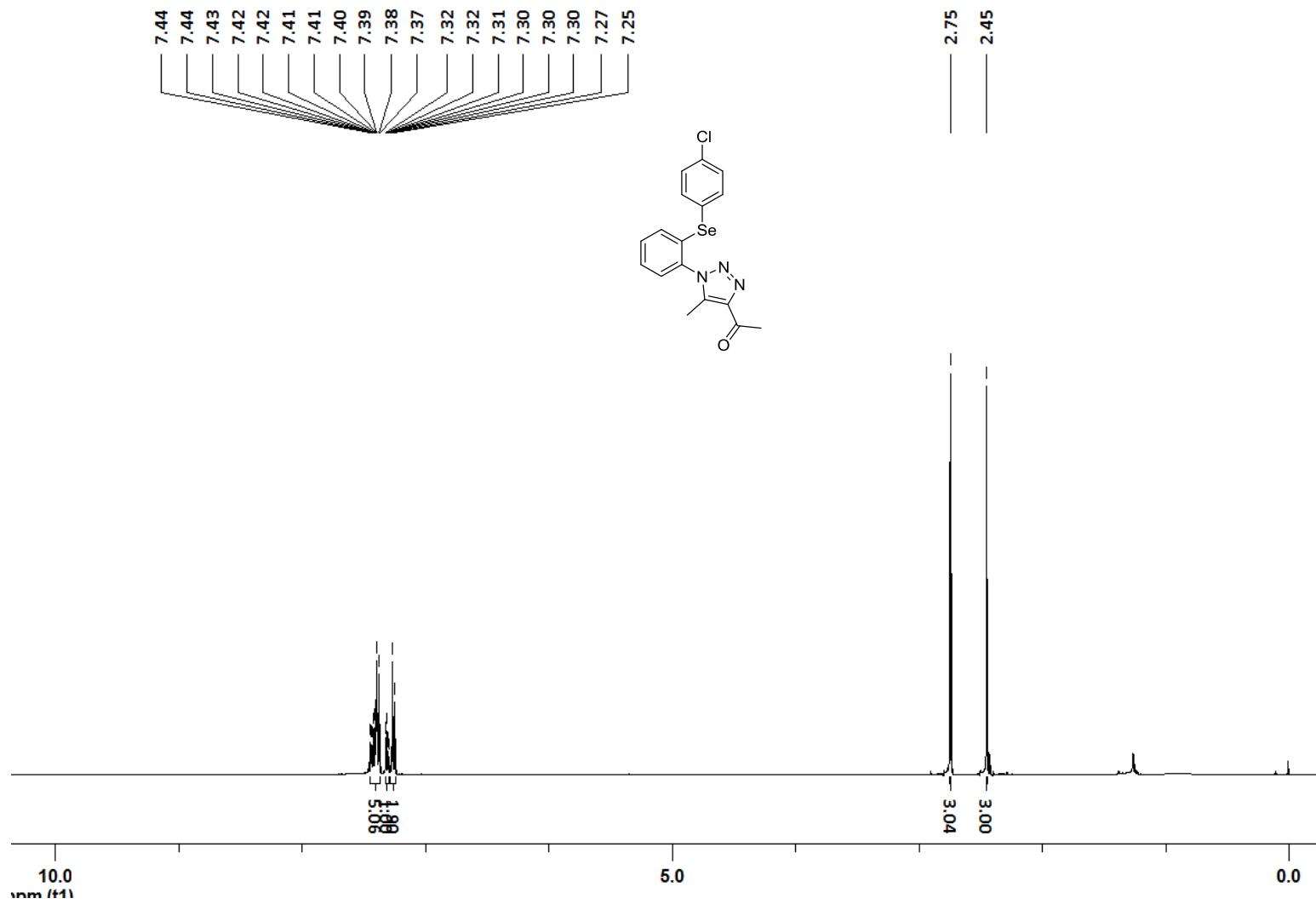


Figura 19 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3h em CDCl_3 .

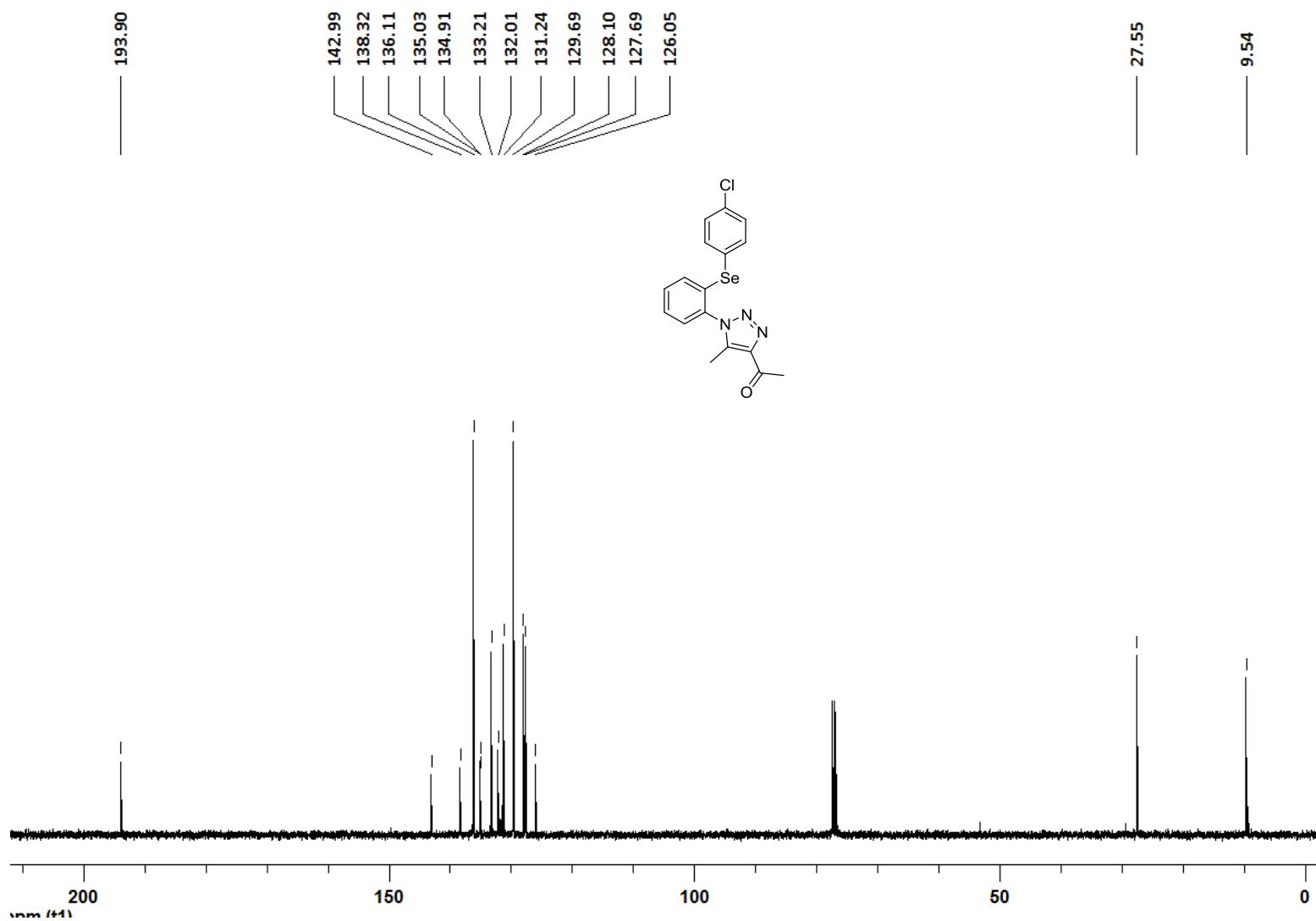


Figura 20 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3h em CDCl_3

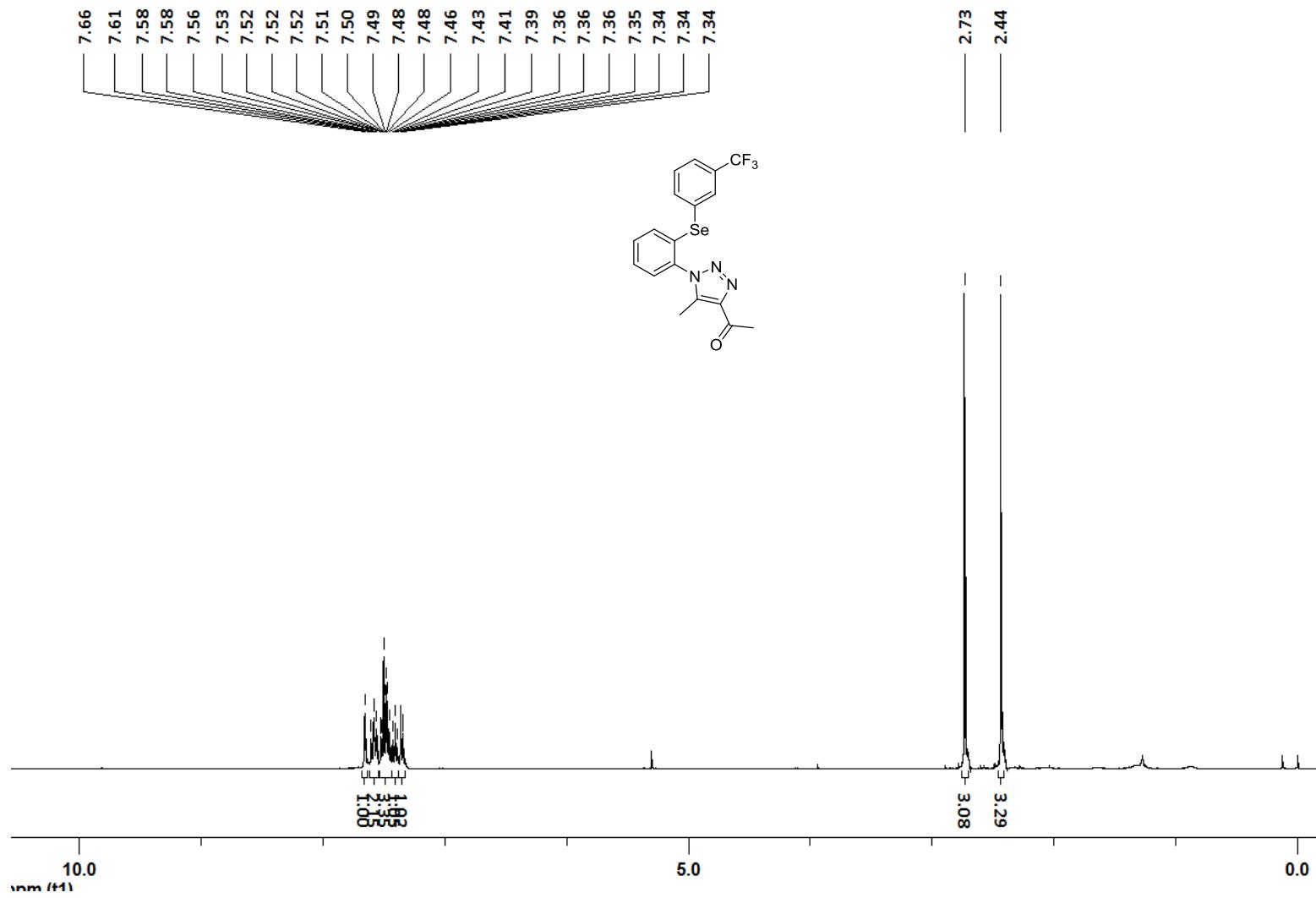


Figura 21 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3i em CDCl_3 .

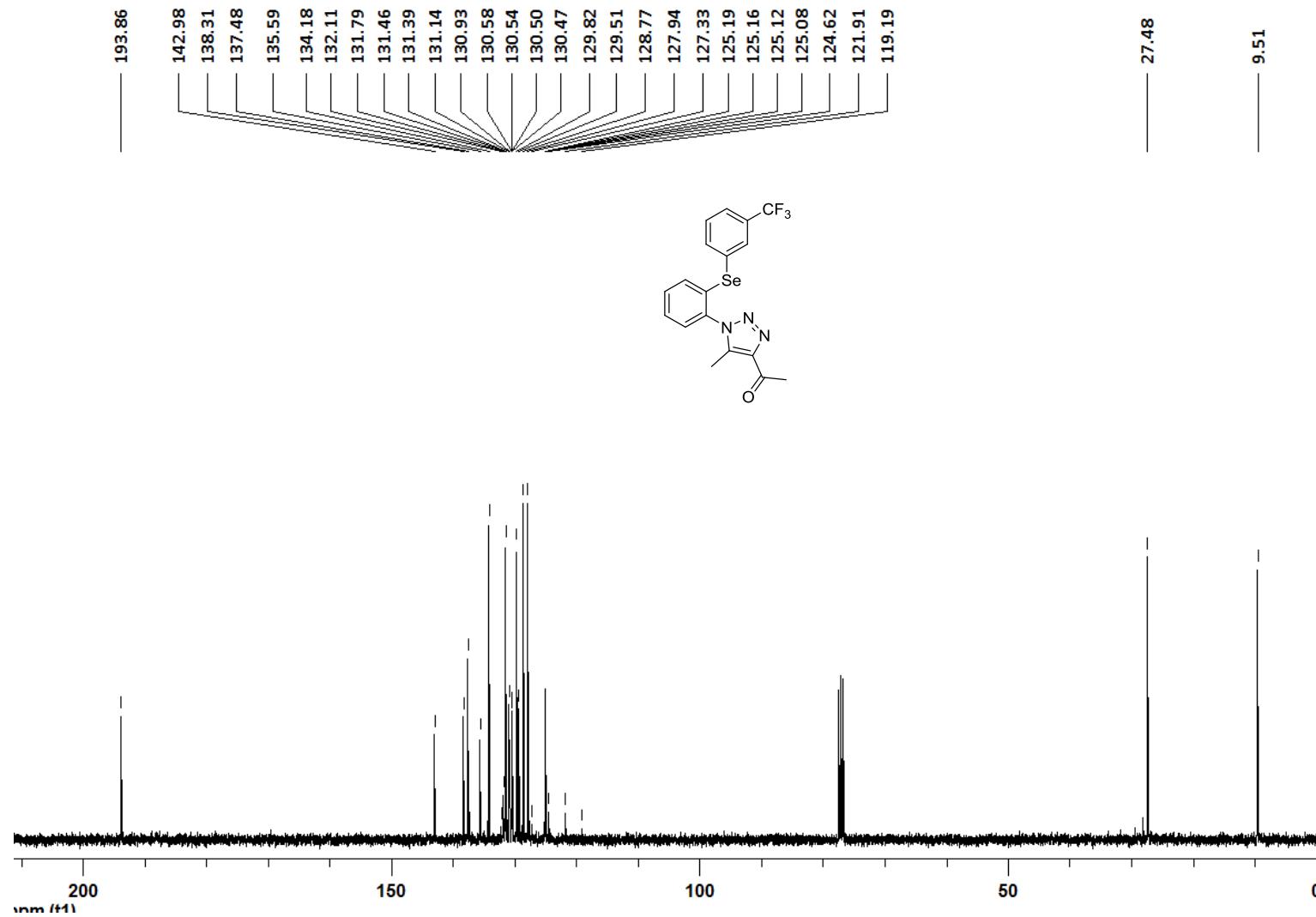


Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3i em CDCl_3 .

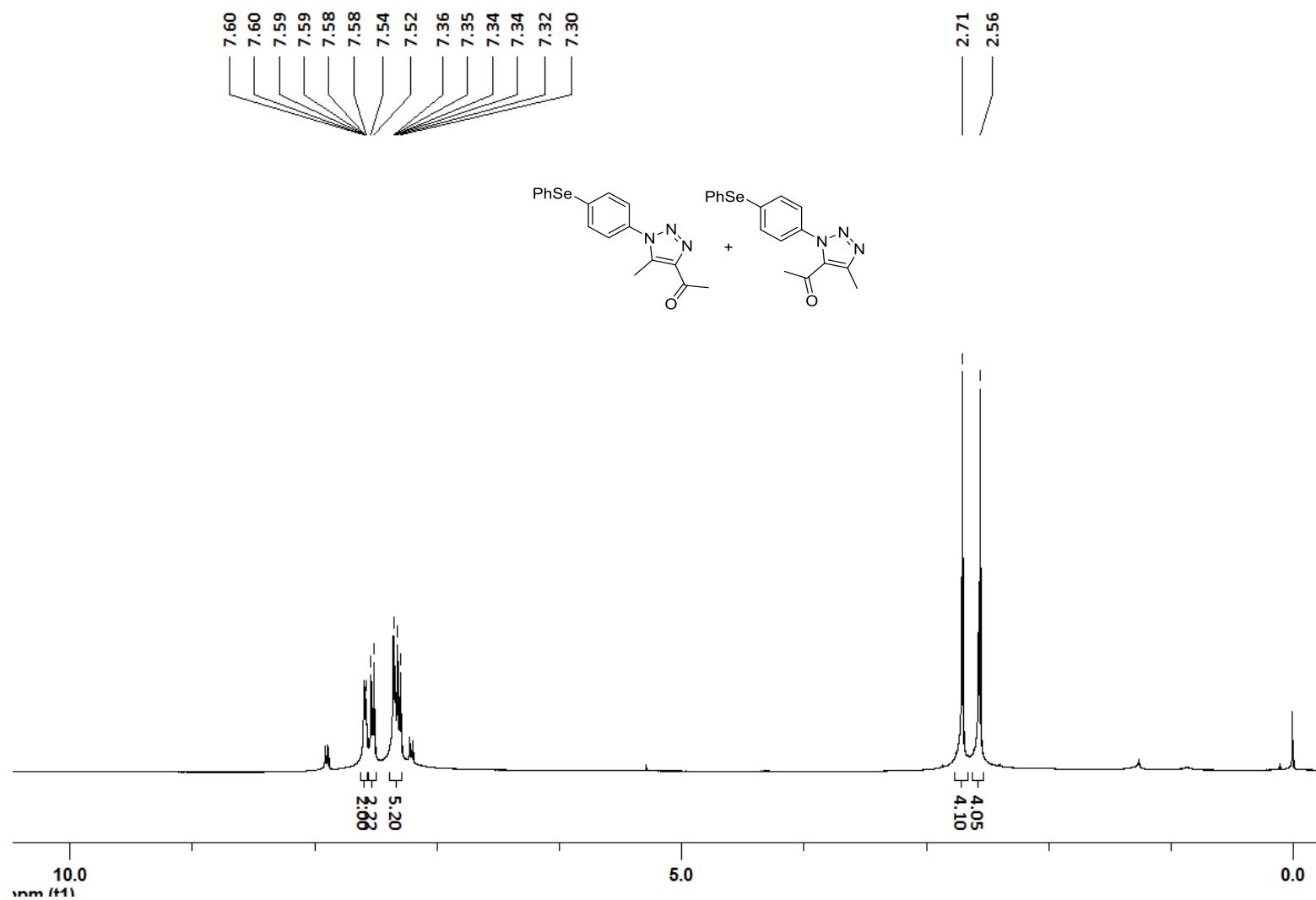


Figura 23 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3j em CDCl_3 .

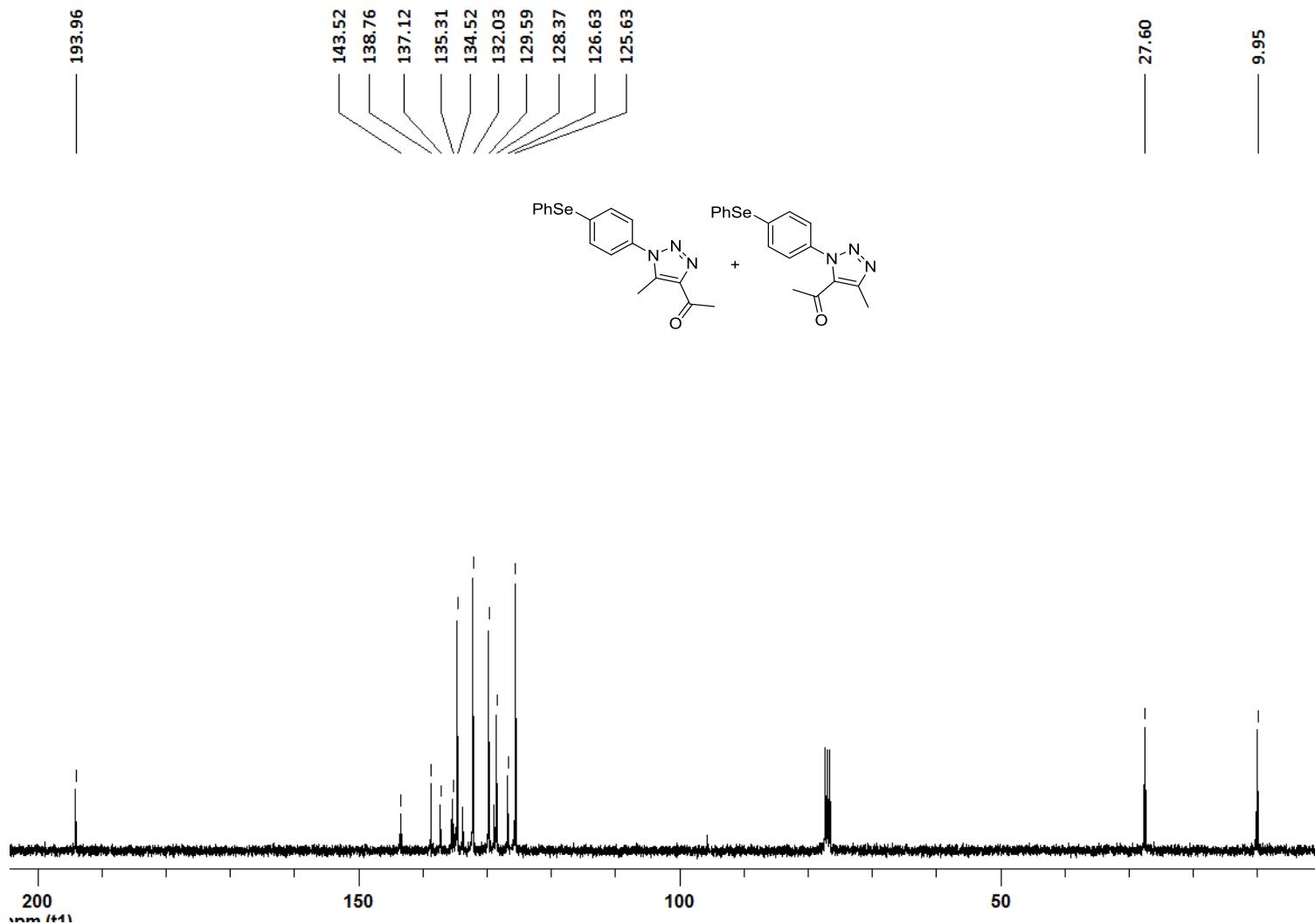


Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3j em CDCl_3 .

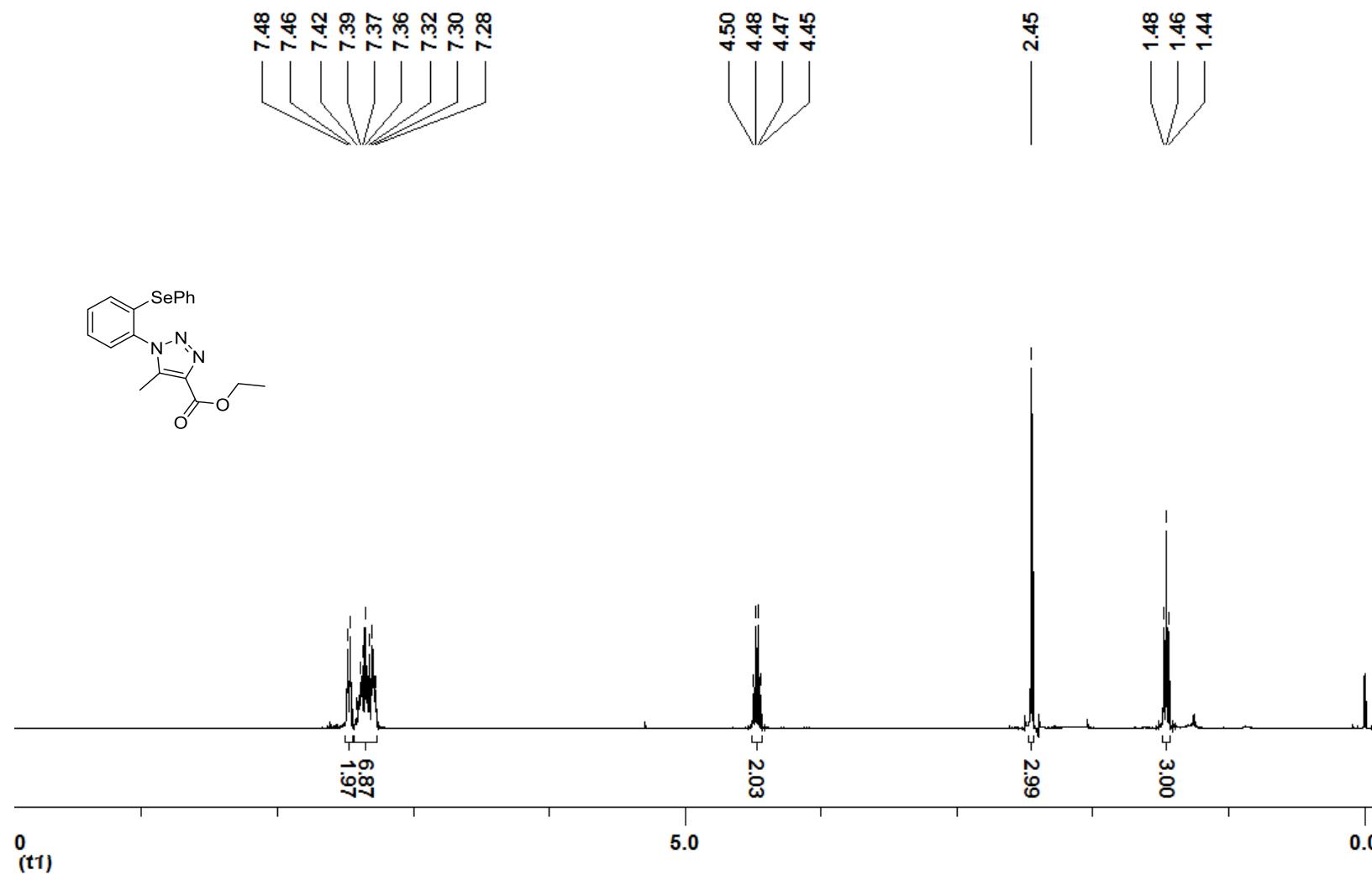


Figura 25 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3k em CDCl_3 .

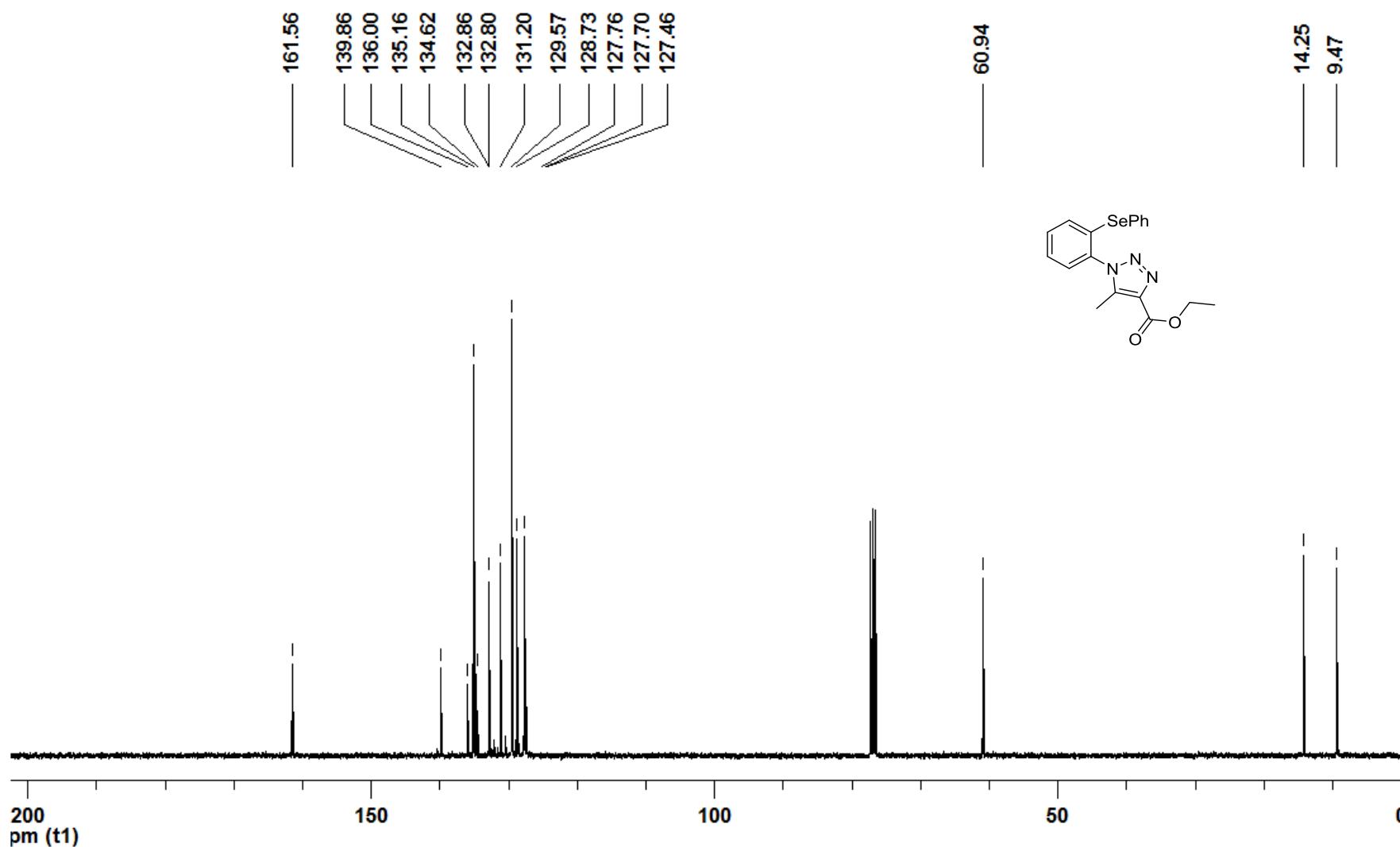


Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3k em CDCl_3 .

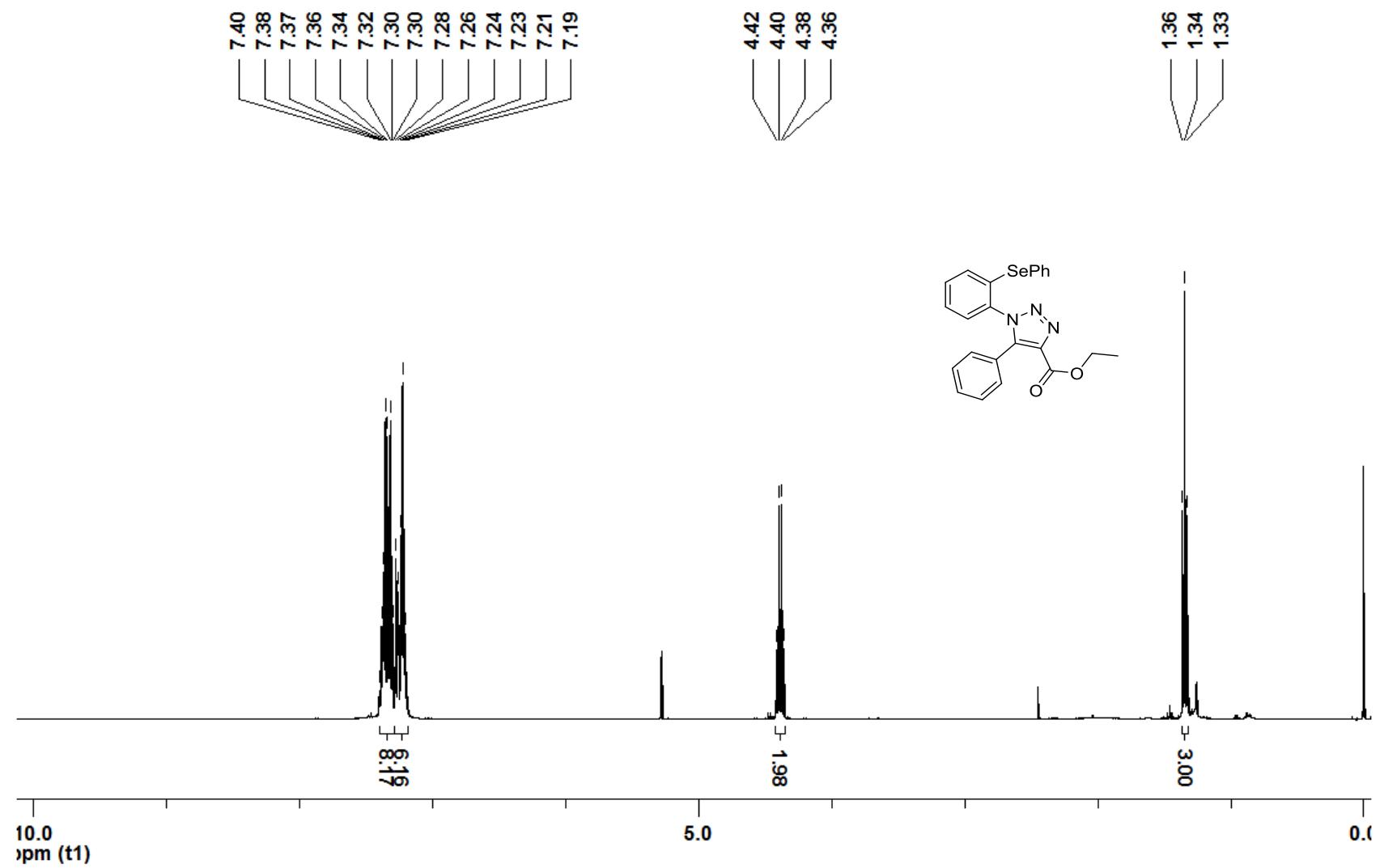


Figura 27 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3l em CDCl_3 .

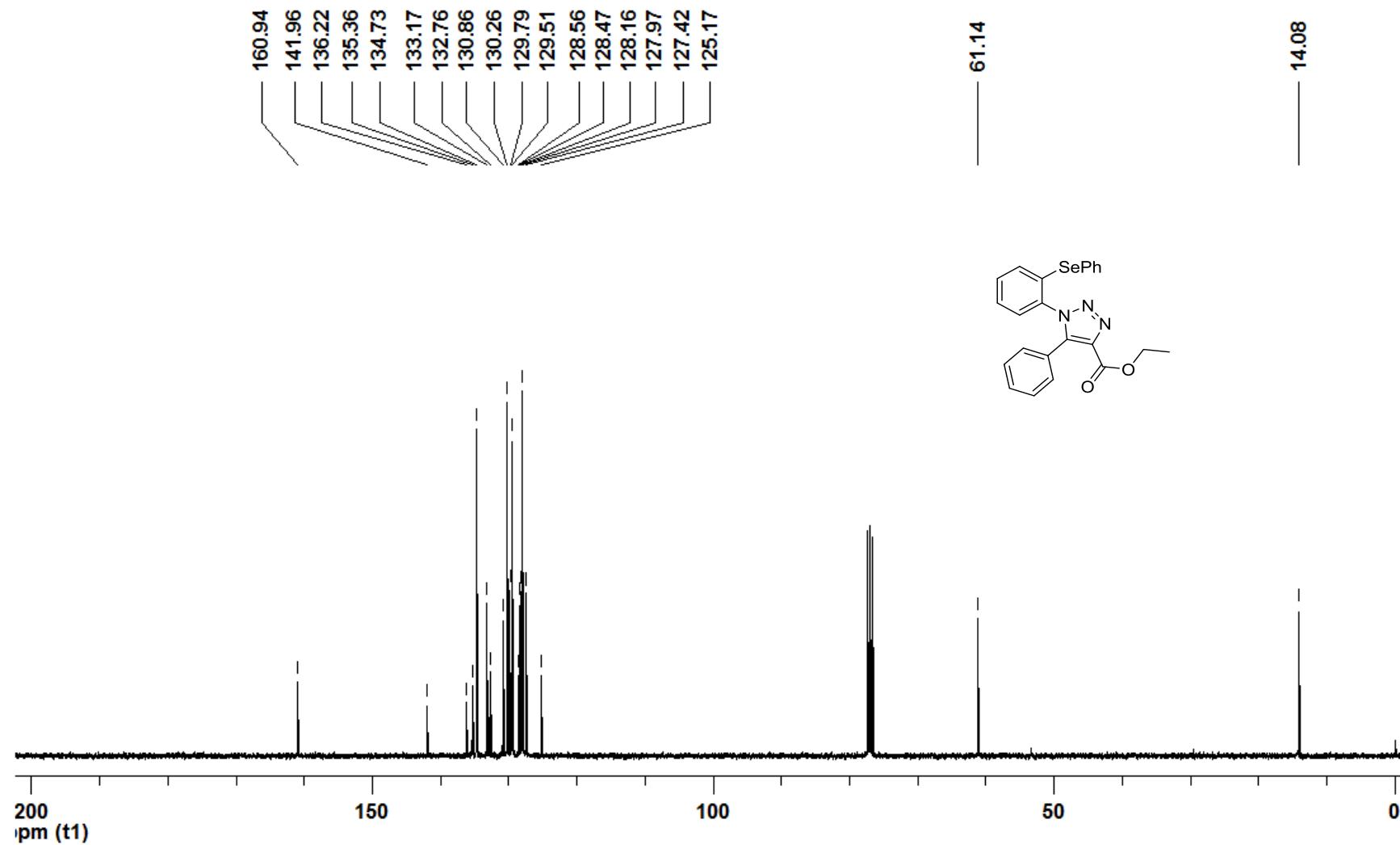


Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3l em CDCl_3 .

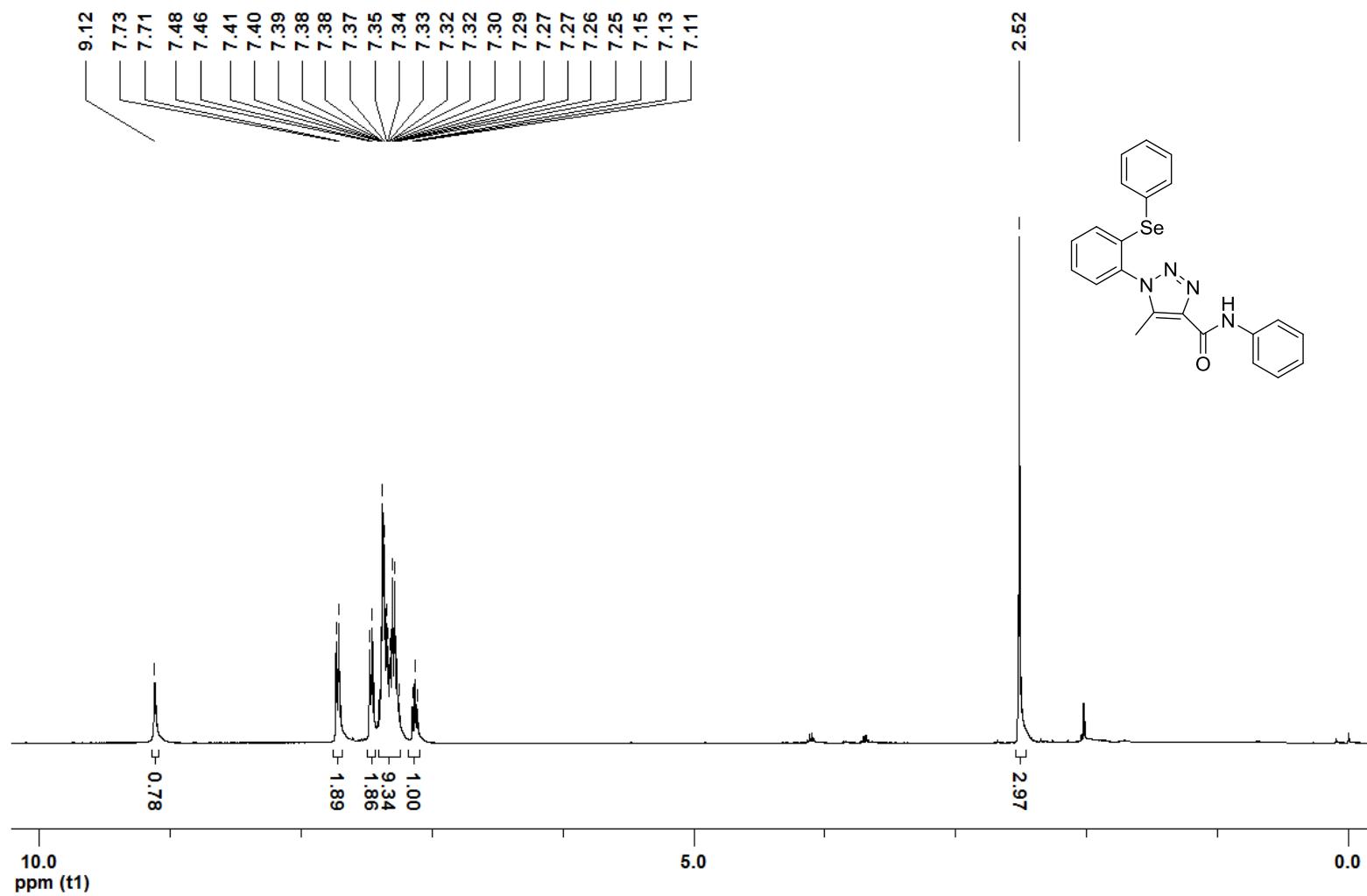


Figura 29 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3m em CDCl_3 .

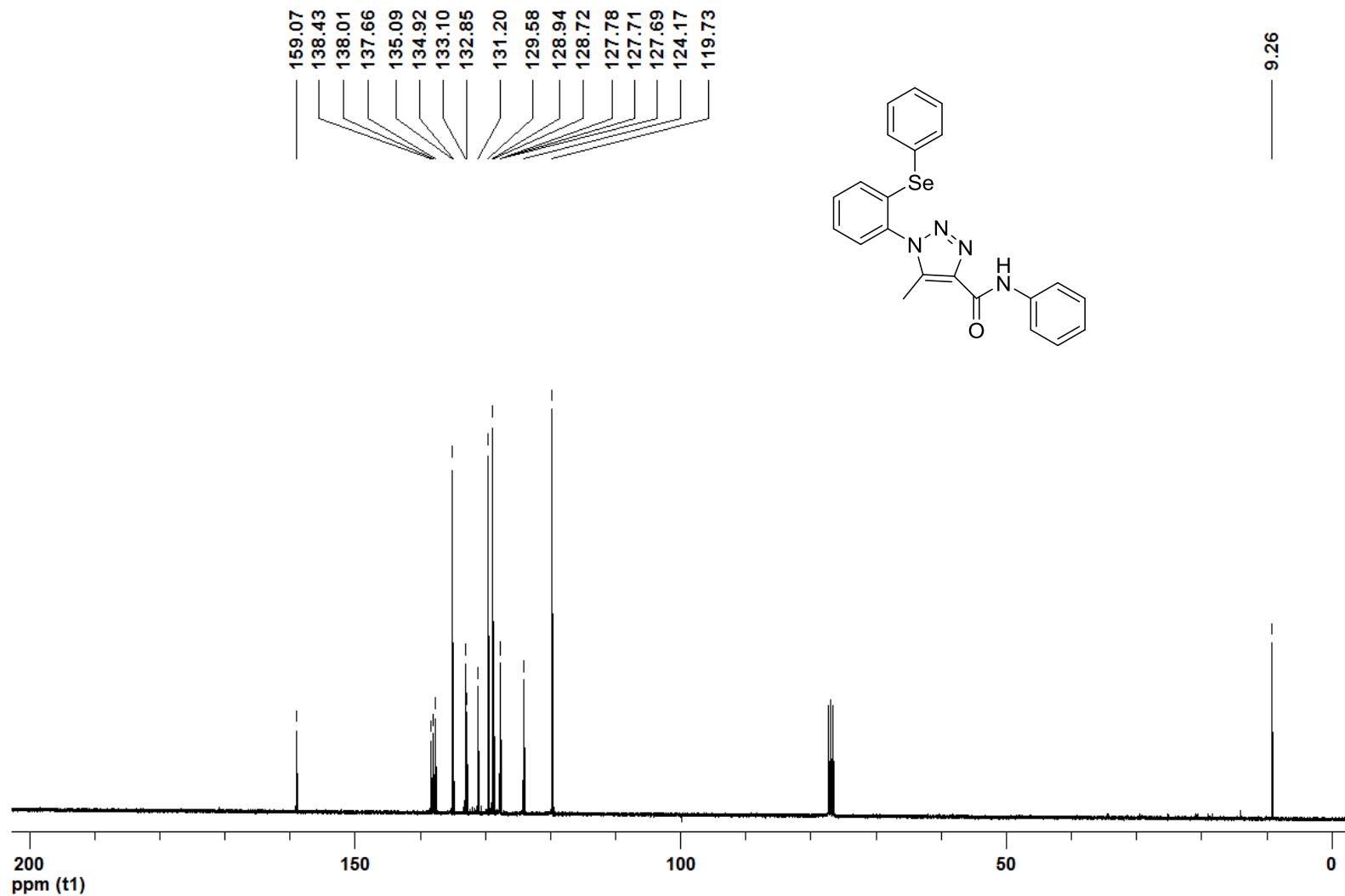


Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3m em CDCl_3 .

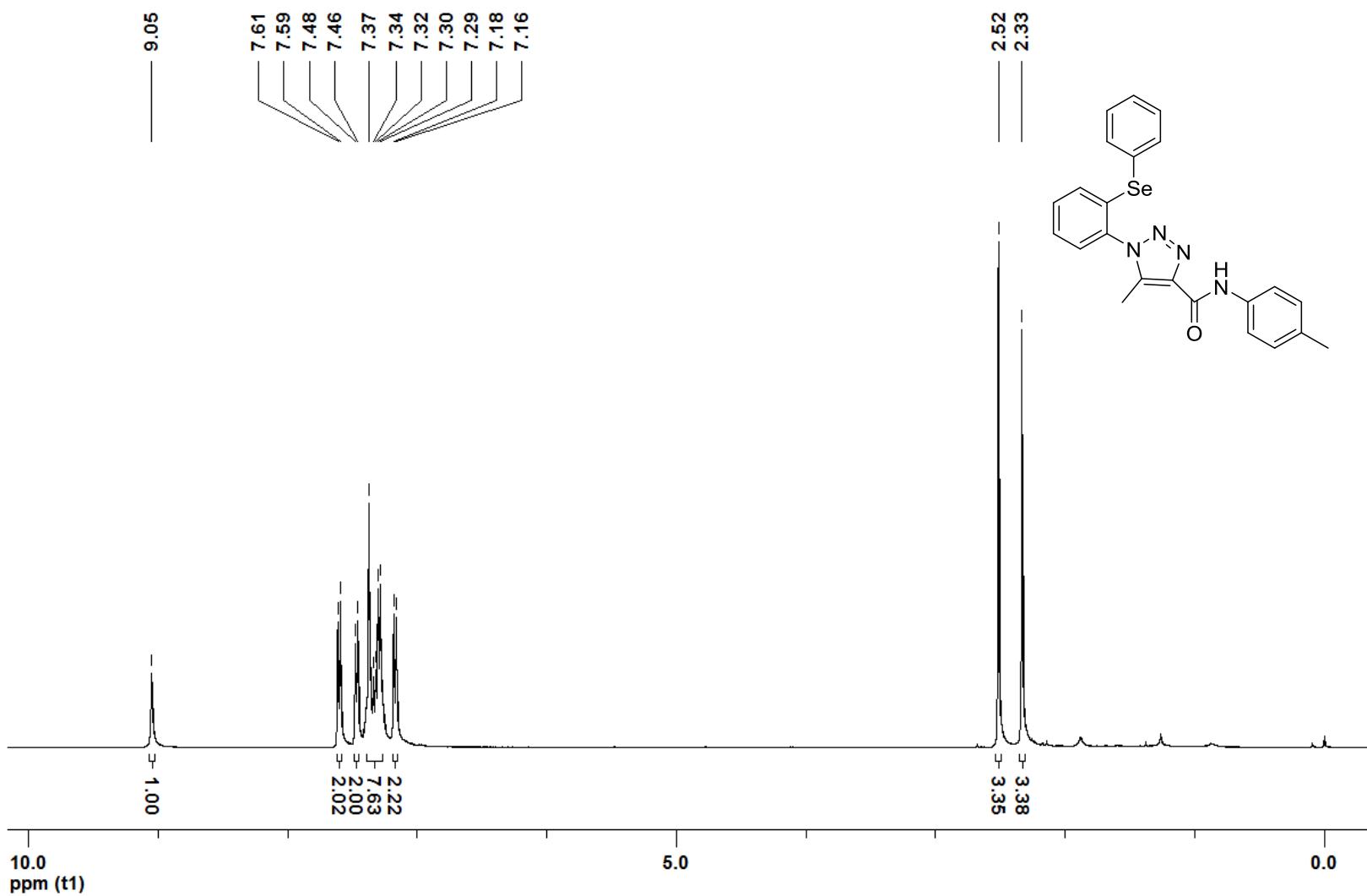


Figura 31 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3n em CDCl_3 .

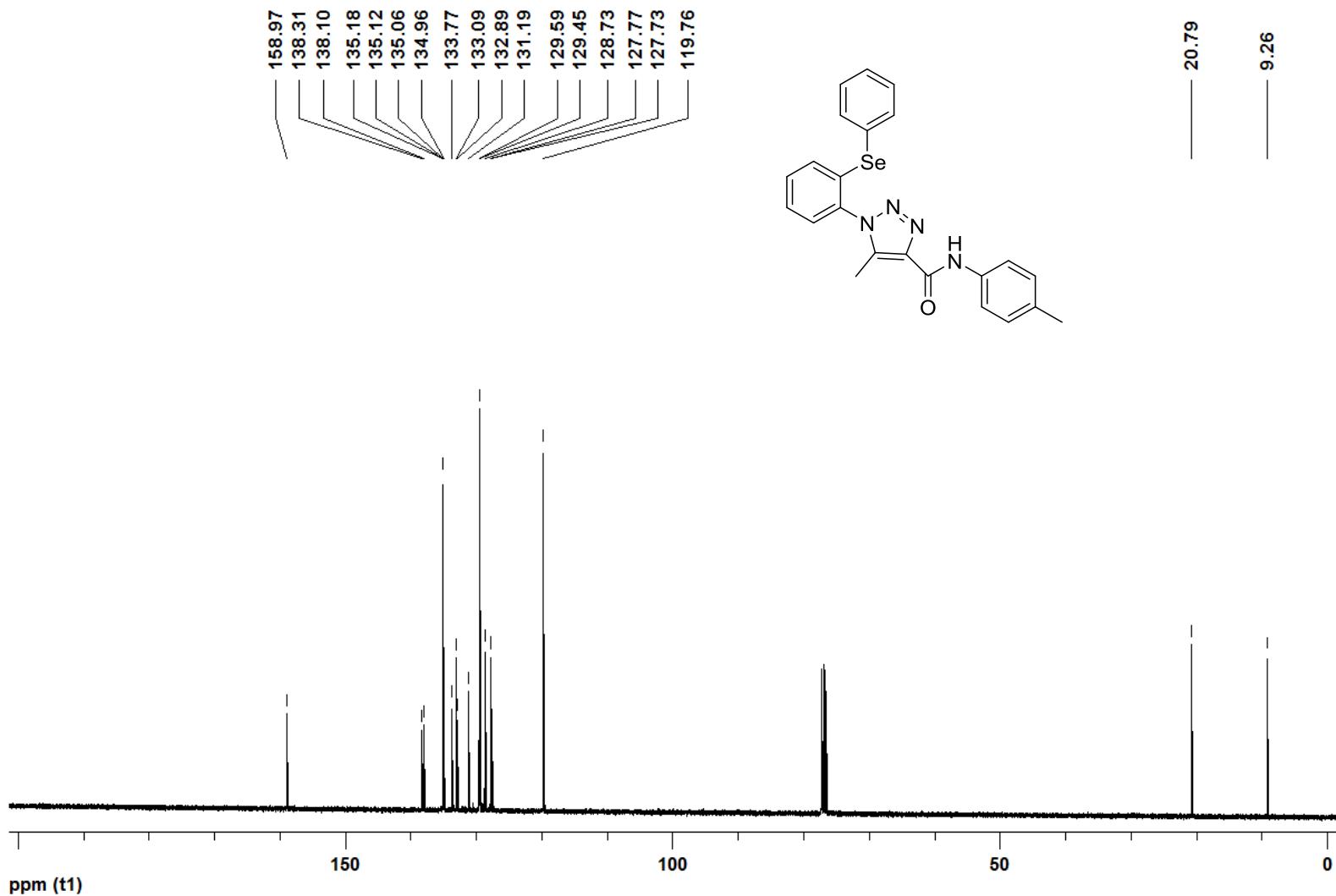


Figura 32 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3n em CDCl_3 .

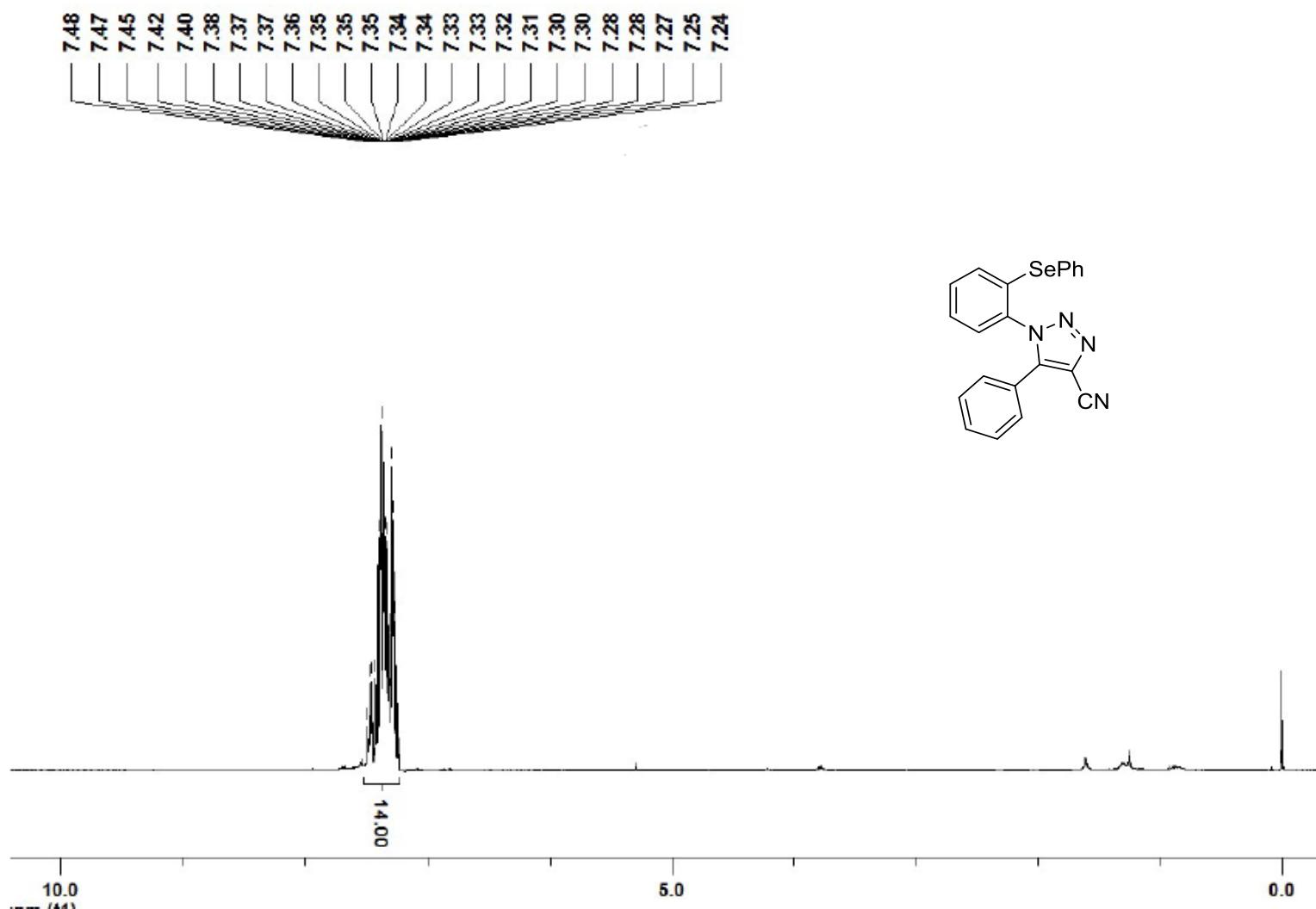


Figura 33 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3o em CDCl_3 .

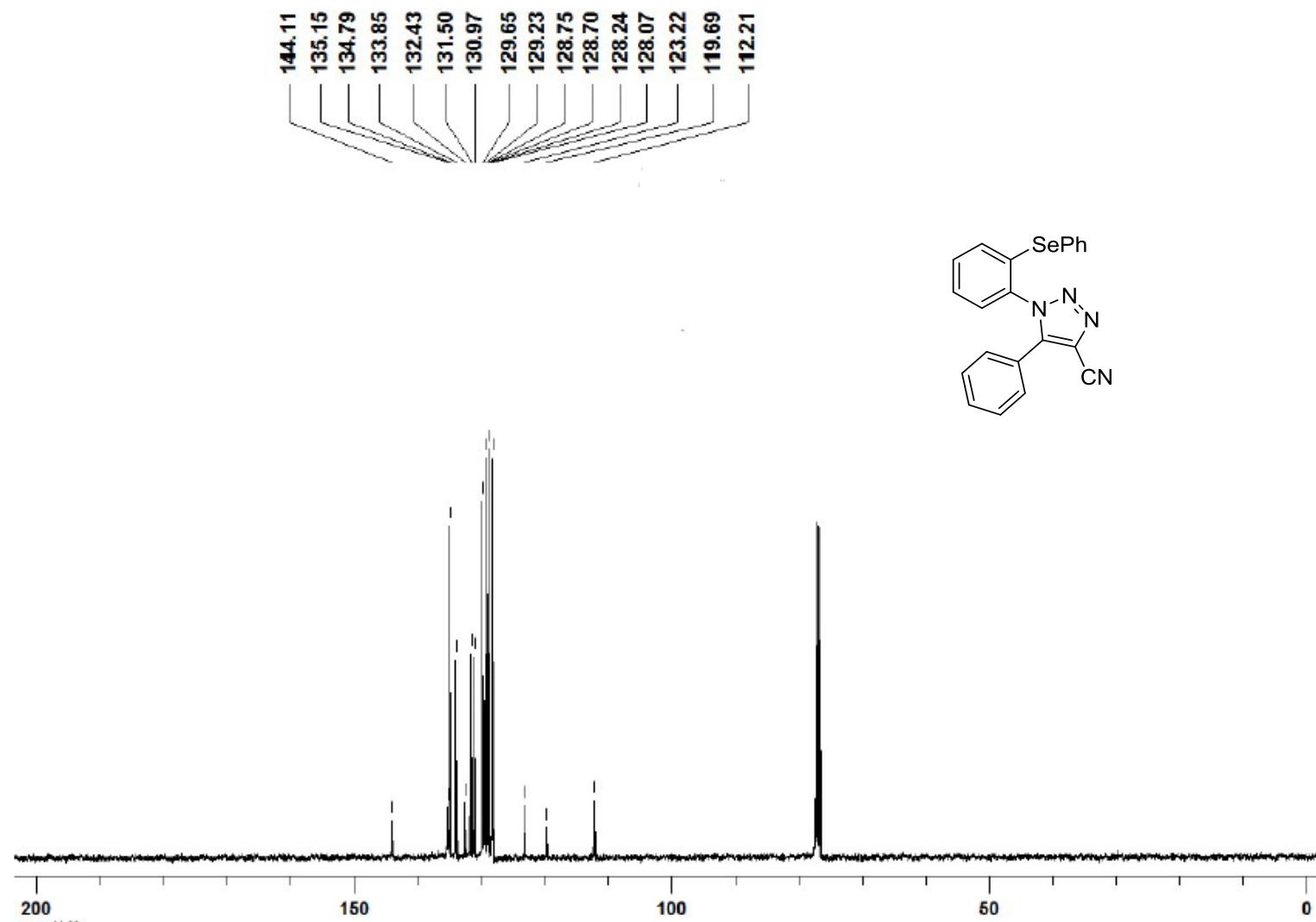


Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3o em CDCl_3 .

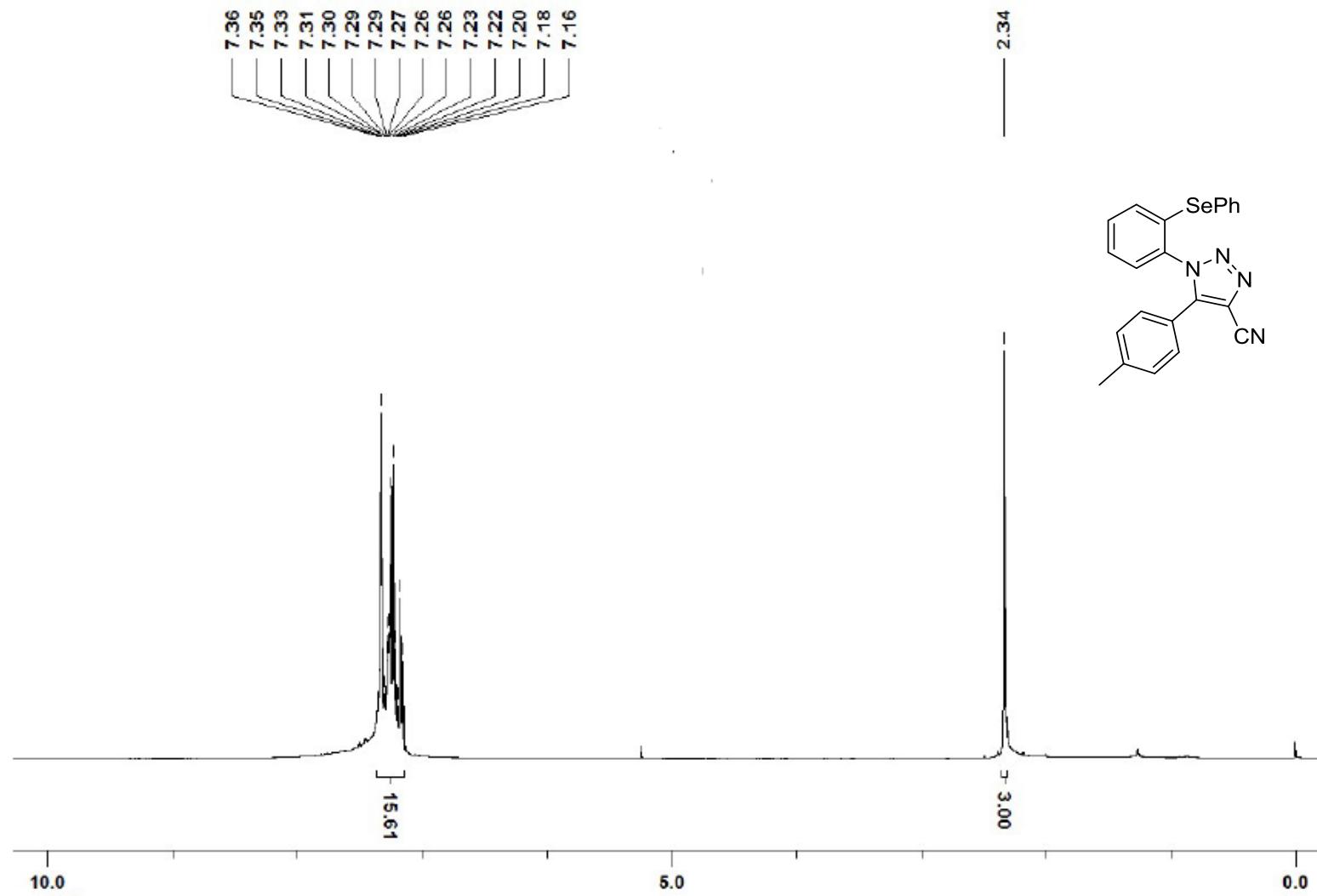


Figura 35 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3p em CDCl_3 .

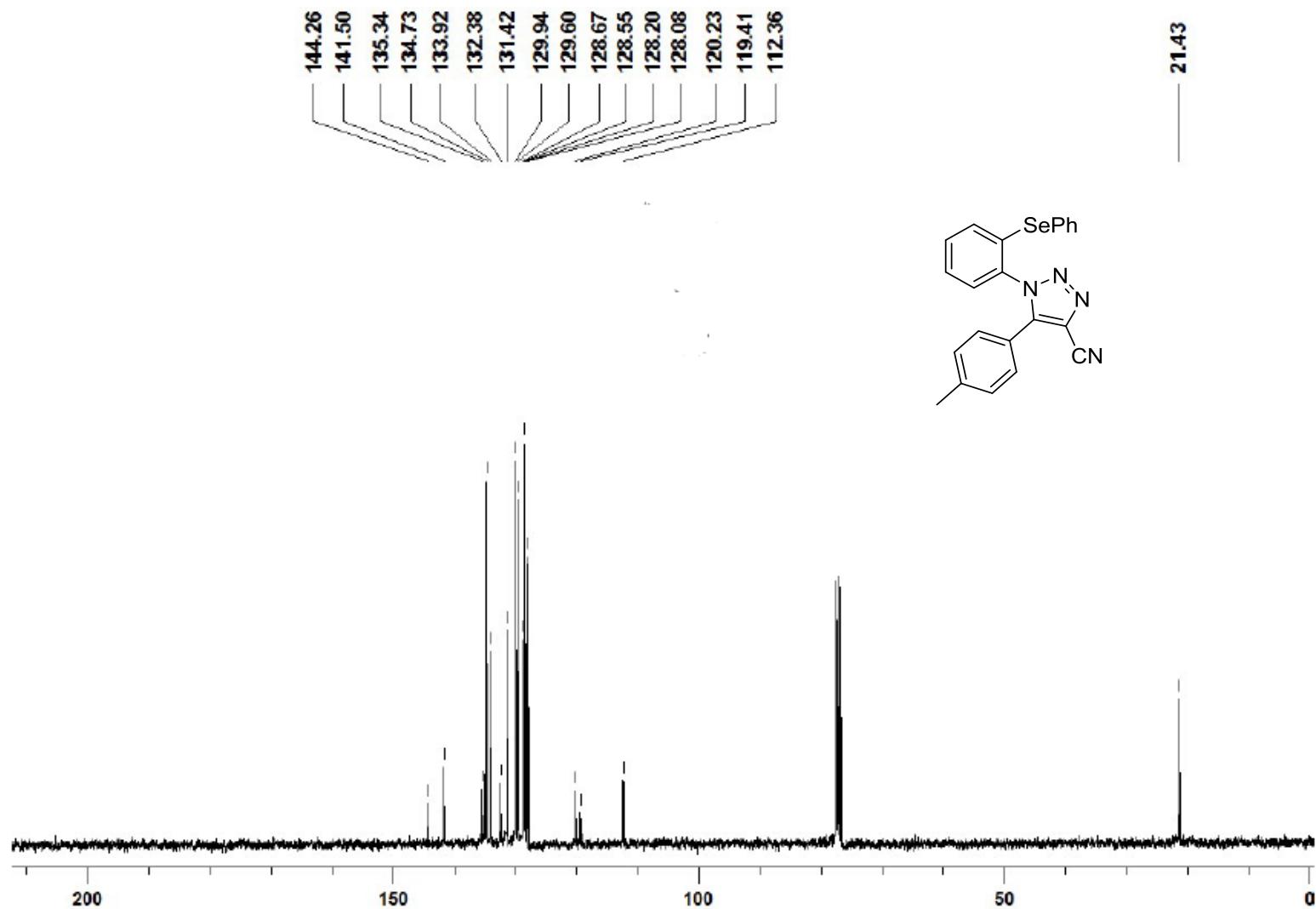


Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3p em CDCl_3 .