

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de mestrado

Síntese multicomponente de 1-((arilcalcogenil)alquil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas catalisada por Cul

Thalita Fernanda Borges de Aquino

Pelotas, março de 2017

Thalita Fernanda Borges de Aquino

Síntese multicomponente de 1-((arilcalcogenil)alquil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas catalisada por CuI

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 do
conhecimento: Química)

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Raquel Guimarães Jacob

Pelotas, março de 2017

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

A111s Aquino, Thalita Fernanda Borges de

Síntese multicomponente de 1-((arilcalcogenil)alquil-
-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazoninas
catalisada por Cul. / Thalita Fernanda Borges de Aquino ;
Raquel Guimarães Jacob, orientadora. — Pelotas, 2017.

57 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação
em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e
de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2017.

1. Catálise. 2. Heterocíclicos. 3. Multicomponente. I.
Jacob, Raquel Guimarães, orient. II. Título.

CDD : 547

Elaborada por Gabriela Machado Lopes CRB: 10/1842

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada:
“Síntese multicomponente de 1-((arilcalcogenil)alquil)-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazoninas catalisada por CuI”, de autoria de Thalita Fernanda Borges de Aquino

Banca Examinadora:

Raquel Guimarães Jacob

Prof.ª Dr.ª Raquel Guimarães Jacob – Orientadora - UFPel

Ricardo F. Schumacher

Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher - UFPel

Patrick T. Campos

Prof. Dr. Patrick Teixeira Campos – IFSul

*À Deus por todas as vitórias alcançadas e seu
imenso amor.*

*Aos meus pais Mari e Gilceu por todo carinho e
dedicação, pois sem vocês eu não teria chegado até
aqui. Aos meus avós que sempre transmitiram amor
incondicional, dedico este trabalho a vocês.*

Agradecimentos

Agradeço à professora Raquel Guimarães Jacob, por sua orientação e seus ensinamentos. Pela sua paciência e dedicação prestadas ao longo de minha formação acadêmica. Espero ser uma profissional melhor a cada dia.

Aos professores, Diego, Eder, Ricardo e Perin por todos conhecimentos compartilhados durante a graduação e mestrado.

Ao Ítalo Franco, pelo apoio e dedicação para que este trabalho fosse possível. Além disso, agradeço por sua amizade e companheirismo que fizeram os dias de muito trabalho serem mais leves por causa de suas brincadeiras e piadas.

À Daniela Hartwig e ao José Edmilson, por todos seus ensinamentos e disposição para ajudar sempre que precisei, muito obrigada.

As meninas do Lab 207, Camila, Jéssica, Paola, Maria Rosa e a Renata Mano pela amizade e companheirismo. Foi maravilhoso cada dia ao lado de vocês.

Ao meu irmão que a química me deu Eduardo, pela amizade e acima de tudo pela irmandade de todos estes anos e que será eterna. Te admiro muito.

Aos colegas e amigos de todas as horas, Andressa, Bárbara e Patrick por me proporcionarem momentos de alegria e descontração. Aprendi muito com vocês e sei que vamos continuar com essa parceria por longos anos.

Aos demais colegas do LASOL, que de uma forma ou de outra contribuíram para que este trabalho fosse finalizado.

Também agradeço aos meus irmãos Carlos Emanuel e Jonesmar, pelo apoio mesmo nos momentos da minha ausência e dedicação aos estudos, sempre fizeram entender que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente.

Às minhas afilhadas Kerien e Larissa por fazerem parte da minha vida e me ensinarem o significado da palavra amor.

Às minhas tias (dindas) Maria, Mara, Zilá, Cristina e Fátima que sempre me ajudaram, não medindo esforços quando precisei. Mesmo com as dificuldades nossa família sempre se manteve unida e isso é o maior aprendizado da vida.

À Djanira secretária do PPGQ-UFPel pelos diversos serviços prestados.

Ao Centro Integrado de Análises da FURG pelas análises de RMN.

Ao Professor Thiago Barcellos, pelas análises de massa de alta resolução.

À Capes, Finep, CNPq e à Fapergs pelo auxílio financeiro durante esses anos.

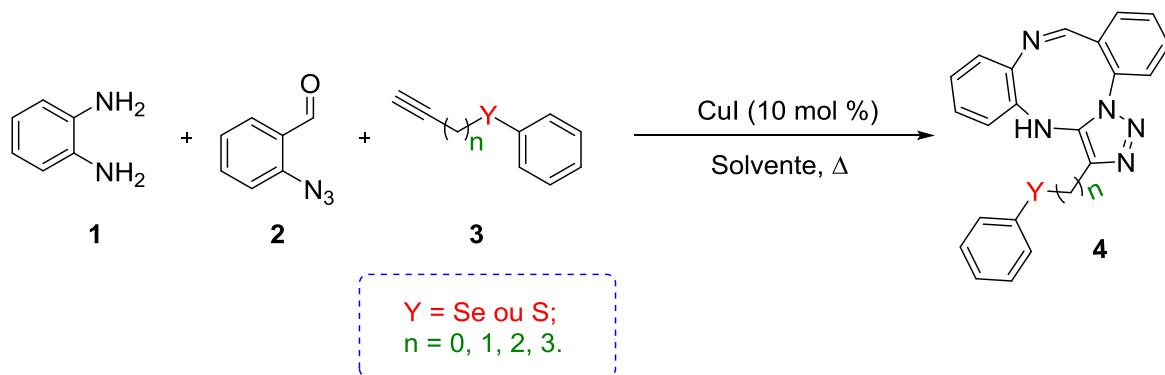
Resumo

Título: Síntese multicomponente de 1-((arilcalcogenil)alquil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas catalisada por Cul.

Autora: Thalita Fernanda Borges de Aquino

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Raquel Guimarães Jacob

Neste trabalho foi desenvolvida uma metodologia sintética para a obtenção de 1-((arilcalcogenil)alquil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas através de uma reação multicomponente catalisada por Cul. Para isto, reagiu-se o fenilenodiamina **1**, 2-azidobelzaldeído **2**, 3-(arilcalcogenil)alquil-1-ino **3**, catalisador e um solvente orgânico. Os produtos obtidos **4** foram caracterizados por espectrometria de massas de alta resolução (MS) e espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de carbono (¹³C) e hidrogênio (¹H).



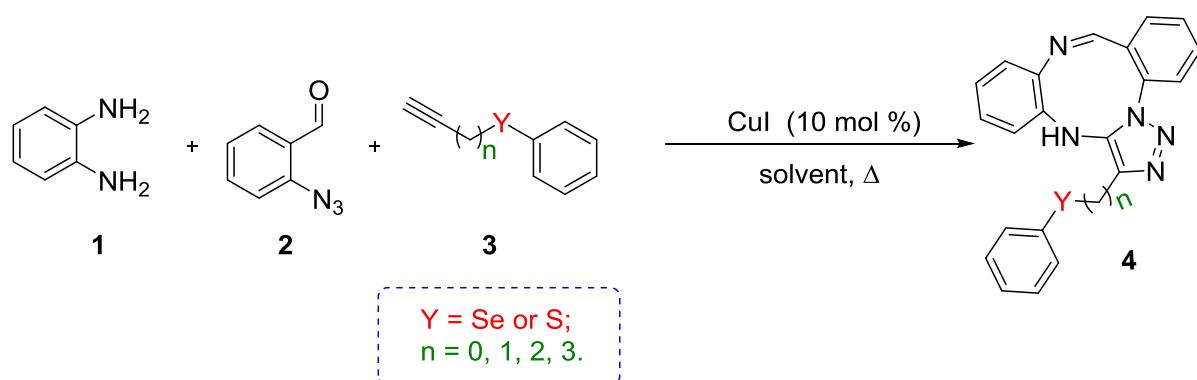
Abstract

Title: **Synthesis multicomponent of 1-((arylcalcogenyl)alkyl)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,3,6]triazonines by Cul catalysis.**

Author: Thalita Fernanda Borges de Aquino

Advisor: Prof.^a Dr.^a Raquel Guimarães Jacob

In this work was developed a synthetic methodology for the obtention of 1-((arylcalcogenyl)alkyl)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,3,6]triazonines through a multicomponent reaction catalysed by Cul. For this was reacted o-phenylenediamine **1**, 2-azidobenzaldehyde **2** and 3-(arylcalcogenyl)alkyl-1-yn **3**, a catalyst and an organic solvent. The products **4** obtained were characterized by high resolution Mass spectrometry (MS) and Nuclear Magnetic Resonance spectrometry (¹H NMR) and (¹³C NMR).



Sumário

1. Introdução e objetivos.....	2
2. Revisão da Literatura	6
2.1 Triazóis	6
2.2 Azoninas	9
2.2.1 Benzotriazoninas	11
2.3 Síntese multicomponente	16
2.4 Organocalcogênios	18
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	21
3.1 Preparação do 2-azidobenzaldeído 2	21
3.2 Preparação de (arilcalcogenil)alquino 3a-l	21
3.3 Preparação de 1-((arilcalcogenil)alquil)-15 <i>H</i> -dibenzo[<i>d,h</i>][1,2,3]triazol[1,5- <i>a</i>][1,3,6]triazoninas 4a-l	24
4. Considerações Finais	38
5. Parte Experimental.....	40
5.1 Materiais e métodos:.....	40
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância magnética Nuclear	40
5.1.2 Pontos de Fusão.....	40
5.1.3 Solventes e reagentes	40
5.2 Procedimentos experimentais	40
5.2.1 Procedimento geral para a síntese da 2-azidobenzaldeído 2	40
5.2.2 Procedimento geral para a síntese de (arilselanil)alquino 3a-h	41
5.2.3 Procedimento geral para a síntese de (ariltio)alquino 3i-l	41
5.2.4 Procedimento geral para a síntese dos compostos 1-((arilcalcogenil)alquil)-15 <i>H</i> -dibenzo[<i>d,h</i>][1,2,3]triazol[1,5- <i>a</i>][1,3,6]triazoninas 4a-l	42
6. Espectros selecionados.....	48

Índice de Tabelas

Tabela 1: Fenilselenoalquinos 3a-h sintetizados.....	23
Tabela 2: Feniltioalquinos 3i-l sintetizados.....	24
Tabela 3: Estudo das condições reacionais para a síntese do composto 1-((fenilselenil)metil)-15 <i>H</i> -dibenzo[<i>d,h</i>][1,2,3]triazol[1,5- <i>a</i>][1,3,6]trazonina (4a).....	30
Tabela 4: Variação de exemplos dos compostos 1-((arilcalcogenil)alquil)-15 <i>H</i> -dibenzo[<i>d,h</i>][1,2,3]triazol[1,5- <i>a</i>][1,3,6]trazoninas 4a-l	34

Índice de Figuras

Figura 1: Exemplos de compostos heterocíclicos nitrogenados.....	2
Figura 2: Estrutura de uma benzotriazonina e uma benzodiazepina.....	12
Figura 3: Estrutura da 4- <i>N</i> -benzil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1 <i>H</i> -1,4,7-benzotriazonina-2,6-diona.	12
Figura 4: Diazepan.....	13
Figura 5: Compostos naturais que contêm enxofre.....	19
Figura 6: Espectro de Massas de baixa resolução do composto 4a	25
Figura 7: Espectro de Massas de alta resolução do composto 4a	26
Figura 8: Estruturas do íon molecular e pico base encontrados.....	26
Figura 9: Espectro de RMN ¹ H do composto 43 sem selênio obtido por Peringer ..	27
Figura 10: Espectro de RMN ¹ H do composto 4a	28
Figura 11: Espectro RMN ¹³ C do composto 4a	29
Figura 12: Espectro de RMN ¹ H do composto 4a (400 MHz, DMSO-d ₆).....	48
Figura 13: Espectro de RMN ¹³ C do composto 4a (100 MHz, DMSO-d ₆).	48
Figura 14: Espectro de RMN ¹ H do composto 4b (400 MHz, DMSO-d ₆).....	49
Figura 15: Espectro de RMN ¹³ C do composto 4b (100 MHz, DMSO-d ₆).	49
Figura 16: Espectro de RMN ¹ H do composto 4c (400 MHz, DMSO-d ₆).....	50
Figura 17: Espectro de RMN ¹³ C do composto 4c (100 MHz, DMSO-d ₆).	50
Figura 18: Espectro de RMN ¹ H do composto 4d (400 MHz, DMSO-d ₆).....	51
Figura 19: Espectro de RMN ¹³ C do composto 4d (100 MHz, DMSO-d ₆).	51
Figura 20: Espectro de RMN ¹ H do composto 4e (400 MHz, DMSO-d ₆).....	52
Figura 21: Espectro de RMN ¹³ C do composto 4e (100 MHz, DMSO-d ₆).....	52
Figura 22: Espectro de RMN ¹ H do composto 4g (400 MHz, DMSO-d ₆).....	53
Figura 23: Espectro de RMN ¹³ C do composto 4g (100 MHz, DMSO-d ₆).	53
Figura 24: Espectro de RMN ¹ H do composto 4h (400 MHz, DMSO-d ₆).....	54
Figura 25: Espectro de RMN ¹³ C do composto 4h (100 MHz, DMSO-d ₆).	54
Figura 26: Espectro de RMN ¹ H do composto 4i (400 MHz, DMSO-d ₆).....	55
Figura 27: Espectro de RMN ¹³ C do composto 4i (100 MHz, DMSO-d ₆).	55
Figura 28: Espectro de RMN ¹ H do composto 4k (400 MHz, DMSO-d ₆).....	56
Figura 29: Espectro de RMN ¹³ C do composto 4k (100 MHz, DMSO-d ₆).	56
Figura 30: Espectro de RMN ¹ H do composto 4l (400 MHz, DMSO-d ₆).....	57
Figura 31: Espectro de RMN ¹³ C do composto 4l (100 MHz, DMSO-d ₆).	57

Lista de Siglas e Abreviaturas

TEA	Trietilamina
CCK	Colecistoquinina
DavePhos	2'-(Dicyclohexylphosphanyl)- <i>N,N</i> -dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-amine; (2-Dicicloexilfosfino-2'-(<i>N,N</i> -dimetilamino)bifenila))
EDEM	Dietilmalonato de etila
DMSO	Dimetilsulfóxido
Ugi-4CR	Ugi four-component condensation
THF	Tetraidrofurano
RMN	Ressonância magnética nuclear
AcOEt	Acetato de etila
Equiv.	Equivalente
DCM	Diclorometano
MOM	Metoximetiléter
TBS	<i>terc</i> - butildimetsilsílico
CBZ	Carbobenziloxi
DCC	<i>N,N</i> '-diciclo-hexilcarbodiimida
MO	Microondas
NR	Não reagiu

Capítulo 1 - Introdução e objetivos

1. Introdução e objetivos

Compostos heterocíclicos são uma classe de substâncias que representam aproximadamente metade de todos os compostos conhecidos na atualidade.¹ Sua importância está associada não somente ao fato da sua abundância, mas também se refere ao seu vasto campo de aplicações. Estes compostos apresentam diversas atividades biológicas, podendo ser utilizados como antivirais, antifúngicos, neurotransmissores, entre outros. Dentro desta classe existem diversas subclasses, como por exemplo os compostos heterocíclicos nitrogenados (Figura 1).²

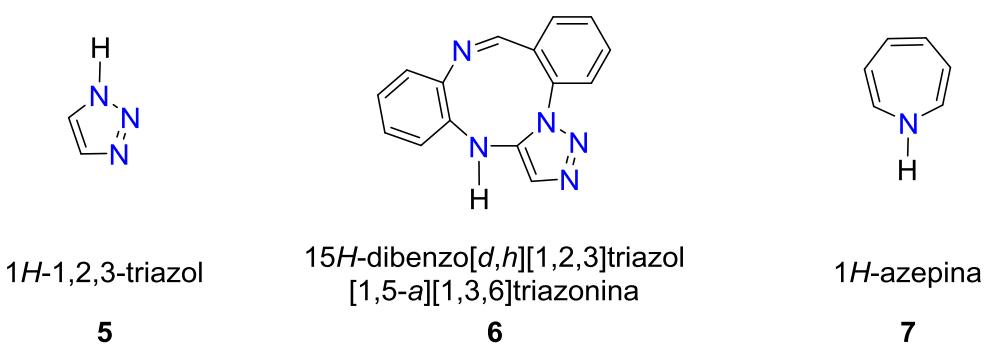


Figura 1: Exemplos de compostos heterocíclicos nitrogenados.

Os triazóis são compostos heterocíclicos nitrogenados de 5 membros, os quais contém 3 átomos de nitrogênio e 2 átomos de carbono em sua estrutura. São de origem sintética e não há relatos de sua existência na natureza até o momento. Estas estruturas despertam grande interesse científico pois possuem diferentes tipos de aplicações sendo desde o seu uso como explosivos, agroquímicos, fármacos etc.³

Outra classe de heterociclos nitrogenados são os anéis de tamanho médio, os quais contém anéis de 7-11 membros.⁴ Essas moléculas podem ser facilmente encontradas na natureza sendo muitas vezes, integrantes de produtos naturais que

¹ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora: Porto Alegre, **2008**.

² a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Pergamon: Oxford, **2000**; (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH Weinheim, **2003**.

³ (a) Quin, L. D.; Tyrell, J. A. Em *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*, Wiley: Hoboken, New Jersey, **2007**, p. 196; (b) Joule, J. A.; Mills K. Em *Heterocyclic Chemistry*, 5^a ed., Wiley: Chichester, **2010**, p. 645.

⁴ Taunton, J.; Collins, J. L.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10412.

apresentam propriedades biológicas interessantes, assim podendo ser utilizados como produtos farmacológicos dentre outros.⁵

Os compostos heterocíclicos de anéis médios, principalmente os que contêm o nitrogênio como heteroátomo, são os que mais se destacam.⁶ Dentre esta classe encontram-se as azoninas que muitas vezes integram moléculas importantes como a tuberostemonona⁷, as benzodiazepinas que são compostos muito utilizados como ansiolíticos⁸ e as benzotriazoninas que ainda são pouco exploradas na literatura, mas que apresentam exemplos consideravelmente seletivos de inibidores dos receptores colecistoquinina (CCK). As metodologias sintéticas descritas na literatura para estes compostos, muitas vezes necessitam de catalisadores caros e/ou muitas etapas reacionais. Entretanto, em 2015 nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia multicomponente utilizando sais de cobre como catalisadores, obtendo assim benzotriazoninas com ótimos rendimentos.⁹

Por outro lado, os compostos organocalcogênios têm despertado grande interesse científico, pois apresentam atividades biológicas promissoras, como por exemplo, atividade antioxidante,^{10,11} antinociceptiva,¹² anti-inflamatória,¹³ dentre outras. Os organocalcogênios, especialmente os contendo selênio, têm sido alvo de muitos estudos na química, pois podem ser utilizados como intermediários sintéticos, devido sua seletividade, e também como catalisadores.^{14,15}

⁵ Murray, P. J.; Kranz, M.; Ladlow, M.; Taylor, S.; Berst, F.; Holmes, A. B.; Keavey, K. N.; Jaxa-Chamiec, A.; Seale, P. W.; Stead, P.; Upton, R. J.; Croft, S. L.; Clegg, W.; Elsegood, M. R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 773.

⁶ Nubbemeyer, U. *Top. Curr. Chem.* **2001**, 216, 125.

⁷ Troin, Y.; Sinibaldi, M. *Asymmetric Synthesis of nitrogen heterocycles*, Wiley: Weinheim, **2009**, 139.

⁸ Calcaterra, N. E.; Barrow, J. C. *ACS Chem. Neurosci.* **2014**, 5, 253.

⁹ Peringer, F. **Síntese de compostos 1-fenil-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazoninas através de reação multicomponente catalisada por CuI**. 2015. 51 f. (Dissertação de Mestrado em Química) – Programa de pós graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas, 2012.

¹⁰ Reis, A. S. ; Pinz, M. ; Duarte, L. B. ; Roehrs, J. A.; Alves, D.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *J. of Psychi. R.* **2017**, 84, 191.

¹¹ Martinez, D. M.; Barcellos, A. M.; Casaril, A. M.; Savegnago, L.; Perin, G.; Schiesser, C. H.; Callaghan, K. L.; J. Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 50, 2243.

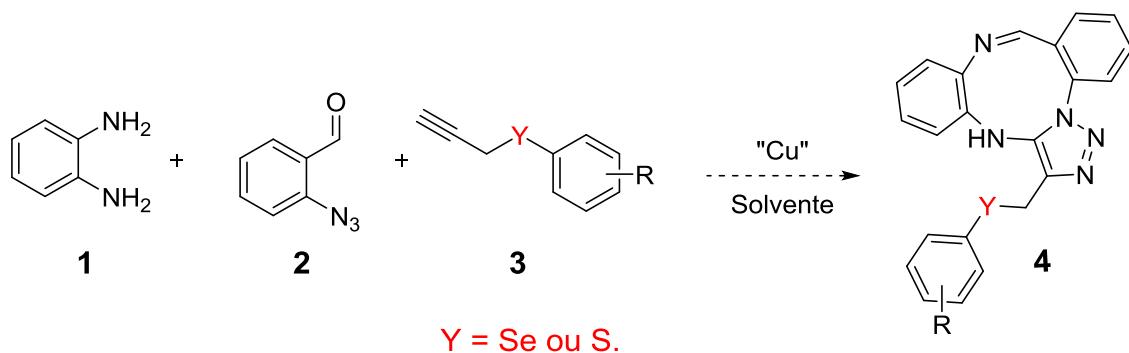
¹² Pinz, M.; Reis, A. S.; Duarte, V.; Da Rocha, M. J.; Goldani, B. S.; Alves, D.; Savegnago, L.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, 780, 122.

¹³ Chagas, P. M.; Rosa, S. G.; Sari, M. H.; Oliveira, C. E.; Canto, R. F.; Da Luz, S. C.; Braga, A. L.; Nogueira, C. W.; *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2014**, 118, 87.

¹⁴ Paulmier, C. Em *Selenium Reagents & Intermediates in Organic Synthesis*, 1º ed., Elsevier: Pergamon, Australia, **1986**, p. 478.

¹⁵ (a) Młochowski, J.; Kloc, K.; Lisiak, R.; Potaczek, P.; Wójtowicz, H. *ARKIVOC*. **2007**, 6, 14; (b) Wirth, T. Em *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*, Wiley-VCH: Weinheim, **2011**.

Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa vem atuando de maneira efetiva no desenvolvimento de metodologias mais limpas para obtenção de compostos contendo organocalcogênios. Assim com base nos estudos realizados por nosso grupo de pesquisa⁹ para a obtenção de benzotriazoninas através de uma metodologia multicomponente utilizando catálise de cobre, o presente trabalho tem como objetivo sintetizar e caracterizar novas moléculas de benzotriazoninas contendo grupos organocalcogênios (Esquema 1).



Esquema 1: Metodologia geral para síntese dos compostos 1-((arilcalcogenil)alquil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas.

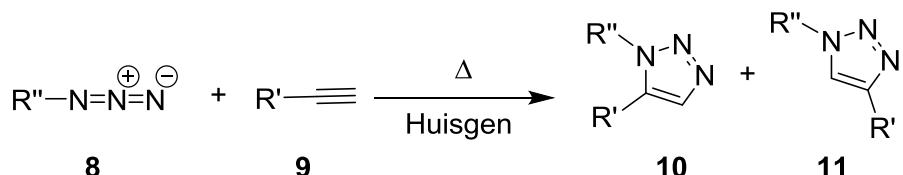
Capítulo 2 - Revisão da Literatura

2. Revisão da Literatura

2.1 Triazóis

Os triazóis tem despertado grande interesse científico, pelo fato de apresentarem um vasto campo de aplicações como por exemplo, seu uso como explosivos, agroquímicos e fármacos.³ Inúmeras metodologias sintéticas são descritas na literatura para a obtenção destas moléculas, no entanto a mais utilizada é a cicloadição 1,3-dipolar.¹⁶

A cicloadição 1,3-dipolar, também é conhecida por cicloadição de Huisgen, isso porque na década de 60, Huisgen iniciou seus estudos de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas orgânicas **8** e alquinos **9** que mostrou ser um processo eficiente. Assim foi possível sintetizar uma variedade de anéis heterocíclicos de 5 membros. Neste caso, quando se utiliza um alquino (dipolarófilo) em presença de uma azida (1,3-dipolar), obtém-se compostos triazólicos (Esquema 2). No entanto, essas cicloadições são geralmente lentas, mesmo em condições utilizando temperaturas mais elevadas. Ainda apresentam como desvantagem a geração de uma mistura dos regiosômeros 1,5 e 1,4- triazóis (**10** e **11**) respectivamente, pois esta reação não é regiosseletiva.¹⁶



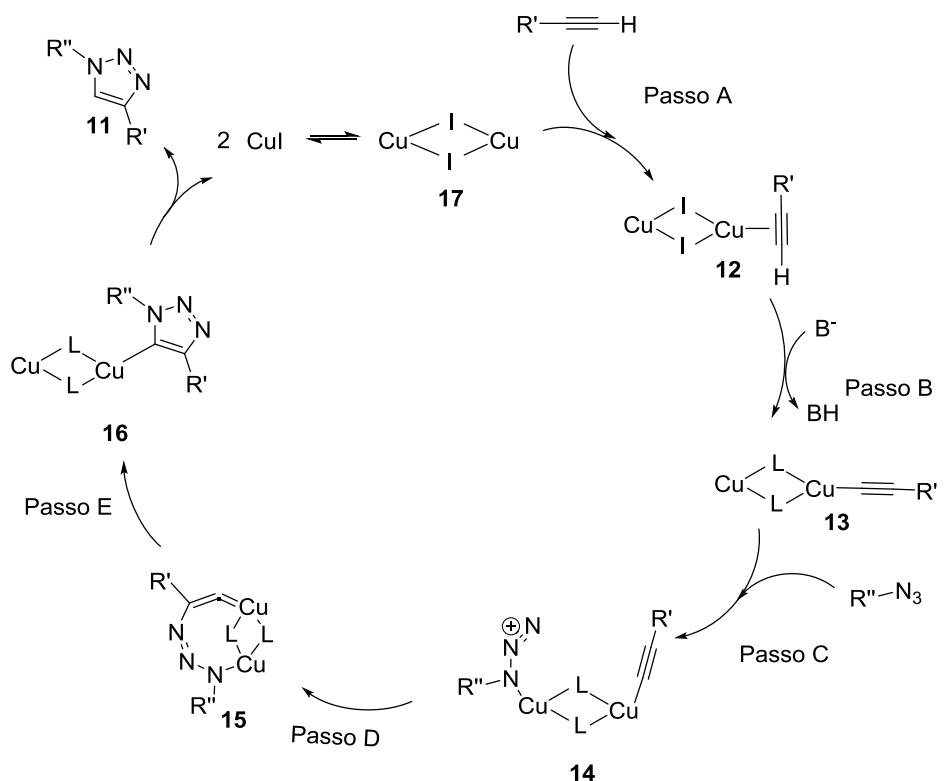
Esquema 2: Cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alquino.

Porém, Rostovtsev e colaboradores¹⁷ observaram em 2002, que a catálise com cobre acelera a reação de azidas orgânicas com alquinos terminais sem a necessidade de aquecimento. Além disso, o grande diferencial desta metodologia é a regiosseletividade, a qual produz o regiosômero 1,4-substituído-1,2,3-triazol em condições reacionais mais brandas que as utilizadas anteriormente.¹⁷ Também se acredita que a reação catalisada com cobre é 10^7 vezes mais rápida que a não

¹⁶ Majundar, K. C.; Ray, K. *Synthesis* **2011**, 23, 3767.

¹⁷ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.

catalisada. Até o momento, esta reação é a mais popular das reações “click chemistry” caracterizada pela alta especificidade.¹⁸



Esquema 3: Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre.

A reação é explicada através do mecanismo (Esquema 3), onde na primeira etapa (passo A), ocorre a complexação de uma das ligações π do alquino terminal com o dímero da espécie de cobre (I) **17**. Em seguida ocorre a remoção do hidrogênio terminal do alquino (passo B), onde é formando o intermediário com cobre ligado ao carbono do alquino **13**. Para induzir a desprotonação do alquino, que é uma etapa decisiva para complexação, utiliza-se uma base, usualmente uma amina terciária como a trietilamina (TEA). Posteriormente, um dos nitrogênios da azida se coordena ao Cu-acetileno para formar o complexo **14** (Passo C). Esta metodologia ativa a azida para um ataque nucleofílico do carbono sp do alquino formando **15** (Passo D). Isto leva ao intermediário cíclico **16**, que por meio de um rearranjo libera o produto final **11** e regenera o catalisador de cobre **17** para realizar um novo ciclo catalítico.¹⁷

¹⁸ Hou, J.; Liu, X.; Shen, J.; Zhao, G.; Wang, P. G. *Expert. Opin. Drug. Discov.* **2012**, 7, 489.

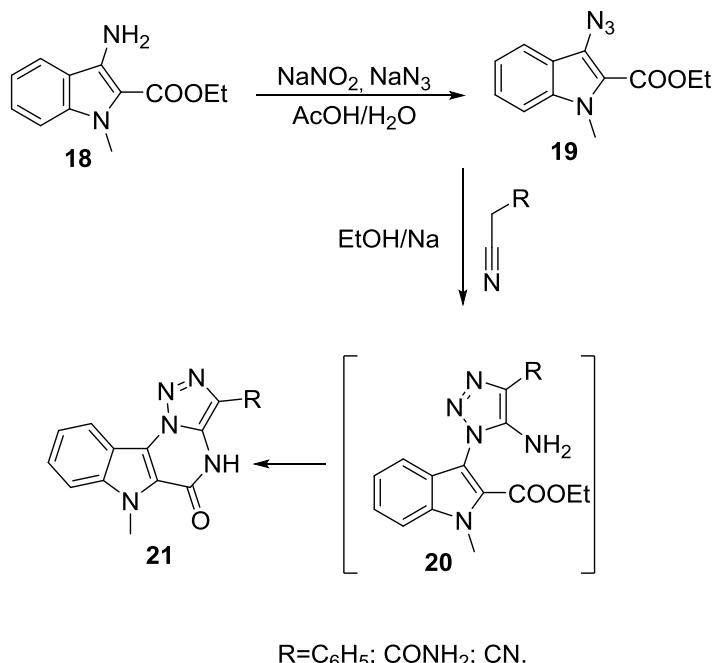
As reações de cicloadição 1,3-dipolar são utilizadas como boas ferramentas para a síntese de compostos heterocíclicos.¹⁹ Essas reações também são importantes nas primeiras etapas das “reações dominó”, que levam a formação de sistemas poli-heterocíclicos que possuem atividade biológica em potencial, como por exemplo, antiproliferativa moderada contra linhas celulares tumorais.²⁰

Uma “reação dominó” é um processo envolvendo duas ou mais transformações de formação de ligação (normalmente C-C ou C-N), as quais ocorrem sob as mesmas condições reacionais sem reagentes e catalisadores adicionais, e que as reações subsequentes resultam em consequência da funcionalidade formada no passo anterior. Um exemplo de “reações dominó” é a síntese de indol[2,3-e][1,2,3]triazol[1,5-a]pirimidinas (Esquema 4). Para isso, o 3-aminoindol **18** foi diazotado com nitrito de sódio em ácido acético. A adição de azida sódica ao sal de diazônio intermediário conduziu à 3-azidoindol **19** com um bom rendimento. A porção azido pode atuar como um reagente 1,3-dipolar em cicloadição. Adicionou-se à azida em temperatura ambiente a uma solução de sal de sódio e acetonitrilas em etanol, sob as condições utilizadas anteriormente obtendo assim indol[2,3-e][1,2,3]triazol[1,5-a]pirimidinas **20**.²¹

¹⁹ Seus, N.; Saraiva, M. T.; Alberto, E. E.; Savegnago, L.; Alves, D. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10419.

²⁰ Mehariya, K.; Detroja, D.; Shah, A. *Chem. Biol. Interact.* **2015**, 5, 157.

²¹ Lauria, A.; Patella, C.; Diana, P.; Barraja, P.; Montalbano, A.; Cirrincione, G.; Dattolo, G.; Almerico, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2187.



Esquema 4: Reações dominó para a síntese de indol[2,3-e][1,2,3]triazol[1,5-a]pirimidin-1(2H)-one.

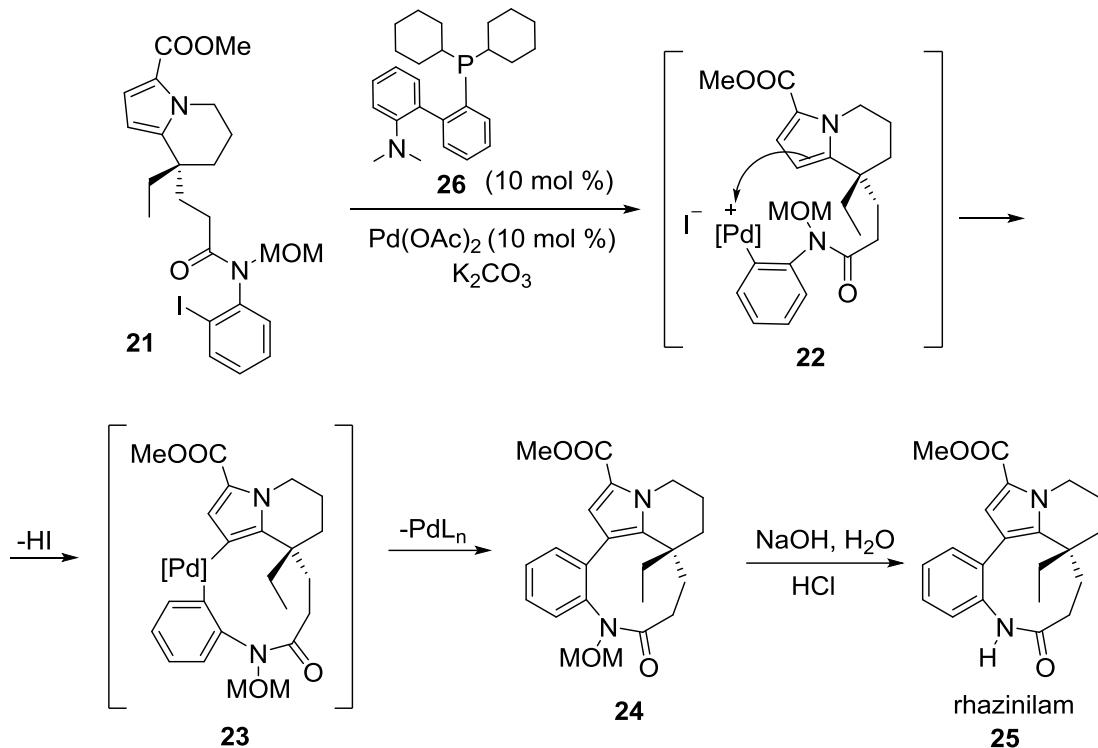
2.2 Azoninas

As azoninas são compostos caracterizados por serem heterocíclicos nitrogenados com anel médio de nove membros na sua estrutura. Estas espécies podem ser encontradas como subunidades de moléculas naturais e sintéticas que possuem potenciais farmacêuticos, como por exemplo, rhazinilam, a clavamina e a tuberostemonona.⁵⁻⁸

O rhazinilam é um alcaloide que foi isolado pela primeira vez em 1965 por Linde da planta *Melodinus australis*,²² este também foi obtido sinteticamente por Alfred e colaboradores através de um acoplamento intramolecular utilizando catálise de paládio e “DavePhos” **26** como ligante (Esquema 5).²³

²² Linde, H. H. *Helv. Chim. Acta*. 1965, **48**, 1822.

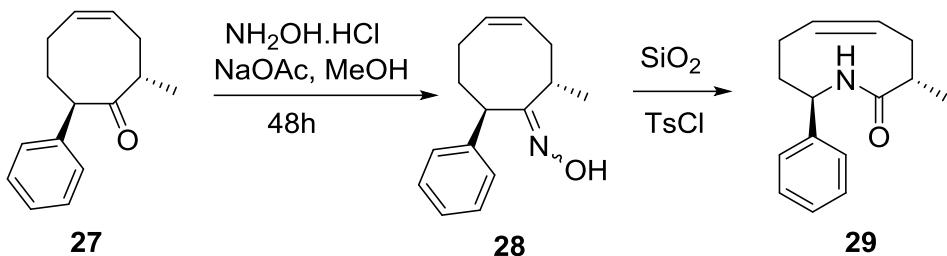
²³ Bowie, A. L. Jr.; Hughes, C. H.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2005**, **7**, 5207.



Pelo mecanismo observa-se que esta reação começa pelo ataque nucleofílico intramolecular do pirrol ao centro Pd (II) em **22**, seguido por uma desprotonação. A eliminação redutiva de Pd (0) a partir do complexo **23** resulta então na formação do anel de nove membros **24** que após a desproteção do grupo amina leva ao produto **25** com 47% de rendimento.²³

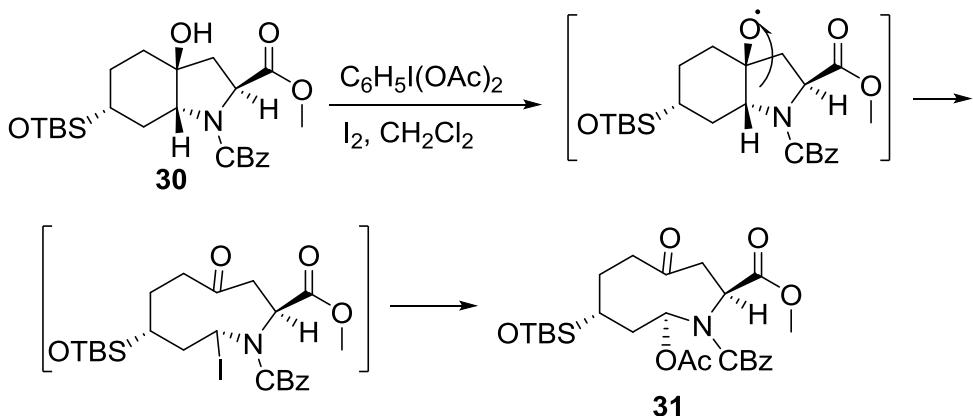
Outra maneira de se obter azoninas é pelos métodos de expansão de um anel menor através da inserção de um átomo de N ou C usando reações de rearranjo. Um exemplo é o trabalho de Olson e colaboradores²⁴ que através de um rearranjo de Beckmann utilizando hidroxilamina para formação do intermediário oxima **28** obtiveram a azonina **29** com 69% de rendimento (Esquema 6).²⁴

²⁴ Olson, G. L.; Voss, M. E.; Hill, D. E.; Kahn, M.; Madison, V. S.; Cook, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 323.



Esquema 6: Azonina sintetizada via rearranjo de Beckmann.

Wipf e colaboradores²⁵ também sintetizaram azoninas pelo método de expansão de anel (Esquema 7). Neste caso, o hidroxindol **30** exposto a uma mistura de diacetato de iodo benzeno e iodo, gera o anel de nove membros **31** com 72% de rendimento.²⁵



Esquema 7: Síntese de azoninas pelo método de expansão de anel.

2.2.1 Benzotriazoninas

As benzotriazoninas são compostos de anéis de nove membros, os quais possuem 3 átomos de nitrogênio **32**. Suas estruturas começaram a ser estudadas a partir da década de 70, no entanto, ainda há poucos relatos sobre elas.²⁶ O que motiva os estudos dessas moléculas é sua semelhança estrutural com as benzodiazepinas **33**, as quais são utilizadas como fármacos, pois apresentam potencial inibidor dos receptores CCK.²⁷

²⁵ Wipf, P.; Li, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4576.

²⁶ Orzalesi, G.; Selleri, R.; Vitory, R. L.; Innocenti, F. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 733.

²⁷ Tomassini, M.; Zanazzi, P. F.; Zanzari, A. R. *Acta Crystallogr.* **1977**, *B33*, 1197.

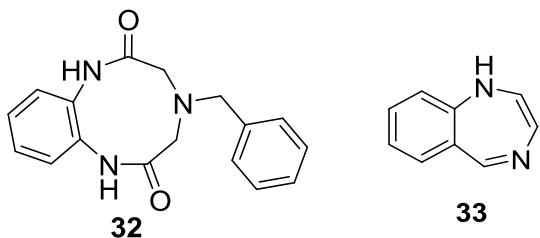


Figura 2: Estrutura de uma benzotriazonina e uma benzodiazepina.

Há relatos na literatura sobre estudos destes potenciais na molécula de 7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexaidro-1*H*-benzo[*h*][1,4]diazonina **32** e a 4-*N*-benzil-2,3,4,5,6,7-hexaidro-1*H*-1,4,7-benzotriazonina-2,6-diona **34**. Isto porque elas apresentam semelhanças estruturais com as benzodiazepinas que são antagonistas do receptor CCK no sistema nervoso central.²⁷

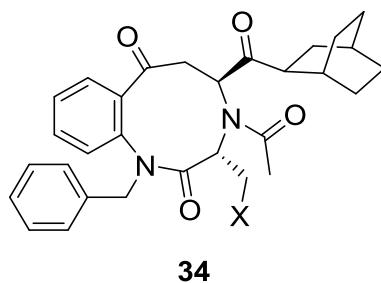
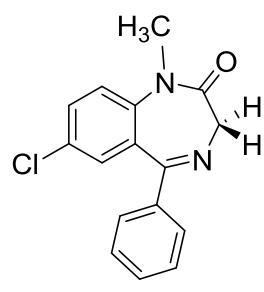


Figura 3: Estrutura da 4-*N*-benzil-2,3,4,5,6,7-hexaidro-1*H*-1,4,7-benzotriazonina-2,6-diona.

Um antagonista de colecistocinina é um tipo específico de antagonista de receptor que bloqueia a ação dos hormônios polipeptídicos colecistocinina e gastrina. Existem dois subtipos destes receptores conhecidos, como definido CCK A e CCK B (também chamados de CCK-1 e de CCK-2). CCK A é encontrado principalmente no intestino delgado, e está envolvido na regulação da secreção de enzimas pelo pâncreas, secreção de ácido gástrico no estômago e a sensação de saciedade. CCK B é encontrado no sistema nervoso central, e tem funções relacionadas com a ansiedade e na percepção da dor.^{27,28}

O antagonista de CCK mais conhecido é o antagonista não seletivo proglumida, que bloqueia ambos CCK A e CCK B, e foi originalmente desenvolvido para o tratamento de úlceras do estômago. Esta ação derivou no bloqueio de CCK no intestino e consequentemente a redução da secreção de ácido gástrico. Todavia, um efeito secundário interessante de proglumida foi encontrado, ou seja, ela

aumenta os efeitos de analgésicos opióides e diminui o desenvolvimento de tolerância.²⁷⁻²⁹ Este foi subsequentemente encontrado como resultado do seu bloqueio de receptores CCK B no cérebro. Desde então, foram desenvolvidos fármacos mais novos que são seletivos para um ou outro dos receptores CCK, como por exemplo, o diazepan **35** que é usado no tratamento de ansiedade, agitação e espasmos musculares sendo considerado ansiolítico. Este composto pertence à classe das benzodiazepinas e são estruturalmente semelhantes as benzotriazoninas.⁸

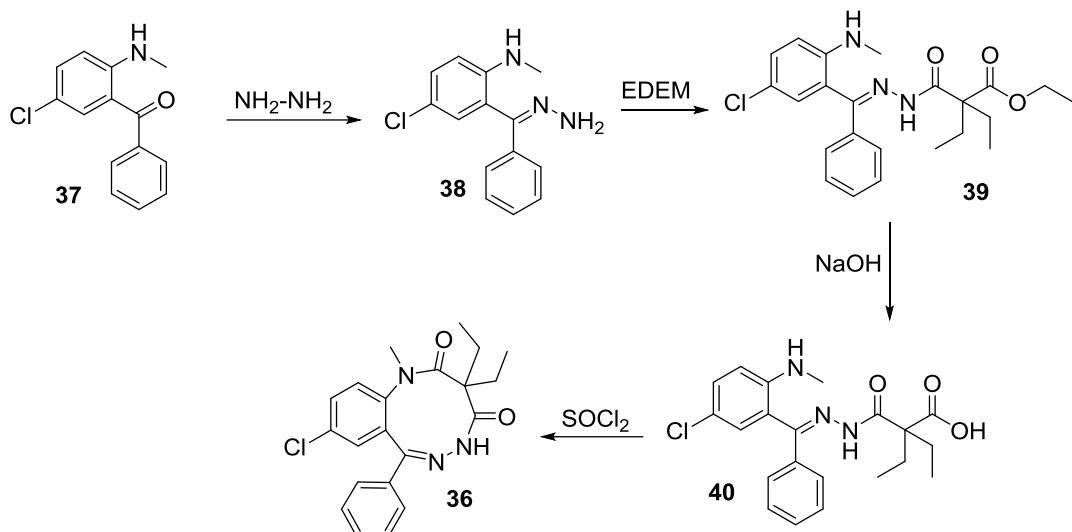


35

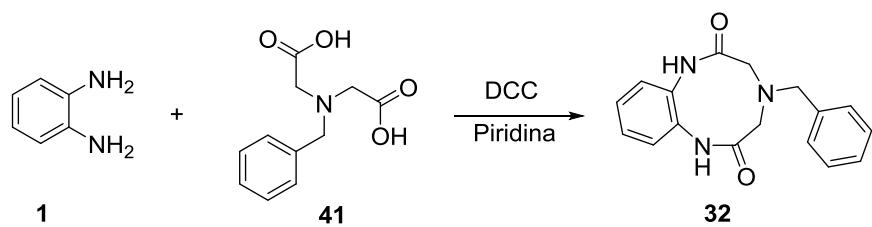
Figura 4: Diazepan.

Orzalezi e colaboradores²⁶ em 1977, descreveram uma metodologia para a síntese de benzotriazoninas (Esquema 8). Eles sintetizaram a 9-cloro-2,3,4,5-tetraidro-1-metil-3,3-dietil-7-fenil-1*H*-benzo-[1,5,6]-triazonina-2,4-diona **36**.²⁶

Inicialmente foi realizada a reação da 2-amino-5-clorobenzofenona **37** com hidrazina para obtenção da hidrazone **38**. Em seguida, esta hidrazone foi tratada com dietilmalonato de etila (EDEM) para a formação do éster **39**. Após foi realizada a hidrólise com NaOH onde foi formado o ácido carboxílico **40**, correspondente. Para finalizar, foi realizada uma reação com cloreto de tionila para gerar o cloreto do ácido que reagiu com a amina levando à obtenção da benzotriazoninona **36**.²⁶



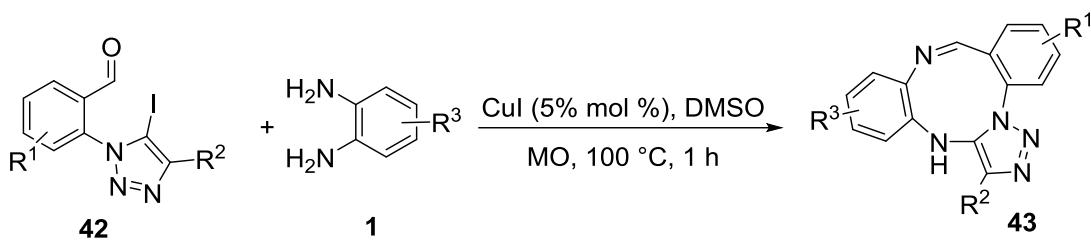
Em 1999, Escherich e colaboradores²⁸ propuseram um método simples para a síntese de benzotriazininas (Esquema 9). Eles reagiram *o*-fenilenodiamina **1** com um composto diacético **41** obtendo o composto **32** que mostrou ser um potente e seletivo antagonista dos receptores CCK.²⁸



Recentemente, nosso Grupo de Pesquisa desenvolveu duas novas metodologias para a síntese de dibenzotriazininas. A primeira envolve o acoplamento de tipo Ullmann que é um dos métodos mais eficientes para promover uma ligação carbono-heteroátomo (Esquema 10).²⁹

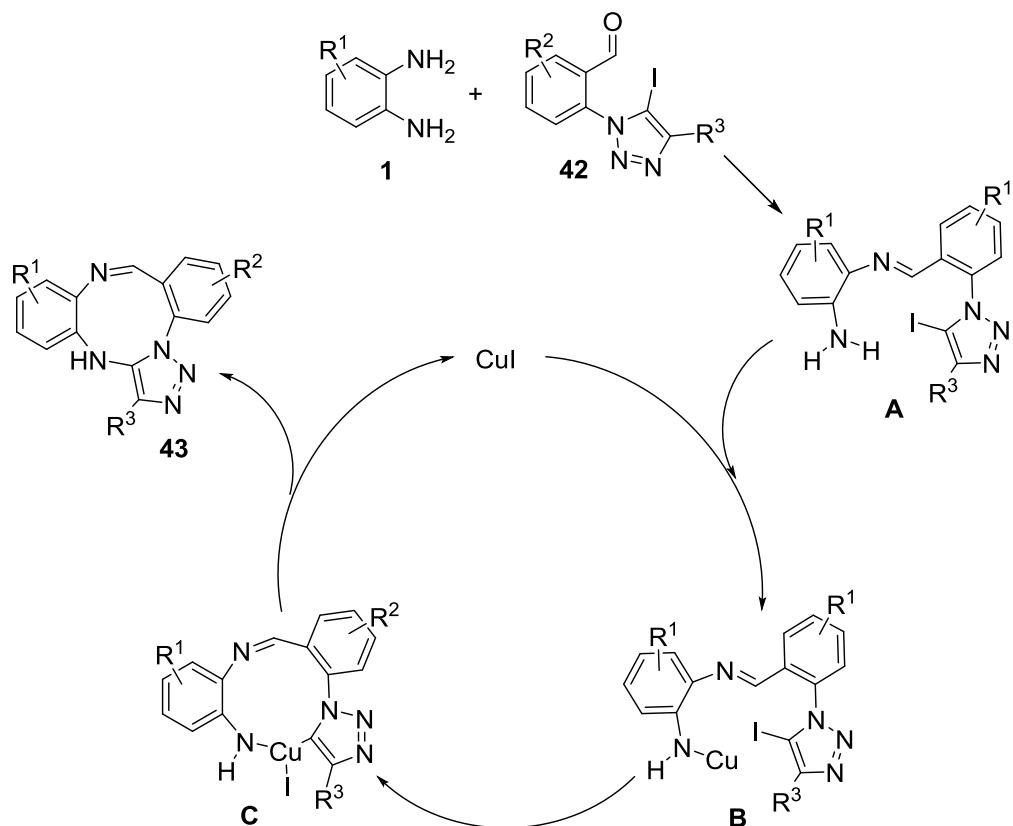
²⁸ Escherich, A.; Escrieut, C.; Fourmy, D.; Moroder, L. *J. Peptide Sci.* **1999**, 5, 155.

²⁹ Nascimento, J. E. R.; Gonçalves, L. C. C.; Hooyberghs, G.; Van Der Eycken, E. V.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4885.



Esquema 10: Acoplamento de Ullmann para a síntese de benzotriazininas.

Foram utilizados como reagentes um composto 5-iodo-1,2,3-triazol **42**, o fenilenodiaminas substituídas **1**, como sistema catalítico iodeto de cobre e solvente o DMSO. Esta reação procedeu-se sob irradiação de micro-ondas por 1 hora e os produtos foram obtidos com rendimentos de 52 a 97%.³⁰

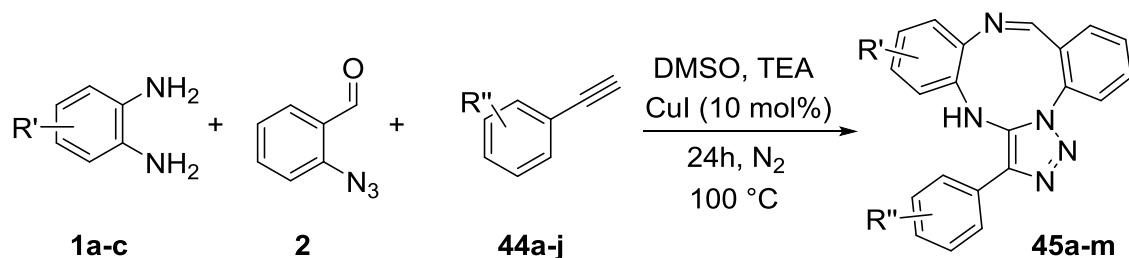


Esquema 11: Mecanismo para a formação da benzotriazinina **43** através de um acoplamento de Ullmann.³⁰

Os autores descreveram o mecanismo da reação (Esquema 11), através do acoplamento de Ullmann onde primeiramente a diamina reagiu com a carbonila do

reagente **42** e formou a espécie **A**. Após o cobre se coordenou com a porção amino resultando na espécie **B**. Subsequentemente o cobre se inseriu na ligação iodo-triazol onde formou-se o intermediário cíclico de 10 membros **C** que por fim sofreu uma eliminação redutiva de cobre levando a formação do produto 1,2,3-triazol-1,3,6-triazonina **43** e o catalisador foi regenerado.³⁰

A segunda metodologia desenvolvida em nosso Grupo de Pesquisa para a síntese de dibenzotriazôninas, envolve a utilização de reação multicomponente catalisada por cobre. Neste trabalho reagiu-se 2-azidobenzaldeído com *o*-fenilenodiaminas substituídas e um alquino terminal utilizando iodeto de cobre, trietilamina e dimetilsulfóxido (DMSO). A reação procedeu-se em apenas uma etapa e os rendimentos variaram de 45 a 98%.⁹



$\text{R}'' = \text{H, CH}_3, \text{Cl.}$ $\text{R}' = \text{H, CH}_3.$

$\text{R}''' = \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, \text{FC}_6\text{H}_4, \text{ClC}_6\text{H}_4, \text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{CH}_3(\text{CH}_2)_3, (\text{CH}_3)_3\text{C, OH(CH}_2)_2.$

Esquema 12: Síntese de benzotriazônina via reação multicomponente.

2.3 Síntese multicomponente

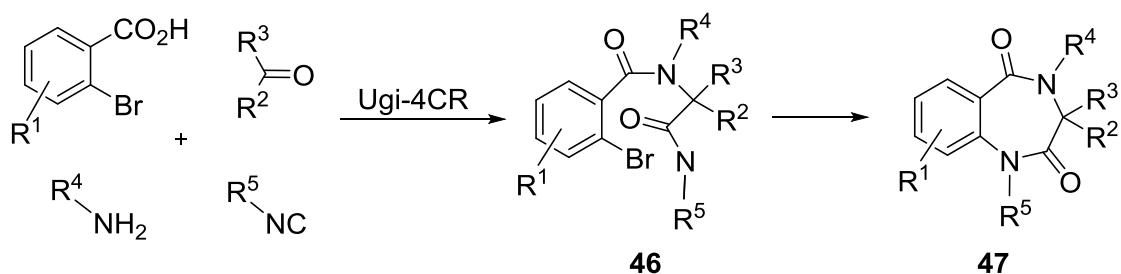
As reações multicomponentes consistem em um processo onde três ou mais reagentes são adicionados juntos em um mesmo frasco (“one pot”), nas quais a maioria, ou todos os átomos dos materiais de partida são incorporados no produto final. Dentro das vantagens dessas reações, destaca-se a possibilidade da formação de produtos complexos a partir de reagentes simples e de fácil obtenção.³⁰

Essas reações vão ao encontro com os princípios da química verde, pois além de serem átomo econômicas, onde praticamente todos os átomos envolvidos são incorporados no produto final, esta é realizada em apenas uma etapa. Isto é, não necessita de preparação prévia dos intermediários, diminuindo diversas etapas

³⁰ Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083.

de purificação e consequentemente, diminuindo a geração de resíduos. Também a utilização de catalisadores, acelera a velocidade da reação, que aumenta a eficiência energética.³¹

As reações multicomponentes vêm sendo aplicadas a uma diversidade de compostos com uma grande variedade de funcionalidades, sendo de importância na obtenção de compostos biologicamente ativos.³¹ As reações de Ugi, são reações multicomponentes envolvendo 4 reagentes: uma cetona ou aldeído, uma amina, um isocianeto e um ácido carboxílico para formar um bis- amida. Várias ciclizações do tipo Ugi têm sido reportadas para a obtenção de benzodiazepinas, entre elas está o trabalho de Zhu e colaboradores que faz uso de ácido 2-bromobenzóico para a reação de Ugi-4CR (condensação 4-componentes), seguido de *N*-arilamidação para fornecer 3-benzodiazepina-2,5-dionas **47** substituída em rendimentos de 25-50% (Esquema 13).³²



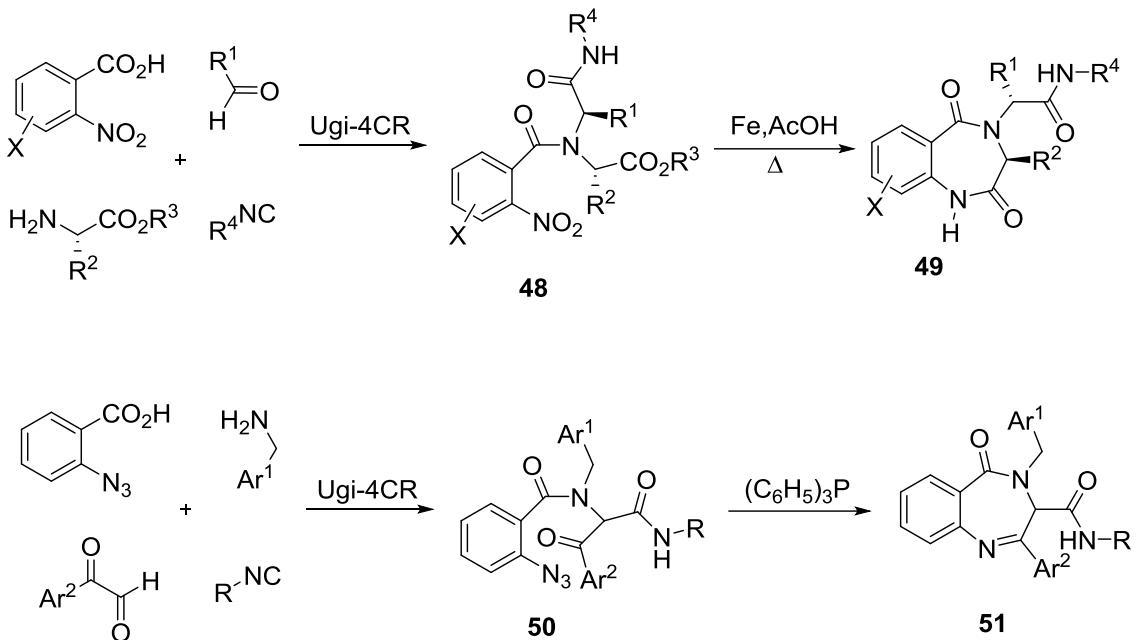
Esquema 13: Ciclização do tipo Ugi reportada por Zhu e colaboradores.

Outros trabalhos relatados são dos grupos Marcaccini e Torroba, que implementaram alternativas para a ciclização multicomponente, pós condensação para benzodiazepinas que abrangem diversos padrões de substituição. Suas abordagens baseiam-se no uso de Ugi-4CR inicial que incorpora ácidos benzóicos que são 2-substituídos com um grupo precursor de amino, como por exemplo, nitro. Se outro componente possuir uma função eletrofílica ou oxo-funcional adicional a uma distância adequada, isto permite a ciclização espontânea após liberação ou geração do grupo amino. No Esquema 14 são mostradas duas variações, utilizando

³¹ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, J. M.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova*, **2003**, 26,123.

³² Wessjohann, L. A.; Rhoden, C. R. B.; Rivera, D. G. Vercillo, O. E. Em *Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer-Verlag: Heidelberg, **2010**, 23, 199.

ácidos 2-nitro- e 2-azido-benzóicos juntamente com outro reagente ácido bifuncional que toma parte no passo de formação de anel subsequente. Os produtos finais benzodiazepinas **49** e **51** são obtidos com bons rendimentos de 48-99%.³²



Esquema 14: Reações de Ugi para síntese de benzodiazepianas.

2.4 Organocalcogênios

Os organocalcogênios são compostos orgânicos os quais contêm em suas estruturas elementos do grupo 16 da tabela periódica. Nos últimos anos, estes compostos vêm despertando grande interesse científico, pois apresentam propriedades biológicas importantes, além de possuírem grandes aplicações sintéticas. Estas moléculas apresentaram propriedades biológicas, tais como: antioxidantes, antimicrobianas, antitumorais e antivirais,¹⁰⁻¹³ também podendo serem empregados na indústria química como reagentes ou catalisadores em processos de síntese orgânica.^{14,15}

Após a descoberta da participação fundamental do selênio no sítio ativo da enzima *Glutationa peroxidase* os estudos dos compostos orgânicos de selênio foram intensificados. Isto porque, compostos organosselênios são alvos sintéticos atrativos devido a sua química, régio e estereosseletividade, podendo serem utilizados em catálises assimétricas e sendo possíveis candidatos a fármacos.¹⁵ Atualmente, a indústria farmacêutica tem utilizado organocalcogênios no desenvolvimento de

novos fármacos, principalmente com ação antioxidante^{10,11} e antidepressiva³³. No entanto, o mecanismo de ação e o papel tóxico destes compostos não está bem elucidado.³⁴

Por outro lado, os compostos organoenxofre possuem aplicações farmacológicas tais como, antioxidante, anticâncer e antimicrobiana, dentre outras.^{35,36} Além disso, o enxofre está presente em algumas substâncias naturais, como a vitamina B7 (biotina), vitamina B1 (tiamina) (Figura 5) e em enzimas. Quimicamente o enxofre pode atuar como oxidante de metais e não-metais ou também como agente redutor.³⁷

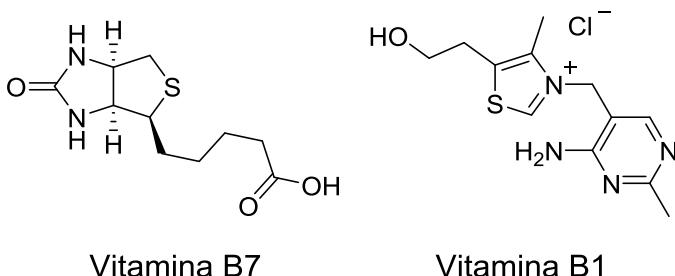


Figura 5: Compostos naturais que contêm enxofre.

As diversas moléculas de organosselênio, têm semelhanças com seus análogos com enxofre e telúrio, entretanto possuem propriedades diferenciadas. Os comprimentos de ligações são distintos, bem como a energia de ligação e níveis de energia dos orbitais de valência. Isso confere diferentes comportamentos de reatividades e características eletrônicas nestas moléculas.³⁸

³³ Brod, L. M. P.; Fonza, M. G.; Vargas, J. P.; Lüdtke, D. S.; Brüning, C. A.; Savegnago, L. *Psychopharmacology* **2017**, 234, 717.

³⁴ Azad, G. K.; Tomar, R. S. *Mol. Biol. Rep.* **2014**, 41, 4865.

³⁵ Ortes, M. P.; Silva, P. B. N. ; Silva, T. G.; Kaufman, T. S.; Militão, G. C. G. ; Silveira, C. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 118, 21.

³⁶ Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Soares, J. R.; Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Savegnago, L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4926.

³⁷ Page, P. C. B. Em *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry I*; Springer-Verlag: Heidelberg, **1999**, 38.

³⁸ Wirth, T. Em *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry*, Springer-Verlag: Heidelberg, **2000**, 41.

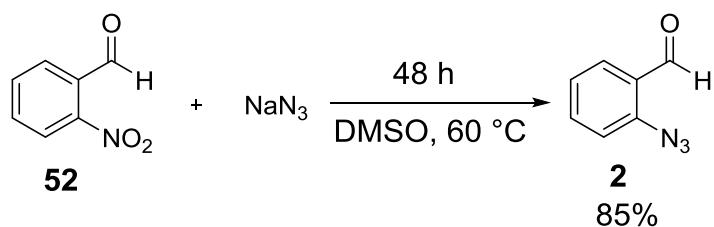
Capítulo 3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Primeiramente será relatada a síntese do 2-azidobenzaldeído **2**, seguida da síntese dos (arilcalcogenil)alquil-1-ino **3a-I** os quais foram os materiais de partida utilizados para a síntese dos compostos 1-((arilcalcogenil)alquil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas **4a-I**. Posteriormente serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na síntese e caracterização dos compostos 1-((arilcalcogenil)alquil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas **4a-I**.

3.1 Preparação do 2-azidobenzaldeído

A preparação do 2-azidobenzaldeído **2** (Esquema 15) baseou-se no procedimento geral descrito por Pelkey e Gribble.³⁹ Entretanto, utilizou-se de algumas modificações onde foi usado DMSO como solvente ao invés de dimetilformamida (DMF), o 2-nitrobenzaldeído **52** e a reação procedeu-se em 48 horas à 60 °C. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel onde foi obtido com rendimento de 85%. Para a caracterização foi realizada uma análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) de baixa resolução (60 MHz) onde comparou-se com os dados descritos na literatura.



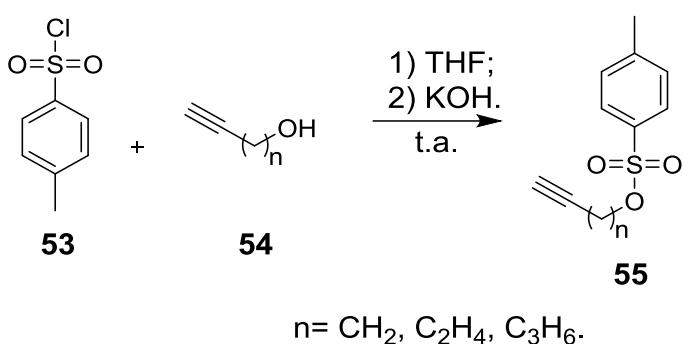
Esquema 15: Síntese do 2-azidobenzaldeído **2**.

3.2 Preparação de (arilcalcogenil)alquino **3a-I**

Para a síntese do reagente **3a-I** foram necessárias duas etapas reacionais. Na primeira etapa foi inserido um grupo volumoso oriundo do cloreto de 4-metilbenzenossulfonila **53**. Para isso seguiu-se a metodologia descrita por Zhao e

³⁹ Pelkey, E. T.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5606.

colaboradores⁴⁰ onde reagiu-se o cloreto de 4-metilbenzenossulfonila **53**, o álcool correspondente contendo tripla terminal **54**, o THF como solvente e hidróxido de potássio (KOH) como base. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila e o produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel e obtido com 80 à 90% de rendimento (Esquema 16).



Esquema 16: Síntese dos materiais de partida do (arilcacogenil)alquino **3a-I**.

Na segunda etapa substituiu-se o grupo 4-metilbenzenossulfonila por um grupo arilcalcogenila contendo átomos de selênio ou enxofre. Para a obtenção da molécula com selênio, primeiramente clivou-se a ligação selênio-selênio do disseleneto de diarila **56** com hidreto de boro e sódio em etanol e THF como solventes sob atmosfera inerte de nitrogênio e temperatura ambiente.

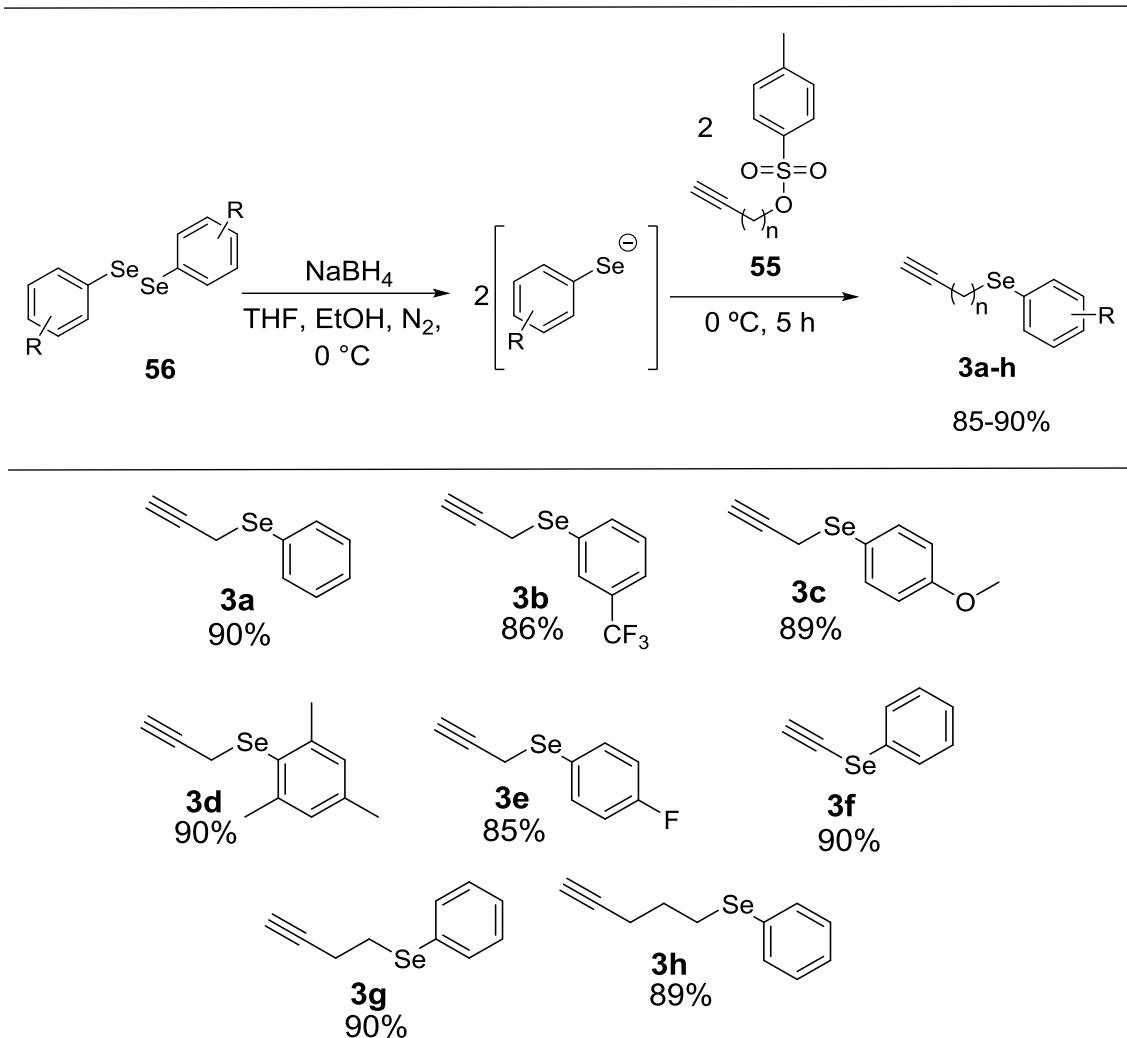
A reação procedeu-se de forma rápida, passando de uma coloração amarelada para uma cor branca, assim, adicionou-se o produto **55** obtido na primeira etapa sob temperatura de 0 °C e deixou-se reagir por 5 horas. Ao final da reação foi realizada uma extração com acetato de etila. Para a purificação dos produtos, foi utilizada cromatografia em coluna de sílica gel usando hexano como eluente, obtendo-se rendimentos de 85-90% (Tabela 1).

Todos os produtos foram obtidos com excelentes rendimentos, tanto para grupos doadores como para grupos retiradores de elétrons, mostrando-se um método eficiente. Os grupos substituintes no anel benzênico não mostraram diferença significativa na reatividade, pois os efeitos indutivos não interferiram na reação de substituição. O átomo de selênio encontra-se carregado negativamente nesta reação, sendo assim um nucleófilo forte e o grupo de saída 4-

⁴⁰ Zhao, J.R.; Kang, X.-I.; Li, H.-y.; He, S.-j. *Chem. Reag.* **2013**, 35, 391.

metilbenzenossulfonila é volumoso e facilitou a substituição. O tamanho da cadeia carbônica também não influenciou na reatividade.

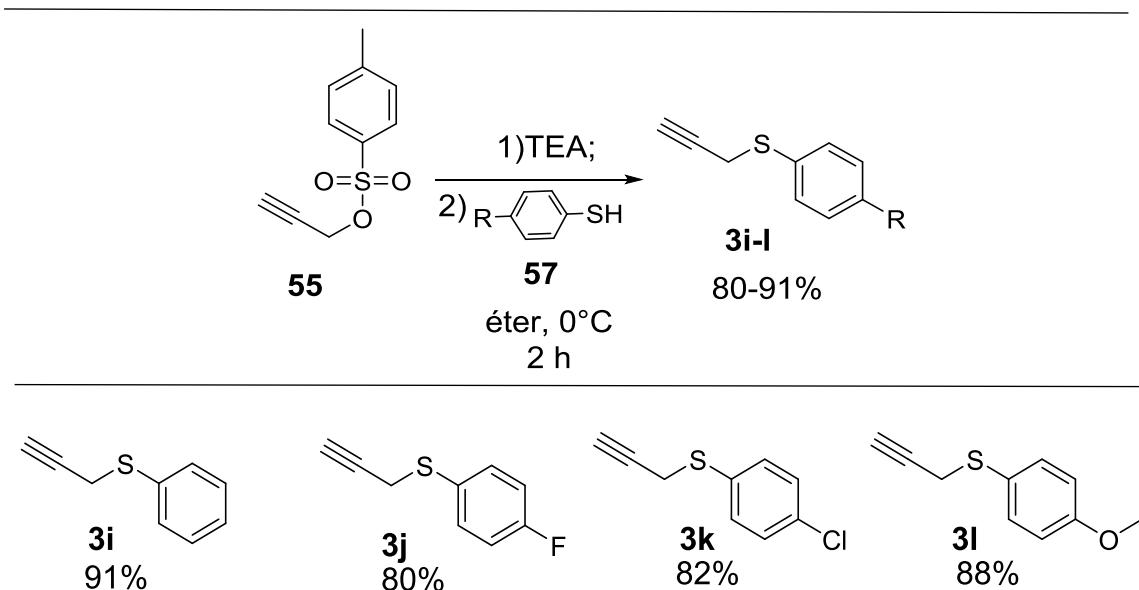
Tabela 1: Fenilselenoalquinos **3a-h** sintetizados.^a



^a Todas as reações foram realizadas utilizando disseleneto de diarila **56** (2,3 mmol), o produto **55** (4,5 mmol), hidreto de boro e sódio (6,5 mmol) e uma mistura de solventes etanol e THF (8 mL) na proporção 3:1, sob banho de gelo. Rendimento após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel.

Entretanto, quando adicionado o átomo de enxofre na molécula, a segunda etapa da síntese foi realizada utilizando o reagente **55** e trietilamina. Aos poucos adicionou-se uma solução de arliol e éter etílico sob temperatura de 0 °C. Após o término da reação foi realizada uma extração com acetato de etila. Para a purificação dos produtos, foi utilizada cromatografia em coluna de sílica gel usando hexano como eluente, obtendo-se rendimentos de 80-91% (Tabela 2).

Tabela 2: Feniltioalquinos **3i-I** sintetizados.^a

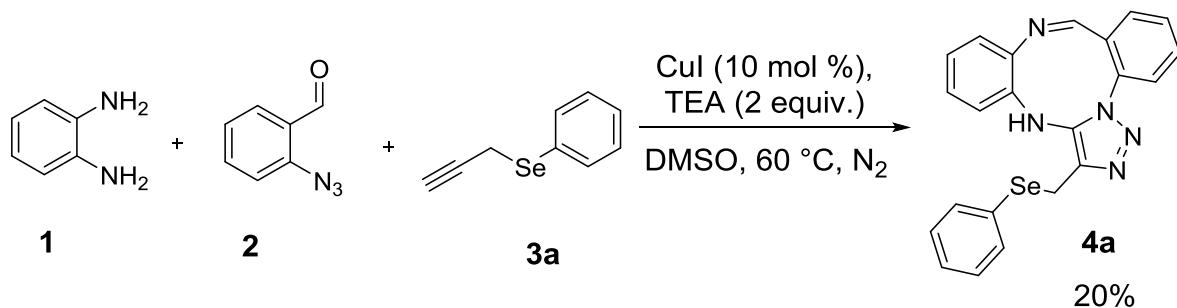


^a Todas as reações foram realizadas utilizando o produto **55** (2,3 mmol), arliol (2,3 mmol), trietilamina (2 equiv.) e éter etílico (2,5 mL), sob temperatura de 0 °C. Rendimento após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel.

A reatividade dos compostos com enxofre não variou muito em relação aos seus análogos com selênio. Os produtos obtidos foram caracterizados por RMN ¹H de 60 MHz de frequência e os dados obtidos foram comparados com os dados da literatura.

3.3 Preparação de 1-((arilcalcogenil)alquil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas

Tendo sintetizado os reagentes necessários, partiu-se para o estudo das condições reacionais a fim de encontrar uma metodologia eficiente para a obtenção de benzotriazoninas funcionalizadas com grupo organocalcogênio (**4a-l**). Assim realizou-se um teste inicial para verificar a formação do produto de interesse **4a** com base nos estudos realizados previamente por nosso grupo de pesquisa ⁹ (Esquema 17).



Esquema 17: Síntese de 1-((fenilselanil)metil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]trazonina **4a**.

Para isso, reagiu-se *o*-fenilenodiamino **1** (1 mmol), 2-azidobenzaldeído **2** (1 mmol), 3-(fenilselanil)prop-1-ino **3a** (1 mmol), trietilamina (2 mmol), iodeto de cobre (10 mol%) como catalisador e DMSO (1 mL) como solvente. O sistema reacional foi colocado sob atmosfera inerte de nitrogênio e agitação magnética sob temperatura de 60 °C durante 22 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (TLC). Após o término da reação foi realizada uma extração utilizando diclorometano como solvente e posteriormente sulfato de magnésio como agente secante. O produto foi purificado em coluna cromatográfica usando sílica gel como a fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente em uma proporção de 3:1, onde obteve-se um rendimento de 20% do produto **4a**. Para confirmação e caracterização do produto **4a** foi realizada uma análise de espectrometria de massas (MS) de baixa e alta resolução (Figuras 6 e 7).

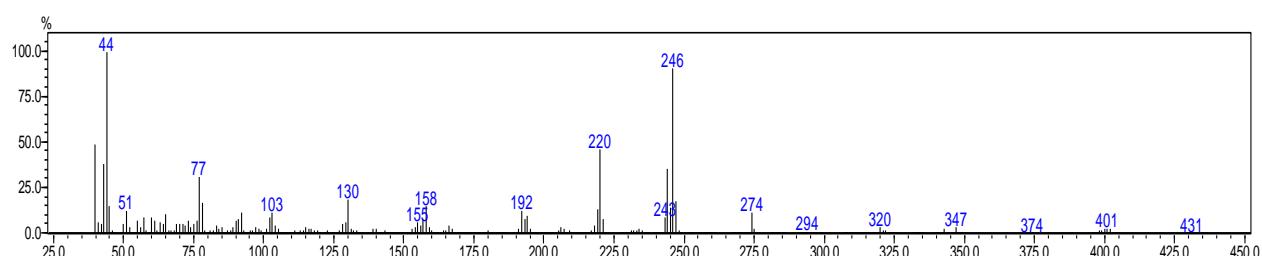


Figura 6: Espectro de Massas de baixa resolução do composto **4a**.

Na análise de espectrometria de massas de baixa resolução (Figura 6), pode-se encontrar a razão massa/carga de 431 g/mol referente a massa molecular do produto de interesse e razão massa/carga de 246 g/mol referente ao fragmento da perda do grupo fenilselênio e dois átomos de nitrogênio (Figura 8). No espectro de

massas de alta resolução (Figura 7) também foi possível encontrar a razão massa/carga referente a massa do produto **4a** mais a massa de um hidrogênio 432, 070524 g/mol e o pico base com razão massa/carga de 246,101044 g/mol.

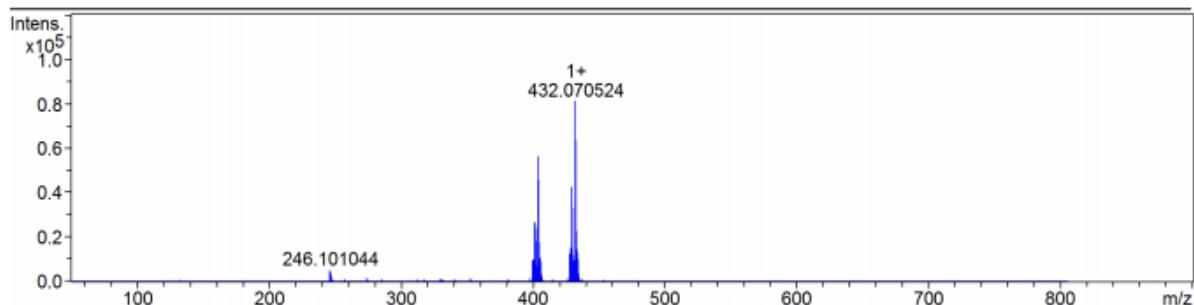


Figura 7: Espectro de Massas de alta resolução do composto **4a**.

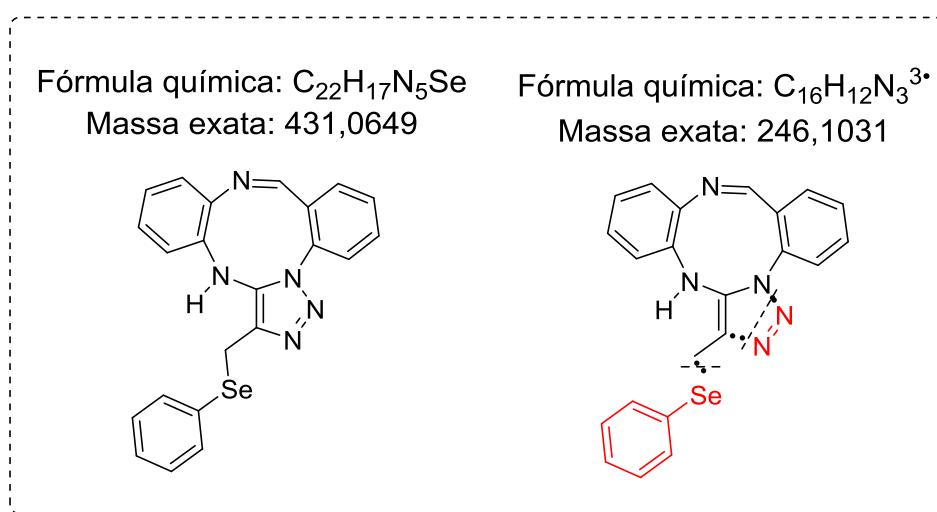


Figura 8: Estruturas do íon molecular e pico base encontrados.

Assim para melhor caracterização estrutural do produto foram realizadas análises de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{13}C e 1H (Figura 10) que foram comparados com os dados da literatura (Figura 9).

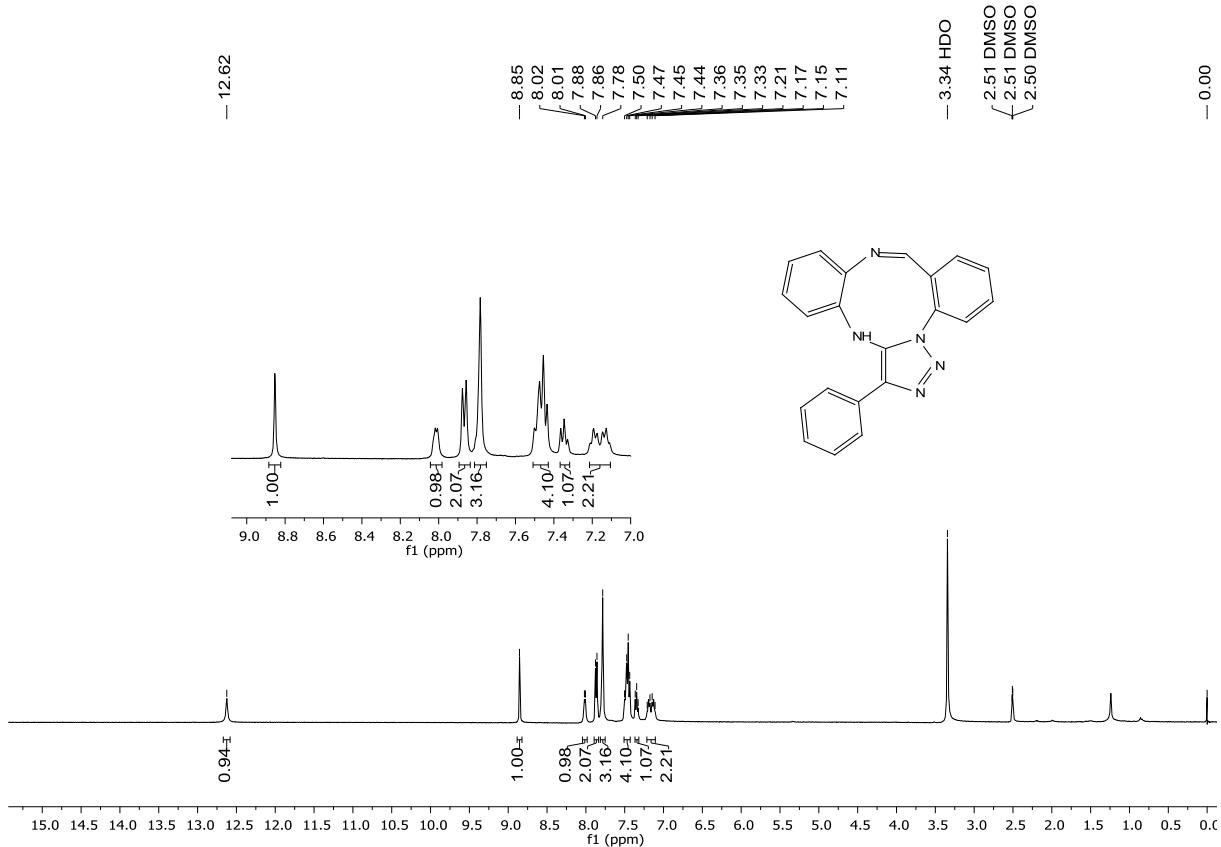


Figura 9: Espectro de RMN ^1H do composto **43** sem selênio obtido por Peringer.⁹

No espectro de RMN ^1H (Figura 9) do composto **43** sem selênio, pode-se verificar em 12,62 ppm, a presença de um singuleto largo característico do hidrogênio ligado ao nitrogênio (N-H). Em 8,85 ppm, encontra-se um singuleto referente ao hidrogênio imínico presente na molécula. Na região entre 8,02 e 7,11 ppm, encontra-se os picos dos demais 13 hidrogênios presentes nos anéis aromáticos. Em 2,51 ppm um sinal referente ao DMSO que foi o solvente utilizado para solubilizar a amostra. Em 3,34 ppm um singuleto referente à água presente no solvente.⁹

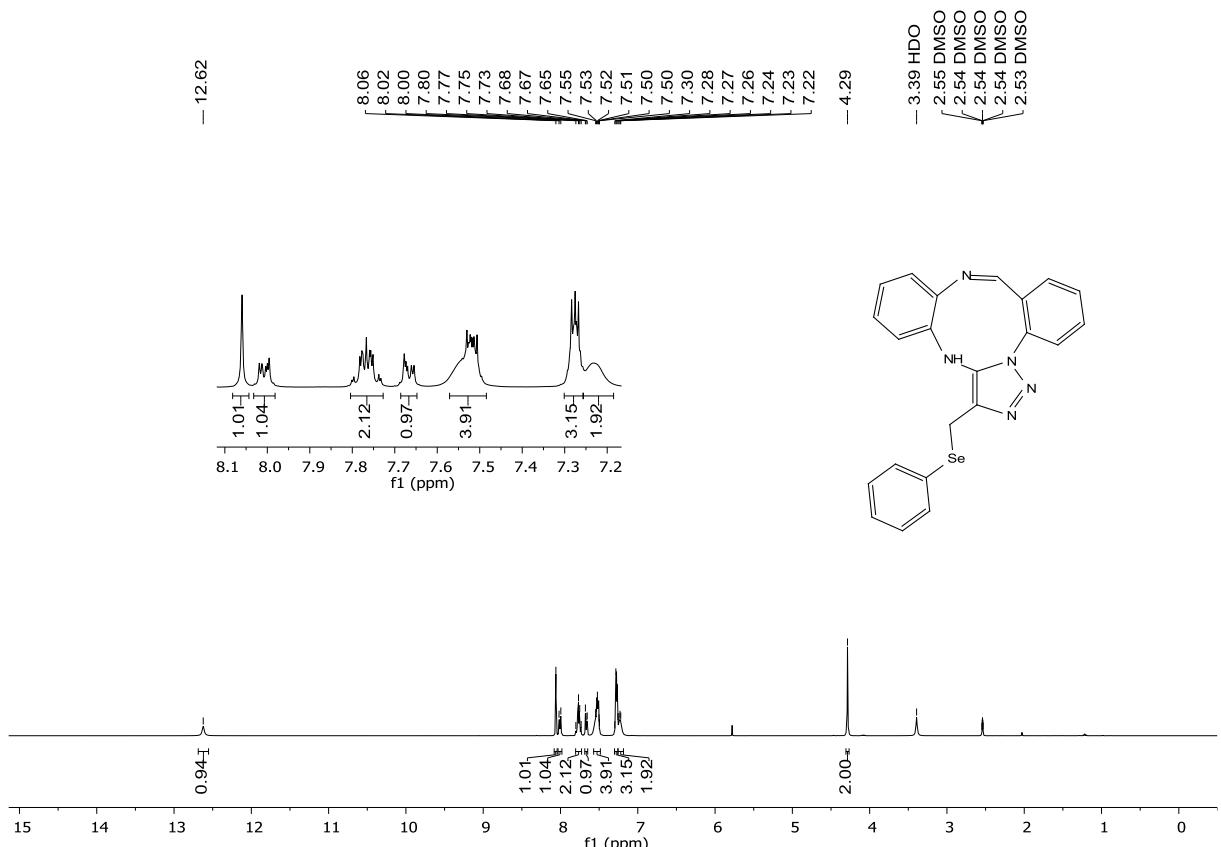


Figura 10: Espectro de RMN ^1H do composto **4a**.

No espectro de RMN ^1H (Figura 10), pode-se verificar os sinais semelhantes aos obtidos nos compostos sem selênio. Em 12,62 ppm, a presença de um singuleto largo característico do hidrogênio ligado ao nitrogênio (N-H). Em 8,06 ppm, encontra-se um singuleto referente ao hidrogênio imínico presente na molécula. Na região entre 8,03 e 7,22 ppm, encontram-se os sinais dos 13 hidrogênios presentes nos anéis aromáticos. Em 4,29 um singuleto referente aos dois hidrogênios ligados ao carbono sp^3 vizinho ao átomo de selênio. Em 3,39 ppm um singuleto referente a água presente no solvente utilizado, e em 2,54 ppm um sinal referente a DMSO. Assim pode-se confirmar a obtenção do produto de interesse **4a**.

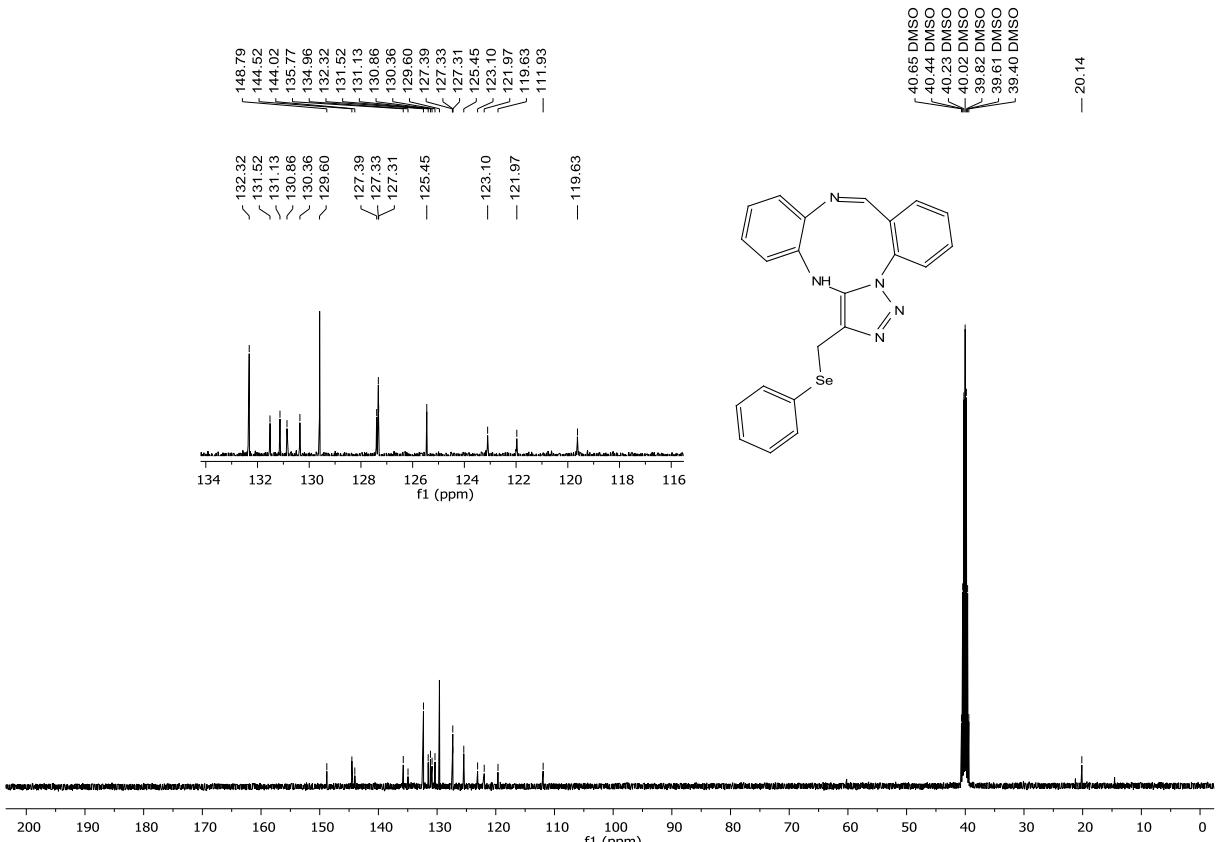


Figura 11: Espectro RMN ^{13}C do composto **4a**.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** (Figura 11) observa-se um total de 20 sinais, referentes aos carbonos da molécula. Em 148,7 ppm observa-se o sinal do carbono imínico. Em 144,5 ppm encontra-se o carbono do núcleo triazólico ligado ao carbono sp^3 , em 144,0 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono do núcleo triazólico ligado ao nitrogênio da amina. Os demais deslocamentos entre 135,7 e 111,9 ppm referem-se aos demais carbonos aromáticos da molécula. Em 20,1 ppm um sinal referente ao carbono sp^3 ligado ao átomo de selênio. Em 40,0 ppm um sexteto referente ao DMSO.

Após confirmação e caracterização do produto, partiu-se para otimização das condições reacionais a fim de aumentar o rendimento. Para isso avaliou-se diferentes temperaturas, solventes e sais de cobre onde os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Estudo das condições reacionais para a síntese do composto (**4a**).^a

Linha	Catalisador	Solvente	Temperatura °C	Rendimento % ^b
1	CuI	DMSO	60	20
2	CuI	DMSO	100	80
3	CuI	DMSO	120	75
4	CuI	Tolueno	100	20
5	CuI	DMF	100	Traços
6	CuI	1,4-Dioxano	Refluxo (101)	82
7	CuCl	1,4-Dioxano	Refluxo (101)	41
8	CuCl ₂	1,4-Dioxano	Refluxo (101)	N.R
9	CuBr	1,4-Dioxano	Refluxo (101)	40

^a Todas as reações foram realizadas utilizando *o*-fenilenodiamina **1** (1 mmol), 2-azidobenzaldeído **2** (1 mmol), 3-(fenilselanil)prop-1-ino **3a** (1 mmol), trietilamina (2 mmol), sal de cobre (10 mol%) e solvente (1 mL). O sistema reacional foi colocado sob atmosfera inerte de nitrogênio e agitação magnética sob temperatura de 60 °C durante 22 horas. ^b Rendimento obtido após o produto ser isolado por coluna cromatográfica de sílica gel.

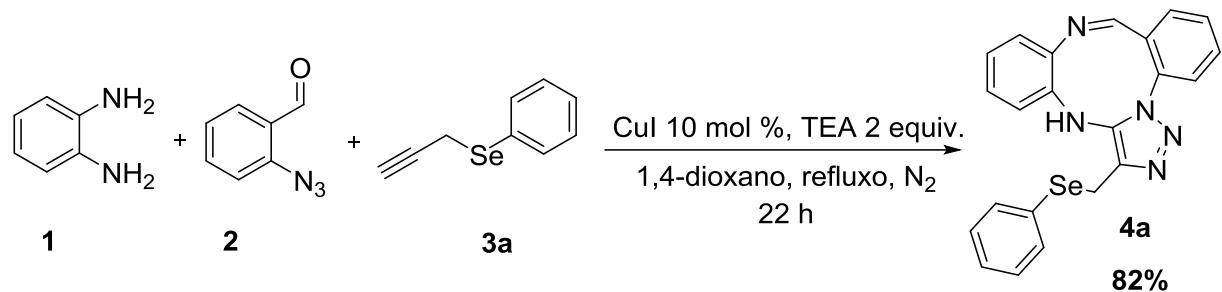
Primeiramente foi feito o estudo da influência da temperatura (Tabela 3, Linhas 2 e 3) onde pode-se observar um acréscimo significativo para 80% de rendimento ao aumentar a temperatura para 100 °C. No entanto ao aumentar a temperatura para 120 °C, foi observado um pequeno decréscimo para 75% de rendimento assim mostrando que a temperatura é um fator determinante no rendimento da reação. Portanto definiu-se que a temperatura ideal para a reação é de 100 °C.

Após foram estudados outros solventes orgânicos como tolueno, dimetilformamida (DMF) e 1,4-dioxano (Tabela 3, Linhas 4-6). Quando utilizou-se tolueno ou DMF não foram obtidos rendimentos satisfatórios, apenas 20% e traços, respectivamente. Entretanto, quando foi utilizado 1,4-dioxano observou-se um rendimento de 82% e o mesmo facilitou a purificação do produto. Isto porque houve uma diminuição na formação de subprodutos se comparado a reação utilizando DMSO que apresentou rendimento aproximado. Assim escolheu-se o 1,4-dioxano, pois este facilitou a purificação do produto desejado.

Por fim, foram avaliados diferentes sais de cobre com a intenção de encontrar o catalisador ideal. Assim foram utilizadas espécies de cobre I e II (Tabela 3, Linhas

7-9). Quando utilizado CuCl e CuBr foram obtidos apenas 41-40% de rendimentos respectivamente, com isto foi possível notar que o iodeto de cobre é fundamental para esta reação. Como se trata de uma reação de acoplamento, ou seja, formação de ligação carbono heteroátomo, o iodeto de cobre é o mais utilizado. Isto porque o iodo pode atuar como um ligante, facilitando a formação da ligação carbono nitrogênio. Também foi observado que é essencial utilizar uma espécie de cobre I, pois quando foi utilizada uma espécie de cobre II como CuCl₂ não foi formado o produto de interesse. Com base nos estudos realizados nos trabalhos anteriores e nos resultados obtidos, foi definido como catalisador o Cul na quantidade de 10 mol%.

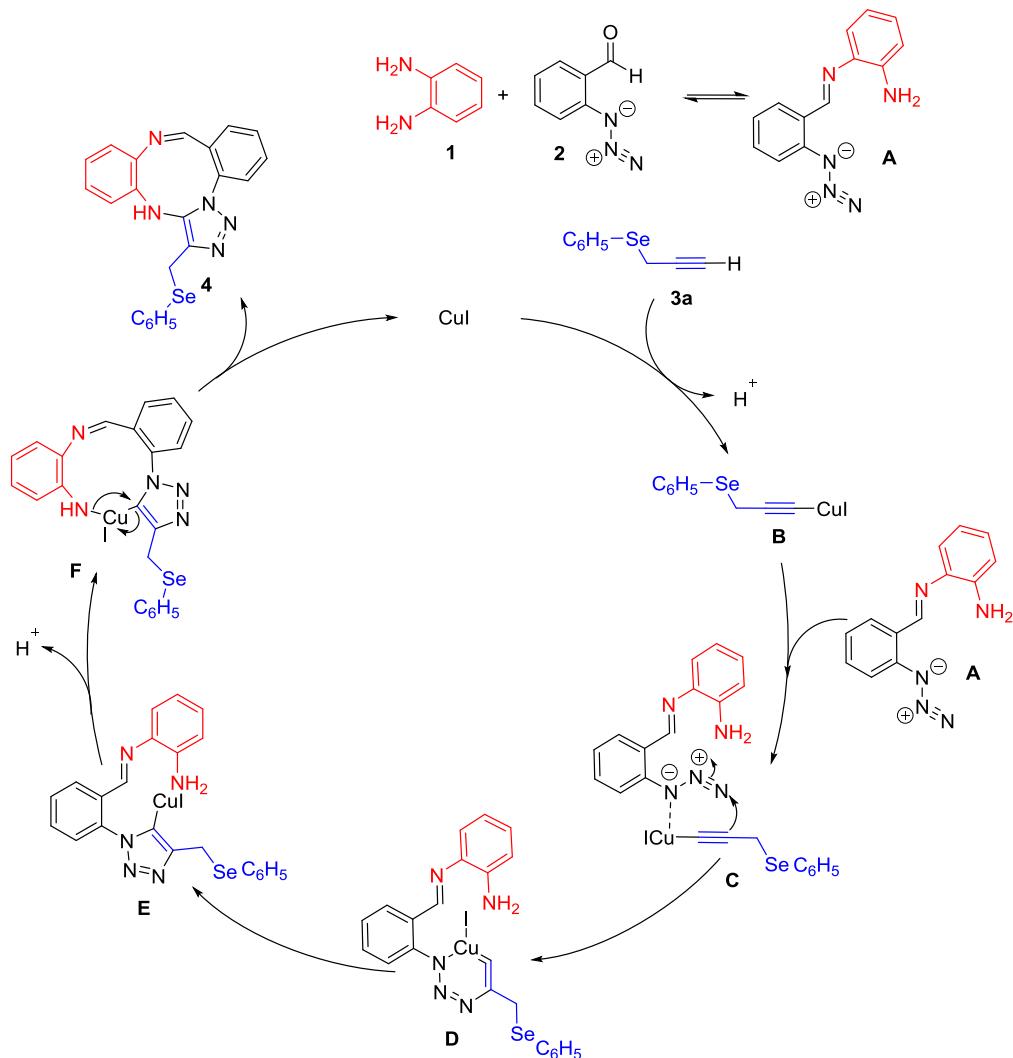
Assim determinou-se como melhor condição reacional para a síntese de **4a** (Tabela 3, Linha 6) quando utilizado Cul (10 mol %), 1,4-dioxano como solvente, sob temperatura de refluxo do dioxano (101 °C) e atmosfera inerte de N₂. A atmosfera inerte não deixa que o cobre seja oxidado para cobre II. Além disso a presença da base trietilamina é importante para a etapa inicial onde ocorre a remoção do hidrogênio do alquino (Esquema 18).



Esquema 18: Metodologia sintética para a obtenção de 1-((fenilselanil)metil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazonina

Para propor o mecanismo da reação (Esquema 19) baseou-se nos estudos realizados por Nascimento³⁰ e Peringer⁹ que descreveram a formação de benzotriazoninas. Primeiramente a *o*-fenilenodiamina **1** atua como nucleófilo que reage com a porção aldeído do reagente **2** levando a formação do intermediário **A**. Simultaneamente o cobre interage com o alquino **3a** e a remoção do hidrogênio terminal é feita pela TEA levando a formação do complexo **B**. Após o cobre interage com o nitrogênio carregado negativamente da azida formando **C**, então o alquino reage com o nitrogênio positivamente carregado da azida para formar um ciclo de 6

membros **D**. Em seguida ocorre um rearranjo formando um ciclo de 5 membros **E**. O cobre ligado ao núcleo triazólico interage com o nitrogênio amínico, formando um ciclo de 10 membros que por fim sofre um rearranjo regenerando o cobre e formando o produto **4a**.



Esquema 19: Mecanismo proposto para a formação dos compostos 1-((arilcalcogenil)alquil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas **4a-I**.

Após avaliar a melhor condição reacional para a obtenção do composto de interesse, o escopo reacional foi expandido para verificar a eficiência da metodologia. Para isto utilizou-se diferentes espécies de alquinos terminais com substituintes doadores e retiradores de elétrons, grupos volumosos, bem como alquinos terminais com diferentes cadeias carbônicas. Também foi avaliada a reatividade dos calcogênios, comparando alquinos análogos contendo enxofre no lugar do selênio.

Ao estudar a influência dos grupos doadores e retiradores ligados ao anel aromático do grupo fenilselênio, pode-se notar que a presença de grupos retiradores (Tabela 4, Linhas 2 e 5) favorecem a reatividade se comparado com grupos doadores (Tabela 4, Linha 3). Isto pode ser explicado pelo efeito indutivo do anel aromático, onde grupos retiradores como o flúor ligado na posição *para* atraem os elétrons deixando a ligação sp mais reativa. O grupo trifluorometil é um grupo fortemente retirador de elétrons e está na posição *meta* do anel favorecendo ainda mais a formação do produto (Tabela 4, Linha 2) se comparado com outro grupo retirador na posição *para* (Tabela 4, Linha 5).

Quando utilizado um grupo volumoso (Tabela 4, Linha 4), a reatividade não foi muito afetada, pois o grupo mesitil não interfere na reação. Assim obteve-se um ótimo rendimento de 76 %.

Quando estudada a reatividade de alquinos com diferentes cadeias carbônicas, notou-se que a reatividade não é tão afetada quando utilizados alquinos com dois ou mais carbonos sp³ (Tabela 4, Linhas 7 e 8). Entretanto, na ausência de carbono sp³ (Tabela 4, Linha 6), foi obtido apenas 29% de produto **4f**. Além disso o produto se mostrou instável havendo a decomposição do mesmo. Isto pode ter ocorrido devido à instabilidade do material de partida em temperaturas elevadas.

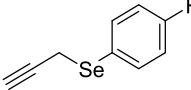
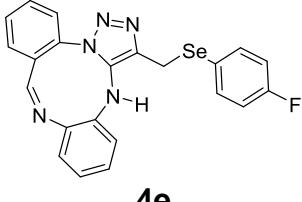
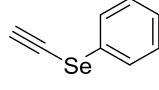
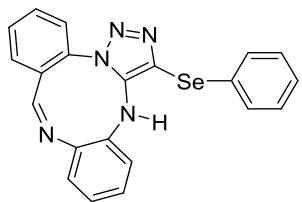
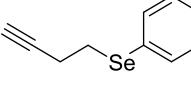
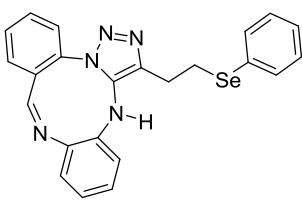
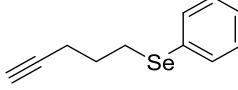
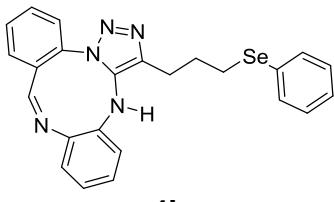
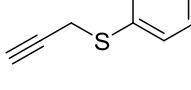
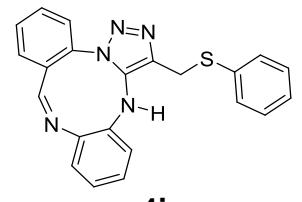
Também foi avaliada a influência do calcogênio, para isso foram utilizados alguns alquinos contendo enxofre com grupos doadores e retiradores análogos aos de selênio. Na presença de grupo retirador, a reatividade mostrou-se semelhante aos compostos com selênio, entretanto quando utilizado grupo doador (Tabela 4, Linha 10), foi observado apenas traços do produto **4g**.

Tabela 4: Variação de exemplos dos compostos 1-((arilcalcogenil)alquil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas **4a-I**.^a

Linha	3a-I	Produto 4a-I	Rendimento (%) ^b
1			82
2			60
3			20
4			76

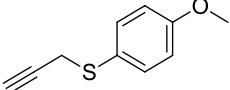
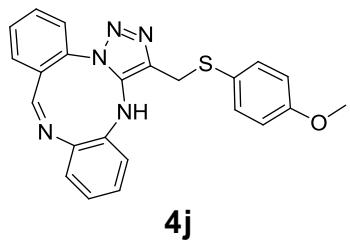
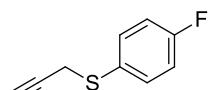
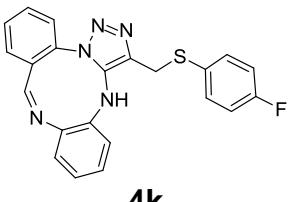
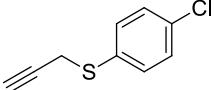
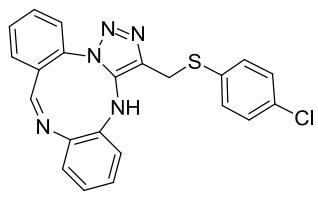
Continua.

Continuação da Tabela 4:

Linha	3a-I	Produto 4a-I	Rendimento (%) ^b
5			45
6			29 ^c
7			70
8			72
9			61

Continua.

Continuação da Tabela 4:

Linha	3a-l	Produto 4a-l	Rendimento (%) ^b
10			2% ^c
11			46
12			45

^a Todas as reações foram realizadas utilizando *o*-fenilenodiamina **1** (1 mmol), 2-azidobenzaldeído **2** (1 mmol), 3-(fenilselanil)prop-1-ino **3a** (1 mmol), trietilamina (2 mmol), sal de cobre (10 mol%) e solvente (1 mL). O sistema reacional foi colocado sob atmosfera inerte de nitrogênio e agitação magnética sob temperatura de 60 °C durante 22 horas. ^b Rendimento obtido após o produto ser isolado por coluna cromatográfica de sílica gel. ^c Produto caracterizado por espectrometria de massas.

Capítulo 4 - Considerações Finais e Conclusão

4. Considerações Finais

Considerando os objetivos propostos para o presente trabalho e os resultados obtidos e apresentados até aqui, algumas considerações finais podem ser feitas.

Neste trabalho pôde-se desenvolver uma rota sintética simples e eficiente para novas moléculas de benzotriazoninas funcionalizadas com grupos organocalcogênicos com base nos estudos feitos por Peringer em 2015.⁹ Assim foram obtidos produtos com rendimentos que variaram de 29 a 82%, através de uma reação multicomponente catalisada por iodeto de cobre e TEA como base orgânica. Foi possível obter 10 compostos inéditos na literatura através desta metodologia, à qual é considerada um método verde, pois a reação é realizada em uma única etapa, não havendo a necessidade de isolamento e purificação de intermediários, reduzindo assim a geração de resíduos. Também foi possível a identificação e caracterização dos produtos através de espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ¹³C e ¹H, bem como espectrometria de massas de alta resolução.

Capítulo 5 - Parte Experimental

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 de ressonância magnética nuclear que opera na freqüência de 400 MHz (Escola de Química e Alimentos da Universidade Federal do Rio Grande). Os deslocamentos químicos (δ) estão dispostos na grandeza de ppm (partes por milhão) em relação ao padrão interno DMSO-d₆ utilizado como padrão para os espectros de RMN ^1H e para os espectros de RMN ^{13}C , colocando-se entre parênteses a referida multiplicidade (s= singlet, sl= singlet largo, d= doubleto, t= tripleto, q= quarteto, m= multipleto) o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2 Pontos de Fusão

Os pontos de fusão das amostras sólidas foram medidos utilizando Aparelho de Ponto de Fusão Digital Modelo PFDIII, da marca Marte.

5.1.3 Solventes e reagentes

Os solventes hexano e acetato de etila (AcOEt) foram purificados através de destilação fracionada. O reagente 2-azidobenzaldeído **2** foi preparado através de reação de substituição do 2-nitrobenzaldeído **50** e azida sódica.³⁹ Os alquinos terminais **3a-I** foram obtidos através da reação com álcoois propargílicos e arilcalcogênios. Já a o-fenilenodiamina **1** foi obtida comercialmente.

5.2 Procedimentos experimentais

5.2.1 Procedimento geral para a síntese da 2-azidobenzaldeído **1**.³⁹

Em um balão de 100 mL foram colocados 15 mmol (2,26 g) de 2-nitrobenzaldeído **52** e 25 mL de DMSO como solvente. Posteriormente foram adicionados 40 mmol (2,56 g) de NaN₃. Esta mistura foi mantida sob agitação

durante 48 horas a 60 °C. A extração foi realizada 3 vezes com acetato de etila (100 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (150 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado a baixa pressão, levando à obtenção do produto. Este foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando solução de hexano/AcOEt (9:1) como eluente e o produto foi obtido com 84% de rendimento.

5.2.2 Procedimento geral para a síntese de (arilselanil)alquino 3a-h.⁴⁰

Na primeira etapa, foi adicionado em um balão de duas bocas 5 mmol de cloreto de 4-metilbenzenossulfonila **53**, 5 mmol de álcool com tripla terminal correspondente **54** e o THF (2,5 mL) como solvente. Deixou-se homogeneizando com agitação magnética por 30 minutos e adicionou-se 15,3 mmol (0,85g) de KOH. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 75 mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado a baixa pressão, levando à obtenção do reagente **55**.

Na segunda etapa foi adicionado em um balão de duas bocas de 25 mL, 2,3 mmol de disseleneto de diarila e 8 mL de uma mistura de solventes (etanol e THF) na proporção 3:1. Deixou-se o sistema homogeneizando sob atmosfera inerte de nitrogênio e agitação magnética por 5 minutos. Na sequência, adicionou-se ao meio reacional 6,5 mmol (0,24g) de hidreto de boro e sódio sob banho de gelo. Após a reação adquirir uma coloração branca, adicionou-se 4,5 mmol (0,94g) do produto **55**. Deixou-se reagindo por 5 horas e a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 75 mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado a baixa pressão e o produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel usando hexano como eluente, obtendo-se um rendimento de 85 a 90%.

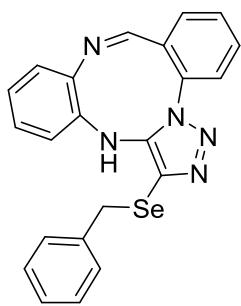
5.2.3 Procedimento geral para a síntese de (ariltio)alquino 3i-l.⁴⁰

Em um balão de duas bocas de 25 mL foi adicionado 2,3 mmol do reagente **55** e 2 equivalentes de trietilamina. Após adicionou-se gota-a-gota uma solução de ariltiol (2,3 mmol) e éter etílico (2,5 mL) sob temperatura de 0 °C. Deixou-se reagir durante 2 horas sob agitação magnética e temperatura ambiente. A extração foi realizada com acetato de etila (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro. O solvente foi evaporado a baixa pressão e o produto foi purificado por

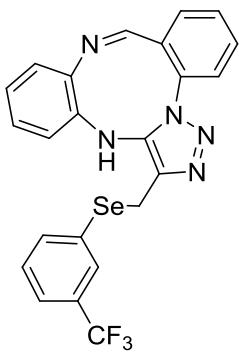
coluna cromatográfica de sílica gel usando hexano como eluente obtendo 80 à 91% de rendimento.

5.2.4 Procedimento geral para a síntese dos compostos 1-((arilcalcogenil)alquil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas 4a-I.

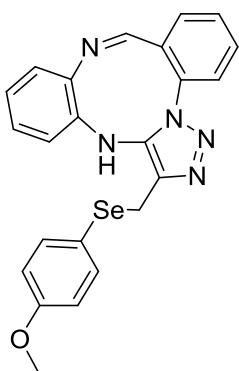
Em um balão de 50 mL, foram adicionados 1 mmol de o-fenilenodiamina **1**, 1 mmol de 2-azidobenzaldeído **2**, 1 mmol do 3-(arilcalcogenil)alquino **3a-I**, 1,4-dioxano (1 mL), TEA (2 equivalentes) e Cul (10 mol%). O balão foi acoplado a um condensador de refluxo, colocado sob aquecimento em banho de óleo sobre agitador magnético e sob atmosfera de nitrogênio. O meio reacional foi mantido sob refluxo e agitação por 24 horas. Após este tempo, a mistura foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 50 mL) e diclorometano (DCM) (50 mL). A fase orgânica foi separada e seca através da adição de MgSO₄ anidro. Posteriormente, o solvente foi evaporado sob baixa pressão. Os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica de sílica gel uma mistura Hex/AcOEt (3:1) como eluente.



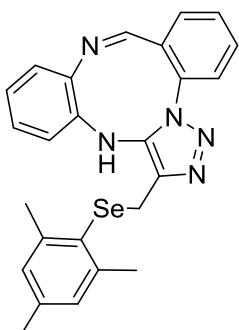
1-((fenilselanil)metil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazonina (4a): Rend: 0,353 g; (82%) sólido branco. P.F: 196-197 °C. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): ppm δ = 12,62 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 8,03 - 7,98 (m, 1H); 7,80 - 7,73 (m, 2H); 7,69 - 7,65 (m, 1H); 7,57 - 7,48 (m, 4H); 7,30 - 7,26 (m, 3H), 7,22 (s, 2H), 4,29 (s, 2H); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): ppm δ = 148,7; 144,5; 144,0; 135,7; 134,9; 132,3; 131,5; 131,1; 130,8; 130,3; 129,6; 127,3; 127,3; 127,3; 125,4; 123,1; 121,9; 119,6; 111,9; 20,1. MS (intensidade relativa) m/z: 431 (M⁺ 1), 246 (100), 220 (43), 192 (15), 92 (12), 77 (14), 65 (13), 40 (18). HR/MS calculada para C₂₂H₁₇N₅Se [M + 1]⁺: 432,0727, encontrada 432,0705.



1-((3-(trifluorometil)fenilselanil)metil)-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazonina (4b): Rend: 0,299 g (60%) sólido branco. P.F: 148-149 °C. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): ppm δ = 10,66 (s, 1H); 8,20 (dd, *J* = 7,7; 1,6 Hz; 1H); 7,53 - 7,70 (m, 4H); 7,42 (m, 4H); 7,36 (s, 1H); 7,26 - 7,30 (m, 2H); 7,14 (t; *J* = 7,8 Hz; 1H); 4,12 (s, 2H); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): ppm δ = 147,8; 145,7; 136,2; 136,2; 134,5; 132,1; 131,2 (q, *J* = 32 Hz); 130,80; 130, 66; 130,58; 130,51; 129,69 (q, *J* = 3,68 Hz); 129,39; 126,95; 126,74; 124,58; 124,28 (q, *J* = 3,8 Hz); 125,49 (q, *J* = 274); 124,28 (q, *J* = 3,8 Hz); 123,20; 123,19; 20,30. MS (intensidade relativa) m/z: 499 (M⁺ 1), 246 (100), 244 (17), 220 (44), 97 (17), 77 (9), 71 (18), 69 (23), 55 (28), 45 (21), 44 (51), 43 (93). HR/MS calculada para C₂₃H₁₆F₃N₅Se [M + 1]⁺: 500,0601, encontrada 500,0596.

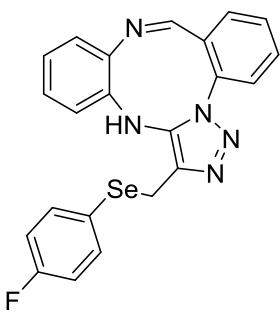


1-((4-metoxifenil)selanil)metil-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazonina (4c): Rend: 0,092 g (20%) sólido branco. P.F: 164-165 °C. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): ppm δ = 12,62 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 2,46 Hz, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,78 - 7,71 (m, 2H); 7,62 - 7,60 (m, 1H); 7,51 (dd, *J* = 18,12 e 7,91 Hz, 2H); 7,37 (d, *J* = 8,44 Hz, 2H); 7,24 - 7,14 (m, 2H); 6,76 - 6,80 (m, 2H); 4,11 (s, 2H); 3,72 (s, 3H); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): ppm δ = 159,4; 148,8; 144,7; 144,0; 135,8; 135,7; 134,9; 131,5; 131,1; 130,3; 127,4; 127,3; 125,2; 123,1; 121,9; 120,0; 119,6; 115,2; 111,9; 55,5; 21,3. MS (intensidade relativa) m/z: 461 (M⁺ 2), 246 (77), 220 (32), 97 (15), 77 (8), 71 (18), 69 (22), 57 (35), 55 (25), 45 (22), 44 (35), 43 (100), HR/MS calculada para C₂₃H₁₉N₅OSe [M + 1]⁺: 462,0833, encontrada 462,0826.

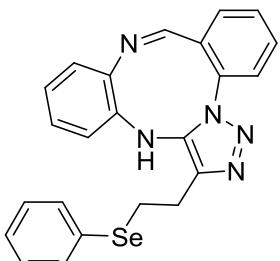


1-((mesitilselanil)metil)-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazonina (4d): Rend: 0,359 g (76%) sólido branco. P.F: 202-203 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): ppm δ = 11,00 (s, 1H); 8,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 7,62 - 7,52 (m, 4H); 7,29 - 7,24 (m, 3H); 6,97 (s, 1H); 6,71 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 2,22 (s, 6H); 2,12 (s, 3H);

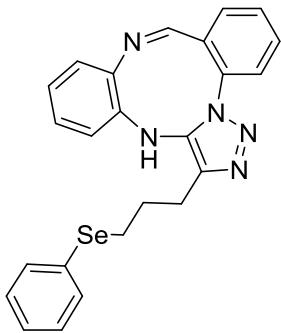
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz): ppm δ = 147,8; 146,2; 143,2; 138,7; 134,4; 132,4; 130,5; 130,4; 130,4; 128,4; 127,0; 127,0; 126,9; 126,7; 126,7; 124,2; 124,2; 123,1; 123,0; 24,1; 20,8; 18,9. MS (intensidade relativa) m/z: 473 (M $^+$ 6), 246 (100), 220 (28), 92 (12), 77 (5), 65 (10), 43 (16). HR/MS calculada para C₂₅H₂₃N₅Se [M + 1] $^+$: 474,1197, encontrada 474.1191.



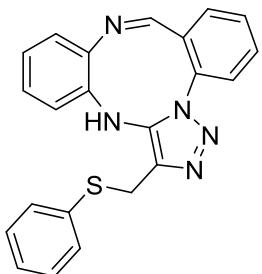
1-((4-fluorfenil)selanil)metil-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazonina (4e): Rend: 0,202 g (45%) sólido branco. P.F: 163-166 °C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): ppm δ = 12,62 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 8,02 - 8,00 (m, 1H); 7,80 - 7,73 (m, 2H); 7,68 - 7,65 (m, 1H); 7,55 - 7,50 (m, 4H); 7,30 - 7,26 (m, 3H); 7,24 - 7,22 (s, 1H); 4,29 (s, 2H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz): ppm δ = 162,2 (d, J = 245,8 Hz); 148,5; 144,6; 143,9; 135,7 (d, J = 8,10 Hz); 134,9; 131,4; 130,7; 129,9; 127,2; 127,0; 124,9; 124,9; 122,9; 121,8; 119,5; 116,2 (d, J = 21,4 Hz); 111,7; 21,1. MS (intensidade relativa) m/z: 449 (M $^+$). HR/MS calculada para C₂₂H₁₆FN₅Se [M + 1] $^+$: 450,0633, encontrada 450,0619.



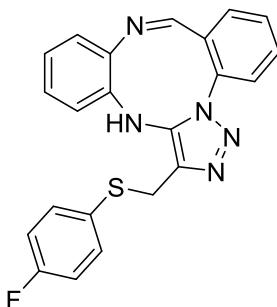
1-(2-(fenilselanil)etil)-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazonina (4g): Rend: 0,312 g (70%) sólido branco. P.F: 174-175 °C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): ppm δ = 12,45 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,95 (dd, J = 5,9 e 3,3 Hz, 1H); 7,79 - 7,70 (m, 2H); 7,71 - 7,63 (m, 1H); 7,49 (s, 2H); 7,43 (d, J = 17,5 Hz, 2H); 7,28 (q, J = 7,6 Hz, 3H); 7,18 (s, 2H); 3,16 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 3,00 (t, J = 7,4 Hz, 2H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz): ppm δ = 148,8; 145,9; 145,9; 136,0; 136,0; 136,0; 132,1; 132,0; 131,6; 131,1; 130,3; 130,3; 130,1; 129,6; 129,6; 127,2; 127,2; 127,1; 124,8; 26,4; 26,3. MS (intensidade relativa) m/z: 445 (M $^+$ 21), 260 (31), 247 (20), 246 (100), 220 (35), 194 (21), 192 (16), 65 (20), 40 (68). HR/MS calculada para C₂₃H₁₉N₅Se [M + 1] $^+$: 446,0884, encontrada 446.0876.



1-(3-(fenilselanil)propil)-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazonina (4h): Rend: 0,330 g (72%) sólido branco. P.F: 143-144 °C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): ppm δ = 11,13 (s, 1H); 8,17 - 8,19 (dd, *J* = 7,6 e 1,7 Hz, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,53 - 7,62 (dtd, *J* = 21,4; 7,5; 1,6 Hz, 2H); 7,43 - 7,49 (dd, *J* = 7,8 e 1,5 Hz, 2H); 7,30 - 7,42 (m, 2H); 7,24 - 7,28 (m, 2H); 7,21 (s, 1H); 7,15 - 7,18 (m, 3H); 2,69 - 2,80 (dt, *J* = 23,0 e 7,3 Hz, 4H); 1,88 - 1,95 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): ppm δ = 148,0; 147,6; 134,8; 132,7; 132,7; 132,6; 132,2; 130,6; 130,2; 129,9; 129,0; 126,8; 126,8; 126,6; 123,8; 122,8; 119,6; 111,6; 29,3; 26,8; 25,0. MS (intensidade relativa) m/z: 459 (M⁺ 8), 274 (21), 246 (11), 220 (24), 108 (21), 77 (17), 65 (18), 43 (18), 40 (90). HR/MS calculada para C₂₄H₂₁N₅Se [M + 1]⁺: 460,1040, encontrada 460.1027.

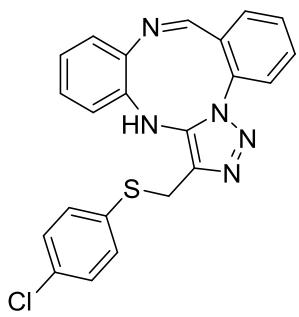


1-((feniltio)metil)-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazonina (4i): Rend: 0,233 g (61%) sólido branco P.F: 203-204 °C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): ppm δ = 12,63 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,00 - 7,92 (m, 1H); 7,71 - 7,78 (m, 2H); 7,63 - 7,67 (m, 1H); 7,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,39 - 7,31 (m, 2H); 7,25 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,14 - 7,22 (m, 3H); 4,29 (s, 2H); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): ppm δ = 153,0; 149,3; 140,3; 140,2; 140,2; 140,2; 136,3; 135,3; 134,5; 134,3; 134,3; 133,6; 131,7; 131,6; 131,3; 131,2; 131,2; 129,4; 127,3; 33,5. MS (intensidade relativa) m/z: 383 (M⁺ 3), 274 (14), 246 (85), 220 (44), 92 (15), 80 (6), 77 (12), 65 (25), 44 (13), 40 (100). HR/MS calculada para C₂₂H₁₇N₅S [M + 1]⁺: 384,1283 encontrada 384.1265.



1-(((4-fluorfenil)tio)metil)-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazonina (4k): Rend: 0,184 g (46%) sólido branco. P.F: 148-151 °C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): ppm δ = 12,61 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,95 - 7,93 (m, 1H); 7,78 - 7,71 (m, 2H); 7,65 - 7,61 (m, 1H); 7,46 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H); 7,39 - 7,34 (m, 2H); 7,22 - 7,13 (m, 2H); 7,09 - 7,02 (m, 2H); 4,23 (s,

2H); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): ppm δ = 161,5 (d, *J* = 243,7 Hz); 148,8; 143,9; 143,7; 135,7; 134,9; 132,3 (d, *J* = 8,1 Hz); 131,5; 131,4 (d, *J* = 3,1 Hz); 131,1; 130,3; 127,4; 127,3; 125,7; 123,1; 121,9; 119,5; 116,3 (d, *J* = 21,82 Hz); 111,9; 28,9. MS (intensidade relativa) m/z: 401 (M⁺ 1), 274 (13), 246 (100), 220 (46), 92 (14), 57 (20), 43 (29), 41 (12). HR/MS calculada para C₂₂H₁₆FN₅S [M + 1]⁺: 402,1187 encontrada 402,1186.



1-(((4-chlorophenyl)thio)methyl)-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol [1,5-a][1,3,6]triazonina (4I): Rend: 0,187 g (45%) sólido branco. P.F: 156-158 °C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): ppm δ = 12,61 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,96 - 7,93 (m, 1H); 7,77 - 7,71 (m, 2H); 7,65 - 7,63 (m, 1H); 7,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,35 - 7,25 (m, 4H); 7,22 - 7,13 (m, 2H); 4,29 (s, 2H); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): ppm δ = 148,7; 143,9; 143,5; 135,7; 135,3; 134,9; 131,5; 131,1; 131,1; 130,5; 130,4; 129,2; 127,4; 127,3; 125,8; 123,1; 121,9; 119,5; 111,9; 27,8. MS (intensidade relativa) m/z: 417 (M⁺ 1), 274 (13), 246 (100), 220 (46), 192 (12), 92 (13), 77 (5), 65 (12), 43 (16). HR/MS calculada para C₂₂H₁₇CIN₅S [M + 1]⁺: 418,0893 encontrada 418,0891.

Capítulo 6 - Espectros seleccionados

6. Espectros seleccionados

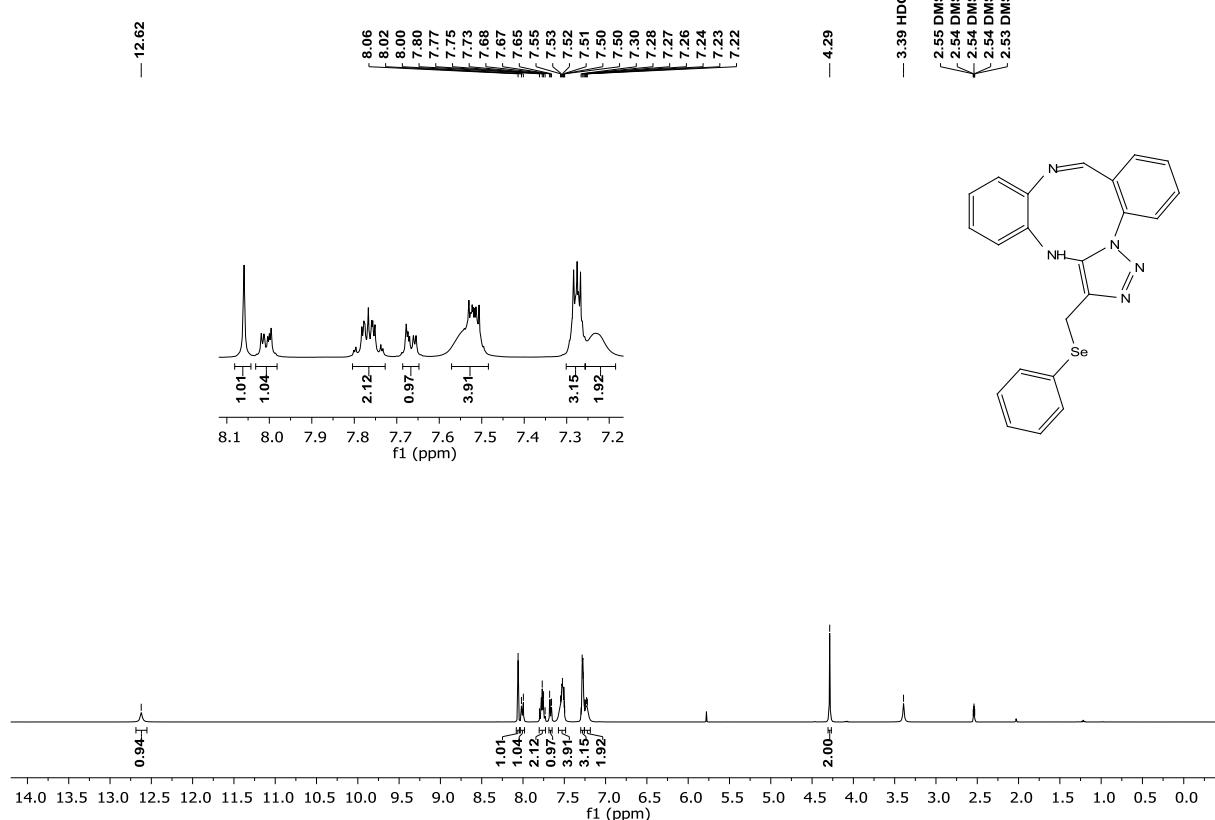


Figura 12: Espectro de RMN ^1H do composto **4a** (400 MHz, DMSO- d_6).

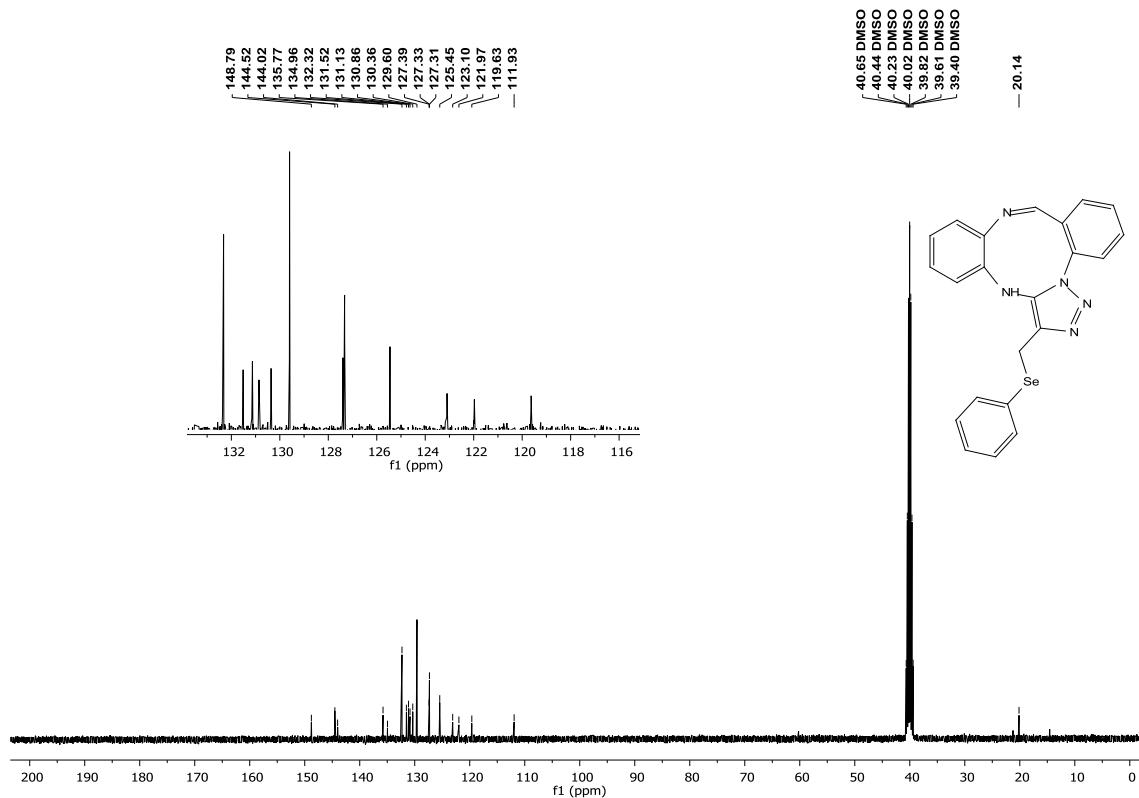


Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** (100 MHz, DMSO-d_6).

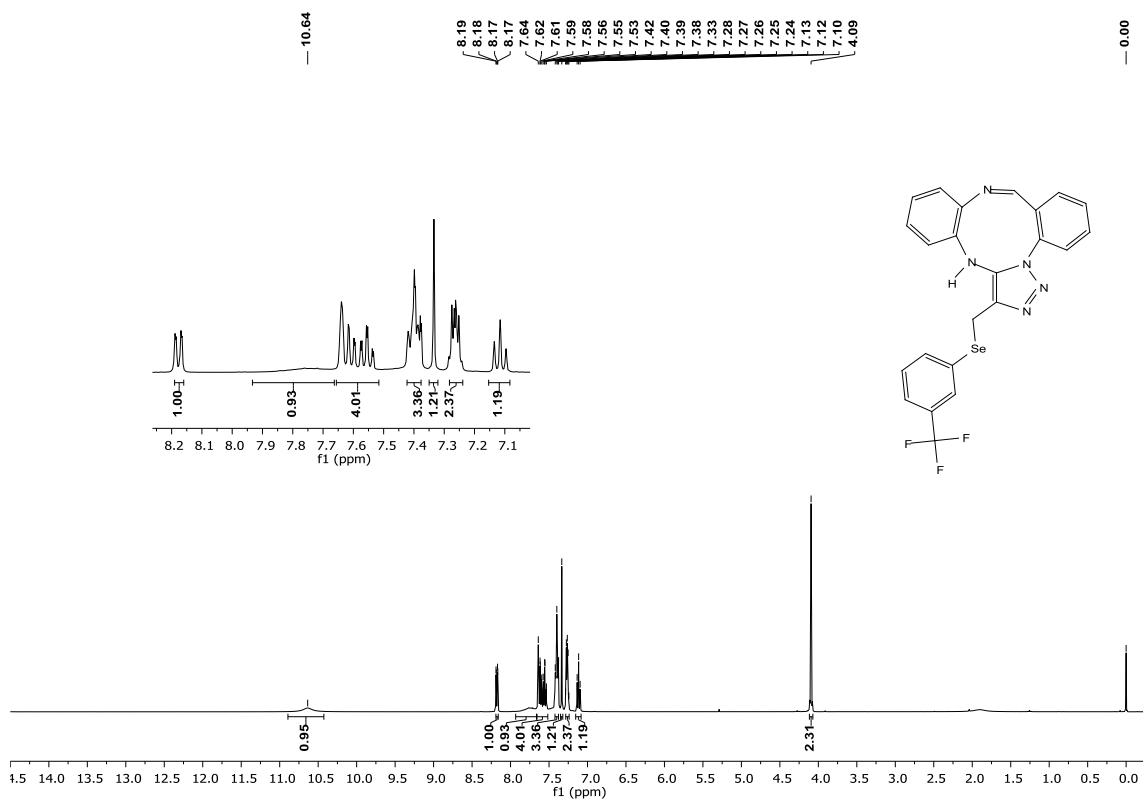


Figura 14: Espectro de RMN ^1H do composto **4b** (400 MHz, DMSO- d_6).

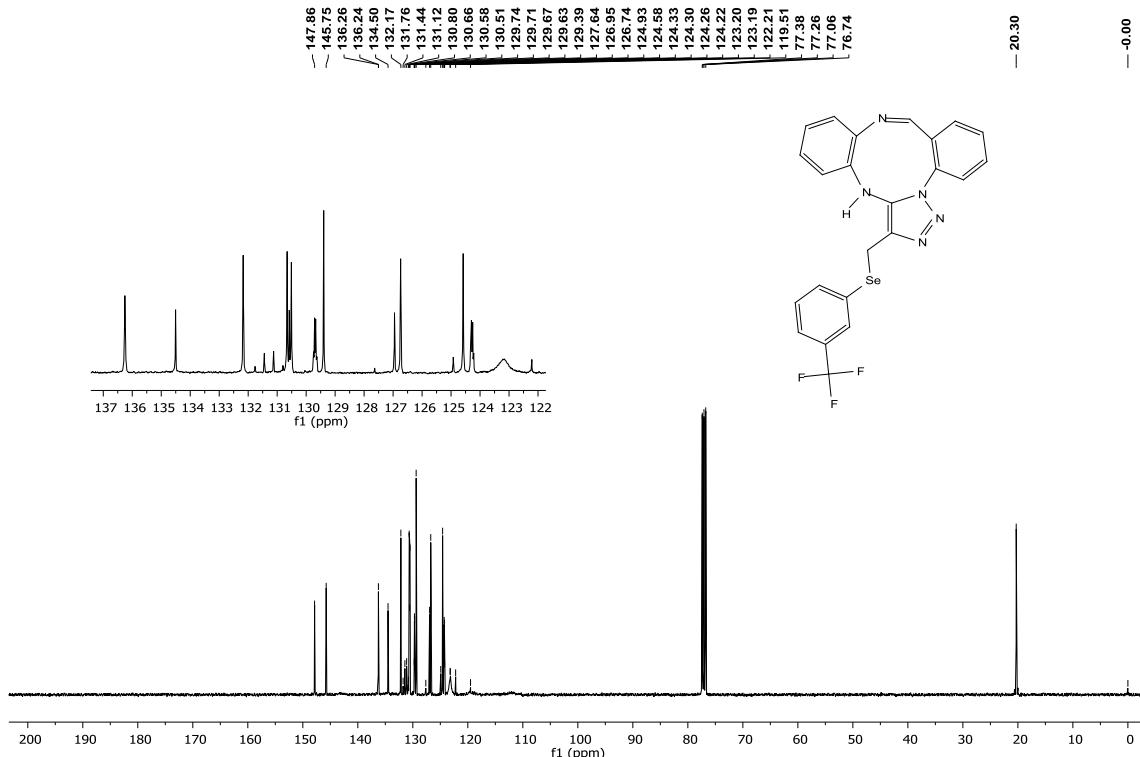


Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** (100 MHz, DMSO-d_6).

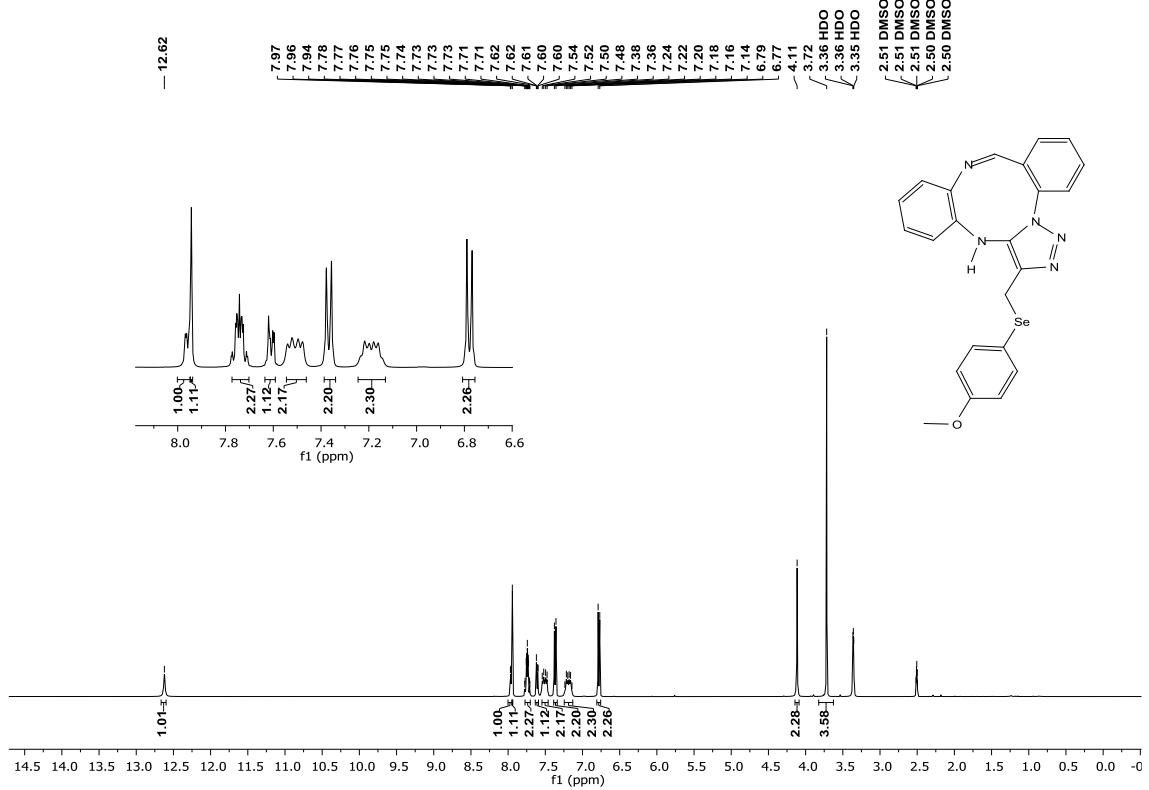


Figura 16: Espectro de RMN ^1H do composto **4c** (400 MHz, DMSO- d_6).

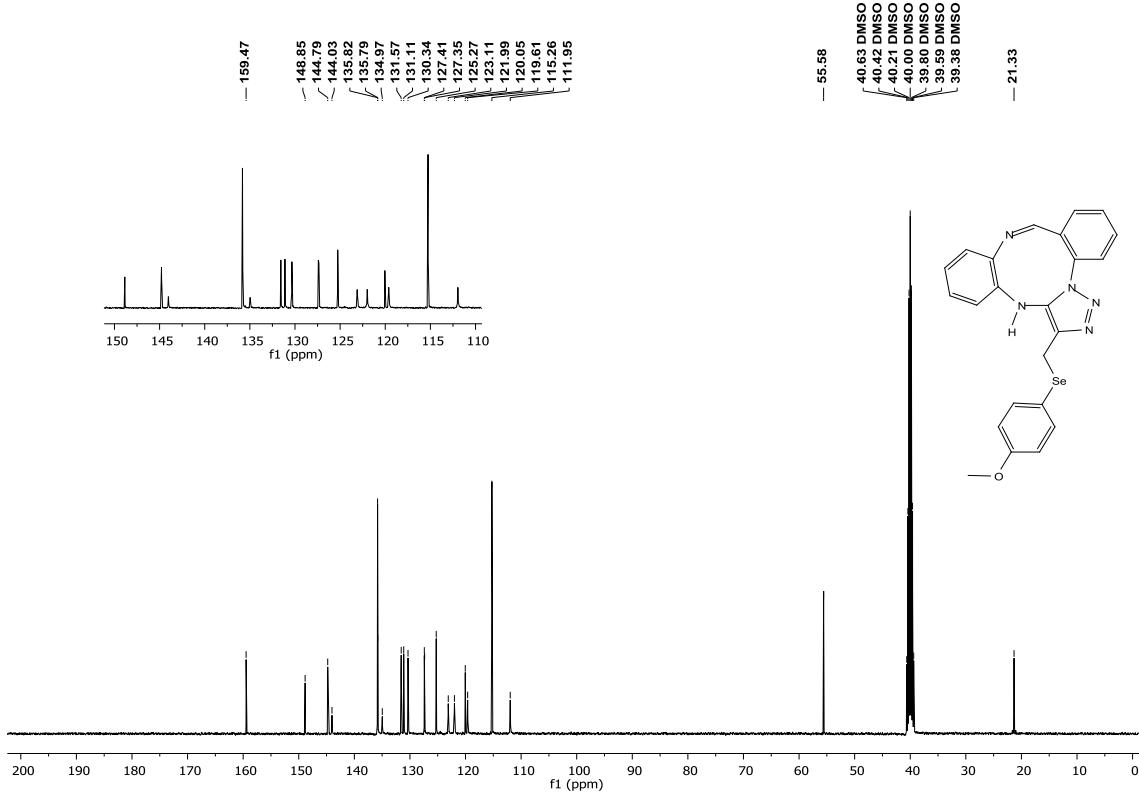


Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4c** (100 MHz, DMSO-d_6).

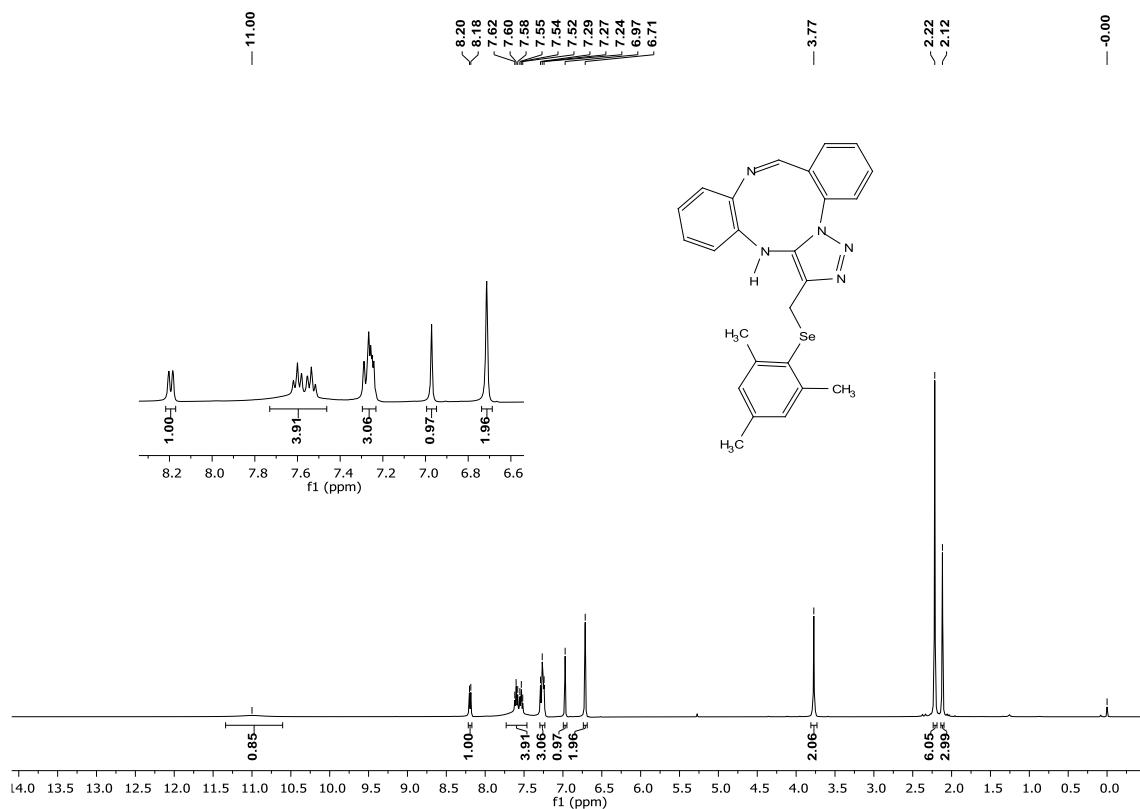


Figura 18: Espectro de RMN ^1H do composto **4d** (400 MHz, DMSO- d_6).

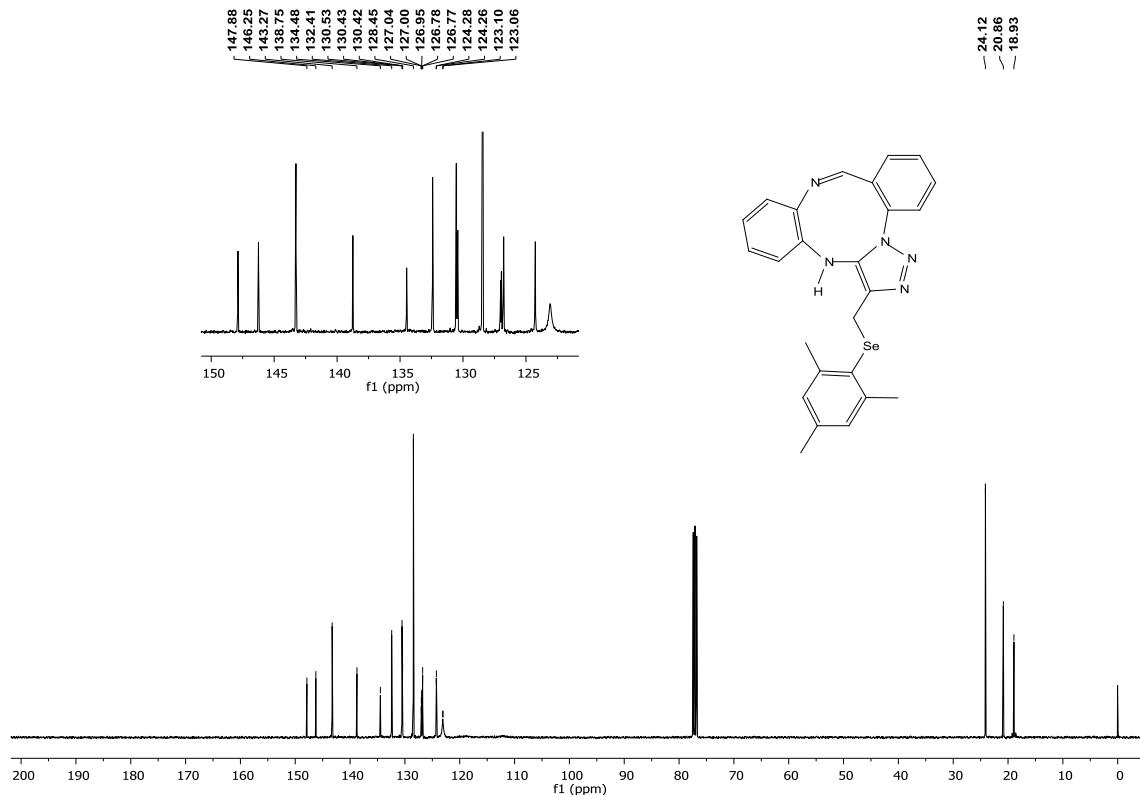


Figura 19: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4d** (100 MHz, DMSO- d_6).

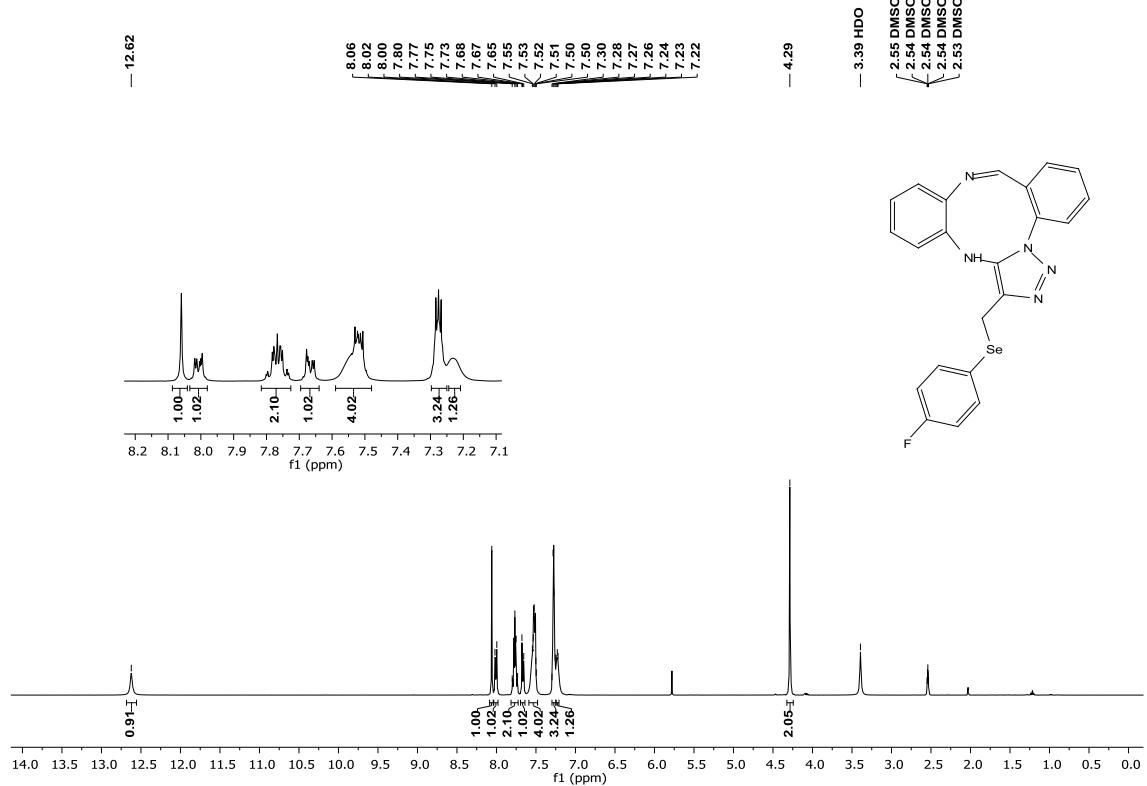


Figura 20: Espectro de RMN ^1H do composto **4e** (400 MHz, DMSO- d_6).

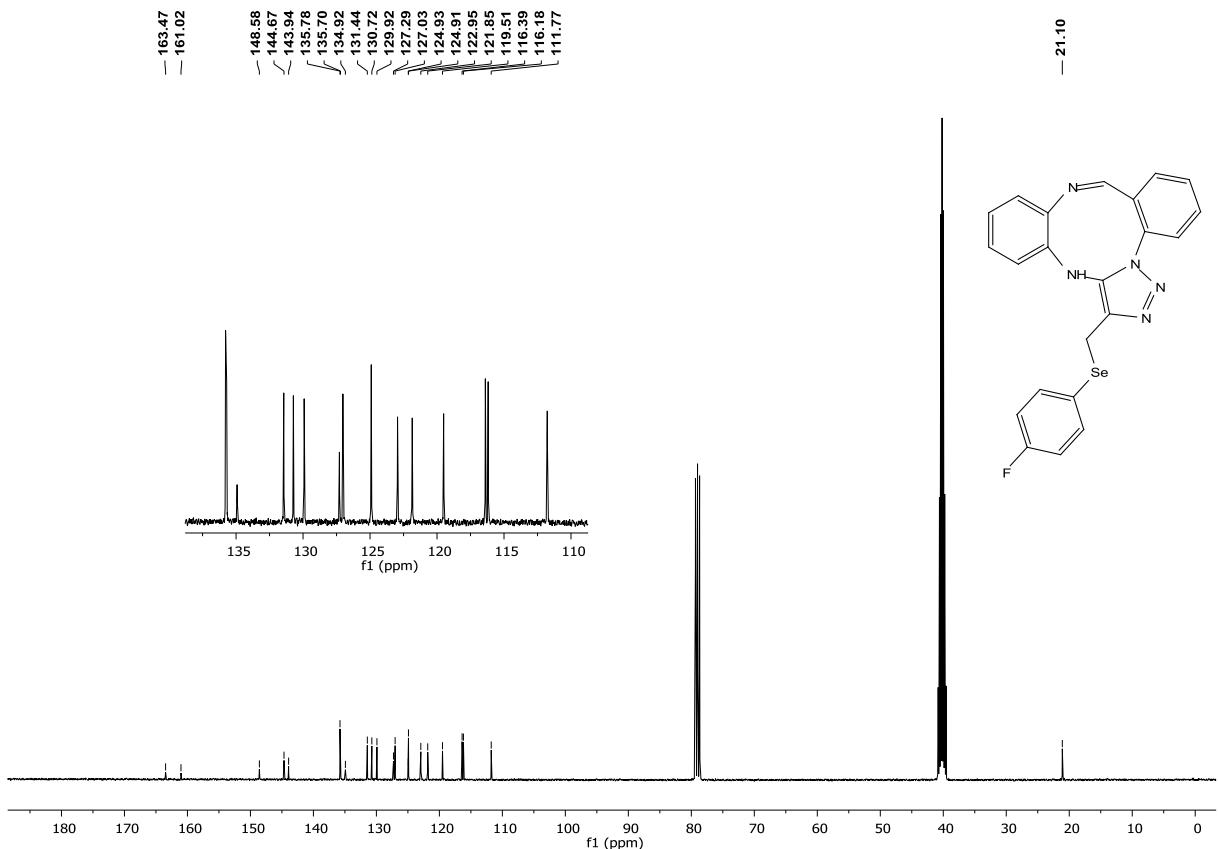


Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4e** (100 MHz, DMSO-d_6).

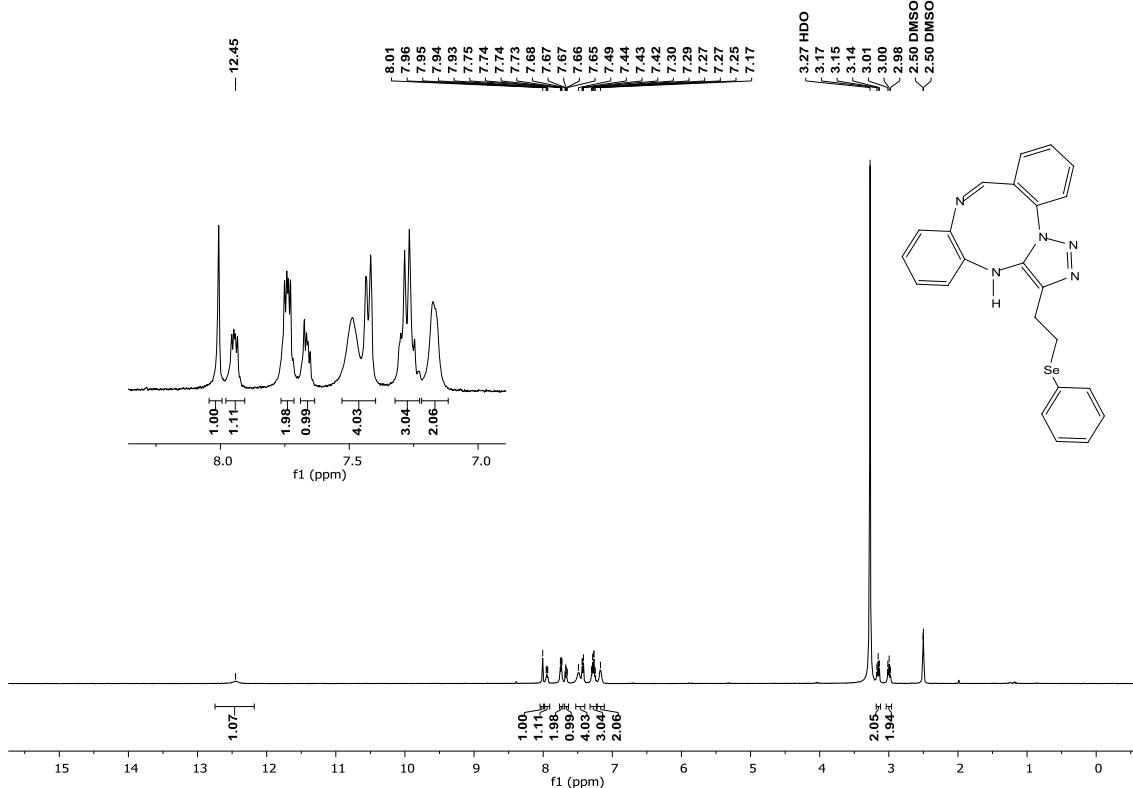


Figura 22: Espectro de RMN ^1H do composto **4g** (400 MHz, DMSO-d_6).

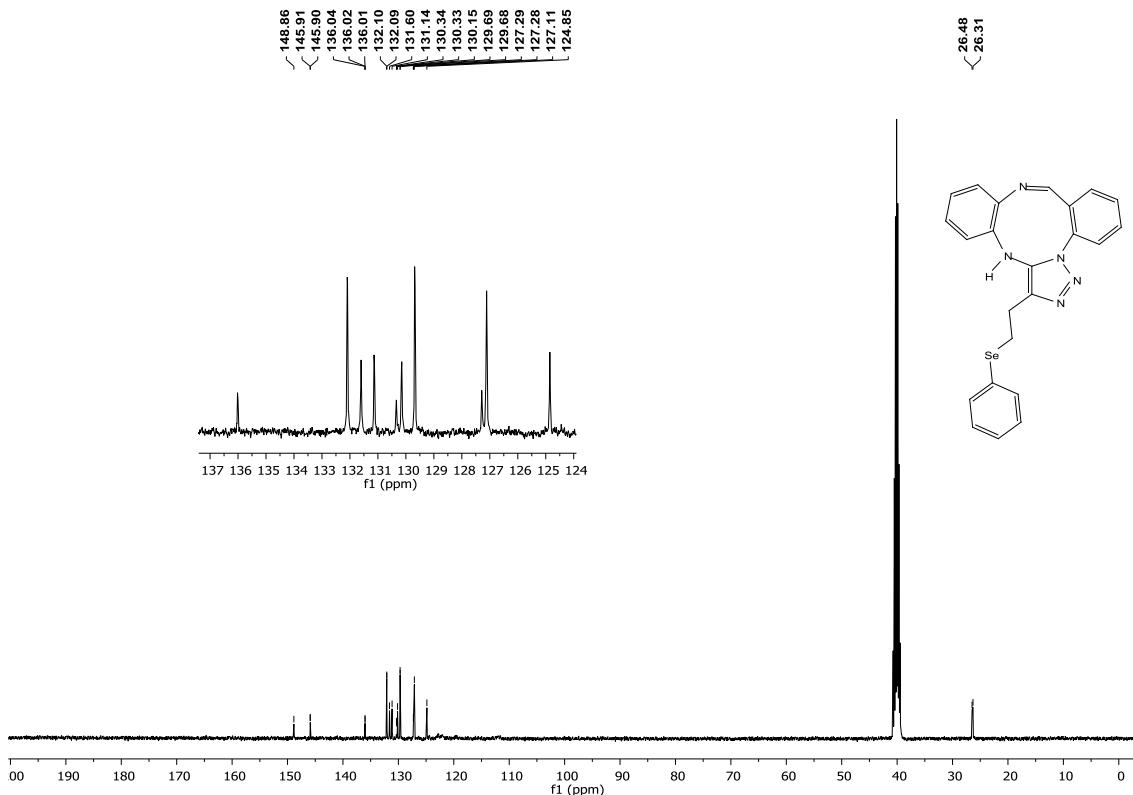


Figura 23: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4g** (100 MHz, DMSO-d_6).

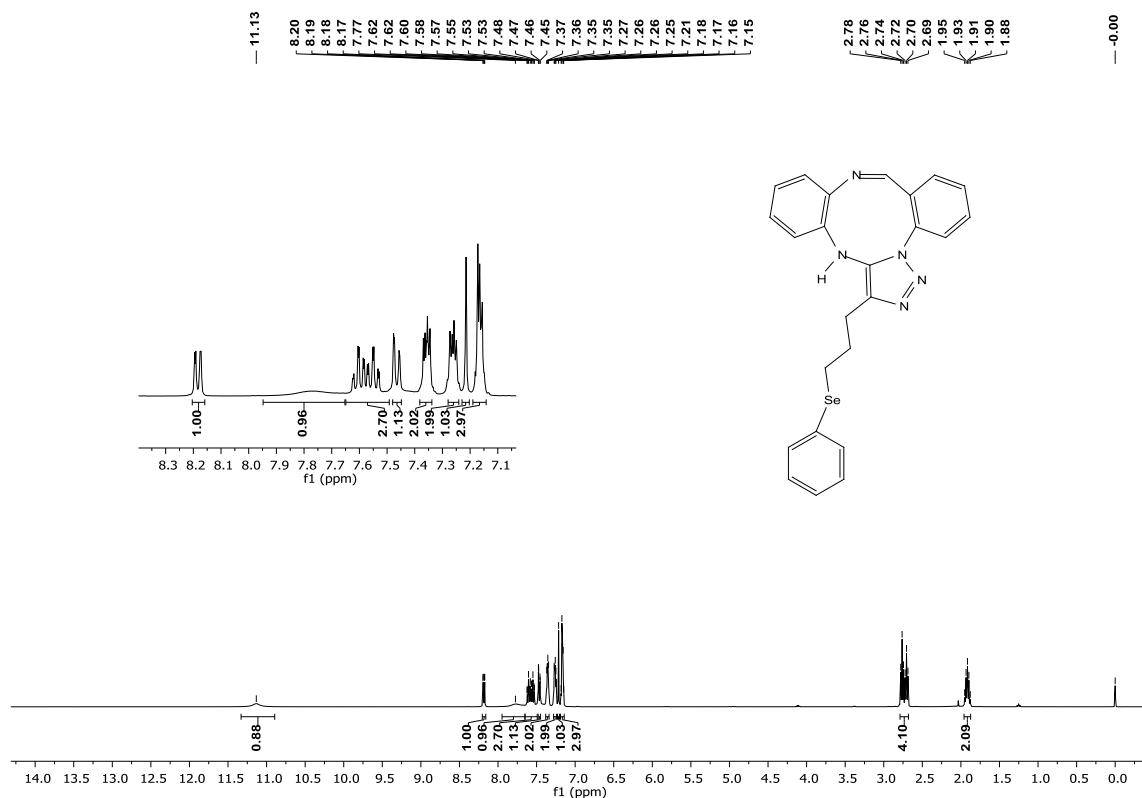


Figura 24: Espectro de RMN ¹H do composto **4h** (400 MHz, DMSO-d₆).

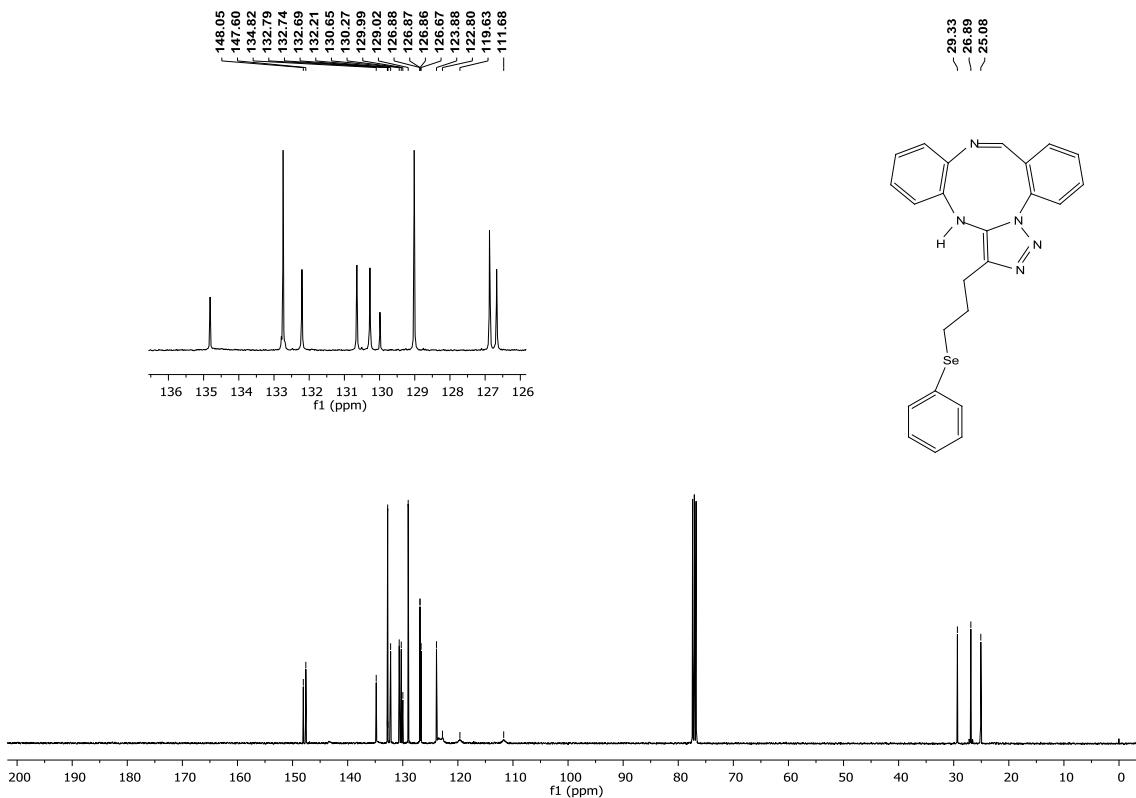


Figura 25: Espectro de RMN ¹³C do composto **4h** (100 MHz, DMSO-d₆).

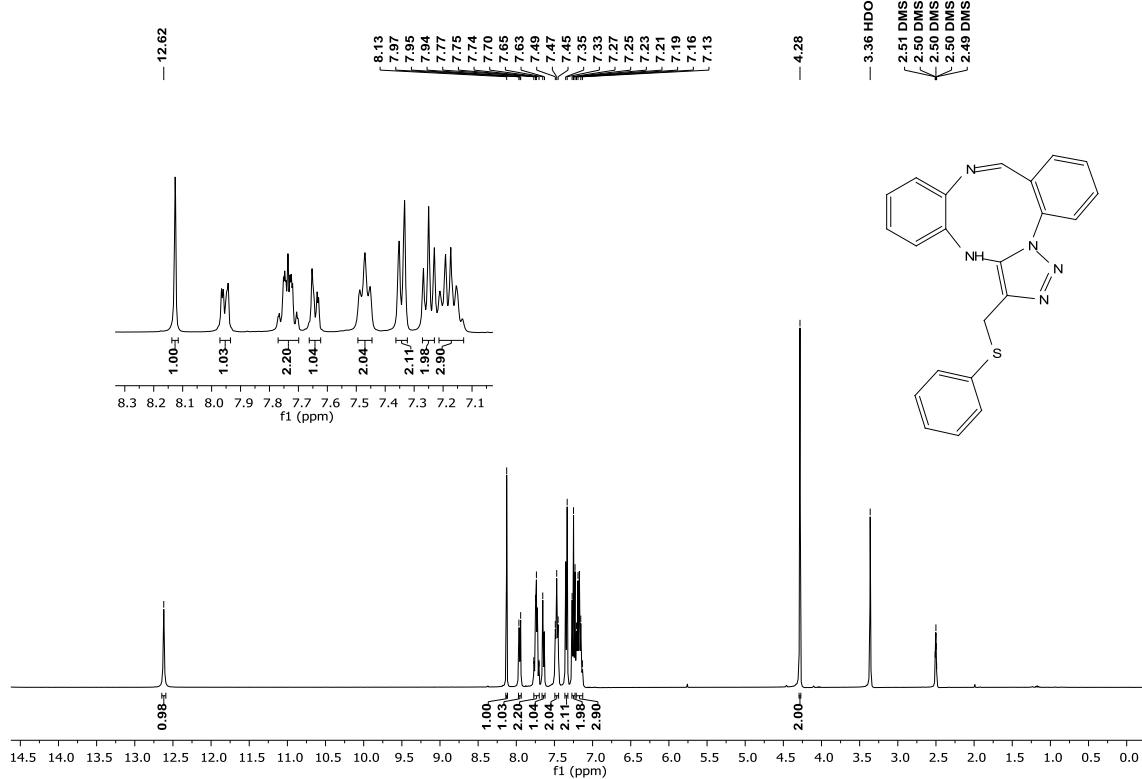


Figura 26: Espectro de RMN ^1H do composto **4i** (400 MHz, DMSO-d_6).

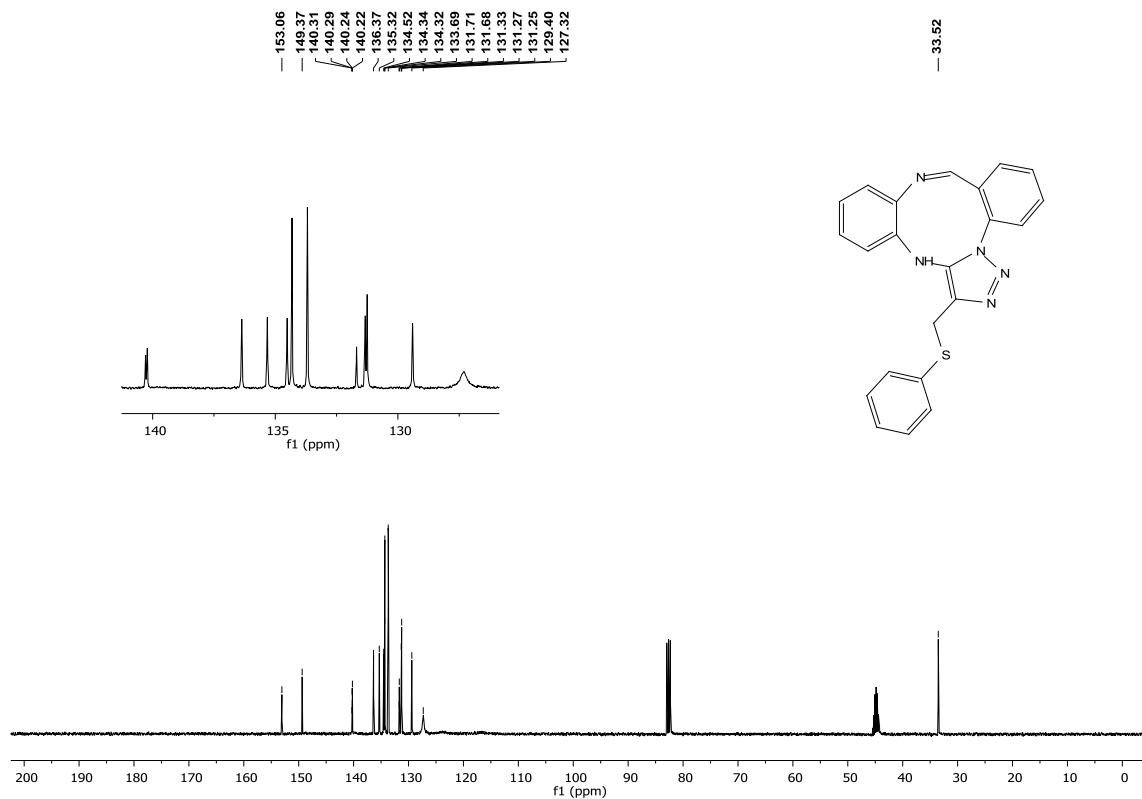


Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4i** (100 MHz, DMSO-d_6).

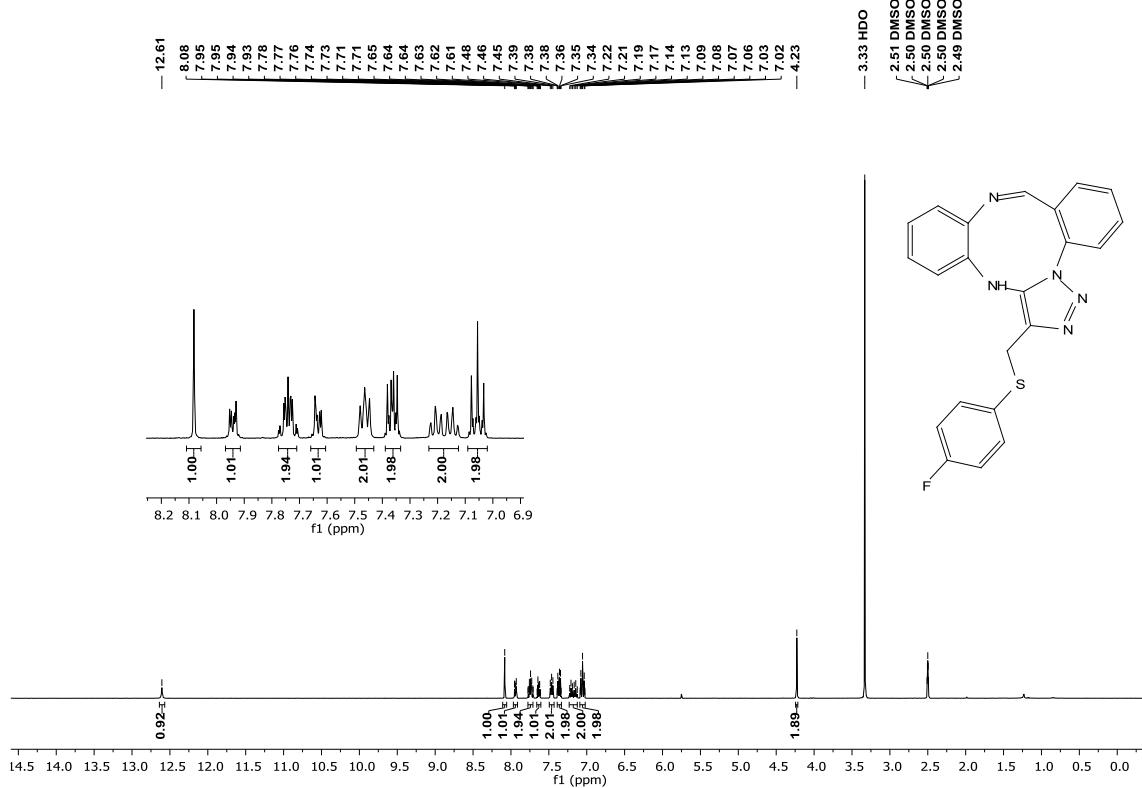


Figura 28: Espectro de RMN ^1H do composto **4k** (400 MHz, DMSO-d_6).

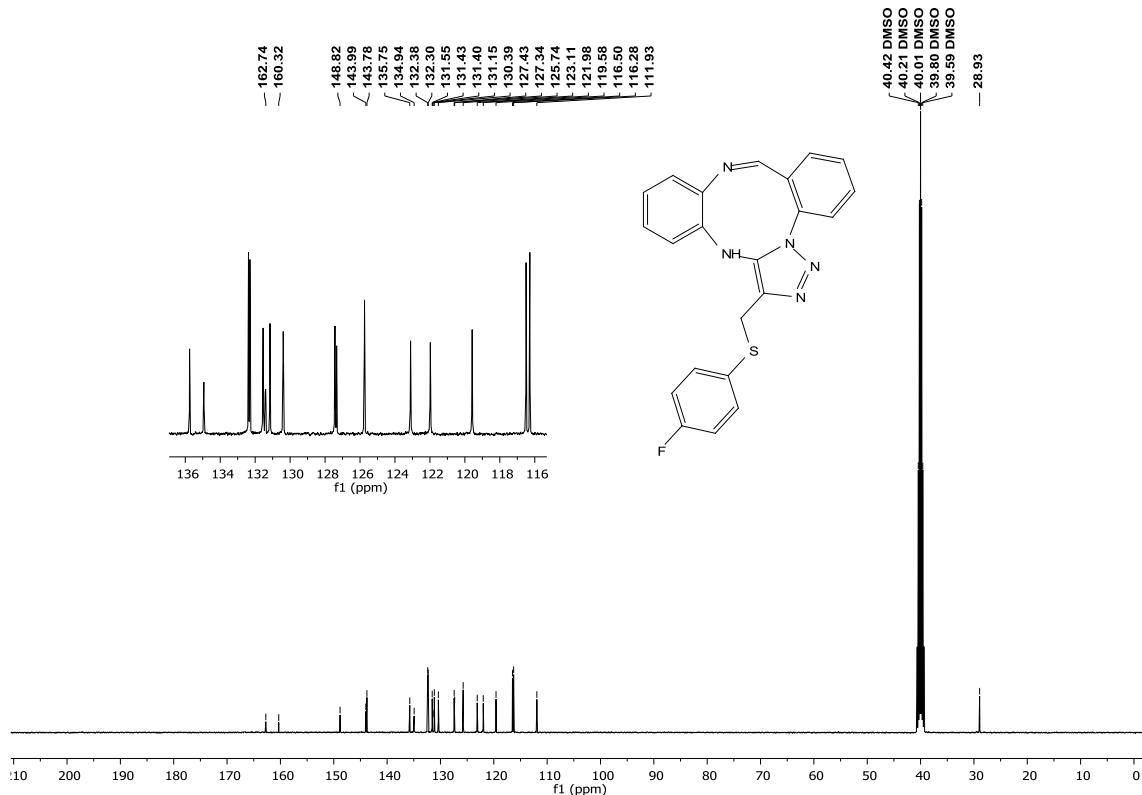


Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4k** (100 MHz, DMSO-d_6).

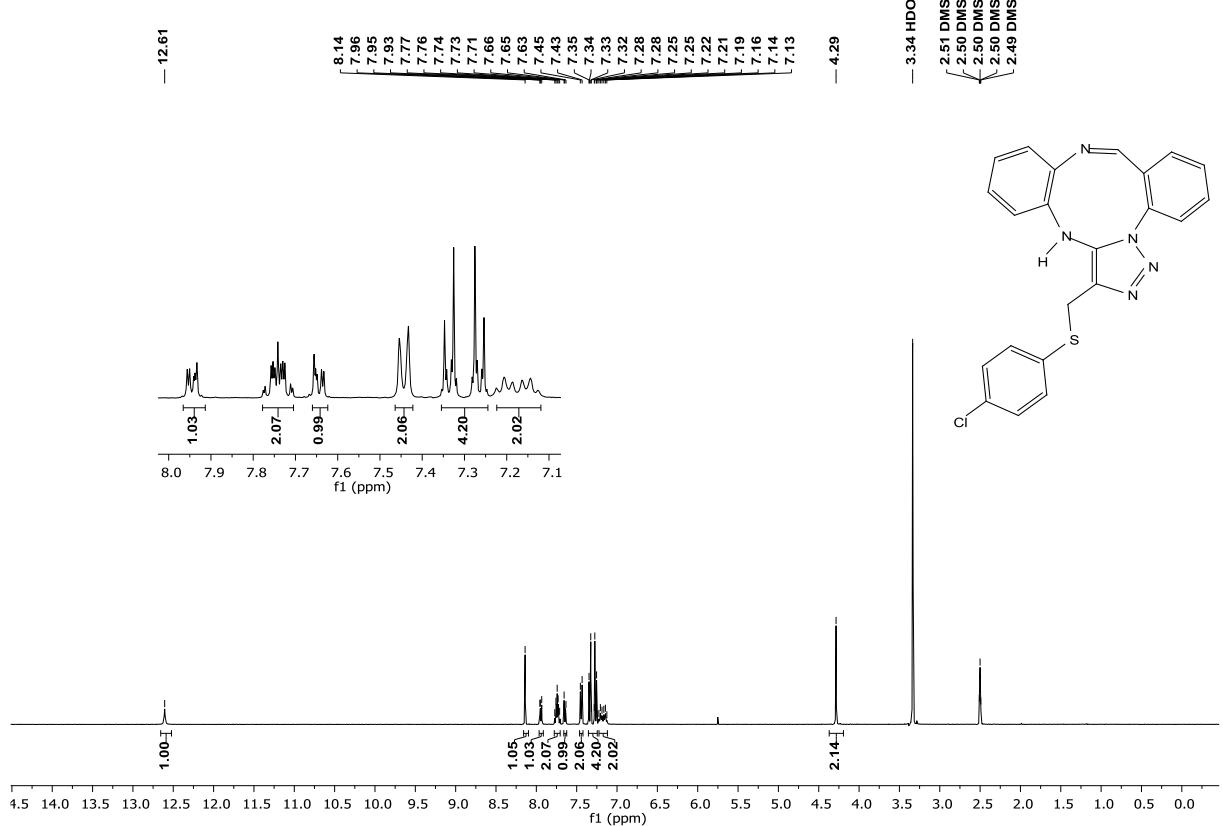


Figura 30: Espectro de RMN ^1H do composto **4I** (400 MHz, DMSO-d_6).

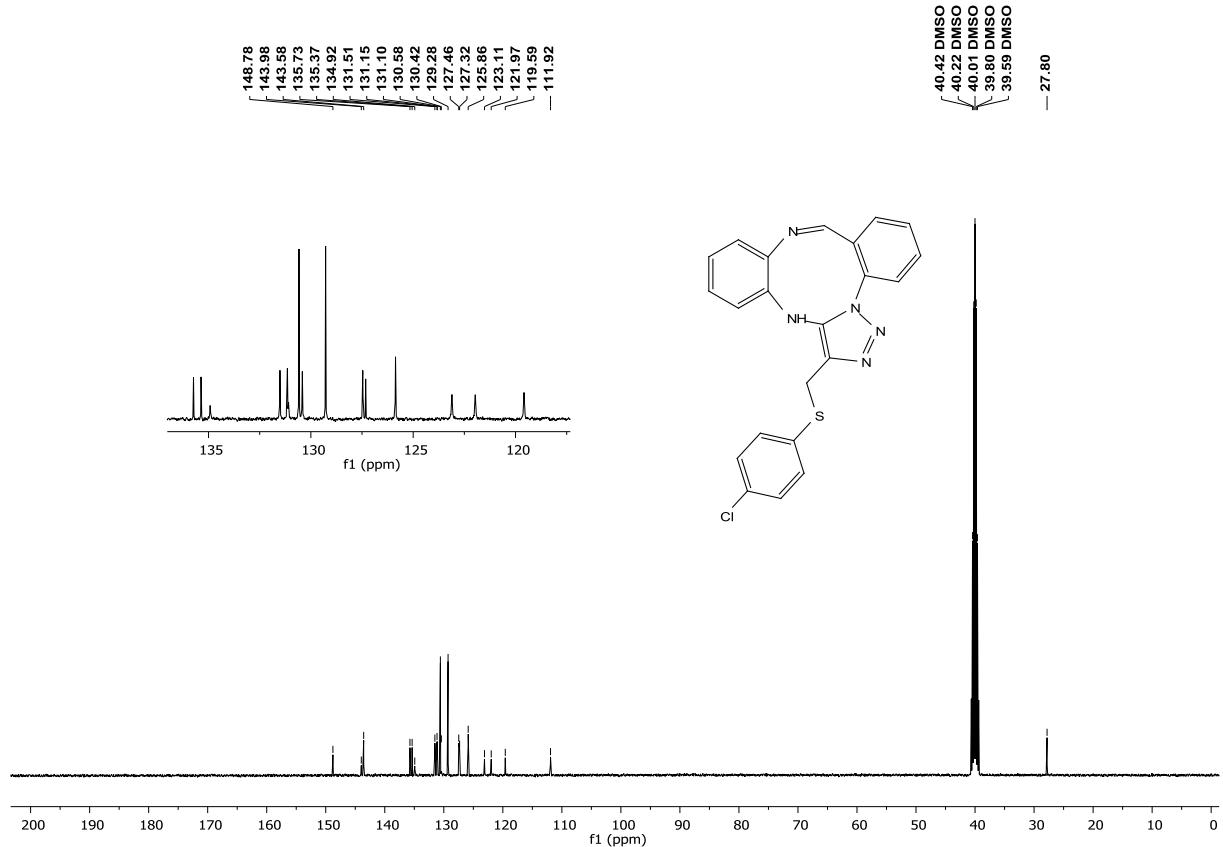


Figura 31: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4I** (100 MHz, DMSO-d_6).