

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

**Síntese de Novos Tetrazóis Contendo  
Selênio ou Telúrio a partir de Calcogeno  
Alquilonitrilas**

Francili Maria Libero

Pelotas, fevereiro de 2012.

Fracieli Maria Libero

**Síntese de Novos Tetrazóis Contendo Selênio ou Telúrio a  
partir de Calcogeno Alquilnitrilas**

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

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Pelotas, fevereiro de 2012.

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada  
**“Síntese de Novos Tetrazóis Contendo Selênio ou Telúrio a Partir de  
Calcogeno Alquilnitrilas”** de autoria de Francieli Maria Libero.

**Banca Examinadora:**

.....  
Prof. Dr. Gelson Perin – UFPel

.....  
Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke - UFRGS

.....  
Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho – UFPel

*“As dificuldades são o aço estrutural que entra na construção do caráter.”*  
*“As academias coroam com igual zelo o talento e a ausência dele.”*

*Carlos Drummond de Andrade*

*Aos meus pais e irmãos que, apesar da distância, sempre me  
apoaram e incentivaram de todas as maneiras possíveis;  
A vocês, meu eterno amor e agradecimento.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Gelson Perin pela confiança e orientação durante este período.

Aos Profs. Drs. Eder João Lenardão e Raquel G. Jacob pelos ensinamentos transmitidos, bem como aos demais professores do programa.

Ao Professor e amigo, Dr. Samuel R. Mendes pelos ensinamentos desde minha iniciação científica na UFSM, até toda ajuda, amizade e incentivo nos dias de hoje.

Também ao Prof. Dr. Claudio C. Silveira por ceder o laboratório 2228 quando necessário, bem como pelas análises realizadas na UFSM.

À minha família amada (Salete, Wolmir, Silvani, Sidinei, Fernando, Gabriel e Matheus) que sempre foi meu pilar, muito obrigada pelo amor, confiança e suporte incondicionais.

Às amigas Renata e Debora, por fazer meus dias mais felizes, e também aos colegas Lóren, Naiana, Edmilson, Vanessa, Katiúcia, Cátia, Maraísa, Daniela, Elton e Natália pela parceria, paciência e por todos os reagentes emprestados durante o mestrado.

Aos meus queridos: Jordana, Gabrieli, Luis Ricardo, Renata, Railander, Diego, Guilherme, Natieli, Mateus e Karine pela grande amizade que se mantém apesar da distância, e especialmente ao Everton que tanto me ajudou no decorrer desse mestrado (obrigada Paie!).

Às ICs do Lab 411, Lidiane e Maria Eduarda, muito obrigada por todos os momentos; também aos demais ics que tanto me ajudaram/aguentaram: Eduardo, Gabriela, Liane, Luís, Maurício, Paola, Patrick, Rodrigo e Zé; Valeu aí, gurizada medonha!

A todos os colegas do LASOL pela ajuda e cooperação.

À CAPES pela bolsa concedida nesse período, bem como às agências financeiras FAPERGS, CNPq e FINEP pelos auxílios concedidos.

E àqueles que levo no coração, por me darem motivos para seguir em frente, obrigada.

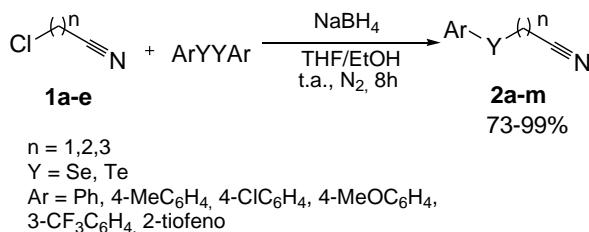
## RESUMO

**Titulo: Síntese de Novos Tetrazóis Contendo Selênio ou Telúrio a Partir de Calcogeno Alquiltrilas**

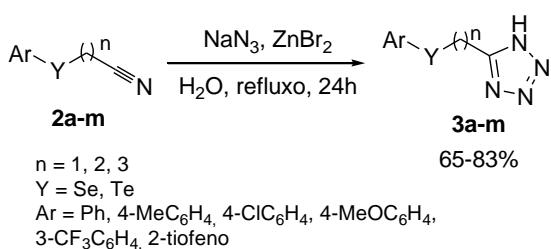
Autoria: Francieli Maria Libero

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

A presente dissertação descreve inicialmente a síntese de uma série diferenciada de arilcalcogeno alquiltrilas, obtidas a partir da reação de substituição de cloro alquiltrilas **1a-e** por ânions arilseleno ou feniltelurolato, gerados *in situ* através da reação entre disselenetos de diarila ou diteluretos de difenila com NaBH<sub>4</sub> em THF/EtOH, à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio, fornecendo as arilcalcogeno alquiltrilas **2a-m** em 8 horas, com bons rendimentos.



Numa etapa subsequente são descritas as reações de cicloadição entre as arilcalcogeno alquiltrilas **2a-m** com azida de sódio em solução aquosa, sob refluxo e com uso de sais de zinco como catalisador, gerando os 5-arylseleno e 5-arylteluroalquil-1*H*-tetrazóis **3a-m** em 24 horas e com rendimentos satisfatórios. A metodologia utilizada é eficiente para a síntese de novos tetrazóis contendo selênio ou telúrio em sua estrutura.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Dissertação de Mestrado em Química  
Pelotas, Fevereiro de 2012.

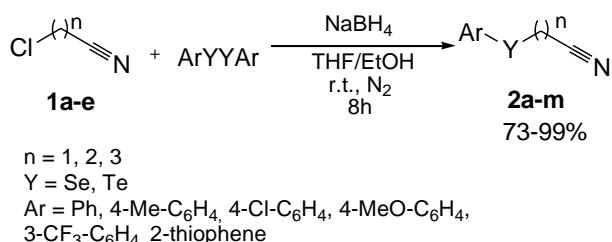
## ABSTRACT

Title: **Synthesis of novel selenium or tellurium containing tetrazoles from chalcogeno alkynitriles**

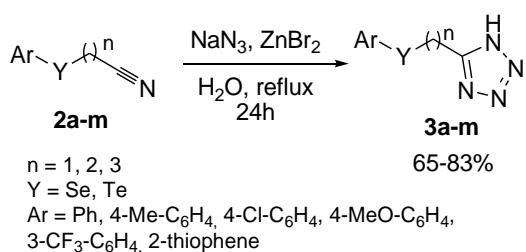
Author: Francieli Maria Libero

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

This dissertation initially describes the synthesis of a series of arylseleno and aryltelluro alkynitriles. These compounds were obtained by the substitution reaction of chloro alkynitriles **1a-e** with arylselenolate or aryltellurolate anions, generated *in situ* by reaction between diaryl diselenides or diphenyl ditelluride with NaBH<sub>4</sub> in THF/EtOH. The reaction proceeds at room temperature, providing the arylchalcogeno alkynitriles **2a-m** in good yields, ranging from 73-99%.



In a subsequent step, the cycloaddition reactions between the arylchalcogenoalkynitriles **2a-m** with sodium azide are described. The reaction proceeds in refluxing water and with the use of zinc salts as a catalyst, generating the arylseleno and aryltelluroalkyl-1*H*-tetrazoles **3a-m** in 24 hours and with satisfactory yields. This methodology was effective for the synthesis of new tetrazoles containing selenium or tellurium in its structure.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Master Dissertation in Chemistry  
Pelotas, February 2012.

## ÍNDICE

Agradecimentos .....	vi
Resumo .....	vii
Abstract .....	viii
Índice de Tabelas .....	x
Índice de Figuras .....	xi
Lista de Siglas e Abreviaturas .....	xiii
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....	2
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	8
2.1 Síntese de Arilcalcogeno Alquilmítrilas .....	8
2.2 Síntese de 1 <i>H</i> -tetrazóis-5-substituídos .....	10
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	18
3.1. Síntese de Arilcalcogeno Alquilmítrilas .....	18
3.2. Síntese de 5-arylcalcogenoalquil-1 <i>H</i> -tetrazóis .....	21
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	30
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	32
5.1 Materiais e Métodos .....	32
5.1.1 Reagentes e Solventes .....	32
5.1.2 Aparelhos Utilizados .....	32
5.1.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética nuclear.....	32
5.1.2.2 Espectrometria de Massas.....	33
5.2 Procedimentos Experimentais Sintéticos .....	33
5.2.1. Síntese das arilcalcogenoalquilonitrilas 2a-m. ....	33
5.2.2. Síntese dos 5-Arilcalcogenoalquil-1 <i>H</i> -Tetrazóis 3a-m .....	33
5.3 Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ , RMN $^{13}\text{C}$ e EM.....	34
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	39
7. ESPECTROS SELECIONADOS .....	43

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Síntese de arilcalcogeno alquilmiltrilas .....	19
<b>Tabela 2:</b> Condições experimentais para síntese do tetrazol <b>3a</b> .....	23
<b>Tabela 3:</b> Tetrazóis <b>3a-m</b> sintetizados.....	24

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Heterociclos aromáticos azólicos .....	2
<b>Figura 2:</b> Formas tautoméricas do tetrazol .....	3
<b>Figura 3:</b> Fármacos e candidatos a fármacos contendo núcleos tetrazólicos.....	4
<b>Figura 4:</b> Compostos contendo organocalcogênios.....	5
<b>Figura 5:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 2a em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz.....	20
<b>Figura 6:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 2a em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz .....	21
<b>Figura 7:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 3a em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	26
<b>Figura 8:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 3a em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	27
<b>Figura 9:</b> Espectro de MS do composto 5-(fenilselanilmetil)-1 <i>H</i> -tetrazol 3a. ....	28
<b>Figura 10:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5-(fenilselanilmetil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3a) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	43
<b>Figura 11:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5-(fenilselanilmetil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3a) em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	44
<b>Figura 12:</b> Espectro de MS do composto 5-(fenilselanilmetil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3a)..	44
<b>Figura 13:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5-((4-clorofenilselanil)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3c) em $\text{DMSO-d}_6$ a 400 MHz.....	45
<b>Figura 14:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5-((4-clorofenilselanil)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3c) em $\text{DMSO-d}_6$ a 100 MHz .....	46
<b>Figura 15:</b> Espectro de MS do composto 5-((4-clorofenilselanil)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3c) .....	46
<b>Figura 16:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5-((4-metoxifenilselanil)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3d) em $\text{DMSO-d}_6$ a 400 MHz.....	47
<b>Figura 17:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5-((4-metoxifenilselanil)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3d) em $\text{DMSO-d}_6$ a 100 MHz.....	48
<b>Figura 18:</b> Espectro de MS do composto 5-((4-metoxifenilselanil)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3d) .....	48
<b>Figura 19:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5-((tiofen-2-ilselanil)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3f) em $\text{DMSO-d}_6$ a 400 MHz.....	49
<b>Figura 20:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5-((tiofen-2-ilselanil)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3f) em $\text{DMSO-d}_6$ a 100 MHz.....	50

<b>Figura 21:</b> Espectro de MS do composto 5-((tiofen-2-ilselanil)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3f).....	50
<b>Figura 22:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 5-(3-fenilselanil)propil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3h) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> a 400 MHz .....	51
<b>Figura 23:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 5-(3-fenilselanil)propil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3h) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> a 100 MHz.....	52
<b>Figura 24:</b> Espectro de MS do composto 5-(3-fenilselanil)propil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3h) .....	52
<b>Figura 25:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 5-(3-feniltelanil)propil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3i) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> a 400 MHz.....	53
<b>Figura 26:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 5-(3-feniltelanil)propil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3i) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> a 100 MHz.....	54
<b>Figura 27:</b> Espectro de MS do composto 5-(3-feniltelanil)propil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3i) .....	54
<b>Figura 28:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 5-(1-fenilselanil)etil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3j) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> a 400 MHz.....	55
<b>Figura 29:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 5-(1-fenilselanil)etil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3j) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> a 100 MHz.....	56
<b>Figura 30:</b> Espectro de MS do composto 5-(1-fenilselanil)etil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3j)..	56
<b>Figura 31:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 5-(2-(feniltelanil)etil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3m) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> a 400 MHz .....	57
<b>Figura 32:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 5-(2-(feniltelanil)etil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3m) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> a 100 MHz .....	58
<b>Figura 33:</b> Espectro de MS do composto 5-(2-(feniltelanil)etil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3m)	58

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

<b>ARN</b>	Ácido Ribonucléico
<b>CC</b>	Cromatografia em Coluna
<b>CCD</b>	Cromatografia em Camada Delgada
<b>CIM</b>	Concentração Inibitória Mínima
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub></b>	Dimetilsulfóxido Deuterado
<b>DPPH</b>	2,2-Difenil-1-picrilhidrazila
<b>EM-ID</b>	Espectrometria de Massas - Inserção Direta
<b>Eq.</b>	Equivalente
<b>LDA</b>	Diisopropilamida de lítio
<b>ppm</b>	Parte por Milhão
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<b>SET</b>	Single Electron Transfer (Transferência de único elétron)
<b>S<sub>H2</sub></b>	Substituição Homolítica Bimolecular
<b>THF</b>	Tetraidrofurano
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano

---

## **INTRODUÇÃO E OBJETIVOS**

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os heterociclos constituem uma classe de compostos de grande importância, destacando-se sua utilização como parte integrante de módulos que compõe materiais de aplicabilidade diversificada. Além disso, tem se afirmado ao longo dos anos nos mais variados campos da química, com destaque para fármacos, produtos agroquímicos e vitaminas.

Grande parte dos medicamentos comercializados no mundo e mesmo os que estão em fase de testes pré-clínicos e clínicos possuem em sua estrutura núcleos heterocíclicos. O sucesso no uso desses compostos deve-se a sua grande variedade e complexidade estrutural, o qual leva à obtenção de séries ilimitadas de novas estruturas, com diferentes propriedades físicas, químicas e biológicas.<sup>1,2</sup>

Os heterociclos aromáticos nitrogenados de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominadas genericamente de azol, sendo o mais simples representado pelo pirrol **4**. Mesmo os compostos heterocíclicos de cinco membros contendo átomos de enxofre ou oxigênio, adicionalmente a um átomo de nitrogênio, recebem a denominação de azol, sendo chamados, respectivamente, de tiazol **5** e oxazol **6**. Na Figura 1 destacam-se os compostos mais simples desta classe: pirazol **7**, imidazol **8**, 1,2,3-triazol **9**, 1,2,4-triazol **10** e o tetrazol **11**.<sup>3</sup>

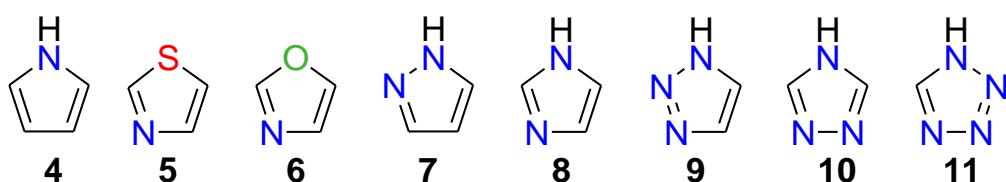


Figura 1: Heterociclos aromáticos azólicos

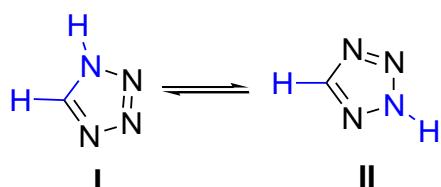
<sup>1</sup> (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot.; Pipaud, A.; Chenault, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2105. (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6737. (c) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D. L. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1034.

<sup>2</sup> Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, 318, 341.

<sup>3</sup> (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53. (b) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. Em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, 1991.

Nessa classe de compostos heterocíclicos nitrogenados encontram-se os tetrazóis **11**, presentes em uma variedade de fármacos modernos e que demonstram propriedades de interesse em campos diversos, como na fabricação de explosivos e propelentes,<sup>4</sup> aplicações em organocatálise, química medicinal,<sup>5</sup> entre outros.

Basicamente, tetrazóis são moléculas cíclicas compostas por quatro átomos de nitrogênio e um átomo de carbono, formando um sistema aromático do tipo 6 $\pi$ -azapirrol, que pode existir em suas duas formas tautoméricas **I** e **II** em equilíbrio (Figura 2):



**Figura 2: Formas tautoméricas do tetrazol**

Cada forma tautomérica apresenta cinco orbitais atômicos que constituem o sistema  $\pi$  do anel tetrazólico, três átomos de nitrogênio possuem um par de elétrons isolado em um orbital de hibridização do tipo  $sp^2$ , e o quarto nitrogênio apresenta o par de elétrons localizado num orbital  $p$  e faz parte do sistema  $\pi$  aromático.<sup>6</sup>

Compostos contendo a unidade tetrazol apresentam similaridades isostéricas com ânions carboxilatos. Substituintes ou grupos que conferem propriedades biológicas similares a um determinado composto químico são chamados de bioisôsteros e comprovou-se nas últimas décadas que 1*H*-tetrazóis-5-substituídos são bioisôsteros muito efetivos da funcionalidade ácido carboxílico.<sup>7</sup> Assim, características como o  $pK_a$  de moléculas como ácido etânóico e o 5-metil tetrazol são bastante aproximados (de 4,7 e 4,9 respectivamente), além de possuírem interação similar no pH fisiológico. Porém tetrazóis são mais lipofílicos - fator essencial para atravessar membranas celulares - que os correspondentes análogos

<sup>4</sup> Fischer, N.; Klapötke, T. M.; Stierstorfer, J.; Wiedemann, C. *Polyhedron* **2011**, *30*, 2374.

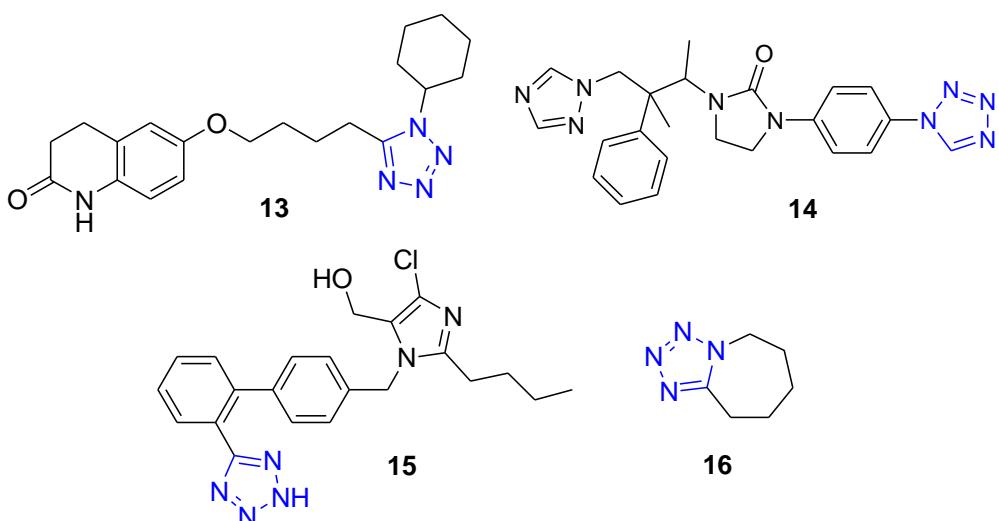
<sup>5</sup> Singh, H.; Chawla, A. S.; Kapoor, V. K.; Paul, D.; Malhotra, R. K. *Prog. Med. Chem.* **1980**, *17*, 151.

<sup>6</sup> (a) Masurek, A., P.; Osman, R. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 460; (b) Balabin, R. *J. Chem. Phys.* **2009**, *131*, 154307-1.

<sup>7</sup> (a) Matta, C. F.; Arabi, A. A.; Weaver, D. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1868; (b) Herr, R., J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379.

ácidos carboxílicos.<sup>8</sup> Devido à essas e outras propriedades, moléculas contendo núcleos tetrazólicos exibem alta estabilidade metabólica, sendo de grande importância biológica.<sup>9</sup>

Comercialmente existe uma variedade de fármacos que contém a estrutura do tetrazol (Figura 3), entre eles o fármaco Cilostazol **13** que previne acidentes vasculares cerebrais, o candidato a fármaco TAK-456 **14**, conhecido por seu grande poder antifúngico, além dos fármacos Losartan **15** e pentilenotetrazol **16**, que são usados no tratamento de hipertensão arterial, e que agem como ativadores do sistema nervoso central e respiratório, respectivamente.



**Figura 3: Fármacos e candidatos a fármacos contendo núcleos tetrazólicos**

Adicionalmente, dentre inúmeras classes de compostos heterocíclicos, os compostos contendo grupos orgânicos de selênio ou telúrio têm atraído atenção em síntese orgânica devido sua aplicação em um extraordinário número de reações, incluindo a formação de novas ligações carbono-carbono.<sup>10</sup> A incorporação de

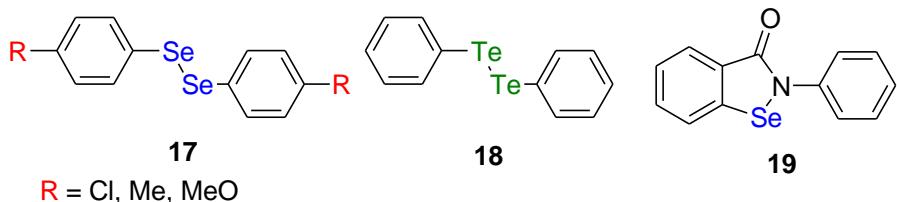
<sup>8</sup> (a) Dong, L.; Marakovits, J.; Hou, X.; Guo, C.; Greasley, S.; Dagostino, E.; Ferre, R. A.; Johnson, M. C.; Kraynov, E.; Thomson, J.; Pathak, V.; Murray, B. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2210; (b) Biot, C.; Bauer, H.; Schirmer, R. H.; Davioud-Charvet, E. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5972; (c) Yuan, H.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1331.

<sup>9</sup> a) Holland, G. F.; Pereira, J. N. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 149; (b) Figdor, S. K.; Schach von Wittenau, M. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 1158.

<sup>10</sup> (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. (c) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (d) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032.

átomos de selênio ou telúrio em diversas moléculas orgânicas permite a preparação de compostos diferenciados, o que estimula testes bioquímicos ou farmacológicos.<sup>11</sup>

Estudos recentes demonstram que moléculas como disselenetos de diarila **17**, ditelureto de difenila **18** e ebselen **19** (Figura 4) tem apresentado importantes atividades biológicas que englobam efeito anti-inflamatório, antioxidante, neuroprotetor, etc.<sup>12</sup>



**Figura 4: Compostos contendo organocalcogênios**

Existe uma série de procedimentos para a síntese de tetrazóis n-substituídos e, geralmente, esses métodos são complementares, podendo fornecer compostos com diferentes tipos/posições de funcionalizações.<sup>13</sup>

O método mais comum para a obtenção de tetrazóis é via cicloadição [2+3] concertada entre uma nitrila orgânica ( $\text{R}-\text{CN}$ ) e uma azida orgânica ( $\text{R}-\text{N}_3$ ), porém esta reação se procede muito lentamente, com exceção de quando grupos fortemente elétron-atratores ativam a nitrila. Assim, a utilização de azidas inorgânicas em conjunto com catalisadores metálicos é de grande interesse sintético, uma vez que mesmo nitrilas menos ativadas se tornam dipolarófilos aptos a reagir, além da possibilidade de emprego de uma variedade de sais de azida.<sup>14</sup>

Contudo, quando voltamos a atenção para a síntese de compostos heterocíclicos nitrogenados - neste caso os tetrazóis - funcionalizados com átomos de calcogênios como selênio e telúrio, não se encontram métodos específicos

<sup>11</sup> (a) Devillanova, F. A. Em *Handbook Of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006. (b) 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.

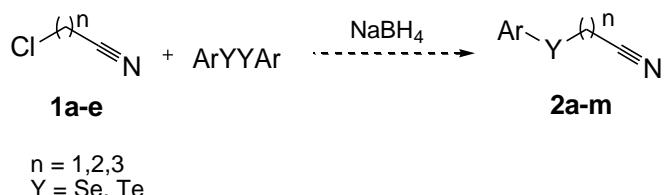
<sup>12</sup> (a) Daiber, A.; Zou, M.-H.; Bachshmid, M.; Ullrich, V. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, 59, 153. (b) Meotti, F. C.; Borges, V.C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Toxicol. Lett.* **2003**, 143, 9. (c) Meotti, F. C.; Stangherlin, E. C.; Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. T. B. *Environ. Res.* **2004**, 94, 276.

<sup>13</sup> Gao H.; Shreeve, J. M. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7377.

<sup>14</sup> Himo, F.; Demko, Z. P.; Noddleman, L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9983.

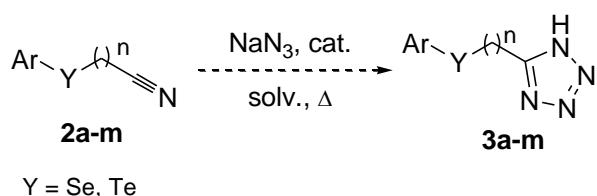
disponíveis. Uma vez vista a importância relacionada a esta classe de compostos devido a potencial aplicabilidade biológica, o presente trabalho visa:

i) Sintetizar séries inéditas de arilseleno e arilteluro alquilnitrilas **2a-m**, variando a presença, bem como o tipo de substituinte ligado à arila, além do tamanho do grupamento alquil ligado à nitrila, através de reação de substituição de cloro alquilnitrilas **1a-e** com ânions arilseleno ou feniltelurolatos, gerados *in situ* a partir de disselenetos de diarila ou ditelureto de difenila (Esquema 1).



**Esquema 1**

ii) Empregar as arilcalcogeno alquilnitrilas **2a-m** na síntese desta nova classe de compostos, os 5-arilseleno e 5-aryl teluroalquil-1*H*-tetrazóis **3a-m**, através de reações de cicloadição [2+3] (Esquema 2).



**Esquema 2**

De modo a facilitar a leitura, a presente dissertação está dividida da seguinte maneira: no Capítulo 2 apresenta-se uma breve revisão da literatura, abordando uma introdução sobre síntese de nitrilas contendo selênio ou telúrio em sua estrutura; em seguida são relatadas algumas metodologias que abordam reações de cicloadição [2+3] na síntese de tetrazóis substituídos na posição 5, partindo de diferentes nitrilas e azidas. Já no Capítulo 3 serão apontados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho, apresentando as respectivas considerações finais. No Capítulo 4, será descrita a parte experimental do trabalho e, por último, serão apresentados os espectros representativos dos compostos obtidos.

---

## **REVISÃO DA LITERATURA**

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura contempla de maneira específica as referências relacionadas com os estudos realizados neste trabalho. Dessa forma, inicialmente serão relatados alguns trabalhos relativos à incorporação de calcogênios em moléculas contendo o grupo ciano e/ou à aplicação destes compostos em síntese. Em seguida serão descritas metodologias que abordem a obtenção de diferentes moléculas contendo núcleo(s) tetrazólico(s) monossubstituído(s) na posição 5, bem como algumas considerações sobre o efeito farmacológico desta classe.

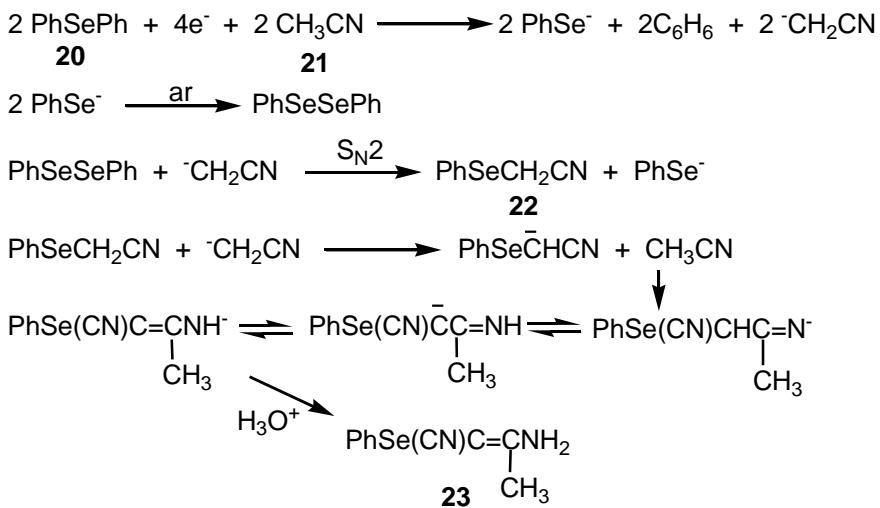
### 2.1 Síntese de Arilcalcogeno Alquilnitrilas

Nos últimos anos, compostos contendo organocalcogênios têm sido alvo de interesse em síntese orgânica não somente em virtude de sua quimio-, régio- e estereosseletividade frente à reações orgânicas, mas também devido à descoberta de suas aplicações industriais e propriedades farmacológicas. Assim, a incorporação de grupos organoselênio ou organotelúrio à moléculas que sejam precursores de heterociclos, em especial os nitrogenados, recebeu bastante atenção.

Em 1988, Degrand e colaboradores<sup>15</sup> publicavam um estudo sobre uma nova forma de redução de selenetos aromáticos **20**, via redução catódica em acetonitrila **21**, envolvendo a geração de cianometilfenil seleneto **22** como intermediário. Neste trabalho, a eletrólise em larga escala de seleneto de difenila **20** em acetonitrila gera espécies como  $\text{PhSe}^-$  e  $\text{Ph}^-$ , que protonadas pelo solvente e posteriormente oxidadas pelo ar geram o produto 1-fenilseleno-1-ciano-2-aminopreno **23** (Esquema 3).

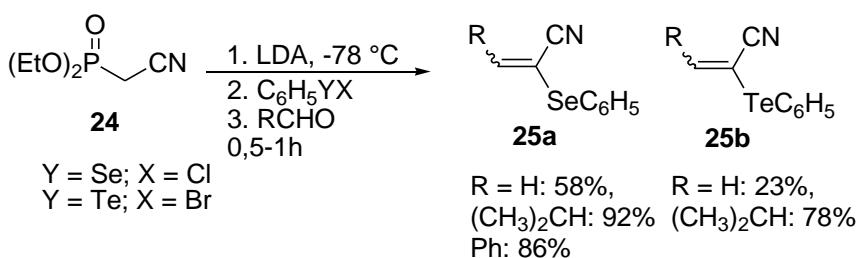
---

<sup>15</sup> Degrand, C.; Gautier, C.; Prest, R. J. *Eletroanal. Chem.* **1988**, 248, 381.



**Esquema 3**

Nesta mesma classe, compostos comumente sintetizados contendo átomos de selênio ou telúrio em sua estrutura em conjunto com o grupamento nitrila são bastante encontrados na forma de arilcalcogeno acrilonitrilas, como descrito por Silveira e colaboradores<sup>16</sup> na síntese de  $\alpha$ -fenilseleno ou  $\alpha$ -fenilteluroacrilonitrilas, precursores de  $\beta$ -amino- $\alpha$ -fenilselenonitrilas. Assim, cianometilfosfonato **24** foi primeiramente tratado com LDA gerando a espécie litiada, para reagir na sequência com brometo de benzenotelurenila ou cloreto de benzenoselenenila em THF, e após adição de aldeído aromático ou alifático, gerar os produtos funcionalizados com selênio **25a** ou telúrio **25b** (Esquema 4).



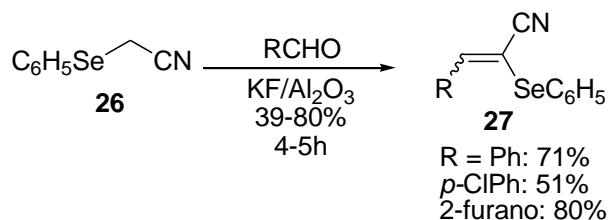
**Esquema 4**

Similarmente, Perin e colaboradores<sup>17</sup> descrevem a síntese de  $\alpha$ -fenilselenoacrilonitrilas **27** via reação de Knoevenagel, sob condições mais brandas

<sup>16</sup> Silveira, C. C.; Perin, G.; Braga, A. L.; Dabdoub, M. J.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 57, 5953.

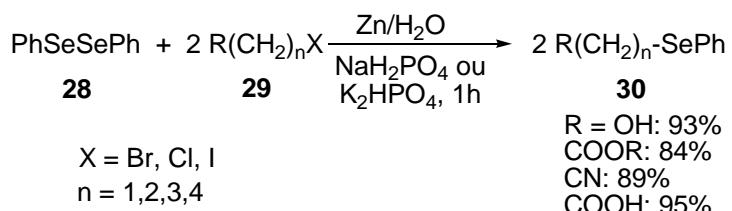
<sup>17</sup> Perin, G.; Jacob, R. G.; Botteselle, G. V.; Kublik, E. L.; Lenardão, E. J.; Cella, R.; Santos, P. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 857.

e em único passo, adicionando fenilselenoacetonitrilas **26** à aldeídos na presença de KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, sem uso de solvente, gerando as respectivas acrilonitrilas funcionalizadas com selênio **27** em bons rendimentos (Esquema 5).



**Esquema 5**

Uma maneira geral para obtenção de arilseleno alquiniltrilas é descrita por Bieber e colaboradores,<sup>18</sup> que partindo de disseleneto de difenila **28** e diferentes halogenos orgânicos funcionalizados **29** geram uma série de arilselenetos de alquila **30** em meio aquoso e sob catálise de zinco. A presença do metal gera radicais via transferência de único elétron (SET) e a reação se procede via substituição homolítica bimolecular (S<sub>H2</sub>), para gerar os produtos desejados com rendimentos satisfatórios em aproximadamente 1 hora (Esquema 6).



**Esquema 6**

## 2.2 Síntese de 1*H*-tetrazóis-5-substituídos

De acordo com a literatura, alguns compostos derivados do tetrazol 5-substituído são conhecidos por possuírem atividade antifúngica.<sup>19</sup> A pesquisa e desenvolvimento de agentes antimicrobianos eficazes representa um importante avanço, não só no controle de infecções mais graves, mas também na prevenção e

<sup>18</sup> Bieber, L. W.; Sá, A. C. P. F.; Menezes, P. H.; Gonçalves, S. M. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4597.

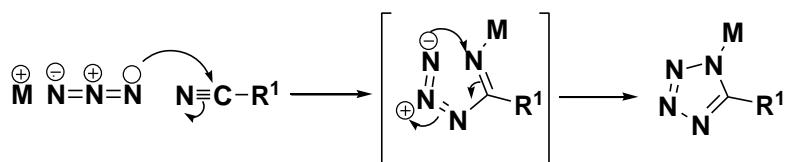
<sup>19</sup> Siles, R.; Kawasaki, Y.; Ross, P.; Freire, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 5305.

tratamento de algumas complicações infecciosas, que foram uma das principais causas de morbidade e mortalidade em indivíduos imunocomprometidos.<sup>20</sup>

Tetrazóis substituídos na posição 5 podem ser preparados de diversas maneiras, sendo que o método mais direto se procede via cicloadição [2+3] de nitrilas e azidas. Contudo, evidências na literatura apontam grandes diferenças de acordo com a espécie de azida utilizada.

Quando azidas orgânicas são usadas como dipolo, somente algumas nitrilas altamente ativadas são dipolarófilos competentes para participar da reação.<sup>21</sup> Nesses casos a reação é regiosseletiva e somente o produto de 1-alquilação é observado.<sup>22</sup> Já quando se emprega sais de azida, os tetrazóis são obtidos mais facilmente e a partir de uma grande variedade de nitrilas, além de vários tipos de complexos metálicos poderem ser empregados como fonte de azida.<sup>23</sup>

Considerando a reação entre um sal de azida e uma nitrila orgânica, em 1958 foi primeiramente proposto por Finnegan e colaboradores que a reação se procedia em dois passos, sendo que o primeiro consistia no ataque nucleofílico da azida à nitrila e formação do intermediário iminoazida, seguido de rearranjo de cargas e ciclização com formação do anel (Esquema 7).<sup>24a</sup>



**Esquema 7**

Um novo mecanismo foi proposto mais recentemente e afirma que as ligações são formadas e rearranjadas de maneira simultânea, procedendo via mecanismo concertado (Esquema 8).<sup>23b</sup>

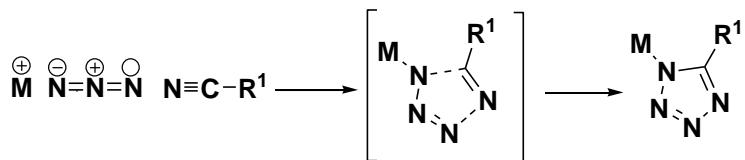
<sup>20</sup> Turan-Zitouni, G.; Kaplanciki, Z. A.; Yildiz, M. T.; Chevallet, P.; Kaya, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 607.

<sup>21</sup> (a) Klaubert, D. H.; Sellstedt, J. H.; Guinasso, C. J.; Bell, S. C.; Capetola, R. J. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 748; (b) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2110; (c) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2113.

<sup>22</sup> Carpenter, W. R. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2085.

<sup>23</sup> (a) Wittenberger, S. J.; Donner, B. G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4139; (b) Curran, D. P.; Hadida, S.; Kim, S.-Y. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8997; (c) Huff, B. E.; Staszak, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8011; (d) Kumar, A.; Narayanan, R; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4462.

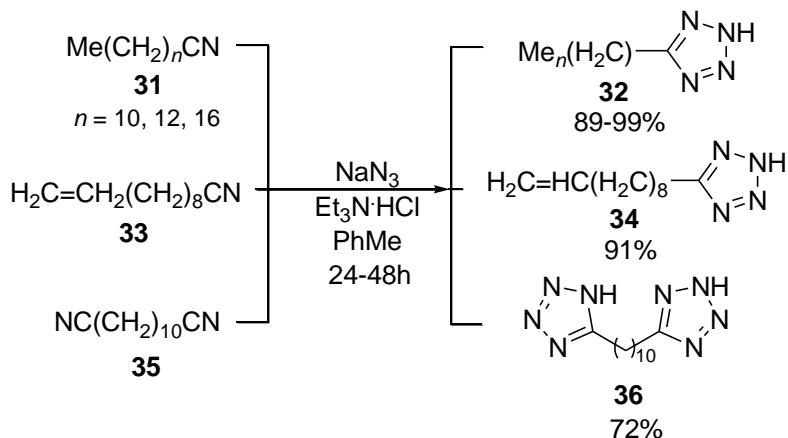
<sup>24</sup> (a) Finnegan W. G., Henry R. A., and Lofquist R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3911. (b) Ostrovskii, V. A.; Poplavskii, V. S.; Koldobskii, G. I.; Erusalimskii, G. B. *Khim. Geterosikl. Soedin.* **1992**, 9, 1219.



**Esquema 8**

Os procedimentos descritos na literatura acerca dos métodos de síntese de tetrazóis se dividem basicamente em três categorias principais: aqueles que são executados em meio ácido (Brønsted), aqueles que fazem uso de estanho ou de azidas de silício e aqueles que utilizam ácidos de Lewis.

Reações envolvendo meio ácido foram descritas por Furmeier e colaboradores<sup>25</sup> na síntese de tetrazóis **32** e **34** e bistetrazóis **36**, partindo de azida de sódio, nitrilas insaturadas **33** e dinitrilas **35**, sendo algumas derivadas de ácidos graxos de ocorrência natural **31**. Usando tolueno como solvente e Et<sub>3</sub>N·HCl em quantidade proporcional à azida de sódio, os respectivos produtos foram obtidos com rendimentos bons, e com tempo reacional de 24- 48h (Esquema 9).



**Esquema 9**

Diversos autores citam o uso de um sistema envolvendo o uso de sais de ácido hidrazóico para converter mono e dinitrilas aromáticas funcionalmente substituídas **37**<sup>26</sup> nitrilas heterocíclicas **39**<sup>27</sup> e tiocianatos benzílicos **41**<sup>28</sup> aos

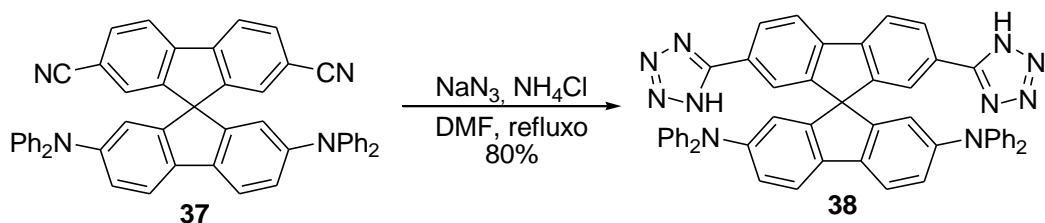
<sup>25</sup> Furmeier, S.; Metzger, J. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 885.

<sup>26</sup> Chien, Y.-Y.; Wong, K.-T.; Chou, P.-t.; Cheng, Y.-M. *Chem. Commun.* **2002**, 23, 2874.

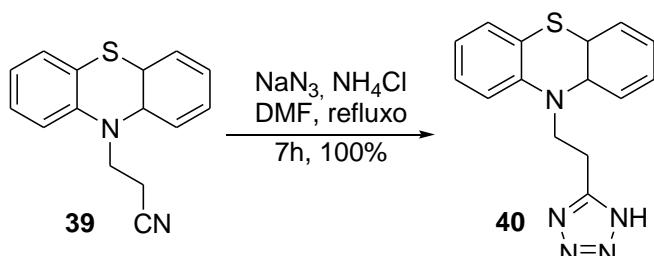
<sup>27</sup> (a) Rajasekaran, A.; Thampi, P. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 273; (b) Upadhyaya, R. S.; Sinha, N., Kishore, N.; Chandra, R.; Arora, S.K. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2225.

<sup>28</sup> Welz, R.; Muller, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 795.

correspondentes tetrazóis **38**, **40** e **42**, com bons rendimentos (Esquemas 10, 11 e 12, respectivamente).

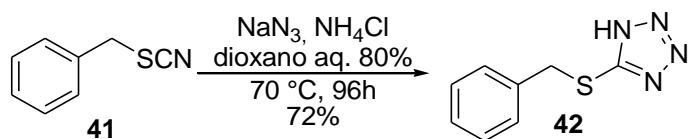


**Esquema 10**



**Esquema 11**

Quando a reação com tiocianato benzílico se procedeu em dioxano aquoso em substituição ao DMF, o tempo reacional aumentou significativamente (Esquema 12). O tetrazol funcionalizado com organoenoxyfro **42** se mostrou bastante útil na síntese de Ácidos Ribonucléicos (ARN), uma vez que os estudos descritos por este mesmo grupo<sup>26</sup> demonstraram que a aplicação do 5-benzilmercapto-1*H*-tetrazol **42** acarretou na redução no tempo de acoplamento, bem como diminuição nas quantidades de monômeros e ativadores necessários à síntese de ARN, em comparação com métodos clássicos.



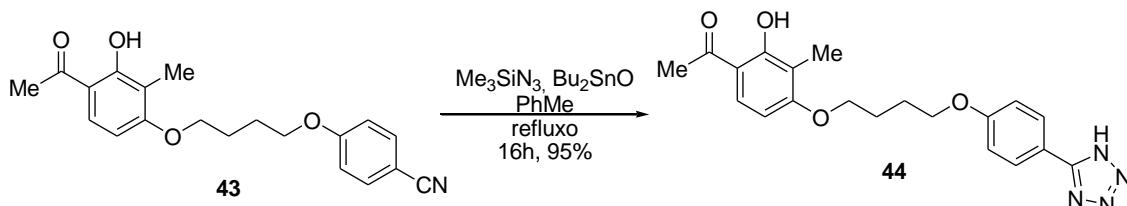
**Esquema 12**

Pode-se notar que reações envolvendo nitrilas e azidas inorgânicas podem ser aplicadas na obtenção de diversos tetrazóis funcionalizados na posição 5, sem afetar outras porções sensíveis da molécula.

Rotas sintéticas que usam nitrilas e sais de azida em meio ácido como reação universal para gerar tetrazóis 5-substituídos apresentam alguns inconvenientes, apesar das diversas vantagens apresentadas. Em geral, temperaturas bastante altas

(110-160 °C), tempos reacionais muito longos (em alguns casos, 80-90 horas para a reação se completar) e principalmente levam à formação de ácido hidrazóico, que é bastante volátil e tóxico, além de ser altamente explosivo.

Assim, Pinkerton e colaboradores<sup>29</sup> descreveram uma síntese análoga para obtenção de feniltetrazolilacetofenonas **44**, que são compostos potencialmente ativos no tratamento de esquizofrenia. A nitrila polifuncionalizada **43** foi convertida com 95% de rendimento ao composto **44** após sofrer reação de cicloadição com  $\text{TMNS}_3$  sob catálise de estanho, livre de meio ácido (Esquema 13). O emprego da trimetilsililazida se mostrou vantajoso devido sua melhor solubilização em solventes orgânicos como o tolueno e, apesar das condições agressivas, outros grupos sensíveis presentes na molécula permaneceram preservados.



**Esquema 13**

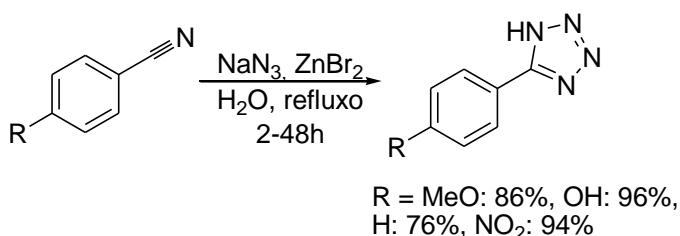
A síntese de tetrazóis mediada por estanho e com azida de silício, embora mais vantajosa que as reações realizadas em meio ácido, também apresenta algumas desvantagens, tais como o emprego de metais de razoável toxicidade e reagentes mais caros.

Na classe de reações envolvendo o uso de ácidos de Lewis para obter tetrazóis 5-substituídos, Sharpless e colaboradores<sup>30</sup> publicaram uma metodologia bastante simples, partindo de nitrilas heterocíclicas, aromáticas e funcionalizadas, que reagem de maneira segura com ácidos de Lewis como  $\text{ZnCl}_2$  ou  $\text{ZnBr}_2$ . A mudança significativa no procedimento foi a substituição de solventes orgânicos por meio aquoso, levando aos produtos esperados com rendimentos variando de bons à excelentes e, principalmente, com mínima formação de ácido hidrazóico - somente

<sup>29</sup> Pinkerton, A. B.; Vernier, J.-M.; Schaffhauser, H.; Rowe, B. A.; Campbell, U. C.; Rodriguez, D. E.; Lorrain, D. S.; Baccei, C. S.; Daggett, L. P.; Bristow, L. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4595.

<sup>30</sup> Sharpless, K. B.; Demko, Z. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7945.

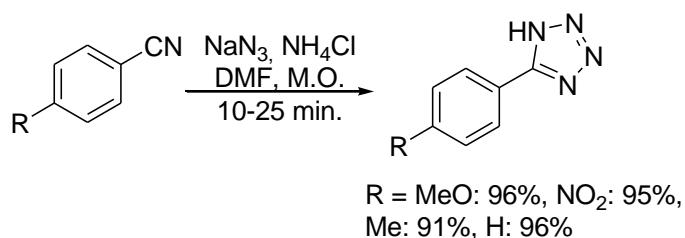
quando a reação foi feita em escala molar detectou-se pequena liberação de  $\text{HN}_3$  - (Esquema 14).



**Esquema 14**

Posteriormente, Sharpless e col.<sup>14</sup> continuaram desenvolvendo investigações teóricas acerca do mecanismo e comprovaram que o fator dominante para a catálise da reação é a coordenação do zinco à nitrila. Experimentos mostram que essa coordenação reduz substancialmente a barreira para o ataque nucleofílico pela azida. Assim, sais de zinco vieram a ser utilizados como catalisadores de grande efetividade na síntese de diversos tetrazóis.<sup>31</sup>

Na mesma linha da química de compostos heterocíclicos como os tetrazóis, um campo novo e excepcionalmente promissor envolve o estudo das respectivas sínteses sob irradiação de micro-ondas.<sup>32</sup> Pesquisadores como Alterman e Hallberg mostraram que as mesmas reações de nitrilas com azida de sódio em DMF podem ser feitas sob irradiação de micro-ondas e os tetrazóis 5-substituídos são gerados com rendimentos altos, com a vantagem de ter o tempo reacional reduzido de 1-2 ordens de magnitude quando comparado com os procedimentos sob aquecimento convencional (Esquema 15).<sup>33</sup>



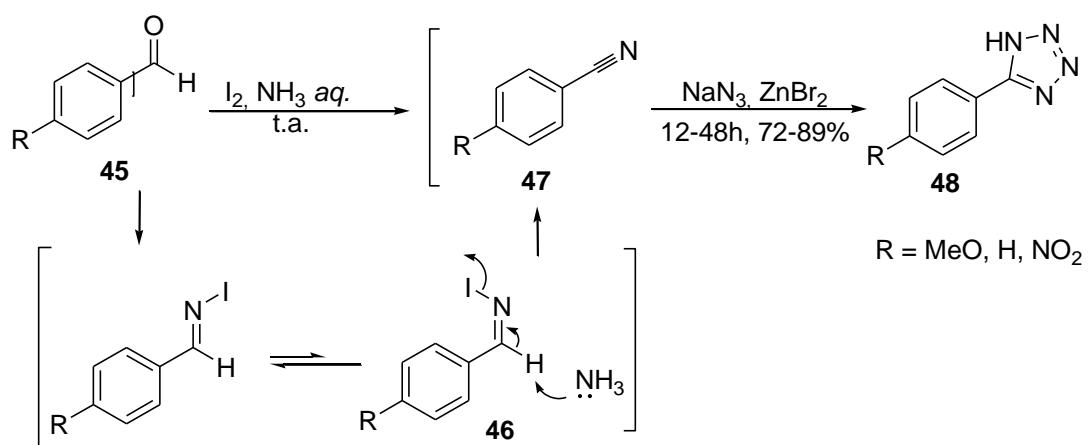
**Esquema 15**

<sup>31</sup> Tsarevsky, N. V.; Bernaerts, K. V.; Dufour, B.; Du Prez, F. E.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2004**, *37*, 9308.

<sup>32</sup> Xu, Y.; Guo, Q.-X. *Heterocycles* **2004**, *63*, 903.

<sup>33</sup> Alterman, M.; Hallberg, A. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7984.

Estudos alternativos foram realizados envolvendo a conversão direta de aldeídos a tetrazóis, sem necessidade de isolamento da nitrila intermediária.<sup>34</sup> Assim, uma variedade de aldeídos **45** foram submetidos à reação com iodo em solução de amônia, à temperatura ambiente, gerando a *N*-iodoaldimina intermediária **46** que após eliminação de HI gera a nitrila **47**. Em seguida ocorre a adição de azida de sódio e do catalisador de zinco, e a reação é aquecida ao refluxo para que as nitrilas **47** sejam convertidas aos respectivos tetrazóis **48**. Estas reações *tandem* foram conduzidas em único passo reacional, em meio aquoso e com bons rendimentos (Esquema 16).



<sup>34</sup> Shie, J. -J.; Fang, J. -M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1158.

---

## **APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

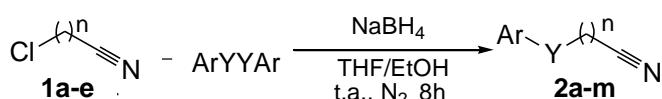
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A partir de agora serão apresentados os resultados obtidos durante o desenvolvimento do presente trabalho de pesquisa, que compreende a descrição dos compostos sintetizados e a discussão acerca das otimizações de condições reacionais. A identificação dos compostos foi feita por ressonância magnética nuclear (RMN)  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e espectrometria de massas (EM-ID).

Neste Capítulo será descrita primeiramente a obtenção de diversas arilcalcogeno alquilnitrilas **2** via substituição nucleofílica de halogeno alquilnitrilas **1** por íons calcogenolato. Na sequência será detalhada a obtenção, purificação e caracterização de 5-arseleno e 5-arilteluroalquil- $1\text{H}$ -tetrazóis **3** através de reações de cicloadição entre as nitrilas **2** com azida de sódio, sob catálise de zinco.

#### 3.1. Síntese de Arilcalcogeno Alquilnitrilas

Inicialmente foram sintetizadas as nitrilas orgânicas funcionalizadas com selênio ou telúrio em sua estrutura (Esquema 17). Para isso, utilizou-se uma série de halogeno alquilnitrilas **1a-e** obtidas comercialmente e, com base no método descrito por Huang e colaboradores,<sup>35</sup> realizou-se a reação de substituição nucleofílica do átomo de halogênio pelos ânions arseleno ou feniltelurolato. Esses ânions foram gerados *in situ* a partir da reação entre disselenetos de diarila ou ditelureto de difenila com o agente redutor  $\text{NaBH}_4$ , na presença de uma mistura de solventes 3:1 etanol/THF.

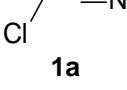
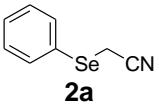
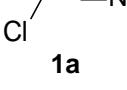
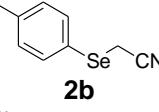
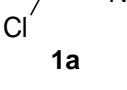
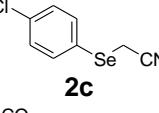
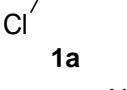
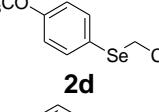
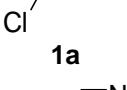
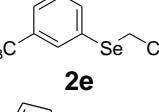
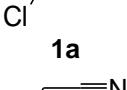
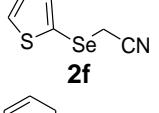
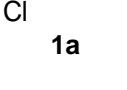
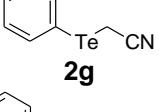
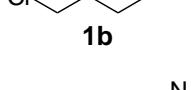
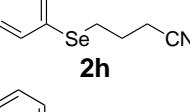
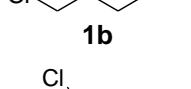
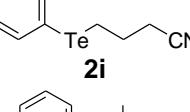
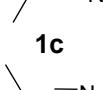
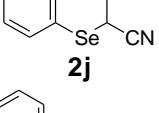
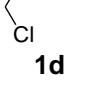
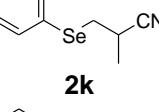
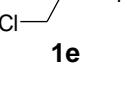
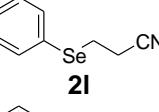
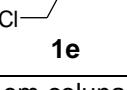
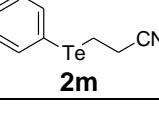


Esquema 17

A reação foi mantida sob agitação, com o uso de atmosfera inerte e à temperatura ambiente. Acompanhou-se a evolução reacional por CCD e notou-se que decorrido um tempo de 8 horas os matérias de partida haviam sido consumidos. As correspondentes arilcalcogeno alquilnitrilas **2a-m** foram extraídas com acetato de etila/água e purificadas por cromatografia em coluna, gerando os produtos com rendimentos isolados que variaram de 73 até 99% (Tabela 1).

<sup>35</sup> Huang, X.; Duan, D. –H. *Synlett* **1998**, 1191.

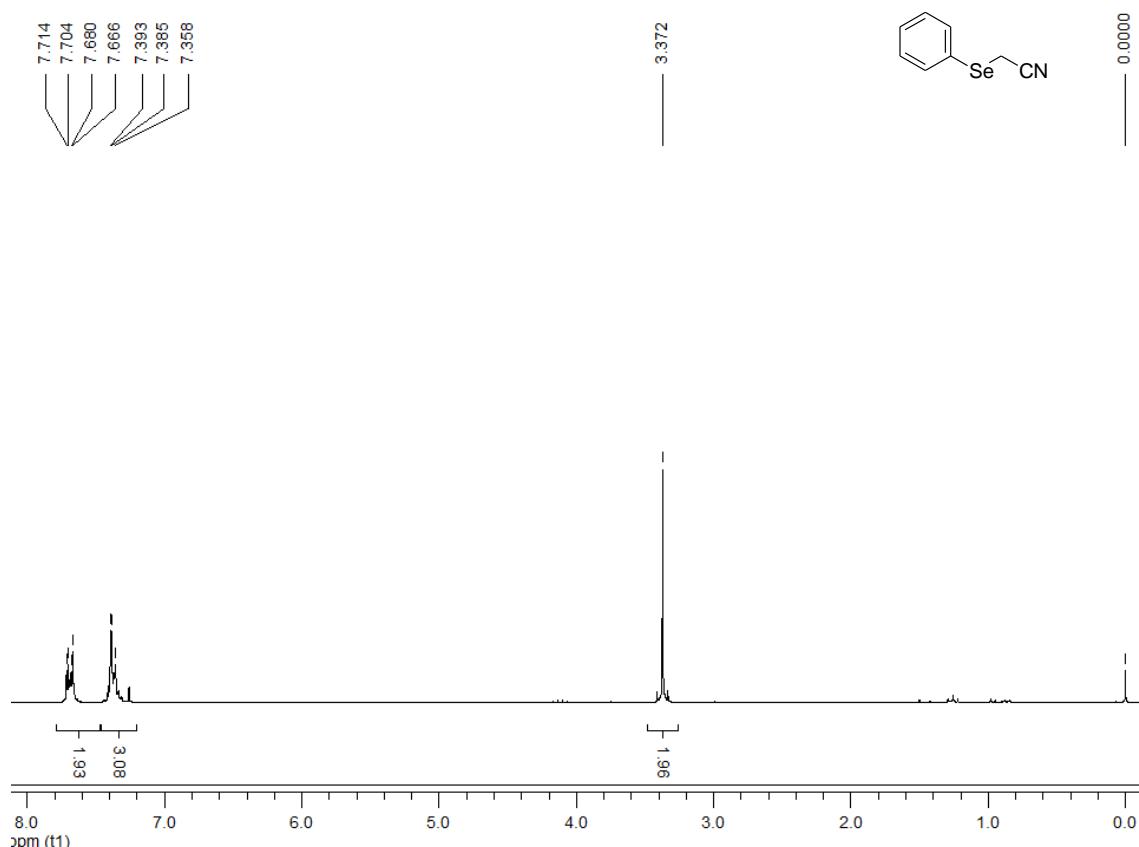
**Tabela 1:** Síntese de arilcalcogeno alquilnitrilas **2a-m**

Entrada	Nitrila	Produtos	Rend. (%) <sup>a</sup>
1			92
2			98
3			91
4			99
5			89
6			88
7			85
8			77
9			82
10			75
11			73
12			73
13			81

<sup>a</sup> Rendimento isolado em coluna cromatográfica.

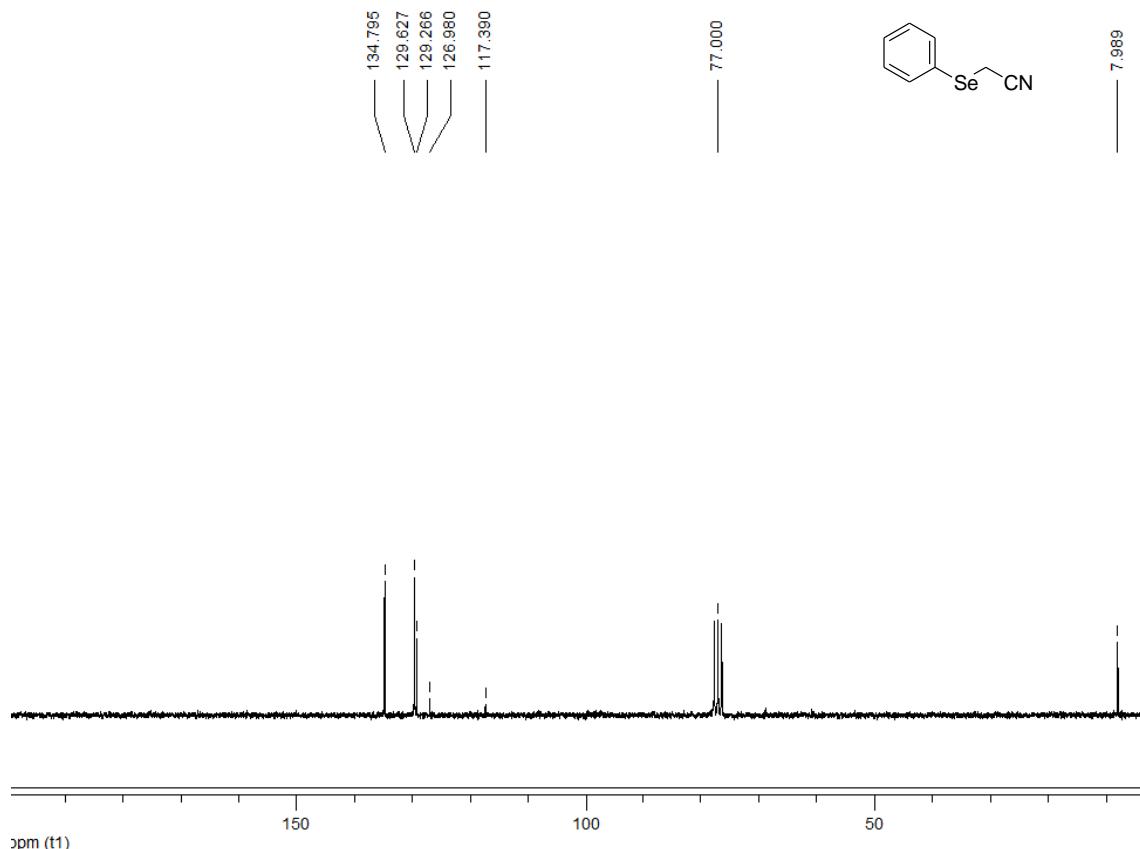
Após devidamente purificados, os compostos **2a-m** foram identificados por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Na Figura 5 está representado o espectro de RMN <sup>1</sup>H referente à nitrila **2a**, onde é possível observar dois multipletos, sendo o primeiro com δ = 7,71-7,66 ppm de integral relativa a dois hidrogênios aromáticos vizinhos ao carbono

ligado ao selênio, enquanto o segundo multiplet com  $\delta$  = 7,39-7,35 ppm é referente aos três hidrogênios aromáticos restantes. Os dois hidrogênios referentes ao metileno  $\alpha$  à nitrila aparecem como único sinal em  $\delta$  = 3,37 ppm.



**Figura 5: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz**

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2a** (Figura 6) é possível observar os sinais referentes aos seis carbonos aromáticos em quatro deslocamentos:  $\delta$  = 134,79; 129,62; 129,26 e 126,98 ppm. Já em  $\delta$  = 117,39 ppm aparece o sinal referente ao carbono da nitrila, enquanto o carbono do metileno vizinho aparece em campo alto com  $\delta$  = 7,98 ppm.



**Figura 6: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz**

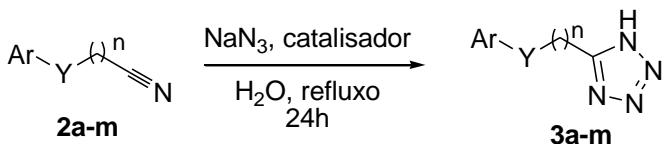
### 3.2. Síntese de 5-arylcalcogenoalquil-1*H*-tetrazóis

Após as seleno e teluronitrilas **2** terem sido sintetizadas, isoladas e devidamente caracterizadas, seguiu-se para a etapa de testes das condições reacionais, visando encontrar a metodologia mais adequada para o preparo de uma nova classe de compostos, os 5-arylcalcogenoalquil-1*H*-tetrazóis **3**, de maneira eficiente e com altos rendimentos.

Após breve pesquisa na literatura e tendo em vista a grande quantidade de procedimentos disponíveis para a síntese de tetrazóis funcionalizados, buscou-se procedimentos que evitassem a liberação de  $\text{HN}_3$  durante a reação, desconsiderando métodos que utilizassem meio ácido, principalmente baseados no emprego de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ou  $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ .

Inicialmente testou-se a reação de cicloadição partindo da fenilselenoacetonitrila **2a** em conjunto com diversos catalisadores, variando também o solvente empregado e as fontes de azidas.

Nos primeiros experimentos foram testadas algumas variações da metodologia descrita por Yamamoto e colaboradores,<sup>36</sup> uma vez que o grupo de pesquisa já desenvolve metodologias envolvendo catalisadores de cobre (Esquema 18).



## **Esquema 18**

Assim, misturou-se o composto **2a**,  $\text{TMSN}_3$  e CuO (5 mol%) em meio aquoso sobre refluxo e, mesmo após 24 horas, identificou-se somente a formação de traços do produto **3a** (Tabela 2, entrada 1). Como a azida de sódio apresenta grande solubilidade em meio aquoso, repetiu-se as mesmas condições reacionais descritas acima, substituindo apenas a  $\text{TMSN}_3$  por  $\text{NaN}_3$ , porém o resultado obtido foi de apenas 42% de rendimento (Tabela 2, entrada 2).

Uma vez que este método não gerou os resultados esperados, decidiu-se empregar uma mistura DMF/MeOH 1/9 e TMSN<sub>3</sub>, mantendo CuO (5 mol%) como catalisador e aquecendo a mistura reacional até 100 °C. Após 24 horas de reação o produto **3a** foi isolado com rendimento de 52% (Tabela 2, entrada 3). Em substituição à mistura DMF/MeOH testou-se glicerol com CuO (5 mol%) (Tabela 2, entrada 4) e com Cul (5 mol%) (Tabela 2, entrada 5), mantendo as demais condições, porém o rendimento diminuiu significativamente, para 12% e 42%, respectivamente.

Visando maior conversão do composto **2a** no tetrazol **3a**, utilizamos NaN<sub>3</sub> em 2 mL de DMF e I<sub>2</sub> (1 mol %) deixando a reação prosseguir sob aquecimento até atingir 120 °C.<sup>37</sup> Decorridas 24 horas, o produto 5-fenilselanilmetil-1*H*-tetrazol **3a** foi isolado com leve aumento no rendimento (Tabela 2, entrada 6).

Em seguida verificou-se, ao testar a metodologia descrita por Sharpless,<sup>30</sup> que a fenilselenoacetonitrila **2a**, ao reagir com azida de sódio, 1 equivalente de ZnBr<sub>2</sub> em 2 mL de H<sub>2</sub>O sob refluxo por 24 horas gerava o produto 5-fenilselanilmetil-1*H*-tetrazol **3a** com 82% de rendimento isolado (Tabela 2, entrada 7). Quando

<sup>36</sup> Yamamoto, Y.; Jin, T.; Kitahara, F.; Kamijo, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2824.

<sup>37</sup> Zhou, T.; Chen, Z.-C. *J. Chem. Research* **2004**, 6, 404.

submetida à irradiação de micro-ondas a reação não foi catalisada (Tabela 2, entrada 8). Ao utilizar quantidades menores de 1 equivalente do sal de zinco, a conversão final foi baixa (Tabela 2, entrada 9).

**Tabela 2:** Condições experimentais para síntese do tetrazol **3a**<sup>a</sup>

Entrada	Catalisador	Solventes	Azida	Temp. (°C)	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	CuO (5%)	H <sub>2</sub> O	TMSN <sub>3</sub>	100	traços
2	CuO (5%)	H <sub>2</sub> O	NaN <sub>3</sub>	100	42
3	CuO (5%)	DMF/MeOH	TMSN <sub>3</sub>	100	52
4	CuO (5%)	Glicerol	TMSN <sub>3</sub>	100	12
5	CuI (5%)	Glicerol	TMSN <sub>3</sub>	100	42
6	I <sub>2</sub> (1%)	DMF	NaN <sub>3</sub>	120	60
7	<b>ZnBr<sub>2</sub> 1 eq.</b>	<b>H<sub>2</sub>O</b>	<b>NaN<sub>3</sub></b>	<b>100</b>	<b>82</b>
8 <sup>c</sup>	ZnBr <sub>2</sub> 1 eq.	H <sub>2</sub> O	NaN <sub>3</sub>	100	42
9	ZnBr <sub>2</sub> 0,5 eq.	H <sub>2</sub> O	NaN <sub>3</sub>	100	35

<sup>a</sup> Fenilselenoacetonitrila **2a** (0,5 mmol), azida (0,5 mmol), tempo reacional de 24h.

<sup>b</sup> Rendimento isolado em coluna cromatográfica.

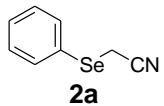
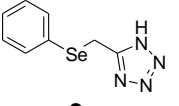
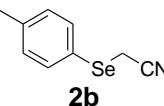
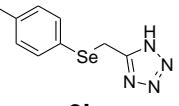
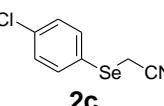
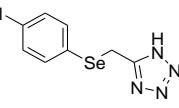
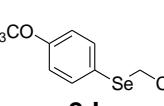
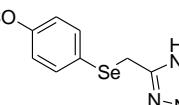
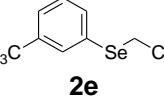
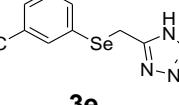
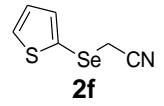
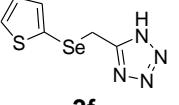
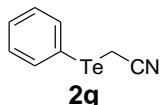
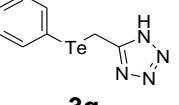
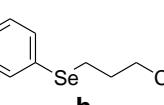
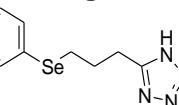
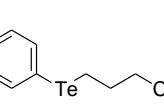
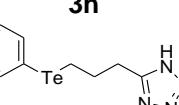
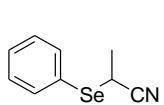
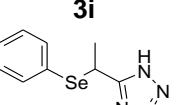
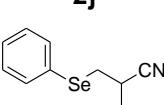
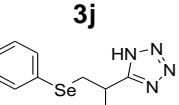
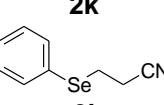
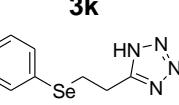
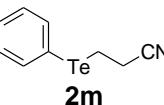
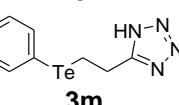
<sup>c</sup> Fenilselenoacetonitrila **2a** (0,5 mmol), azida (0,5 mmol), tempo reacional de 40 minutos sob irradiação de micro-ondas.

Satisfeitos com os resultados obtidos nas condições descritas na entrada 7 da Tabela 2, a saber, 0,5 mmol de NaN<sub>3</sub>, 0,5 mmol de fenilselenoacetonitrila **2a**, 0,5 mmol de ZnBr<sub>2</sub> em 2mL de H<sub>2</sub>O, sob temperatura de refluxo (100 °C) e atmosfera ambiente, por cerca de 24 horas, fixou-se esta metodologia para as reações de cicloadição entre azida de sódio e variações de nitrilas previamente sintetizadas **2b-m**. Os resultados acerca dos tetrazóis **3a-m** sintetizados são exibidos na Tabela 3.

Analizando a Tabela 3, é possível perceber que esta metodologia promove com eficiência a conversão de diversas arilcalcogeno alquilnitrilas em seus respectivos 1*H*-tetrazóis-5-substituídos. Quando se utilizou 2-(4-clorofenilselanil)acetonitrila **2c**, 2-(3-(trifluorometil)fenilselanil)acetonitrila **2e** e 2-(tiofen-2-ilselanil)acetonitrila **2f** as conversões foram levemente superiores quando comparados à 2-(fenilselanil)acetonitrila **2a** (Tabela 3, entradas 1 vs. 3, 5 e 6).

Rendimentos ligeiramente menores foram observados nas entradas 2 e 4 da Tabela 3, nas nitrilas contendo metila **2b** e metoxila **2d** ligadas na posição para do fenilseleneto. Também é possível observar que a presença do átomo de telúrio na molécula **2g** levou a um decréscimo na conversão em comparação com a mesma molécula contendo selênio **2a**.

**Tabela 3:** Tetrazóis **3a-m** sintetizados

Entrada	Substrato	Produto	Rend. (%) <sup>a</sup>
1			82
2			71
3			83
4			72
5			86
6			84
7			75
8			61
9			65
10			73
11			74
12			71
13			74

<sup>a</sup> Rendimentos dos produtos isolados em coluna cromatográfica.

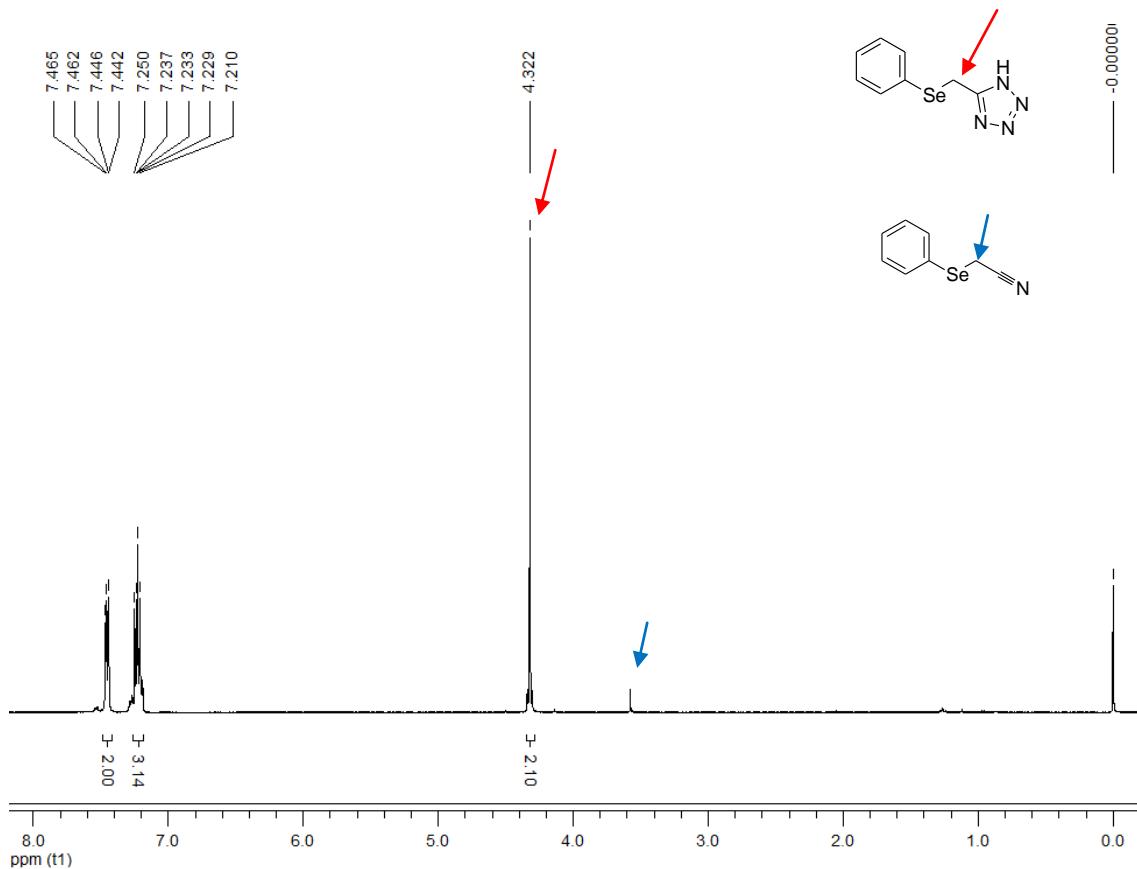
Curiosamente é observado o efeito inverso nas estradas 9 e 13 em comparação com 8 e 12 respectivamente, na Tabela 3, onde são obtidos maiores rendimentos de 5-(2-(feniltelanil)etil)-1*H*-tetrazol **3m** e de 5-(3-(feniltelanil)propil)-1*H*-tetrazol **3i** em comparação com seus análogos contendo selênio **3l** e **3h**, respectivamente.

Também foi possível observar que conforme o aumento da cadeia alquílica houve diminuição progressiva no rendimento (Tabela 3, entradas 1,12 e 8 para moléculas contendo selênio; 7, 13 e 9 para moléculas contendo telúrio).

Após serem isolados, os 5-(arilcalcogenoalquil)-1*H*-tetrazóis **3a-m** obtidos tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 e, adicionalmente, foram realizadas análises de espectrometria de massas, cujos dados confirmaram as estruturas propostas. A título de exemplo, serão discutidas as análises referentes ao composto **3a**.

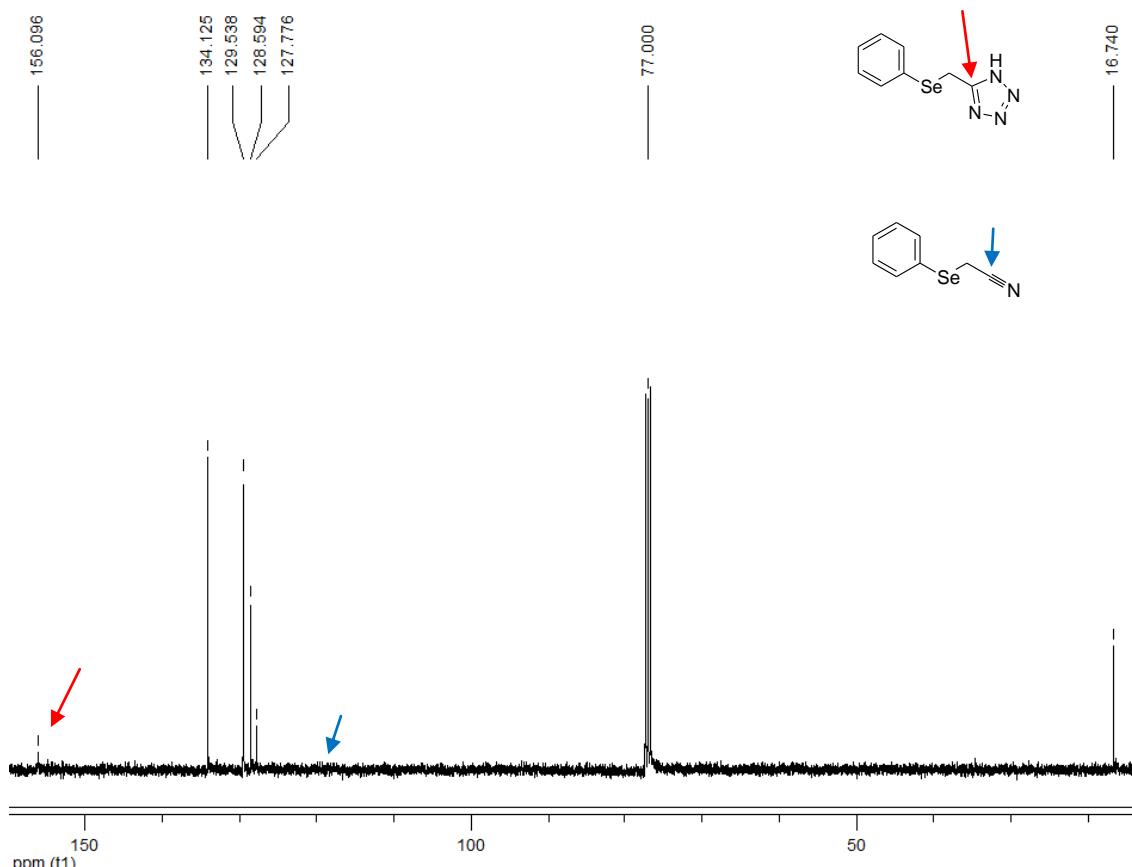
Nestes compostos tetrazólicos é de se esperar no espectro de RMN <sup>1</sup>H um sinal referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio, porém este sinal dificilmente é observado, devido ao equilíbrio entre a formação de tautômeros, mas principalmente por ser um hidrogênio de troca rápida, sendo de difícil detecção. Assim, a análise deve ser comparativa quando aos materiais de partida, neste caso a nitrila **2a**.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 7), podemos observar entre 7,5 e 7,4 ppm a presença de um multiplet referente aos hidrogênios aromáticos vizinhos ao carbono aromático ligado ao selênio; um segundo multiplet é observado de 7,3 a 7,2 ppm, referente aos 3 hidrogênios aromáticos restantes e, por fim, um singlet em 4,3 ppm referente aos dois hidrogênios metilênicos vizinhos ao tetrazol - muito mais desblindados quando em comparação com os hidrogênios metilênicos da nitrila que possuem δ = 3,4ppm.



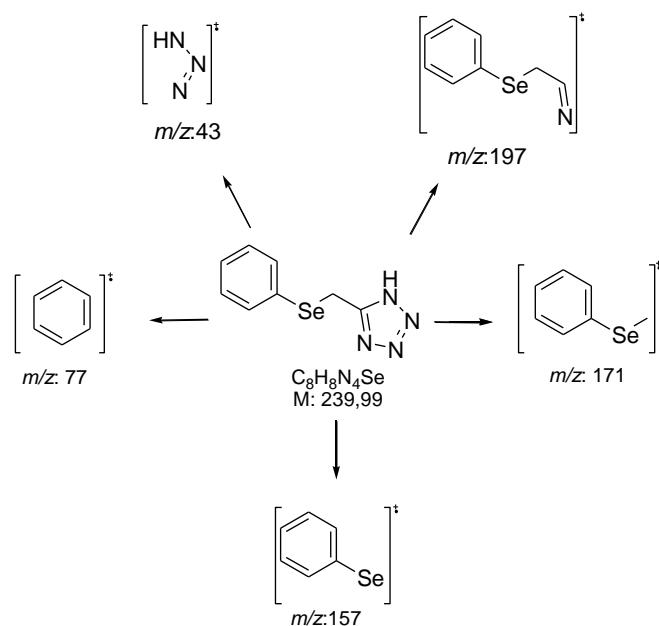
**Figura 7: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 3a em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.**

O mesmo ocorre no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** (Figura 8). Pode-se observar o sinal do carbono desblindado que compõe o núcleo tetrazólico em  $\delta = 156,1$  ppm - o mesmo átomo que na forma ligada triplamente ao nitrogênio no material de partida apresentava deslocamento de 117,4 ppm. Em seguida, em  $\delta = 134,1$ ; 129,5; 128,6 e 127,7 ppm estão os sinais referentes aos seis carbonos aromáticos da molécula, que pela equivalência das vizinhanças se apresentam em apenas quatro sinais. Já em campo alto encontra-se o sinal referente ao carbono metilênico, com  $\delta = 16,7$  ppm.

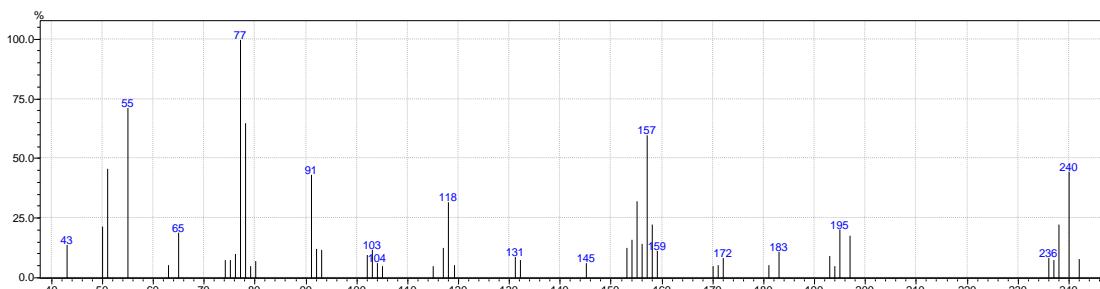


**Figura 8: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz**

No espectro de massas do composto **3a** (Figura 9) nota-se o íon molecular  $\text{M}^+$  240 com intensidade de 49%. Pela fragmentação proposta no Esquema 19 pode-se verificar as fragmentações do anel tetrazólico com  $m/z$  197 e intensidade de 25% e pela perda do anel tetrazólico observa-se o fragmento  $m/z$  170 de intensidade 10%, enquanto o fragmento  $m/z$  157 de intensidade 57% confirma a presença do seleneto de fenila na molécula. O fragmento  $m/z$  77 de intensidade 100%, que também é o pico base, mostra a presença do anel aromático na molécula.

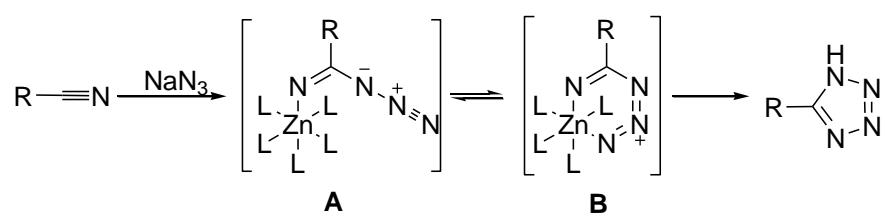


**Esquema 19**



**Figura 9: Espectro de MS do composto 5-(fenilselanilmetil)-1*H*-tetrazol 3a.**

A reação de formação dos tetrazóis se procedeu via cicloadição de azidas à nitrilas tanto ativadas quanto desativadas, sendo catalisada por zinco como ácido de Lewis. Acredita-se que o fator determinante na catálise reacional seja a coordenação da nitrila ao zinco, como descrito no trabalho publicado por Sharpless e colaboradores,<sup>14</sup> havendo a possibilidade de formação dos intermediários **A** ou **B** durante a reação (Esquema 20).



**Esquema 20**

---

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Estudos sobre a síntese e caracterização de uma série inédita de 5-arylcalcogenoalquil-1*H*-tetrazóis funcionalizados com selênio ou telúrio, até agora não explorados, foram descritos com sucesso.

Do ponto de vista sintético, destaca-se que a síntese tanto dos precursores arilcalcogeno alquilnitrilas quanto dos tetrazóis contendo selênio ou telúrio se procede sob condições brandas, fornecendo os produtos com bons rendimentos, utilizando uma rota sintética bastante simples e reagentes de custo razoavelmente baixo, atingindo com satisfação os objetivos propostos nesta pesquisa.

Apesar de as metodologias utilizadas na síntese dos compostos em questão já serem descritas, estudos biológicos das moléculas inéditas torna este trabalho especialmente importante. Assim esta classe de compostos está sendo estudada pelo grupo de pesquisa da professora Lucielli Savegnago para avaliação da atividade antifúngica e antioxidante e os resultados iniciais são bastante promissores, deixando em perspectiva a ampliação destes estudos e outras atuações em sistemas biológicos.

---

## **PARTE EXPERIMENTAL**

## **5. PARTE EXPERIMENTAL**

### **5.1 Materiais e Métodos**

#### **5.1.1 Reagentes e Solventes**

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.<sup>38</sup> Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes hexano/acetato de etila. Utilizou-se placas de cromatografia em camada delgada comerciais, de Sílica G/UV<sub>254</sub> (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação luz ultravioleta, cuba de iodo e solução ácida de vanilina.

#### **5.1.2 Aparelhos Utilizados**

##### **5.1.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram registrados em dois Espectrômetros: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para <sup>1</sup>H e 50,32 MHz para <sup>13</sup>C e BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para <sup>1</sup>H e 100,61 MHz para <sup>13</sup>C, realizados no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – Lab RMN do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) e foram obtidos em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>) ou clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As multiplicidades são descritas como s = singuleto, sl = singuleto largo, d = dubleto, td = triplo de dubletos, t = triplo, q = quarteto, quint. = quinteto, m = multiplo, o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

---

<sup>38</sup> Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Ed. Pergamon Press: New York, 1996.

### **5.1.2.2 Espectrometria de Massas**

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos a partir de um aparelho de espectroscopia de massa por impacto eletrônico de marca Shimadzu – modelo QP 2010, da Central Analítica do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da Universidade Federal de Pelotas.

## **5.2 Procedimentos Experimentais Sintéticos**

### **5.2.1. Síntese das arilcalcogenoalquilonitrilas 2a-m.**

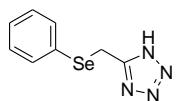
Em um balão de duas bocas munido de agitação magnética e sob atmosfera de N<sub>2</sub> adicionou-se o dicalcogeneto de diarila (1 mmol), THF (3 mL) e EtOH (15 mL), ambos solventes p.a., e em pequenas porções adicionou-se o NaBH<sub>4</sub> (3 mmol). Após a clivagem do dicalcogeneto de diarila (nota-se descoramento da solução), resfriou-se o sistema à 0 °C e adicionou-se gota a gota uma solução da halogeno alquilonitrila **1** (2 mmol) diluída em 2mL de THF. Após a adição, retirou-se o banho de gelo e acompanhou-se a evolução da reação por CCD, usando uma mistura de solventes hexano/AcOEt 10% como eluente. Decorridas 8 horas, adicionou-se água destilada (25 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (3x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub> e concentradas sob vácuo, gerando as nitrilas **2** na forma de óleos amarelados ou avermelhados. A purificação foi feita em cromatografia em coluna de sílica gel, usando gradientes de hexano/AcOEt 5-10 % como eluente, fornecendo os produtos puros na forma de óleos incolores ou levemente amarelados.

### **5.2.2. Síntese dos 5-Arilcalcogenoalquil-1*H*-Tetrazóis 3a-m**

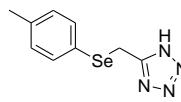
Em um balão de 25 mL, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se a arilcalcogeno alquilonitrila **2** (0,5 mmol), azida de sódio (NaN<sub>3</sub>, 0,033 g, 0,55 mmol) e brometo de zinco (ZnBr<sub>2</sub>, 0,113 g, 0,5 mmol) em 2 mL de água. Refluxou-se a mistura reacional à aproximadamente 100 °C e acompanhou-se a conversão através de CCD, com mistura de solventes hexano/AcOEt 50% como eluente. A agitação deve ser vigorosa para que haja interação entre as fases.

Decorrido o tempo de 24 horas, adicionou-se HCl (2 M, 3 mL) e AcOEt (15 mL), e deixou-se sob agitação até que todo sólido fosse dissolvido, ou até a fase aquosa atingir pH 1. Isolou-se a fase orgânica e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (2x 15 mL). O extrato combinado das fases orgânicas foi seco com MgSO<sub>4</sub> e concentrado sob vácuo. A purificação foi feita via cromatografia em coluna de sílica gel, usando gradientes de hexano/AcOEt 70-90% na maioria dos casos. Na purificação dos compostos **3b**, **3d** e **3f** utilizou-se de recristalização em hexano/AcOEt 20% (solubilização à quente). Os respectivos tetrazóis **3a-m** quando puros se apresentam na forma de sólidos brancos ou levemente coloridos. Os espectros de RMN foram confeccionados em CDCl<sub>3</sub> quando os compostos se apresentaram solúveis neste meio; caso contrário as amostras foram solubilizadas em DMSO-d<sub>6</sub> e a análise foi feita normalmente.

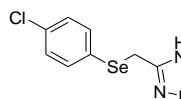
### 5.3 Dados espectrais de RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C e EM



**5-(fenilselanylmetil)-1H-tetrazol (3a):** Rend.: 0,097g (81%); sólido branco; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,47-7,44 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 3H), 4,3 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156,1; 134,1; 129,5; 128,6; 127,7; 16,7; MS: m/z (int. rel.) 242 (M<sup>+</sup> + 2; 10), 240 (M<sup>+</sup>, 57), 170 (10), 157 (57), 77 (100).

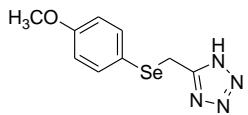


**5-(p-tolylselanylmetil)-1H-tetrazol (3b):** Rend.: 0,095g (75%); sólido branco; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,52-7,09 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 2,27 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 170,9; 136,2; 130,1; 129,9; 129,7; 20,5; 16,2. MS: m/z (int. rel.) 254 (M<sup>+</sup>, 36), 171 (23), 132 (23), 91 (100).

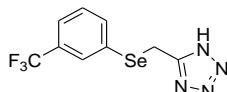


**5-[(4-clorofenylselanyl)metyl]-1H-tetrazol (3c):** Rend.: 0,113g (83%); sólido branco; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,49 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,4Hz, 2H), 4,43 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 164,4; 133,9; 132,34;

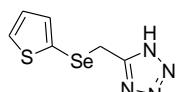
128,9; 127,2; 16,1. MS: *m/z* (int. rel.) 275,9 ( $M^+ + 2$ , 16), 273,9 ( $M^+$ , 38), 191(43), 156,0 (38), 112,0 (32), 55 (100).



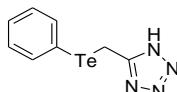
**5-[(4-metoxifenilselanil)metil]-1*H*-tetrazol (3d):** Rend.: 0,102g (76%); sólido branco;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 161,2; 159,0; 140,6; 134,9; 114,7; 54,9; 17,3. MS: *m/z* (int. rel.) 270 ( $M^+$ , 66), 187 (100), 185 (50) 108 (99).



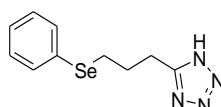
**5-[(3-(trifluorometil)fenilselanil)metil]-1*H*-tetrazol (3e):** Rend.: 0,131g (86%); sólido branco;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11,02 (sI, 1H), 7,7-7,31 (m, 4H), 4,37 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 156,4; 137,0; 131,6 (q, *J* = 32 Hz); 130,5 (q, *J* = 3,6 Hz); 129,8; 129,1; 125,1 (q, *J* = 3,6 Hz); 123,66 (q, *J* = 272 Hz); 16,90. MS: *m/z* (int. rel.) 307,9 ( $M^+$ , 22), 240 (12), 225 (18), 145 (26), 83 (5), 55 (100).



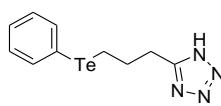
**5-[(tiofen-2-ilselanil)metil]-1*H*-tetrazol (3f):** Rend.: 0,103g (84%); sólido cinza claro;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 16,22 (sI, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,2Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 3,4Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 3,5Hz, 1H), 4,26 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 154,8; 136,7; 132,6; 128,3; 120,9; 19,6. MS: *m/z* (int. rel.) 245,9 ( $M^+$ , 60), 163(45), 98 (65), 84 (46), 55 (100).



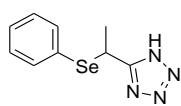
**5-(feniltelanilmetil)-1*H*-tetrazol (3g):** Rend.: 0,108g (75%); sólido amarelo pálido;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8,57-8,09 (m, 2H); 7,57-7,45 (m, 3H); 5,65 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 153,4; 133,6; 129,7; 128,4; 127,9; 13,9. MS: *m/z* (int. rel.) 287,9 ( $M^+ - 2$ , 8), 286 (16), 207 (29), 205 (27), 77 (100).



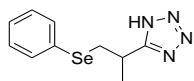
**5-[3-(fenilselanil)propil]-1*H*-tetrazol (3h):** Rend.: 0,089g (67%); óleo amarelo claro;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,5 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2H); 7,29-7,21 (m, 3H); 3,00 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 4H); 2,06 (quint.,  $J$  = 7,4 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 155,5; 131,3; 129,6; 129,0; 126,4; 27,4; 25,6; 22,7. MS:  $m/z$  (int. rel.) 268 ( $M^+$ , 21), 157 (20), 111 (100), 78 (28), 77 (37).



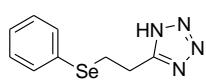
**5-[3-(feniltelanil)propil]-1*H*-tetrazol (3i):** Rend.: 0,102g (65%); sólido amarelo;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8,13-8,11 (m, 2H); 8,05 (sl, 1H); 7,50-7,45 (m, 3H); 3,71-3,58 (m, 2H); 2,44 (t,  $J$  = 8,2 Hz, 2H); 2,19 (quint.,  $J$  = 7,4 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 155,4; 133,2; 131,9; 130,2; 130,0; 117,9; 27,8; 22,0; 14,0. MS:  $m/z$  (int. rel.) 319 ( $M^+ + 1$ , 4), 317 ( $M^+ - 1$ , 4), 284 (15), 242 (15), 207 (26), 155 (44), 77 (100).



**5-[1-(fenilselanil)etil]-1*H*-tetrazol (3j):** Rend.: 0,093g (73%); sólido amarelo pálido;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,54 (sl, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 3H), 4,87 (q,  $J$  = 7,0Hz, 1H), 1,75 (d,  $J$  = 7,0Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 173,8; 134,6; 133,6; 129,1; 128,7; 27,4; 19,7. MS:  $m/z$  (int. rel.) 253,9 ( $M^+$ , 47), 1557 (61), 118 (41), 78 (100), 69 (90).

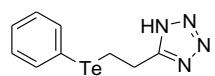


**5-[1-(fenilselanil)propan-2-il]-1*H*-tetrazol (3k):** Rend.: 0,098g (74%); sólido amarelo pálido;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,47-7,27 (m, 5H), 3,47-3,34 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 1H), 1,41 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 169,9; 131,6; 129,4; 128,9; 126,6; 39,4, 31,8; 18,9. MS:  $m/z$  (int. rel.) 267,9 ( $M^+$ , 51), 187 (27), 157 (47), 91 (100), 78 (38).



**5-[2-(fenilselanil)etil]-1*H*-tetrazol (3l):** Rend.: 0,095g (76%); sólido amarelo pálido;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,6-7,21 (m, 6H), 3,44 (t,  $J$  = 7,2Hz, 2H), 3,29 (t,  $J$  = 7,2Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 156,2; 134,2; 133,4;

129,4; 127,7; 24,8; 24,1. MS: *m/z* (int. rel.) 253,9 (M, 64), 173 (48), 157 (44), 91 (100), 78 (53), 77 (87).



**5-[2-(feniltelanil)etil]-1*H*-tetrazol (3m):** Rend.: 0,111g (74%); sólido amarelo;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8,15 (s, 1H); 7,82-7,81 (m, 2H); 7,56-7,50 (m, 3H); 4,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,74 (t, 7,2 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 153,6; 133,3; 129,9; 128,6; 128,1; 21,1; 14,2. MS: *m/z* (int. rel.) 303,9 (M<sup>+</sup>, 2,3), 207 (36), 154 (13), 97 (13), 77 (100).

---

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot.; Pipaud, A.; Chenault, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2105. (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6737. (c) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D. L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1034.
2. Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341.
3. (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53. (b) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. Em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, 1991.
4. Fischer, N.; Klapötke, T. M.; Stierstorfer, J.; Wiedemann, C. *Polyhedron* **2011**, *30*, 2374.
5. Singh, H.; Chawla, A. S.; Kapoor, V. K.; Paul, D.; Malhotra, R. K. *Prog. Med. Chem.* **1980**, *17*, 151.
6. (a) Masurek, A., P.; Osman, R. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 460; (b) Balabin, R. *J. Chem. Phys.* **2009**, *131*, 154307-1.
7. (a) Matta, C. F.; Arabi, A. A.; Weaver, D. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1868; (b) Herr, R., J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379.
8. (a) Dong, L.; Marakovits, J.; Hou, X.; Guo, C.; Greasley, S.; Dagostino, E.; Ferre, R. A.; Johnson, M. C.; Kraynov, E.; Thomson, J.; Pathak, V.; Murray, B. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2210; (b) Biot, C.; Bauer, H.; Schirmer, R. H.; Davioud-Charvet, E. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5972; (c) Yuan, H.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1331.
9. (a) Holland, G. F.; Pereira, J. N. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 149; (b) Figgdr, S. K.; Schach von Wittenau, M. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 1158.
10. (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. (c) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (d) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032.

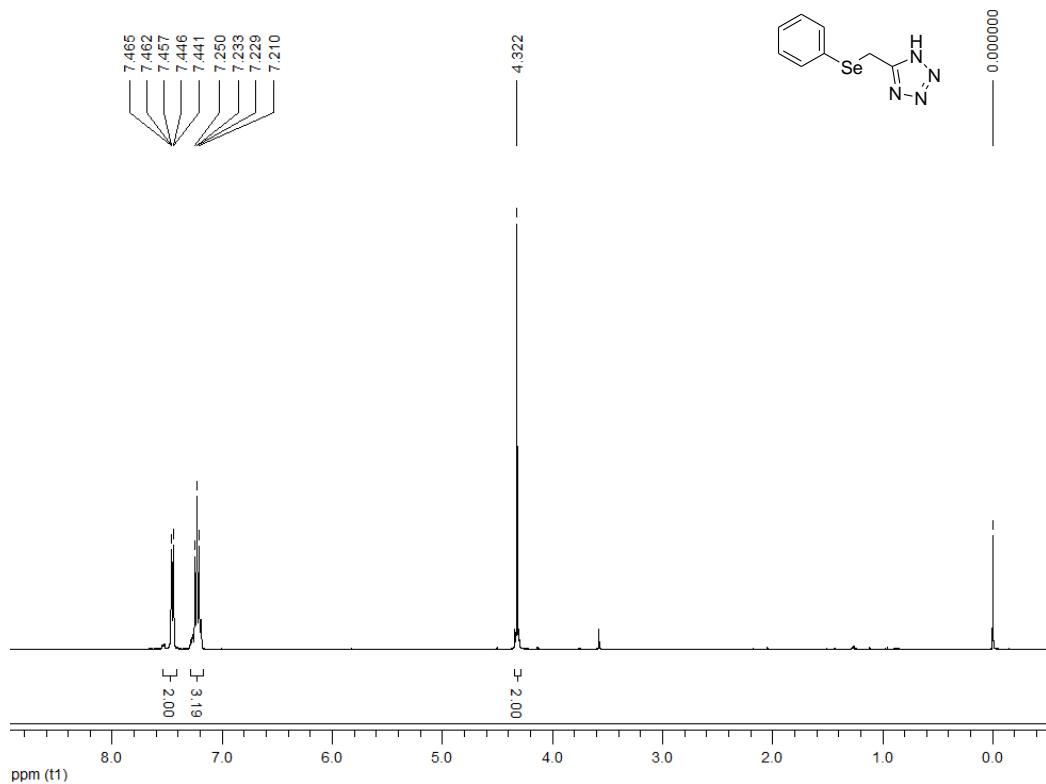
11. (a) Devillanova, F. A. Em *Handbook Of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006. (b) Alberto, E. E.; Braga, A. L. Em *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*; Derek, W. J.; Risto, L., Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2011.
12. (a) Daiber, A.; Zou, M.-H.; Bachshmid, M.; Ullrich, V. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *59*, 153. (b) Meotti, F. C.; Borges, V.C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Toxicol. Lett.* **2003**, *143*, 9. (c) Meotti, F. C.; Stangerlin, E. C.; Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. T. B. *Environ. Res.* **2004**, *94*, 276.
13. Gao H.; Shreeve, J. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7377.
14. Himo, F.; Demko, Z. P.; Noddeman, L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9983.
15. Degrand, C.; Gautier, C.; Prest, R. *J. Eletroanal. Chem.* **1988**, *248*, 381.
16. Silveira, C. C.; Perin, G.; Braga, A. L.; Dabdoub, M. J.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *57*, 5953.
17. Perin, G.; Jacob, R. G.; Botteselle, G. V.; Kublik, E. L.; Lenardão, E. J.; Cella, R.; Santos, P. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 857.
18. Bieber, L. W.; Sá, A. C. P. F.; Menezes, P. H.; Gonçalves, S. M. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4597.
19. Siles, R.; Kawasaki, Y.; Ross, P.; Freire, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5305.
20. Turan-Zitouni, G.; Kaplanciki, Z. A.; Yildiz, M. T.; Chevallet, P.; Kaya, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 607.
21. (a) Klaubert, D. H.; Sellstedt, J. H.; Guinossso, C. J.; Bell, S. C.; Capetola, R. J. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 748; (b) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *12*, 2110; (c) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *12*, 2113.
22. Carpenter, W. R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2085.
23. (a) Wittenberger, S. J.; Donner, B. G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4139; (b) Curran, D. P.; Hadida, S.; Kim, S.-Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8997; (c) Huff, B. E.; Staszak, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8011; (d) Kumar, A.; Narayanan, R; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4462.

24. (a) Finnegan W. G., Henry R. A., and Lofquist R. *J. Am. Chem. Soc*, **1958**, *80*, 3911. (b) Ostrovskii, V. A.; Poplavskii, V. S.; Koldobskii, G. I.; Erusalimskii, G. B. *Khim. Geterosikl. Soedin.* **1992**, *9*, 1219.
25. Furmeier, S.; Metzger, J. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 885.
26. Chien, Y.-Y.; Wong, K.-T.; Chou, P.-t.; Cheng, Y.-M. *Chem. Commun.* **2002**, *23*, 2874.
27. (a) Rajasekaran, A.; Thampi, P. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 273; (b) Upadhyaya, R. S.; Sinha, N., Kishore, N.; Chandra, R.; Arora, S.K. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2225.
28. Welz, R.; Muller, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 795.
29. Pinkerton, A. B.; Vernier, J.-M.; Schaffhauser, H.; Rowe, B. A.; Campbell, U. C.; Rodriguez, D. E.; Lorrain, D. S.; Baccei, C. S.; Daggett, L. P.; Bristow, L. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4595.
30. Sharpless, K. B.; Demko, Z. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7945.
31. Tsarevsky, N. V.; Bernaerts, K. V.; Dufour, B.; Du Prez, F. E.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2004**, *37*, 9308.
32. Xu, Y.; Guo, Q.-X. *Heterocycles* **2004**, *63*, 903.
33. Alterman, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7984.
34. Shie, J. -J.; Fang, J. -M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1158.
35. Huang, X.; Duan, D. -H. *Synlett* **1998**, 1191.
36. Yamamoto, Y.; Jin, T.; Kitahara, F.; Kamijo, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2824.
37. Zhou, T.; Chen, Z.-C. *J. Chem. Research* **2004**, *6*, 404.
38. (a) Groll A. H.; Walsh, T. J. *Clin. Microbiol. Infect.* **2001**, *7*, 8; (b) Moretti-Branchini, M. L.; Fukushima, K.; Schreiber, A. Z.; Nishimura, K.; Papaiordanou, P.M.; Trabasso, P.; Tanaka, R.; Miyaji, M. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2001**, *39*, 161.
39. Agarwal, S.; Thakur, K.; Kanga, A.; Singh, G.; Gupta, P. *Indian J. Pathol. Microbiol.* **2008**, *51*, 298.
40. Deng, J.; Cheng, W.; Yang, G. A. *Food Chemistry* **2011**, *125*, 1430.
41. Naik, G. H., Priyadarshini, K. I., & Satav, J. G. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 97.
42. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.

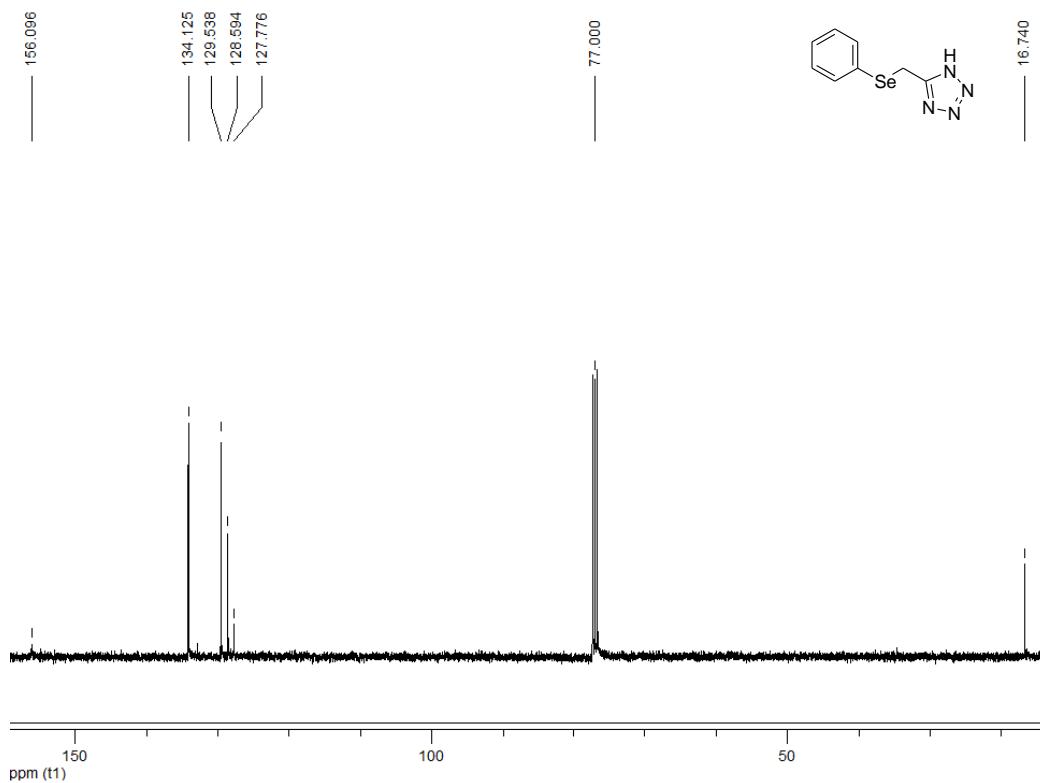
---

## **ESPECTROS SELECCIONADOS**

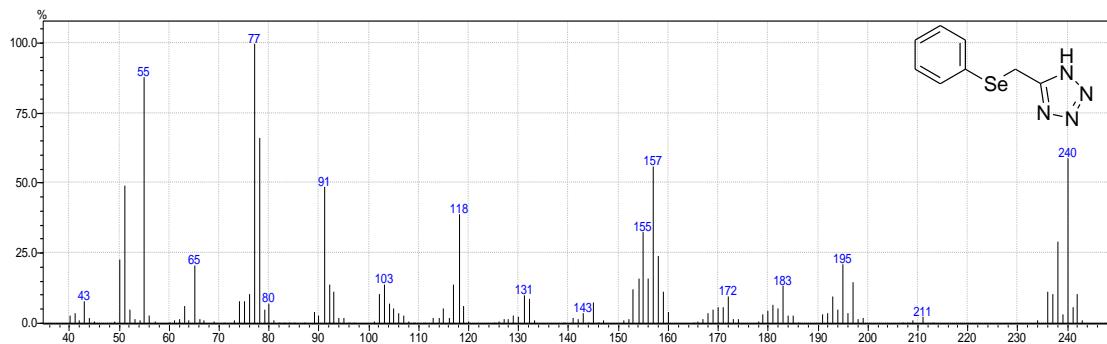
## 7. ESPECTROS SELECCIONADOS



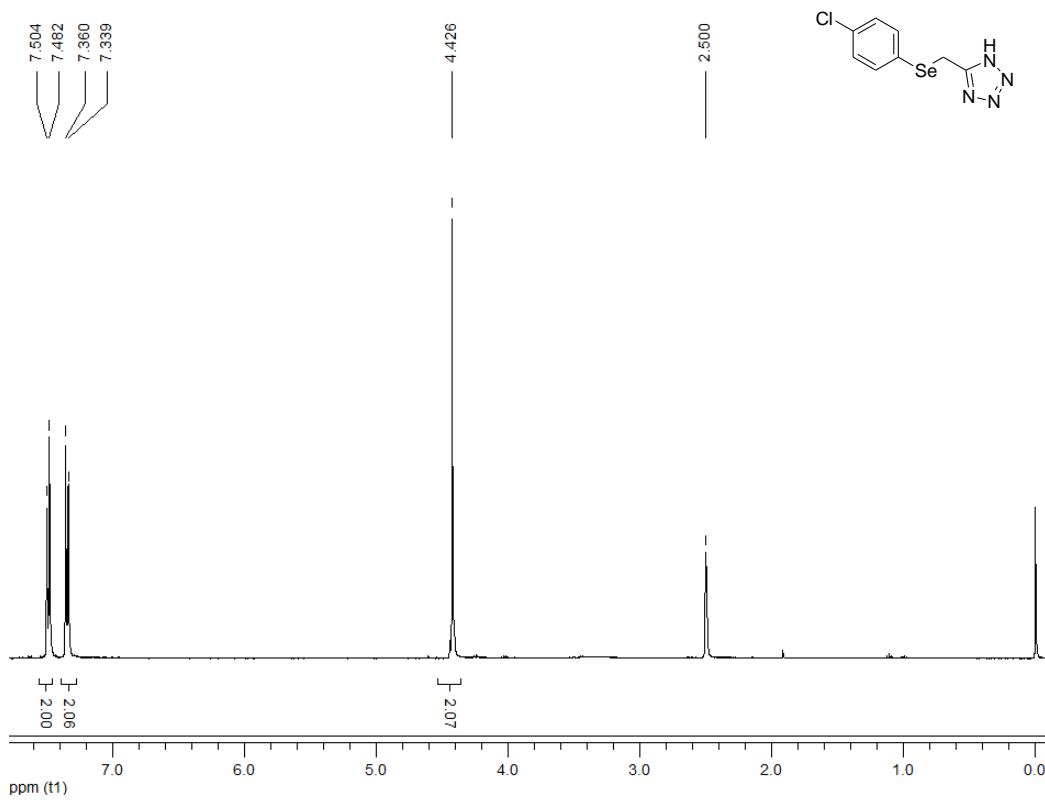
**Figura 10: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5-(fenilselanilmetil)-1H-tetrazol (3a) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz**



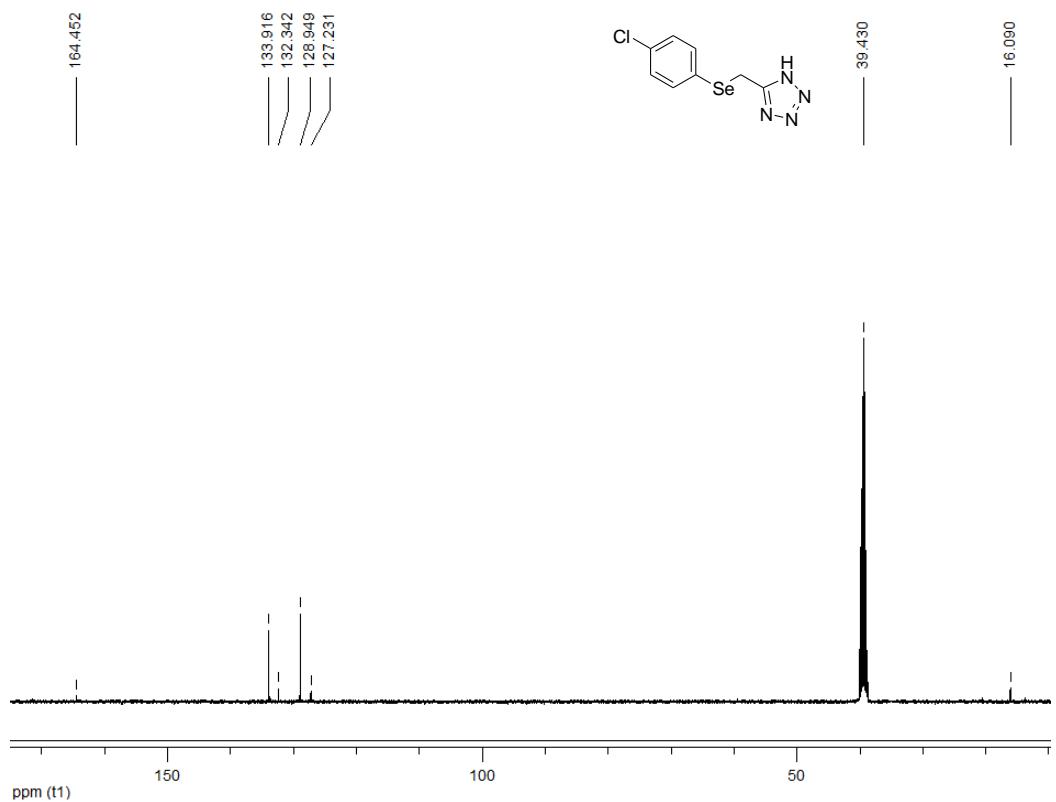
**Figura 11: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5-(fenilselanilmetil)-1*H*-tetrazol (3a) em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz**



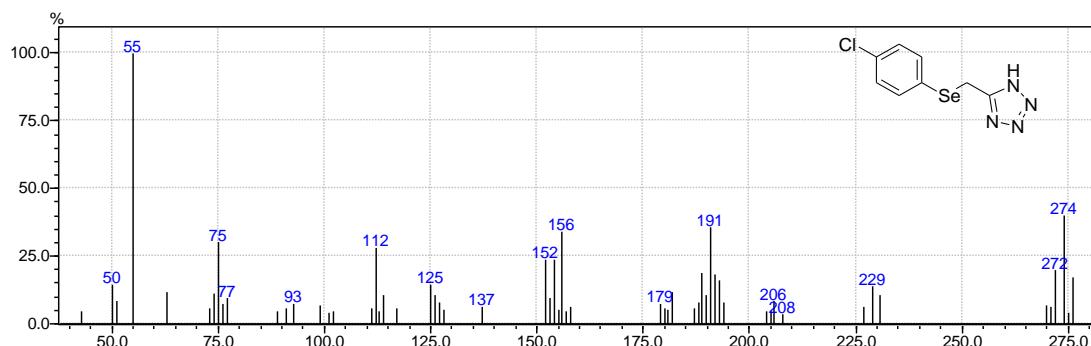
**Figura 12: Espectro de MS do composto 5-(fenilselanilmetil)-1*H*-tetrazol (3a)**



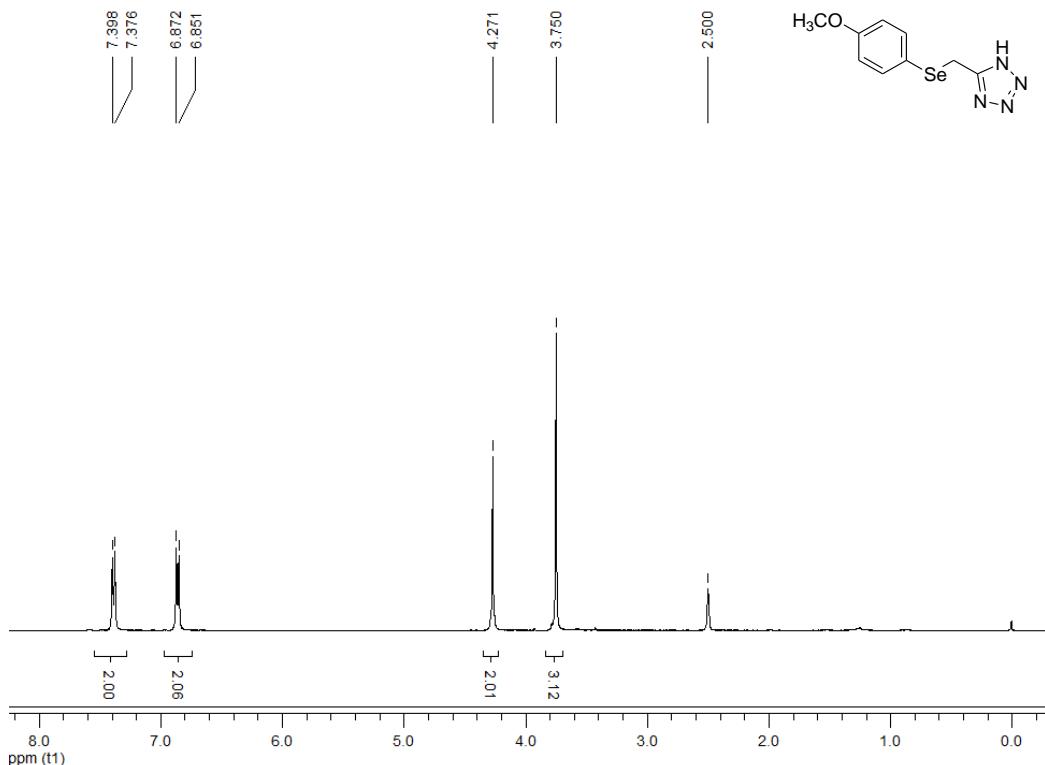
**Figura 13: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5-((4-clorofenilselanil)metil)-1*H*-tetrazol (3c) em  $\text{DMSO}-d_6$  a 400 MHz**



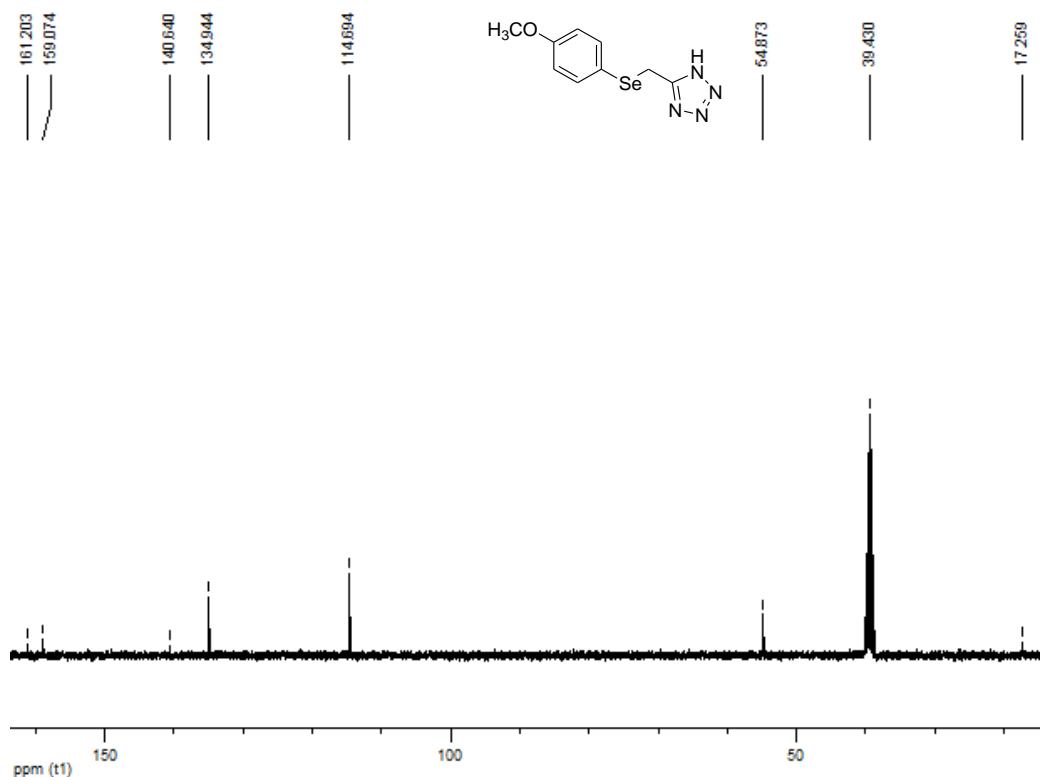
**Figura 14: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5-((4-clorofenilselanil)metil)-1*H*-tetrazol (3c) em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100 MHz**



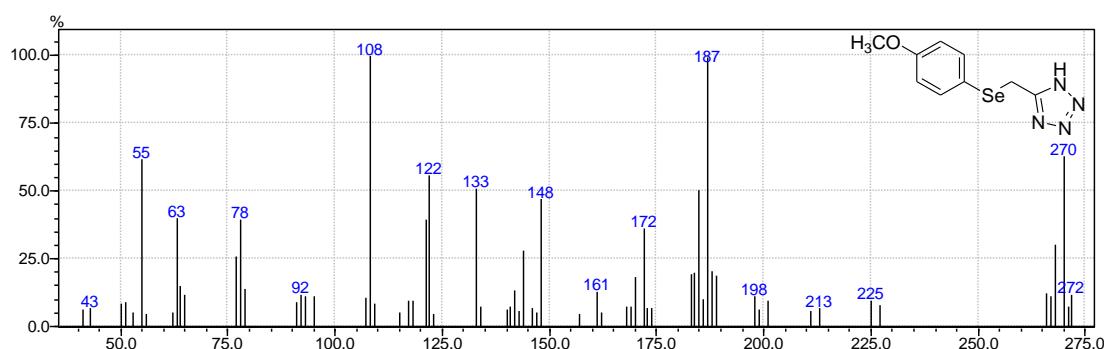
**Figura 15: Espectro de MS do composto 5-((4-clorofenilselanil)metil)-1*H*-tetrazol (3c)**



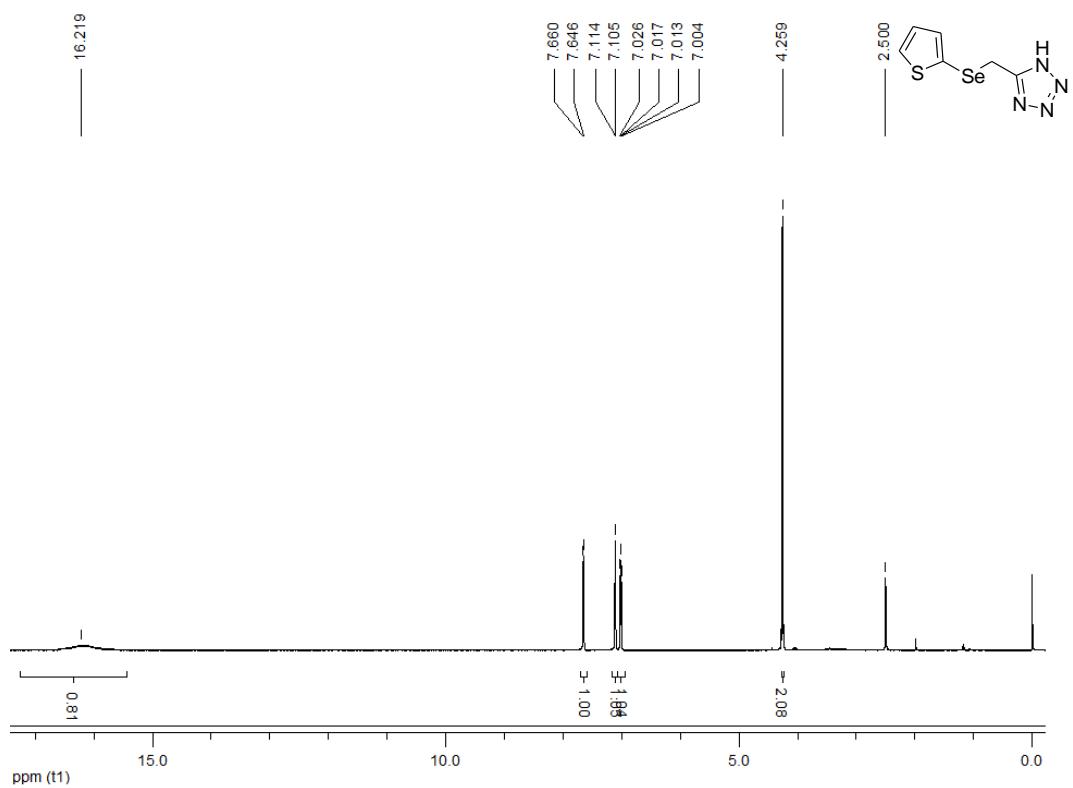
**Figura 16: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5-((4-metoxifenilselanil)metil)-1*H*-tetrazol (3d) em  $\text{DMSO}-d_6$  a 400 MHz**



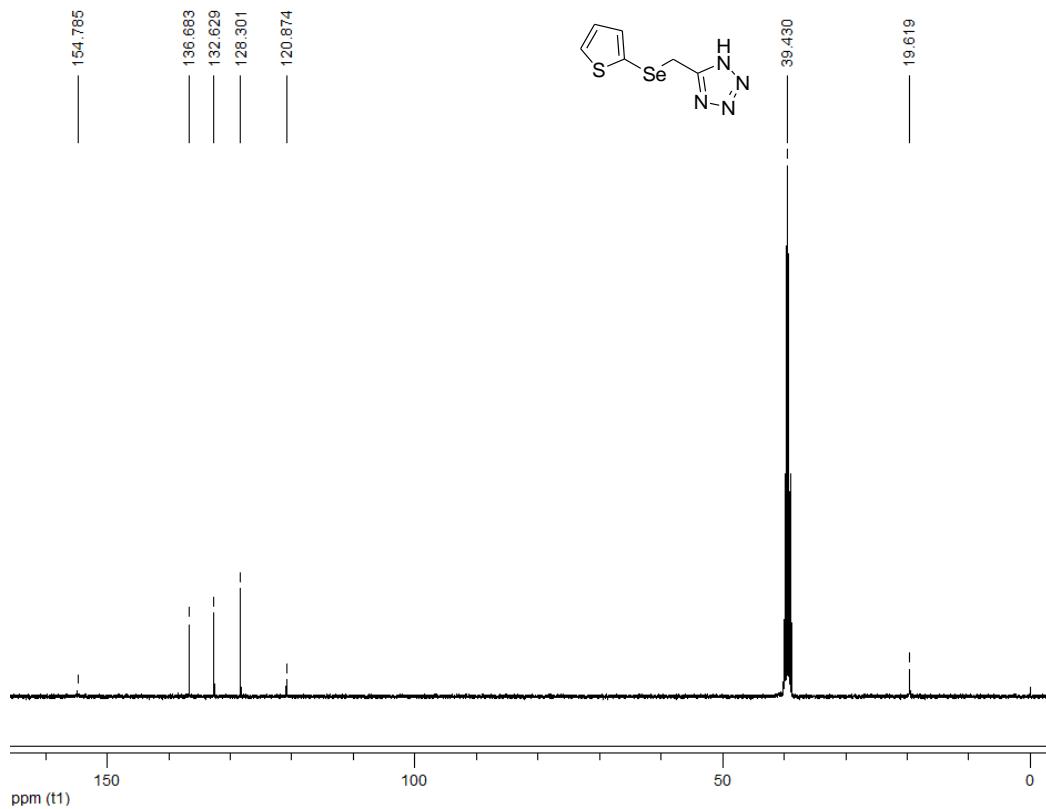
**Figura 17: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5-((4-metoxifenilselanil)metil)-1*H*-tetrazol (3d) em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100 MHz**



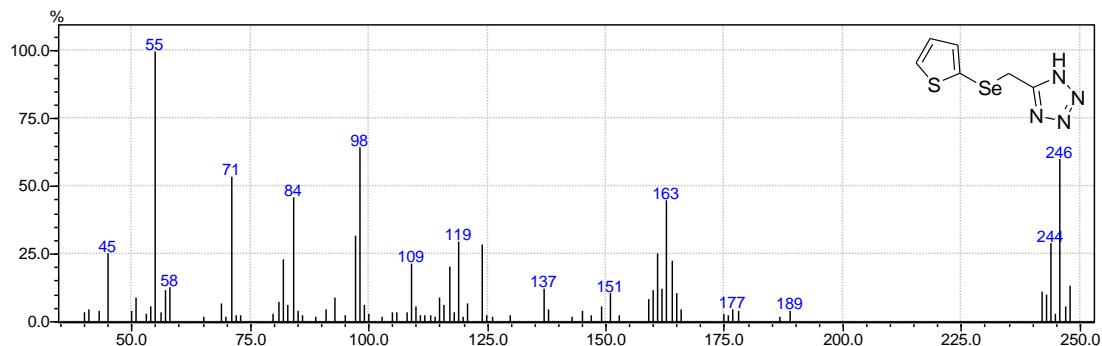
**Figura 18: Espectro de MS do composto 5-((4-metoxifenilselanil)metil)-1*H*-tetrazol (3d)**



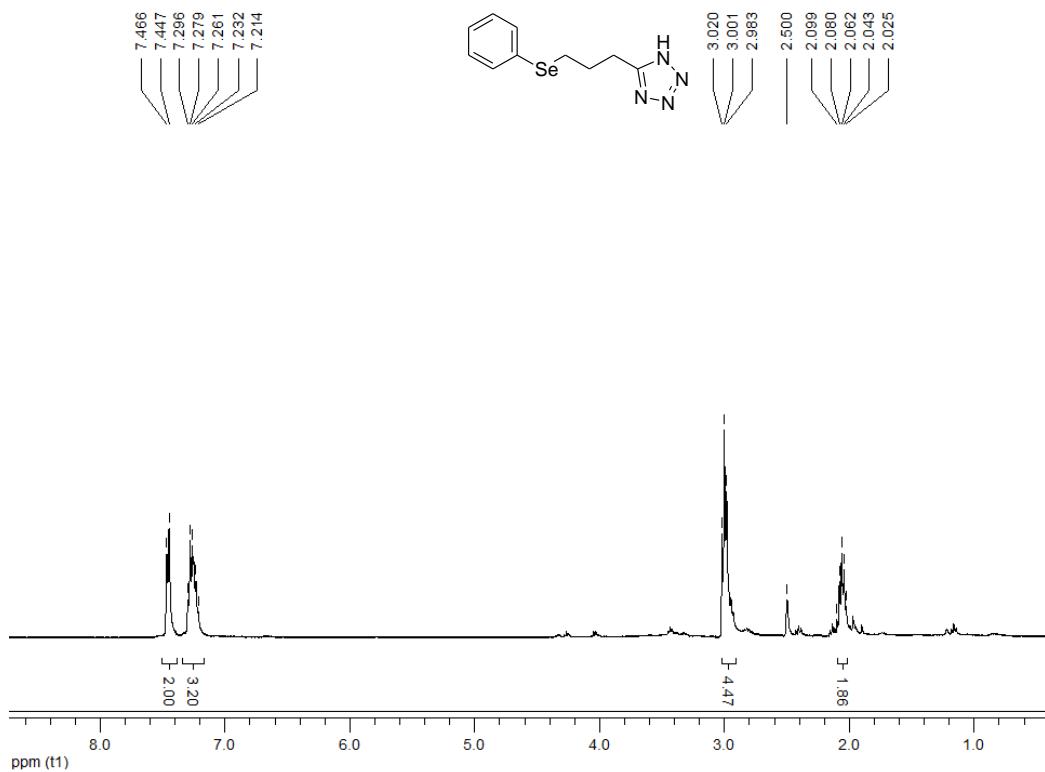
**Figura 19: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5-((tiofen-2-ilselanil)metil)-1*H*-tetrazol (3f) em  $\text{DMSO}-d_6$  a 400 MHz**



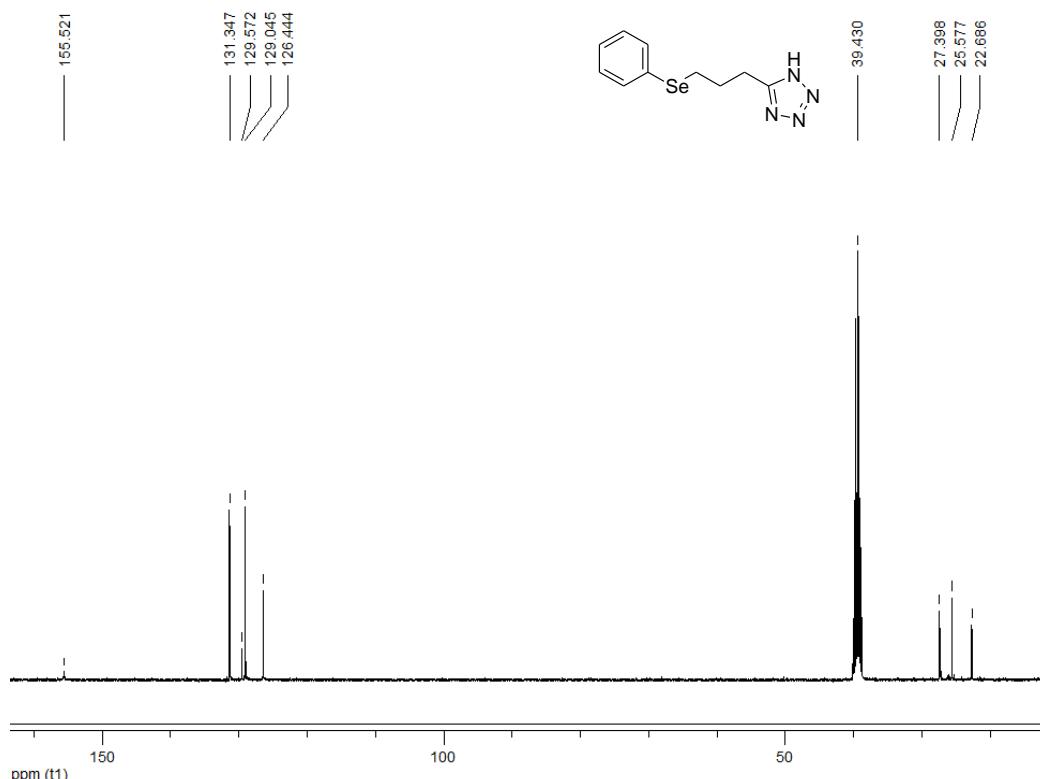
**Figura 20: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5-((tiofen-2-ilselanil)metil)-1*H*-tetrazol (3f) em DMSO- $d_6$  a 100 MHz**



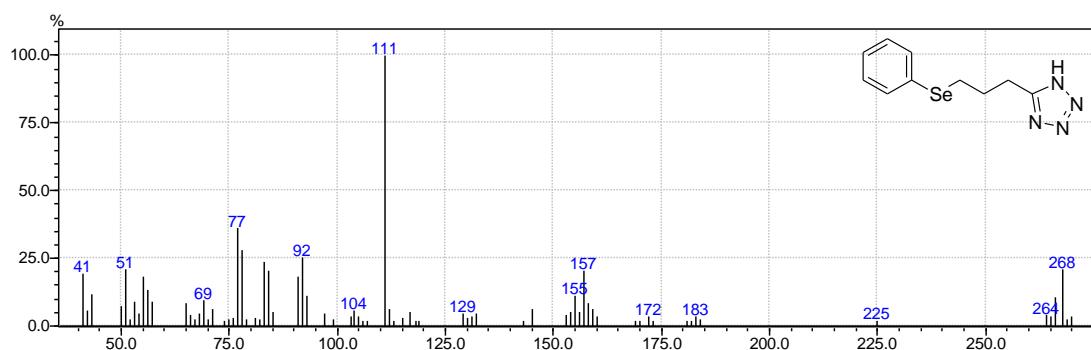
**Figura 21: Espectro de MS do composto 5-((tiofen-2-ilselanil)metil)-1*H*-tetrazol (3f)**



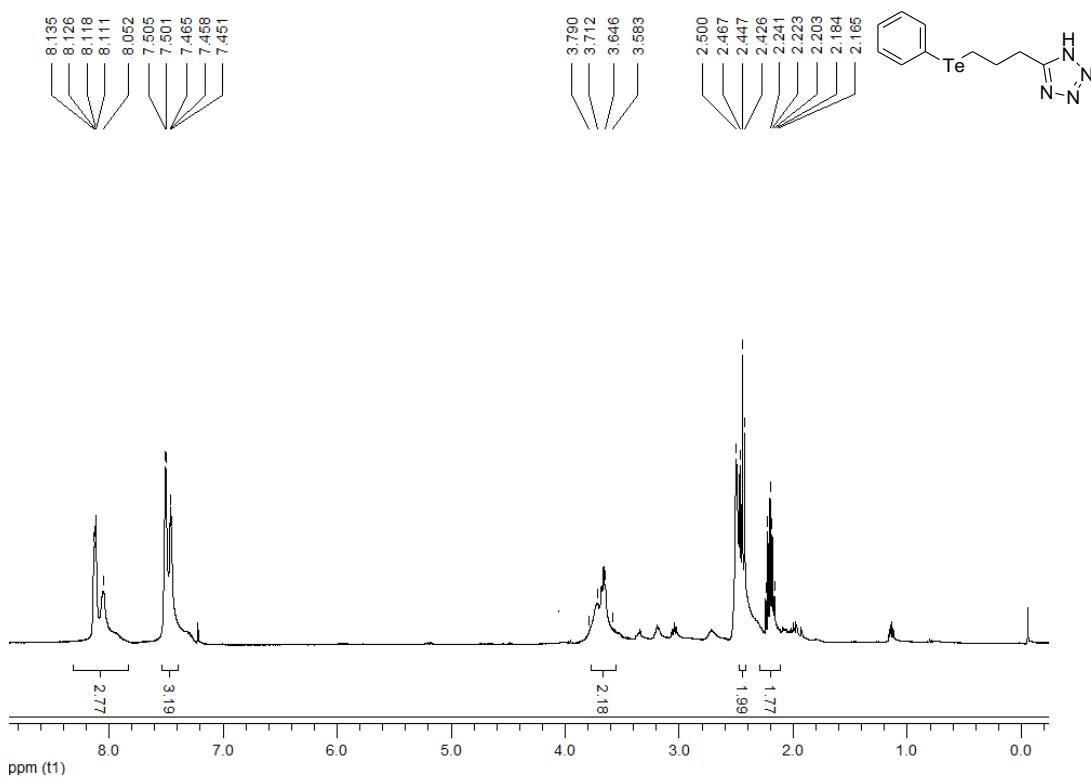
**Figura 22: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5-(3-fenilselanil)propil-1*H*-tetrazol (3h) em  $\text{DMSO}-d_6$  a 400 MHz**



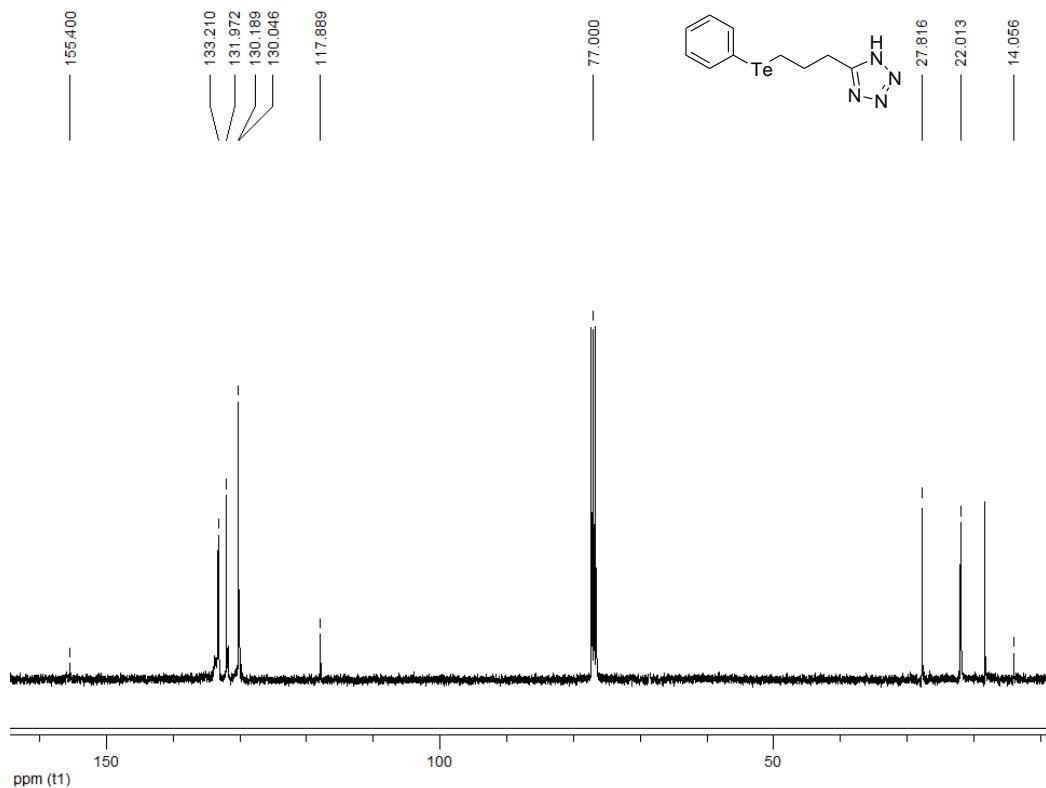
**Figura 23: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5-(3-fenilselanil)propil)-1*H*-tetrazol (3h) em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100 MHz**



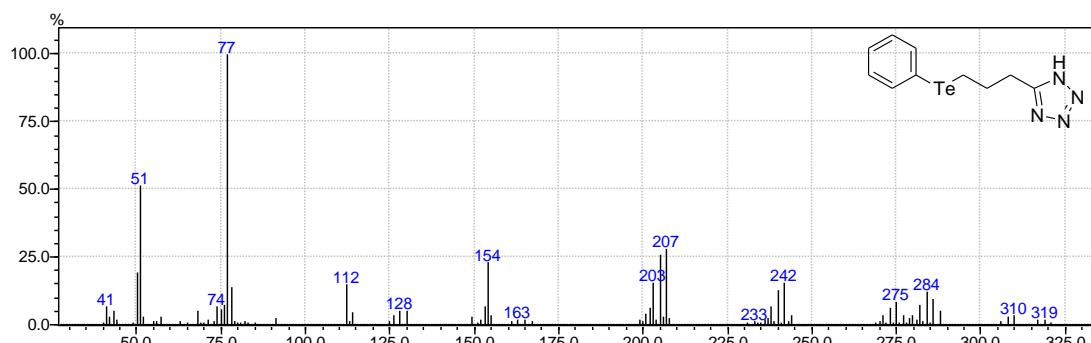
**Figura 24: Espectro de MS do composto 5-(3-fenilselanil)propil)-1*H*-tetrazol (3h)**



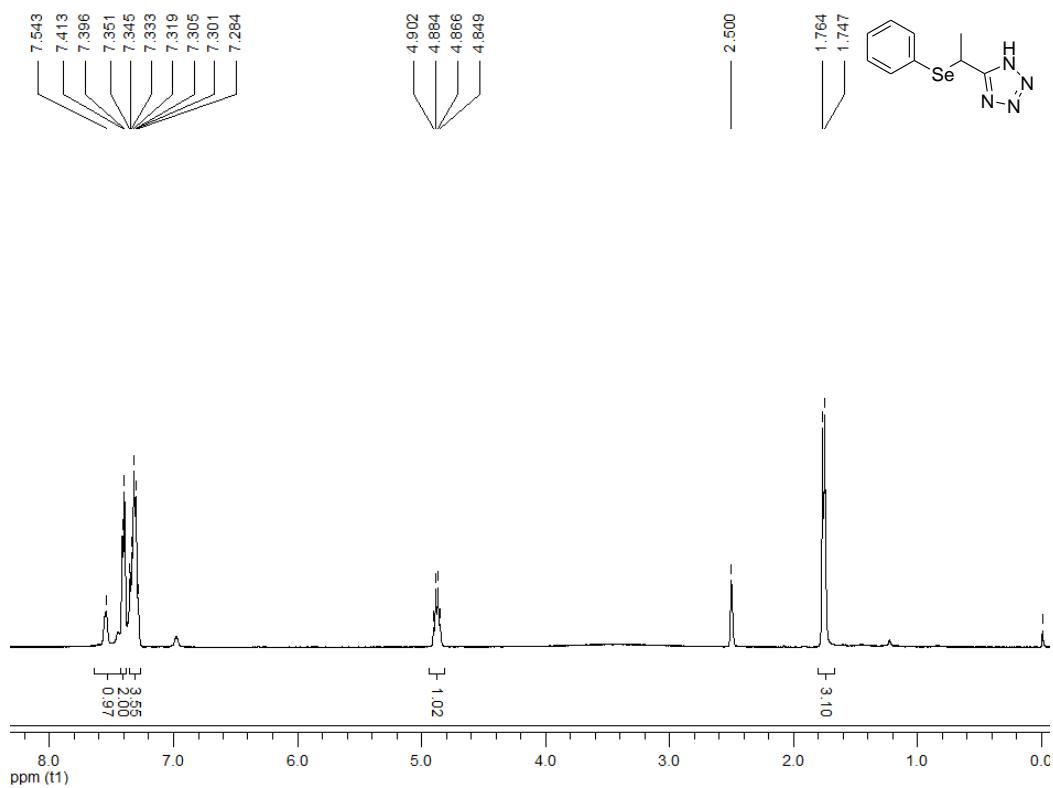
**Figura 25: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5-(3-feniltelanil)propil-1*H*-tetrazol (3i) em  $\text{DMSO}-d_6$  a 400 MHz**



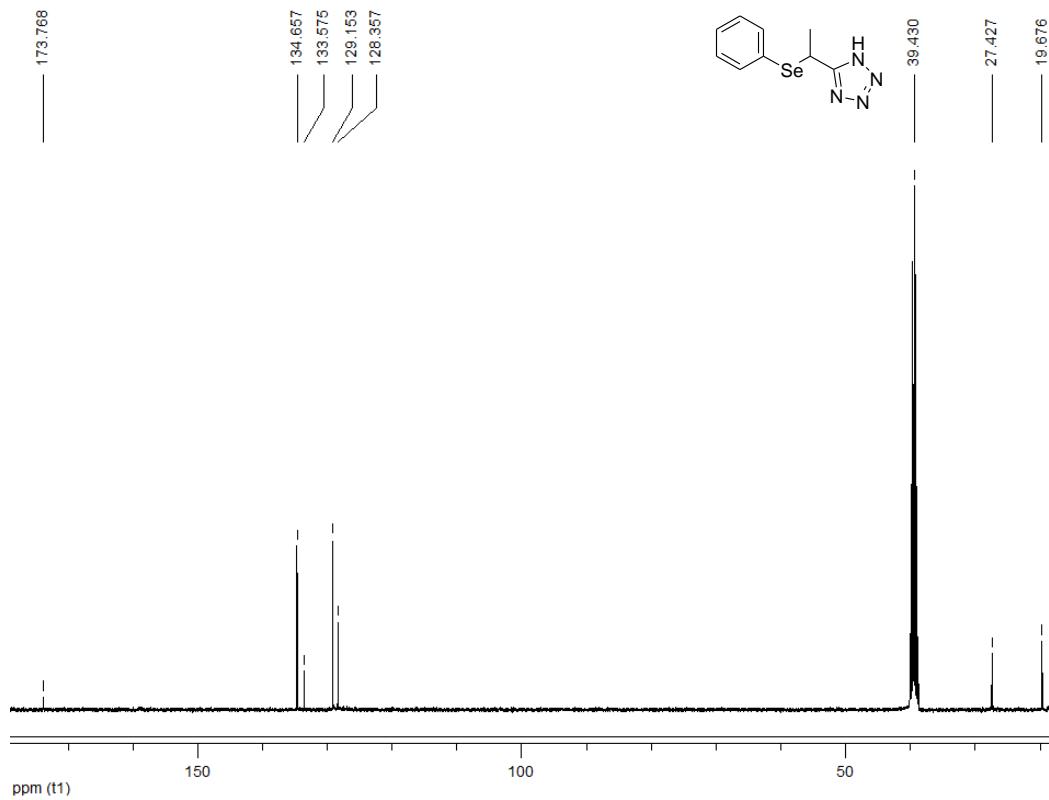
**Figura 26: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5-(3-feniltelanil)propil-1*H*-tetrazol (3i) em  $\text{DMSO}-d_6$  a 100 MHz**



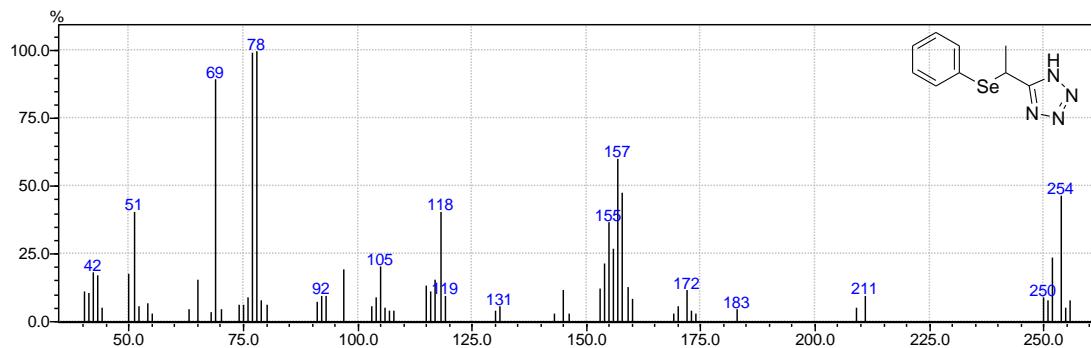
**Figura 27: Espectro de MS do composto 5-(3-feniltelanil)propil-1*H*-tetrazol (3i)**



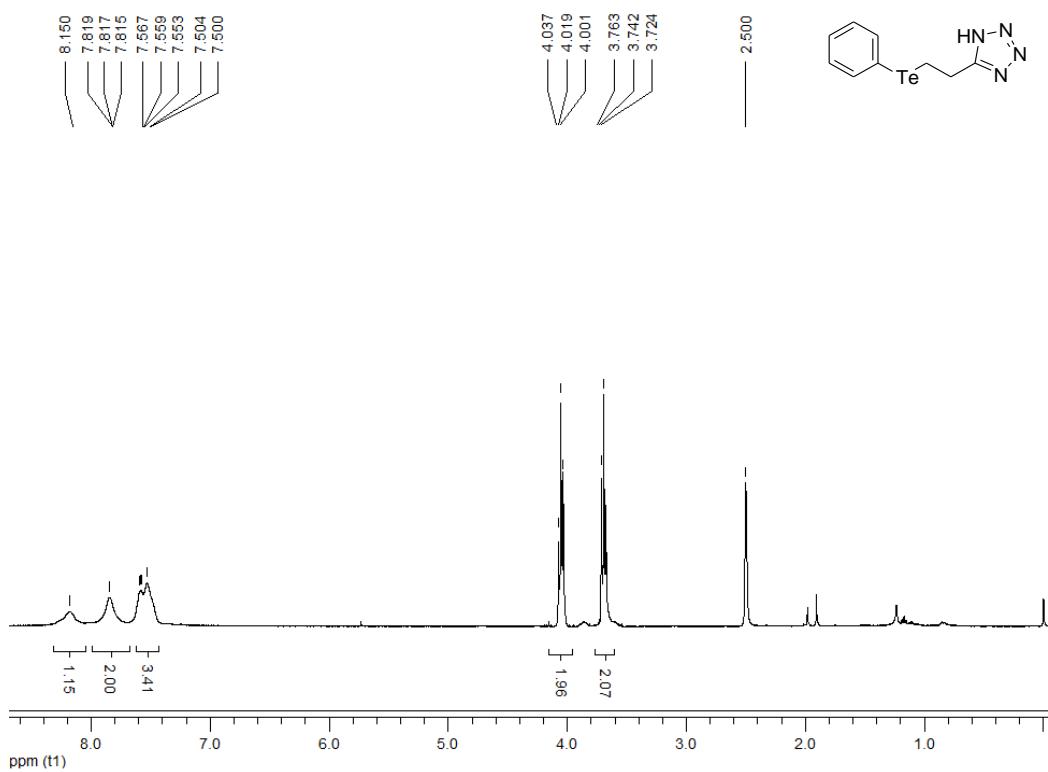
**Figura 28: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5-(1-fenilselanil)etil)-1*H*-tetrazol (3j) em  $\text{DMSO}-d_6$  a 400 MHz**



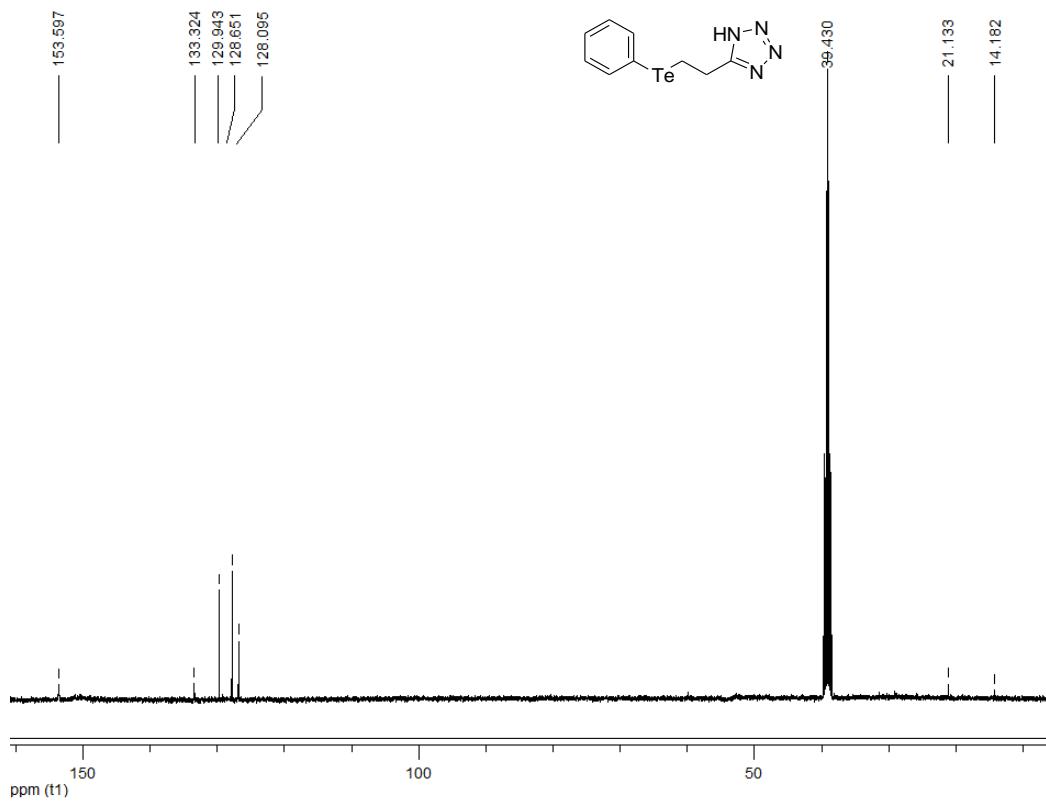
**Figura 29: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5-(1-fenilselanil)etil)- $1\text{H}$ -tetrazol (3j) em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100 MHz**



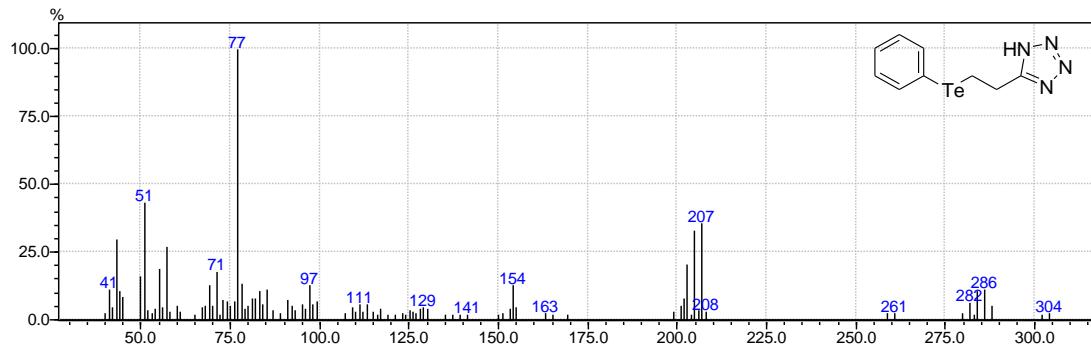
**Figura 30: Espectro de MS do composto 5-(1-fenilselanil)etil)- $1\text{H}$ -tetrazol (3j)**



**Figura 31: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5-(2-(feniltelanil)etil)-1*H*-tetrazol (3m) em DMSO- $d_6$  a 400 MHz**



**Figura 32: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5-(2-(feniltelanil)ethyl)-1*H*-tetrazol (3m) em DMSO- $d_6$  a 100 MHz**



**Figura 33: Espectro de MS do composto 5-(2-(feniltelanil)ethyl)-1*H*-tetrazol (3m)**