

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Química



Tese de Doutorado

**Organocatálise na síntese de arilselanil-1,2,3-  
triazóis: Reações entre arilselanil fenilazidas com  
 $\beta$ -cetoésteres ou  $\beta$ -cetoamidas**

NATÁLIA SEUS

Pelotas, Junho de 2014.

Natália Seus

**Organocatálise na síntese de arilselanil-1,2,3-triazóis: Reações entre arilselanil fenilazidas com  $\beta$ -cetoésteres ou  $\beta$ -cetoamidas**

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

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lucielli Savegnago

Pelotas, Junho de 2014.

**Dados de catalogação na fonte:**  
Maria Beatriz V. Vieira – CRB 10/1032  
Biblioteca de Ciência & Tecnologia - UFPel

**S496o        Seus, Natália**

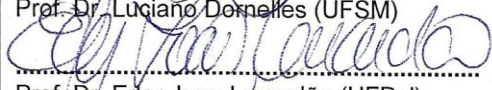
**Organocatálise na síntese de arilselanil-1,2,3-triazóis: reações entre arilselanil fenilazidas com  $\beta$ -cetoésteres ou  $\beta$ -cetoamidas / Natália Seus. – 155f.; il. – Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal de Pelotas. Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos. Pelotas, 2014. – Orientador Lucielli Savegnago; co-orientador Diego da Silva Alves.**

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada "**Organocatálise na síntese de arilselanil-1,2,3-triazóis: Reações entre arilselanilfenilazidas com  $\beta$ -cetoésteres ou  $\beta$ -cetoamidas**", de autoria de Natália Seus.

**Banca Examinadora:**

  
.....  
Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues (UFSM)

  
.....  
Prof. Dr. Luciano Dornelles (UFSM)

  
.....  
Prof. Dr. Eder Joao Lenardão (UFPeI)

  
.....  
Prof.ª Dr.ª Lucielli Savegnago (UFPeI)

***Em especial aos meus pais,  
minha irmã e ao André,  
Obrigada!***

***“Cada pessoa deve trabalhar para o seu  
aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo,  
participar da responsabilidade coletiva  
por toda a humanidade.”***

***Marie Curie***

## **Agradecimentos**

“Quando penso que cheguei ao meu limite descubro que tenho forças para ir além”

É com essa frase de Ayrton Senna que quero dizer as pessoas listadas a baixo que de uma forma ou outra, é vocês que me ajudam ter essa força.

A Deus por me permitir chegar até aqui.

Aos meus pais por tudo!!!!

Ao Prof. Dr. Diego Alves e a Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Lucielli Savegnago pela confiança, paciência, orientação, amizade e entusiasmo compartilhado.

Aos Profs. Drs. Gelson Perin, Eder João Lenardão, Raquel Guimarães Jacob e Ricardo Schumacher pelos ensinamentos, confiança, oportunidades e orientação dedicados desde o início do mestrado.

À Vanessa e a Lóren por toda amizade e companheirismo, ajudas constantes no laboratório.

À Naiana pelas risadas, apoio, e pela amizade construída desde 2010.

Ao André, pelo carinho, companheirismo, compreensão e apoio. TE AMO.

À Patrícia, Raquel, Juliana e Elisandra pela paciência e compreensão nos meus momentos ausente.

As minhas queridas e amadas famílias Seus e Weinert, as melhores famílias do mundo, por estarem presente em todos os momentos da minha vida.

Aos meus dez afilhados, por entenderem as minhas ausências e em algumas vezes a falta de paciência.

Aos amigos Juliane e Rafael, pelas risadas, conversas, incentivo e abraços sinceros.

Aos meus queridos ICs ou melhor “pequenos gafanhotos” Maiara (no mestrado) Bruna, Manoela e Gabriel, pela ajuda constante na realização dos trabalhos.

A Angelita por nunca deixar faltar o bom chimarrão, pela pareceria de conserto e enjambres no laboratório.

Novamente a Angelita, Bruna, Maiara a Manoela e também ao Sergio e o Alex pela parceria, pizzarias, risadas, pela grande amizade.

Ao Samy que por um tempo foi parceria de fundão do ônibus, depois virou chique e não quis mais essa vida, e também pelas caronas.

A todos os demais colegas de laboratório, LASOL, LARRSOL, LAB 411 e GPN pela ajuda e cooperação.

A todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram pra que eu realizasse o doutorado.



# Resumo

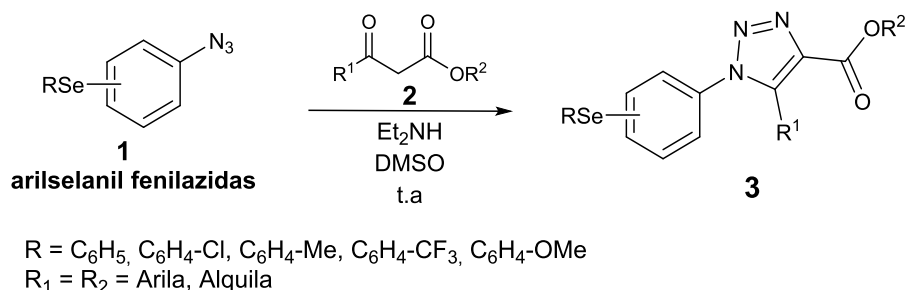
Titulo: **Organocatálise na síntese de arilselanil-1,2,3-triazóis: Reações entre arilselanil fenilazidas com  $\beta$ -cetoésteres ou  $\beta$ -cetoamidas.**

Autora: Natália Seus

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>Lucieli Savegnago

Neste trabalho, descreve-se o uso de Et<sub>2</sub>NH (dietilamina) como organocatalisador em reações de cicloadição entre azidas orgânicas contendo selênio **1** e  $\beta$ -cetoésteres **2** ou  $\beta$ -cetoamidas **4** na presença de DMSO como solvente em curtos tempos reacionais.

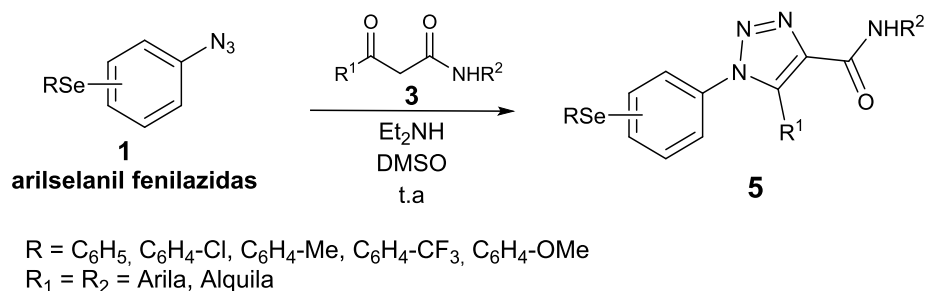
Em um primeiro momento foram realizadas reações entre arilselanil fenilazidas **1** com  $\beta$ -cetoésteres **2** utilizando Et<sub>2</sub>NH (1 mol%) como organocatalisador e DMSO como solvente a temperatura ambiente. Foram obtidos uma série de arilselaniltriazol carboxilatos **3**, com bons rendimentos em tempos que variaram de 3 a 24h.



Estas reações se mostraram eficientes para uma variedade de substratos, fornecendo os arilselanil-1*H*-1,2,3-triazóis, em bons rendimentos [78 a 98% (**3a-o**)]. Auxiliariamente, os tempos reacionais foram diminuídos significativamente de horas para apenas 10 minutos realizando-se as reações sob irradiação de micro-ondas com os produtos formados em excelentes rendimentos (90 a 94%).

Adicionalmente, com o objetivo de explorar ainda mais o uso das arilselanil fenilazidas **1**, estas foram submetidas a reações com  $\beta$ -cetoamidas **4**, utilizando Et<sub>2</sub>NH (5 mol%) como organocatalisador e DMSO como solvente a

temperatura ambiente. Foram obtidos diversos arilselaniltriazóis carboxamidas **5**, com rendimentos satisfatórios em curtos tempos reacionais.



Nesse sentido, a metodologia se mostrou eficiente para uma variedade de substratos, fornecendo os arilselanil-1H-1,2,3-triazóis, em bons rendimentos [59 a 93% (**5a-n**)].

Em ambos os casos, foi possível observar a efetividade do método utilizado para as respectivas reações, visto que, uma série de compostos foram obtidos em rendimentos satisfatórios.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Tese de Doutorado  
Pelotas, Junho de 2014.

# Abstract

Title: **Organocatalysis in the synthesis of arylselanyl-1,2,3-triazoles: Reactions between arylselanyl phenylazides with  $\beta$ -ketoesters or  $\beta$ -ketoamides.**

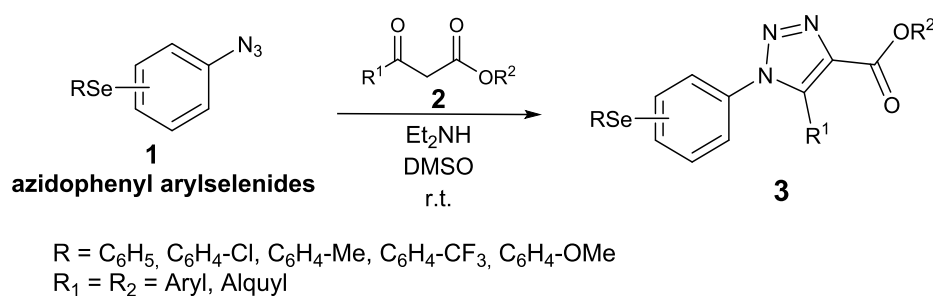
Author: Natália Seus

Academic Advisor: Prof. Dr. Lucielli Savegnago

The  $\beta$ -enaminone-azide cycloaddition was used for the synthesis of arylselanyl-1*H*,1,2,3-triazole-4-carboxylates and arylselanyl-1*H*,1,2,3-triazole-4-carboxamides by the reaction of azidophenyl arylselenides **1** with  $\beta$ -ketoesters **2** or  $\beta$ -ketoamides **4**.

In this work, the cycloaddition reactions were performed under mild conditions. We described the use of Et<sub>2</sub>NH (diethylamine) as an organocatalyst in reactions between azidophenyl arylselenides **1** and  $\beta$ -ketoesters **2** or  $\beta$ -ketoamides **4** in the presence of DMSO as solvent in short reaction times.

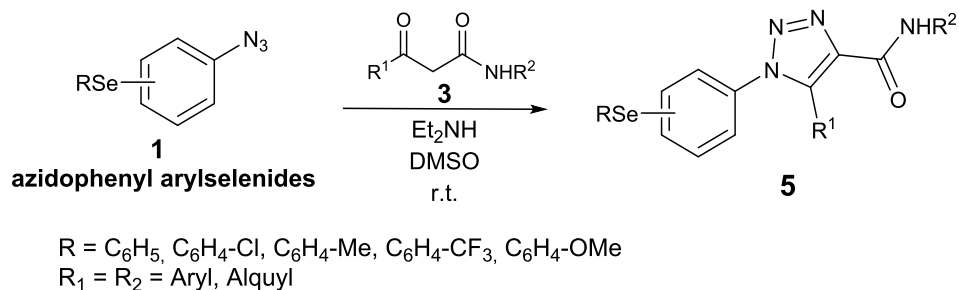
At first, reactions between azidophenyl arylselenides **1** with  $\beta$ -keto esters using Et<sub>2</sub>NH (1 mol%) as an organocatalisador and DMSO as solvent at room temperature were performed. A series of arylselanyltriazol carboxylates **3** were obtained in good yields and in times ranging from 3 to 24h.



These reactions were efficient substrates to provide a variety of the arylselanyl-1*H*,1,2,3-triazoles in good yields [78 - 98% (**3a-o**)]. Thus, the reaction times have been significantly decreased from hours to just 10 minutes by performing the reactions under microwave irradiation with the desired products in excellent yields (90 to 94%).

Additionally, in order to expand the use of azidophenyl arylselenides **1**, they were subjected to reactions with  $\beta$ -ketoamides **4** using Et<sub>2</sub>NH (5 mol%) as

an organocatalisador and DMSO as solvent at room temperature. Various arylselanyltriazol carboxamides **5** were obtained with satisfactory yields in short reaction times.



Therefore, the method is efficient for a variety of substrates, providing arylselanyl-1H-1,2,3-triazoles in good yields [59 and 93% (**5a-n**)].

In both cases, it was possible to observe the methods effectiveness used for their reactions, since a series of compounds were obtained in satisfactory yields.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
 PhD Thesis in Chemistry.  
 Pelotas, June 2014.

# Índice

Resumo .....	ix
Abstract .....	xi
Índice de Figuras .....	xv
Índice de Tabelas.....	xix
Lista de Siglas e Abreviaturas .....	xx
1. Introdução e Objetivos .....	21
2. Revisão da Literatura .....	26
2.1. Triazóis .....	27
2.2. Síntese de 1,2,3-triazóis .....	28
2.3. Síntese de 1,2,3-triazóis catalisadas por sais de cobre. ....	28
2.4. Síntese de 1,2,3-triazóis contendo selênio .....	34
2.5. Síntese de 1,2,3-triazóis utilizando organocatalisadores. ....	39
3. Apresentação e Discussão dos Resultados .....	46
3.1. Síntese de arilselaniltriazol carboxilatos.....	48
3.2. Síntese de arilselaniltriazol carboxamidas .....	57
3.4. Proposta de mecanismo para a síntese dos 1,2,3-triazóis .....	68
4. Considerações finais .....	70
5. Parte Experimental .....	72
5.1 Materiais e Métodos .....	73
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	73
5.1.2. Espectrometria de Massas .....	73
5.1.3. Ponto de Fusão .....	73
5.1.4. Reator de Micro-ondas .....	74
5.1.5. Solventes e Reagentes .....	74
5.2 Procedimentos Experimentais .....	74
5.2.1. Procedimento geral para a síntese das arilselanil fenilaminas 105 a-f. ....	74
5.2.3. Procedimento Geral para a síntese dos arilselanil-1 <i>H</i> -1,2,3- triazóis funcionalizados com $\beta$ -cetoésteres .....	75
5.2.4. Procedimento Geral para a síntese dos arilselanil-1 <i>H</i> -1,2,3- triazóis utilizando irradiação de micro-ondas.....	76
5.2.5. Procedimento Geral para a síntese dos arilselanil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis funcionalizados com $\beta$ -cetoamidas .....	76
5.2.6. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ , RMN $^{13}\text{C}$ , EM e EMAR .....	77

6.	Referência Bibliográficas .....	93
7.	Espectros Seleccionados .....	98

## Índice de Figuras

<b>Figura 1:</b> Estruturas de fármacos obtidos de fonte natural .....	22
<b>Figura 2:</b> Diversos heterocíclcos aromáticos azólicos.....	23
<b>Figura 3:</b> Regioisômeros de triazóis .....	27
<b>Figura 4:</b> Espectro de massas do composto 1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil--1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3a</b> ) .....	50
<b>Figura 5:</b> RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil--1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3a</b> ) .....	51
<b>Figura 6:</b> RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil--1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3a</b> ) .....	52
<b>Figura 7:</b> Espectro de massas do composto <i>N</i> -fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-Metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5a</b> ) .....	60
<b>Figura 8:</b> RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) Espectro de: <i>N</i> -fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-Metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5a</b> ) .....	62
<b>Figura 9:</b> RMN <sup>13</sup> C (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) Espectro de: <i>N</i> -fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-Metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5a</b> ) .....	63
<b>Figura 10:</b> RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3a</b> ).....	99
<b>Figura 11:</b> RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3a</b> ).....	100
<b>Figura 12:</b> RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de <i>tert</i> -butila ( <b>3b</b> ) .....	101
<b>Figura 13:</b> RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de <i>tert</i> -butila ( <b>3b</b> ) .....	102
<b>Figura 14:</b> RMN <sup>1</sup> H(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de octila ( <b>3c</b> ) .....	103
<b>Figura 15:</b> RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de octila ( <b>3c</b> ) .....	104
<b>Figura 16:</b> RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de benzila ( <b>3d</b> ).....	105
<b>Figura 17:</b> RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de benzila ( <b>3d</b> ).....	106

<b>Figura 18:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de prop-2-inila ( <b>3e</b> ) .....	107
<b>Figura 19:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de prop-2-inila ( <b>3e</b> ) .....	108
<b>Figura 20:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 5-Fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3f</b> ) .....	109
<b>Figura 21:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 5-Fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3f</b> ) .....	110
<b>Figura 22:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 5-fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de benzila ( <b>3g</b> ).....	111
<b>Figura 23:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 5-fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de benzila ( <b>3g</b> ).....	112
<b>Figura 24:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3h</b> ) .....	113
<b>Figura 25:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3h</b> ) .....	114
<b>Figura 26:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[4-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3i</b> ).....	115
<b>Figura 27:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[4-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3i</b> ).....	116
<b>Figura 28:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 5-Fenil-1-[4-(fenilselanil)fenil]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3j</b> ).....	117
<b>Figura 29:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 5-Fenil-1-[4-(fenilselanil)fenil]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3j</b> ).....	118
<b>Figura 30:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[4-(fenilselanil)fenil]-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3k</b> ).....	119
<b>Figura 31:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[4-(fenilselanil)fenil]-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3k</b> ).....	120
<b>Figura 32:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(4-toluiselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3l</b> ).....	121
<b>Figura 33:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(4-toluiselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3l</b> ).....	122
<b>Figura 34:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(2-toluiselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3m</b> ).....	123



<b>Figura 35:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(2-toluiselanol)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3m</b> ).....	124
<b>Figura 36:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(4-clorofenilanol)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3n</b> ): .....	125
<b>Figura 37:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(4-clorofenilanol)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3n</b> ): .....	126
<b>Figura 38:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(3,5-bis(trifluorometil)fenilanol)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3o</b> ).....	127
<b>Figura 39:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(3,5-bis(trifluorometil)fenilanol)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila ( <b>3o</b> ).....	128
<b>Figura 40:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -Fenil-1-[2-(fenilanol)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5a</b> ) .....	129
<b>Figura 41:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -Fenil-1-[2-(fenilanol)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5a</b> ) .....	130
<b>Figura 42:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -Fenil-5-fenil-1-[2-(fenilanol)fenil]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5b</b> ) .....	131
<b>Figura 43:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -Fenil-5-fenil-1-[2-(fenilanol)fenil]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5b</b> ) .....	132
<b>Figura 44:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -Fenil-1-[2-(fenilanol)fenil-5-(trifluorometil)]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5c</b> ).....	133
<b>Figura 45:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -Fenil-1-[2-(fenilanol)fenil-5-(trifluorometil)]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5c</b> ).....	134
<b>Figura 46:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -(4-Clorofenil)-1-[(2fenilanol)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5d</b> ).....	135
<b>Figura 47:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -(4-Clorofenil)-1-[(2fenilanol)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5d</b> ).....	136
<b>Figura 48:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de <i>N</i> -(-2-Clorofenil)-1-[2-(fenilanol)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5e</b> ) .....	137
<b>Figura 49:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de <i>N</i> -(-2-Clorofenil)-1-[2-(fenilanol)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5e</b> ) .....	138
<b>Figura 50:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -(4-Fluorofenil)-1-[2-(fenilanol)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5f</b> ).....	139

<b>Figura 51:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -(4-Fluorofenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5f</b> ).....	140
<b>Figura 52:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -4-toluil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5g</b> ).....	141
<b>Figura 53:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -4-toluil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5g</b> ).....	142
<b>Figura 54:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de <i>N</i> -2-Toluil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5h</b> ).....	143
<b>Figura 55:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de <i>N</i> -2-Toluil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5h</b> ).....	144
<b>Figura 56:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -(4-metoxifenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5i</b> ).....	145
<b>Figura 57:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -(4-metoxifenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5i</b> ).....	146
<b>Figura 58:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -(2-metoxifenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5j</b> ).....	147
<b>Figura 59:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -(2-metoxifenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5j</b> ).....	148
<b>Figura 60:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -(4-nitrofenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5k</b> ).....	149
<b>Figura 61:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -(4-nitrofenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5k</b> ).....	150
<b>Figura 62:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -Fenil-1-[2-4-tolilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5l</b> ).....	151
<b>Figura 63:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -Fenil-1-[2-4-tolilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5l</b> ).....	152
<b>Figura 64:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -Fenil-1-[2-(4-clorofenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5m</b> ).....	153
<b>Figura 65:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -Fenil-1-[2-(4-clorofenilselanil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5m</b> ).....	154
<b>Figura 66:</b> RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -fenil-1-[4-(fenilselanil)fenil]-5-Metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5n</b> ).....	155
<b>Figura 67:</b> RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: <i>N</i> -fenil-1-[4-(fenilselanil)fenil]-5-Metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida ( <b>5n</b> ).....	156

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Otimização das condições reacionais para a síntese de Arilselanil- 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis utilizando $\beta$ -cetoésteres .....	49
<b>Tabela 2:</b> Variação das arilselanil fenilazidas e dos $\beta$ -cetoésteres.....	52
<b>Tabela 3:</b> Otimização das condições reacionais para a síntese de arilselanil- 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis utilizando $\beta$ -cetoamidas.....	59
<b>Tabela 4:</b> Variação das arilselanil fenilazidas e das $\beta$ -cetoamidas.....	64

## Lista de Siglas e Abreviaturas

<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>TMSN<sub>3</sub></b>	Trimetilsilazida
<b>Et</b>	Etila
<b>Ar</b>	Arila
<b>Ph</b>	Fenila
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>MO</b>	Micro-ondas
<b>RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear
<b>ppm</b>	Partes por Milhão
<b>THF</b>	Tetraidrofurano
<b>m/z</b>	Razão Massa/Carga
<b>AIBN</b>	Azobisisobutironitrila
<b>DIPEA</b>	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
<b>EM</b>	Espectrometria de massas
<b>EMAR</b>	Espectrometria de massas de alta resolução
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>TTTA</b>	<i>Tris</i> [(1- <i>terc</i> -butil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol)metil]amina
<b>TBAF</b>	Fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamónio
<b>DDQ</b>	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

# 1. Introdução e Objetivos

## 1. Introdução e Objetivos

Obtidos de fontes naturais ou sintéticas, os compostos heterocíclicos constituem uma classe de extrema importância em síntese orgânica. A grande maioria das moléculas orgânicas constituintes dos organismos vivos e muitos fármacos conhecidos mundialmente possuem heterociclos em sua estrutura, ou seja, compostos que contêm em seu anel um ou mais átomos diferentes do carbono, como por exemplo, nitrogênio, oxigênio e enxofre.<sup>1</sup>

O antimicrobiano penicilina e o analgésico morfina são exemplos de fármacos obtidos de fonte natural, que possuem sistema heterocíclico e que são amplamente utilizados na medicina (Figura 1).<sup>1,2</sup>

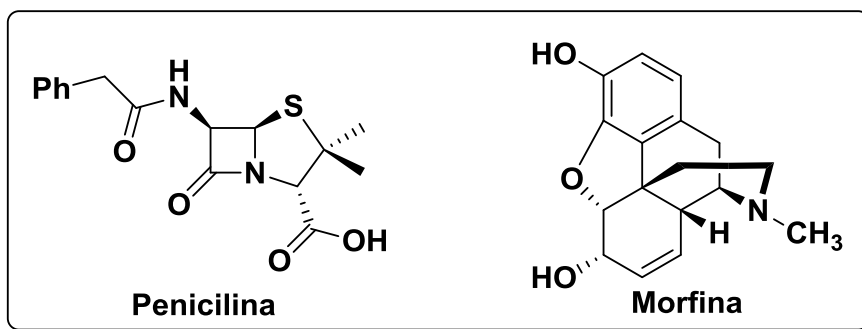


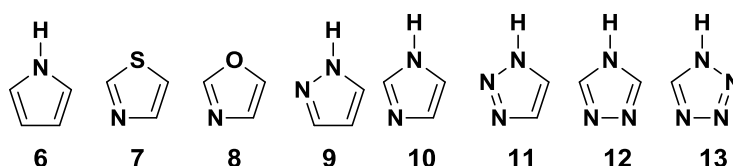
Figura 1: Estruturas de fármacos obtidos de fonte natural

Os compostos heterocíclicos são amplamente utilizados em fármacos mundialmente consumidos, os quais apresentam diferentes atividades farmacológicas, tais como, antiviral, antitumoral, antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, antiprotozoária e antimicrobiana. Além disso, estes compostos são utilizados em agroquímicos e intermediários na síntese de novos compostos, tornando-os de suma importância e um grande atrativo para os químicos orgânicos sintéticos.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Second Edition; Pergamon: Oxford, 2000. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles*, Second Edition; Wiley-VCH, 2003. (c) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.

Os heterocíclis aromáticos de cinco membros contendo um ou mais átomos de nitrogênio, são genericamente denominados azóis, sendo o mais simples destes o pirrol **6**. Existem também os compostos heterocíclicos de cinco membros contendo outros heteroátomos como, por exemplo, enxofre ou oxigênio, adicionalmente a um átomo de nitrogênio, os quais recebem a mesma denominação azol, sendo chamados respectivamente, de tiazol **7** e oxazol **8**. Na Figura 2 também estão alguns dos compostos mais simples da classe: pirazol **9**, imidazol **10**, 1,2,3-triazol **11**, 1,2,4-triazol **12**, e tetrazol **13**.<sup>2c</sup>



**Figura 2: Diversos heterocíclis aromáticos azólicos**

Neste contexto, os triazóis são sistemas heterocíclicos bastante estudados, e têm despertado um grande interesse por possuir um vasto campo de aplicações, que vão desde o uso como explosivos, até agroquímicos e fármacos.<sup>3</sup>

Diferentes estratégias sintéticas para a preparação de 1,2,3-triazóis vêm sendo descritas na literatura, assim como a utilização destes compostos em diversas atividades biológicas e diferentes aplicações. Uma importante metodologia para a obtenção dessa classe de compostos foi descrita por Huisgen em 1963,<sup>4</sup> porém, esse tipo de reação se popularizou quando Sharpless e Meldal em publicações independentes utilizaram sais de cobre como catalisador obtendo nesse caso somente um regioisômero.<sup>5</sup>

Entretanto, quando o interesse é a aplicação destes compostos em testes biológicos,<sup>6</sup> a presença de traços de metais de transição pode restringir a aplicação dos mesmos, uma vez que metais podem induzir danos em alguns

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

<sup>4</sup> Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 565.

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

<sup>6</sup> (a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. J. *Chem. Commun.* **2008**, 3064; (b) Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1211.

sistemas biológicos.<sup>7</sup> Deste modo, a organocatálise surge como uma metodologia alternativa e eficiente para a obtenção de 1,2,3-triazóis e nos últimos anos vêm surgindo na literatura o uso de organocatalisadores com a finalidade de evitar o uso de sais de cobre em reações de ciclo-adição 1,3 dipolar.<sup>8</sup>

Outra classe de compostos que são mencionados na literatura são os organocalcogênios, destacando-se os que apresentam em sua estrutura os átomos de enxofre (S), selênio (Se) e telúrio (Te) ligados ao átomo de carbono.<sup>9,10</sup> O grande interesse nestes compostos ocorre, principalmente por estas estruturas serem atraentes alvos sintéticos, participarem de reações altamente seletivas,<sup>11</sup> utilizados em catálise assimétrica,<sup>11</sup> na síntese de produtos naturais<sup>12</sup> e principalmente pelo potencial biológico que muitos destes compostos apresentam.<sup>13</sup>

Devido a estas características, há um grande interesse na síntese de organocalcogênios, principalmente compostos derivados do selênio. Neste contexto, os organosseleno-triazóis são uma classe interessante de moléculas do ponto de vista sintético, uma vez que aliam a importância de um núcleo triazólico, a uma porção orgânica de selênio na mesma molécula.<sup>14</sup>

---

<sup>7</sup> Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3639.

<sup>8</sup> (a) Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9143 (b) Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3584 (c) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J.-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12917; (d) Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6088; (e) Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.* **2013**, 15, 2384; (f) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 13175; (g) Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, 16, 3003.

<sup>9</sup> (a) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277. (b) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649. (c) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032. (d) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1613. (e) Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8447.

<sup>10</sup> (a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*. In Topics in Current Chemistry; p 208; Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Krief, A. *In Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, 13.

<sup>11</sup> (a) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, 1453. (b) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9021. (c) Braga, A. L.; Paixao, M. W.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3635.

<sup>12</sup> (a) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 819. (b) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1664. (c) Alves, D.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 50, 8761.

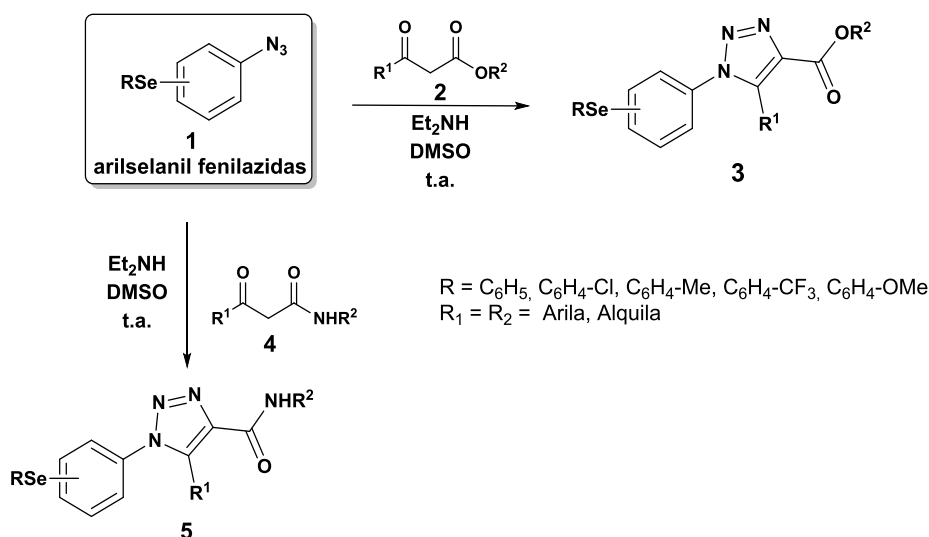
<sup>13</sup> Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

<sup>14</sup> (a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Angew Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3131. (b) Back, T. G.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Taylor, J. A.;



A síntese de organosseleno-triazóis foi primeiramente descrita por Tiecco<sup>14a</sup> e Back,<sup>14b</sup> em estudos independentes e, recentemente, metodologias regioespecíficas de síntese de organosseleno-triazóis foram descritas através de protocolos utilizando catálise de sais de cobre. Porém, ainda existe uma lacuna no que diz respeito ao uso de organocatalisadores na síntese de triazóis contendo em sua estrutura átomos de selênio.

Diante disso, o objetivo deste trabalho foi sintetizar uma variedade de organosseleno-triazóis através de reações de cicloadição enamino-azidas entre arilselanyl fenilazidas **1** e compostos carbonílicos funcionalizados com ésteres **2** e amidas **4**, utilizando para isso um organocatalisador (Esquema 1).



Esquema 1

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

Wehrli, D. J. *Org. Chem.* **1999**, 64, 7426. (c) Malnuit, V.; Duca, M.; Manout, A.; Bougrin, K.; Benhida, R. *Synlett* **2009**, 2123. (d) Stefani, H. A.; Silva, N. C. S.; Manarin, F.; Lüdtkke, D. S.; Zukerman-Schpector, J.; Madureira, L. S.; Tiekink, E. R. T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1742. (e) Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Synthesis* **2011**, 2397. (f) Saraiva, M. T.; Seus, N.; Souza, D.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Alves, D. *Synthesis* **2012**, 44, 1997.

## 2. Revisão da Literatura

## 2. Revisão da Literatura

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

### 2.1. Triazóis

Existem dois diferentes regioisômeros relacionados aos compostos triazólicos, os quais se diferenciam pela posição em que se encontram os átomos de nitrogênio, ou seja, 1,2,3-triazóis **11** e 1,2,4-triazóis **12**, onde o enfoque deste trabalho está na obtenção de compostos que contenham o núcleo 1,2,3-triazólicos (Figura 3).

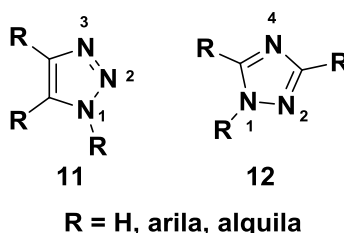


Figura 3: Regioisômeros de triazóis

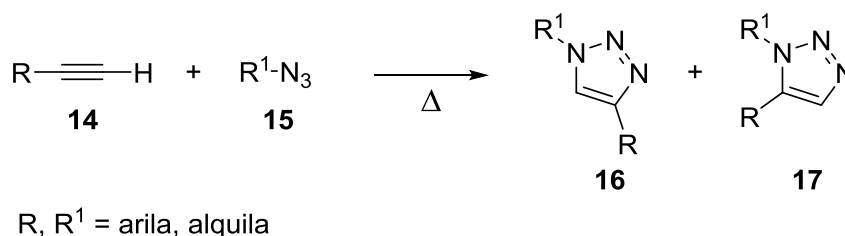
Ao realizar uma busca na literatura, encontramos uma série de aplicações para esta classe de compostos, como por exemplo na química de materiais, corantes, agroquímicos, inibidores de corrosão, fotoestabilizantes e materiais fotográficos.<sup>15a,b,c,5</sup> Porém a grande utilização na química medicinal torna a sua importância incontestável, visto que esses compostos apresentam diversas atividades biológicas, como por exemplo: antifúngicas, antivirais, antibacterianas, ansiolíticas e antialérgicas.<sup>15,5</sup>

<sup>15</sup> (a) Declerck, V.; Toupet, L.; Martinez, J.; Lamty, F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2004. (b) Orgueira, H. A.; Fokas, D.; Isome, Y.; Chan, P. C. M.; Baldino, C.M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2911. (c) Xia, Y.; Li, W.; Qu, F.; Liu, X.; Berro, C.; Rauzy, E.; Peng, L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1695. (d) Alvarez, R.; Velazquez, S.; San, F.; Aquaro, S.; De, C.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Bačzarini, L.; Camarasa, M.J. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4185.

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

## 2.2. Síntese de 1,2,3-triazóis

O interesse nessa classe de compostos vem aumentando devido ao desenvolvimento de metodologias sintéticas mais eficientes e às suas diversas atividades biológicas e aplicações. Dentre estas metodologias de síntese, destaca-se a cicloadição 1,3-dipolar entre azidas **15** e alquinos terminais **14**, conhecida como cicloadição [3 + 2] de Huisgen (Esquema 2).<sup>4</sup>



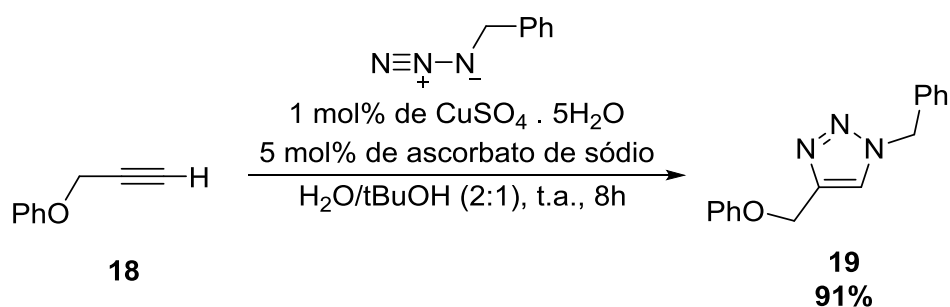
**Esquema 2**

Contudo, a síntese de 1,2,3-triazóis através da cicloadição [3 + 2] de Huisgen apresenta algumas desvantagens, sendo a principal delas a formação de uma mistura regioisomérica de 1,2,3-triazóis.

Sendo assim, a utilização de sais de cobre em reações de cicloadição tornaram-se ferramentas importantes na síntese de compostos triazólicos com a formação de somente um regioisômero.<sup>5</sup>

## 2.3. Síntese de 1,2,3-triazóis catalisadas por sais de cobre.

Sharpless e colaboradores demonstraram que diferentes fontes de Cu(I) e solventes podem ser utilizados em reações de cicloadição para a formação de 1,2,3-triazóis. Nesse contexto, as melhores condições de reação foram quando houve a geração de Cu(I) *in situ* através do uso de um sal de Cu(II) e um redutor como ascorbato de sódio, à temperatura ambiente e com a combinação de água e *tert*-butanol como solvente (Esquema 3).<sup>5a</sup>



**Esquema 3**

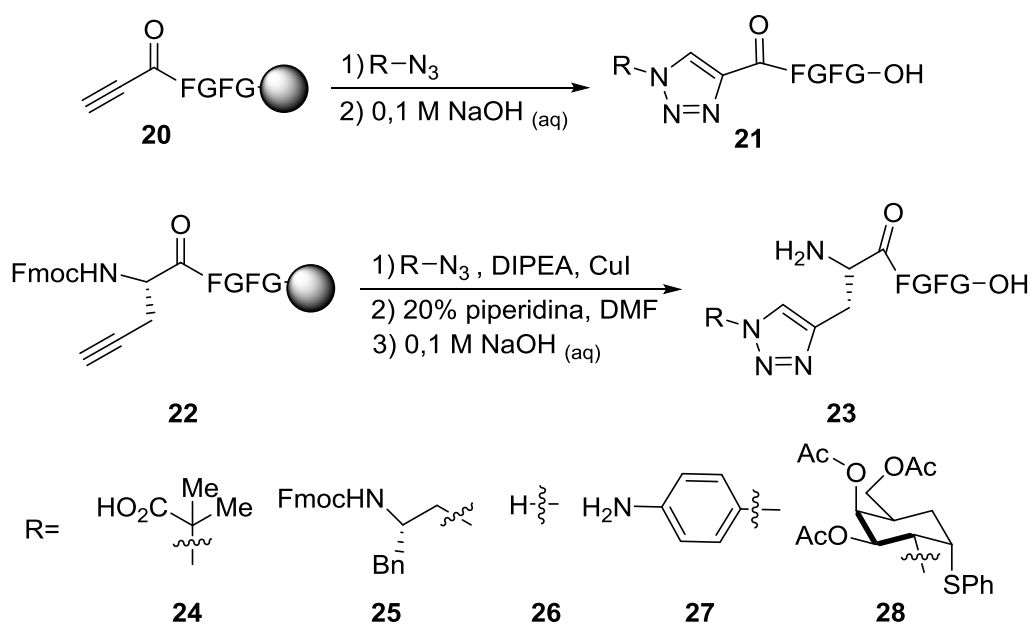
No caso da reação apresentada no Esquema 3, os autores obtiveram exclusivamente 91% do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído **19**.<sup>4</sup>

A geração da espécie ativa de Cu(I) pela redução de sais de Cu(II) tem sido uma metodologia bastante explorada, e apresenta vantagens como a tolerância ao ar e umidade, minimizando a obtenção de sub-produtos e não exigindo a presença de um ligante nitrogenado para estabilizar a espécie de cobre gerada.<sup>5a.</sup>

Sais de Cu(I), comumente CuI, também podem ser utilizados diretamente, na ausência de agente redutor.<sup>5b</sup> Mas estas reações, geralmente, necessitam de um co-solvente, como por exemplo a acetonitrila, e um equivalente de base nitrogenada, como 2,6-lutidina, trietilamina, diisopropiletilamina ou piridina, para diminuir a formação de sub-produtos indesejados, como dialquinos ou *bis*-triazóis, que ocorrem com frequência.<sup>16</sup>

Esta metodologia foi reportada inicialmente por Meldal em 2002,<sup>5b</sup> na síntese de peptidotriazóis em fase sólida. Os autores obtiveram excelentes resultados reagindo algumas resinas funcionalizadas com ligação tripla **20** e **22** e azidas alifáticas **24-26**, aromática **27** e derivada de um glicosídeo **28**, obtendo a classe de 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos **21** e **23** em conversão total de 75 a 99%, utilizando CuI em quantidade catalítica (Esquema 4).

<sup>16</sup> (a) Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. –H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14397. (b) Horne, W. S.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9372. (c) Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15366.



Esquema 4

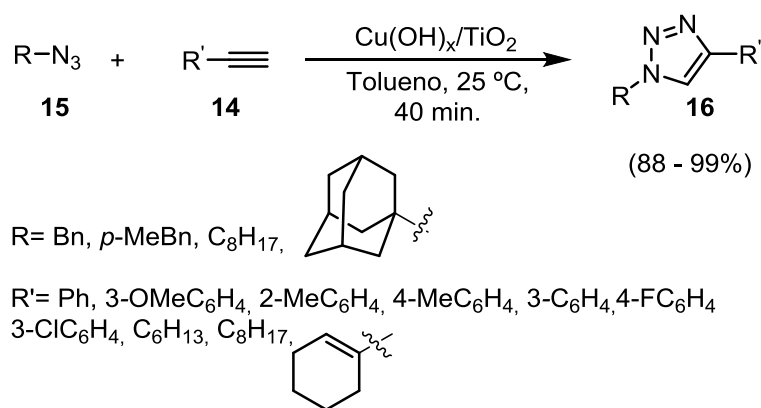
Foi observado que a reação não ocorre na ausência de Cu(I) e com alquinos internos, além de apresentar maior sensibilidade a azidas bastante impedidas.

Com isso, Sharpless<sup>5a</sup> e Meldal,<sup>5b</sup> em estudos independentes, popularizaram este tipo de reação utilizando sais de cobre como catalisadores, sendo denominada por alguns autores como “Click Chemistry”.

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

Um exemplo é o trabalho de Yamaguchi e colaboradores,<sup>17</sup> os quais, através de catálise heterogênea utilizando como catalisador o hidróxido de cobre suportado em óxido de titânio (Cu(OH)x/TiO<sub>2</sub>) descrevem a reação de cicloadição 1,3 dipolar entre azidas orgânicas e alquinos terminais sob condições anaeróbias com alta eficiência (Esquema 5).

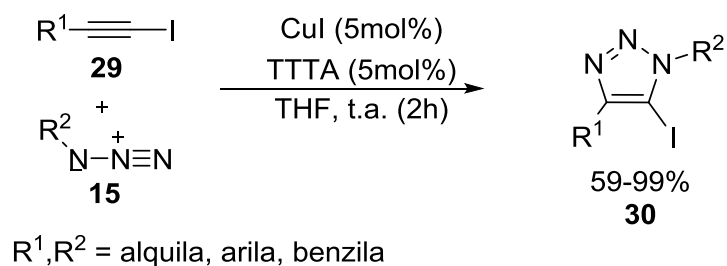
<sup>17</sup> Yamaguchi, K.; Oishi, T.; Katayama, T.; Mizuno, N. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10464.



**Esquema 5**

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

Hein e colaboradores publicaram a síntese regioespecífica de 1,2,3-triazóis-5-iodo-1,4,5-trissubstituídos **30** a partir da reação *Click* entre iodoalquinos **29** e diversas azidas orgânicas **15** (Esquema 6).<sup>18</sup>



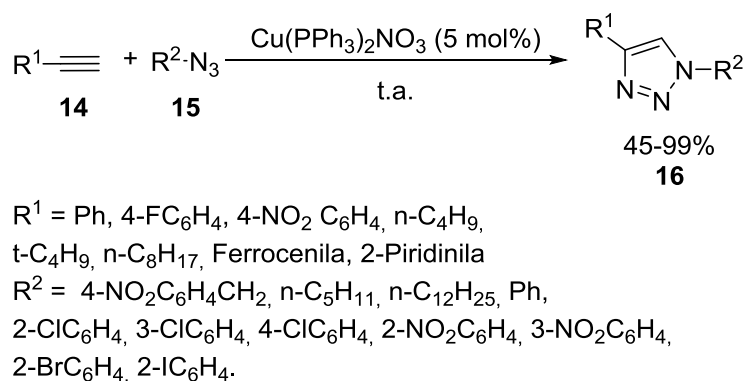
**Esquema 6**

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

Wang e colaboradores, por sua vez, descreveram uma metodologia livre de solventes. Os autores propuseram a utilização de um complexo de cobre nas reações de cicloadição para obtenção de compostos 1,2,3-triazólicos **16**

<sup>18</sup> Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018.

em curtos tempos reacionais e usando baixa quantidade de catalisador (Esquema 7).<sup>19</sup>



**Esquema 7**

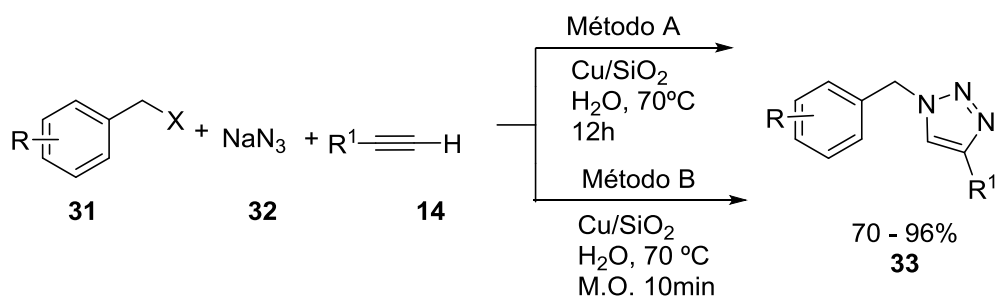
Esse protocolo se mostrou eficiente para uma série de substratos, com total regiosseletividade para obtenção dos respectivos 1,2,3-triazóis, obtendo assim, os produtos desejados com rendimentos satisfatórios.

Recentemente, Radatz e colaboradores,<sup>20</sup> através de uma reação multicomponente descreveram a síntese de 1,2,3-triazóis **33** utilizando um sistema recuperável Cu/SiO<sub>2</sub> como catalisador. A reação se processa através da mistura do haleto de benzila **31**, azida de sódio **32**, o alquino terminal **14** e o catalisador, em meio aquoso, obtendo assim os produtos desejados com excelentes rendimentos (Esquema 8).

<sup>19</sup> Wang, D.; Li, N.; Zhao, M.; Shi, W.; Maa, C.; Chen, B. *Green Chem.*, **2010**, 12, 2120.

<sup>20</sup> Radatz, C. S.; Soares, L. A.; Vieira, E. R.; Alves, D.; Russowsky, D.; Schneider, P. H. *New J. Chem.*, **2014**, 38, 1410.

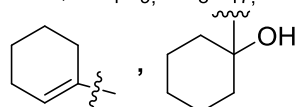




R = H, 4-Me, 2-Me, 4-Cl, 2-Cl, 3-CF<sub>3</sub>

X = Br, Cl

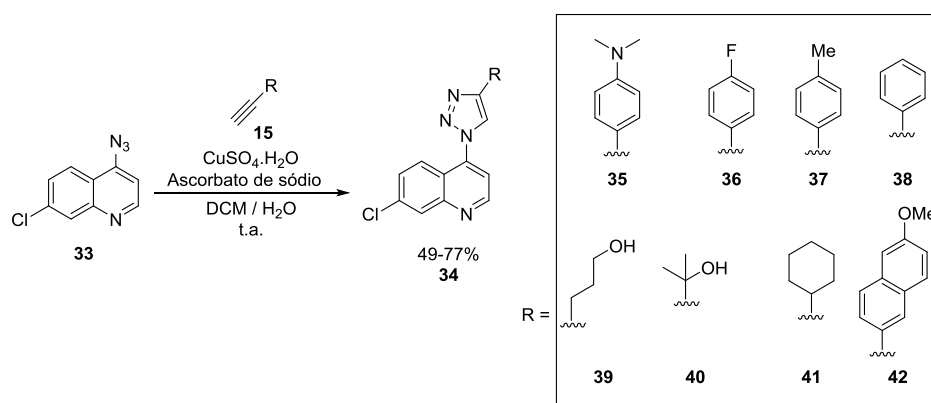
R<sup>1</sup> = Ph, nC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, nC<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, EtO<sub>2</sub>C-, HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,



**Esquema 8**

A metodologia também se mostrou eficiente quando o aquecimento convencional foi substituído pela irradiação de micro-ondas e, dessa forma ainda houve uma redução nos tempos reacionais. Nesse trabalho os autores ainda reutilizaram o catalisador em até quatro ciclos sem a perda significativa de sua eficiência.

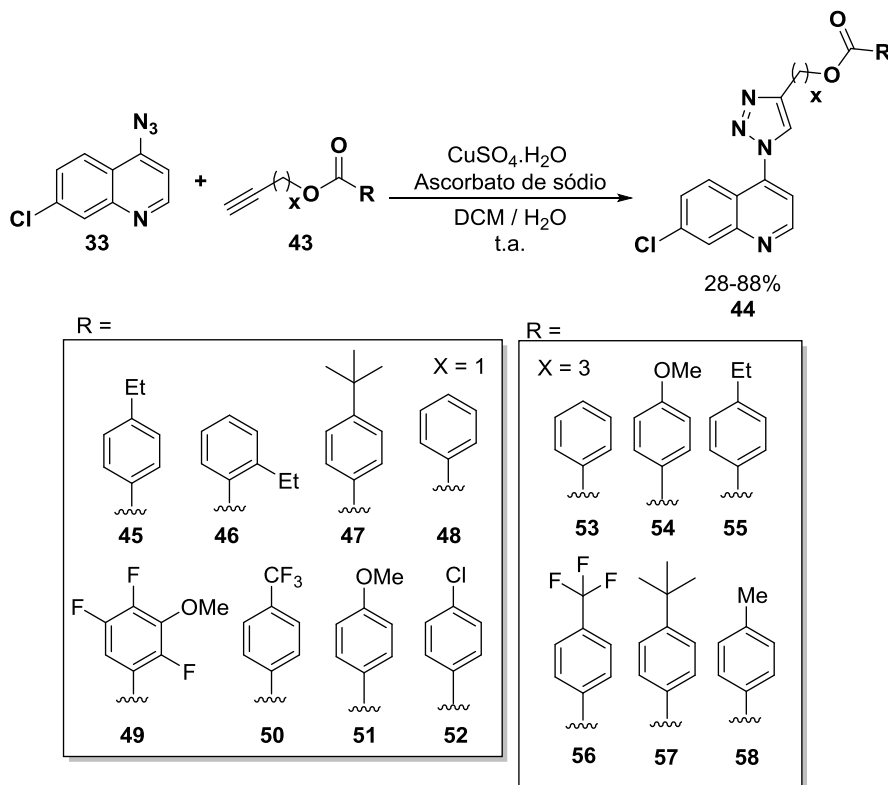
Pereira e colaboradores<sup>21</sup> publicaram a síntese de diversos 7-cloroquinolotriazóis **34** substituídos através da reação de cicloadição entre diversos alquinos **35-42** e 4-azido-7-cloroquinolina **33**, utilizando sais de cobre e um agente redutor (Esquema 9).



**Esquema 9**

<sup>21</sup> Pereira, G. R.; Brandão, G. C.; Arantes, L. M.; Oliveira Jr. H. A.; Paula, R. N.; Nascimento, M. F. A.; Santos, F. M.; Rocha, R. M.; Lopes, J. C.; Oliveira, A. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 73, 295.

No mesmo trabalho os autores exploraram a síntese utilizando a 4-azido-7-cloroquinolina **33**, porém reagindo com a porção da tripla terminal de ésteres **45-58** nas mesmas condições reacionais para a obtenção de cloroquinolinotriazóis **44** (Esquema 10).



Esquema 10

Nesse trabalho, em ambos os casos, a metodologia se mostrou eficiente, pois, através de uma reação simples, foi possível obter via reação de cicloadição catalisada por cobre, uma série de compostos quinolinotriazóis com rendimentos de 28 a 88% em 8 horas de reação.

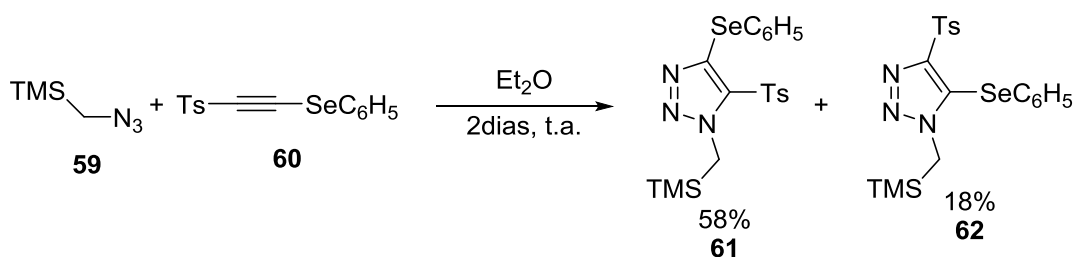
## 2.4. Síntese de 1,2,3-triazóis contendo selênio

Na mesma linha, dentre inúmeras classes de compostos heterocíclicos que vêm sendo preparados, os compostos contendo grupos orgânicos de selênio surgem como uma importante alternativa, que estimula testes

bioquímicos ou farmacológicos.<sup>22</sup> A incorporação de átomos de selênio em moléculas orgânicas permite a preparação de inúmeros compostos, com propriedades já reconhecidas.<sup>23</sup>

Compostos orgânicos de selênio têm atraído considerável atenção em síntese orgânica devido a sua utilidade em um grande número de reações, incluindo a formação de novas ligações carbono-carbono,<sup>24</sup> bem como por apresentarem propriedades toxicológicas e farmacológicas.<sup>13</sup>

Dentro desse contexto, um exemplo de síntese de triazóis contendo selênio em sua estrutura foi desenvolvido por Back no ano de 1999, entretanto em uma metodologia sem a presença de sais de cobre. Através da reação entre o seleneto de tosilaquinila **60** com trimetilsililazida **59** em éter dietílico por 2 dias, foi possível obter-se uma mistura dos fenilseleno-1,2,3-triazóis **61** e **62** em rendimento satisfatório (Esquema 11).<sup>14b</sup>



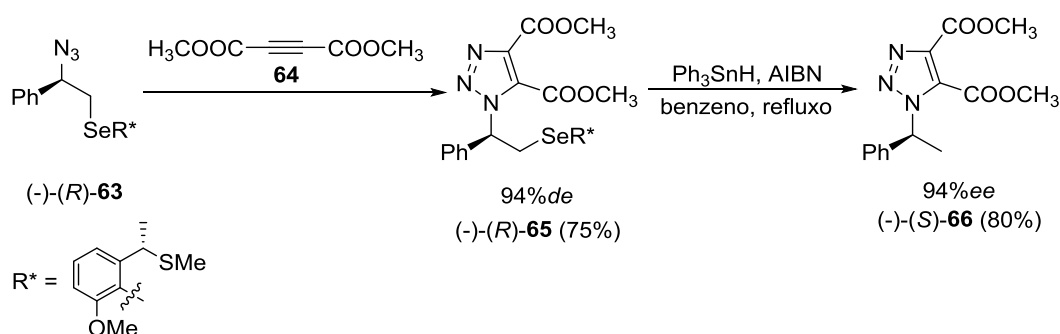
Esquema 11

<sup>22</sup> (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, 36, 9. (b) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125. (c) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2032. (d) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2055.

<sup>23</sup> (a) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1986. (b) Liotta, D. Em *Organoselenium Chemistry*; Wiley: NewYork, 1987. (c) Devillanova, F. A. Em *Handbook Of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006. (d) Alberto, E. E.; Braga, A. L. Em *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*; Derek, W. J.; Risto, L., Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2011. (e) Petragnani, N.; Stefani, H. A. Em *Tellurium in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Academic Press: London, 2007. (f) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8409.

<sup>24</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.

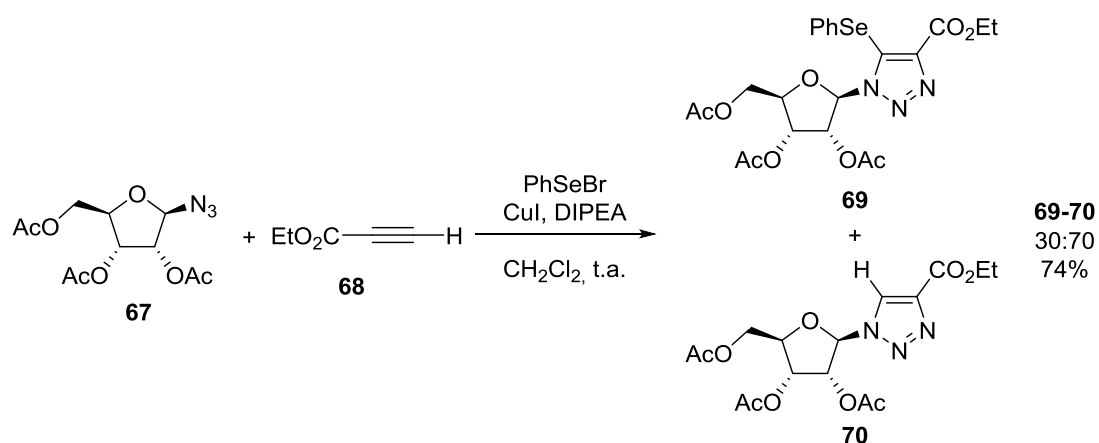
Arilseleno-1,2,3-triazóis quirais **66** foram sintetizados em 2003 por Tiecco e colaboradores. Os autores descreveram a cicloadição 1,3-dipolar da arilselenoazida quiral **63** com o acetilenodicarboxilato de dimetila **64**, fornecendo o produto desejado **65** em 75% de rendimento. Numa etapa posterior, o tratamento do selenotriazol **65** com hidreto de trifenilestanho e AIBN proporcionaram a desselenação do triazol, fornecendo o triazol **66** com o mesmo excesso diastereoisomérico que a azida de partida (Esquema 12).<sup>14a</sup>



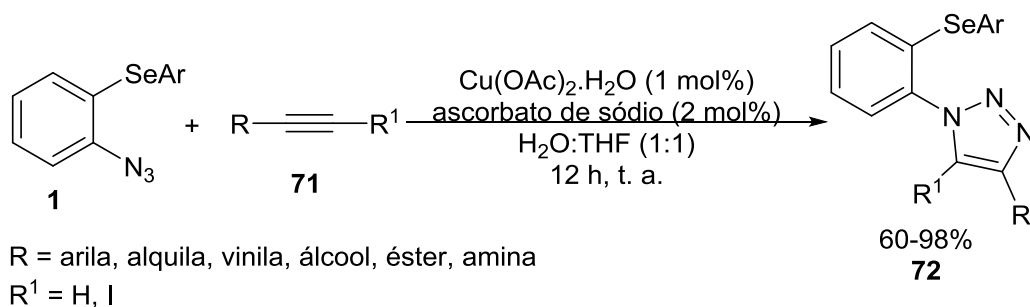
**Esquema 12**

Em 2009, Malnuit e colaboradores descreveram a síntese de nucleosídeos contendo o núcleo arilseleno-1,2,3-triazólico **69** através de uma metodologia *one-pot* tricomponente. Nesta metodologia os autores reagiram o azidonucleosídeo **67** com propiolato de etila na presença de quantidades equivalentes de CuI e DIPEA, utilizando PhSeBr como eletrófilo e diclorometano como solvente à temperatura ambiente. Sob estas condições de reação o selenotriazol **69** foi obtido juntamente com o triazol **70** em 74% de rendimento numa mistura de 30:70 respectivamente (Esquema 13).<sup>25</sup>

<sup>25</sup> Malnuit, V.; Duca, M.; Manout, A.; Bougrin, K.; Benhida, R. *Synlett* **2009**, 2123.

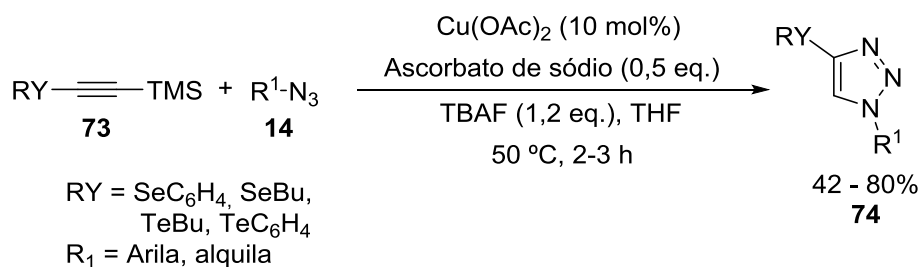


Deobald e colaboradores descreveram a síntese de arilseleno-1,2,3-triazóis **72** através de reações de cicloadição 1,3-dipolar catalisadas por cobre entre arilselanil fenilazidas **1** e alquinos **71** (Esquema 14).<sup>14e</sup> Nesse trabalho uma variedade de triazóis contendo selênio em sua estrutura pode ser sintetizada em rendimentos que variaram de bons a excelentes.



A síntese de 4-organocalcogenoil-1*H*-1,2,3-triazóis **74** foi descrita por Stefani e colaboradores,<sup>26</sup> através de um método geral utilizando acetato de cobre, azidas orgânicas **14** e alquinos terminais **73**, os quais foram gerados *in situ* pela desproteção do grupo silila (Esquema 15).

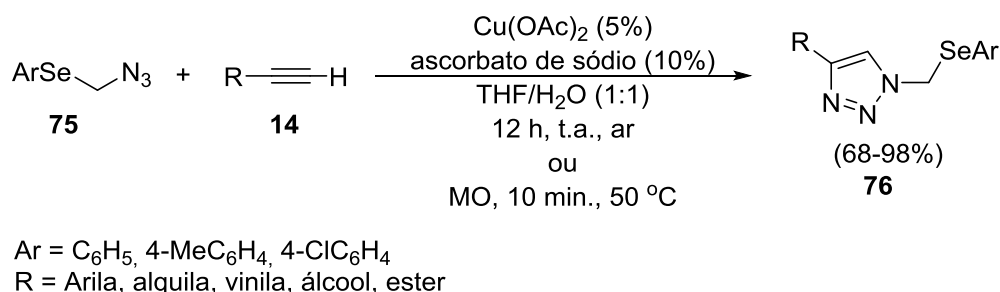
<sup>26</sup> Stefani, H. A.; Leal, D. M.; Manarin, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6495.



**Esquema 15**

Uma série de azidas sendo elas aromáticas ou alifáticas foi variada para a obtenção dos seleno e telurotriaz is, onde os produtos foram obtidos com rendimentos aceitáveis em curtos tempos reacionais. Além disso, os autores destacam a possibilidade de novas re  es a partir dos produtos triazólicos obtidos.

Nosso grupo de pesquisa publicou a obtenção de selenotriaz is **76** e **79** em dois trabalhos independentes utilizando sais de cobre. No primeiro descreveu-se o uso de compostos orgânicos contendo selênio em re  es de cicloadição 1,3-dipolar entre alquinos terminais **15** e arilselenometil azidas **75** catalisadas por sais de cobre (Esquema 16).<sup>27</sup>

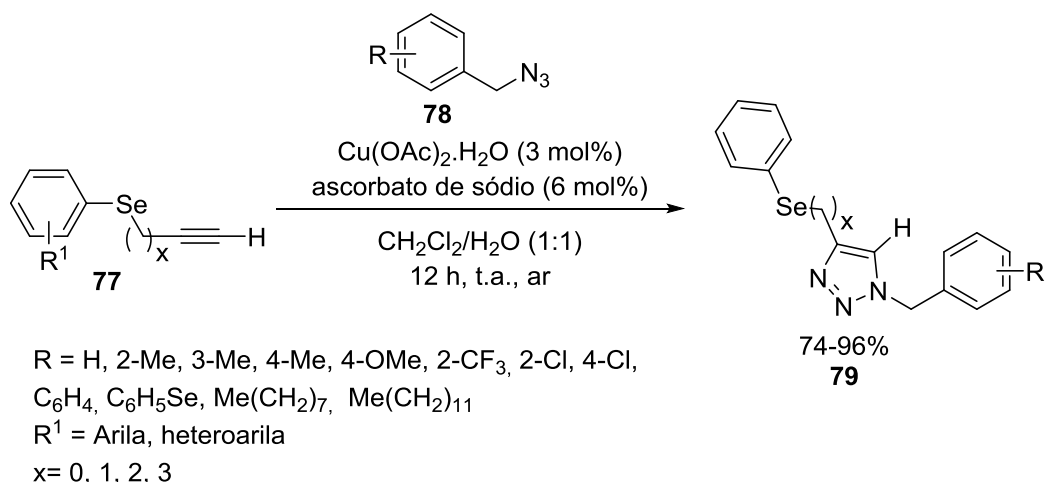


**Esquema 16**

Os 1-arilselenometil-1,2,3-triazóis **76** foram obtidos sob condições de re  es brandas, sendo os produtos das re  es obtidos em bons rendimentos, utilizando-se uma rota sint tica simples. Utilizando a irradiação de micro-ondas foi possível realizar a re  o com as mesmas quantidades de reagentes, catalisador e solventes. Nesse caso o tempo reacional foi de apenas 10 minutos e os rendimentos foram semelhantes aos obtidos quando utilizada a metodologia convencional.

<sup>27</sup> Seus, N.; Saraiva, M. T.; Alberto, E. E.; Savegnago, L.; Alves, D. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 10419.

O outro trabalho descrito pelo nosso grupo trata da obtenção de selenotriazóis **79** também através de reações de cicloadição 1,3-dipolar, porém utilizando selenetos de alquinila **77** com benzilazidas **78** (Esquema 17).<sup>14f</sup>



**Esquema 17**

Do ponto de vista sintético, foram obtidos novos compostos triazólicos contendo átomos de selênio em sua estrutura em um tempo reacional de 12 horas, à temperatura ambiente e em bons rendimentos.

Entretanto, a presença de metais de transição pode restringir a aplicação desta tecnologia em química biológica,<sup>28</sup> uma vez que pode induzir danos em alguns sistemas biológicos tais como vírus e oligonucleotídeos.<sup>29</sup> Deste modo, esta limitação pode ser facilmente reparada através da aplicação de reagentes nao-metálicos, como por exemplo, organocatalisadores.

## 2.5. Síntese de 1,2,3-triazóis utilizando organocatalisadores.

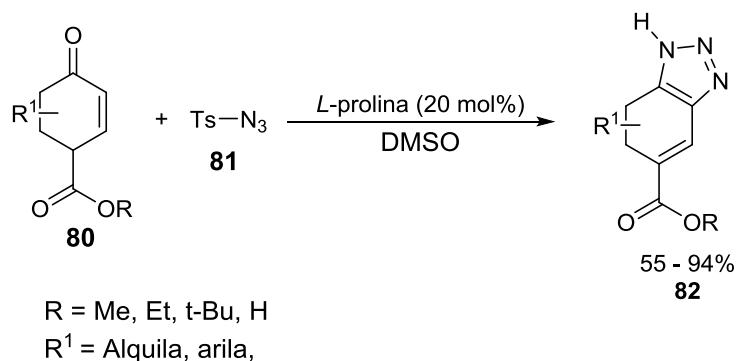
Nos últimos anos vêm surgindo na literatura o uso de organocatalisadores com a finalidade de evitar o uso de sais de cobre em reações de ciclo-adição 1,3 dipolar.

Em 2008, Ramachary e colaboradores descreveram a síntese regioespecífica de 1,2,3-triazóis **82**, onde os autores realizaram reações de

<sup>28</sup> (a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. J. *Chem. Commun.* **2008**, 3064; (b) Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26,1211.

<sup>29</sup> Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3639.

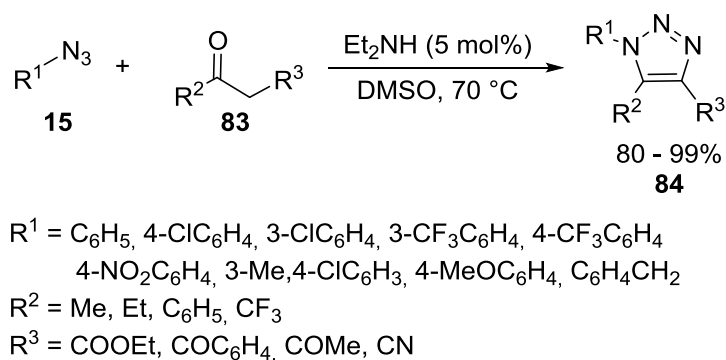
cicloadição enamino-azidas entre tosilazidas **81** com ésteres de Hagemann **80**, utilizando um organocatalisador (Esquema 18).<sup>8a</sup>



**Esquema 18**

Neste trabalho, os autores obtiveram os respectivos produtos **82** em bons rendimentos, utilizando *L*-prolina em quantidade catalítica de 20 mol%, sendo esta a primeira rota sintética utilizando organocatalisador para a obtenção de compostos triazólicos.

Mais tarde, em 2011, Wang e colaboradores relataram a cicloadição de arilazidas **14** com cetonas **83**, gerando uma enamina *in situ* utilizando como catalisador uma amina secundária (Esquema 19).<sup>8b</sup>

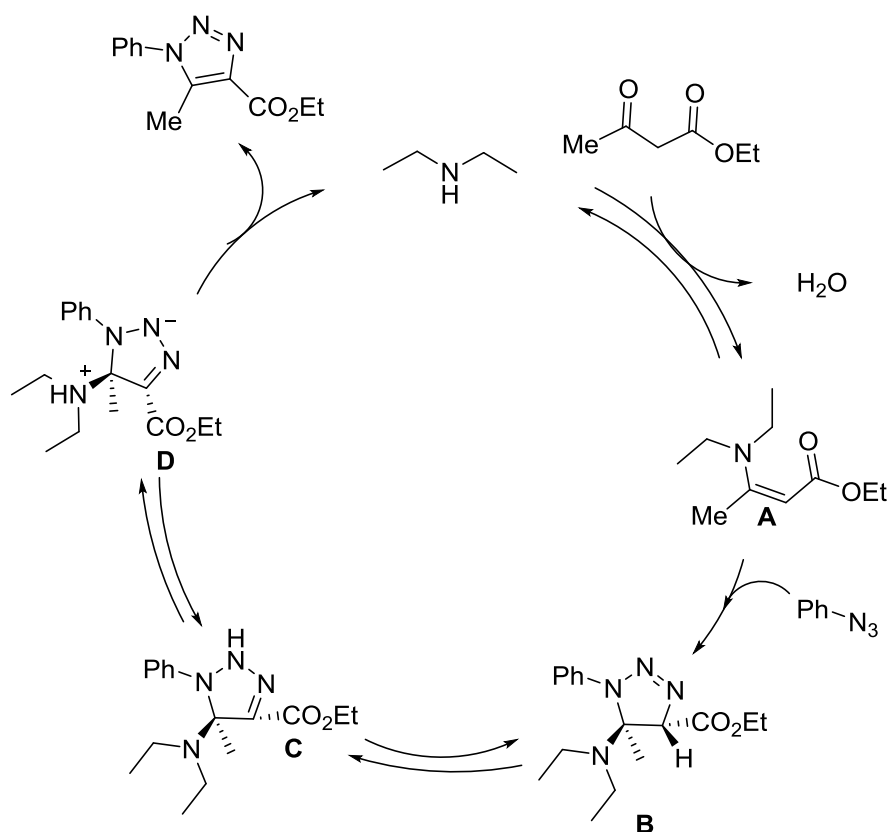


**Esquema 19**

Nesse trabalho foi demonstrada uma síntese regioesletiva através de reações de cicloadição enamida-azida na presença de dietilamina, ou seja, em meio livre de metais. A reação foi aplicável a uma variedade de azidas, bem como uma série de  $\beta$ -cetoésteres,  $\beta$ -dicetonas e  $\alpha$ -cianocetonas comprovando a versatilidade do método. Como resultado, os 1,2,3-triazóis **84** foram obtidos com rendimentos de 80-99% em tempos que variaram de 1 a 48 horas de reação.

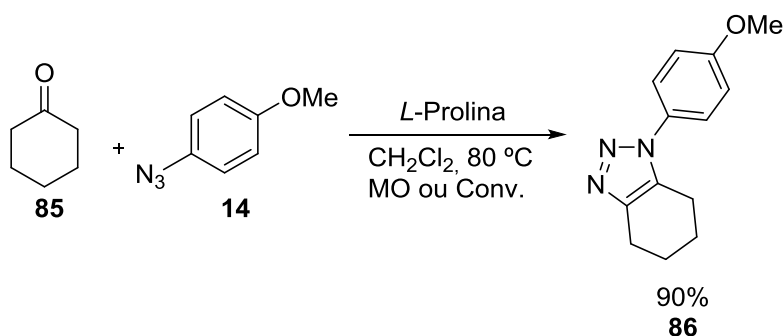


Os autores sugerem que o mecanismo desta reação ocorre primeiramente através de uma condensação entre o catalisador e o composto carbonílico gerando um íon imínio. Este tautomeriza em uma enamina ativa **A** para reagir com azidas através de uma cicloadição 1,3-dipolar formando uma triazolina **B**. Em seguida acontece uma transferência de hidrogênio, formando o intermediário **C**. Após a formação do intermediário zwitteriônico **D**, cuja carga negativa é estabilizada por ressonância, acontece uma eliminação para a formação do composto triazólico desejado (Esquema 20).



Esquema 20

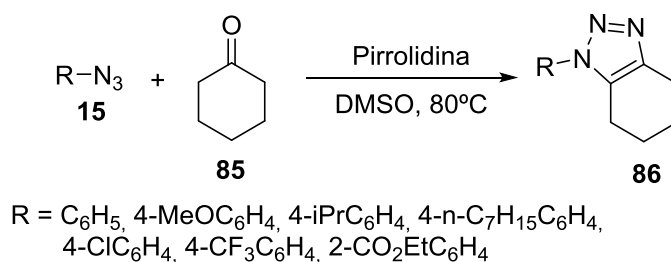
No mesmo ano, Pons e colaboradores relataram a síntese de *N*-aril-1,2,3-triazóis **86** a partir de cetonas **85** com arilazidas **14** obtendo os produtos desejados com rendimentos que variaram de 39 a 90% (Esquema 21).<sup>8c</sup>



**Esquema 21**

Esse trabalho teve como limitação a utilização de arilazidas somente com grupos doadores de elétrons, e, quando foram utilizadas arilazidas substituídas com halogênios houve um decréscimo no rendimento. As reações foram realizadas tanto em aquecimento convencional, quanto utilizando irradiação de micro-ondas, sendo assim, os tempos reacionais diminuiram de dias para horas; os rendimentos obtidos em ambos os casos foram semelhantes.

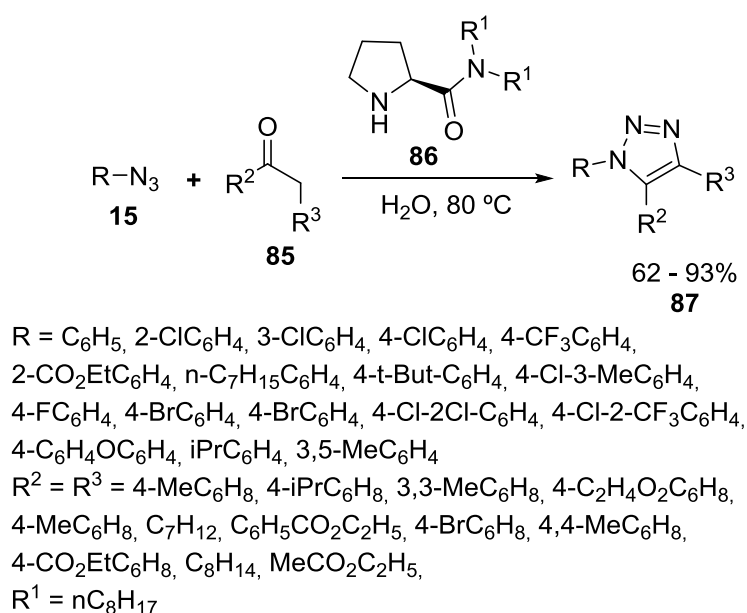
Nesse sentido, a metodologia descrita por Wang e colaboradores, promoveu a obtenção de diversos triazóis através de reações entre compostos carbonílicos **85** comercialmente disponíveis e azidas orgânicas **14**, utilizando a pirrolidina como organocatalisador (10 mol % e 20 mol %) (Esquema 22).<sup>8d</sup>



**Esquema 22**

Através dessa metodologia foi possível a formação de 1,2,3-triazóis **86** em bons a excelentes rendimentos (45-88%), com a obtenção de um único regioisômero. Nesse trabalho os autores mencionam a importância dessa metodologia, visto que foi possível realizar a reação utilizando arilazidas tanto com grupos doadores quando com grupamentos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático.

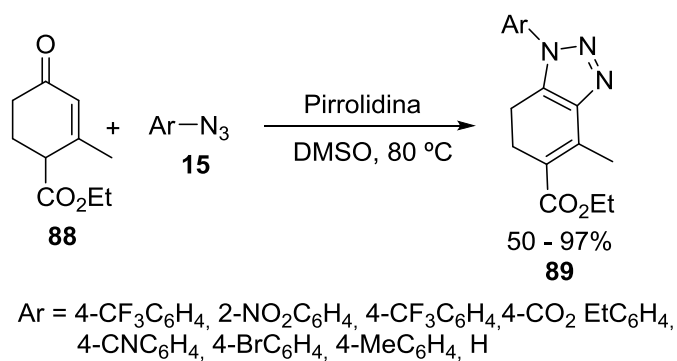
Yeung e colaboradores demonstraram uma metodologia simples, utilizando apenas a água como solvente para reações de cicloadição 1,3-dipolar e obtiveram um série de 1,2,3-triazóis **87** com rendimentos que variaram de 62 a 93% (Esquema 23).<sup>8e</sup> Através da utilização de água e de um catalisador de cadeia alifática longa como a prolinamida **86** foi possível a obtenção dos 1,2,3-triazóis em tempos que variaram de 24 h a 48 h de reação. Através desse protocolo foi possível sintetizar uma variedade de 1,2,3-triazóis a partir de azidas aromáticas contendo grupos doadores e retiradores de elétrons e os rendimentos foram todos satisfatórios.



**Esquema 23**

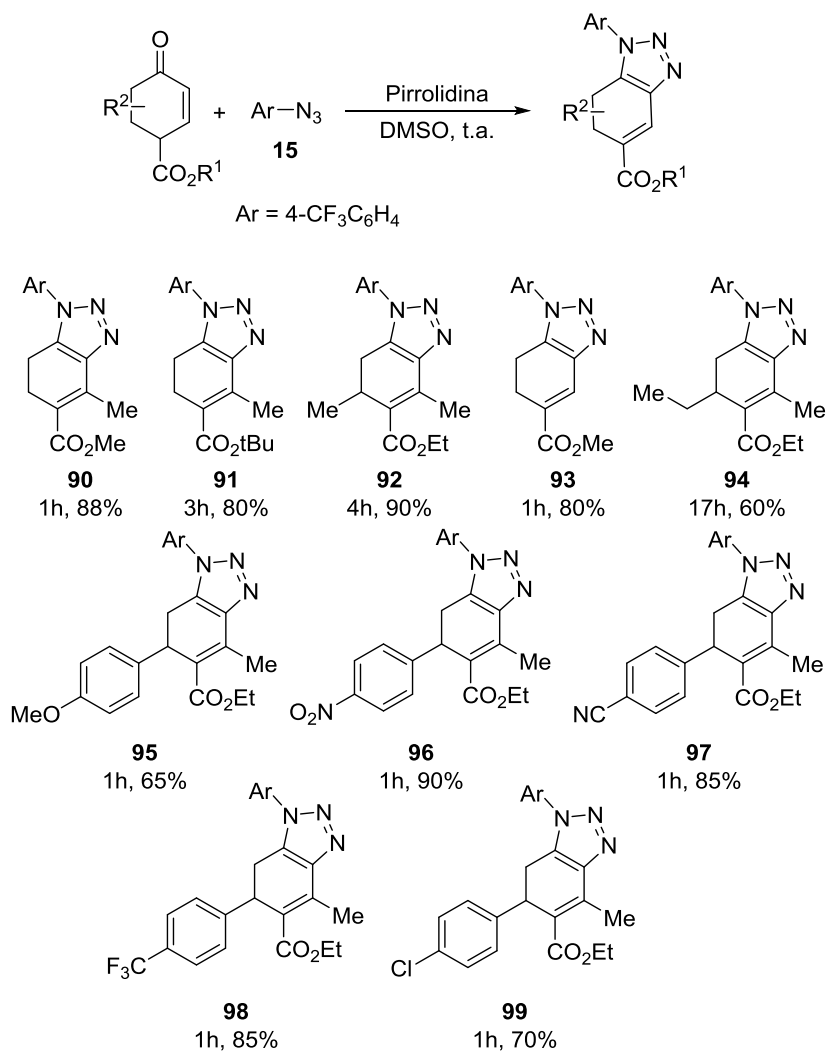
Além disso, uma série de cetonas cíclicas foi utilizada, e também a metodologia se mostrou eficiente quando β-cetoésteres foram empregados. Em ambos os casos os rendimentos satisfatórios foram mantidos, em tempos de reação que variaram de 24 a 48 h.

Uma síntese semelhante foi descrita por Ramachary e colaboradores,<sup>8f</sup> onde foram sintetizados *N*-aril-1,2,3-triazóis **89** através de um método utilizando a pirrolidina como organocatalisador e DMSO como solvente. Em um primeiro momento, foram variadas as azidas aromáticas **14** e os produtos foram obtidos com rendimentos de 50 a 97% (Esquema 24).



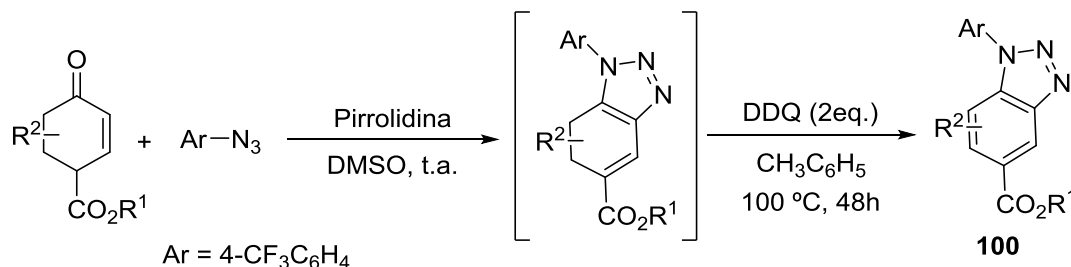
**Esquema 24**

Em seguida, ampliou-se a metodologia para uma série de cetonas, onde os produtos desejados foram obtidos com rendimentos que variaram de 60 a 95%. No Esquema 25 estão listados alguns exemplos obtidos nesse trabalho.



**Esquema 25**

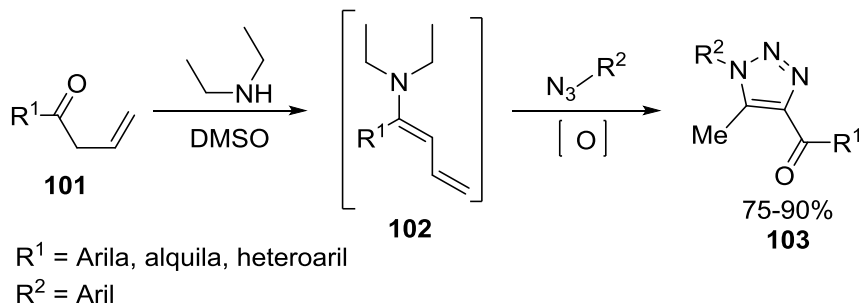
No mesmo trabalho, foi possível através de uma metodologia *one pot*, realizar uma aromatização oxidativa dos compostos para a formação de *N*-arilbenzotriazóis **100** (Esquema 26).



**Esquema 26**

Foi possível a aromatização de todos os compostos listados acima e os produtos foram obtidos com rendimentos de 50 a 80% em tempos reacionais de 48h.

Recentemente, Li e colaboradores descreveram a formação de diversos triazóis **103**, os quais foram obtidos através de reações de cicloadição, partindo de uma metodologia utilizando Et<sub>2</sub>NH como catalisador e DMSO como solvente, em tempos reacionais de 24 h, obtendo assim os produtos desejados (Esquema 27).<sup>8g</sup>



**Esquema 27**

Nesse trabalho os autores destacam o uso de cetonas alílicas **101**. Dessa maneira, foi possível a formação de novos compostos, visto que até o presente momento essas cetonas alílicas não haviam sido utilizadas para esse tipo de reação. O mecanismo reacional se procedeu através da 3,4-reatividade do intermediário dienamínico **102**. Os triazóis correspondentes foram obtidos com rendimentos que variaram de 75 a 90% em 24 h de reação.

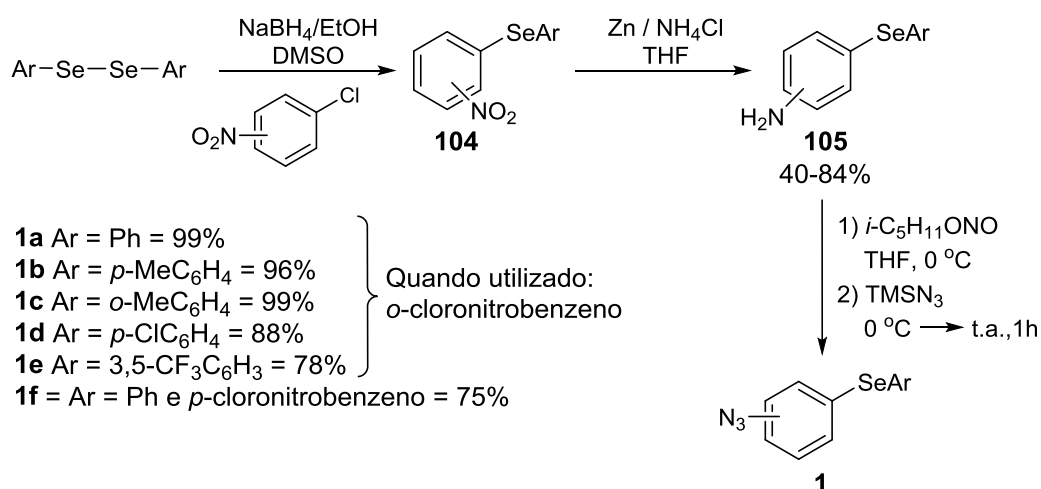
### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

### 3. Discussão dos resultados

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

Com base no artigo publicado por Braga e colaboradores, as azidas orgânicas de partida foram sintetizadas da seguinte forma:<sup>14e</sup>

A primeira etapa realizada para obtenção das arilselanil fenilaminas **105 a-f** foi a geração *in situ* de arilselenolatos, a partir da reação entre os respectivos disselenetos de diarila e hidreto de boro e sódio, seguida da adição do cloronitrobenzeno à mistura reacional (Esquema 28). Os nitrosselenetos **104** assim obtidos foram isolados e diretamente reduzidos para as respectivas arilselanil fenilaminas **105 a-f**.



Esquema 28

De posse das arilselanil fenilaminas **105a-f**, as respectivas arilselanil fenilazidas **1a-f** foram preparadas. Para isto, através de uma reação de diazotação com isopentilnitrito as aminas foram transformadas nos respectivos sais de diazônio, seguida da reação *in situ* com trimetilsililazida (Esquema 28).

### 3.1. Síntese de arilselaniltriazol carboxilatos

Para estabelecer a melhor condição reacional, uma série de estudos foi realizada. Inicialmente verificou-se a reação entre a arilselanil fenilazida **1a** (0,25 mmol) e acetoacetato de etila **2a** (0,25 mmol) utilizando DMSO (0,25 mL) como solvente e Et<sub>2</sub>NH (10 mol%) como catalisador a 70 °C. Desta forma, o produto desejado **3a** foi obtido com 98% de rendimento em apenas 2 h de reação (Tabela 1, linha 1).

Quando se realizou a reação a 50 °C o produto foi obtido com rendimento de 95% em um período de 3 h (Tabela 1, linha 2). Optou-se então por proceder em condições ambientes de temperatura onde o produto foi obtido no mesmo tempo reacional e com o rendimento de 95% (Tabela 1, linha 3).

Com as condições de temperatura satisfatória, passou-se a analisar o melhor organocatalisador. Algumas reações foram realizadas, utilizando-se glicina, *L*-prolina, pirrolidina, piperidina, morfolina e Et<sub>3</sub>N como catalisador. Utilizando-se estes catalisadores, os rendimentos obtidos não foram satisfatórios se comparados ao resultado com Et<sub>2</sub>NH, mesmo em tempos reacionais de 48h (Tabela 1, linhas 4-9).

Ao modificar o solvente, para DMF ou tolueno (Tabela 1, linhas 10 e 11) mesmo após um período longo de reação o produto desejado foi obtido com rendimentos de 75% (DMF) e apenas em traços na reação com tolueno.

Verificou-se então, qual seria a quantidade ideal de catalisador para esse tipo de reação e ótimos resultados foram obtidos quando a quantidade foi reduzida para 5 mol%, obtendo-se o produto em 95% de rendimento (Tabela 1, linha 12). Utilizando-se 1 mol% de catalisador o rendimento diminuiu para 84% (Tabela 1, linha 13). Porém, ao aumentar-se a quantidade da arilselanil fenilazida para 0,275 mmol e utilizando-se 1 mol% do catalisador, a reação se procedeu em 4 horas e o rendimento foi de 95% (Tabela 1, linha 14). Quando um excesso do acetoacetato de etila (0,275 mmol; 1.2 eq) foi utilizado em reações com 1 mol% de Et<sub>2</sub>NH, um rendimento inferior foi observado (Tabela 1, linha 15).

Por fim, realizamos a reação na ausência de catalisador, comprovando a necessidade deste para a formação do produto, pois, após um período de 48 h



somente os materiais de partida foram observados no meio reacional (Tabela 1, linha 16).

**Tabela 1: Otimização das condições reacionais para a síntese de Arilselanil-1*H*-1,2,3-triazóis utilizando  $\beta$ -cetoésteres<sup>(a)</sup>**

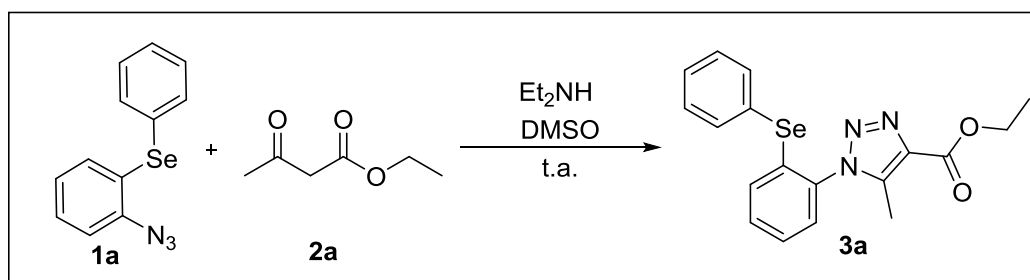
#	Catalisador	T (°C) / Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Et <sub>2</sub> NH (10 mol %)	70/DMSO	2	98
2	Et <sub>2</sub> NH (10 mol %)	50/DMSO	3	95
3	Et <sub>2</sub> NH (10 mol %)	t.a./DMSO	3	95
4	Glicina (10 mol %)	t.a./DMSO	48	-
5	L-Prolina (10 mol %)	t.a./DMSO	48	65
6	Pirrolidina (10 mol%)	t.a./DMSO	48	70
7	Piperidina(10 mol%)	t.a./DMSO	48	70
8	Morfolina (10 mol %)	t.a./DMSO	48	68
9	Et <sub>3</sub> N (10 mol %)	t.a./DMSO	48	25
10	Et <sub>2</sub> NH (10 mol %)	t.a./DMF	48	75
11	Et <sub>2</sub> NH (10 mol %)	t.a./Tolueno	48	-
12	Et <sub>2</sub> NH (5 mol %)	t.a./DMSO	5	95
13	Et <sub>2</sub> NH (1 mol %)	t.a./DMSO	5	84
14 <sup>(b)</sup>	Et <sub>2</sub> NH (1 mol %)	t.a./DMSO	4	95
15 <sup>(c)</sup>	Et <sub>2</sub> NH (1 mol %)	t.a./DMSO	8	85
16	-	t.a./DMSO	48	-

(a) As reações foram realizadas nas seguintes condições: 0,25 mL de DMSO, **1a** e **2a** (1:1).

(b) A reação foi feita com 0,25 mL de DMSO e **1a** e **2a** (1,2:1).

(c) A reação foi feita com 0,25 mL de DMSO e **1a** e **2a** (1:1,2).

Analisando a Tabela 1, pode se perceber que as melhores condições para a obtenção do arilselaniltriazol carboxilato **3a** se deram ao utilizar arilselanil fenilazida **1a** (0,275 mmol),  $\beta$ -cetoéster **2a** (0,25 mmol), Et<sub>2</sub>NH (1 mol%) como organocatalisador, DMSO como solvente, à temperatura ambiente e frasco aberto (Esquema 29).



Esquema 29

Após ser isolado, o arilselanyltriazol carboxilato **3a** obtido foi identificado por espectrometria de massas, análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 e os dados comprovam a estrutura do produto. A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de massas, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto **3a**.

No espectro de massas do composto **3a** (Figura 4) observa-se o íon molecular  $\text{M}^+ = 387$  com intensidade relativa de 22% referente à massa do composto. Verifica-se também o pico base referente ao fragmento  $m/z$  282.

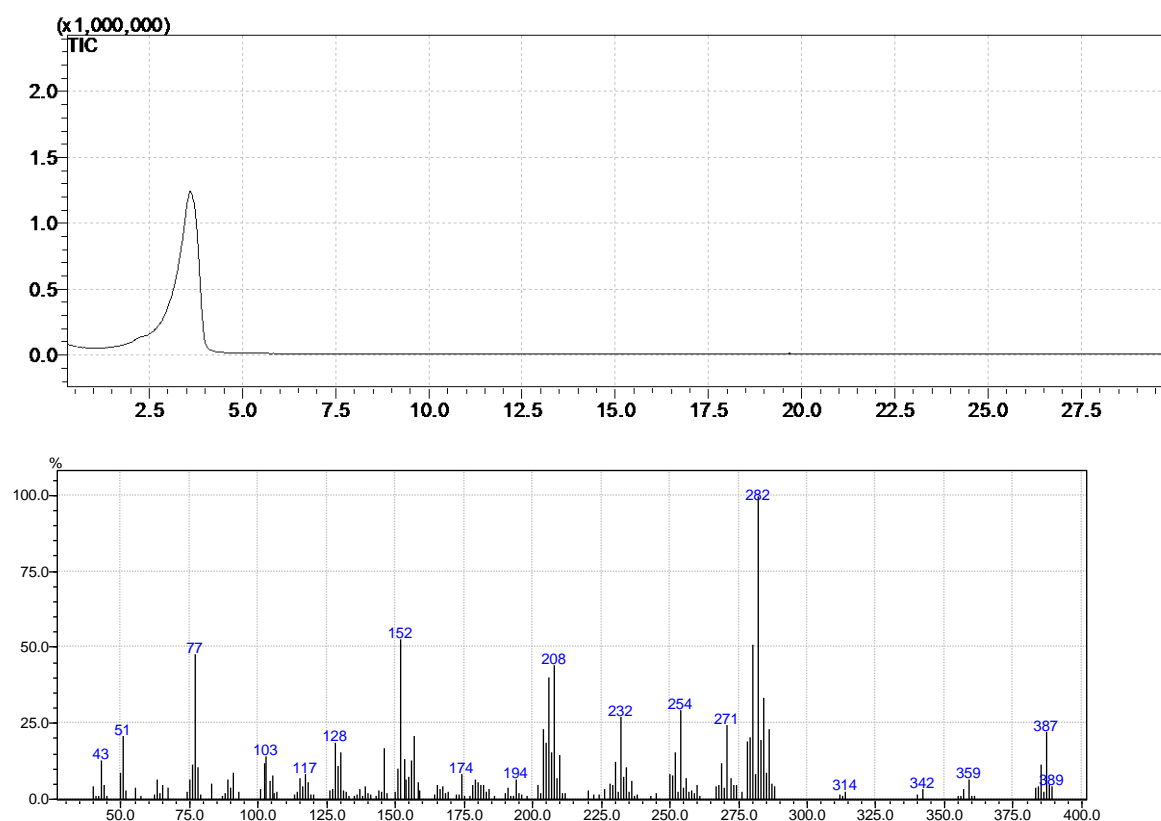
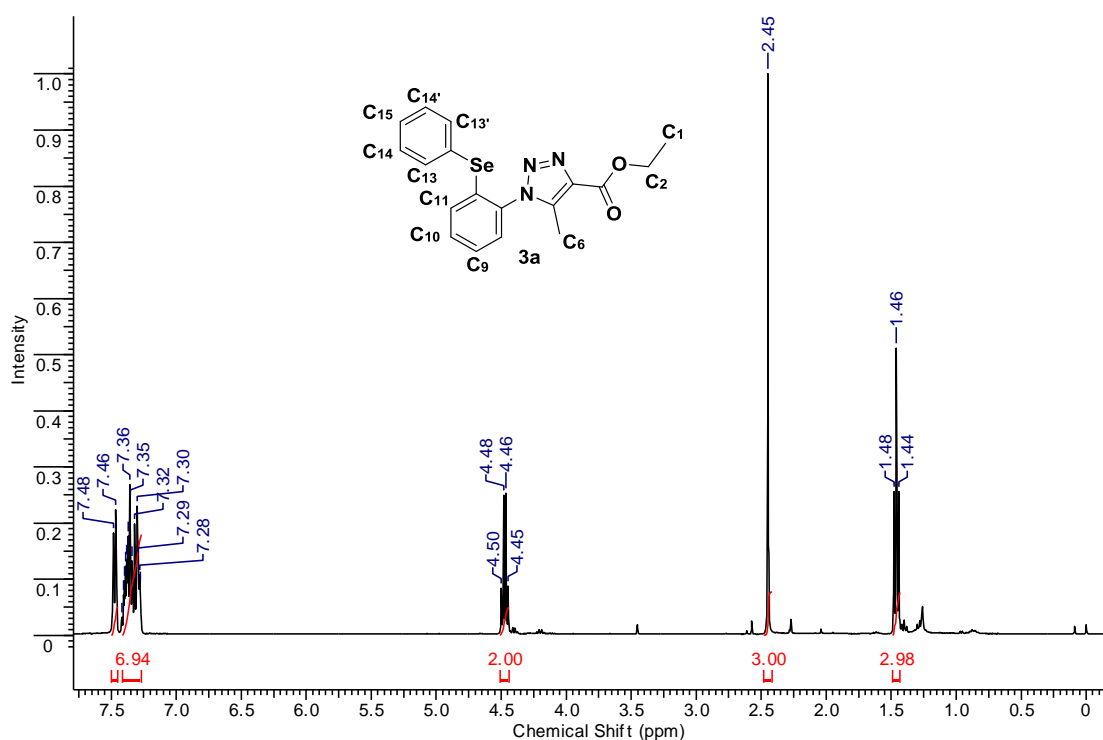


Figura 4: Espectro de massas do composto 1-[2-(fenilselanyl)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (**3a**)

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3a** (Figura 5), pode-se observar

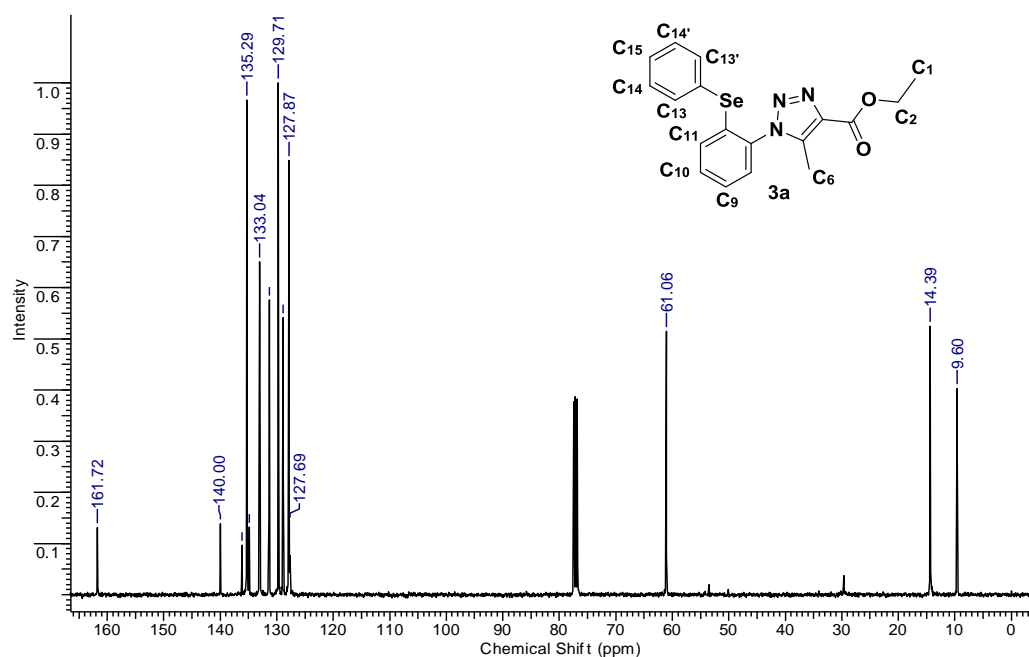
na região entre 1,44 e 7,48, sinais referentes aos hidrogênios da estrutura, os quais apresentam valores relativos às integrais somadas de 17H. Observa-se em um deslocamento químico de 7,47 ppm, um dubleto com constante de acoplamento de 7 Hz referente aos hidrogênios dos C-13 e C-13' mais desblindados do anel diretamente ligado ao selênio. Na região compreendida entre 7,42-7,27 ppm, observa-se um multipletto referente aos demais hidrogênios dos anéis aromáticos, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-14, C-14', C-15, C-15', C-16. Observa-se em 4,47 ppm um quarteto com a constante de acoplamento de 7Hz proveniente dos hidrogênios metilênicos do C-2. Na sequência, observa-se um singlete com deslocamento de 2,45 ppm referente aos hidrogênios da metila (C-6). Por fim, em campo mais alto pode-se observar um tripleto com deslocamento químico de 1,46 ppm com constante de acoplamento 7Hz referente aos hidrogênios do C-1.



**Figura 5:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-[2-(fenilselani)fenil]-5-metil--1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (**3a**)

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** (Figura 6), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 16 sinais, conforme o esperado. Em um deslocamento químico de 161,7 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono carbonílico C-3. Nos deslocamentos

químicos de 140,0 e 136,2 ppm encontra-se os carbonos C-5 e C-4 respectivamente, correspondentes aos carbonos quaternários do núcleo triazólico. Nos deslocamentos de 135,3; 134,8; 133,0; 131,3; 129,7; 128,9; 127,9 e 127,7 ppm podem-se observar os sinais referentes aos carbonos presentes nos anéis aromáticos da molécula. O carbono C-2, por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 61,1 ppm. Já em campo mais alto, no deslocamento químico de 14,4 e 9,6 ppm, encontram-se os sinais referentes aos carbonos C-1 e C-6 respectivamente.



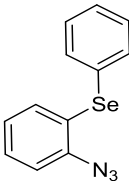
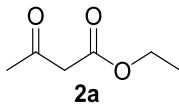
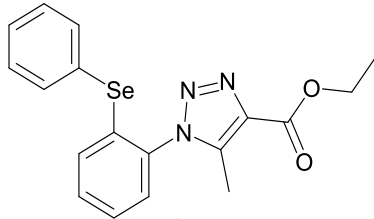
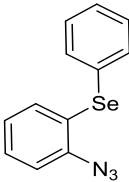
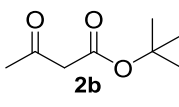
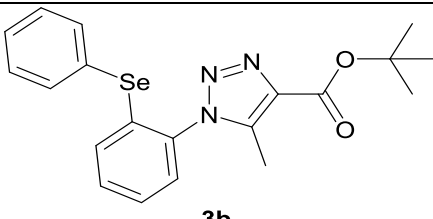
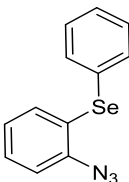
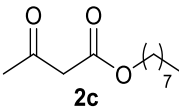
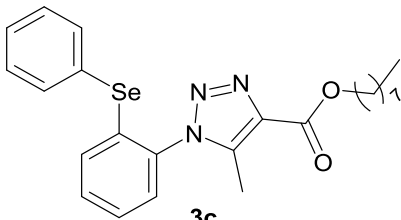
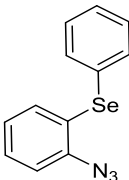
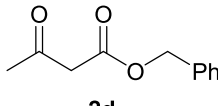
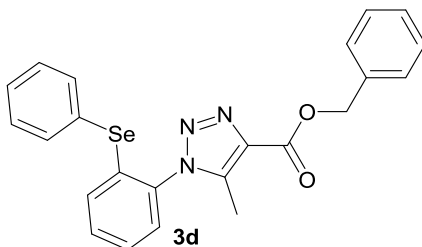
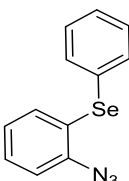
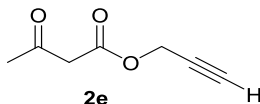
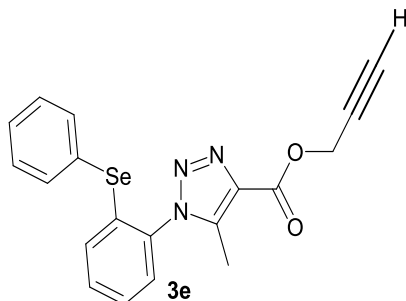
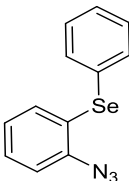
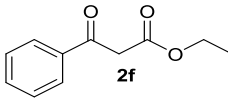
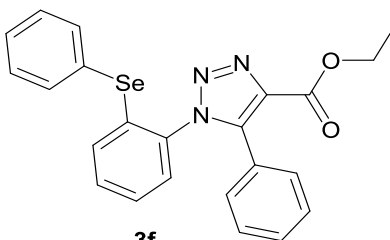
**Figura 6:** RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil--1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (**3a**)

Depois de estabelecer a melhor condição reacional para a obtenção do arilselaniltriazol carboxilato **3a**, e caracterizar devidamente o produto obtido através das análises descritas anteriormente, ampliou-se a variabilidade da reação utilizando diferentes β-cetoésteres de acordo com a reação otimizada.

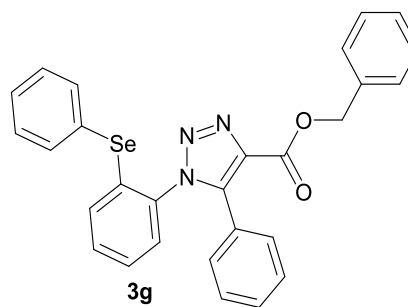
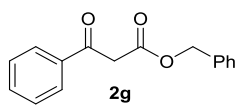
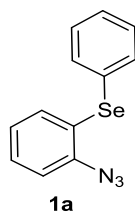
Os resultados dispostos na Tabela 2 revelam que este protocolo mostrou-se eficiente para uma série de reações, visto que os correspondentes arilselaniltriazol carboxilatos **3a-o** foram obtidos com bons a excelentes rendimentos.

**Tabela 2:** Variação das arilselanil fenilazidas e dos β-cetoésteres

#	Arilselanil fenilazida	β-cetoéster	Produto	Rend (%) /
---	---------------------------	-------------	---------	---------------

				t(h)
1	 1a	 2a	 3a	95/ 4
2	 1a	 2b	 3b	89/ 24
3	 1a	 2c	 3c	84/ 7
4	 1a	 2d	 3d	89/ 3
5	 1a	 2e	 3e	90/ 4
6	 1a	 2f	 3f	91/ 3

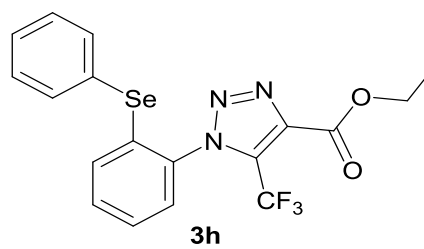
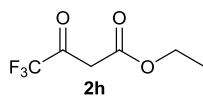
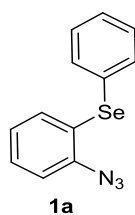
7



87/

8

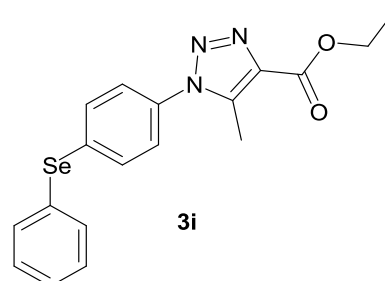
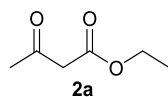
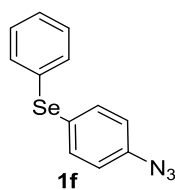
8



85/

4

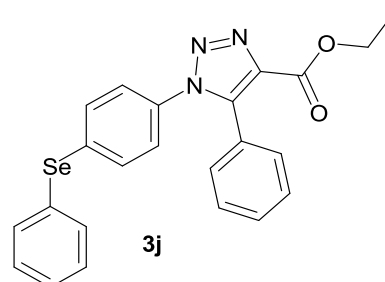
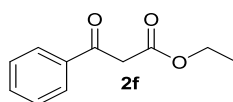
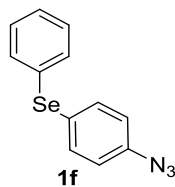
9



85/

5

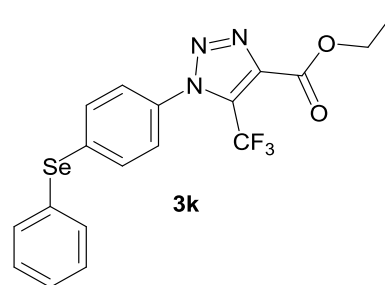
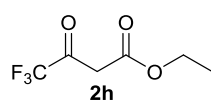
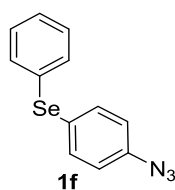
10



82/

6

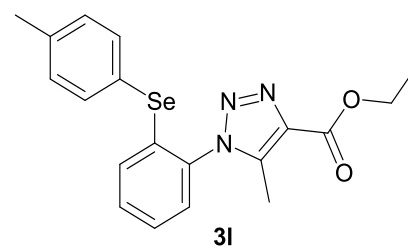
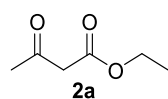
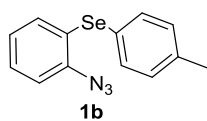
11



78/

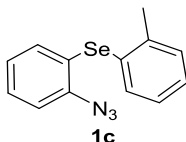
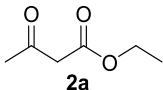
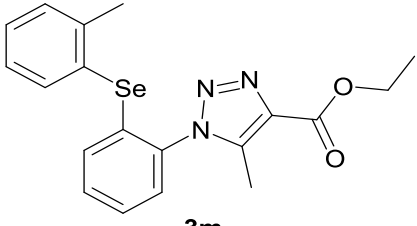
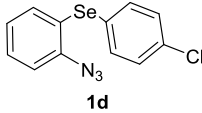
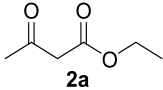
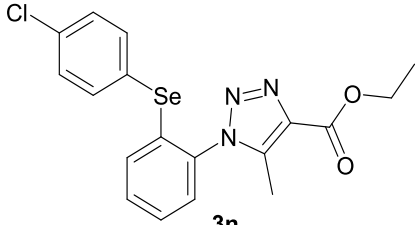
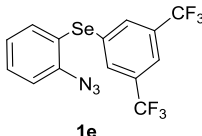
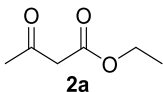
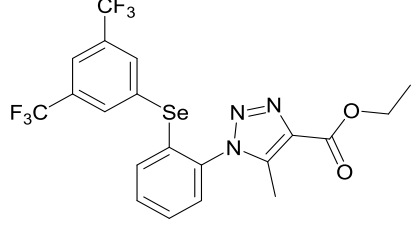
6

12



92/

8

13	 <b>1c</b>	 <b>2a</b>	 <b>3m</b>	90/ 8
14	 <b>1d</b>	 <b>2a</b>	 <b>3n</b>	98/ 6
15	 <b>1e</b>	 <b>2a</b>	 <b>3o</b>	91/ 5

Analisando a Tabela 2, observou-se que utilizando  $\beta$ -cetoésteres contendo diferentes grupos alquila (etila, *t*-butila e octila), benzila e propargila, os arilselaniltriazol carboxilatos **3a-o** correspondentes foram obtidos com rendimentos satisfatórios (linhas 2 a 5). Da mesma forma, quando se reagiu a arilselanil fenilazida **1a** com benzoilacetato de etila, benzoilacetato de benzila, e 4,4,4-trifluoroacetato de etila, os produtos correspondentes foram isolados com bons a excelentes rendimentos (Tabela 2, linhas 6, 7 e 8), respectivamente.

A fim de avaliar a reatividade dos  $\beta$ -cetoésteres, as mesmas condições reacionais foram utilizadas, variando-se a azida. Quando se reagiu a arilselanil fenilazida **1f** com diferentes  $\beta$ -cetoésteres, os arilselaniltriazol carboxilatos **3i-k** foram obtidos com rendimentos de 85%, 82% e 78%, respectivamente (Tabela 2, linhas 9 - 11). Além disso, arilselanil fenilazidas com substituintes ligados ao anel aromático na porção arilselanil foram analisadas e, de maneira geral, não se observou influências relacionadas ao efeito eletrônico.

Ao utilizar arilselanil fenilazidas com grupos doadores de elétrons (4-Me e 2-Me) os rendimentos foram excelentes (Tabela 2, linhas 12 e 13).

Analogamente quando se utilizou grupos retiradores de elétrons ligados ao anel contendo selênio, os triazóis obtidos foram isolados com rendimentos de 98 e 91% (Tabela 2, linhas 14 e 15), respectivamente.

Adicionalmente, na tentativa de reduzir o tempo reacional, realizou-se a síntese dos triazóis através da reação entre a arilselanil fenilazida **1a** (0,275 mmol), acetoacetato de etila **2a** (0,25 mmol), Et<sub>2</sub>NH (1mol%) e DMSO (0,25 mL) utilizando irradiação de micro-ondas. Recentemente, foram descritas na literatura reações de cicloadição, onde os autores utilizaram organocatalisadores, mostrando que as mesmas são influenciadas pelas micro-ondas (estado de transição polar),<sup>30</sup> diminuindo assim os tempos reacionais e em alguns casos levando a um aumento no rendimento.<sup>31</sup>

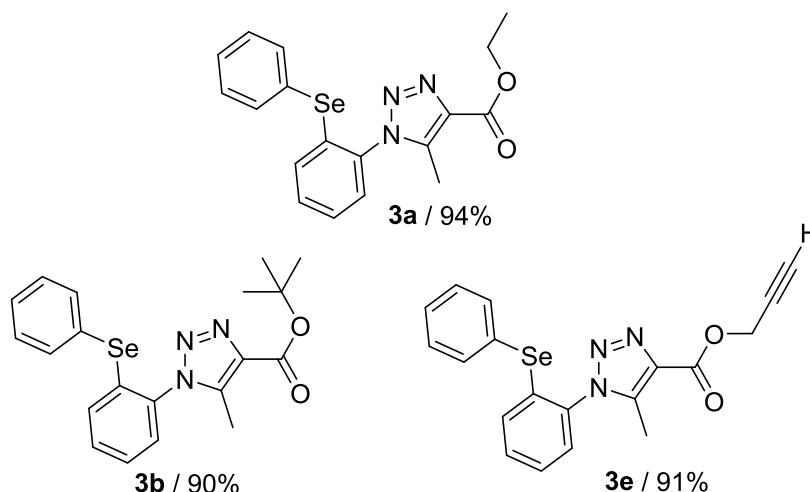
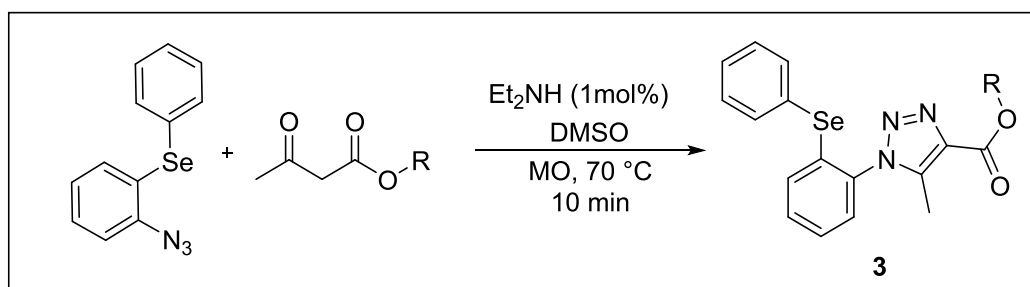
Alguns ensaios foram realizados, onde analisou-se diferentes tempos e temperaturas até a obtenção da melhor condição para este tipo de reação, na qual foi obtido 94% de rendimento em um tempo de 10 min com temperatura de 70 °C. Ampliou-se a variabilidade do método reagindo a arilselanil fenilazida **1a** com diferentes β-cetoésteres e em todos os casos os produtos desejados foram obtidos com excelentes rendimentos (Esquema 30).

---

<sup>30</sup> (a) Rodriguez, B.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2888; (b) Mosse, S.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3577; (c) Westermann, B.; Neuhaus, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4077; (d) Rodríguez, B.; Rantanen, T.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 6924; (e) Garbacia, S.; Desai, B.; Lavastre, O.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9136; (f) Herrero, M. A.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 36.

<sup>31</sup> (a) Leadbeater, C. E. *Chem. Commun.* **2005**, 2881; (b) Roberts, B. A.; Strauss, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 653; (c) Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 6250; (d) Braga, A. L.; Silveira, C. C.; de Bolster, M. W. G.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Catal., A* **2005**, 239, 235; (e) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2879; (f) Pradere, U.; Roy, V.; McBrayer, T. R.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9044; (g) Guezguez, R.; Bougrin, K.; El Akri, K.; Benhida, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4807; (h) El Akri, K.; Bougrin, K.; Balzarini, J.; Faraj, A.; Benhida, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6656; (i) Spadafora, M.; Postupalenko, V. Y.; Shvadchak, V. V.; Klymchenko, A. S.; Mely, Y.; Burger, A.; Benhida, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 7809.





Esquema 30

### 3.2. Síntese de arilselanil triazóis carboxamidas

Além da síntese de 1,2,3-triazóis contendo selênio utilizando  $\beta$ -cetoésteres, foi possível a utilização da arilselanilfenilazida em reações de cicloadição 1,3-dipolar na presença de  $\text{Et}_2\text{NH}$  como organocatalisador utilizando  $\beta$ -cetoamidas.

Para identificar a melhor condição para esse tipo de reação uma série de ensaios reacionais foram realizados e para essas reações de otimização utilizou-se a  $\beta$ -cetoamida **4a** (0,3 mmol) e a arilselanil fenilazida **1a** (0,3 mmol) na presença de DMSO (0,6 mL) como solvente e 10 mol% de pirrolidina a  $70^\circ\text{C}$  (Tabela 3, linha 1). Após 4 h de reação o produto desejado **5a** foi obtido com 90% de rendimento isolado.

Mesmo obtendo um ótimo resultado, resolveu-se testar a reação utilizando outros organocatalisadores mantendo as quantidades de reagentes e condições reacionais.

Ao realizar a reação na presença de *L*-prolina (10 mol%), mesmo depois de 48h de reação não foi observada a formação de produto (Tabela 3, linha 2). Testou-se então a Et<sub>2</sub>NH como organocatalisador acarretando em um acréscimo no rendimento em relação ao primeiro teste, sendo o 1,2,3-triazol formado com 93% de rendimento em apenas 2 h de reação (Tabela 3, linha 3).

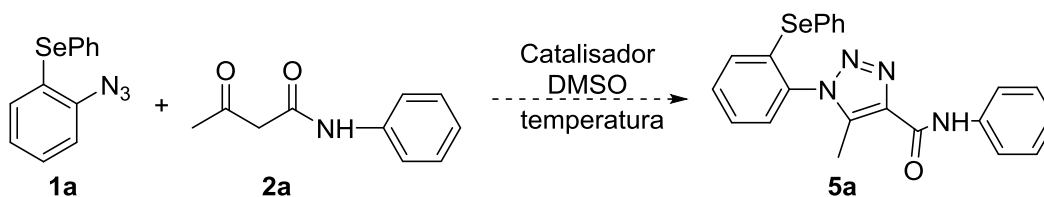
A fim de testar a influência da temperatura nessa reação, realizamos a reação utilizando Et<sub>2</sub>NH (10 mol%), porém à temperatura ambiente e nesse caso houve um decréscimo no rendimento (Tabela 3, linha 4). Utilizando a temperatura ambiente e diminuindo a quantidade de solvente para 0,3 mL, foram promovidos dois ensaios reacionais com os catalisadores efetivos testados. No caso da Et<sub>2</sub>NH o rendimento foi de 85% e quando a pirrolidina foi utilizada após 4 h de reação o produto foi obtido com apenas 69% de rendimento respectivamente (Tabela 3, linhas 5 e 6).

Percebeu-se que a Et<sub>2</sub>NH seria o catalisador ideal para essa reação, então, uma série de ensaios foram realizados, primeiramente utilizando 10 mol% do catalisador 0,3 mL de DMSO e a 70 °C; após 2 h, obteve-se o produto com 87% de rendimento (Tabela 3, linha 7). Mantendo as condições e diminuindo a quantidade de Et<sub>2</sub>NH para 5 mol% e 1 mol% no mesmo tempo reacional, um decréscimo no rendimento foi observado nos dois casos (Tabela 3, linhas 8 e 9), respectivamente.

Ao proceder a reação à temperatura ambiente com 5 mol% de catalisador, um rendimento satisfatório foi observado (83%). Ao utilizar estas condições reacionais sob atmosfera de N<sub>2</sub>, o mesmo rendimento foi observado (Tabela 3, linha 10). Testou-se ainda a reação na presença de 1 mol% de catalisador à temperatura ambiente e o rendimento reacional diminuiu, mesmo após um período de 12 h (Tabela 3, linha 11).

Com a finalidade de verificar a necessidade do catalisador para a formação do produto desejado, a reação foi realizada sem a presença do catalisador tanto à temperatura ambiente quanto a 70 °C e em ambos os casos não houve a formação de produto mesmo em um tempo de 48 h de reação (Tabela 3, linhas 12 e 13).

**Tabela 3: Otimização das condições reacionais para a síntese de arilselanil-1*H*-1,2,3-triazóis utilizando β-cetoamidas<sup>(a)</sup>**



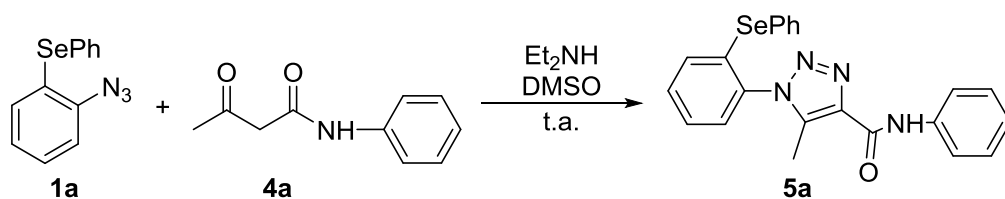
#	Catalisador	DMSO (mL) / T °C	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	Pirrolidina (10 mol %)	0,6/70	4	90
2	L-Prolina (10 mol %)	0,6/70	48	-
3	Et <sub>2</sub> NH (10 mol %)	0,6/70	2	93
4	Et <sub>2</sub> NH (10 mol %)	0,6/t.a.	2	84
5	Et <sub>2</sub> NH (10 mol %)	0,3/t.a.	2	85
6	Pirrolidina (10 mol%)	0,3/t.a.	4	69
7	Et <sub>2</sub> NH (10 mol %)	0,3/70	2	87
8	Et <sub>2</sub> NH (5 mol %)	0,3/70	2	78
9	Et <sub>2</sub> NH (1 mol %)	0,3/70	2	65
10	Et <sub>2</sub> NH (5 mol %)	0,3/t.a.	2	83 <sup>c</sup>
11	Et <sub>2</sub> NH (1 mol %)	0,3/t.a.	12	72
12	-	0,3/t.a.	48	-
13	-	0,3/70	48	-

(a) As reações foram realizadas nas seguintes condições: 0,3 mmol de β-cetoamidas, 0,3 mmol de arilselanil fenilazida em DMSO.

(b) Rendimentos de produto isolado.

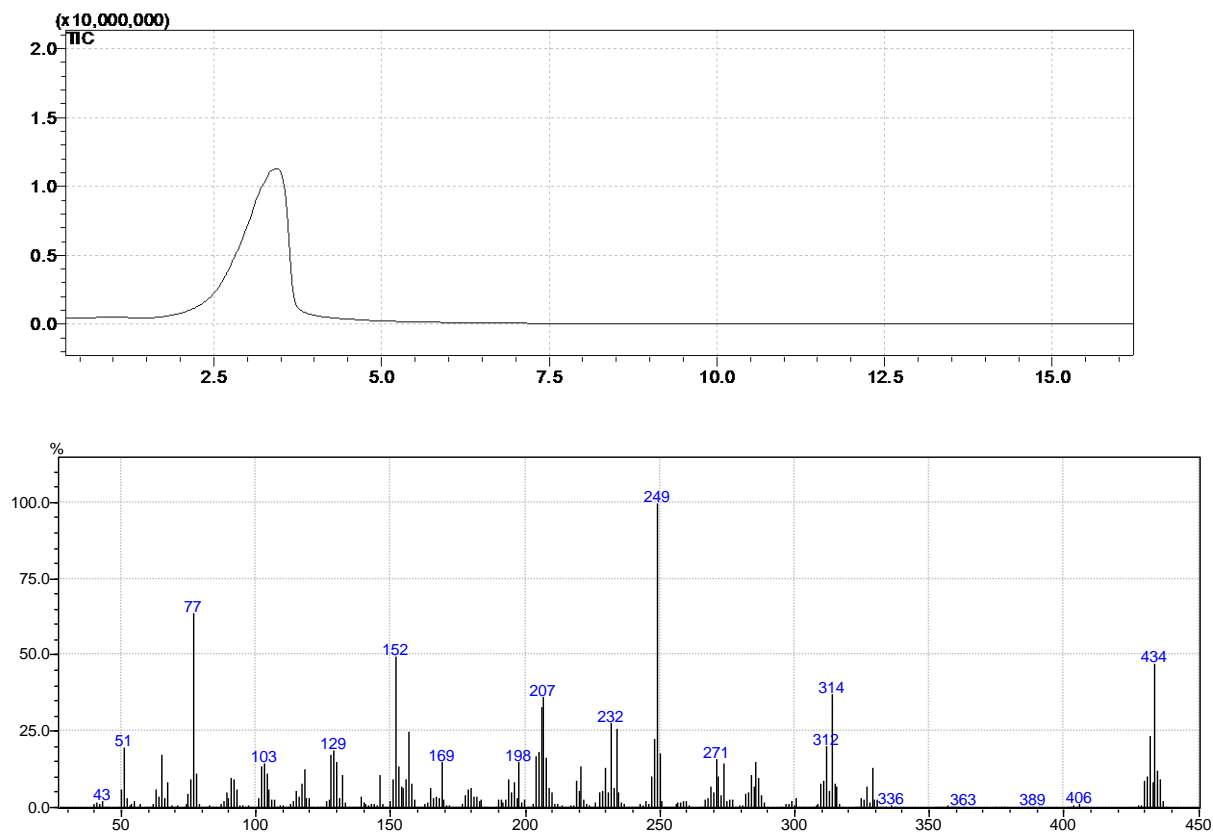
(c) Quando foi realizada sob N<sub>2</sub>, o rendimento foi idêntico.

Após analisar a Tabela 3, pode se perceber que as melhores condições para a obtenção da arilselaniltriazol carboxamida **5a** foram ao reagir a arilselanil fenilazida **1a** (0,3 mmol), β-cetoamida **4a** (0,3 mmol) Et<sub>2</sub>NH (5 mol%) como organocatalisador e 0,3 mL de DMSO como solvente e temperatura ambiente (Esquema 31). Cabe salientar que a escolha dessa condição reacional esta relacionada à utilização de menor quantidade de catalisador e também por utilizar temperatura ambiente, considerando-se desta forma uma condição com menor gasto de energia.



Após ser isolada, a arilselanitriazoil carboxamida **5a** obtida foi identificada por espectrometria de massas, análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 e, cujos dados comprovaram a estrutura do produto desejado. A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de massas, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto **5a**.

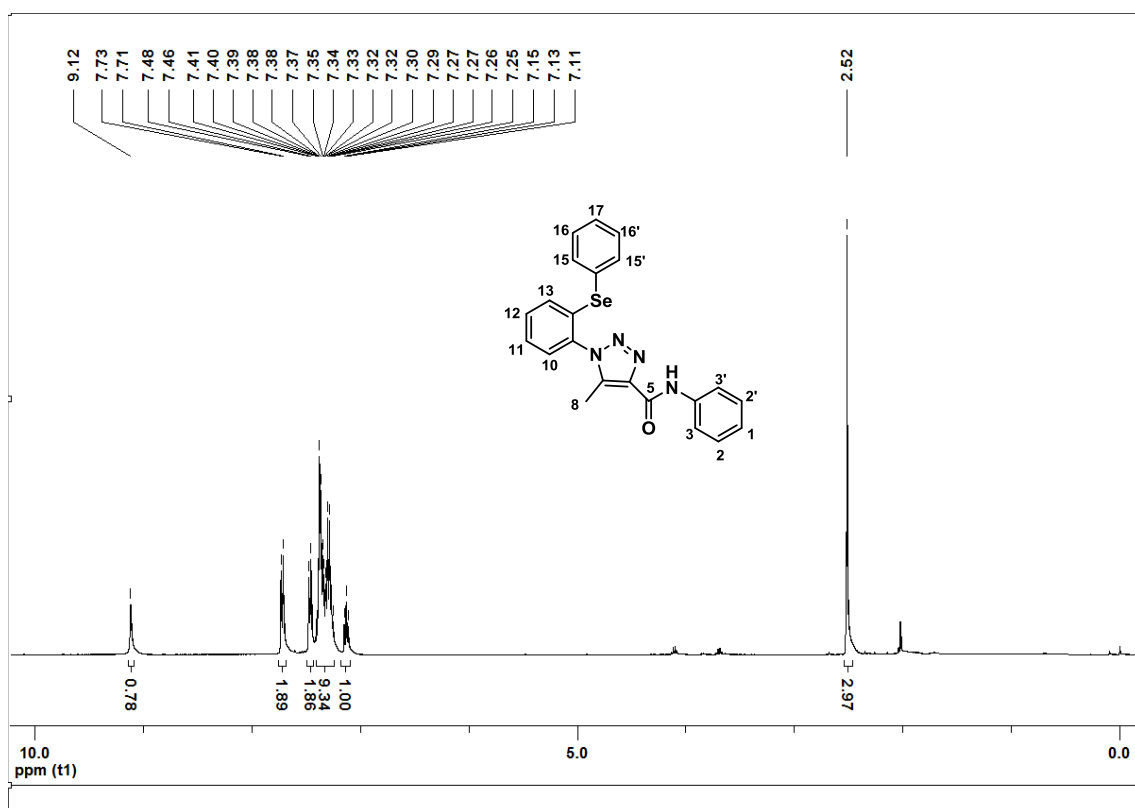
No espectro de massas do composto **5a** (Figura 7) nota-se o íon molecular  $\text{M}^+ = 434$  com intensidade relativa de 47% referente a massa do composto. Observa-se também o pico base referente ao fragmento  $m/z$  249.



**Figura 7: Espectro de massas do composto *N*-fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-Metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5a)**

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5a** (Figura 8), pode-se observar na região de 2,52 a 9,12, sinais referentes aos hidrogênios da estrutura, os quais apresentam valores relativos às integrais somadas de 18H. Em um deslocamento químico de 9,12 ppm, observa-se um singleto referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida. No deslocamento químico de 7,72 ppm, observa-se um dubleto com constante de acoplamento 8,1 Hz, referentes aos hidrogênios C-3 e C-3'. Já no deslocamento químico de 7,47 ppm encontra-se um dubleto, o qual tem constante de acoplamento 8,2 Hz, proveniente dos hidrogênios dos carbonos C-15 e C-15'. Na região compreendida entre 7,41-7,25 ppm, observa-se um multiplete referente a 9 hidrogênios dos anéis aromáticos, C-2, C-2', C-10, C-11, C-12, C-13, C-16, C-16', C-17.

Referente ao hidrogênio do carbono C-1, pode-se observar no deslocamento químico de 7,13 ppm um tripleto com constante de acoplamento de 7,4Hz. E por fim, observa-se também um singleto na região de 2,52 ppm, proveniente dos hidrogênios da metila ligada ao núcleo triazólico C-8.



**Figura 8: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: *N*-fenil-1-[2-(fenilselanyl)fenil]-5-Metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5a)**

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5a** (Figura 9), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 16 sinais, conforme o esperado. Em um deslocamento químico de 159,07 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono carbonílico C-5. No deslocamento químico de 138,43 e 138,01 ppm encontra-se os carbonos C-7 e C-6 respectivamente, correspondentes aos carbonos quaternários do núcleo triazólico. No deslocamento químico de 137,66 encontra-se um sinal referente ao C-4, carbono quaternário ligado ao nitrogênio da amida. Nos deslocamentos de 135,09; 134,92; 133,10; 132,85; 131,20; 129,58; 128,94 e 128,72; 127,78; 127,71; 127,69; 124,17; 119,73 ppm podem-se observar os sinais referentes aos carbonos presentes nos anéis aromáticos da molécula. O carbono C-8, por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 9,26 ppm.

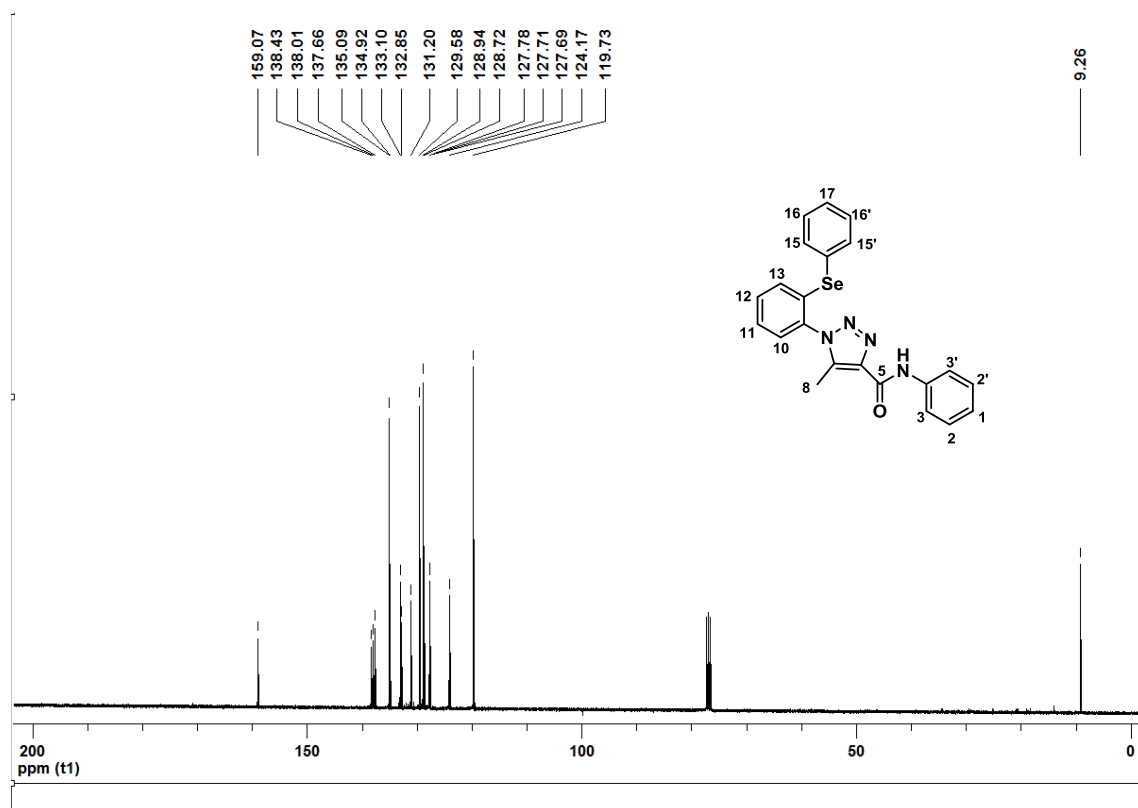
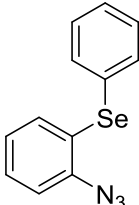
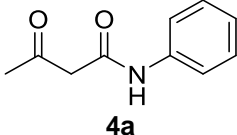
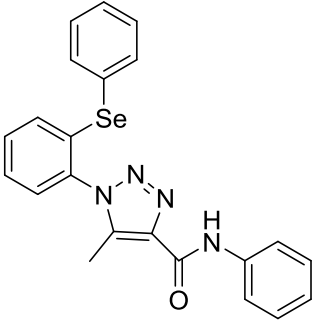
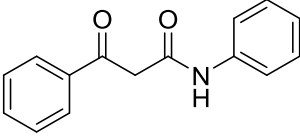
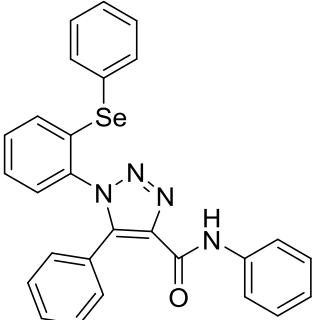
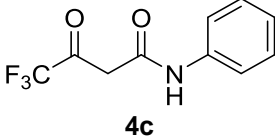
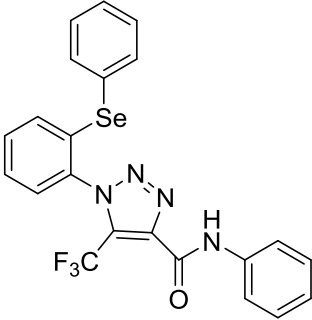
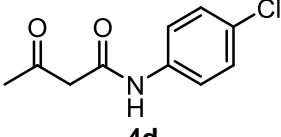
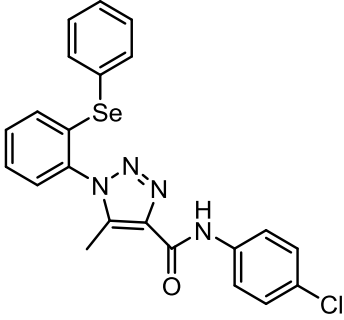


Figura 9: RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-Metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (**5a**)

Depois de estabelecer a melhor condição reacional, sendo esta uma metodologia simples e eficiente para as reações de cicloadição, com a finalidade de demonstrar a eficiência do método, ampliou-se o escopo reacional variando os substratos.

Os resultados dispostos na Tabela 4 revelam que este protocolo mostrou-se efetivo para uma série de reações, visto que as arilselaniltriazol carboxamidas **5a-n** correspondentes foram obtidos com bons a excelentes rendimentos.

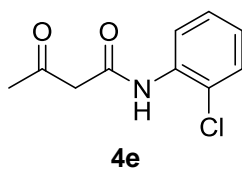
**Tabela 4: Variação das arilselanyl fenilazidas e das  $\beta$ -cetoamidas.**

#	Arilselanyl fenilazida	$\beta$ -cetoamidas	Produto	Rend. (%)/T (h)
1				83/2h
2	<b>1a</b>			85/2h
3	<b>1a</b>			65/5h <sup>(a)</sup>
4	<b>1a</b>			87/2h

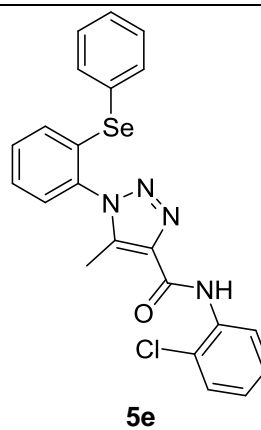


5

1a

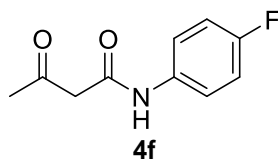


79/2h

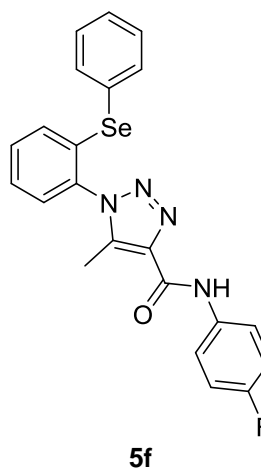


6

1a

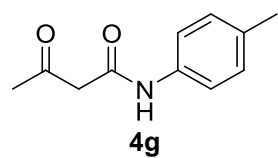


71/4h

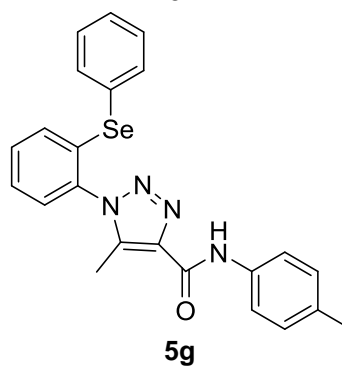


7

1a

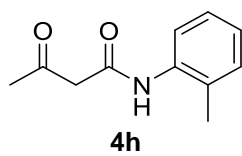


78/2h

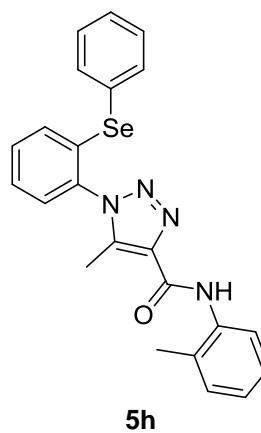


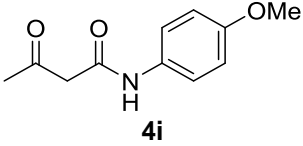
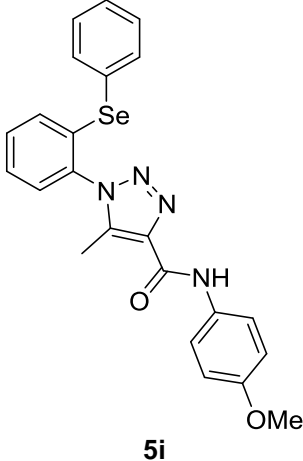
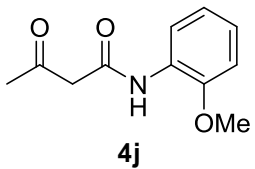
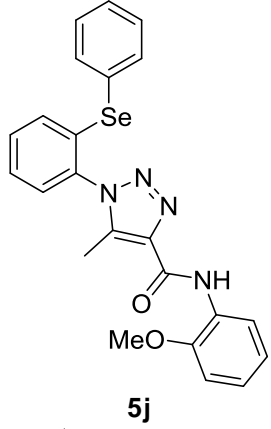
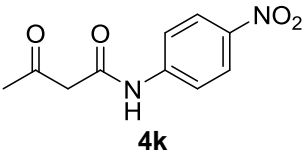
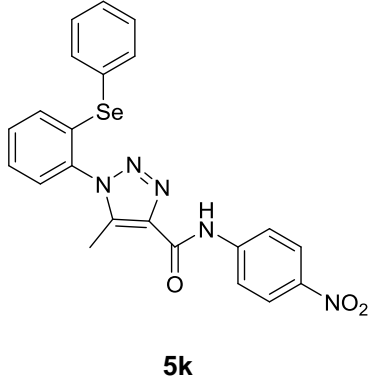
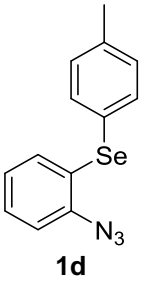
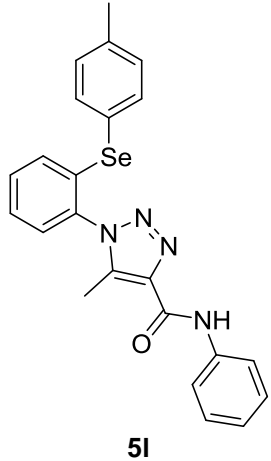
8

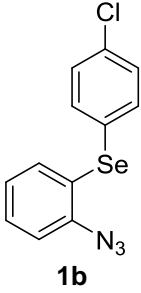
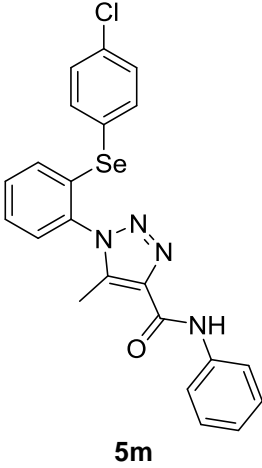
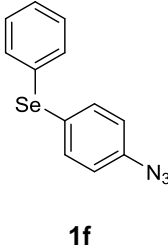
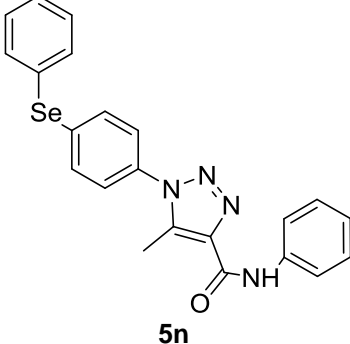
1a



72/4h



9	<b>1a</b>	 <b>4i</b>	 <b>5i</b>	72/2h
10	<b>1a</b>	 <b>4j</b>	 <b>5j</b>	83/2h
11	<b>1a</b>	 <b>4k</b>	 <b>5k</b>	59/4h
12	<b>1d</b>	 <b>4a</b>	 <b>5l</b>	67/2h

13	 <p><b>1b</b></p>	4a	 <p><b>5m</b></p>	81/2h
14	 <p><b>1f</b></p>	4a	 <p><b>5n</b></p>	93 (6:1)/ 2h

(a) A reação foi realizada a 70 °C.

Analisando a Tabela 4 pode-se perceber que foi possível a obtenção dos produtos **5a-n**, com bons rendimentos, em curtos tempos reacionais. O protocolo desenvolvido se mostrou efetivo para uma série de  $\beta$ -cetoamidas. De maneira geral as reações se mostraram pouco sensíveis aos efeitos eletrônicos relacionados a este grupo.

Ao analisar a Tabela 4 linha 3, onde se usou uma  $\beta$ -cetoamida com substituinte retirador de elétrons ( $-\text{CF}_3$ ) ligado ao grupo  $\beta$ -ceto, percebe-se que o rendimento foi de 65%, o qual teve um decréscimo se comparado com as reações anteriores. Foi obtido um rendimento de 83% quando foi utilizada  $\beta$ -cetomida sem substituinte (Tabela 4, Linha 1) e também com um grupo fenila na mesma posição, nesse caso o produto foi obtido com 85% de rendimento (Tabela 4, linha 2).

Quando se utilizou  $\beta$ -cetoamida com substituintes doadores e retiradores ligados ao anel aromático, os 1,2,3-triazóis correspondentes foram obtidos com bons rendimentos (Tabela 4, linha 4-10). No entanto, quando foi reagido uma  $\beta$ -

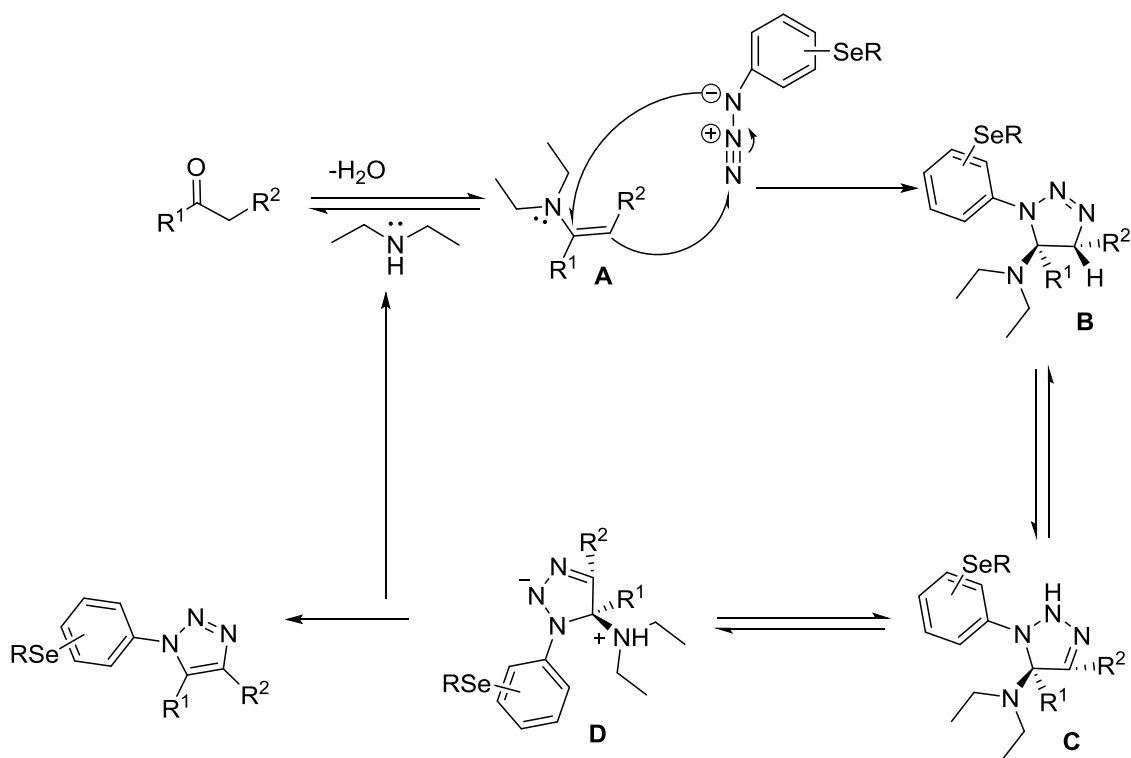
cetoamida com um grupo retirador de elétrons forte (-NO<sub>2</sub>), o rendimento foi de apenas 59% (Tabela 4, linha 11).

A seguir avaliou-se a reatividade da β-cetoamida **4a** através da reação com diferentes arilselanil fenilazidas sob as mesmas condições reacionais. Nesse caso, quando foi utilizada arilselanil fenilazida com grupo doador de elétrons (-Me) ligado à porção arilselanila, o rendimento foi de 67%; já quando foi utilizado um grupo retirador de elétrons (-Cl) na mesma porção, o produto desejado foi obtido com 81% de rendimento (Tabela 4, linhas 12 e 13), respectivamente.

Além disso, foi possível obter o produto da reação entre a 4-arilselanil fenil azida **1f** e a β-cetoamida **4a** com 93% de rendimento, porém, nesse caso uma mistura regioisomérica foi obtida na proporção de (6:1) (Tabela 4, linha 14).

### **3.4. Proposta de mecanismo para a síntese dos 1,2,3-triazóis**

Com base nos resultados obtidos e baseado em relatos já descritos na literatura referentes à síntese de 1,2,3-triazóis em reação utilizando catalisador orgânico,<sup>8</sup> um mecanismo plausível para a síntese de triazoil carboxilatos e triazoil carboxamidas contendo selênio em sua estrutura, em reações utilizando Et<sub>2</sub>NH como catalisador pode ser proposto (Esquema 32).



Esquema 32

No início do ciclo catalítico representado acima, primeiramente sugere-se que acontece a condensação entre a  $\text{Et}_2\text{NH}$  e o composto carbonílico formando o intermediário  $\beta$ -enamina **A**. Em seguida acontece a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o intermediário  $\beta$ -enamina **A** e arilselanil fenilazida **1** gerando o intermediário triazolínico **B**, o qual sofre uma migração 1,3 de hidreto, formando o intermediário **C**. Na sequência, a forma zwitteriônica de **C**, a qual está representada por **D**, sofre uma reação de eliminação, formando então o produto desejado e a  $\text{Et}_2\text{NH}$  é regenerada retornando ao ciclo catalítico.

## **4. Considerações finais**

## 4.1. Considerações finais

Considerando os objetivos propostos para a síntese de 1,2,3-triazóis contendo selênio em suas estruturas, através de reações utilizando organocatalisador e analisando os resultados obtidos, pode-se fazer algumas considerações perante o estudo realizado:

Sendo assim, foi possível através da reação de cicloadição 1,3-dipolar, entre arilselanil fenilazidas e cetonas funcionalizadas com ésteres e amidas, utilizando DMSO como solvente, Et<sub>2</sub>NH como organocatalisador, a obtenção de uma série de novas estruturas, sem a utilização de catálise por metais.

A primeira parte do trabalho consistiu na utilização de arilselanil fenilazidas **1a-f** reagindo com diferentes β-cetoésteres, utilizando 1 mol% de catalisador, com isso, os arilselaniltriazol carboxilatos **3 a-o** foram obtidos com rendimentos satisfatórios. De maneira geral a reação se mostrou efetiva perante uma série de substratos, ou seja, não sofreu interferências relacionadas à presença de grupamentos doadores ou retiradores de elétrons. A utilização de uma fonte alternativa de energia, no caso a utilização da irradiação de micro-ondas, nas mesmas condições reacionais, possibilitou a formação de 3 exemplos dos arilselaniltriazol carboxilatos com excelentes rendimentos, sendo que nesse caso o tempo reacional foi diminuído para 10 minutos.

Adicionalmente, utilizou-se a mesma metodologia reacional para a síntese de arilselaniltriazol carboxamidas e nesse caso, se fez necessária a utilização de 5 mol% da Et<sub>2</sub>NH. Foram testadas diferentes arilselanil fenilazidas em reações com uma variedade de β-cetoamidas, e os produtos desejados foram obtidos em curtos tempos reacionais com bons a excelentes rendimentos. A metodologia de maneira geral foi eficiente, não demonstrando interferências no rendimento com a utilização de diferentes substratos substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons.

Cabe ainda salientar que os resultados apresentados para essa tese, resultaram em dois trabalhos, os quais foram publicados em duas revistas de nível internacional da área.

## **5. Parte Experimental**



## **5.1 Materiais e Métodos**

### **5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetro Bruker ARX que opera na frequência de 400 MHz para RMN  $^1\text{H}$  e na frequência de 100 MHz para RMN  $^{13}\text{C}$  (Departamento de Química da UFSCar) e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, quint. = quinteto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

### **5.1.2. Espectrometria de Massas**

Os espectros de massa (EM) foram medidos num Shimadzu GCMS-QP2010 espectrômetro de massa. (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - Universidade Federal de Pelotas - UFPel - Pelotas - RS).

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

### **5.1.3. Ponto de Fusão**

Os pontos de fusão das amostras sólidas foram medidos utilizando o Aparelho de Ponto de Fusão Digital (Modelo: PFD III) da marca Marte (Laboratório de Síntese Orgânica Limpa LaSOL-211 – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - Universidade Federal de Pelotas - UFPel - Pelotas - RS).

#### **5.1.4. Reator de Micro-ondas**

Para a realização das reações no reator de MO científico, foi utilizado um aparelho da marca CEM Explorer monomodo. A potência máxima é de 300 W, com controle de temperatura e agitação magnética (Laboratório 411 – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - Universidade Federal de Pelotas - UFPel - Pelotas - RS).

#### **5.1.5. Solventes e Reagentes**

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

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com a polaridade do produto obtido. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais, Merck Sílica Gel G/UV<sub>254</sub> (0,25 mm). Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, cuba de iodo, e solução alcoólica ácida de vanilina.

### **5.2 Procedimentos Experimentais**

#### **5.2.1. Procedimento geral para a síntese das arilselanil fenilaminas 105 a-f.**

Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo e sob atmosfera de N<sub>2</sub> contendo disseleneto de diarila (5 mmol), e EtOH (20 mL), adicionou-se sob forte agitação, pequenas porções de NaBH<sub>4</sub> (7,5 mmol) em seguida, adicionou-se lentamente uma solução contendo 2-Cloronitrobenzeno em DMSO. A mistura reacional foi refluxada por 24 horas. Após este tempo, a mistura reacional foi diluída em acetato de etila (50 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (3x 25 mL) e H<sub>2</sub>O (3x 25 mL). A fase orgânica foi seca com

MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. Os nitrosselenetos **104** obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se hexano como eluente.

A segunda etapa reacional foi realizada em um balão de 2 bocas munido de condensar do refluxo e sob atmosfera de N<sub>2</sub> contendo uma solução de THF (30 mL) e o nitrosseleneto (4 mmol) obtido anteriormente, a esta foi adicionado Zn (15 eq.) e por fim o cloreto de amônio (10 eq.), a mistura reacional ficou sob agitação constante em temperatura de refluxo por 24h. Após esse período a fase orgânica foi filtrada, seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. As arilselanil fenilaminas obtidas **105 a-f** foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se hexano como eluente.

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

Em um balão de duas bocas, contendo uma solução de arilselanil fenilamina (2 mmol) em THF (1,5 mL), sob banho de gelo e agitação constante adicionou-se isopentilnitrito (2,2 mmol) e deixou-se sob agitação por 15 minutos. Após este período, ainda sob banho de gelo adicionou-se a TMSN<sub>3</sub> (2 mmol) lentamente deixando-se a mistura reacional agitando por 10 min. em seguida retirou-se o banho de gelo e reação fica por mais 30 min no mínimo a temperatura ambiente. Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada sob vácuo. As arilselanil fenilazidas **1a-f** obtidas foram purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano como eluente.<sup>14e</sup>

#### **5.2.3. Procedimento Geral para a síntese dos arilselanil-1*H*-1,2,3-triazóis funcionalizados com β-cetoésteres**

Em tubo de ensaio, contendo uma mistura da arilselanil fenilazida (0,275 mmol) apropriada, em uma solução contendo DMSO (0,25 mL) e o catalisador Et<sub>2</sub>NH (0,0025 mmol), em seguida foi adicionado o β-cetoéster (0,25 mmol). A mistura reacional resultante ficou sob agitação magnética em atmosfera aberta nos tempos reacionais necessários correspondentes a cada substrato (descrito na Tabela 2). Após esses períodos os produtos obtidos são purificados por

cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (5:1) como eluente.

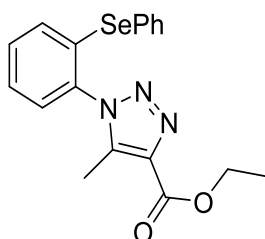
#### **5.2.4. Procedimento Geral para a síntese dos arilselanil-1*H*-1,2,3-triazóis utilizando irradiação de micro-ondas**

Em tubo de reação especial de 10 mL para micro-ondas, contendo uma mistura da arilselanil fenilazida (0,275 mmol), em uma solução contendo DMSO (0,25 mL) e o catalisador Et<sub>2</sub>NH (0,0025 mmol), em seguida foi adicionado o β-cetoéster (0,25 mmol). O tubo foi fechado com um septo e colocado na cavidade de micro-ondas, sendo irradiado sob forte agitação, com uma potência máxima de 50 W e pressão não-invasiva de 50 psi a uma temperatura de 70 °C por um período de 10 minutos. Após este tempo, os produtos foram purificados conforme procedimento descrito no item **5.2.3**.

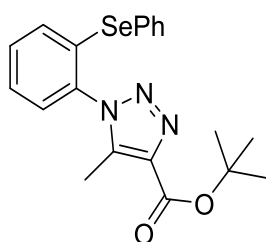
#### **5.2.5. Procedimento Geral para a síntese dos arilselanil-1*H*-1,2,3-triazóis funcionalizados com β-cetoamidas**

Em tubo de ensaio, contendo uma mistura da arilselanil fenilazida (0,3 mmol), em uma solução contendo DMSO (0,3 mL) e o catalisador Et<sub>2</sub>NH (5 mol%), foi adicionada a β-cetoamida (0,3 mmol). A mistura reacional resultante ficou sob agitação magnética em atmosfera aberta nos tempos reacionais necessários correspondentes a cada substrato (descrito na Tabela 4). Após esses períodos os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila como eluentes em diferentes proporções para cada substrato.

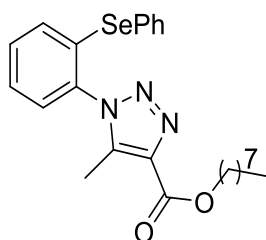
### 5.2.6. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ , RMN $^{13}\text{C}$ , EM e EMAR



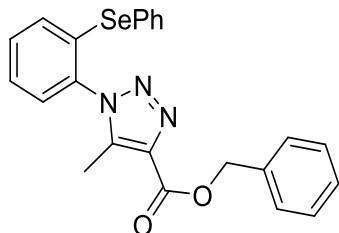
**1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3a):** Rendimento: 0,091 g (95%); sólido branco; P.F. 51-53 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,47 (d,  $J$  = 7 Hz, 2 H), 7,42- 7,27 (m, 7 H), 4,47 (q,  $J$  = 7 Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,46 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 161,72; 140,00; 136,19; 135,29; 134,88; 133,04; 131,34; 129,71; 128,86; 127,87; 127,69; 61,06; 14,39; 9,60. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 388 (5); 387 ( $\text{M}^+$ , 22); 386 (3); 359(7); 286 (22); 282 (100); 280 (49); 271 (24); 253 (29); 231 (27); 207 (44); 206 (39); 157 (21); 152 (53); 128 (19); 77 (47); 51 (21); 43 (13). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 388,0564, encontrado: 388,0543.



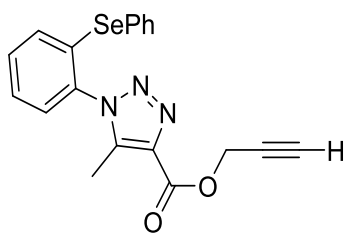
**1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de *tert*-butila (3b):** Rendimento: 0,092 g (89%); sólido branco; P.F. 123-125 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,41 – 7,39 (m, 2 H), 7,32 – 7,16 (m, 7 H), 2,33 (s, 3 H), 1,58 (s, 9 H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 159,95; 138,31; 136,28; 134,35; 133,93; 132,12; 131,89; 130,20; 128,67; 127,81; 126,84; 126,73; 81,07; 27,32; 8,68. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 416 (1); 415 ( $\text{M}^+$ , 4); 413 (2); 359 (6); 354 (38); 208 (28); 207 (66); 206 (36); 157 (14); 152 (27); 130 (19); 103 (12); 85 (19); 83 (15); 77 (36); 71 (30); 57 (84); 56 (56); 44 (41); 43 (81); 41 (100). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$  [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  454,0436, encontrado 454,0432.



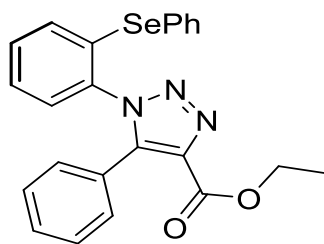
**1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de octila (3c):** Rendimento: 0,099 g (84%); óleo amarelo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,49 – 7,46 (m, 2 H), 7,42 – 7,27 (m, 7 H), 4,40 (t,  $J$  = 7 Hz, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 1,83 (qui,  $J$  = 7 Hz, 2 H), 1,50 – 1,43 (m, 2 H), 1,38 – 1,25 (m, 8 H), 0,88 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 161,83, 139,91, 136,25, 135,31, 134,92, 133,05, 131,31, 129,71, 128,66, 127,90, 127,84, 127,72, 65,23, 31,78, 29,25, 29,17, 28,74, 25,97, 22,63, 14,09, 9,63. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 472 (3); 471 ( $\text{M}^+$ , 12); 470 (6); 366 (100); 364 (51); 362 (19); 286 (29); 270 (13); 253 (66); 231 (18); 207 (34); 206 (34); 157 (26); 152 (27); 103 (11); 77 (29); 57 (35); 43 (71); 41 (53). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  472,1503, encontrado 472,1520.



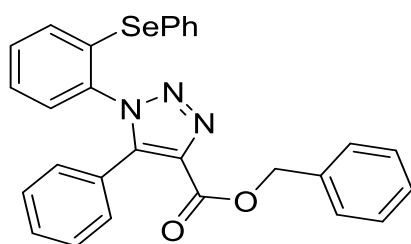
**1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de benzila (3d):** Rendimento: 0,100 g (89%); sólido amarelo; P.F. 107-108 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,51 (d,  $J$  = 7 Hz, 2 H), 7,45 (d,  $J$  = 7 Hz, 2 H), 7,40 – 7,25 (m, 10 H), 5,45 (s, 2 H), 2,41 (s, 3 H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 161,53; 140,23; 135,98; 135,77; 135,39; 135,29; 134,90; 133,12; 133,01; 131,36; 129,72; 128,88; 128,61; 128,56; 128,37; 127,91; 127,71; 66,65; 9,69. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 449 ( $\text{M}^+$ , 2); 447 (1); 344 (15); 342 (8); 152 (11); 91 (100); 77 (15); 65 (17); 51 (6). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  450,0721, encontrado 450,0723.



**1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de prop-2-inila (3e):** Rendimento: 0,089 g (90%); óleo amarelo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,48 – 7,45 (m, 2 H), 7,43 – 7,28 (m, 7 H), 5,00 (d,  $J$  = 2 Hz, 2 H), 2,54 (t,  $J$  = 2 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 160,83; 140,64; 135,39; 135,27; 134,81; 133,16; 132,95; 131,43; 129,74; 128,91; 127,94; 127,90; 127,65; 75,32; 52,32; 9,65. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 398 (6); 397 ( $\text{M}^+$ , 26); 396 (3); 291 (20); 270 (25); 250 (35); 248 (19); 231 (32); 212 (100); 206 (25); 167 (34); 157 (21); 152 (65); 115 (26); 77 (50); 51 (27); 43 (13). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  398,0408, encontrado 398,0400.

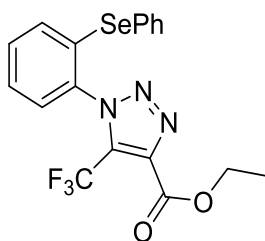


**5-Fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3f):** Rendimento: 0.102 g (91%); óleo amarelo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,32 – 7,21 (m, 8 H), 7,19 – 7,11 (m, 6 H), 4,31 (q,  $J$  = 7 Hz, 2 H), 1,26 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 161,0; 142,09; 136,36; 135,52; 134,85; 133,31; 132,89; 130,97; 130,39; 129,90; 129,63; 128,71; 128,58; 128,28; 128,09; 127,54; 125,31; 61,25; 14,20. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 450 (4); 449 ( $\text{M}^+$ , 16); 447 (8); 348 (30); 344 (78); 271 (55); 269 (49); 236 (100); 298 (30); 190 (37); 165 (68); 152 (58); 105 (35); 89 (30); 77 (47); 63 (13); 51 (18). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  450,0721, encontrado 450,0743.



**5-fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-1H-1,2,3-**

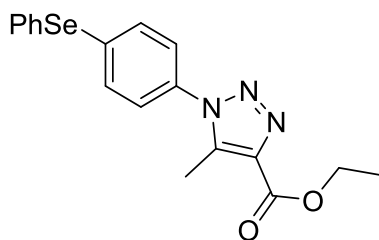
**triazol-4-carboxilato de benzila (3g):** Rendimento: 0,111 g (87%); óleo amarelo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,31 – 7,12 (m, 19 H), 5,29 (s, 2 H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 160,85; 142,10; 136,20; 135,50; 134,85; 133,33; 132,92; 130,96; 130,37; 129,86; 129,62; 128,73; 128,57; 128,47; 128,37; 128,28; 128,21; 128,14; 128,09; 127,51; 66,74. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 512 (7); 511 ( $\text{M}^+$ , 15); 510 (3); 450 (17); 387 (36); 344 (64); 307 (38); 271 (55); 265 (17); 241 (33); 234 (100); 182 (13); 152 (40); 89 (35); 77 (37); 51 (28); 50 (33); 43 (32). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  512,0877, encontrado 512,0879.



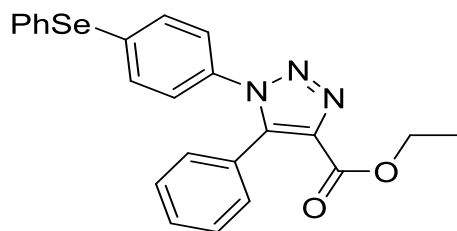
**1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-(trifluormetil)-1H-1,2,3-**

**triazol-4-carboxilato de etila (3h):** Rendimento: 0,094 g (85%); óleo vermelho. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,47 – 7,40 (m, 5 H), 7,38 – 7,27 (m, 4 H), 4,52 (q,  $J$  = 7 Hz, 2 H), 1,46 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 158,95; 138,90; 135,76; 134,86; 133,97; 132,53; 131,93; 129,71; 128,79; 128,16; 127,95; 127,38; 120,11; 117,40; 62,37; 14,07. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 444 (3); 442 (1); 441 ( $\text{M}^+$ , 5); 412 (32); 339 (37); 337 (36); 335 (100); 333 (49); 307 (38); 270 (30); 260 (55); 182 (13); 156 (37); 152 (45); 78 (12); 77 (70); 50 (34). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  442,0282, encontrado 442,0277.

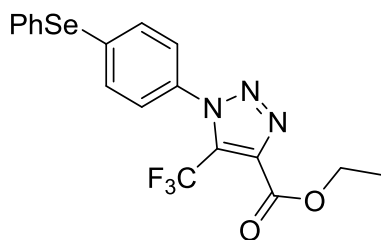




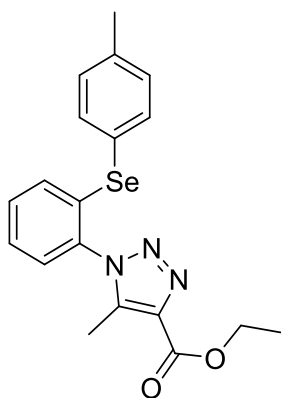
**1-[4-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3i):** Rendimento: 0,082 g (85%); óleo amarelo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,60 – 7,58 (m, 2 H), 7,54 – 7,51 (m, 2 H), 7,38 – 7,34 (m, 3 H), 7,33 – 7,28 (m, 2 H), 4,45 (q,  $J$  = 7 Hz, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 1,44 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 161,69; 138,80; 136,79; 135,54; 134,68; 133,87; 132,21; 129,77; 128,92; 128,55; 125,89; 61,11; 14,39; 10,02. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 388 (7); 387 ( $\text{M}^+$ , 35); 385 (17); 286 (62); 284 (36); 279 (52); 251 (27); 232 (65); 230 (32); 206 (100); 157 (73); 156 (48); 152 (90); 130 (34); 83 (77); 77 (68); 51 (28); 43 (32). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  388,0564, encontrado 388,0547.



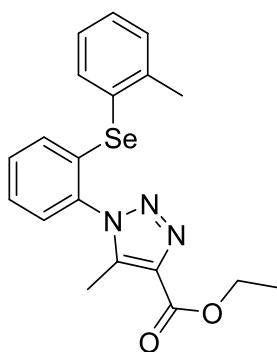
**5-Fenil-1-[4-(fenilselanil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3j):** Rendimento: 0,092 g (82%); sólido amarelo; P.F. 108-110 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,51 – 7,49 (m, 2 H), 7,44 – 7,28 (m, 10 H), 7,13 (d,  $J$  = 8 Hz, 2 H), 4,34 (q,  $J$  = 7 Hz, 2 H), 1,30 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 160,88; 140,74; 137,03; 134,70; 134,44; 134,35; 132,22; 131,94; 130,26; 130,04; 129,70; 129,00; 128,44; 125,73; 125,65; 61,21; 14,17. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 450 (3); 449 ( $\text{M}^+$ , 6); 447 (3); 269 (26); 236 (57); 220 (25); 190 (18); 152 (20); 105 (27); 89 (100); 77 (28); 63 (14). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  450,0721, encontrado 450,0730.



**1-[4-(fenilselanil)fenil]-5-trifluormetil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3k):** Rendimento: 0,086 g (78%); óleo vermelho. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,63 – 7,61 (m, 2 H), 7,50 – 7,47 (m, 2 H), 7,41 – 7,35 (m, 3 H), 7,31 (d,  $J$  = 8 Hz, 2 H), 4,49 (q,  $J$  = 7 Hz, 2 H), 1,44 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 158,97; 139,48; 137,60; 135,13; 133,62; 131,38; 129,88; 128,83; 128,31; 126,22; 120,16; 117,46; 62,42; 14,04. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 442 (4); 441 ( $\text{M}^+$ , 20); 439 (10); 289 (25); 274 (35); 265 (17); 261 (100); 241 (33); 156 (32); 155 (17); 152 (32); 77 (34); 51 (18); 40 (15). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  442,0282, encontrado 442,0276.

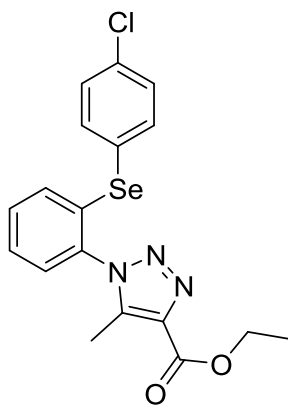


**1-[2-(4-toluilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3l):** Rendimento: 0,092 g (92%); sólido branco; P.F. 100-102 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,40 – 7,32 (m, 4 H), 7,30 – 7,25 (m, 2 H), 7,13 (d,  $J$  = 8 Hz, 2 H), 4,48 (q,  $J$  = 7 Hz, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 1,47 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 161,76; 140,01; 139,28; 135,82; 134,46; 133,75; 132,33; 131,24; 130,58; 129,23; 127,80; 127,45; 123,62; 61,06; 21,25; 14,40; 9,61. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 401 ( $\text{M}^+$ , 21); 399 (11); 300 (30); 285 (31); 282 (100); 280 (44); 253 (38); 231 (21); 207 (57); 165 (33); 152 (42); 91 (63); 77 (32); 65 (24); 43 (13). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  402,0721, encontrado 402,0730.



**1-[2-(2-toluiselanyl)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-**

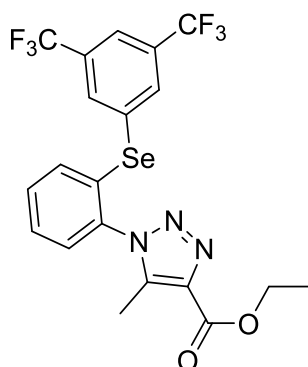
**carboxilato de etila (3m):** Rendimento: 0,090 g (90%); sólido branco; P.F. 106-108 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,48 (d,  $J$  = 7 Hz, 1 H), 7,40 – 7,26 (m, 5 H), 7,16 – 7,10 (m, 2 H), 4,47 (q,  $J$  = 7 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 1,46 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 161,73; 141,88; 139,97; 136,73; 136,21; 134,67; 132,83; 131,91; 131,34; 130,69; 129,62; 128,13; 127,96; 127,47; 127,10; 61,05; 22,65; 14,40; 9,54. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 401 ( $\text{M}^+$ , 27); 402 (6); 403 (6); 399 (14); 292 (13); 284 (26); 282 (100); 280 (48); 278 (18); 272 (23); 253 (36); 251 (17); 219 (31); 218 (33); 207 (52); 204 (42); 165 (46); 130 (22); 91 (68); 77 (32); 65 (34). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  402,0721, encontrado 402,0728.



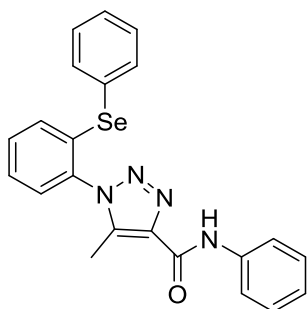
**1-[2-(4-clorofenilselanyl)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-**

**triazol-4-carboxilato de etila (3n):** Rendimento: 0,103 g (98%); sólido branco; P.F. 121-123 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,46 – 7,36 (m, 5 H), 7,32 – 7,30 (m, 1 H), 7,27 (d,  $J$  = 8 Hz, 2 H), 4,47 (q,  $J$  = 7 Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,46 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 161,64; 139,91; 136,42; 136,24; 135,23; 135,06; 133,28; 132,33; 131,47; 129,89; 128,26; 127,96; 126,07; 61,09; 14,39; 9,63. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 423 (7); 421 ( $\text{M}^+$ , 15); 285 (26); 282 (100); 280 (49); 254 (31); 252 (47); 207

(39); 204 (25); 130 (16); 77 (22); 75 (15); 43 (13). EMAR: Calculado para  $C_{18}H_{16}ClN_3O_2Se$   $[M+H]^+$  422,0175, encontrado 422,0147.

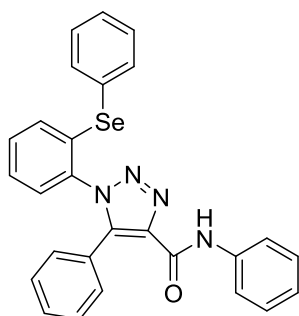


**1-[2-(3,5-bis(trifluorometil)fenilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3o):** Rendimento: 0,119 g (91%); óleo amarelo. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,67 (s, 1 H), 7,61 – 7,57 (m, 2 H), 7,52 – 7,45 (m, 3 H), 7,42 (t,  $J$  = 8 Hz, 1 H), 7,36 – 7,34 (m, 1 H), 4,47 (q,  $J$  = 7 Hz, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 1,46 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 161,59; 139,88; 137,80; 136,24; 135,64; 134,11; 131,61; 131,27; 130,85; 130,81; 130,01; 129,46; 128,86; 128,16; 125,37; 124,75; 122,04; 61,08; 14,33; 9,58. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 455 ( $M^+$ , 11); 453 (6); 284 (19); 282 (100); 280 (50); 254 (31); 232 (18); 208 (43); 206 (23); 152 (24); 77 (20); 43 (15). EMAR: Calculado para  $C_{20}H_{15}F_6N_3O_2Se$   $[M+H]^+$  524,0312, encontrado 524,1660.



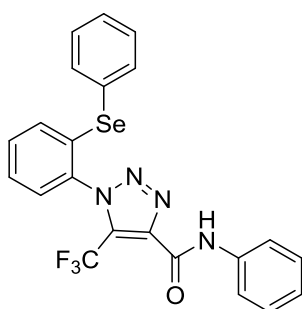
**N-Fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5a):** Rendimento: 0,1080 g (83%); óleo laranja; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,12 (s, 1 H),  $\delta$  = 7,72 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2 H),  $\delta$  = 7,47 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2 H),  $\delta$  = 7,41-7,25 (m, 9 H),  $\delta$  = 7,13 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1 H),  $\delta$  = 2,52 (s, 3 H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 159,07; 138,43; 138,01; 137,66; 135,09; 134,92; 133,10; 132,85; 131,20; 129,58; 128,94; 128,72; 127,78; 127,71; 127,69;

124,17; 119,73; 9,26. EM ( intensidade relativa ) m/z: 435 (12), 434 ( $M^+$ , 47), 431 (23), 328 (14), 314 (37), 312 (20), 249 (100), 234 (26), 232 (28), 207 (37), 206 (33), 157 (25), 152 (50), 129 (19), 77 (64), 51 (20). EMAR: Calculado para  $C_{22}H_{19}N_4OSe$   $[M+H]^+$  435,0724, encontrado 435,0744.



**N-Fenil-5-fenil-1-[(2-fenilselanil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-**

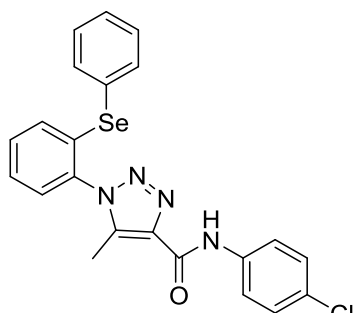
**4-carboxamida (5b):** Rendimento: 0.127 g (85%); Sólido amarelo; P.F. 133-134 °C. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ =9,26 (s, 1 H)  $\delta$ =7,7 (d,  $J$ =8,1 Hz, 2 H),  $\delta$ =7,4 (d,  $J$ = 8,1 Hz, 2 H),  $\delta$  = 7,35-7,23 (m, 14 H),  $\delta$ =7,1 (t,  $J$ = 7,4 Hz, 1 H), RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$ = 158,05; 140,65; 138,16; 137,66; 135,59; 134,76; 133,26; 132,76 130,84; 130,49; 129,75; 129,53; 128,90; 128,58; 128,50; 128,16; 127,98; 127,46; 125,04; 124,18; 119,84. EM (Intensidade relativa) m/z: 498 (8), 496 ( $M^+$ , 37), 391 (27), 376 (39), 374 (20), 348 (54), 311 (100), 267 (48), 219 (18), 190 (27), 165 (44), 152 (39), 77 (40), 51 (13). EMAR: Calculado para  $C_{27}H_{21}N_4OSe$   $[M+H]^+$  497,0881, encontrado 497,0993.



**N-Fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil-5-(trifluorometil)]-1H-**

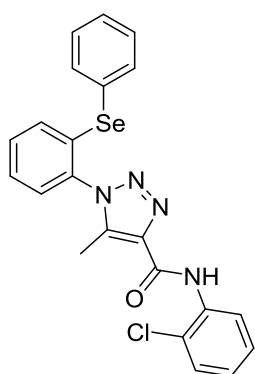
**1,2,3-triazol-4-carboxamida (5c):** Rendimento: 0.095 g (65%); óleo amarelo; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ = 9,13 (s, 1 H)  $\delta$ =7,74 (d,  $J$ = 8,3 Hz, 2 H),  $\delta$  = 7,46-7,26 (m, 11 H),  $\delta$ = 7,16 (t,  $J$ = 7,4 Hz, 1 H), RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 155,44; 141,37; 137,11; 135,95; 134,66; 133,99; 132,26; 131,86; 129,62; 129,06; 128,68; 128,12; 127,94; 127,29; 124,86; 119,94; 118,33 (q,  $J$ = 271,4 Hz) EM (intensidade relativa) m/z: 488 ( $M^+$ , 6), 368 (39), 366 (21), 314 (14), 303

(100), 261 (30), 234 (14), 157 (17), 152 (20), 77 (55), 365 (15), 51 (14). EMAR: Calculado para  $C_{22}H_{16}F_3N_4OSe$   $[M+H]^+$  489,0441, encontrado 489,0495.



***N*-(4-Clorofenil)-1-[(2fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-**

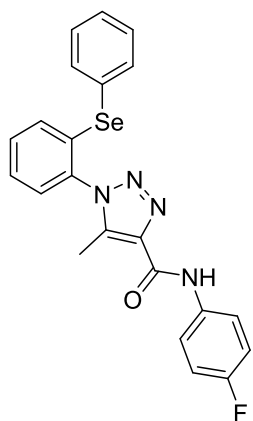
**1,2,3-triazol-4-carboxamida (5d):** Rendimento: 0,122 g (87%); Sólido amarelo; P.F. 121-122 °C. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,10 (s, 1 H)  $\delta$  = 7,68 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H),  $\delta$  = 7,47 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2 H),  $\delta$  = 7,39-7,29 (m, 9 H),  $\delta$  = 2,52 (s, 3 H), RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 159,12; 138,66; 137,88; 136,34; 135,19; 134,94; 133,21; 132,97; 131,34; 129,68; 129,22; 129,06; 128,84; 127,87; 127,77; 127,73; 120,98; 9,33. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 470 (32), 469 (19), 468 ( $M^+$ , 68), 466 (35), 314 (77), 312 (19), 286 (31), 285 (40), 283 (100), 274 (25), 271 (30), 268 (22), 248 (20), 232 (44), 219 (29), 206 (68), 198 (42), 169 (20), 152 (91), 129 (43), 102 (29), 91 (21), 77 (84), 67 (23), 55 (27), 44 (30). EMAR: Calculado para  $C_{22}H_{18}ClN_4OSe$   $[M+H]^+$  469,0334, encontrado 469,0371.



***N*-(2-Clorofenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-**

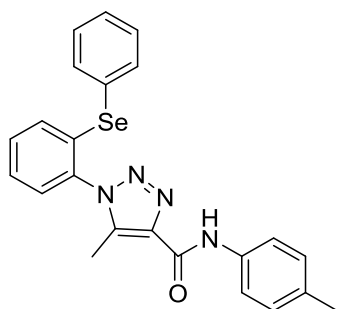
**triazol-4-carboxamida (5e):** Rendimento: 0,111 g (79%); óleo amarelo; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,69 (s, 1 H)  $\delta$  = 8,55 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1 H),  $\delta$  = 7,48-7,27 (m, 11 H),  $\delta$  = 7,07 (t,  $J$  = 8,7 Hz, 1 H),  $\delta$  = 2,52 (s, 3 H), RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 159,09; 138,59; 137,91; 135,07; 134,89; 134,56; 133,11; 132,82; 131,21; 129,57; 129,10; 128,72; 127,79; 127,71; 127,69; 127,47; 124,47;

123,22; 121,21; 9,25. EM (intensidade relativa) m/z:470 (19), 468 (M<sup>+</sup>, 37), 433 (100), 363 (23), 314 (43), 312 (23), 283 (55), 248 (28), 207 (57), 206 (45), 157 (37), 152 (67), 129 (29), 77 (52), 51 (19). EMAR: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub>OSe [M+H]<sup>+</sup> 469,0334, encontrado 469,0347.



***N*-(4-Fluorofenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-**

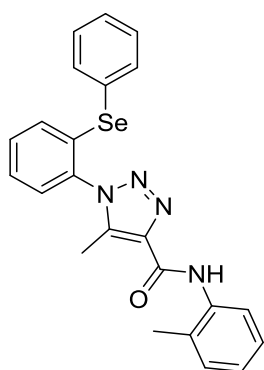
**1,2,3-triazol-4-carboxamida (5f):** Rendimento: 0.096 g (71%); óleo amarelo; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ= 9,10 (s, 1 H) δ= 7,68 (dd, *J*= 9,0; *J*= 4,8 Hz, 2 H), δ = 7,49-7,46 (m, 2 H), δ = 7,40-7,28 (m, 7 H) δ= 7,06 (t, *J*= 8,8 Hz, 2 H), δ= 2,52 (s, 3 H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ= 159,32 (d, *J*= 242,0 Hz); 159,07; 138,51; 137,89; 135,15; 134,92; 133,71 (d, *J*= 2,8 Hz); 133,14; 132,92; 131,27; 129,63; 128,79; 127,77 (d, *J*= 8,0 Hz); 127,71; 121,56; 121,48; 115,61 (d, *J*= 22,5 Hz); 9,27. EM (intensidade relativa) m/z: 454 (19), 452 (M<sup>+</sup>, 89), 450 (48), 347 (32), 314 (71), 312 (37), 274 (25), 271 (28), 267 (100), 239 (28), 232 (44), 230 (22), 207 (56), 198 (40), 196 (20), 157 (47), 152 (76), 129 (32), 95 (21), 77 (60), 51 (24). EMAR: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>4</sub>OSe [M+H]<sup>+</sup> 453,0630, encontrado 453,0647.



***N*-4-toluid-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-**

**triazol-4-carboxamida (5g):** Rendimento: 0,105 g (78%); Sólido amarelo; P.F.

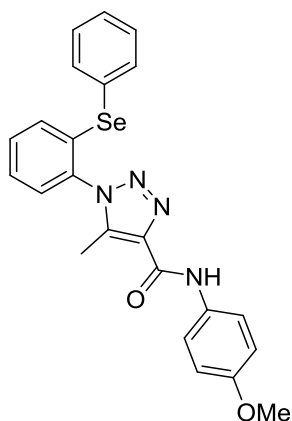
48-49 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ = 9,05 (s, 1 H)  $\delta$ = 7,60 (d,  $J$ = 8,2 Hz, 2 H),  $\delta$ = 7,46 (d,  $J$ = 7,0 Hz, 2 H),  $\delta$ = 7,37-7,28 (m, 7 H),  $\delta$ = 7,17 (d,  $J$ = 8,2 Hz, 2 H),  $\delta$ = 2,51 (s, 3 H),  $\delta$ = 2,33 (s, 3 H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ = 158,97; 138,31; 138,10; 135,18; 135,12; 135,06; 134,96; 133,77; 133,09; 132,89; 131,19; 129,59; 129,45; 128,73; 127,77; 127,73; 119,76; 20,79; 9,26. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 448 ( $\text{M}^+$ , 1), 446 (1), 77 (3), 44 (23), 42 (13), 40 (100). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  449,0881, encontrado 449,0905.



***N*-2-Toluid-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-**

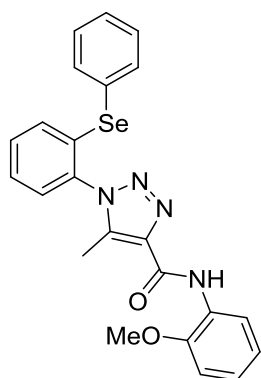
**triazol-4-carboxamida (5h):** Rendimento: 0,097 g (72%); óleo amarelo; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ = 9,04 (s, 1 H)  $\delta$ = 8,14 (d,  $J$ = 7,9 Hz, 1 H),  $\delta$ = 7,49-7,47 (m, 2 H),  $\delta$ = 7,38-7,22 (m, 9 H),  $\delta$ = 7,09 (d,  $J$ = 7,4 Hz, 1 H),  $\delta$ = 2,52 (s, 3 H),  $\delta$ = 2,43 (s, 3 H) RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ = 159,08; 138,33; 138,23; 135,60; 135,17; 134,97; 133,07; 132,94; 131,20; 130,42; 129,61; 128,76; 128,41; 127,77; 127,74; 126,67; 124,68; 121,96; 53,35; 17,67; 9,27. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 450 (9), 448 ( $\text{M}^+$ , 39), 446 (22), 420 (92), 418 (52), 314 (38), 274 (21), 271 (26), 263 (100), 248 (50), 235 (19), 232 (45), 207 (59), 198 (44), 196 (24), 169 (38), 157 (48), 152 (79), 129 (35), 91 (57), 77 (85), 51 (25). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  449,0881, encontrado 449,0902.





***N*-(4-metoxifenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-**

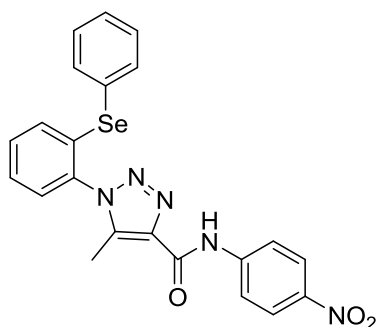
**1,2,3-triazol-4-carboxamida (5i):** Rendimento: 0,100 g (72%); óleo amarelo; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,03 (s, 1 H)  $\delta$  = 7,64 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2 H),  $\delta$  = 7,50-7,31 (m, 9 H),  $\delta$  = 6,93 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2 H),  $\delta$  = 3,82 (s, 3 H),  $\delta$  = 2,52 (s, 3 H) RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 158,93; 156,38; 138,25; 138,11; 135,16; 134,97; 133,08; 132,93; 131,21; 130,82; 129,61; 128,76; 127,77; 127,74; 121,48; 114,19; 55,41; 9,26. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 466 (22), 464 ( $\text{M}^+$ , 100), 462 (54), 314 (20), 251 (25), 207 (25), 198 (84), 196 (43), 157 (29), 152 (37), 146 (68), 122 (35), 77 (35), 51 (11). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  465,0830, encontrado 465,0850.



***N*-(2-metoxifenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-**

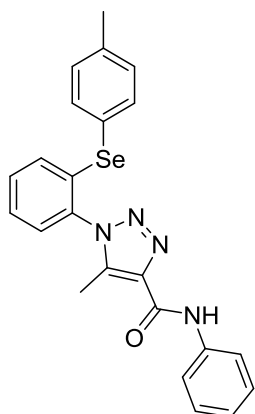
**triazol-4-carboxamida (5j):** Rendimento: 0,116 g (83%); Sólido branco; P.F. 111-112 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,71 (s, 1 H)  $\delta$  = 8,53 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H),  $\delta$  = 7,47 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2 H),  $\delta$  = 7,39-7,25 (m, 7 H),  $\delta$  = 7,08-6,92 (m, 3 H),  $\delta$  = 3,94 (s, 3 H),  $\delta$  = 2,52 (s, 3 H) RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 159,03; 148,38; 138,42; 138,22; 135,14; 134,99; 133,04; 132,93; 131,13; 129,58; 128,71; 127,75; 127,74; 127,72; 127,51; 123,74; 120,82; 119,62; 110,05; 55,69; 9,27. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 466 (2), 464 ( $\text{M}^+$ , 8), 434 (25), 433 (100), 431 (52), 342 (2), 316 (3), 314 (14), 286 (6), 279 (9), 271 (7), 264 (8), 248 (5), 235

(7), 232 (13), 207 (15), 198 (10), 169 (5), 157 (15), 152 (18), 77 (20), 55 (10).  
EMAR: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 465,0830, encontrado 465,0855.



**N-(4-nitrofenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1H-**

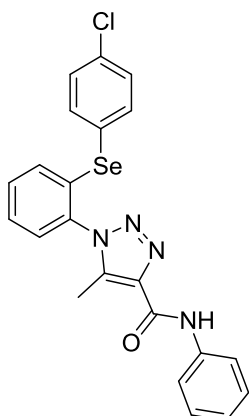
**1,2,3-triazol-4-carboxamida (5k):** Rendimento: 0,085 g (59%); Sólido Branco; P.F. 176-177 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ= 9,46 (s, 1 H) δ= 8,25 (d, J= 9,1 Hz 2 H), δ= 7,91 (d, J= 9,1 Hz 2 H), δ = 7,48-7,30 (m, 9 H), δ= 2,53 (s, 3 H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ= 159,29; 143,58; 143,50; 139,27; 137,43; 135,10; 134,74; 133,25; 132,83; 131,46; 129,68; 128,85; 127,93; 127,71; 127,61; 125,08; 119,08; 9,33. EM (intensidade relativa) m/z: 481 (23), 480 (26), 479 (M<sup>+</sup>, 100), 477 (55), 374 (53), 372 (27), 359 (25), 357 (14), 314 (37), 312 (21), 294 (92), 286 (29), 270 (31), 231 (44), 220 (20), 207 (68), 206 (60), 198 (23), 179 (10), 157 (47), 117 (14), 105 (18), 103 (20), 102 (19), 77 (56), 76 (17), 67 (14), 55 (13). EMAR: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 480,0575, encontrado 480,0570.



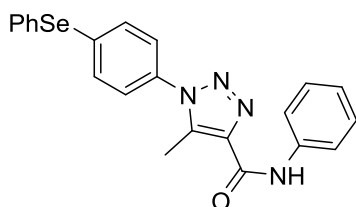
**N-Fenil-1-[2-4-tolilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-**

**carboxamida (5l):** Rendimento: 0,090 g (67%); sólido branco; P.F. 113-114 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ= 9,12 (s, 1 H) δ= 7,72 (d, J= 7,7 Hz, 2 H), δ = 7,39-7,25 (m, 8 H), δ= 7,13 (t, J= 9,5 Hz, 3 H), δ= 2,53 (s, 3 H), δ= 2,33 (s, 3 H)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ = 159,06; 139,13; 138,40; 138,01; 137,66; 135,60; 134,47; 133,55; 132,36; 131,10; 130,44; 128,92; 127,60; 127,36; 124,13; 123,60; 119,70; 21,10; 9,26. EM (intensidade relativa) m/z: 450 (12), 448 ( $\text{M}^+$ , 54), 328 (37), 285 (20), 249 (100), 234 (22), 221 (48), 204 (16), 152 (27), 129 (16), 91 (35), 77 (37), 65 (22). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  449,0881, encontrado 449,0897.



**N-Fenil-1-[2-(4-clorofenilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5m):** Rendimento: 0,114 g (81%); sólido branco; P.F. 72-73 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ = 9,11 (s, 1 H),  $\delta$ = 7,72 (d,  $J$ = 8,1 Hz, 2 H),  $\delta$ = 7,43-7,31 (m, 8 H),  $\delta$ = 7,25 (d,  $J$ = 8,4 Hz, 2 H),  $\delta$ = 7,14 (t,  $J$ = 7,4 Hz, 1 H),  $\delta$ = 2,53 (s, 3 H) RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ = 158,98; 138,36; 138,07; 137,60; 136,22; 135,15; 135,06; 133,22; 132,22; 131,33; 129,78; 128,93; 128,12; 127,78; 126,02; 124,19; 119,72; 9,29. EM (intensidade relativa) m/z: 470 (21), 468 ( $\text{M}^+$ , 44), 348 (18), 249 (75), 241 (23), 232 (18), 157 (19), 152 (32), 97 (35), 85 (50), 77 (34), 71 (67), 57 (100), 43 (60). EMAR: Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{OSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  469,0334, encontrado 469,0338.



**N-fenil-1-[4-(fenilselanil)fenil]-5-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5n):** Uma mistura de regioisômeros foi obtida na proporção de 6:1 determinado por análise de RMN  $^1\text{H}$ . Rendimento: 0,121 g (93%); Sólido amarelo; P.F. 147-148 °C. Dados de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do regioisômero 1,4:  $\delta$ = 9,06 (s, 1 H), 7,70 (d,  $J$ = 7,6 Hz, 2 H), 7,62-7,59 (m, 2

H), 7,53 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 7,39-7,31 (m, 7 H), 7,14 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1 H), 2,66 (s, 3 H). Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) regioisômero 1,4:  $\delta = 159,04$ ; 138,86; 137,55; 135,56; 134,69; 133,79; 132,05; 129,72; 129,02; 128,77; 128,52; 126,69; 125,70; 124,28; 119,72; 9,80. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 434 (37), 432 (19), 314 (35), 287 (14), 286 (26), 284 (17), 249 (20), 234 (18), 133 (27), 232 (41), 220 (20), 221 (15), 207 (100), 206 (31), 169 (25), 157 (29), 153 (18), 152 (41), 130 (19), 77 (52), 65 (11), 51 (19), 44 (34), 40 (24). EMAR calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OSe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 435,0724. encontrado: 435,0728.

## 6. Referência Bibliográficas

1. Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis, Chichester: Ellis Harwood, 1988*; Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, **1996**.
2. (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford, 2000. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH, 2003. (c) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.
3. Grimmett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: Reino Unido, 1979.
4. Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 565.
5. (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
6. (a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. *J. Chem. Commun.* **2008**, 3064; (b) Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1211.
7. Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3639.
8. (a) Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9143 (b) Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3584 (c) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12917; (d) Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6088; (e) Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.*, **2013**, 15, 2384; (f) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 13175; (g) Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.*, **2014**, 16, 3003.
9. (a) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277. (b) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649. (c) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032. (d) Petragnani, N.; Stefani, H.

- A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1613. (e) Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8447.
10. (a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*. In Topics in Current Chemistry; p 208; Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Krief, A. *In Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, 13.
11. (a) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, 1453. (b) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9021. (c) Braga, A. L.; Paixao, M. W.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3635.
12. (a) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 819. (b) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1664. (c) Alves, D.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 50, 8761.
13. Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.
14. (a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Angew Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3131. (b) Back, T. G.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Taylor, J. A.; Wehrli, D. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7426. (c) Malnuit, V.; Duca, M.; Manout, A.; Bougrin, K.; Benhida, R. *Synlett* **2009**, 2123. (d) Stefani, H. A.; Silva, N. C. S.; Manarin, F.; Lüdtkke, D. S.; Zukerman-Schpector, J.; Madureira, L. S.; Tiekink, E. R. T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1742. (e) Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Synthesis* **2011**, 2397. (f) Saraiva, M. T.; Seus, N.; Souza, D.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Alves, D. *Synthesis* **2012**, 44, 1997.
15. (a) Declerck, V.; Toupet, L.; Martinez, J.; Lamty, F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2004. (b) Orgueira, H. A.; Fokas, D.; Isome, Y.; Chan, P. C. M.; Baldino, C.M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2911. (c) Xia, Y.; Li, W.; Qu, F.; Liu, X.; Berro, C.; Rauzy, E.; Peng, L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1695. (d) Alvarez, R.; Velazquez, S.; San, F.; Aquaro, S.; De, C.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Baçzarini, L.; Camarasa, M.J. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4185.

16. (a) Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. –H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14397. (b) Horne, W. S.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9372. (c) Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366.
17. Yamaguchi, K.; Oishi, T.; Katayama, T.; Mizuno, N. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10464.
18. Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018.
19. Wang, D.; Li, N.; Zhao, M.; Shi, W.; Maa, C.; Chen, B. *Green Chem.*, **2010**, *12*, 2120.
20. Radatz, C. S.; Soares, L. A.; Vieira, E. R.; Alves, D.; Russowsky, D.; Schneider, P. H. *New J. Chem.*, **2014**, *38*, 1410.
21. Pereira, G. R.; Brandão, G. C.; Arantes, L. M.; Oliveira Jr. H. A.; Paula, R. N.; Nascimento, M. F. A.; Santos, F. M.; Rocha, R. M.; Lopes, J. C.; Oliveira, A. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *73*, 295.
22. (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, *36*, 9. (b) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (c) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032. (d) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055.
23. (a) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1986. (b) Liotta, D. Em *Organoselenium Chemistry*; Wiley: New York, 1987. (c) Devillanova, F. A. Em *Handbook Of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006. (d) Alberto, E. E.; Braga, A. L. Em *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*; Derek, W. J.; Risto, L., Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2011. (e) Petragnani, N.; Stefani, H. A. Em *Tellurium in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Academic Press: London, 2007. (f) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409.
24. (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.



25. Malnuit, V.; Duca, M.; Manout, A.; Bougrin, K.; Benhida, R. *Synlett* **2009**, 2123.
26. Stefani, H. A.; Leal, D. M.; Manarin, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6495.
27. Seus, N.; Saraiva, M. T.; Alberto, E. E.; Savegnago, L.; Alves, D. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 10419.
28. (a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. *J. Chem. Commun.* **2008**, 3064; (b) Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1211.
29. Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3639.
30. (a) Rodriguez, B.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2888; (b) Mosse, S.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3577; (c) Westermann, B.; Neuhaus, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4077; (d) Rodríguez, B.; Rantanen, T.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 6924; (e) Garbacia, S.; Desai, B.; Lavastre, O.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9136; (f) Herrero, M. A.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 36.
31. (a) Leadbeater, C. E. *Chem. Commun.* **2005**, 2881; (b) Roberts, B. A.; Strauss, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 653; (c) Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 6250; (d) Braga, A. L.; Silveira, C. C.; de Bolster, M. W. G.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Catal., A* **2005**, 239, 235; (e) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2879; (f) Pradere, U.; Roy, V.; McBrayer, T. R.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9044; (g) Guezguez, R.; Bougrin, K.; El Akri, K.; Benhida, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4807; (h) El Akri, K.; Bougrin, K.; Balzarini, J.; Faraj, A.; Benhida, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6656; (i) Spadafora, M.; Postupalenko, V. Y.; Shvadchak, V. V.; Klymchenko, A. S.; Mely, Y.; Burger, A.; Benhida, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 7809.

## **7. Espectros Seleccionados**

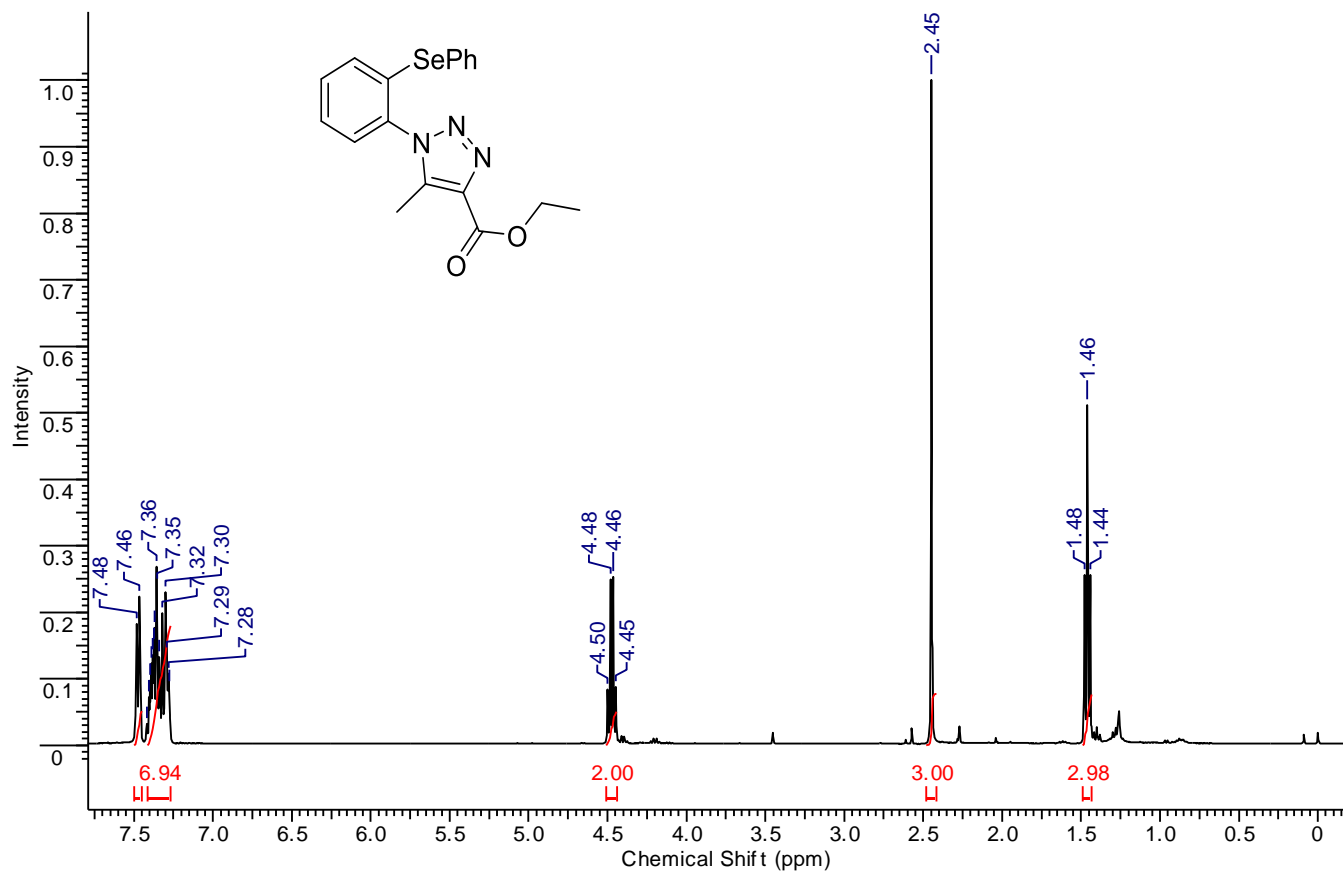


Figura 10: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3a)

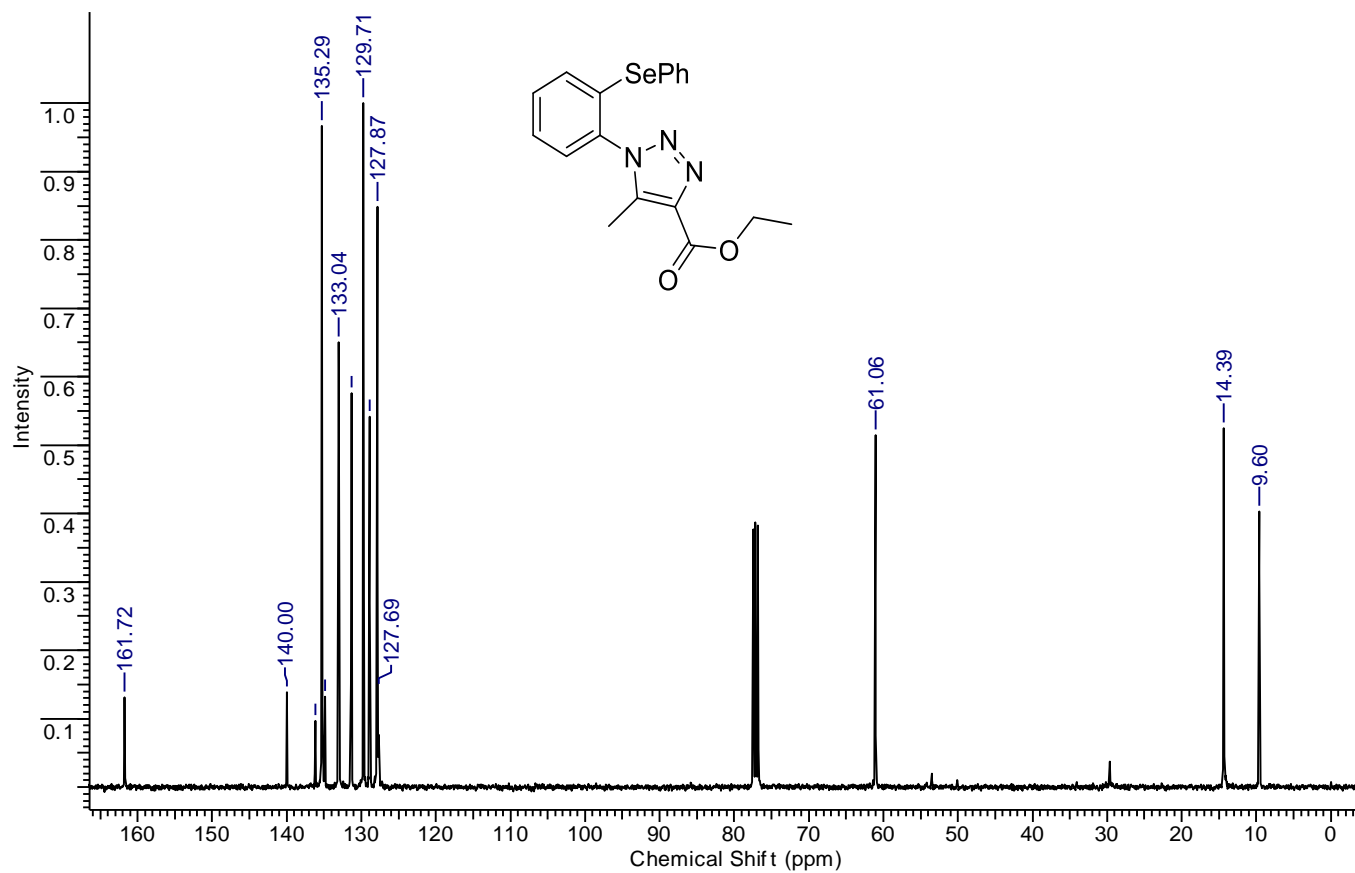


Figura 11: RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(Fenilselanyl)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3a)

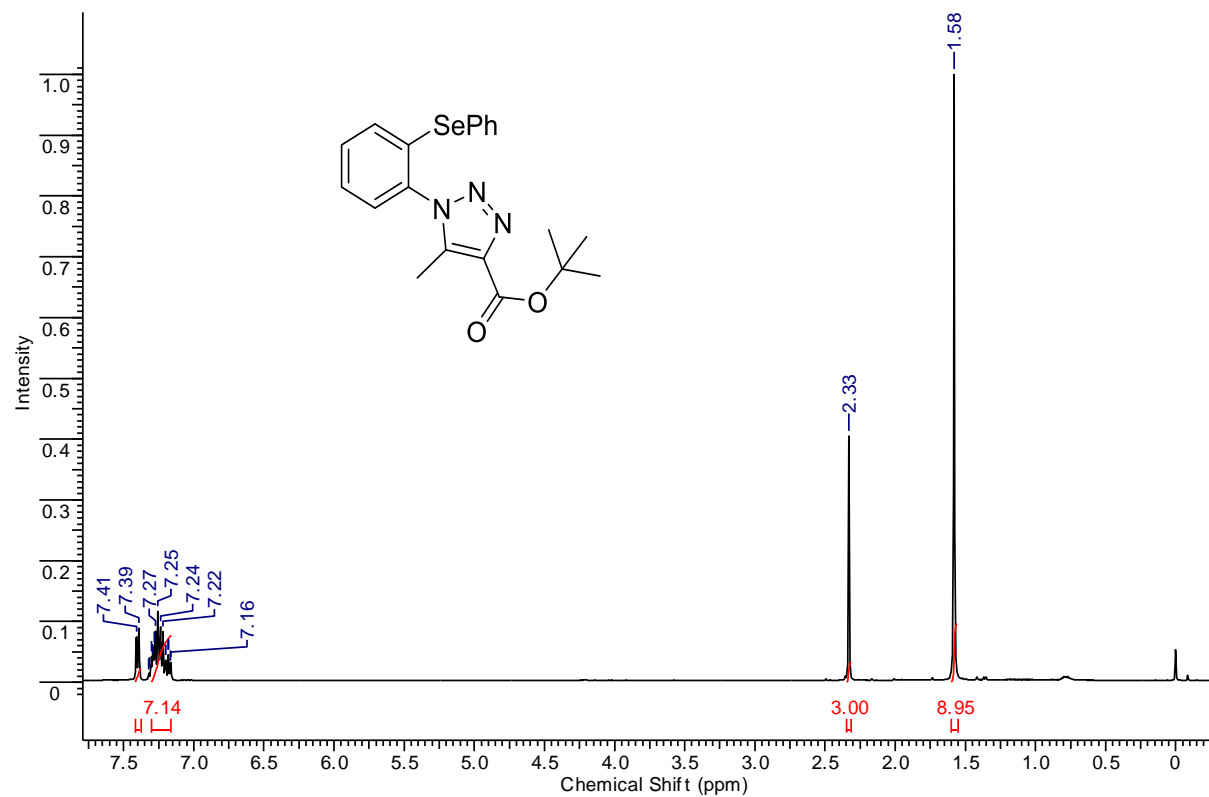


Figura 12; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de *tert*-butila (3b)

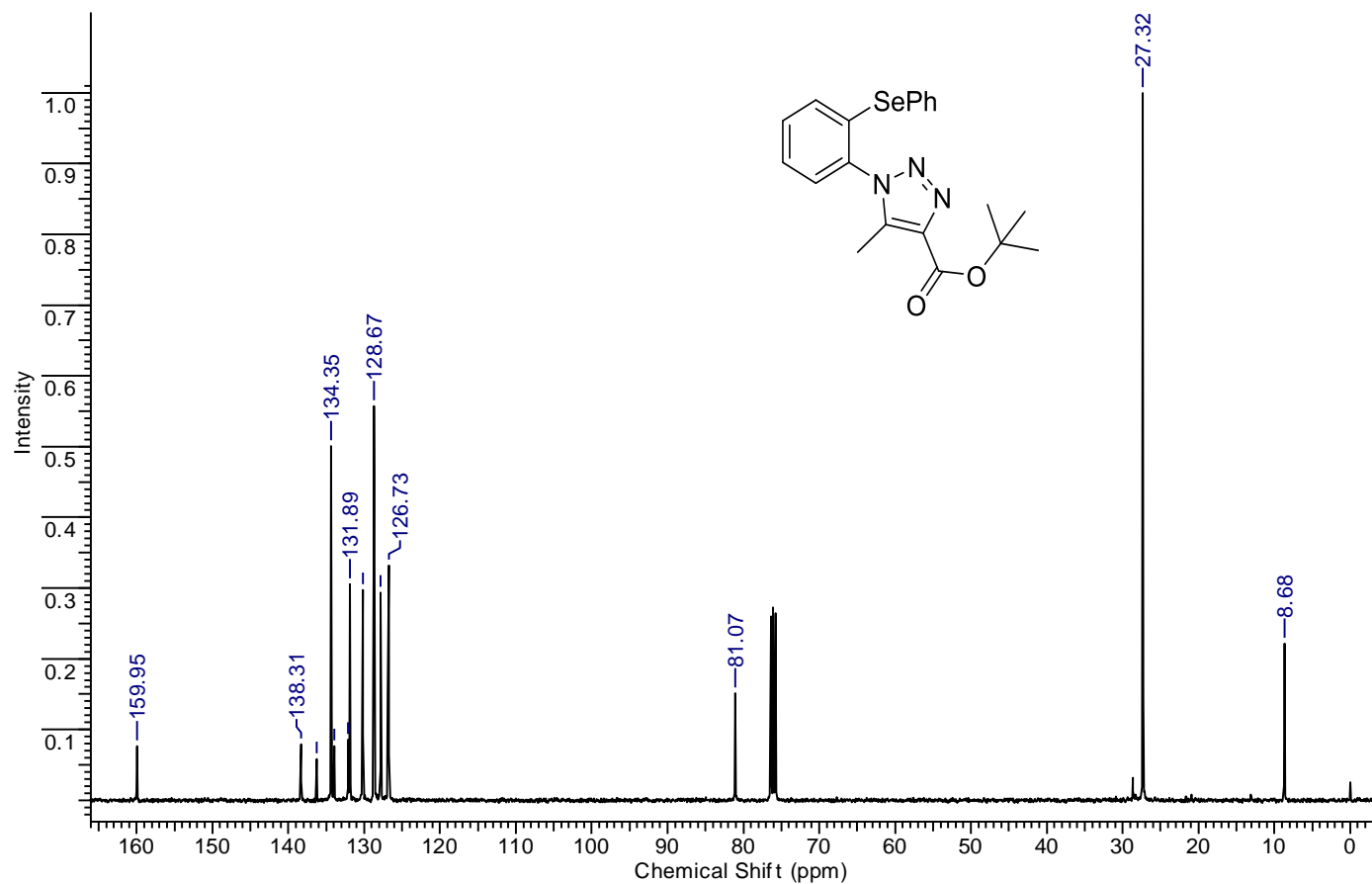


Figura 13: RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de *tert*-butila (3b)

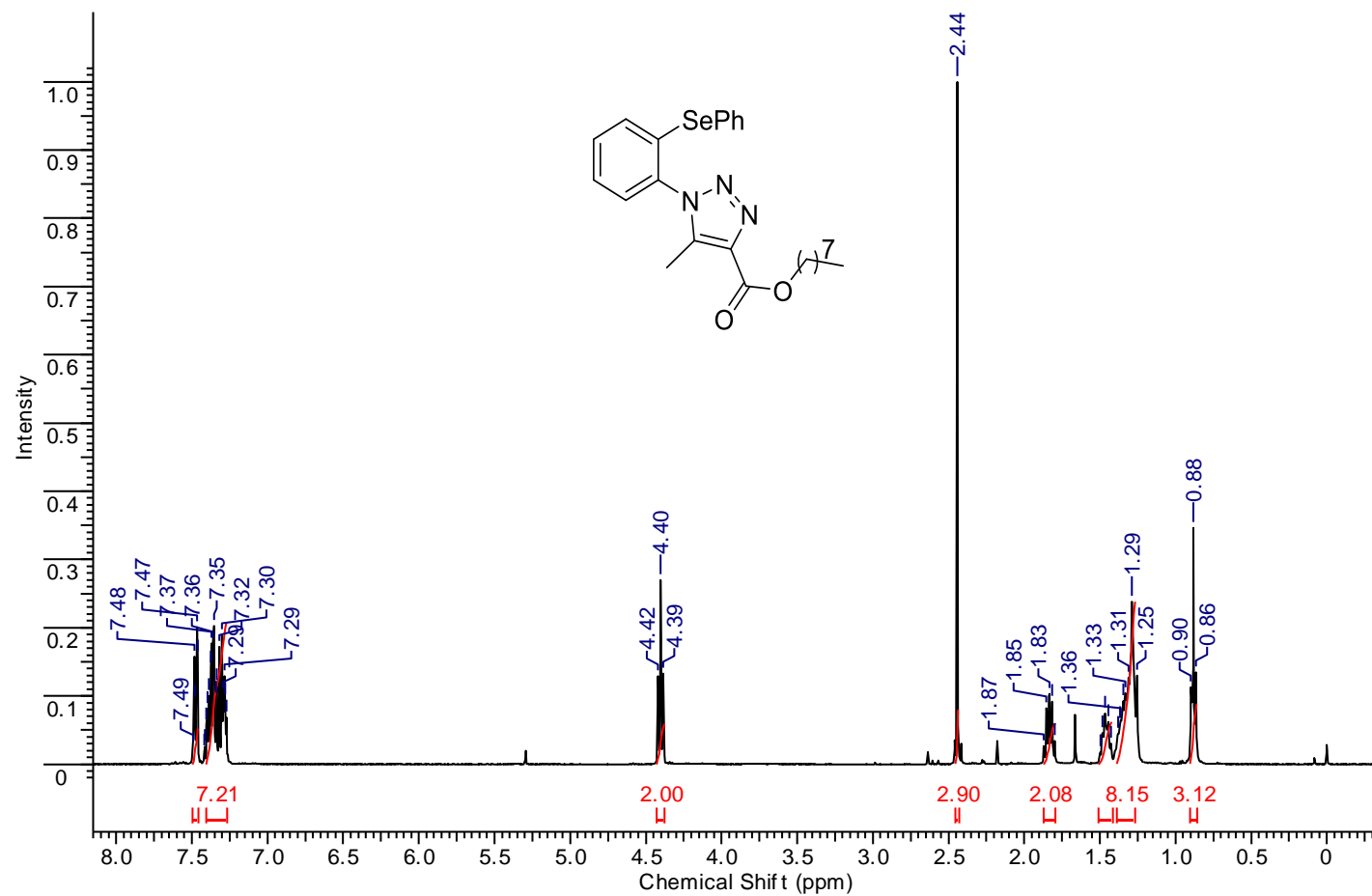


Figura 14: RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de octila (3c)

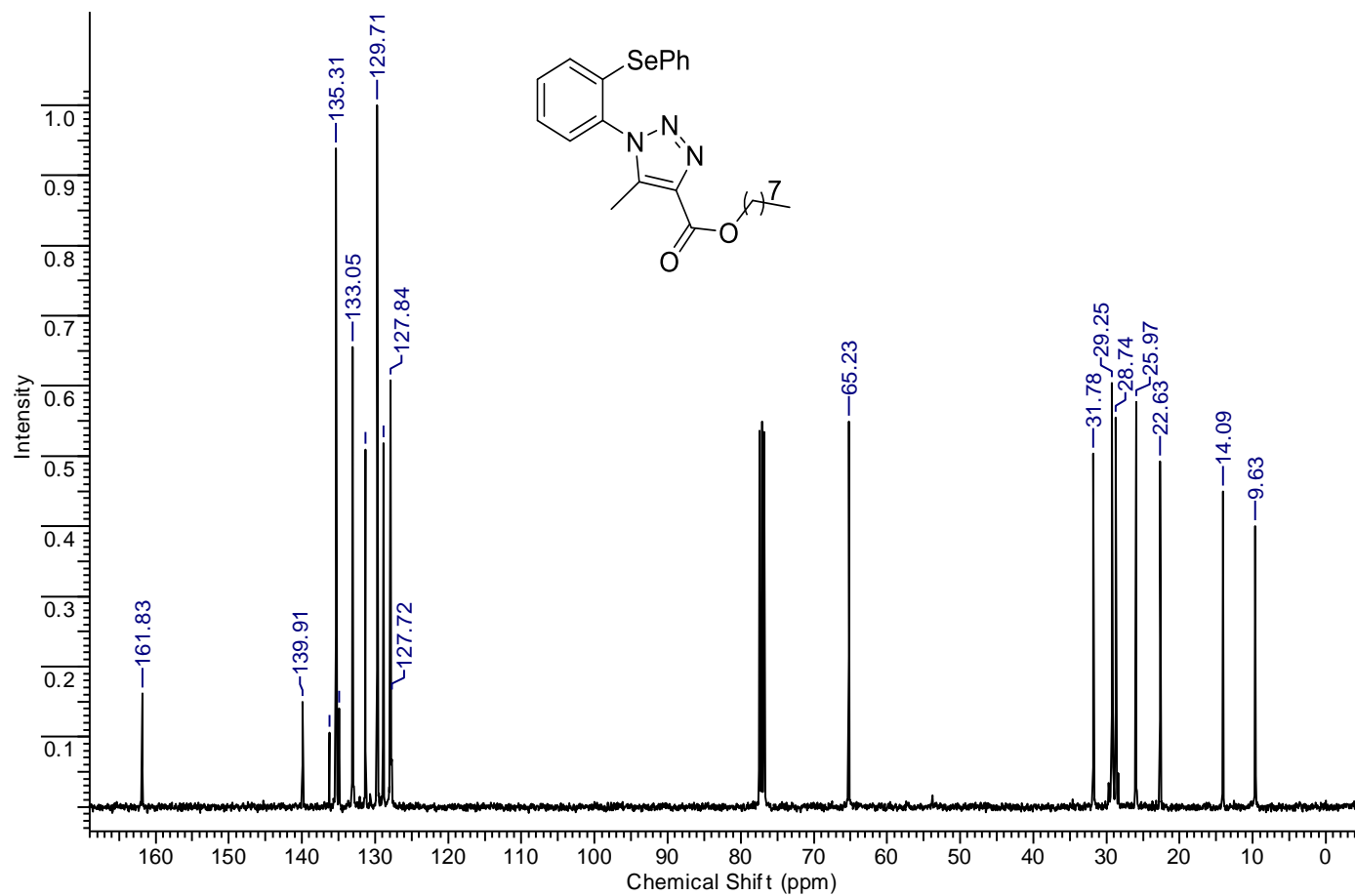


Figura 15: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 1-[2-(Fenilselaniil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazolil-4-carboxilato de octila (3c)



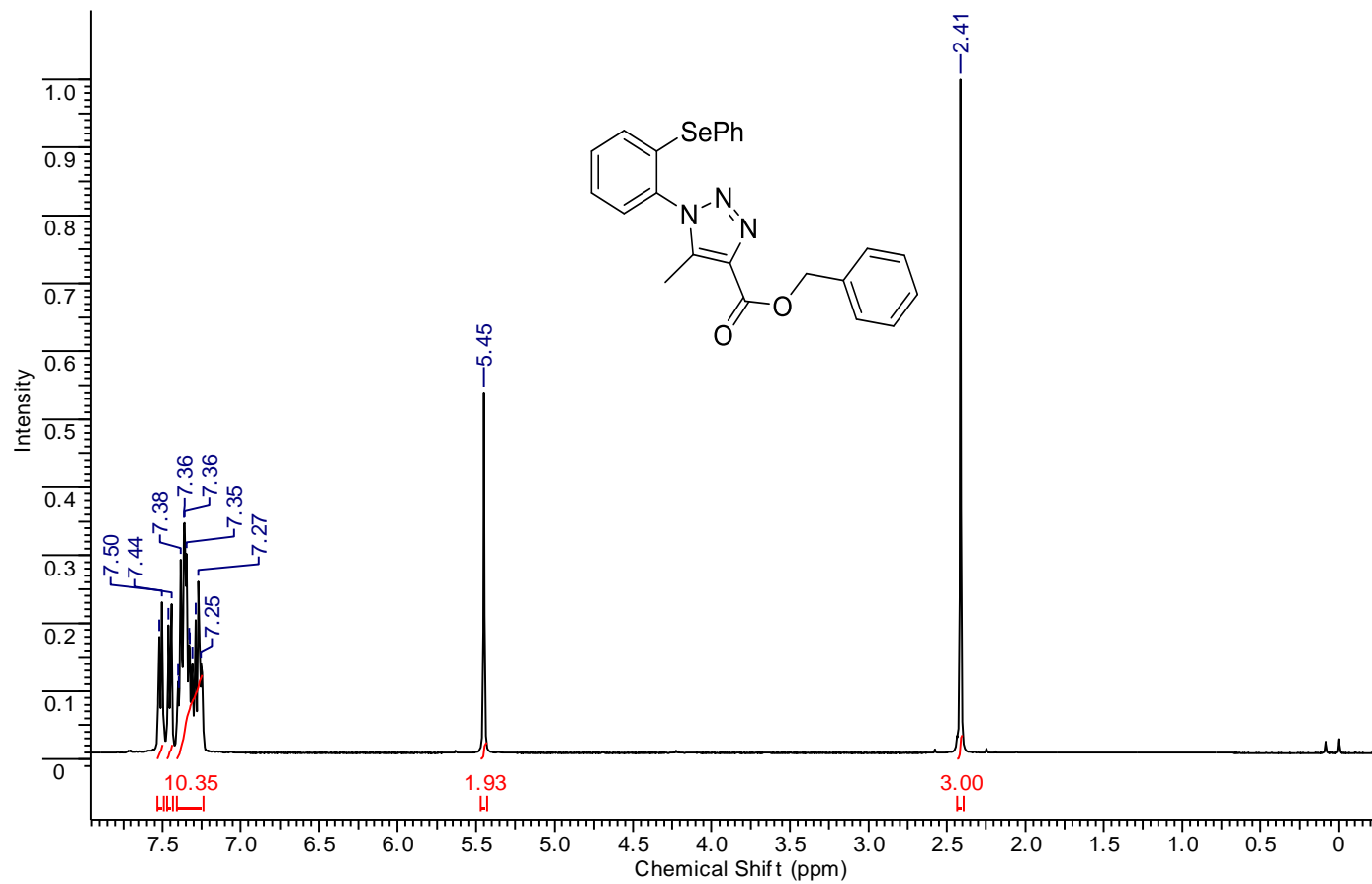


Figura 16: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(Fenilselani)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de benzila (3d)

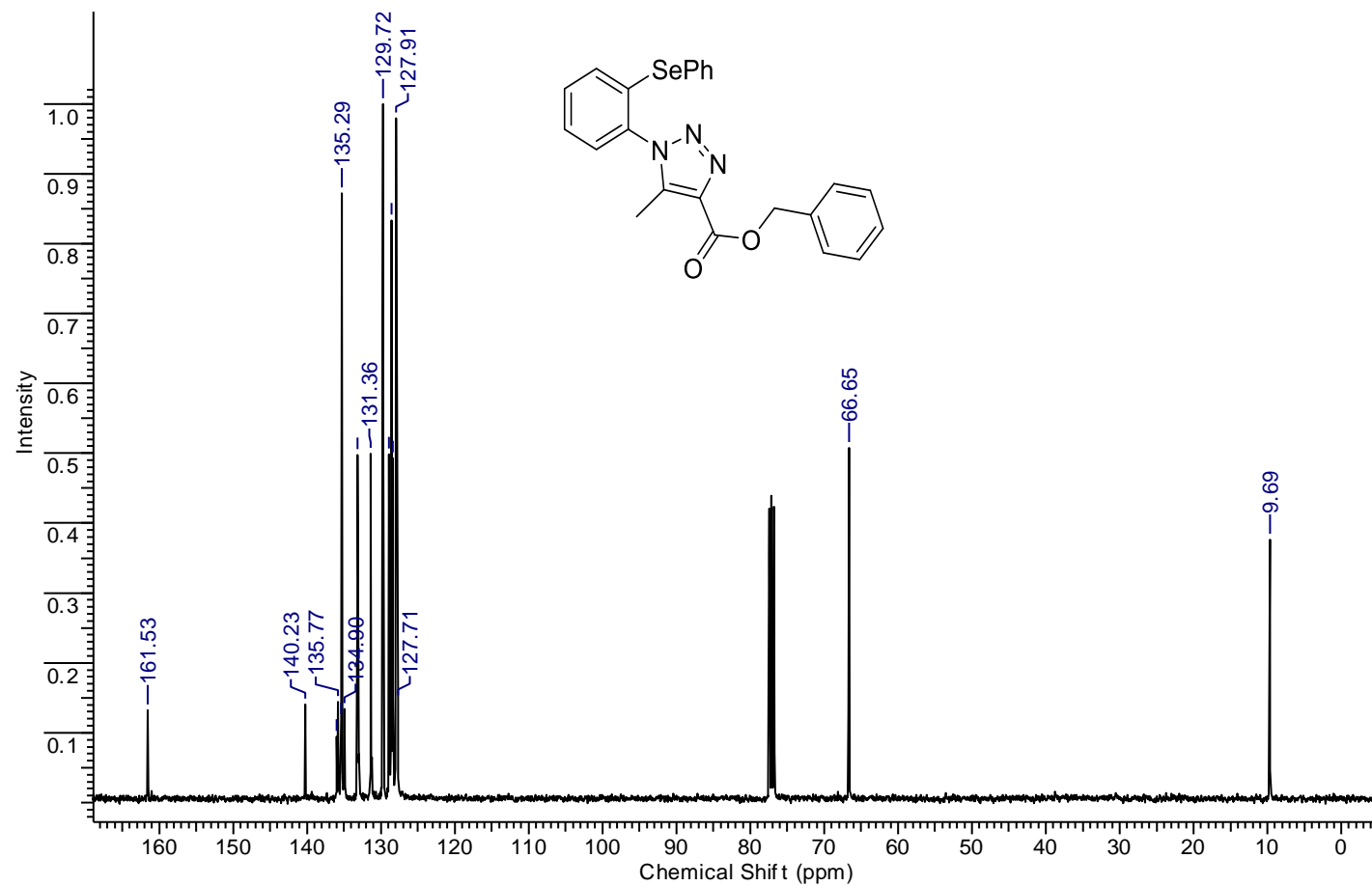


Figura 17: RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(Fenilselani)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de benzila (3d)

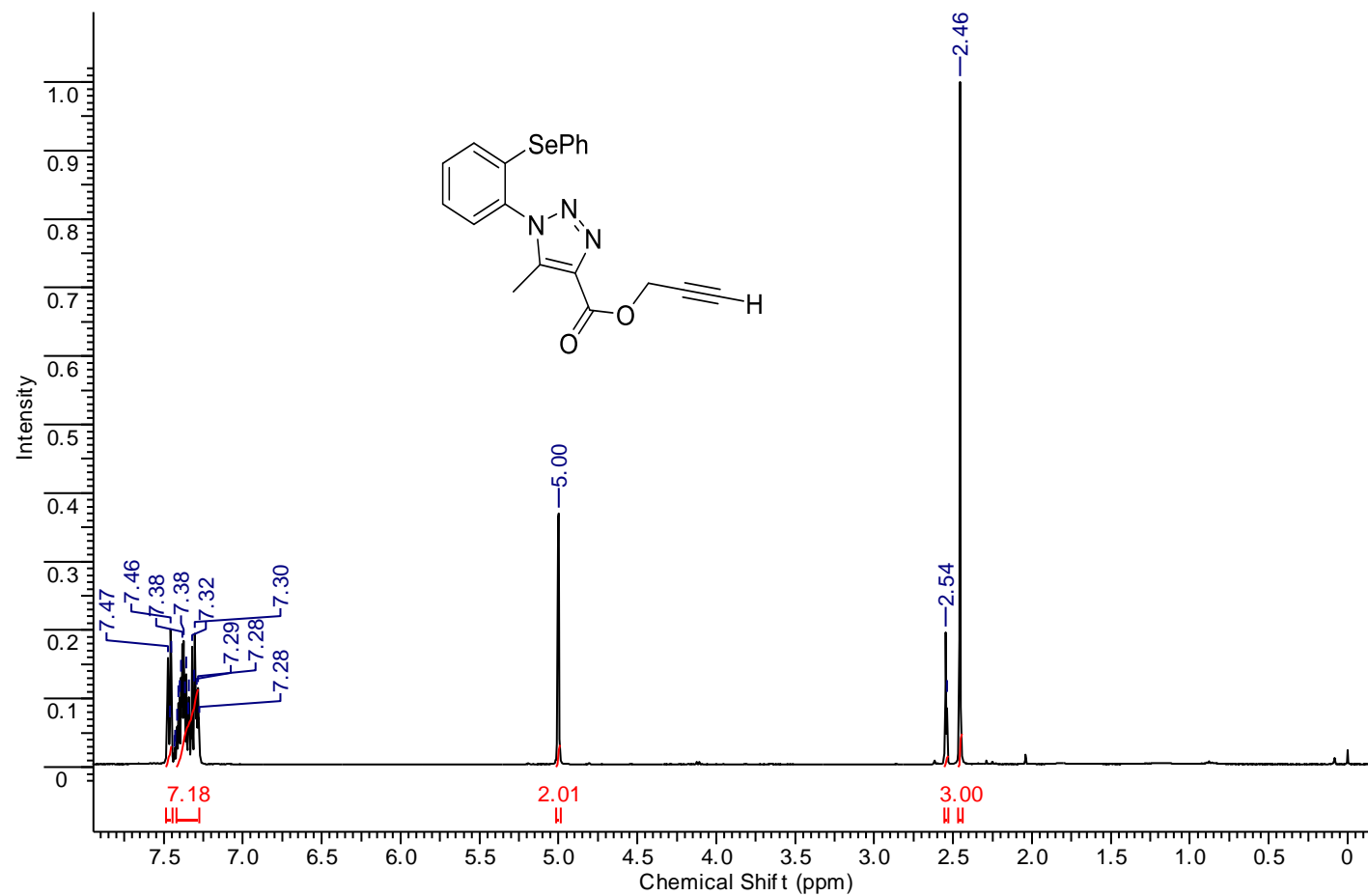


Figura 18: RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 1-[2-(Fenilselanyl)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de prop-2-inila (3e)

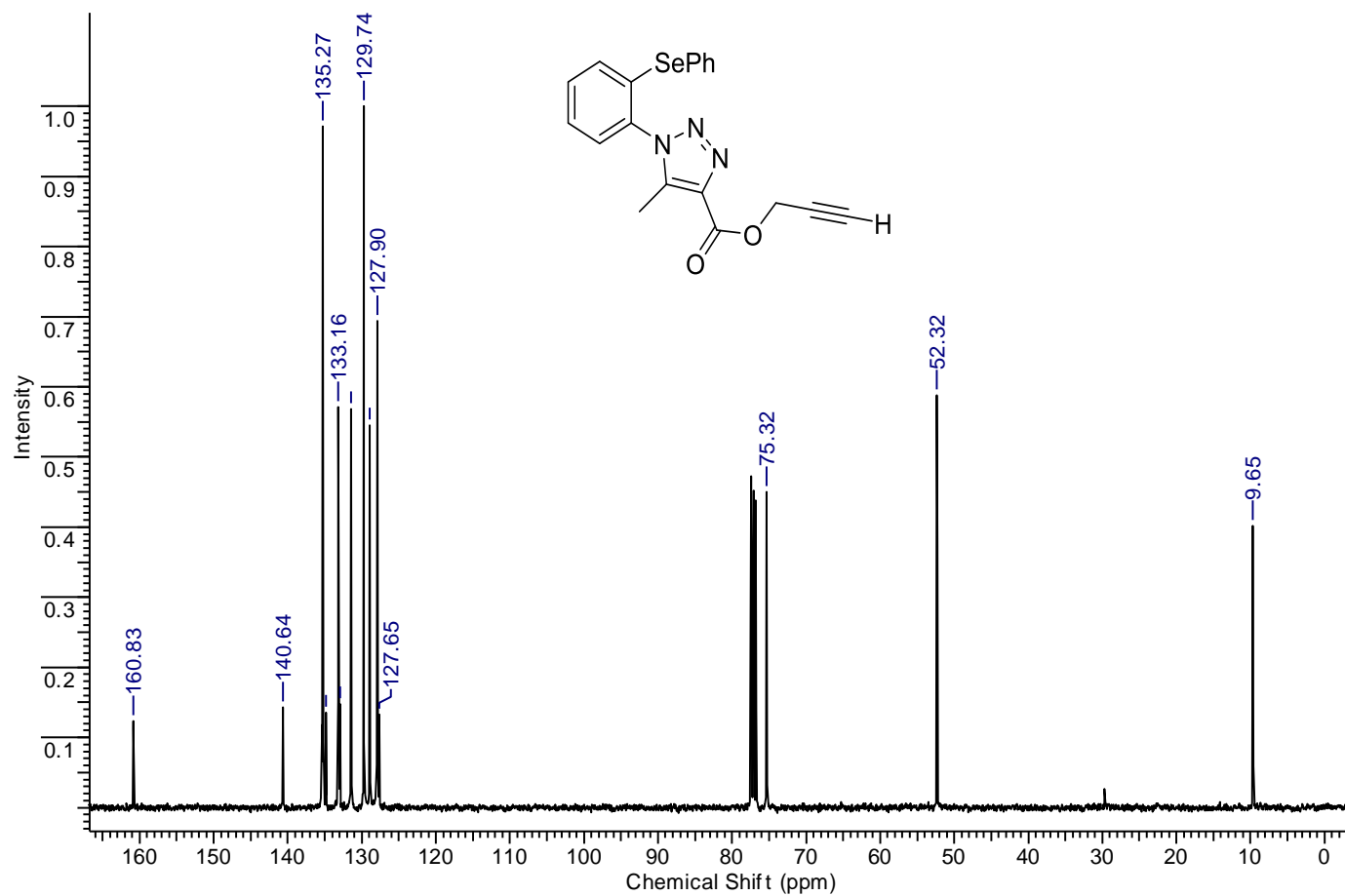


Figura 19; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(Fenilselaniil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de prop-2-inila (3e)

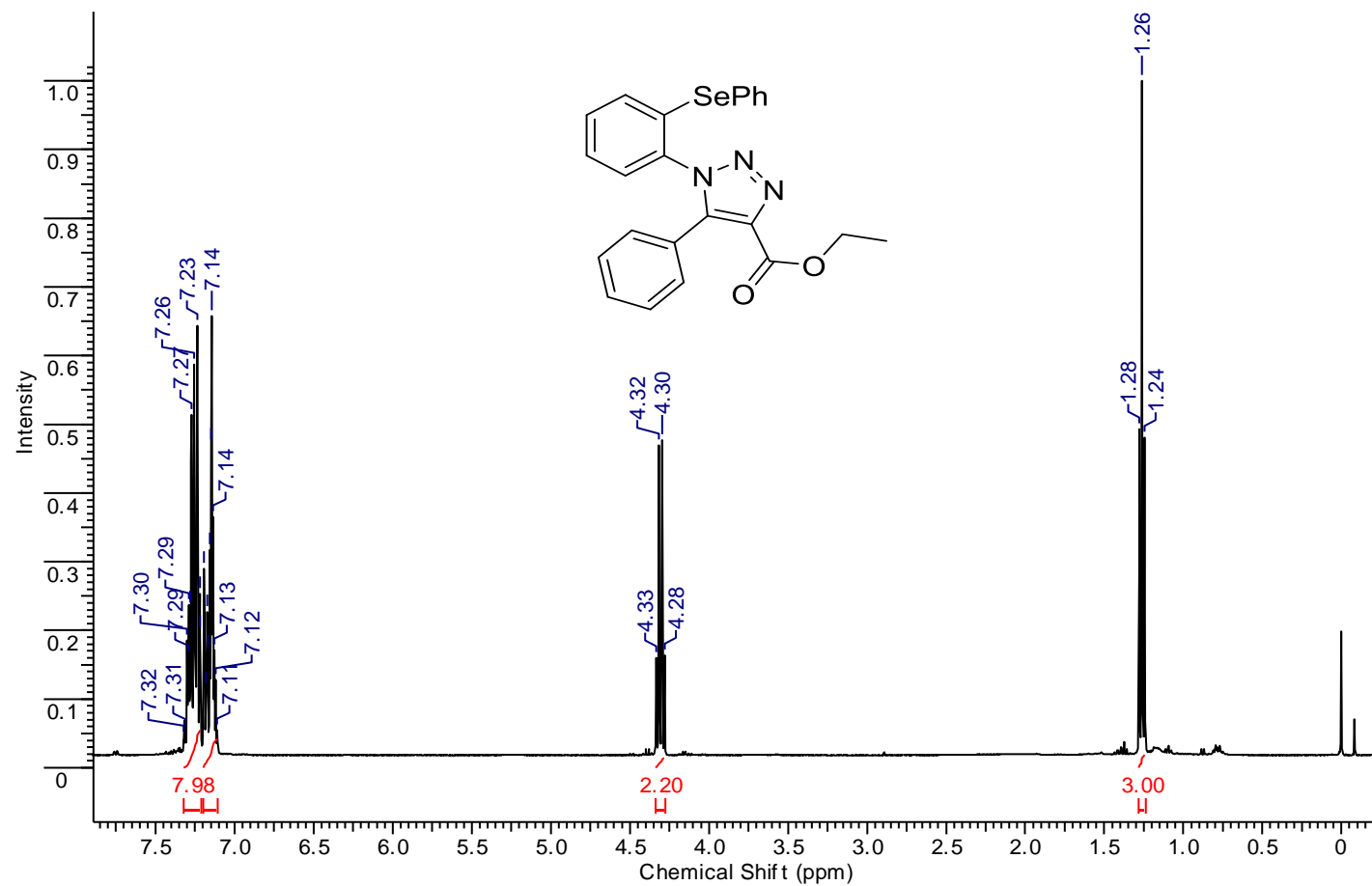


Figura 20: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 5-Fenil-1-[2-(fenilselanyl)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3f)

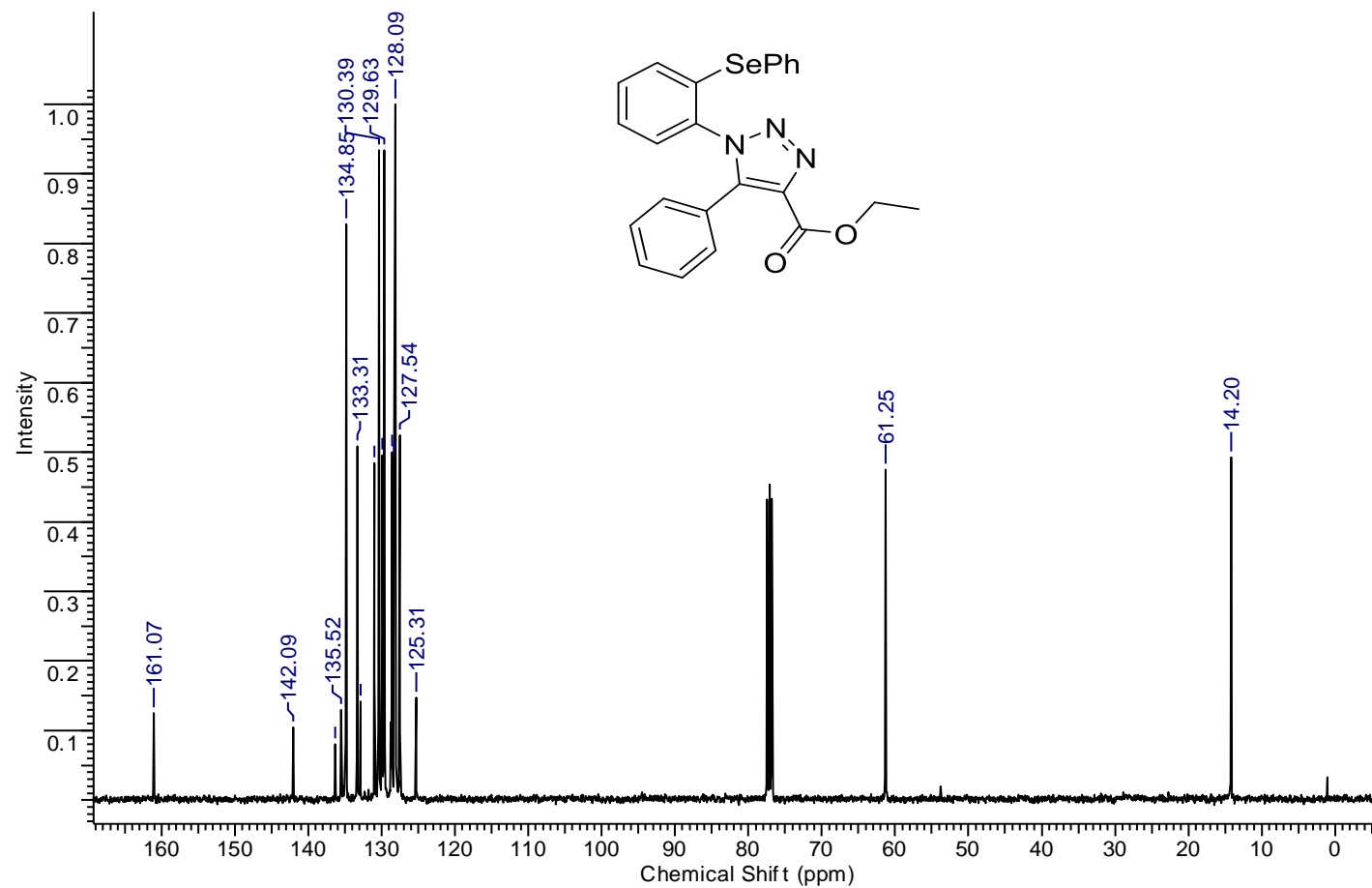


Figura 21: RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 5-Fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3f)

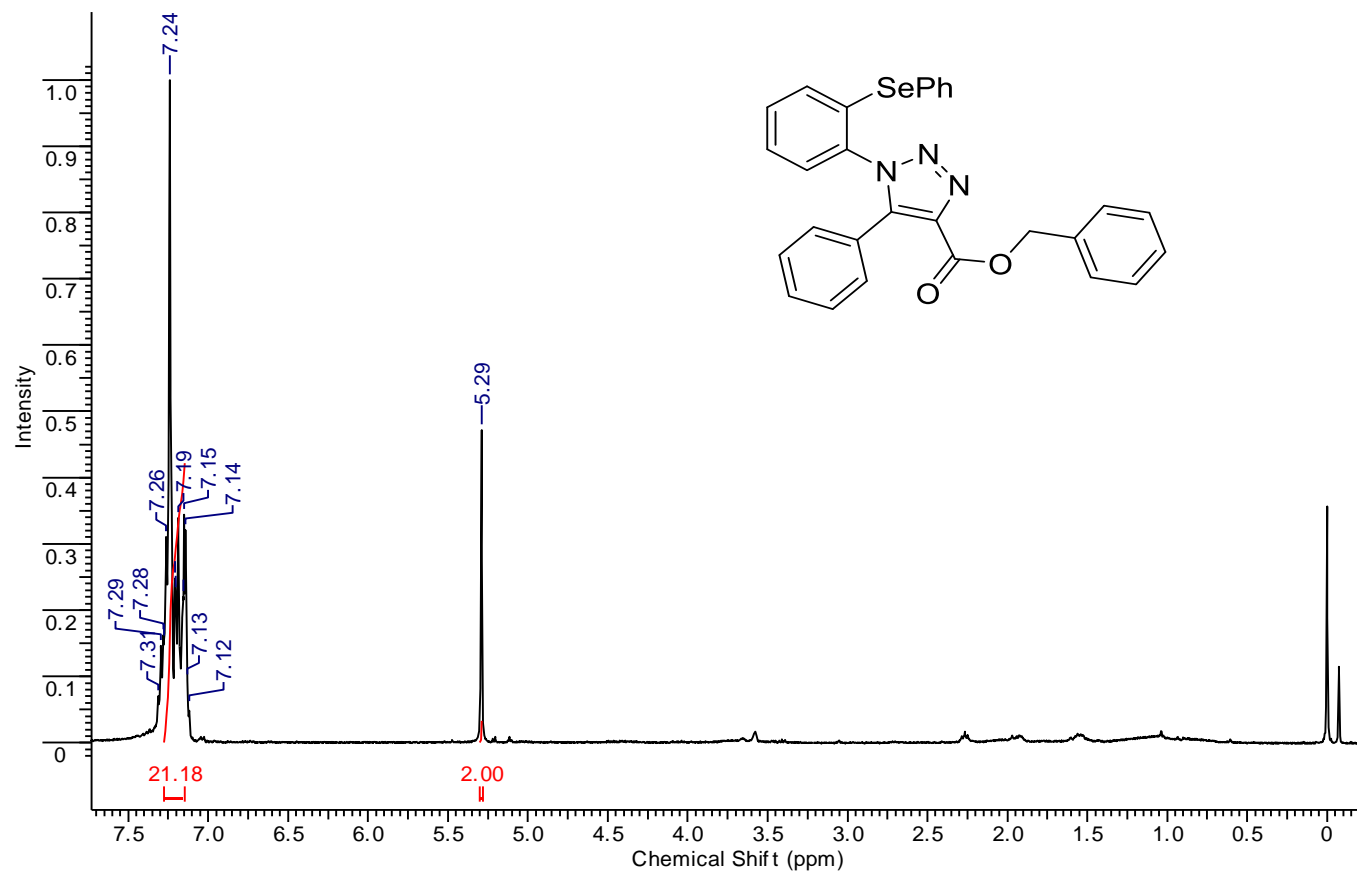


Figura 22: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 5-fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de benzila (3g)

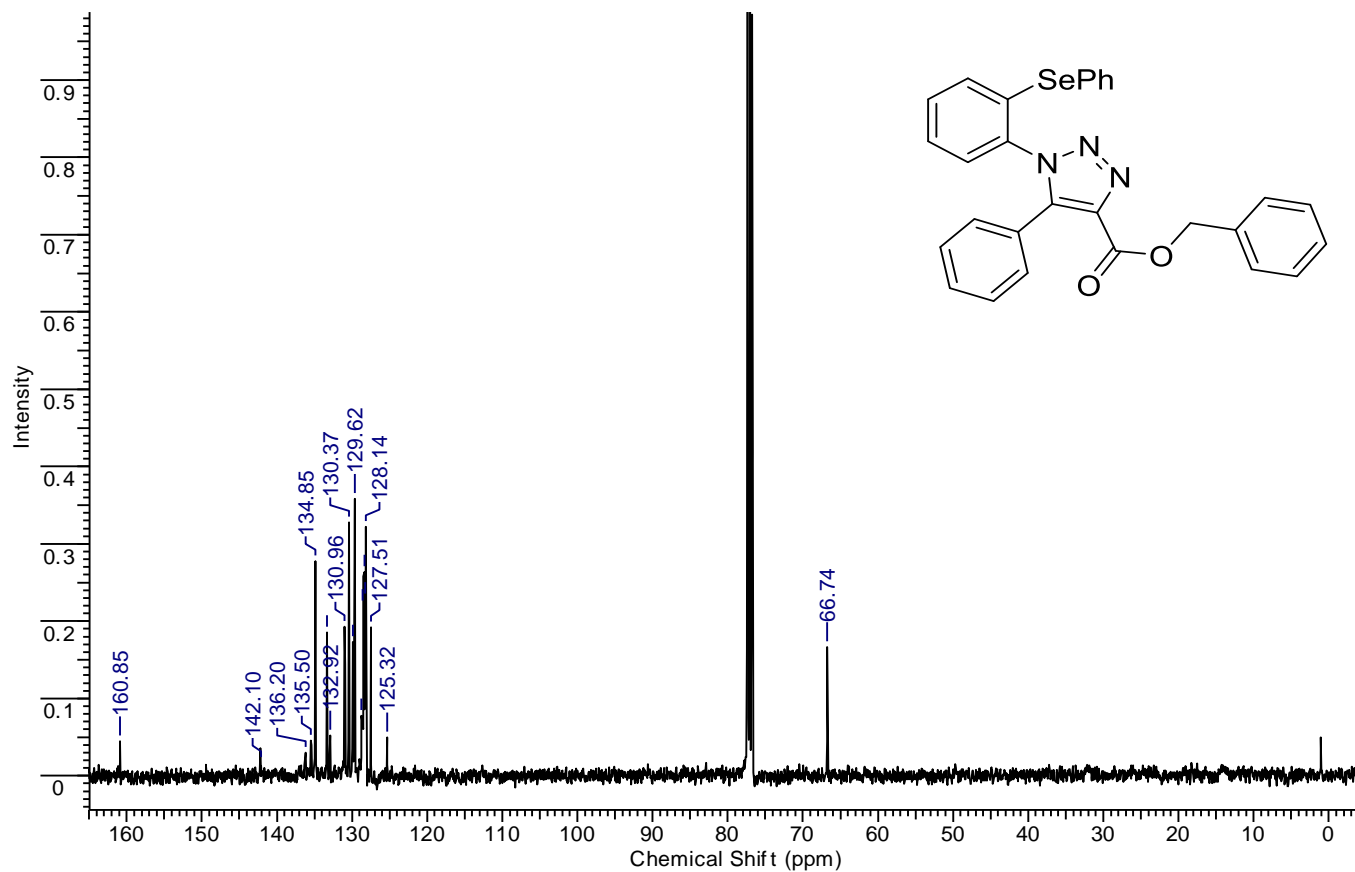


Figura 23: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 5-fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de benzila (3g)



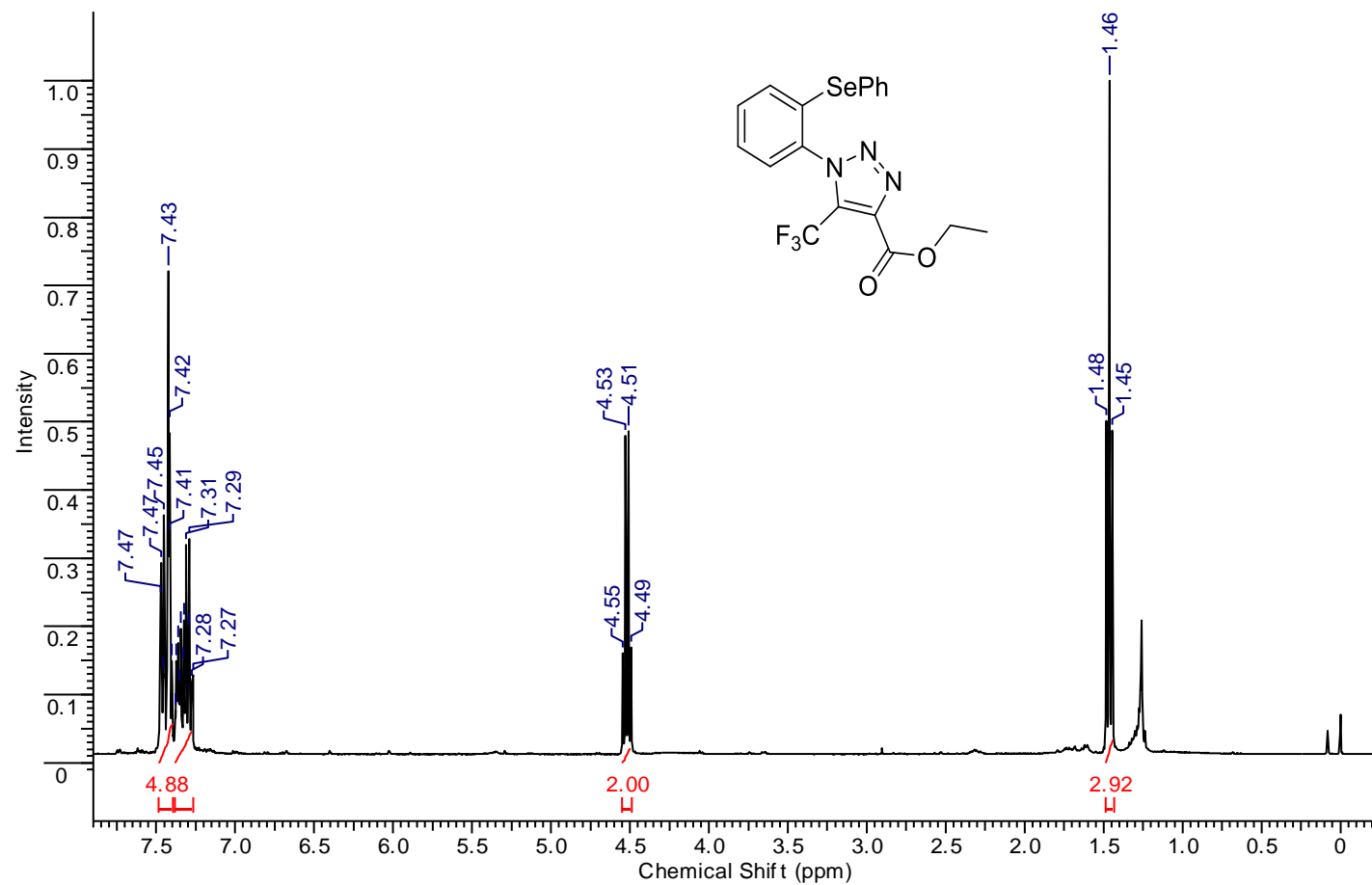


Figura 24: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazoil-4-carboxilato de etila (3h)

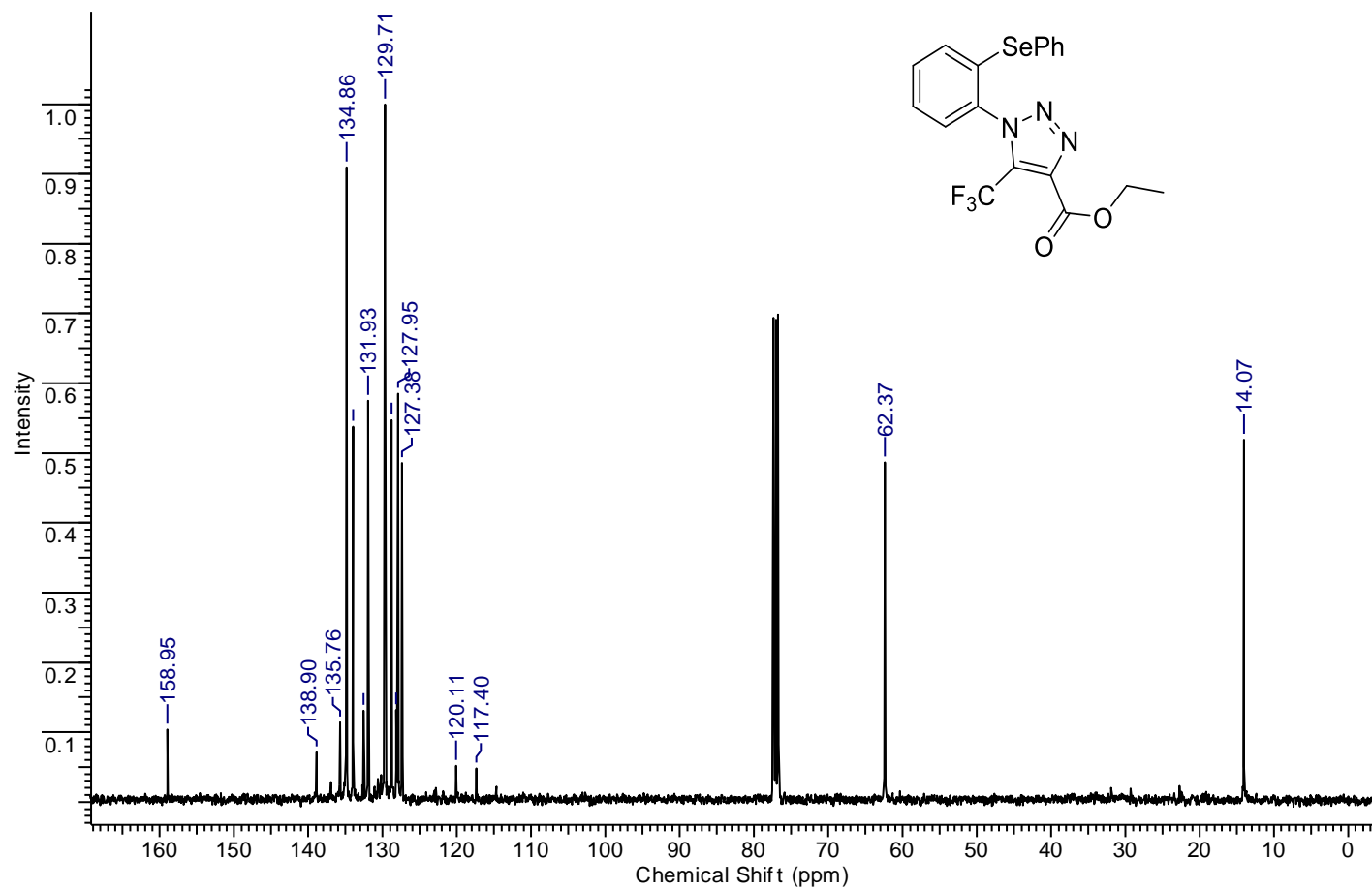


Figura 25: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 1-[2-(Fenilselanil)fenil]-5-(trifluormetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3h)

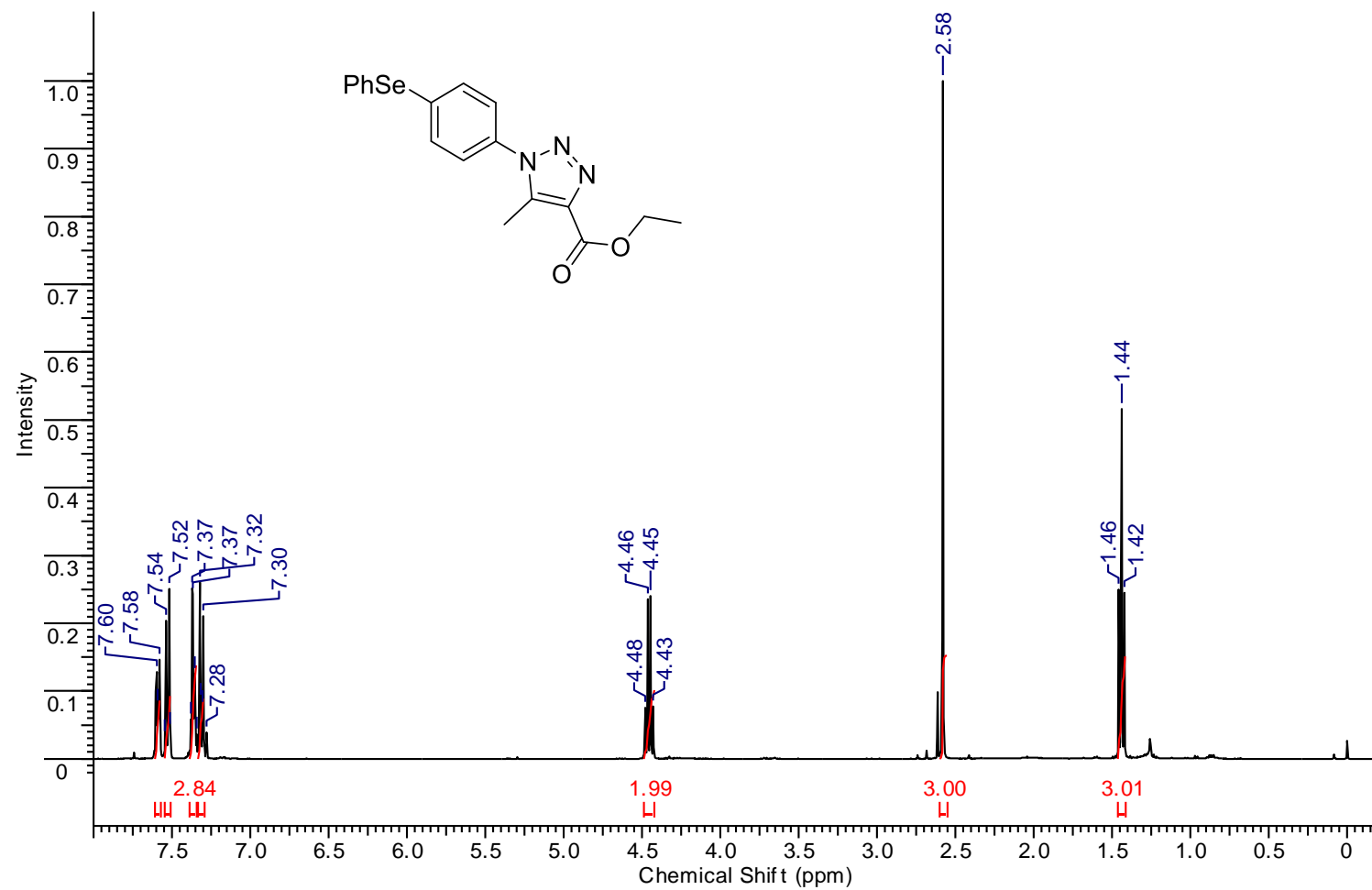


Figura 26: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[4-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3i)

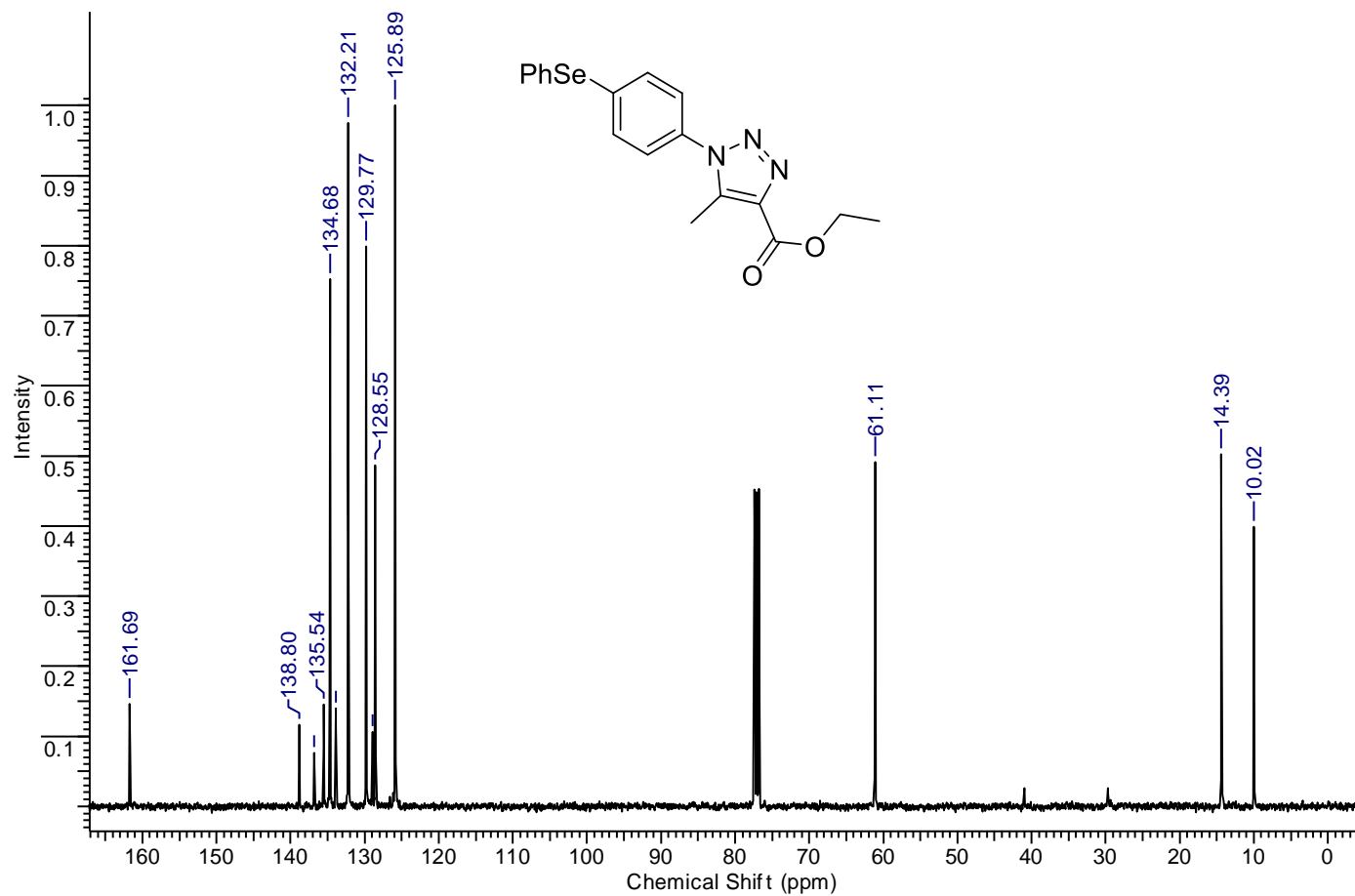


Figura 27: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 1-[4-(Fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3i)

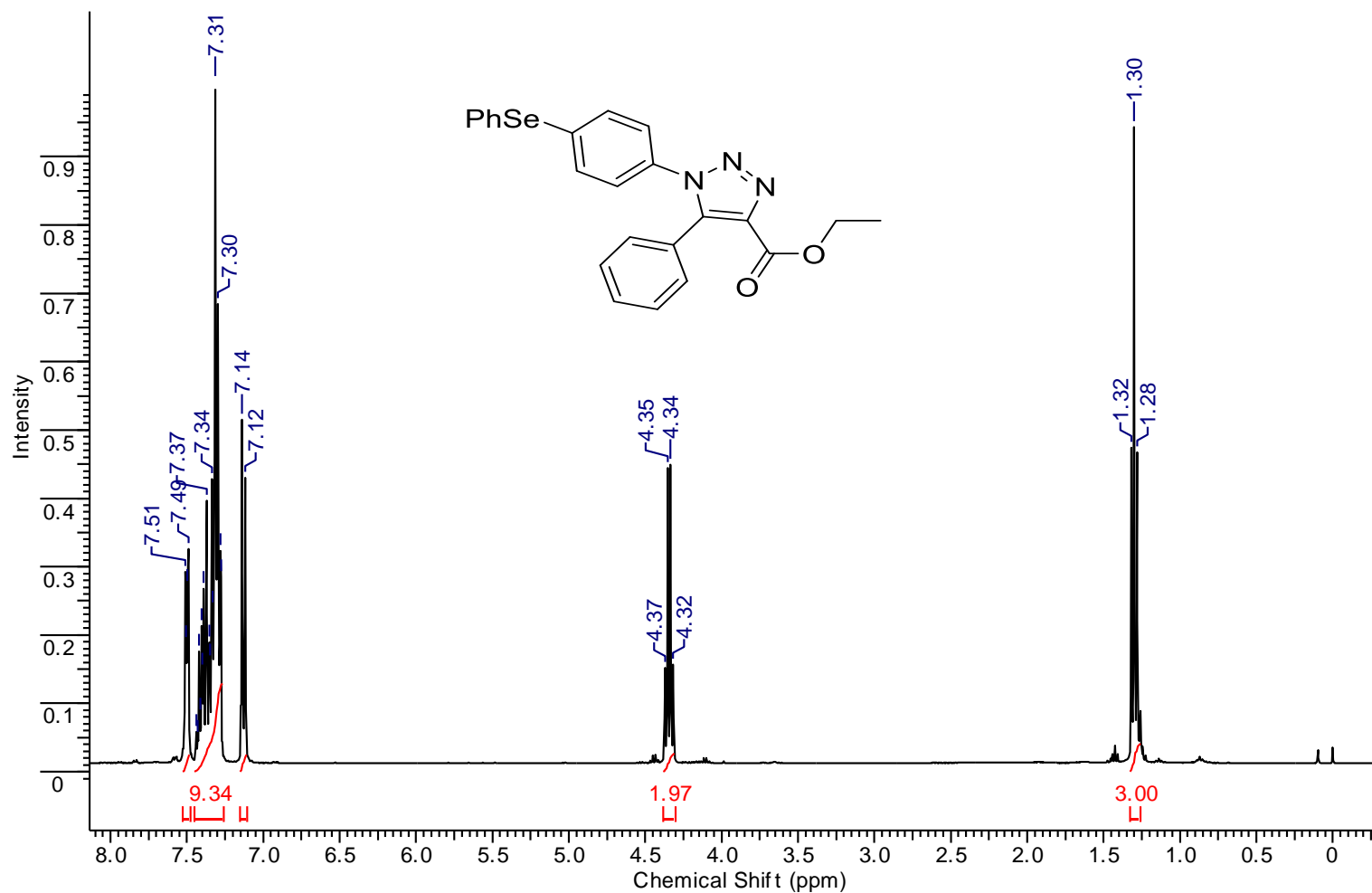


Figura 28: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 5-Fenil-1-[4-(fenilselanil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3j)

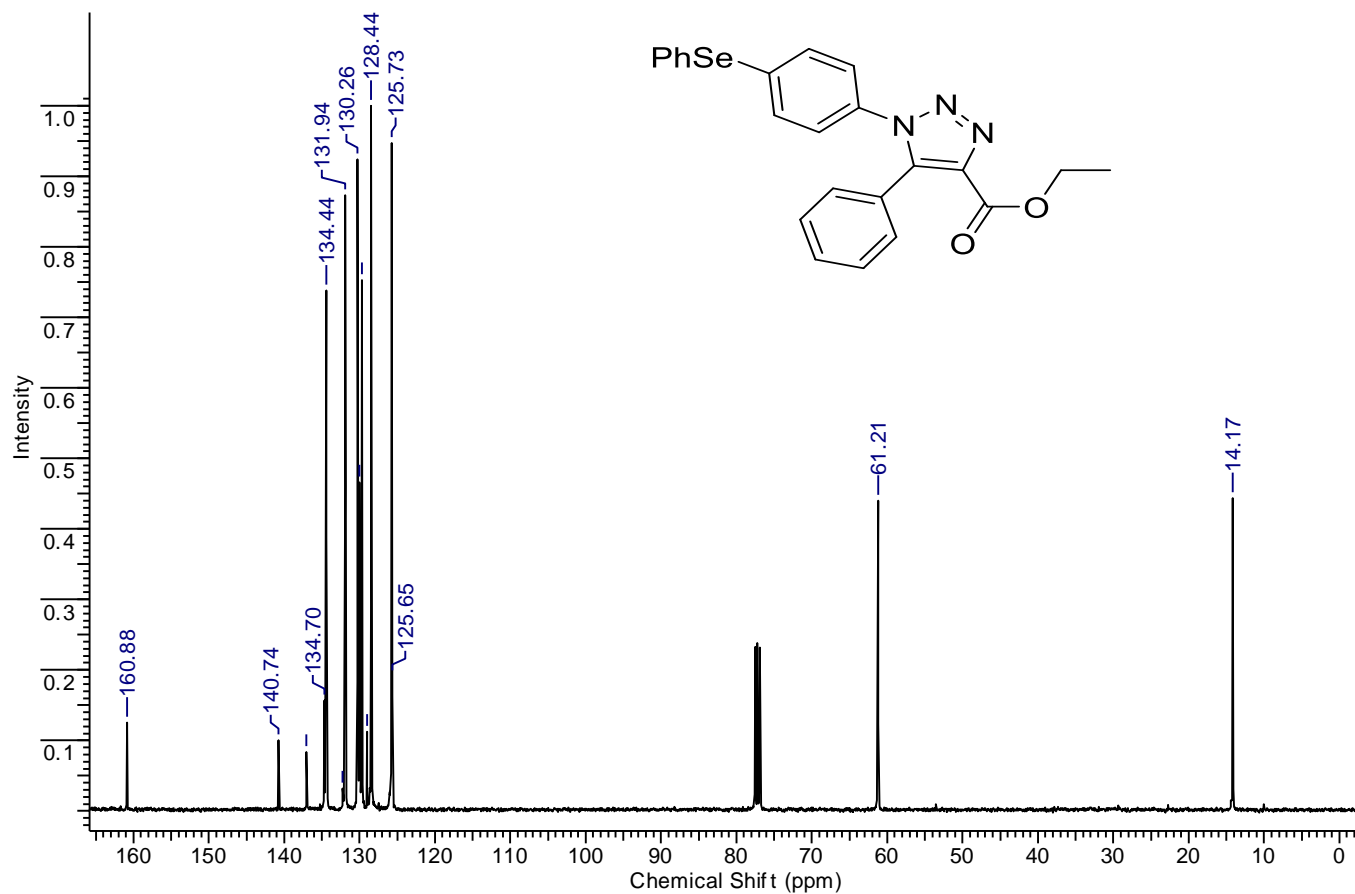


Figura 29: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 5-Fenil-1-[4-(fenilselanil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3j)

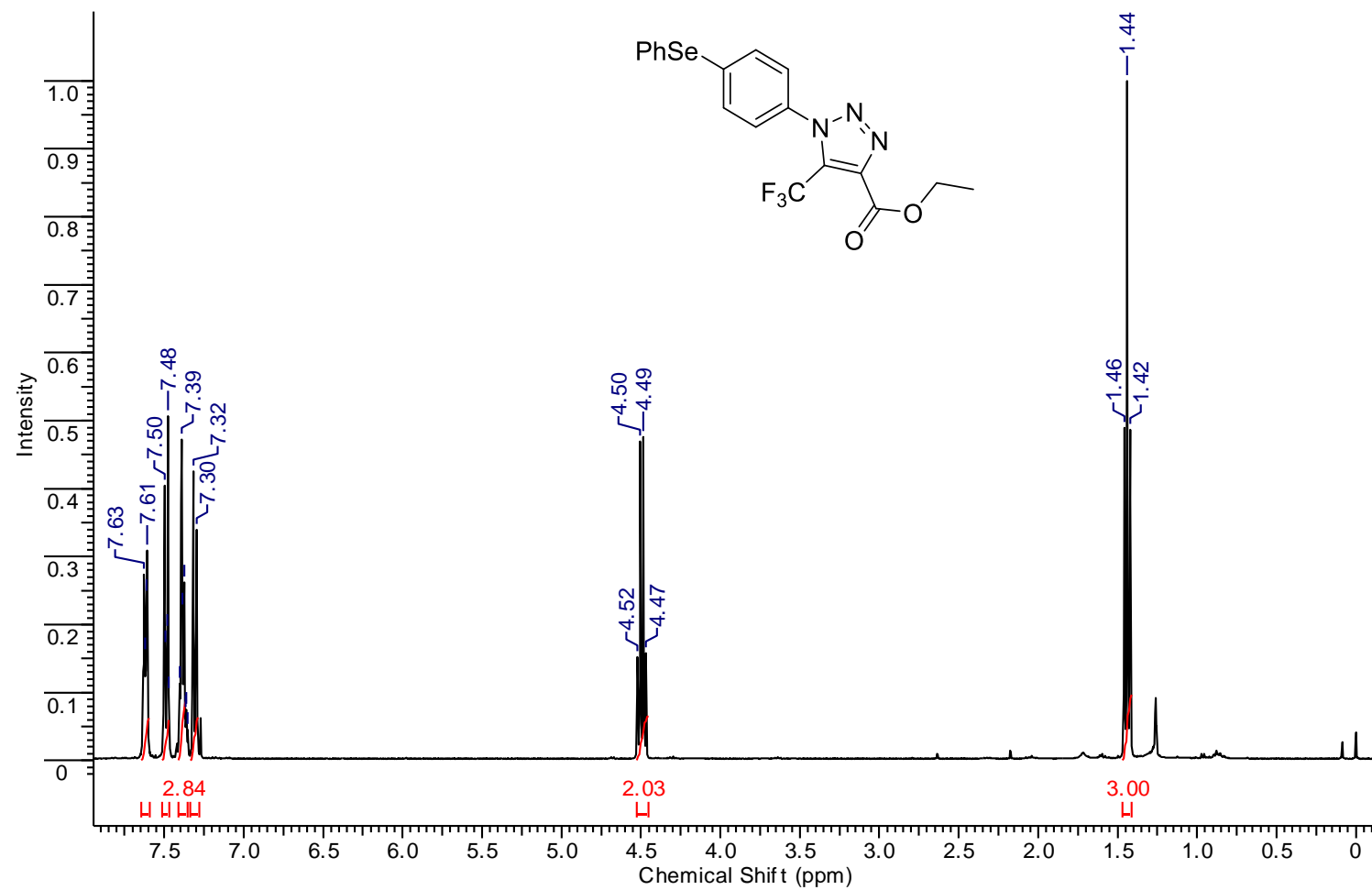


Figura 30: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 1-[4-(fenilselanil)fenil]-5-trifluormetil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3k)

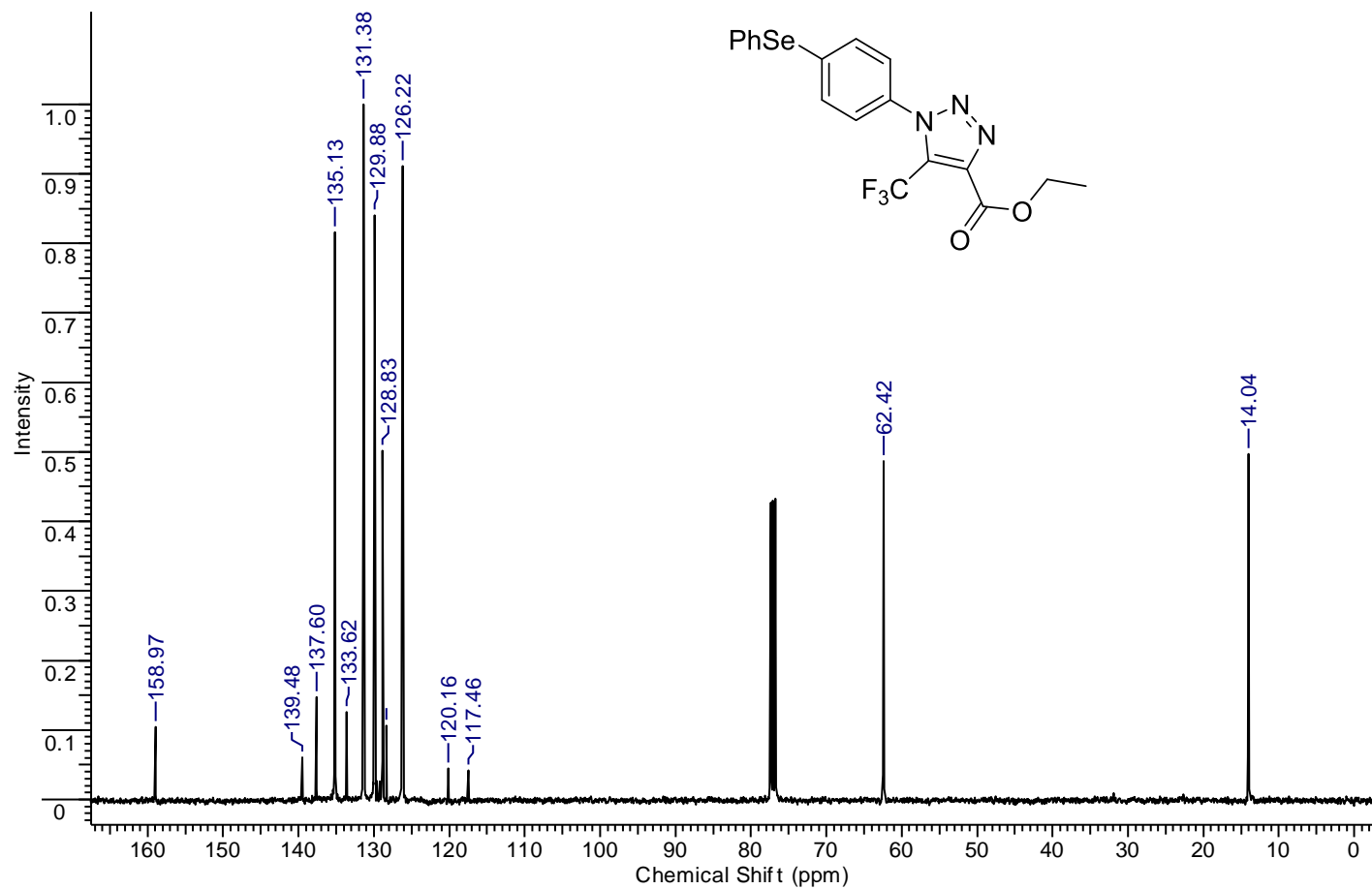


Figura 31: RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[4-(fenilselanil)fenil]-5-trifluormetil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3k)



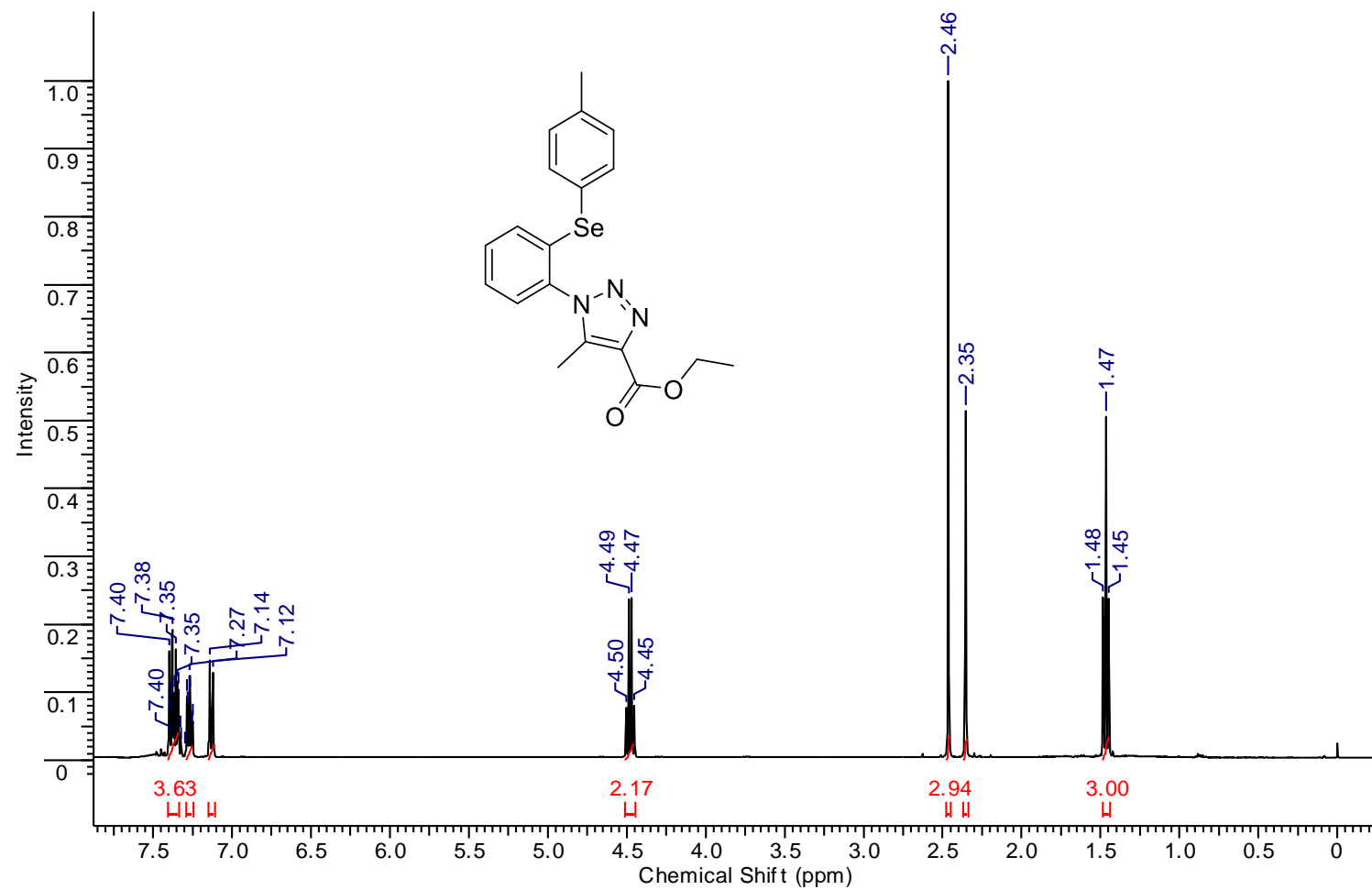


Figura 32: RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 1-[2-(4-toluilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3l)

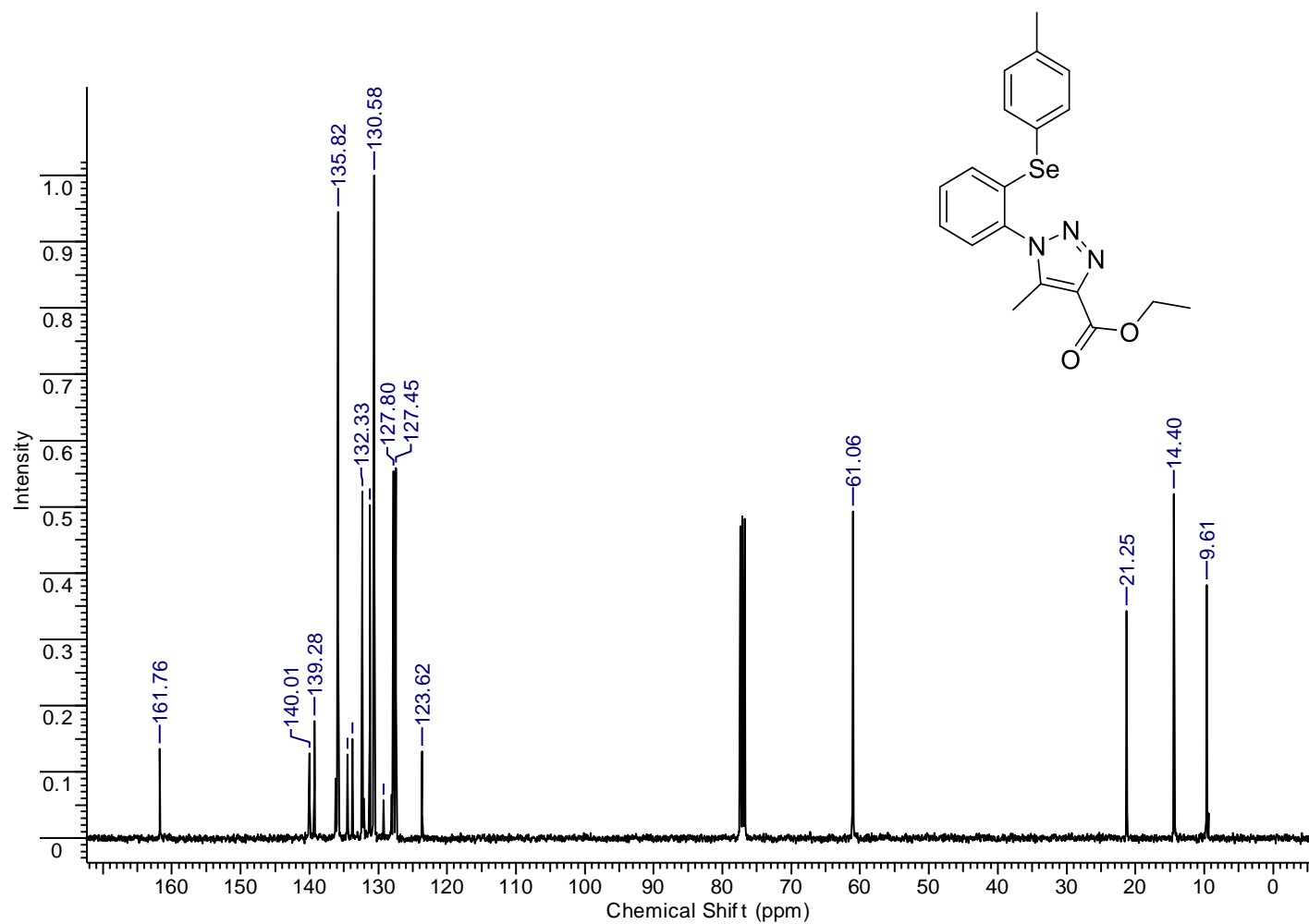


Figura 33: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 1-[2-(4-toluiselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3l)

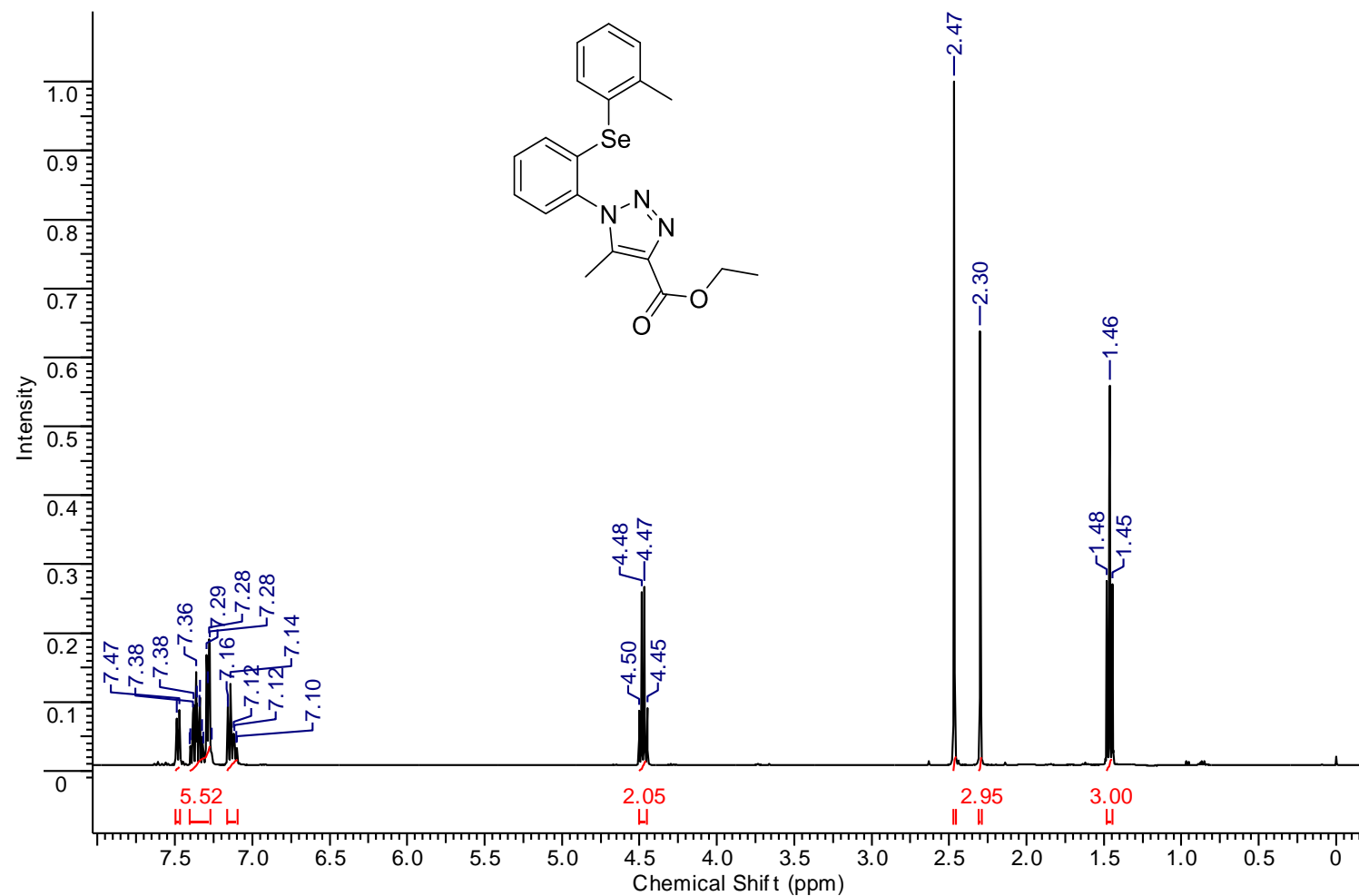


Figura 34: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 1-[2-(2-toluiselanyl)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3m)

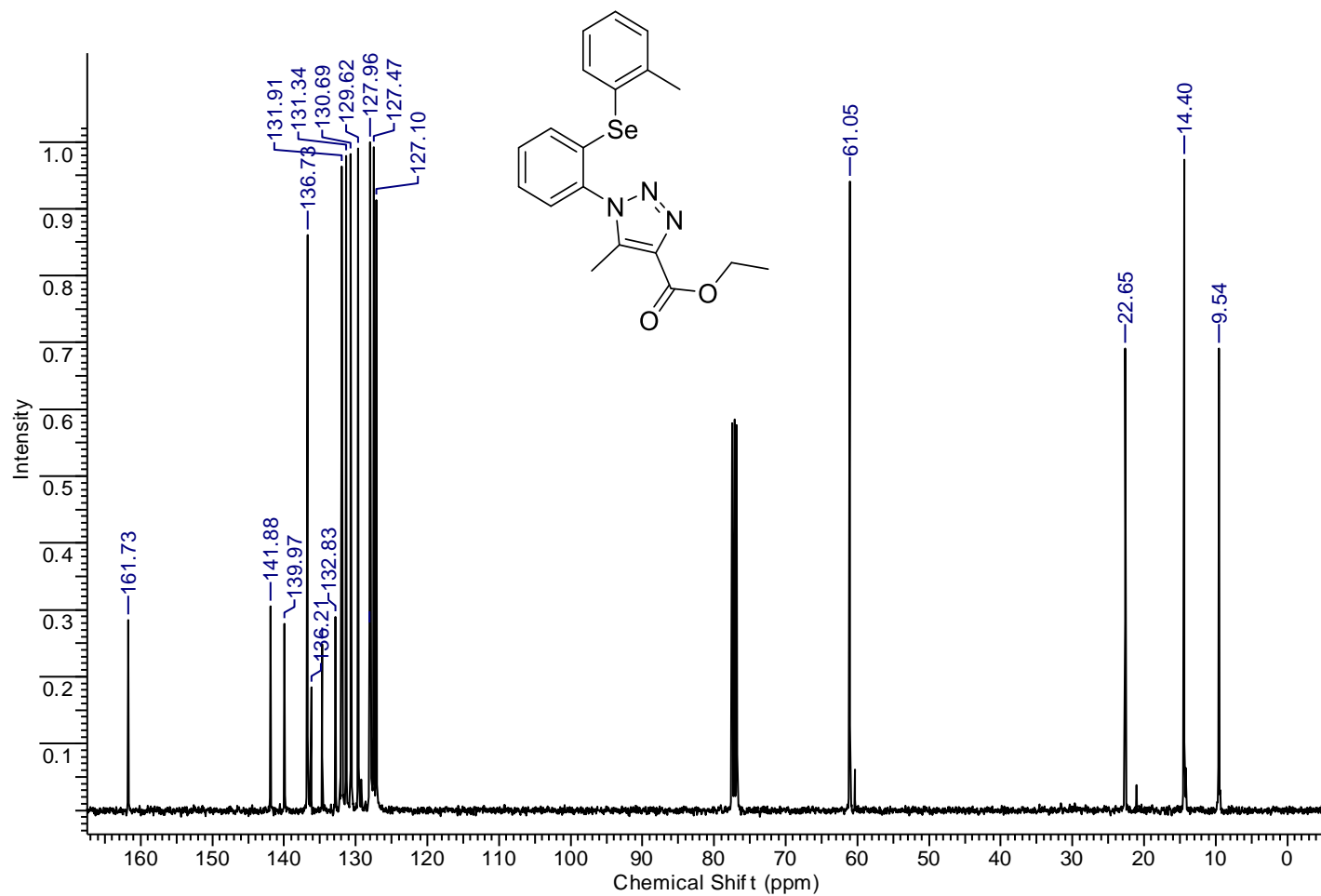


Figura 35: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 1-[2-(2-toluilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3m)

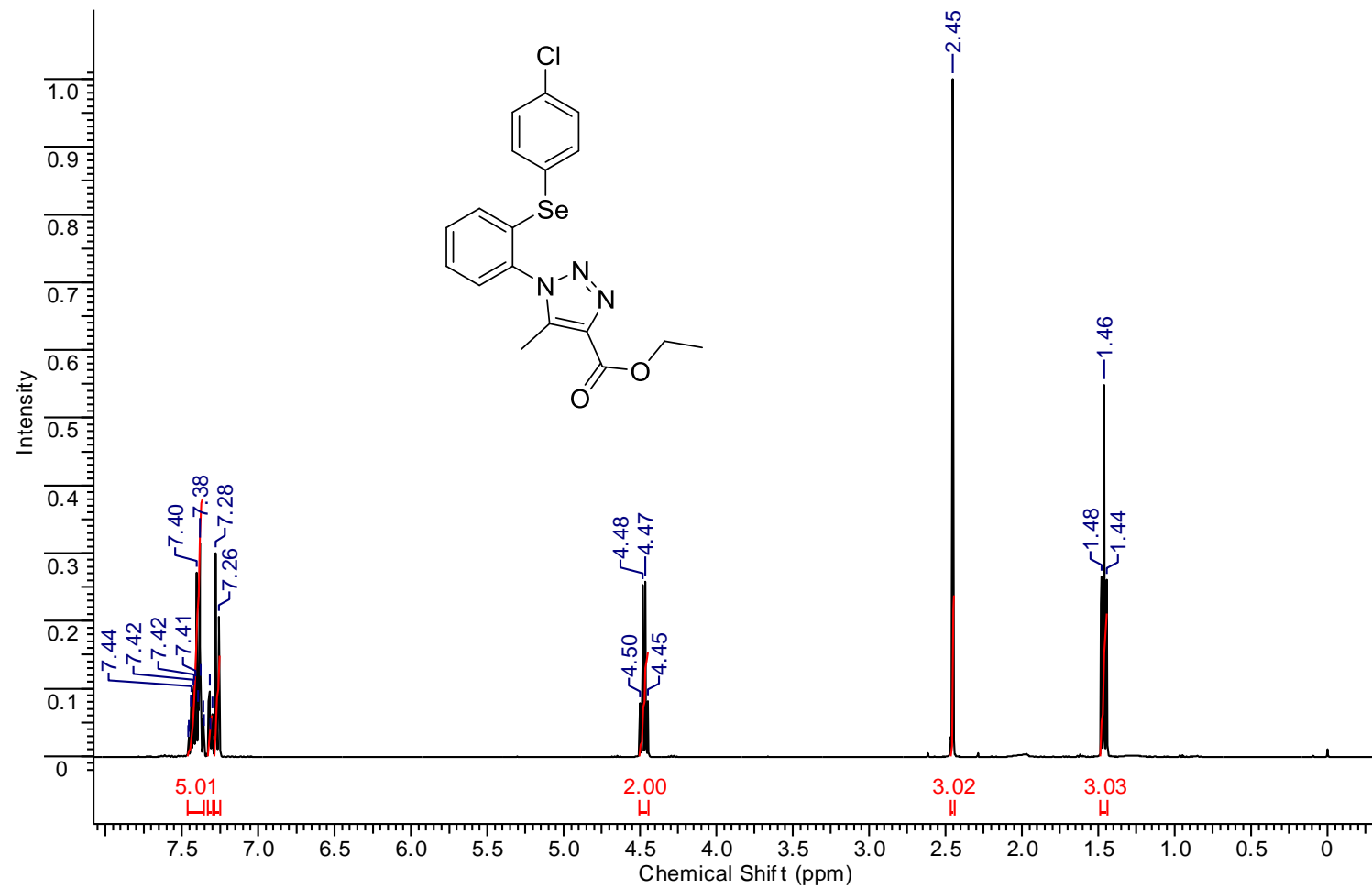


Figura 36: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 1-[2-(4-clorofenilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3n):

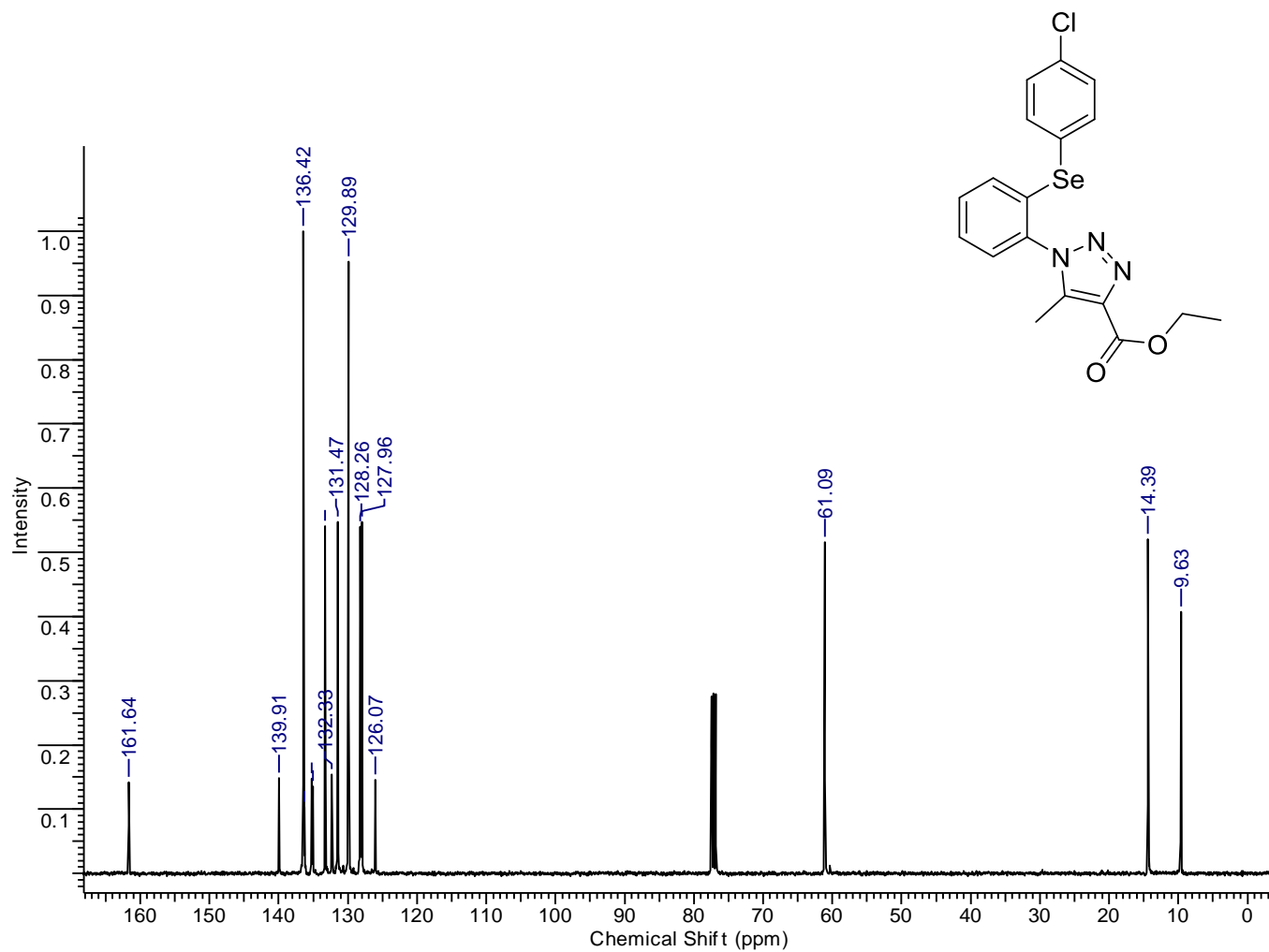


Figura 37: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 1-[2-(4-clorofenilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3n):

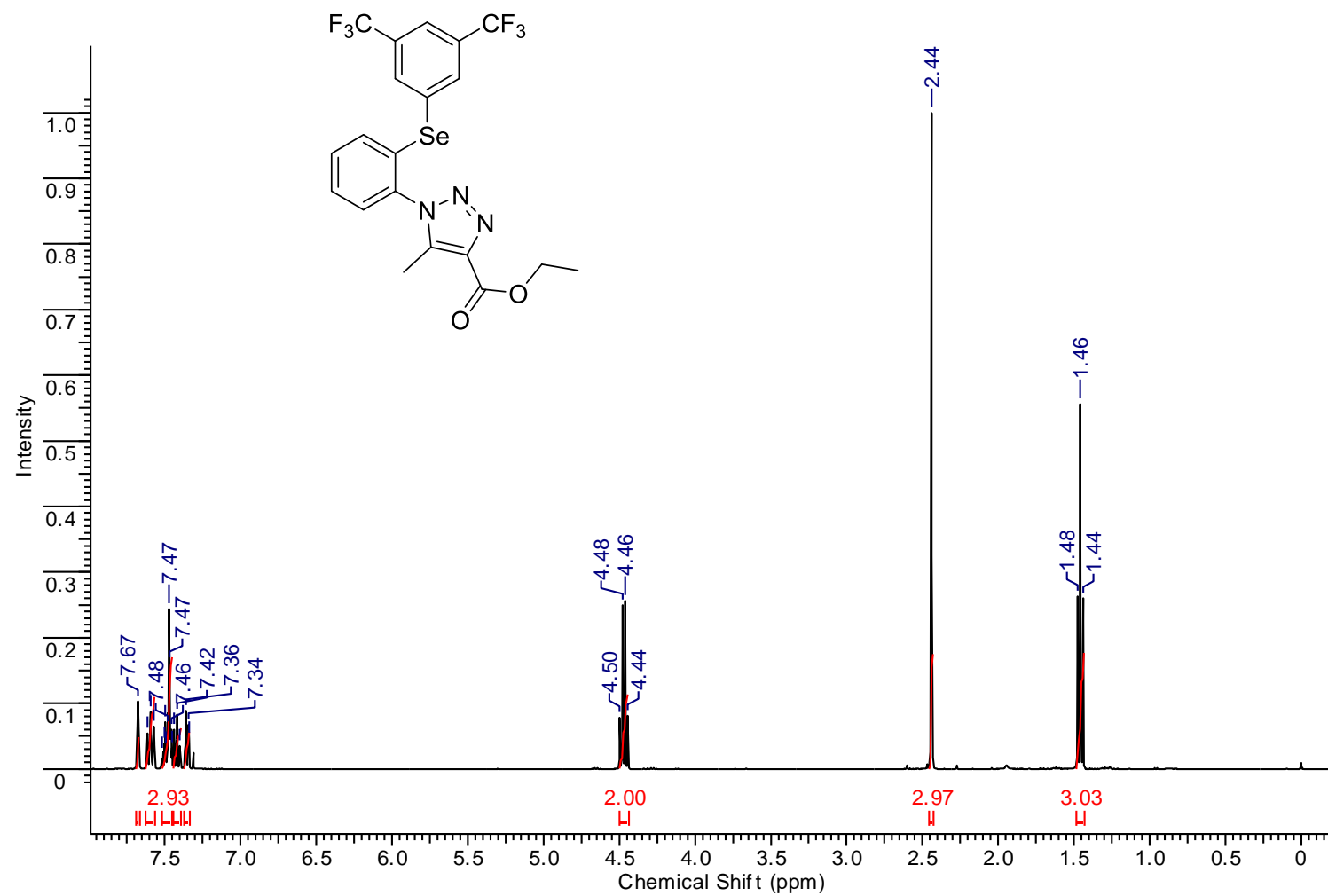


Figura 38: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro de 1-[2-(3,5-bis(trifluorometil)fenilselanil)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3o)

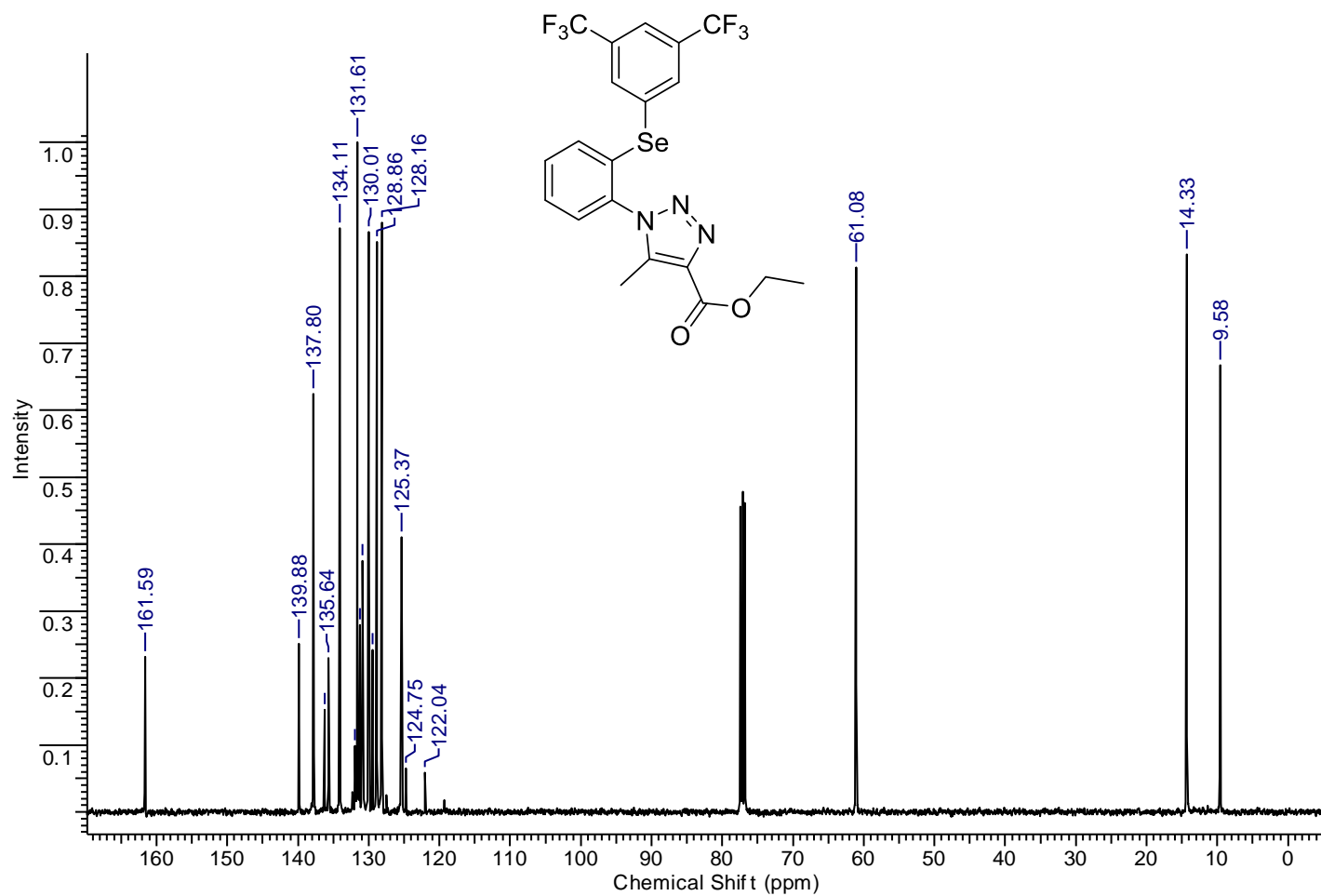


Figura 39: RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro de 1-[2-(3,5-bis(trifluorometil)fenilселанил)fenil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (3o)



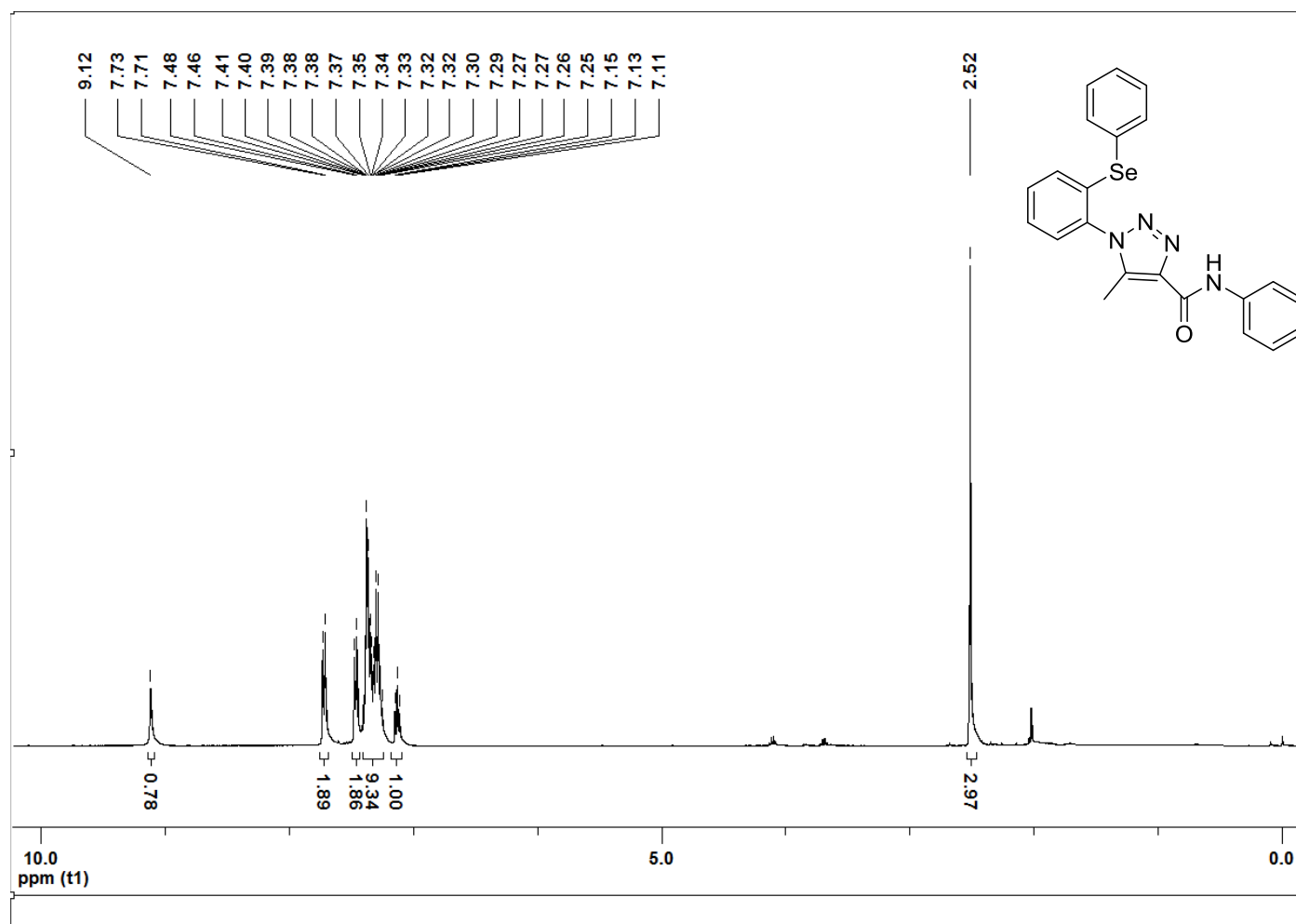


Figura 40: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-Fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5a)

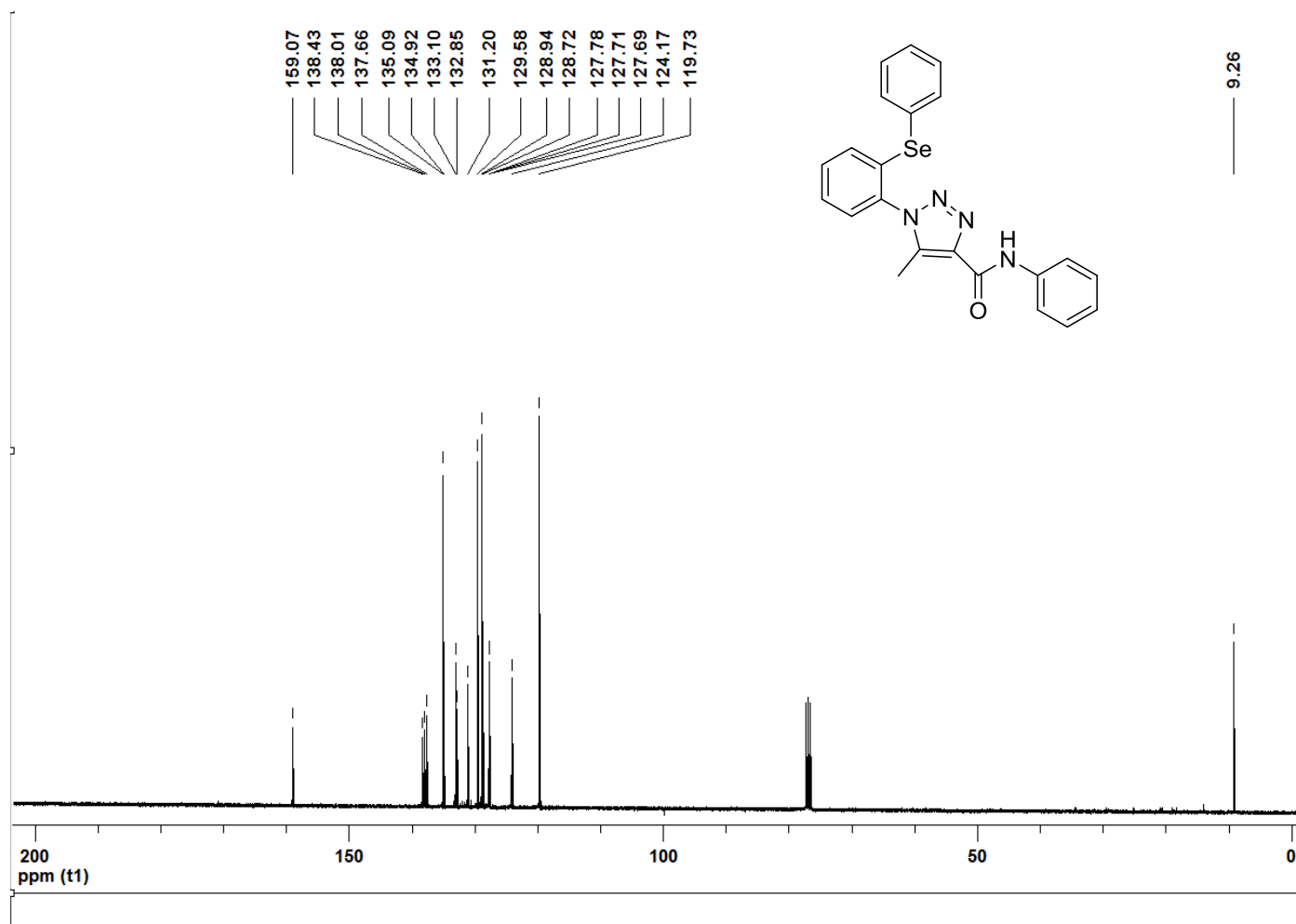


Figura 41: RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: *N*-Fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5a)

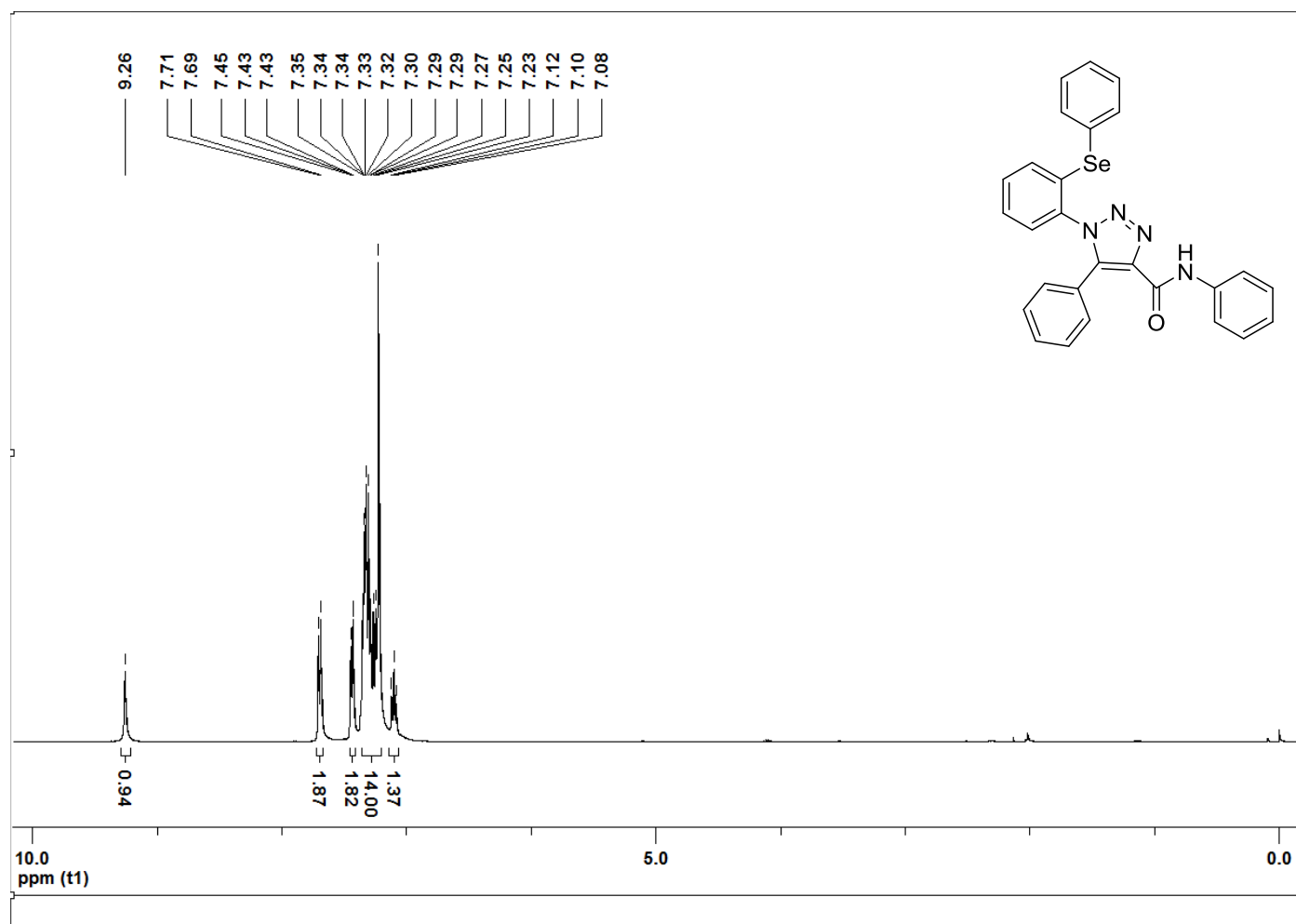


Figura 42: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-Fenil-5-fenil-1-[(2-fenilselani)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5b)

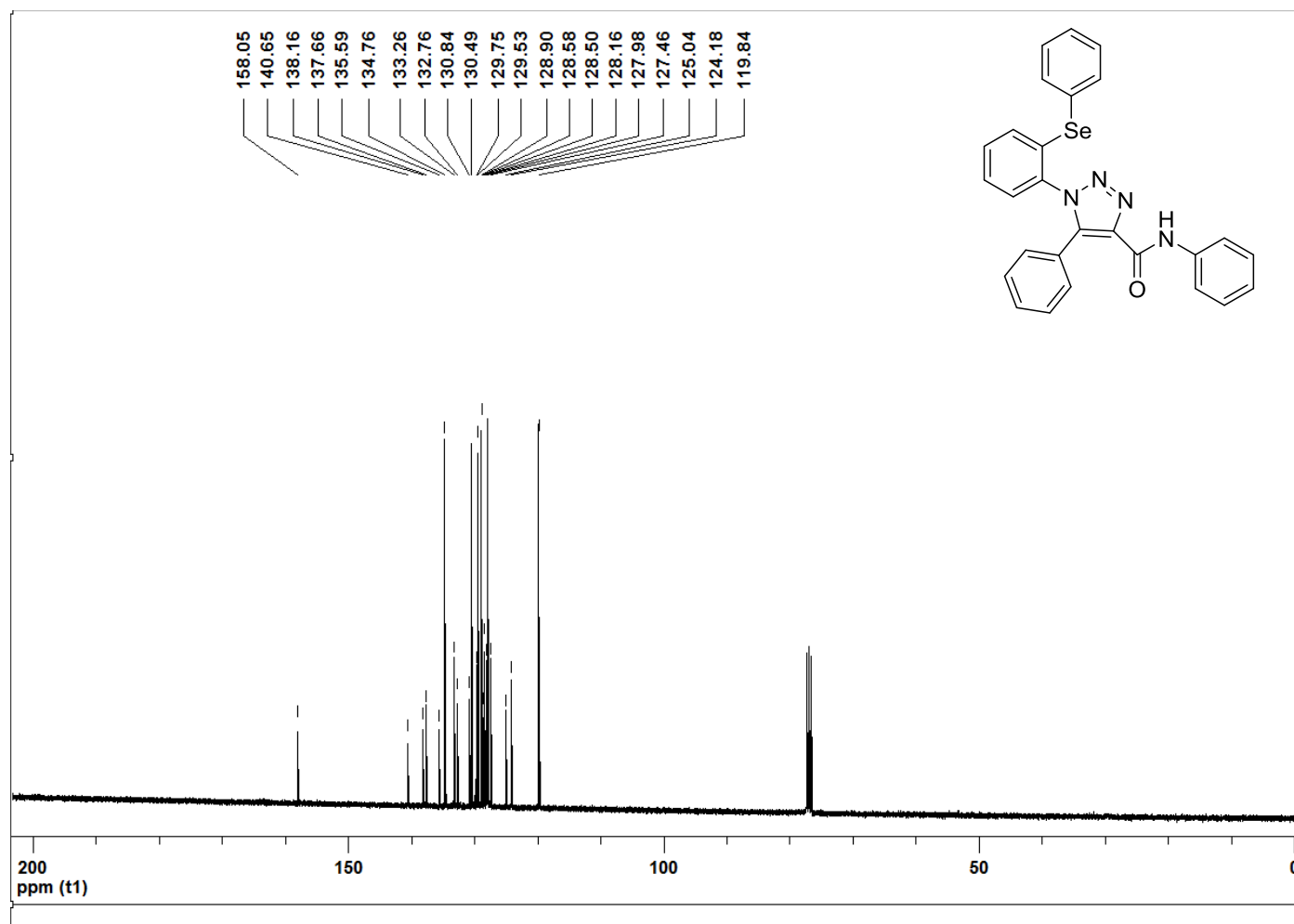


Figura 43: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-Fenil-5-fenil-1-[(2-fenilselanil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5b)

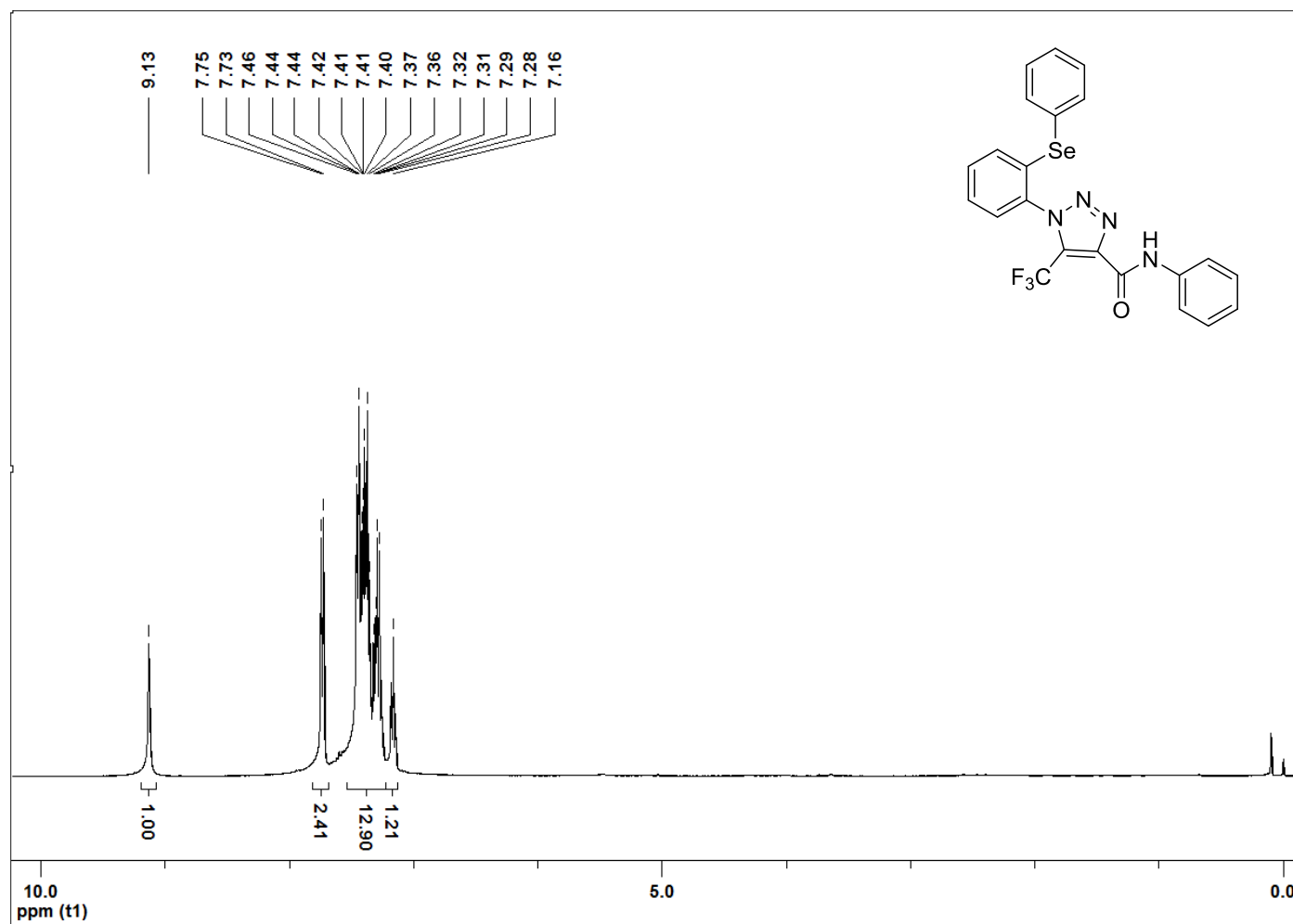


Figura 44: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-Fenil-1-[2-(fenilselaniil)fenil-5-(trifluorometil)]-1*H*-1,2,3-triazoil-4-carboxamida (5c)

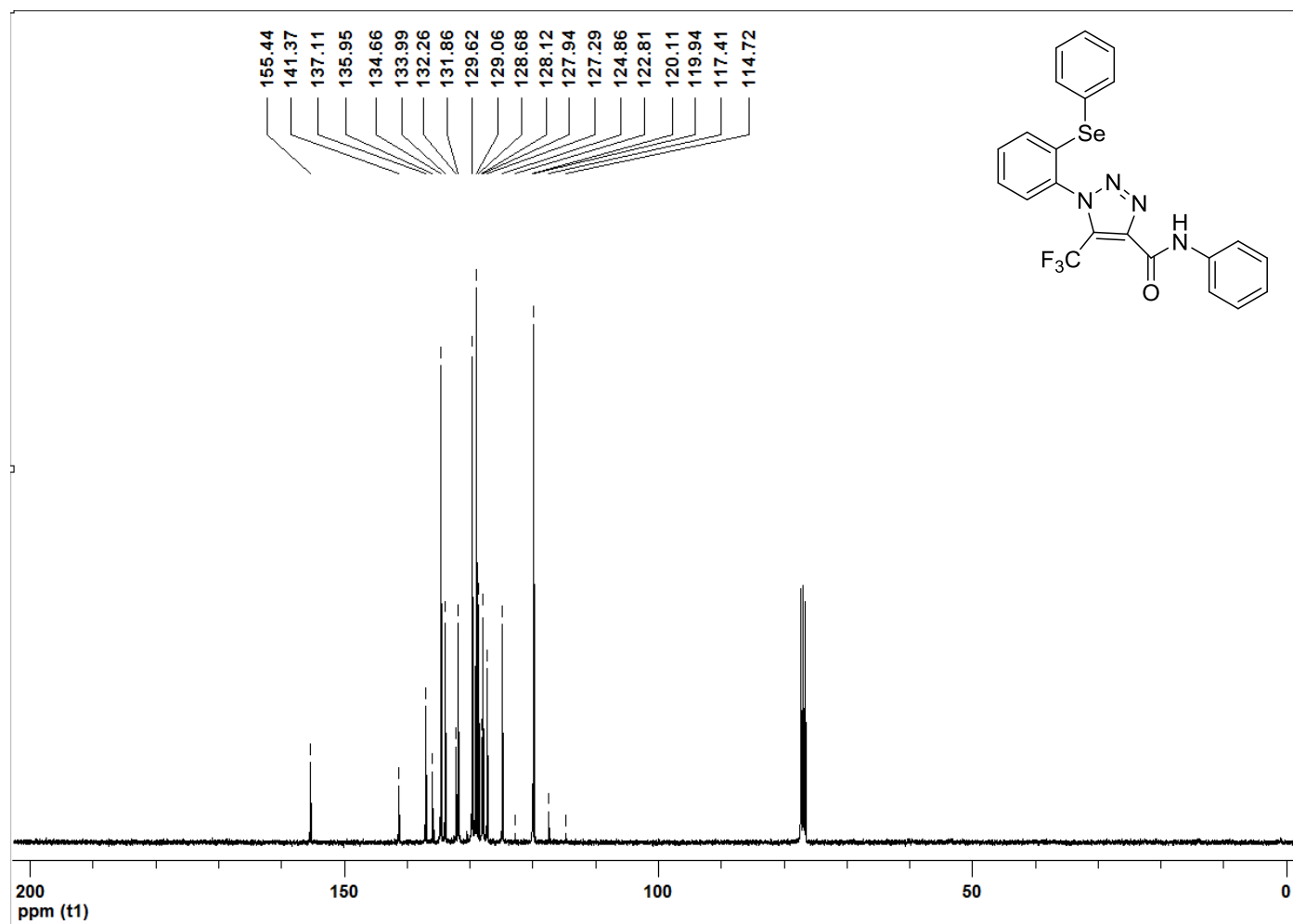


Figura 45: RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: *N*-Fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil-5-(trifluorometil)]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5c)

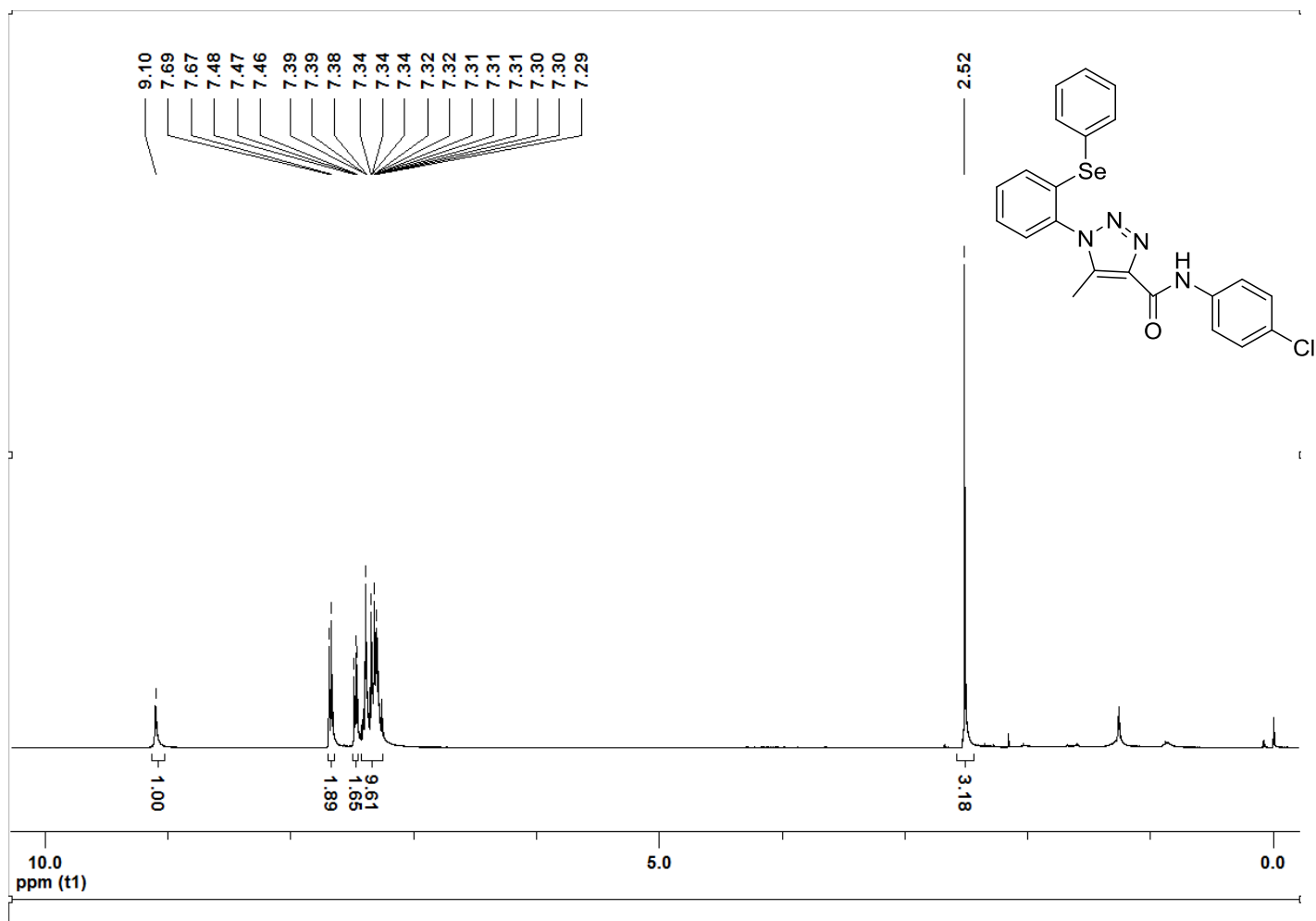


Figura 46: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-(4-Clorofenil)-1-[(2fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5d)

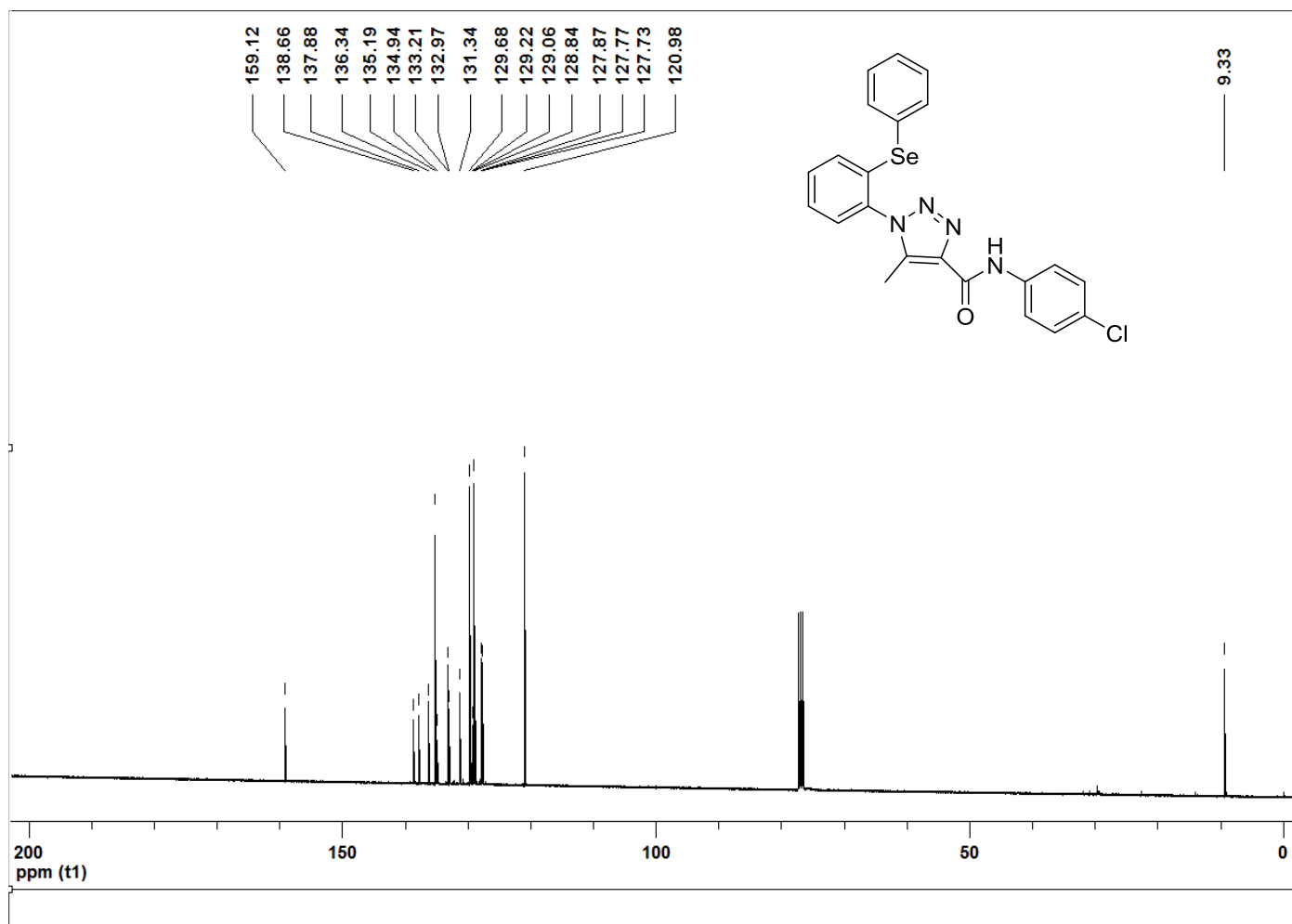


Figura 47: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-(4-Clorofenil)-1-[(2fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazoil-4-carboxamida (5d)



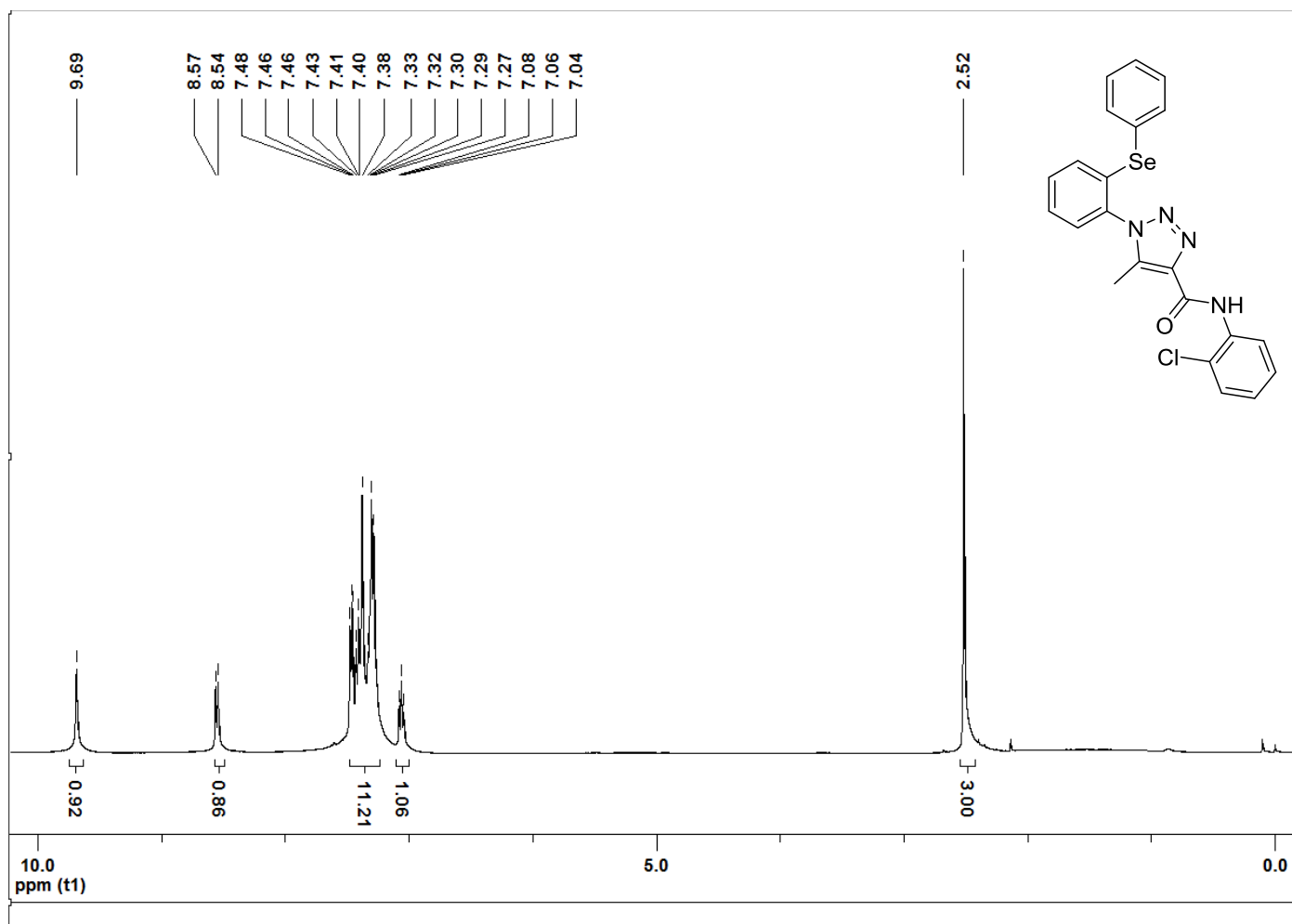


Figura 48: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de *N*-(2-Clorofenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5e)

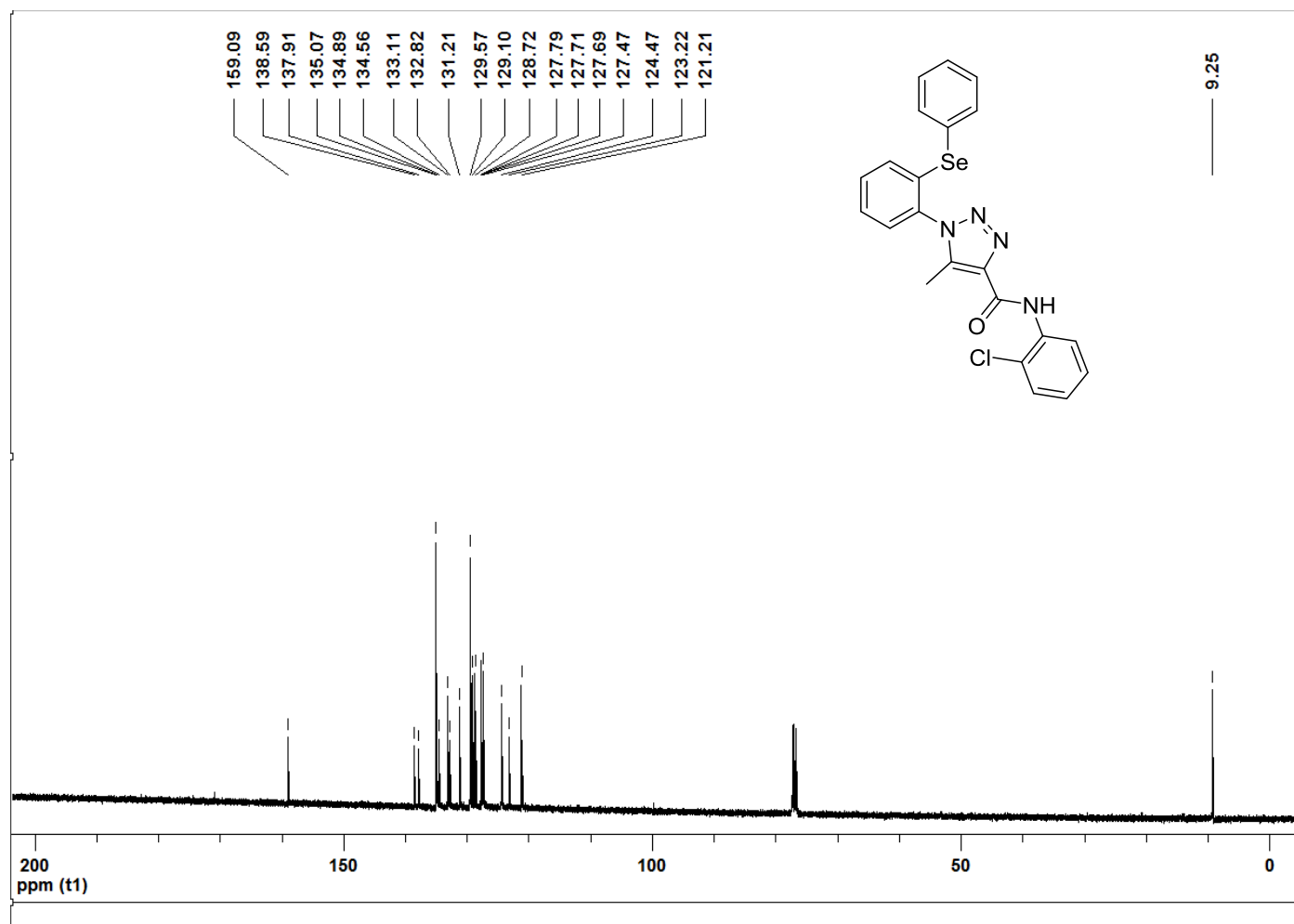


Figura 49: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de *N*-(2-Clorofenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5e)

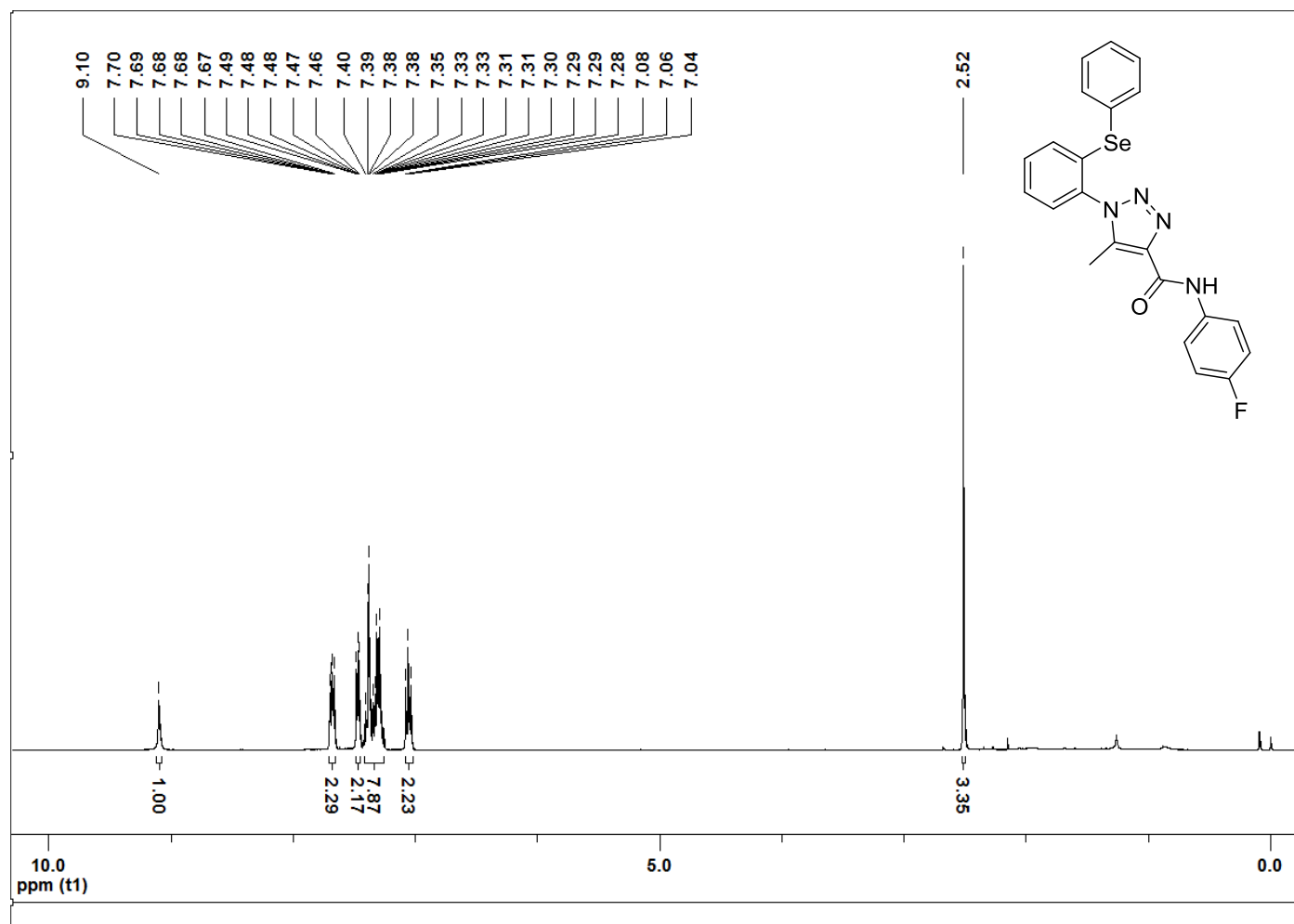


Figura 50: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-(4-Fluorofenil)-1-[2-(fenilselanyl)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5f)

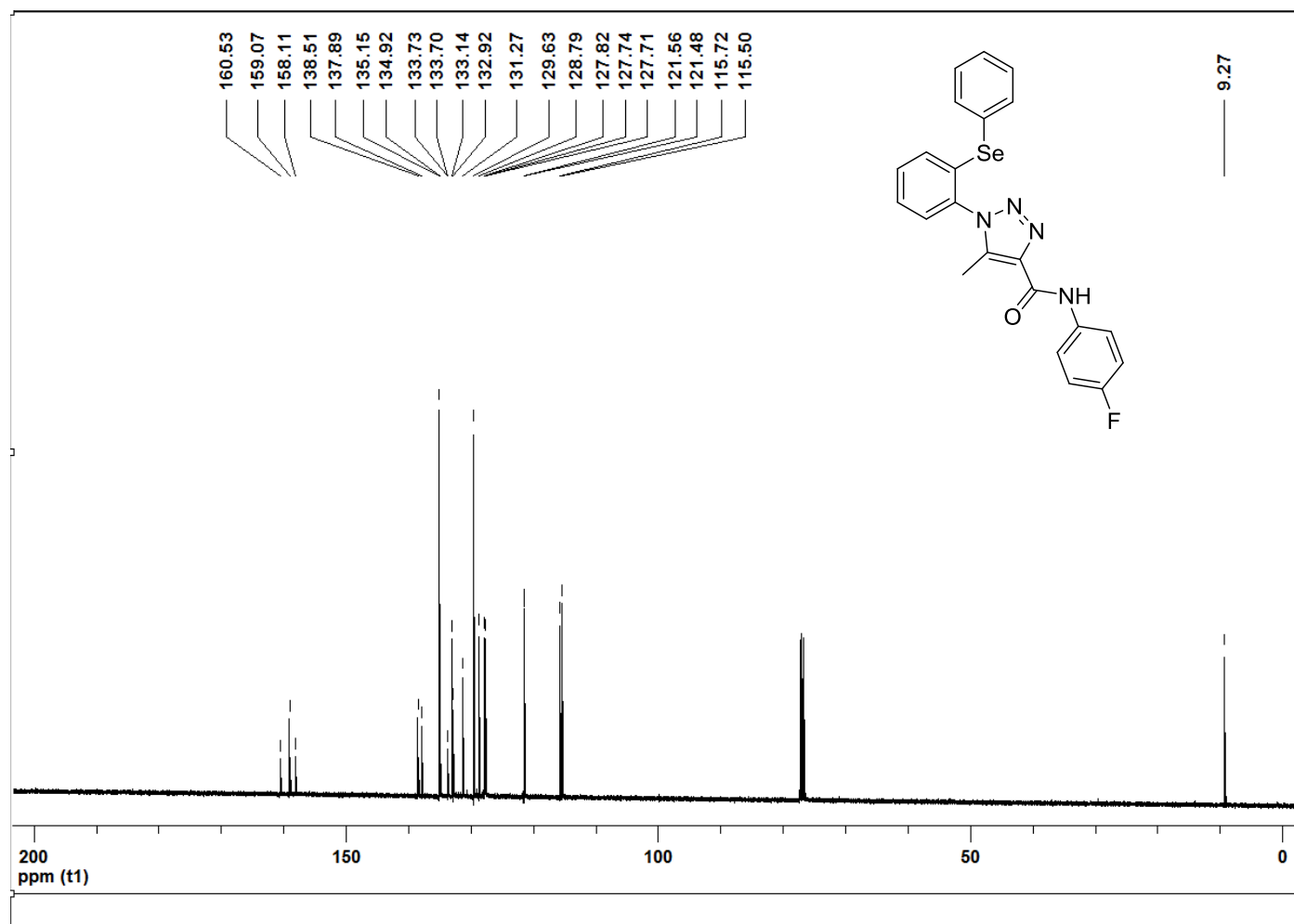


Figura 51: RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: *N*-(4-Fluorofenil)-1-[2-(fenilselaniil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazoil-4-carboxamida (5f)

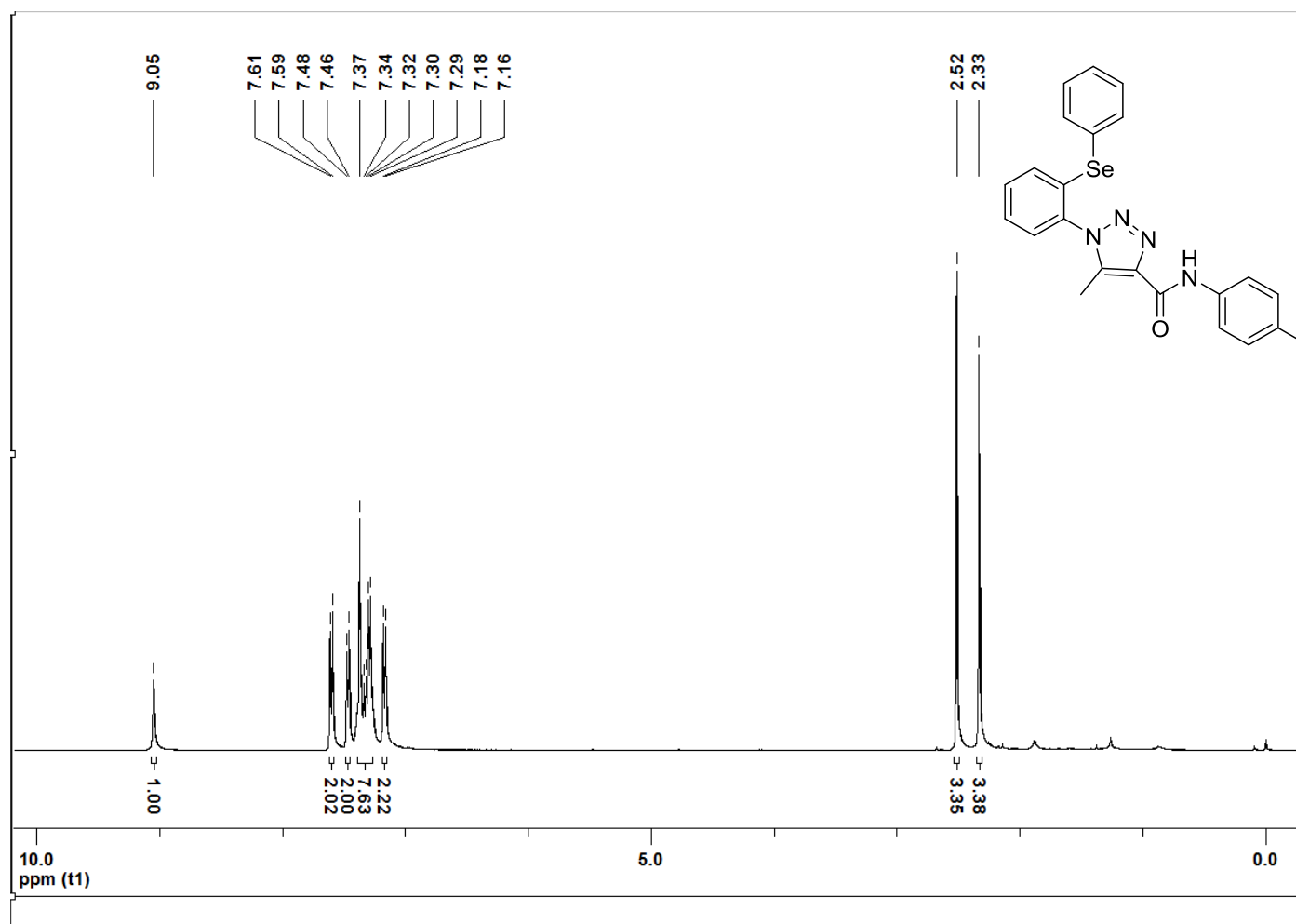


Figura 52: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-4-toluil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5g)

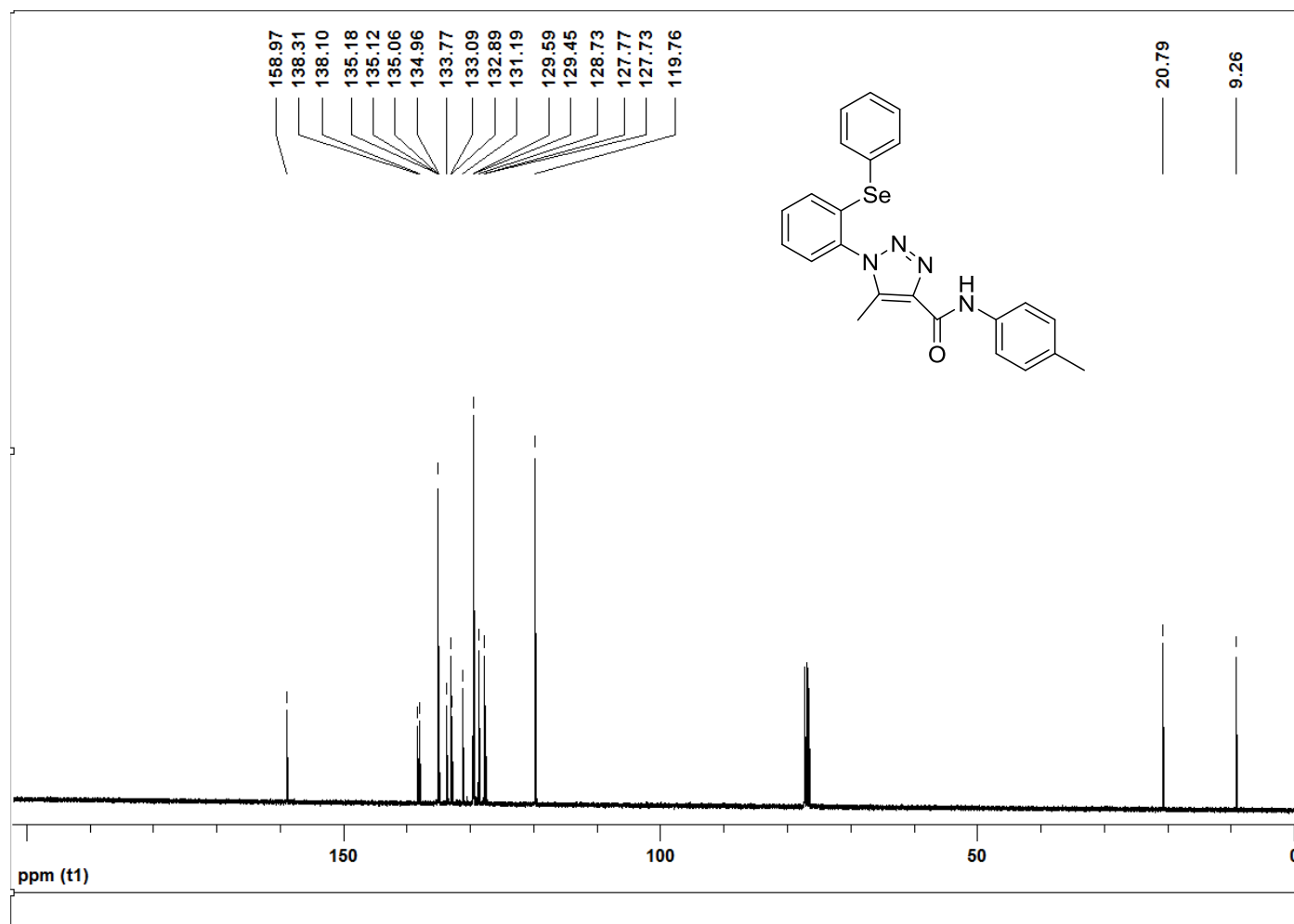


Figura 53: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-4-tolul-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5g)

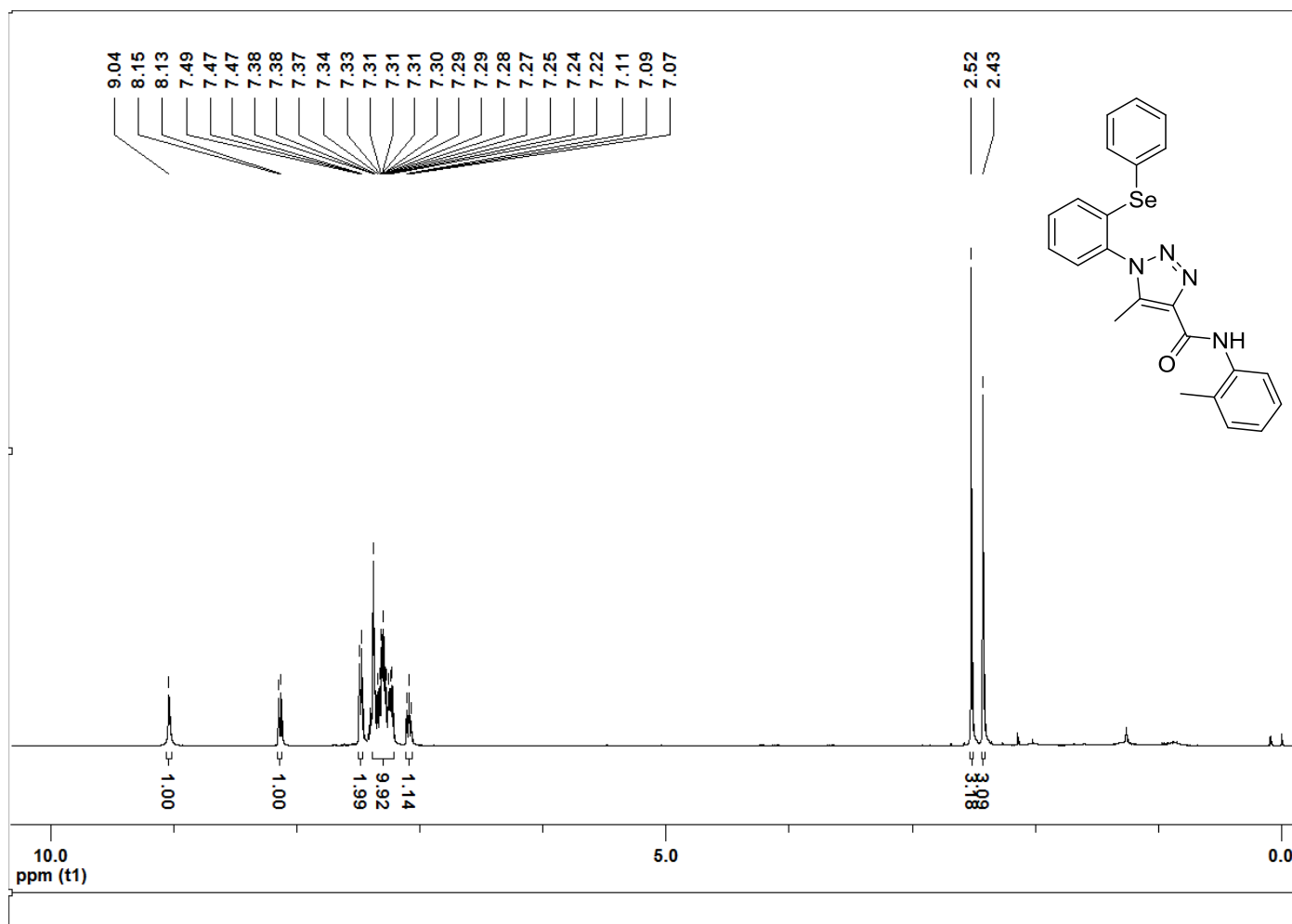


Figura 54: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de *N*-2-Toluid-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazoil-4-carboxamida (5h)

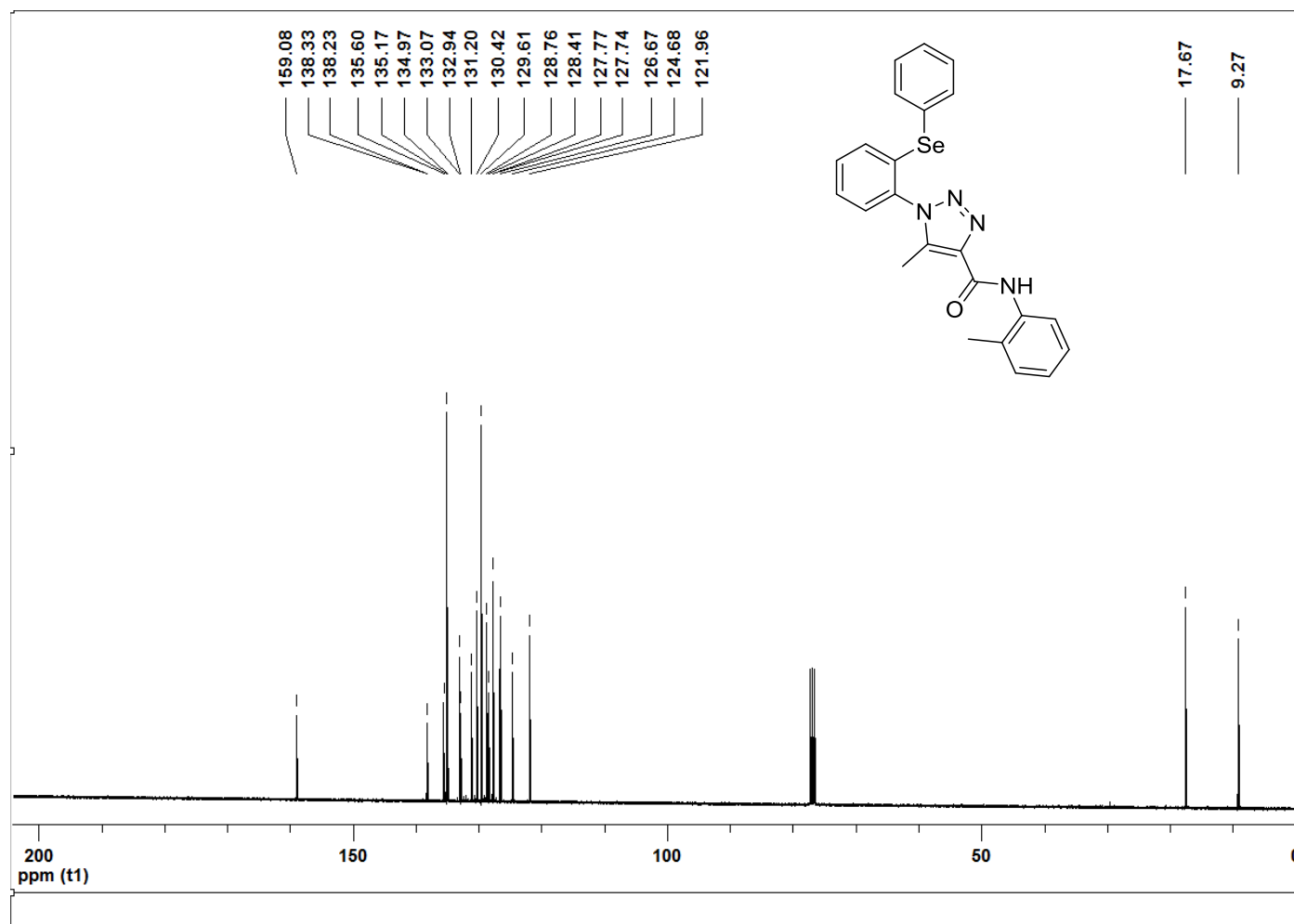


Figura 55: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de *N*-2-Toluil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5h)



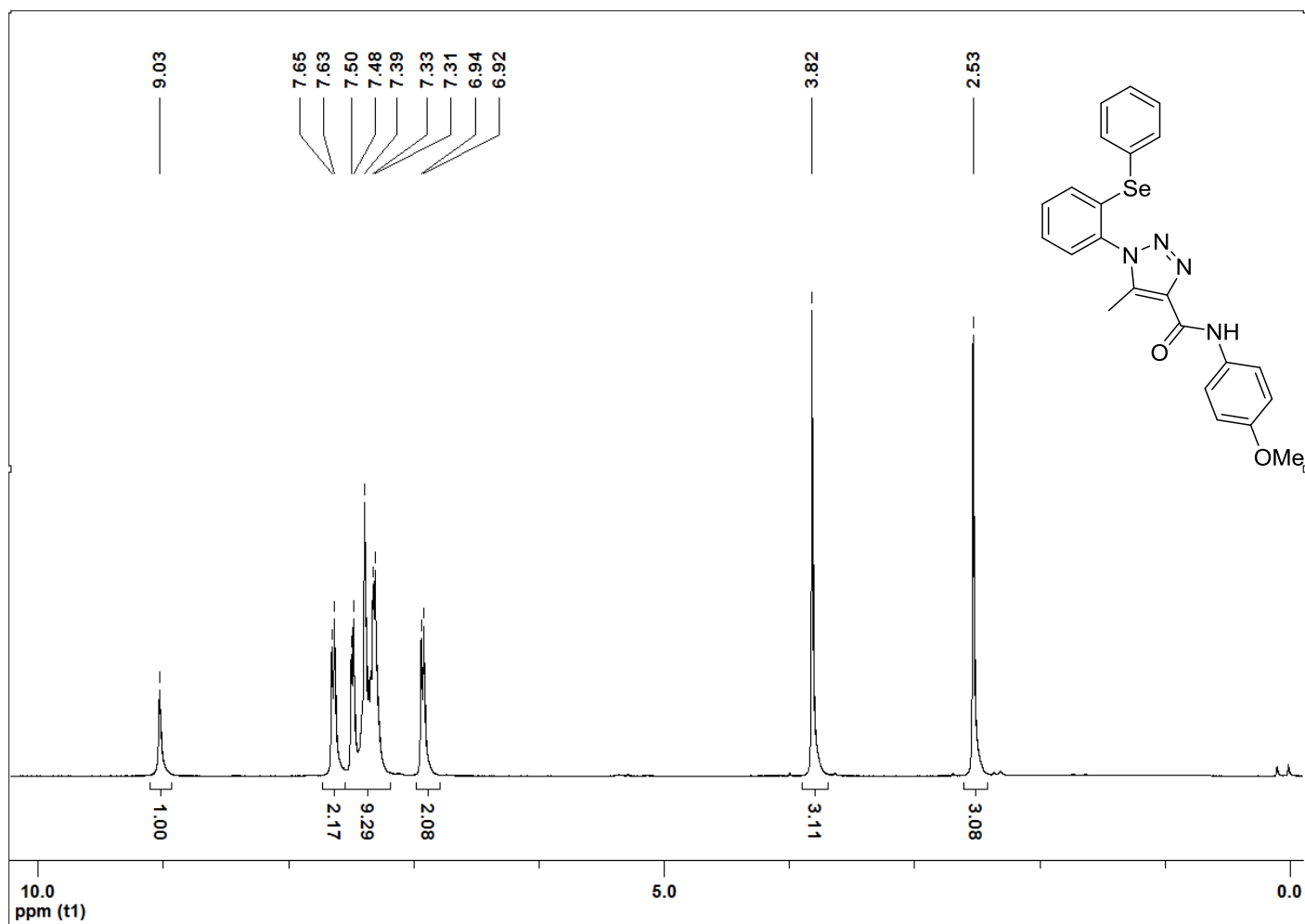


Figura 56: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-(4-metoxifenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5i)

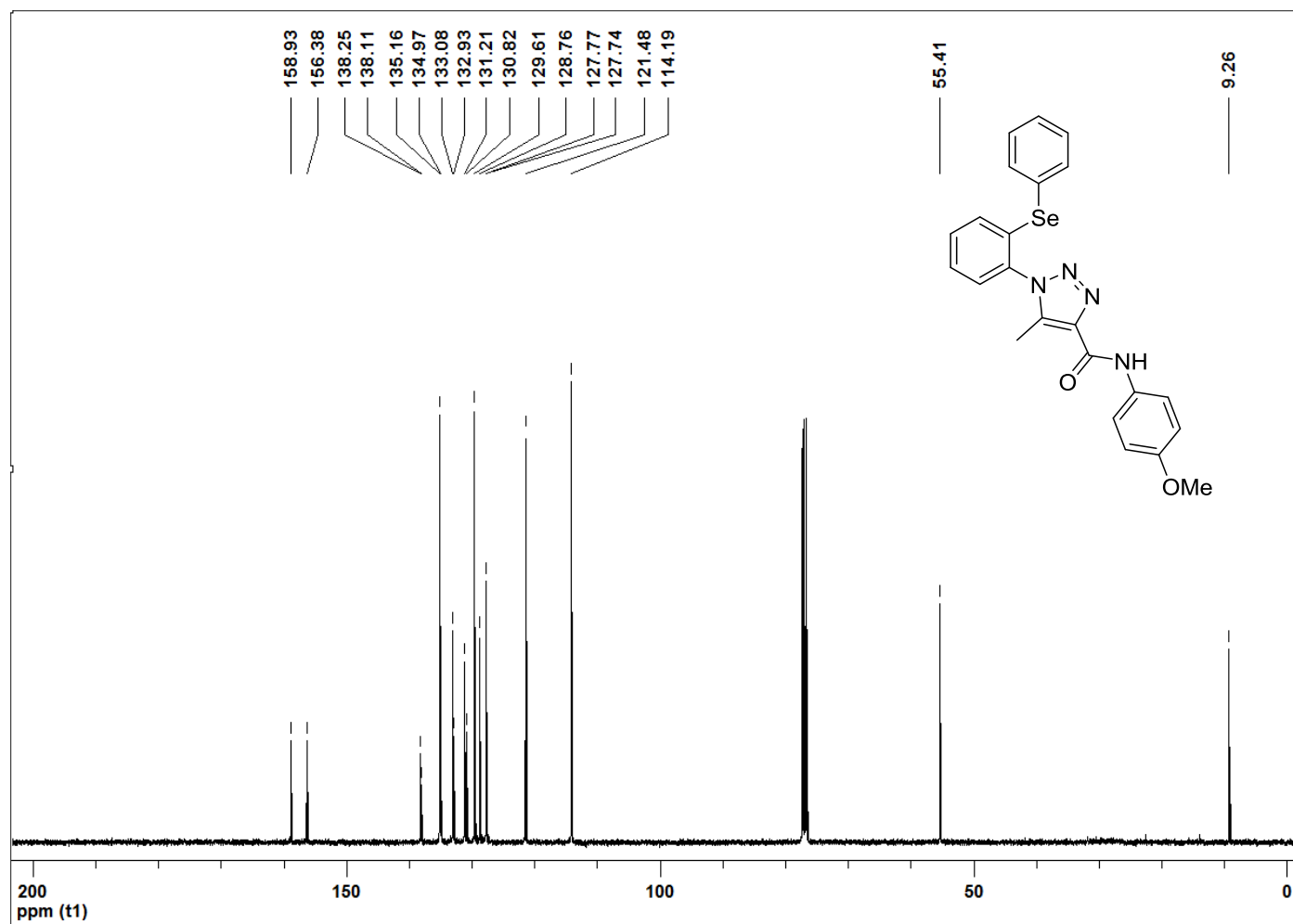


Figura 57: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-(4-metoxifenil)-1-[2-(fenilselanyl)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5i)

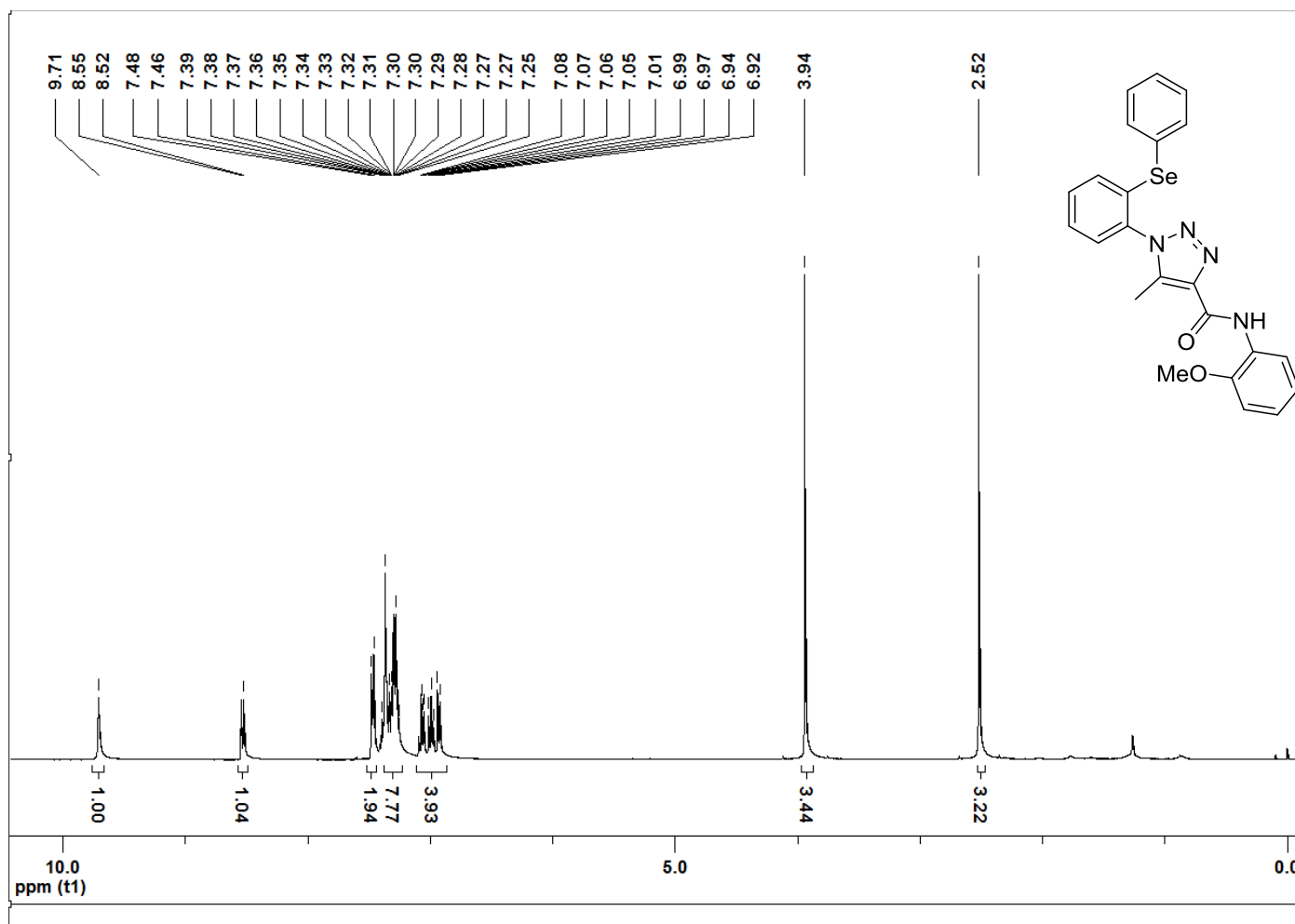


Figura 58: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-(2-metoxifenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5j)

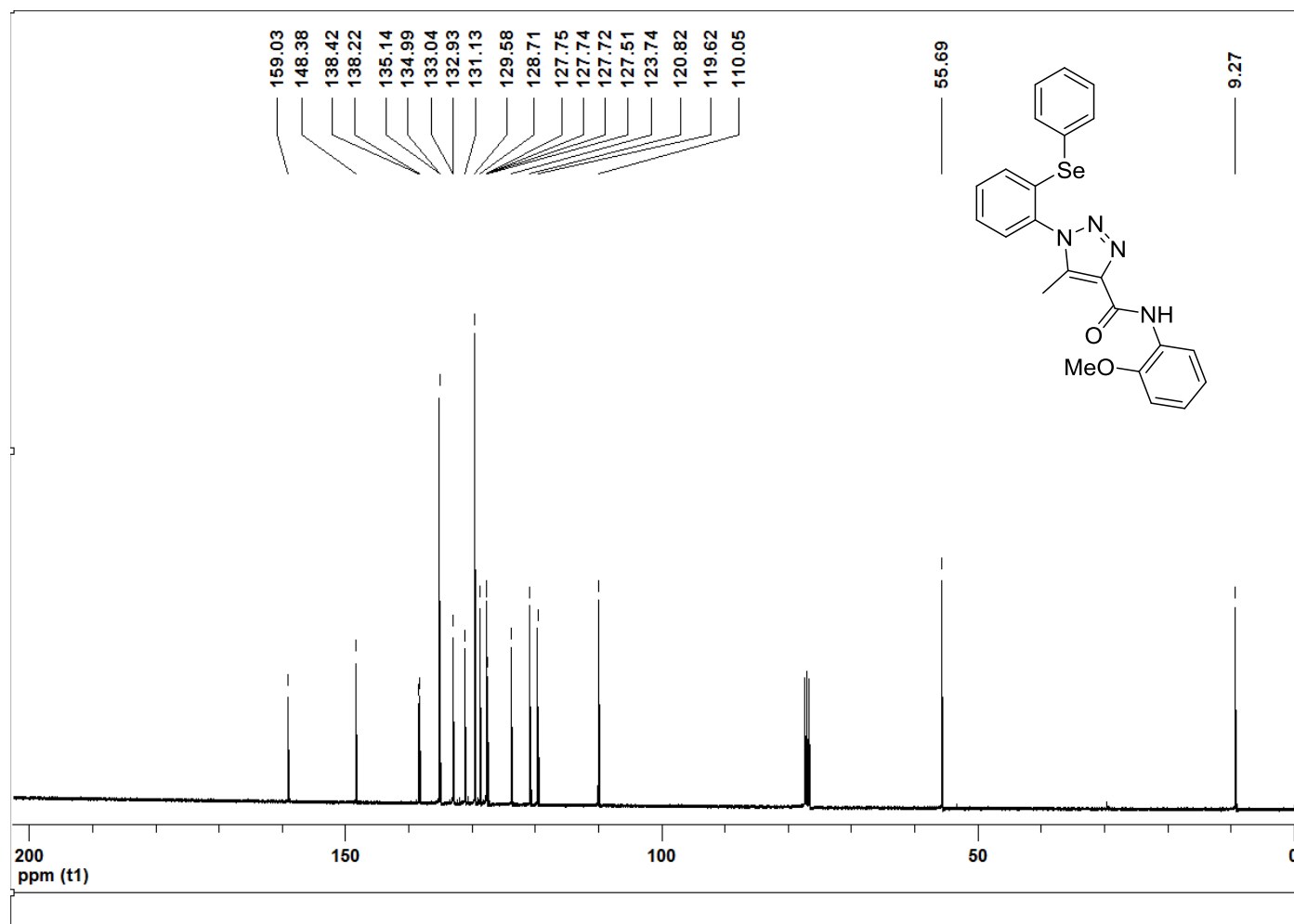


Figura 59: RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: *N*-(2-metoxifenil)-1-[2-(fenilselaniil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazoil-4-carboxamida (5j)

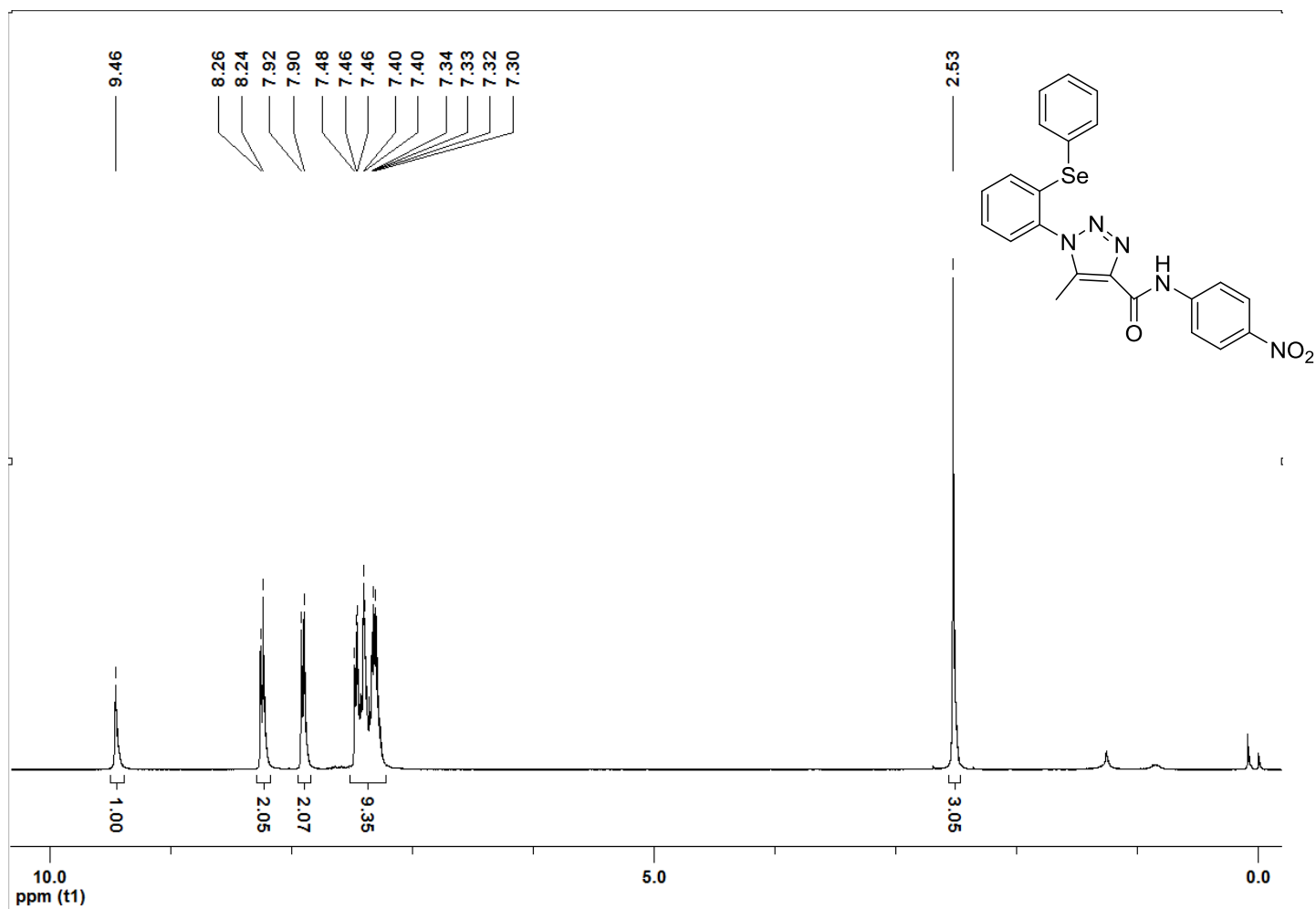


Figura 60: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-(4-nitrofenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5k)

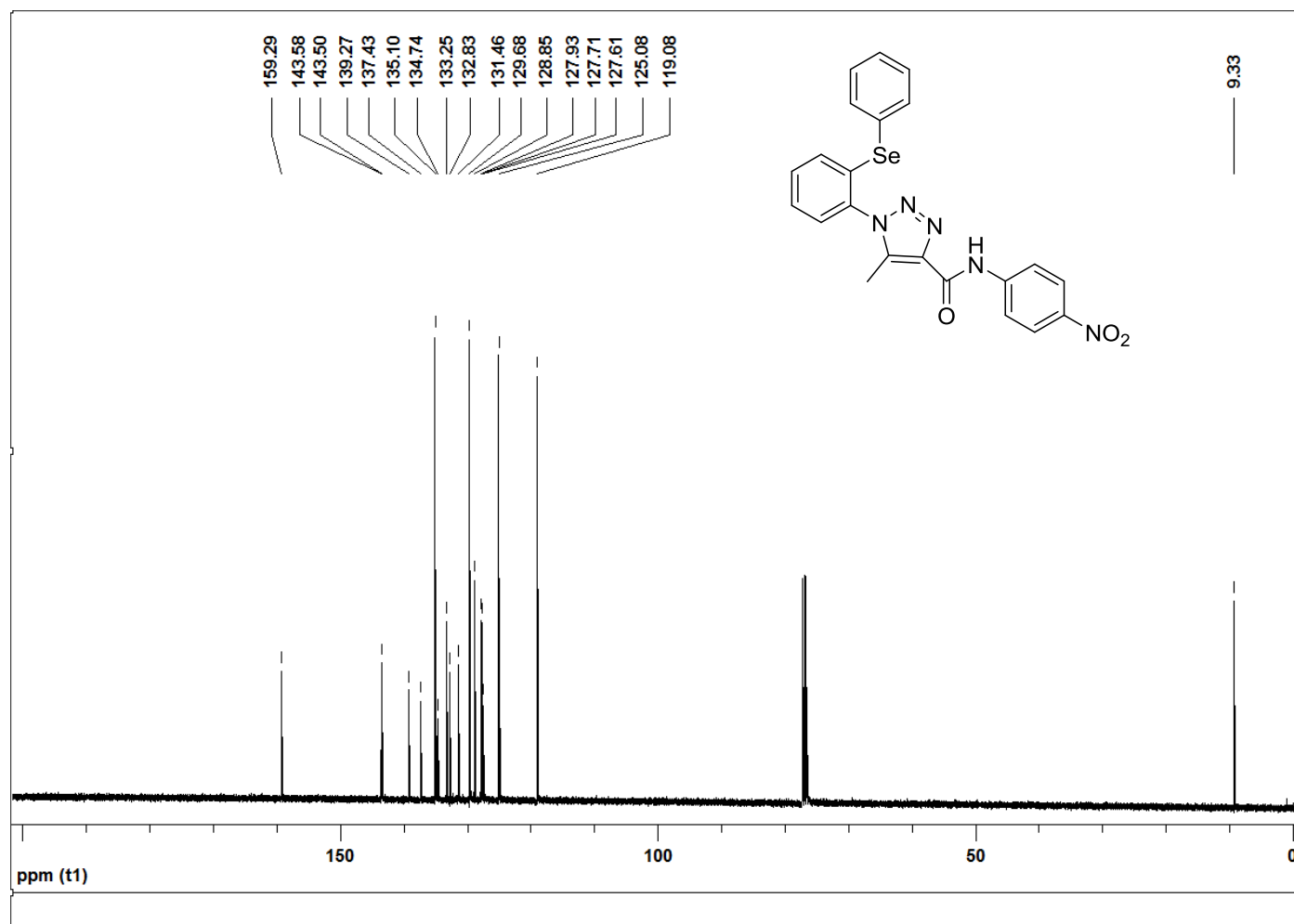


Figura 61: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-(4-nitrofenil)-1-[2-(fenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5k)

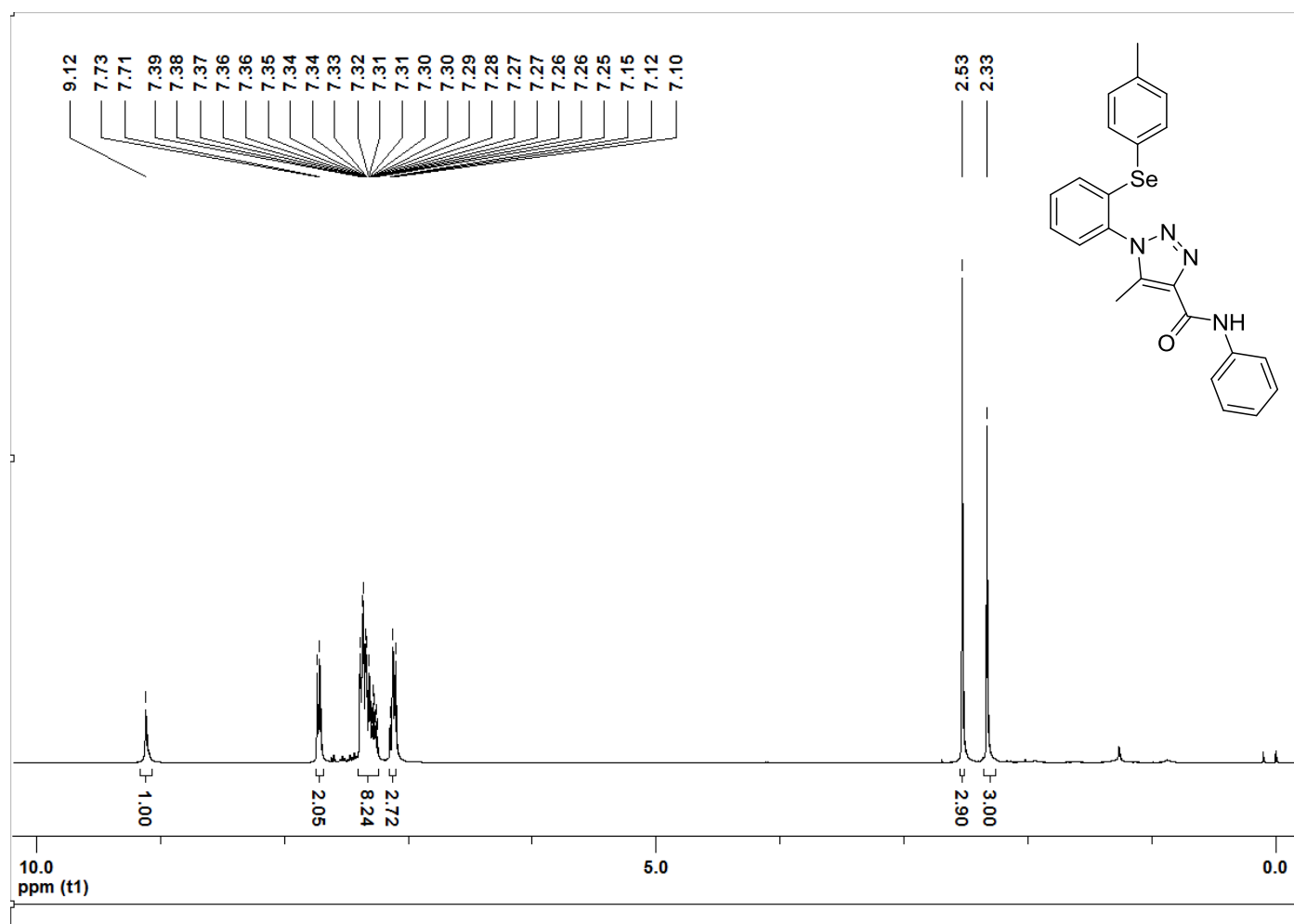


Figura 62: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-Fenil-1-[2-4-tolilselanil]fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5I)

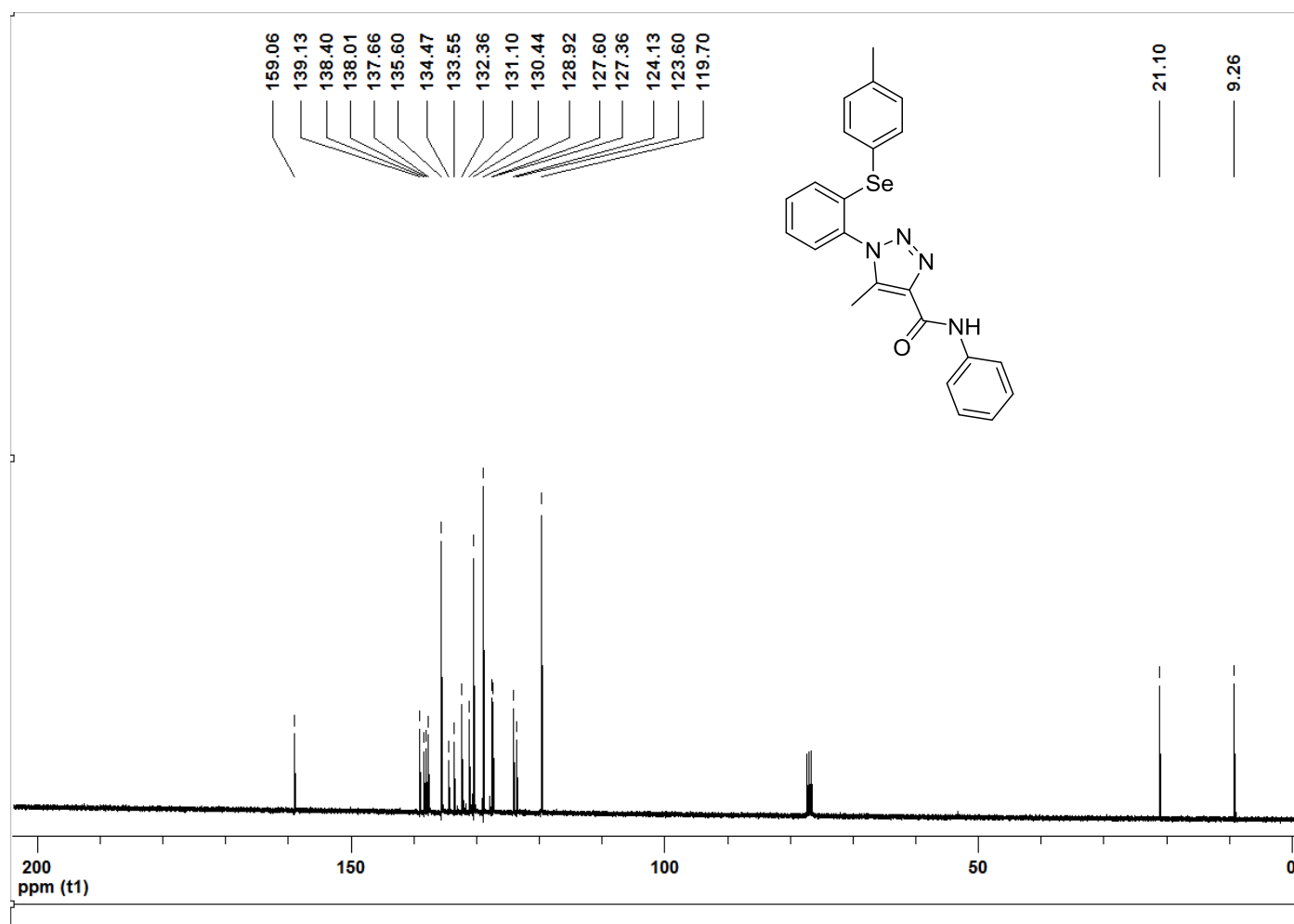


Figura 63: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-Fenil-1-[2-4-tolilselanil]fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5l)



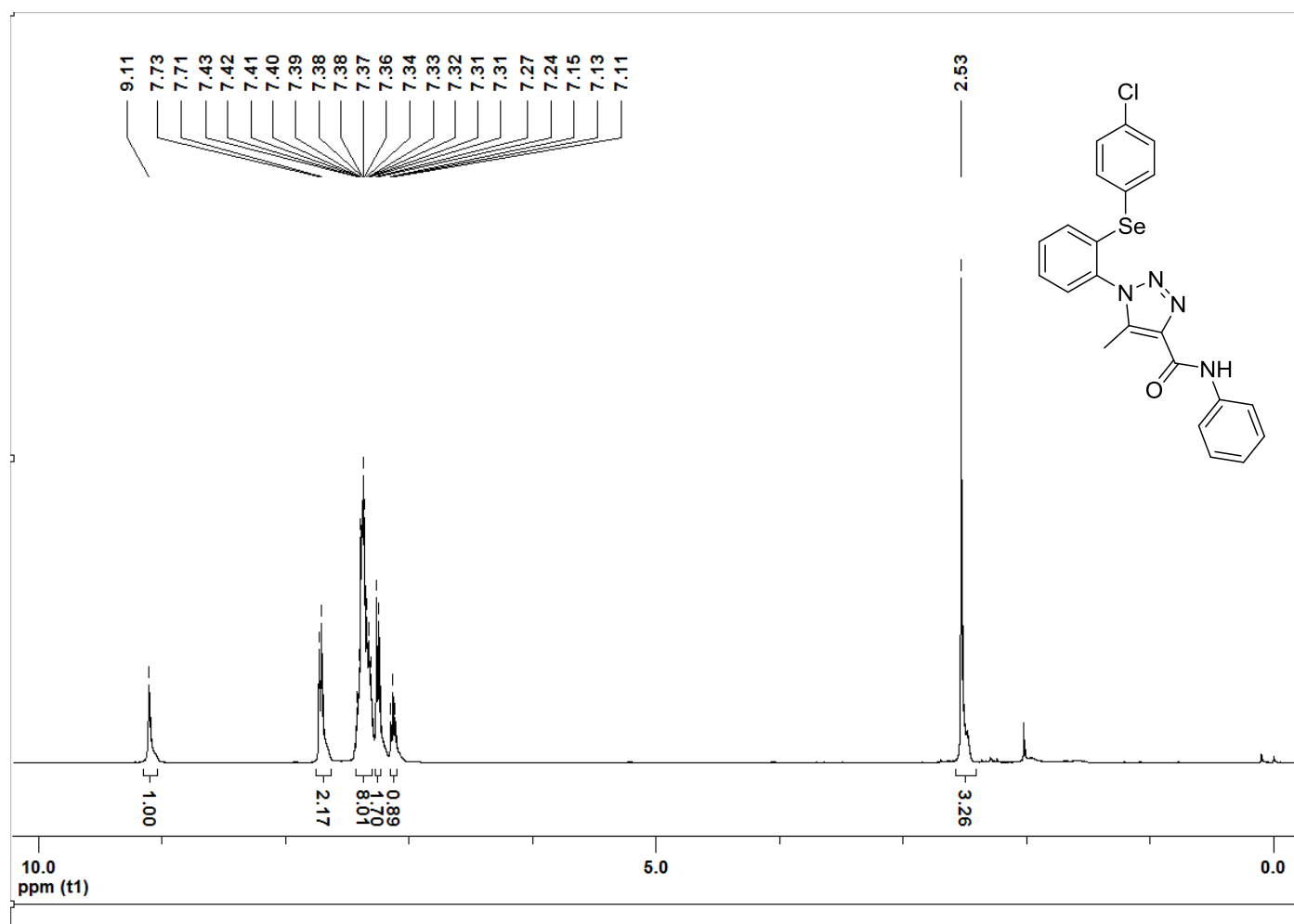


Figura 64: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-Fenil-1-[2-(4-clorofenilselani)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazoil-4-carboxamida (5m)

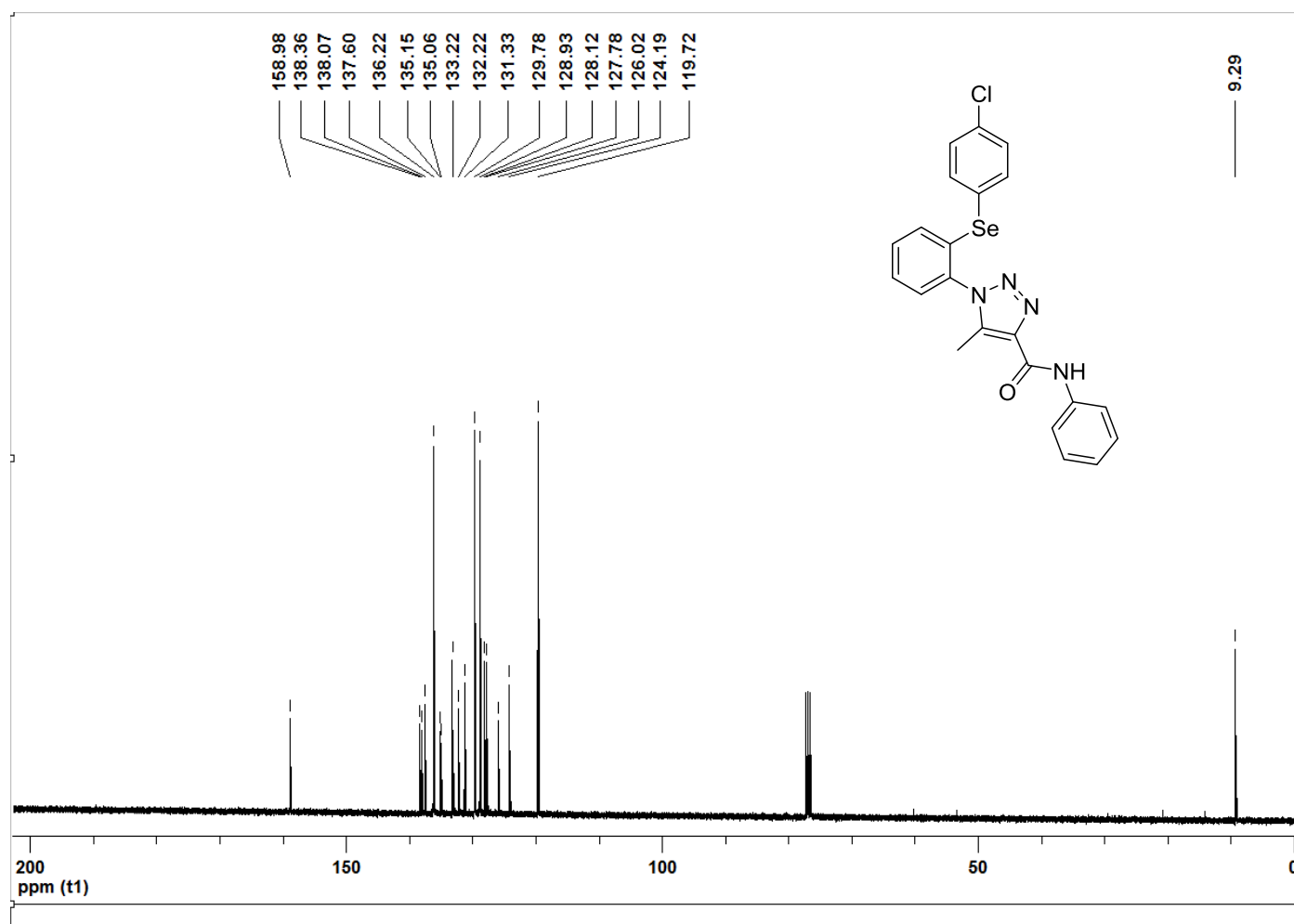


Figura 65: RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-Fenil-1-[2-(4-clorofenilselanil)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazoil-4-carboxamida (5m)

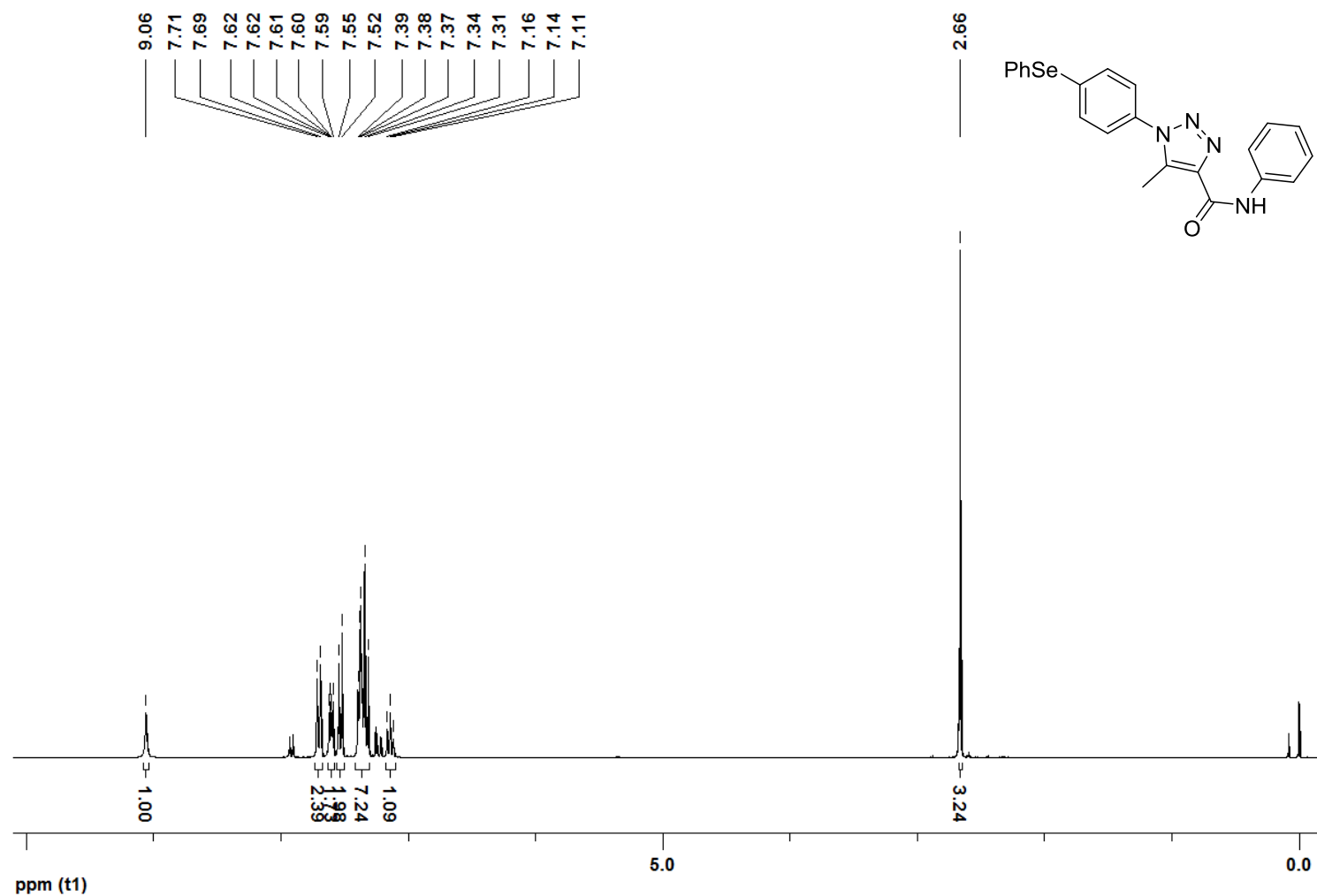


Figura 66: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Espectro de: *N*-fenil-1-[4-(fenilselanil)fenil]-5-Metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5n)

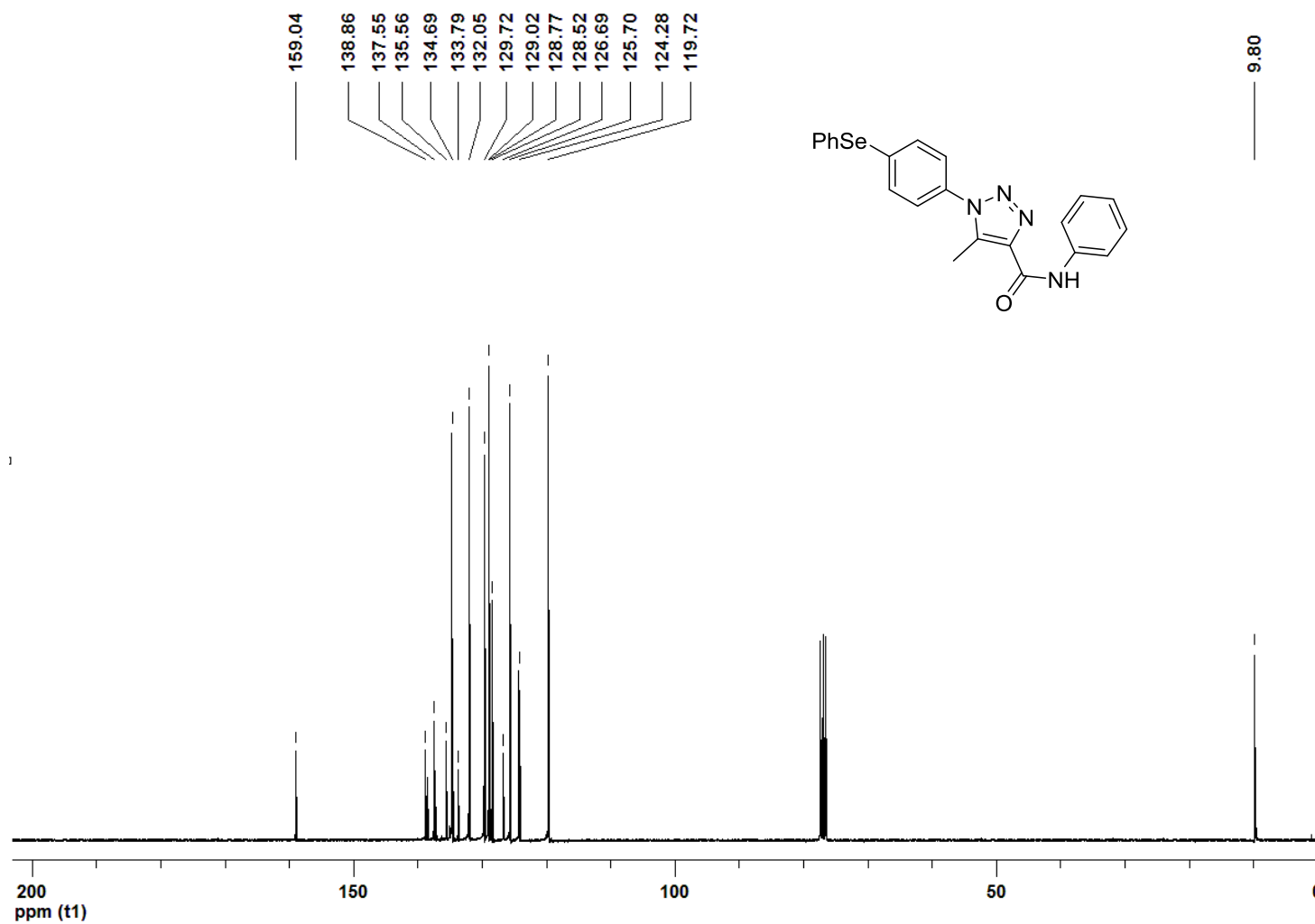


Figura 67: RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Espectro de: *N*-fenil-1-[4-(fenilselanil)fenil]-5-Metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (5n)