UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos

Área Insumos Farmacêuticos

**Síntese de 4-organocalcogenoil-1*H*-1,2,3-triazol:
Funcionalização da unidade triazólica via acoplamento
de Negishi catalisado por níquel**

Daiana Martins Leal

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

São Paulo

2012

Daiana Martins Leal

Síntese de 4-organocalcogênio-1*H*-1,2,3-triazol: Funcionalização
da unidade triazólica via acoplamento de Negishi catalisado por
níquel

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

São Paulo, _____ de _____.

O trabalho apresentado a seguir é dedicado aos meus pais, Abimael e Nonguinha, a quem atribuo toda responsabilidade pelas minhas vitórias. Obrigada pelo apoio, dedicação, e principalmente amor destinado a mim. Vocês são fundamentais para cada vitória alcançada, amo muito vocês.

Dedico também esse trabalho à minha irmã querida, Míriam, que apesar da pouca convivência, me ensinou a lidar com meus próprios sentimentos, e a buscar meus objetivos de forma incansável, superando todo obstáculo, inclusive a saudades que sentimos ao estarmos longe da família. Ao meu namorado, amigo e companheiro, sempre presente em minha vida. Conhecer você foi um presente divino, obrigada pela paciência que teve e por estar sempre ao meu lado, independente de qualquer situação. Te amo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus e aos Guias espirituais que sempre estiveram comigo.

Ao Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani, que confiou na minha capacidade, apostou no meu potencial, e forneceu uma grande contribuição para meu crescimento pessoal e profissional. Obrigada pela oportunidade concedida a mim e pela orientação.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa concedida (Processo no. 152208/2010-0).

Aos amigos do laboratório: Hugo, Karina, Jesus, Fernando, Bruno, Mônica, Gonzalo, Eliane, Rafael, Aline, Ana Paula, Evelyn e Carol, por ajudarem nos momentos difíceis e por alegrarem o nosso local de trabalho com momentos de bastante descontração.

Aos amigos do prédio 13: Ana Dionéia, Hugo, Adrielli, Diogo, Marcela, Camila, Natanael, Ricardo, Marina, Hamilton, Mauricio, Juliana, Guilherme, dentre outros que participaram de meu desenvolvimento pessoal e profissional durante o período do mestrado.

À Nathália, com quem dividi muitos problemas, dúvidas e alegrias. Obrigada pela paciência, e pela sua amizade que foi muito relevante para a conclusão do presente trabalho.

À Flávia, que apesar dos atritos soubemos conviver e aprendemos muito uma com a outra, cultivando a amizade. Muito obrigada por dividir todo seu conhecimento, por me auxiliar no laboratório e pelos conselhos pessoais que me concedeu.

Ao Stanley, amigo de todos os momentos, obrigada pelas conversas, conselhos e momentos de descontração.

À amiga e irmã de coração Priscila, sempre esteve ao meu lado, obrigada por toda a força me externada.

A toda minha família, meus pais principalmente, que me ensinaram a cultivar a determinação e a coragem. Meus tios, primos, avós, e todos aqueles que conviveram comigo em Uberaba e me apoiaram na decisão de me mudar para São Paulo.

E por último, agradeço também aqueles que não foram citados aqui, contudo, contribuíram para a realização do trabalho e para o aumento de minhas experiências na esfera pessoal e profissional.

"Bom mesmo é ir à luta com determinação, abraçar a vida com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, pois o triunfo pertence a quem se atreve."

(Charles Chaplin)

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	i
LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE ESQUEMAS.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xii
RESUMO.....	xvi
ABSTRACT.....	xviii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS TRIAZÓLICOS.....	5
2.1.1 Reações de cicloadição na ausência de solvente.....	5
2.1.2 Reações de cicloadição na ausência de catalisador metálico.....	7
2.1.3 Reação de cicloadição catalisada por rutênio.....	8
2.1.4 Reação de cicloadição em fluxo contínuo.....	10
2.1.5 Reação de cicloadição em microondas.....	11
2.1.6 Síntese de triazóis com ultrassom.....	12
2.1.7 Selenotriazóis.....	14
2.2 REATIVIDADE DE COMPOSTOS TRIAZÓLICOS.....	15
2.3 ATIVIDADE BIOLÓGICA DE COMPOSTOS TRIAZÓLICOS.....	26
3. OBJETIVOS.....	32
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
4.1 MATERIAIS.....	33
4.1.1 Solventes e Reagentes.....	33
4.1.2 Equipamentos.....	34
4.2 MÉTODOS.....	35
4.2.1 Síntese do bromo fenilcalcogeneto.....	35
4.2.2 Síntese dos fenilcalcogenetos acetilênicos.....	35
4.2.3 Síntese dos butilcalcogenetos acetilênicos.....	36
4.2.4 Reação de cicloadição entre azidas e alquinos	

catalisadas por cobre: Síntese dos selenetos triazólicos.....	38
4.2.5 Reação de cicloadição entre azidas e alquinos	
catalisadas por cobre: Síntese dos teluretos triazólicos.....	43
4.2.6 Procedimento geral para as reações de acoplamento	
tipo Negishi catalisadas por níquel.....	46
5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	52
5.1 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA.....	52
5.1.1 Síntese dos compostos acetilênicos.....	52
5.1.2 Síntese das azidas orgânicas.....	56
5.2 REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO ENTRE AZIDAS E ALQUINOS	
CATALISADA POR COBRE.....	58
5.2.1 Síntese de selenotriazóis.....	58
5.2.2 Determinação estrutural dos compostos triazólicos	69
5.2.2 Síntese de telurotriazóis.....	72
5.3 REAÇÕES DE ACOPLAMENTO TIPO NEGISHI.....	76
5.4 MONITORAMENTO DAS REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO	
ATRAVÉS DO INFRAVERMELHO.....	85
5.5 ATIVIDADE BIOLÓGICA (RESULTADOS PRELIMINARES).....	90
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	95
7. ESPECTROS SELECIONADOS.....	96
ANEXOS	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Compostos triazólicos.....	1
Figura 2.	Exemplos de atividades terapêuticas desempenhadas por compostos triazólicos.....	2
Figura 3.	Exemplos de compostos 1,2,3-triazólicos empregados como líquido iônico e ligante.....	3
Figura 4.	Catalisadores de rutênio: $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ e $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$	10
Figura 5.	Estrutura do Resveratrol e dos análogos sintetizados.....	27
Figura 6.	Compostos triazólicos com atividade contra tumor de mama.....	28
Figura 7.	Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto 3a	70
Figura 8.	Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto 3a	71
Figura 9.	Espectros RMN ^{77}Se em CDCl_3 do composto 3a 300 MHz.....	71
Figura 10.	Resultado do massa de alta resolução do composto triazólico com selênio 3a	72
Figura 11.	Padrão isotópico de massa de alta resolução para o composto triazólico com selênio 3a	72
Figura 12.	Estrutura dos ligantes testados nas reações de otimização das condições reacionais.....	78
Figura 13.	Padrões da análise de infravermelho dos materiais de partida da reação com seleneto 1a	86
Figura 14.	Redução da intensidade das bandas referentes ao composto selenoacetilênico 1a	87
Figura 15.	Intensidade do comprimento de onda de 740 cm^{-1} em relação ao tempo de reação.....	87
Figura 16.	Banda referente à formação do seleneto triazólico 3a	88
Figura 17.	Padrões da análise de infravermelho dos materiais de partida da reação com telureto 4a	88
Figura 18.	Surgimento da banda em 720 cm^{-1} e desaparecimento de	

	870 cm ⁻¹	89
Figura 19.	Desaparecimento da banda de 2100 cm ⁻¹	89
Figura 20.	Surgimento do modo vibracional de 1189 cm ⁻¹	90
Figura 21.	Placa de cultura para testes antifúngicos	94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Teste de condições reacionais (Sais de cobre).....	60
Tabela 2.	Teste das condições reacionais (Base ou aditivo).....	61
Tabela 3.	Testes das condições reacionais (Solventes).....	62
Tabela 4.	Teste da proporção de ascorbato, temperatura e ultrassom.....	63
Tabela 5.	Exemplos dos triazóis obtidos com o emprego da condição reacional estabelecida.....	64
Tabela 6.	Compostos 1,2,3-triazólicos obtidos a partir de teluroacetilenos.....	74
Tabela 7.	Testes preliminares para o acoplamento do tipo Negishi..	80
Tabela 8.	Otimização das condições reacionais para o acoplamento cruzado do tipo Negishi com compostos selenotriazólicos.....	81
Tabela 9.	Compostos obtidos em acoplamentos cruzados do tipo Negishi com selenotriazóis.....	82
Tabela 10.	Atividade antifúngica contra cepas de fungos patógenos, determinada em Agar Overlay modificado.....	91

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Diferença entre cicloadição de Huisgen e cicloadição catalisada por cobre.....	5
Esquema 2.	Síntese dos compostos triazólicos em meio reacional sem solvente.....	6
Esquema 3.	Reação livre de solvente para síntese de triazóis usando cobre complexado ao polímero.....	6
Esquema 4.	Reação de cicloadição catalisada por complexo de cobre, sem solvente.....	7
Esquema 5.	Cicloadição com ciclooctino.....	8
Esquema 6.	Reação térmica regioseletiva de cicloadição.....	8
Esquema 7.	Síntese dos compostos triazólicos com catálise de rutênio.....	9
Esquema 8.	Cicloadição 1,3-dipolar em fluxo contínuo.....	11
Esquema 9.	Reação de cicloadição de Huisgen no promovida por microondas.....	11
Esquema 10.	Síntese de compostos triazólicos através de ondas ultrassônicas seguida de sua funcionalização.....	12
Esquema 11.	Síntese de compostos triazólicos derivados das flavonas.	13
Esquema 12.	Funcionalização das 1,3-dioxin-4-onas, seguida da formação do triazol.....	13
Esquema 13.	Síntese dos selenotriazóis catalisada por cobre.....	14
Esquema 14.	Síntese de selenotriazóis.....	15
Esquema 15.	Síntese de mistura de regioisômeros de selenotriazóis.....	15
Esquema 16.	Reação de arilação de triazóis catalisada por cobre.....	16
Esquema 17.	Síntese de <i>N</i> -sulfonil aminociclopropanos.....	17
Esquema 18.	Esquema reacional para a síntese do complexo de carbeno reativo.....	17
Esquema 19.	Compostos sintetizados com diferentes olefinas.....	18
Esquema 20.	Obtenção das sulfonilaminas.....	18
Esquema 21.	Formação seletiva das sulfonilamidinas.....	19

Esquema 22.	Transanelação dos triazóis com nitrilas.....	19
Esquema 23.	Funcionalização catalisada por Rh(II) de 1,2,3-triazóis sem grupo sulfonil.....	20
Esquema 24.	Ciclização intramolecular em triazóis.....	20
Esquema 25.	Síntese de propargil-1,2,3-triazóis.....	21
Esquema 26.	Síntese de bistriazóis.....	21
Esquema 27.	Reação de transanelação entre triazóis e triplas terminais.....	22
Esquema 28.	Cicloversão 1,3-dipolar.....	22
Esquema 29.	Funcionalização de 1,2,3-triazóis através da anelação catalisada por paládio.....	23
Esquema 30.	Reação de alquenação de triazóis.....	23
Esquema 31.	Reação de Heck para funcionalização de triazóis.....	24
Esquema 32.	Reação de arilação direta para funcionalização de triazóis.....	24
Esquema 33.	Reação “one pot”: Cicloadição e arilação direta.....	25
Esquema 34.	Arilação direta e síntese de bistriazóis.....	25
Esquema 35.	Síntese da biblioteca de 60 diferentes triazóis.....	27
Esquema 36.	Síntese dos compostos 1,2,3-triazólicos com atividade antiprotzoária.....	29
Esquema 37.	Compostos triazólicos sintetizados para testes contra tuberculose.....	30
Esquema 38.	Reação de cicloadição 1,3-dipolar intramolecular.....	30
Esquema 39.	Síntese dos compostos biarilbis(1,2,3-triazólicos).....	31
Esquema 40.	Reação de cicloadição catalisada por cobre para obtenção de 4-organocalcogenoil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis.....	32
Esquema 41.	Reação de acoplamento tipo Negishi aplicada para a funcionalização dos compostos triazólicos obtidos.....	32
Esquema 42.	Síntese dos calcogêno acetilenos.....	53
Esquema 43.	Síntese do brometo de fenilselenenila.....	54
Esquema 44.	Síntese do trimetil(fenilselenil)silano.....	55
Esquema 45.	Síntese do trimetil(feniltelaniletinil)silano.....	55

Esquema 46.	Síntese dos compostos acetilênicos funcionalizados com butilcalcogêneos.....	55
Esquema 47.	Síntese das azidas alquílicas.....	56
Esquema 48.	Síntese das azidas aromáticas substituídas por grupos retiradores de elétrons.....	57
Esquema 49.	Síntese da azida aromática com grupo doador de elétrons.....	57
Esquema 50.	Reação de cicloadição catalisada por cobre.....	58
Esquema 51.	Reação teste de cicloadição catalisada por cobre.....	59
Esquema 52.	Condição reacional estabelecida para a síntese dos 4-organocalcogenoil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis.....	63
Esquema 53.	Mecanismo proposto para reação de cicloadição catalisada por cobre.....	68
Esquema 54.	Síntese do telurotriazol 5a com metodologia estabelecida anteriormente.....	73
Esquema 55.	Metodologia aplicada para reação de cicloadição com composto de telúrio 5a	73
Esquema 56.	Subprodutos da reação de cicloadição com telureto acetilênico caracterizados por massa.....	75
Esquema 57.	Produtos obtidos com a cicloadição na ausência de TBAF.....	76
Esquema 58.	Produto e subproduto da reação de cicloadição com 4b	76
Esquema 59.	Teste para reação de acoplamento tipo Negishi com catalisador de paládio.....	79
Esquema 60.	Compostos obtidos a partir de teluretos triazólicos em reações de acoplamento do tipo Negishi.....	84

Lista de Abreviaturas e Siglas

Ar	Arila	
AscNa	Ascorbato de sódio	
Bn	Benzila	
Bu	<i>n</i> -Butila	
CG/MS	Cromatógrafo Gasoso Acoplado a Espectrômetro de Massas	
CAACu	Cicloadição de azidas e alquinos catalisada por cobre	
Cat.	Catalisador	
Cp	Ciclopentadieno	
Cp*	Ciclopentametilpentadieno	
Cy	Ciclohexila	
<i>d</i>	Duplete	
<i>dd</i>	Duplo Duplete	
1,2-DCE	1,2-Dicloroetano	$\text{ClH}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl}$
dba	Dibenzilidenoacetona	
DCM	Diclorometano	
DIPEA	Diisopropiletilamina	
DMSO	Dimetilsulfóxido	
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida	

DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	
DNA	Ácido Desoxirribonucleico	
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano	
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno	
eq.	Equivalente	
Et₃N	Trietilamina	
EtOH	Etanol	
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana	
Hz	Hertz	
<i>J</i>	Constante de acoplamento	
<i>m</i>	Multipeto	
MeCN	Acetonitrila	
MeOH	Metanol	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$
MW	Microondas	
NHC	Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos	
OAc	Acetato	
OTf	Triflato	
OTs	Tosilato	
P.f.	Ponto de fusão	
<i>i</i>-Pr	Isopropila	

PivOH

Ácido Piválico

PhSeBr

Brometo de fenilselenenila

PMDTA

1,1,4,7,7-Pentametildietilenetriamina

ppm

Partes por milhão

Ph

Fenil

PhSe

Fenilselênio

PPh₃

Trifenilfosfina

q

Quarteto

R

Grupamento orgânico

RMN ¹H Ressonância Magnética Nuclear de
Hidrogênio**RMN ¹³C**Ressonância Magnética Nuclear de
Carbono 13**s**

Singlete

S-NTTL	(S)-2-(1,1-dioxi-3,3-dimetilbutan-2-ila)- 1 <i>H</i> -benzo[de]isoquinolina-1,3(2 <i>H</i>)- diona	
<i>t</i>	Tripleto	
t.a.	Temperatura ambiente	
TBAF	Fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamônio	
TBTA	Tris((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3- triazolil)metil)amina	
THF	Tetrahidrofurano	
TLC	<i>Thin Layer Chromatograph</i> (Cromatografia de camada delgada)	
TMS	Trimetilsilano	
TTTA	[Tris(1-tert-butil-1 <i>H</i> -1,2,3- triazolil)metil]amina	
δ	Deslocamento químico	
)))	Ultrassom	

LEAL, D. M. **Síntese de 4-organocalcogenoil-1*H*-1,2,3-triazol: Funcionalização da unidade triazólica via acoplamento de Negishi catalisado por níquel.** 2012. 162p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Área de Insumos Farmacêuticos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

RESUMO

No presente trabalho, uma série de calcogenotriazóis (**3a-o,5a-f**) foi sintetizada empregando reações de cicloadição entre azidas e alquinos catalisadas por cobre (CAACu), com duas diferentes metodologias: uma aplicada aos selenetos e outra aos teluretos triazólicos. Os selenetos acetilênicos (**1a,b**) foram submetidos ao sistema catalítico Cu(OAc)₂/ascorbato de sódio, enquanto os teluretos (**4a,b**) submetidos à CuI e PMDTA. Foi possível obter 14 diferentes selenotriazóis (**3a-o**) e 6 telurotriazóis (**5a-f**).

Em seguida, os produtos obtidos através da cicloadição foram empregados como eletrófilos em reações de acoplamento cruzado tipo Negishi com nucleófilos de organozinco. Assim, o emprego de catalisador de níquel associado à fosfinas como ligantes permitiu a síntese de diversos compostos triazólicos (**6a-k**) partindo dos calcogenetos triazólicos (**3k, 3l, 3o, 5a**).

Os resultados obtidos com a metodologia desenvolvida demonstraram a eficiência da catálise de níquel em reações de acoplamento tipo Negishi além da aplicabilidade dos produtos originados das reações de cicloadição catalisada por cobre.

Palavras-chave: 1,2,3-Triazóis, Organocalcogênios, Cicloadição 1,3-dipolar, Reatividade, Acoplamento tipo Negishi.

LEAL, D. M. **4-Organochalcogenoyl-1*H*-1,2,3-triazole synthesis: Functionalization of the triazole scaffold by nickel-catalyzed Negishi cross-coupling** 2012. 162p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Área de Insumos Farmacêuticos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

ABSTRACT

In this work it was synthesized a range of different 4-organochalcogenoyl-triazoles (**3a-o**, **5a-f**) employing the Copper Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CAACu) 1,3-dipolar in two distinct methodologies: one of them applied to the selenium compounds and the other one to the tellurium triazoles. To the acetylenic selenides (**1a,b**) was employed the catalytic system composing of $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ and sodium ascorbate, while with the telurides (**4a,b**), CuI and PMDTA was used. Practicing these methodologies it was possible to obtain 14 different selenium-triazoles (**3a-o**) and 6 telluro-triazoles (**5a-f**).

In the next step of the work, the products previously obtained through the CAACu were employed as the electrophile partner in Negishi-type cross coupling reactions, with organozinc nucleophiles. Thereby, the use of nickel

catalyst and fosfines ligands allowed some triazolic compounds (**6a-k**) synthesis starting from 1,2,3-triazole chalcogenides (**3k, 3l, 3o, 5a**).

The results described here showed the nickel catalysis efficiency in Negishi-type cross-coupling reaction. Furthermore, it is remarkable the applicability of the products obtained from the CAACu.

Key words: 1,2,3-Triazoles, Organochalcogen compounds, Cycloaddition, Reactivity, Negishi-type cross-coupling.

Introdução e Revisão

Bibliográfica

1. INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos de nitrogênio são amplamente encontrados na natureza, e muitos deles apresentam importantes atividades biológicas. Nesse contexto, os compostos triazólicos, apesar de não serem encontrados na natureza, representam substâncias com uma variedade imensa de aplicabilidade.¹

Existem dois diferentes regioisômeros de compostos triazólicos, distintos pela posição que se encontra os nitrogênios: 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis. (Figura 1). Contudo, o interesse do trabalho aqui descrito está focado na síntese de compostos 1,2,3-triazólicos.

R = H, arila, alquila

Figura 1. Compostos triazólicos.

As citações clássicas da empregabilidade dos compostos triazólicos abrangem as aplicações industriais na química de materiais: corantes, agroquímicos, inibidores de corrosão, fotoestabilizantes e materiais fotográficos^{2,3,4,5}. Além de expandir também para a química medicinal (Figura 2), pois diversos compostos triazólicos apresentam atividades biológicas significativas: antifúngicos, antivirais (Anti-HIV), antibacterianos, ansiolíticos, antialérgicos e agonistas adrenérgicos.^{2,3,4,5,6,7}

¹ AGALAVE, S.G.; MAUJAN, S.R.; PORE, V.S. **Chem. Asian J.** 6, 2696, 2011.

² DECLERCK, V.; TOUPET, L.; MARTINEZ, J.; LAMATY, F. **J. Org. Chem.** 74, 2004, 2009.

³ ORGUEIRA, H.A.; FOKAS, D.; ISOME, Y.; CHAN, P.C.M.; BALDINO, C.M. **Tetrahedron Lett.** 46, 2911, 2005.

⁴ TORNOE, C.W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. **J. Org. Chem.** 67, 3057, 2002.

⁵ XIA, Y.; LI, W.; QU, F.; LIU, X.; BERRO, C.; RAUZY, E.; PENG, L. **Org. Biomol. Chem.** 5, 1695, 2007.

⁶ ALVAREZ, R.; VELAZQUEZ, S.; SAN, F.; AQUARO, S.; DE, C.; PERNO, C. F.; KARLSSON, A.; BALZARINI, J.; CAMARASA, M. J. **J. Med. Chem.** 37, 4185, 1994.

Figura 2. Exemplos de atividades terapêuticas desempenhadas por compostos triazólicos.

A ampla atividade biológica é justificada pelas características únicas dos compostos 1,2,3-triazólicos, demonstrando relevante resistência a reações de oxidação, redução e hidrólise ácida ou básica, presentes no metabolismo humano. Assim, são capazes de passar intactos pelo organismo até alcançar o sítio ativo.²

A versatilidade dos compostos 1,2,3-triazólicos pode ser demonstrada na aplicação destes como ligantes em reações catalisadas por metais de transição (Figura 3). Shi et al., 2009, desenvolveu o emprego de triazóis como ligantes **13** para formação de complexos catiônicos de ouro [Au(I)] como sistema catalítico.⁸ Outros são aplicados como próprio catalisador **14** de reações, inserido o ouro em sua molécula.⁹

⁷ BROCKUNIER, L. L.; PARMEE, E. R.; OK, H. O.; CANDELORE, M. R.; CASCIERI, M. A.; COLWELL, L. F.; DENG, L.; FEENEY, W. P.; FORREST, M. J.; HOM, G. J.; MACINTYRE, D. E.; TOTA, L.; WYVRATT, M. J.; FISHER, M. H.; WEBER, A. E. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 10, 2111, 2000.

⁸ DUAN, H.; SENGUPTA, S.; PETERSEN, J.L.; AKHMEDOV, N.G.; SHI, X. **J. Am. Chem. Soc.** 131, 12100, 2009.

⁹ CHEN, Y.; YAN, W.; AKHMEDOV, N.G.; SHI, X. **Org. Lett.** 12, 344, 2010.

Outra aplicação relevante de compostos triazólicos trata-se do emprego destes como líquido iônico **12**, aplicação de grande interesse devido à escassez de trabalhos relacionados com essa capacidade. Então, estudos baseados na estabilidade química e usabilidade dos mesmos como meio reacional para síntese orgânica são bastante interessantes, e um exemplo de composto triazólico usado como líquido iônico está exposto na figura 3.¹⁰

Figura 3. Exemplos de compostos 1,2,3-triazólicos empregados como líquido iônico e ligante.

Além disso, é importante citá-los também como blocos estruturais utilizados como base para síntese de diversas outras moléculas mais complexas. Isso porque apresenta resistência aos diferentes tipos de condições reacionais às quais podem ser submetidos,² bem como há uma tolerância a diversos tipos de grupos funcionais gerando triazóis reativos como produto.

Outro assunto relevante tratado no trabalho consiste em compostos contendo elementos do grupo dos calcogênios, selênio e telúrio. Esses elementos apresentam características químicas semelhantes às do enxofre, contudo, um caráter metálico mais acentuado devido ao raio peso atômico. Compostos contendo tais elementos apresentam extensa aplicação como produtos finais: corantes, ligas de aço, vidro, fármacos dentre outros.¹¹

Além disso, esses compostos são importantes intermediários para a química orgânica sintética, representando uma ferramenta bastante útil para formação de ligações C-C. Isso acontece devido à alta reatividade dos compostos, com possibilidade de atuar como eletrófilos ou nucleófilos em uma

¹⁰ TSENG, M.-C.; CHENG, H.T.; SHEN, M.-J.; CHU, Y.-H. **Org. Lett.** 13, 4434, 2011.

¹¹ LENHER, V. **J. Ind. Eng. Chem.** 12, 597, 1920.

reação, além de participarem também de reações radicalares. Destacando ainda, o fato de promoverem régio-, quimio- e estereoseletividade nas reações químicas em que estão envolvidos.^{12,13}

Nesse contexto, foi possível explorar a reatividade dos compostos de selênio e telúrio através da aplicação da metodologia de acoplamento cruzado tipo Negishi, com reagentes de organozinco. Essa reação é uma valiosa ferramenta para a síntese de compostos com formação de novas ligações C-C, principalmente Csp²-Csp².¹⁴

Assim, tornou-se indispensável o detalhamento de assuntos relacionados com as diferentes metodologias passíveis de serem utilizadas para obtenção de triazóis, unidade central dos compostos obtidos. Assim como o detalhamento de trabalhos que relatam a reatividade química, e a atividade biológica de compostos triazólicos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A principal via de obtenção dos compostos 1,2,3-triazólicos é a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida (**15**) e um acetileno terminal (**16**). A metodologia clássica dessa reação, realizada em altas temperaturas, foi aprimorada através da adição do cobre como catalisador ao sistema reacional. A reação catalisada por cobre foi desenvolvida, em 2002 simultânea e independentemente por Meldal⁴ e Sharpless.¹⁵ Estudos mostram que a utilização do cobre permite a obtenção dos produtos desejados com maior rendimento, sem mistura de regioisômeros (**17**, **18**) e não requer altas temperaturas, ou seja, não favorece a degradação dos materiais de partida (Esquema 1).^{16,17}

---

¹² ENGMAN, L. **Acc. Chem. Res.**, 18, 274, 1985.

¹³ NOGUEIRA, C.W.; ZENI, G.; ROCHA, J.B.T. **Chem. Rev.** 104, 6255, 2004.

¹⁴ PHAPALE, V.B.; CÁRDENAS, D.J. **Chem. Soc. Rev.** 38, 1598, 2009.

¹⁵ V. V. ROSTOVTSEV, L. G. GREEN, V. V. FOKIN AND K. B. SHARPLESS, **Angew. Chem. Int. Ed.** 41, 2596, 2002.

¹⁶ HEIN, J.E.; FOKIN, V.V.; **Chem. Soc. Rev.** 39, 1302, 2010.

Esquema 1. Diferença entre cicloadição de Huisgen e cicloadição catalisada por cobre.

2.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS TRIAZÓLICOS

A partir de 2002, quando desenvolvida a metodologia de cicloadição catalisada por cobre, é possível verificar uma enorme variedade de trabalhos publicados abordando a síntese de compostos triazólicos.^{4,15} A versatilidade das técnicas empregadas para obtenção de compostos 1,2,3-triazólicos é imensa, sendo quase impossível citar e descrever todas elas em uma revisão bibliográfica. Portanto, nas próximas páginas serão descritos alguns exemplos mais relevantes de sínteses diferenciadas de compostos triazólicos.

2.1.1 Reações de cicloadição na ausência de solvente

A primeira publicação de maior destaque abordando reações em meios isentos de solvente data do ano de 2008.¹⁸ Nolan e Díez-González descreveram a síntese de compostos triazólicos utilizando complexos de cobre-NHC (Carbenos *N*-heterocíclicos). Aplicando a técnica elaborada, durante a otimização das condições reacionais, os autores perceberam que a reação acontecia de maneira mais suave quando realizada na ausência de solvente, quando comparadas com a utilização de água ou acetonitrila, por exemplo. Além disso, a ausência de solvente favorecia o decréscimo da carga catalítica a ser utilizada. Assim, empregando as condições reacionais consideradas

¹⁷ JLALIA, I.; MEGANEM, F.; HERSCOVICI, J.; GIRARD, C. **Molecules** 14, 528, 2009.

¹⁸ SHAO, C.; CHENG, G.; SU, D.; XU, J.; WANG, X.; HU, Y. **Adv. Synth. Catal.** 352, 1587, 2010.

Chen et al. 2010 descreveram, por sua vez, um trabalho semelhante para síntese de triazóis na ausência de solventes, da mesma forma que o anterior, a preocupação estava na economia e proteção do meio ambiente. Para esse fim, propôs a utilização de um complexo de cobre nas reações de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre (Esquema 4) para obtenção de compostos 1,2,3-triazólicos em menor tempo, com menor quantidade de catalisador de cobre e ótimos rendimentos.²⁰

Esquema 4. Reação de cicloadição catalisada por complexo de cobre sem solvente.

Em trabalho posterior,²¹ o mesmo grupo obteve também ótimos resultados utilizando um complexo de cobre um pouco mais elaborado: $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$.

2.1.2 Reações de cicloadição na ausência de catalisador metálico

Apesar da extensa exploração de reações de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre, justificada pela regioseletividade, existe também a possibilidade de realizar a reação, para obtenção dos produtos triazólicos, sem a utilização de metal.^{22,23}

Sutcliffe e colaboradores descreveram a reação 1,3-dipolar entre azidas e alquinos. Nesse caso, a reação é promovida pela tensão de ciclooctinos (**20**) utilizados como fontes da ligação tripla (Esquema 5), para síntese de triazóis sem a utilização de cobre.²³ Essa reação desperta bastante

²⁰ WANG, D.; LI, N.; ZHAO, M.; SHI, W.; MA, C.; CHEN, B. **Green Chem.** 12, 2120, 2010.

²¹ WANG, D.; ZHAO, M.; LIU, X.; CHEN, Y.; LI, N.; CHEN, B. **Org. Biomol. Chem.** 10, 229, 2012.

²² KLOSS, F.; KÖHN, U.; JAHN, B.O.; HAGER, M.D.; GÖRLS, H.; SCHUBERT, U.S. **Chem. Asian J.** 6, 2816, 2011.

²³ CARPENTER, R.D.; HAUSNER, S.H.; SUTCLIFFE, J.L. **ACS Med. Chem. Lett.** 22, 885, 2011.

interesse da comunidade científica devido a possibilidade de ocorrer em cenário biológico. A fim de comprovar a ocorrência da reação, utilizaram reagentes marcados por radioisótopos de ^{18}F .

Esquema 5. Cicloadição com ciclooctino.

Já no segundo trabalho, a intenção principal foi usar os benefícios promovidos pelo grupo trimetilsilila nas reações de cicloadição 1,3-dipolar, promovendo certa regioseletividade. Então, os autores utilizaram os trimetilsililacetilenos (**22**) substituídos para induzir a regioseletividade da reação. Nessa situação, a água foi usada como solvente tanto por motivos econômicos quanto por causa de suas propriedades químicas. No trabalho, por conseguinte, sintetizaram uma série de compostos triazólicos 1,5-dissubstituídos através da reação de cicloadição térmica, o resultado obtido foi a regiopreferência induzida pelo grupo de silício (Esquema 6).²²

Esquema 6. Reação térmica regioseletiva de cicloadição.

2.1.3 Reações de cicloadição catalisada por rutênio

Além da descoberta dos benefícios gerados pela introdução do cobre nas reações de cicloadição, outros grupos de pesquisadores encontraram também, como metal catalisador da reação em questão o rutênio. Contudo,

algumas diferenças são relevantes e devem ser observadas, por exemplo: quando sais de cobre são utilizados, o regioisômero triazólico 1,4-dissubstituído é formado. Já quando se emprega complexos de rutênio como catalisador, o regioisômero triazólico produzido é o 1,5-dissubstituído. Outra diferença importante entre as duas catálises consiste no tipo de composto acetilênico utilizado, o cobre é capaz de promover a cicloadição apenas na presença de acetilenos terminais, em contrapartida, o rutênio atua eficientemente tanto em reações com triplas terminais quanto internas, com notável regioseletividade.^{24,25,26}

Um dos trabalhos mais recentes sobre o assunto foi destinado a estudar complexos de rutênio distintos que podem ser usados como catalisadores, nesse caso específico, complexos insaturados coordenativos.²⁴ Verificaram a necessidade de um ligante para a ocorrência da reação, e testaram então fosfinas e NHC (carbenos *N*-heterocíclicos). Depois de terminado o estudo de otimização das condições reacionais, sintetizaram uma série de compostos 1,2,3-triazólicos-1,5-dissubstituídos (**25**) com altos rendimentos e baixo tempo reacional (Esquema 7).

Esquema 7. Síntese dos compostos triazólicos com catálise de rutênio.

Estudos bastante aprofundados sobre a reação de cicloadição catalisada por rutênio foram desenvolvidos por Fokin e Jia em 2008. Eles descreveram os resultados, as limitações e os mecanismos, relacionados à

²⁴ LAMBERTI, M.; FORTMAN, G.C.; POATER, A.; BROGGI, J.; SLAWIN, A.M.Z.; CAVALLO, L.; NOLAN, S.P. **Organometallics** 31, 756, 2012.

²⁵ HOU, D-R.; KUAN, T-C.; LI, Y-K.; LEE, R.; HUANG, K-W. **Tetrahedron** 66, 9415, 2010.

²⁶ BOREN, B.C.; NARAYAN, S.; RASMUSSEN, L.K.; ZHANG, L.; ZHAO, H.; LIN, Z.; JIA, G.; FOKIN, V.V. **J. Am. Chem. Soc.** 130, 8923, 2008.

reação, baseados tanto em dados experimentais quanto dados extraídos de estudos computacionais.²⁶ Assim, os autores procederam a uma investigação da atividade catalítica de uma série de complexos de rutênio, obtendo alguns resultados que chamaram a atenção. Um exemplo relevante observado foi que na presença do complexo $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$, Figura 4, facilmente obtido e estável ao ar, os produtos triazólicos 1,5-dissubstituídos foram obtidos na presença de altas temperaturas mas com alta seletividade. Nesse caso a reação tolera diversos grupos funcionais ligados à azida e ao composto acetilênico. Já no caso da utilização do $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$, Figura 4, o complexo apresentou alta atividade catalítica, sendo adequado para reações em temperatura ambiente envolvendo triplas internas e azidas arílicas.

Figura 4. Catalisadores de rutênio: $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ e $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$.

2.1.4 Reação de cicloadição em fluxo contínuo

Outra metodologia já aplicada para síntese de compostos 1,2,3-triazólicos foi a reação em fluxo contínuo, pesquisa essa elaborada por James e Bogdan (2010), que desenvolveram um procedimento para síntese de compostos macrocíclicos.²⁷ De acordo com os autores, essa consiste na primeira investigação abordando o tema, e o objetivo central do trabalho foi a síntese de compostos macrocíclicos que apresentassem semelhança estrutural com drogas já utilizadas no mercado.

Assim, com auxílio de ferramenta computacional, desenvolveram inicialmente os protótipos teóricos e em seguida, aplicaram a reação de

²⁷ BOGDAN, A.R.; JAMES, K. **Chem. Eur. J.** 16, 14506, 2010.

cicloadição catalisada por cobre em uma superfície, utilizando altas temperaturas. Ocorreu uma cicloadição intramolecular entre as duas extremidades de uma molécula (**26**), uma delas apresenta o grupo funcional azida e a outra extremidade a tripla terminal (Esquema 8). Cabe ressaltar ainda que os autores escolheram essa técnica devido aos princípios da química verde pois utilizou-se um tubo de cobre reutilizável e um solvente que não agride o meio ambiente.

Esquema 8. Cicloadição 1,3-dipolar em fluxo contínuo.

2.1.5 Reação de cicloadição promovida por microondas

Reações em microondas têm sido bastante exploradas também para síntese de compostos 1,2,3-triazólicos. Um trabalho bastante interessante, que visa a cicloadição intramolecular, foi descrito em 2009 por Taddei e colaboradores.²⁸ O alvo do trabalho foi a síntese de poliéster cíclico oligomérico (que podem atuar como peptideomiméticos) através da cicloadição intramolecular conduzida em microondas (Esquema 9). Um dado interessante que os autores descreveram é que α -azido propargil amidas (**28**) sofrem a cicloadição de Huisgen intramolecular na ausência de catalisador metálico, em acetonitrila e água sob aquecimento dielétrico de microondas.

Esquema 9. Reação de cicloadição de Huisgen promovida por microondas.

²⁸ BALDUCCI, E.; BELLUCCI, L.; PETRICCI, E.; TADDEI, M.; TAFI, A. *J. Org. Chem.* 74, 1314, 2009.

2.1.6 Síntese de triazóis promovida por ultrassom

Outra ferramenta também utilizada para síntese dos compostos 1,2,3-triazólicos é o equipamento de ultrassom. Existem muitos trabalhos descritos sobre o assunto, e aqui são citados alguns exemplos mais recentes.

Iniciando por um dos trabalhos desenvolvidos pelo próprio grupo do laboratório do professor Stefani, cujo objetivo era descrever a síntese de compostos 1,2,3-triazólicos através da cicloadição 1,3-dipolar entre azida e álcool propargílico. Nesse trabalho o emprego do ultrassom como fonte de energia permitiu a obtenção de uma série de compostos com ótimos rendimentos. A metodologia foi estendida para a síntese de compostos com dois (**33**) e três anéis triazólicos (Esquema 10), sendo que os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram entre bons e excelentes.²⁹

R e R¹ = Alquila e arila.

Esquema 10. Síntese de compostos triazólicos através de ondas ultrassônicas seguida de sua funcionalização.

Outro emprego do aparelho de ultrassom para síntese de compostos triazólicos foi descrito por um grupo chinês, que focou sua pesquisa na síntese de um derivado complexo flavônico (**35**). Após uma série de reações destinadas à otimização das reações de cicloadição, os autores verificaram que a irradiação ultrassônica acelerava, em altas taxas, a formação do composto 1,2,3-triazol.³⁰ A melhor condição encontrada foi utilizando como solvente uma mistura de *t*-BuOH/H₂O (1:1 v/v) e CuSO₄.5H₂O/ascorbato de

²⁹ STEFANI, H.; CANDUZINI, H.; MANARIN, F. **Tetrahedron Lett.** 52, 6086, 2011.

³⁰ JIANG, Y.; CHEN, X.; QU, L.; WANG, J.; YUAN, J.; CHEN, S.; LI, X.; QU, C. **Ultrasonics Sonochemistry** 18, 527, 2011.

sódio como sistema catalítico, em temperatura ambiente sob irradiação ultrassônica (Esquema 11). Dessa forma, foi possível obter dez compostos triazólicos em ótimos rendimentos.

Esquema 11. Síntese de compostos triazólicos derivados das flavonas.

Um segundo trabalho de Stefani e colaboradores abordando a utilização de banho ultrassônico consistiu na funcionalização de 1,3-dioxin-4-onas (Esquema 12).³¹

Esquema 12. Funcionalização das 1,3-dioxin-4-onas, seguida da formação do triazol.

³¹ STEFANI, H.; VIEIRA, A.S.; AMARAL, F.Z.J.; COOPER, L. *Tetrahedron Lett.* 52, 4256, 2011.

Isso foi possível via reações de acoplamento de Sonogashira seguida da desproteção da tripla com silício (**37**), a fim de realizar subsequente reação de cicloadição 1,3-dipolar, para síntese dos triazóis (**38**). Os compostos triazólicos foram obtidos com bons rendimentos empregando condições reacionais suaves e irradiação ultrassônica.

2.1.7 Selenotriazóis

A característica reativa dos compostos de selênio atraiu a atenção do grupo de pesquisa de Braga e Alves (2011), cujo trabalho foi voltado para síntese de diferentes compostos considerados intermediários já que há a possibilidade de serem submetidos à diferentes tipos de reações.³²

Os autores descreveram inicialmente, a síntese de selenetos de aril-azidas (**40**), com bons rendimentos, utilizando nitrito de isopentila e azida de trimetilsilila. Em seguida, foram submetidas a condições reacionais de cicloadição catalisada por cobre. Essa foi considerada a primeira reação relatada sob catálise de cobre para obtenção de selenotriazóis (**41**), na presença de alquinos variados para obtenção de uma série de compostos 1,2,3-triazólicos (Esquema 13). E por fim, a funcionalização dos compostos foi realizada com êxito através do acoplamento de Sonogashira em compostos iodados.

Esquema 13. Síntese dos selenotriazóis catalisada por cobre.

³² DEOBALD, A.M.; CAMARGO, L.R.S.; HORNER, M.; RODRIGUES, O.E.D; ALVES, D.; BRAGA, A.L. **Synthesis** 15, 2397, 2011.

Apesar de o grupo anterior ter sido o primeiro a sintetizar selenotriazóis através da cicloadição catalisada por cobre, outras referências mais antigas, citam a síntese de selenotriazóis por diferentes rotas. Como por exemplo, Tiecco, 2003, que descreveu a síntese de compostos triazólicos (**43**) a partir de seleno-azidas (**42**) com dimetilenodicarboxilato em tolueno, em refluxo por 43 horas (Esquema 14).³³ Um segundo grupo, utilizou a cicloadição em éter por 2 dias em temperatura ambiente, obtendo mistura de regioisômeros (**46**, **47**) (Esquema 15).³⁴

Esquema 14. Síntese de selenotriazóis.

Esquema 15. Síntese de mistura de regioisômeros de selenotriazóis.

2.2 REATIVIDADE DOS COMPOSTOS TRIAZÓLICOS

A próxima seção foi destinada à exposição de alguns trabalhos que estudaram a reatividade dos triazóis, aproveitando a característica reativa dos grupos funcionais presentes nas moléculas.

A referência mais antiga presente nessa revisão data de 2004, quando Buchwald e colaboradores publicaram a funcionalização do átomo de

³³ TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; SANTI, C.; TOMASSINI, C.; MARINI, F.; BAGNOLI, L.; TEMPERINI, A. **Angew. Chem. Int. Ed.** 42, 3131, 2003.

³⁴ BACK, T.G.; BETHELL, R.J.; PARVEZ, M.; TAYLOR, J.A.; WEHRLI, D. **J. Org. Chem.** 64, 7426, 1999.

nitrogênio nas diferentes moléculas: pirrol, pirazol, indazol, imidazol e triazol.³⁵ Considerando os compostos triazólicos, a abordagem feita pelos autores descreveu reações que se aplicam tanto à compostos 1,2,4- quanto a 1,2,3-triazóis. A pesquisa consistiu na arilação do nitrogênio, empregando iodetos (**48**) ou brometos arílicos, por catálise de cobre na presença de uma diamina como ligante, obtendo rendimentos entre 67% e 93% (Esquema 16).

Esquema 16. Reação de arilação de triazóis catalisada por cobre.

Fokin e colaboradores desenvolveram uma série de trabalhos relacionados com a reatividade de triazóis. Os autores exploram a utilização dos compostos triazólicos para a obtenção de carbenos azavinil de ródio reativos.^{36,37,38}

A ciclopropanação foi uma das reações estudadas pelo grupo mencionado, que desenvolveu uma metodologia inédita e eficaz através da catálise assimétrica de ródio. No trabalho foi usado como material de partida o precursor do intermediário reativo os compostos N-sulfonil-1,2,3-triazóis (**50**), assim como nas próximas referências citadas.³⁹ A reação das olefinas (**51**) com os intermediários azavinilcarbenos acontece de forma simples e eficiente e por isso é bastante utilizado. Um exemplo importante consiste na obtenção de

³⁵ ANTILLA, J.C.; BASKIN, J.M.; BARDER, T.E.; BUCHWALD, S.L. *J. Org. Chem.* 69, 5578, 2004.

³⁶ GRIMSTER, N.; ZHANG, L.; FOKIN, V.V. *J. Am. Chem. Soc.* 132, 2510, 2010.

³⁷ CHUPRAKOV, S.; MALIK, J.A.; ZIBINSKY, M.; FOKIN, V.V. *J. Am. Chem. Soc.* 133, 10352, 2011.

³⁸ SELANDER, N.; FOKIN, V.V. *J. Am. Chem. Soc.* 134, 24777, 2012.

³⁹ CHUPRAKOV, S.; KWOK, S.W.; ZHANG, L.; LERCHER, L.; FOKIN, V.V. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 18034, 2009.

ciclopropanocarboxaldeídos e N-sulfonil homoaminociclopropanos (**52**) (Esquema 17).

Esquema 17. Síntese de N-sulfonil aminociclopropanos.

Em 2010, foi publicado outro trabalho semelhante ao anterior, que consistiu em submeter o triazol **53** a uma reação de sulfonilação, *in situ*, na presença de uma base piridínica com o anidrido trifílico (Esquema 18). Resultando em carbenos azavinil N-trifílico (**54**) com ótima reatividade diante de olefinas, produzindo através destes, ciclopropanos e 1,2-diidropirróis com excelente enantio e diastereoseletividade.³⁶

R = Arila, heteroarila e alquila.

Esquema 18. Esquema reacional para a síntese do complexo de carbeno reativo.

É possível verificar a eficiência da reação através do esquema 19, que demonstra a possibilidade de usar diferentes olefinas (**58**) com a finalidade de obter uma variedade de compostos ao final do trabalho, assim, o 1,2,3-triazol é usado como precursor dos compostos de carbeno azavinílicos. Sendo estes utilizados eficientemente para a introdução de grupos amino e aldeído em moléculas orgânicas.³⁶

Esquema 19. Compostos sintetizados com diferentes olefinas.

O trabalho seguinte, do mesmo grupo, deu continuidade às reações de sulfonilação, com a finalidade de formar compostos de azavinil carbenos (**61**).³⁷ O objetivo consistiu em obter uma variedade de N-sulfonilaminas através da inserção intermolecular C-H de carbenos azavinílicos, derivados de 1-sulfonil-1,2,3-triazóis (**60**), catalisado por carboxilatos quirais de Rh(II), em alcanos inativos (Esquema 20). Ocorre então, uma funcionalização assimétrica de alcanos inativos gerando uma variedade de sulfonaminas β-quirais (**63**).

Esquema 20. Obtenção das sulfonilaminas.

Prosseguindo com a revisão dos trabalhos mostrando a utilização dos compostos N-sulfonil-1,2,3-triazólicos, Fokin e Selander desenvolveram uma pesquisa direcionada para a síntese de sulfonilamidinas (**69**).³⁸ Partindo dos compostos triazólicos (**66**) e utilizando carboxilatos de Rh(II) quirais, foi possível obter os intermediários de ródio azavinil carbenos (**68**) susceptíveis a ocorrência de uma transferência assimétrica do oxigênio do átomo de enxofre para o átomo de carbono (Esquema 21). A reação acontece em condições reacionais suaves, com procedimento fácil e simples, altos rendimentos e excelente enantioseletividade.

Esquema 21. Formação seletiva das sulfonilamidinas.

Outro alvo das pesquisas elaborados pelo grupo de Fokin foi a transanelação de 1,2,3-triazóis com nitrilas (Esquema 22), uma rota de síntese eficiente para compostos imidazólicos (72). Essa reação também explora a reatividade dos diazovinil carbenos sintetizados a partir dos compostos triazólicos sulfonilados (70).³⁹

Esquema 22. Transanelação dos triazóis com nitrilas.

Zibinsky e Fokin, 2011, por sua vez, estenderam a metodologia da utilização de compostos azavinil carbenos para triazóis desprovido do grupo sulfonila, ou seja, com um carbono ligado ao nitrogênio e não mais o enxofre.⁴⁰ Logo, descreveram os primeiros exemplos de reações catalisadas por ródio (II) a partir de 1,2,3-triazóis (Esquema 23) e ainda demonstraram que um grupo heterocíclico eletrodeficiente ligado ao nitrogênio do anel 1,2,3-triazólico (73)

⁴⁰ ZIBINSKY, M.; FOKIN, V.V. **Org. Lett.** 13, 4870, 2011.

facilita a formação do intermediário de carbeno (**75**). Essa técnica é considerada significativa devido à promoção da síntese de aminas secundárias.

Esquema 23. Funcionalização catalisada por Rh(II) de 1,2,3-triazóis sem grupo sulfonil.

Uma abordagem diferente da funcionalização dos triazóis foi feita pelo grupo de pesquisa de Behbehani (2011).⁴¹ O trabalho descreve a ciclização intramolecular entre os substituintes dos carbonos 4 e 5 de compostos triazólicos (**79**), em condições de aquecimento em DMF com acetato de sódio anidro. A ciclização acontece, com ótimos rendimentos, entre um grupo carbonílico e uma amida, esta última é obtida através da reação entre a amina respectiva (**78**) e o ácido *p*-nitrofenilacético ou cianoacético na presença de anidrido acético, em microondas (Esquema 24).

Esquema 24. Ciclização intramolecular em triazóis.

⁴¹ IBRAHIM, H.M.; BEHBEHANI, H.; MAKHSEED, S.; ELNAGDI, M.H. **Molecules** 16, 3723, 2011.

Em 2010, um trabalho bastante interessante foi publicado sobre a propargilação de compostos 1,2,3-triazólicos.⁴² Após a investigação de uma série de ácidos de Lewis, os autores verificaram que o cloreto de ferro (III) seria o melhor promotor da reação em foco. Então, exploraram a capacidade de ativação de ligações C-O exercida pelo Fe(III) visando a síntese de uma variedade de compostos: 19 exemplos de propargil-1,2,3-triazóis (**83**) e 8 exemplos de 1,1-bistriazóis (**84**). A reação de propargilação catalisada por ferro (Esquema 25) funciona de forma eficiente tanto para triplas internas quanto para tripas terminais, e alguns produtos obtidos a partir dessa reação foram então submetidos a outro procedimento para obtenção dos bistriazóis (Esquema 26).

Esquema 25. Síntese de propargil-1,2,3-triazóis.

Esquema 26. Síntese de 1,1-bistriazóis.

A reatividade de triazóis também foi averiguada através da reação de transanelação de N-tosil-1,2,3-triazóis (**85**) com alquinos terminais, gerando anéis pirrólicos 1,2,4-trissubstituídos (**87**) (Esquema 27).⁴³ Chattopadhyay e Gevorgyan (2011) exploraram essa reação e desenvolveram um sistema

⁴² YAN, W.; WANG, Q.; CHEN, Y.; PETERSEN, J.L.; SHI, X. **Org. Lett.** 12, 3308, 2010.

⁴³ CHATTOPADHYAY, B.; GEVORGYAN, V. **Org. Lett.** 13, 3746, 2011.

catalítico de ródio e prata. O sistema empregado é muito eficiente com arilacetilenos ricos em elétrons e tolera uma diversidade de substituintes. Os produtos foram obtidos pelos autores com rendimentos que variam de bons a excelentes.

Esquema 27. Reação de transanelação entre triazóis e triplas terminais.

Ainda se tratando de reatividade de compostos triazólicos, Bielawsky e colaboradores (2011) estudaram a aplicação desses compostos como grupos protetores.⁴⁴ Os autores desenvolveram um estudo que mostra a possibilidade de ocorrer a cicloreversão 1,3-dipolar de 1,2,3-triazóis. Compostos 1,2,3-triazólicos, considerados altamente inertes, podem ser desfeitos quando incorporados em sua estrutura o polimetilacrilato (PMA), capaz de deixar o triazol (**88**) susceptível à cicloreversão induzida pelo ultrassom (Esquema 28). O resultado da reversão é o alquino (**90**) e a azida (**89**) respectivos, que se submetidos a novas condições de cicloadição formam o triazol novamente.

Esquema 28. Cicloreversão 1,3-dipolar.

Laleu e Lautens (2008), por sua vez, descreveram a síntese de anéis policíclicos de 1,2,3- e 1,2,4-triazóis (**93**), em reação catalisada por paládio. Para isso, ocorre a formação de uma ligação alquil-aril e aril-heteroaril

⁴⁴ BRANTLEY, J.N.; WIGGINS, K.M.; BIELAWSKI, C.W. **Science** 333, 1606, 2011.

sucessivamente através da ativação de ligações C-H (Esquema 29). É preciso ressaltar ainda que a reação apresenta uma grande tolerância a diversos grupos funcionais e geram produtos susceptíveis a novas funcionalizações.⁴⁵

Esquema 29. Funcionalização de 1,2,3-triazóis através da anelação catalisada por paládio.

A funcionalização direta de 1,2,3-triazóis (**94**), de ligações C-H, foi ainda explorada através da alquenação via acoplamento desidrogenativo de alquenos terminais (**95**), gerando compostos 1,4,5-trissubstituídos-1*H*-1,2,3-triazóis (**96**).⁴⁶ Os autores empregaram como catalisador Pd(OAc)_2 e como aditivo Cu(OAc)_2 , na presença de oxigênio e obtiveram produtos com rendimentos de razoável a excelentes com alta régio- e estereoseletividade (Esquema 30). Uma limitação foi encontrada quando utilizaram alquenos pouco reativos, situação na qual acontece a formação de homoacoplamento como subproduto.

Esquema 30. Reação de alquenação de triazóis.

A catálise de paládio foi abordada também em reações de funcionalização de triazóis com reações de Heck (Esquema 31) e reações de arilação direta (Esquema 32). Lautens e colaboradores (2012) desenvolveram

⁴⁵ LALEU, B.; LAUTENS, M. *J. Org. Chem.* 73, 9164, 2008.

⁴⁶ JIANG, H.; FENG, Z.; WANG, A.; LIU, X.; CHEN, Z. *Eur. J. Org. Chem.* 1227, 2010.

um trabalho voltado para a síntese de compostos policíclicos contendo o anel triazólico fundido.⁴⁷ Inicialmente os autores procederam a cicloadição catalisada por cobre, em seguida, exploraram a reatividade do composto formado. É importante ressaltar que para a reação de arilação a temperatura escolhida foi de 130 °C porque em temperaturas maiores ocorre degradação do produto, em contrapartida, temperaturas baixas propiciam pouca conversão.

Esquema 31. Reação de Heck para funcionalização de triazóis.

$\text{R} = p\text{-OMe}, p\text{-t-Bu}, m\text{-OMe}, \text{H}, m\text{-CF}_3, o\text{-Cl}$

Esquema 32. Reação de arilação direta para funcionalização de triazóis.

A arilação direta de compostos triazólicos também foi tema do trabalho de Panteleev (2010), nesse trabalho eles descrevem a funcionalização da ligação C-H via reações catalisadas por paládio simultaneamente à síntese dos compostos triazólicos (Esquema 33).⁴⁸ A proposta do grupo foi desenvolver uma metodologia “one pot” para obtenção de produtos que despertam bastante interesse devido à sua estrutura heterocíclica com policiclos (**102**).

⁴⁷ SCHULMAN, J.M.; FRIEDMAN, A.A.; PANTELEEV, J.; LAUTENS, M. **Chem. Commun.** 48, 55, 2012.

⁴⁸ PANTELEEV, J.; GEYER, K.; AGUILAR-AGUILAR, A.; WANG, L.; LAUTENS, M. **Org.Lett.** 12, 5092, 2010.

Esquema 33. Reação “one pot”: Cicloadição e arilação direta.

Mais um trabalho, semelhante ao anterior, foi encontrado com a arilação como forma de funcionalização dos triazóis, os autores descreveram a arilação direta desidrogenativa intramolecular catalisada por paládio.⁴⁹

Fiandanese, e seus colaboradores, por sua vez, publicaram um trabalho também com arilação direta.⁵⁰ A fase inicial do trabalho consiste na síntese de etinil 1,2,3-triazol, fundido a diidroisoquinolina (**105**). Para concretizar a proposta do trabalho emprega-se uma simples reação de cicloadição, seguida de reações de acoplamento e ciclização intramolecular por arilação direta de ligação C-H (Esquema 34).

Esquema 34. Arilação direta e síntese de bistriazóis.

⁴⁹ ACKERMAN, L.; JEYACHANDRAN, R.; POTUKUCHI, H.K.; NOVÁK, P.; BUTTNER, L. **Org. Lett.** 12, 2056, 2010.

⁵⁰ FIANDANESE, V.; MAURANTONIO, S.; PUNZI, A.; RAFASCHIERI, G.G. **Org. Biomol. Chem.** 10, 1186, 2012.

2.3 ATIVIDADE BIOLÓGICA DE COMPOSTOS TRIAZÓLICOS

Trabalhos referentes à síntese de diferentes 1,2,3-triazóis seguida dos experimentos relacionados com os testes das respectivas atividades biológicas são bastante comuns na literatura. Esse campo é bastante explorado devido à facilidade de obtenção dos compostos em reações de cicloadição com azidas e alquinos, materiais de partida estes que apresentam relativa estabilidade quando submetidos a uma variedade de condições reacionais (oxigênio, calor, água, outros solventes).¹

A unidade triazólica desperta bastante interesse, quando consideramos compostos biologicamente ativos, devido principalmente, à sua resistência a degradação metabólica. E também devido à presença de três átomos de nitrogênio em sua estrutura o que permite a formação de ligações de hidrogênio, interações intermoleculares importantes para a ligação molécula/receptor. Além disso, sua solubilidade em meio aquoso é favorecida também pela presença dos átomos de nitrogênio e pelas ligações de hidrogênio.⁵¹

Inúmeras atividades biológicas para compostos triazólicos já foram descritas, uma infinidade de compostos distintos, com uma diversidade de aplicabilidade na química medicinal. A maioria das publicações encontradas são referentes a estudos de drogas antineoplásicas e drogas anti-retrovirais, no entanto, encontramos também uma gama de trabalhos descrevendo atividades antimicrobianas, antifúngicas e antiprotzoárias, dentre outras.¹

É relevante iniciar a série de trabalhos revisados com um exemplo notável, desenvolvido por Lili Ou e colaboradores que sintetizaram uma biblioteca contendo 60 diferentes triazóis (**109**), variando os alquinos (**108**) e as

---

⁵¹ DALVIE, D.K.; KALGUTKAR, A.S.; KHOJASTEH-BAKHT, S.S. OBACH, R.S.; O'DONNELL, J.P. **Chem. Res. Toxicol.** 5, 269, 2002.

azidas (**107**) utilizadas (Esquema 35).⁵² Após a etapa química do trabalho, realizaram a avaliação citotóxica *in vitro*, das moléculas obtidas, com quatro diferentes linhagens celulares humanas, e obtiveram pelo menos três compostos com ótima atividade inibidora das linhagens de células tumorais. Em seguida, fizeram um estudo computacional das estruturas para confirmar a capacidade inibidora.

Esquema 35. Síntese da biblioteca de 60 diferentes triazóis.

Genazzani e colaboradores (2006) direcionou sua pesquisa para síntese de análogos de composto já existente, Resveratrol (**110**) (Figura 5), cuja atividade biológica foi descrita anteriormente.⁵³ Para a síntese dos compostos triazólicos utilizaram a metodologia tradicional para reações de cicloadição 1,3-dipolar, com sulfato de cobre catalítico e ascorbato de sódio, também catalítico, e como solvente uma mistura de *t*-butanol e água (1:1). Então, variando as estruturas das azidas e dos compostos acetilênicos, obtiveram 72 exemplos de análogos com potencial atividade antitumoral.

Figura 5. Estrutura do Resveratrol e dos análogos sintetizados.

⁵² OU, L.; HAN, S.; DING, W.; JIA, P.; YANG, B.; MEDINA-FRANCO, J.L.; GIULIANOTTI, M.A.; CHEN, J.Z.; YU, Y. **Mol. Divers.** 15, 927, 2011.

⁵³ PAGLIAI, F.; PIRALI, T.; GROSSO, E.D.; BRISCO, R.D.; TRON, G.C.; SORBA, G.; GENAZZANI, A.A. **J. Med. Chem.** 49, 467, 2006.

McNult e colaboradores realizaram estudo de síntese de compostos que podem ser utilizados no tratamento específico de câncer de mama. Partindo de uma reação aldólica inicial de um derivado de fenilacetato com aldeídos aromáticos.⁵⁴ Na figura 6 existem alguns exemplos de compostos obtidos (**112-117**) e testados como inibidores seletivos da aromatase (CYP 450 19 A1).

Figura 6. Compostos triazólicos com atividade contra tumor de mama.

Tratamentos alternativos para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) são alvos frequentes de pesquisas na síntese orgânica. Rodrigues e colaboradores (2009) e Kaye e colaboradores (2010) desenvolveram trabalhos, independentemente, com síntese de triazóis através da cicloadição 1,3-dipolar entre alquinos e azidas. Os resultados obtidos pelos dois grupos são otimistas e estimulam ainda mais o desenvolvimento de estudos neste sentido.^{55,56}

⁵⁴ MCNULTY, J.; NAIR, J.J.; VURGUN, N.; DIFRANCESCO, B.R.; BROWN, C.E.; TSOI, B.; CRANKSHAW, D.J.; HOLLOWAY, A.C. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 22, 718, 2012.

⁵⁵ OLOMOLA, T.O.; KLEIN, R.; LOBB, K.A.; SAYED, Y.; KAYE, P.T. **Tetrahedron Lett.** 52, 6325, 2010.

⁵⁶ SILVA, F.C.; SOUZA, M.C.; FRUGULHETTI, I.I.; CASTRO, H.C.; SOUZA, S.L.; SOUZA, T.M.; RODRIGUES, D.O.; SOUZA, A.M.T.; ABREU, P.A.; PASSAMANI, F.; RODRIGUES, C.R.; FERREIRA, V.F. **Eur. J. Med. Chem.** 44, 373, 2009.

A atividade antiprotozoária, também alvo de pesquisas, foi testada para uma variedade de triazóis ligados a oxazóis pelo grupo de pesquisa de Tasdemir (2012).⁵⁷ Partindo de oxazóis-azidas (**118**), obteve-se os triazóis (**119**) após manter os materiais de partida sob refluxo em benzeno por alguns dias (Esquema 36). A atividade biológica foi avaliada comparando com padrões previamente estabelecidos. E todos os compostos avaliados demonstraram atividade contra todos os parasitas testados, porém, com diferentes potências. O grupo avaliou também a citotoxicidade dos compostos contra células L6 (Células de primeira linhagem provenientes de mioblastos esqueléticos de ratos) e obtiveram baixa ou nenhuma toxicidade para todos eles.

Esquema 36. Síntese dos compostos 1,2,3-triazólicos com atividade antiprotozoária.

Baltas e colaboradores (2011) desenvolveram uma pesquisa direcionada para a síntese de compostos antituberculosos (Esquema 37).⁵⁸ Sintetizaram uma série de compostos triazólicos e avaliaram *in vitro* a inibição da enzima InhA, uma enol redutase essencial para a síntese do ácido micólico do *Mycobacterium tuberculosis*. Os α -cetotriazóis (**121**) sem cloro em sua estrutura apresentaram uma fraca atividade, e através de inúmeros testes verificaram que o cloro é indispensável para o reconhecimento da molécula pela enzima. Além disso, a introdução de cadeias mais lipofílicas aumenta a afinidade do composto pela enzima. Assim, uma diversidade de compostos

⁵⁷ DÜRÜST, Y.; KARAKUS, H.; KAISE, M.; TASDEMIR, D. **Eur. J. Med. Chem.** 48, 296, 2012.

⁵⁸ MENENDEZ, C.; GAU, S.; LHERBET, C.; RODRIGUEZ, F.; INARD, C.; PASCA, M.R.; BALTAS. **Eur. J. Med. Chem.** 46, 5524, 2011.

1,2,3-triazólicos forneceram boas possibilidades para o tratamento da tuberculose.

Esquema 37. Compostos triazólicos sintetizados para testes contra tuberculose.

Existem estudos referentes, também, a atividades antibacterianas e antifúngicas dos triazóis, como exemplo relevante, é possível ressaltar, compostos triazólicos (**122**) fundidos á uma unidade benzodiazepínica como foco, desenvolvidos pelo grupo de Chandrasekhar (2011).⁵⁹ Após a síntese de uma variedade de estruturas triazólicas através de reações de cicloadição intramolecular 1,3-dipolar (Esquema 38), avaliaram por meio de testes preliminares atividades antibacterianas e antifúngicas e verificaram que quatro dos compostos sintetizados apresentavam atividade moderada, e um deles apresenta elevada potência e um amplo espectro de ação.

Esquema 38. Reação de cicloadição 1,3-dipolar intramolecular.

Uma aplicação diferenciada dos compostos triazólicos foi explorada pelo grupo de Gaur Manoj (2012). Em seu trabalho, o autor desenvolveu a síntese de compostos biaril-bis(1,2,3-triazólicos) (**124**) obtidos através da cicloadição de bisazidas (**123**), sintetizadas a partir de suas respectivas

⁵⁹ CHANDRASEKHAR, S.; SEENAIHAH, M.; KUMAR, A.; REDDY, C.R.; MAMIDYALA, S.K.; KUMAR, C.G.; BALASUBRAMANIAN, S. *Tetrahedron Lett.* 52, 806, 2011.

aminas, e compostos acetilênicos (Esquema 39).⁶⁰ Os compostos foram avaliados contra três cepas de fungos patógenos de plantas presentes no solo e desempenharam atividade inibidora de crescimento fúngico que variam entre moderadas e boas.

Esquema 39. Síntese dos compostos biarilbis(1,2,3-triazólicos).

⁶⁰ GAUR, M.; GOEL, M.; SRIDHAR, L.; ASHOK, T.D.A.; PRABHAKAR, S.; DUREJA, P.; RAGHUNATHAN, P. ESWARAN. S.V. **Monatsh. Chem.** 143, 283, 2012.

Objetivo

3. OBJETIVOS

O trabalho foi desenvolvido com o objetivo, inicialmente, de realizar a síntese de compostos 4-organocalcogenoil-1*H*-1,2,3-triazólicos através de reações de cicloadição catalisada por sais de cobre. Para isso, compostos de telúrio e selênio-acetilênicos sililados foram empregados, os quais sofrem desproteção para subsequente cicloadição com a azida orgânica. Gerando então os compostos triazólicos almejados com bons rendimentos.

Esquema 40. Reação de cicloadição catalisada por cobre para obtenção de 4-organocalcogenoil-1*H*-1,2,3-triazóis.

Em seguida, aproveitando a reatividade ocasionada pelos átomos de selênio e telúrio, foi possível obter a funcionalização da posição quatro do anel triazólico. Deste modo, alguns compostos triazólicos obtidos na primeira parte do trabalho foram submetidos à reações de acoplamento do tipo Negishi catalisada por sais de níquel, participando das mesmas como eletrófilo, formando compostos triazólicos diferenciados em bons rendimentos.

Esquema 41. Reação de acoplamento tipo Negishi aplicada para a funcionalização dos compostos triazólicos obtidos.

Materiais e Métodos

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

4.1.1 Solventes e Reagentes

Os solventes utilizados foram purificados e secos conforme PERRIN, ARMAREGO, (1980).⁶¹ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando benzofenona e destilado antes do uso. Metanol foi refluxado sob magnésio/iodo e em seguida destilado para remoção da água e armazenado sob peneira molecular 4A.

As placas de cromatografia em camada delgada de sílica gel UV₂₅₄ (0,20 mm), foram obtidas comercialmente (Merck, TLC sílica gel F₂₅₄). Para o método de revelação dos produtos obtidos, foi utilizado cuba contendo iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina. Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

Soluções saturadas de cloreto de amônio, bicarbonato de sódio e cloreto de sódio foram utilizadas para extração de diversos produtos.

A concentração do reagente de alquil-lítio foi determinada através de titulação do mesmo com isopropanol, utilizando-se 1,10-fenantrolina como indicador.⁶²

---

⁶¹ PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**, Pergamon Press, Oxford, 1980.

⁶² WATSON, S. C.; EASTHAM, J. F. **J. Organomet. Chem.**, 9, 165, 1967.

4.1.2 Equipamentos

A técnica da cromatografia em fase gasosa foi empregada tanto para o acompanhamento das reações como na verificação da pureza de alguns compostos, para isso, um cromatógrafo gasoso Hewlett Packard (GC-HP 6890), equipado com uma coluna HP-5 (Crosslinked PH ME Siloxano – 30m x 0,32 mm x 0,25 μ m), foi utilizado para esse fim, com fase móvel de N_2 e detecção por ionização de chama.

Os resultados de infravermelho foram obtidos através do seguinte equipamento: Varian 3100 FT-IR (Excalibur Series).

Os espectros de massa foram obtidos por um espectrômetro 70 eV da Shimadzu CG-MS-QP5050A, com injeção direta.

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em um equipamento Bruker DPX-300. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizados como padrão interno para os espectros de RMN ^1H), e $CDCl_3$ para espectros de RMN ^{13}C . Entre parêntese estão dispostas informações referentes á multiplicidade dos picos (*s* = singleto, *d* = duplete, *t* = tripleto, *q* = quarteto, *quint* = quinteto, *sext* = sexteto, *m* = multiplete, *dd* = duplo duplete, *dt* = duplo tripleto, *td* = triplo duplete). A dedução do número de hidrogênios foi realizada através da integração relativa e a constante de acoplamento (*J*) expressa em Hertz (Hz). Espectro de RMN de ^{77}Se foi obtido em espectrômetro Bruker DPX 300 MHz. O deslocamento químico está relacionado em parte por milhão (ppm) em relação ao disseleneto de difenila como padrão interno (δ)= 414,0 ppm.

Os valores de ponto de fusão foram determinados em aparelho Büchi B-545, não aferido.

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados: Rota-evaporadores Büchi R 210 e R 205; Linha de vácuo equipada com uma

bomba de alto-vácuo Boc Edwards modelo RV8 Rotary Vane e modelo 5 de dois estágios.

As reações em ultrassom foram feitas utilizando o seguinte equipamento: Branson Ultrasonic Cleaner 3510R-DTH.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Síntese do bromo fenilcalcogeneto

Em um balão de três bocas, 125 mL, previamente flambado, munido com um funil de adição, e sob fluxo de nitrogênio $X = \text{Se}, \text{Te}$ adicionou-se uma solução de dicalcogeneto de difenila (4 mmol) em THF (20 mL). A solução foi resfriada a 0 °C para a lenta adição de uma solução de Br_2 (0,620 g, 8 mmol) em benzeno ou THF (4 mL) através do funil de adição. Após a completa adição da solução de Br_2 permitiu-se que a mistura reacional chegasse a temperatura ambiente, permanecendo sob agitação magnética vigorosa por aproximadamente 30 minutos. O seleneto é passível de isolamento, realizado quando se retirou a solução formada do sistema, e transferiu-a para um balão destinado à evaporação do solvente sob vácuo. Obteve-se um rendimento final de 93%, na forma de um sólido cristalino de coloração roxa. Já o telureto é instável e não passível de isolamento, por isso, após os 30 minutos de reação, a solução é transferida via cânula para o outro balão contendo outro intermediário reativo.

4.2.2 Síntese do fenilcalcogeneto acetilênico (1a, 4b)

Em um balão de 50 mL, duas bocas, previamente flambado e sob fluxo de nitrogênio adicionou-se uma solução de etiniltrimetilsilano (1.41 mL, 10 mmol) em THF (15 mL). A solução foi resfriada a -78 °C para a seguinte adição gota a gota de $n\text{BuLi}$ (4.37 mL, 10 mmol, 2.28 mol/L). A solução foi mantida a

essa temperatura por uma hora. Então, PhXBr (10 mmol) foi transferido lentamente ao balão (PhSeBr através de seringa diluído em THF e PhTeBr via cânula do balão onde foi previamente gerado) depois permitiu-se que atingisse à temperatura ambiente, mantendo a agitação por aproximadamente duas horas nessa mesma temperatura. A mistura reacional foi diluída em acetato de etila e lavada com água e solução saturada de cloreto de amônio, a fase orgânica foi recolhida, seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo reacional foi impregnado em sílica e submetido à cromatografia de coluna utilizando sílica *flash* e hexano como solvente de eluição.

Trimetil(fenilseleniletinil)silano (1a)

O produto foi obtido como um óleo amarelo com 87% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,45-7,48 (m, 2H); 7,19-7,28 (m, 3H); 0,20 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 129,5 (2C); 128,8 (2C); 128,4; 127,0; 111,6; 84,4; 0,0 (3C). IV (cm⁻¹, Solução em acetato de etila): 1584, 865, 768, 745, 693.

Trimetil(feniltelaniletinil)silano (4b)

O produto foi obtido como um óleo amarelo com 58% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,66-7,69 (m, 2H); 7,24-7,27 (m, 3H); 0,24 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 134,8 (2C); 129,6 (2C); 127,7; 124,4; 112,6; 64,2; 0,0 (3C). IV (cm⁻¹, Solução em acetato de etila): 861, 854, 764, 727, 697.

4.2.3 Síntese dos butilcalcogenetos acetilênicos (1b,4a)

Em um balão de 50 mL, duas bocas, previamente flambado e sob fluxo de nitrogênio adicionou-se uma solução de etiniltrimetilsilano (1,4 mL, 10 mmol) em THF (15 mL). A solução foi resfriada a -78 °C para a seguinte adição gota a gota de *n*BuLi (4.37 mL, 10 mmol, 2.28 mol/L). A solução foi mantida a essa temperatura por uma hora com agitação vigorosa. Em seguida, adicionou-se o calcogênio elementar (10 mmol) e permitiu-se que a reação alcançasse a temperatura ambiente, deixando sob agitação até que visualizasse o consumo do Te⁰ ou do Se⁰, aproximadamente 2 horas. No próximo passo, adicionou-se o brometo de butila (1,07 mL, 10 mmol) lentamente, e a reação foi mantida a essa temperatura e sob agitação *overnight*. A mistura reacional foi diluída em acetato de etila e lavada com água e solução saturada de cloreto de amônio, a fase orgânica foi recolhida, seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo reacional foi impregnado em sílica e submetido à cromatografia de coluna utilizando sílica *flash* e hexano como solvente de eluição.

(Butilseleniletinil)trimetilsilano (1b)

O produto foi obtido como um óleo amarelo com 81% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 2,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,62 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,27 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 0,00 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 107,2; 86,4; 31,9; 29,0; 22,4; 13,4; 0,0(3C). HRMS calculado para C₉H₁₈SeSi 234.0343. Encontrado: 234.0343. IV (cm⁻¹, Solução em acetato de etila): 1748, 865, 850, 768, 704.

(Butiltelaniletinil)trimetilsilano (4a)

O produto foi obtido como um óleo amarelo com 66% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 2,65 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz); 1,69 (quint, 2H, *J* = 7,4 Hz); 1,26 (sext, 2H, *J* = 7,4 Hz); 0,77 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz); 0,00 (s, 9H). RMN ¹³C

(CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 121,0; 61,9; 33,2; 24,4; 13,2; 9,5; 0,02 (3C). IV (cm⁻¹, Solução em acetato de etila): 861, 850, 764, 731.

4.2.4 Reação de cicloadição entre azidas e alquinos catalisada por cobre: Síntese dos selenetos triazólicos

Em um balão de 50 mL, duas bocas, previamente flambado e sob fluxo de nitrogênio adicionou-se Cu(OAc)₂ (10 mol%, 9 mg), THF (4 mL), azida (0,55 mmol) dissolvida em THF, butil e fenilseleneto acetilênico (0,5 mmol) também dissolvido em THF, previamente preparado, ascorbato de sódio (49,5 mg, 0,5 eq.) e, por último, TBAF (0,6 mL, 0,6 mmol – solução 1 mol/L). O sistema foi mantido a 50 °C até que se observasse o consumo do material de partida através de análises de TLC para acompanhamento da reação. A mistura foi diluída em acetato de etila e lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi recolhida, seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo reacional foi submetido à cromatografia de coluna em sílica gel, utilizando hexano/acetato (10-20%) como solvente de eluição.

1-Benzil-4-(fenilselenil)-1*H*-1,2,3-triazol (3a)

O produto foi obtido como um sólido branco com 80% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,55 (s, 1H); 7,40-7,43 (m, 2H); 7,35-7,37 (m, 3H); 7,24-7,27 (m, 3H); 7,19-7,21 (m, 2H); 5,52 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 134,2; 132,6; 131,4 (2C); 130,6; 129,3 (2C); 129,2 (2C); 128,9; 128,5; 128,1 (2C); 127,2; 54,3. RMN ⁷⁷Se (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 226,1. P.f.: 73,0-73,6 °C.

HRMS Calculado para $C_{15}H_{13}N_3Se$: 315,0275. Encontrado: 315,0275. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1729, 1252, 742, 727, 697.

1-Hexil-4-(fenilselenil)-1*H*-1,2,3-triazol (3b)

O produto foi obtido como um óleo amarelo com 77% de rendimento. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz) δ (ppm): 7,64 (s, 1H); 7,40-7,44 (m, 2H); 7,20-7,21 (m, 3H); 4,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,89 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 1,29 (sap, 6H); 0,87 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 131,9; 131,3 (2C); 130,8; 129,2 (2C); 128,5; 127,1; 50,5; 31,0; 30,1; 26,0; 22,3; 13,8. HRMS Calculado para $C_{14}H_{19}N_3Se$: 309,0744. Encontrado: 309,0744. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 2464, 1584, 988, 745, 697.

1-Dodecil-4-(fenilselenil)-1*H*-1,2,3-triazol (3c)

O produto foi obtido como um sólido branco com 76% de rendimento. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz) δ (ppm): 7,62 (s, 1H); 7,44-7,41 (m, 2H); 7,22-7,20 (m, 3H); 4,35 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,89 (t, $J = 7,3$, 2H); 1,25 (s, 18H); 0,88 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 132,0; 131,3 (2C); 130,9; 129,3 (2C); 128,4; 127,2; 50,6; 31,9; 30,2; 29,6 (2C); 29,5; 29,4; 29,3; 28,9; 26,5; 22,7; 14,1. RMN

^{77}Se ($CDCl_3$, 300MHz) δ (ppm): 224,1. P.f.: 55,9-56,2 °C. HRMS Calculado para $C_{20}H_{31}N_3Se$: 393,1683. Encontrado: 393,1683. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1752, 988, 745, 697, 671.

1-Ciclohexil-4-(fenilselenil)-1*H*-1,2,3-triazol (3d)

O produto foi obtido como um sólido branco com 65% de rendimento. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz) δ (ppm): 7,6 (s, 1H); 7,4 (dd, $J = 9,4$ Hz, 2H); 7,20-7,22 (m, 3H); 4,40-4,50 (m, 1H); 2,19-2,23 (m,

2H); 1,89-1,94 (m, 2H); 1,71-1,80 (m, 3H); 1,37-1,48 (m, 2H); 1,27-1,33 (m, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 131,4; 131,3 (2C); 130,9; 129,2 (2C); 127,1; 126,4; 60,4; 33,4 (2C); 25,1 (3C). P.f.: 80,1-80,6 °C. HRMS Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{Se}$: 307,0588. Encontrado: 307,0588. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 2154, 1513, 1230, 742, 693, 660.

1-Fenil-4-(fenilselenil)-1H-1,2,3-triazol (3e)

O produto foi obtido como um sólido branco com 60% de rendimento. RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 8,06 (s, 1H); 7,70-7,73 (m, 2H); 7,51-7,54 (m, 3H); 7,42-7,46 (m, 2H); 7,23-7,25 (m, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 136,7; 133,4; 131,9 (2C); 130,3; 129,8 (2C); 129,4 (2C); 129,0; 127,5; 126,5; 120,5 (2C). P.f.: 82,8-83,5 °C. HRMS Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Se}$: 301,0118. Encontrado: 301,0118. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1245, 764, 749, 697.

1-(4-Metoxifenil)-4-(fenilselenil)-1H-1,2,3-triazol (3f)

O produto foi obtido como um sólido amarelo com 73% de rendimento. RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7,97 (s, 1H); 7,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,49-7,52 (m, 2H); 7,22-7,24 (m, 3H); 7,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 3,84 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 160,0; 133,0; 131,8 (2C); 130,5; 130,1; 129,3 (2C); 127,4; 126,7; 122,2 (2C); 114,9 (2C); 55,6. P.f.: 85,2-85,9 °C. HRMS Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OSe}$: 331,0224. Encontrado: 331,0224. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1752, 1524, 1234, 842, 745, 697.

1-(4-Nitrofenil)-4-(fenilselenil)-1H-1,2,3-triazol (3g)

O produto foi obtido como um sólido branco com 42% de rendimento. RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 8,41 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 8,1 (s, 1H); 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,56-7,59 (m, 2H); 7,28-

7,30 (m, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 147,4; 140,7; 134,8; 132,4 (2C); 132,0; 129,5 (2C); 127,9; 126,0; 125,6 (2C); 120,5 (2C). P.f.: 134,5-135,1 °C. HRMS Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{Se}$: 345,9969. Encontrado: 345,9969. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1752, 1230, 1021, 936, 749, 693.

1-(4-Iodofenil)-4-(fenilselenil)-1H-1,2,3-triazol (3h)

O produto foi obtido como um sólido marrom com 34% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 8,03 (s, 1H); 7,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,50-7,53 (m, 2H); 7,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,24-7,26 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 138,9 (2C); 136,3; 134,8; 132,0 (2C); 129,7; 129,4 (2C); 127,6; 126,1; 122,0 (2C); 93,9. RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 232,7. P.f.: 111,1-111,6 °C. HRMS Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{Se}$: 426,9085. Encontrado: 426,9085. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1655, 1502, 988, 831, 742, 701.

1-(3-Clorofenil)-4-(fenilselenil)-1H-1,2,3-triazol (3i)

O produto foi obtido como um sólido branco com 53% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 8,0 (s, 1H); 7,7 (t, $J = 1,87$ Hz, 1H); 7,6 (dt, $J_1 = 3,7$ Hz, $J_2 = 3,8$ Hz, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,4 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H); 7,3 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H); 7,2 (s, 1H), 7,2 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 137,5; 135,7; 134,0; 132,1(2C); 130,9; 129,9; 129,4 (2C); 129,1; 127,7; 126,2; 120,8; 118,5. RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 233,4. P.f.: 80,3-80,8 °C. HRMS Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{Se}$: 334,9728. Encontrado: 334,9728. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1916, 1603, 1215, 779, 745, 686, 671.

1-Benzil-4-(butilselenil)-1*H*-1,2,3-triazol (3k)

O produto obtido foi obtido como um sólido amarelo com 75% de rendimento. RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7,48 (s, 1H); 7,34-7,37 (m, 3H); 7,24-7,27 (m, 2H); 5,52 (s, 2H); 2,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,65 (qt, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,38 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 134,5; 132,1; 129,1 (2C); 128,8; 128,0 (2C); 127,0; 54,2; 32,5; 28,3; 22,6; 13,5. P.f.: 38,8-39,4 °C. HRMS Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{Se}$: 295,0588. Encontrado: 295,0588. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1752, 1245, 768, 690.

4-(Butilselenil)-1-dodecil-1*H*-1,2,3-triazol (3l)

O produto foi obtido com um sólido branco com 68% de rendimento. RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7,55 (s, 1H); 4,35 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 1,67 (qt, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,41 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,25 (sap, 18H); 0,85-0,92 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 131,4; 127,0; 50,4; 32,5; 31,9; 30,2; 29,6 (2C); 29,5; 29,3; 29,3; 28,9; 28,4; 26,4; 22,7; 22,6; 14,0; 13,4. P.f.: 32,4-32,9 °C. HRMS Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{Se}$: 373,1996. Encontrado: 373,1996. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1752, 1200, 988, 727, 656.

4-(Butilselenil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (3m)

O produto foi obtido como um óleo amarelo com 55% de rendimento. RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 8,00 (s, 1H); 7,71-7,74 (m, 2H); 7,49-7,54 (m, 3H); 3,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,73 (qt, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,43 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 136,8; 137,7; 129,8 (2C); 128,8; 125,1; 120,4 (2C); 32,6; 28,5; 22,7; 13,5. HRMS Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{Se}$:

281,0431. Encontrado: 281,0431. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1834, 1703, 1245, 768, 690.

4-(Butilselenil)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (3n)

O produto foi obtido como um sólido amarelo com 51% de rendimento. RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 8,41 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 8,08 (s, 1H); 7,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 3,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,75 (qt, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,45 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 147,3; 140,8; 134,2; 125,6 (2C); 124,5; 120,4 (2C); 32,6; 28,5; 22,8; 14,1. P.f 76,7-77,3 °C. HRMS Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{Se}$: 326,0282. Encontrado: 326,0282. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1599, 1532, 1029, 857, 757, 690.

4-(Butilselenil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (3o)

O produto foi obtido como um óleo amarelo com 65% de rendimento. RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7,89 (s, 1H); 7,61 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,00 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,73 (qt, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,43 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 159,9; 132,4; 130,3; 125,2; 122,0 (2C); 114,8 (2C); 55,6; 32,6; 29,7; 22,7; 13,5. HRMS Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OSe}$: 311,0537. Encontrado: 311,0537. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 2154, 1524, 1036, 995, 842.

4.2.5 Reação de cicloadição entre azidas e alquinos catalisada por cobre: Síntese dos teluretos triazólicos

Em um balão de 50 mL, duas bocas, previamente flambado e sob fluxo de nitrogênio adicionou-se os reagentes na seguinte ordem: CuI (0,5 mmol, 95,2 mg), THF (4 mL), azida orgânica (0,55 mmol), composto acetilênico (0,5 mmol), PMDTA (0,13 mL, 1,1 eq.) e TBAF (0,6 mL, 0,6 mmol). A reação foi mantida a temperatura ambiente até que se observasse o completo consumo do material de partida através de análises de TLC. A mistura reacional foi, então, diluída em acetato de etila e lavada com solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi recolhida, seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo reacional foi submetido à cromatografia de coluna em sílica gel, utilizando hexano/acetato (10-20%) como solvente de eluição.

1-Benzil-4-(butiltelanil)-1*H*-1,2,3-triazol (5a)

O produto foi obtido como um óleo amarelo com 50% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,50 (s, 1H); 7,27-7,29 (m, 3H); 7,15-7,21 (m, 2H); 5,47 (s, 2H); 2,76 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,65 (qt, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,27 (sext, *J* = 7,5 Hz, 2H); 0,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 134,5; 131,9; 129,1 (2C); 128,8; 128,1 (2C); 127,6; 53,9; 33,9; 24,8; 13,3; 9,0. HRMS calculada for C₁₃H₁₇N₃Te: 345,0485. Encontrada: 345,0485. IV (cm⁻¹, Solução em acetato de etila): 1752, 1189, 1073, 917, 764, 716.

1-Benzil-4-(feniltelanil)-1*H*-1,2,3-triazol (5b)

O produto foi obtido como um sólido branco com 58% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,64 (s, 1H); 7,60-7,64 (m, 2H); 7,31-7,33 (m, 3H); 7,20-7,25 (m, 3H); 7,10-7,15 (m, 2H); 5,50 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 136,9 (2C); 134,4; 132,9; 129,5 (2C); 129,2 (3C); 128,8; 128,1 (2C); 127,9; 114,2; 53,9. P.f.: 98,3-98,9

°C. HRMS calculada for $C_{15}H_{13}N_3Te$: 365,0172. Encontrada: 365,0172. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1797, 1405, 857, 731, 697.

1-Dodecil-4-(feniltelanil)-1*H*-1,2,3-triazol (5c)

O produto foi obtido com 60% de rendimento, como um sólido branco. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz) δ (ppm): 7,69 (s, 1H); 7,64-7,68 (m, 2H); 7,17-7,26 (m, 3H); 4,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,89 (qt, $J = 6,8$ Hz, 2H); 1,25 (sap, 18H); 0,85-0,90 (m, 5H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 136,9 (2C); 132,6; 129,4 (2C); 127,8; 114,2; 50,2; 31,9; 30,2; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 29,4; 29,3; 28,9; 26,4; 22,7; 14,1. P.f.: 52.7-53.2 °C. HRMS calculada for $C_{20}H_{31}N_3Te$: 443,1580. Encontrada: 443,1580. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1692, 1193, 980, 827, 742, 647.

1-Fenil-4-(feniltelanil)-1*H*-1,2,3-triazol (5d)

O produto foi obtido como um sólido branco com 25% de rendimento. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz) δ (ppm): 8,13 (s, 1H); 7,70-7,76 (m, 4H); 7,43-7,53 (m, 3H); 7,17-7,27 (m, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 138,0; 137,4 (2C); 130,8; 129,8 (2C); 129,6 (2C); 129,0; 128,1; 120,6 (2C); 114,7; 113,8. P.f.: 101,2-101,7 °C. HRMS calculada for $C_{14}H_{11}N_3Te$: 351,0015. Encontrada: 351,0015. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1748, 1547, 1252, 857, 768, 738, 693.

1-(4-Nitrofenil)-4-(feniltelanil)-1*H*-1,2,3-triazol (5d)

O produto foi obtido como um sólido amarelo com 33% de rendimento. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz) δ (ppm): 8,38 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 8,22 (s, 1H); 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 7,76-7,79 (m, 2H); 7,21-7,29 (m, 2H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 147,4; 140,6; 137,8 (2C); 130,3; 129,7 (2C); 128,5; 125,6 (2C); 120,6 (2C); 116,0;

113,3. P.f.: 104,5-105,0 °C. HRMS calculada for $C_{14}H_{10}N_4O_2Te$: 395,9866. Encontrada: 395,9866. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1703, 1346, 865, 738, 697.

1-(4-Metoxifenil)-4-(feniltelanil)-1*H*-1,2,3-triazol (5e)

O produto foi obtido com um rendimento de 28%, como um sólido branco. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz) δ (ppm): 8,05 (s, 1H); 7,73 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,28-7,26 (m, 3H); 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 3,84 (s, 1H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 160,0; 137,3 (2C); 130,9; 130,0; 129,5 (2C); 128,0; 122,3 (2C); 114,8 (2C); 114,4; 114,0; 55,7. P.f.: 98,5-99,0 °C. HRMS calculada for $C_{15}H_{13}N_3OTe$: 381,0121. Encontrada: 381,0121. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1524, 1252, 947, 835, 742, 697.

4.2.6 Procedimento geral para as reações de acoplamento tipo-Negishi catalisadas por níquel.

Em um balão de duas bocas, previamente flambado e sob fluxo de N_2 , adicionou-se o brometo (1.5 mmol) e THF (4 mL). A solução foi resfriada a -78 °C para seguinte adição do n -BuLi (0.82 mL, 1.83 mol/L) gota a gota. A reação foi mantida a essa temperatura durante 1 h quando o $ZnCl_2$ (203 mg, 1.5 mmol - seco com aquecimento e sob vácuo por 3 h) foi adicionado, dissolvido em THF (2 mL) no banho de ultrassom, mantido a temperatura ambiente por 30 minutos. Em um segundo balão de duas bocas, atmosfera inerte, acoplado ao condensador, foi adicionado o triazol (0.5 mmol), $NiCl_2(PPh_3)_2$ (16.3 mg, 5

mol%), triciclohexilfosfina (14.2 mg, 10 mol%) e THF (2mL). A reação foi mantida por 10 minutos, a temperatura ambiente, quando realizou-se a transferência do zincato gerado no outro balão via cânula. A temperatura foi aumentada para 60 °C, e mantida overnight. A mistura reacional foi diluída em acetato de etila e lavada com solução saturada de Na₂CO₃ (20 mL) e acetato de etila. A fase orgânica foi recolhida, seca com MgSO₄, filtrada e depois concentrada em vácuo. O produto foi purificado através de cromatografia em sílica flash e eluída em acetato/hexano (10-20%).

1-Benzil-4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (6a)⁶³

O produto foi obtido como um sólido branco com 81% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,71 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,57 (s, 1H); 7,33-7,37 (m, 3H); 7,26-7,30 (m, 2H); 6,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 5,53 (s, 2H); 3,80 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 159,6; 148,1; 134,8; 129,1 (2C); 128,7; 128,0 (2C); 127,0 (2C); 123,3; 118,7; 114,2; 55,3; 54,2. IV (cm⁻¹, Solução em acetato de etila): 1748, 1524, 1234, 697.

1-Benzil-4-p-toluil-1*H*-1,2,3-triazol (6b)⁶⁴

O produto foi obtido como um sólido branco com 73% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,67 (d, *J* = 8,1Hz, 2H); 7,61 (s, 1H); 7,33-7,36 (m, 3H); 7,26-7,29 (m, 2H); 7,18 (d, *J* = 8,1Hz, 2H); 5,52 (s, 2H); 2,34 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 148,3; 137,9; 134,8; 129,5 (2C); 129,1 (2C); 128,7; 128,0 (2C); 127,8; 125,6 (2C); 119,2; 54,2; 21,3. IV (cm⁻¹, Solução em acetato de etila): 2151, 1752, 1234, 824, 727.

⁶³ ASANO, K.; MATSUBARA, S. **Org. Lett.** 12, 4988, 2010.

⁶⁴ SUÁREZ, J.R.; TRASTOY, B.; PÉREZ-OJEDA, M.E.; MARÍN-BARRIOS, R.; CHIARA, J.L. **Adv. Synth. Catal.** 352, 2515, 2010.

1-Benzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (6c)⁶³

O produto foi obtido como um sólido branco em 71% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,65-7,68 (m, 2H); 7,56 (s, 1H); 7,23-7,26 (m, 2H); 7,18-7,22 (m, 3H); 7,12-7,15 (m, 3H); 5,37 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 148,1; 134,8; 130,6; 129,1 (2C); 128,8 (2C); 128,7; 128,2; 128,0 (2C); 125,7 (2C); 119,8; 54,1. IV (cm⁻¹, Solução em acetato de etila): 1748, 1234, 772, 734, 701.

1-Benzil-4-(naftalen-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol (6d)⁶⁵

O produto foi obtido como um sólido branco com um rendimento de 83%. RMN ¹H (DMSO, 300MHz) δ (ppm): 8,76 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 7,99-8,00 (m, 2H); 7,90-7,94 (m, 2H); 7,50-7,54 (m, 2H); 7,37-7,41 (m, 5H); 5,69 (s, 2H). RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz) δ (ppm): 146,7; 135,9; 133,1; 132,6; 128,8 (2C); 128,7; 128,5; 128,2; 127,9 (2C); 127,8; 127,7; 126,5; 126,4; 123,6; 123,5; 121,9; 53,1. HRMS Calculada for C₁₉H₁₅N₃: 285,1266. Encontrada: 285,1266. IV (cm⁻¹, Solução em acetato de etila): 1748, 1234, 1070, 827, 727.

1-Benzil-4-(tiofen-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol (6e)⁶⁶

O produto foi obtido como um sólido branco com 62% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,49 (s, 1H); 7,28-7,31 (m, 3H); 7,24-7,26 (m, 2H); 7,22-7,23 (m, 2H); 7,17-7,20 (m, 1H); 5,46 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 143,3; 134,5; 132,9; 130,9; 129,2 (2C); 128,8; 128,0 (2C); 127,6; 125,0; 124,2; 119,0; 54,3. HRMS Calculada for C₁₃H₁₁N₃S: 241,0674. Encontrada: 241,0674. IV (cm⁻¹, Solução em acetato de etila): 1748, 1230, 1066, 727, 667.

⁶⁵ ZHANG, L.; CHEM, X.; XUE, P.; SUN, H.H.Y.; WILLIAMS, I.D.; SHARPLESS, K.B.; FOKIN, V.V.; JIA, G. **J. Am. Chem. Soc.** 127, 15998, 2005

⁶⁶ LORINCZ, K.; KELE, P.; NOVÁK, Z. **Synthesis** 20, 3527, 2009.

1-benzil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol (6f)⁶⁷

O produto foi obtido como um sólido branco com 60% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,75 (s, 1H); 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,30-7,37 (m, 5H); 5,57 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 171,1; 146,8; 134,4; 134,0; 130,2 (q, *J* = 32 Hz); 129,2 (2C); 128,9; 128,1 (2C); 125,8 (2C); 125,7 (q, *J* = 3.8 Hz); 122,3 (q, *J* = 272 Hz); 120,3; 54,3. IV (cm⁻¹, Solução em acetato de etila): 1331, 1237, 1129, 1070, 727, 671.

1-Benzil-4-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (6g)^{67,20}

O produto foi obtido como um sólido branco com 54% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,65-7,69 (m, 2H); 7,54 (s, 1H); 7,17-7,29 (m, 5H); 6,98 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); 5,46 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 164,2; 160,9; 147,2; 134,5; 130,8; 129,1 (2C); 128,7; 128,0 (2C); 127,3 (d, *J* = 8.1 Hz); 126,7 (d, *J* = 3.2 Hz); 119,2; 115,7 (d, *J* = 21.7 Hz); 54.1. IV (cm⁻¹, Solução em acetato de etila): 1741, 1502, 1234, 846, 731.

1-Dodecil-4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (6h)

O produto foi obtido como um sólido branco com 70% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,65 (s, 1H); 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 4,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 3,84 (s, 3H); 1,93-1,95 (m, 4H); 1,72 (s, 2H); 1,25 (s, 14H); 0,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 159,6; 147,6; 127,0 (2C); 123,5; 118,6; 114,2 (2C); 55,3; 50,4; 31,9; 30,4; 29,6 (2C); 29,5; 29,4; 29,3; 29,0; 26,5; 22,7; 14,1. P.f.: 76.5-77.3. HRMS Calculada for C₂₁H₃₃N₃O: 343,2624. Encontrada: 343,2624. IV (cm⁻¹, Solução em acetato de etila): 2177, 1748, 1051, 842, 671.

⁶⁷ FRISCOURT, F.; BOONS, G-J. **Org. Lett.** 12, 4936, 2010.

1-Dodecil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (6i)²⁰

O produto foi obtido como um sólido branco com 63% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,74-7,8 (m, 2H); 7,66 (s, 1H); 7,32-7,36 (m, 2H); 7,25-7,28 (m, 1H); 4,32 (t, *J* = 7,51 Hz, 2H); 1,85-1,90 (m, 2H); 1,54 (s, 2H); 1,18 (s, 16H); 0,80 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 147,7; 130,8; 128,8 (2C); 128,0; 125,7 (2C); 119,3; 50,4; 31,9; 30,4; 29,6 (2C); 29,5; 29,5; 29,3; 29,0; 26,5; 22,7; 14,1. HRMS Calculada for C₂₀H₃₁N₃: 313,2518. Encontrada: 313,2518. IV (cm⁻¹, Solução em acetato de etila): 1752, 1234, 1062, 768, 671.

1,4-Bis(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (6j)⁵³

O produto foi obtido como um sólido branco com 52% de rendimento. RMN ¹H (DMSO, 300MHz) δ (ppm): 9,06 (s, 1H); 7,83-7,87 (m, 4H); 7,17 (d, *J* = 9,00 Hz, 2H); 7,06 (d, *J* = 8,8, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,81 (s, 3H). RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz) δ (ppm): 159,2; 159,2; 147,0; 130,1; 126,7 (2C); 122,9; 121,6 (2C); 118,6; 114,9 (2C); 114,4 (2C); 55,6; 55,2. P.f.: 131,3-132,0 °C. HRMS Calculada for C₁₆H₁₅N₃O₂: 281,1164. Encontrada: 281,1164. IV (cm⁻¹, Solução em acetato de etila): 1748, 1524, 1234, 842, 786, 671.

1-(4-Metoxifenil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (6k)^{68,69}

O produto foi obtido como um sólido branco com 73% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 8,09 (s, 1H); 7,89 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,66 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,41-7,46 (m, 3H); 7,00 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,84 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 159,9; 148,2; 130,4; 128,8; 128,9 (2C); 128,3; 125,8 (2C); 122,2

⁶⁸ GONZÁLEZ, J.; PÉREZ, V.M.; JIMÉNEZ, D.O.; LOPEZ-VALDEZ, G.; CORONA, D.; CUEVAS-YAÑEZ, E. *Tetrahedron Lett.* 52, 3514, 2011.

⁶⁹ CAMPBELL-VERDUYN, L.S.; MIRFEIZI, L.; DIERCKX, R.A.; ELSINGAM P.H.; FERGINGA, B.L. *Chem. Commun.* 12, 2139, 2009.

(2C); 117,8; 114,8 (2C); 55,6. IV (cm^{-1} , Solução em acetato de etila): 1524, 1234, 727, 671.

Discussão dos Resultados

5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Na próxima sessão serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante o desenvolvimento do presente trabalho. Inicialmente será discutida a síntese dos compostos acetilênicos empregados na reação de cicloadição, bem como a síntese das azidas. Em seguida, com os materiais de partida em mãos, iniciou-se os testes relativos à reação de cicloadição catalisada por cobre, incluindo a otimização das condições reacionais e a síntese dos triazóis.

Em uma segunda parte do trabalho, foi realizado um estudo dos compostos triazólicos de selênio e telúrio, abordando a reatividade eletrofílica frente à reação de acoplamento cruzado do tipo Negishi. Então a pesquisa foi estendida para verificar o melhor catalisador e a quantidade ideal a ser usada, assim como o ligante. E por último as condições reacionais foram empregadas, com níquel e ligante para diferentes funcionalizações da posição quatro do anel triazólico.

Portanto, considerando o bloco estrutural do triazol uma unidade abordada em diversos trabalhos do grupo, estendeu-se a metodologia de cicloadição catalisada por cobre para compostos contendo calcogênio em sua estrutura.^{29,31,70,71}

5.1 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA

5.1.1 Síntese dos compostos acetilênicos

Telúrio e selênio são dois elementos pertencentes ao grupo dos calcogênios na tabela periódica. Isso caracteriza uma semelhança entre as

---

⁷⁰ STEFANI, H.A.; SILVA, N.C.S.; MANARIN, F.; LÜDTKE, D.S.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; MADUREIRA, L.S.; TIEKINK, E.R.T. **Tetrahedron Lett.** 53, 1742, 2012.

⁷¹ STEFANI, H.A.; AMARAL, M.F.Z.J.; ANDO, R.A.; SILVA, N.C.S.; JUARISTI, E. **Tetrahedron Lett.** 52, 6883, 2011.

propriedades dos dois átomos.^{72,11} Por esse motivo, é possível reproduzir os procedimentos para ambos os elementos, formando compostos de organoselênio e organotelúrio com características semelhantes.

Os selenetos e teluretos acetilênicos (**1a,b**, **4a,b**) podem ser obtidos de duas diferentes formas (Esquema 42).⁷³ partindo do acetileto de lítio, é possível reagir-lo com telúrio elementar gerando um intermediário de telureto de lítio, esse por sua vez em contato com um haleto de alquila forma o telureto acetilênico. Outra forma de se obter compostos acetilênicos funcionalizados com selênio ou telúrio é através da reação do acetileto de lítio com o brometo de ariltelúrio ou arilselênio em THF, 0 °C. É importante ressaltar que as reações apresentam bons rendimentos tanto quando aplicadas com selênio quanto com telúrio.

Esquema 42. Síntese dos calcogêno acetilenos.

O intermediário brometo de fenilselenenila (**126**) ou ariltelúrio é obtido através de procedimentos simples de reação entre o dicalcogeneto (**125**) de biarila e bromo em solventes apróticos como o diclorometano, o tetracloreto de carbono e tetrahydrofurano.^{74,75,76} O composto de selênio é passível de isolamento (Esquema 43), enquanto que o composto de telúrio deve ser gerado *in situ* e transferido ao meio reacional através do processo de canulação.

⁷² COMASSETO, J.V. **J. Braz. Chem. Soc.**, 21, 11, 2027, 2010.

⁷³ DABDOUB, M.J.; COMASSETO, J.V. **Organometallics**, 7, 84, 1988.

⁷⁴ BRIDGES, A.J.; FISCHER, J.W. **J. Org. Chem.**, 49, 2954, 1984.

⁷⁵ WHITESIDES, T.H.; NEILAN, J.P. **J. Am. Chem. Soc.**, 95, 5813, 1973.

⁷⁶ PETRAGNANI, N.; TORRES, L.; WYNNE, K.J. **J. Organomet. Chem.** 92, 185, 1975.

Esquema 43. Síntese do brometo de fenilselenenila.

Já o acetileto de lítio é facilmente obtido através da desprotonação do acetileno terminal com a utilização do *n*-BuLi em temperaturas baixas, solvente aprótico, THF, por aproximadamente uma hora.⁷⁷

Assim, realizou-se a desprotonação do acetileno terminal, protegido na outra extremidade, utilizando o *n*-BuLi. Essa metodologia considera a alta acidez dos hidrogênios ligados ao carbono da tripla ligação, cuja hibridização *sp* favorece a liberação do próton. Dessa forma, sendo o *n*-BuLi um composto com características de base forte, ele pode ser utilizado para a desprotonação do alquino terminal, para que, em seguida, ocorra a introdução do lítio na sua molécula.

Com isso, ocorre a formação do intermediário, acetileto de lítio, instável e que, por essa razão, deve ser mantido a -78 °C, contendo um carbono altamente nucleofílico, susceptível a uma reação com eletrófilos. No caso do trabalho descrito o eletrófilo empregado consiste no brometo de ariltelúrio e ariselênio, gerando os respectivos compostos acetilênicos em bons rendimentos.

Os esquemas seguintes demonstram a obtenção dos compostos acetilênicos de feniltelúrio (**1a**) e fenilselênio (**4a**) (Esquema 44 e 45) com seus respectivos rendimentos.

⁷⁷ GILMAN, H.; YOUNG, R.V. **J. Org. Chem.** 1, 315, 1936.

Esquema 44. Síntese do trimetil(fenilseleniletinil)silano.

Esquema 45. Síntese do trimetil(feniltelaniletinil)silano.

No caso dos compostos acetilênicos funcionalizados com butiltelúrio (**4a**) ou butilselênio (**1b**) (Esquema 46) o procedimento é diferente daquele descrito anteriormente, porém, consiste na aplicação dos mesmos princípios. A tripla ligação terminal é desprotonada com a utilização de $n\text{-BuLi}$ e em seguida ocorre a introdução do calcogênio elementar, Se ou Te, formando um intermediário calcogeneto de lítio. O intermediário formado, por sua vez, faz uma substituição com o haleto de alquila, liberando o lítio e o haleto na forma de sal.⁷³ O esquema a seguir mostra a síntese dos compostos em questão.

Esquema 46. Síntese dos compostos acetilênicos funcionalizados com butilcalcogêneos.

É importante destacar que os compostos de telúrio são bastante conhecidos pela relativa instabilidade, contudo, a estabilidade do composto acetilênico depende do grupo orgânico ligado ao telúrio. Quando existem grupos aromáticos ou derivados de haletos primários alifáticos, os compostos

apresentam uma estabilidade considerável. A exposição prolongada à luz e atmosfera, todavia prejudica a estabilidade e favorece a oxidação ou decomposição dos compostos acetilênicos de telúrio.⁷³

5.1.2 Síntese das azidas orgânicas

As azidas orgânicas, compostos com crescente aplicação na química sintética, foram utilizadas para síntese dos triazóis e obtidas por três diferentes procedimentos, dependendo do grupo ligado à azida de interesse.

As azidas alquílicas foram obtidas por procedimento desenvolvido por Kamalraj, Senthil e Kannan em 2008.⁷⁸ Os autores descrevem a substituição do bromo ou cloro presente no haleto de alquila, pelo grupo azida presente na azida de sódio, em DMSO, sob aquecimento brando (Esquema 47). Os rendimentos obtidos após a purificação são ótimos, e a purificação se dá através da coluna cromatográfica eluindo apenas com hexano.

Esquema 47. Síntese das azidas alquílicas.

Já a síntese das azidas aromáticas substituídas por grupos retiradores de elétrons foi descrita pelo mesmo grupo, e parte da anilina correspondente, utilizando nitrito de sódio e azida de sódio (Esquema 48). A reação é realizada em um meio composto por mistura de HCl/H₂O (1:1), e o produto é obtido ao final, em ótimos rendimentos também, através da evaporação dos solventes.⁷⁸

---

⁷⁸ KAMALRAJ, V.R.; SENTHIL, S.; KANNAN, P. **Journal of Molecular Structure** 892, 210, 2008.

Esquema 48. Síntese das azidas aromáticas substituídas por grupos retiradores de elétrons.

No caso da azida aromática substituída por grupo doador de elétrons a obtenção é através de um procedimento um pouco mais complexo, através de substituição do haleto pelo grupamento azida, descrito em um estudo realizado por Zhu e Ma, 2004.⁷⁹ Nesse procedimento utiliza-se o CuI como catalisador e a *L*-prolina como ligante, em meio básico e prótico, EtOH/H₂O (Esquema 49). Consiste em uma reação diferenciada pois se baseia em uma reação de acoplamento cruzado catalisado por CuI, promovida pela *L*-prolina, entre haletos de arila ou de vinila, e azida de sódio. Os outros métodos descritos são baseados na substituição de sal de diazônio ou haletos com azida de sódio. O produto é facilmente obtido, sendo a purificação feita em coluna cromatográfica com eluição apenas em hexano, fornecendo o produto em ótimos rendimentos.

Esquema 49. Síntese da azida aromática com grupo doador de elétrons.

O trabalho que cita a síntese das azidas aromáticas através de acoplamento cruzado descreve também a síntese das mesmas a partir de iodetos de arila. O procedimento é semelhante, contudo, existem algumas diferenças importantes que devem ser ressaltadas: Ocorre a utilização de menor proporção de *L*-prolina, o solvente mais adequado consiste no DMSO e a reação acontece em temperaturas mais brandas.⁷⁹

⁷⁹ ZHU, W.; MA, D. **Chem. Commun.** 888, 2004.

5.2 REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO ENTRE AZIDAS E ALQUINOS CATALISADA POR COBRE

5.2.1 Síntese dos selenotriazóis

A reação de cicloadição entre azidas e alquinos catalisadas por cobre (CAACu) é amplamente utilizada para formação de conexões covalentes entre unidades estruturais contendo uma diversidade de grupos funcionais¹⁶. Com os materiais de partida em mãos foi possível, então, iniciar os testes reacionais para a síntese de triazol. Utilizando como base metodologias anteriormente empregadas pelo grupo, realizou-se o primeiro teste a fim de verificar a ocorrência da cicloadição catalisada por cobre.^{29,70,71}

O teste mencionado foi extraído de um trabalho publicado em 2009, no qual Fiandanese descreve a síntese de 4,4-bis-1,2,3-triazóis assimétricos (**130**) em procedimentos subsequentes (Esquema 50).⁸⁰ Inicialmente os autores realizaram a desproteção *in situ* do grupamento de silício presente na primeira unidade triazólica (**129**), para que em seguida ocorra a cicloadição catalisada por cobre, formando a segunda unidade triazólica.

Esquema 50. Reação de cicloadição catalisada por cobre.

Assim, considerando os materiais de partida sintetizados, compostos acetilênicos protegidos, foi possível reproduzir, como primeiro teste da reação, a desproteção do grupamento de silício, com subsequente cicloadição catalisada por cobre, conforme descrito por Fiandanese (2009).⁸⁰ Empregando

⁸⁰ FIANDANESE, V.; BOTTALICO, D.; MARCHESE, G.; PUNZI, A.; CAPUZZOLO, F. *Tetrahedron* 65, 10573, 2009.

o trimetil(fenilseleniletinil)silano (**1a**) como o compostos acetilênico e a azida benzílica (**2a**) como a fonte de nitrogênio, procedeu-se exatamente como descrito na referência (Esquema 51), e obteve-se um rendimento de 60%, com uma hora de reação e após a purificação em coluna cromatográfica. O resultado encontrado na tentativa inicial estimulou o desenvolvimento dos testes de otimização das condições reacionais.

Esquema 51. Reação teste de cicloadição catalisada por cobre.

A interferência da base na reação foi avaliada também, tendo em vista que além das referências que utilizam uma amina como base em reações de cicloadição catalisada por cobre, um dos trabalhos do grupo descreveu a síntese dos triazóis sem a utilização de base.³¹ No entanto, essa condição reacional não foi bem sucedida, fornecendo um rendimento de 23% após aproximadamente 24 horas de reação, restando ainda material de partida no meio reacional sem ser consumido.

Considerando o baixo rendimento obtido na ausência de base, realizou-se alguns testes na tentativa de reduzir a carga catalítica necessária para a reação. Então, executou-se o procedimento utilizando 10 mol% de CuI, 0,1 equivalente, e verificou-se que seria uma ótima alternativa, mesmo com acréscimo de tempo reacional (4 horas), pois o rendimento aumentou significativamente (72%), e há maior aplicação dos princípios da química verde.

Nesse contexto, menor quantidade de sal de cobre foi testada como catalisador, reduzindo a carga catalítica para 5 mol%, contudo houve uma redução drástica no rendimento e aumento considerável no tempo de reação. A reação foi mantida por 22 horas e não houve o consumo total do material de

partida, portanto, dando prosseguimento aos testes de condição reacional testou-se uma quantidade de 10 mol% do sal de cobre.

A primeira série de testes foi destinada, dessa forma, a verificar qual o melhor sal de cobre a ser utilizado como catalisador nessa reação. Foram testados diversos sais de cobre, tanto Cu(I) quanto Cu(II), obtendo resultados variados, sendo que o melhor deles foi encontrado com o $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, com uma diferença muito pequena quando comparada com o CuI . Os sais de cobre que tiveram a atividade catalítica testada foram: CuI , CuCl , CuBr , CuCN , CuSO_4 e $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Os resultados obtidos podem ser observados na Tabela 1, e foram obtidos com tempos reacionais que variavam entre três e cinco horas.

Tabela 1. Teste de condições reacionais (Sais de cobre).

Entrada	Sal de cobre	Base (1,1 eq.)	Rendimento (%)
1	CuI (1,0 eq.)	PMDTA	60
2	CuI (1,0 eq.)	-	23
3	CuI (0,1 eq.)	PMDTA	72
4	CuI (0,05 eq.)	PMDTA	Traços
5	CuCl (0,1 eq.)	PMDTA	64
6	CuBr (0,1 eq.)	PMDTA	69
7	CuCN (0,1 eq.)	PMDTA	24
8	CuSO_4 (0,1 eq.)	PMDTA	Traços
9	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,1 eq.)	PMDTA	75

É possível verificar uma diferença considerada quando reduz a quantidade de cobre utilizada, mostrando que com quantidades menores de catalisador favorecem a reação, conforme as entradas 1 e 3. A presença da base é indispensável, pois na ausência dela, a reação acontece em

quantidades mínimas (entrada 2). Com essas duas observações foi possível iniciar os testes dos diferentes sais de cobre utilizados, sendo que os resultados do acetato e do iodeto de cobre não apresenta diferença significativa (entradas 3 e 9). Visto os resultados expostos anteriormente, estabelecemos como sal a ser utilizado o acetato de cobre (II), ponderando além do rendimento, que apresenta uma diferença insignificante quando comparado com o CuI, o tempo reacional, o qual apresenta uma suave redução.

Em seguida, continuando os testes de otimização das condições reacionais, a trietilamina foi testada como base e o ascorbato de sódio testado como um aditivo, Tabela 2. Os resultados obtidos com PMDTA e ascorbato de sódio foram bastante semelhantes, contudo, optou-se pela utilização de ascorbato devido à abordagem em trabalhos diversos da eficiência catalítica do sistema $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ /ascorbato de sódio. Nesse sistema o ascorbato atua como agente redutor, gerando espécie de cobre (I) *in situ*.^{16,18}

A combinação do ascorbato de sódio com espécies de cobre (II) é descrita como uma alternativa eficiente para condições reacionais ausentes de oxigênio, e vem sendo cada vez mais empregada na síntese de compostos 1,2,3-triazólicos.¹⁶

Tabela 2. Teste das condições reacionais (Base ou aditivo)

Entrada	Base (1,1 eq.)	Aditivo (1,1 eq.)	Rendimento (%)
1	PMDTA	-	75
2	Et ₃ N	-	35
3	-	Ascorbato de sódio	78

Na próxima etapa do trabalho, os testes de otimização das condições reacionais foram direcionados para determinar o solvente ideal a ser utilizado (Tabela 3). Considerando o acetato de cobre como catalisador e o ascorbato de sódio como agente redutor, e a versatilidade da reação CAACu, diversos solventes com características polares, próticos e apróticos, foram testados (THF, MeCN, DMSO, MeOH, H₂O). O melhor resultado obtido consistiu na utilização do THF (78%).

Tabela 3. Testes das condições reacionais (Solventes)

Entrada	Solvente	Rendimento (%)
1	THF	78
2	MeCN	36
3	DMSO	74
4	MeOH	62
5	H ₂ O	45

Ainda em continuidade aos testes de otimização das condições reacionais, a influência da temperatura foi avaliada no desempenho das reações de cicloadição catalisada por cobre. Quando empregado aquecimento brando (50 °C), houve um acréscimo do rendimento (83%), por esse motivo, o aquecimento foi adotado como parte do procedimento. O banho ultrassônico também foi testado como fonte de energia para a reação em questão, todavia o rendimento não alterou consideravelmente.

Por último, foi possível testar também a proporção de ascorbato de sódio, reduzindo gradativamente, demonstrando que não há necessidade de utilizar o aditivo estequiometricamente. É importante ressaltar que a quantidade de ascorbato de sódio escolhida como ideal foi de 0,5

equivalentes, diminuindo, assim a quantidade de aditivo utilizada sem redução significativa do rendimento final da reação. Os resultados obtidos nessa série de reações estão demonstrados na tabela 4.

Tabela 4. Teste da proporção de ascorbato, temperatura e ultrassom.

Entrada	Aditivo	Temperatura/ ultrassom	Rendimento (%)
1	Ascorbato de Sódio (1,1 eq.)	50 °C	83
2	Ascorbato de Sódio (0,5 eq.)	50 °C	80
3	Ascorbato de Sódio (0,1 eq.)	50 °C	64
4	Ascorbato de Sódio (0,5 eq.)	)))	77

Desse modo, foi possível estabelecer a condição reacional ideal (Esquema 52) para a concretização do projeto proposto inicialmente, partindo para a síntese dos diferentes compostos 1,2,3-triazólicos.

Esquema 52. Condição reacional estabelecida para a síntese dos 4-organocalcogeno-1H-1,2,3-triazóis.

Aplicando a metodologia estabelecida foi possível obter uma série de calcogenetos triazólicos com rendimentos que variam entre moderados e ótimos (Tabela 5). A vantagem desses compostos é que organocalcogênios

geralmente são utilizados como ferramentas sintéticas bastante eficientes, e podem atuar em reações químicas gerando nucleófilo ou eletrófilo, principalmente na formação de novas ligações C-C, assunto de grande interesse na química orgânica sintética.¹³

Tabela 5. Exemplos dos triazóis obtidos com o emprego da condição reacional estabelecida.

$ \begin{array}{c} \text{R'Se} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{Si} \text{---} + \text{R-N}_3 \xrightarrow[\text{THF, 50 } ^\circ\text{C, 4-6 h}]{\text{Cu(OAc)}_2 (10 \text{ mol\%}), \text{Ascorbato sódio (0,5 eq.)}, \text{TBAF (1,1 eq.)}} \text{R'Se-C}_4\text{H}_3\text{N}_3\text{-R} \\ \text{R = Alquila e arila} \\ \text{R' = Bu, Ph} \end{array} $				
Entrada	Material de partida	Azida	Produto	Rendimento (%)
1	PhSe—C≡C—TMS	 2a	 3a	80
2	PhSe—C≡C—TMS	N ₃ ⁻ (CH ₂) ₅ CH ₃ 2b	 3b	77
3	PhSe—C≡C—TMS	H ₃ C(H ₂ C) ₁₁ —N ₃ 2c	 3c	76
4	PhSe—C≡C—TMS	 2d	 3d	65

10	$\text{PhSe}-\equiv-\text{TMS}$	 2j	 3j	n.r.
11	$\text{BuSe}-\equiv-\text{TMS}$	 2a	 3k	75
12	$\text{BuSe}-\equiv-\text{TMS}$	$\text{H}_3\text{C}(\text{H}_2\text{C})_{11}\text{N}_3$ 2c	 3l (CH ₂) ₁₁ CH ₃	68
13	$\text{BuSe}-\equiv-\text{TMS}$	 2e	 3m	55
14	$\text{BuSe}-\equiv-\text{TMS}$	 2f	 3n	51
15	$\text{BuSe}-\equiv-\text{TMS}$	 2g	 3o	65

É possível observar que uma variedade de compostos triazólicos foram obtidos, com diferença significativa entre os rendimentos. Assim, analisando inicialmente os compostos derivados do trimetil(feniletinil)silano (**1a**), é possível

notar a interferência dos grupos ligados à azida orgânica, sendo que os rendimentos variaram entre 34% e 80%. Com as azidas alquílicas (**2a-c**), por exemplo, os compostos triazólicos foram obtidos com maiores rendimentos.

Já ao comparar o efeito das azidas aromáticas, é possível verificar que azidas com grupos retiradores de elétrons no anel aromático (**2g-i**), na posição *para* ou *meta*, não favorecem a reação, pois os produtos triazólicos obtidos a partir delas apresentaram baixo rendimento. No caso da azida aromática substituída por grupo doador de elétrons (**2f**) os rendimentos foram maiores e indica que ocorre efeito contrário ao grupo de compostos citados anteriormente. O efeito do impedimento estérico da azida também foi avaliado, utilizando uma azida *orto* e *para* substituída (**2j**), quando ao final da reação não foi possível isolar o produto desejado, isolando apenas o material de partida.

Tal comportamento da reação de cicloadição catalisada por cobre se reproduz para os compostos derivados do *n*-butilselenoacetileno (**1b**). Os maiores rendimentos foram obtidos quando o acetileno reagiu com azidas alquílicas (**2a,c**). As azidas aromáticas, quando utilizadas, levaram a rendimentos mais baixos, porém, o efeito eletrônico exercido pelos substituintes causa uma variação perceptível: substituintes retiradores de elétrons geram os produtos com rendimentos menores, a azida aromática com substituinte doador de elétrons, por sua vez, gera o produto com rendimentos maiores, mesmo quando comparada com o grupo aromático sem substituinte.

Após o desenvolvimento da metodologia e sua aplicação na síntese de compostos inéditos, é instigante o estudo do mecanismo reacional. É importante ressaltar que a reação CAACu acontece geralmente com alquinos terminais, gerando apenas triazóis 1,4-dissubstituídos. Portanto, para que a reação proposta seja passível de ocorrer é necessário antes realizar a desproteção do grupamento de silício.

O TBAF (fluoreto de tetrabutilamônio) foi utilizado com fonte de íon fluoreto, agente desililante *in situ*. Sua utilização em compostos acetilênicos protegidos é bastante comum a fim de gerar o acetileno terminal que fica susceptível à reação de cicloadição catalisada por cobre.^{67,80}

A introdução de alquinos protegidos em reações subsequentes, como a descrita no trabalho, foi realizada em 2006, e tornou-se uma ferramenta extremamente útil na química orgânica sintética. O grupo protetor sililado pode ser facilmente removido após o tratamento com prata ou sais de fluoreto. Isso justifica a utilização da solução de TBAF em THF, a fim de promover a desproteção suave e compatível com outras funções orgânicas.^{81,82}

Portanto, formada a tripla terminal, o composto ficou passível de sofrer a reação de cicloadição catalisada por cobre. O mecanismo aqui esquematizado foi proposto por Sharpless e está representado pelo Esquema 53.

Uma descrição sucinta do mecanismo está exposta a seguir: o primeiro passo para a ocorrência da reação consiste na formação de um intermediário a partir do acetileno terminal e o metal usado como catalisador, o acetileto de cobre, componente essencial do mecanismo reacional, facilmente formado. Em seguida, ocorre uma interação entre a azida orgânica e o acetileto de cobre, ativando o ataque nucleofílico do carbono do acetileto no nitrogênio terminal da azida, gerando um anel de seis membros contendo o Cu(III) em sua estrutura, intermediário este conhecido como metalaciclo, formando a primeira ligação C-N. No entanto, esse intermediário é muito instável devido ao estado de oxidação do metal, e logo se rearranja, através da contração do anel, para um composto heterocíclico de cinco membros. O cobre, assim, permanece como espécie de Cu(I) em uma ligação externa ao anel, este composto, o triazoleto de cobre, corresponde ao precursor direto do produto reacional. O átomo do metal logo é removido da molécula e devolvido como Cu(I) para o ciclo catalítico, e retornando o composto triazólico para o meio reacional. O produto

---

⁸¹ AUCAGNE, V.; LEIGH, D.A. **Org. Lett.** 8, 4505, 2006.

⁸² VALVERDE, I.E.; DELMAS, A.F.; AUCAGNE, V.; **Tetrahedron** 65, 7597, 2009.

desejado apresenta estabilidade térmica e hidrolítica, motivo pelo qual essa reação deve ser considerada um ótimo exemplo de Click Chemistry amplamente empregada na química orgânica sintética.^{15,16,83}

Esquema 53. Mecanismo proposto para reação de cicloadição catalisada por cobre.

As principais referências ainda mencionam que grande parte dos sais de Cu(I) é relativamente instável. Dessa forma, para evitar problemas relacionados à instabilidade é possível empregar espécies de sais de Cu(II), responsável por gerar a espécie ativa através da utilização de um agente redutor suave, frequentemente o ascorbato de sódio. Outra alternativa para melhorar os resultados referentes à CAACu consiste na adição de ligantes no meio reacional que além de proteger o centro metálico aumenta sua atividade, permitindo a aplicação de procedimentos mais suaves.

É importante ressaltar ainda, a existência da descrição da reação de cicloadição catalisada por cobre (CAACu) com uma espécie de tripla que não a terminal. O trabalho descreve a cicloadição utilizando 1-iodoalquino, formando triazóis 1,4,5-trissubstituídos. Além disso, destacam que o 5-iodoalquino pode ser

⁸³ DÍEZ-GONZÁLEZ, S. *Catal. Sci. Technol.* 1, 166, 2011.

usado como intermediário sintético devido à reatividade gerada pelo átomo de halogênio, susceptível às novas reações de funcionalização.⁸⁴

5.2.2 Determinação estrutural dos compostos triazólicos

A determinação da estrutura do composto obtido inicialmente foi essencial, e isso foi possível através da espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, além do espectro de massa de alta resolução. No espectro de RMN ^1H do composto 1-benzil-4-(fenilselanyl)-1*H*-1,2,3-triazol (figura 7) é possível observar um singlete com deslocamento de 7,55 ppm integrado relativamente para 1 hidrogênio, sinal este atribuído ao hidrogênio (f) do anel triazólico. No próximo sinal, no intervalo entre 7,43-7,35 ppm, é possível visualizar um multipeto integrado relativamente para 5 hidrogênios, dois de um dos anéis aromáticos e três do outro. Um segundo multipeto, com a mesma integração relativa, é observado no intervalo 7,19-7,27 ppm e representa da mesma forma, dois hidrogênios de um anel aromático e três do outro. E por último, menos deslocado, está presente o sinal com deslocamento de 5,52 ppm, integrado relativamente para 2 hidrogênios, referentes aos hidrogênios do grupo CH_2 do grupo benzila (g).

Figura 7. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **3a**.

⁸⁴ GARCIA-ÁLVAREZ, J.; DÍEZ, J.; GIMENO, J., **Green Chem.** 12, 2127, 2010.

No espectro de RMN ^{13}C do mesmo composto (Figura 8), por sua vez, observa-se todos os sinais referentes aos carbonos da molécula, totalizando 11 sinais, conforme o esperado. Os sinais estão concentrados na região dos aromáticos, em campo baixo, e o único sinal em campo alto é aquele referente ao carbono 7 do composto, CH_2 da benzila.

Figura 8. Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do compostos **3a**.

E para comprovar a presença do selênio na molécula, é possível analisar o espectros de ^{77}Se , empregando o disseleneto de difenila como padrão, com deslocamento químico de 414 ppm. O átomo de selênio da molécula foi verificado com um deslocamento químico de 226 ppm, conforme visualizado na figura 9.

Figura 9. Espectro RMN ^{77}Se em CDCl_3 a 300 Hz.

E por fim, o espectro de massa de alta resolução foi obtido e com isso foi possível confirmar a caracterização do composto. A massa exata calculada é de 315.0275, e esse mesmo valor foi encontrado (Figuras 10 e 11). Além do dado de massa, é necessário observar o padrão isotópico dos compostos com selênio o qual é bastante característico.

Figura 10. Resultado do massa de alta resolução do composto triazólico com selênio **3a**.

Figura 11. Padrão isotópico de massa de alta resolução para o composto triazólico com selênio **3a**.

5.2.3 Síntese dos telurotriazóis

Outro objetivo do trabalho, aproveitando as técnicas aplicadas aos compostos de selênio, consistiu na síntese de compostos triazólicos funcionalizados com telúrio na posição 4. Então, o mesmo procedimento

aplicado para a síntese dos selenotriazóis foi empregado com o alquino telurado, porém o êxito obtido na síntese dos primeiros não foi reproduzido.

Ao empregar a metodologia utilizada durante o trabalho: acetato de cobre (10 mol%), ascorbato de sódio (0,5 eq.), THF, TBAF (1,2 eq.), o resultado obtido com a azida benzílica (**2a**) e o (*n*butiltelaniletinil)trimetisilano (**4a**) foi de 37%, sem aquecimento. Uma grande diferença foi verificada quando empregou-se aquecimento e o rendimento abaixou para aproximadamente 20% (Esquema 54).

Esquema 54. Síntese do telurotriazol **5a** com metodologia estabelecida anteriormente.

Em uma outra tentativa da reação de cicloadição com teluretos acetilênicos foi realizada alterando o sal de cobre e a base utilizada, conforme o primeiro teste realizado para a síntese do selenetos triazólicos.⁸⁰ O resultado obtido demonstrou um discreto aumento no rendimento (Esquema 55).

Esquema 55. Metodologia aplicada para reação de cicloadição com composto de telúrio **5a**.

Dessa forma, alguns exemplos de triazóis funcionalizados com telúrio na posição 4 foram obtidos de acordo com o emprego da metodologia previamente testada (Tabela 6).

Tabela 6. Compostos 1,2,3-triazólicos obtidos a partir de teluroacetilenos.

Entrada	Material de partida	Azida orgânica	Produto obtido	Rend. (%)
1	$\text{BuTe}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}\text{TMS}$	 2a	 5a	50
2	$\text{PhTe}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}\text{TMS}$	 2a	 5b	68
3	$\text{PhTe}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}\text{TMS}$	$\text{H}_3\text{C}(\text{H}_2\text{C})_{11}\text{---}\text{N}_3$ 2c	 5c	60
4	$\text{PhTe}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}\text{TMS}$	 2e	 5d	25
5	$\text{PhTe}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}\text{TMS}$	 2f	 5e	33
6	$\text{PhTe}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}\text{TMS}$	 2g	 5f	28

A reação catalisada por CuI (1,0 eq.) acontece rapidamente, o que evita que o telureto acetilênico permaneça muito tempo exposto ao solvente e às outras condições do meio reacional, o que impede a degradação do material de partida.

Além disso, experimentos adicionais demonstraram que ocorre uma reação paralela, gerando um subproduto em grandes quantidades, principalmente quando o tempo reacional é prolongado. A reação secundária gera o triazol 1,4,5-trissubstituído porque a desproteção não acontece, contudo a cicloadição ocorre da mesma forma.

O monitoramento das reações foi feito através da utilização de um cromatógrafo gasoso acoplado ao espectrômetro de massas. Em um primeiro experimento, foi realizado o procedimento geralmente utilizado para síntese dos triazóis, com CuI e TBAF, foi possível visualizar a deteluração devido à deposição de sólido (Te^0) no fundo do balão à medida que o tempo vai passando. Além disso, diversos outros subprodutos são observados, conforme Esquema 56. A reação não é muito limpa como as que acontecem com o selênio, formando na placa de TLC diversas manchas.

Esquema 56. Subprodutos da reação de cicloadição com telureto acetilênico caracterizados por massa.

O segundo experimento foi realizado na ausência da fonte de fluoreto (TBAF) utilizado para a desproteção, a fim de evitar a competição das reações, e o resultado observado foi bastante interessante já que há ocorrência de uma reação mais limpa, porém o produto almejado não é obtido. Ocorre também a deteluração em menor quantidade, gerando como subproduto o triazol 1,4-dissubstituído (**133**).

O composto triazólico obtido também é de grande interesse e por isso será explorado mais profundamente em novos trabalhos realizados no grupo.

Esquema 57. Produtos obtidos com a cicloadição na ausência de TBAF.

A mesma tentativa de experimento foi feita com o fenilteluroacetileno (**4b**), todavia, os resultados não se reproduziram já que o grupo fenil promove maior impedimento estérico e também apresenta aromaticidade garantindo maior estabilidade para a molécula em questão. Portanto, não foi observado o iodeto de fenila no lugar do iodeto de butila, e nem o triazol 1,4,5-trissubstituído (Esquema 58). Adicionalmente, foi observado também o depósito de telúrio elementar no fundo do balão reacional.

Esquema 58. Produto e subproduto da reação de cicloadição com **4b**.

Conseqüentemente, foi possível obter uma série de compostos triazólicos telurados na posição 4. Sendo passível de ocorrer novas reações nessa posição já que os compostos de telúrio atuam como ferramenta eficiente para síntese orgânica.¹³

5.3 REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DO TIPO NEGISHI

Após a síntese dos compostos 4-organocalcogenoil-1*H*-1,2,3-triazólicos foi possível testar sua reatividade diante das condições reacionais para acoplamento do tipo Negishi.

A reação de acoplamento de Negishi, inicialmente desenvolvida sob catálise de paládio, é definida como a reação que ocorre entre haletos ou triflatos arílicos ou vinílicos com reagentes de organozinco. Essa reação representa uma ferramenta extensamente explorada para a formação de novas ligações C-C, sendo tolerantes a diversos grupos funcionais presentes nos compostos organometálicos.^{14,85}

Knochel desenvolveu vários trabalhos explorando a reação de acoplamento do tipo Negishi partindo de compostos N-heterocíclicos (piridinas, isoquinolinas, pirimidinas, pirazinas, piridazinas) substituídos por tiometila e haletos de arila, heteroarila, benzila e alquinilzinco.^{86,87} Em um dos trabalhos, os compostos mencionados foram submetidos a condições reacionais brandas para ocorrência de acoplamento cruzado catalisado por paládio na ausência de sais de cobre como aditivos. O sistema catalítico empregado envolvia $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{S-Phos}$, e a maioria dos procedimentos executados a 25 °C.⁸⁶ Em um segundo trabalho, as reações foram realizadas em condições suaves sob catálise de níquel utilizando como sistema catalítico $\text{Ni}(\text{acac})_2/\text{DPE-Phos}$ a 25 °C.⁸⁷

Nesse contexto, vale ressaltar que os compostos de organozinco são intermediários valiosos na química orgânica sintética devido tanto à compatibilidade com diversos grupos funcionais quanto à alta reatividade na presença de catalisadores apropriados.^{88,89}

Dessa forma, os compostos de organozinco utilizados no trabalho foram preparados de acordo com metodologia descrita por Buchwald e Milne

---

⁸⁵ STEFANI, H.A.; PENA, J.M.; MANARIN, F.; LEAL, D.M.; PETRAGNANI, N. **Tetrahedron Lett.** 52, 4398, 2011.

⁸⁶ METZGER, A.; MELZIG, L.; DESPOTOPOULOU, C.; KNOCHEL, P. **Org. Lett.** 11, 4228, 2009.

⁸⁷ MELZIG L.; METZGER, A.; KNOCHEL, P. **J. Org. Chem.** 75, 2131, 2010.

⁸⁸ METZGER, A.; SCHADE, M.A.; KNOCHEL, P. **Org. Lett.** 10, 1107, 2008.

⁸⁹ KRASOVSKIY, A.; MALAKHOV, V.; GAVRYUSHIN, A.; KNOCHEL, P. **Angew. Chem. Int. Ed.** 45, 6040, 2006.

(2004).⁹⁰ O procedimento citado envolve a utilização de meio reacional anidro, onde é adicionado o haleto arílico, o qual, em seguida, sofre uma troca com o *n*-butillítio. Após uma hora mantido a -78 °C, o intermediário litiado por sua vez, sofre a adição do ZnCl₂. O zincato formado reage, em seguida, com o eletrófilo na presença do catalisador apropriado.

É importante mencionar ainda que a maioria dos trabalhos associam o catalisador metálico à ligantes com a finalidade de obter melhores resultados. A utilização de fosfinas como ligantes em reações catalisadas por paládio vem sendo, dessa forma, extensamente explorada na química orgânica sintética, e sua adição nas metodologias permitem um procedimento com menor tempo reacional, baixa carga de catalisador e condições suaves de reação⁹¹.

A atuação das fosfinas como ligantes varia de acordo com os grupos ligados ao átomo de fósforo ou ao anel aromático ligado ao fósforo. Os ligantes interferem nas etapas do ciclo catalítico do metal de transição empregado como catalisador, por exemplo, alteram a velocidade da adição oxidativa ou da eliminação redutiva. Os ligantes⁹¹ testados no presente trabalho são mostrados na figura 12.

Figura 12. Estrutura dos ligantes testados nas reações de otimização das condições reacionais.

⁹⁰ MILNE, J.E.; BUCHWALD, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* 126, 13028, 2004.

⁹¹ SURRY, D.S.; BUCHWALD, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 47, 6338, 2008.

Considerando a semelhança entre as propriedades químicas dos calcogênios (enxofre e selênio), o acoplamento cruzado entre os triazóis de selênio e haletos de arilzinco sob catálise de paládio foi testado a fim de obter resultados análogos aos obtidos por Knochel e colaboradores⁸⁶. A reação com um aquecimento brando (50 °C) utilizando o 1-benzil-4-(butilselenil)-1*H*-1,2,3-triazol (**3k**) e o reagente de zinco obtido a partir do bromo anisol, sob sistema catalítico Pd(OAc)₂ (2,5 mol%)/S-Phos (5,0 mol%) (Esquema 59).

Esquema 59. Teste para reação de acoplamento tipo Negishi com catalisador de paládio.

A reação anterior foi testada ainda dobrando a quantidade do sistema catalítico utilizado: Pd(OAc)₂ (5 mol%)/S-Phos (10 mol%), contudo, o aumento do rendimento foi insignificante (57%), e continuou-se os testes com outros sistemas catalíticos descritos na literatura. Outro ligante, X-Phos, foi testado em seguida, contudo o rendimento (28%) foi o menor obtido até o momento.

Outra tentativa de converter a ligação C-Se em C-C com bons rendimentos foi extraída do trabalho de Buchwald e Milne,⁹⁰ alterando-se o catalisador e o ligante utilizado. O sistema catalítico empregado pelos autores consiste de Pd₂dba₃ (2,5 mol%) e Ru-Phos (5,0 mol%). Contudo, com essa metodologia aplicada aos selenotriazóis, o rendimento obtido (32%) foi menor, por isso deu-se continuidade aos testes a fim de encontrar uma associação que fornecesse melhor resultado. Outro sistema catalítico analisado utilizou o PdCl₂(PPh₃)₂, 5 mol%, e DPE-Phos, 10 mol%, e obteve-se apenas traços do produto desejado.

Em outro teste, foi utilizado o catalisador de níquel disponível no laboratório com o ligante, DPE-phos, conforme descrito em referência já mencionada, o produto resultante do acoplamento foi obtido com 77% de rendimento.⁸⁷ Verificou-se um aumento considerável do rendimento da reação empregando o sistema catalítico testado: $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5,0 mol%) e DPE-Phos (10 mol%).

Considerando o bom resultado obtido com o ligante mencionado, esse foi associado ao catalisador de paládio a fim de comparar a atividade catalítica dos dois metais de transição. No entanto, quando o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ foi utilizado houve uma redução drástica do rendimento da reação (16%), considerando as mesmas proporções de catalisador e de ligante. O resultado sugere uma maior compatibilidade entre a DPE-Phos, uma fosfina quelante, e catalisadores de níquel para essa reação de acoplamento com selenetos eletrófilos. Os resultados iniciais estão esquematizados na tabela 7 para melhor visualização.

Tabela 7. Testes preliminares para o acoplamento do tipo Negishi.

Entrada	Catalisador	Ligante	Rend. (%)
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,5 mol%)	S-Phos (5,0 mol%)	51
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5,0 mol%)	S-Phos (5,0 mol%)	17
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5,0 mol%)	S-Phos (10 mol%)	57
4	Pd_2dba_3 (2,5 mol%)	Ru-Phos (5 mol%)	32
5	$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5,0 mol%)	DPEphos (10,0 mol%)	77
6	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5,0 mol%)	X-Phos (10,0 mol%)	28
7	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5,0 mol%)	DPEphos (10 mol%)	16
8	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5,0 mol%)	DPEphos (10 mol%)	Traços

Tendo em vista os resultados preliminarmente obtidos foi possível iniciar os testes de otimização das condições reacionais, avaliando os sais de níquel e os diferentes ligantes disponíveis no laboratório. Os resultados obtidos estão expressos na tabela 8.

Tabela 8. Otimização das condições reacionais para o acoplamento cruzado do tipo Negishi com compostos selenotriazólicos.

Entrada	Sal de Níquel	Ligante	Rend. (%)
1	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5,0 mol%)	DPEphos (10 mol%)	77
2	NiBr ₂ (5,0 mol%)	DPEphos (10 mol%)	69
3	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5,0 mol%)	-	51
4	Ni(acac) ₂ (5,0 mol%)	DPEphos (10,0 mol%)	68
5	NiCl ₂ (dppf) (5,0 mol%)	DPEphos (10,0 mol%)	54
6	NiCl ₂ (dppe) (5,0 mol%)	DPEphos (10,0 mol%)	47
7	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5,0 mol%)	Xphos (10,0 mol%)	72
8	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5,0 mol%)	S-Phos (10 mol%)	15
9	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5,0 mol%)	Ru-Phos (10 mol%)	57
10	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5,0 mol%)	PCy ₃ (10 mol%)	81
11	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂ (2,5 mol%)	PCy ₃ (5 mol%)	46

Dessa forma, foi possível estabelecer a condição ideal para a ocorrência da reação de acoplamento do tipo Negishi, partindo de testes que avaliaram os sais de níquel utilizando a DPE-Phos como ligante, obtendo o rendimento mais alto com o NiCl₂(PPh₃)₂ (Entrada 1).

Na segunda etapa de testes de otimização, avaliaram a atividade dos ligantes, com o emprego do catalisador de níquel que forneceu melhor rendimento (NiCl₂(PPh₃)₂). Sendo o melhor resultado obtido com a

triciclohexilfosfina (Entrada 10 - 81%). Ressaltando que os testes mencionados foram realizados utilizando uma proporção de 5 mol% de catalisador para 10 mol% de ligante.

O último teste de otimização das condições reacionais foi feito na tentativa de reduzir as quantidades de catalisador e ligantes utilizados pela metade. Contudo, o rendimento obtido também diminuiu, 46%. Considerando os resultados obtidos então, foi possível partir para a aplicação da condição reacional estabelecida, sintetizando diferentes triazóis através da formação de ligações C-C a partir de ligações Se-C ou Te-C. Os exemplos obtidos com a metodologia estabelecida estão expostos na tabela a seguir.

Tabela 9. Compostos obtidos em acoplamentos cruzados do tipo Negishi com seleno triazóis.

Entrada	Sal de zinco	Produto	Rend. (%)
1		 6a	81
2		 6b	73

3		 6c	71
4		 6d	83
5		 6e	62
6		 6f	60
7		 6g	54
8		 6h (CH ₂) ₁₁ CH ₃	70

9		 6i (CH ₂) ₁₁ CH ₃	63
10		 6j OMe	52
11		 6k OMe	73

A metodologia desenvolvida com os compostos de selênio foi estendida para acoplamentos cruzados de compostos de zinco nucleofílicos com 1,2,3-triazóis funcionalizados com telúrio na posição 4 (**5a**). Os resultados obtidos foram inferiores àqueles encontrados com selênio, contudo, mostrou-se uma metodologia também bastante eficiente para tais materiais de partida (Esquema 60).

Esquema 60. Compostos obtidos a partir de teluretos triazólicos em reações de acoplamento do tipo Negishi.

Ao analisar os rendimentos obtidos com os acoplamentos, é possível observar que compostos nucleofílicos organozinco aromático com grupo doador de elétrons na posição *para* favorecem a ocorrência da reação e promovem um rendimento maior. Já quando utilizados os compostos nucleofílicos organozinco aromático com grupo retirador de elétrons, os rendimentos obtidos foram menores quando comparados com os grupos doadores. E no caso de um organozinco heteroaril, o rendimento obtido foi semelhante ao aromático com grupo retirador de elétrons, portanto, seus comportamentos são comparáveis entre si.

Além disso, foi possível avaliar a interferência do grupo orgânico ligado ao nitrogênio do triazol, sendo esta considerada insignificante, pois o resultado obtido partindo-se dos triazóis com o grupo benzila na posição 1 foi próximo ao obtido com o grupo anisol e o dodecano nessa mesma posição quando utilizados os mesmo compostos organozinco.

5.4 MONITORAMENTO DAS REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO ATRAVÉS DO INFRAVERMELHO

Como uma forma de complemento das informações obtidas durante o trabalho, realizou-se o monitoramento das reações desenvolvidas, em tempo real, com a tecnologia de espectroscopia *in situ* ReactIR.²⁹ Essa técnica consiste no emprego do equipamento de infravermelho acoplado à uma sonda de diamante, que permanece mergulhada na mistura reacional durante o procedimento experimental. As reações de cicloadição catalisadas por cobre entre azidas e alquinos, para gerar selenetos e teluretos triazólicos, foram estudadas nesse sentido a fim de monitorar a conversão dos materiais de partida para os respectivos compostos triazólicos. Esta segue uma linha de raciocínio já aplicada no laboratório, em publicações anteriores, e permite visualizar o tempo necessário para ocorrência da reação assim como, a formação dos produtos e consumo dos materiais de partida envolvidos.

Diversas outras referências também descrevem estudos semelhantes, para verificar a velocidade da reação ou alguns aspectos mecanísticos, dentre elas, é importante destacar o trabalho de Sun e Wu (2010). Os autores reportaram o monitoramento de reações de CAACu aceleradas por ligantes em tempo real, pela primeira vez, através de técnicas analíticas de infravermelho.⁹²

Assim, antes dos experimentos, realizou-se a análise de infravermelho de todos os componentes da reação, inclusive do solvente, empregando a ferramenta disponível no laboratório, sonda de infravermelho ReactIR (Mettler Toledo). Os experimentos analisados apresentaram comportamentos semelhantes entre si, sendo possível perceber o desaparecimento de algumas bandas, sugerindo o consumo do material de partida bem como o aparecimento de outras, sugerindo a formação do produto.

Iniciando pela descrição do experimento realizado com o seleneto (**1a**), conforme mencionado anteriormente, obteve-se os padrões das bandas de infravermelho dos compostos utilizados (Figura 13). Em seguida, realizou-se o acompanhamento em tempo real da reação, observando principalmente as regiões entre 700 e 900 cm^{-1} , onde aconteceram as alterações mais visíveis, e próxima à 2100 cm^{-1} , caracterizada por trabalhos anteriores do grupo.²⁹

Figura 13. Padrões da análise de infravermelho dos materiais de partida da reação com seleneto **1a**.

Durante a realização do experimento, foi possível observar a brusca redução das bandas citadas anteriormente logo após a adição do TBAF (Figura

⁹² SUN, S.; WU, P. **J. Phys. Chem. A** 114, 8331, 2010.

14). Esse reagente é responsável pela desproteção da tripla ligação, liberando um acetileno terminal passível de sofrer a reação de cicloadição catalisada por cobre. As bandas entre 900 e 700 cm^{-1} , demarcadas na figura 13, referem-se aos modos vibracionais referentes ao composto acetilênico, fato que justifica a observação da redução de sua intensidade assim que adiciona o TBAF. Assim, consideram-se relevantes os comprimentos de onda: 860 e 760 cm^{-1} .

Figura 14. Redução da intensidade das bandas referentes ao composto seleno acetilênico **1a**.

Com relação ao tempo de reação, é possível observar que durante os 30 primeiros minutos de reação há um aumento acentuado da banda de 740 cm^{-1} , depois, o aumento se torna constante e bastante suave (Figura 15). Demonstrando que a reação acontece muito rapidamente, sendo que dentro de aproximadamente uma hora a banda mencionada permanece com intensidade constante.

Figura 15. Intensidade do comprimento de onda de 740 cm^{-1} em relação ao tempo de reação.

É possível observar ainda o surgimento da banda em 1252 cm^{-1} , sendo esta referente ao estiramento vibracional N-N do anel triazólico (Figura 16). Essa banda é observada logo após a adição do TBAF, ocorrendo a reação de desililação e formando-se o acetileno terminal requerido para a cicloadição.

Figura 16. Banda referente à formação do seleneto triazólico **3a**.

O experimento foi repetido com o composto acetilênico de telúrio e demonstrou o mesmo comportamento, com modos vibracionais com comprimento de onda semelhante ao citado anteriormente. Dessa forma, inicialmente são apresentados os padrões na Figura 17, que demonstra que as regiões de maior interesse são semelhantes àsquelas mencionadas anteriormente.

Figura 17. Padrões da análise de infravermelho dos materiais de partida da reação com telureto **4a**.

Nesse experimento, ficou visível o aumento das bandas entre 700 e 900 cm^{-1} ao adicionar o telureto acetilênico (**4a**) no meio reacional. E em

seguida, o desaparecimento de bandas como: 870 cm^{-1} (referente ao telureto **4a**) e 2100 cm^{-1} (referente à azida **2a**), mostrados na figura 18 e 19 respectivamente. É importante ressaltar que após a adição do TBAF, ocorre notável redução das bandas mencionadas anteriormente, sugerindo o consumo do material de partida empregado. Na figura 18, ainda é possível ver o aumento da banda de 720 cm^{-1} logo após a adição do TBAF, sugerindo, ser referente ao produto triazólico.

Figura 18. Sugimento da banda em 720 cm^{-1} e desaparecimento de 870 cm^{-1} .

Figura 19. Desaparecimento da banda de 2100 cm^{-1} .

As alterações referidas anteriormente foram observadas em tempos menores que 10 minutos após a adição do agente desililante. Sugerindo então que a reação acontece rapidamente.

E ainda, na figura 19, é possível observar a redução da intensidade do comprimento de onda referente à azida benzílica (**2a**) (2100 cm^{-1}), contudo, a redução não acontece por completo devido ao uso de excesso desse composto.

Outro dado importante foi o surgimento da banda em 1189 cm^{-1} , imediatamente após a adição do TBAF (Figura 20), banda essa também referente ao anel triazólico ligado ao telúrio, relacionada ao estiramento vibracional C-N do anel.

Figura 20. Surgimento do modo vibracional de 1189 cm^{-1} .

Nesse contexto, a técnica de infravermelho se mostrou adequada para uma interpretação precisa de alguns parâmetros referentes à reação analisada, como o tempo reacional e a formação do produto.

5.5 ATIVIDADE BIOLÓGICA

Os compostos 1,2,3-triazólicos apresentam uma diversidade imensa de atividades biológicas descritas, por esse motivo, desperta bastante interesse para síntese e subsequente estudo biológico. Isso porque a necessidade da descoberta de novas classes de fármacos é crescente, e os compostos 1,2,3-triazólicos estão sendo bastante explorados, principalmente como antifúngicos e antibacterianos.¹

A intensa exploração desses compostos é justificada pelas suas características, são compostos heterocíclicos aromáticos contendo nitrogênio em sua estrutura. São bastante estáveis à degradação metabólica e

apresentam a capacidade de realizar ligações de hidrogênio intermoleculares, facilitando a interação com as biomoléculas presentes no organismo. Além disso, o interesse farmacológico também é derivado da habilidade desses compostos de se tornarem estruturas de ligação entre duas unidades farmacofóricas, originando fármacos bifuncionais inovadores.⁹³

Considerando também as características farmacológicas de compostos de selênio, elemento essencial para o organismo humano,¹³ levantou-se a hipótese de avaliar a atividade antifúngica dos compostos obtidos a partir da cicloadição 1,3-dipolar.

Nesse contexto, testes com a finalidade de avaliar a atividade antifúngica de alguns compostos obtidos via reações de CAACu foram realizados. Para isso, a colaboração com a professora Ana Bertucci, da Universidad de La Republica, Uruguai, foi essencial. Ela testou a atividade dos compostos triazólicos contra cepas de fungos dermatófitos. Os resultados preliminarmente obtidos foram satisfatórios, e alguns compostos mostraram atividades contra diversas cepas (Tabela 10). Contudo, ainda existe a necessidade de estudos mais específicos e aprofundados que deverão ser realizados como complemento.

Tabela 10. Atividade antifúngica contra cepas de fungos patógenos, determinada em Agar Overlay modificado.

Composto	#	Ca	Cp	An	Af	Mg	Tm	Tr
	1	-	-	+	+	-	-	-
	2	-	-	+	+	-	+	-

⁹³ WANG, X-L.; WAN, K.; ZHOU, C-H. EUR. **J. Med. Chem.** 45, 4631, 2010.

	3	+	+	-	-	-	-	-
	4	-	-	+	-	-	-	-
	5	-	-	+	+	+	-	+
	6	-	-	+	+	+	-	+
	7	-	-	+	+	+	-	-
	8	-	-	+	+	+	-	+
	9	+	+	+	+	+	-	+
	10	-	-	+	+	+	-	+
	11	-	-	+	+	+	-	+

	12	+	+	-	-	-	-	-
	13	-	-	-	-	-	-	-
	14	-	-	+	+	+	-	-

Ca. *Candida albicans*, Cp. *Candida parasilopsis*, An. *Aspergillus níger*, Af. *Aspergillus flavus*, Mg. *Microsporium gypseum*, Tm. *Trichophyton mentagrophytes*, Tr. *Trichophyton rubrum*.

Assim, é possível verificar que contra as espécies do gênero *Candida* que foram testadas responderam negativamente à maioria dos compostos, apenas os compostos das entradas 3,9 e 12 foram capazes de inibir o crescimento fúngico. Já no caso dos *Aspergillus* sp a maioria dos compostos foram capazes de inibir o crescimento do fungo. E para fungos dermatófitos, o resultado não foi muito otimista, para a espécie *Trichophyton mentagrophytes*, apenas um dos compostos (2) demonstrou atividade, e para a outra espécie avaliada, *Trichophyton rubrum*, os compostos 5, 6, 8, 9, 10, 11 promoveram a inibição do crescimento do microrganismo.

A fim de exemplificar os testes antifúngicos realizados, uma fotografia (Figura 21) está sendo apresentada no trabalho. A cultura foi realizada utilizando cepa padronizada de *Candida albicans* (ATCC 90028), em meio de cultura rico, e aplicação direta dos compostos testados nas placas previamente alocadas na placa de Petri. Para visualizar os halos de inibição demarcados na figura é necessário usar um pigmento denominado INT (cloreto de iodonitrotetrazol), responsável por corar as membranas dos fungos que cresceram na placa. Portanto, os locais isentos de qualquer coloração

avermelhada são considerados halos de inibição provocados pelos compostos aplicados no local correspondente.

Figura 21. Placa de cultura para testes antifúngicos.

Dessa forma, estudos mais aprofundados devem ser realizados a fim de avaliar melhor as atividades biológicas desempenhadas pelos compostos sintetizados durante o mestrado.

Considerações Finais

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho aqui descrito foi elaborado com a finalidade de aplicar as metodologias relacionadas com reações de cicloadição catalisada por cobre entre alquinos e azidas para síntese de composto 4-organocalcogênio-1*H*-1,2,3-triazólicos, e depois explorar a reatividade dos mesmos e empregá-los como componente eletrofílico em reações de acoplamento tipo Negishi catalisada por níquel, obtendo diferentes produtos triazólicos.

Dessa forma, através da utilização de um sistema catalítico compostos por Cu(OAc)₂ (10 mol%) e ascorbato de sódio (0,5 eq.), foi possível sintetizar 14 diferentes estruturas triazólicas funcionalizadas com selênio na posição 4 do anel. Além disso, outra metodologia abordando o uso de CuI (1,0 eq.) e PMDTA (1,1 eq.) foi aplicada aos materiais de partida telurados a fim de obter seis diferentes teluretos triazólicos.

Resultados preliminares demonstraram que alguns dos compostos triazólicos obtidos nessa primeira parte do trabalho apresentam atividade antifúngica. Testes da atividade citotóxica estão ainda em andamento.

Alguns dos compostos organocalcogênio obtidos foram submetidos a condições reacionais promotoras das reações de acoplamento do tipo Negishi, envolvendo catalisador de níquel e ligantes e forneceram resultados satisfatórios. Através da execução da metodologia elaborada foi possível realizar acoplamentos entre diferentes calcogênio triazóis e nucleófilos de organozinco, obtendo produtos com bons rendimentos.

Vale destacar que a metodologia descrita no trabalho serviu de estímulo para novos trabalhos do grupo, com novas perspectivas de aplicação do protocolo de síntese de calcogênio triazóis através de reações de cicloadição catalisada por cobre, assim como as reatividades envolvidas nos compostos obtidos com as metodologias.

Espectros Seleccionados

7. ESPECTROS SELECCIONADOS

Espectro RMN ^1H do composto **1a** em CDCl_3 a 300 MHz. Espectro RMN ^{13}C do composto **1a** em CDCl_3 a 75 MHz.

Espectro RMN ^1H do composto **1b** em CDCl_3 a 300 MHz. Espectro RMN ^{13}C do composto **1b** em CDCl_3 a 75 MHz.

Espectro RMN ^1H do composto **4a** em CDCl_3 a 300 MHz. Espectro RMN ^{13}C do composto **4a** em CDCl_3 a 75 MHz.

Espectro RMN ^1H do composto **4b** em CDCl_3 a 300 MHz. Espectro RMN ^{13}C do composto **4b** em CDCl_3 a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **3a** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **3a** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ^{77}Se do composto **3a** em CDCl_3 a 300 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **3b** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **3b** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **3c** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **3c** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ^{77}Se do composto **3c** em CDCl_3 a 300 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **3d** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **3d** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **3e** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **3e** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **3f** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **3f** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **3g** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **3g** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **3i** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **3i** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ^{77}Se do composto **3i** em CDCl_3 a 300 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **3h** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C em do composto **3h** CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ^{77}Se do composto **3h** em CDCl_3 a 300 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **3k** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **3k** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **3I** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **3I** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **3m** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **3m** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **3o** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **3o** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **3n** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **3n** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **5a** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **5a** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ^1H do composto **5b** em CDCl_3 a 300 MHz. Espectro RMN ^{13}C do composto **5b** em CDCl_3 a 75 MHz.

Espectro RMN ^1H do composto **5c** em CDCl_3 a 300 MHz. Espectro RMN ^{13}C do composto **5c** em CDCl_3 a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **5d** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **5d** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **5f** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **5f** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **5e** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **5e** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **6a** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **6a** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H em do composto **6b** CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **6b** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **6d** em DMSO a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **6d** em DMSO a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **6e** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **6e** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **6h** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **6h** em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ^1H do composto **6j** em CDCl_3 a 300 MHz. Espectro RMN ^{13}C do composto **6j** em CDCl_3 a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **6k** em CDCl₃ a 300 MHz. Espectro RMN ¹³C do composto **6k** em CDCl₃ a 75 MHz.

Anexos