UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos

Área Insumos Farmacêuticos

Síntese de 5-organoteluro-1*H*-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, funcionalização via reação de acoplamento cruzado de Sonogashira e Síntese *one-pot* de derivados do indol-3-glioxila e indol-3-glioxil-1,2,3-triazóis

STANLEY NUNES SIQUEIRA VASCONCELOS

Trabalho apresentado como exigência parcial
para obtenção do título de MESTRE.

Orientador:

Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

São Paulo

2013

Stanley Nunes Siqueira Vasconcelos

Síntese de 5-organoteluro-1*H*-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos,
funcionalização via reação de acoplamento cruzado de Sonogashira e
Síntese *one-pot* de derivados do indol-3-glioxila e indol-3-glioxil-1,2,3-
triazóis

Comissão Julgadora
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, Valmíria e Maurício, a quem atribuo toda responsabilidade pelas minhas vitórias. Obrigado pelo apoio, dedicação, e principalmente amor destinado a mim. Vocês são fundamentais na minha vida, amo muito vocês.

Dedico também esse trabalho aos meus avós, Divina, José, Maria Nilda e Antônio.

*Aos meus irmãos, Nayara e Maurício. À minha namorada, amiga e companheira,
sempre presente em minha vida. Obrigado pela paciência que teve e por estar
sempre ao meu lado, independente de qualquer situação.*

Amo todos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani, que confiou na minha capacidade. Obrigado pela oportunidade concedida e pela orientação.

À Capes (demanda social) pela bolsa concedida.

Ao SANTANDER-TOP USA MASSACHUSETTS PROGRAM pela bolsa concedida e experiência na Universidade de Massachusetts – USA, Professor Wei Zhang e a todos do laboratório de química verde Xin Huang, Yibo, Fu, Tian, Professor Carlos Eduardo e todos os que me receberam em Boston.

Aos amigos do laboratório: Fred, Flávia, Daiana, Hugo, Fernando, Gonzalo, Rafael, Ana Paula, Evelyn, Nathalia, Carol, Arianne, Nuno e Victor. Obrigado pelo companheirismo e pela parceria.

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

Ao Prof. Dr. Julio Zukerman-Schpector, Universidade Federal de São Carlos, por colaborar com dados de cristalografia que agrega muito valor aos trabalhos.

A todos os funcionários e técnicos, Elaine, David, Jorge e Inês.

A toda minha família, meus pais principalmente, que me ensinaram a cultivar minha força de vontade. Meus tios, primos, avós, e todos aqueles que conviveram comigo.

SUMÁRIO

RESUMO.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
Introdução geral.....	01
Ligações carbono-carbono.....	02
Capítulo 1 – Síntese de 5-organoteluro-1<i>H</i>-1,2,3-triazóis-1,4- dissubstituídos, funcionalização via reação de acoplamento cruzado de Sonogashira.	
1.1. 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos.....	06
1.2. Reação de Sonogashira.....	13
1.3. Objetivos.....	16
1.4. Resultados e Discussão.....	16
Capítulo 2 – Síntese <i>one-pot</i> de Derivados do 3-glioxil-indol e 3-glioxil- indóis 1,2,3-triazólicos.	
2.1. Introdução.....	32
2.2. Objetivos.....	36
2.3. Resultados e Discussão.....	37
CONCLUSÃO.....	42
PARTE EXPERIMENTAL	
Procedimentos experimentais do capítulo 1.....	43
Procedimentos experimentais do capítulo 2.....	63
ESPECTROS SELECIONADOS.....	72
ANEXO.....	139

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACN	Acetonitrila
Ar	Arila
Bn	Benzila
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butila
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil lítio
Bu ₄ NOAc	Acetato de tetrabutílamônio
CuAAC	Cicloadição azida/alquino catalisada por cobre
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
Cp* <i>RuCl</i> (PPh ₃) ₂	Cloro(pentametilciclopentadienila)bis (trifenilfosfina)rutênio (II)
C-3; C-4; C-5	Carbono 3; Carbono 4; Carbono 5
Cu (I)	Cobre no estado de oxidação +1
Cu (II)	Cobre no estado de oxidação +2
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
C-H	Ligação carbono/nitrogênio
C-N	Ligação carbono/nitrogênio
CO	Monóxido de carbono
(COCl) ₂	Cloreto de oxalila
COSY	Correlation Spectroscopy
C-Te	Ligação carbono/telúrio
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
dt	Duplo tripleto
DCB	Diclorobenzeno
DCM	Diclorometano
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DIPA	Diisopropilamina
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida

ESI-MS	Electrospray Ionization in Mass Spectrometry
ESI-TOF	Electrospray Ionization, time-of-flight detector
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation spectroscopy
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy
Hz	Hertz
ICI	Monocloreto de iodo
IR	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>L_n</i>	Ligante
m	Multiplete
MCPs	Processo multicomponente
MCRs	Reação multicomponente
m/z	Relação massa/carga
MHz	Mega hertz
MW	Micro-ondas
NBO	Natural Bond Orbital
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
nr	Não reagiu
Nu	Nucleófilo
OTf	Tríflato
[Pd]	Catalisador de paládio
PdCl ₂	Cloreto de paládio
Pd ₂ dba ₃	Tris(dibenzilidenoacetona) dipaladio (0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II)

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Acetato de paládio
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Paládio tetraquistrifenilfosfina
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	Bis(trifenilfosfina)paladio (II) dicloreto
P.F.	Ponto de fusão
Ph	Fenila
PMP	<i>p</i> -metoxifenil
ppm	Parte por milhão
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -tolueno
q	Quarteto
qn	Quinteto
RBF_3K	Organotrifluoroborato de potássio
R	Grupamento orgânico
R-N_3	Azida orgânica
R-Te	Organoteluro
^1H RMN	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
^{13}C RMN	Ressonância Magnética Nuclear de carbono
[Ru]	Catalisador de rutênio
s	Singleto
<i>sp</i>	Carbono com hibridização dos orbitais s e p
sx	Sexteto
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
Te°	Telúrio elementar
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
PMDETA	1,1,4,7,7-Pentametildietilenotriamina
TMEDA	<i>N,N</i> -Tetrametiletilenodiamina
TMS	Trimetilsilano
X	halogênio
δ	Deslocamento químico

RESUMO

Vasconcelos, S. N. S.; Stefani, H. A. “**Síntese de 5-organoteluro-1*H*-1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos, funcionalização via reação de acoplamento cruzado de Sonogashira e síntese *one-pot* de derivados do indol-3-glioxila e indol-3-glioxil-1,2,3-triazóis**”. 2013. 151 p. Dissertação – Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Área de Concentração: Insumos Farmacêuticos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo.

No capítulo 1 apresentamos uma síntese eficiente de compostos 5-organoteluro-1*H*-1,2,3-triazóis realizada via reação de cicloadição [3+2] entre azidas orgânicas e alquinos substituídos com organotelúrio. Além disso, os 5-organoteluro-1*H*-1,2,3-triazóis foram funcionalizados na posição 5 do anel triazólico por reação de acoplamento cruzado de Sonogashira. A regioquímica dos produtos de cicloadição foram descritas com base em experimentos de RMN, cálculos teóricos e cristalografia de raio-x. Apresentamos uma proposta mecanística para a cicloadição mediada por cobre, baseada em experimentos de espectrometria de massas de alta resolução.

No capítulo 2, investigamos a eficiência de reações *one-pot* com indol, cloreto de oxalila e diferentes nucleófilos para obtermos derivados do indol-3-glioxila em condições adequadas. Do mesmo modo, envolvendo a adição de azidas orgânicas, levando à síntese de indol-3-glioxil-1,2,3-triazóis, os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 59 a 85%.

Palavras-chave: Alquinos, Click Chemistry, Indol, Reações Multicomponente (MCRs), Sonogashira, Telúrio, Triazol.

ABSTRACT

Vasconcelos, S. N. S.; Stefani, H. A. **"Synthesis of 5-organotelluro-1,4-disubstituted-1*H*-1,2,3-triazoles, functionalization via Sonogashira cross-coupling reaction and synthesis one-pot of indole-3-glyoxyl derivatives and indole-3-glyoxyl triazoles"**. 2013. 151 p. Dissertation – Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Área de Concentração: Insumos Farmacêuticos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo.

In chapter 1 we present an efficient synthesis of 5-organotelluro-1*H*-1,2,3-triazole compounds that was accomplished via the [3+2]-cycloaddition reaction of organoazides and organotelluro alkynes. Additionally, 5-organotelluro-1*H*-1,2,3-triazoles were readily functionalized at the 5-position via the Sonogashira cross-coupling reaction, leading to highly functionalised triazoles. The regiochemistry of the products was assessed by bidimensional NMR experiments, theoretical calculations and x-ray crystallography. We presented a mechanistic proposal for the cycloaddition mediated by copper, based on high resolution mass spectrometry experiments.

In chapter 2 we investigated a general and efficient reaction of indole with oxalyl chloride and nucleophiles providing indole-3-glyoxyl derivatives which has been developed in mild conditions. In the same fashion, the other reaction involved the addition of organic azides leading to the synthesis of indole-3-glyoxyl-1,2,3-triazoles, which proceeds smoothly generating the products in moderate to high yields.

Keywords: Alkynes, Click Chemistry, Indole, Multicomponent reactions (MCRs), Sonogashira, Tellurium, Triazole.

1. Introdução geral

Indiscutível quanto à importância, os compostos heterocíclicos abrangem a química orgânica moderna com aproximadamente 55% das publicações e estão presentes em mais da metade das estruturas químicas já registradas (Figura 1).¹

Devido às suas propriedades químicas e estruturais únicas, os heterocíclicos do tipo 1,2,3-triazóis se tornaram alvo atrativo para muitas aplicações, tais como, química de materiais e química medicinal.² Como não são encontrados naturalmente, anéis triazólicos podem ser obtidos sinteticamente.

Figura 1. Exemplos de compostos 1,2,3-triazólicos.

Azidas e alquinos podem ser convertidos a anéis triazólicos via reação de cicloadição 1,3-dipolar, também conhecida como cicloadição de Huisgen.³

A cicloadição de Huisgen clássica apresenta inconveniências, tais como, necessidade de aquecimento para a formação dos produtos e mistura de regioisômeros, tais como, triazóis 1,4-dissubstituídos **15** e triazóis 1,5-dissubstituídos **16** (Esquema 1).

Dentre os métodos para a construção de compostos triazólicos, o mais usado é o de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alquinos.⁴ Entretanto, dois

¹ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis and Applications*, Wiley-VCH, 2^o Ed., 2003.

² Holla, B. B. A.; Mahalinga, M.; Karthikeyan, M. S.; Poojary, B.; Akberali, P. M.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 1173.

³ Huisgen, R. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, New York, 1984.

inconvenientes são encontrados: (1) a reatividade do substrato, alquino ou azida necessitam ser ativados pela presença de um grupo retirador de elétrons, do contrário, temperaturas elevadas são necessárias; (2) a regioseletividade dos produtos é afetada, quando usado alquinos internos, são obtidas misturas de regioisômeros.

Em 2002, independentemente, Sharpless⁵ e Meldal,⁶ descreveram o uso de sais de cobre como catalisador, o que tornou a reação entre azidas e alquinos terminais regioseletiva, obtendo-se somente 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos **15**, com melhores rendimentos e sem a necessidade de temperaturas elevadas (Esquema 1). Desde a descoberta de Sharpless e Meldal para a síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis, usando sais de Cu(I) como catalisadores, estas reações tem se tornando cada vez mais atrativas.

Esquema 1. Cicloadição de Huisgen clássica *versus* cicloadição catalisada por cobre.

⁴ Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.

⁵ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.

⁶ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.

Ligações carbono-carbono

Reações de acoplamento cruzado para formação de ligações carbono-carbono estão entre as transformações sintéticas mais usadas e mais estudadas das últimas décadas.⁷

O desafio na construção de moléculas complexas começa com a incompatibilidade de grupos funcionais, seguido da regioseletividade, estereosseletividade, quimiosseletividade e enantioseletividade. Nesse sentido, o uso de reagentes organometálicos tem mostrado ser de grande importância para o processo em questão, devido à versatilidade e eficiência na construção de ligações carbono-carbono, simplificando a síntese de compostos biologicamente ativos, por exemplo. Metais como, Pd, Ni, Cu, Zn, Co, Rh, Ru e Mo estão entre os mais usados em reações de acoplamento.^{8,9}

A química dos organometálicos, nos quais estão inseridos os metais de transição, apresenta características como, presença de orbital *d* nas camadas de valência e a habilidade de variar o número de coordenação e oxidação, tornando-os importantes na catálise organometálica.^{10,11}

Dos metais de transição, o paládio é um dos mais usados como catalisador, apesar de seu elevado custo, em relação a outros metais, tais como Ni, Cu e Fe, o Pd pode promover acoplamento de substratos de baixa reatividade (por exemplo, cloretos de arila), permite, geralmente reações em temperaturas baixas. Catalisadores de Pd podem ser regenerados e retornar ao ciclo catalítico inúmeras vezes, o que é de grande importância em processos de larga escala, onde o custo é sempre avaliado.¹²

⁷ de Meijere, A.; Diderich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Ed. 2.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.

⁸ Blaser, H.-U.; Indolese, A.; Naud, F.; Nettekoven, U.; Schnyder, A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1583.

⁹ Naso, F.; Babudri, F.; Farinola, G. M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1485

¹⁰ Bochmann, M. *Organometallics 1 – Complexes with Transition Metal – Carbon σ Bonds*; Oxford Chemistry Primers: New York, Vol. 12, p. 1-91, 1994.

¹¹ Smith B. M. *Organic Synthesis*; McGRAW-HILL International Editions: New York, p. 1-1595, 1994.

¹² Torborg, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3027.

No decorrer das últimas décadas, inúmeras reações e estudos envolveram o uso de catalisadores de paládio. Em 2010 os professores Heck, Negishi e Suzuki, foram laureados com o Prêmio Nobel em Química, pelos esforços empreendidos nas reações de acoplamento, para a formação de ligações carbono-carbono, usando catalisadores de paládio.

Os Esquemas 2, 3 e 4 ilustram algumas das reações de acoplamento cruzado mais conhecidas.

Heck (ou reação de Mizoroki-Heck),^{13,14} compreende o acoplamento entre haletos orgânicos e olefinas, na presença de Pd em quantidades catalíticas e base (Esquema 2);

Esquema 2. Reação de Heck.

O acoplamento de reagentes organozinco com haletos arílicos, catalisado por Pd ou Ni é conhecido como acoplamento de Negishi (Esquema 3).¹⁵

Esquema 3. Reação de Negishi.

¹³ Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.

¹⁴ Heck, R. F.; Nolley, J. P., Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

¹⁵ Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821. (b) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683.

O caráter iônico da ligação C-Zn, torna os reagentes organozinco, espécies de caráter mais nucleofílico que os compostos de boro, o que pode ser um problema, pois é necessário avaliar a compatibilidade com grupos funcionais contidos nos substratos.

A reação de Suzuki-Miyaura,¹⁶ descrita em 1979, consiste do acoplamento cruzado de um haleto orgânico^{17,18} com ácidos borônicos (Esquema 4), ésteres borônicos e organotrifluoroboratos de potássio.¹⁹

Esquema 4. Reação de Suzuki-Miyaura.

A reação de Suzuki-Miyaura possui particular importância, pois os compostos de boro são vantajosos frente a outros organometálicos, devido a acessibilidade e facilidade de extração dos produtos, alta compatibilidade com grupos funcionais, e baixa toxicidade;

A reação de Sonogashira²⁰ clássica compreende o acoplamento de um alquino terminal com haloarenos, na presença de Pd como catalisador e sais de cobre como cocatalisadores. Esse tipo de acoplamento será abordado com mais detalhes no **Capítulo 1**.

¹⁶ Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866.

¹⁷ Saito, B.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9602.

¹⁸ Molander, G. A.; Bernardi, C. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8424.

¹⁹ Dreher, S. D.; Lim, S.-E.; Sandrock, D. L.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3626.

²⁰ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.

Capítulo 1 – Síntese de 5-organoteluro-1*H*-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos e funcionalização via reação de acoplamento cruzado de Sonogashira.

1.1. 1*H*-1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos

A síntese de 1,2,3-triazóis é um dos tópicos mais estudados em química orgânica sintética, devido às aplicações desses compostos na indústria química. Apesar de seu uso como moléculas bioativas na química medicinal ter aumentado consideravelmente, os anéis 1,2,3-triazólicos não estão disponíveis na natureza,²¹ entretanto, podem ser obtidos em reações de cicloadição 1,3-dipolar [3+2] catalisadas por Cu(I), entre uma azida e um alquino.

Um grande número de metodologias tem sido descritas para a preparação de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos. Dentre os métodos estão: cicloadição 1,3-dipolar específica entre alquinos substituídos e azidas,²² reações de substituição baseada na reatividade do H-5 nos 1,2,3-triazóis²³ e dos ânions intermediários pela captura com eletrófilos.²⁴

Motivados pelos resultados obtidos na arilação C-3 regioseletiva de indolizinas,²⁵ Gevorgyan e colaboradores,²³ examinaram a arilação direta catalisada por paládio para obter 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos. O grupo observou que a arilação do C-5 dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, na presença de Pd como catalisador e acetato de tetrabutilamônio em NMP (*N*-metil-2-pirrolidona), levou a produtos com bons rendimentos. Uma observação interessante foi que, quando usados núcleos triazólicos sem substituintes nas posições C-4 e C-5 do anel, a arilação foi seletiva no C-5, apenas 1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos foram obtidos (Esquema 5), deixando a posição C-4 livre para subsequente arilação.

²¹ Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, 8, 1128.

²² Joubert, N.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11744.

²³ Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2333.

²⁴ Wu, Y.-M.; Deng, J.; Li, Y.; Chen, Q.-Y. *Synthesis* **2005**, 1314.

²⁵ Park, C.-H.; Ryabova, V.; Seregin, I. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1159.

Esquema 5. Arilação seletiva no C-5 do anel triazólico.

Zhang²⁶ relatou um método multicomponente *one-pot* para preparação de derivados 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos, usando um sistema CuI e NBS, ambos em quantidades estequiométricas (1 eq.). A tolerância de grupos sensíveis revelou o potencial da aplicação desse método para diversos triazóis. O grupo apresentou dois possíveis mecanismos para preparação do 5-iodo-1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído, usando CuI e NBS (Esquema 6).

Esquema 6. Mecanismo segundo Zhang.

Segundo observações feitas pelo grupo, que acredita ser o segundo mecanismo o mais plausível, CuI foi protagonista em dois papéis durante o procedimento reacional: (1) fornecendo Cu^+ como catalisador para a cicloadição de Huisgen e (2) como fonte de iodo na reação, acreditando que o NBS tenha agido como um possível agente para oxidar o I^- a I^+ .

²⁶ Li, L.; Zhang, G.; Zhu, A.; Zhang, L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3630.

Ao usar acetiletos de bromomagnésio como substratos em reações com diferentes azidas orgânicas, Krasinski e colaboradores,²⁷ identificaram traços da formação de 4-bromo-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos. A presença de 4-halotriazóis como subproduto pôde ser eliminada usando o reagente cloromagnésio para formar o acetileto de magnésio. Entretanto, a formação do intermediário 4-halomagnésio-1,2,3-triazol é interessante, pois pode ser tanto hidrolisado, quanto capturado com eletrófilos, resultando na formação regioseletiva de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos (Esquema 7).

Esquema 7. Cicloadição entre acetiletos de bromomagnésio e azidas.

Os autores reagiram o intermediário 4-magnésio-1,2,3-triazol com diferentes eletrófilos. Os rendimentos variaram de 45 a 95%.

Baseados na proposta do ciclo catalítico (Esquema 8) para a reação entre azidas orgânicas com alquinos terminais, catalisadas por Cu(I), Wu e colaboradores²⁴ sugeriram que, o intermediário **45** (Esquema 9) poderia reagir com eletrófilos em condições adequadas, levando a produtos 5-iodo-1,2,3-triazóis.

²⁷ Krasinski, A.; Fokin, V.V.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1237.

Esquema 8. Proposta do ciclo catalítico para catálise de cobre.

Esquema 9. Síntese do 5-iodo-1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído.

Ainda na obtenção de 5-iodo-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, Hein e Fokin²⁸ partiram de 1-iodoalquinos, usando quantidades catalíticas de Cu, TEA como base e adição de aminas primárias e terciárias como ligantes (Esquema 10). Foram obtidos produtos com rendimentos que variaram de moderados a ótimos, além de reduzir os tempos reacionais de 6 horas para 45 minutos.

A redução do tempo reacional contribuiu no retardo da formação de subprodutos. Sem a adição desses ligantes, tanto iodoalquino **51** quanto 5-iodotriazol **53**, sofrem lentamente a dehalogenação redutiva na presença de diversos sais de cobre, para gerar o correspondente alquino terminal e 5-prototriazol **54**.

²⁸ Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8018.

Esquema 10. Adição de ligantes segundo Hein e Fokin.

Os autores também propuseram dois mecanismos prováveis para a formação dos triazóis trissubstituídos (Esquema 11).

Esquema 11. Mecanismo proposto por Hein e Fokin.

Um possível mecanismo envolve a formação do complexo σ -acetileto **58** como primeiro intermediário chave (Esquema 11a).²⁹ Coordenação da azida, através da aproximação do nitrogênio central e subsequente ciclização, que leva ao cuprato triazólico. Em seguida, a troca do cobre da ligação- σ via metátese com o iodoalquino **51** completando o ciclo, liberando o iodotriazol **53** e regenerando o acetileto **58**. Como alternativa, o cobre pode estar ativando o iodoalquino pela

²⁹ Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2632.

formação de um complexo- π intermediário (Esquema 11b), que interage com a azida para produzir o complexo **62**. A ciclização ocorre via um vinilideno, tendo como estado de transição a espécie **63** para gerar o iodotriazol **53**.

Os 5-iodo-triazóis obtidos são versáteis intermediários para a síntese orgânica, passíveis de reações, por exemplo, o acoplamento cruzado de Suzuki.

Os autores do mesmo trabalho via reação *one-pot*, apresentaram o acoplamento cruzado com um ácido arilborônico³⁰ apropriado, catalisado por paládio (Esquema 12).

Esquema 12. Síntese do 5-iodotriazol seguido do acoplamento cruzado.

Em contraste com reações de cicloadição, promovidas por cobre, o uso de complexos de rutênio como catalisadores em reações de cicloadição de triplas internas (Esquema 13), foi relatado por Weinreb e Majireck.³¹

Esquema 13. Preparo do triazol via catálise de rutênio.

³⁰ Deng, J.; Wu, Y. -M.; Chen, Q. -Y. *Synthesis* **2005**, 2730.

³¹ Majireck, M. M.; Weinreb, S.M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8680.

Apesar dos bons rendimentos alcançados pelos autores, poucos produtos apresentaram um único regioisômero.

Jia e Fokin³² apresentaram experimentalmente um processo de obtenção regioseletiva de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos e 1,4,5-trissubstituídos entre, azidas orgânicas e triplas terminais e internas, catalisado por Ru.

As reações de CuAAC e RuAAC disponíveis, tornam essas transformações seletivas no preparo de qualquer regioisômero 1,2,3-triazólico.

Blocos construtores relevantes para o direcionamento do trabalho são apresentados por Harrity e colaboradores.³³ A cicloadição ocorre entre uma azida benzílica e um alquinilboronato substituído com TMS, no qual são obtidos triazóis derivados de ésteres borônicos com bons rendimentos (Esquema 14).

Esquema 14. Cicloadição com alquinilboronato.

O éster borônico na posição 5 do anel triazólico, pode sofrer reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio com iodetos arílicos, por exemplo.³⁴

O grupo TMS ainda presente na estrutura, pode ser convertido a haleto facilmente via reação com a correspondente *N*-halosuccinimida, conseqüentemente, levar a uma nova reação de acoplamento cruzado (Esquema 15).

³² Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, L. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15998.

³³ Huang, J.; Macdonald, S. J. F.; Harrity, J. P. A. *Chem. Commun.* **2009**, 436.

³⁴ Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295.

Esquema 15. Troca do TMS por halogênio seguido de acoplamento.

1.2. Reação de Sonogashira

Acoplamento de Sonogashira²⁰ é a reação entre um haloareno e um alquino terminal, induzida por paládio na presença de sais de cobre (Esquema 16).³⁵

Esquema 16. Reação de Sonogashira.

Os produtos resultantes, da reação de Sonogashira, são compostos importantes na síntese de produtos naturais, agroquímicos e na química farmacêutica. Técnica simples, eficiente e rendimentos elevados são algumas das vantagens da reação de Sonogashira. Embora a combinação de Pd/Cu seja o sistema catalítico típico, acoplamentos entre $\text{C}(\text{sp})$ - $\text{C}(\text{sp}^2)$ podem ser promovidos por sais ou nanopartículas de ferro,³⁶ rutênio,³⁷ cobalto,³⁸ níquel,³⁹ cobre,⁴⁰ prata,⁴¹ ouro⁴² e índio,⁴³ em combinação com ligantes apropriados.⁴⁴

³⁵ Molnár, Á. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2251.

³⁶ Carril, M.; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4862.

³⁷ Park, S.; Kim, M.; Koo, D. H.; Chang, S. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1638.

³⁸ Feng, L.; Liu, F.; Sun, P.; Bao, J. *Synlett* **2008**, 1415.

Uma impureza muito comum nas reações de Sonogashira, o dialquino, resultante do homoacoplamento do alquino terminal. O homoacoplamento é devido à dupla transmetalização do alquino ao Pd(II), seguido pela eliminação redutiva do Pd(II)-(bis)alquino. A reação lateral de homoacoplamento pode ser reduzida, minimizando a formação de Pd(II) por remoção do oxigênio da mistura reacional e empregando uma maior quantidade de amina secundária ou terciária como base, com o intuito de reduzir o Pd(II) a Pd(0).

O mecanismo exato para o acoplamento de Sonogashira, co-catalisado por cobre não é totalmente conhecido. Entretanto, medidas físicas sugerem um mecanismo plausível, baseado na identificação de algumas espécies transientes formadas no decorrer da reação.⁴⁵

Nesse sentido, compostos organocalcogênicos têm sido usados para formar ligações carbono-carbono.⁴⁶

A exemplo do uso de substratos contendo telúrio, Engman e colaboradores⁴⁷ investigaram a reação entre espécies de organotelúrio e alquinos diversos na presença de 1,2 equivalentes de iodeto de cobre, quantidades catalíticas, 10 mol% de Pd(PPh₃)₄ e 3 equivalentes de carbonato de potássio em DMSO. A reação ocorreu sob radiação de micro-ondas a 150 °C por 1 hora, os autores alcançaram 52% de rendimento (Esquema 17).

³⁹ Wang, L.; Li, P.; Zhang, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 514.

⁴⁰ Li, J. H.; Li, J. L.; Wang, D. P.; Pi, S. F.; Xie, Y. X.; Zhang, M. B.; Hu, X. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2053.

⁴¹ Li, P.; Wang, L. *Synlett* **2006**, 2261.

⁴² González-Arellano, C.; Abad, A.; Corma, A.; García, H.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1536.

⁴³ Borah, H. N.; Prajapati, D.; Boruah, R. C. *Synlett* **2005**, 2823.

⁴⁴ Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6954.

⁴⁵ (a) Choudary, B. M.; Madhi, S.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B.; Iwasawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2292. (b) Posset, T.; Bümel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8394.

⁴⁶ (a) Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1985; Vol. 1; (b) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* **1986**, 1.; (c) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* **1991**, 793.; (d) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* **1991**, 897.; (e) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1613.

⁴⁷ Kawaguchi, S.; Srivastava, P.; Engman, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4120.

Esquema 17. Acoplamento de Sonogashira com derivados de telúrio.

O mesmo grupo propôs um mecanismo para o acoplamento de Sonogashira entre teluretos alquílicos ou arílicos e alquinos terminais. Acredita-se que a reação possua dois ciclos catalíticos independentes, como mostrados no Esquema 18.

Esquema 18. Ciclo catalítico para acoplamento de Sonogashira.

Primeiramente ocorre a adição oxidativa do Pd(0) ao telureto para gerar a espécie de organopaládio **84**. Na sequência a transmetalração com o acetileto de cobre, formado a partir do alquino terminal e base na presença de CuI , que leva ao intermediário **85**. Completando o ciclo, ocorre a eliminação redutiva com a formação do produto e regeneração do catalisador.

1.3. Objetivos

Os objetivos do capítulo consistem em:

1. Sintetizar os 5-organoteluro-1*H*-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, empregando azidas orgânicas e alquinos internos, substituídos com organotelúrio.
2. Avaliar a regioquímica dos compostos triazólicos via experimentos de RMN, cálculos teóricos e cristalografia.
3. Conhecer o mecanismo reacional envolvido entre, a espécie de telúrio e azida orgânica para a cicloadição 1,3-dipolar mediada por cobre.
4. A partir dos produtos triazólicos obtidos, funcionalizá-los via reação de acoplamento cruzado de Sonogashira utilizando catalisador de paládio e cocatalisador de cobre.

1.4. Resultados e Discussão

Os teluroalquinos, usados como substratos na obtenção dos compostos triazólicos, foram obtidos com rendimentos que variaram de moderados a bons (Quadro 1). As reações foram conduzidas conforme esquema abaixo:

R = arila, alquila

Esquema 19. Obtenção dos teluroalquinos.

Alquinos terminais (disponíveis comercialmente) foram deprotonados com *n*-BuLi levando aos respectivos acetiletos de lítio, seguido da adição de telúrio elementar e brometo de butila.

Dentre os alquinos propostos, o álcool propargílico exigiu prévia proteção devido ao meio reacional fortemente alcalino, a existência do hidrogênio (ácido) ligado ao oxigênio forneceria produtos não desejáveis. Para tanto, utilizamos sulfato de dimetila como fonte protetora. Apesar do baixo rendimento (40%), o resultado obtido está de acordo com o descrito por Chmielewski e colaboradores.⁴⁸

Quadro 1. Obtenção de teluroacetilenos.^a

[a] Rendimentos são dados aos produtos isolados.

Para a síntese do (feniltelaniletinil)-fenila **1m**, dois sistemas foram necessários. No primeiro, foi gerado o brometo de feniltelurenila a partir do ditelureto de difenila a 0 °C na presença de Br₂. Após 30 minutos, o material foi transferido via cânula para um segundo sistema a -78 °C contendo o fenilacetileto de lítio, previamente gerado. A mistura foi mantida por 2 horas a temperatura ambiente.

⁴⁸ Mames, A.; Stecko, S; Micotajczyk, P.; Soluch, M.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7580.

Com o intuito de avaliar o melhor meio reacional para a cicloadição, partimos dos pressupostos existentes na literatura.

Inicialmente, foram investigados parâmetros tais como, diferentes sais de cobre, base, aditivo e solvente para a reação de cicloadição. Como reação padrão, usamos alquino **1a** (0,5 mmol), azida benzílica (0,6 mmol), CuI (1 eq.), PMDETA (1 eq.) e THF como solvente. Nessas condições, o produto **3a** foi obtido em 83% de rendimento (Tabela 1, entrada **1**). Entretanto, sob as mesmas condições, mas na ausência da base, o produto foi isolado em apenas 20% de rendimento (Tabela 1, entrada **2**), ficando evidente a importância da base.

Ao reduzir a carga de CuI para 10 mol%, o rendimento também caiu para 40% (Tabela 1, entrada **3**). Outras fontes de Cu foram avaliadas, tais como CuBr, CuCl, CuCN, Cu(OAc)₂ e CuSO₄ (Tabela 1, entradas **6-10**), resultados comparáveis, ainda que mais baixos em relação ao CuI foram obtidos usando CuBr e Cu(OAc)₂.

Bases como TEA, TMEDA e DIPEA levaram a rendimentos que variaram de moderados a bons (51% a 72%) independente da quantidade usada (1 ou 2 eq.) ou o uso de ascorbato de sódio como um aditivo (Tabela 1, entradas **11-17**). Entretanto, quando PMDETA foi usado, os melhores rendimentos foram observados. A escolha do solvente foi um parâmetro importante para o sucesso da reação. THF mostrou ser um ótimo meio, levando a 83% de rendimento em um tempo curto de reação (20 min.). O uso de solventes tais como *t*-BuOH, DMF, ACN e DCM forneceram o produto em bons rendimentos e tempos que variaram de 10 minutos a 4 horas (Tabela 1, entradas **18-21**).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais.

#	Cu (eq.)	Base/aditivo (eq.)	Solvente	Tempo (h)	(%) ^a
1	CuI (1)	PMDETA (1)	THF	0,3	83
2	CuI (1)	-	THF	24	20
3	CuI (0.1)	PMDETA (1)	THF	24	40
4	CuI (0.1)	PMDETA (1)	THF	6	44 ^b
5	CuI (0.1)	PMDETA (1)	THF	0,5	30 ^c
6	CuBr (1)	PMDETA (1)	THF	24	74
7	CuCl (1)	PMDETA (1)	THF	24	63
8	CuCN (1)	PMDETA (1)	THF	24	39
9	Cu(OAc) ₂ (1)	PMDETA (1)	THF	4	70
10	CuSO ₄ (1)	PMDETA (1)	THF	24	-
11	Cu(OAc) ₂ (1)	Ascorbato (1)	THF	12	42
12	CuSO ₄ (1)	Ascorbato (1)	THF	24	67
13	CuI (1)	PMDETA (2)	THF	3	75
14	CuI (1)	TEA (1)	THF	15	69
15	CuI (1)	TEA (2)	THF	15	72
16	CuI (1)	TMEDA (1)	THF	4	51
17	CuI (1)	DIPEA (1)	THF	24	70
18	CuI (1)	PMDETA (1)	<i>t</i> -BuOH	0,16	78
19	CuI (1)	PMDETA (1)	DMF	3	70
20	CuI (1)	PMDETA (1)	ACN	0,5	75
21	CuI (1)	PMDETA (1)	DCM	4	74

[a] Rendimentos são dados aos produtos isolados. [b] Ultrassom. [c] Micro-ondas.

Com os alquinos substituídos com organotelúrio em mãos e a condição reacional estabelecida, partimos para a obtenção dos compostos triazólicos (Quadro 2).

Ao analisar o Quadro 2, em geral, todas as reações procederam com rendimentos considerados adequados. Avaliamos inicialmente a influência de diferentes substituintes ligados ao anel aromático do alquino. Teluroalquinos contendo grupos retiradores de elétrons no anel aromático, F e CF₃, geraram produtos com melhores rendimentos que os análogos contendo grupos doadores de elétrons (Quadro 2, **3b-3f**).

O anel heteroaromático, piridina, não afetou o desempenho da reação, levando ao produto **3h** em 77% de rendimento. Os substituintes ciclopropila e trimetilsilila levaram aos triazóis correspondentes **3j** (67%) e **3l** (68%). O composto **3l** contendo um grupo organotelúrio e um substituinte silila, o torna alvo atrativo como bloco construtor na síntese orgânica, visto que o grupo trimetilsilila pode ser convertido ao correspondente brometo ou iodeto, usando *N*-halosuccinimida como fonte de halogênio.⁴⁹ O composto resultante 4-halo-5-organoteluro-1*H*-1,2,3-triazol, poderia ser empregado como um intermediário em reações de acoplamento cruzado.

Os alquinos com substituintes alquílicos apresentaram um efeito benéfico na reação, proporcionando produtos com bons rendimentos, 80% e 90% respectivamente (**3i** e **3k**).

A reação permitiu também, o uso de um grupo arila ligado ao átomo de telúrio, fornecendo o produto **3m** com rendimento moderado (67%), entretanto, o material de partida foi consumido após 5 horas de reação.

Avaliamos diferentes azidas orgânicas. Azida arílica contendo substituinte retirador de elétrons como *m*-Cl levou a um rendimento moderado, 70% (Quadro 2, **3o**). Por outro lado, o grupo arila contendo um substituinte doador de elétrons OMe levou a 85% de rendimento e com o grupo fenila 74% de rendimento. É notável que os substituintes doadores de elétrons presentes no anel aromático, aumentam a nucleofilicidade da azida, fornecendo o produto em melhores rendimentos. Azidas alquílicas geraram produtos com bons rendimentos **3q** (78%) e **3r** (82%).

⁴⁹ Huang, J. Macdonald, S. J. F. Harrity, J. P. A. *Chem Commun.* **2009**, 436.

Quadro 2. Obtenção dos triazóis-1,4,5-trissubstituídos.^a

[a] Rendimentos são dados aos produtos isolados.

Como parte do estudo de mecanismo, fizemos uso de uma sonda de infravermelho ReactIR[®] (Mettler Toledo), ferramenta disponível no laboratório. A técnica consiste em imergir uma sonda de infravermelho ao meio reacional para acompanhar a reação. São coletados espectros de infravermelho em tempo real, sendo possível determinar o tempo exato da reação, com o surgimento de bandas correspondentes ao produto, desaparecimento de bandas correspondentes aos materiais de partida ou ainda, detectar bandas de possíveis intermediários.

Com o propósito de identificar a formação do acetileto de cobre **91** como um possível intermediário, o qual exibe o estiramento vibracional em 1930 cm^{-1} ,⁵⁰ a reação do teluroalquino **1a** com CuI (1 eq.) em ACN foi monitorada com auxílio da técnica (Esquema 20).

Esquema 20. Possível formação do acetileto de cobre.

O estiramento vibracional característico não foi observado, indicando que o acetileto de cobre não é formado durante a reação, portanto, o cobre não se insere entre a ligação C-Te, ou seja, essa ligação não se rompe no processo.

Com base nessas observações e em dados obtidos no estudo via espectrometria de massas de alta resolução, que consistiu em colher amostras do meio reacional, nas etapas consideradas chave e analisá-las (Figura 2), sugerimos aqui uma proposta mecanística para a reação de cicloadição entre uma azida orgânica e teluroalquinos mediada por cobre (Esquema 21).

⁵⁰ Shao, C.; Cheng, G.; Su, D.; Xu, J.; Wang, X.; Hu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1587.

O cobre pode estar complexando com o teluroalquino formando o intermediário **II**. Com a adição da base, ocorre a ativação do teluroalquino levando a formação de um complexo- π **III** intermediário, seguido da coordenação da azida pela aproximação do nitrogênio nucleofílico para produzir o complexo **IV**. A ciclização ocorre via ataque do carbono β -vinilideno ao nitrogênio eletrofílico terminal na espécie transiente **V**, a formação da nova ligação C-N favorece a saída do complexo de cobre **VI** para gerar o anel triazólico **3a**.

Esquema 21. Mecanismo para cicloadição.

Figura 2. Espectros de ESI-MS da reação entre o telureto **1a** e azida benzílica **2a**. Intermediário **II** (a), espécie transiente **V** (b), complexo de cobre **VI** (c) e produto triazólico **3a** (d).

Para conhecermos de fato a regioquímica dos produtos de cicloadição entre teluroalquinos e azidas orgânicas mediada por cobre e conhecer a posição do anel a qual esta ligada o grupo organotelúrio, o triazol **3a** foi submetido à reação de redução (Esquema 22). O produto de deteluração **3s** foi analisado via experimentos de RMN.

Esquema 22. Redução do telurotriazol.

O COSY a longa distância mostra a correlação entre o hidrogênio triazólico (1) e os metilênicos (5,5') (Figura 3 e 4).

Para HMBC (Figura 6), existe a correlação entre os hidrogênios metilênicos e o carbono **1**, mas não com o carbono **9**. HSQC (Figura 5) foi necessário para

indicar o carbono no qual esta ligado o hidrogênio triazólico. Estes dados sugerem que o grupo organoteluro está na posição 5 do anel triazólico.

Figura 3. RMN $^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY a longa distância em CDCl_3 a 300 MHz. (3s)

Figura 4. RMN $^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY a longa distância em CDCl_3 a 300 MHz. (3s)

Figura 5. RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HSQC em CDCl_3 a 300 MHz. (3s)

Figura 6. RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC em CDCl_3 a 300 MHz. (3s)

Concluindo a regioquímica dos compostos triazólicos, a estrutura do 1-benzil-5-(butilteluro)-4-(6-metoxinaftalen-2-ila)-1*H*-1,2,3-triazol **3g** foi confirmada por análise de raio-x de um cristal obtido a partir da recristalização lenta em acetato de etila (Figura 7).

Figura 7. 1-benzil-5-(butilteluro)-4-(6-metoxinaftalen-2-ila)-1*H*-1,2,3-triazol **3g**.

A presença do grupo organoteluro nos triazóis torna esses compostos intermediários versáteis em síntese orgânica. Frente a isto, diferentes catalisadores de Pd (tabela 2), cocatalisadores, bases e solventes foram testados para a reação de acoplamento cruzado de Sonogashira entre o composto **3a** e o fenilacetileno.

Iniciamos os testes com uma série de catalisadores, tais como Pd₂dba₃, Pd(dppf)Cl₂, PdCl₂ e Pd(OAc)₂ (Tabela 2, entradas **2-5**). Em todos os casos os rendimentos variaram de baixo a moderado e uma quantidade significativa de produto de deteluração (25% a 59%) foi produzida. Quando usado Pd(PPh₃)₂Cl₂ em 10 mol% foi obtido o produto em 58% de rendimento e 22% de detelurado (Tabela 2, entrada **1**). Variações na quantidade do catalisador, tais como 1 mol% e 5 mol% levou a rendimentos que variaram de 17% a 52% (Tabela 2, entradas **6-10**).

Tabela 2. Efeito do catalisador na reação de Sonogashira entre fenilacetileno e **3a**.^a

#	[Pd] cat.	Cu(Eq.)	Rendimento (%)	Detelurado (%)
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10 mol%)	1.2	58	22
2	Pd ₂ dba ₃ (10 mol%)	1.2	53	25
3	Pd(dppf)Cl ₂ (10 mol%)	1.2	41	59
4	PdCl ₂ (10 mol%)	1.2	43	36
5	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	1.2	33	43
6	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (5 mol%)	1.2	52	49
7	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (1 mol%)	1.2	32	43
8	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (5 mol%)	2.0	42	24
9	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (5 mol%)	0.2	17	69
10	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (5 mol%)	0.5	23	67

[a] Rendimentos são dados aos produtos isolados.

O Cul usado como cocatalisador, levou ao produto em 58% de rendimento (Tabela 2, entrada 1). Outros cocatalisadores de cobre foram testados, mas os rendimentos foram mais baixos em relação ao Cul: Cu(OTf)₂ (52%), CuCN (43%) e Cu(OAc)₂ (50%). A quantidade de Cul também foi avaliada, os rendimentos não foram satisfatórios (Tabela 2, entradas 8-10).

Ao avaliar os efeitos da base, vimos que K₂CO₃ forneceu a melhor condição, gerando 58% de rendimento e 22% de triazol detelurado. Bases tais como Cs₂CO₃, TEA, DIPA e DIPEA levaram a baixos rendimentos (24% a 31%) e grandes quantidades de triazol detelurado (56% a 73%).

Diferentes solventes foram investigados. Quando usado tolueno ou metanol, o material de partida não foi consumido. DMF e 1,4-dioxano levaram a baixos rendimentos do produto, 19% e 36% respectivamente. O DMSO mostrou ser a melhor opção com 58% do produto.

Com a melhor condição em mãos, DMSO como solvente, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mol%) como catalisador, Cul (1,2 eq.) como cocatalisador e K₂CO₃ como base,

exploramos a capacidade da nossa metodologia com diferentes alquinos terminais (Quadro 3).

Quadro 3. Reação de Sonogashira entre 5-telurobutil-1*H*-1,2,3-triazol-1,4,5-trissubstituído e alquinos.^a

Os resultados sumarizados no Quadro 3 mostram que a reação de Sonogashira ocorreu com uma variedade de alquinos. A reação mostrou ser sensível a efeitos eletrônicos dos substituintes no anel aromático ligado ao carbono *sp* da tripla. Anéis aromáticos contendo substituintes retiradores de elétrons levaram aos produtos alquinilados com melhores rendimentos. O inverso é observado para o composto **4d**, o qual possui um substituinte doador de elétrons ligado ao carbono da tripla.

Capítulo 2 – Síntese *one-pot* de derivados indol-3-glioxila e indol-3-glioxil-1,2,3-triazóis.

2.1. Introdução

O sistema indólico é provavelmente o mais onipresente heterociclo na natureza (Figura 8). Devido à grande diversidade estrutural de indóis biologicamente ativos, não é surpresa que o núcleo indólico tornou-se um importante componente estrutural em muitos agentes farmacêuticos.⁵¹ Indóis substituídos tem sido referidos como “estruturas privilegiadas” uma vez que eles são capazes de se ligar a muitos receptores com elevada afinidade.⁵² A síntese e funcionalização de indóis tem sido objeto de estudos a mais de meio século.⁵³

Figura 8. Exemplos de núcleos indólicos com biologicamente ativos.

Derivados indólicos tais como indol-3-carboxilatos são importantes blocos construtores na síntese de muitos fármacos e compostos biologicamente ativos. Em 1982, Itahara relatou a carbonilação C-H direta de indóis *N*-substituídos catalisada por 0,5 equivalente de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ como oxidante sob refluxo de AcOH , derivados do ácido indol-3-carboxílico foram obtidos com rendimentos que variaram de 54 a 75%.⁵⁴

⁵¹ Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2875.

⁵² Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893.

⁵³ Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2873.

⁵⁴ Itahara, T. *Chem. Lett.* **1982**, 1151.

Inserida no contexto dos Processos Multicomponentes (MCPs), a Reação Multicomponente *one-pot* (MCRs) envolve a adição sequencial de três ou mais compostos diferentes em duas ou mais etapas ao mesmo meio reacional.

Figura 9. Estruturas de moléculas polifuncionalizadas.

Müller e colaboradores apresentaram a preparação trimolecular consecutiva de alquinonas via glicilação de indóis com cloreto de oxalila e subsequente alquinição decarbonilativa catalisada por Pd/Cu com alquinos terminais (Esquema 23).⁵⁵ As alquinonas **102** são convertidas a pirimidinas na transformação seguinte.

O mecanismo envolve a adição oxidativa do cloreto de indol-3-glioxalila ao [Pd], o intermediário **99**, elimina o monóxido de carbono para levar a espécie **100**. Em seguida, a transmetalção com o acetileno de cobre gerado *in situ* para formar o complexo **101**, que sofre o acoplamento de Sonogashira (eliminação redutiva) gerando a alquinona **102**.

⁵⁵ Merkul, E.; Oeser, T.; Müller, T. J. J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5006.

Esquema 23. Proposta mecanística do acoplamento de Sonogashira decarbonilativo.

No processo descrito previamente, foram utilizados 3-iodoindóis, monóxido de carbono e alquinos substituídos com trimetilsilila para a preparação de compostos similares.⁵⁶ O grupo utilizou um sistema com mistura de catalisadores, 5 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ e 1 mol% $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, (Figura 12, entradas **E** e **F**). Os correspondentes TMS-etinilindóis **103a-d** foram isolados em bons rendimentos (Figura 12). Para o composto **103d** verificou-se que, 5 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ gerou um rendimento melhor, se comparado com a mistura de catalisadores.

Figura 12. Produtos via carbonilação/alquinição de 3-iodoindóis.

⁵⁶ Karpov, A. S.; Merkul, E.; Rominger, F.; Müller, T. J. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6951.

A carbonilação C-H de indóis catalisada por Rh sob 1 atm de CO foi alcançada por Li e colaboradores. Indóis substituídos e indóis com N-H livres puderam ser carboxilados por alcoóis cíclicos e lineares, levando aos produtos desejados com até 92% de rendimento.⁵⁷

A síntese de derivados do indol-3-glioxila foi explorada por Primofiore⁵⁸ e colaboradores, os autores realizaram a síntese em duas etapas distintas, a primeira consistiu na obtenção do cloreto ácido **105**, o qual foi purificado por cristalização. Em seguida, fizeram uso de diferentes aminas primárias para a reação de substituição na carbonila. A segunda etapa da reação foi regida em refluxo de benzeno por 24 horas (Esquema 24). Foram obtidos 54 compostos com rendimentos que variaram de 22 a 74%. Os produtos obtidos foram avaliados como possíveis receptores benzodiazepínicos.

Esquema 24. Derivados do indol-3-glioxila segundo Primofiore.

Chen e colaboradores⁵⁹ montaram uma biblioteca de compostos para estudar o seu potencial biológico em células de doenças de príon. O grupo obteve derivados de indol-3-glioxilamidas via reação *one-pot*. Essa abordagem permitiu que as reações fossem regidas a temperatura ambiente, com tempos reacionais que variaram de 3 a 18 horas (Esquema 25).

⁵⁷ Lang, R.; Wu, J.; Shi, L.; Xia, C.; Li, F. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12553.

⁵⁸ Settimo, A. D.; Primofiore, G. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 5083.

⁵⁹ Thompson, M. J.; Borsenberger, V.; Louth, J. C.; Judd, K. E.; Chen, B. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 7503.

Esquema 25. Derivados de indol-3-glioxilamida segundo Chen.

Para a reação one-pot, foram necessários 2 equivalentes de DIPEA. A base atuou na captura dos dois equivalentes de ácido clorídrico, que são gerados no meio reacional, levando a formação de um sal de amônio, o hidrocloreto de diisopropiletilamina.

2.2. Objetivos

Estimulados pelo potencial sintético e terapêutico dos derivados indólicos, pretendemos desenvolver uma abordagem mais eficiente que as existentes para obter de forma simples e rápida, via reações *one-pot*:

1. Uma biblioteca de compostos derivados do indol-3-glioxila.
2. Empregar diferentes azidas orgânicas ao meio *one-pot* com o intuito de obter núcleos triazólicos.
3. Posteriormente, os produtos poderão ser submetidos a testes para avaliar possíveis atividades biológicas.

2.3. Resultados e Discussão

Relatamos aqui a síntese rápida de derivados de indol-3-glioxila e indol-3-glioxil-1,2,3-triazóis via reações *one-pot*. As reações foram realizadas em um único balão reacional contendo THF seco (4 mL), indol (0,5 mmol), cloreto de oxalila (0,6 mmol), DIPEA (2 eq.) e o correspondente nucleófilo (0,6 mmol) a temperatura ambiente. Os tempos reacionais variaram de 2 a 3 horas, conforme indicado na Tabela 9.

No primeiro momento, fizemos o uso do éter dietílico como solvente, mas o produto de reação entre o indol e o cloreto de oxalila, indol-3-glioxila se precipita no éter, o que torna inviável esse meio para ocorrer a substituição com os nucleófilos. Portanto, foi adotado o THF como sendo o solvente para as reações.

O uso de 2 equivalentes de DIPEA foi indispensável, para que as reações ocorressem. Como são gerados no meio, dois equivalente de ácido clorídrico, quando adicionado o nucleófilo (álcool ou amina), possivelmente levaria à protonação dos mesmos, inviabilizando seu uso como nucleófilo.

Com as condições estabelecidas, alcoóis e aminas foram empregados como nucleófilos.

Ao analisar a Tabela 9, observamos que o efeito eletrônico do anel aromático da amina com substituinte *p*-OMe, favoreceu a formação do produto com rendimento de 87% (Tabela 3, entrada **8**) e com substituinte *o*-Cl, apresentou um rendimento moderado de 72% (Tabela 3, entrada **9**). Quando usado anilina como nucleófilo, o rendimento obtido foi de 80% (Tabela 3, entrada **7**).

Álcool propargílico e amina propargílica forneceram os produtos com rendimentos de 87% e 80% respectivamente (Tabela 3, entradas **1** e **5**).

Nos casos do álcool benzílico e piridin-2-ilmetanoamina, os rendimentos alcançados foram satisfatórios, 87% e 79% respectivamente (Tabela 3, entradas **2** e **6**). Entretanto, a *t*-butilamina resultou em somente 49% do produto (Tabela 3, entrada **4**). O álcool alílico, comparado com os demais nucleófilos, apresentou o

melhor rendimento, 98% (Tabela 3, entrada **3**). O aminoácido glicina na forma de um éster foi empregado como nucleófilo, o produto foi isolado com rendimento razoável, 53% (Tabela 3, entrada **10**), o composto **8j** abre um leque de possibilidade, outros aminoácidos poderiam ser utilizados como nucleófilos.

Tabela 3. Síntese de derivados indólicos usando diferentes nucleófilos.

#	Produto	(h)	(%)	#	Produto	(h)	(%)
1		2	87	6		3	79
2		2	87	7		2	80
3		2	98	8		2	87
4		3	49	9		3	72
5		2	80	10		3	53

Baseado nos resultados obtidos até aqui, ampliamos nossos estudos das reações *one-pot*. Introduzimos azidas orgânicas no sistema com o intuito de obtermos produtos triazólicos. A metodologia foi motivada pela formação dos produtos **8a** e **8e**.

Inicialmente, as condições reacionais foram otimizadas com indol, cloreto de oxalila, álcool propargílico e azida benzílica como reagentes padrões (Tabela 4).

Diferentes condições para a reação de cicloadição foram avaliadas. Fontes de Cu(I) e Cu(II) (Tabela 4, entradas **1-5**), diferentes bases orgânicas (Tabela 4, entradas **6-9**). O produto **9a** foi alcançado com melhor rendimento e menor tempo de reação quando usado CuI (1eq.), PMDETA como base (1 eq.) para a cicloadição (Tabela 4, entrada **1**). Os tempos reacionais mostrados na Tabela 4 referem-se apenas à etapa de formação dos anéis triazólicos.

Tabela 4. Otimização das condições reacionais para formação dos triazóis

#	Catalisador	Base	Tempo (h) ^b	Rendimento (%)
1	CuI (1 eq)	PMDETA (1 eq)	0,5	85
2	CuI (0,5 eq)	PMDETA (1 eq)	1	33
3	CuI (0,1 eq)	PMDETA (1 eq)	24	13
4	CuCl (1 eq)	PMDETA (1 eq)	1	73
5	CuSO ₄ (1 eq)	PMDETA (1 eq)	24	nr
6	CuI (1 eq)	PMDETA (2 eq)	1	81
7	CuI (1 eq)	TEA (1 eq)	24	75
8	CuI (1 eq)	DIPEA	24	70
9	CuI (1 eq)	DIPA	24	45

[a] A primeira etapa da reação foi conduzida a temperatura ambiente; indol (0,5 mmol), Cloreto de oxalila (0,6 mmol), DIPEA (1,2 mmol) e álcool propargílico em THF por 2 horas. [b] Tempo para a cicloadição com azida benzílica.

Nessa etapa, o uso de THF como solvente, foi essencial para a formação dos compostos triazólicos, visto que não poderíamos fazer uso de qualquer solvente prótico ou apolar, como o éter dietílico ou tolueno.

A tabela 5 ilustra os resultados dos produtos obtidos nas reações *one-pot* para formação dos anéis triazólicos. Todas as reações procederam com

Em seguida, foi investigada a influência do alquino **8e** como substrato nas reações para formação de anéis triazólicos. Ao usar a azida benzílica, o produto foi alcançado em 65% de rendimento (Tabela 5, entrada **4**) e a azida fenílica em 63% (Tabela 5, entrada **5**). Azida arílica com substituinte *m*-OMe rendeu 62% do produto (Tabela 5, entrada **6**), enquanto o grupo arila da azida contendo substituinte *o*-Cl levou a formação do produto em 75% de rendimento (Tabela 5, entrada **7**).

Com o intuito de formar anéis bistriazólicos, a octano-1,2-diazida foi usada na presença de dois equivalentes dos alquinos **8a** e **8e**, entretanto, o produto desejado não foi obtido. Com o auxílio das técnicas de ^1H RMN e espectrometria de massas, observamos a formação de apenas um anel triazólico **9h** e **9i** (Tabela 5, entradas **8** e **9**).

Todos os compostos foram caracterizados por ^1H RMN, ^{13}C RMN, ponto de fusão e espectrometria de massas de alta resolução. Além dessas técnicas, a estrutura do *N*-((1-benzila-1*H*-1,2,3-triazol-4-ila)metilal)-2-(1*H*-indol-3-ila)-2-oxoacetamida **9d** foi confirmada por análise de raio-x de um cristal obtido a partir da recristalização lenta em acetato de etila (Figura 10).

Figura 10. *N*-((1-benzila-1*H*-1,2,3-triazol-4-ila)metilal)-2-(1*H*-indol-3-ila)-2-oxoacetamida **9d**.

CONCLUSÃO

Em resumo, no capítulo 1 desenvolvemos um protocolo simples e versátil de cicloadição [3 +2] para a síntese de compostos 5-organoteluro-1*H*-1,2,3-triazóis. A metodologia pode ser realizada com sucesso empregando uma variedade de organoazidas e alquinos internos substituídos com organotelúrio sob condições brandas.

Com base na difração de raio-x, cálculos teóricos e experimentos de RMN, foi possível determinar a regioquímica dos compostos triazólicos. Um possível mecanismo para a formação dos compostos 5-organoteluro-1*H*-1,2,3-triazóis foi proposto, com base em dados de espectrometria de massas de alta resolução.

Os compostos triazólicos obtidos mostraram ser intermediários interessantes do ponto de vista da química orgânica sintética, visto que puderam ser empregados em reações de acoplamento cruzado de Sonogashira.

No capítulo 2 desenvolvemos um método rápido e eficiente para obtenção de derivados do indol-3-glioxila e indol-3-glioxil-1,2,3-triazóis. Todas as reações procederam em temperatura ambiente e via *one-pot*. Em outras palavras, para obtermos os mesmos produtos, comparado com a abordagem sintética tradicional, poupamos de 3 a 4 etapas, tempo, gasto com solventes, reagentes e a geração de grandes quantidades de descarte.

PARTE EXPERIMENTAL

MATERIAIS E MÉTODOS

Todas as reações foram realizadas em vidrarias previamente secas e sob atmosfera de nitrogênio. Os solventes foram previamente tratados conforme procedimentos descritos por Perrin e Armarego.⁶⁰ Os rendimentos apresentados referem-se aos produtos cromatograficamente e espectroscopicamente puros (exceto quando indicado).

A cromatografia em camada delgada (CCD) para monitoramento das reações foi feita com placas pré-revestidas com sílica gel 0,25 mm E. Merck.

Os dados de ressonância magnética nuclear unidimensional e bidimensional de hidrogênio (¹H RMN), de carbono (¹³C RMN) e de telúrio (¹²⁵Te RMN) foram obtidos em um aparelho Bruker ADVANCE DPX-300 (300 MHz). Em experimentos de ¹H RMN, os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno. Os espectros de ¹³C RMN foram calibrados considerando o pico do CHCl₃ como 77,0 ppm (pico central) ou o pico do DMSO como 39,5 ppm (pico central). Os deslocamentos químicos dos compostos em experimentos de ¹²⁵Te RMN foram expressos em ppm em relação ao pico do 1,2-difenilditelureto, utilizado como padrão externo.

As azidas orgânicas foram obtidas sinteticamente conforme descrito na literatura.^{61,62}

As abreviações utilizadas para a multiplicidade são: singlete (s), dubleto (d), tripleto (t), quarteto (q), quinteto (qn), sexteto (sx), multipletto (m), duplo dubleto (dd), dubleto de dubleto de dubleto (ddd), duplo tripleto (dt) e triplo dubleto (td). A constante de acoplamento (*J*) é dada em Hertz (Hz).

⁶⁰ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, 2^a Ed, 1980.

⁶¹ Kamalraj, V. R.; Senthili, S.; Kannan, P. *J. Mol. Structure* **2008**, 210, 892.

⁶² Zhu, W.; Ma, D. *Chem. Commun.* **2004**, 888.

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Capítulo 1

A uma solução de álcool propargílico (1,16 mL, 20 mmol) em água (1 mL), foi adicionado uma solução de NaOH 50% (2,2 g de NaOH em 4,4 mL de água) seguido da adição gota a gota de Me₂SO₄ (manter a temperatura abaixo de 60°C). A mistura foi agitada a 60°C por duas horas e em seguida destilada a esta temperatura. O produto foi obtido como um líquido incolor em 40% de rendimento. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4,10 (*d*, *J* = 2,3 Hz, 2H); 3,39 (*s*, 3H); 2,43 (*t*, *J* = 2,3 Hz, 1H).

Em um balão de 50 mL, duas bocas, previamente flambado e sob fluxo de nitrogênio preparou-se uma solução de acetileno (4 mmol) em THF (10 mL). A solução foi resfriada a -78 °C para a adição gota a gota de *n*-BuLi (4 mmol). A solução foi mantida a essa temperatura por uma hora com agitação vigorosa. Em seguida, adicionou-se o telúrio elementar (0,510 g, 4 mmol) e permitiu-se que a reação alcançasse a temperatura ambiente, deixando sob agitação até que visualizasse o consumo do Te[°] (aproximadamente 3 horas). Em seguida, adicionou-se o brometo de butila (0,430 mL, 4 mmol) lentamente, e a reação foi mantida por 15 horas. 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 material bruto foi purificado por cromatografia de coluna. Acetato de etila/hexano (0-5%) foram utilizados como solvente de eluição.⁶³

⁶³ Dabdoub, M. J.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1988**, 7, 84.

butil(feniletinil)teluro (1a).⁶³ Produto obtido como um óleo amarelo em 80% (0.92 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,46-7,42 (m, 2H); 7,36-7,29 (m, 3H); 2,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,95 (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,49 (sx, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 131,7 (2C); 128,2 (3); 123,8; 111,4; 44,5; 33,6; 24,7; 13,4; 9,9.

butil((4-(trifluorometil)fenil)etinil)teluro (1b). Produto obtido como um óleo amarelo em 75% (1.06 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,41 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 22$ Hz, 4H); 2,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,84 (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,39 (sx, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 131,7 (2C); 129,7 (q, $J = 32,7$ Hz); 127,4; 125,1 (q, $J = 3,8$ Hz, 2C); 123,9 (q, $J = 272,1$ Hz); 110,2; 48,7; 33,6; 24,6; 13,3; 10,2. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{Te}$: 356,0032. Encontrado: 356,0014. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 2961, 1323, 1169, 769.

butil((4-fluorofenil)etinil)teluro (1c). Produto obtido como um óleo amarelo em 74% (0.90 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,39 (dd, $J = 5,4$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,99 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H); 2,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,90 (qn, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,45 (sx, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 162,8 (d, $J = 249,5$ Hz); 133,7 (d, $J = 8,3$ Hz, 2C); 119,9 (d, $J = 3,4$ Hz); 115,4 (d, $J = 22,0$ Hz, 2C); 110,2; 44,1; 33,7; 24,7; 13,3; 9,9. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FTe}$: 306,0064. Encontrado: 306,0055. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 2961, 2411, 1507, 1220, 767.

butil((2,4-difluorofenil)etini)teluro (1d). Produto obtido como um óleo verde em 66% (0.85 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,33-7,26 (m, 1H); 6,75 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H); 2,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,85 (qn, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,39 (sx, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 163,3 (d, $J = 255,4$ Hz); 162,4 (d, $J = 252,0$ Hz); 134,4 (dd, $J = 9,6$ Hz, $J = 2,5$ Hz); 111,3 (dd, $J = 21,8$ Hz, $J = 3,7$ Hz); 108,7 (dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 3,9$ Hz); 104,1 (t, $J = 25,4$ Hz); 103,1; 50,2; 33,6; 24,6; 13,3; 10,2. HRMS (ESI-TOF) m/z calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{Te}$: 323,9970. Encontrado: 323,9942. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 2973, 2410, 1541, 1219, 768.

butil(p-toliletinil)teluro (1e).⁶³ Produto obtido como um óleo marrom em 71% (0.85 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 2,80 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,83 (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,37 (sx, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,87 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 137,3; 130,7 (2C); 127,9 (2C); 119,8; 110,5; 42,2; 32,6; 23,7; 20,4; 12,3; 8,8.

butil((4-metoxifenil)etini)teluro (1f). Produto obtido como um óleo marrom em 63% (0.80 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,28 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 6,7 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 3,72 (s, 3H); 2,79 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,82 (qn, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,37 (sx, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 159,6; 133,4; 116,1; 113,8; 111,2; 55,3; 42,0; 33,6; 24,7; 13,3; 9,8. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{OTe}$: 318,0264. Encontrado: 318,0300 IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 3020, 1625, 1464, 1247, 573.

butil((6-metoxinaftalen-2-il)etini)teluro (1g).⁶³ Produto obtido como um sólido amarelo em 78% (1.14 g). PF 61-63°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,76

(s, 1H); 7,56 (dd, $J = 5,0$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,34 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,06-6,98 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 2,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,85 (qn, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,38 (sx, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 158,3; 134,1; 131,5; 129,3; 129,2; 128,3; 126,7; 119,3; 118,7; 111,9; 105,8; 55,3; 43,7; 33,7; 24,7; 13,4; 10,0.

3-(butilteluroetnil)piridina (1h). Produto obtido como um óleo marrom em 59% (0.68 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 8,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 8,41 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 4,9$ Hz, 1H); 7,60 (td, $J = 1,9$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,16 (ddd, $J = 0,5$ Hz, $J = 4,9$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H); 2,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,85 (qn, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,39 (sx, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 152,4; 148,3; 138,4; 122,8; 120,8; 107,9; 49,3; 33,6; 24,6; 13,3; 10,2. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}\text{Te} + \text{H}^+$: 290,0183. Encontrado: 290,0188. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 2967, 2347, 1542, 1219, 767.

butil(hept-1-inil)teluro (1i).⁶³ Produto obtido como um óleo amarelo em 62% (0.70 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 2,78 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,48 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,84 (qn, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,56-1,30 (m, 8H); 0,96-0,87 (m, 6H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 110,3; 31,3; 28,8; 28,6; 26,4; 22,3; 19,8; 18,6; 11,6; 11,0; 6,4.

butil(ciclopropiletinil)teluro (1j). Produto obtido como um óleo marrom em 66% (0.66 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 2,70 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,76 (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,49-1,41 (m, 1H); 1,34 (sx, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H);

0,75-0,64 (m, 4H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 114,3; 32,0; 26,0; 23,1; 11,8; 7,5 (2C); 7,5; 0,02. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{Te}$: 252,0158. Encontrado: 252,0146. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 2964, 2347, 1541, 1219, 768.

butil(3-metoxiprop-1-inil)teluro (1k).⁶³ Produto obtido como um óleo amarelo em 67% (0.68 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 4,24 (s, 2H); 3,31 (s, 3H); 2,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,79 (qn, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,35 (sx, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 108,0; 61,0; 57,4; 41,5; 33,6; 24,6; 13,3; 9,4.

(butilteluroetinil)trimetilsilano (1l).⁶³ Produto obtido como um óleo amarelo em 66% (0.75 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 2,65 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,69 (qn, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,26 (sx, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,77 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 0,00 (s, 9H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 121,0; 61,9; 33,2; 24,4; 13,2; 9,5; 0,02 (3C).

Brometo de feniltelurenila

Em um balão de três bocas, 125 mL, previamente flambado, munido com um funil de adição, e sob fluxo de nitrogênio, adicionou-se uma solução de ditelureto de difenila (0,818 g, 2 mmol) em THF (8 mL). A solução foi resfriada a 0 °C para a lenta adição de uma solução de Br_2 (0,320 g, 2 mmol) em THF (2 mL). Após a completa adição da solução de Br_2 permitiu-se que a mistura reacional chegasse à temperatura ambiente, permanecendo sob agitação magnética vigorosa por aproximadamente 30 minutos.

(Fenilteluroetilnil)-fenila (1m)⁶⁴

Em um balão de 50 mL, duas bocas, previamente flambado e sob fluxo de nitrogênio adicionou-se uma solução de fenilacetileno (0,44 mL, 4 mmol) em THF (10 mL). A solução foi resfriada a -78 °C para a adição gota a gota de *n*-BuLi (4 mmol). A solução foi mantida a essa temperatura por uma hora. Então, brometo de feniltelurenila (previamente gerado) (4 mmol) foi transferido via cânula. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. Em seguida 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 removido sob vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna. Hexano foi utilizado como solvente de eluição. Produto obtido como um óleo amarelo em 73% (0.90 g) de rendimento. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,57-7,54 (m, 2H); 7,30-7,26 (m, 2H); 7,11 (ddd, *J* = 1,9 Hz, *J* = 4,9 Hz, *J* = 12,6 Hz, 6H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 135,2 (2C); 131,9 (2C); 129,8 (2C); 128,6; 128,3 (2C); 127,9; 123,4; 114,3; 113,2; 47,4.

⁶⁴ Singh, F. V.; Amaral, M. F. Z. J.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Letters* **2009**, 50, 2636.

Síntese dos 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos

Em um balão de 25 mL, duas bocas, previamente flambado e sob fluxo de nitrogênio foram adicionados: CuI (0,190 g, 1 mmol), THF (4 mL), azida orgânica (1,1 mmol), alquino (1 mmol) e PMDETA (0,21 mL, 1 mmol). A reação foi mantida a temperatura ambiente até o consumo total do material de partida (CCD). A mistura reacional foi 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 removido sob vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna. Acetato de etila/hexano (10-20%) foram utilizados como solvente de eluição.

1-benzil-5-(butilteluro)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (3a). Produto obtido como um óleo amarelo em 83% (0.35 g). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 8,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H); 7,45-7,25 (m, 8H); 5,82 (s, 2H); 2,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,32 (qn, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,06 (sx, *J* = 7,5 Hz, 2H); 0,67 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 154,3; 135,9; 131,6; 128,8 (2C); 128,3 (2C); 128,2; 128,1; 128,1 (2C); 127,6 (2C); 98,9; 54,7; 32,9; 24,5; 13,1; 11,3. ¹²⁵Te RMN (CDCl₃, 94,69 MHz) δ (ppm): 209,2. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C₁₉H₂₂N₃Te + H⁺: 422,0876. Encontrado: 422,0878. IR cm⁻¹ (solução de clorofórmio): 2348, 1531, 1219, 767.

1-benzil-5-(butilteluro)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol (3b). Produto obtido como um óleo marrom em 70% (0.34 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 8,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,35-7,25 (m, 5H); 5,84 (s, 2H); 2,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,33 (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,07 (sx, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,67 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 152,7; 135,6; 135,1; 130,1 (q, $J = 32,5$ Hz); 128,9 (2C); 128,3; 128,1 (2C); 127,6 (2C); 124,1 (q, $J = 272,3$ Hz); 125,2 (q, $J = 3,8$ Hz); 99,5; 54,8; 32,9; 24,5; 13,0; 11,6. ^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94,69 MHz) δ (ppm): 210,7. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{Te} + \text{H}^+$: 490,0745. Encontrado: 490,0755. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 2969, 2415, 1540, 1219, 768.

1-benzil-5-(butilteluro)-4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol (3c). Produto obtido como um sólido amarelo em 73% (0.32 g). PF 55-57°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 8,01 (dd, $J = 5,4$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,36-7,26 (m, 5H); 7,12 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H); 5,82 (s, 2H); 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,32 (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,06 (sx, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 162,8 (d, $J = 247$ Hz); 153,5; 135,8; 129,9; 128,8 (2C); 128,2; 127,8; 127,7; 127,6 (2C); 115,4; 115,1; 98,8; 54,7; 33,0; 24,5; 13,1; 11,3. ^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94,69 MHz) δ (ppm): 204,8. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{Te} + \text{H}^+$: 440,0777. Encontrado: 440,0778. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 2967, 1468, 1220, 767.

1-benzil-5-(butilteluro)-4-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol (3d). Produto obtido como um sólido branco em 81% (0.37 g). PF 78-79°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,58-7,50 (m, 1H); 7,36-7,28 (m, 5H); 7,02-6,90 (m, 2H); 5,85 (s, 2H); 2,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,31 (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,06 (sx, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 158,3 (d, $J = 12,0$ Hz); 151,1; 135,6; 133,0 (d, $J = 4,3$ Hz); 132,9 (d, $J = 4,2$ Hz); 128,8 (2C); 128,2; 127,6 (2C); 116,4 (dd, $J = 14,7$ Hz, $J = 3,9$ Hz); 111,3 (dd, $J = 21,3$ Hz, $J = 3,7$ Hz); 104,3 (t, $J = 25,5$ Hz); 102,5; 54,9; 33,1; 24,5; 13,1; 10,7. ^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94,69 MHz) δ (ppm): 208,4. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{Te} + \text{H}^+$: 458,0683. Encontrado: 458,0687. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 2967, 2419, 1466, 1220, 768.

1-benzil-5-(butilteluro)-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (3e). Produto obtido como um sólido amarelo em 63% (0.27 g). PF 42-44°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,34-7,21 (m, 7H); 5,80 (s, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,32 (qn, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,06 (sx, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,67 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 154,4; 138,0; 135,9; 129,0 (2C); 128,8 (2C); 128,1; 127,9 (2C); 127,6 (3C); 98,7; 54,6; 33,0; 24,6; 21,3; 13,1; 11,3. ^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94,69 MHz) δ (ppm): 206,1. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{Te} + \text{H}^+$: 436,1028. Encontrado: 436,1028. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 2963, 2414, 1459, 1219, 1069, 768.

1-benzil-5-(butilteluro)-4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (3f). Produto obtido como um óleo amarelo em 76% (0.34 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,25-7,18 (m, 5H); 6,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) 5,73 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 2,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,25 (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,99 (sx, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,60 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 159,7; 154,1; 135,9; 129,3 (2C); 128,8 (2C); 128,1; 127,6 (2C); 124,2; 113,7 (2C); 98,2; 55,3; 54,6; 33,0; 24,6; 13,1; 11,2. ^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94,69 MHz) δ (ppm): 204,4. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OTe} + \text{H}^+$: 452,0977. Encontrado: 452,0979. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 2962, 2419, 1467, 1225, 1035, 767.

1-benzil-5-(butilteluro)-4-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol (3g). Produto obtido como um sólido branco em 54% (0.27 g). PF 91-93°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 8,50 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H); 8,18 (dd, $J = 1,7$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,80 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,36-7,33 (m, 5H); 7,20-7,17 (m, 2H); 5,87 (s, 2H); 3,95 (s, 3H); 2,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,36 (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,07 (sx, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,66 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 158,0; 154,2; 135,9; 134,3; 129,8; 128,8 (2C); 128,7; 128,1; 127,6 (2C); 127,0; 126,8; 126,7; 126,4; 119,0; 105,7; 98,8; 55,3; 54,3; 33,0; 24,5; 13,0; 11,4. ^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94,69 MHz) δ (ppm): 209,3. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OTe} + \text{H}^+$: 502,1134. Encontrado: 502,1150. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 2961, 1620, 1458, 1219, 766.

3-(1-benzil-5-(butilteluro)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina (3h). Produto obtido como um sólido amarelo em 77% (0.32 g). PF 65-67°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 9,28 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 8,60 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H); 8,33 (dt, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,39-7,28 (m, 6H); 2,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,33 (qn, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,06 (sx, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 151,8; 149,2; 149,0; 135,6; 135,3; 128,9 (2C); 128,3; 127,7; 127,6 (2C); 123,2; 54,8; 33,0; 24,5; 13,1; 11,6. ^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94,69 MHz) δ (ppm): 207,7. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{Te} + \text{H}^+$: 423,0823. Encontrado: 423,0825. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 2970, 2425, 1445, 1220, 1039, 768.

1-benzil-5-(butilteluro)-4-pentil-1H-1,2,3-triazol (3i). Produto obtido como um óleo amarelo em 80% (0.33 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,33-7,19 (m, 5H); 5,73 (s, 2H); 2,77 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 2,24 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 1,72 (qn, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,44-1,32 (m, 6H); 1,15 (sx, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 0,77 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 157,7; 136,1; 128,7 (2C); 128,0; 127,4 (2C); 100,8; 54,5; 33,4; 31,6; 29,7; 27,2; 24,7; 22,4; 14,0; 13,2; 10,3. ^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94,69 MHz) δ (ppm): 142,9. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{Te} + \text{H}^+$: 416,1341. Encontrado 416,1340. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 2950, 1509, 1219, 768.

1-benzil-5-(butilteluro)-4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol (3j). Produto obtido como um sólido branco em 67% (0.25 g). PF 45-47°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,32-7,20 (m, 5H); 5,71 (s, 2H); 2,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,02 (tt, $J = 5,1$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 2H); 1,44 (qn, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,19 (sx, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,09 (dd, $J = 2,1$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 2H); 0,99-0,92 (m, 2H); 0,78 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 158,2; 136,0; 128,7 (2C); 128,0; 127,5 (2C); 100,4; 54,3; 33,4; 24,7; 13,2; 10,4; 8,5; 8,2 (2C). ^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94,69 MHz) δ (ppm): 147,6. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{Te} + \text{H}^+$: 386,0871. Encontrado: 386,0876. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 2969, 2422, 1525, 1219, 1076, 767.

1-benzil-5-(butilteluro)-4-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol (3k). Produto obtido como um óleo amarelo em 90% (0.35 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,26-7,13 (m, 5H); 5,68 (s, 2H); 4,54 (s, 2H); 3,32 (s, 3H); 2,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,36 (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,09 (sx, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,70 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 153,4; 135,7; 128,7 (2C); 128,1; 127,5 (2C); 103,4; 66,6; 58,1; 54,5; 33,4; 24,7; 13,2; 11,3. ^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94,69 MHz) δ (ppm): 168,4. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OTe} + \text{H}^+$: 390,0820. Encontrado: 390,0818. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 2991, 1449, 1219, 1098, 768.

1-benzil-5-(butilteluro)-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol (3l). Produto obtido como um óleo amarelo em 68% (0.28 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,19-7,00 (m, 5H); 5,59 (s, 2H); 2,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,30 (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,00 (sx, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,61 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 157,5; 136,6; 129,1 (2C); 128,4; 127,9 (2C); 107,3; 54,2; 33,7; 25,2; 13,6; 11,7; 0,02 (3C). ^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94,69 MHz) δ (ppm): 173,5. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{SiTe} + \text{H}^+$: 418,0952. Encontrado: 418,0959. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 2962, 2349, 1441, 1240, 845, 768.

1-benzil-4-fenil-5-(fenilteluro)-1H-1,2,3-triazol (3m). Produto obtido como um óleo amarelo em 67% (0.29 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,93-7,90 (m, 2H); 7,44-7,28 (m, 5H); 7,19 (s, 3H); 7,14-7,09 (m, 3H); 7,02-6,97 (m, 2H); 5,74 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 155,0; 135,5; 135,3; 131,3; 129,8; 128,9; 128,7 (2C); 128,5; 128,5; 128,3 (3C); 128,2; 128,1; 127,8 (2C); 127,4; 114,2; 102,3; 54,8. ^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94,69 MHz) δ (ppm): 405,7. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{Te} + \text{H}^+$: 442,0563. Encontrado: 442,0567. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 3003, 1522, 1219, 767.

5-(butilteluro)-1-(3-metoxifenil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (3n). Produto obtido como um sólido branco em 85% (0.37 g). PF 62-64°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 7,92 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 6,9$ Hz, 2H); 7,43-7,32 (m, 4H); 7,08-6,98 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 2,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,91 (sx, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 160,0; 153,9; 139,0; 131,4; 129,8 (2C); 128,4 (4C); 118,5; 115,8; 111,9; 99,6; 55,6; 33,0; 24,5; 13,0; 11,2. ^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94,69 MHz) δ (ppm): 274,3. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OTe} + \text{H}^+$: 438,0825. Encontrado: 438,0835. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 3015, 2411, 1833, 1499, 1219, 1049, 767.

5-(butilteluro)-1-(3-clorofenil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (3o). Produto obtido como um sólido branco em 70% (0.31 g). PF 95-97°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,92-7,89 (m, 2H); 7,52 (q, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,43-7,30 (m, 6H); 2,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H) 1,28 (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,99 (sx, $J = 7,5$ Hz, 2H) 0,60 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 154,3; 138,9; 134,8; 131,2; 130,1; 129,8; 128,5; 128,4 (2C); 128,4 (2C); 126,7; 124,6; 99,6; 32,9; 24,5; 13,1; 11,5. ^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94,69 MHz) δ (ppm): 268,9. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{Te} + \text{H}^+$: 442,0330. Encontrado: 442,0321. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 3015, 2412, 1833, 1532, 1219, 1054, 768.

5-(butilteluro)-1,4-difenil-1H-1,2,3-triazol (3p). Produto obtido como um sólido branco em 74% (0.30 g). PF 104-105°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,94 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,91 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,47-7,31 (m, 8H); 2,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H) 1,27 (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,98 (sx, $J = 7,5$ Hz, 2H) 0,60 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 154,0; 138,0; 131,4; 129,7; 129,1 (2C); 128,4 (5C); 126,4 (2C); 99,7; 32,9; 24,5; 13,0; 11,2. ^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94,69 MHz) δ (ppm): 268,4. HRMS (ESI-

TOF) m/z calculado para $C_{18}H_{19}N_3Te + H^+$: 408,0719. Encontrado: 408,0717. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 3011, 2413, 1524, 1219, 767.

1,8-bis(5-(butilteluro)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)octano (3q). Produto obtido como um sólido branco em 78% (0.60 g). PF 58-60°C. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7,02 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,0$ Hz, 4H); 7,42-7,30 (m, 6H); 4,53 (t, $J = 7,1$ Hz, 4H); 2,61 (t, $J = 7,5$ Hz, 4H); 1,91 (qn, $J = 6,2$ Hz, 4H); 1,47 (qn, $J = 7,5$ Hz, 4H); 1,35 (s, 8H); 1,15 (qn, $J = 7,5$ Hz, 4H); 0,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 153,4 (2C); 131,7 (2C); 128,2 (4C); 128,1 (4C); 98,8 (2C); 60,3 (2C); 51,1 (2C); 33,1 (2C); 30,8 (2C); 28,8 (2C); 26,4 (2C); 24,6 (2C); 13,1 (2C); 11,4 (2C). ^{125}Te RMN ($CDCl_3$, 94,69 MHz) δ (ppm): 198,3. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{32}H_{44}N_6Te_2 + H^+$: 773,1830. Found: 773,1829. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 3010, 2412, 1529, 1219, 768.

5-(butilteluro)-1-hexil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (3r). Produto obtido como um sólido branco em 82% (0.34 g). PF 42-43°C. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H); 7,34 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); 7,25 (m, 1H); 4,47 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,85 (qn, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,42 (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,29-1,22 (m, 6H); 1,12 (sx, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,81 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H); 0,66 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 153,5; 131,8; 128,2 (2C); 128,1 (3C); 98,7; 51,2; 33,2; 31,2; 30,9; 26,2; 24,6; 22,4; 13,9; 13,1; 11,3. ^{125}Te RMN ($CDCl_3$, 94,69 MHz) δ (ppm): 199,8. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para

$C_{18}H_{27}N_3Te + H^+$: 416,1345. Encontrado: 416,1353. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 3006, 2750, 2412, 1539, 1219, 767.

Redução do 3a (produto de deteluração)

1-benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (3s).⁶⁵ Produto obtido como um sólido branco em 87% (0.20 g). PF 123-125°C. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7,79 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 7,65 (s, 1H); 7,41-7,25 (m, 8H); 5,58 (s, 2H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 148,2; 134,7; 130,6; 129,1 (2C); 128,8 (3C); 128,1; 128,0 (2C); 125,7 (2C); 119,5; 54,2.

Procedimento geral para reação de Sonogashira

Em um balão de 25 mL, duas bocas, previamente flambado e sob fluxo de nitrogênio contendo $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.035 g, 10 mol%), CuI (0.114 g, 0.6 mmol) e DMSO seco (4 mL) foi adicionado **3a** (0.210 g, 0.5 mmol), alquino (1.5 mmol) e K_2CO_3 (0.207 g, 1.5 mmol). A reação foi mantida a 80°C até o consumo total do material de partida (CCD). A mistura reacional foi diluída em acetato de etila e lavada com solução saturada de EDTA. A fase orgânica foi recolhida, seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna. Acetato de etila/hexano (0-20%) foram utilizados como solvente de eluição.

⁶⁵ Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018.

1-benzil-4-fenil-5-(feniletinil)-1H-1,2,3-triazol (4a). Produto obtido como um sólido branco em 54% (0.09 g). PF 94-96°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 8,18 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 7,38 (m, 13H); 5,64 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 148,1; 134,7; 131,5 (2C); 130,3; 129,7; 128,9 (2C); 128,7 (4C); 128,6; 128,5; 128,1 (2C); 126,2 (2C); 121,4; 117,2; 102,4; 75,6; 53,0. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3 + \text{H}^+$: 336,1495. Encontrado: 336,1498. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 3002, 2756, 2347, 1517, 1219, 767.

1-benzil-5-((4-fluorofenil)etynil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (4b). Produto obtido como um sólido branco em 67% (0.12 g). PF 99-100°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 8,09 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,40-7,25 (m, 10H); 7,02 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H); 5,58 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 163,9; 160,4; 147,2; 133,7; 132,6 (d, $J = 8,6$ Hz); 129,2; 127,8 (2C); 127,6 (2C); 127,6 (2C); 127,5; 126,9 (2C); 125,2 (2C); 116,5 (d, $J = 3,5$ Hz); 116,0; 115,1 (d, $J = 22,3$ Hz); 100,2; 74,4 (d, $J = 1,4$ Hz); 52,0. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{FN}_3 + \text{H}^+$: 354,1401. Encontrado: 354,1398. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 3009, 2709, 2413, 1507, 1220, 767.

1-benzil-5-((2,4-difluorofenil)etnil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (4c). Produto obtido como um sólido branco em 71% (0.13 g). PF 112-114°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 8,12 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,39-7,23 (m, 9H); 6,86 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 164,1 (dd, $J = 12,0$ Hz, $J = 31,0$ Hz); 160,7 (dd, $J = 12,0$ Hz, $J = 32,0$ Hz); 147,5; 133,6; 132,9 (dd, $J = 2,3$ Hz, $J = 9,8$ Hz); 129,0; 127,8 (2C); 127,7; 127,6 (2C); 127,5; 127,1 (2C); 125,2 (2C); 115,7; 111,1 (dd, $J = 3,8$ Hz, $J = 22,0$ Hz); 105,7 (dd, $J = 4,1$ Hz, $J = 15,7$ Hz); 103,7 (t, $J = 25,0$ Hz); 93,9 (d, $J = 1,4$ Hz); 76,2; 52,0. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3 + \text{H}^+$: 372,1306. Encontrado: 372,1302. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 3003, 2417, 1507, 1219, 768.

1-benzil-5-((4-metoxifenil)etnil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (4d). Produto obtido como um sólido branco em 34% (0.06 g). PF 95-97°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 8,11 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H); 8,10-8,08 (m, 1H); 7,38-7,24 (m, 10H); 6,84 (dt, $J = 2,6$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 2H); 5,57 (s, 2H); 3,76 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 159,7; 146,7; 133,8; 132,1 (2C); 129,4; 127,8 (2C); 127,6; 127,4; 127,4; 127,0 (2C); 125,1 (2C); 116,6; 113,3 (2C); 112,4; 101,5; 73,4; 54,4; 51,8. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} + \text{H}^+$: 366,1600. Encontrado: 366,1599. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 3009, 2413, 1511, 1219, 767.

1-benzil-5-(bifenil-4-ilaetnil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (4e). Produto obtido como um sólido branco em 51% (0.10 g). PF 103-104°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 8,13-8,10 (m, 2H); 5,57-7,46 (m, 6H); 7,42-7,24 (m, 11H); 5,60 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 147,1; 141,5; 138,9; 133,7; 130,9 (2C); 129,3; 127,9 (2C); 127,8 (2C); 127,6 (2C); 127,5; 127,5; 127,0 (2C); 127,0; 126,3 (2C); 126,0 (2C); 125,2 (2C); 119,2; 116,2; 101,3; 75,2; 52,0. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_3 + \text{H}^+$: 412,1808. Encontrado: 412,1795. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 3007, 2641, 2411, 1498, 1219, 768.

1-benzil-5-(ciclopropiletinil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (4f). Produto obtido como um sólido branco em 43% (0.06 g). PF 78-79°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 8,04-8,01 (m, 2H); 7,37-7,25 (m, 8H); 5,48 (s, 2H); 1,48 (tt, $J = 4,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 1H); 0,89 (td, $J = 4,8$ Hz, $J = 6,5$ Hz, 2H); 0,74 (td, $J = 4,8$ Hz, $J = 7,3$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 147,0; 134,4; 130,0; 128,2 (2C); 128,0 (2C); 127,8 (2C); 127,4 (2C); 125,4 (2C); 117,3; 107,1; 61,7; 52,1; 8,5 (2C). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3 + \text{H}^+$: 300,1495. Encontrado: 300,1490. IR cm^{-1} (solução de clorofórmio): 3006, 2414, 1698, 1507, 1219, 1007, 768.

Capítulo 2

Procedimento geral para reações *one-pot* com nucleófilos

Em um balão de 25 mL, duas bocas, previamente flambado e sob fluxo de nitrogênio contendo indol (58.5 mg, 0.5 mmol), em THF seco (4 mL). Cloreto de oxalila (52 μL , 76.2 mg, 0.6 mmol) foi adicionado a temperatura ambiente. Após 15 min. foi adicionado *N,N*-diisopropiletilamina (196 μL , 155 mg, 1.2 mmol) seguido pelo nucleófilo (0.6 mmol). A reação foi mantida a temperatura ambiente por 2 h. A mistura reacional foi diluída em acetato de etila e lavada com solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi recolhida, seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna. Acetato de etila/hexano (0-20%) foram utilizados como solvente de eluição.

prop-2-inil 2-(1*H*-indol-3-ila)-2-oxoacetato (8a). Produto obtido como sólido amarelo em 87% (0.09 g). PF 184-186°C. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ (ppm): 12,45 (s, 1H); 8,46 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H); 8,21-8,18 (m, 1H); 7,60-7,59 (m, 1H); 7,33-7,29 (m, 2H); 5,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H); 3,70 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H). ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ (ppm): 177,7; 162,4; 138,3; 136,7; 125,4; 123,9; 122,9; 121,1; 112,7; 112,4; 78,5; 77,6; 53,1. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}^+$: 228,0655. Encontrado: 228,0647.

benzil 2-(1*H*-indol-3-ila)-2-oxoacetato (8b). Produto obtido como sólido amarelo em 87% (0.12 g). PF 172-174°C. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 12,41 (s, 1H); 8,43 (s, 1H); 8,19-8,16 (m, 1H); 7,58-7,25 (m, 8H); 5,41 (s, 2H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm): 178,6; 163,3; 138,1; 136,6; 135,2; 128,5; 128,4; 125,4; 123,8; 122,8; 121,1; 112,7; 112,4; 66,9. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3 + \text{H}^+$: 280,0968. Encontrado: 280,0959.

allil 2-(1*H*-indol-3-ila)-2-oxoacetato (8c). Produto obtido como sólido amarelo em 98% (0.11 g). PF 164-165°C. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 12,40 (s, 1H); 8,43 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H); 8,21-8,18 (m, 1H); 7,59-7,56 (m, 1H); 7,33-7,26 (m, 2H); 6,07 (tdd, $J = 5,7$ Hz, $J = 10,5$ Hz, $J = 17,1$ Hz, 1H). 5,39 (dddd, $J = 1,4$ Hz, $J = 2,9$ Hz, $J = 3,8$ Hz, $J = 10,5$ Hz, 2H). 4,86 (td, $J = 1,4$ Hz, $J = 5,7$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm): 178,6; 163,1; 138,1; 136,7; 131,9; 125,4; 123,8; 122,8; 121,1; 118,9; 112,7; 112,4; 65,7. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3 + \text{H}^+$: 230,0812. Encontrado: 230,0795.

***N*-tert-butil-2-(1*H*-indol-3-ila)-2-oxoacetamida (8d).** Produto obtido como sólido amarelo em 49% (0.06 g). PF 177-179°C. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 12,21 (s, 1H); 8,72 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 8,26-8,23 (m, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,57-7,54 (m, 1H); 7,84-7,25 (m, 2H); 1,40 (s, 9H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm):

182,9; 163,3; 138,1; 136,2; 126,2; 123,2; 122,4; 121,2; 112,5; 111,9; 50,5; 28,1 (3C). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{14}H_{16}N_2O_2 + H^+$: 245,1285. Encontrado: 245,1279.

2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-N-(prop-2-yn-1-yl)acetamida (8e). Produto obtido como sólido marrom em 80% (0.09 g). PF 211-212°C. 1H RMN ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ (ppm): 12,25 (s, 1H); 9,12 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H); 8,74 (s, 1H); 8,26-8,21 (m, 1H); 7,58-7,52 (m, 1H); 7,30-7,24 (m, 2H); 4,02 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 5,9$ Hz, 2H); 3,12 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H). ^{13}C RMN ($DMSO-d_6$, 75 MHz) δ (ppm): 181,5; 163,4; 138,4; 136,2; 126,1; 123,4; 122,5; 121,2; 112,5; 112,1; 80,6; 72,8; 27,9. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{13}H_{10}N_2O_2 + H^+$: 227,0815. Encontrado: 227,0805.

2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida (8f). Produto obtido como sólido marrom em 79% (0.22 g). PF 166-168°C. 1H RMN ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ (ppm): 12,26 (s, 1H); 9,28 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H); 8,83 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 8,55 (dd, $J = 0,8$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H); 8,31-8,26 (m, 1H); 7,78 (dt, $J = 1,8$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,58-7,55 (m, 1H); 7,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,30-7,26 (m, 3H); 4,58 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H). ^{13}C RMN ($DMSO-d_6$, 75 MHz) δ (ppm): 181,7; 163,7; 157,7; 148,8; 138,5; 136,7; 136,2; 126,2; 123,4; 122,5; 122,1; 121,3; 121,0; 112,5; 112,2; 43,9. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{16}H_{13}N_3O_2 + H^+$: 280,1081. Encontrado: 280,1080.

2-(1*H*-indol-3-ila)-2-oxo-*N*-fenilacetamida (8g). Produto obtido como sólido amarelo em 80% (0.10 g). PF 250-251°C. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ (ppm): 12,30 (s, 1H); 10,63 (s, 1H); 8,74 (s, 1H); 8,29-8,27 (m, 1H); 7,85 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,57-7,54 (m, 1H); 7,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,30-7,27 (m, 2H); 7,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H). ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ (ppm): 181,9; 162,3; 138,5; 138,0; 136,3; 128,6; 126,1; 124,1; 123,5; 122,6; 121,1; 120,2; 112,6; 111,9. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 265,0972. Encontrado: 265,0968.

2-(1*H*-indol-3-ila)-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida (8h). Produto obtido como sólido amarelo em 87% (0.13 g). PF 250-251°C. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ (ppm): 12,28 (s, 1H); 10,52 (s, 1H); 8,77 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 8,30-8,27 (m, 1H); 7,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,57-7,54 (m, 1H); 7,30-7,27 (m, 2H); 6,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 3,75 (s, 3H). ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ (ppm): 182,1; 166,7; 161,8; 155,9; 138,4; 136,3; 131,1; 126,2; 123,4; 122,6; 121,7; 121,6; 121,2; 113,8; 112,6; 112,0; 55,2. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$: 295,1077. Encontrado: 295,1070.

***N*-(2-clorofenil)-2-(1*H*-indol-3-ila)-2-oxoacetamida (8i).** Produto obtido como sólido amarelo em 72% (0.11 g). PF 244-245°C. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ (ppm): 12,39 (s, 1H); 10,23 (s, 1H); 8,92 (s, 1H); 8,32 (dd, $J = 3,0$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 1H); 8,11 (dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,60-7,57 (m, 2H); 7,46-7,40 (m, 1H);

7,33-7,24 (m, 3H); 3,75 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm): 180,0; 161,0; 139,1; 136,3; 133,8; 129,5; 127,7; 126,5; 126,3; 125,8; 123,9; 123,7; 122,8; 121,3; 112,7; 111,7. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl} + \text{H}^+$: 299,0582. Encontrado: 299,0579.

etil 2-(2-(1H-indol-3-ila)-2-oxoacetamida)acetato (8j). Produto obtido como sólido branco em 53% (0,07 g). PF 180-181°C. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 12,25 (s, 1H); 9,05 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 8,76 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 8,27-8,24 (m, 1H); 7,57-7,54 (m, 1H); 7,29-7,26 (m, 2H); 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,99 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H); 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm): 181,3; 169,2; 163,9; 138,5; 136,2; 126,0; 123,4; 122,5; 121,2; 112,5; 112,1; 60,5; 14,0. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}^+$: 275,1026. Encontrado: 275,1020.

Procedimento geral para reação de cicloadição one-pot

Em um balão de 25 mL, duas bocas, previamente flambado e sob fluxo de nitrogênio contendo indol (58.5 mg, 0.5 mmol), em THF seco (4 mL). Cloreto de oxalila (52 μL , 76.2 mg, 0.6 mmol) foi adicionado a temperatura ambiente. Após 15 min. foi adicionado *N,N*-diisopropiletilamina (196 μL , 155 mg, 1.2 mmol) seguido da amina propargílica ou álcool propargílico (0.6 mmol), a mistura foi mantida a temperatura ambiente por 2 h. CuI (95 mg, 0.5 mmol), azida orgânica (0.6 mmol), e PMDETA (100 μL , 86 mg, 0.5 mmol) foram adicionados. O tempo reacional foi determinado por (CCD). A mistura reacional foi diluída em acetato de

etila e lavada com solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi recolhida, seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna. Acetato de etila/hexano (0-60%) foram utilizados como solvente de eluição.

(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil 2-(1H-indol-3-ila)-2-oxoacetato (9a).

Produto obtido como sólido amarelo em 85% (0.15 g). PF 176-178°C. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ (ppm): 12,41 (s, 1H); 8,42 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,15-8,12 (m, 1H); 7,56-7,53 (m, 1H); 7,37-7,24 (m, 7H); 5,63 (s, 2H); 5,44 (s, 2H). ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ (ppm): 178,4; 163,0; 141,4; 138,2; 136,6; 135,8; 128,7; 128,1; 128,0; 127,99; 127,90; 125,4; 125,2; 123,8; 122,8; 121,0; 112,7; 112,4; 58,4; 52,8. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}^+$: 361,1295. Encontrado: 361,1282.

(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil 2-(1H-indol-3-ila)-2-oxoacetato (9b). Produto obtido como sólido amarelo em 74% (0.13 g). PF 194-195°C. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ (ppm): 12,42 (s, 1H); 8,97 (s, 1H); 8,47 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 8,17-8,14 (m, 1H); 7,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,64-7,51 (m, 4H); 7,31-7,27 (m, 2H); 5,56 (s, 2H). ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ (ppm): 178,2; 162,9; 142,3; 138,3; 136,6; 136,4; 129,8 (2C); 128,8; 125,4; 123,8; 123,3; 122,8; 121,1; 120,2 (2C); 112,7; 112,4; 58,2. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}^+$: 347,1139. Encontrado: 347,1132.

(1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil 2-(1H-indol-3-ila)-2-oxoacetato (9c).

Produto obtido como sólido amarelo em 57% (0.11 g). PF 202-203°C. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 12,43 (s, 1H); 9,06 (s, 1H); 8,48 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 8,19-8,16 (m, 1H); 8,08 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H); 7,97-7,93 (m, 1H); 7,69-7,55 (m, 3H); 7,34-7,25 (m, 2H); 5,58 (s, 2H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm): 178,1; 162,9; 142,5; 138,3; 137,5; 136,6; 134,2; 131,5; 128,6; 125,4; 123,8; 123,5; 122,8; 121,1; 120,2; 118,8; 112,7; 112,4; 58,2. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl} + \text{H}^+$: 381,0749. Encontrado: 381,0735.

N-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(1H-indol-3-ila)-2-oxoacetamida (9d).

Produto obtido como sólido amarelo em 65% (0.12 g). PF 185-187°C. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 12,23 (s, 1H); 9,17 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H); 8,75 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H); 8,24-8,21 (m, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,55-7,52 (m, 1H); 7,36-7,25 (m, 7H); 5,57 (s, 2H); 4,48 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm): 181,8; 163,5; 144,7; 138,4; 136,2; 136,0; 128,6 (2C); 128,0 (2C); 127,9; 126,1; 123,4; 123,0; 122,5; 121,2; 112,5; 112,1; 52,7; 34,3. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}^+$: 360,1455. Encontrado: 360,1450.

2-(1H-indol-3-ila)-2-oxo-N-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)acetamida (9e).

Produto obtido como sólido amarelo em 63% (0.11 g). PF 224-225°C. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 12,23 (s, 1H); 9,25 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,27-8,24 (m, 1H); 7,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,61-7,45 (m, 4H); 7,28-7,26 (m, 2H); 5,60 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm): 181,7;

163,6; 145,5; 138,5; 136,6; 136,2; 129,8 (2C); 128,5; 126,1; 123,4; 122,5; 121,2; 121,1; 119,9 (2C); 112,5; 112,2; 34,3. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{19}H_{15}N_5O_2 + H^+$: 346,1299. Encontrado: 346,1290.

2-(1H-indol-3-ila)-N-((1-(3-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-oxoacetamida (9f). Produto obtido como sólido amarelo em 62% (0.12 g). PF 175-176°C. 1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 12,24 (s, 1H); 9,25 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 8,27-8,25 (m, 1H); 8,56-8,54 (m, 1H); 7,49-8,47 (m, 3H); 7,29-7,26 (m, 2H); 7,06-7,02 (m, 1H); 4,60 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H); 3,85 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm): 181,6; 163,5; 160,1; 145,5; 138,5; 137,7; 136,2; 130,7; 126,1; 123,4; 122,5; 121,2; 114,2; 112,5; 112,2; 111,9; 105,5; 55,5; 34,3. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{20}H_{17}N_5O_3 + H^+$: 376,1404. Encontrado: 376,1392.

N-((1-(2-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(1H-indol-3-ila)-2-oxoacetamida (9g). Produto obtido como sólido amarelo em 75% (0.14 g). PF 181-182°C. 1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 12,24 (s, 1H); 9,27 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H); 8,79 (s, 1H); 8,43 (s, 1H); 8,27-8,24 (m, 1H); 7,77-7,53 (m, 5H); 7,28-7,25 (m, 2H); 4,62 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm): 181,8; 177,4; 163,6; 144,5; 138,4; 136,2; 134,5; 131,4; 130,5; 128,3; 128,2; 126,1; 125,1; 123,4; 122,5; 121,2; 112,5; 112,2; 34,1. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{19}H_{14}N_5O_2Cl + H^+$: 380,0909. Encontrado: 380,0905.

2-(1*H*-indol-3-ila)-*N*-((1-octil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-oxoacetamida (9h).

Produto obtido como sólido amarelo em 59% (0.12 g). PF 130-131°C. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 12,23 (s, 1H); 9,15 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H); 8,78 (s, 1H); 8,25-8,22 (m, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,56-7,53 (m, 1H); 7,30-7,23 (m, 2H); 4,48 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H); 4,31 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,78 (qn, $J = 6,8$ Hz, 2H); 1,48 (qn, $J = 6,8$ Hz, 2H); 1,24 (s, 8H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm): 181,8; 163,5; 144,2; 138,4; 136,2; 126,1; 123,3; 122,7; 122,5; 121,2; 112,5; 112,1; 50,5; 49,2; 34,3; 29,6; 28,2; 28,18; 28,12; 25,9; 25,7. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2 + \text{H}^+$: 423,2251. Encontrado: 423,2241.

(1-octil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil 2-(1*H*-indol-3-ila)-2-oxoacetato (9i).

Produto obtido como sólido amarelo em 62% (0.13 g). PF 118-119°C. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 12,41 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,16-8,13 (m, 1H); 7,56-7,54 (m, 1H); 7,32-7,24 (m, 2H); 5,45 (s, 2H); 4,39-4,29 (m, 2H); 3,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,81 (qn, $J = 6,8$ Hz, 2H); 1,48 (qn, $J = 6,8$ Hz, 2H); 1,25 (s, 8H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm): 178,4; 163,0; 141,0; 138,1; 136,6; 125,4; 124,9; 123,8; 122,8; 121,0; 112,7; 112,4; 58,4; 55,0; 50,5; 49,4; 29,5; 28,2; 28,18; 28,14; 25,9. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_2 + \text{H}^+$: 424,2092. Encontrado: 424,2093.

ESPECTROS SELECCIONADOS

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) (**1i**) ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) (**1i**)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) (**3j**) ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) (**3j**)

Chemical structure of 1,2,3,4-tetrahydro-1,2,3-benzotriazin-4-yl phenyl telluride is shown in the inset. The structure consists of a benzotriazine ring system with a phenyl group attached to the 4-position and a telluride group (-Te-Ph) attached to the 2-position.

The ^{13}C NMR spectrum displays the following chemical shifts (ppm):

- 155.086
- 135.588
- 135.347
- 131.364
- 129.858
- 128.937
- 128.750
- 128.673
- 128.503
- 128.374
- 128.222
- 128.174
- 127.826
- 127.474
- 114.280
- 102.306
- 54.830

 ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) (**3m**)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) (**3q**)

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) (**3q**)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) (3r)

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) (3r)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) (**3s**)

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) (**3s**)

^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94.69 MHz) (**3o**)

^{125}Te RMN (CDCl_3 , 94.69 MHz) (**3p**)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) (**4d**)

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) (**4d**)

¹H RMS (DMSO-d₆, 300 MHz) (8f)

¹³C RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) (8f)

Chemical structure of N-benzyl-L-tryptophan is shown in the inset:

c1ccc(cc1)NC(=O)Cc2c[nH]c3ccccc23

13C NMR peaks (ppm):

Peak (ppm)
181.953
162.338
138.524
138.037
136.390
128.683
126.163
124.189
123.532
122.672
121.196
120.250
112.641
111.955

 ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) (**8g**)

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) (9a)

¹³C RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) (9a)

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) (**9c**)

¹³C RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) (**9c**)

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) (**9d**)

¹³C RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) (**9d**)

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) (9i)

¹³C RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) (9i)