

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação

**Síntese de 1-Arilselenometil-[1,2,3]-triazóis via
Reações de Cicloadição 1,3-dipolar**

Natalia Seus

Pelotas, outubro de 2011.

Natalia Seus

**Síntese de 1-Arilselenometil-[1,2,3]-triazóis via Reações de
Cicloadição 1,3-dipolar**

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

Orientador: Prof. Dr. Diego Alves

Pelotas, outubro de 2011.

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada "Síntese de 1-Arilselenometil-[1,2,3]-triazóis via Reações de Cicloadição 1,3-dipolar, de autoria de Natalia Seus.

Banca Examinadora:

.....

Prof. Dr. Diego Alves – UFPel

.....

Prof^a. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob – UFPel

.....

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider – UFRGS

***Aos meus pais, Claudio e Tania Maria,
e a minha irmã Shaiane, que
me forneceram amor, carinho, força, amizade,
compreensão e paciência. Sempre o meu eterno
agradecimento pelos esforços realizados.***

AGRADECIMENTOS

A Deus por me permitir chegar até aqui.

Ao Prof. Dr. Diego Alves pela confiança, paciência, orientação, amizade e entusiasmo compartilhado.

Aos Profs. Drs. Gelson Perin, Eder João Lenardão e Raquel Guimarães Jacob pelos ensinamentos, confiança, oportunidades e orientação dedicados no período do mestrado.

Ao Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider pela realização das análises de RMN ^1H e ^{13}C .

À Katiúcia e a Meibel pela eterna amizade, companheirismo, conversas e apoio durante estes seis anos que nos conhecemos.

À Catia, Maraisa e a Lóren por toda amizade e companheirismo.

À Naiana e a Vanessa pelas risadas, chimarrão durante as aulas, e por todos os momentos durante o período de mestrado.

Ao André pelo carinho, companheirismo, compreensão e apoio.

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

À minha querida e amada família Seus, por estar presente em todos os momentos da minha vida.

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

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

À Maiara, pela ajuda constante na realização do trabalho.

Ao Camilo e a Angelita por nunca deixar faltar o bom chimarrão, além de estarem sempre presentes no laboratório.

A todos os demais colegas de laboratório pela ajuda e cooperação.

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

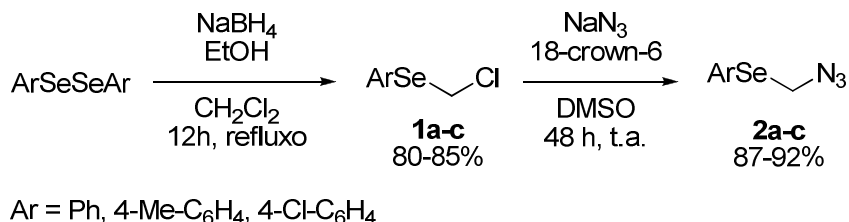
RESUMO

Titulo: **Síntese de 1-Arilselenometil-[1,2,3]-triazóis via Reações de Cicloadição 1,3-dipolar**

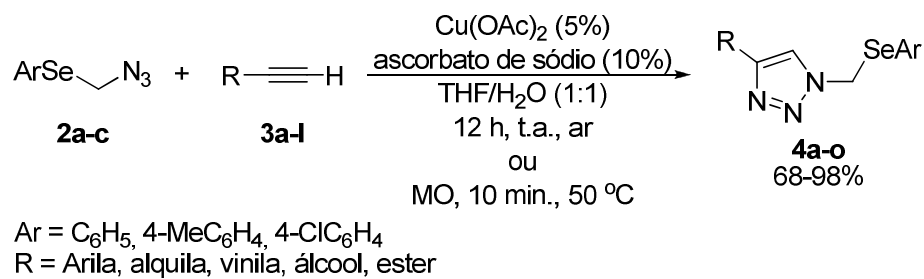
Autora: Natalia Seus

Orientador: Prof. Dr. Diego Alves

No presente trabalho, descreve-se o uso de compostos orgânicos de selênio em *Click Chemistry* através de reações de cicloadição 1,3-dipolar entre alquinos terminais e arilselenometilazidas catalisadas por sais de cobre. Primeiramente, ânions arilselenolatos, gerados *in situ* através da reação entre disselenetos de diarila com NaBH₄ em EtOH, reagiram com diclorometano sob refluxo, fornecendo os cloretos de arilselenometila **1a-c** em rendimentos satisfatórios após 12 horas. Estes compostos foram facilmente convertidos em arilselenometilazidas **2a-c** em excelentes rendimentos após a reação com azida de sódio e 18-crown-6 em DMSO a temperatura ambiente.



Posteriormente, as arilselenometilazidas **2a-c** obtidas foram convertidas aos 1-arilselenometil-1,2,3-triazóis **4a-o** correspondentes através da reação com alquinos terminais **3a-l**. Para isso foram utilizados quantidades catalíticas de Cu(OAc)₂.H₂O (5 mol%) e ascorbato de sódio (10 mol%) em uma mistura de THF/H₂O (1:1) em frasco aberto em temperatura ambiente. Nestas condições, uma variedade de 1-arilselenometil-1,2,3-triazóis foi obtida em rendimentos variando de 68 a 98%. Adicionalmente, o tempo reacional pode ser reduzido para poucos minutos, utilizando irradiação de micro-ondas.



Esta metodologia é eficiente para a síntese de novos triazóis contendo selênio em sua estrutura com uma aplicação potencial em estudos biológicos.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Dissertação de Mestrado em Química
Pelotas, Outubro de 2011

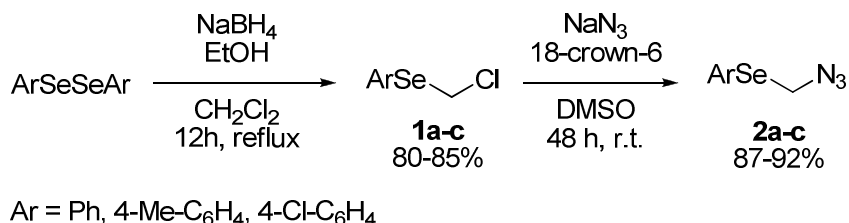
ABSTRACT

Title: **Synthesis of 1-Arylselenomethyl-[1,2,3]-triazoles via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions**

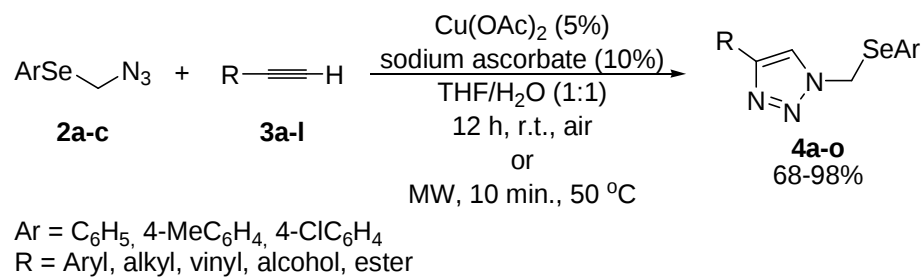
Author: Natalia Seus

Academic Advisor: Prof. Dr. Diego Alves

In this work, we described the use of organoselenium compounds in Click Chemistry by copper catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of alkynes with azidomethyl arylselenides. Firstly, arylselenolate anions, generated in situ by the reaction of diaryl diselenides with NaBH₄ in EtOH, reacted with methylene chloride at reflux, affording chloromethyl arylselenides **1a-c** in satisfactory yields after 12 hours. These compounds were easily converted to azidomethyl arylselenides **2a-c** in excellent yields after reaction with sodium azide and 18-crown-6 in DMSO at room temperature.



After that, these azidomethyl arylselenides **2a-c** were converted to corresponding 1-(arylseleno-methyl)-1,2,3-triazoles **4a-o** by reaction with terminal alkynes **3a-l** using catalytic amount of Cu(OAc)₂·H₂O (5 mol%) and sodium ascorbate (10 mol%), in a mixture of THF/H₂O (1:1) under air atmosphere at room temperature. Under this reaction conditions a range of 1-(arylseleno-methyl)-1,2,3-triazoles were obtained in a good to excellent yields. In addition, the reaction time of these reactions could be reduced to a few minutes using microwave irradiation.



This methodology is efficient to synthesize new selenium-containing triazoles with potential application in biological studies.

ÍNDICE

Agradecimentos	v
Resumo	vi
Abstract.....	viii
Índice de Tabelas	xii
Índice de Figuras.....	xiii
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	xiv
Introdução e Objetivos	1
CAPÍTULO 1: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	9
1.1 Síntese de Azidas Orgânicas	10
1.2 Reações de cicloadição 1,3-Dipolar entre azidas e alquinos catalisadas por sais de cobre.....	12
CAPÍTULO 2: APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	23
2.1 Apresentação e discussão dos resultados.....	24
2.1.1 Preparação de Azidas aromáticas Contendo Calcogênios	24
2.1.2 Síntese de 1-Organoseleno-[1,2,3]-Triazóis	25
CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	34
CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL.....	36
3.1. Materiais e Métodos	37
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	37
3.1.2. Espectroscopia de Massas.....	37
3.1.3. Pontos de Fusão	37
3.1.4. Reator de micro-ondas.....	37
3.1.5. Solventes e Reagentes	38
3.2. Procedimentos Experimentais.....	38
3.2.1 Procedimento Geral para a síntese de cloretos	38
3.2.2 Procedimento Geral para a síntese de azidas.....	38
3.2.3. Procedimento Geral para a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos em temperatura ambiente.....	39
3.2.4. Procedimento Geral para a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos utilizando irradiação de micro-ondas	39

3.2.5. Dados Espectrais de RMN ^1H . RMN ^{13}C e EM.....	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
CAPÍTULO 4: ESPECTROS SELECIONADOS	49

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Otimização das condições reacionais variando o solvente.....	26
Tabela 2: Otimização das condições reacionais variando os sais de cobre.....	27
Tabela 3: Variação dos alquinos terminais..	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fármacos mundialmente consumidos	2
Figura 2. Diversos heterociclos aromáticos azólicos	3
Figura 3. Estrutura dos selenotriazóis desenvolvidos por Tiecco e Back	7
Figura 4. Estrutura dos selenotriazóis desenvolvidos por Alves e Braga	7
Figura 5. Estrutura do AZT	10
Figura 6. Espectro de RMN ^1H do composto 4a em CDCl_3 a 300 MHz	32
Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4a em CDCl_3 a 75 MHz	33
Figura 8. Espectro de RMN ^1H do composto 4a em CDCl_3 a 300 MHz	50
Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4a em CDCl_3 a 75 MHz	50
Figura 10. Espectro de RMN ^1H do composto 4b em CDCl_3 a 300 MHz	51
Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4b em CDCl_3 a 75 MHz	51
Figura 12. Espectro de RMN ^1H do composto 4c em CDCl_3 a 300 MHz	52
Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4c em CDCl_3 a 75 MHz	52
Figura 14. Espectro de RMN ^1H do composto 4d em CDCl_3 a 300 MHz	53
Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4d em CDCl_3 a 75 MHz	53
Figura 16. Espectro de RMN ^1H do composto 4e em CDCl_3 a 300 MHz	54
Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4e em CDCl_3 a 75 MHz	54
Figura 18. Espectro de RMN ^1H do composto 4f em CDCl_3 a 300 MHz	55
Figura 19. Espectro de RMN ^1H do composto 4h em CDCl_3 a 300 MHz	56
Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4h em CDCl_3 a 75 MHz	56
Figura 21. Espectro de RMN ^1H do composto 4j em CDCl_3 a 300 MHz	57
Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4j em CDCl_3 a 75 MHz	57
Figura 23. Espectro de RMN ^1H do composto 4k em CDCl_3 a 300 MHz	58
Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4k em CDCl_3 a 75 MHz	58
Figura 25. Espectro de RMN ^1H do composto 4l em CDCl_3 a 300 MHz	59
Figura 26. Espectro de RMN ^1H do composto 4m em CDCl_3 a 300 MHz	60
Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4m em CDCl_3 a 75 MHz	60
Figura 28. Espectro de RMN ^1H do composto 4n em CDCl_3 a 300 MHz	61
Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4n em CDCl_3 a 75 MHz	61
Figura 30. Espectro de RMN ^1H do composto 4o em CDCl_3 a 300 MHz	62
Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4o em CDCl_3 a 75 MHz	62

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

THF	Tetrahidrofurano
DMSO	Dimetilsulfóxido
TBTA	Tris-[(1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil] amina
DMF	Dimetilformamida
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
TTTA	Tris[(1- <i>t</i> -butil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolil)metil]amina
AINB	Azobis-isobutironitrila
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TMS	Tetrametilsilano
CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromatografia em camada delgada
CUO NPs	Nanopartículas de Óxido de Cobre

Introdução e Objetivos

1. Introdução

O uso de compostos heterocíclicos em medicamentos é uma das particularidades que torna a sua importância incontestável. Fármacos mundialmente consumidos que apresentam uma diversidade de atividades farmacológicas, tais como: antiviral (ribacvirina, **5**); antitumoral (carbamato de fluorouracila, **7**); antifúngica (fluconazol, **8**); antiinflamatória e analgésica (dipirona, **9**); antiprotozoária (metronidazol, **10**); inibidora da β -lactamase (tazobactama sódica, **11**) e antimicrobiana (benzilpenicilina, **12**) são compostos heterocíclicos. (Figura 1).¹

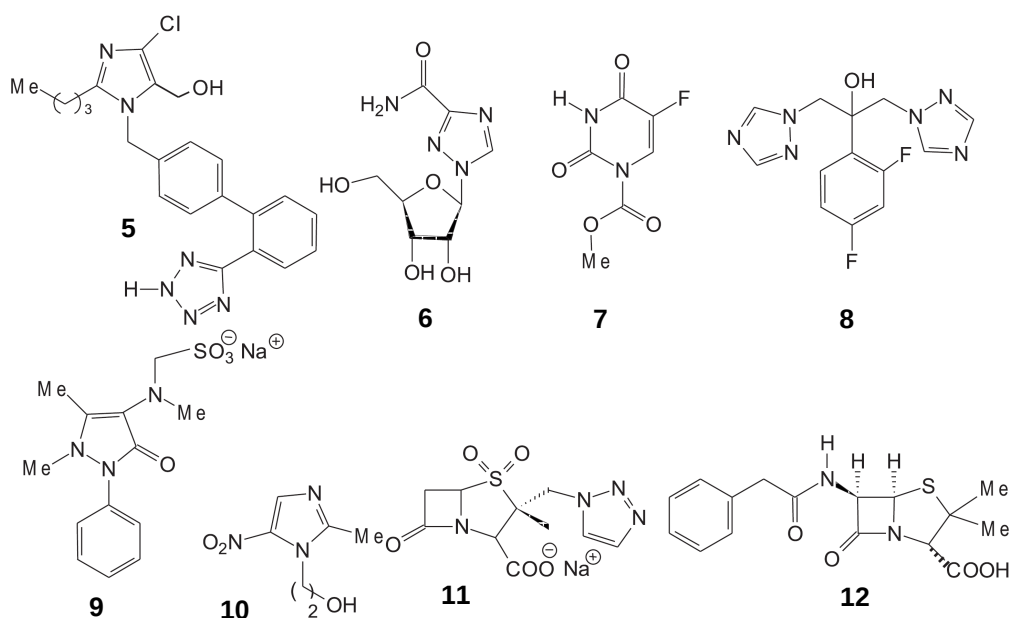


Figura 1. Fármacos mundialmente consumidos

Os heterociclos aromáticos nitrogenados de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominada genericamente de azol, sendo que o mais simples deles é o pirrol **13**. Mesmo os compostos heterocíclicos de cinco membros contendo átomos de enxofre ou oxigênio, adicionalmente a um átomo de nitrogênio, recebem a denominação de

¹ (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53. (b) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. Em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, 1991.

azol, sendo chamados, respectivamente, de tiazol **14** e oxazol **15**. Na Figura 2 destacam-se os compostos mais simples da classe: pirazol **16**, imidazol **17**, 1,2,3-triazol **18**, 1,2,4-triazol **19**, tetrazol **20** e pentazol **21** (Figura 2).²

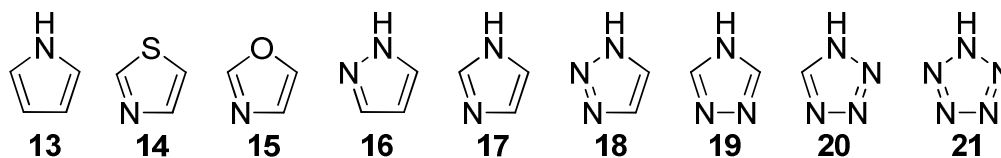


Figura 2. Diversos heterociclos aromáticos azólicos

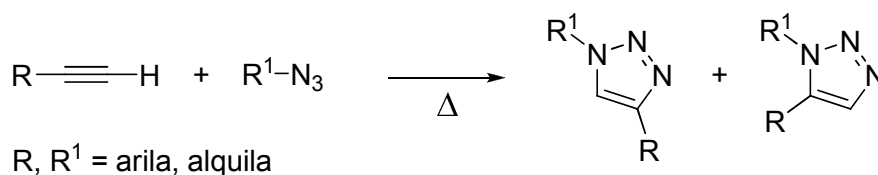
Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados encontram-se os 1,2,3-triazóis, que têm despertado muito interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações, que vão desde usos como explosivos, até como agroquímicos e fármacos.³ Os 1,2,3-triazóis são substâncias heteroaromáticas, apresentando seis elétrons π , sendo que, aqueles que não apresentam substituintes no átomo de nitrogênio, podem se apresentar como três estruturas tautoméricas.²

O interesse nessa classe de compostos vem aumentando devido ao desenvolvimento de metodologias sintéticas mais eficientes e às suas diversas atividades biológicas e aplicações. Dentre estas metodologias de síntese, destaca-se a cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alquinos terminais, conhecida como cicloadição [3 + 2] de Huisgen.⁴ Contudo, a síntese de 1,2,3-triazóis através da cicloadição [3 + 2] de Huisgen apresenta algumas desvantagens. Apesar desta reação pericíclica ser termicamente permitida, ocorre somente em altas temperaturas na ausência de catalisadores, formando uma mistura regioisomérica de 1,2,3-triazóis (Esquema 1).

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

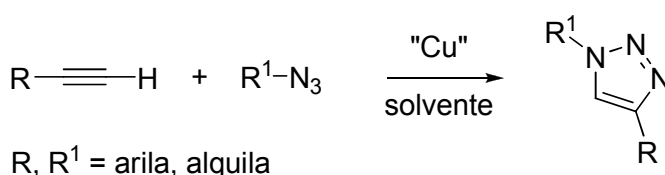
³ Grimmett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: Reino Unido, 1979.

⁴ Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604.



Esquema 1

Sharpless^{5a} e Meldal,^{5b} em estudos independentes, popularizaram este tipo de reação utilizando sais de Cobre como catalisadores, sendo denominada por alguns autores como “Click Chemistry” (Esquema 2).⁵



Esquema 2

Sharpless e colaboradores desenvolveram sistemas catalíticos a partir de sais de Cobre (II) na presença de agentes redutores para este tipo de reação, gerando espécies de Cobre (I) *in situ*. Os sais de cobre comumente utilizados para esta finalidade são CuSO₄.5H₂O e Cu(OAc)₂ e os agentes redutores mais eficazes são o ácido ascórbico e seu correspondente sal sódico.⁶

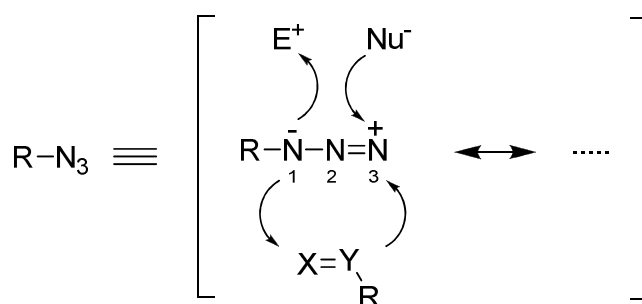
A reação catalisada por Cobre é regioespecífica e leva a formação de 1,4-regioisômeros. Ao contrário da reação térmica, que ocorre por mecanismo concertado, a reação catalisada com sais de cobre se dá passo a passo e o mecanismo justifica a formação do regioisômero 1,4-substituído.⁶

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

⁶ (a) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug. Disc. Today* **2008**, *8*, 1128. (b) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210. (c) Krasinski, A.; Radic, Z.; Manetsch, R.; Raushel, J.; Taylor, P.; Sharpless, K. B.; Kolb, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6686. (d) Lee, L. V.; Mitchell, M. L.; Huang, S.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9588.

A cicloadição 1,3-dipolar mediada por cobre tem tido ampla aplicação nos diversos campos da química, como na descoberta⁷ e modulação de moléculas candidatas a fármacos,⁸ no desenvolvimento de novos materiais,⁹ no design de novos catalisadores,¹⁰ em química supramolecular¹¹ e em biotecnologia.¹²

Este avanço na obtenção e aplicação de 1,2,3-triazóis através de cicloadição 1,3 dipolar catalisadas por cobre incentivou o crescimento na síntese de uma classe de compostos altamente versátil do ponto de vista sintético: as azidas orgânicas. Estas podem reagir diferentemente, de acordo com as condições de reação, sendo que reagem tanto com eletrófilos no nitrogênio 1, quanto com nucleófilos no nitrogênio 3 (Esquema 3).¹³



Esquema 3

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

⁷ (a) Xie, J.; Seto, C. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 458. (b) Al-Masoudi, N. A.; Al-Soud, Y. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4021. (c) Lee, T.; Cho, M.; Ko, S. Y.; Youn, H. J.; Baek, D. J.; Cho, W. J.; Kang, C. Y.; Kim, S. J. *Med. Chem.* **2007**, *50*, 585.

⁸ Parrish, B.; Emrick, T. *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 263.

⁹ Lee, B. S.; Lee, J. K.; Kim, W. J.; Jung, Y. H.; Sim, S. J.; Lee, J.; Choi, I. S. *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 744.

¹⁰ (a) Bastero, A.; Font, D.; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2460. (b) Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Paie, P.; Sommer, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883.

¹¹ Carlqvist, P.; Maseras, F. *Chem. Comm.* **2007**, 748.

¹² Nepogodiev, S. A.; Dedola, S.; Marmuse, L.; Oliveira, M. T.; Field, R. A. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 529.

¹³ (a) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188. (b) Scriven, E. F. V.; Tumbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297. (c) L'Abbé, G. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 345.

farmacológicos.¹⁴ A incorporação de átomos de selênio ou telúrio em moléculas orgânicas permite a preparação de inúmeros compostos, com propriedades já reconhecidas.¹⁵

Adicionalmente, compostos orgânicos de selênio ou telúrio têm atraído considerável atenção em síntese orgânica devido a sua utilidade em um extraordinário número de reações, incluindo a formação de novas ligações carbono-carbono,¹⁶ bem como por apresentarem propriedades toxicológicas e farmacológicas.¹⁴

Neste contexto, Tiecco¹⁷ e Back,¹⁸ em estudos independentes, como pode-se analisar no esquema 21, página 22 e no esquema 20, página 21, respectivamente, realizaram a síntese de diferentes selenotriazóis através de reações de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas orgânicas com alquinos funcionalizados. Entretanto, estas metodologias desenvolvidas não apresentavam o uso de sais de cobre no meio reacional, resultando em uma mistura de regioisômeros do produto obtido.

¹⁴ (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, 36, 9. (b) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125. (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255. (d) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2032. (e) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2055.

¹⁵ (a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*. Em *Topics in Current Chemistry*; p 208; Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1986. (c) Liotta, D. Em *Organoselenium Chemistry*; Wiley: New York, 1987. (d) Devillanova, F. A. Em *Handbook Of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006. (e) Alberto, E. E.; Braga, A. L. Em *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*; Derek, W. J.; Risto, L., Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2011. (f) Petragnani, N.; Stefani, H. A. Em *Tellurium in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Academic Press: London, 2007. (g) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277. (h) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8409. (i) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032.

¹⁶ (a) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 662. (b) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 731.

¹⁷ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Angew. Chem. Int., Ed.* **2003**, 42, 3131.

¹⁸ Back, T. G.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Taylor, J. A.; Wehrli, D. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7426.

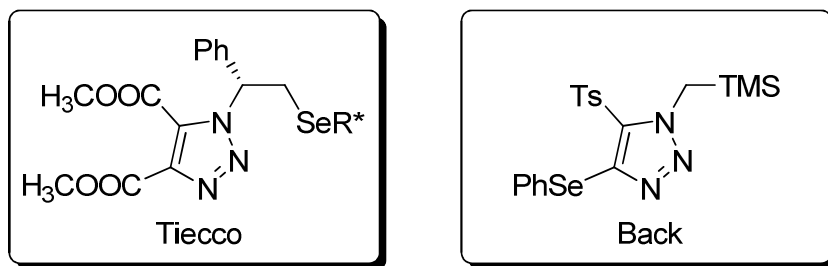


Figura 3. Estrutura dos selenotriazóis desenvolvidos por Tiecco e Back.

Recentemente, Alves e Braga descreveram a síntese de arilseleno-1,2,3-triazóis catalisadas por sais de cobre através de reações de cicloadição 1,3-dipolar de azidas orgânicas contendo selênio em sua estrutura com alquinos terminais, esquema 18, página 20. Neste trabalho foram obtidos os arilseleno triazóis regioespecificamente, em excelentes rendimentos, sob condições de reação suaves (Figura 4).¹⁹

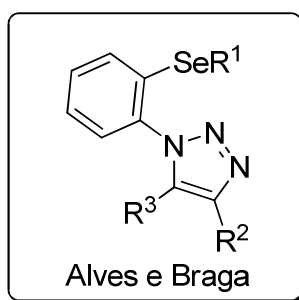
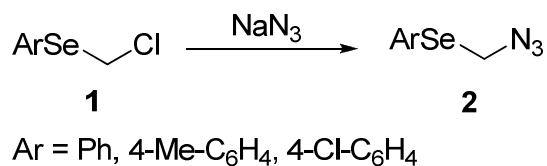


Figura 4. Estrutura dos selenotriazóis desenvolvidos por Alves e Braga

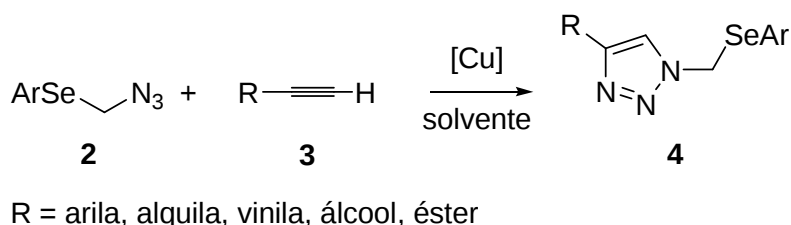
A importância relacionada à síntese de heterociclos, mais precisamente dos triazóis é bastante acentuada, no entanto, atualmente ainda existem lacunas no que diz respeito a utilização de sais de cobre para a síntese de compostos contendo um núcleo triazólico e ligado a ele um grupo orgânico de selênio. Em vista disto, o presente trabalho teve como objetivo em um primeiro momento a preparação de arilselenometil azidas **2**, através de reações de substituição em cloretos de arilselenometila **1** com azida de sódio (Esquema 4).

¹⁹ Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Synthesis* **2011**, 2397.



Esquema 4

Posteriormente, de posse das arilselenometil azidas **2**, pretendeu-se explorar em detalhes a síntese de uma nova classe de compostos, os arilselenometil 1,2,3-triazóis **4** através de reações de Cicloadição 1,3-dipolar catalisadas por sais de cobre entre alquinos terminais **3** e azidas orgânicas contendo selênio em sua estrutura **2** (Esquema 5).



Esquema 5

De modo a facilitar a leitura desta dissertação, ela está dividida da seguinte maneira: no Capítulo 1 apresenta-se uma revisão da literatura, abordando uma rápida introdução sobre síntese de azidas orgânicas, principalmente contendo selênio em sua estrutura, bem como será realizada uma pequena revisão sobre reações de cicloadição 1,3-dipolar. No capítulo 2 serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho, realizando-se as suas respectivas considerações finais. No Capítulo 3, será descrita a parte experimental do presente trabalho, e, por último, serão apresentados os espectros representativos dos compostos obtidos.

Capítulo 1

Revisão Bibliográfica

1.1 SÍNTESE DE AZIDAS ORGÂNICAS

Desde a preparação da primeira azida orgânica, a fenil azida, por Peter Grieb em 1864 esta classe de compostos tem despertado interesse considerável como intermediários sintéticos bastante flexíveis.^{13b} Azidas orgânicas, como acil, aril e alquil azidas, foram sintetizadas e aplicadas em síntese na década de 50 e 60. O interesse industrial pelas azidas orgânicas surgiu com a síntese de heterociclos, como triazóis e tetrazóis, bem como seu potencial como agentes explosivos e propriedades farmacêuticas. Como exemplo, convém destacar o azidonucleosídeo utilizado internacionalmente no tratamento da AIDS, o azidotimidina, também conhecido como AZT e comercialmente como retrovir® (Figura 5).²⁰

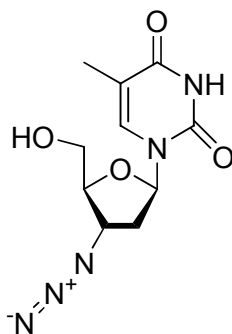


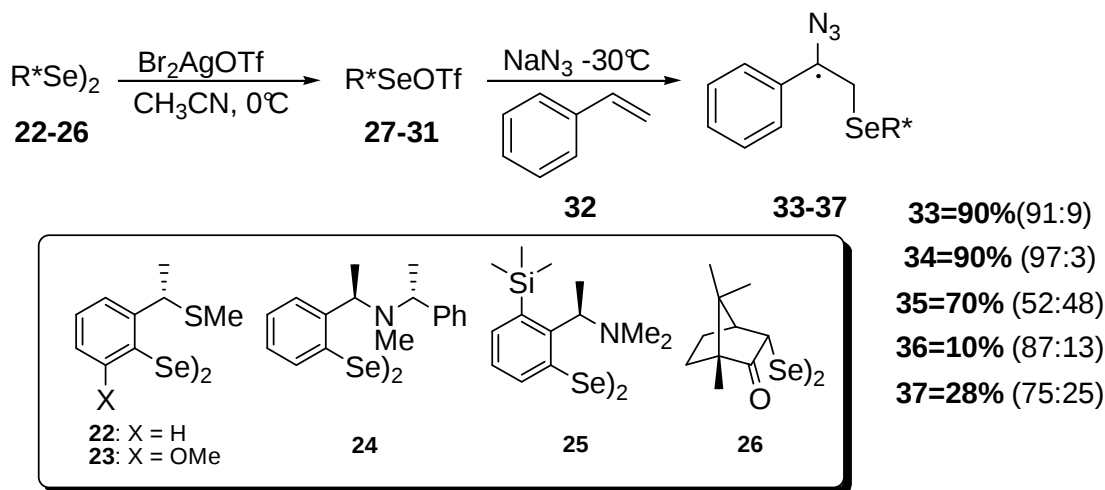
Figura 5. Estrutura do AZT.

Azidas orgânicas são matérias-primas versáteis para a síntese de uma variedade de compostos contendo nitrogênio. O grupo azido pode reagir tanto com reagentes nucleofílicos, quanto com reagentes eletrofílicos, podendo ser usado em reações de cicloadição 1,3-dipolar. Muitos trabalhos vêm sendo publicados nos últimos anos relatando o uso e formas convenientes para produzir azidas orgânicas.¹³

Estudos de síntese de azidas orgânicas mostram que bons resultados foram obtidos usando reagentes orgânicos contendo selênio em sua estrutura. Reações de azidosselenação assimétrica foram realizadas por Tiecco e colaboradores, utilizando disselenetos de diorganoíla quirais **22-26** na presença de triflato de prata e Br₂, obtendo-se os arilseleniltriflatos quirais **27-31** correspondentes. Os arilseleniltriflatos quirais **27-31** obtidos, reagiram com estireno e quantidades equivalentes de azida de

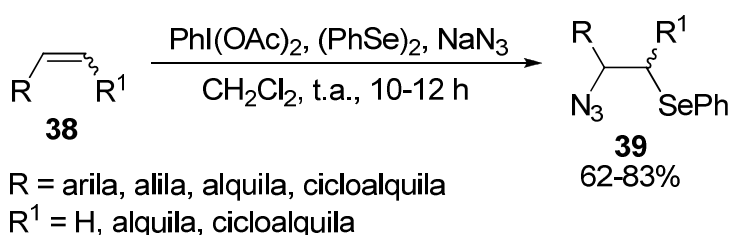
²⁰ Lin, T. S.; Prusoff, W. H. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 109.

sódio para obter as respectivas selenoazidas **33-37** em uma mistura diastereoisomérica **33-37** (Esquema 6).¹⁷



Esquema 6

O mesmo grupo de pesquisa desenvolveu estudos sobre azido-fenilselenação de alcenos terminais e internos **38** utilizando-se disseleneto de difenila, (diacetóxi)-benzeno e azida de sódio em diclorometano a temperatura ambiente. Nas condições reacionais descritas pelos autores, uma série de selenoazidas orgânicas **39** foi obtida em bons rendimentos (Esquema 7).²¹

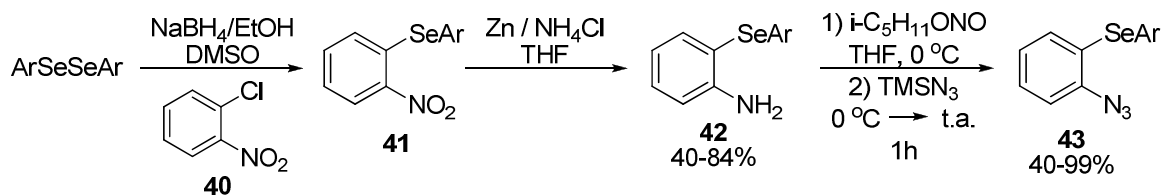


Esquema 7

Recentemente, outro exemplo de síntese de azidas contendo selênio foi publicado por Alves e Braga²². Primeiramente foi realizada a clivagem de disselenetos de diarila, empregando hidreto de sódio e boro como agente redutor, seguido da adição dos arilselenolatos formados ao *orto*-cloronitrobenzeno **40**, através de uma reação de substituição nucleofílica aromática, formando os

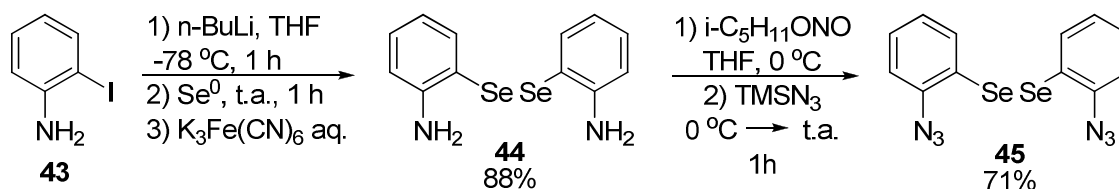
²¹ Tingoli, M.; Tiecco, M.; Chianelli, D.; Balducci, R.; Temperini, A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6809.

arilseleno-nitrocompostos **41** desejados. Estes foram diretamente reduzidos para as correspondentes arilselenoaminas **42** usando zinco metálico na presença de cloreto de amônio. Na etapa seguinte, as arilselenoaminas **42** foram transformadas nas arilselenoazidas **43** desejadas por meio de reação com nitrito isoamílico e trimetilsilil azida (Esquema 8).²²



Esquema 8

O disseleneto de diamina **44** foi sintetizado a partir da *o*-iodo anilina **43** empregando selênio elementar. Este foi posteriormente transformado no respectivo disseleneto de di-*orto*-azidofenila **45** por meio de diazotação com nitrito isoamílico, seguida de reação com trimetilsilil azida, obtendo-se 71% de rendimento (Esquema 9).²²



Esquema 9

1.2 REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR ENTRE AZIDAS E ALQUINOS TERMINAIS CATALISADAS POR SAIS DE COBRE

Em 2001, Sharpless e colaboradores introduziram o termo “reação *Click*” e identificaram uma série de reações eficientes e seletivas que se enquadram a esta definição.²³ Reações podem ser definidas como *Click* desde que tenham condições reacionais brandas e processos de extração e purificação simples, além de

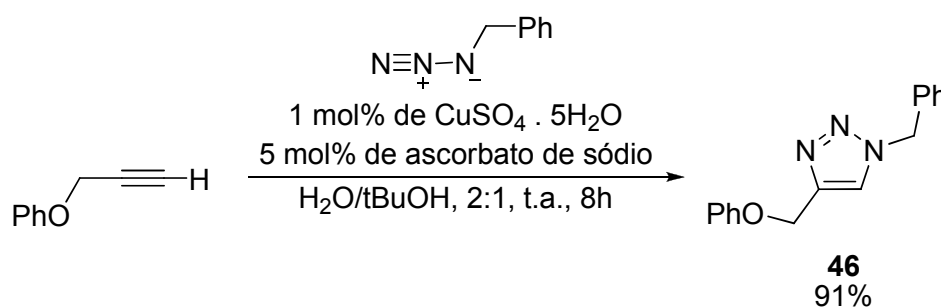
²² Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3364.

²³ Sharpless, K. B.; Kolb, H. C.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int., Ed.* **2001**, 40, 2004.

produzirem diversidade estrutural rapidamente, através do uso de materiais de partidas reativos e com caráter modular.

Dentre as reações classificadas como *Click*, a mais eficiente e explorada, descrita até o momento, é a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por sais de Cu (I).^{5a-b,24} Grande parte do sucesso desta reação ocorre devido à facilidade com que azidas e alquinos são introduzidos a diferentes moléculas e à estabilidade que estes grupos apresentam diante de uma série de condições, como presença de oxigênio molecular e água.^{5a,25}

A reação de cicloadição entre alquinos e azidas catalisada por sais de cobre, foi descrita por Sharpless^{5a} e Meldal^{5b}, independentemente em 2002. Sharpless e colaboradores demonstraram que diferentes fontes de Cu (I) e solventes podem ser utilizados, sendo que as melhores condições de reação foram a geração de Cu (I) *in situ* através do uso de um sal de Cu (II) e um redutor como ascorbato de sódio, a temperatura ambiente e com a combinação de água e *tert*-butanol como solvente (Esquema 10). Enquanto que para reação apresentada no esquema 10, os autores obtiveram exclusivamente 91% do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído **46**, a mesma reação sob condições de aquecimento (sem solvente, 92 °C, 18 h) forma ambos os regioisômeros 1,4- e 1,5-dissubstituídos, numa relação de 1,6:1, respectivamente.



Esquema 10

A geração *in situ* de Cu (I) a partir de sais de Cu (II), usualmente CuSO₄·5H₂O, pode ocorrer através de comproporcionamento com Cu (0) ou através de sua redução. O comproporcionamento com Cu metálico é geralmente utilizado em casos especiais, como em sistemas biológicos que não suportam agentes

²⁴ Maarseveen, J. H. van; Bock, V. D.; Hiemstra, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.

²⁵ (a) Saxon, E.; Bertozzi, C. R. *Science* **2000**, 287, 2007. (b) Kiick, K. L.; Saxon, E.; Tirrel, D. A.; Bertozzi, C. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 19.

redutores,^{6d,26} pois geralmente exigem longo tempo de reação. Já a geração da espécie ativa de Cu (I) pela redução de sais de Cu (II) tem sido a metodologia mais explorada, e apresenta vantagens como a tolerância ao ar e umidade, minimiza a obtenção de sub-produtos e não exige a presença de um ligante nitrogenado para estabilizar a espécie de cobre gerada.^{5a,27}

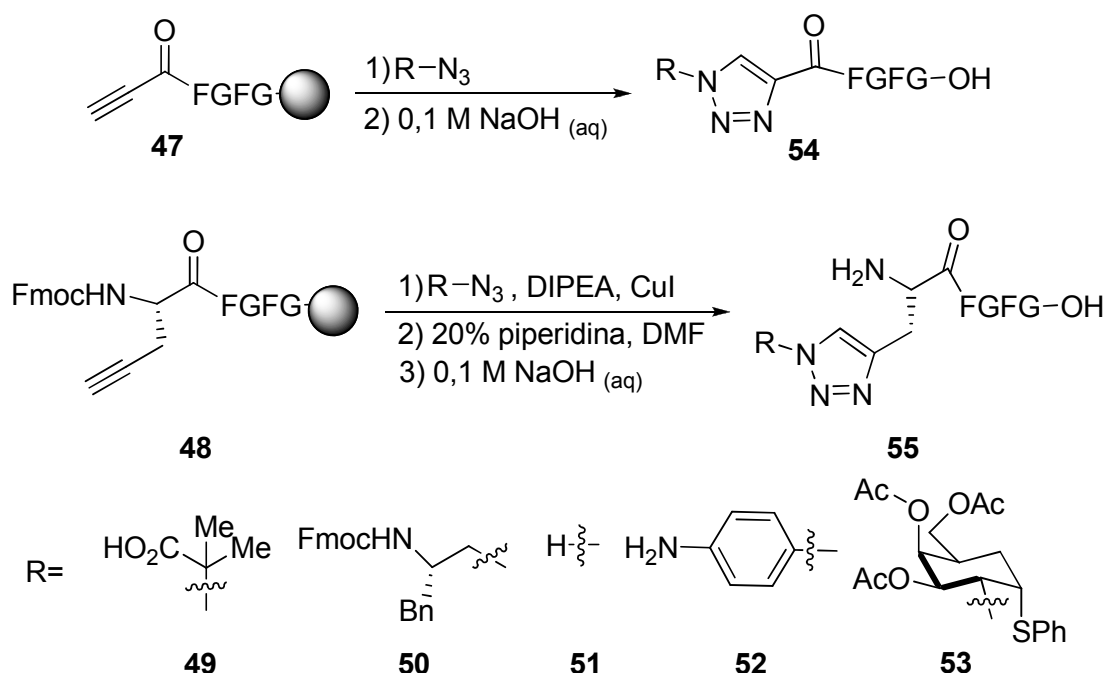
Sais de Cu (I), comumente CuI, também podem ser utilizados diretamente, na ausência de agente redutor.^{5b} Mas estas reações, geralmente, necessitam de acetonitrila como co-solvente e um equivalente de base nitrogenada, como 2,6-lutidina, trietilamina, diisopropiletilamina ou piridina, para diminuir a formação de subprodutos indesejados, como diacetilenos ou bis-triazóis, que ocorrem com frequência.²⁸

Esta metodologia foi reportada inicialmente por Meldal em 2002, na síntese de peptidotriazóis em fase sólida. Os autores obtiveram excelentes resultados utilizando resinas funcionalizadas com ligação tripla **47** e **48** e azidas alifáticas **49-51**, aromática **52** e derivada de um glicosídeo **53**, obtendo a classe de 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos **54** e **55** em conversão total e pureza de 75 a 99%, utilizando CuI em quantidade catalítica (Esquema 11). Foi observado que a reação não ocorre na ausência de Cu (I) e com alquinos internos, além de apresentar maior sensibilidade a azidas bastante impedidas.^{5b}

²⁶ (a) Deiters, A.; Cropp, T. A.; Mukerji, M.; Chin, J. W.; Anderson, J. C.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11782. (b) Zhan, W.; Barnhill, H. N.; Sivakumar, K.; Tian, H.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1691.

²⁷ (a) Rodinov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210. (b) Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928. (c) Taylor, M. S.; Zalatan, D. N.; Lerchner, A. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313. (d) Lewis, W. G.; Magallon, F. G.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152. (e) Helms, B.; Mynar, J. L.; Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1502. (f) Ryu, E. -H.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1035. (g) Kuijpers, B. H. M.; Groothuys, S.; Keereweere, A. R.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Blaauw, R. H.; Van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3123.

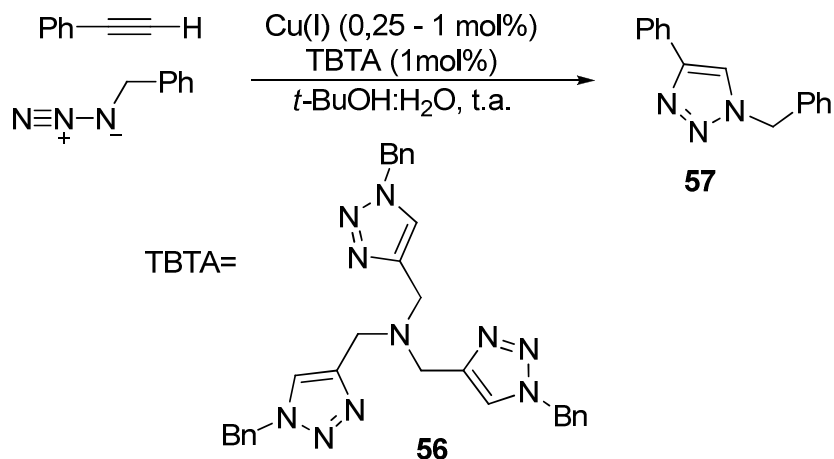
²⁸ (a) Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. -H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14397. (b) Horne, W. S.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9372. (c) Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366.



Estudos recentes têm demonstrado que ligantes nitrogenados podem estabilizar espécies de cobre no estado de oxidação (I) sob condições aeróbicas e na presença de água, o que permite que ocorra a desejada reação de cicloadição em condições relativamente simples. Chan e colaboradores descreveram o uso de diversos politriazolilaminas como ligantes para Cu (I).²⁹ Dentre os ligantes testados, o derivado simétrico TBTA **56** (Esquema 12) mostrou ser o ligante mais eficiente para Cu (I), protegendo o mesmo da oxidação para Cu (II) e desproporcionamento em Cu (0) e Cu (II), aumentando consideravelmente sua atividade catalítica. Os autores obtiveram rendimento de 84 % para o produto **57** após 24h de reação utilizando $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ como fonte de Cu (I). Também têm sido reportados na literatura o uso catalítico de complexos de Cu, baseados em carbenos N-heterocíclicos ligados a cobre, para reação de *Click*.³⁰

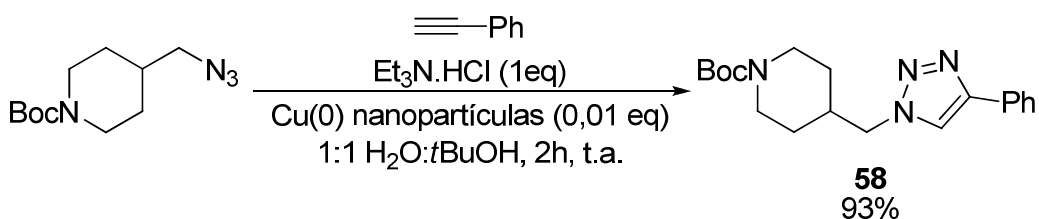
²⁹ Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V.V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2853.

³⁰ Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int., Ed.* **2008**, 47, 8881.



Esquema 12

A oxidação de cobre metálico é outra maneira de obter o catalisador Cu (I) para formação de triazóis. A adição de excesso de limalhas de cobre, para a solução de azida e alquino em água e álcool, leva a formação de triazóis em bons rendimentos, apesar de exigir tempo de reação e quantidade de cobre maiores que outras metodologias descritas.^{6b} Um método alternativo é o uso de cobre metálico nanoparticulado para a eficiente formação da espécie ativa de Cu (I).³¹ A dissolução oxidativa de nanopartículas de Cu (0) em pó pelo sal hidrocloreto de trietilamina leva a geração *in situ* de Cu (I), o qual fica coordenado ao ligante nitrogenado derivado do sal, formando triazóis como o produto **58** em bons rendimentos (Esquema 13). O sal de amina pode, alternativamente, estar incorporado à molécula do alquino ou da azida.^{31a}



Esquema 13

Clusters de Cu (0) nanoparticulado também catalisam a cicloadição de alquinos e azidas de maneira efetiva, sem a necessidade de um sal hidrocloreto de

³¹ (a) Orgueira, H. A.; Fokas, D.; Isome, Y.; Chane, P. V. –M.; Baldino, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2911. (b) Sarkat, A.; Mukherjee, T.; Kapoor, S. J. *Phys. Chem. C* **2008**, 112, 3334.

amina.³² Recentemente, Sharghi e colaboradores, descreveram a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos utilizando nanopartículas de Cu (I) imobilizadas em carvão ativado em quantidades catalíticas, a 100 °C, utilizando somente água como solvente e em bons rendimentos.³³

Apesar das diferentes fontes de cobre descritas na literatura, sabe-se que a reação é catalisada por Cu (I) sendo levando à formação regioespecífica de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos. Cálculos teóricos e estudos cinéticos mostraram que a cicloadição concertada diretamente entre o complexo π cobre-acetileno **59** formado (Esquema 14) e a azida é energeticamente desfavorável, sendo que a barreira energética calculada para esta etapa direta ultrapassa o valor para reação de cicloadição não catalisada.^{6b,27a}

Estudos anteriores para inserção de Cu (I) a alquinos terminais³⁴ e evidências experimentais de que alquinos internos são inativos para esta reação,^{5a,5b} sugerem que a etapa chave para reação de *Click* é a formação da espécie acetileto de cobre **60**. A coordenação do cobre com a ligação tripla diminui o pKa para a ligação C-H do alquino em 9,8 unidades,^{6b} o que explica a desprotonação do alquino na presença ou não de base.

Estudos cinéticos mostraram que a reação é de segunda ordem em relação ao cobre, mas que em elevadas concentrações de cobre, espécies menos reativas, como agregados metálicos, são formadas.^{27a} Isto sugere que há um equilíbrio dinâmico entre as diferentes espécies de acetileto de Cu (I) que possam existir em solução, dependendo das condições de reação.³⁵

A azida **61** substitui um dos ligantes do acetileto de cobre **60** formando o intermediário dímero **62**, no qual um dos átomos de cobre ativa a azida, enquanto o outro encontra-se coordenado a um ou dois acetiletos. Em elevadas concentrações de cobre a reação fica entre primeira e segunda ordem em relação ao acetileno, mas é inibida em elevadas concentrações do mesmo.^{27a} Ocorre um ataque do N terminal

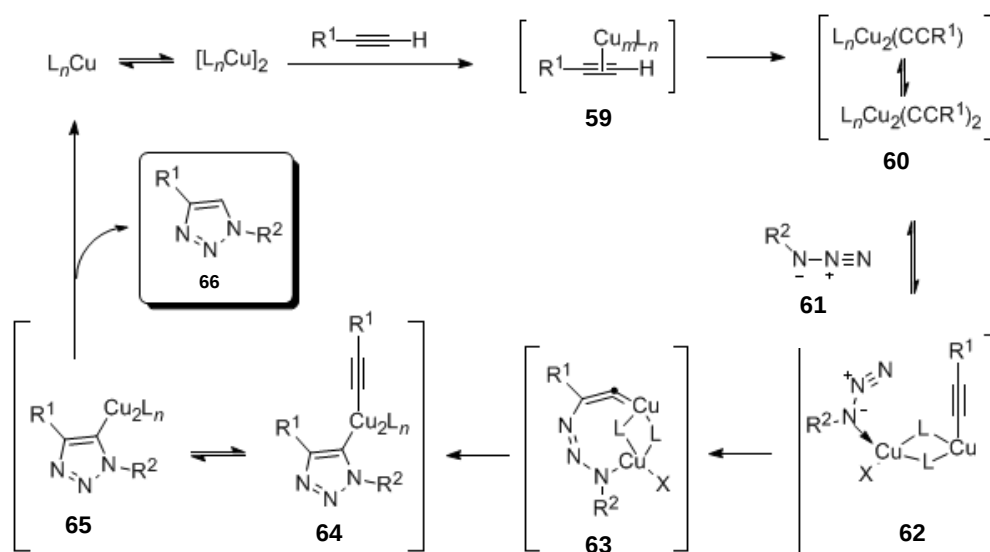
³² Pachón, L. D.; Maarseveen, J. H.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 811.

³³ Sharghi, H.; Khalifeh, R.; Doroodmand, M. M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 207.

³⁴ (a) Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2632. (b) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.

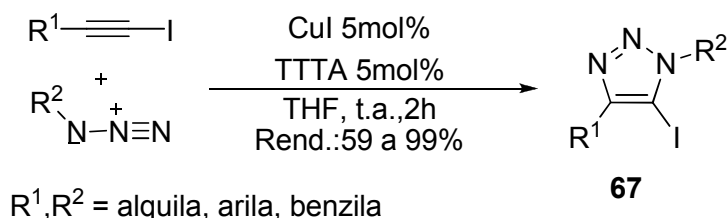
³⁵ (a) Bastide, J.; Henri-Rousseau Em *Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, Ed.: S. Patai, Interscience Publishers, London, 1978. (b) Collman, J. P.; Devaraj, N. K.; Chidsey, C. E. D. *Langmuir* **2004**, 20, 1051.

da azida ao C do acetileto formando o metalociclo **63**. Este sofre uma contração do anel, através da associação transanular do par de elétrons livre da azida com o orbital π^* do C-Cu, levando a formação do cuprato triazol **65**, que é protonado formando o produto 1,2,3-triazol **66** com substituintes nas posições 1 e 4 do anel e regenerando o catalisador. Estudos com deutério sugerem que a base protonada ou uma molécula de solvente atue como fonte de prótons para esta etapa.^{6b,27a}



Esquema 14

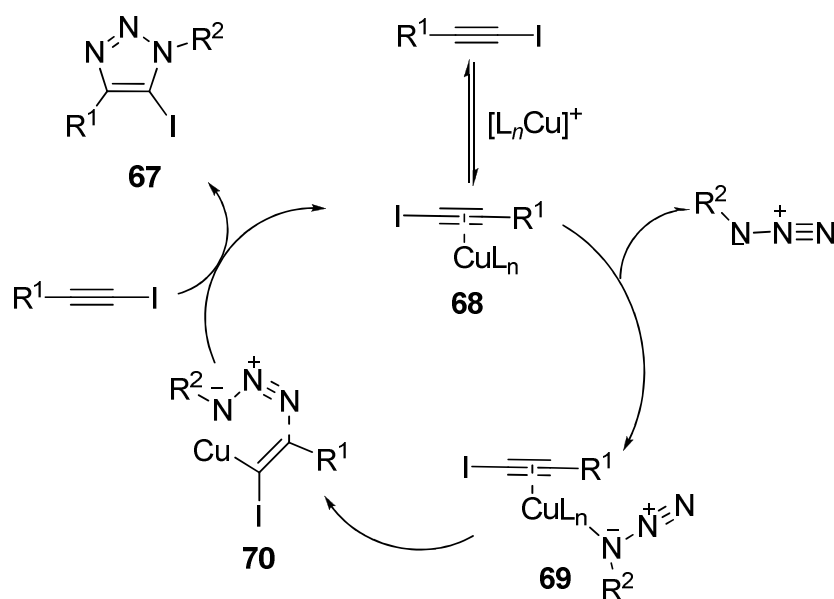
Recentemente, Hein e colaboradores publicaram a síntese regioespecífica de 1,2,3-triazóis-5-iodo-1,4,5-trissubstituídos a partir da reação *Click* entre iodo-alquinos e diversas azidas orgânicas (Esquema 15).³⁶ Eles utilizaram CuI e tris[(1-*terc*-butil-1*H*-1,2,3-triazolil)metil]amina (TTTA) em quantidades catalíticas e obtiveram diversos triazóis funcionalizados com iodo, com rendimentos elevados.



Esquema 15

³⁶ Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 8018.

Baseado em estudos anteriores,³⁶ Spiteri e Moses descreveram o mecanismo mais plausível para esta reação (Esquema 16).³⁷ No qual, inicialmente ocorre a formação do complexo π **68** entre o iodoalquino e Cu (I). Diferentemente do mecanismo clássico de cicloadição catalisada por cobre, não ocorre a formação do acetileto de cobre e sim a interação dativa entre a azida e o centro metálico, formando a espécie **69**, seguida do fechamento do anel através de estado de transição tipo vinilideno **70**, para gerar os triazóis-5-iodo **67**.

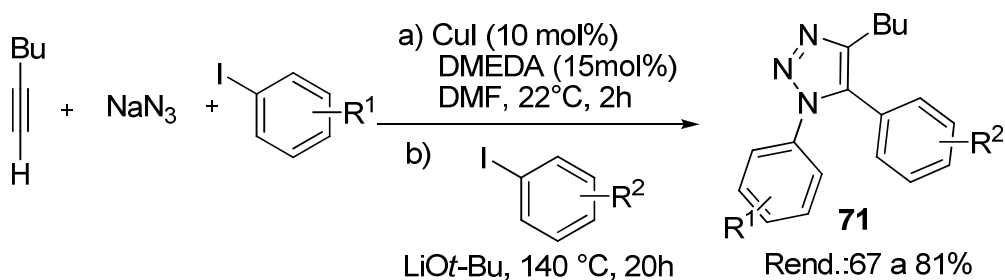


Esquema 16

A síntese regioespecífica de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos pode ser obtida através da funcionalização da ligação C-H do anel azol após a obtenção do triazol isolado ou *in situ*. Esta pode ser feita através da arilação ou alquilação da posição 5 do triazol por reações catalisadas por metais, mais comumente paládio.³⁸ Ackermann e colaboradores, publicaram em 2008 a síntese multicomponente de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos **71** de maneira modular e em bons rendimentos. Eles utilizaram CuI como catalisador para reação *Click* e para fazer diretamente a arilação *in situ* dos triazóis obtidos (Esquema 17).^{38d}

³⁷ Spiteri, C.; Moses, J. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 31.

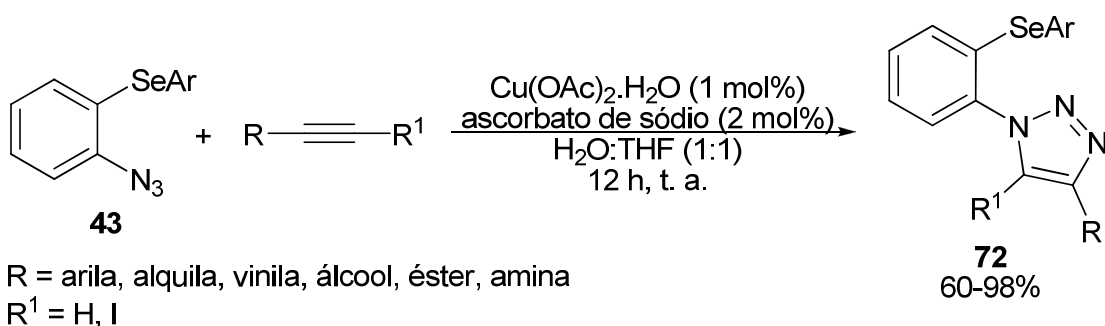
³⁸ (a) Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2333. (b) Iwasaki, M.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1430. (c) Arkermann, L.; Vicente, R.; Born, R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 741. (d) Arkermann, L.; Vicente, R.; Potukuchi, H. K.; Landsberg, D. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3081.



Esquema 17

Diversas metodologias para síntese de 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos catalisada por sais de Cu tem sido descritas na literatura. Estas têm abordado estratégias como a síntese das azidas e *in situ* a ciclicização com alquinos,³⁹ síntese intramolecular,⁴⁰ síntese ativada por micro-ondas^{39,41} ou ultrassom,⁴² fornecendo uma grande variedade de derivados triazólicos contendo diferentes átomos em suas estruturas.

Neste contexto, recentemente Alves e Braga descreveram a síntese de arilselênio-1,2,3-triazóis **72** através de reações de cicloadição 1,3-dipolar de arilselênio azidadas **43** catalisadas por cobre (Esquema 18).¹⁹ Através das condições reacionais utilizadas, uma variedade de triazóis contendo selênio em sua estrutura pôde ser sintetizada em rendimentos que variaram de bons a excelentes.



Esquema 18

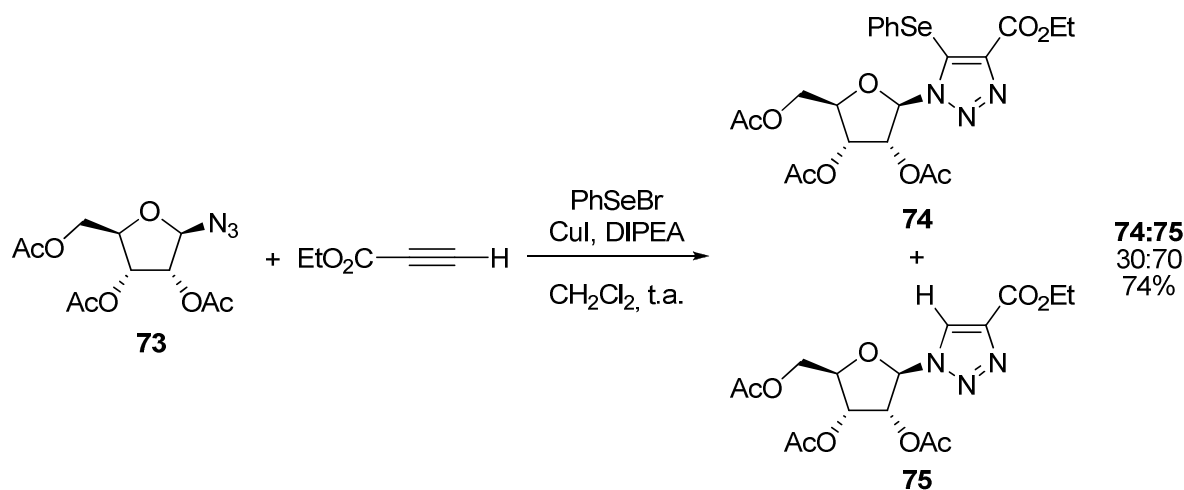
³⁹ (a) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Eycken, E. V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4223. (b) Zhang, F.; Moses, J. E. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1587.

⁴⁰ Li, R.; Jansen, D. J.; Datta, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1921.

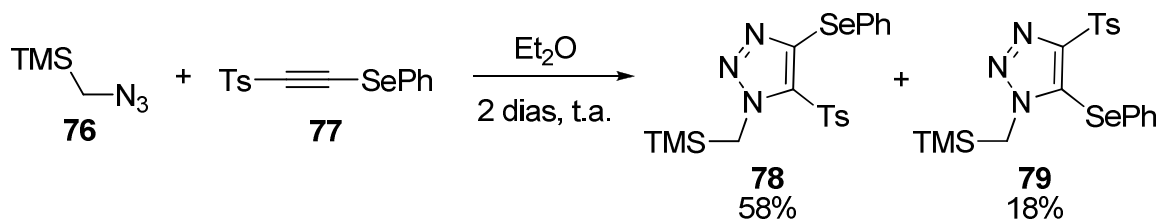
⁴¹ (a) Appukkuttan, P.; Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1467. (b) Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1280.

⁴² Cravotto, G.; Fokin, V. V.; Garella, D.; Binello, A.; Boffa, L.; Barge, A. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 13.

Em 2009 Benhida e colaboradores descreveram a síntese de nucleosídeos contendo o núcleo arilseleno-1,2,3-triazólico **74** através de uma metodologia *one-pot* tricomponente. Nesta metodologia os autores reagiram o azidonucleosídeo **73** com propiolato de etila na presença de quantidades equivalentes de CuI e DIPEA, utilizando PhSeBr como eletrófilo e dicloro metano como solvente à temperatura ambiente. Sob estas condições de reação o selenotriazol **74** foi obtido juntamente com o triazol **75** em 74% de rendimento numa mistura de 30:70 (**74:75**) (Esquema 19).⁴³

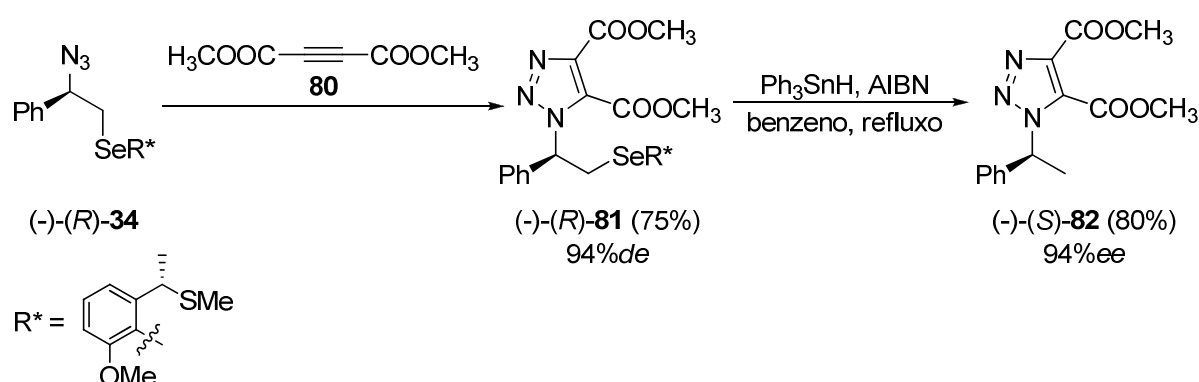


Um outro exemplo de síntese de triazóis contendo selênio em sua estrutura foi desenvolvido por Back no ano de 1999, entretanto em uma metodologia sem a presença de sais de cobre. Através da reação entre o seleneto de tosilalquinila **77** com trimetilsililazida **76** em éter dietílico por 2 dias, foi possível obter-se uma mistura dos fenilseleno-1,2,3-triazóis **78** e **79** em rendimento satisfatório (Esquema 20).¹⁸



⁴³ Malnuit, V.; Duca, M.; Manout, A.; Bougrin, K.; Benhida, R. *Synlett* **2009**, 2123.

Arilseleno-1,2,3-triazóis quirais **81** foram sintetizados em 2003 por Tiecco e colaboradores. Os autores descreveram a cicloadição 1,3-dipolar da arilselenoazida quiral **34** enantiomericamente enriquecida com o dimetil acetilenodicarboxilato de metila **80**, fornecendo o produto desejado **81** em 75% de rendimento. Numa etapa posterior, o tratamento do selenotriazol **81** com hidreto de trifenilestanho e AIBN proporcionaram a desselenação do triazol, fornecendo o triazol **82** com o mesmo excesso diastereoisomérico que a azida de partida (Esquema 21).¹⁷



Capítulo 2

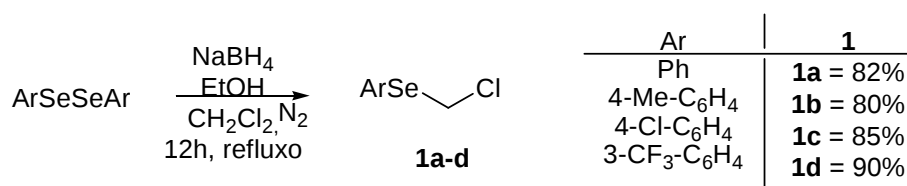
Apresentação e Discussão dos Resultados

2.1 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A partir de agora serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na realização do presente trabalho. Primeiramente, será discutida a síntese das arilselenometilazidas **2**. Em seguida, serão analisados e discutidos os resultados referentes à síntese dos arilselenometil-1,2,3-triazóis **4** em reações de cicloadição 1,3-dipolar entre arilselenometilazidas **2** e diferentes alquinos terminais **3**, catalisada por sais de cobre.

2.1.1 Preparação das Arilselenometil Azidas **2**

Inicialmente sintetizou-se azidas orgânicas contendo selênio em sua estrutura. Para isso, realizou-se a síntese dos cloretos **1a-d**, com base no método utilizado por Huang e Duan.⁴⁴ Através da reação de substituição do diclorometano com o ânion arilcalcogenolato. Este ânion foi gerado a partir da reação entre os respectivos disselenetos de diarila com o redutor NaBH₄ na presença de etanol como solvente. A reação foi mantida por 12 horas sob refluxo onde os cloretos correspondentes **1a-d** foram obtidos em rendimentos que se mantiveram na faixa de 80-90% (Esquema 22).

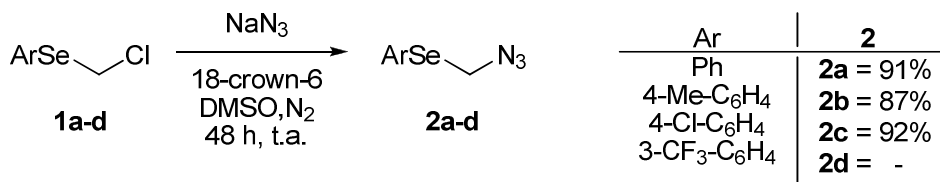


Esquema 22

Após a purificação e identificação dos compostos **1a-d**, na segunda etapa do trabalho realizou-se a síntese de suas respectivas azidas **2a-d**, através de reação descrita no esquema 23. Partindo-se dos respectivos cloretos **1a-d**, a síntese foi realizada na presença de azida de sódio em DMSO, utilizando-se como catalisador o éter coroa 18-crown-6 durante 48h sob atmosfera inerte, nessas condições foi possível obter-se as respectivas azidas **2a-c** em rendimentos de 87-92%. Quando a

⁴⁴ Huang, X.; Duan, D. –H. *Synlett* **1998**, 1191.

reação foi realizada utilizando-se o cloreto **1d** contendo o grupo -CF₃ no anel aromático, não foi obtido o produto desejado, formando-se apenas como produto de decomposição o disseleneto de 3-trifluorometil-difenila [3-CF₃-C₆H₄Se)₂] (Esquema 23).



Esquema 23

2.1.2 Síntese de Arilselenometil-1,2,3-triazóis **4**

A partir da síntese dos compostos **2a-c**, estudamos as melhores condições para as reações de cicloadição 1,3-dipolar, na tentativa de síntese de uma nova classe de compostos, os arilselenometil-1,2,3-triazóis **4**.

Inicialmente, reagindo-se arilselenometil azida **2a** com fenilacetileno **3a**, na presença de 5 mol% de CuSO₄·5H₂O, 10 mol% de ascorbato de sódio, utilizando-se uma mistura de H₂O/MeOH (1:1) (2 mL) durante 12 horas a temperatura ambiente, em frasco aberto, o produto desejado **4a** foi obtido em bom rendimento (Tabela 1; exemplo 1).

Sendo assim, na tentativa de aumentar o rendimento do produto **4a**, foi avaliado o melhor sistema de solventes a ser empregado na reação entre a arilselenometilazida **2a** com fenilacetileno **3a**, na presença de 5 mol% de CuSO₄·5H₂O, 10 mol% de ascorbato de sódio, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1: Otimização das condições reacionais variando o solvente.

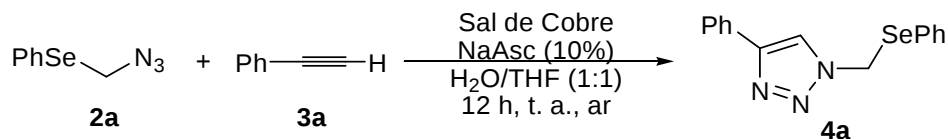
#	Solvente (Proporção)	Rendimento 4a (%) ^a
1	H ₂ O/MeOH (1:1)	80
2	H ₂ O/MeOH (0,5:1)	79
3	H ₂ O/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	77
4	H ₂ O/Et ₂ O (1:1)	82
5	H ₂ O/Acetona (1:1)	83
6	H ₂ O/THF (1:1)	88
7	H ₂ O/THF (0,5:1)	47
8	H ₂ O/THF (1:1) ^b	86

^a Rendimentos dos produtos isolados. ^b Reação em atmosfera de nitrogênio.

Analisando-se a Tabela 1, observa-se que a proporção de H₂O/MeOH como solvente da reação não desempenha papel importante, pois quando foram usadas as proporções de 1:1 e 0,5:1 de H₂O/MeOH, o rendimento da reação foi semelhante (Tabela 1; exemplos 1 e 2). Quando se utilizou CH₂Cl₂, Et₂O, acetona e THF em substituição ao metanol, observou-se que a mistura H₂O/THF na proporção de 1:1 apresentou melhores resultados que os demais, 88% de rendimento (Tabela 1; exemplos 3-6). A reação com H₂O/THF (1:1) realizada em atmosfera de nitrogênio não levou a melhora no rendimento (Tabela 1; exemplo 8). Adicionalmente, alterando a proporção de H₂O/THF para 0,5:1 o rendimento diminuiu para 47% (Tabela 1; exemplo 7). Assim, de acordo com esse estudo, a mistura de solventes mais eficiente para esta reação foi H₂O/THF na proporção de 1:1, em frasco aberto.

De posse do melhor sistema de solventes utilizado para estas reações, partiu-se para o estudo do sal de cobre ideal a ser empregado (Tabela 2).

Tabela 2: Otimização das condições reacionais variando os sais de cobre



#	Sal de Cobre (%)	Ascorbato de Sódio (%)	Rendimento 4a (%) ^a
1	CuSO ₄ .5H ₂ O (5%)	10%	88
2	CuBr ₂ (5%)	10%	70
3	Cu(OTf) ₂ (5%)	10%	65
4	CuO NPs (5%)	10%	75
5	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O (5%)	10%	94
6	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O (5%) ^b	10%	93
7	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O (3%)	6%	87
8	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O (1%)	2%	80

^a Rendimentos dos produtos isolados. ^b Reação sob irradiação de micro-ondas em 10 min. e a 50 °C.

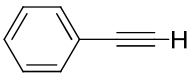
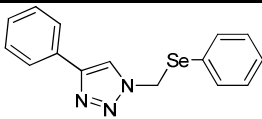
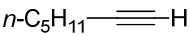
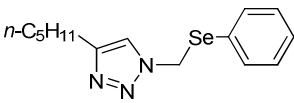
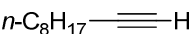
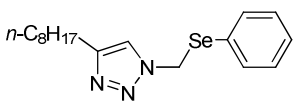
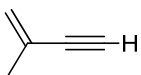
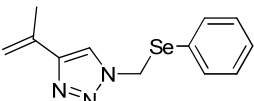
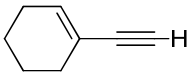
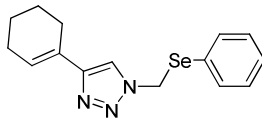
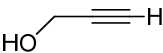
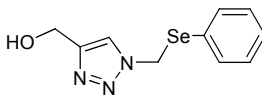
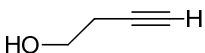
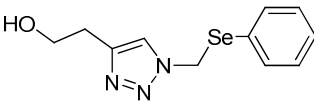
Uma análise dos resultados demonstrados na Tabela 2, mostra que 5 mol% de CuSO₄.5H₂O, CuBr₂, Cu(OTf)₂ e CuO NPs juntamente com 10 mol% de ascorbato de sódio levam ao selenotriazol **4a** desejado em rendimentos moderados a bons (Tabela 2; exemplos 1-4). Entretanto, para nossa satisfação, alterando-se o sal de cobre para Cu(OAc)₂.H₂O (5%) houve um acréscimo no rendimento para 94% (Tabela 2; exemplo 5). Não houve alteração no rendimento quando a reação foi realizada na presença de Cu(OAc)₂.H₂O (5%), 10 mol% de ascorbato de sódio sob irradiação de micro-ondas a 50 °C, entretanto, o tempo de reação diminuiu para apenas 10 minutos (Tabela 2; exemplo 6). Diminuindo as quantidades de sal de cobre para 3 e 1 mol% e de ascorbato de sódio para 6 e 2 mol% houve um decréscimo no rendimento para 87% e 80% respectivamente (Tabela 2; exemplos 7 e 8).

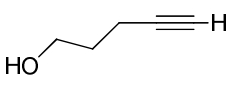
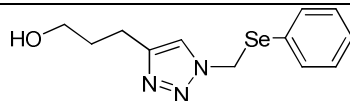
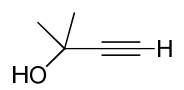
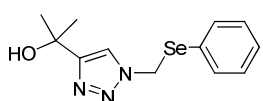
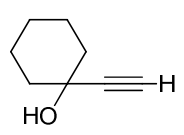
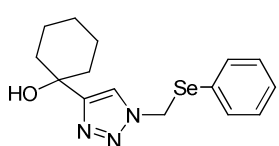
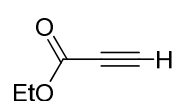
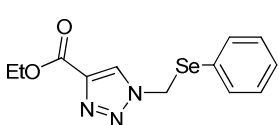
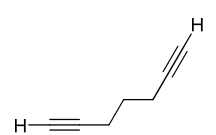
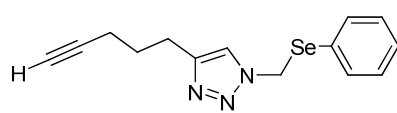
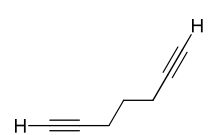
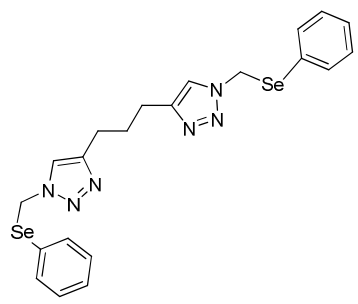
Após uma análise detalhada dos experimentos realizados até então, considerou-se como condição ideal para a reação de cicloadição 1,3-dipolar ("Click Chemistry") a utilização da arilselenometilazida **2a** (0,3 mmol), fenilacetileno **3a** (0,33 mmol), Cu(OAc)₂.H₂O (5 mol%) como catalisador, ascorbato de sódio (10 mol%), H₂O/THF (1:1) (2 mL) como solvente, em frasco aberto durante 12 horas a

temperatura ambiente, obtendo-se assim o arilselenometil-1,2,3-triazol **4a** em 94% de rendimento.

Após fixar esta condição e considerá-la satisfatória, estendeu-se a mesma para a reação de “Click Chemistry” entre a arilselenometil azida **2a** com diferentes alquinos terminais **3a-I** conforme mostrado na Tabela 3.

Tabela 3: Variação dos alquinos terminais.

$ \begin{array}{c} \text{PhSe-CH}_2\text{-N}_3 \quad + \quad \text{R-C}\equiv\text{C-H} \\ \textbf{2a} \qquad \qquad \qquad \textbf{3a-I} \\ \xrightarrow[\text{12 h, t.a., ar}]{\text{Cu(OAc)}_2 \text{ (5\%)} \\ \text{NaAsc (10\%)} \\ \text{THF/H}_2\text{O (1:1)}} \\ \textbf{4a-I} \end{array} $			
Linha	Alquino	Produto	Rendimento (%) ^a
1	 3a	 4a	94
2	 3b	 4b	80
3	 3c	 4c	75
4	 3d	 4d	87
5	 3e	 4e	91
6	 3f	 4f	85
7	 3g	 4g	78

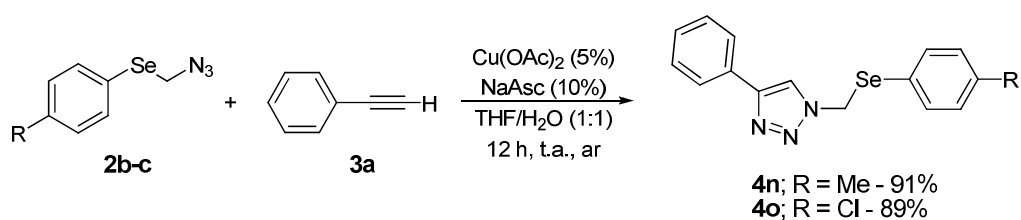
8	 3h	 4h	77
9	 3i	 4i	91
10	 3j	 4j	90
11	 3k	 4k	85
12	 3l	 4l	68
13 ^b	 3l	 4m	78

^a Rendimentos dos produtos isolados. ^b Reação utilizando 0,6 mmol da azida **2a**.

Analisando a Tabela 3, pode-se perceber que estas condições de reação promoveram com eficiência reação entre a arilselenometilazida **2a** e a série de alquinos terminais testados. A reação da arilselenometilazida **2a** com fenilacetileno **3a** levou a formação dos selenotriazóis desejados em rendimento superior aos obtidos com alquinos alquílicos **3b-c** (Tabela 3; exemplo 1 vs. 2-3). A reação com eninos acíclicos e cíclicos **3d-e** levou a formação dos produtos **4d** e **4e** em rendimentos de 87% e 91% respectivamente (Tabela 3; exemplos 4 e 5).

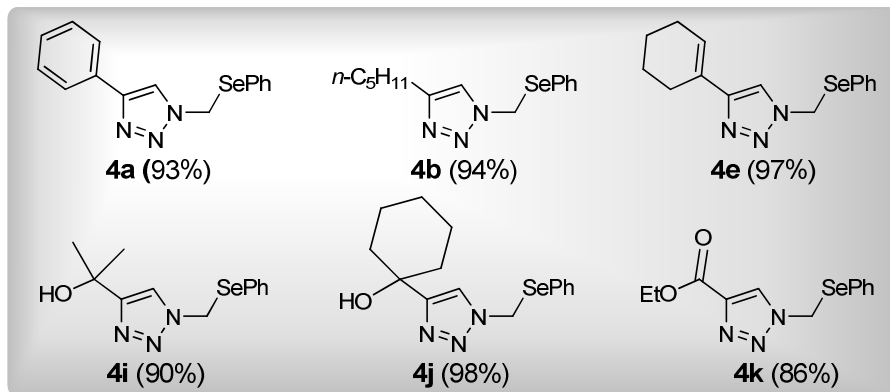
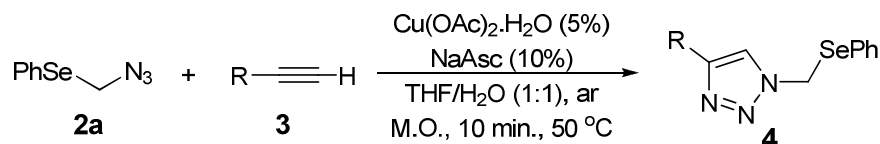
A reação também se mostrou eficiente para diferentes alquinóis, incluindo alcoóis propargílicos e homopropargílicos, fornecendo os respectivos produtos desejados **4f-j** com rendimentos que variaram de 77% a 91% (Tabela 3; exemplos 6-10). Através desta metodologia também foi possível a obtenção do seleno triazol **4k** derivado do propiolato de etila, bem como, do alquinilseleno triazol **4l** em rendimentos satisfatórios (Tabela 3; exemplos 11 e 12). Aumentando a quantidade da arilselenometilazida **2a** (0,6 mmol), o *bis*-(arilselenometil)-triazol **4m** foi obtido em bom rendimento (Tabela 3, exemplo 13).

Estendendo-se a variabilidade de substratos, quando se realizou a reação com as arilselenometilazidas **2b** e **2c**, os respectivos produtos de cicloadição foram obtidos em altos rendimentos, sendo possível assim a obtenção de arilselenometil triazois **4n** e **4o** com diferentes funcionalizações na porção orgânica de selênio (Esquema 24).



Esquema 24

Adicionalmente, na tentativa de reduzir o tempo de reação, realizou-se a reação entre a arilselenometilazida **2a** (0,3 mmol), fenilacetileno **3a** (0,33 mmol), Cu(OAc)₂.H₂O (5 mol%), ascorbato de sódio (10 mol%) em uma mistura de H₂O/THF (1:1) (2 mL) como solvente, em frasco aberto a 50 °C em um reator de micro-ondas. Nestas condições de reação, obteve-se o arilselenometil-1,2,3-triazol **4a** em 94% de rendimento em apenas 10 minutos de reação. Esta metodologia utilizando-se micro-ondas mostrou-se eficiente também com outros alquinos, fornecendo os produtos desejados em excelentes rendimentos, conforme Esquema 25.



Esquema 25

Após serem isolados, os 1-(arilselenometil)-1,2,3-triazóis **4a-o** obtidos tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, e, adicionalmente, foram realizadas análises de espectrometria de massas, cujos dados confirmaram as estruturas propostas. A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **4a**.

No espectro de RMN ^1H do composto **4a** (Figura 6), pode-se observar na região compreendida entre 7,78 e 7,75 ppm, um multipeto relativo aos hidrogênios aromáticos de C-3 e C-3'. No deslocamento químico de 7,64 ppm, é possível observar um singlete referente ao hidrogênio do núcleo triazólico localizado no C-6. Observa-se também, um multipeto na região entre 7,52 e 7,49, referente aos hidrogênios aromáticos de C-9 e C-9'. Adicionalmente, na região compreendida entre 7,43 e 7,29 ppm, observa-se um multipeto relativo aos hidrogênios aromáticos de C-1, C-2, C-2', C-10, C-10' e C-11. A integral relativa somada para esse sinal corresponde a 6 hidrogênios. Em 5,72 ppm, referente aos dois hidrogênios de C-7, observa-se um singlete.

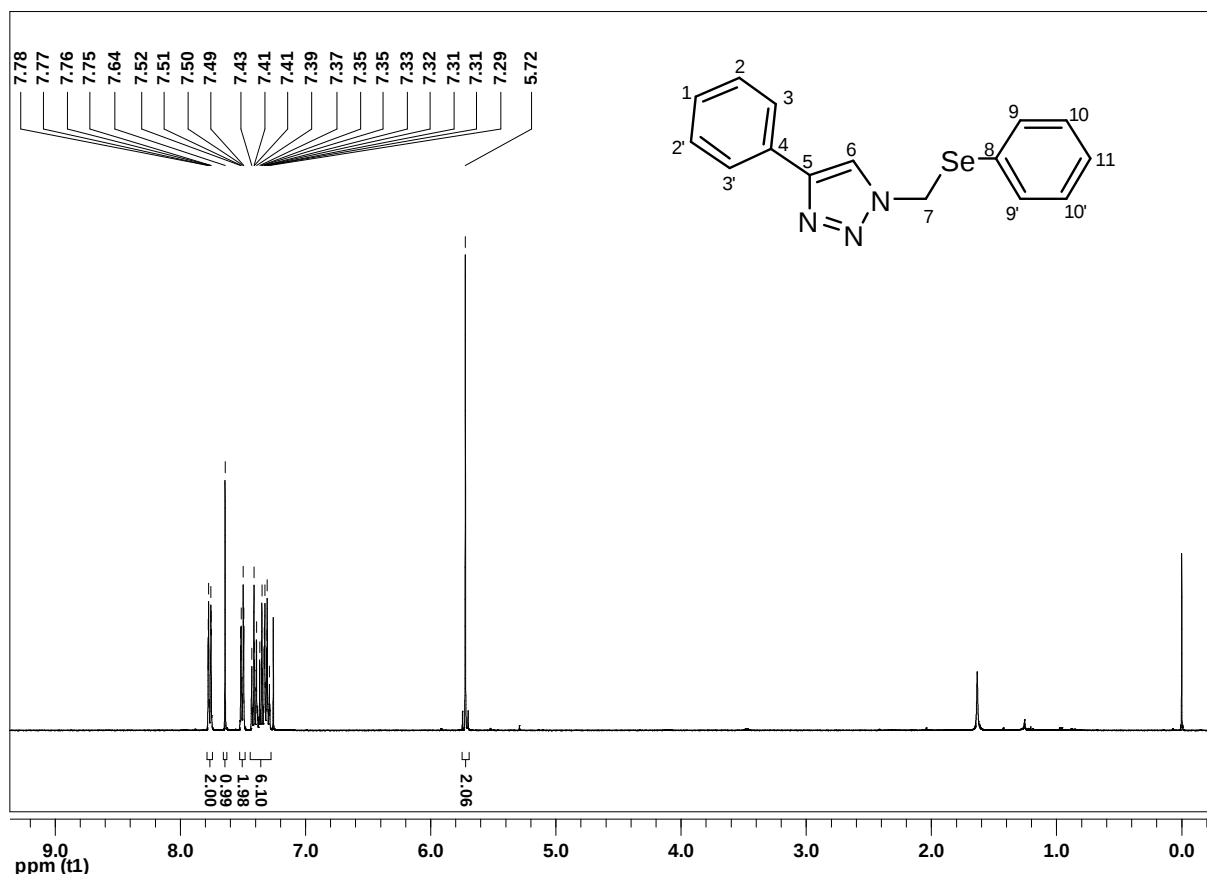


Figura 6. Espectro de RMN ^1H do composto **4a** em CDCl_3 a 300 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** (Figura 7), por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos carbonos da molécula, totalizando 11 sinais, conforme o esperado. Em um deslocamento químico de 148,09 ppm encontra-se o carbono C-5 correspondente ao carbono quaternário do núcleo triazólico. Nos deslocamentos de 134,74; 130,29; 128,92; 128,76; 128,19; 127,28; 125,61 e 119,28 ppm podem-se observar os sinais referentes aos carbonos presentes nos anéis aromáticos da molécula. O carbono do núcleo triazólico C-6, por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 129,52 ppm. Já em campo mais alto, no deslocamento químico de 44,69 ppm, encontra-se o sinal relativo carbono C-7.

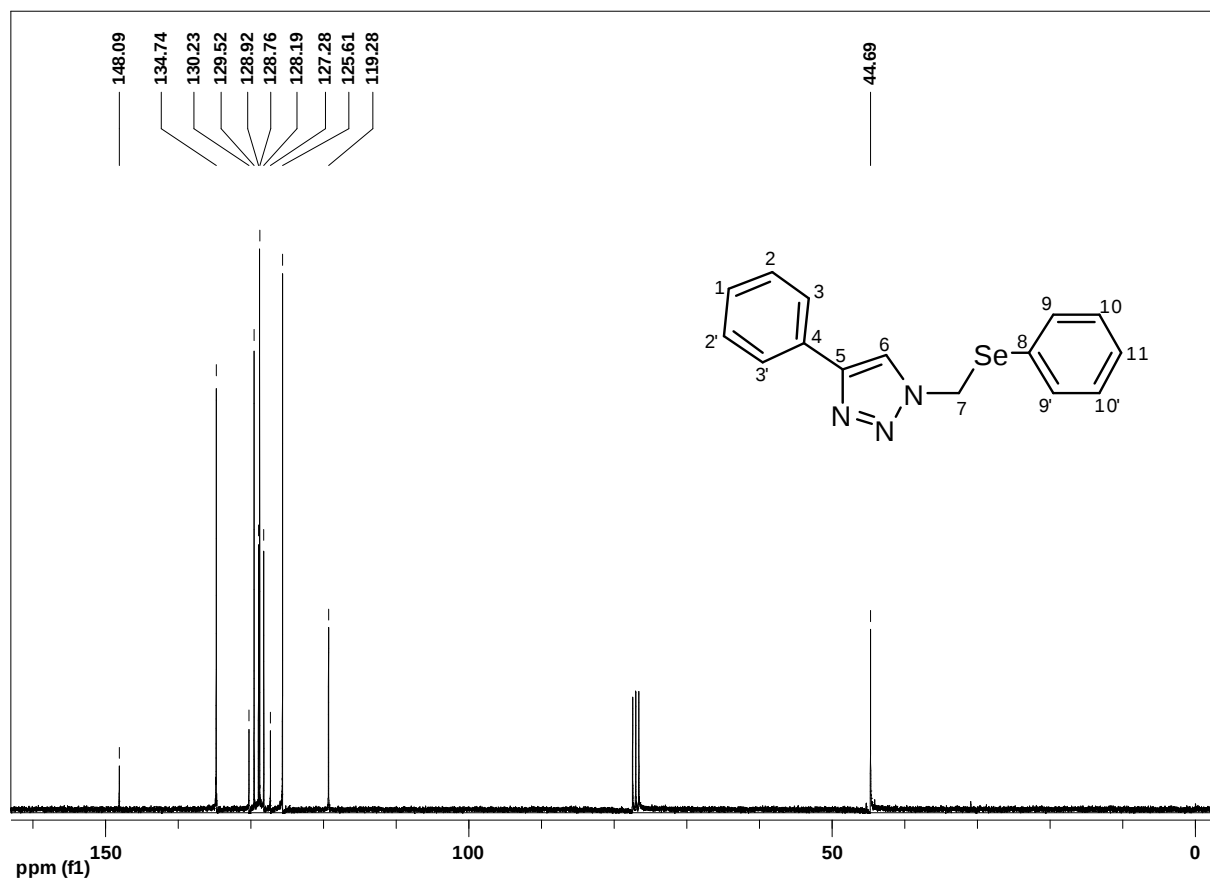


Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** em CDCl_3 a 75 MHz.

Considerações Finais e Conclusão

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, pode-se obter algumas considerações finais frente ao estudo realizado. No presente trabalho, descreveu-se o uso de compostos orgânicos de selênio em *Click Chemistry* através de reações de cicloadição 1,3-dipolar catalisadas por sais de cobre entre arilselenometil azidas **2** e alquinos terminais **3**.

As arilselenometilazidas **2a-c** foram sintetizadas reagindo ânions arilselenolatos com diclorometano em temperatura de refluxo, fornecendo os cloretos de arilselenometila **1a-c** em rendimentos satisfatórios após 12 horas de reação. Os respectivos cloretos **1a-c** foram facilmente convertidos nas arilselenometilazidas **2a-c** desejadas em excelentes rendimentos após uma reação de substituição com azida de sódio.

De posse das arilselenometilazidas **2a-c**, estas foram convertidas aos 1-arilselenometil-1,2,3-triazóis **4a-o** correspondentes através da reação com uma variedade de alquinos terminais **3a-l** utilizando quantidades catalíticas de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 mol%) e ascorbato de sódio (10 mol%), em uma mistura de THF/ H_2O (1:1) em frasco aberto a temperatura ambiente. Nestas condições de reação uma variedade de 1-arilselenometil-1,2,3-triazóis foi obtida em rendimentos de bons à excelentes. Adicionalmente, o tempo de reação destas reações pode ser reduzido para poucos minutos utilizando irradiação de micro-ondas.

Do ponto de vista sintético, destaca-se que as sínteses tanto das arilselenometilazidas, quanto dos 1-arilselenometil-1,2,3-triazóis foram realizadas sob condições de reações brandas, sendo os produtos das reações obtidos em bons rendimentos, utilizando-se uma rota sintética simples. Esta metodologia é eficiente para a síntese de novos compostos orgânicos de selênio contendo átomos de nitrogênio em sua estrutura com uma aplicação potencial em estudos biológicos.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1. Materiais e Métodos

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Varian Inova que opera na frequência de 300 MHz (Instituto de Química–UFRGS) e Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, td = tripleto de dubletos, t = tripleto, q = quarteto, quint. = quinteto, m = multipletos), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas foram obtidos a partir de um aparelho de CG/MS QP 2010-Plus (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - Universidade Federal de Pelotas-UFPel - Pelotas - RS).

3.1.3. Pontos de Fusão

Os pontos de fusão das amostras sólidas foram medidos utilizando o Aparelho de Ponto de Fusão Digital (Modelo: PFD III) da marca Marte.

3.1.4. Reator de Micro-ondas

Para a realização das reações no reator de MO. científico, foi utilizado um aparelho da marca CEM Explorer monomodo, com uma frequência magnética de 2450 MHz. A potência máxima é de 300 W, com controle de temperatura e agitação magnética.

3.1.5. Solventes e Reagentes

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

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com a polaridade do produto obtido. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais, Sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, cuba de iodo, e solução ácida de vanilina.

3.2. Procedimentos Experimentais

3.2.1. Procedimento geral para a síntese dos cloretos de arilselenometila **1a-d**⁴⁴

Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo e sob atmosfera de N₂ contendo disseleneto de difenila (5 mmol), CH₂Cl₂ (20 mL) e EtOH (20 mL), adicionou-se sob forte agitação, pequenas porções de NaBH₄ (7,5 mmol). A mistura reacional foi refluxada por 12 horas. Após este tempo, a mistura reacional foi diluída em acetato de etila (50 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (3x 25 mL) e H₂O (3x 25 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. Os cloretos de arilselenometila **1a-d** obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se hexano como eluente

3.2.2. Procedimento geral para a síntese das arilselenometil azidas **2a-c**

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio, contendo uma solução de 18-crown-6 (0,6 mmol) em DMSO (6 mL), adicionou-se azida de sódio (4,5 mmol) e deixou-se sob agitação por 15 minutos. Após este período, adicionou-se o cloreto de arilselenometila **1a-c** (3 mmol) apropriado deixando-se a mistura

reacional agitando por 48 horas a temperatura ambiente. Após este tempo, a mistura reacional foi diluída em H₂O (30 mL) e lavada com CH₂Cl₂ (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. As arilselenometil azidas **2a-c** obtidas foram purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano como eluente.

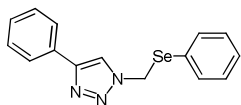
3.2.3. Procedimento Geral para a síntese dos arilselenometil-1,2,3-triazóis 4a-o

Em tubo de ensaio, contendo uma mistura da arilselenometilazida **2a-c** (0,3 mmol) apropriada, alquino terminal **3a-l** (0,33 mmol) em H₂O destilada (0,5 mL) e THF (1 mL), adicionou-se uma mistura previamente preparada contendo Cu(OAc)₂.H₂O (5 mol%) e ascorbato de sódio (10 mol%) em de H₂O destilada (0,5 mL). A mistura reacional resultante ficou sob agitação magnética em atmosfera aberta por 12 horas a temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se na mistura reacional solução saturada de NH₄Cl (10 mL) e lavou-se a fase aquosa com CH₂Cl₂ (3x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. Os arilselenometil-1,2,3-triazóis **4a-o** obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (30:70) como eluente.

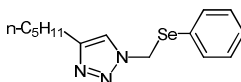
3.2.4. Procedimento Geral para a síntese dos arilselenometil-1,2,3-triazóis 4 utilizando irradiação de micro-ondas

Em tubo de reação especial de 10 mL para micro-ondas, contendo uma mistura da arilselenometilazida **2a** (0,3 mmol), o alquino terminal **3** apropriado (0,33 mmol) em H₂O destilada (0,5 mL) e THF (1 mL), adicionou-se uma mistura previamente preparada contendo Cu(OAc)₂.H₂O (5 mol%) e ascorbato de sódio (10 mol%) em de H₂O destilada (0,5 mL). O tubo foi fechado com um septo e colocado na cavidade de micro-ondas, sendo irradiado sob forte agitação, com uma potência máxima de 50 W e pressão não-invasiva de 100 psi a uma temperatura de 50 °C por um período de 10 minutos. Após este tempo, extraiu-se os produtos obtidos conforme procedimento descrito no item **3.2.3**.

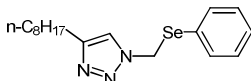
3.2.5. Dados espectrais de RMN ^1H , RMN ^{13}C e EM



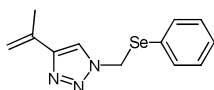
4-fenil-1-(fenilselenometil)-1,2,3-triazol (4a). Rend.: 0,089g (94%); sólido branco; P. F.: 73-74 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,78-7,75 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,43-7,29 (m, 6H), 5,72 (s, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 148,09; 134,74; 130,23; 129,52; 128,92; 128,76; 128,19; 127,28; 125,61; 119,28; 44,69. MS (intensidade relativa) m/z : 315 (3), 286 (15), 157 (13), 130 (100), 103 (92), 77 (50), 51 (10), 40 (29).



4-pentil-1-(fenilselenometil)-1,2,3-triazol (4b). Rend.: 0,074g (80%); sólido branco; P. F.: 55-57 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,48-7,45 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,66 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,62 (quint, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,33-1,30 (m, 4H), 0,89 (t, $J = 7,7$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 148,92; 134,68; 129,42; 128,78; 127,38; 120,37; 44,47; 31,23; 28,94; 25,50; 22,33; 13,96.

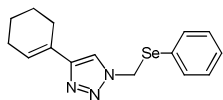


4-octil-1-(fenilselenometil)-1,2,3-triazol (4c). Rend.: 0,079g (75%); sólido branco; P. F.: 43-44 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,48-7,45 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,66 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,30-1,26 (m, 10H), 0,88 (t, $J = 7,7$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 149,01; 134,71; 129,45; 128,81; 127,44; 120,37; 44,49; 31,85; 29,56; 29,52; 29,29; 29,12; 25,59; 22,64; 14,09. MS (intensidade relativa) m/z : 285 (5), 194 (54), 110 (14), 96 (69), 82 (70), 77 (17), 68 (100).



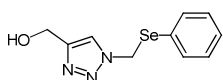
1-(fenilselenometil)-4-(prop-1-en-2-il)-1,2,3-triazol (4d). Rend.: 0,073g (87%); sólido branco; P. F.: 67-68 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,50-7,47 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 4H), 5,70-5,64 (m, 3H), 5,09-5,08 (m, 1H), 2,07-2,06 (m, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 149,06; 134,71; 133,14; 129,47;

128,85; 127,34; 119,28; 112,68; 44,54; 20,49. MS (intensidade relativa) m/z : 279 (5), 171 (5), 157 (7), 122 (28), 94 (100), 77 (19), 67 (98), 65 (35), 54 (49).



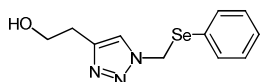
4-ciclohexenil-1-(fenilselenometil)-1,2,3-triazol (4e). Rend.:

0,087g (91%); sólido branco; P. F.: 48-50 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,49-7,46 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 4H), 6,51-6,47 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,33-2,28 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 149,86; 134,61; 129,44; 128,76; 127,49; 126,92; 125,25; 117,90; 44,58; 26,19; 25,17; 22,31; 22,06. MS (intensidade relativa) m/z : 319 (3), 194 (4), 163 (100), 133 (12), 104 (31), 77 (40), 57 (13), 44 (38).



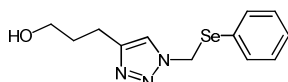
(1-(fenilselenometil)-1,2,3-triazol-4-il)metanol (4f). Rend.: 0,069g

(85%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,51-7,46 (m, 3H), 7,39-7,28 (m, 3H), 5,69 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,98 (sl, 1H).



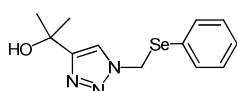
2-(1-(fenilselenometil)-1,2,3-triazol-4-il)etanol (4g). Rend.:

0,066g (78%); óleo amarelo. MS (intensidade relativa) m/z : 283 (3), 189 (6), 157 (14), 126 (77), 91 (31), 77 (30), 69 (82), 55 (100).



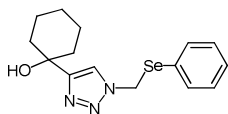
3-(1-(fenilselenometil)-1,2,3-triazol-4-il)propanol (4h). Rend.:

0,069g (77%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,40-7,37 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,80 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,18 (s, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 148,02; 134,67; 130,23; 129,48; 128,86; 127,29; 120,83; 61,69; 44,53; 31,84; 21,87.



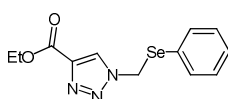
2-(1-(fenilselenometil)-1,2,3-triazol-4-il)propan-2-ol (4i). Rend.:

0,081g (91%); óleo amarelo. MS (intensidade relativa) m/z : 250 (6), 171 (8), 122 (18), 94 (100), 77 (25), 67 (81), 65 (30), 54 (31), 43 (26).



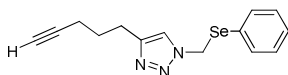
1-(1-(fenilselenometil)-1,2,3-triazol-4-il)ciclo-hexanol (4j).

Rend.: 0,091g (90%); sólido branco; P. F.: 45-48°C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,49-7,46 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 4H), 5,65 (s, 2H), 2,66 (sl, 1H), 2,9-1,78 (m, 10H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 154,62; 134,74; 129,49; 128,88; 127,33; 119,59; 78,75; 44,52; 41,09; 23,49. MS (intensidade relativa) m/z : 337 (3), 276 (5), 197 (11), 166 (26), 120 (71), 110 (53), 96 (61), 91 (100), 77 (68), 41 (48).



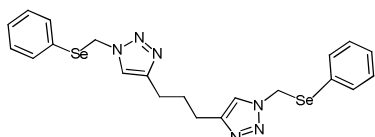
1-(fenilselenometil)-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (4k).

Rend.: 0,079g (85%); sólido branco; P. F.: 70-73 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 3H), 5,71 (s, 2H), 4,41 (quart, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 160,46; 140,58; 134,81; 129,74; 129,27; 127,16; 126,68; 61,37; 44,84; 14,26. MS (intensidade relativa) m/z : 266 (5), 217 (6), 157 (13), 154 (100), 77 (27), 54 (27), 51 (12).



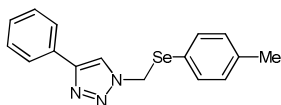
4-(pent-4-inil)-1-(fenilselenometil)-1,2,3-triazol (4l).

Rend.: 0,062g (68%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,49-7,46 (m, 2H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 2,81 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,20 (td, $J = 6,8$; 2,6 Hz, 2H), 1,97 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 1,87 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H). MS (intensidade relativa) m/z : 224 (6), 196 (4), 157 (9), 118 (19), 91 (97), 80 (65), 77 (100), 65 (29), 41 (39).

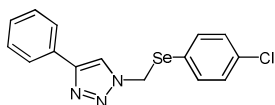


1,3-bis(1-(fenilselenometil)-1,2,3-triazol-4-il)propano (4m).

Rend.: 0,121g (78%); sólido branco; P. F.: 88-91 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,48-7,45 (m, 4H), 7,37-7,22 (m, 8H), 5,65 (s, 4H), 2,69 (t, $J = 7,5$ Hz, 4H), 1,97 (quint, $J = 7,5$ Hz, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 148,25; 134,96; 129,82; 129,16; 127,70; 121,07; 44,82; 29,12; 25,07.



4-fenil-1-(4-toluil-selenometil)-1,2,3-triazol (4n). Rend.: 0,090g (91%); sólido branco; P. F.: 77-79 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,76 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 7,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 5,67 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 148,30; 139,31; 135,11; 130,63; 130,43; 128,82; 128,22; 125,84; 123,88; 119,27; 44,88; 21,13. MS (intensidade relativa) m/z : 329 (7), 300 (16), 130 (100), 103 (76), 91 (22), 77 (35), 57 (39), 43 (30).



4-fenil-1-((4-clorofenil-seleno)methyl)-1,2,3-triazol (4o). Rend.: 0,093g (89%); sólido branco; P. F.: 82-83 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 5H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,70 (s, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 148,39; 136,20; 135,57; 130,12; 129,77; 128,86; 128,37; 125,69; 125,24; 119,19; 44,79. MS (intensidade relativa) m/z : 349 (4), 320 (7), 240 (5), 131 (11), 130 (100), 103 (57), 102 (20), 77 (26), 57 (24), 43 (19).

Referências Bibliográficas

1. (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53. (b) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. Em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, 1991.
2. (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford, 2000. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH, 2003.
3. Grimmett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: Reino Unido, 1979.
4. Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604.
5. (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
6. (a) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug. Disc. Today* **2008**, 8, 1128. (b) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210. (c) Krasinski, A.; Radic, Z.; Manetsch, R.; Raushel, J.; Taylor, P.; Sharpless, K. B.; Kolb, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6686. (d) Lee, L. V.; Mitchell, M. L.; Huang, S.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9588.
7. (a) Xie, J.; Seto, C. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 458. (b) Al-Masoudi, N. A.; Al-Soud, Y. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4021. (c) Lee, T.; Cho, M.; Ko, S. Y.; Youn, H. J.; Baek, D. J.; Cho, W. J.; Kang, C. Y.; Kirn, S. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 585.
8. Parrish, B.; Emrick, T. *Bioconjugate Chem.* **2007**, 18, 263.
9. Lee, B. S.; Lee, J. K.; Kim, W. J.; Jung, Y. H.; Sim, S. J.; Lee, J.; Choi, I. S. *Biomacromolecules* **2007**, 8, 744.
10. (a) Bastero, A.; Font, D.; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2460. (b) Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Paie, P.; Sommer, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 883.
11. Carlqvist, P.; Maseras, F. *Chem. Comm.* **2007**, 748.
12. Nepogodiev, S. A.; Dedola, S.; Marmuse, L.; Oliveira, M. T.; Field, R. A. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 529.

13. (a) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188. (b) Scriven, E. F. V.; Tumbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297. (c) L'Abbé, G. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 345.
14. (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, *36*, 9. (b) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (d) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032. (e) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055.
15. (a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*. Em *Topics in Current Chemistry*; p 208; Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1986. (c) Liotta, D. Em *Organoselenium Chemistry*; Wiley: NewYork, 1987. (d) Devillanova, F. A. Em *Handbook Of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006. (e) Alberto, E. E.; Braga, A. L. Em *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*; Derek, W. J.; Risto, L., Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2011. (f) Petraghani, N.; Stefani, H. A. Em *Tellurium in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Academic Press: London, 2007. (g) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (h) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409. (i) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032.
16. (a) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 662. (b) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731.
17. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Angew Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3131.
18. Back, T. G.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Taylor, J. A.; Wehrli, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7426.
19. Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Synthesis* **2011**, 2397.
20. Lin, T. S.; Prusoff, W. H. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 109.
21. Tingoli, M.; Tiecco, M.; Chianelli, D.; Balducci, R.; Temperini, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6809.

22. Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3364.
23. Sharpless, K. B.; Kolb, H. C.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
24. Maarseveen, J. H. van; Bock, V. D.; Hiemstra, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.
25. (a) Saxon, E.; Bertozzi, C. R. *Science* **2000**, *287*, 2007. (b) Kiick, K. L.; Saxon, E.; Tirrel, D. A.; Bertozzi, C. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 19.
26. (a) Deiters, A.; Cropp, T. A.; Mukerji, M.; Chin, J. W.; Anderson, J. C.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11782. (b) Zhan, W.; Barnhill, H. N.; Sivakumar, K.; Tian, H.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1691.
27. (a) Rodinov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210. (b) Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3928. (c) Taylor, M. S.; Zalatan, D. N.; Lerchner, A. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313. (d) Lewis, W. G.; Magallon, F. G.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152. (e) Helms, B.; Mynar, J. L.; Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15020. (f) Ryu, E. -H.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1035. (g) Kuipers, B. H. M.; Groothuys, S.; Keereweer, A. R.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Blaauw, R. H.; Van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3123.
28. (a) Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. -H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14397. (b) Horne, W. S.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9372. (c) Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366.
29. Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853.
30. Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8881.
31. (a) Orgueira, H. A.; Fokas, D.; Isome, Y.; Chane, P. V. -M.; Baldino, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2911. (b) Sarkat, A.; Mukherjee, T.; Kapoor, S. J. *Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 3334.
32. Pachón, L. D.; Maarseveen, J. H.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 811.
33. Sharghi, H.; Khalifeh, R.; Doroodmand, M. M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 207.

- 34.(a) Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2632. (b) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.
- 35.(a) Bastide, J.; Henri-Rousseau Em *Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, Ed.: S. Patai, Interscience Publishers, London, 1978. (b) Collman, J. P.; Devaraj, N. K.; Chidsey, C. E. D. *Langmuir* **2004**, 20, 1051.
- 36.Hein, J. E.; Tripp, J. C., Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8018.
- 37.Spiteri, C.; Moses, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 31.
- 38.(a) Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2333. (b) Iwasaki, M.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1430. (c) Arkermann, L.; Vicente, R.; Born, R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 741. (d) Arkermann, L.; Vicente, R.; Potukuchi, H. K.; Landsberg, D. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3081.
- 39.(a) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Eycken, E. V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4223. (b) Zhang, F.; Moses, J. E. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1587.
- 40.Li, R.; Jansen, D. J.; Datta, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1921.
- 41.(a) Appukkuttan, P.; Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1467. (b) Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1280.
- 42.Cravotto, G.; Fokin, V. V.; Garella, D.; Binello, A.; Boffa, L.; Barge, A. J. *Comb. Chem.* **2010**, 12, 13.
- 43.Malnut, V.; Duca, M.; Manout, A.; Bougrin, K.; Benhida, R. *Synlett* **2009**, 2123.
- 44.Huang, X.; Duan, D. –H. *Synlett* **1998**, 1191.

Capítulo 4

Espectros Seleccionados

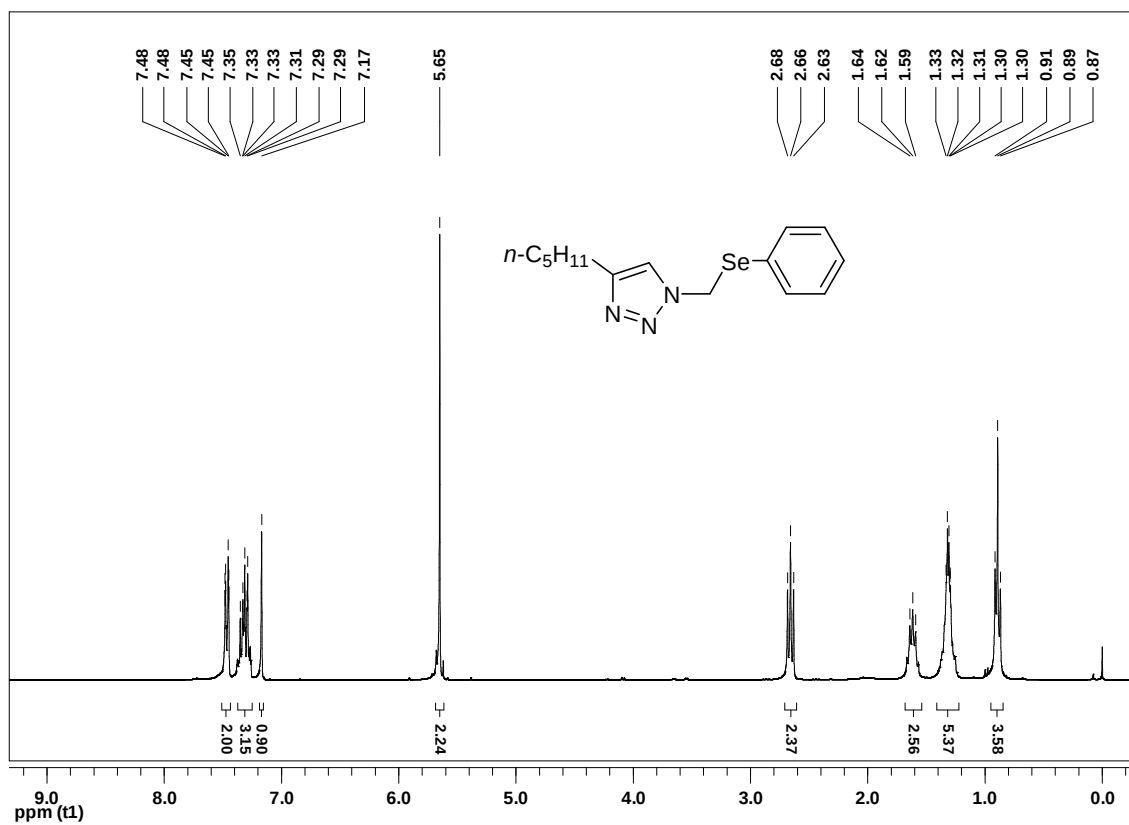


Figura 10: Espectro de RMN ¹H do composto **4b** em CDCl₃ a 300 MHz

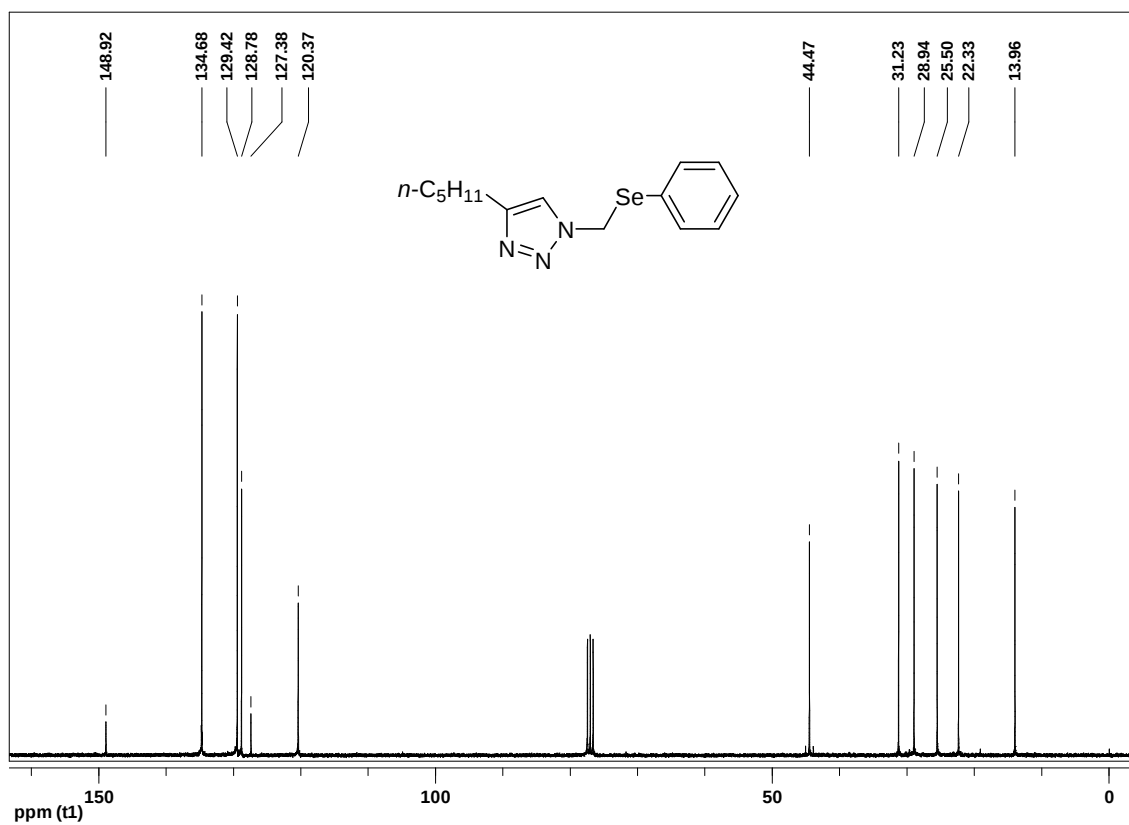


Figura 11: Espectro de RMN ¹³C do composto **4b** em CDCl₃ a 75 MHz

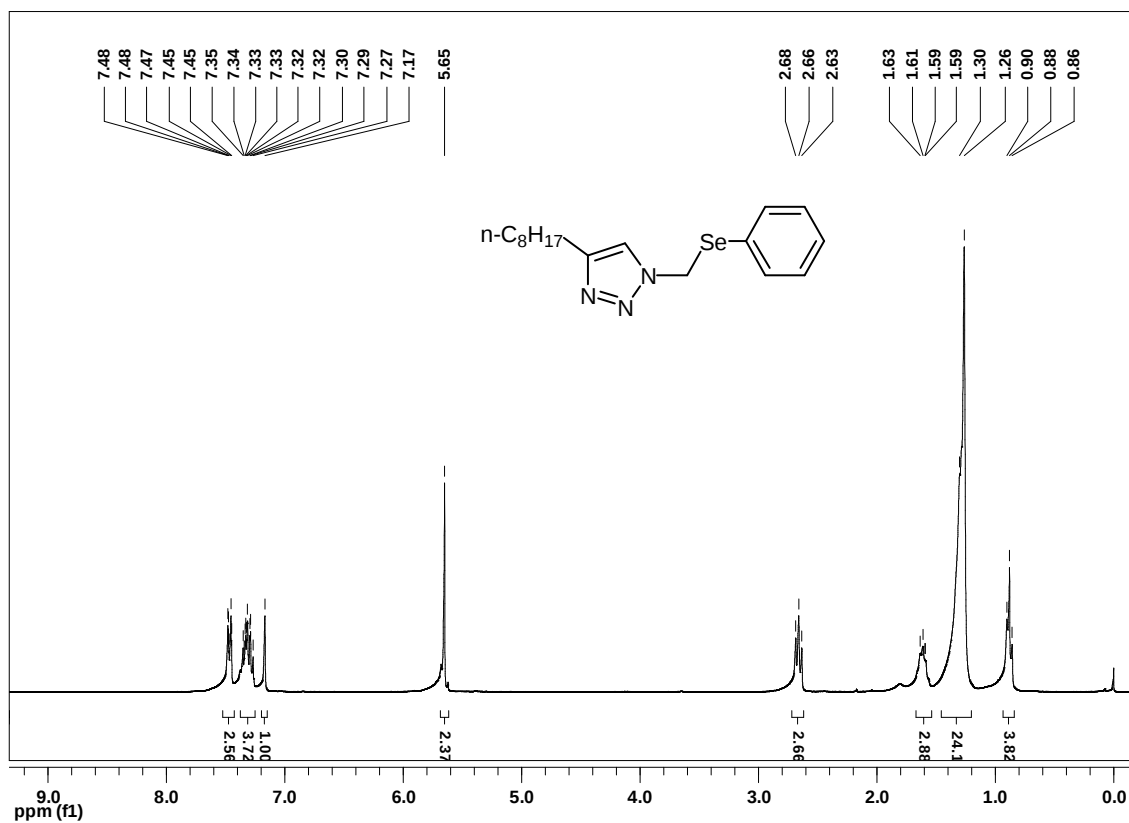


Figura 12: Espectro de RMN ¹H do composto **4c** em CDCl₃ a 300 MHz

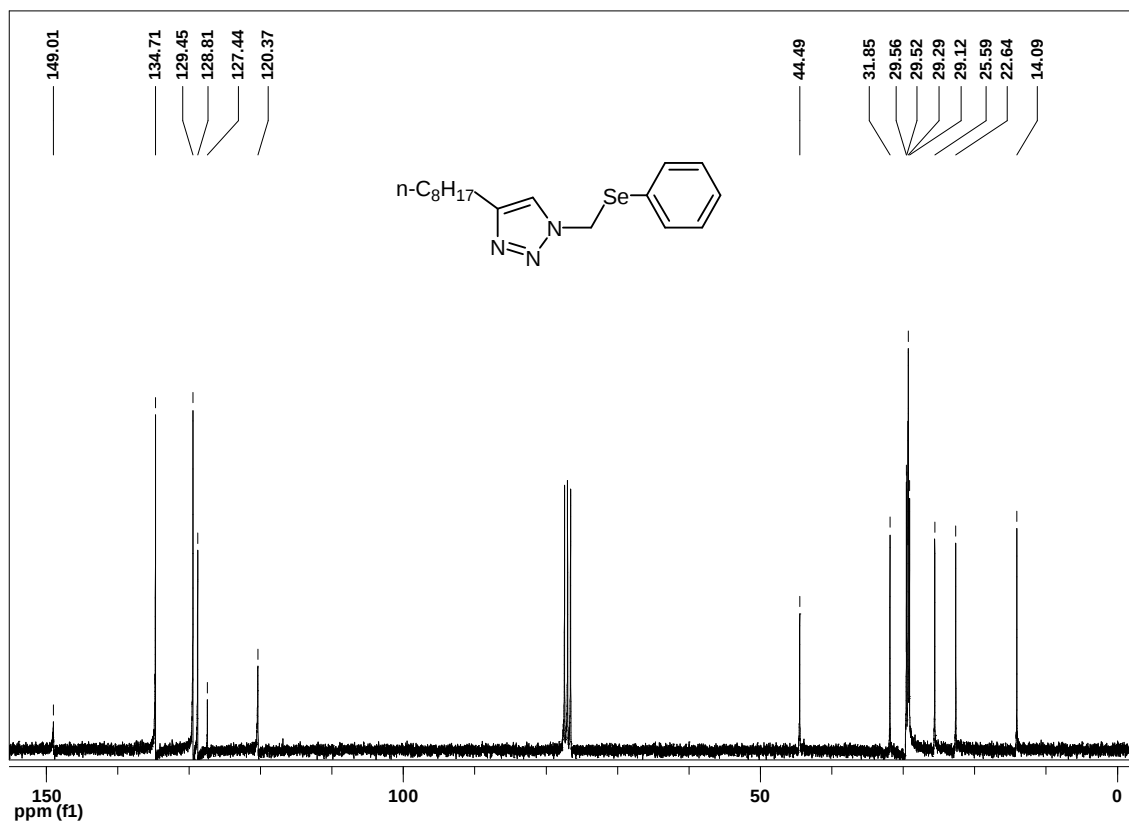


Figura 13: Espectro de RMN ¹³C do composto **4c** em CDCl₃ a 75 MHz

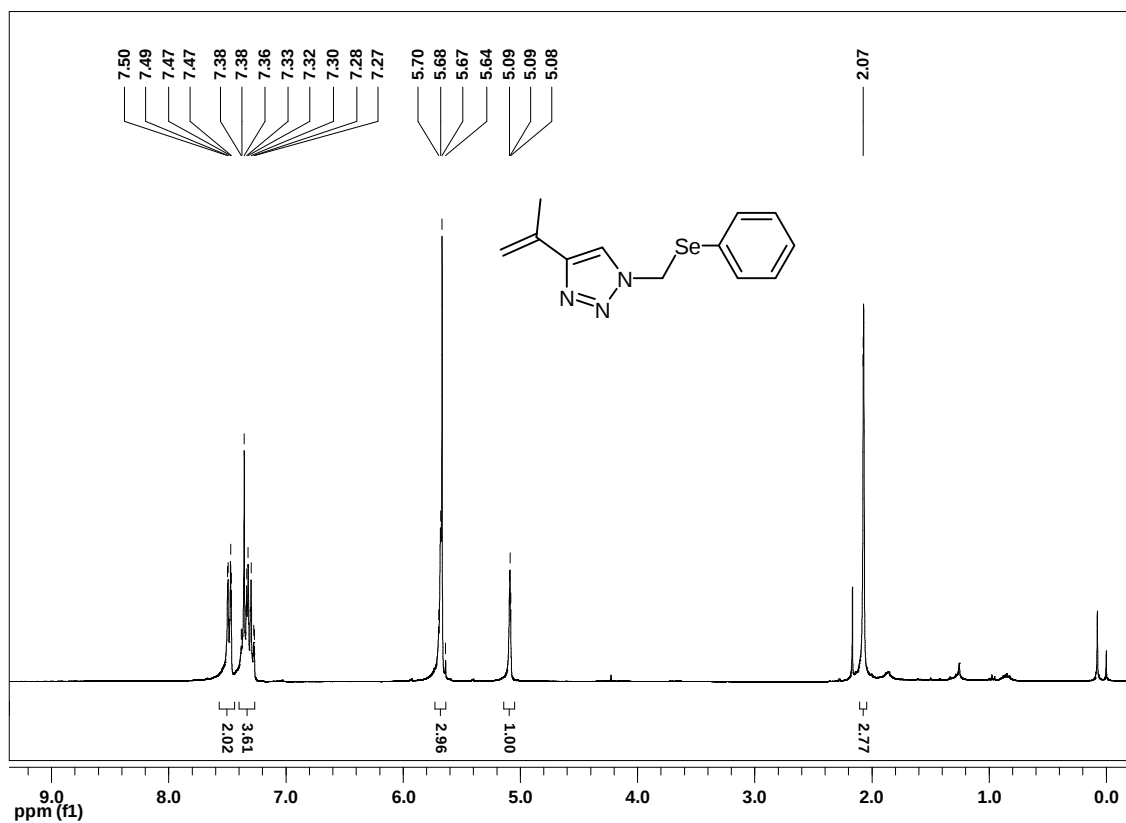


Figura 14: Espectro de RMN ¹H do composto **4d** em CDCl₃ a 300 MHz

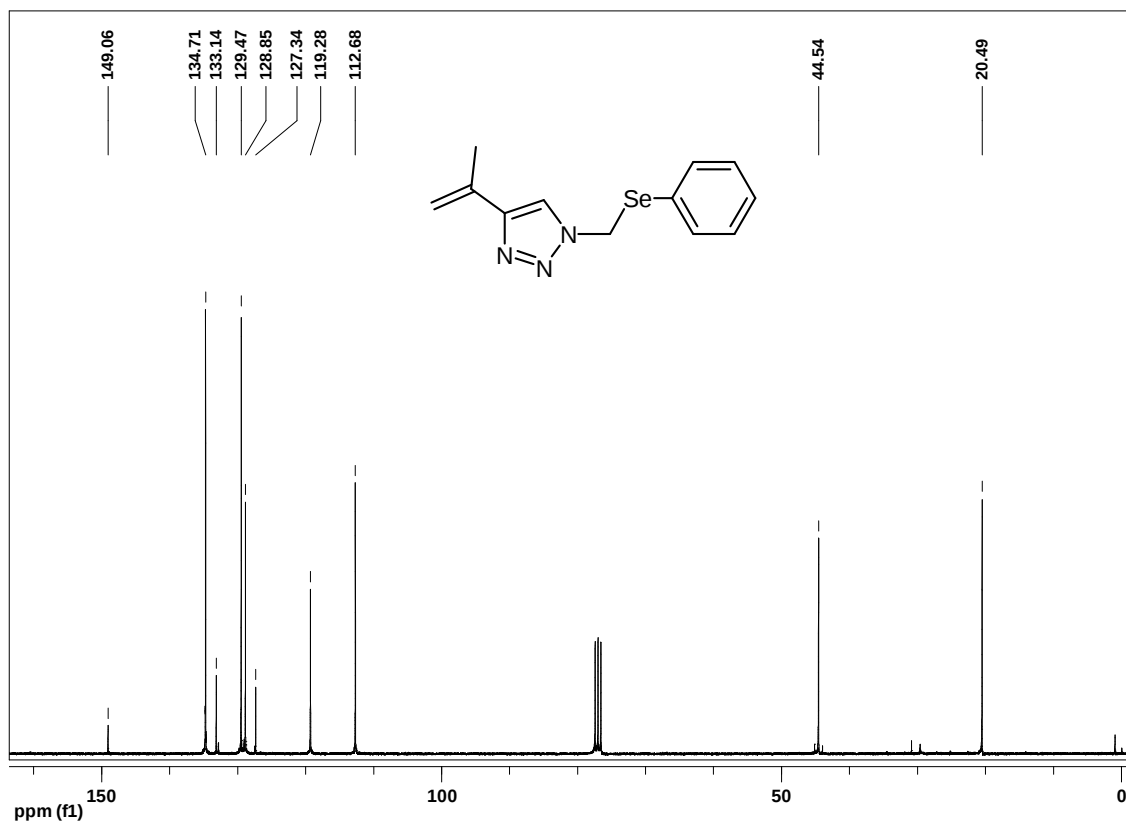


Figura 15: Espectro de RMN ¹³C do composto **4d** em CDCl₃ a 75 MHz

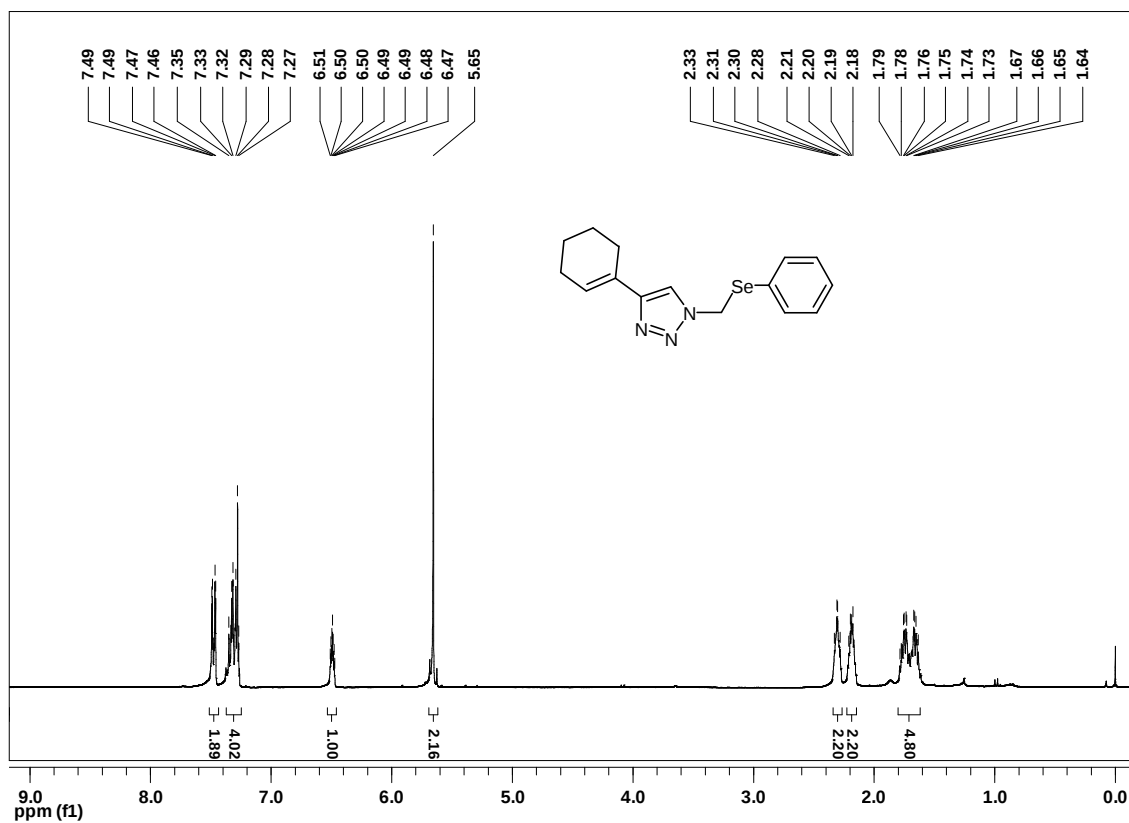


Figura 16: Espectro de RMN ¹H do composto **4e** em CDCl₃ a 300 MHz

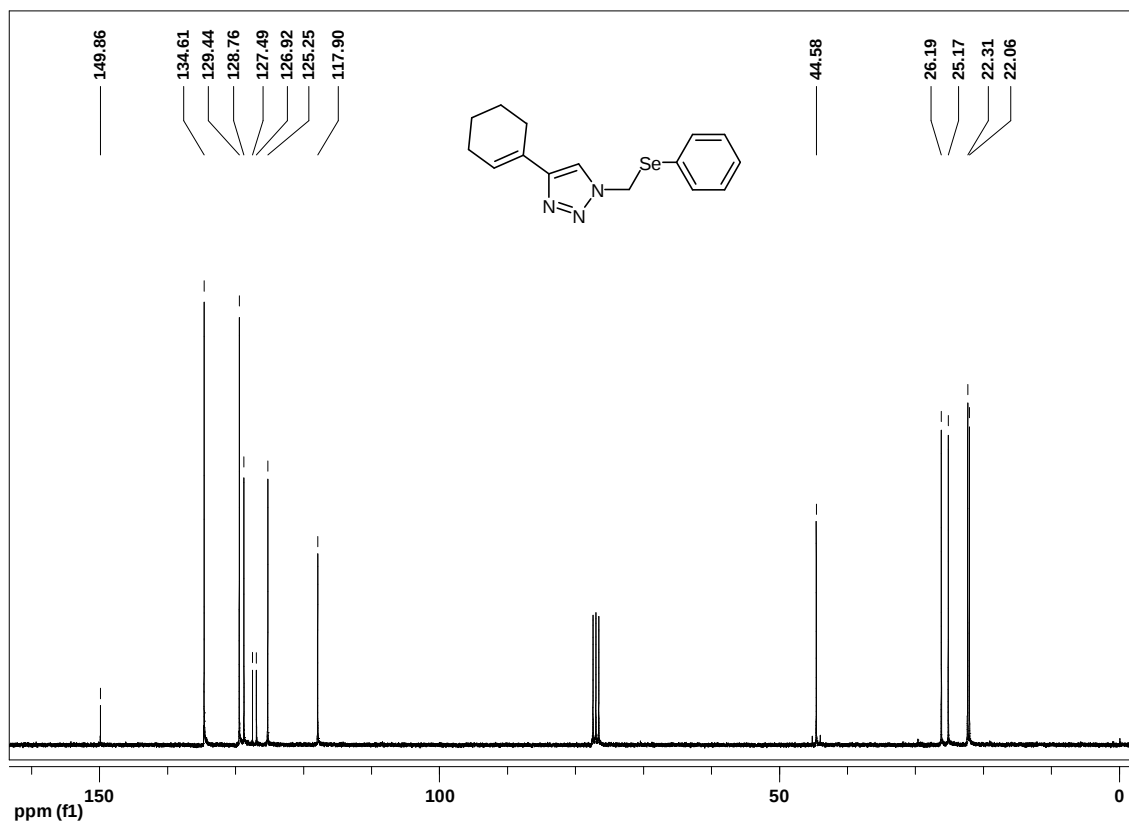


Figura 17: Espectro de RMN ¹³C do composto **4e** em CDCl₃ a 75 MHz

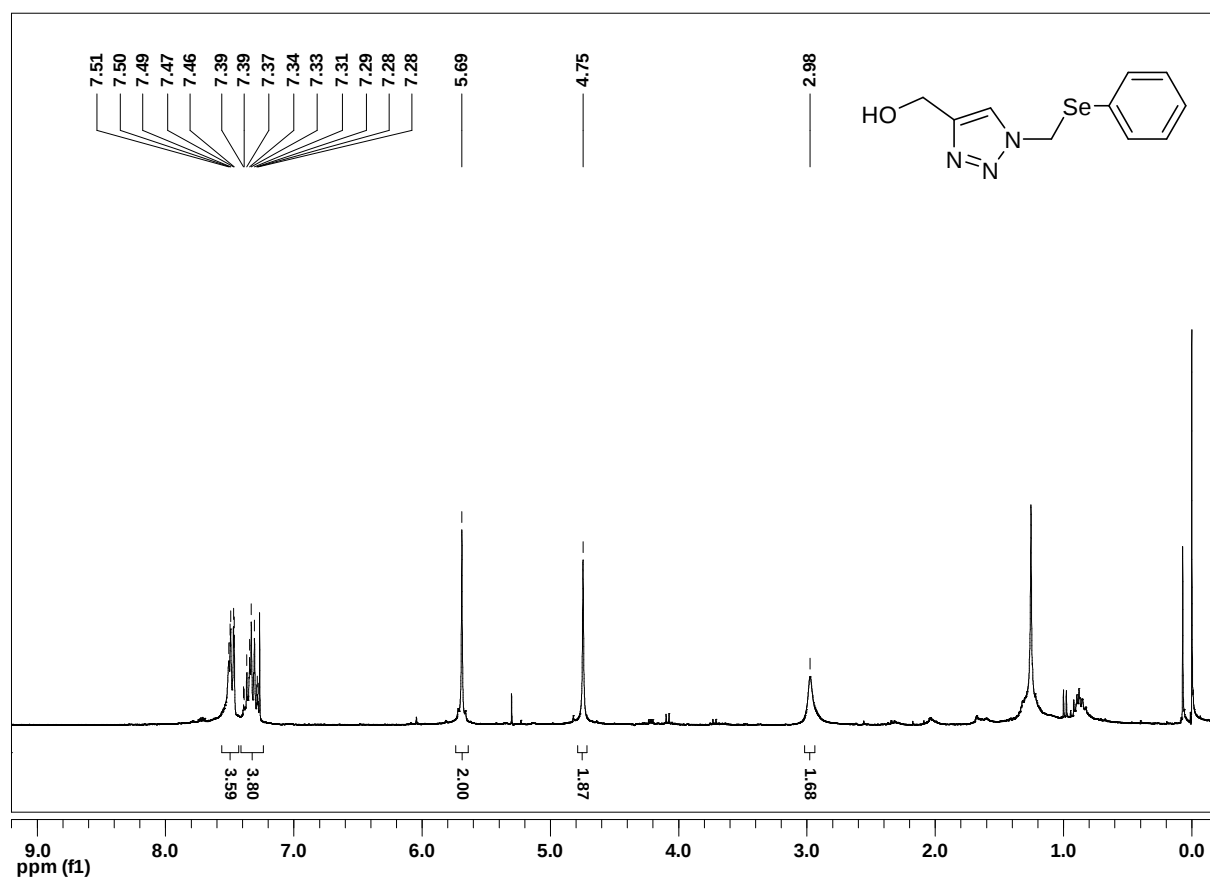


Figura 18: Espectro de RMN ^1H do composto **4f** em CDCl_3 a 300 MHz

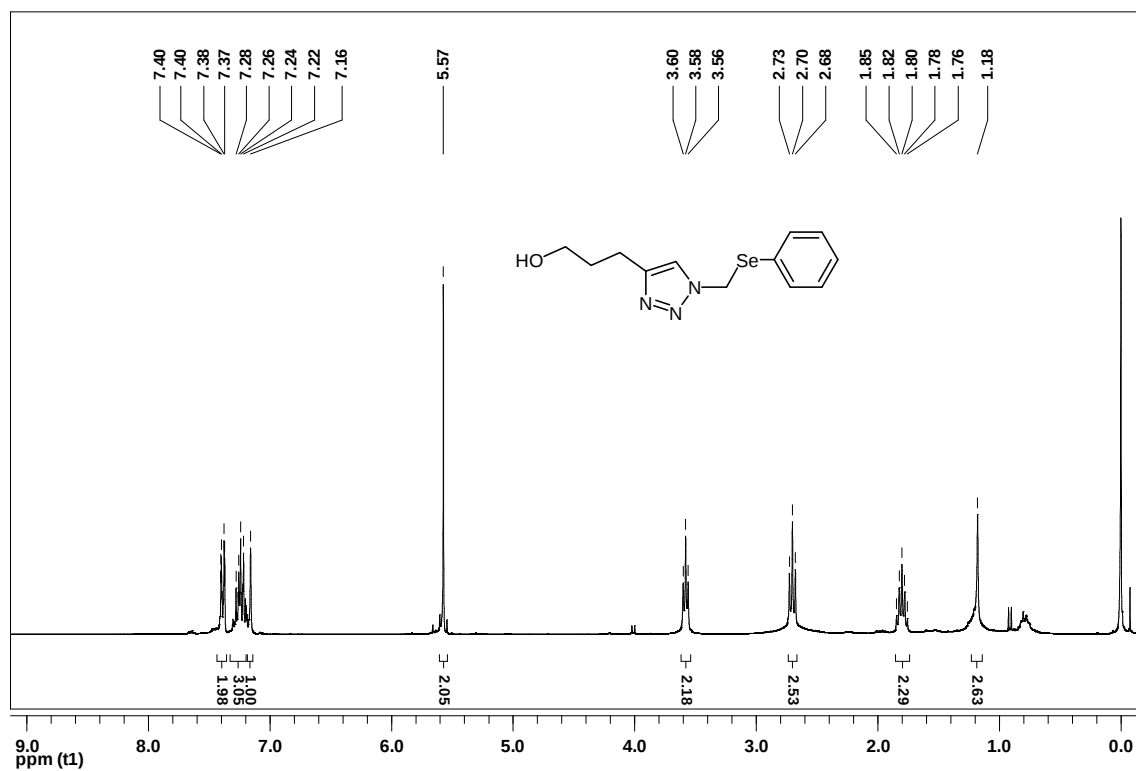


Figura 19: Espectro de RMN ¹H do composto **4h** em CDCl₃ a 300 MHz

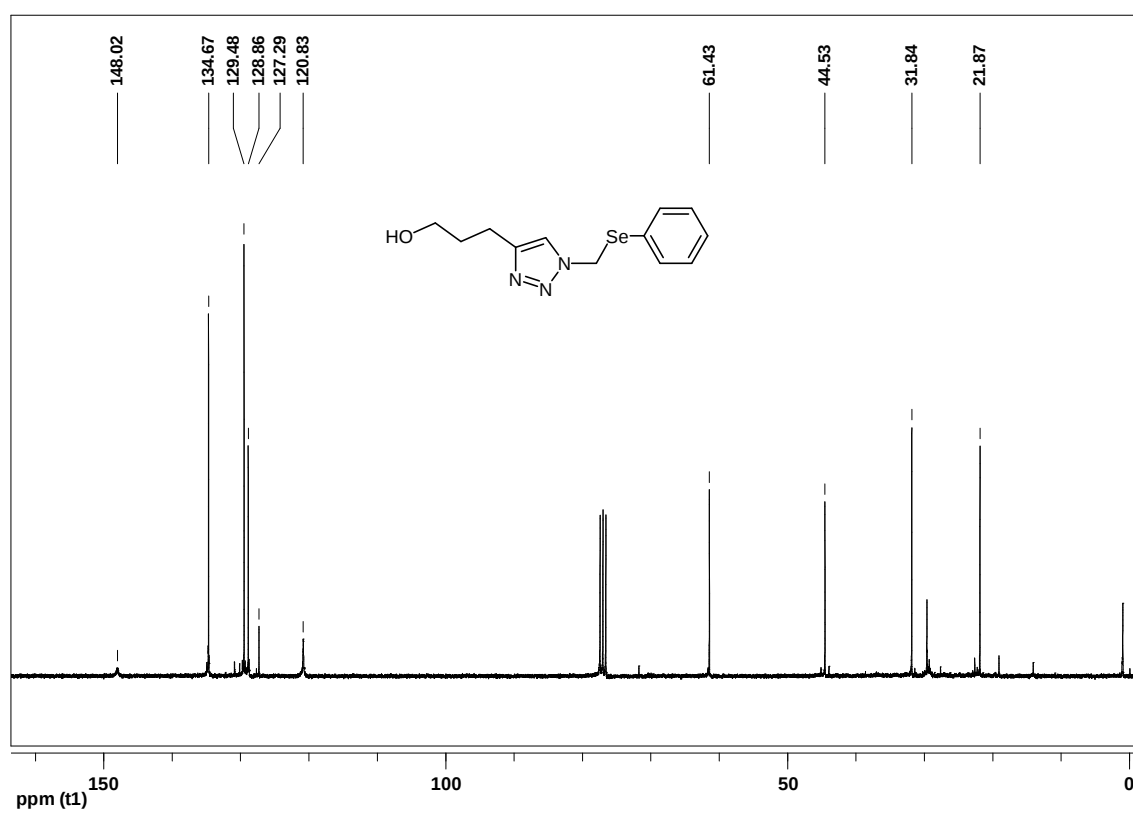


Figura 20: Espectro de RMN ¹³C do composto **4h** em CDCl₃ a 75 MHz

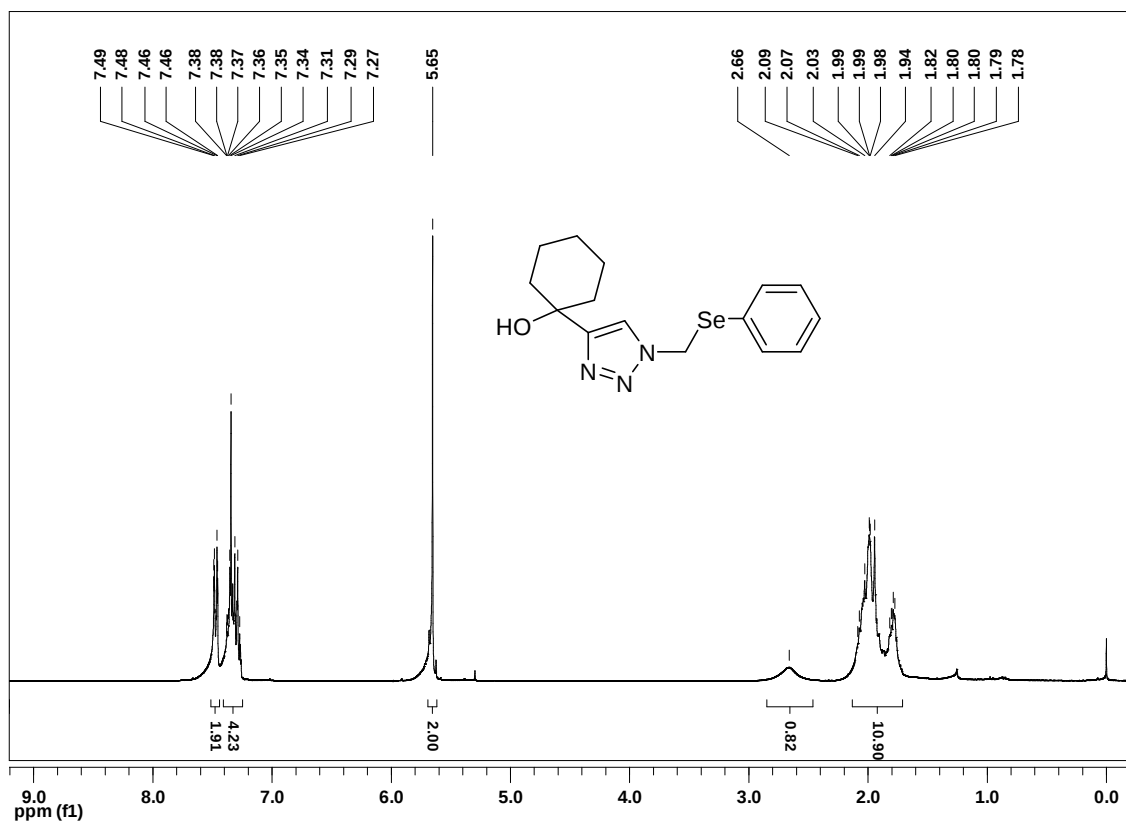


Figura 21: Espectro de RMN ¹H do composto **4j** em CDCl₃ a 300 MHz

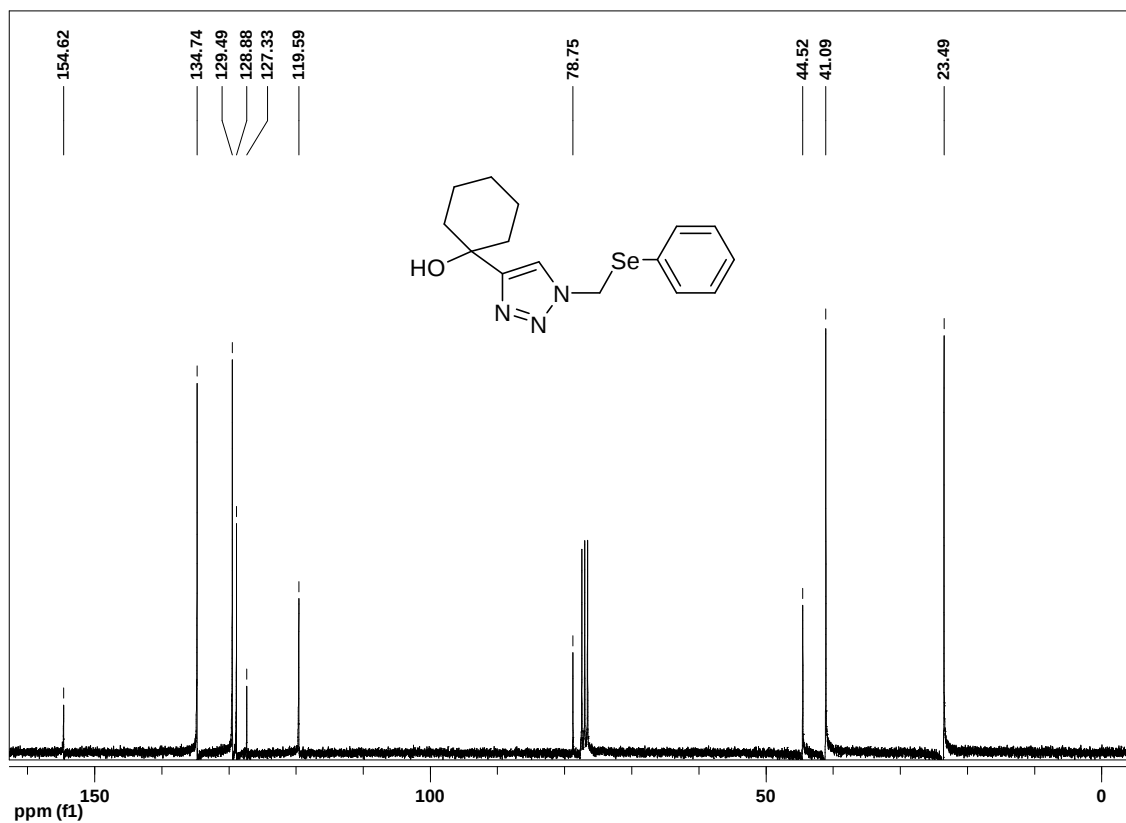


Figura 22: Espectro de RMN ¹³C do composto **4j** em CDCl₃ a 75 MHz

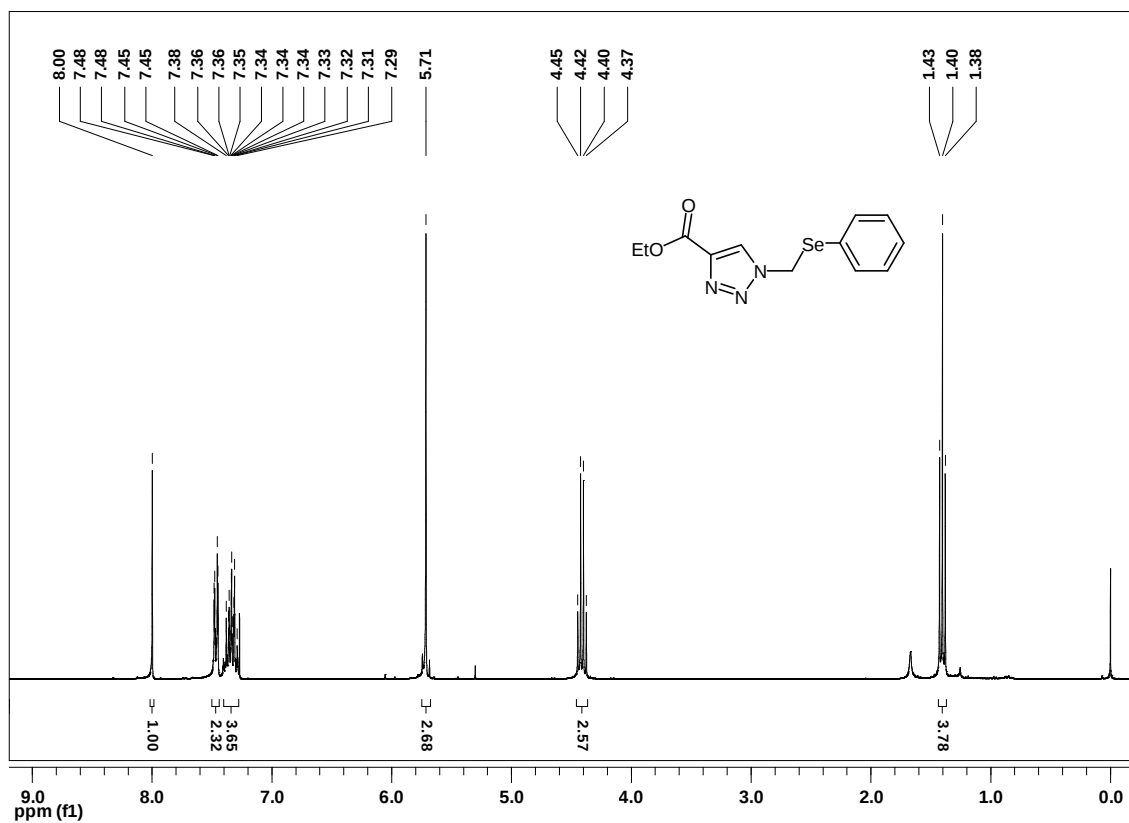


Figura 23: Espectro de RMN ¹H do composto **4k** em CDCl₃ a 300 MHz

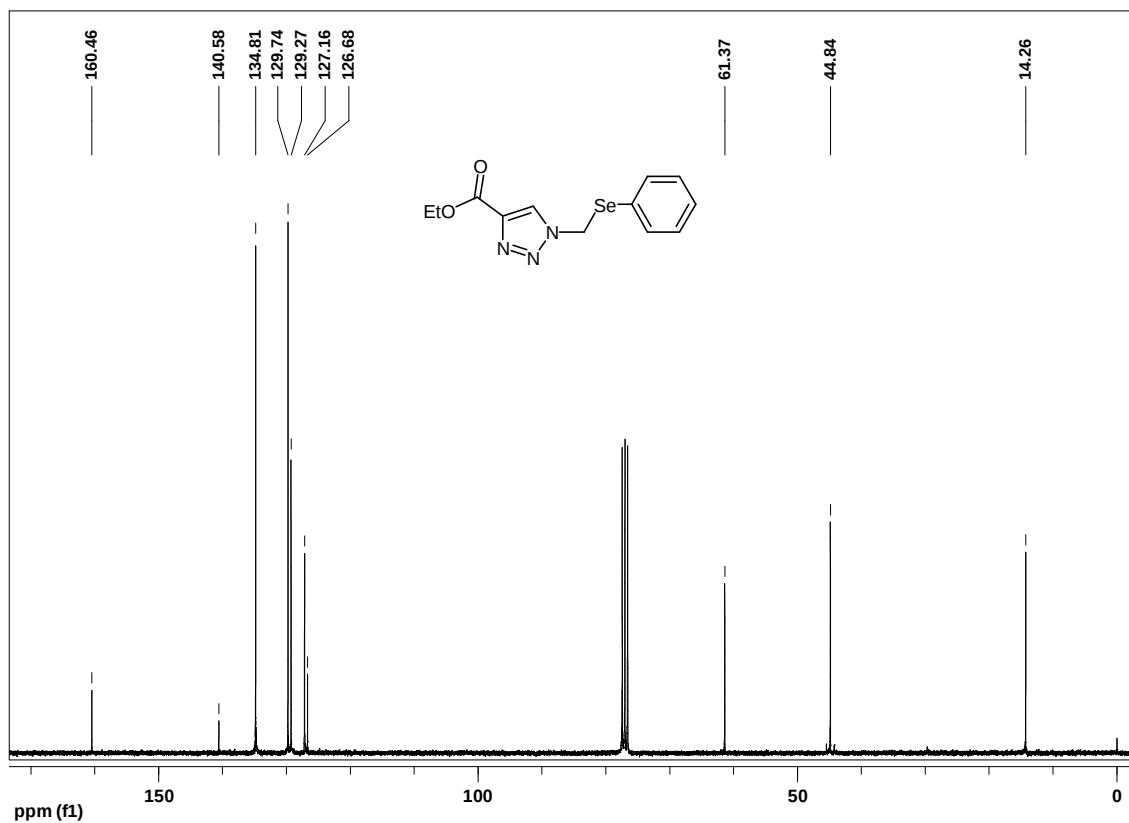


Figura 24: Espectro de RMN ¹³C do composto **4k** em CDCl₃ a 75 MHz

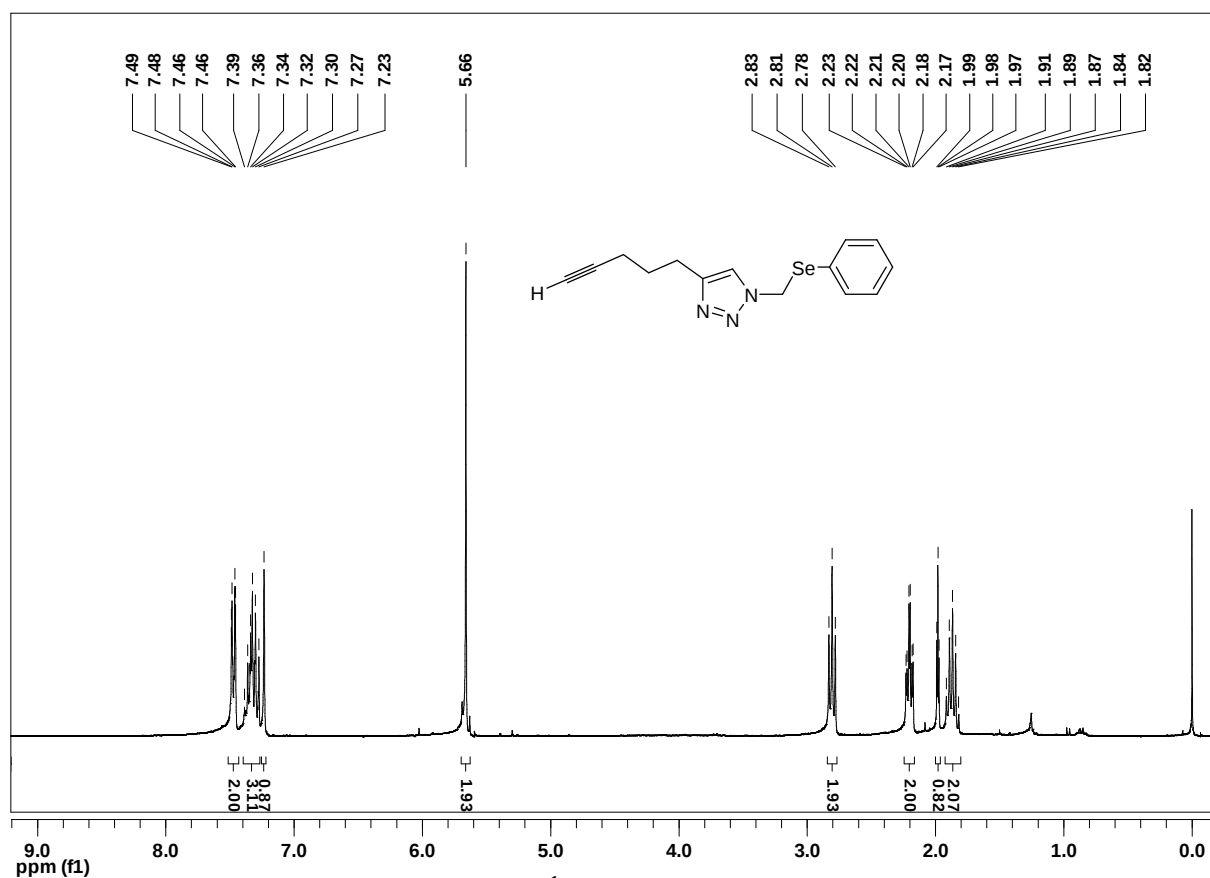


Figura 25: Espectro de RMN ^1H do composto **4l** em CDCl_3 a 300 MHz

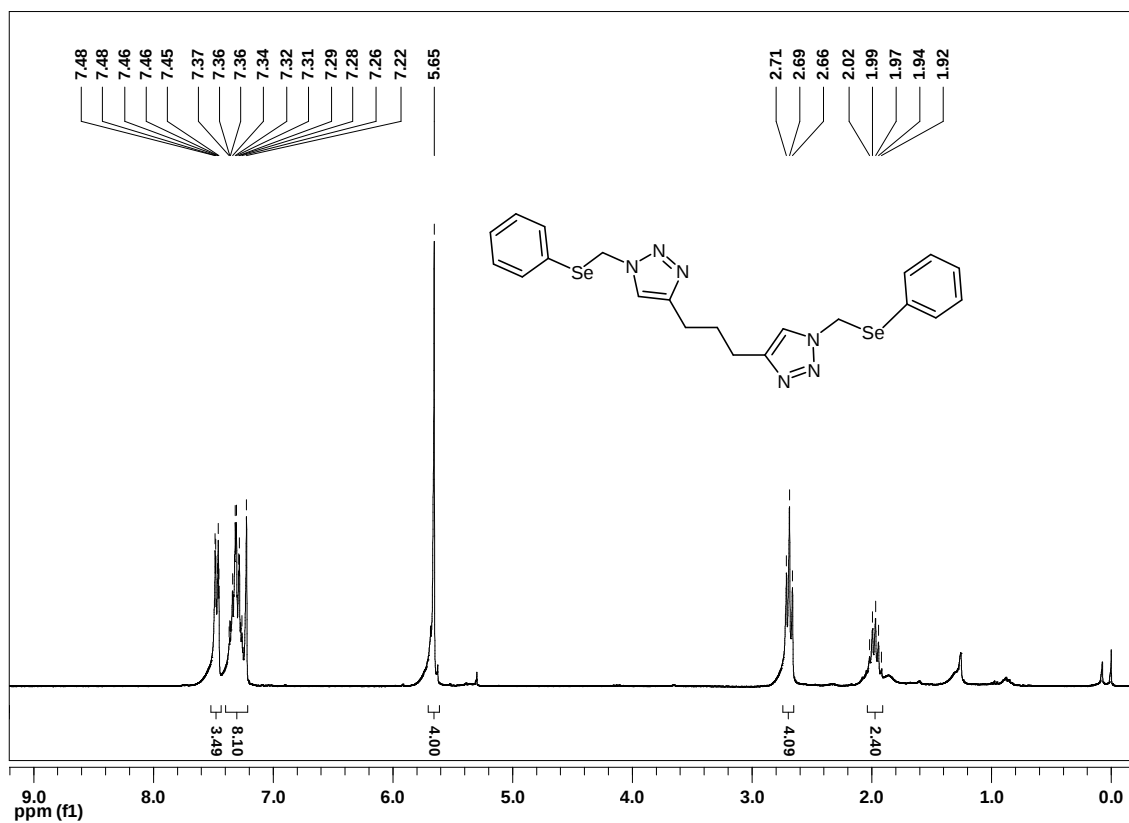


Figura 26: Espectro de RMN ¹H do composto **4m** em CDCl₃ a 300 MHz

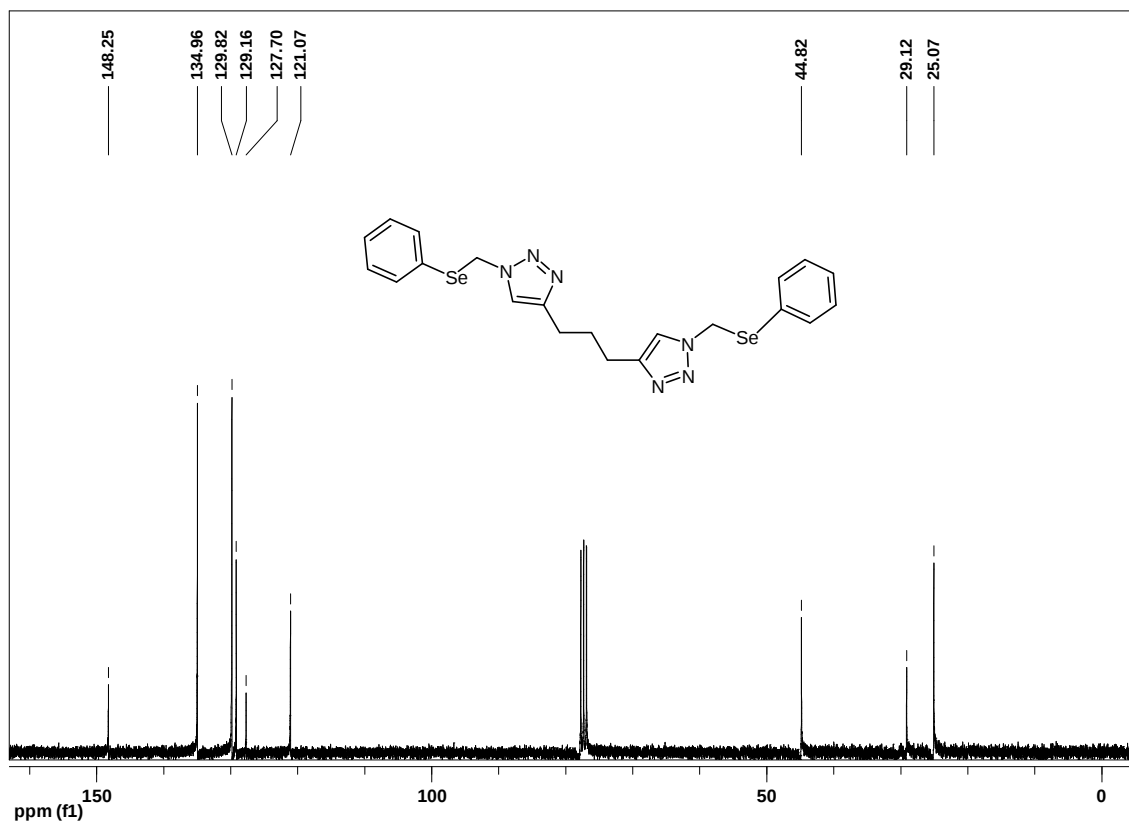


Figura 27: Espectro de RMN ¹³C do composto **4m** em CDCl₃ a 75 MHz

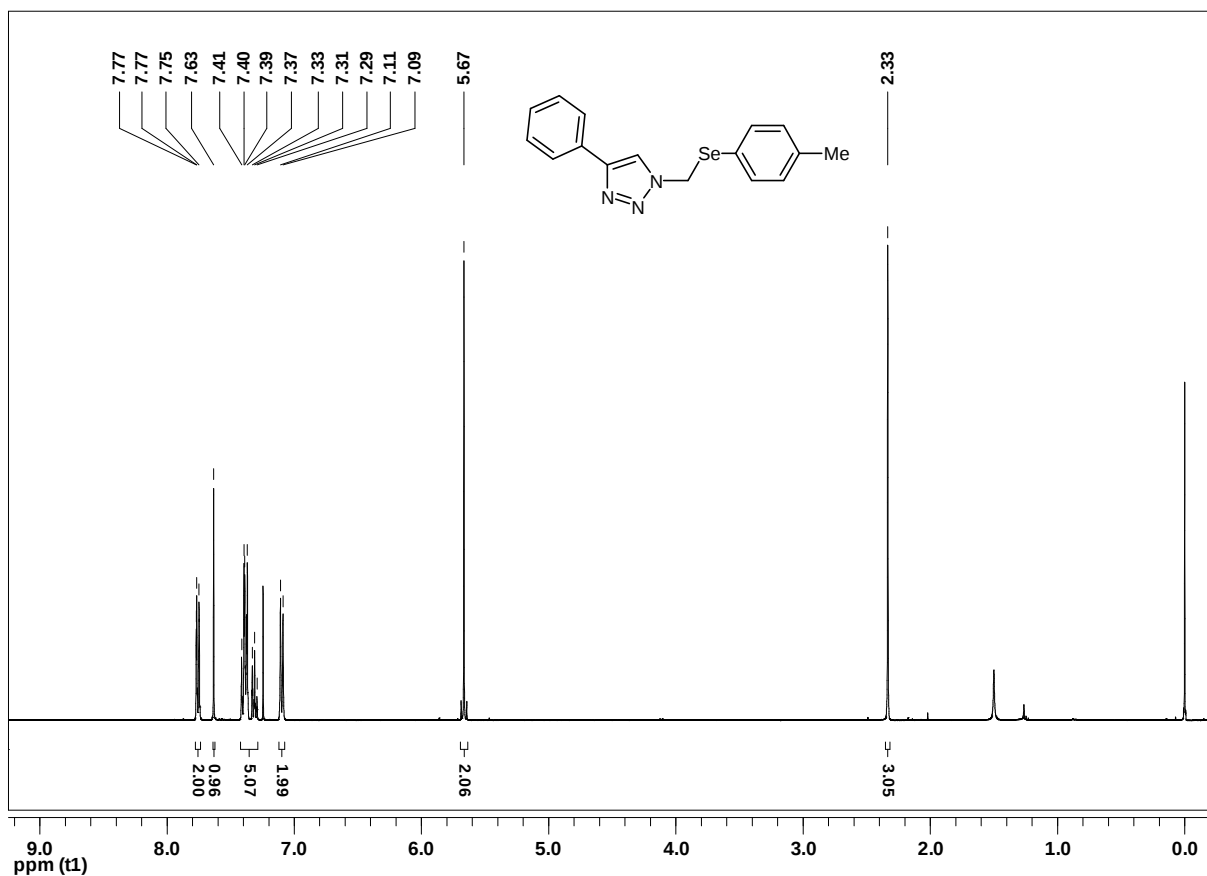


Figura 28: Espectro de RMN ^1H do composto **4n** em CDCl_3 a 300 MHz

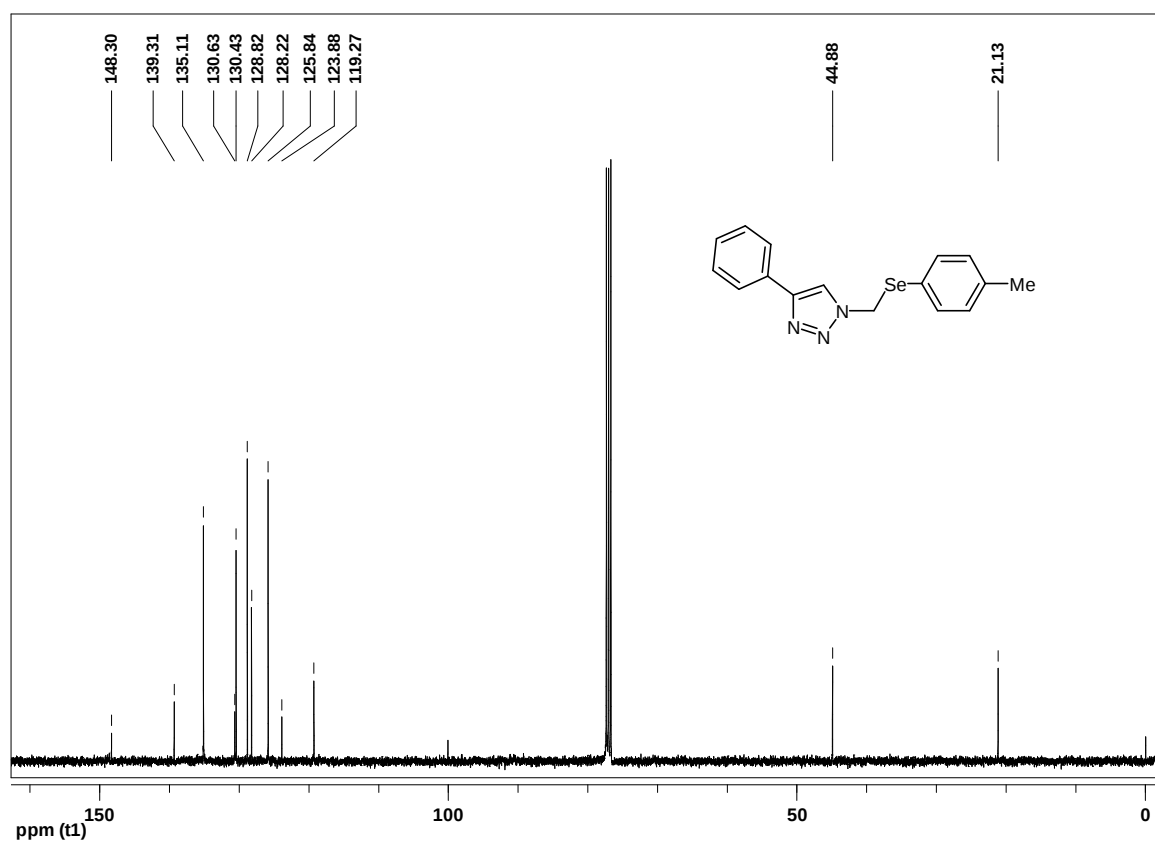


Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4n** em CDCl_3 a 75 MHz

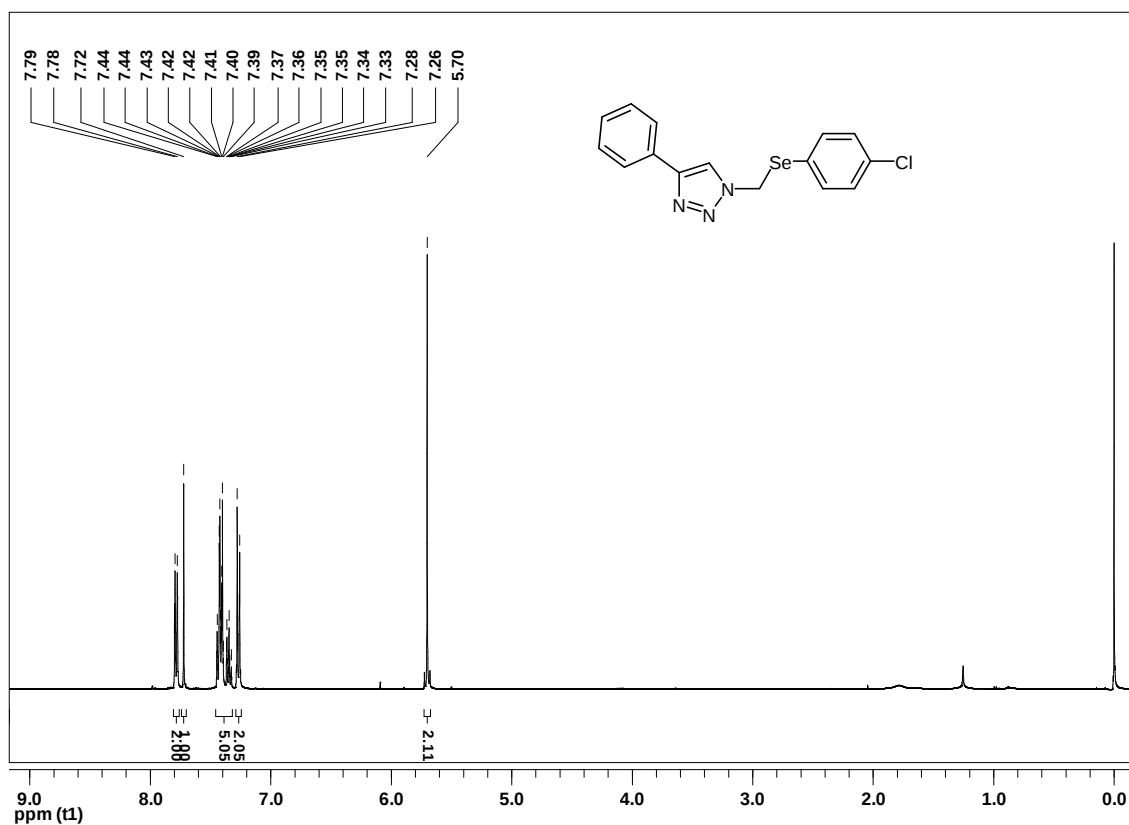


Figura 30: Espectro de RMN ¹H do composto **4o** em CDCl₃ a 300 MHz

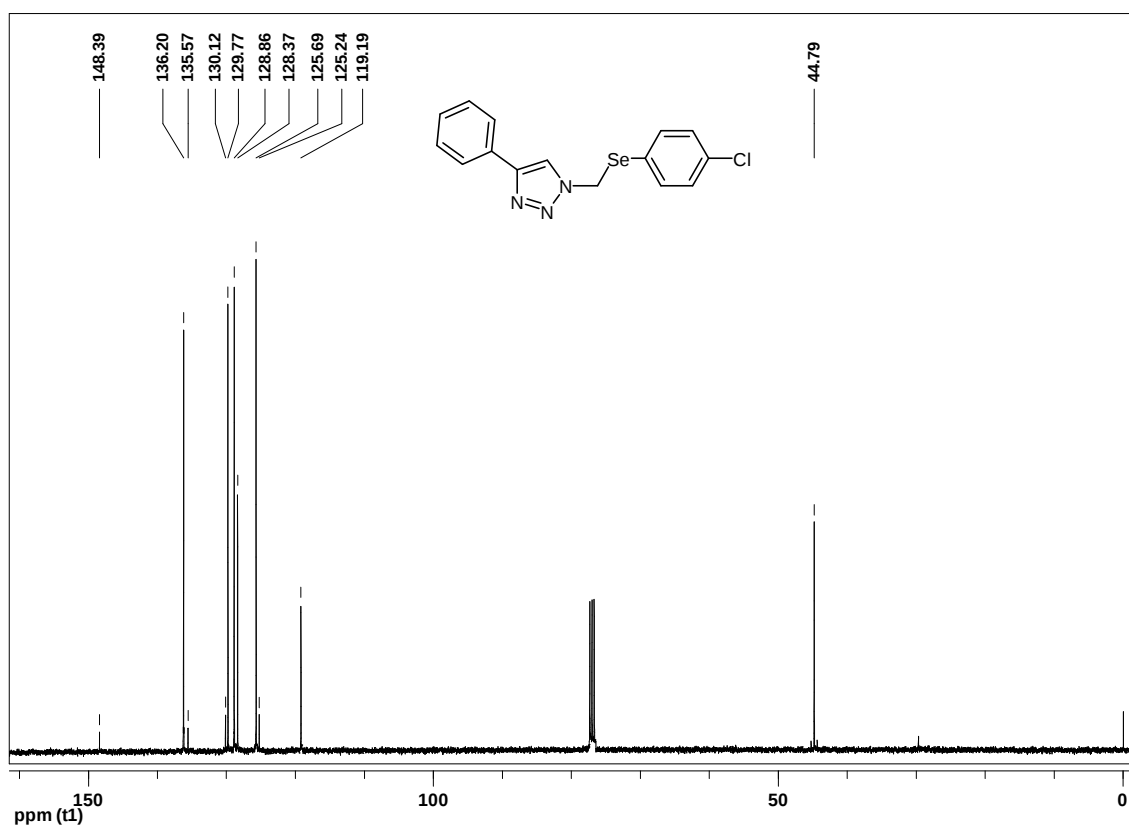


Figura 31: Espectro de RMN ¹³C do composto **4o** em CDCl₃ a 75 MHz