

Ministério da Educação
Universidade Federal de Pelotas
Programa de Pós-Graduação em Química



Tese de Doutorado

**Síntese de 4-arilselenopirazóis e de
[1,2,3]triazol[1,3,6]-dibenzotriazoninas**

José Edmilson Ribeiro do Nascimento

Pelotas, Abril de 2015

José Edmilson Ribeiro do Nascimento

**Síntese de 4-arilselenopirazóis e de
[1,2,3]triazol[1,3,6]-dibenzotriazoninas**

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

Orientador: Prof^a. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob

Co-orientador: Prof. Dr. Erik Van der Eycken

Pelotas, Abril de 2015

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada “**Síntese de 4-arilselenopirazóis e de [1,2,3]triazol[1,3,6]-dibenzotriazoninas**”, de autoria de José Edmilson Ribeiro Nascimento.

Banca Examinadora:

.....
Prof.^a. Dr.^a. Raquel Guimarães Jacob (UFPeI)

.....
Prof. Dr. Luciano Dornelles (UFSC)

.....
Prof. Dr. André Ricardo Fajardo (UFPeI)

.....
Prof. Dr. Juliano Roehrs (UFPeI)

AGRADECIMENTOS

Quero iniciar expressando os meus agradecimentos a Prof^a. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob pela orientação deste trabalho, pela sua paciência e compreensão, me ajudou a completar com êxito essa difícil tarefa.

Aos meus pais Cristóvão e Alzicar Ribeiro do Nascimento, responsáveis pela formação de meu caráter, personalidade, pelo amor, por apoiar minhas aventuras e meus sonhos.

Aos meus irmãos, Aurenice, Aurinéia, Dário, Maria Eugênia e Maria do Amparo, pelo carinho e apoio moral, me deram força para completar a formação deste curso.

Agradeço carinhosamente aos meus tios, em especial João e Maria de Paula Ribeiro, por me acolher como um filho e me ajudar em todos os momentos.

Também dedico em especial a minha companheira Rita de Cássia pelo amor, carinho, e por estar sempre ao meu lado, me apoiando e incentivando nos momentos mais difíceis deste curso.

Aos meus amigos pela ajuda dentro e fora da Universidade, como também pelo carinho e companheirismo.

Da mesma forma, quero agradecer aos Profs. Drs. Diego Alves, Eder J. Lenardão, Ricardo Schumacher e Gelson Perin pela colaboração e suporte necessário para a realização desta pesquisa. Assim também, agradeço ao professor Erik Van der Eycken pela oportunidade de trabalho concedida durante o meu doutorado. Agradeço também a sua equipe, que foi importante para o entendimento e realização deste na Universidade Católica de Leuven, na Bélgica.

A todos os colegas do laboratório, Bianca, Daniela Oliveira, Thalita Aquino, Ítalo Franco, Paola Bork e Renata Mano, e muitos outros, o meu muito obrigado.

A Universidade Federal de Pelotas e CAPES, FAPERGS, FINEP e PROAP pelo apoio financeiro.

Meu muito obrigado a todos.

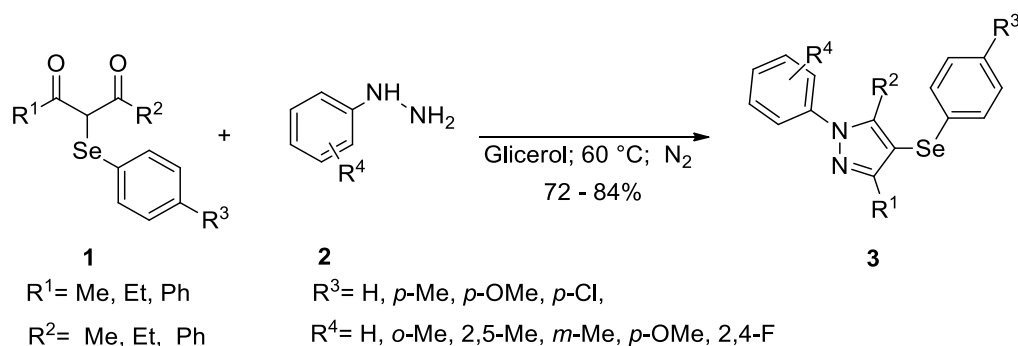
Resumo

Título: **Síntese de 4-arilselenopirazóis e de [1,2,3]triazol[1,3,6]-dibenzotriazoninas.**

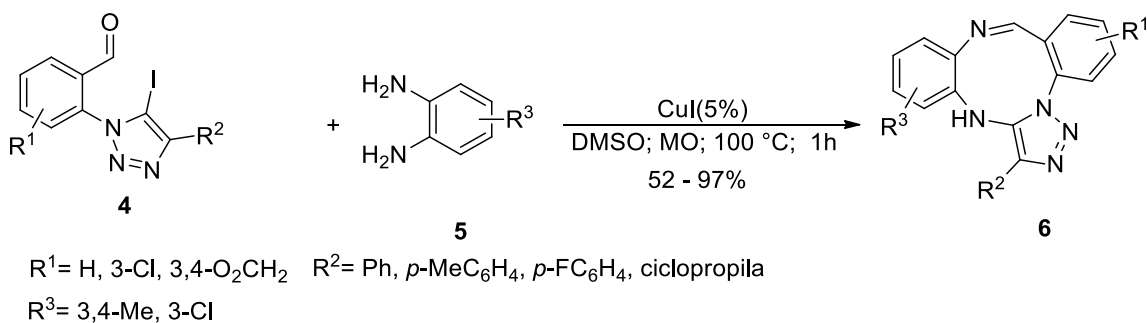
Autor: José Edmilson Ribeiro do Nascimento

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Raquel Guimarães Jacob

Neste trabalho, descreve-se pela primeira vez uma metodologia para a síntese dos 4-arilselenopirazóis **3**, a partir da reação de condensação de α -fenilseleno- β -dicetonas **1** com arilidrazinas **2**, utilizando o glicerol como solvente, temperatura de 60 °C, sob atmosfera de N₂ e na ausência de catalisadores. Proporcionando os respectivos produtos com rendimentos de 72 a 84%.



Também descreve-se pela primeira vez uma metodologia para a obtenção dos 1-aryl-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas **6**, através da reação de Ullmann catalisada por cobre, sob irradiação de micro-ondas, a partir reação entre 5-iodo-1,2,3-triazóis **4** com diaminas **5**. A metodologia permitiu a síntese de 8 produtos com rendimentos de 52 a 98%.



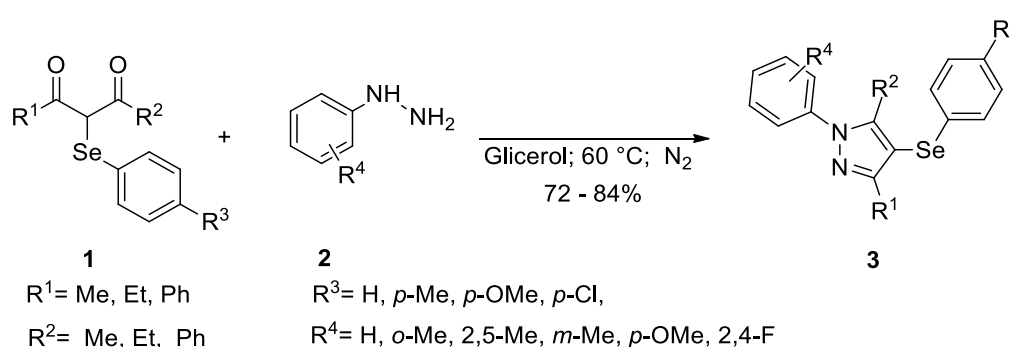
Abstract

Title: Synthesis of 4-aryselanylpyrazoles and [1,2,3]triazolo[1,3,6]-dibenzotriazonines.

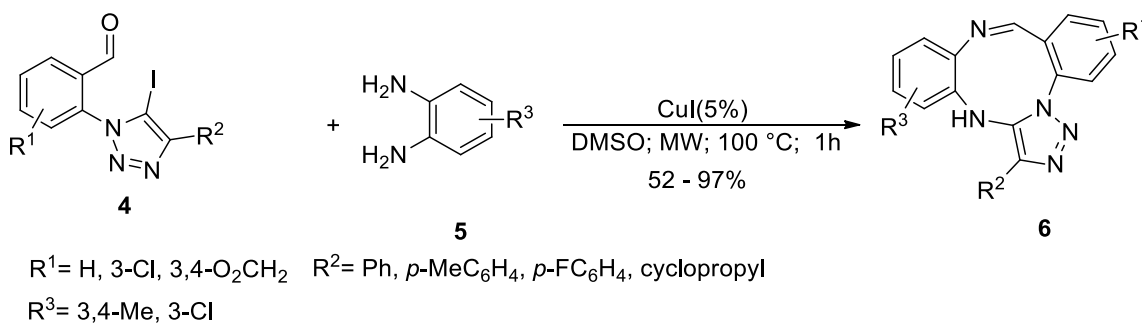
Author: José Edmilson Ribeiro do Nascimento

Advisor: Prof.^a Dr.^a Raquel Guimarães Jacob

In this work we describe for the first time a method for the synthesis of 4-aryselanylpyrazoles **3** from the condensation reaction of α -aryselanylcetoaketones **1** with phenylhydrazines **2** using glycerol as solvent, at 60 °C, under N₂ atmosphere in the absence of catalysts. Providing their respective products in good yields, 72-84%.



We also describe for the first time a method to obtain the 1-aryl-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,3,6]triazonines **6**, by Ullmann reaction catalyzed by copper, under microwave irradiation, from the reaction between 5-iodine-1,2,3-triazole **4** with diamines **5**. The method allowed the synthesis of products **6** in good to excellent yields, 52-98%.



ÍNDICE

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Índice de Tabelas.....	ix
Índice de Figuras.....	x
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	xiii
1. Introdução e Objetivos.....	1
1.1. Introdução.....	2
1.2. Objetivos.....	7
2. Revisão da literatura.....	9
2.1. α -selenização de compostos carbonílicos.....	9
2.2. α -selenização de compostos 1,3-dicarbonílicos.....	12
2.3. Pirazóis.....	14
2.4. Metodologias para a síntese de pirazóis.....	16
2.5. Metodologias para a síntese de pirazóis funcionalizados com selênio.....	21
2.6. Compostos heterocíclicos com anéis médios.....	23
2.6.1. Anéis de nove membros.....	24
2.6.2. Azoninas.....	24
2.6.3. Ocorrência natural e atividade biológica das azoninas.....	25
2.7. Métodos de preparação das benzoazoninas.....	26
2.7.1. Rearranjo Sommelet-Hauser.....	26
2.7.2. Expansão de anéis.....	27
2.7.3. <i>N</i> -arilação intramolecular.....	28
2.7.4. Hidroarilação intramolecular	30
2.7.5. Rearranjo de <i>Beckmann e Schmidt</i>	33
2.8. Reação de acoplamento de Ullmann.....	33
2.9. Solventes verdes.....	39
2.9.1. Uso de glicerol como solvente em síntese orgânica.....	41
3. Apresentação e discussão dos resultados.....	45
3.1. Otimização das condições reacionais para a síntese de α - fenilseleno- β -dicetonas.....	46

3.2. Otimização das condições reacionais para a síntese de 4- arilselenopirazol.....	55
3.2.1. Proposta de mecanismo para a síntese dos 4-arilselenopirazóis.....	62
3.3. Otimização das condições reacionais para a síntese das [1,2,3]triazol[1,3,6]dibenzotriazoninas.....	64
3.3.1. Síntese dos 1-iodoalquinos.....	65
3.3.2. Síntese das 2-azidobenzaldeídos	66
3.3.3. Síntese dos 5-iodo-1,2,3-triazóis substituídos.....	67
3.3.4. Síntese das [1,2,3]triazol[1,3,6]dibenzotriazoninas.....	67
3.3.5. Proposta de mecanismo para a síntese dos triazol[1,3,6]dibenzotriazonina.....	76
4. Considerações finais.....	79
5. Parte Experimental.....	80
5.1. Materiais e Métodos	81
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	81
5.1.2. Espectrometria de Massas.....	81
5.1.3. Ponto de Fusão.....	81
5.1.4. Reator de Micro-ondas.....	82
5.1.5. Solventes e Reagentes.....	82
5.2. Procedimentos Experimentais.....	82
5.2.1. Procedimento geral para a síntese dos cloreto de arilselenenila 60a-f	82
5.2.2. Procedimento geral para a síntese dos compostos α -arilselano- β - dicetonas 1a-o	83
5.2.3. Procedimento geral para a síntese dos 4-arilselenopirazóis 3a-k	83
5.2.4. Procedimento geral para a síntese dos 1-iodoalquinos 131a-d	83
5.2.5. Procedimento geral para a síntese das 2-azidobenzaldeídos 132a-c	84
5.2.6. Procedimento geral para a síntese dos 5-iodo-1,2,3-triazóis substituídos 4a-f	84
5.2.7. Procedimento geral para a síntese dos 1-aryl-15 <i>H</i> -dibenzo[<i>d,h</i>] [1,2,3] triazol[1,5- <i>a</i>][1,3,6]triazoninas sob irradiação de micro-ondas 4a- h	85
5.3. Dados espectrais de RMN ¹ H, RMN ¹³ C, EM e HR/MS.....	86

6. Espectros Seleccionados.....	94
---------------------------------	----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para a síntese do α -fenilselenoacetoacetona.....	48
Tabela 2: Sistematização da síntese de α -arilseleno- β -dicetonas e α -arilseleno- β -acetoésteres.....	52
Tabela 3: Otimização das condições reacionais para a síntese 4-fenilselenopirazóis.....	56
Tabela 4: Sistematização da síntese do 4-fenilselenopirazóis substituídos.....	60
Tabela 5: Otimização das condições reacionais para a síntese da [1,2,3]triazol[1,3,6]dibenzotriazonina 6a	70
Tabela 6: Sistematização da metodologia de obtenção de [1,2,3]triazol[1,3,6]dibenzotriazonina substituídas.....	74

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de heterociclos nitrogenados comerciais.....	2
Figura 2: Alguns tipos de pirazóis comercializados.....	3
Figura 3: compostos orgânicos com selênio com atividades biológicas....	5
Figura 4: Estrutura da acetilacetona em equilíbrio ceto-enólico.....	13
Figura 5: Estrutura de ressonância do pirazol.....	15
Figura 6: Alguns exemplos de pirazóis encontrados na natureza.....	15
Figura 7: Exemplos sintetizados dos compostos 52a-z	18
Figura 8: Exemplos sintetizados dos compostos 54a-p	19
Figura 9: Exemplos sintetizados dos compostos 56a-q	20
Figura 10: Exemplos sintetizados dos compostos 65a-j	23
Figura 11: Estruturas da 1 <i>H</i> -azonina, oxonina e tionina.....	24
Figura 12: Tipos de azoninas.....	25
Figura 13: Algumas benzoazoninas que apresentam atividades biológicas.....	26
Figura 14: Exemplos sintetizados dos compostos 105a-n	31
Figura 15: Exemplos sintetizados dos compostos 110a-m	35
Figura 16: Exemplos sintetizados dos compostos 112a-o	37
Figura 17: Formas ceto-enólica da α -fenilselenoacetoacetona.....	49
Figura 18: Espectro de Massas do produto 1a	49
Figura 19: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1a	50
Figura 20: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 1a	51
Figura 21: Fotodecomposição da α -fenilselenoacetoacetona.....	54
Figura 22: Espectro de Massas do produto 3a	57
Figura 23: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3a	58
Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3a	59
Figura 25: Massas de alta resolução do composto 6a	71
Figura 26: Análise de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 6a	72
Figura 27: Análise de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do composto 6a	73
Figura 28: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3a	95
Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3a	95
Figura 30: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3b	96

Figura 31: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3b	96
Figura 32: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3c	97
Figura 33: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3c	97
Figura 34: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3d	98
Figura 35: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3d	98
Figura 36: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3e	99
Figura 37: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3e	99
Figura 38: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3f	100
Figura 39: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3f	100
Figura 40: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3g	101
Figura 41: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3g	101
Figura 42: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3h	102
Figura 43: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3h	102
Figura 44: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3i	103
Figura 45: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3i	103
Figura 46: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3j	104
Figura 47: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3j	104
Figura 48: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3k	105
Figura 49: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3k	105
Figura 50: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 6a ...	106
Figura 51: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do composto 6a ...	106
Figura 52: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) do composto 6b ...	107
Figura 53: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) do composto 6b ...	107
Figura 54: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) do composto 6c ...	108
Figura 55: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) do composto 6c	108
Figura 56: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) do composto 6d ...	109
Figura 57: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) do composto 6d ...	109
Figura 58: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) do composto 6e ...	110
Figura 59: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) do composto 6e	110
Figura 60: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) do composto 6f	111
Figura 61: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) do composto 6f	111
Figura 62: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) do composto 6g ...	112
Figura 63: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) do composto 6g ...	112

Figura 64: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto 6h ...	113
Figura 65: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto 6h ...	113

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

bipi	2,2-bipiridina
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/MS	Cromatografia gasosa acoplada á espectrometria de massa
CCK	Colecistocinina
DBU	Diazobicicoundeceno
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DCM	Diclorometano
DIPP	Diisopropil fosfito
DPP	Difenilfosfite
EM	Espectrometria de massas
HDA	Hetero-Diels-Alder
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução
Me	Metila
MO	Micro-ondas
M/Z	Razão Massa/Carga
OHAS	Octaidroacridinas
PEG-400	Polietileno glicol – 400
Ph	Fenila
PPA	Ácido polifosfórico
PPM	Partes por milhão
RMN ¹H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
TEA	Trietilamina
THF	Tetraidrofurano
VOCs	Compostos orgânicos voláteis

1. Introdução e Objetivos

1.1. Introdução

A síntese de compostos heterocíclicos nitrogenados tem sido bastante estudada nos últimos anos. Estes compostos chamam atenção não apenas pelo grande número de metodologias descritas na literatura,¹ mas também por apresentarem diversos tipos de aplicações farmacológicas.² São estruturas muito importantes e úteis, pois estão presentes em uma grande parte das drogas utilizadas na medicina e em produtos naturais.² Muitas dessas moléculas são utilizadas comercialmente como medicamentos, apresentando várias atividades biológicas, como por exemplo: anti-hipertensiva (losartan, **7**); antiviral (ribavirina, **8**); antifúngica (fluconazol, **9**); antimicrobiana (benzilpenicilina, **10**); anti-inflamatória e antiprotozoária (metronidazol, **11**), antidepressiva (diazepam, **12**), entre outras. Além disso, compostos heterocíclicos também são importantes blocos construtores para novos materiais como por exemplo a caprolactama **13** que é utilizada na produção de polímeros (Figura 1).³

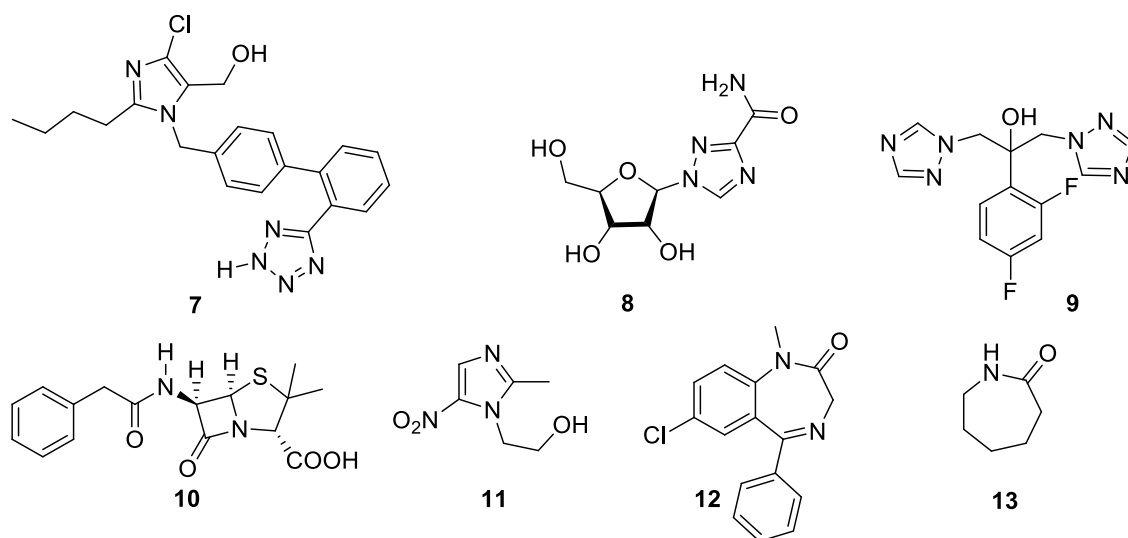


Figura 1: Exemplos de heterociclos nitrogenados comerciais.

¹ Stockman, R. A. *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B*, **2008**, 104, 106.

² a) Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K. *Advan. Biol. Res.* **2011**, 5, 120; b) Quin, L. D.; Tyrell, J. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*; Wiley: 2010, ISBN: 978-0-470-56669-5.

³ a) Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. *Quim. Nova*, **2006**, 29, 569; b) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P.; *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8ª ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1991. c) Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, 1996; d) Salgueiro, W. G.; Xavier, M. C. D.; Duarte, L. F.B.; Camara, D. F.; Fagundes, D. A.; Soares, A. T. G.; Perin, G.; Alves, D.; Avila, D. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 75, 448; e) Wilhelm, E. A.; Machado, N. C.; Pedroso, A. B.; Goldani, B. S.; Seus, N.; Moura S.; Savegnago, L.; Jacob, R. G.; Alves, D. *RSC Adv.* **2014**, 4, 41437; f) Hu, G.; Li, H.; Feng, L.; *Macromolecules*, **2002**, 35, 8247; g) Bouchékif, H.; Tunc, D.; Coz, C.; Deffieux, A.; Desbois, P.; Carlotti, S.; *Polymer*, **2014**, 55, 5991.

Entre os compostos heterocíclicos nitrogenados, os pirazóis destacam-se como um dos seus principais representantes. Os pirazóis e seus derivados pertencem a uma das classes de compostos bem conhecida e ocupa uma das posições privilegiada na indústria farmacológica e agroquímica,^{4a-g} pois, muitos apresentam atividade biológica e portanto, são extensivamente comercializados (Figura 2). Desta forma, destacam-se principalmente, o celecoxib **14** (Celebra®), composto que pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais e inibidor seletivo da COX-2.^{4a} Metamizol **15** (Dipirona®), que apresenta propriedades analgésicas,^{4b} o zaleplon **16** (Sonata®), agente hipnótico utilizado no tratamento da insônia^{4c} e o sildenafil **17** (Viagra®), usado contra a impotência sexual masculina.^{4d} Temos também o fipronil **18** que é um potente inseticida.^{4e} Também há relatos na literatura de outros tipos de atividades biológicas como por exemplo, atividade antimicrobiana^{4f} e antioxidante,^{4g} entre outras.

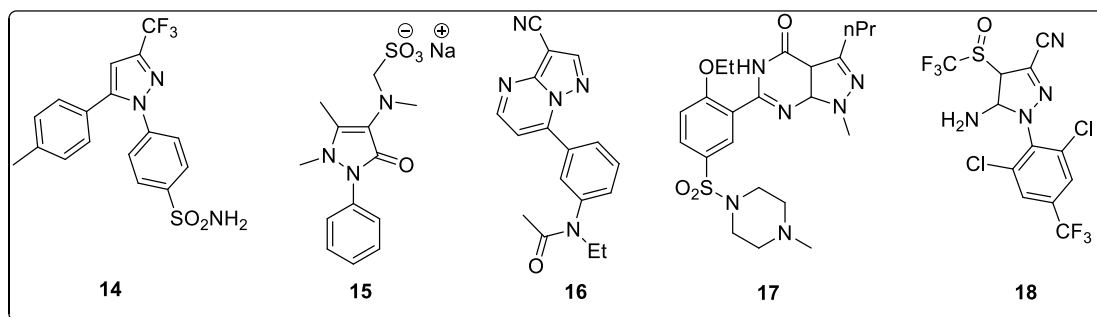


Figura 2: Alguns tipos de pirazóis comercializados.

Os pirazóis podem ser sintetizados por várias metodologias diferentes. No entanto, são mais comumente preparados, através da reação de condensação envolvendo compostos 1,3-dicarbonílicos com hidrazinas,⁵ reação de cicloadição 1,3-dipolar utilizado alcenos ou alcinos,⁶ reação de

⁴ a) Kismet, K.; Akay, T. M.; Osman Abbasoglu, O.; Ercan, A. *Cancer Detect. Prev.* **2004**, 28, 127.; b) Carlsson, K. H.; Helmreich, J.; Ilmar Juma, I. *Pain*, **1986**, 27, 373.; c) Weitzel, K. W.; Wickman, J. M.; Augustin, S. G.; Strom, J. G.; *Clin. Ther.* **2000**, 22, 1254.; d) Eardley, I.; Morgan, R.; Dinsmore, W.; Yates, P.; Boolell, M. *Brit. J. Psychiat.* **2001**, 178, 325.; e) Smith, K. E.; Wall, R.; Howard, J. J.; Strong, L.; Marchiondo, A. A.; Jeannin, P. *Vet. Parasitol.* **2000**, 88, 261.; f) Bondock, S.; Khalifa, W.; Fadda, A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 2555.; g) Rangaswamy, J.; Kumar, H. V.; Harini, S. T.; Naik, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 4773.

⁵ a) Chen, X.; She, J.; Shang, Z. C.; Wu, J.; Zhang, P. *Synthetic Commun.* **2009**, 39, 947.; b) Vaddula, B. R.; Varma, R. S.; Leazer, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1538.; c) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 397.

⁶ a) Zora, M.; Kivrak, A.; Yazici, C. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6726.; b) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4935.; c) Umesha, K. B.; Rai, K. M. L.; Kumar, K. A. *Indian J. Chem.* **2002**, 41B, 1450.

aldeídos ou cetonas insaturadas com hidrazinas.⁷ Muitos metais de transição podem ser utilizados para a preparação dos pirazóis, incluindo o uso do paládio,⁸ escândio,⁹ cobre^{7c} e ferro.¹⁰

Os compostos heterocíclicos com anéis de tamanhos médios, também constituem uma classe de compostos muito interessante em química orgânica. São moléculas biologicamente ativas presentes em produtos naturais e são potenciais candidatos a fármacos.¹¹ Entre os compostos heterocíclicos com anéis médios (8 - 11 membros) encontram-se as azoninas, que apesar de apresentarem grande interesse sintético, o seu potencial ainda não foi totalmente explorado. As azoninas são moléculas caracterizadas por serem compostos heterocíclicos nitrogenados, contendo um anel de nove membros em sua estrutura.¹² Métodos gerais para a síntese destes compostos envolvem a *N*-arilação intramolecular de fosforoamidatos e carbamatos catalisada por cobre^{12c} e rearranjo de Sommet-Hauser¹³ e expansão de anel.¹⁴ Além disso, muitas moléculas contendo o núcleo azonina em sua estrutura apresentam atividades biológicas conhecidas, devido a sua semelhança estrutural com moléculas naturais e sintéticas biologicamente ativas.¹⁵

Outra classe de compostos que vem se destacando nas últimas décadas, é a dos compostos orgânicos contendo selênio, devido suas propriedades farmacológicas.¹⁶⁻¹⁸ O selênio é um elemento químico que representa um grande potencial biológico para o organismo humano, estando presente em algumas espécies de enzimas, proteínas e ácidos nucleicos como exemplo, o aminoácido selenocisteína **19**.^{16a} Outro composto orgânico de selênio bastante estudado é o ebselen **20**, este composto apresenta várias

⁷ a) Liu, H.; Jiang, H.; Zhang, M.; Yao, W.J.; Zhu, Q. H.; Tang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3805.; b) Smith, C. D.; Tchabanenko, K.; Adlington, R. M.; Baldwin, J.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3209.; c) Li, X.; He, L.; Chen, H.; Wu, W.; Jiang, H.; *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3636.

⁸ Willy, B.; Müller, T. J. J. *ARKIVOC*, **2008**, 195.

⁹ Kumari, K.; Raghuvanshi, D. S.; Jouikov, V.; Singh, K. N. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1130.

¹⁰ Hao, L.; Hong, J. J.; Zhu, J.; Zhan, Z. P. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 5715.

¹¹ a) Nubbemeyer, U. *Top. Curr. Chem.* **2001**, 216, 125; b) Maier, M. E. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2153.; c) Evans, P. A. Holmes, B. *Tetrahedron* **1991**, 47, 9131.; d) Lindström, U. M.; Somfai, P. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 94.; e) Bieräugel, H.; T. Jansen, P.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2673.

¹² a) Ramig, K. *Tetrahedron*. **2013**, 69, 10783.; (b) Larock, R. C.; Tu, C.; Pace, P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6859.; (c) Yang, T.; Fu, H.; Lin, C.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4781.; d) Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A.; Tomimatsu, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9335.; e) Kaul, R.; Suprenant, S.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3838.

¹³ Kitano, T.; Shirai, N.; Motoi, M.; Sato, Y. *J. Chem. Soc.* **1992**, 2851.

¹⁴ Klapars, A.; Parris, S.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3529.

¹⁵ a) Okabe, K.; Muratake, H.; Natsume, M. *Tetrahedron*. **1991**, 47, 8559; b) Voskressensky, L. G.; Borisova, T. N.; Babakhanova, M. I.; Akbulatov, S. V.; Tsar'kova, A. S.; Titov, A. A.; Khrustalev, V. N.; Varlamov, A. V. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, 61, 1220.; c) McDonald, I. M.; Dunstone, D. J.; Kalindjian, S. B.; Linney, I. D.; Caroline, M.; Low, R.; Pether, M.; Tozer, M. J.; Vinter, J. G. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 3518.; d) Houlihan, W. J.; *Chem. Abstr.*, **1971**, 75, 151851.

propriedades farmacológicas descritas na literatura tais como: inibição da peroxidação lipídica, bloqueio da produção do ânion superóxido, atividades antioxidantes, anti-inflamórias, antiúlcera, neuroprotetora e antinociceptiva.¹⁶ Temos também o α -fenilselenocitronelal **21** que apresenta atividades antimicrobianas (Figura 3).¹⁷ Além disso, também são relatadas diversas outras atividades biológicas destes compostos contendo selênio.¹⁸

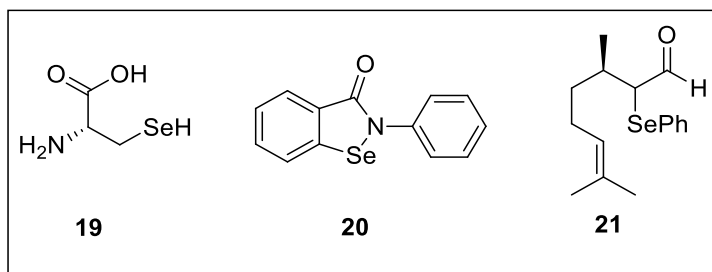


Figura 3: compostos orgânicos com selênio com atividades biológicas.

Um dos principais desafios deste milênio é combinar tanto o progresso científico e tecnológico com a segurança ambiental para alcançar o "Desenvolvimento Sustentável". Neste sentido, a química atualmente está à procura do desenvolvimento de novos processos de produção mais limpos.

Neste contexto, nos últimos anos, tendo em visto o impacto dos produtos químicos sobre o meio ambiente, esforços têm sido direcionados no sentido de buscar conceitos inovadores que possam substituir os compostos orgânicos voláteis (VOCs), utilizados em grandes quantidades em muitos processos industriais. E em muitos dos casos, os solventes orgânicos utilizados são substâncias derivadas de recursos não renováveis como o petróleo, apresentando um impacto negativo sobre a saúde humana e ao meio

¹⁶ a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.; b) Nogueira, C. W.; Rotta, L. N.; Zeni, G.; Souza, D. O.; e Rocha, J. B. *Neurochem Res.* **2002**, *27*, 283.; c) Parnham, M. J.; Graf, E.; *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 3095.; d) Masumoto, H.; Sies, H. *Chem. Res. Toxicol.*, **1996**, *9*, 262.; e) Maorino, M.; Roveri, A.; e Ursini, F. *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, *295*, 404.

¹⁷ Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. J.; Alves, D.; Savegnago, L.; Motta, A. S.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J.; *Food Control*, **2012**, *23*, 95.

¹⁸ a) Muges, G.; Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125.; b) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. J. *Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032.; c) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055.; d) Gerzson, M. F. B.; Victoria, F. N.; Radatz, C.; Gomes, M.; Boeira, S. P.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Savegnago, L.; *Pharmacol. Biochem. Be.* **2012**, *102*, 21.; e) Desai, D.; Kaushal, N.; Gandhi, U. H.; Arner, R. J.; D'Souza, C.; Chen, G.; Vunta, H.; El-Bayoumy, K.; Amin, S.; Prabhu, S.; *Chem. Biol. Interac.* **2010**, *188*, 446.; f) Oliveira, E. S.; Mozzaquatro, B.; Godoi, B.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Eur J. Pharmacol.* **2012**, *690*, 119.; g) Jesse, C. R.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem Be.* **2009**, *91*, 573.; h) Libero, F.M.; Xavier, M. C. D.; Victoria, F. N.; Nascente, P. S.; Savegnago, L.; Perin, G.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3091.

ambiente, sendo inclusive um dos principais contaminantes do ar em ambientes fechados.¹⁹

Neste sentido, nos últimos anos, com o aumento da demanda da produção do biodiesel no Brasil, a glicerina gerada como sub-produto neste processo de produção, necessita de novas aplicações para evitar seu destino inadequado. Desta forma, uma solução para este problema poderá ser a sua utilização em processos industriais. Um exemplo neste sentido, que tem emergido na literatura como uma abordagem viável e promissora é a utilização do glicerol como solvente para catálise ou na substituição dos solventes orgânicos voláteis convencionalmente utilizados.²⁰

Outro fator importante em química orgânica é o desenvolvimento de processos sintéticos que sejam mais eficientes, isso possibilitou o uso da irradiação de micro-ondas em diversas reações orgânicas. Essas reações em micro-ondas apresentam muitas vantagens como por exemplo, rapidez e simplicidade de preparação, possibilidade de realização de síntese em meio livre de solvente, e em muitos casos observa-se uma redução significativa no tempo reacional e em outros casos, pode ser verificado o aumento tanto no rendimento como na seletividade da reação.²¹

Desta forma, outra etapa importante em uma reação é a escolha adequada do sistema catalítico. Neste contexto, atualmente reações catalisadas por cobre têm emergido como uma ferramenta poderosa para várias transformações sintéticas, a utilização deste metal de transição como catalisador proporciona muitas vantagens, como por exemplo, menor custo e maior disponibilidade em comparação a outros importantes metais de transição utilizados como catalisadores, tais como paládio (Pd) ou rutênio (Rh).^{22,23} Devido a esses benefícios atraentes que o cobre apresenta, o uso de sais de cobre em catálise orgânica tem sido destaque em várias metodologias.²⁴

¹⁹ Garcia, J. I.; Marín, H. G.; Mayoral, J. A.; Perez, P. *Green Chem.* **2010**, *12*, 426.

²⁰ Gu, Y. e Jérôme, F. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1127.

²¹ a) Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127.; b) Lindstrom, P.; Tierney, J.; Wathery, B.; Westman, J. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9225.

²² a) Marinelli, F. *Curr. Org. Synt.* **2012**, *9*, 2.

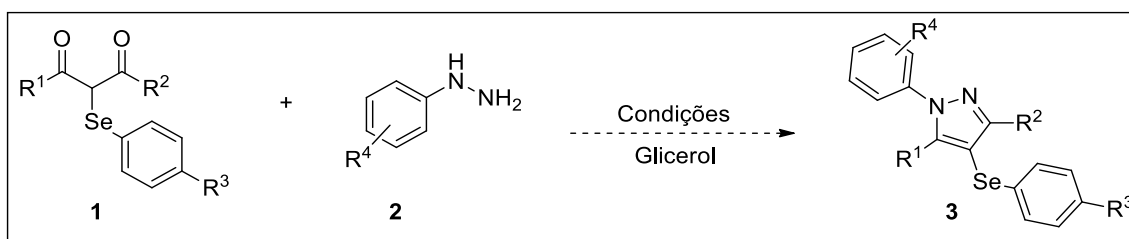
²³ Tekale, S. U.; Jadhav, V. B.; Pagore, V. P.; Kauthale, S. S.; Gaikwad, D. D.; Pawar, R. P. *Mini Rev. Org. Chem.* **2013**, *10*, 281.

²⁴ Zhang, Y.; Li, X.; Li, J.; Chen, J.; Meng, X.; Zhao, M.; Chen, B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 26.; b) Cai, Q.; Yan, J.; Ding, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3332.; c) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.; d) Vachhani, D.; Kumar, A.; Modha, S. G.; Sharma, S. K.; Parmar, V. S.; Van der Eycken, E. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1223.; e) Feldman, A. K.; Colasson, B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3897.

Neste contexto, o desenvolvimento de novas metodologias, mais simples, limpas e eficientes para a síntese de compostos heterocíclicos nitrogenados como os pirazóis e as azoninas, são de grande importância para a química orgânica.

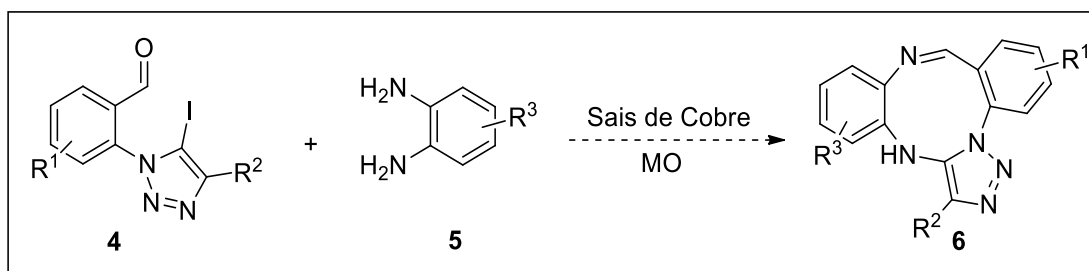
1.2. Objetivos

Diante disso, e baseado nos princípios da Química Verde,²⁵ o objetivo principal deste trabalho foi desenvolver uma metodologia para a síntese de 4-arilselenopirazóis substituídos **3** utilizando o glicerol como solvente e na ausência de catalisadores a partir de α -fenilseleno- β -dicetonas **1** e fenilidrazinas **2**, conforme representado no Esquema 1.



Esquema 1

Além disso, o outro objetivo é realizar a síntese de uma classe de compostos heterocíclicos nitrogenados de nove membros, as [1,2,3]triazol[1,3,6]-dibenzotriazoninas **6**, a partir da reação dos 5-iodo-1,2,3-triazóis **4** com diaminas **5**, utilizando sais de cobre como catalisador e irradiação de micro-ondas (Esquema 2).



Esquema 2

²⁵ Anastas, P. T.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: Oxford, **1998**.

2. Revisão da Literatura

2. Revisão da literatura

A seguir, será apresentada uma breve revisão de literatura, onde serão abordados alguns temas relevantes a este trabalho, como métodos para a α -selenização de compostos carbonílicos e compostos 1,3-dicarbonílicos. Em seguida, será destacada a importância dos pirazóis, aplicações e os principais métodos para sua síntese. Além disso, serão apresentados alguns métodos de preparação de compostos heterocíclicos nitrogenados contendo anéis de 9 membros. Posteriormente, será realizada uma pequena revisão sobre solventes verdes e a utilização do glicerol como solvente em química orgânica.

2.1. α -selenização de compostos carbonílicos

A α -selenização de compostos carbonílicos tem atraído à atenção dos químicos orgânicos sintéticos, pois estes são importantes intermediários em síntese orgânica. Isto porque, constituem uma classe de compostos extremamente versátil, podendo ser convertidos em uma vasta gama de outros compostos de interesse, tais como; compostos carbonílicos α,β -insaturados,²⁶ α -aminoácidos,²⁷ amidas,²⁸ α -hidroxiésteres,²⁹ aminas alílicas,³⁰ álcoois alílicos³¹ e aziridinas.³²

De um modo geral, os métodos descritos na literatura para a α -selenização de compostos carbonílicos envolvem dois tipos: o primeiro método consiste na reação de um enolato com uma espécie eletrofílica de organosselênio, e o outro método consiste na reação de substituição envolvendo espécies nucleofílicas de organosselênio.³³

²⁶ a) Reich, H. J.; Reich, I. L.; Renga, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5813.; b) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; Teranishi, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137.; c) Sorbetti, J.; M.; Clary, K. N.; Rankic, D. A.; Wulff, J. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3326.; d) Gao, Y.; Lam, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2937.

²⁷ Fitzner, J. N.; Shea, R. G.; Fankhauser, J. E.; Hopkins, P. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 417.

²⁸ Chung, S.; Jeong, T.; Kang, D. H. *Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *1*, 969.

²⁹ a) Lerouge, P.; Paulmier, C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1983.; b) Duclos, J.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7417.

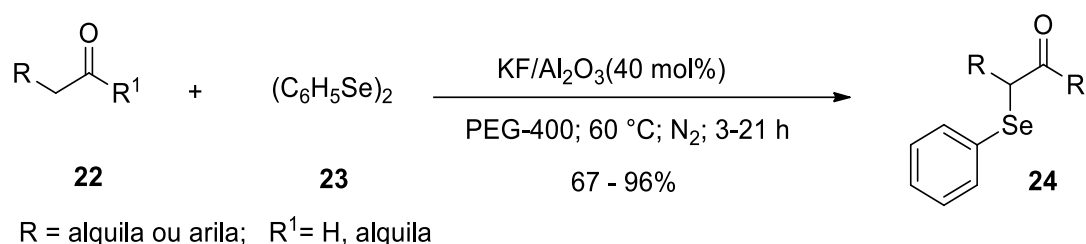
³⁰ Shea, R. G.; Fitzner, J. N.; Fankhauser, J. E.; Spaltenstein, A.; Carpino, P. A.; Peevey, R. M.; Pratt, D. V.; Tenge, B. J.; Hopkins, P. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5243.

³¹ a) Lerouge, P.; Paulmier, C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1983.; b) Lerouge, P.; Paulmier, C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1987.

³² a) Boivin, S.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 663.; b) Pannecoucke, X.; Miniejew, C.; Outurquin, F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 447.; c) Miniejew, C.; Outurquin, F.; Pannecoucke, X. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2657.

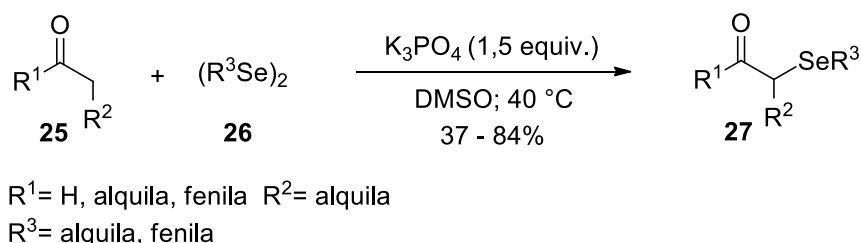
³³ Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6761.

Em 2009, nosso grupo de pesquisa realizou a síntese de α -fenilselenoaldeídos e cetonas **24**, a partir de aldeídos e cetonas **22**, utilizando como catalisador sólido suportado KF/Al₂O₃ (40 mol%) e polietilenoglicol-400 (PEG-400) como solvente.³³ A reação ocorre a uma temperatura de 60 °C, utilizando 0,5 equivalente do disseleneto de difenila **23**. Esta metodologia foi estendida para outros aldeídos e cetonas, obtendo rendimentos de 67 a 96% (Esquema 3). Neste trabalho também foi realizado o estudo do reuso do sistema catalítico KF/Al₂O₃ e PEG-400, onde pode ser reutilizado por quatro ciclos reacionais com eficiência.



Esquema 3

Recentemente, um trabalho similar foi publicado por Movassagh e Yousefi,³⁴ onde desenvolveram um novo método catalítico para a α -selenização de aldeídos e cetonas **27**. Vários aldeídos e cetonas **25** foram reagir com disselenetos **26** na presença de K₃PO₄ e DMSO como solvente, sob condições suaves e os correspondentes α -fenilselenoaldeídos e cetonas **27** foram obtidos com rendimentos que variaram de 37 a 84% (Esquema 4).



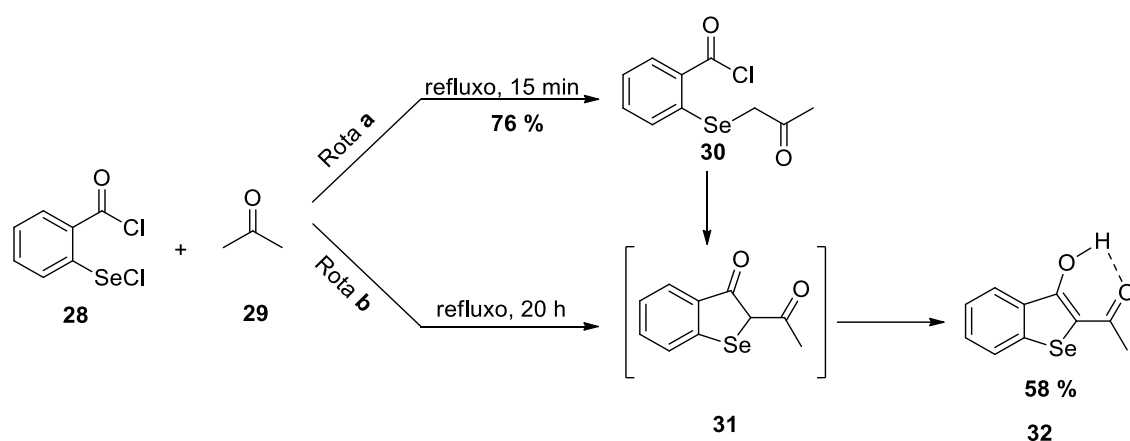
Esquema 4

Młochowski e col.³⁵ desenvolveram outra metodologia diferente para α -selenização da acetona e de compostos 1,3-dicetonas. Para isso, foi utilizada uma espécie eletrofílica de selênio, o cloreto de 2-clorosselenobenzoila **28**.

³⁴ Movassagh, B.; Yousefi, A. *Monatsh Chem.* **2014**, *145*, 1173.

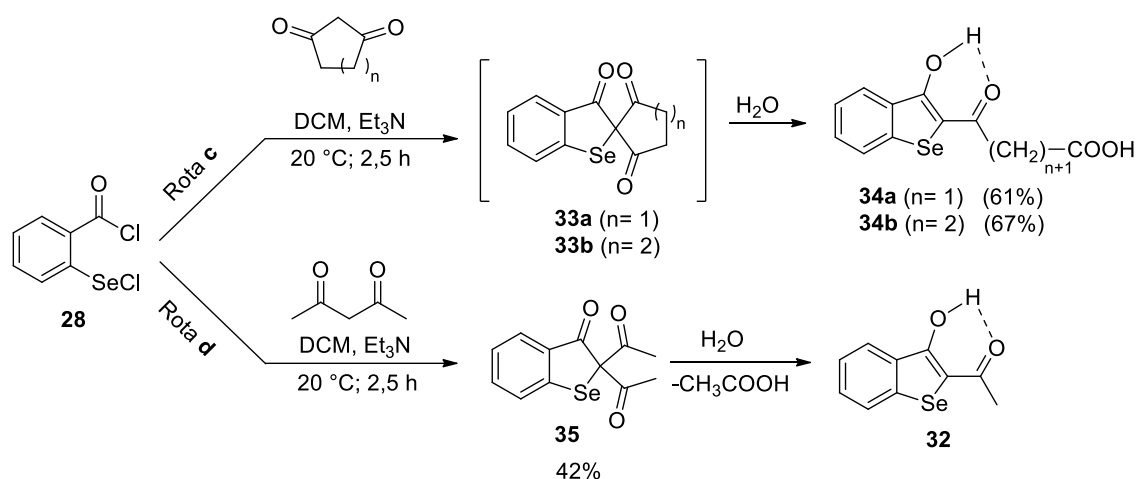
³⁵ Młochowski, J.; Kloc, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4899.

Quando o 2-clorosselenobenzoila **28** foi mantido sob refluxo com acetona **29** por apenas 15 minutos, a α -selenização ocorreu rapidamente e gerou o composto **30** com bom rendimento de 76%. Em seguida, o composto **30** foi acilado, passando pelo intermediário instável **31** e após um longo período reacional de 20 h o produto **32** foi obtido, com moderado rendimento de 58% (Esquema 5, Rota a). Sob as mesmas condições reacionais o composto **28** também foi convertido diretamente no produto **32**, com 58 % de rendimento (Esquema 5, Rota b).



Esquema 5

Neste mesmo trabalho, 1,3-dicetonas cíclicas reagiram com **28**, na presença de trietilamina (Et_3N), diclorometano (DCM) como solvente, a 20 °C e 2,5 h, os intermediários instáveis **33a** e **33b** foram obtidos e consequentemente os enóis **34a** e **34b** foram gerados como produto final com rendimentos de 61 e 67%, respectivamente (Esquema 6, Rota c). Numa reação semelhante, reagiu-se a acetilacetona com **28**, produzido o composto **35** com 42% de rendimento. Posteriormente o composto **35** também foi submetido à decomposição produzindo **32** (Esquema 6, Rota d).



Esquema 6

2.2. α -selenização de compostos 1,3-dicarbonílicos

Os compostos 1,3-dicarbonílicos, são importantes intermediários em síntese orgânica. São utilizados extensivamente como materiais de partida para construção de vários tipos de compostos heterocíclicos como: pirazóis, benzodiazepinas, isoxazóis, piridinas, pirróis, entre outros.³⁶

Os compostos 1,3-dicarbonílicos mais comuns são as β -dicetonas, sendo a representante mais simples conhecido é a pentano-2,4-diona (referida informalmente como acetilacetona). Esta molécula, devido sua estrutura, apresenta um grande número de propriedades interessantes, sendo que a mesma é constituída por dois grupos carbonila separados por um átomo de carbono. A sua característica essencial é presença do tautomerismo ceto-enólico, onde as formas ceto e enol se encontram em equilíbrio.

O equilíbrio no caso das β -dicetonas é fortemente deslocado para a forma enólica, devido à formação de uma estrutura de ressonância constituindo um anel de seis membros. No caso da acetilacetona **36** em temperatura ambiente o equilíbrio ceto-enólico está deslocado no sentido da formação do enol na razão de 15:85, conforme demonstrado na Figura 4.³⁷

³⁶ a) Vaddula, B. R.; Rajender S. Varma, R. S.; Leazer, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1538.; b) Rodriguez, A. M.; Juan, A.; Gómez, M. V.; Moreno, A.; Hoz, A. *Synthesis*, **2012**, *44*, 2527.; c) Hekmatshoar, R.; Sadjadi, S.; Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Beheshtiha, Y. S.; Bamoharram, F. F. *Synthetic Commun.* **2010**, *40*, 1708.

³⁷ a) Silverstein, R.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. 7º ed. p.153-154.; b) Urbaniak, W.; Jurek, K.; Witt, K.; Gorączko, A. *Chemik*, **2011**, *65*, 273.

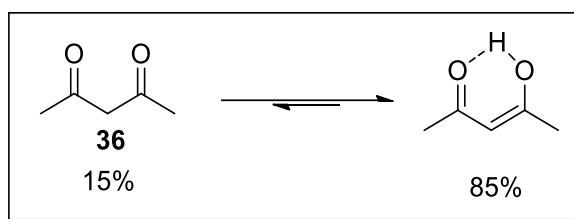
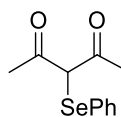
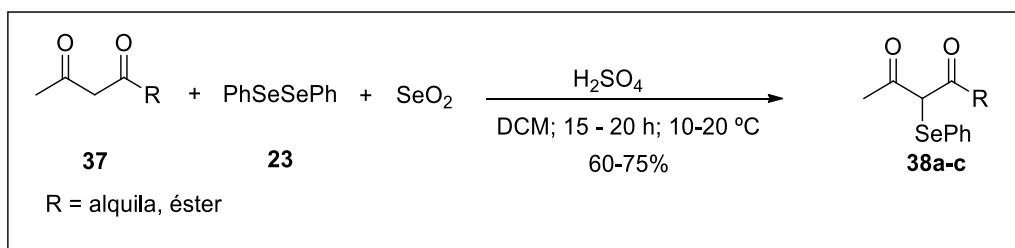


Figura 4: Estrutura da acetilacetona em equilíbrio ceto-enólico.

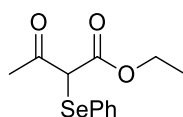
Como descrito anteriormente, os compostos 1,3-dicarbonílicos são importantes para a síntese orgânica. No entanto, ainda são conhecidas poucas metodologias para a α -fenilselenização de compostos 1,3-dicarbonílicos. De um modo geral, o método mais comumente descrito na literatura envolve a reação de 1,3-dicetonas ou β -cetoésteres com o disseleneto de difenila. Estes métodos requerem o uso de dióxido de selênio como agente oxidante, presença de catalisadores ácidos tais como ácido sulfúrico, longos tempos reacionais fornecendo baixos rendimentos.³⁸

Miyoshi e col.^{38a} realizaram a reação entre a 1,3-acetoacetona ou β -cetoésteres **37** com o disseleneto de difenila **23** na presença de dióxido de selênio como oxidante. Nesta reação foi utilizado o ácido sulfúrico como catalisador, diclorometano como solvente e temperaturas de 10-20 °C, obtendo-se rendimentos que variaram de 60 a 75% dos produtos **38a-c** (Esquema 7).



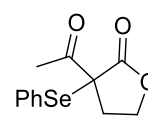
60%

38a



75%

38b



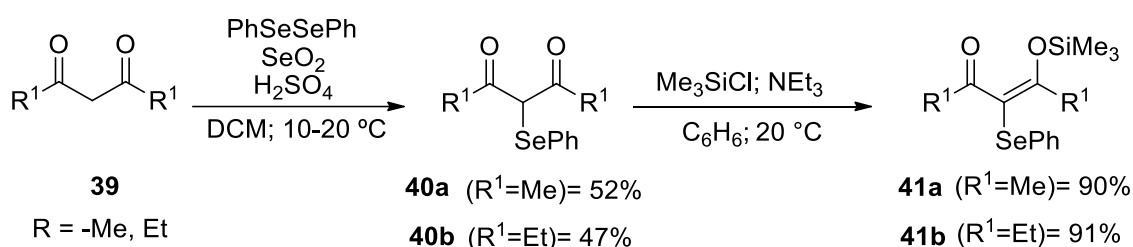
66%

38c

Esquema 7

³⁸ a) Miyoshi, N.; Yamamoto, T.; Kambe, N.; Murai, S.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4813.; b) Shkoor, M.; Fatunsin, O.; Riahi, A.; Villinger, A.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5726.; c) Iqbal, I.; Imran, M.; Langer, P. *Helv. Chim. Acta.* **2010**, 93, 1779.

Uma metodologia parecida foi desenvolvida por Shkoor e col.^{38b} Neste trabalho, primeiramente foi realizada a α -fenilselenização das 1,3-dicetonas **39**. Esta reação ocorreu utilizando dióxido de selênio e disseleneto de difenila, na presença de uma quantidade catalítica de ácido sulfúrico e diclorometano como solvente, a uma temperatura entre 10-20 °C. Nestas condições, as 1,3-dicetonas substituídas com selênio **40a** e **40b** foram obtidas com rendimentos de 52 e 47%, respectivamente (Esquema 8). Na sequência, os autores demonstraram uma aplicação para os compostos **40a** e **40b**, onde realizaram uma etapa de sililação, na presença de clorotrimetilsilano (Me_3SiCl), benzeno e trietilamina (NEt_3), na temperatura de 20 °C. Foi possível obter as novas β -siloxienonas funcionalizadas **41a-b** com rendimentos de 90 e 91%, respectivamente.



Esquema 8

Portanto, a partir dos dados encontrados na literatura para a síntese das α -fenilselenoacetoacetona, foi possível verificar a importância de novas pesquisas para o desenvolvimento de novas metodologias para a α -fenilselenização de compostos 1,3-dicarbonílicos. É importante que estes métodos sejam verdes e eficientes, e que busquem a eliminação ou a redução da utilização de condições ácidas e de solventes voláteis, bem como a redução na quantidade de materiais de partida necessários para promover esta reação.

2.3. Pirazóis

O termo pirazol foi utilizado primeiramente por Ludwig Knorr em 1883. O pirazol é um importante membro dos compostos heterocíclicos aromáticos, sendo caracterizado por apresentar uma estrutura composta por um anel de cinco membros, constituído por três átomos de carbono e dois de nitrogênio em

posições adjacentes.³⁹ Além disso, o pirazol é uma substância tautomérica podendo ser representada em três diferentes formas (Figura 5).⁴⁰

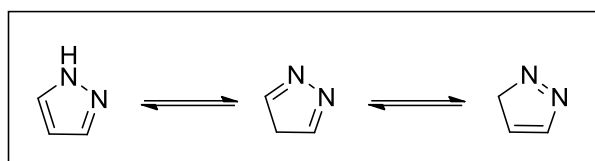


Figura 5: Estrutura de ressonância do pirazol.

Moléculas contendo o anel pirazol em sua estrutura são raramente encontradas na natureza, devido à dificuldade da formação de ligações N-N em organismos vivos.⁴¹ No entanto, Kosuge e Okeda em 1954, encontraram o primeiro derivado de um pirazol natural, o 3-nonilpirazol **42**, obtido a partir do extrato de uma planta de origem asiática a *Houttuynia cordata*. Além disso, esta planta ainda revelou propriedades antimicrobianas.⁴² Outro exemplo de um pirazol natural é a β -(pirazolil)alanina sintase que foi obtida a partir da planta *Citrullus vulgaris*.⁴³ Outros exemplos são a formicina **43** produzida pela *Streptomyce levendula* que é um potente antibiótico e também a pirazomicina **44** que é obtida a partir da bactéria da espécie *Streptomyces candidus*, que apresenta atividade antifúngica (Figura 6).⁴⁴

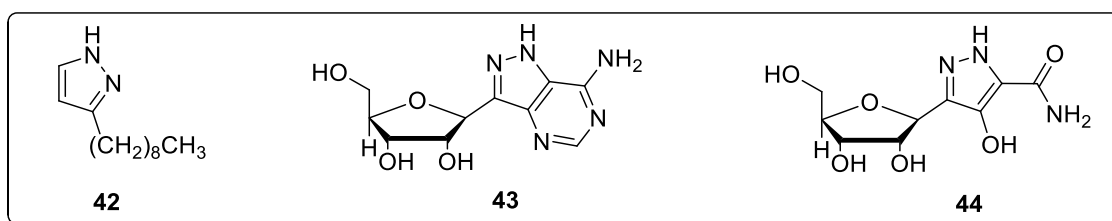


Figura 6: Alguns exemplos de pirazóis encontrados na natureza.

³⁹ Chauhan, A.; Sharma, P. K.; Kaushik, N. *Int. J. Chem. Tech. Res.* **2011**, 3, 11.

⁴⁰ Kumar, K. A.; Jayaroopa, P. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* **2013**, 5, 1473.

⁴¹ Kumar, V.; Kaur, K.; Gupta, G. K.; Sharma, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 735.

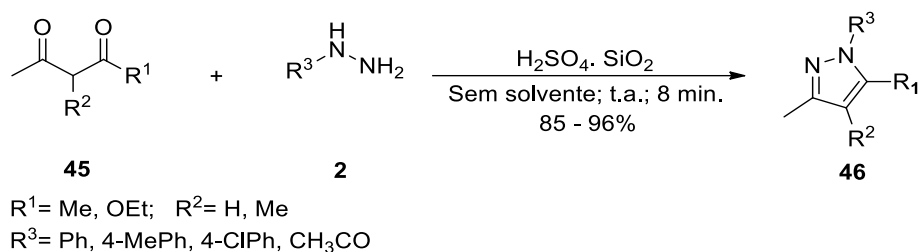
⁴² Kosuge, T.; Okeda, H. *J. Biochem.* **1954**, 41, 183.

⁴³ Murakoshi, I.; Ikegami, F.; Hinuma, Y.; Hanma, Y. *Phytochemistry*. **1984**, 23, 973.

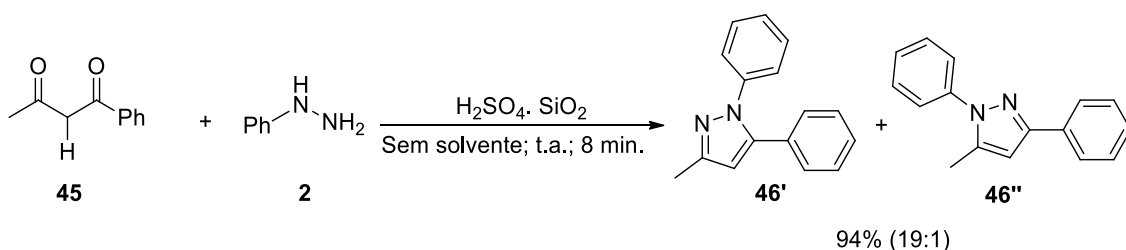
⁴⁴ Brown, E. G. *Ring Nitrogen and Key Biomolecules: The Biochemistry of N-Heterocycles*, 1 ed. Pg. 65, 1998.

2.4. Metodologias para a síntese de pirazóis

Em 2009, Chen e col.^{5a} relataram a síntese de pirazóis, reagindo compostos 1,3-dicarbonílicos **45** com hidrazinas **2**. A reação procedeu-se utilizando condições ácidas, em meio livre de solvente, sob a temperatura ambiente, por um período de 8 minutos, obtendo-se rendimentos que variaram de 85 a 96% do produto **46** (Esquema 9). Este é um método bastante simples quando se usa como materiais de partida o composto 1,3-dicarbonílico simétrico. No entanto, quando se usa como materiais de partida compostos 1,3-dicarbonílicos assimétricos, pode-se obter uma mistura de regioisômeros. Desta forma, quando o composto 1,3-dicarbonílico assimétrico, o 1-fenil-1,3-butadionas **45** reagiu com a fenilhidrazina **2**, o produto foi obtido com rendimento de 94% e alta regioseletividade na razão de 19:1 dos isômeros **46'** e **46''**, respectivamente (Esquema 10).



Esquema 9



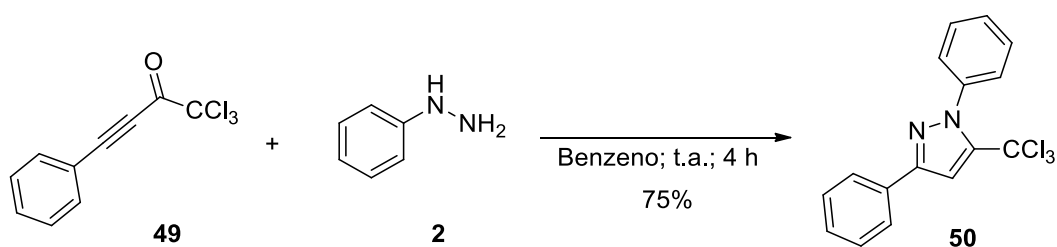
Esquema 10

Em 2013, Vaddula e col.^{5b} realizaram a condensação de hidrazinas **2** e hidrazidas **2'** com 1,3-dicetonas **47** para a preparação dos seus correspondentes pirazóis **48**. Este protocolo mostrou-se simples, verde e eficiente, sendo que o mesmo ocorreu na ausência de qualquer tipo de solvente ou catalisador, a reação foi realizada a uma temperatura de 120 °C, sob irradiação de micro-ondas, em um tempo reacional que variou apenas

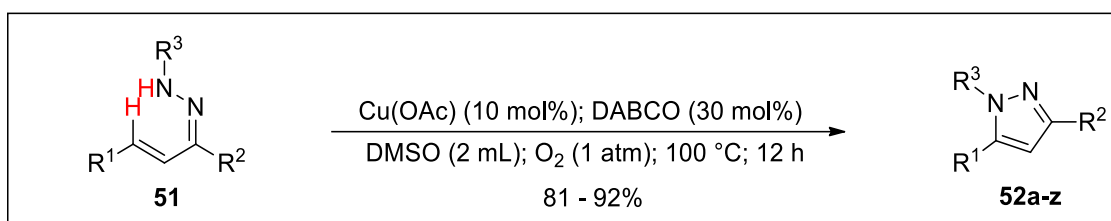
$$\begin{array}{c}
 \text{H} \\
 | \\
 \text{R}^1\text{-N-NH}_2 \\
 \mathbf{2}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{O} \quad \text{O} \\
 || \quad || \\
 \text{CH}_3\text{-C-CH(R}^2\text{)-C-CH}_3 \\
 \mathbf{47}
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{95 - 99\%}]{\text{MO; 120 }^\circ\text{C; 5-15 min}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}^1 \\
 | \\
 \text{N-N} \\
 | \quad | \\
 \text{C}=\text{C} \\
 | \quad | \\
 \text{CH}_3 \quad \text{R}^2 \\
 \mathbf{48}
 \end{array}$$

$\text{R}^1 = \text{Ar (2), ArCO (2')}$
 $\text{R}^2 = \text{H, Cl, Et}$

Outra metodologia utilizada para a síntese de pirazóis envolve a reação de adição 1,3-dipolar, através da reação de hidrazinas com um alquino. Esta reação é favorecida principalmente quando é utilizado um alquino que apresenta uma ligação tripla ativada, como por exemplo, a síntese de pirazol realizada por Martins e col. em 2004.^{6b} Partindo do alquino **49**, reagindo com a fenilidrazina **2** e utilizando o benzeno como solvente, a reação procedeu-se em temperatura ambiente, por 4 h, obtendo-se 75% de rendimento do produto **50** (Esquema 12).



Li e col.^{7c} reportaram a aminação oxidativa do C(sp²)-H catalisada por cobre, para a obtenção de uma série de pirazóis substituídos **52a-z** a partir do intermediário **51**. A reação foi realizada na presença de Cu(OAc) (10 mol%), DABCO (30 mol%) como aditivo, DMSO como solvente e oxigênio molecular como oxidante. A reação foi mantida em agitação por 12 h em uma temperatura de 100 °C. Esta transformação oxidativa aeróbica mediada pelo Cu (I) foi altamente eficiente para obtenção dos respectivos pirazóis com rendimentos na faixa de 81 a 92% (Esquema 13, Figura 7).



Esquema 13

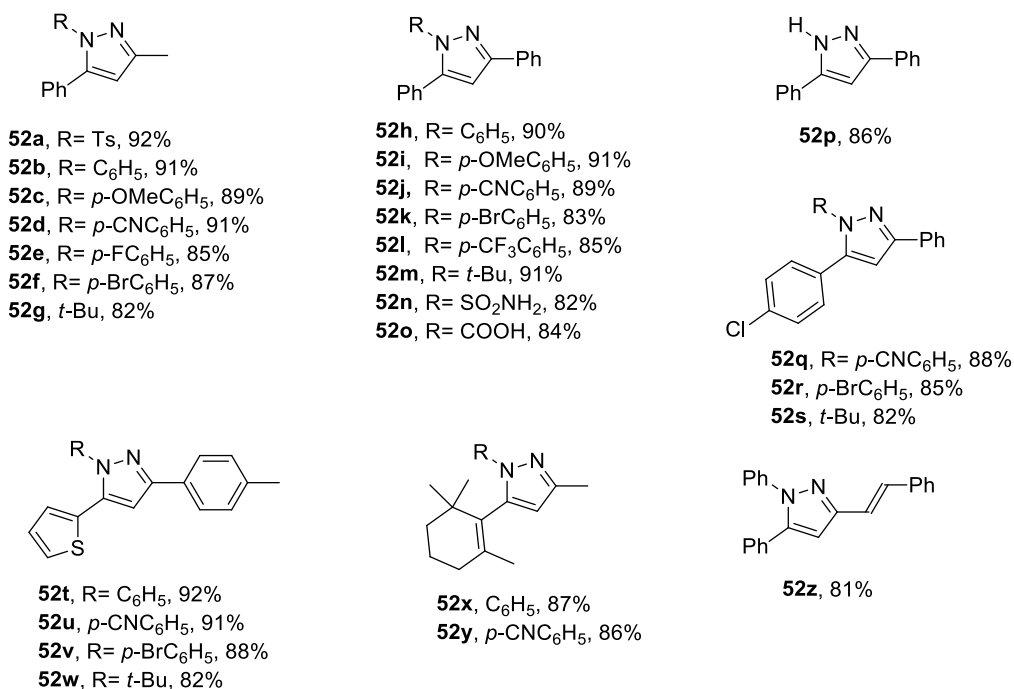
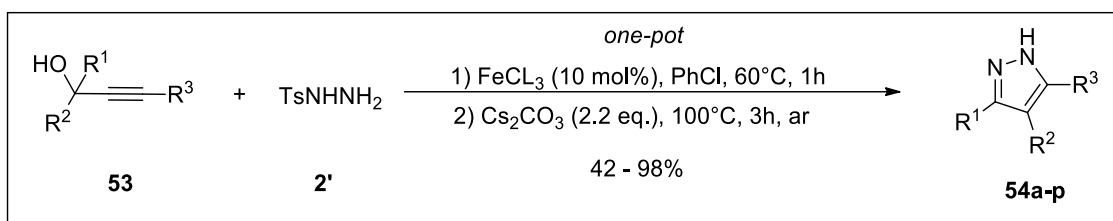


Figura 7: Exemplos sintetizados dos compostos **52a-z**.

Hao e col.⁴⁵ realizaram uma síntese *one-pot* dos pirazóis **54** a partir de álcoois propargílicos terciários **53** e hidrazidas **2'**. Nesta reação os pirazóis são formados através de uma sequência em cascata de quatro etapas, incluindo uma substituição do álcool propargílico catalisada pelo FeCl₃, rearranjo aza-Meyer-Schuster mediado pela 6 π -eletrociclização e uma reação [1,5]-sigmatrópica terminal. Nesta reação, os pirazóis foram produzidos com rendimentos que variaram entre 42 a 98% e com alta quimiosseletividade (Esquema 14, Figura 8).

⁴⁵ Hao, L.; Hong, J.; Zhu, Zhan, Z.; *J. Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5715.



Esquema 14

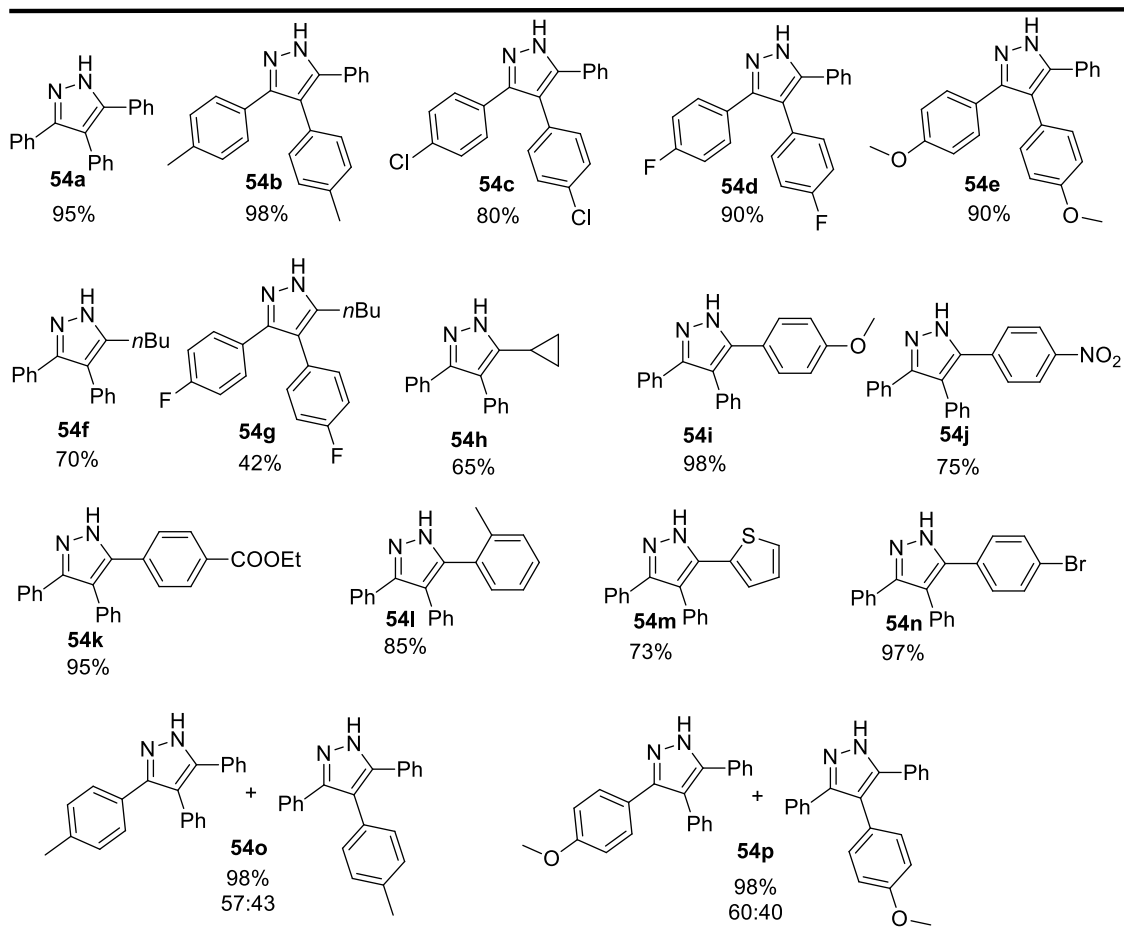
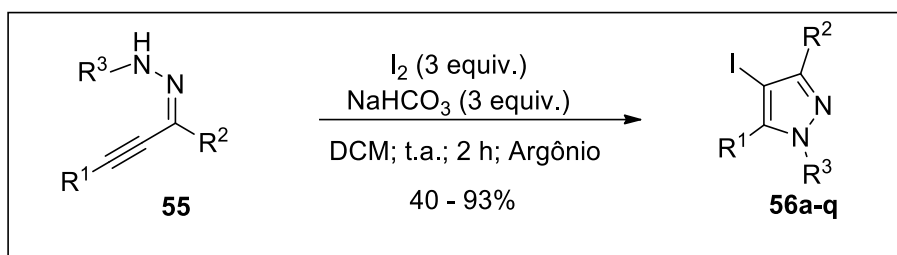


Figura 8: Exemplos sintetizados dos compostos **54a-p**.

Zora e col.^{6a} publicaram a síntese de pirazóis via ciclização eletrofílica de hidrazonas α,β -alquínicas **55** por meio do iodo molecular (3 equiv.), na presença do bicarbonato de sódio (3 equiv.), DCM como solvente e a temperatura ambiente. Desta forma, foram sintetizados uma ampla gama de 4-iodopirazóis substituídos **56a-q**. Além disso, esta metodologia apresentou boa tolerância na presença de grupos alifáticos, aromáticos com grupos retiradores e doadores de elétrons, onde foram obtidos rendimentos que variaram de 40 a 93% do produto **56a-q** (Esquema 15, Figura 9).



Esquema 15

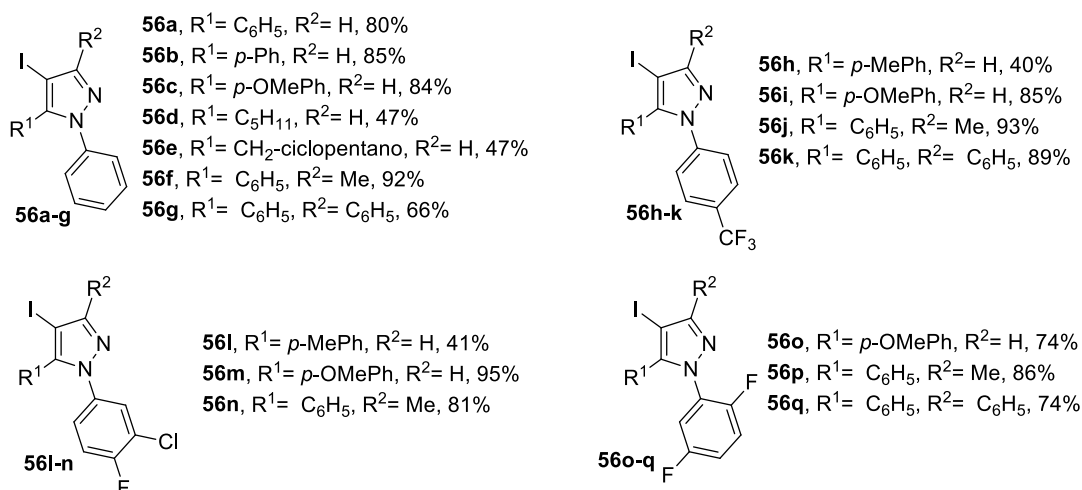
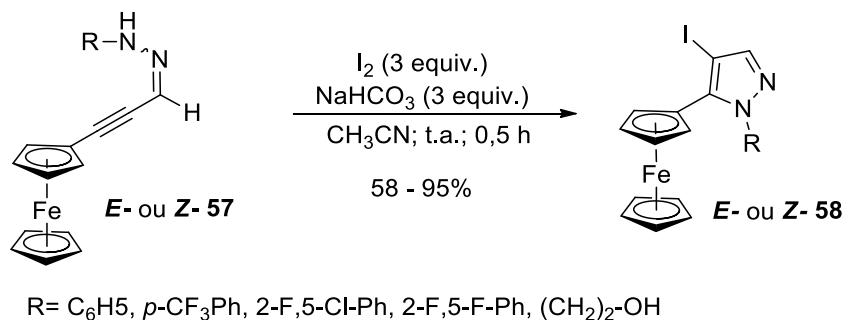


Figura 9: Exemplos sintetizados dos compostos **56a-q**.

Na sequência, os autores aplicaram a mesma metodologia para a ciclização eletrofílica de hidrazonas β -ferrocenil- α,β -alquinicos substituídas **57**. Esta reação foi realizada na presença de 3 equivalentes de I₂, 3 equivalentes de NaHCO₃ em CH₃CN como solvente e a temperatura ambiente. Em ambos os casos, os isômeros *E* e *Z* das hidrazonas β -ferrocenil substituídas **57** funcionaram bem nestas reações e forneceram os correspondentes pirazóis ferrocenil substituídos *E*- ou *Z*-**58** com rendimentos que variaram de 58 a 95% (Esquema 16).

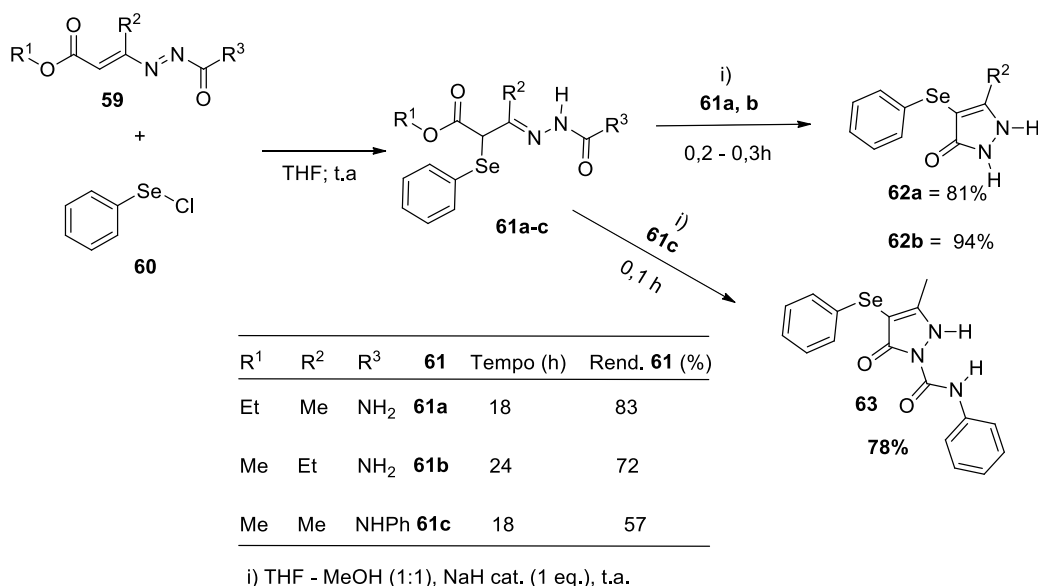


Esquema 16

2.5. Metodologias para a síntese de pirazóis funcionalizados com selênio.

Attanasi e col.⁴⁶ realizaram a síntese do 4-fenilselenopirazóis funcionalizados **62a-b** e **63**, que foram obtidos a partir da reação de intermediários hidrazônicos **61a-c**, sintetizados pela reação entre o 1,2-diazo-1,3-butadienos **59** com cloreto de fenilselenenila **60**, respectivamente. Para sintetizar o novo composto 4-fenilselenopirazol-3-onas, foi estudada a reação entre o 1,2-diazo-1,3-butadienos **59** e o cloreto de fenilselenenila **60**. A reação foi realizada em THF, e a temperatura ambiente, proporcionando o α -fenilseleno hidrazonas **61a-c** com rendimentos de 83, 72 e 57%, respectivamente (Esquema 17).

Na sequência, os intermediários hidrazônicos **61a-c** foram facilmente convertidos nos seus correspondentes 4-(fenilseleno)pirazol-3-onas **62a-b** e **63** com rendimentos de 81, 94 e 78%, respectivamente. Por meio da utilização de uma quantidade estequiométrica do hidreto de sódio em THF-MeOH (1:1) a temperatura ambiente. A anelação do anel pirazolona se deu devido ao ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio hidrazônico ao grupo éster, seguido da perda de uma molécula de álcool. A formação das 4-(fenilseleno)pirazol-3-onas não substituídas **62a-b**, ocorreu devido a clivagem promovida pelo o grupo aminocarbonílico ligado ao nitrogênio na posição 2 do anel pirazol.

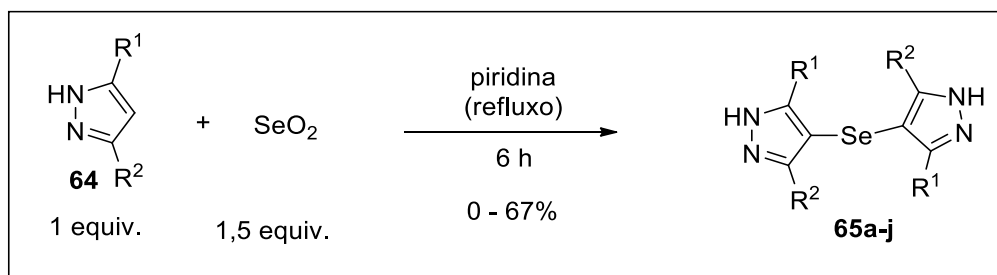


Esquema 17

⁴⁶ Attanasi, O. A.; Crescentini, L. D.; Mantellini, F.; Marini, F.; icolini, S.; Sternativo, S.; Tiecco, M. *Synlett*, **2009**, 7, 1118.

Outro exemplo de síntese de pirazóis funcionalizados com selênio foi publicado no ano de 2010 por Seredyuk e col.⁴⁷ Neste trabalho, foi realizada a síntese dos bis(1*H*-pirazol-4-il)seleneto **65**, que foram obtidos através da reação *one-pot* de 1*H*-pirazóis **64** com o dióxido de selênio. Nesse estudo, os autores misturaram o 1*H*-pirazóis **64** com SeO₂ na proporção (1:1,5). Esta razão entre os reagentes de partida com um excesso de SeO₂ mostrou-se crucial para a formação dos selenetos alvos. A reação foi mantida em agitação, utilizando biperidina em refluxo. Desta forma a reação levou aos produtos **65a-f** desejados, com rendimentos que variaram de 50 a 67% (Esquema 18, Figura 10).

A reação também apresentou algumas limitações, quando foi utilizado substratos substituídos com grupos volumosos, não favoreceu a formação dos bis(1*H*-pirazol-4-il)seleneto substituídos **65g-j**. Já quando a reação foi realizada utilizando como substrato o pirazol não-substituído, formou-se exclusivamente o sal selenônio tri-substituído, tris(1*H*-pirazol-4-il)selenônio **66** em 37% de rendimento.



Esquema 18

⁴⁷ Seredyuk, M.; Fritsky, I. O.; Krämer, R.; Kozlowski, H.; Haukka, M.; Gütllich, P. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 8772.

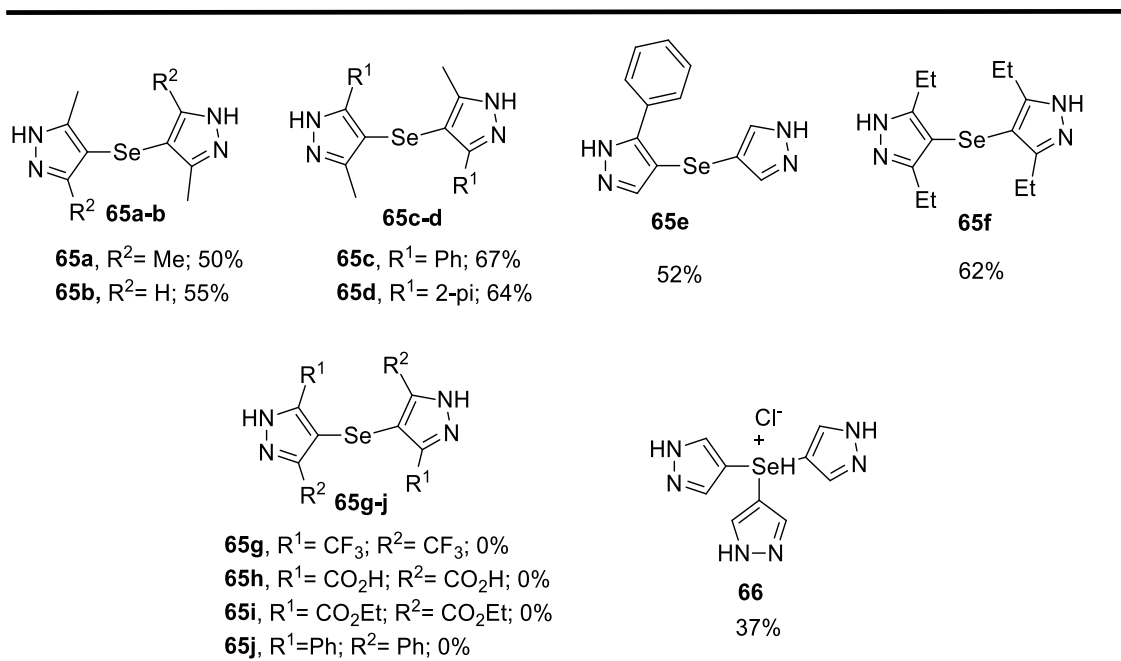


Figura 10: Exemplos sintetizados dos compostos **65a-j**.

Tendo em vista o que foi apresentado, é possível verificar que são encontradas poucas metodologias para a síntese de 4-fenilselenopirazóis. Portanto, é necessário o desenvolvimento de novos caminhos reacionais mais simples e eficientes para promover a obtenção destas moléculas. Sendo que os pirazóis constituem uma classe de compostos de muito interesse para a indústria farmacológica, pois muitos representantes possuem atividades biológicas.

2.6. Compostos heterocíclicos com anéis médios

Inicialmente, o termo “anéis médios” foi originado e aplicado para compostos alicíclicos possuindo anéis com tamanhos na faixa de 8 a 11 membros. Entretanto, com o passar do tempo esse termo também foi expandido para descrever sistemas heterocíclicos. Atualmente, a adição de compostos cíclicos contendo 7 a 12 membros também são geralmente incluídos.⁴⁸

⁴⁸ Sicher, J. *Prog. Stereochem.* **1962**, 3, 202.

No entanto, compostos contendo os anéis de tamanho médio são muito difíceis de serem preparados devido a razões de entalpia e entropia. Métodos diretos de ciclização são muitas vezes ineficazes por causa da entalpia (tensão crescente no estado de transição) e influências isotrópicas (probabilidade do encontro das extremidades da cadeia).⁴⁹ Por esses motivos, a obtenção de anéis médios nitrogenados ainda é um desafio em síntese orgânica.

2.6.1. Anéis de nove membros

São conhecidos um grande número de sistemas heterocíclicos contendo anéis de nove membros. Esses compostos geralmente são encontrados contendo um ou mais heteroátomos no anel, como por exemplo nitrogênio (1*H*-azonina **67**), oxigênio (oxonina **68**) e enxofre (tionina **69**) (Figura 11). A geometria desses compostos depende da natureza de seu heteroátomo. Desta forma, a Azonina apresenta uma estrutura aromática planar, enquanto a Oxonina apresenta uma estrutura poliênica não-planar distorcida, e a Tionina é parcialmente aromática.⁵⁰

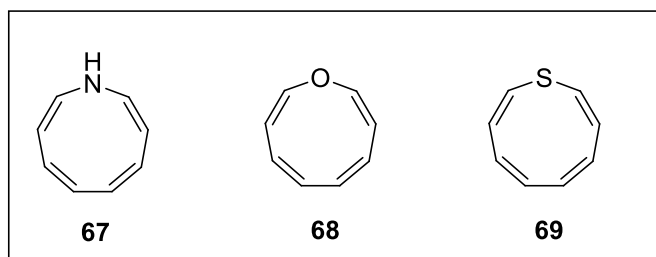


Figura 11: Estruturas da 1*H*-azonina, oxonina e tionina.

2.6.2. Azoninas

As azoninas constituem uma classe de compostos heterocíclicos nitrogenados caracterizada por apresentar um anel médio de nove membros em sua estrutura. Podendo ser encontradas contendo mais de um átomo de nitrogênio. Sendo assim, quando temos dois átomos de nitrogênio denominamos de diazonina **70**, três nitrogênios chamamos de triazonina **71**.

⁴⁹ Nubbemeyer, U. *Top. Curr. Chem.* **2001**, 216, 125

⁵⁰ Tymoshenko, D. O. 12.27 Nine-Membered Rings. AMRI, Elsevier Ltd. 2008, Albany, NY, USA, 1-65.

Também podemos encontrar as azoninas associadas a outros elementos químicos como oxigênio (oxazonina **72**) ou enxofre (tiadiazonina **73**), conforme representado na (Figura 12).⁵⁰

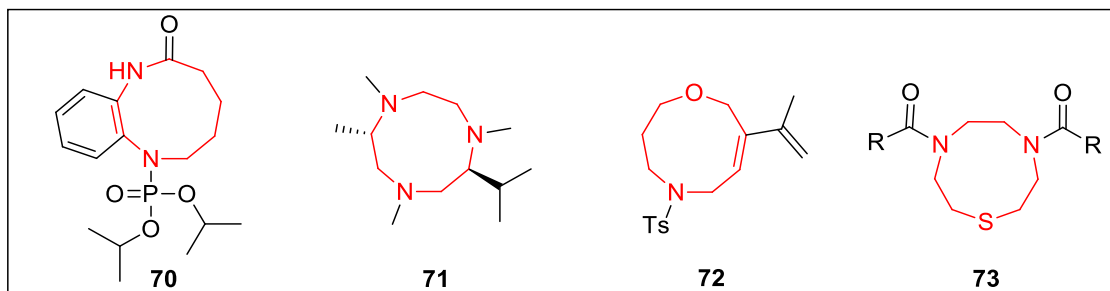


Figura 12: Tipos de azoninas.

2.6.3. Ocorrência natural e atividade biológica das azoninas.

Algumas destas moléculas, tais como benzoazoninas são frequentemente encontrados em produtos naturais e apresentam atividades biológicas conhecidas. Também são promissores candidatos a fármacos, como por exemplo a teleocidina. A teleocidina é um terpeno constituído por uma mistura de dois isômeros telocidina A **74** (A-1 e A-2) e quatro isômeros teleocidina B **75** (B-1, B-2, B-3 e B-4). Estas azoninas foram isoladas a partir da bact *Streptomyces mecliocidicus* e são potentes ativadores da proteína quinase C. Por outro lado, também são potentes promotores de tumores em pele de ratos (Figura 13).⁵¹

Outros análogos das benzoazoninas também apresentam atividades biológicas descritas na literatura, como a diazonina **76** que apresenta efeito antagonista do receptor de CCK₂. Esta proteína é um receptor da gastrina B, e apresenta uma alta afinidade para ambos os análogos de CCK dos sulfatados e não sulfatados e é encontrado principalmente no sistema nervoso central e no trato gastrointestinal.⁵² Temos também a triazonina **77** que mostrou ser uma

⁵¹ a) Muratake, H.; Okabe, K.; Natsume, M. *Tetrahedron* **1991**, 47, 8545.; b) Okabe, K.; Muratake, H.; Natsume, M.; *Tetrahedron* **1991**, 47, 8559.; c) Fugiki, H.; Suganuma, M.; Ninomiya, M.; Yoshizawa, S.; Yamashita, K.; Takayama, S.; Hitotsuyanagi, Y.; Sakay, S.; Shudo, K.; Sugimira, T. *Cancer Res.* **1988**, 48, 4211.

⁵² McDonald, I. M.; Dunstone, D. J.; Kalindjian, S. B.; Linney, I. D.; Caroline, M.; Low, R.; Pether, M. J.; Steel, I. M.; Tozer, M. J.; Vinter, J. G. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3518.

molécula altamente seletiva para o receptor CCK-A e CCK-B que é receptor antagonista da gastrina.⁵³

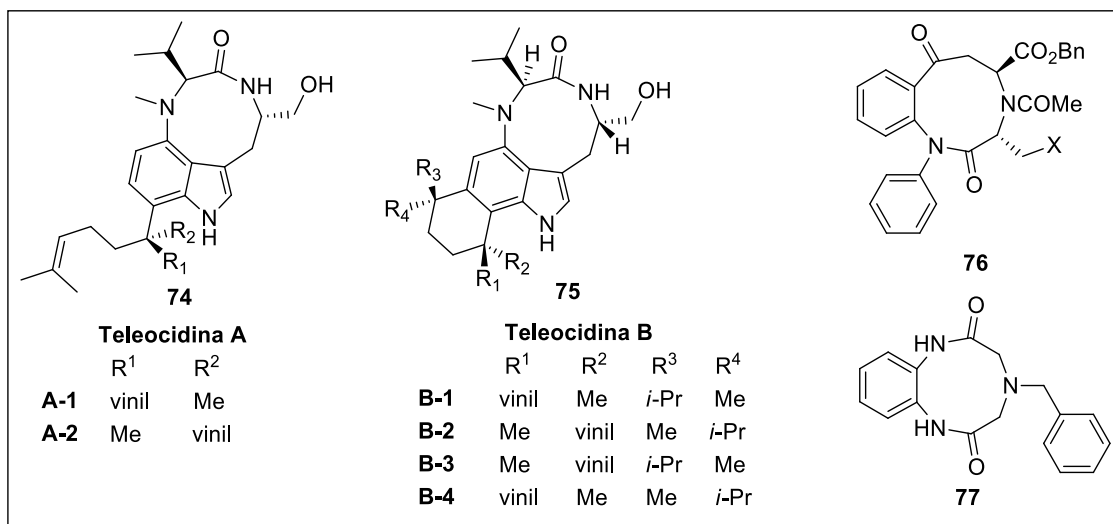


Figura 13: Algumas benzoazoninas que apresentam atividades biológicas.

2.7. Métodos de preparação das benzoazoninas

Apesar das benzoazoninas serem compostos de grande interesse sintético, o seu potencial ainda não foi totalmente explorado, visto que são descritas poucas metodologias para a preparação desses compostos. A seguir, serão descritos alguns métodos gerais para obtenção dessas moléculas tais como *N*-arilação intramolecular,⁵⁴ expansão de anéis,⁵⁵ reação de rearranjo Sommet-Hauser,⁵⁶ hidroarilação intramolecular⁵⁷ e rearranjo de Beckmann e Schmidt.⁵⁸

2.7.1. Rearranjo Sommet-Hauser

Kitano e col.⁵⁶ descreveram a síntese de diazoninas através do rearranjo Sommet-Hauser, reagindo **78** com fluoreto de cézio em DMF e a temperatura ambiente, gerando uma mistura dos produtos **79**, **80** e **81**. No entanto, quando a reação foi realizada na presença de DBU como aditivo foi

⁵³ Escherich, A.; Escrieut, C.; Fourmy, D.; Moroder, L. *J. Peptide Sci.* **1999**, 5, 155.

⁵⁴ a) Yang, T.; Lin, C.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4781.; b) Panagopoulos, A. M.; Zeller, M.; Becker, D. P. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7887.

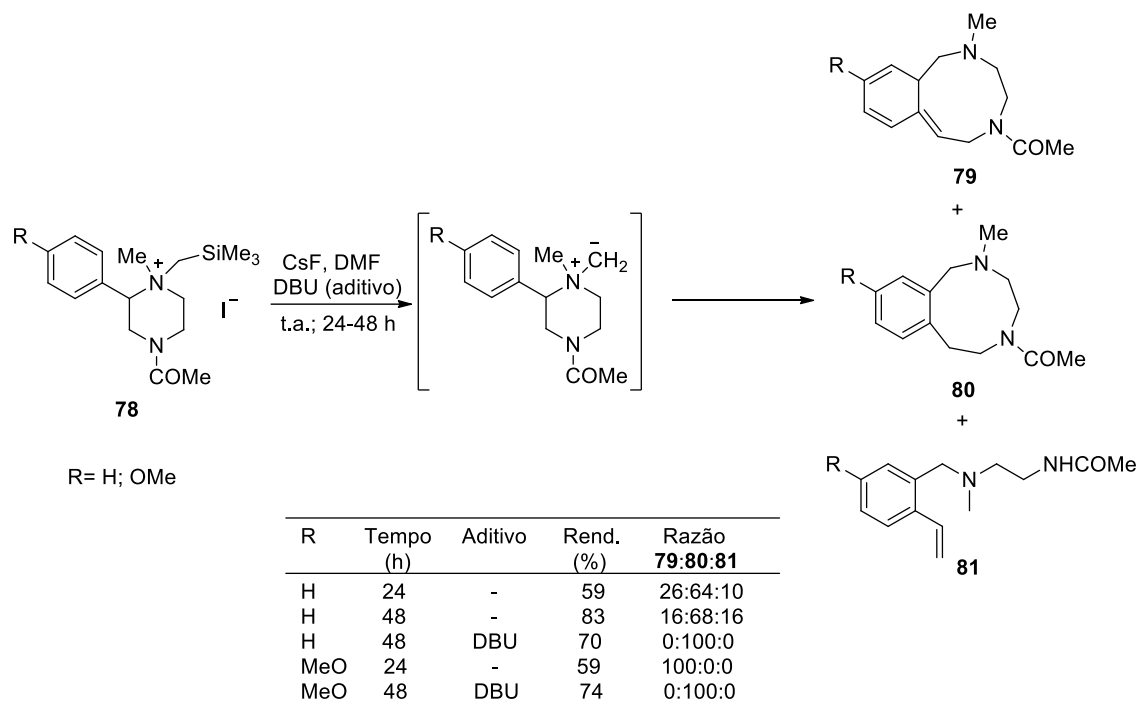
⁵⁵ Klapars, A.; Parris, S.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3529.

⁵⁶ Kitano, T.; Shirai, N.; Motoi, M.; Sato, Y. *J. Chem. Soc.* **1992**, 1, 2851.

⁵⁷ Li, Z.; Kumar, A.; Vachhani, D. D.; Sharma, S. K.; Parmar, V.; Van der Eycken, E. V.; S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2084.

⁵⁸ Elliott, I. W.; Sloan, M. J.; Tate, E. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 8063.

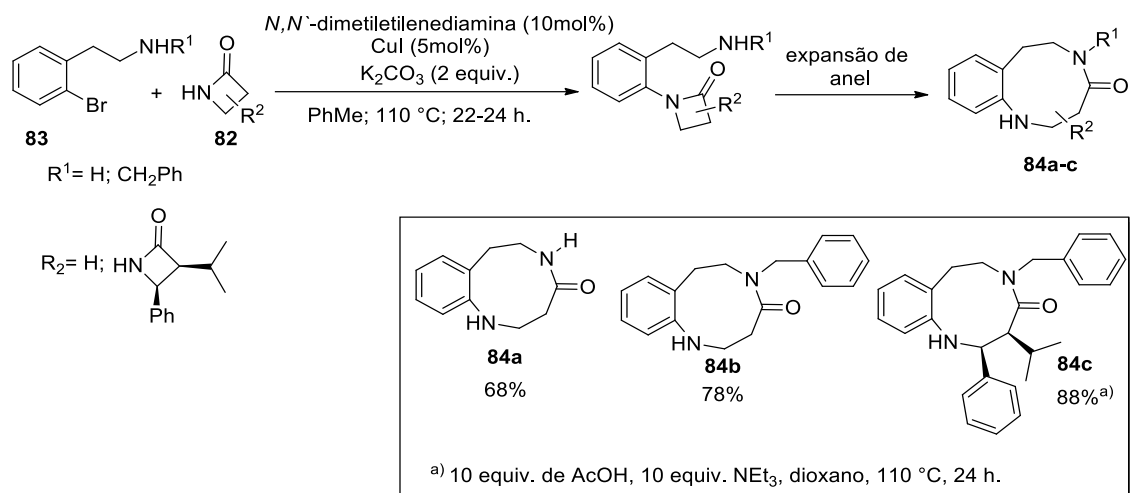
obtido exclusivamente a benzodiazonina **80** em bons rendimentos de 70 e 74% (Esquema 19).



Esquema 19

2.7.2. Expansão de anéis

Klapars e col.⁵⁵ publicaram um método simples para a preparação de compostos heterocíclicos nitrogenados contendo anéis médios de 9 membros. Este processo emprega o acoplamento C-N catalisado por cobre de β -lactamas **82** com um brometo de arila **83**, seguido de uma etapa de expansão de anel pelo ataque intramolecular do grupo amino. Desta forma, as benzodiazoninas **84a-c** foram obtidas em bons rendimentos, 68 a 88% (Esquema 20).

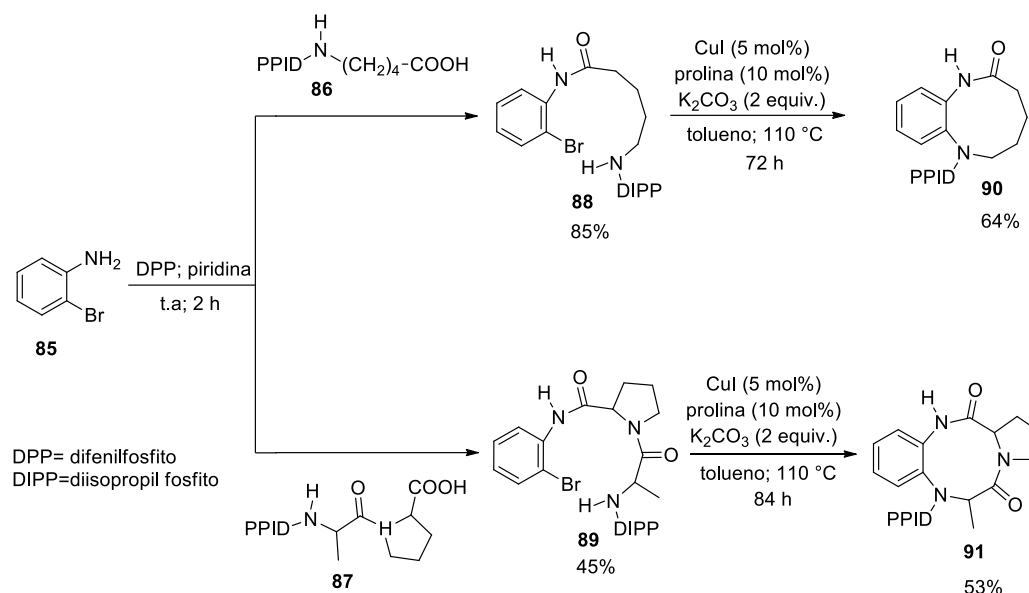


Esquema 20

2.7.3. *N*-arilação intramolecular

Yang e col.^{54a} desenvolveram um método eficiente para a preparação de diazoninas via *N*-arilação intramolecular de fosforamidatos catalisados por cobre, reagindo 2-bromoanilina **85** com o ácido *N*-diisopropilfosfoamino **86** ou com o peptídeo **87**. A mistura reacional foi dissolvida em piridina usada como solvente e 2 equivalentes de difenilfosfito (DPP), a reação foi deixada a temperatura ambiente por 2 h, obtendo-se os intermediários **88** e **89** com rendimentos de 85 e 45%, respectivamente.

Em seguida foi realizada a ciclização intramolecular de **88** e **89** em tolueno, sob catálise de CuI , e usando prolina como ligante a 110°C . Nessas condições os produtos **90** e **91** foram obtidos com rendimentos de 64 e 53%, respectivamente (Esquema 21).



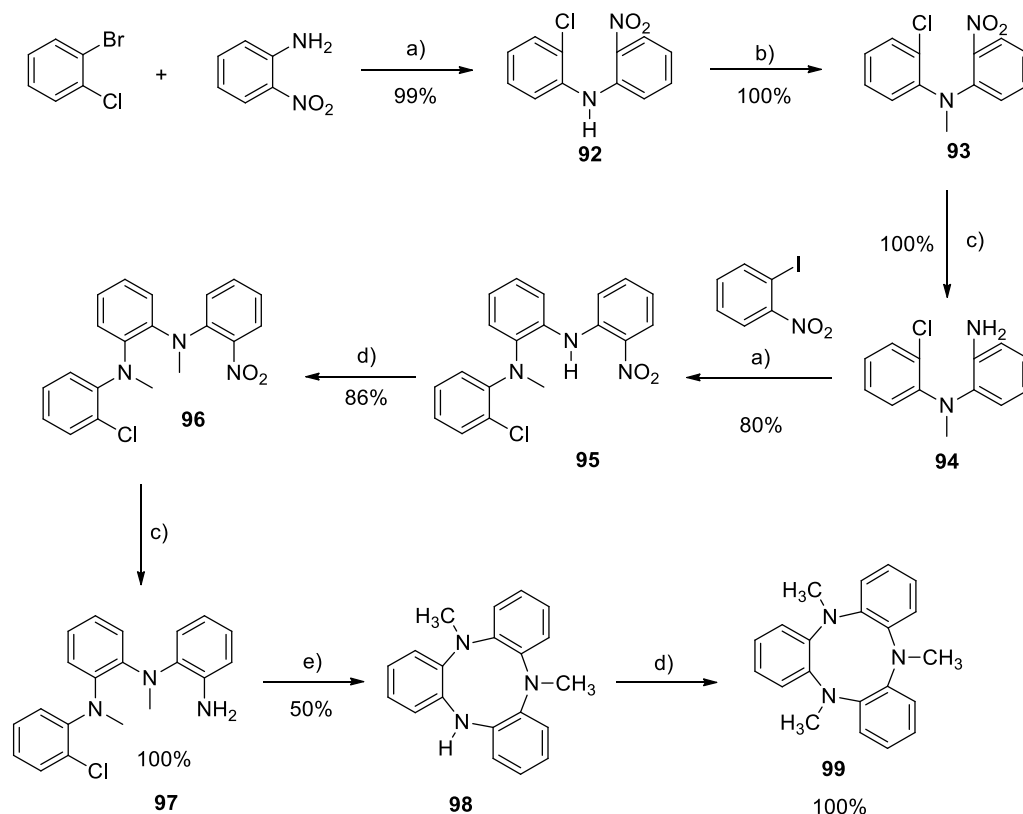
Esquema 21

Em 2010, Panagopoulos e col.^{54b} realizaram a síntese sequencial do *N,N',N''*-trimetiltribenzo-1,4,7-triazaciclononatrieno utilizando paládio como catalisador para a reação de *N*-arilação Buchwald-Hartwig, levando ao composto de nove membros desejado, o triazaociclofano **99**, com rendimento global de 35%. Neste trabalho, autores realizaram uma síntese sequencial linear, iniciando com uma proteção do nitrogênio da anilina para evitar a formação de anel de 6 membros. Nesta etapa, foi realizada uma reação modificada de *N*-arilação Buchwald-Hartwig empregando 1,2-bromoclorobenzeno e *o*-nitroanilina, originando o 2-cloro-*N*-(2-nitrofenil)benzenamina **92** com 99% de rendimento (Esquema 22).

Em seguida foi realizada a proteção da amina pela metilação, utilizando KOH, acetona em refluxo e Me₂SO₄, levando a formação quantitativa do composto *N*-metildifenilamina **93** sem a necessidade de purificação adicional. Na próxima etapa o composto **93** foi facilmente reduzido utilizando CuCl e KBH₄ em MeOH e temperatura ambiente. Nessas condições foi obtido o composto **94** com rendimento quantitativo, novamente sem qualquer purificação adicional. Na sequência a anilina **94** reagiu com iodonitrobenzeno usando as condições de Buchwald-Hartwig previamente estabelecidos para produzir triarilamina **95** em 80% de rendimento.

Posteriormente, o composto **95** foi submetido a uma metilação usando KH e MeI, seguido pela etapa de redução do grupo nitro com CuCl e KBH₄ para

se obter os produtos **96** e **97**, respectivamente. A triarilanilina foi ciclizada com sucesso para gerar o ciclofanos **98** de 9 membros através da utilização da reação de acoplamento Buchwald-Hartwig em um reator de micro-ondas. O *N,N'*-dimetiltriazaortociclofano **98** foi obtido com 50% de rendimento. Finalmente o terceiro nitrogênio não-substituído foi metilado empregando KH e MeI para dar o *N,N',N''*-trimetiltriazaortociclofano **99** com rendimento quantitativo, novamente sem a necessidade de purificação adicional.



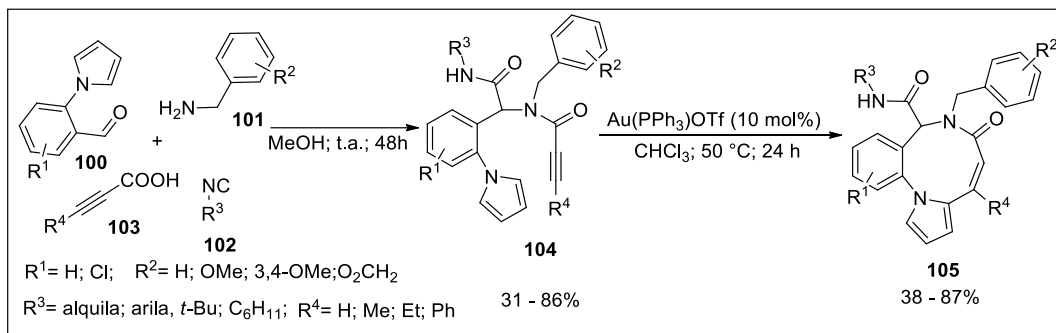
Esquema 22

2.7.4. Hidroarilação intramolecular

Em 2014, Li e col.,⁵⁷ estudaram uma abordagem altamente eficiente para a construção regioseletiva de uma série de diazoninonas **105**, empregando primeiramente uma reação sequencial de Ugi, seguida da reação de hidroarilação intramolecular catalisada por ouro. Desta forma, para promover a reação de Ugi reagiu-se os quatro componentes **100**, **101**, **102** e **103**, utilizando metanol como solvente e mantendo-se a temperatura ambiente

por um período de tempo de 48 h. Os correspondentes adultos de Ugi **104**, com rendimentos na faixa de 31 a 82%.

Em seguida, os adultos de Ugi foram submetidos as condições para a reação de hidroarilação intramolecular usando Au(PPh₃)OTf (10 mol%) como catalisador e CHCl₃ como solvente. Esta reação ocorreu a 50 °C por um período de 24 h, obtendo-se as diazoninonas **105** com rendimentos que variaram de 38 a 87% (Esquema 23, Figura 14).



Esquema 23

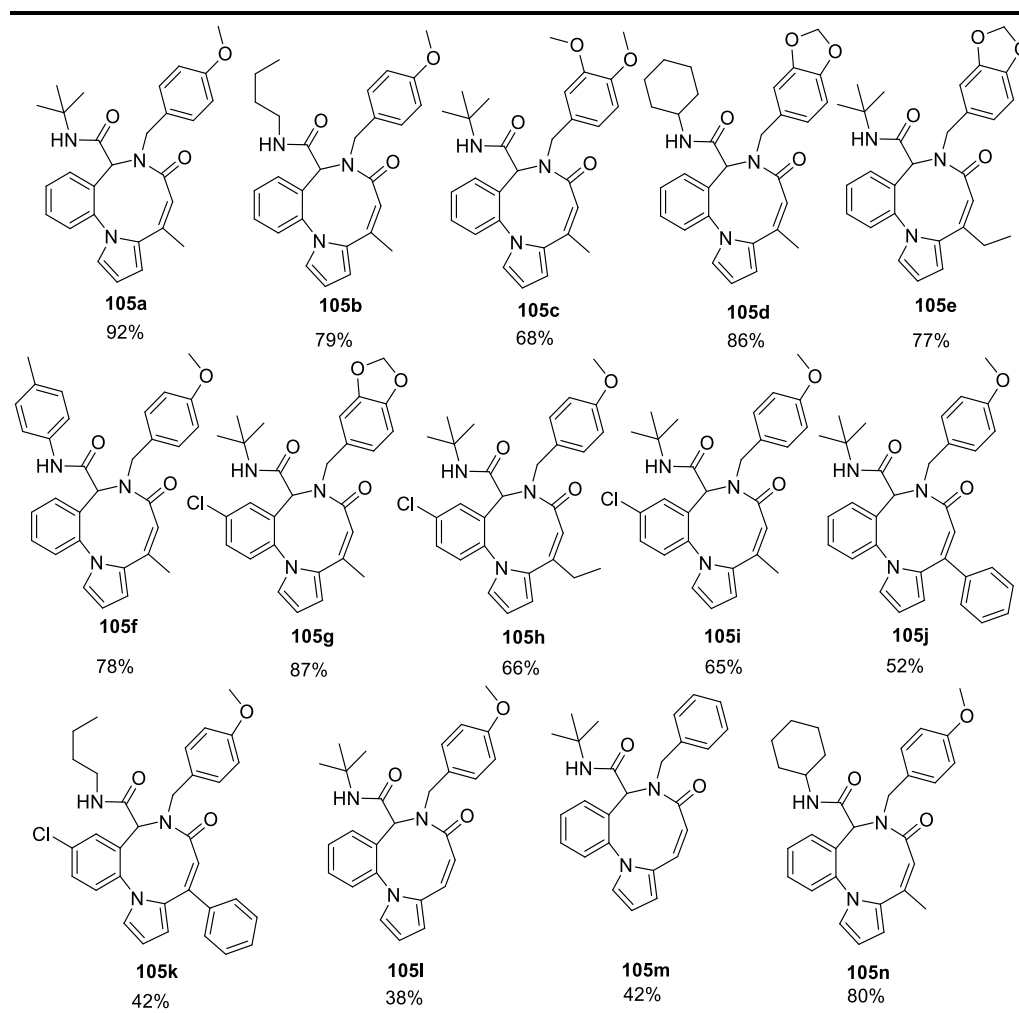
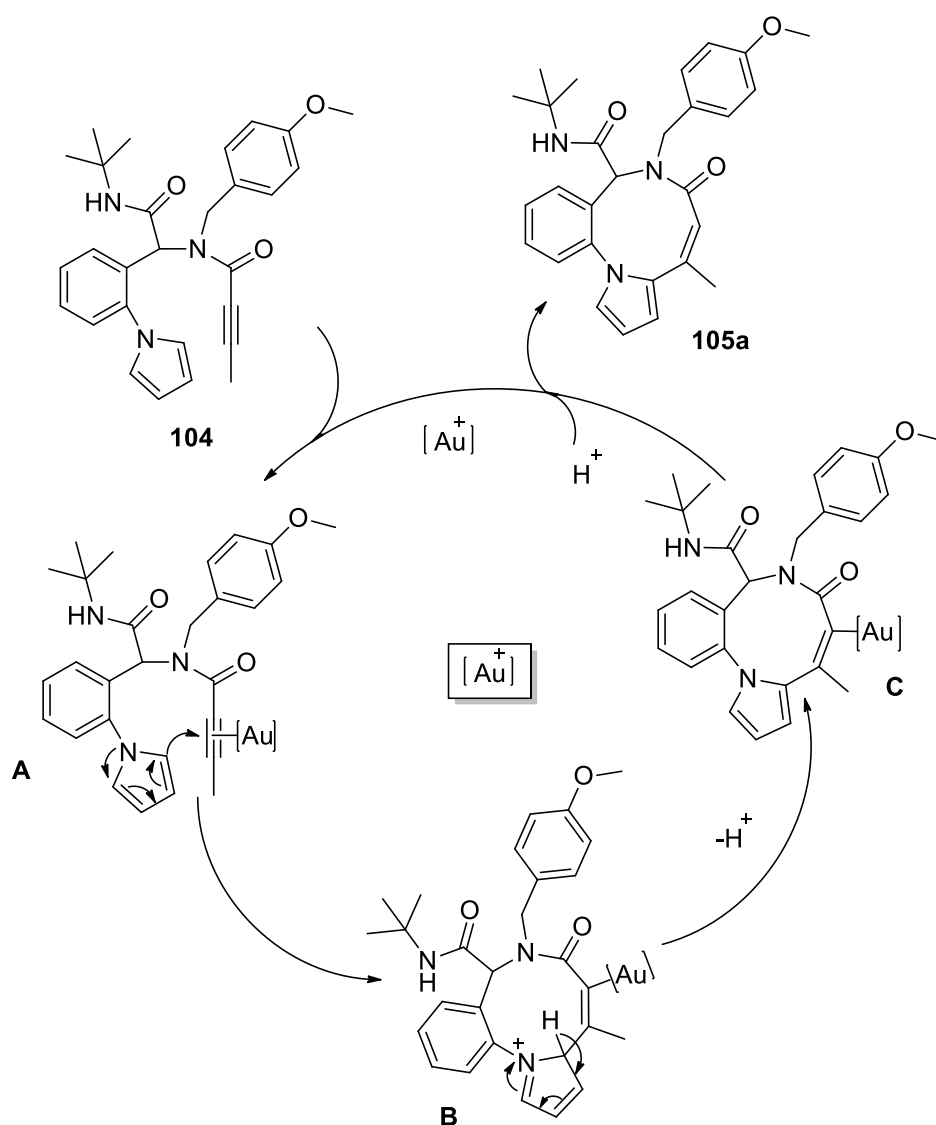


Figura 14: Exemplos sintetizados dos compostos **105a-n**.

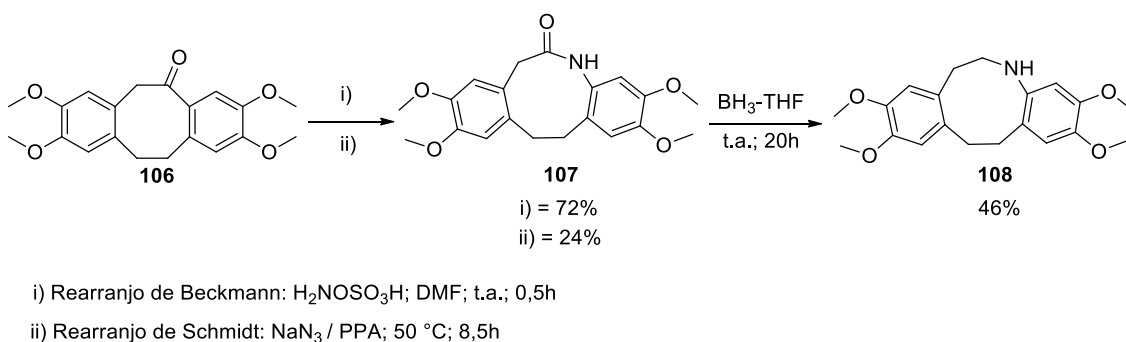
Um mecanismo plausível para a reação onde o ouro (I) catalisa a reação regioseletiva de hidroarilação intramolecular é descrito no Esquema 24. Primeiramente, ocorre a coordenação do ouro catiônico com o alcino adulto de Ugi **104**, gerando o intermediário **A**. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico no alcino ativado a partir da posição C-2 do pirrol, gerando o anel de nove membros intermediário **B**. Após a etapa de desprotonação há a formação do intermediário **C**. Finalmente ocorre a protonação gerando o produto **105a**.



Esquema 24

2.7.5. Rearranjo de Beckmann e Schmidt

Elliott e col.,⁵⁸ realizaram a transformação da cetona **106** através do rearranjo *one-pot* de Beckmann ou Schmidt, proporcionando a azonina **107** (Esquema 25). O rearranjo de Beckmann foi realizado através da transformação da cetona **106** utilizando o ácido hidroxilamina-*o*-sulfônico, DMF como solvente, temperatura ambiente por 0,5h, obtendo-se a lactama e/ou azonina **107** com rendimento de 72%. A azonina **107** também foi obtida utilizando o rearranjo de Schmidt através da transformação da cetona **106** na presença de azida sódica e PPA, a 50 °C e por 8,5h, obtendo-se a lactama e/ou azonina **107** com rendimento de 24%. Na sequência foi realizada a redução de **98** usando BH₃-THF sob temperatura ambiente por um período de 20 h de reação, obtendo-se **108** com rendimento de 46%.



Esquema 25

2.8. Reação de acoplamento de Ullmann

As bases da química moderna para reações mediada por cobre, dar-se pelos os trabalhos desenvolvidos por Fritz Ullmann e Irma Goldberg. Sendo que foi somente em 1901 que Ullmann relatou a primeira reação de acoplamento mediada por cobre.⁵⁹

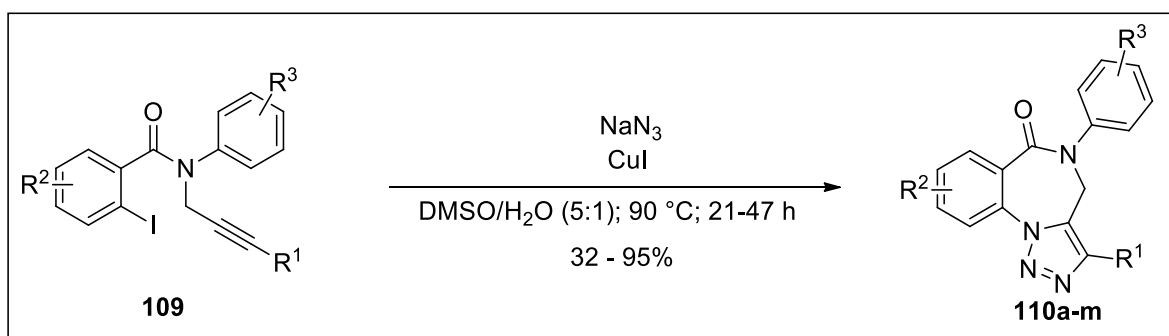
Desde então, reações de acoplamento do tipo Ullmann catalisadas por cobre, tem apresentado grande importância em síntese orgânica. São consideradas um dos métodos mais eficientes para a construção de cadeias

⁵⁹ Lin, H.; Sun, D. *Org. Prep. Proced. Intet.* **2013**, 45, 341.

carbono-heteroátomo, e têm sido muito estudadas no meio acadêmico e amplamente aplicada na indústria.⁶⁰

Reações de acoplamento do tipo Ullmann catalisadas por cobre, apresentam algumas limitações, como por exemplo, a necessidade de altas temperaturas (normalmente acima de 150 °C), necessidade de quantidades estequiométricas de cobre, uso de bases forte e longos tempos reacionais, o que têm limitado muito o alcance desta reação. Por outro lado, essas metodologias catalisadas por cobre também apresentam algumas vantagens tais como baixo custo e toxicidade, e alta tolerância a grupos funcionais.⁶¹ A seguir descreveremos alguns dos principais métodos descritos na literatura envolvendo o a reação de acoplamento do tipo Ullmann.

Em 2015, Chen e col.⁶² desenvolveram uma metodologia eficiente para a síntese das [1,2,3]triazolo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-6(5*H*)-onas **110**. A reação foi promovida reagindo as 2-iodobenzamidas, contendo um grupo propargílico **109** com azida sódica, CuI (10 mol%) como catalisador, uma mistura de DMSO/H₂O (5:1) como solvente, temperatura de 90 °C e com tempo reacional que variou entre 21 a 47 h. Nessas condições, o produto **110** foi obtido com rendimentos que variaram de 32 a 95%, conforme demonstrado no Esquema 26, Figura 15.



Esquema 26

⁶⁰ Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem, Int.* **2003**, 42, 5400.; b) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054.; c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2337.

⁶¹ a) Ma, D.; Cai, Q. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41,1450.; b) Kaswan, P.; Pericherla, K.; Kumar, A. *Synlett*, **2013**, 24, 2751.

⁶² Chen, W.; Li, H.; Gu, X.; Zhu, Y. *Synlett*, **2015**, 26, 785.

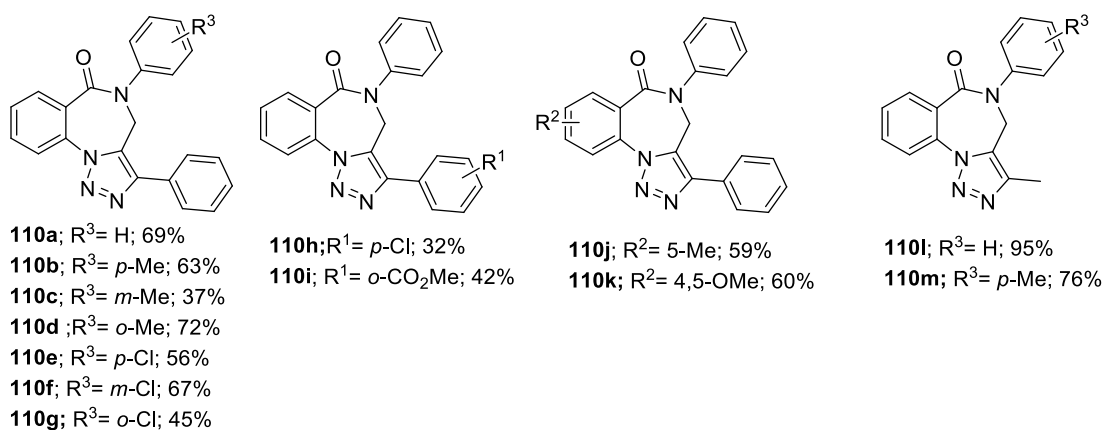
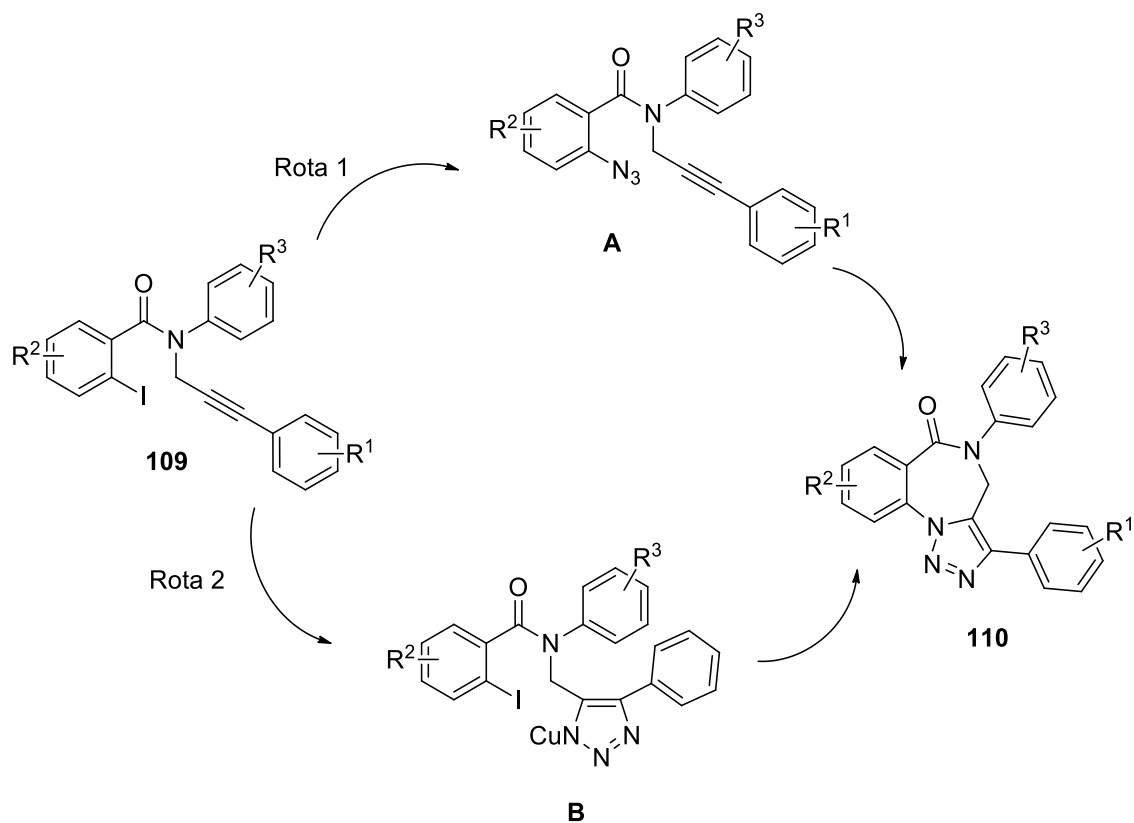


Figura 15: Exemplos sintetizados dos compostos **110a-m**.

No mesmo trabalho, os autores sugeriram uma proposta de mecanismo para a reação (Esquema 27), que poderia seguir duas rotas distintas (1 e 2) para a formação de **110**. A Rota 1 envolve uma reação de acoplamento tipo Ullmann catalisada por cobre, para a formação do intermediário **A**. Em seguida, ocorre a reação de ciclização intramolecular azida-alquino, produzindo o triazol fundido [1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-onas **110**.

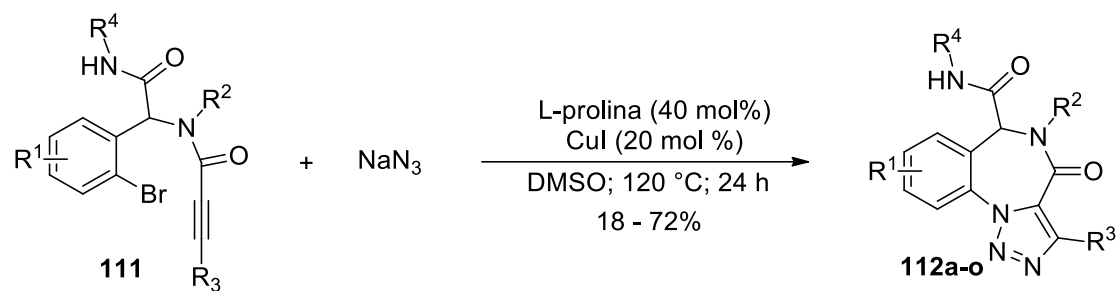
Por outro lado, a Rota 2 ocorre através da formação inicial do intermediário cobre-1,2,3-triazol **B**, seguido pelo acoplamento intramolecular tipo Ullmann, para finalmente obter o produto **110**.



Esquema 27

Um trabalho similar foi publicado por Vachhani e col.⁶³ onde desenvolveram uma metodologia para a síntese triazol[1,5-a][1,4]benzodiazepinonas **112** (Esquema 28, Figura 16). Reagindo as 2-bromoamidas contendo um grupo propargílico **111** com azida sódica, na presença de *L*-prolina (40 mol%) como ligante, CuI (20 mol%) como catalisador, DMSO como solvente, a 120 °C e por 24 h, os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 18 a 72%.

⁶³ Vachhani, D. D.; Kumar, A.; Modha, S. G.; Sharma, S. K.; Parmar, V. S.; Eycken, E. V. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1223.



Esquema 28

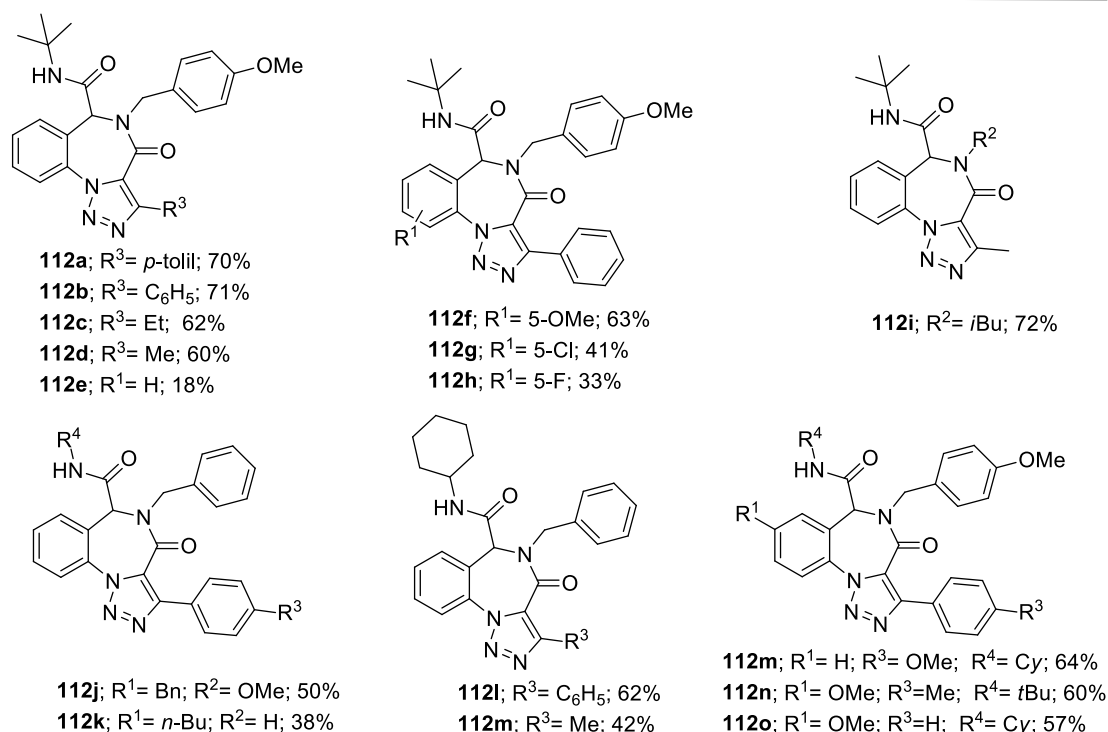
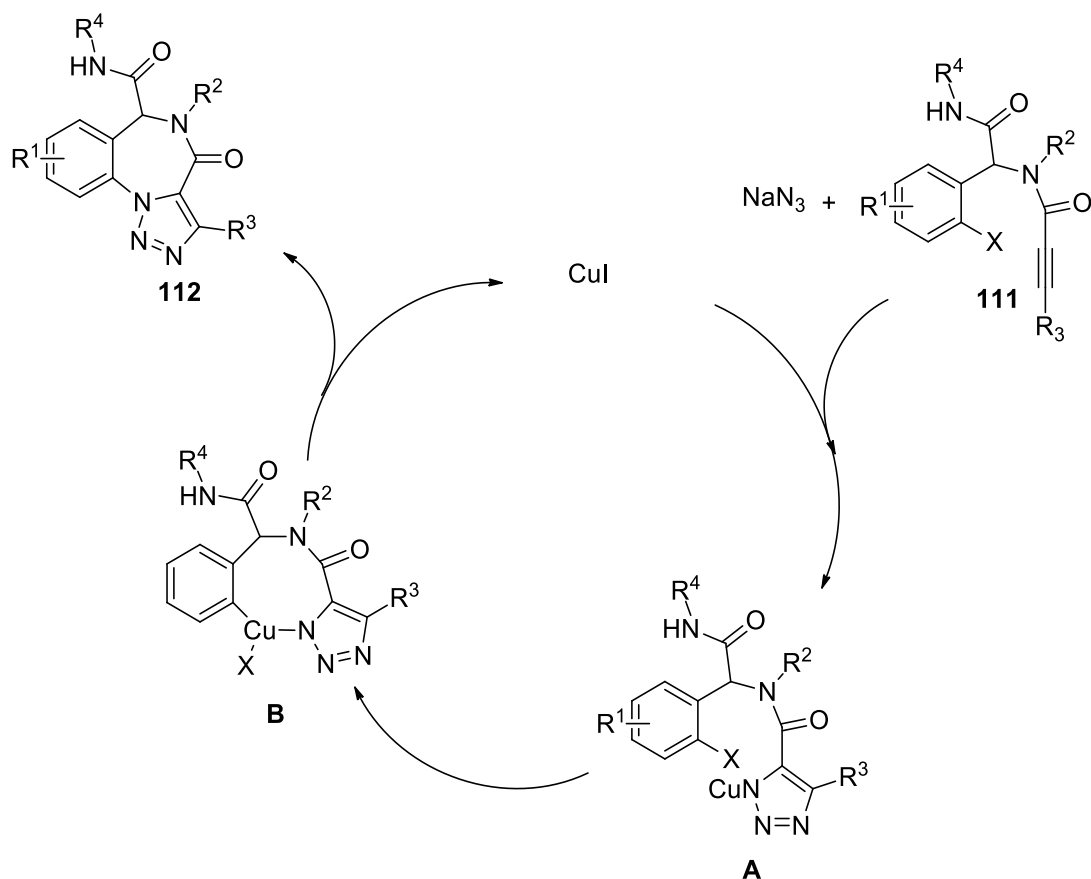


Figura 16: Exemplos sintetizados dos compostos **112a-o**.

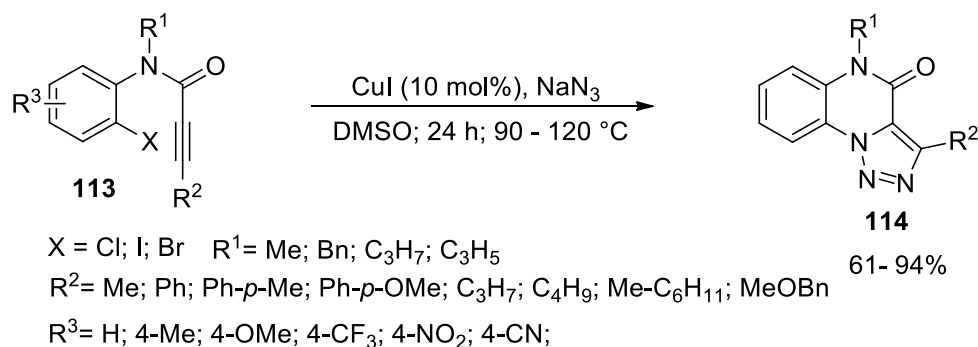
No mecanismo proposto para a reação (Esquema 29), ao reagir **111** com a azida sódica, a espécie Cu-N **A** é formada através da cicloadição [3 + 2] catalisada por cobre. Em seguida, o cobre se insere entre a cadeia do haleto de arila, gerando o intermediário **B**. Na sequência ocorre a eliminação redutiva do cobre, levando a formação do triazol[1,5-*a*][1,4]benzodiazepinonas **112**.



Esquema 29

Em 2012, Yan e col.⁶⁴ publicaram uma abordagem simples e eficiente para a síntese de [1,2,3] triazol[1,5-a]quinoxalina-4(5H)-onas **114** (Esquema 30). A metodologia é baseada numa reação entre 1-(2-haloaril)propiolamidas **113** com azida sódica, através da reação de ciclização [3 + 2] da azida-alquino e reação de acoplamento intramolecular C-N tipo Ullmann. A reação foi promovida utilizando CuI (10 mol%), DMSO como solvente, tempo reacional de 24 h, com temperatura de 90 a 120 °C. Obtendo-se rendimentos de 61 a 94%.

⁶⁴ Yan, J.; Zhou, F.; Qin, D.; Cai, T.; Ding, K.; Cai, Q. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1262.



Esquema 30

2.9. Solventes Verdes

Atualmente, quase todas as produções manufaturadas e indústrias dependem do uso extensivo de solventes, o que se reflete em mais de 15 bilhões de quilogramas de solventes orgânicos e halogenados produzidos anualmente em todo o mundo. Além disso, estes solventes utilizados nos processos, inevitavelmente acabam lixiviando para os ecossistemas. Esta enorme quantidade de solvente utilizada chamou o interesse da comunidade internacional na década de 1960, levando finalmente à Lei de Prevenção da Poluição do EUA em 1990, onde reformulou a política ambiental nacional sobre prevenção da formação de resíduos.⁶⁵

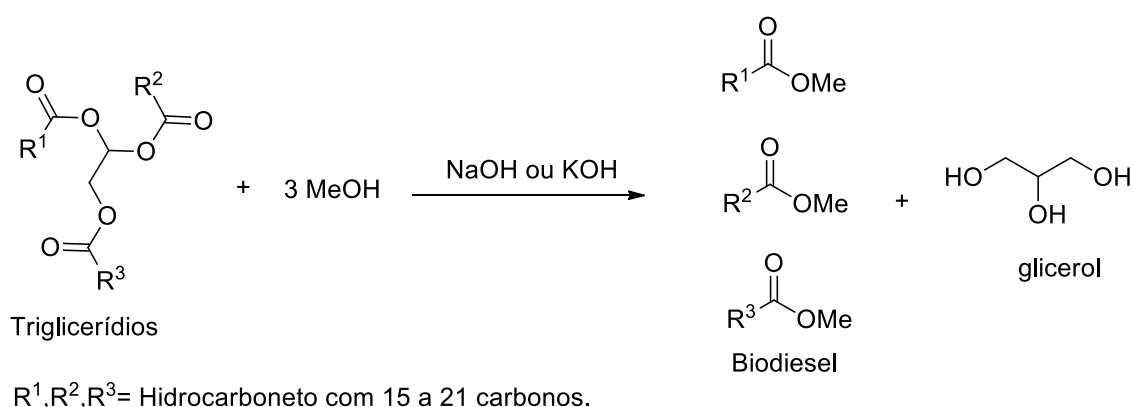
Desta forma, com a crescente preocupação com relação ao meio ambiente, cada vez mais os químicos estão empenhados em desenvolver novas metodologias visando o emprego de fontes alternativas em reações químicas. Sendo assim, a Química Verde surge como uma nova filosofia, onde a mesma visa sempre reduzir a poluição através da minimização ou eliminação de resíduos nocivos ao homem e ao ambiente. Baseado nisso, nos últimos anos tem-se aumentado consideravelmente a quantidade de publicações que utilizam solventes alternativos em reações de síntese orgânica convencional como, por exemplo, a água, glicerol, polietileno glicol (PEG) e líquidos iônicos (ILs).⁶⁶

⁶⁵ a) Shanab, K.; Neudorfer, C.; Schirmer, E.; Spreitze, H. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 1179.; b) DeSimone, J. M. *Science*, **2002**, 297, 799.

⁶⁶ a) Srivastava, V.; *Curr. Organocatal.* **2014**, *1*, 2.; b) Fortes, M. P.; Bassaco, M. M.; Kaufman, T. S.; Silveira, C. C.; *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 34519.; c) Shanab, K.; Neudorfer, C.; Schirmer, E.; Spreitze, H. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 1179.

Na maioria das reações orgânicas, a escolha do solvente a ser utilizado é uma etapa crucial para obter sucesso na reação, pois os solventes desempenham um papel importante, misturando os ingredientes, deixando o sistema homogêneo e permitindo que as interações moleculares sejam mais eficientes. Desta forma, as características desejadas de um novo solvente a ser escolhido depende principalmente de seu impacto ambiental, facilidade com que ele pode ser reciclado, baixa pressão de vapor, não inflamabilidade, elevada polaridade para solubilização, alta disponibilidade e sua biodegradabilidade.⁶⁷ Baseado nisso, o uso do glicerol como solvente em reações de síntese orgânica tem sido destaque em vários trabalhos publicados recentemente.⁶⁸

O glicerol (1,2,3-propanotriol) é um composto orgânico geralmente obtido como co-produto da produção do biodiesel. De modo geral, no processo de produção do biodiesel, para cada 3 mols de biodiesel formado, 1 mol de glicerol é gerado (Esquema 31). Por outro lado, 10% em peso total da produção no processo de transesterificação é de glicerol. De acordo com o aumento mundial na produção de biodiesel, estima-se que mais de 1,54 milhões de toneladas de glicerol será produzido em 2015. Esta enorme quantidade de biodiesel produzido em todo o mundo de certa forma afeta diretamente no preço de mercado do glicerol.⁶⁹



Esquema 31

⁶⁷ a) Nelson, W. M., *Green Solvents for Chemistry: Perspectives and Practice*; Ed.; Oxford University Press: Oxford, 2003.; b) Kumar, R.; Chaudhary, P.; Nimesh, S. e Chandra, R. *Green Chem.* **2006**, *8*, 356.

⁶⁸ a) Nemati, F.; Hosseini, M. M.; Kiani, H. *J. Saudi Chem. Soc.* **2013**.; b) Thurow, S.; Penteado, F.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Lenardão, E. J. *Green Chem.*, **2014**, *16*, 3854.; c) Vidal, C.; García-Álvarez, J.; *Green Chem.*, **2014**, *16*, 3515.

⁶⁹ Talebian-Kiakalaieh, A.; Amin, N. A. S.; Hezaveh, H. *Renew. Sust. Energ. Rev.* **2014**, *40*, 28.

Em sua forma pura, o glicerol apresenta como características típicas um sabor doce, límpido, incolor. É um líquido inodoro e viscoso. Além disso, o glicerol é um solvente polar prótico, apresentando características intermediárias entre as da água e de um líquido iônico. O glicerol é altamente solúvel em água e álcoois de cadeia curta, moderadamente solúvel em muitos solventes orgânicos comuns como acetato de etila, diclorometano, éter dietílico, é insolúvel em hidrocarbonetos. Em baixas temperaturas (<17,8 °C) formam cristais de glicerol. Sua densidade específica é de 1,26 g/mL e o seu peso molecular é 92,09 g/mol.²⁰

Além disso, o glicerol também apresenta outras propriedades físico-químicas interessantes como baixa toxicidade, não-irritante, é biodegradável e reciclável, altamente estável sob condições típicas de armazenamento e compatível com muitos outros produtos químicos. Estas qualidades lhe permitem ser utilizado na indústria como um umectante, agente plastificante, emoliente, agente espessante, lubrificante, adoçante, anticongelante, etc. Desta forma, ele também é usado como um ingrediente ou auxiliar no processamento de cosméticos, produtos de higiene pessoal, medicamentos e alimentos. Somado a isso, derivados do glicerol, tais como ésteres de glicerol são usados extensivamente em muitas indústrias.⁷⁰

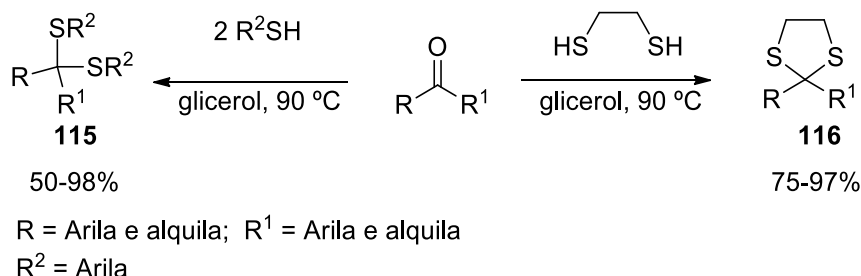
2.9.1. Uso de glicerol como solvente em síntese orgânica

O uso do glicerol em síntese orgânica, tem sido tema de muitos trabalhos desenvolvidos em nosso laboratório. O uso do glicerol como solvente em reação de síntese orgânica mostrou-se extremamente eficiente e viável para a síntese de diversos compostos de interesse. Somado a isso, o glicerol mostrou-se uma ótima alternativa na substituição à utilização extensiva de solventes orgânicos voláteis. A seguir, será relatado alguns desses trabalhos desenvolvido no nosso grupo de pesquisa que utilizam o glicerol como solvente.

Em 2010, foi descrito pelo nosso grupo de pesquisa as reações de proteção de compostos carbonílicos com tióis **115** ou ditióis **116** utilizando

⁷⁰ (a) Wolfson, A.; Litvak, G.; Dlugy, C.; Shotland, Y.; Tavor, D. *Ind. Crop. Prod.* **2009**, 30, 78.; b) Ash, M., Ash, I. *Handbook of Preservatives*. Synapse Info. Resources, USA, 2004.

glicerol como solvente em meio livre de catalisador (Esquema 32).⁷¹ Este método se mostrou eficiente e limpo para a tioacetilação de aldeídos e cetonas, podendo ser aplicado a compostos carbonílicos alifáticos e aromáticos, onde os produtos foram obtidos em bons a excelentes rendimentos. Além disso, foi realizado o estudo de reutilização do glicerol, o qual pôde ser reutilizado por mais quatro reações obtendo rendimentos na faixa de 90 a 96%.

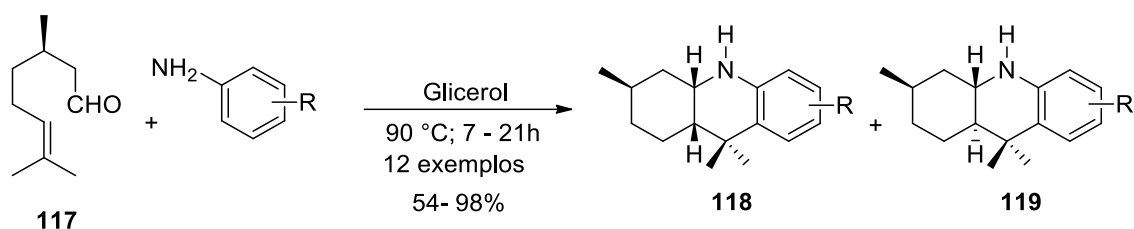


Esquema 32

Em 2011, nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia utilizando o glicerol como um solvente eficiente, seguro e reciclável para promover uma reação *one-pot* tipo Hetero-Diels-Alder (HDA) entre o (*R*)-citronelal **117** com arilaminas substituídas (Esquema 33).⁷² As reações foram realizadas em meio livre de catalisadores procedendo facilmente utilizando somente o glicerol a 90 °C, por um período de 7-21h. Nessas condições, foram obtidas as correspondentes octaidroacridinas (OHAS) **118** e **119** com rendimentos que variaram de 54 a 98%. Os produtos foram purificados, simplesmente através da decantação, após a remoção dos produtos. O glicerol foi diretamente reutilizado para outras reações HDA por mais quatro ciclos sem perda de sua atividade.

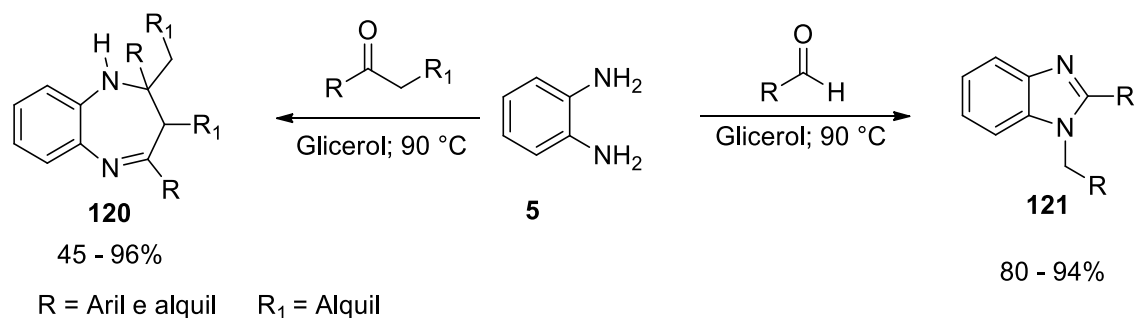
⁷¹ Perin, G.; Mello, L. G.; Radatz, C. S.; Savegnago, L.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4354.

⁷² Nascimento, J. E. R.; Barcellos, A. M.; Sachini, M.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Diego Alves, D.; Jacob, R. G.; Missau, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2571.



Esquema 33

No mesmo ano, nosso grupo de pesquisa publicou outra metodologia utilizando o glicerol como solvente em meio livre de catalisador para a obtenção das benzodiazepinas **120** e benzoimidazóis **121**.⁷³ Este mostrou ser um método simples e eficiente envolvendo a condensação do *o*-fenilenodiamino **5** com várias cetonas e aldeídos, levando as correspondentes benzodiazepinas e benzimidazóis substituídos com rendimentos que variaram entre 45 a 96%. Além disso, o glicerol pode ser reutilizado para outras reações de condensação em até quatro ciclos sem perder sua atividade (Esquema 34).



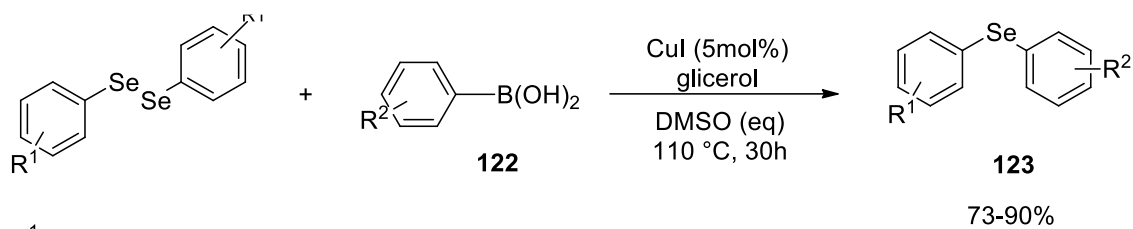
Esquema 34

O uso do glicerol como solvente verde, foi aplicado em outro trabalho que envolve reações de acoplamento cruzado de disselenetos de diarila com ácidos arilborônicos catalisada por cobre e utilizando DMSO como aditivo (Esquema 35).⁷⁴ A reação de acoplamento cruzado foi efetuada com disselenetos de diarila e ácidos arilborônicos **122** com grupos doadores e retiradores de elétrons, levando aos seus correspondentes selenetos de diarila **123** em rendimentos de 73 a 90%. Neste trabalho também foi realizado o estudo do

⁷³ Radatz, C. S.; Silva, R. B.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4132.

⁷⁴ Ricordi, V. G.; Freitas, C. S.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R.J.; Savegnago, L.; Alves, D. *Green Chem.* **2012**, 14, 1030.

reuso da mistura de glicerol e CuI e foi observado que a mistura apresentou uma alta eficácia mesmo depois de ser reutilizado por três vezes.



Esquema 35

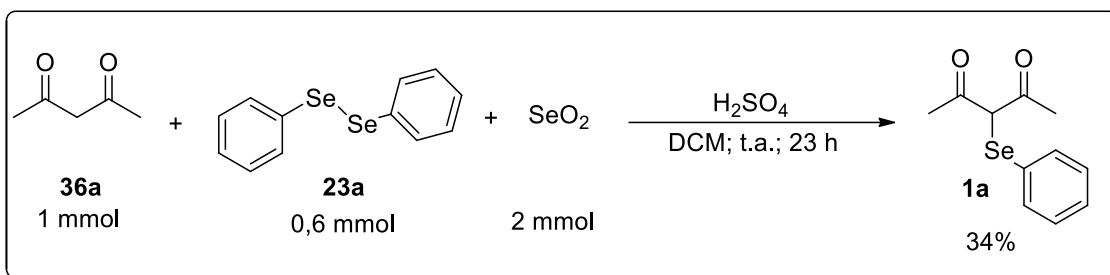
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Nesta parte do trabalho serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na síntese das α -fenilselenoacetoacetona, na síntese dos 4-fenilselenopirazóis e na síntese das triazol[1,3,6]-dibenzotriazoninas.

3.1. Otimização das condições reacionais para a síntese de α -fenilseleno- β -dicetonas.

Para a realização da síntese dos 4-fenilselenopirazóis, primeiramente foi necessário realizar a preparação das α -fenilseleno- β -dicetonas, utilizadas como materiais de partida.

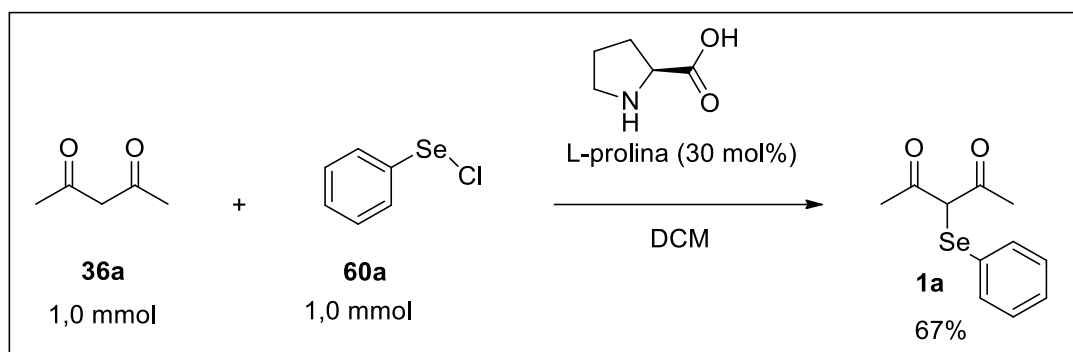
Para a síntese das α -fenilseleno- β -dicetonas foi utilizado como base o procedimento experimental publicado por Miyoshi e col.,^{38a} porém com algumas adaptações. Inicialmente, foram escolhidos como materiais de partida para a reação a 2,4-pentanodiona **36a** (1 mmol) e o disseleneto de difenila **23a** (0,6 mmol), utilizando dióxido de selênio (2 mmol) como agente oxidante, ácido sulfúrico (0,6 mmol) como catalisador e diclorometano como solvente (3 mL). Essa mistura reacional foi mantida sob agitação por 23 horas, a temperatura ambiente, obtendo-se somente 34% de rendimento do produto **1a**, conforme representado no Esquema 36.



Esquema 36

Como o resultado obtido na reação não foi satisfatório, buscamos desenvolver uma nova metodologia mais simples, eficiente e limpa para a síntese das α -fenilseleno- β -dicetonas **1**, eliminando o uso de agentes oxidantes e a necessidade ácidos fortes inorgânicos como o H_2SO_4 necessário para promover a reação.

Com base na literatura,⁷⁵ os primeiros estudos foram realizados com o objetivo de determinar as melhores condições reacionais para a obtenção das α -fenilselenoacetoacetona **1a**. Inicialmente, foram escolhidos como materiais de partida a acetoacetona **36a** (1 mmol) e o cloreto de fenilselenenila **60a** (1 mmol), na presença da *L*-prolina (30 mol%) como catalisador e diclorometano (1 mL) como solvente, conforme o Esquema 37.



Esquema 37

Desta forma, quando a mistura reacional foi mantida sob agitação por 40 minutos a temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio, foi observada a formação do produto **1a** com rendimento de 67% (Tabela 1, Linha1).

Na etapa seguinte, avaliou-se a quantidade estequiométrica de **36a**, utilizando um pequeno excesso de 20 mol%, observou-se um aumento considerável do rendimento da reação para 81%. Além disso, ocorreu a redução do tempo reacional para 30 minutos (Tabela 1, Linha 2).

Na sequência, foi avaliada a quantidade requerida da *L*-prolina na reação, onde foram testadas as quantidades de 25, 20 e 10 mol%, proporcionando rendimentos de 77, 72 e 66%, respectivamente (Tabela 1, Linhas 3-5). Em seguida, foi examinada a utilização do dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente na reação (Tabela 1, Linhas 6-8). Nessas condições, não foram obtidos resultados satisfatórios, onde houve a diminuição do rendimento da reação.

⁷⁵ Wang, J.; Li, H.; Mei, Y.; Lou, B.; Xu, D.; Xie, D.; Guo, H.; Wang, W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5678.

Além disso, outros catalisadores também foram examinados, como dietilamina (25 mol%) e pirrolidina (25 mol%), mas não foram observadas melhorias nos resultados (Tabela 1, Linhas 9 e 10). Desta forma, com a análise detalhada da Tabela 1 a melhor condição determinada para a reação é a reação foi a descrita na Tabela 1, Linha 3, onde utiliza-se 1,2 equivalentes da acetilacetona **36a**, *L*-Prolina (25%) como catalisador e DCM como solvente a temperatura ambiente.

Tabela1: Otimização das condições reacionais para a síntese do α -fenilselenoacetoacetona.

CC(=O)CC(=O)C (**36a**) + c1ccc(cc1)SeCl (**60a**) $\xrightarrow[\text{Condições}]{\text{Organocatalisador}}$ CC(=O)C(SeC1=CC=CC=C1)C(=O)C (**1a**)

#	36a (mmol)	60a (mmol)	Catásisador (mol%)	Solvente	Tempo (min) ^b	Rendimento 1a (%) ^c
1	1	1	<i>L</i> -Prolina (30%)	DCM	40	67
2	1,2	1	<i>L</i> -Prolina (30%)	DCM	30	81
3	1,2	1	<i>L</i>-Prolina (25%)	DCM	30	77
4	1,2	1	<i>L</i> -Prolina (20%)	DCM	30	72
5	1,2	1	<i>L</i> -Prolina (10%)	DCM	60	66
6	1,2	1	<i>L</i> -Prolina (30%)	DMSO	30	71
7	1,2	1	<i>L</i> -Prolina (20%)	DMSO	45	66
8	1,2	1	<i>L</i> -Prolina (10%)	DMSO	60	58
9	1,2	1	Dietilamina (25%)	DCM	30	72
10	1,2	1	Pirrolidina (25%)	DCM	45	67

^{a)} As Reações foram realizadas usando 2,4-pentanodiona **36a**, cloreto de fenilselenenila **60a**, *L*-prolina como um catalisador e 1 mL de DCM como solvente, à temperatura ambiente sob atmosfera de N₂.; ^{b)} As reações foram monitoradas por CCD até o consumo dos materiais de partida.; ^{c)} Rendimentos dos produtos isolados.

A formação do produto **1a** foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) e o tempo reacional foi determinado quando foi verificado o consumo do substrato **36a**. O solvente foi evaporado e a mistura da reação foi diretamente colocada na coluna cromatográfica de sílica gel, sem a necessidade prévia de extração. O produto foi purificado usando hexano/acetato de etila como eluente (98:2). O produto puro obtido é líquido, de coloração amarelada e com odor muito forte. Após ser isolado, o composto **1a** foi caracterizado pelas análises de Espectroscopia de Massas, RMN ¹H, RMN ¹³C.

A α -fenilselenoacetoacetona **1a** em condições normais encontra-se em equilíbrio entre suas formas tautoméricas ceto-enólica (**1a** e **1a'**), este equilíbrio

é deslocado predominante para a formação de sua forma enólica, na razão das formas ceto-enólica (1:9) conforme demonstrado na Figura 17.⁷⁶

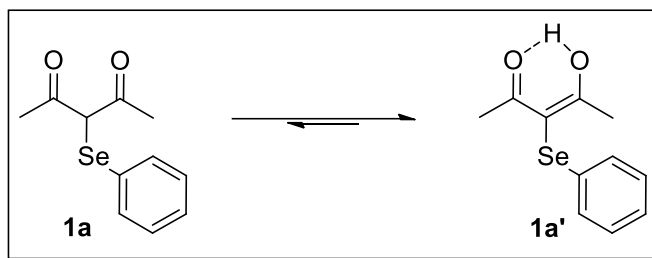


Figura 17: Formas ceto-enólica da α -fenilselenoacetoacetona.

No espectro de massas (Figura 18), nota-se a presença do íon molecular M^+ de 256, com intensidade de 23,36%, correspondendo a massa do produto. Tem-se como pico base o fragmento de M/Z 43 com intensidade de 100% caracterizando a presença do grupo $(C_2H_3O^+)$. Após, observa-se os fragmentos M/Z 77, com intensidade de 43,78% mostrando a presença do anel aromático; M/Z 157, com 29,01%, referente ao grupo $(C_6H_5Se^+)$; M/Z 214, com 35,00 %, correspondente à perda do grupo $(C_2H_3O^+)$.

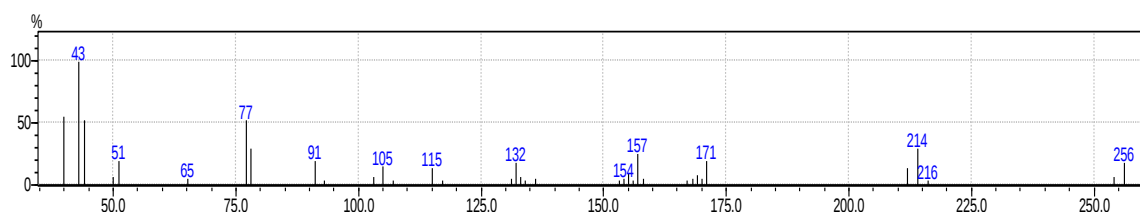


Figura 18: Espectro de Massas do produto **1a**.

O espectro de RMN 1H (Figura 19), indica que o produto **1a** encontra-se predominantemente na forma enólica. Esse processo que ocorre naturalmente, gera na maioria dos casos, um espectro sobreposto. Pode ser observado que em 2,40 ppm há a presença de dois simpletos referentes aos seis hidrogênios das duas metilas terminais das formas ceto e enólica. Na região entre 7,16 e 7,25 ppm aparece um multiplete referente aos demais 5 hidrogênios do anel aromático. Nota-se a presença de um simpleto 17,38 ppm, referente ao hidrogênio da hidroxila da forma enólica, confirmando os resultados encontrados na literatura onde o equilíbrio das formas tautôméricas

⁷⁶ Kemp, D. S.; Grattan, J. A.; Reczek, J. J. *Org. Chem.* **1975**, 40, 3466.

está deslocado no sentido da formação majoritária do produto na forma enólica, na razão ceto-enólica (1:9). Isto pode ser explicado pelo aumento da acidez do hidrogênio alfa, acarretada pela presença do grupo selenofenil que é elétron-atrator favorecendo a formação da forma enólica. Além disso, a forma enólica proporciona a formação de ligação hidrogênio levando à um anel de seis membros que estabiliza o tautômero.

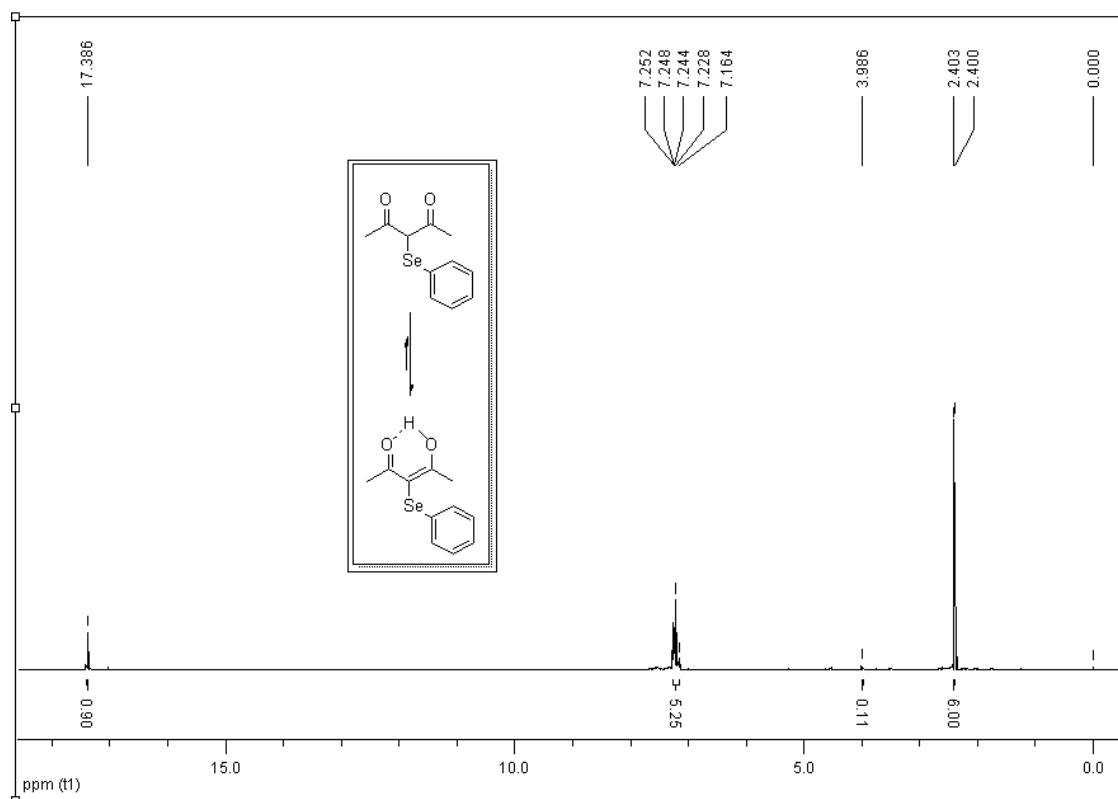


Figura 19: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **1a**.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 20), também é possível verificar a presença dos dois tautômeros.

Forma enólica: 28,43 ppm e 33,13 ppm observa-se dois sinais referente aos carbonos terminais (C 1' e C 5'), respectivamente. Em 99,23 ppm está o carbono alfa ligado ao selênio (C 3'). Na região entre 125,94 a 129,35 ppm estão os carbonos do anel aromático. Em 132,61 ppm encontra-se o sinal do carbono ligado à hidroxila (C 2'). Em 200,60 ppm encontra-se um sinal referente ao carbono da carbonila (C 4').

Forma ceto: 26,08 ppm encontra-se um sinal referente aos dois carbonos terminais (C 1). Em 62,50 ppm encontra-se o carbono alfa ligado ao grupo selenofenil (C 3). Na região ente 125,94 a 129,35 ppm encontram-se os sinais

referentes aos carbonos do anel aromático. Em 197,70 ppm encontra-se um sinal referente aos dois carbonos ligados as carbonilas (C 2).

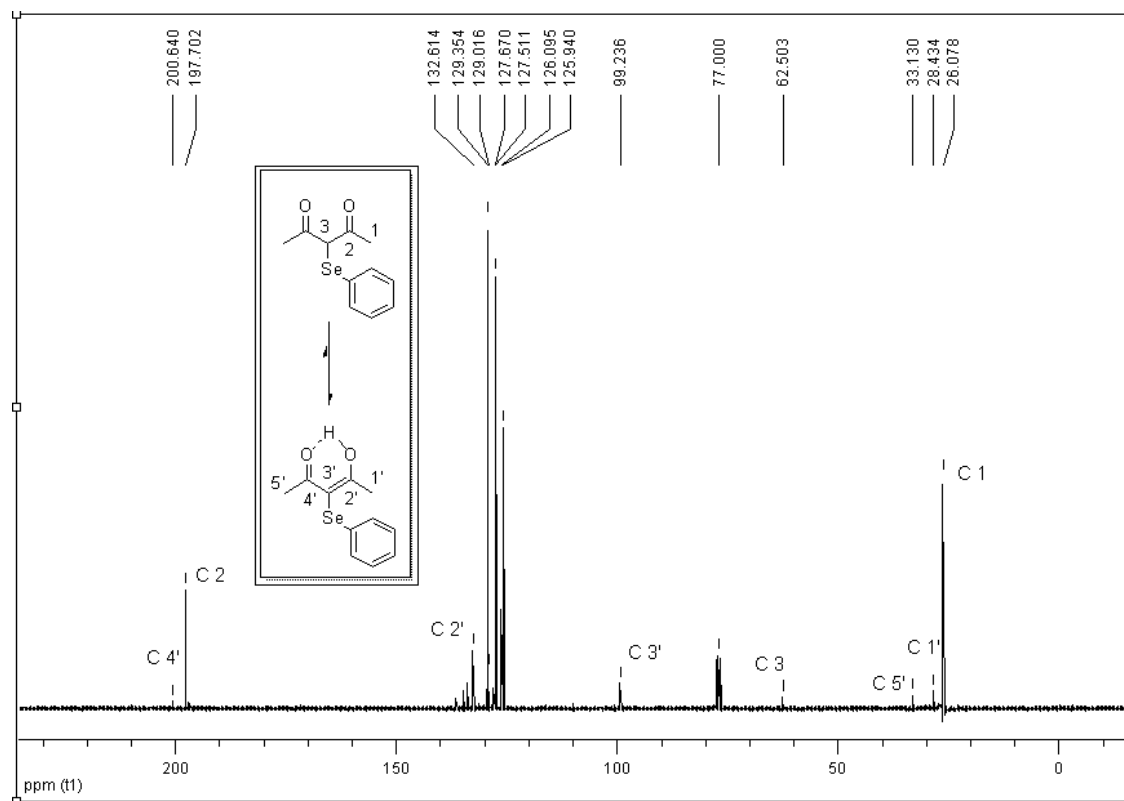
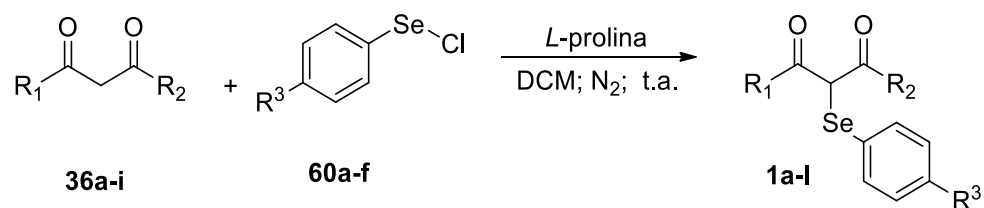
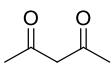
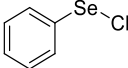
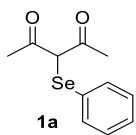
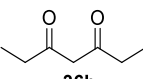
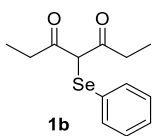
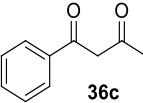
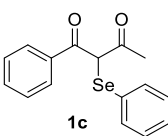
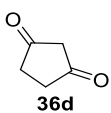
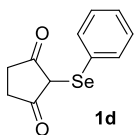
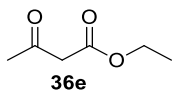
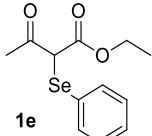
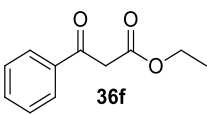
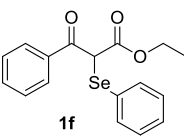
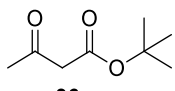
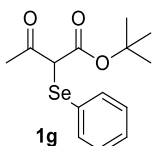


Figura 20: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **1a**.

Após a determinação da melhor condição reacional, o procedimento foi aplicado a outros materiais de partida, variando-se os compostos 1,3-dicarbônicos **36a-i** e os cloretos de fenilselenenila **60a-f**, visando verificar a abrangência e as limitações desta nova metodologia. Os resultados obtidos nessas reações estão apresentados na (Tabela 2) e revelam que este protocolo funcionou bem para uma variedade de compostos 1,3-dicarbônicos substituídos e cloretos de arilselenenila substituídos, obtendo-se bons rendimentos para seus respectivos produtos (Tabela 2).

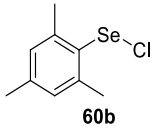
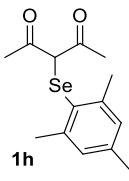
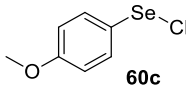
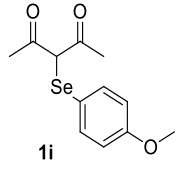
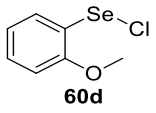
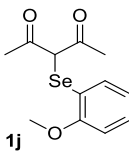
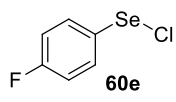
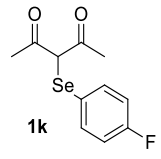
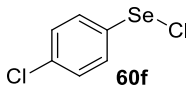
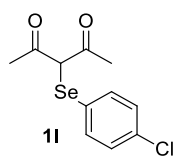
Tabela 2: Sistematização da síntese α -arilseleno- β -dicetonas e α -arilseleno- β -acetoésteres.



#	1,3-dicarbonílico 36	ArSeCl 60	Tempo ^b (min.)	Produto 1	Rend. (%) ^c
1	 36a	 60a	30	 1a	77
2	 36b	60a	30	 1b	85
3	 36c	60a	45	 1c	72
4	 36d	60a	60	 1d	74
5	 36e	60a	25	 1e	81
6	 36f	60a	40	 1f	77
7	 36g	60a	60	 1g	74

^{a)} Todas as reações foram realizadas com o composto 1,3-dicarbonílico **36** (1,2 mmol) com cloreto de arilselenenila **60** (1.0 mmol), e L-prolina (25 mol%), 1 mL de DCM, a 25 °C e sob atmosfera de N₂. ^{b)} reação foi monitorada por CCD até o consumo dos materiais de partida. ^{c)} Rendimento após ser purificado por coluna cromatográfica.

Tabela 2: Continuação da sistematização da síntese α -arilseleno- β -dicetonas e α -arilseleno- β -acetoésteres.

Linha	1,3-dicarbonílico 36	ArSeCl 60	Tempo ^b (min.)	Produto 1	Rend. (%) ^c
8	36a	 60b	30	 1h	83
9	36a	 60c	50	 1i	81
10	36a	 60d	60	 1j	62
11	36a	 60e	30	 1k	77
12	36a	 60f	30	 1l	82

^{a)} Todas as reações foram realizadas com o composto 1,3-dicarbonílico **36** (1,2 mmol) com cloreto de arilselenenila **60** (1.0 mmol), e L-prolina (25 mol%), 1 mL de DCM, a 25 °C e sob atmosfera de N₂. ^{b)} reação foi monitorada por CCD até o consumo dos materiais de partida. ^{c)} Rendimento após ser purificado por coluna cromatográfica.

Quando foram utilizadas 1,3-dicetonas substituídas contendo grupos alquila ou arila, os produtos desejados α -fenilseleno-1,3-dicarbonílicos foram obtidos com excelentes rendimentos (Tabela 2, Linhas 1-3).

No entanto, quando a reação foi realizada utilizando a 1,3-ciclopentanodiona **36d**, a sua correspondente α -fenilseleno-1,3-ciclopentanediona **1d** foi obtido com 74% de rendimento (Tabela 2, Linha 4). Também foi estudada a reatividade dos compostos β -ceto-ésteres com cloreto de fenilselenenila **36e-g** (Tabela 2, Linhas 5-7). Nestes casos, não houve diferença significativa nos resultados. Quando foram utilizados β -ceto-ésteres contendo grupo alquil ou aril, obteve-se os α -arilseleno- β -acetoésteres **1e-g** com rendimentos de 81, 77 e 74%, respectivamente.

Cloretos de arilselenenila substituídos (**60b-f**) também foram utilizados e os respectivos produtos foram obtidos com bons rendimentos (Tabela 2, Linhas 8-

12). Em geral, as reações não sofreram o efeito eletrônico do anel aromático da porção arilselenenila. Consequentemente, cloretos de arilselenenilas contendo grupos (2,4,6-Me, 4-OMe e 2-OMe) e (4-F e Cl-4) no anel aromático levaram a produtos com bons rendimentos na faixa de 62 a 83%, tanto para grupos doadores como para retiradores de elétrons.

As α -arilseleno- β -dicetonas e α -arilseleno- β -acetoésteres sintetizadas neste trabalho são moléculas altamente instáveis. Este fato pode ser explicado, pois estes compostos na presença de luz sofrem fotodecomposição e consequentemente a clivagem da ligação carbono-selênio e gerando a acetilacetona **36a** e disseleneto de difenila (PhSe)₂, conforme a Figura 21.⁷⁶

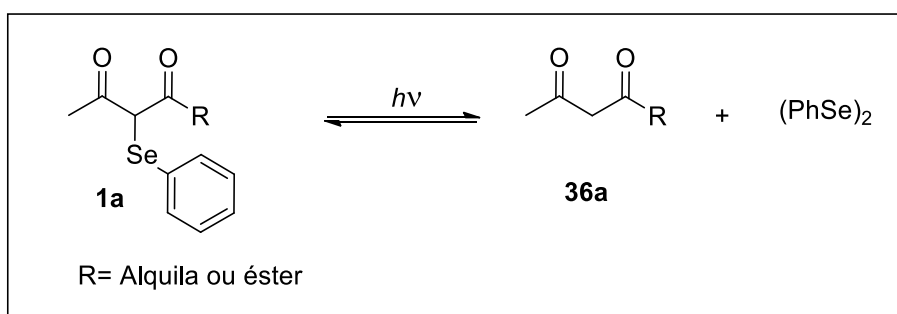
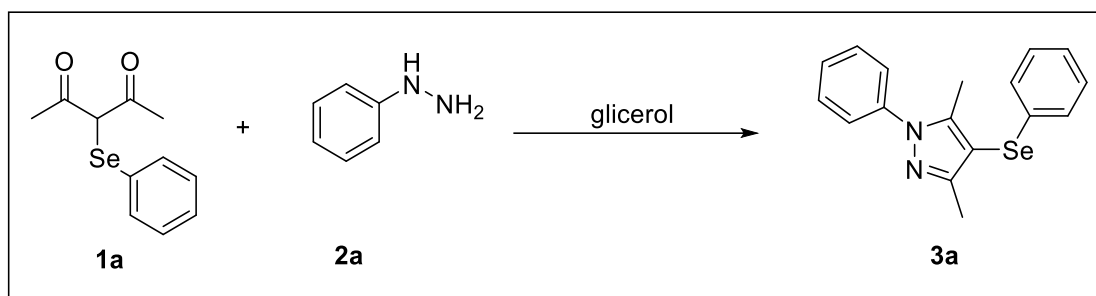


Figura 21: Fotodecomposição da α -fenilselenoacetoacetona.

Devido à instabilidade das α -arilseleno- β -dicetonas, estes foram purificados e imediatamente utilizados para a obtenção 4-arilselenopirazóis. Sendo assim, não foi possível obter a confirmação dos produtos pelas análises de RMN ¹H e ¹³C. Desta forma, a confirmação dos produtos nesta reação foi realizada através da obtenção dos 4-arilselenopirazóis, conforme será discutido a seguir. Por outro lado, as α -arilseleno- β -acetoésteres não foram utilizadas para a síntese dos 4-arilselenopirazóis, sendo que as mesmas não formaram os correspondentes 4-arilselenopirazóis desejados.

3.2. Otimização das condições reacionais para a síntese de 4- arilselenopirazol

Para realização deste trabalho, os primeiros esforços foram realizados com o intuito de determinar as melhores condições reacionais para esta reação. Foram escolhidos como materiais de partida a α -fenilselenoacetoacetona **1a** (0,5 mmol) e a fenilidrazina **2a** (0,5 mmol), glicerol (1 mL) como solvente e optou-se pela ausência de catalisadores (Esquema 38).



Esquema 38

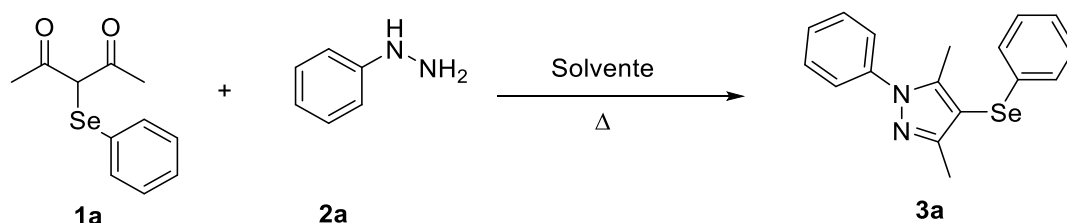
Para esta reação, foi estudado o efeito da temperatura, o uso de atmosfera inerte de nitrogênio, a influência de diferentes solventes e também a quantidade estequiométrica necessária da cetona **1a**. Os resultados destas experiências estão descritas na Tabela 3 a seguir.

Para a síntese do 4-fenilselenopirazol **3a**, inicialmente misturou-se a α -fenilselenoacetoacetona **1a** (0,5 mmol) com fenilidrazina **2a** (0,5 mmol). A mistura foi dissolvida em glicerol (1 mL) e a mesma foi deixada sob agitação a temperatura ambiente, durante 7 h. Nestas condições, o produto desejado **3a** foi obtido somente com 35 % de rendimento, conforme descrito na Tabela 3, linha 1. Por outro lado, quando a mesma mistura reacional foi aquecida a uma temperatura de 60 °C, o pirazol **3a** foi obtido com 70% de rendimento em apenas 4h de reação (Tabela 3, linha 2). Entretanto, quando a reação foi submetida a temperatura de 90 °C, o produto foi obtido somente em 55% de rendimento após 1,5 h de reação. Nestas condições, foi verificada a formação de sub-produtos (disseleneto de difenila e pirazol não-substituído), devido à instabilidade do material de partida, o α -fenilselenoacetoacetona **1a**, quando submetida a altas temperaturas (Tabela 3, linha 3).

Na sequência, foi estudada a influência da atmosfera de nitrogênio (N₂) na reação para verificar se a reação ser realizada em atmosfera de N₂ estabilizaria a α -fenilselenoacetoacetona **1a** evitando sua decomposição. Como pode ser verificado na (Tabela 3, linhas 4 e 5), as temperaturas de 25 °C e 60 °C, observou-se o aumento da formação do produto **3a**, obtendo rendimentos de 40 e 75%, respectivamente.

Quando foi utilizado um excesso de 20 mol% do substrato **1a** o pirazol desejado **3a** foi obtido com rendimento de 82% após 3,0 h de reação, a 60°C (Tabela 3, linha 6). Em seguida, esta reação foi avaliada na presença de outros solventes considerados verdes (Tabela 3, linhas 7 a 9) como PEG-400, água e o etanol, obtendo-se rendimentos de 27, 53, 69 e 77%, respectivamente.

Tabela 3: Otimização das condições reacionais para a síntese do 4-fenilselenopirazol.



Linha	1a (mmol)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. 3a (%) ^b
1	0,5	Glicerol	ta	7,0	35
2	0,5	Glicerol	60	4,0	70
3	0,5	Glicerol	90	1,5	55
4	0,5	Glicerol	25	5,5	40 ^c
5	0,5	Glicerol	60	3,0	75 ^c
6	0,6	Glicerol	60	3,0	82^c
7	0,6	PEG-400	60	5,0	27 ^c
8	0,6	Água	60	5,0	53 ^c
9	0,6	Etanol	60	5,2	77 ^c

^a Reações foram realizadas usando α -fenilselenoacetilacetona (**1a**) com 0,5 mmol de fenilidrazina e 1,0 mL de solvente.; ^b Rendimentos **3a** isolado por coluna cromatográfica de sílica gel.; ^c Sobre atmosfera de N₂.

A partir dos resultados evidenciados anteriormente, foi possível determinar que a melhor condição reacional para a síntese dos 4-fenilselenopirazóis foi a descrita na (Tabela 3, linha 6). A reação foi acompanhada por CCD e após o consumo dos materiais de partida o produto foi extraído e purificado por coluna cromatográfica de sílica gel. Após, foi caracterizado por CG/MS, RMN¹H e RMN ¹³C.

No espectro de massas (Figura 22) do 4-fenilselenopirazol **3a**, nota-se o íon molecular M^+ de M/Z 328, com intensidade de 55,58%. O pico base em M/Z 247 com intensidade de 100%, base referente a perda do grupo fenila e mais 3 hidrogênios. O pico em M/Z 232 com intensidade de 27,56% corresponde à perda de um grupo metila e um grupo fenila. Em seguida encontra-se o pico M/Z 118, com intensidade de 58,12%. M/Z 77, é o pico referente a perda do fragmento fenila, com intensidade de 94,28%.

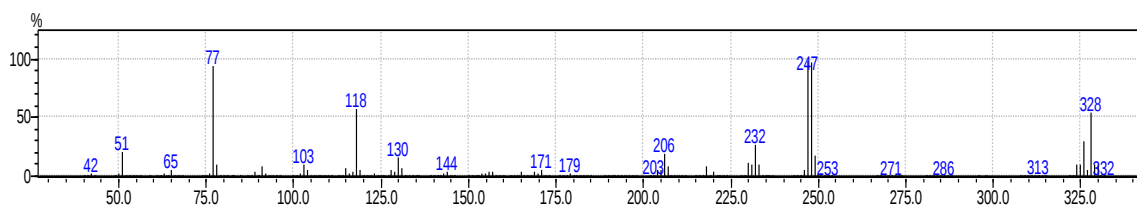


Figura 22: Espectro de Massas do produto **3a**.

No espectro de RMN 1H referente ao composto **3a** (Figura 23), pode ser observado em 2,33 ppm a presença de um singlete referente aos três hidrogênios da metila (Me 7). Em 2,36 ppm observa-se um simpleto referente a três hidrogênios da outra metila (Me 6). Na região entre 7,09-7,14 ppm, observa-se um multiplete referente ao hidrogênio da posição *para* do anel aromático ligado ao átomo de selênio. Em 7,17-7,19 ppm, observa-se um multiplete referente aos 4 hidrogênios nas posições *meta* e *orto* do anel aromático ligado ao átomo de selênio. Em 7,31-7,38 ppm, observa-se um multiplete referente ao hidrogênios da posições *para* do anel aromático ligado ao nitrogênio (N1). Já em 7,44-7,46 ppm, observa-se um multiplete referente aos 4 hidrogênios das posições *orto* e *meta* do anel aromático ligado ao átomo de nitrogênio (N1).

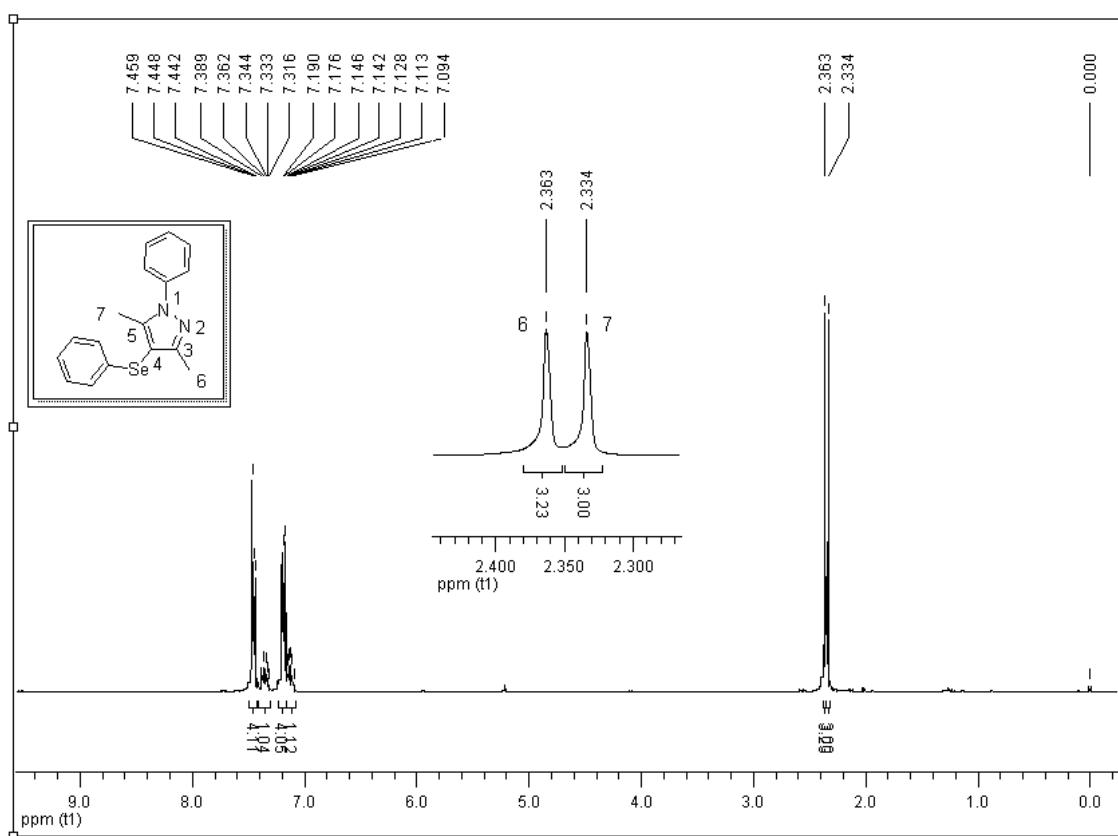


Figura 23: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

O espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** (Figura 24), mostra a presença de um sinal em 12,32 ppm, referente ao carbono (C 7). Em 12,82 ppm, está o carbono (C 6). Já em 102,42 ppm se encontra carbono do anel pirazólico ligado ao selênio (C 4). Em 124,53, 125,58 e 127,56 ppm, encontra-se os sinais referentes aos 5 carbonos das posições *orto*, *meta* e *para* do anel aromático ligado ao átomo de nitrogênio (N1). Na região de 128,12 a 128,98 ppm se encontra três sinais correspondendo aos carbonos das posições *orto*, *meta* e *para* anel do aromático ligado ao selênio. 132,78 ppm está o outro carbono do anel aromático ligado ao selênio. Em 139,66 ppm está o outro carbono do anel aromático ligado ao nitrogênio (N1). Em 143,86 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono pirazólico (C 5). Em 153,06 ppm está o outro carbono pirazólico (C 3).

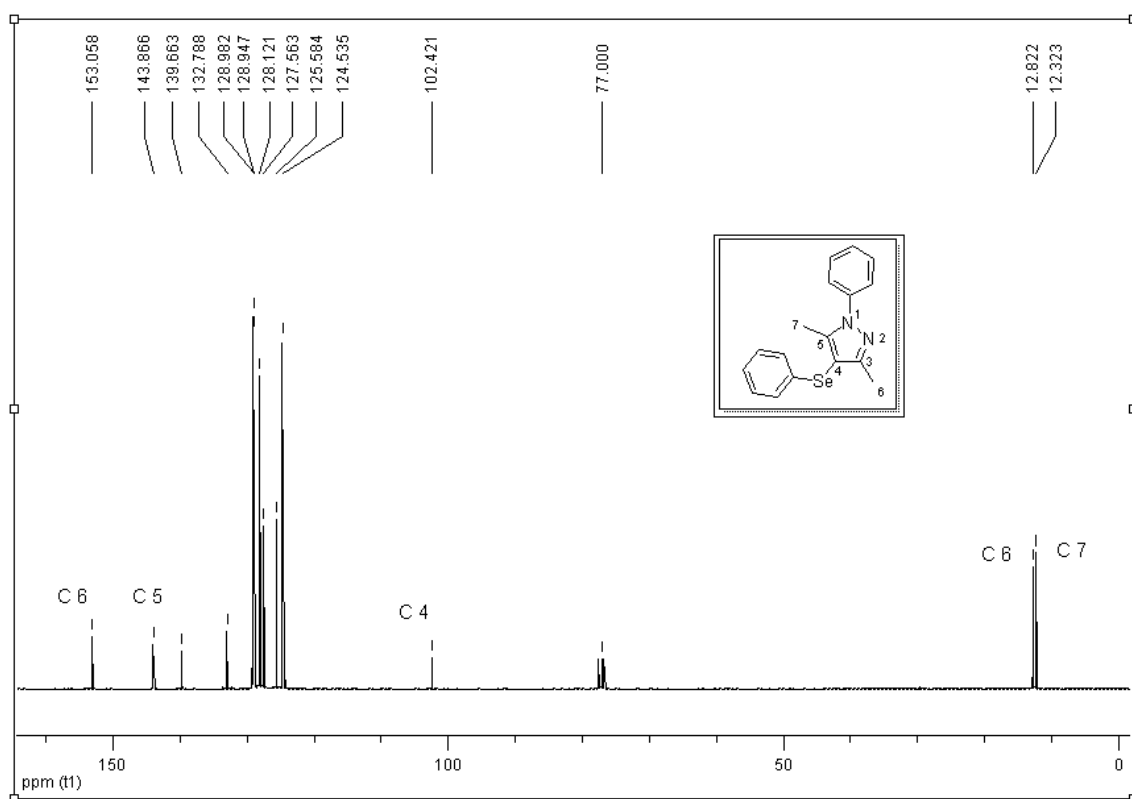
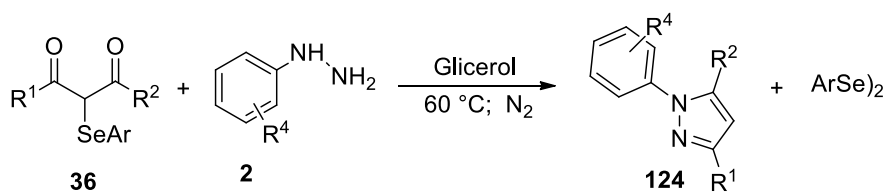


Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

Após a determinação das melhores condições reacionais, o método foi expandido para a síntese de outros 4-fenilselenopirazóis substituídos **3a-m**, conforme descrito a seguir.

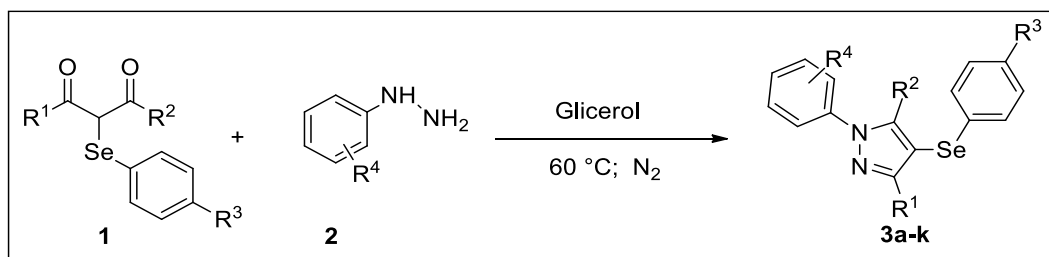
Como mencionado anteriormente sobre a instabilidade dos compostos α -arilseleno- β -acetoacetonas. Sendo assim, nas reações realizadas neste trabalho verificou-se além da formação do produto majoritário **3**, observou-se a obtenção de sub-produtos da reação em menor proporção, resultado da decomposição da α -arilseleno- β -acetoacetonas **1** em acetoacetonas **36** e disseleneto de diarila, obtendo o pirazol **124** (Esquema 39).

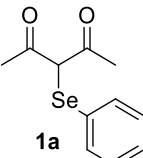
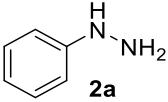
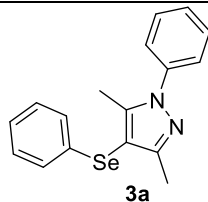
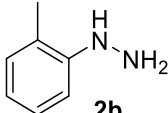
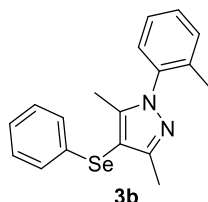
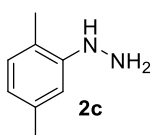
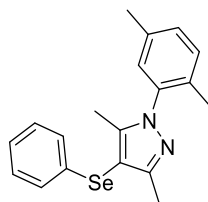
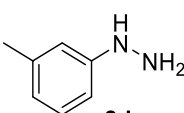
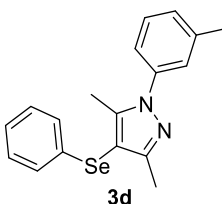


Esquema 39

Utilizando os resultados da otimização da reação, um estudo detalhado foi realizado para avaliar a eficiência do nosso protocolo. Este foi avaliado frente a outros compostos 1,3-dicarbonílicos substituídos **1**, como também com outras fenilidrazinas **2**, obtendo bons rendimentos. Os resultados obtidos são apresentados na (Tabela 4).

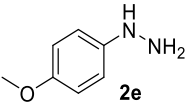
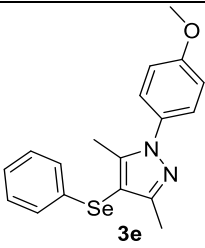
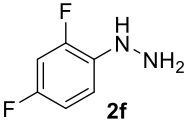
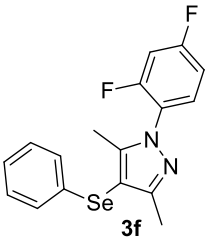
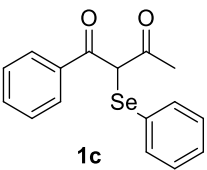
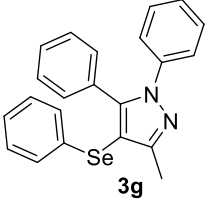
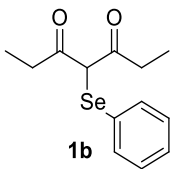
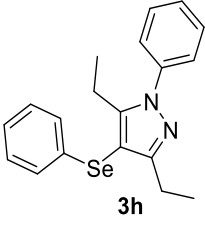
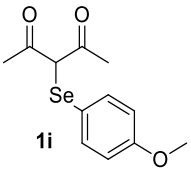
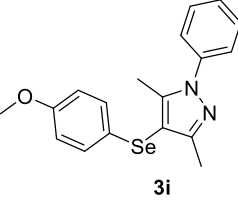
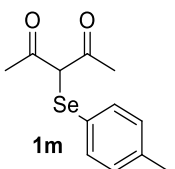
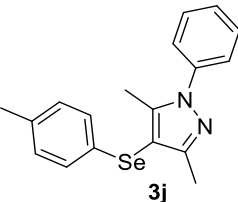
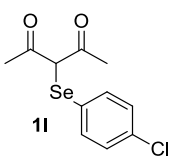
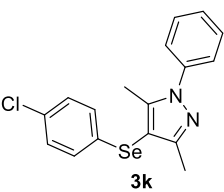
Tabela 4: Sistematização da síntese do 4-fenilselenopirazóis substituídos.



Linha	1,3-dicarbonílico 1	Hidrazina 2	Produto 3	Tempo (h)	Rend. (%)
1	 1a	 2a	 3a	3,0	82
2	1a	 2b	 3b	4,0	79
3	1a	 2c	 3c	4,5	81
4	1a	 2d	 3d	3,0	84

^a Reações realizadas usando 0.6 mmol do composto 1,3-dicarbonílico **1**, 0.5 mmol da hidrazinas **2** e 1 mL de glicerol a 60 °C sob atmosfera de N₂.; ^b Rendimento após a purificação por coluna cromatográfica.

Tabela 4: Continuação da sistematização da síntese do 4-fenilselenopirazóis substituídos

5	1a			6,0	77
6	1a			3,5	73
7		2a		5,0	76
8		2a		2,5	87
9		2a		3,0	68
10		2a		3,0	79
11		2a		3,0	72

^a Reações realizadas usando 0.6 mmol do composto 1,3-dicarbonílico **1**, 0.5 mmol da hidrazinas **2** e 1 mL de glicerol a 60 °C sob atmosfera de N₂; ^b Rendimento após a purificação por coluna cromatográfica.

Inicialmente, as diferentes fenilidrazinas **2a-f** reagiram com a α -fenilselenoacetilacetona **1a** sob as condições ideais determinadas (Tabela 4, Linhas 1-6). Como pode ser verificado, quando utilizou-se fenilidrazinas substituídas contendo grupos doadores de elétrons e grupos retiradores de elétrons, foram obtidos os seus respectivos 4-fenilselenopirazóis **3b-f** em bons rendimentos que variaram de 73 a 84% (Tabela 4, Linhas 2- 6).

Quando a reação foi avaliada com compostos 1,3-dicarbonílicos substituídos com grupos alifáticos e aromáticos **1b e 1c** reagindo com a fenilidrazina **2a** (Tabela 4, Linhas 7 e 8), observou-se que ao utilizar o composto 1,3-dicarbonílicos assimétrico **1c**, a reação apresentou alta seletividade formando exclusivamente um regioisômero com 76% de rendimento (Tabela 4, Linha 7). Já quando foi utilizado o composto 1,3-dicarbonílicos **1b**, o seu respectivo pirazol foi obtido com 87% de rendimentos (Tabela 4, Linha 8).

Também foi verificada a influência de diferentes arilselanilcetonas **1i,l,m** contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático, este estudo também apresentou bons rendimentos dos produtos **3i, 3j e 3k** (Tabela 4, Linhas 9, 10 e 11).

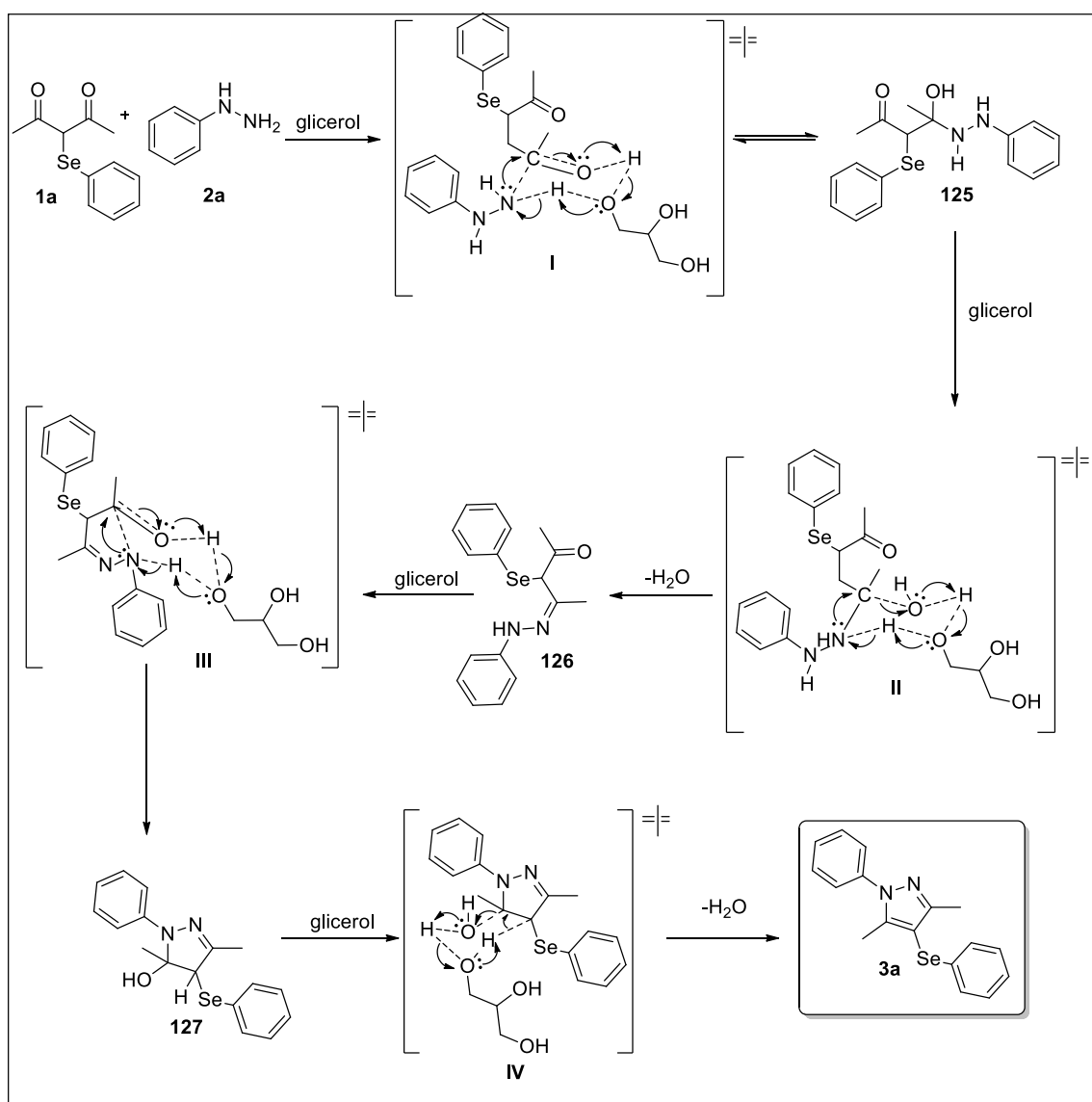
3.2.1. Proposta de mecanismo para a síntese dos 4-arilselenopirazóis

A seguir está descrita uma proposta para o mecanismo envolvido na síntese dos pirazóis, utilizando glicerol como solvente (Esquema 40). Este mecanismo está baseado no mecanismo proposto para a síntese de benzodiazepinas e benzoimidazóis em glicerol desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa.⁷⁷

Inicialmente, os grupos carbonílicos do composto **1a** estaria sofrendo uma ativação pela interação com o glicerol, assim como, com o grupamento amino da fenilidrazina **2a**, através da formação do estado de transição **I** (formação mais favorável do heterociclo de seis membros). No estado de

⁷⁷ Radatz, C. S. Síntese de 1-*H*-1,5-Benzodiazepinas Utilizando Metodologias Verdes. 2011. 53 f. Dissertação (Mestrado em Química)- Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e Alimentos- Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2012.

transição ocorre um rearranjo, levando a formação do intermediário **125**. Em seguida este intermediário é novamente ativado pelo glicerol, ocorrendo a formação de outro estado de transição **II**, seguido da perda de uma molécula de água, gerando a hidrazona **126**. Logo após, a hidrazona é ativada pelo glicerol, ocorrendo a formação do estado de transição **III** que sofreria a reação de ciclização para gerar o intermediário **127**. Este também seria ativado pelo glicerol, formando o estado de transição **IV**, seguido de uma etapa de desprotonação que obtendo a aromaticidade do anel aromático e finalmente levando a formação do pirazol **3a**.

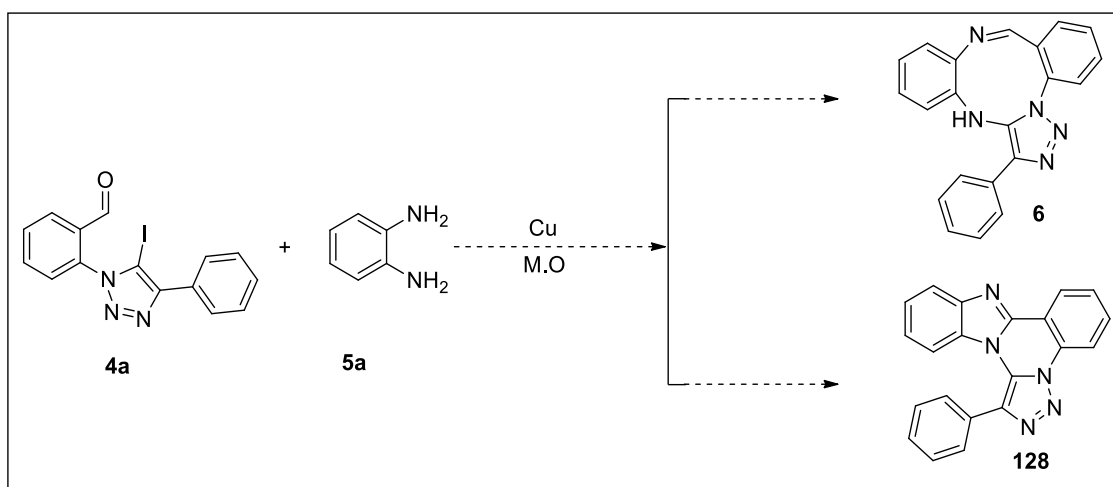


Esquema 40

3.3. Otimização das condições reacionais para a síntese das [1,2,3]triazol[1,3,6]dibenzotriazoninas.

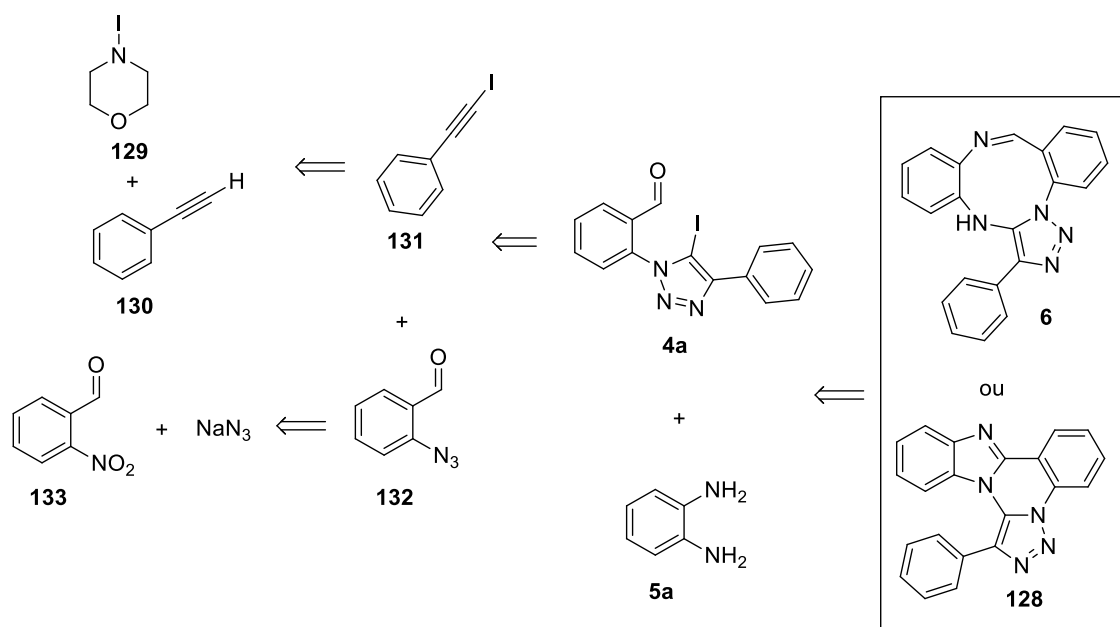
Nesta parte serão apresentados os resultados obtidos na síntese das 1-fenil-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas através da reação de acoplamento de Ullmann, catalisada por sais de cobre, sob irradiação de micro-ondas. Estes resultados foram obtidos durante o doutorado sanduíche realizado na Universidade Católica de Leuven - KU Leuven na Bélgica, sob orientação do prof. Dr. Erik Van der Eycken.

Inicialmente, a rota sintética proposta, conforme demonstrado no Esquema 41. Poderia levar aos produtos **6** e **128**, através da reação entre 5-iodo-1,2,3-triazóis **4a** e *o*-fenilenodiamino **5a**. Utilizando para isto, sais de cobre como catalisador e irradiação de micro-ondas.



Esquema 41

Na análise retrosintética da reação, conforme demonstrado no (Esquema 42). Os produtos **6** ou **128** podem ser sintetizados a partir das etapas sequenciais, iniciando ao reagir *p*-N-iodomorfolina **129** com o fenilacetileno **130**, obtendo-se o 1-iodoalquino **131**. Por outro lado, é possível realizar a preparação da 2-azidobenzaldeído **132**, reagindo o 2-nitrobenzaldeído **133** com a azida sódica. Na sequência, reage-se a azida **132** com o 1-iodoalquinos **131** temos então o 5-iodo-1,2,3-triazol **4a**, este pode ser usado como material de partida para a reação com *o*-fenilenodiamino **5a**, para finalmente obter um dos produtos alvos **6** ou **128**.



Esquema 42: Proposta retrosintética da reação

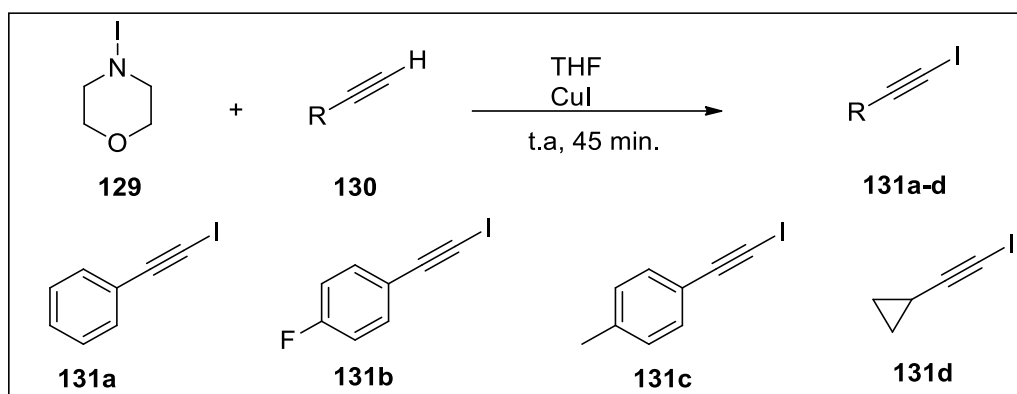
Para realização desta síntese, primeiramente foi necessário realizar a síntese dos materiais de partida, como o 1-iodoalquinos, 2-azidobenzaldeídos e 5-iodo-1,2,3-triazóis.

3.3.1. Síntese dos 1-iodoalquinos.

Para a preparação do 1-iodoalquinos **131** (Esquema 43) foi seguido o procedimento geral usado por Hein e colaboradores (2009) para a síntese do 1-iodo-fenilacetileno.⁷⁸

Desta forma, os 1-iodoalquinos **131** foram sintetizados reagindo a *N*-iodomorfolina **129** com acetilenos **130**, na presença de THF como solvente e iodeto de cobre como catalisador. Aa mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 45 minutos, e os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 60 a 91%. Este material foi usado sem necessidade de purificação.

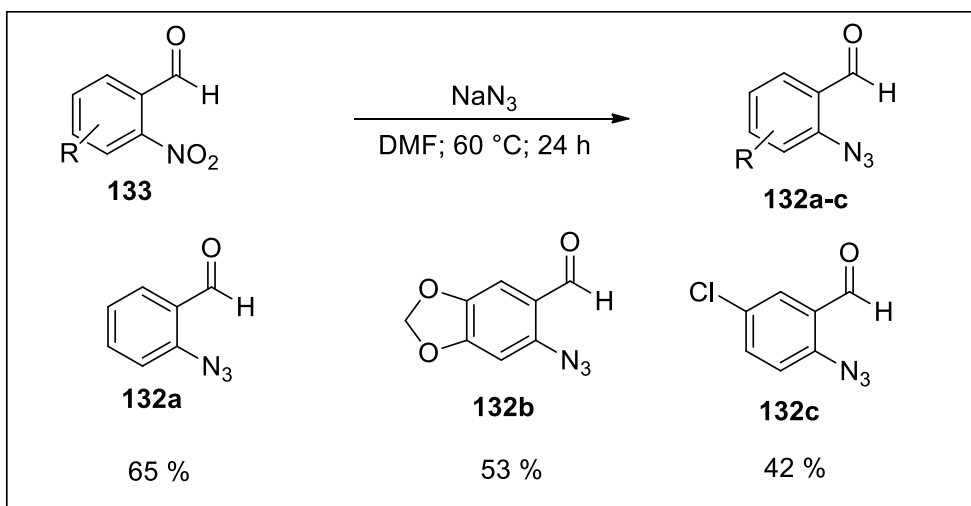
⁷⁸ Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009** ; 48, 8018



Esquema 43

3.3.2. Síntese das 2-azidobenzaldeídos

Para a preparação das 2-azidobenzaldeídos **125** (Esquema 44), foi utilizado o procedimento experimental desenvolvido por Pelkey e Gribble.⁷⁹ Foram utilizados como substratos para a reação o 2-nitrobenzaldeído **124** a azida sódica (NaN_3), DMF como solvente. A mistura reacional foi mantida sob agitação a 60 °C por 24 h, obtendo-se os produtos com rendimentos que variaram de 42 a 65%.

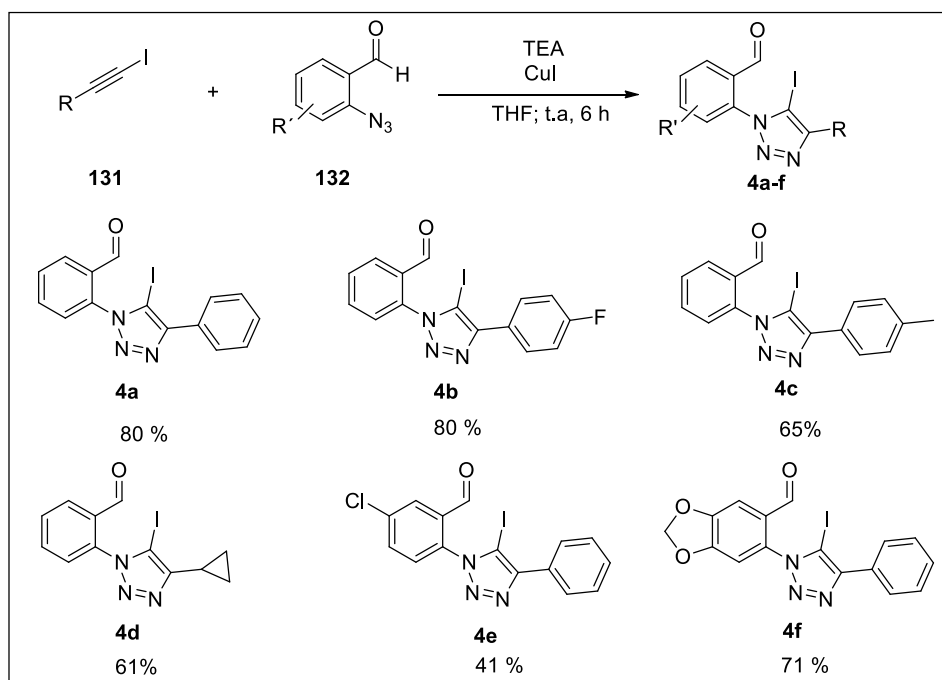


Esquema 44

⁷⁹ Pelkey, E. T.; Gribble, G. W. T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5603.

3.3.3. Síntese dos 5-iodo-1,2,3-triazóis substituídos

Para a preparação dos 5-iodo-1,2,3-triazóis substituídos **4** seguiu-se o procedimento geral para a síntese do 5-iodotriazóis usado por Hein e col.⁷⁸(Esquema 45). Onde os 1-iodoalquinos **131** reagiram com 2-azidobenzaldeídos **132**, na presença de CuI como catalisador, TEA como base e THF como solvente. A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 6h, obtendo-se os 5-iodo-1,2,3-triazóis substituídos **4a-f** em bons rendimentos de 41 a 80%.



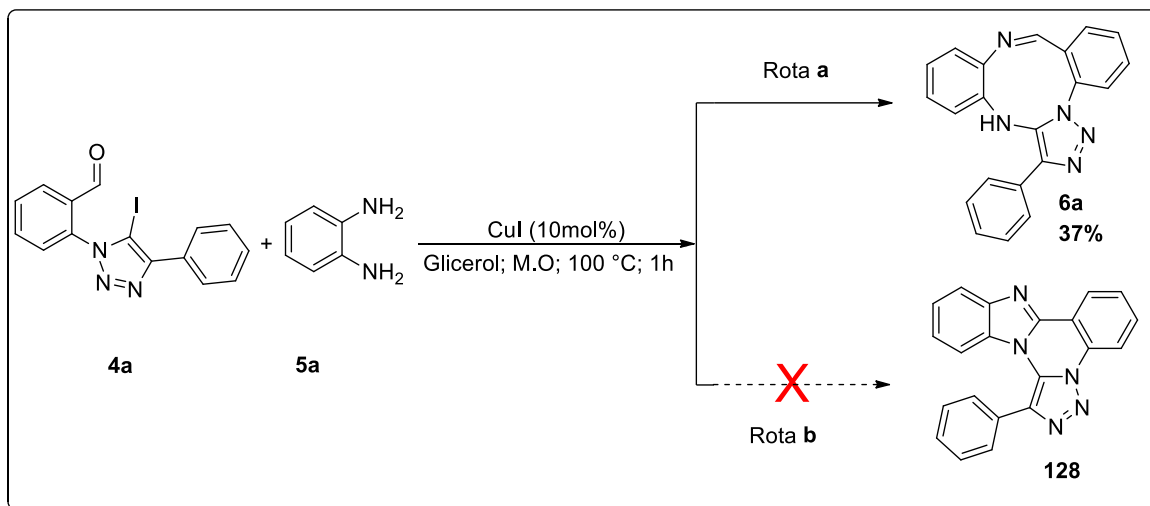
Esquema 45

3.3.4. Síntese das [1,2,3]triazol[1,3,6]dibenzotriazoninas

Após a obtenção dos materiais de partida, o próximo passo teve como objetivo desenvolver uma nova metodologia para a obtenção dos compostos heterocíclicos nitrogenados alvos **6a** ou **128**. Como previamente determinado, a reação poderia ocorrer por duas rotas diferentes, seguindo a rota **a** proporciona a formação do produto **6**. Por outro lado, seguindo a rota **b**, obtêm-se o produto **128** (Esquema 46).

Então, para estudar a reação, foram escolhidos como materiais de partida o 5-iodo-1,2,3-triazól **4a** (0,5 mmol), e o *o*-fenilenodiamino **5a** (0,5 mmol), utilizando iodeto de cobre CuI (10 mol%) como catalisador, glicerol

como solvente (1,0 mL), sob irradiação de micro-ondas, a 100 °C e por 1 h. Nestas condições reacionais, a reação procedeu exclusivamente pela Rota a, obtendo-se o produto 1-fenil-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas **6a** com rendimento de 37%. Conforme representado no Esquema 46 e na (Tabela 5, Linha 1).



Esquema 46

Após identificar a rota seguida pela reação, e em decorrência do baixo rendimento obtido com o glicerol, este foi substituído pelo dimetilsulfóxido (DMSO), mantendo as outras condições reacionais. O resultado obtido foi muito satisfatório, obtendo-se um acréscimo no rendimento da reação para 85%. (Tabela 5, Linha 2). Baseado nisso, foram testadas outras condições reacionais, iniciando com a diminuição do tempo de reação de 1 h para 0,5 h. Neste caso, o rendimento baixou para 76% (Tabela 5, Linha 3).

Para fins de comparação, também foi verificado se a reação poderia ocorrer em aquecimento convencional (Tabela 5, Linhas 4), obtendo-se 78% de rendimento após 15 h de reação. Isto indica que a reação em micro-ondas levou a melhores resultados, estando de acordo com os princípios da Química Verde.

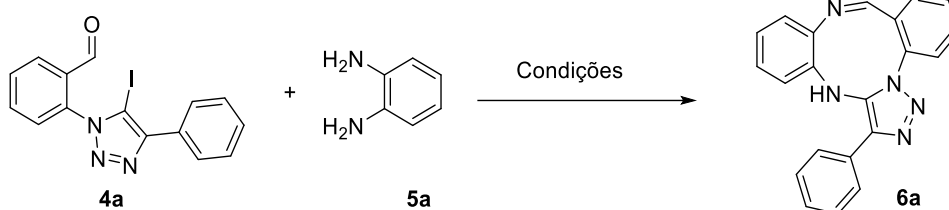
Em seguida, foi realizado o estudo para verificar a influência da temperatura na reação, onde foram testadas, as temperaturas de 60 e 80 °C, obtendo-se o produto com rendimentos de 75 e 80 %, respectivamente (Tabela 5, Linhas 5 e 6). Posteriormente, foi estudada a influência do solvente na

reação, onde foram testados DMF, THF e Tolueno, obtendo-se rendimentos de 58, 54 e 61 %, respectivamente (Tabela 5, Linhas 7 a 9). Ainda assim, o DMSO mostrou resultados superiores aos outros solventes. Foi estudada a razão estequiométrica dos reagentes da reação (Tabela 5, Linhas 10-11) e não houve aumento no rendimento. Também foi testada a influência de outros catalisadores na reação (Tabela 5, Linhas 12-14), como cobre (I) CuCl, CuBr e Cobre (II) Cu(OAc)₂, sendo que este último levou a um rendimento de 81%, ficando um pouco abaixo do CuI que teve o melhor rendimento de 85 % (Linha 2).

Após determinar o CuI como melhor catalisador, foi realizado o estudo para definir a quantidade necessária de catalisador para promover a reação (Tabela 5, Linhas 15-17). Foram testadas as quantidades de 20, 5 e 3 mol%. Nessas condições o melhor rendimento foi obtido quando foi usado 5% de catalisador, obtendo-se 86% de rendimento (Tabela 5, Linha 16). Para reduzir o gasto energético da reação, foi realizado o último estudo na tentativa de reduzir o tempo da reação (Tabela 5, Linhas 18). Para isso, foi aumentada a temperatura para 150 °C e o tempo de reação reduzido para 0,3 h, o rendimento da reação caiu para somente 68%.

Então a melhor condição reacional determinada para a reação, foi quando usou-se DMSO como solvente, temperatura de 100 °C e CuI (5%) como catalisador (Tabela 5, Linhas 16).

Tabela 5: Otimização das condições reacionais para a síntese da [1,2,3]triazol[1,3,6]dibenzotriazonina **6a**.



Linha	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Solvente	Catalisador	Rend.6a (%) ^b
1	100	1,0	Glicerol	CuI(10%)	37
2	100	1,0	DMSO	CuI(10%)	85
3	100	0,5	DMSO	CuI(10%)	76
4	100	15	DMSO	CuI(10%)	78 ^c
5	60	1,0	DMSO	CuI(10%)	75
6	80	1,0	DMSO	CuI(10%)	80
7	100	1,0	DMF	CuI(10%)	58
8	100	1,0	THF	CuI(10%)	54
9	100	1,0	Tolueno	CuI(10%)	61
10	100	1,0	DMSO	CuI(10%)	77 ^d
11	100	1,0	DMSO	CuI(10%)	82 ^e
12	100	1,0	DMSO	CuCl(10%)	71
13	100	1,0	DMSO	CuBr(10%)	62
14	100	1,0	DMSO	Cu(OAc) ₂ (10%)	81
15	100	1,0	DMSO	CuI (20%)	83
16	100	1,0	DMSO	CuI (5%)	86
17	100	1,0	DMSO	CuI (3%)	71
18	150	0,3	DMSO	CuI (5%)	68

^{a)} Reação entre 0,5 mmol de **4a** com 0,5 mmol de **5a**, 1 mL de solvente, sob irradiação de micro-ondas, 100 °C; ^{b)} Rendimento de **6a** isolado por coluna cromatográfica de sílica gel ^{c)} Reação com aquecimento convencional ^{d)} Usado 1,2 equivalente de **4a**. ^{e)} usado 1,2 equivalente de **5a**.

O produto desta reação foi purificado e caracterizado por Espectroscopia de Massas de Alta Resolução (HRMS) e RMN de hidrogênio e carbono.

Na análise de massas de alta resolução (Figura 25), podemos verificar o pico base com massa de M/z 308,11745 com intensidade de 100%, referente à perda de dois átomos de nitrogênio, como também podemos encontrar o íon molecular com massa de M/z 337,13276 com intensidade de 4,55 %, correspondendo à massa do produto **6a**.

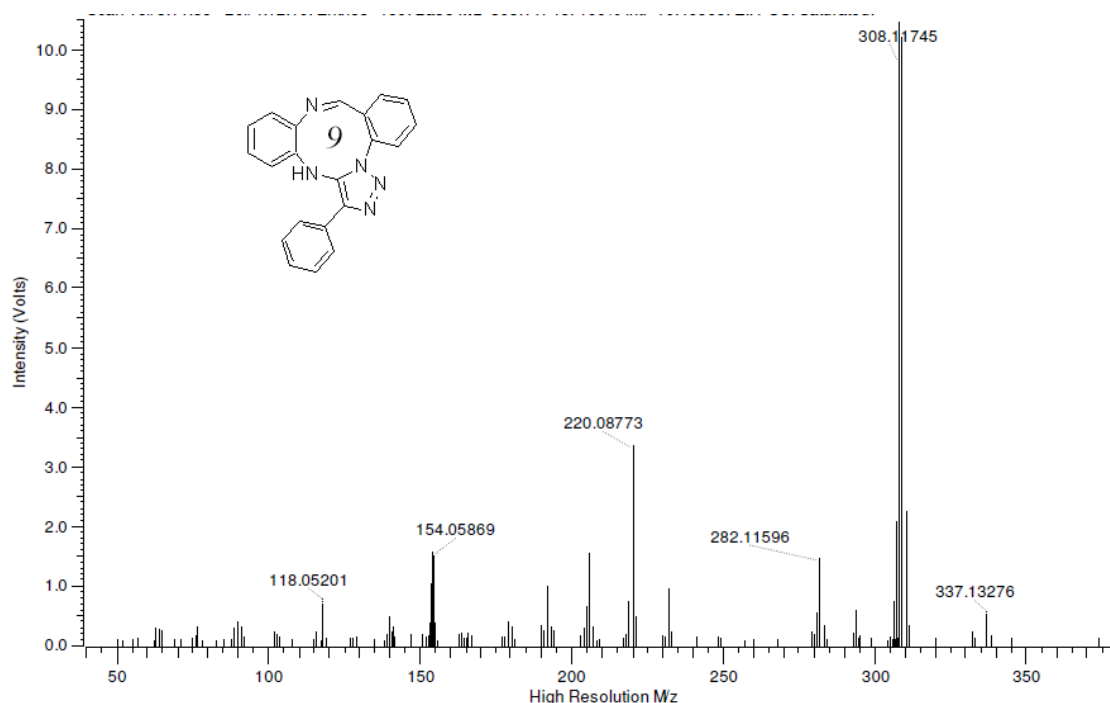


Figura 25: Massas de alta resolução do composto **6a** (massa calculada: 337,1327; massa encontrada: 337,13276).

Já na análise de RMN ^1H do composto **6a** (Figura 26), podemos verificar em 12,63 ppm, a presença de um simpleto largo referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (H 3). Caracterizando a formação do produto **6a**. Em 8,85 ppm encontra-se um simpleto referente ao hidrogênio imínico (H 7), este sinal também é característico da formação do produto **6a**.

Na região entre 8,02 e 8,00 ppm observa-se um multipeto referente a um hidrogênio da posição *p*-Ph ligado ao triazol. Em 7,86 ppm localiza-se um dupeto com $J = 7,55$ Hz referente a dois hidrogênios da posição *o*-Ph ligado ao triazol. Na região entre 7,80-7,78 ppm está um multipeto referente a três hidrogênios. Já na região entre 7,50-7,43 ppm observa-se outro multipeto com quatro hidrogênios dos anéis aromáticos fundidos ao núcleo triazonina. Em 7,34 ppm temos um tripleto $J = 7,3$ Hz referente a um hidrogênio. Já na região entre 7,17-7,11 ppm encontra-se um multipeto referente a dois hidrogênios. Em 3,38 e 2,48 ppm encontra-se dois simpletos, devido a presença impurezas de H_2O e DMSO presentes no solvente (DMSO-d_6).⁸⁰

⁸⁰ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512.

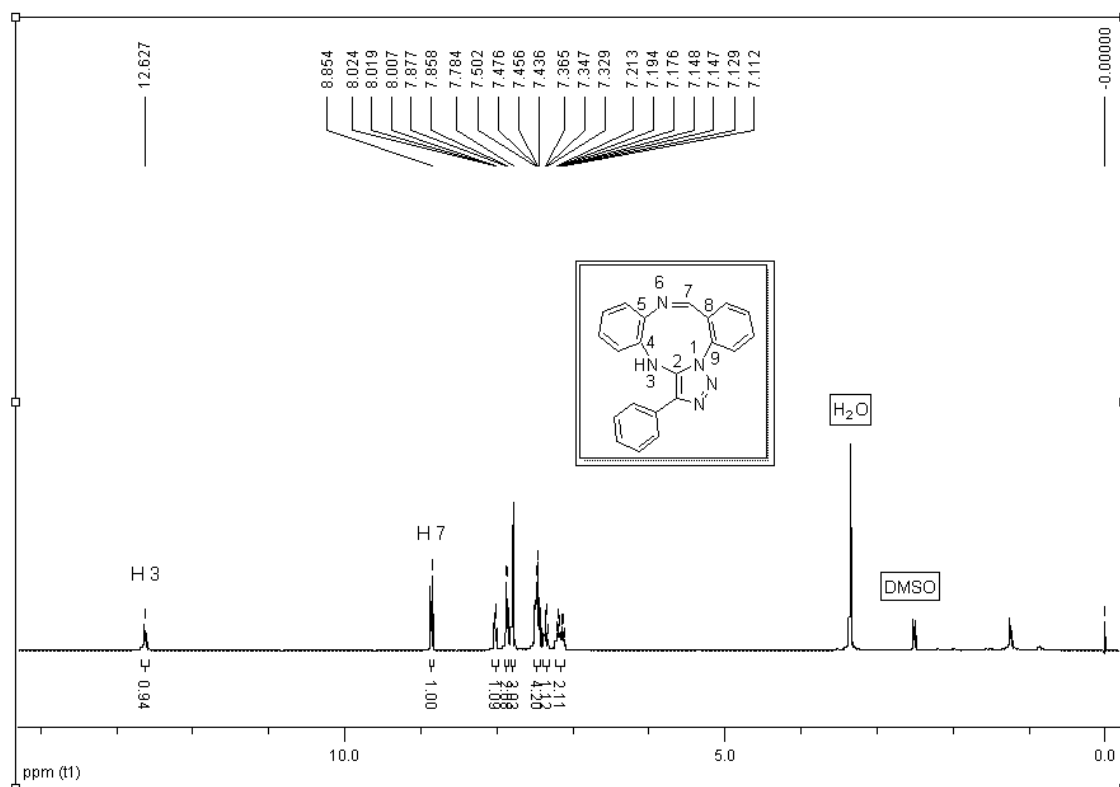


Figura 26: Análise de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **6a**.

Já na análise de RMN ^{13}C do composto **6a** (Figura 27), observa-se a presença de 19 sinais referentes aos 21 carbonos da molécula. Encontra-se em 148,40 ppm o sinal referente ao carbono imínico (C 7). Já em 145,98 está o carbono do triazol ligado ao nitrogênio amínico (C 1'). Encontra-se em 143,40 ppm o sinal referente ao outro carbono do triazol ligado a fenila (C 2'). Em 135,17 ppm encontra-se o sinal do carbono do anel aromático ligado ao nitrogênio amínico (N-H). Em 134,40 ppm está o sinal carbono do anel aromático ligado ao átomo de nitrogênio imínico.

128,76 ppm está o sinal referente aos dois carbonos da posição *meta* do grupo fenila que está ligado ao núcleo triazol (C 5'). Em 125,11 ppm, encontra-se outro sinal referente a dois carbonos, que estão situados na posição *orto* do grupo fenila (C 4'). Desta forma, A presença de apenas dois sinais de carbonos simétricos, na região dos aromáticos confirma a formação do produto **6a**. Sendo que o outro produto sugerido para a reação **128**, como o mesmo é uma molécula com maior simetria, espera-se a presença de mais sinais contendo carbonos simétricos na região dos aromáticos.

Em δ 131,30; 130,59; 130,40; 129,87; 128,76; 127,81; 126,82; 126,78; 123,36; 122,48; 121,39; 118,92; 111,33 ppm então os demais carbonos dos anéis aromáticos.

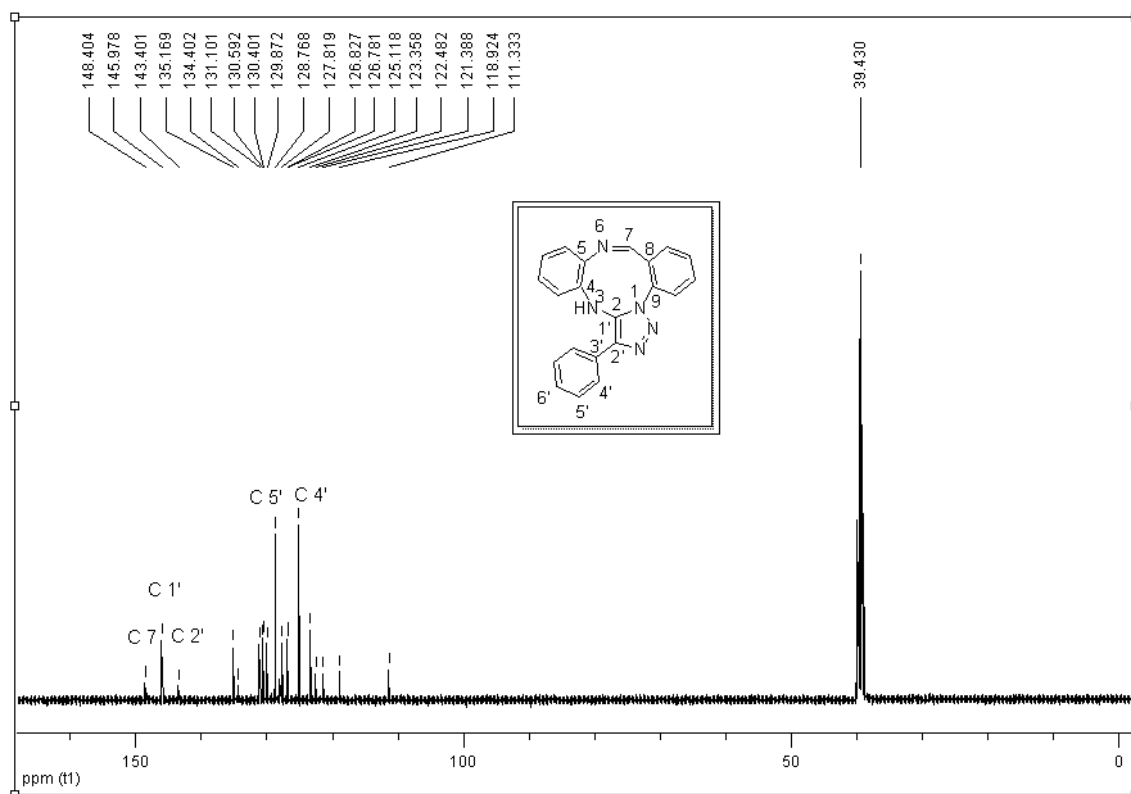
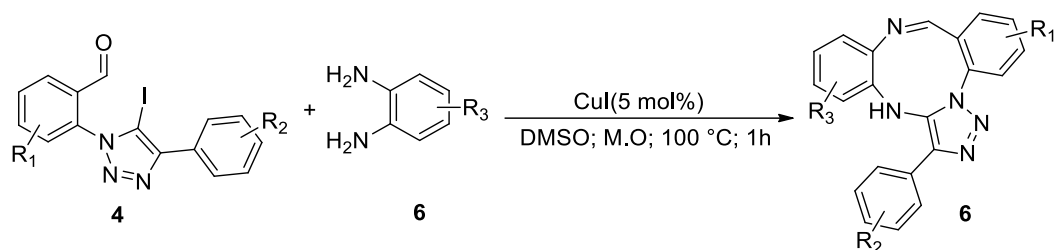


Figura 21: Análise de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **6a**.

Após a determinação da melhor condição reacional e a caracterização do produto, esta metodologia desenvolvida foi estendida para a obtenção de outras benzotriazoninas substituídas, a fim de determinar a extensão e limitações deste procedimento (Tabela 6).

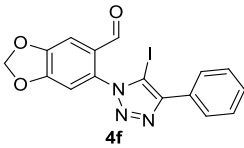
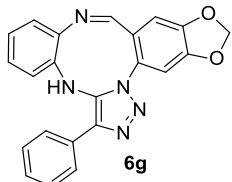
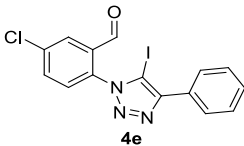
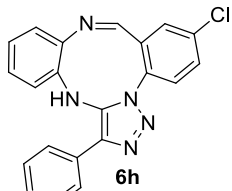
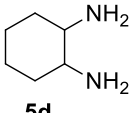
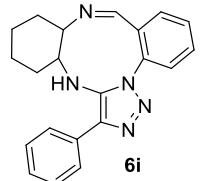
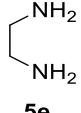
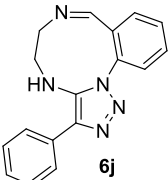
Tabela 6: Sistematização da metodologia de obtenção de [1,2,3]triazol[1,3,6]dibenzotriazonina substituídas.



#	Triazol 4	Diamina 5	Produto 6	Rend. (%) ^b
1				86
2	4a			65
3	4a			58
4		5a		89
5		5a		58
6		5a		97

^a) Reações realizadas usando 0.5 mmol do triazol **4**, 0.5 mmol da diamina **5** e 1 mL de solvente, sob irradiação de micro-ondas, a 100 °C.; ^b) Rendimentos dos produtos isolados por coluna cromatográfica de sílica gel.; ^c) produto não detectado.

Tabela 6: Continuação da sistematização da metodologia de obtenção de [1,2,3]triazol[1,3,6]dibenzotriazonina substituídas.

#	Triazol 4	Diamina 5	Produto 6	Rend. (%) ^b
7		5a		71
8		5a		52
9	4a			n.d ^c
10	4a			n.d ^c

^a) Reações realizadas usando 0.5 mmol do triazol **4**, 0.5 mmol da diamina **5** e 1 mL de solvente, sob irradiação de micro-ondas, a 100 °C. ^b) Rendimentos dos produtos isolados por coluna cromatográfica de sílica gel.; ^c) produto não detectado.

Então, primeiramente, variou-se *o*-fenilenodiamino **5b-c** usando grupo retiradores e doadores de elétrons (Tabela 5, Linhas 2 e 3), os respectivos produtos foram obtidos com rendimentos de 65 e 58%. Em seguida, variou-se os grupos substituintes ligados ao triazol (Tabela 5, Linhas 4-6). Nestes casos, foram obtidos excelentes rendimentos quando foram usados grupos retiradores de elétrons, como flúor e doadores de elétrons como metila, obtendo-se rendimentos de 89 e 97 %, respectivamente. Estes resultados de rendimentos não estão de acordo com o esperado pelo o tipo de substituinte utilizado. Quando foi usado um substituinte cíclico tensionado de três membros **4d**, o rendimento reduziu para 58% (Tabela 5, Linha 5).

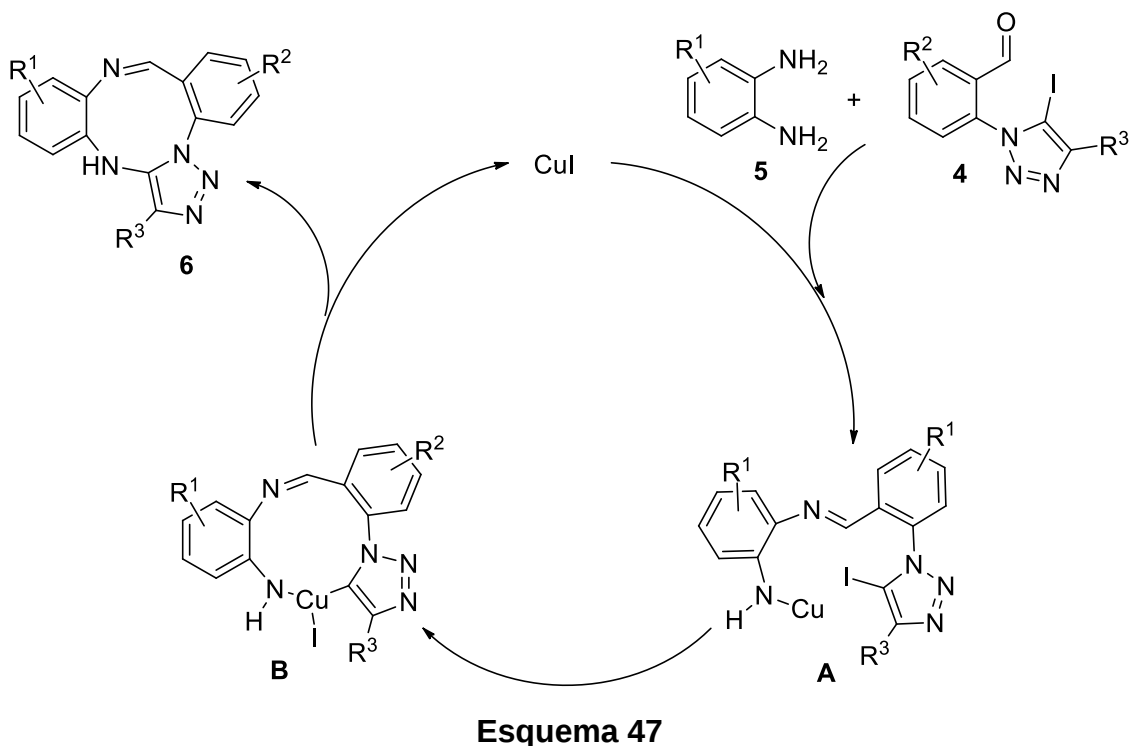
Também foi estudada a influência de grupos retiradores e doadores de elétrons ligado ao aldeído, onde foram obtidos os respectivos produtos com rendimentos de 71 e 52%, respectivamente (Tabela 5, Linhas 7 e 8).

Analizou-se também a utilização dos compostos diamino não aromáticos **5d** e **5e** e nestes casos não foi observado a formação dos produtos **6i** e **6j** (Tabela 5, Linhas 9 e 10), estas reações não foram favorecidas visto que os produtos gerados não seriam aromáticos.⁵⁰

3.3.5. Proposta de mecanismo para a síntese dos [1,2,3]triazol[1,3,6]dibenzotriazonina

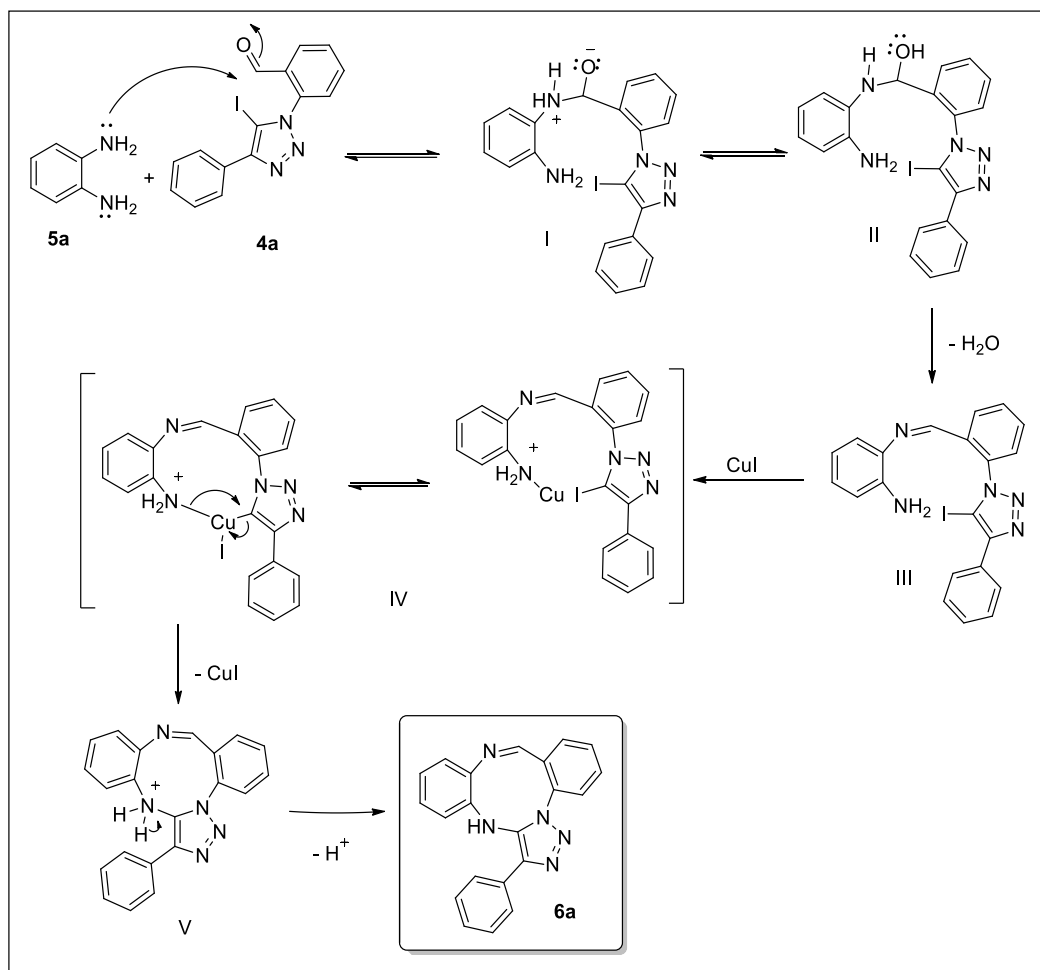
Com base em artigos da literatura,^{62,63,64} e dos resultados experimentais obtidos, uma proposta do ciclo reacional para a síntese das triazol[1,3,6]dibenzotriazoninas, ocorre através da reação de acoplamento de Ullmann, catalisada por cobre. A seguir está descrita uma proposta para o ciclo reacional envolvido na reação (Esquema 47).

Através da reação entre o 5-iodo-1,2,3-triazóis **4** com diamina **5** na presença do catalisador de cobre, a espécie N-Cu **A** é gerada. Então, o cobre se insere entre a cadeia do triazol-C-haleta, para formar o intermediário **B**. Em seguida, ocorre a eliminação redutiva do cobre resultando na formação de [1,2,3]triazolo[1,5-a][1,3,6]triazonina **6**.



Desta forma, também foi descrita uma proposta para o mecanismo envolvido na síntese das benzotriazoninas **6a** (Esquema 48). Inicialmente, um par de elétrons proveniente de um nitrogênio do *o*-fenilenodiamino **5** ataca o carbono parcialmente positivo da carbonila do aldeído **4**, para gerar o intermediário **I**. Em seguida, o oxigênio captura um hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio mais próximo, dando a formação do intermediário **II**, seguido da eliminação de uma molécula de água, gerando o intermediário imínico **III**.

Na etapa seguinte, o intermediário imínico **III** reage na presença do iodeto de cobre como catalisador, proporcionando a formação do estado de transição **IV** em que o cobre passa do estado de oxidação de Cu^{+2} para obter uma coordenação em que o cobre passa para Cu^{+3} , seguido de uma eliminação redutiva temos então **V**. Na etapa subsequente, ocorre uma desprotonação para gerar uma molécula aromática que é mais estável, para finalmente levar a formação da 1-fenil-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,3,6]triazonina **6a**.



Esquema 48

4. Considerações finais

4. Considerações finais

Considerando os objetivos propostos e analisando os resultados obtidos, pode-se obter algumas considerações finais frente ao estudo realizado.

Na primeira parte do trabalho foi descrita uma nova metodologia para a α -selenização de compostos 1,3-dicarbonílicos, utilizando *L*-prolina como um organocatalisador. Este protocolo demonstrou ser atrativo, pois utiliza condições simples como temperatura ambiente, curto tempo reacional e também pode ser estendido a outros grupos funcionais.

Também foi descrita pela primeira vez uma metodologia para preparação de pirazóis funcionalizado com selênio a partir da condensação de 1,3-dicarbonílicos funcionalizados com selênio reagindo com várias fenilidrazinas substituídas, utilizando o glicerol como solvente e na ausência de catalisador. Para este procedimento, glicerol provou ser um solvente eficaz para a síntese de 1-fenil-4-(arilseleno)-1*H*-pirazóis. Do ponto de vista sintético, a reação procedeu facilmente utilizando glicerol e proporcionou os correspondentes pirazóis funcionalizado com selênio, em bons rendimentos na faixa de 72 a 84%.

Também pode-se destacar que o presente trabalho descreve com êxito pela primeira vez a síntese 1-*aril*-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas, por meio da reação de Ullmann catalisada por cobre, sob irradiação de micro-ondas, de 5-iodo-1,2,3-triazóis com diaminas, obtendo-se as triazoninas em bons a excelentes rendimentos, 52 a 97%. Além disso, estes compostos podem apresentar atividades biológicas como, atividade antioxidante, antimicrobiana e atividade antagonista ao receptor CCK.

5. Parte Experimental

5.1. Materiais e Métodos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros, que operam na frequência de 300 MHz e 400 MHz para RMN ^1H e na frequência de 75 MHz e 100 MHz para RMN ^{13}C (Departamento de Química–UFSM) e Varian Inova 300 MHz (Instituto de Química – UFRGS). 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 = singlete, sl = singlete largo, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multipeto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2. Espectrometria de Massas

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

5.1.3. Ponto de Fusão

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

5.1.4. Reator de Micro-ondas

Para a realização das reações no reator de MO científico, foi utilizado um aparelho da marca CEM Explorer monomodo. A potência máxima é de 300 W, com controle de temperatura e agitação magnética (Laboratory for Organic & Microwave-Assister Chemistry-LOMAC-Departamento de Química- KU Leuven- Bélgica).

5.1.5. Solventes e Reagentes

Os solventes Hexano e Acetato de Etila (AcOEt) foram purificados por destilação fracionada. Os demais reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, a mistura de solventes hexano/acetato de etila em diferentes proporção. 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.

5.2. Procedimentos Experimentais.

5.2.1. Procedimento geral para a síntese dos cloreto de arilselenenila 60a-f.

Em um balão de duas bocas de 100 mL, faz-se uma solução com 4 mmol de disseleneto de difenila (PhSe)₂ e 64 mL de tetracloreto de carbono (CCl₄). Coloca-se a mistura sob agitação com atmosfera inerte de nitrogênio. Outra solução é preparada com 4 mmol de cloreto de sulfurila (SO₂Cl₂) e 40 mL de tetracloreto de carbono (CCl₄), até concluir a adição deste. Mantem-se o banho de gelo e após o termino da adição que se dá através de um funil de adição de 50 mL, retira-se o banho de gelo, deixando a reação sob agitação a temperatura ambiente e em atmosfera inerte de nitrogênio por 1 h. Logo após o conteúdo do balão é filtrado com papel de filtro e transferido para um balão de

uma boca de 500 mL e levado ao rota evaporador e posteriormente à bomba de vácuo por 3 h, obtendo um sólido vermelho.

5.2.2. Procedimento geral para a síntese dos compostos α -arilselano- β -dicetonas **1a-o.⁷⁵**

Em um frasco de 25 mL foi adicionado o composto 1,3-dicarbonílico (1,2 mmol) e 1mL de diclorometano (DCM). Em seguida, o sistema foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente e atmosfera inerte de nitrogênio. Na sequência, foram adicionados a mistura reacional o catalisador (*L*-prolina 25 mol%) e o cloreto de fenilselenenila. A reação é monitorada por CCD até o consumo dos materiais de partida. Após o final do processo reacional, a mistura obtida, foi filtrada para outro balão usando DCM como solvente. Em seguida, a solução foi evaporada sob pressão reduzida e o material obtido foi purificado em coluna cromatográfica usando sílica gel e uma mistura de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente, dando os produtos **1a-o**.

5.2.3. Procedimento geral para a síntese dos 4-arilselenopirazóis **3a-k.**

Em um balão de 25 mL, a mistura dos compostos 1,3-dicarbonílicos **1a-h** (0,6 mmol) e fenilidrazina **3a-f** (0,5 mmol) foi dissolvida em glicerol (1,0 mL). A mistura foi mantida sob agitação a 60 °C por 3 h e sob atmosfera inerte de N₂. Após completar a reação, a mistura foi extraída com água (20 mL) e acetato de etila (3 x 20mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com MgSO₄, e o solvente foi evaporado. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, usando hexano e acetato de etila (97:3), dando os pirazóis **3a-k**.

5.2.4. Procedimento geral para a síntese dos 1-iodoalquinos **131a-d.⁷⁸**

Em um balão de duas bocas, o fenilacetileno (8,17g; 80,0 mmol) foi dissolvido em THF (200 mL). Em seguida foi adicionado o CuI (0,762 g, 4,00 mmol) e *N*-iodomorfolina (30,0 g, 88,0 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 45 minutos, após verificar a formação de um precipitado fino e branco. A suspensão foi filtrada utilizando alumina

neutra ativada. A fase sólida foi lavada com DCM (4 ×100mL). Em seguida, a fração orgânica foi concentrada por evaporação, obtendo assim os 1-iodoalquinos como um óleo amarelo e com rendimentos que variaram de 60 a 91%. Este material foi usado sem a necessidade de purificação.

5.2.5. Procedimento geral para a síntese das 2-azidobenzaldeídos 132a-c.⁷⁹

Em um balão de duas bocas o 2-nitrobenzaldeído (1,51g; 10 mmol) e NaN₃ (2,6g; 40 mmol) foram dissolvidos em DMF (25 mL). A mistura reacional foi mantida em agitação a 60 °C por 24 h. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL), lavada com solução saturada de NaCl (25 mL) e água (2 x 40 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro. Em seguida, o solvente foi evaporado, e o produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluentes heptano e acetato de etila (95:5).

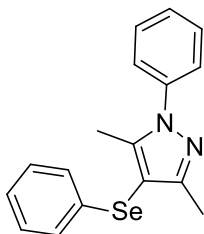
5.2.6. Procedimento geral para a síntese dos 5-iodo-1,2,3-triazóis substituídos 4a-f.⁷⁸

Em um balão de 50 mL, foram misturados o CuI (9,52 mg, 0,050 mmol), TEA (1,00 mmol) em THF (4,5 mL). A mistura foi mantida a temperatura ambiente por 20 min e após a obtenção de uma solução homogênea, foi adicionado 1-iodoalquinos (1,00 mmol) e 2-azidobenzaldeídos (1,00 mmol), solubilizados em THF (0,5 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 45 minutos e após foi adicionado 1 mL da solução de NH₄OH 10%. Os componentes voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo resultante foi suspenso em água e éter dietílico. O precipitado formado foi lentamente agitado e isolado por filtração, obtendo um pó fino branco.

5.2.7. Procedimento geral para a síntese dos 1-aryl-15H-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas sob irradiação de micro-ondas 4a-h.

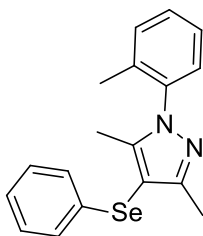
Em um tubo de reação especial de 10 mL para micro-ondas, foram adicionados o 5-iodo-1,2,3-triazól (0,187g; 0,5 mmol), e o-*fenilenodiamino* (0,054g; 0,5 mmol) e o catalisador CuI (5 mmol%). Em seguida foi adicionado o DMSO (1,0 mL). O tubo foi fechado com um septo e colocado na cavidade de micro-ondas, sendo irradiado sob forte agitação, com uma potência máxima de 200 W e pressão não-invasiva de 50 psi, a uma temperatura de 100 °C e por um período de 1,0 h . Após este tempo, a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL), lavada com solução saturada de NaCl (5 mL) e água (20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro. Em seguida, o solvente foi evaporado, e o produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente heptano/acetato de etila (75:25).

5.3. Dados espectrais de RMN ^1H , RMN ^{13}C , EM e HR/MS.



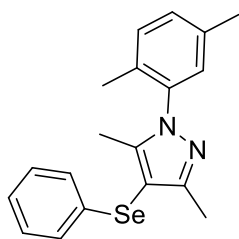
3,5-dimetill-1-fenil-4-(fenilseleno)-1H-pirazol (3a):

Rendimento 82%; Sólido laranja; pf: 67-69 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 7,44-7,46 (m, 4H); 7,32-7,39 (m, 1H); 7,17-7,19 (m, 4H); 7,10-7,15 (m, 1H); 2,36 (s, 3H); 2,33 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ =153,05; 143,87; 139,66; 132,79; 128,98; 128,95; 128,12; 127,56; 125,58; 124,54; 102,42; 12,82; 12,32. MS (intensidade relativa) m/z : 330 (2); 329 (12); 328 (M^+ , 12); 327 (65); 326 (8); 325 (35); 324 (13); 248 (23); 247 (29); 246 (100); 231 (7); 206 (5); 171 (3); 130 (8); 118 (34); 115 (3); 103 (5); 91 (4); 78 (9); 77 (90); 65 (5); 51 (24); 41 (3).



3,5-dimetil-4-(fenilseleno)-1-o-tolil-1H-pirazol (3b):

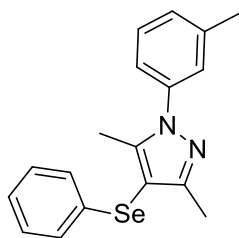
Rendimento 79%; óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 7,33-7,37 (m, 2H); 7,25-7,30 (m, 2H); 7,11-7,20 (m, 5H); 2,33 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,08 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 152,82; 145,06; 138,65; 135,91; 133,20; 130,90; 129,28; 129,06; 127,94; 127,61; 126,58; 125,56; 100,47; 17,15; 12,91; 11,26. MS (intensidade relativa) m/z : 344(12); 343(9); 342(M^+ , 67); 341(9); 340(33); 339(13); 338(12); 325(2); 281(3); 262(85); 261(91); 246(30); 232(9); 221(11); 220(17); 207(4); 204(8); 185(5); 178(3); 169(7); 157(6); 144(13); 132(49); 128(5); 115(14); 106(4); 103(6); 92(9); 91(100); 89(12); 77(29); 65(53); 51(19); 41(4).



1-(2,5-dimetilfenil)-3,5-dimetil-4-(fenilseleno)-1H-pirazol

(3c): Rendimento 81%; óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300

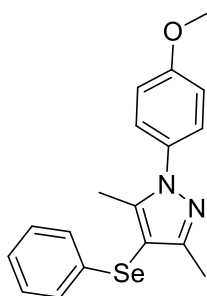
MHz) δ = 7,13-7,25 (m, 8H); 2,37 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 2,03 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 152,70; 145,14; 139,18; 136,14; 135,48; 133,29; 131,49; 129,05; 127,89; 127,34; 127,18; 125,52; 100,25; 21,13; 17,07; 12,92; 11,26. MS (intensidade relativa) m/z : 358(19); 357(21); 356(M^+ , 100); 355(15); 354(50); 352(20); 341(9); 339(4); 276(29); 275(62); 261(58); 260(25); 246(8); 234(12); 222(17); 220(10); 198(8); 184(30); 169(7); 159(22); 157(15); 146(20); 131(16); 115(17); 105(28); 103(26); 91(31); 79(38); 77(64); 65(15); 51(14); 41(4).



3,5-dimetil-4-(fenilseleno)-1-m-tolil-1H-pirazol (3d):

Rendimento 84%; óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)

δ = 7,31-7,37 (m, 2H); 7,15-7,25 (m, 7H); 2,41 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,33 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 153,06; 143,99; 139,68; 139,25; 132,94; 129,07; 128,74; 128,50; 128,21; 125,66; 125,45; 121,65; 102,29; 21,29; 12,89; 12,40. MS (intensidade relativa) m/z : 344(15); 343(2); 342(M^+ , 67); 340(34); 338(13); 263(16); 261(100); 246(31); 244(13); 232(10); 221(11); 220(16); 205(5); 169(5); 157(5); 143(8); 132(33); 130(11); 117(4); 115(10); 91(74); 77(22); 65(37); 51(14); 41(3).

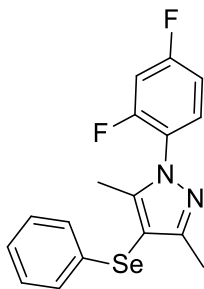


1-(4-metoxifenil)-3,5-dimetil-4-(fenilseleno)-1H-pirazol

(3e): Rendimento 77%; óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300

MHz) δ = 7,36 (d, j = 9,02 Hz, 2H); 7,12-7,19 (m, 5H); 6,97 (d, j = 9,02 Hz, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,32 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 159,00; 152,79; 144,10; 132,99; 132,89; 129,04; 128,19; 126,24; 125,62; 114,14; 101,75; 55,45;

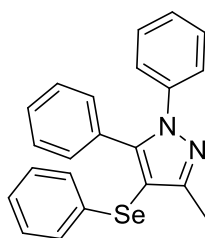
12,85; 12,16. MS (intensidade relativa) m/z : 358, (38); 278 (100); 148 (33); 77 (32).



1-(2,4-difluorofenil)-3,5-dimetil-4-(fenilseleno)-1H-pirazol

(3f): Rendimento 73%; óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300

MHz) δ = 7,46-7,52 (m, 1H); 7,15-7,26 (m, 5H); 7,00-7,04 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,23 (d, $J=1,66$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 162,54 (dd, $J= 251,93$ e 11,11 Hz); 156,94 (dd, $J= 254,33$ e 12,58 Hz); 154,09; 146,22; 132,67; 129,92 (dd, $J= 10,09$ e 1,35 Hz); 129,13; 128,22; 125,76; 124,02 (dd, $J= 12,46$ e 4,05 Hz); 112,01 (dd, $J= 3,91$ e 3,89 Hz); 104,92 (dd, $J= 23,74$ e 23,75 Hz); 101,97; 12,93; 11,33 (d, $J=3,65$ Hz). MS (intensidade relativa) m/z : 366(12); 365(6); 364 (M^+ , 59); 362(30); 284(99); 283(63); 269(7); 268(18); 263(9); 256(8); 243(11); 242(16); 236(4); 222(5); 207(8); 194(2); 166(6); 155(13); 154(100); 143(5); 140(7); 128(16); 127(28); 113(42); 103(9); 91(6); 77(32); 65(11); 63(3); 41(6).

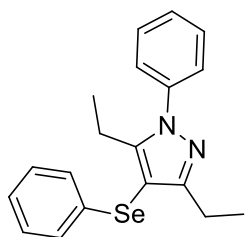


5-metil-1,3-difenil-4-(fenilseleno)-1H-pirazol

(3g):

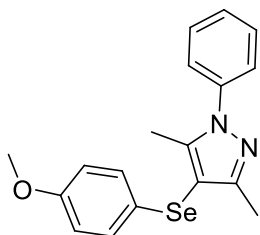
Rendimento 76%; óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ

= 7.22-7.28 (m, 8H), 7.14-7.20 (m, 7H), 2.39 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 153,92; 147,05; 139,84; 133,21; 130,09; 129,89; 129,10; 128,73; 128,63; 128,48; 128,12; 127,15; 125,75; 124,75; 103,47; 13,00. MS (intensidade relativa) m/z : 392(10); 391(7); 390(M^+ ,15); 389(58); 387(30); 311(22); 310(100); 309(99); 293(5); 280(7); 270(7); 268(12); 241(1); 232(9); 218(8); 205(6); 190(6); 180(21); 178(7); 165(16); 152(3); 130(5); 127(7); 118(4); 102(7); 91(6); 89(15); 77(93); 51(30); 41(2).



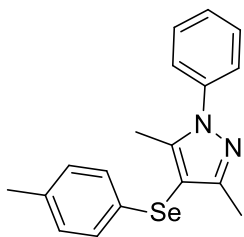
3,5-diethyl-1-fenil-4-(fenilseleno)-1H-pirazol (3h):

Rendimento 87%; óleo laranja. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,44-7,48 (m, 4H); 7,35-7,40 (m, 1H); 7,15-7,21 (m, 4H); 7,08-7,13 (m, 1H); 2,78 (q, J = 7,53 e 7,55 Hz, 2H); 2,72 (q, J = 7,57 Hz, 2H); 1,23 (t, J = 7,57 Hz, 3H); 0,99 (t, J = 7,56 Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 158,24; 149,68; 140,10; 133,63; 129,08; 128,98; 128,12; 127,99; 125,56; 125,35; 100,41; 20,84; 19,15; 13,82; 13,62. MS (intensidade relativa) m/z : 358(7) 357(8); 356(M^+ , 7); 355(30); 353(16); 326(1); 276(24); 275(100); 260(6); 246(5); 231(6); 217(1); 204(3); 197(6); 183(4); 169(3); 155(2); 143(4); 132(16); 128(2); 117(5); 104(6); 91(8); 77(46); 65(3); 51(9); 41(2).



4-(metoxifenilseleno)-3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol (3i):

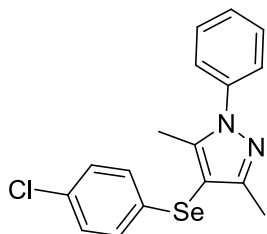
Rendimento 68%; óleo vermelho. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 7,44-7,46 (m, 4H); 7,32-7,38 (m, 1H); 7,20 (d, J = 8,89 Hz, 2H); 6,77 (d, J = 8,88 Hz, 2H); 3,75 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 2,34 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 158,41; 152,87; 143,54; 139,81; 131,02; 129,02; 127,61; 124,67; 122,60; 114,84; 103,82; 55,21; 12,95; 12,44. MS (intensidade relativa) m/z : 360(8); 359(2); 358(M^+ , 23); 356(11); 354(4); 280(2); 279(20); 278(100); 277(12); 264(7); 263(38); 247(2); 235(2); 222(4); 194(1); 186(1); 179(1); 160(1); 139(5); 130(3); 118(20); 91(2); 77(34); 63(3); 51(7); 41(3).



3,5-dimetil-1-fenil-4-(p-tolilseleno)-1H-pirazol (3j) :

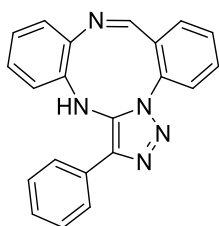
Rendimento 79%; sólido amarelo; pf 85-86 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 7,46-7,48 (m, 4H); 7,35-7,40 (m, 1H); 7,10-7,13 (m, 2H); 7,01-7,04 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,28 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 153,16; 143,88; 139,87; 135,67; 129,92; 129,08; 128,99; 128,74;

127,69; 124,74; 103,00; 20,91; 12,95; 12,46. MS (intensidade relativa) m/z : 344(12); 343(6); 342(M^+ , 39); 340(22); 339(8); 262(100); 261(53); 246(19); 244(7); 232(7); 220(13); 204(5); 171(7); 169(5); 156(2); 144(8); 130(11); 118(46); 115(6); 103(7); 91(19); 89(7); 77(86); 63(6); 51(19); 41(4).



4-(4-clorofenilseleno)-3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol (3k):

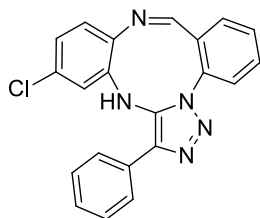
Rendimento 72%; sólido branco; pf 88-89 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 7,46-7,48 (m, 4H); 7,36-7,41 (m, 1H); 7,10-7,19 (m, 4H); 2,37 (s, 3H); 2,32 (s, 3H). NRM ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 153,07; 144,02; 139,71; 131,75; 131,20; 129,58; 129,18; 129,11; 127,82; 124,70; 102,31; 12,87; 12,38. MS (intensidade relativa) m/z : 364(11); 363(4); 362(M^+ , 17); 361(81); 359(42); 346(2); 284(31); 282(100); 281(73); 266(12); 264(6); 251(5); 246(37); 240(10); 230(4); 219(3); 205(10); 204(9); 190(2); 171(4); 164(5); 154(4); 130(9); 123(4); 118(56); 115(5); 104(4); 91(3); 77(91); 65(6); 51(20); 41(4).



(Z)-1-fenil-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazolo[1,5-

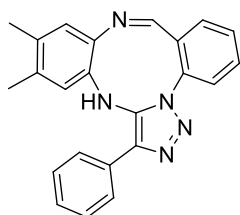
a][1,3,6]triazonina (6a): Rendimento 86 %, sólido branco,

ponto de fusão 259-261 °C. RMN 1H ($DMSO-d_6$, 400 MHz) ppm δ = 12,62 (sl, 1H); 8,85 (s, 1H); 8,00- 8,02 (m, 1H); 7,86 (d, $J=7,55$ Hz, 2H); 7,78-7,80 (m, 3H); 7,43-7,50 (m, 4H); 7,34 (t, $J= 7,31$ Hz, 1H); 7,11-7,21 (m, 2H). RMN ^{13}C (75MHz, $DMSO-d_6$) ppm δ : 148,40; 145,98; 143,40; 135,17; 134,40; 131,10; 130,59; 130,40; 129,87; 128,77; 127,82; 126,82; 126,78; 125,12; 123,35; 122,48; 121,38; 118,92; 111,33. HR/MS massa calculada para $C_{21}H_{15}N_5$ 337,1327, massa encontrada 337,1327.



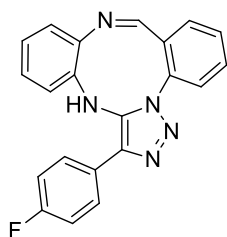
(Z)-13-cloro-1-fenil-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazolo[1,5-a][1,3,6]triazonina (6b): Rendimento 65 %, sólido branco,

ponto de fusão 224-226 °C. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) ppm δ = 12,88 (sl, 1H); 8,91 (s, 1H); 7,79 - 8,02 (m, 1H); 7,87 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,79 - 7,81 (m, 3H); 7,43 - 7,53 (m, 4H); 7,32-7,37 (m, 1H); 7,12 - 7,25 (m, 1H). RMN ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6) ppm δ : 146,12; 135,21; 131,26; 131,01; 130,38; 129,98; 128,86; 127,94; 126,76; 126,32, 125,15, 123,33. HR/MS massa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}_5$ 371,0938, massa encontrada 371.0937.



(Z)-12,13-dimetil-1-fenil-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazolo[1,5-a][1,3,6]triazonina (6c): Rendimento 58 %, sólido

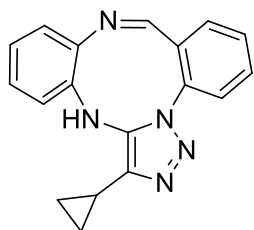
branco, ponto de fusão 259-262 °C. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) ppm δ = 12,39 (sl, 1H); 8,83 (s, 1H); 7,96 - 7,99 (m, 1H), 7,85 – 7,88 (m, 2H); 7,74 - 7,80 (m, 3H); 7,42 - 7,48 (m, 2H); 7,31- 7,36 (m, 1H); 7,22 (s, 2H); 2,25 (s, 6H). RMN ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6) ppm δ : 147,41; 145,93; 135,11; 130,96; 130,49; 130,36; 129,94; 128,85; 127,87; 127,13; 126,98; 125,14; 123,46; 19,85. HR/MS massa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5$ 365,1640. Massa encontrada 365.1636.



(Z)-1-(4-fluorofenil)-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazolo[1,5-a][1,3,6]triazonina (6d): Rendimento 89 %, sólido branco,

ponto de fusão 254-256 °C. RMN (^1H DMSO- d_6 , 300 MHz) ppm δ = 12,73 (sl, 1H); 8,89 (s, 1H); 8,01-8,03 (m, 1H); 7,91 (dd, J = 8,62 e 5,56 Hz, 2H); 7,78- 7,83 (m, 3H); 7,48 (dd, J = 5,64 e 3,44 Hz, 2H); 7,30 (t, J = 8,87 Hz, 2H); 7,16 (dd, J = 5,95 e 3,09 Hz, 2H). RMN ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6) ppm δ : 161,75 (d, J = 244,62 Hz); 148,49; 148,47; 145,19; 135,16; 131,01 (d, J = 35,63 Hz); 129,97; 127,16 (d, J = 8,23 Hz); 126,98 (d, J = 2,13 Hz); 126,74; 126,71; 123,32; 123,24;

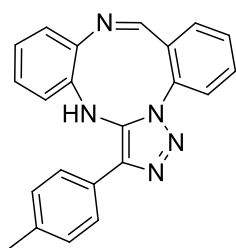
122,11; 122,08; 115,96; 115,67. HR/MS massa calculada para C₂₁H₁₄N₅ 355,1233. Massa encontrada 355,1204.



(Z)-1-ciclopropil-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazolo[1,5-a]

[1,3,6]triazonina (6e): Rendimento 58 %, sólido branco,

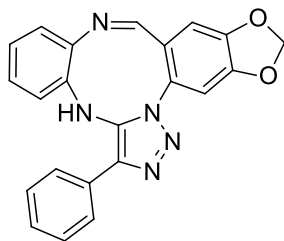
ponto de fusão 209-221 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm δ = 12,48 (sl, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,91-7,94 (m, 1H); 7,71- 7,74 (m, 2H); 7,65 - 7,68 (m, 1H); 7,53 (d, J= 7,73 Hz, 1H); 7,45 (d, J= 7,68 Hz, 1H); 7,13-7,22 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 1H), 0,85-0,90 (m, 2H), 0,65-0,69 (m, 2H). RMN ¹³C (75MHz, DMSO-d₆) ppm δ: 148,71; 148,47; 143,38; 135,43; 134,41; 131,14; 130,60; 129,53; 126,67; 126,51; 122,59; 122,48; 121,42; 118,92; 111,36; 7,55; 6,35. HR/MS massa calculada para C₁₈H₁₅N₅ 301,1327. Massa encontrada 301,1326.



(Z)-1-(p-tolil)-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazolo[1,5-a][1,3,6]

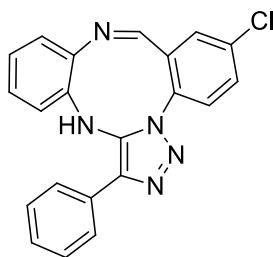
triazonina (6f): Rendimento 97 %, sólido branco, ponto de

fusão 259-262 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) ppm δ = 12,64 (sl, 1H); 8,80 (s, 1H); 7,98 -8,02 (m, 1H); 7,73 - 7,80 (m, 5H); 7,47 (d, J=6,55 Hz, 2H); 7,26 (d, J= 8,03 Hz, 2H); 7,10 -7,20 (m, 2H); 2,33 (s, 3H). ¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆) ppm δ: 148,51; 146,10; 137,23; 135,25; 131,21; 130,70; 129,91; 129,40; 127,65; 126,84; 126,80; 125,10; 122,97; 121,50; 119,77; 119,02; 111,43; 20,79. HR/MS massa calculada para C₂₂H₁₇N₅ 351,1484. Massa encontrada 351,1487.



(Z)-3-fenil-4H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*h*]benzo[d][1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,3,6]triazonina (6g): Sólido

branco. Rendimento de 71%. Ponto de fusão 305-306 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) ppm δ = 12.46 (sl, 1H); 8,77 (s, 1H); 7,86-7,81 (m, 2H); 7,49 (s, 1H); 7,47-7,40 (m, 5H); 7,36-7,30 (m, 1H); 7,18-7,05 (m, 2H); 6.30 (s, 2H). ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) ppm δ : 148,66; 148,31; 145,79; 130,50; 129,67; 128,83; 128,78; 127,84; 125,11; 123,80; 121,04; 109,64; 107,76; 102,97; HR/MS massa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ 381,1226. Massa encontrada 381,1216.



(Z)-7-cloro-1-fenil-15H-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*][1,3,6]triazonina (6h): Sólido branco. Rendimento

de 52 %. Ponto de fusão 227-229 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) ppm δ = 12,81 (sl, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,12 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 7,88-7,81 (m, 4H); 7,50-7,43 (m, 4H); 7,38-7,32 (m, 1H); 7,25-7,10 (m, 2H). ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) ppm δ : 147,06; 146.13; 134.40; 133,96; 130.65, 130,44; 130,35, 128,88; 128,43; 127,97; 125,18; 123,59; 119,19; 111,69; 99,45. HR/MS massa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}_5$ 371,0938. Massa encontrada 371,0948.

6. Espectros Seleccionados

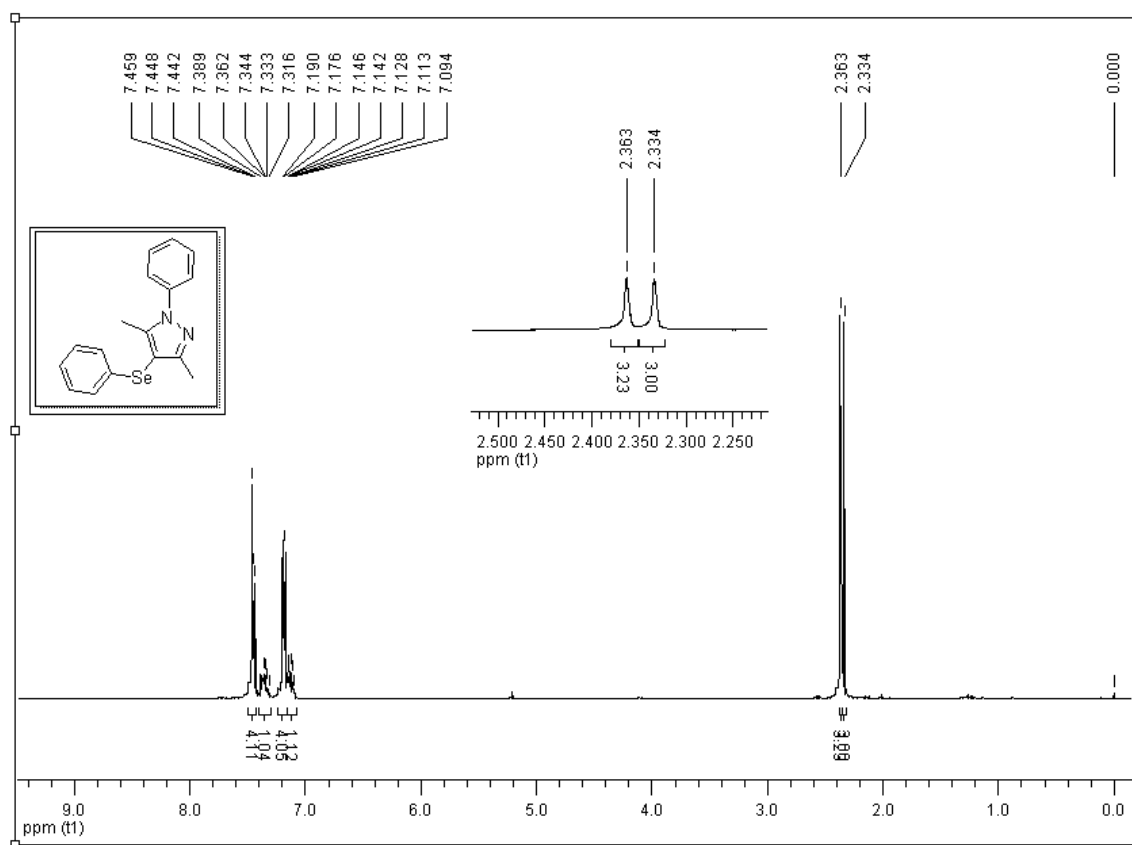


Figura 28: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.

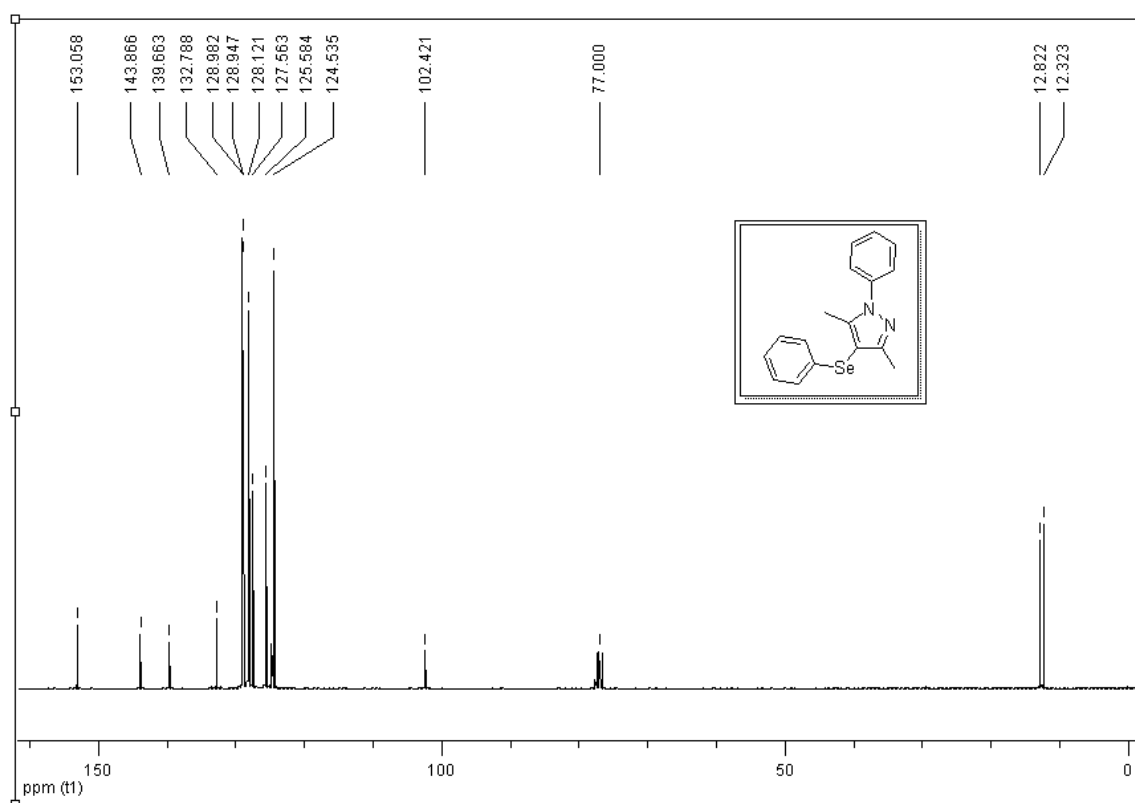
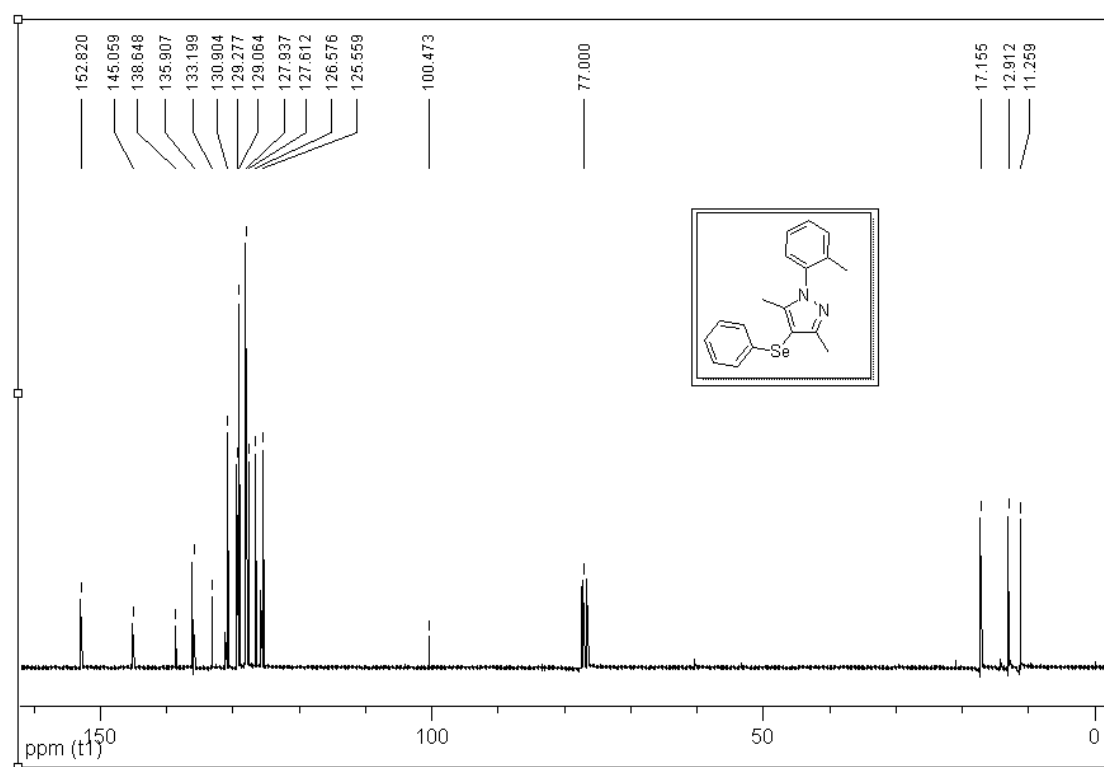
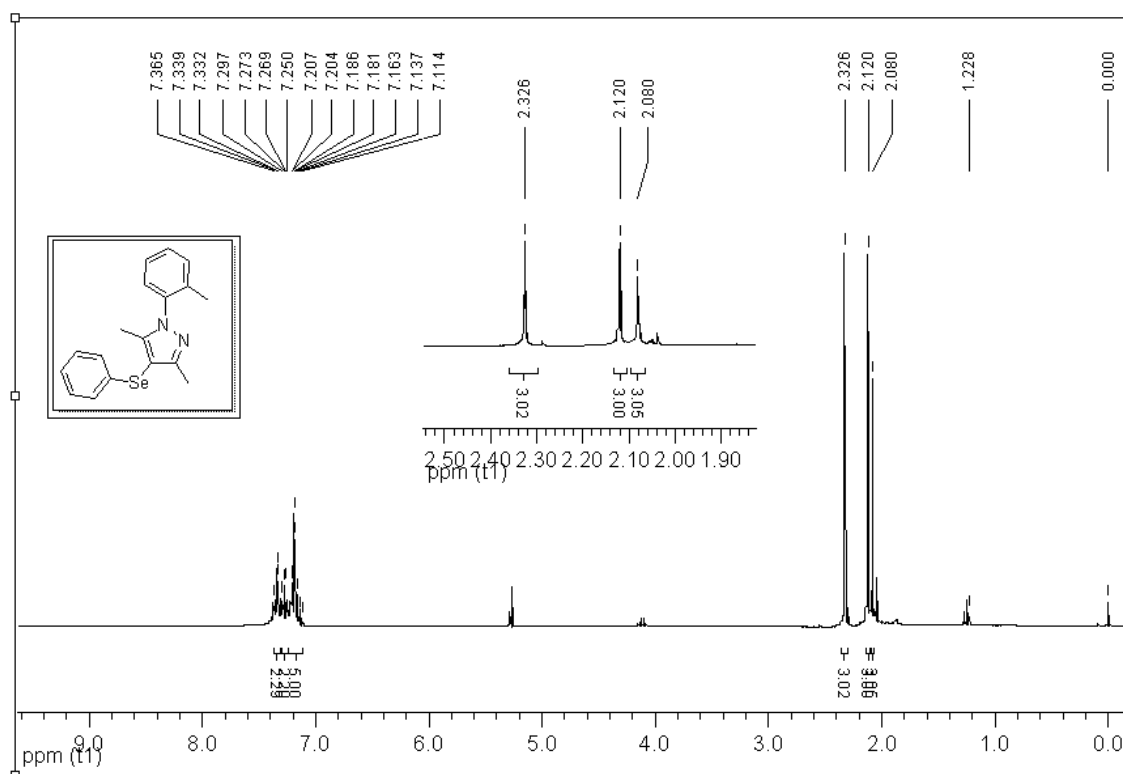


Figura 29: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.



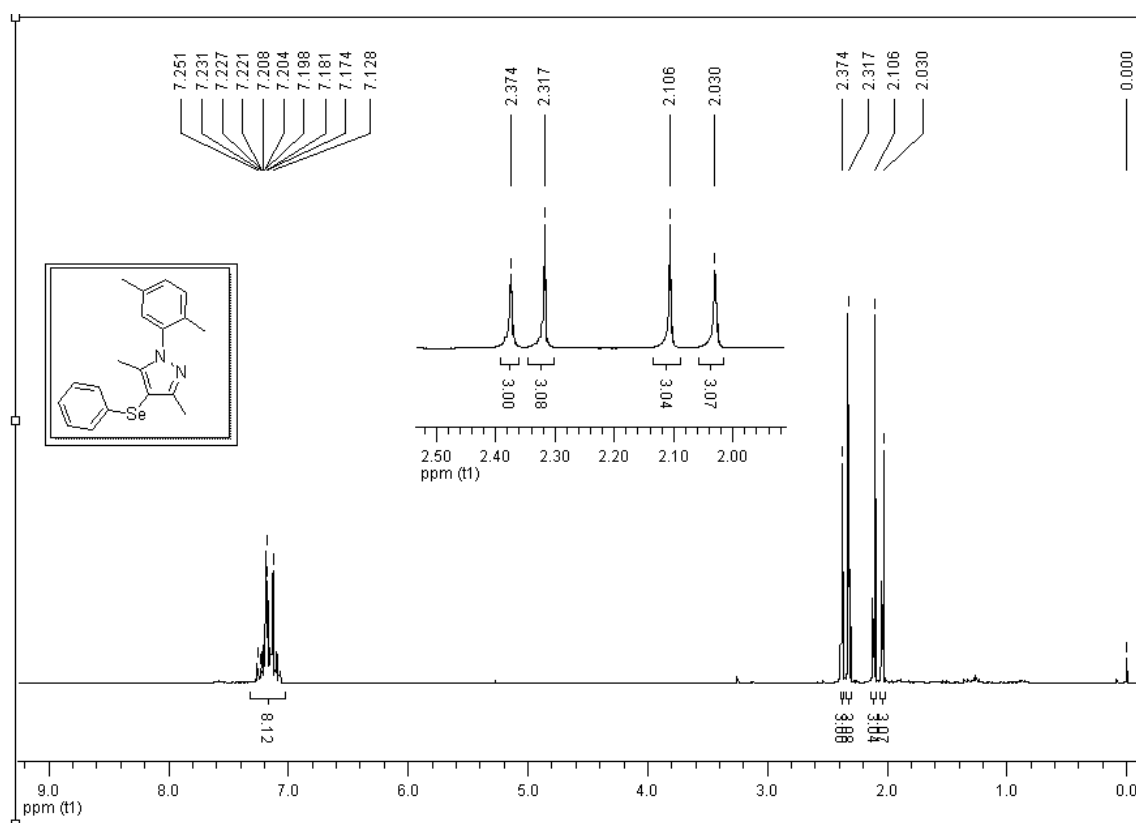


Figura 32: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

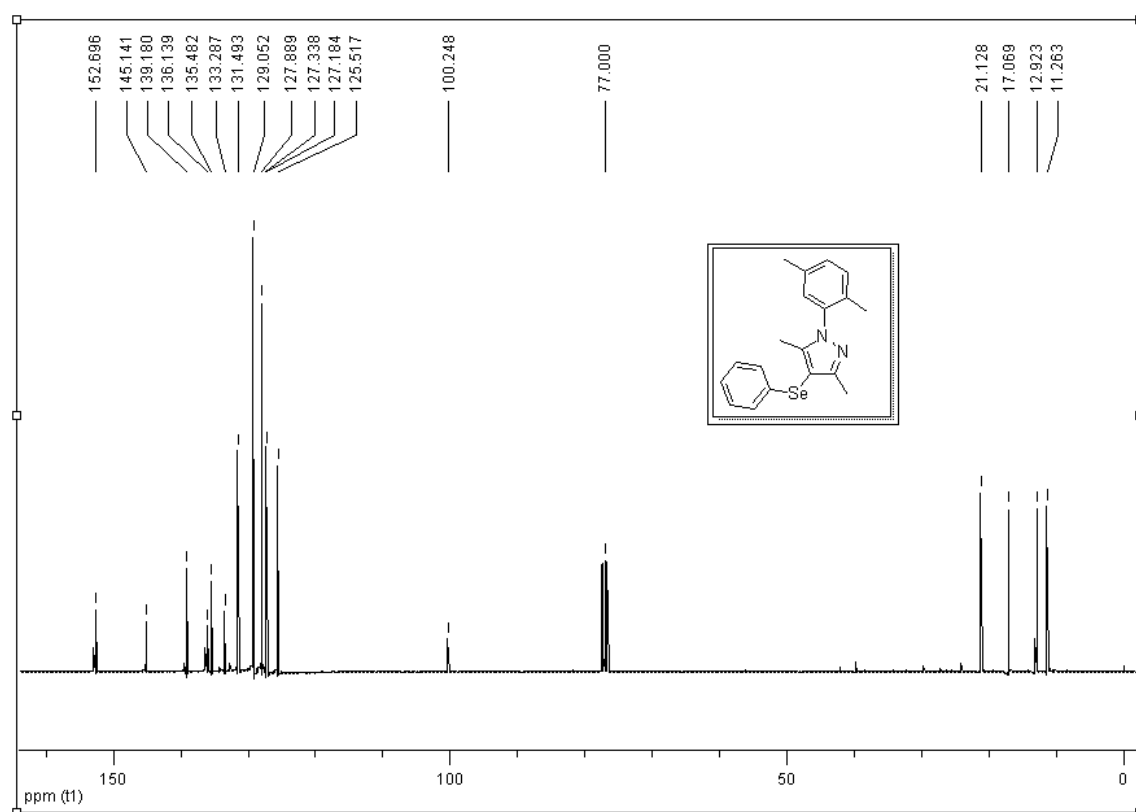


Figura 33: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

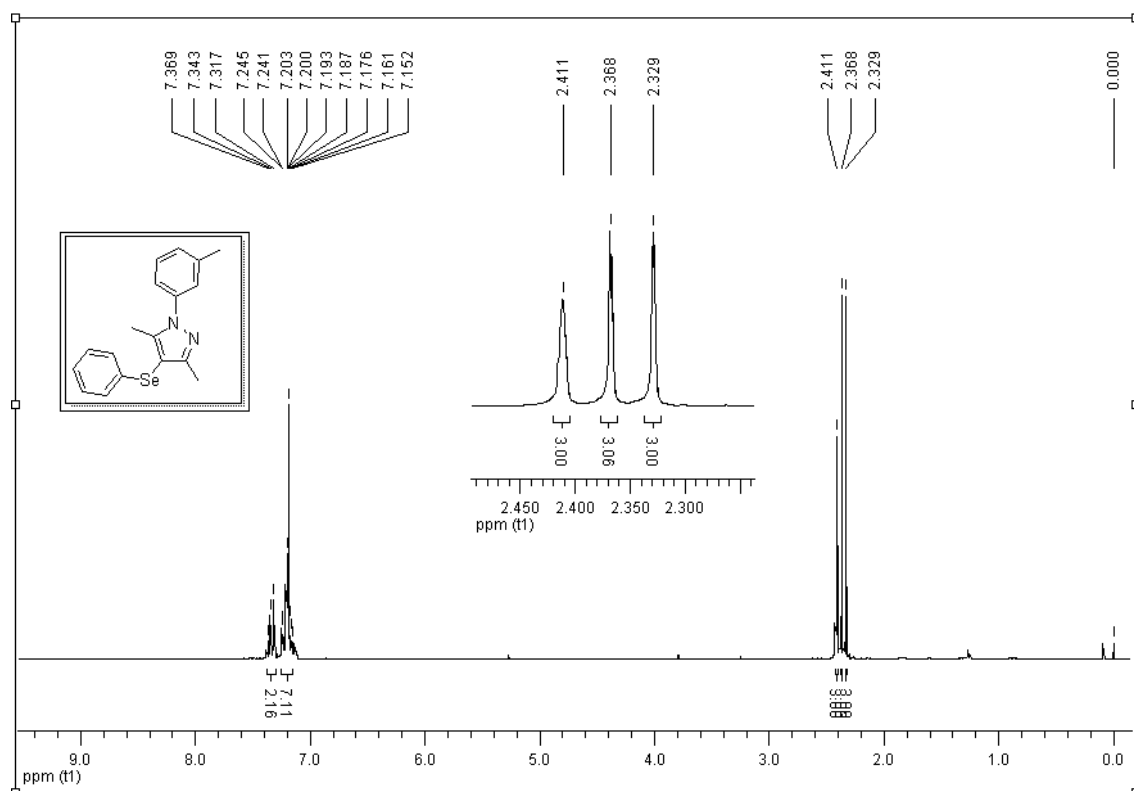


Figura 34: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3d**.

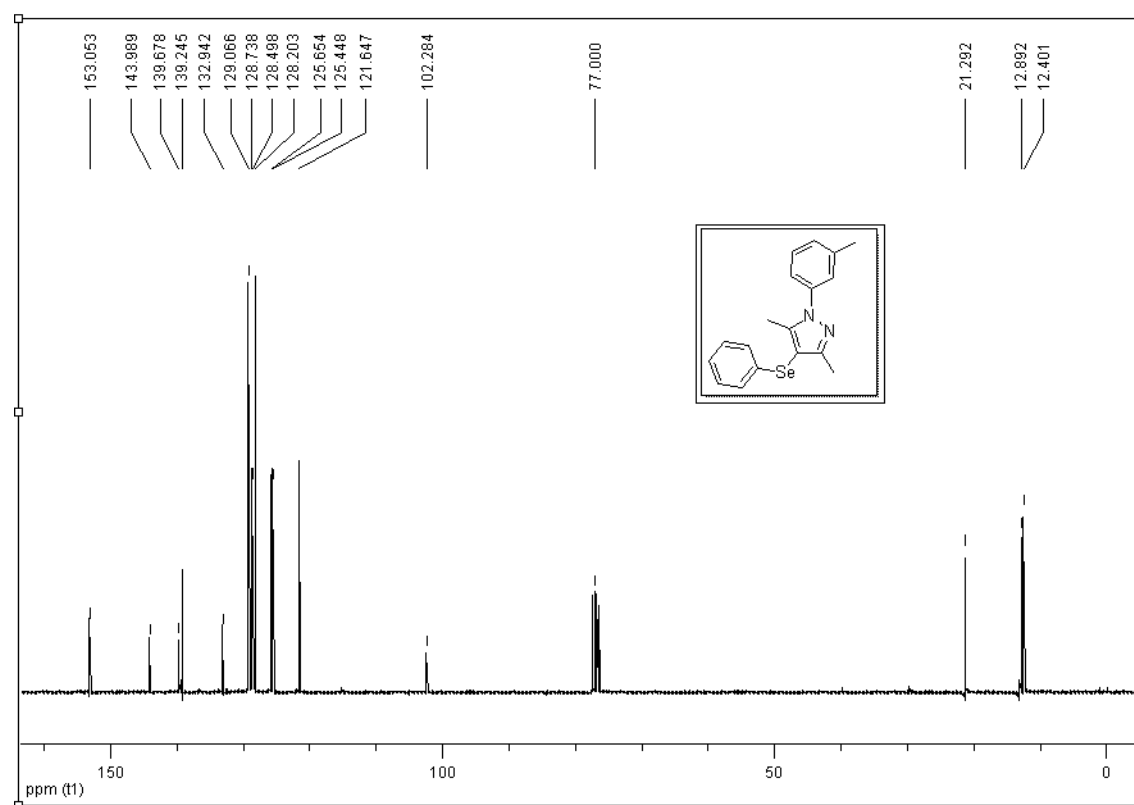


Figura 35: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **3d**.

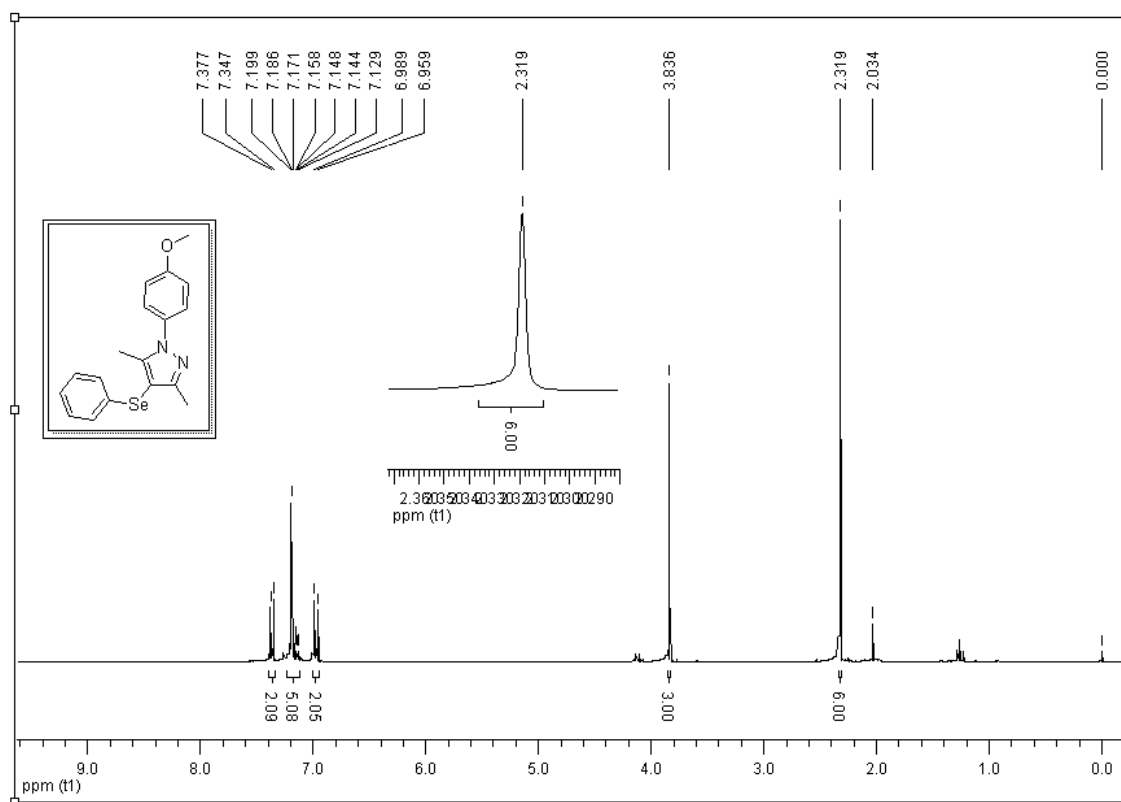


Figura 36: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3e**.

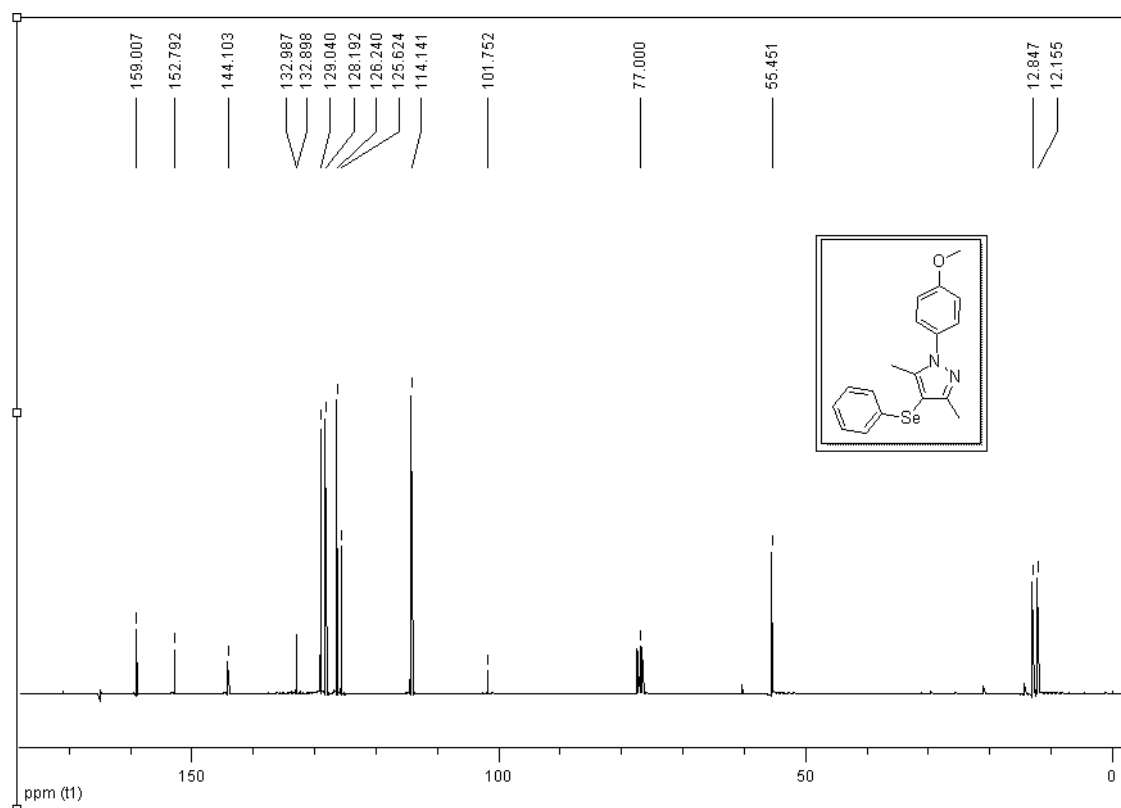


Figura 37: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **3e**.

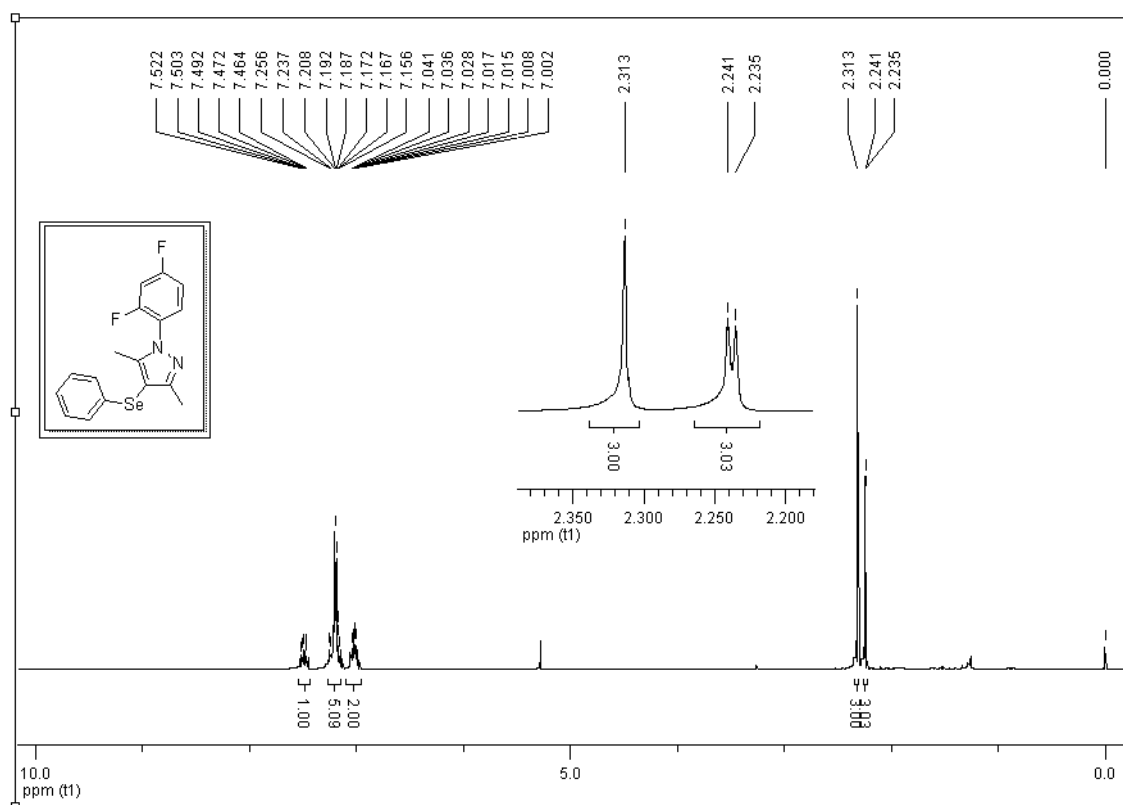


Figura 38: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3f**.

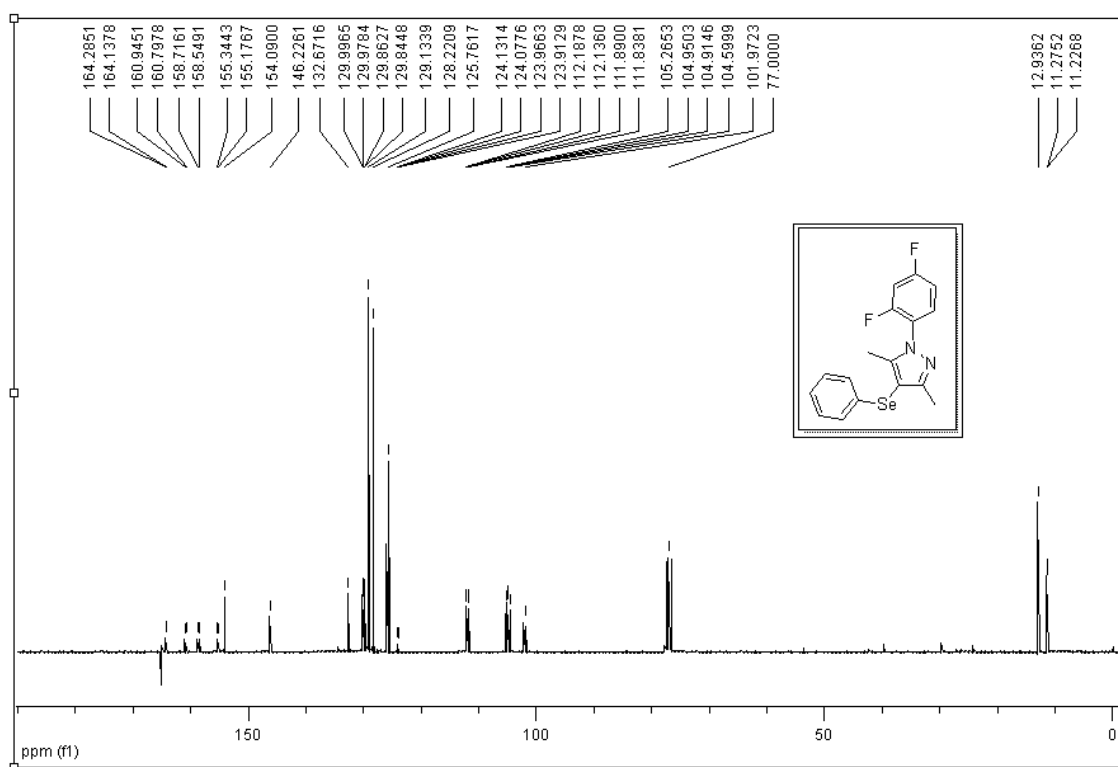


Figura 39: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **3f**.

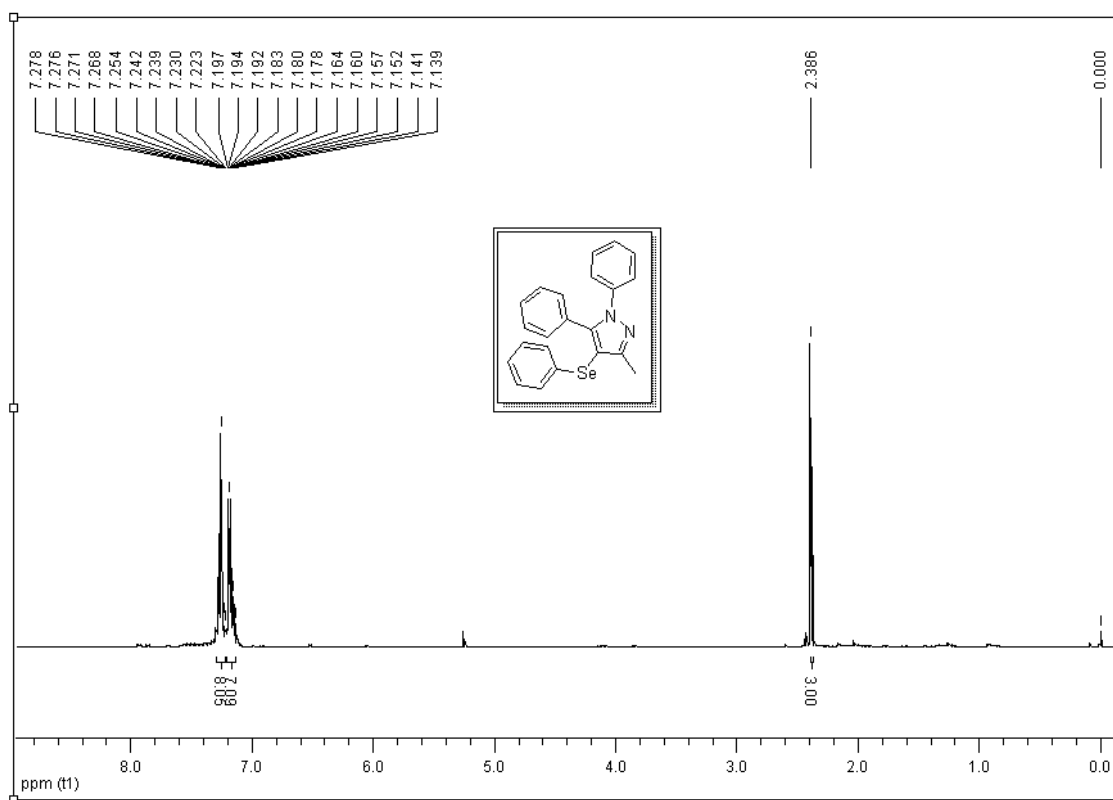


Figura 40: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3g**.

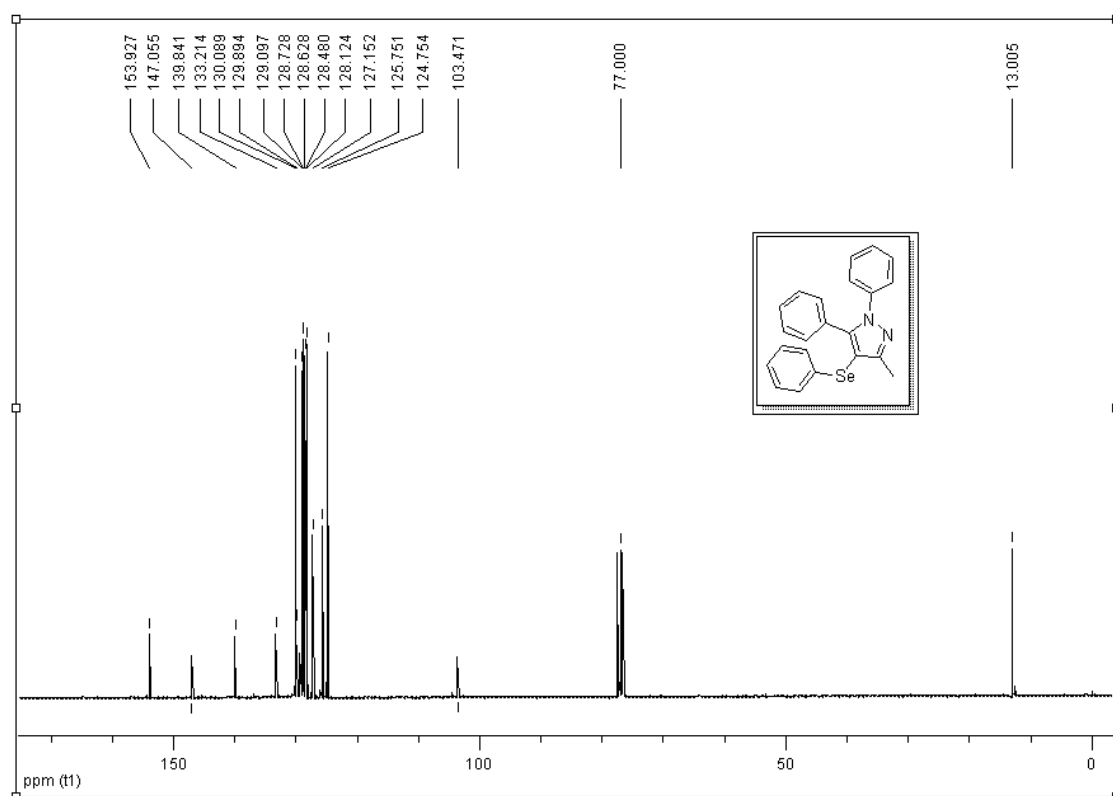


Figura 41: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **3g**.

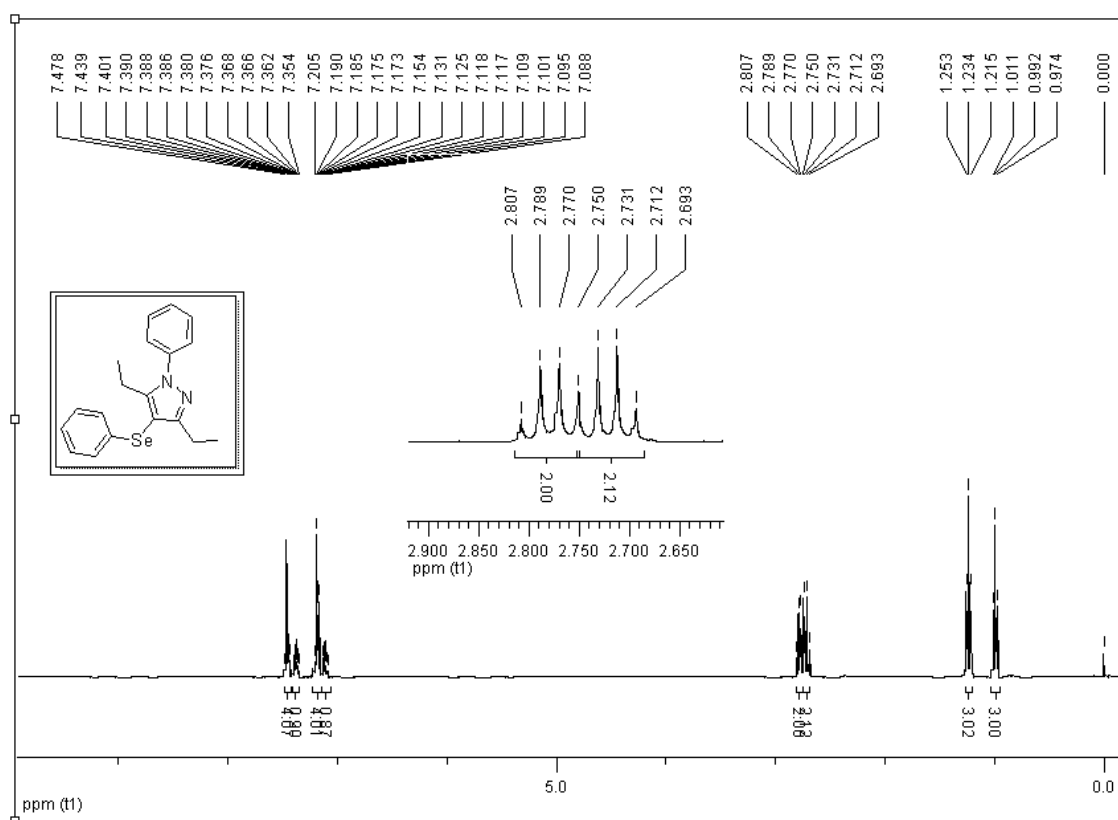


Figura 42: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3h**.

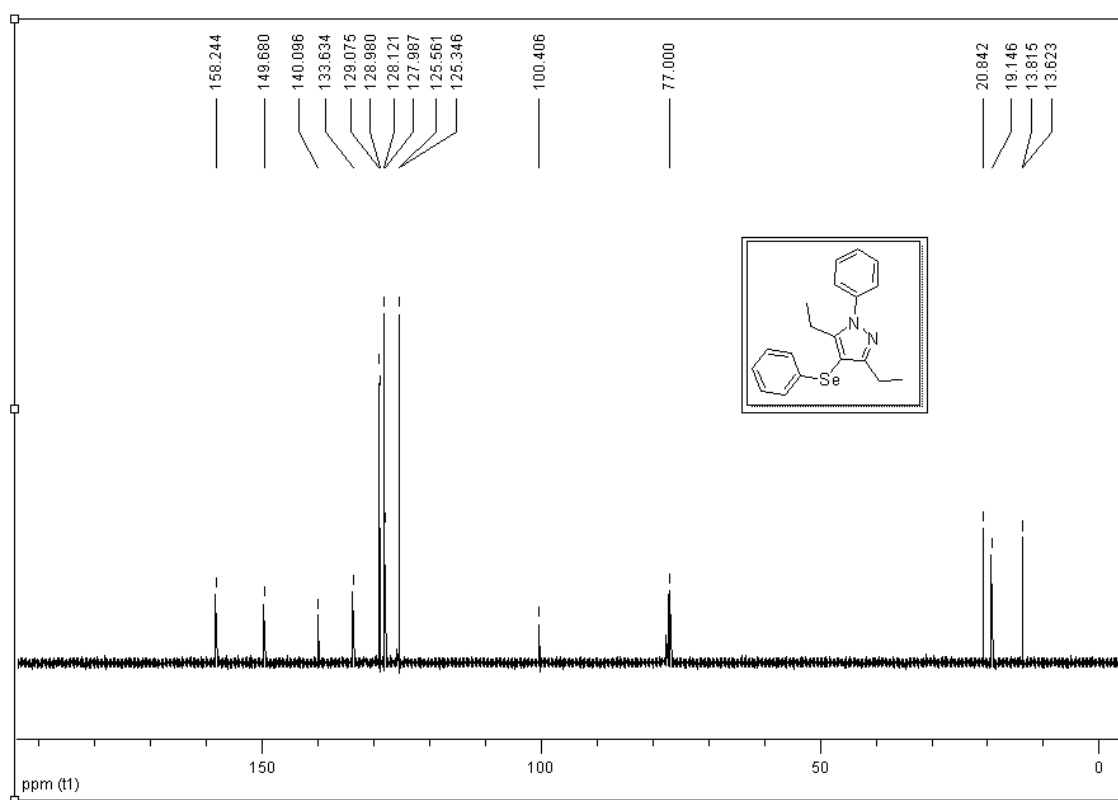


Figura 43: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3h**.

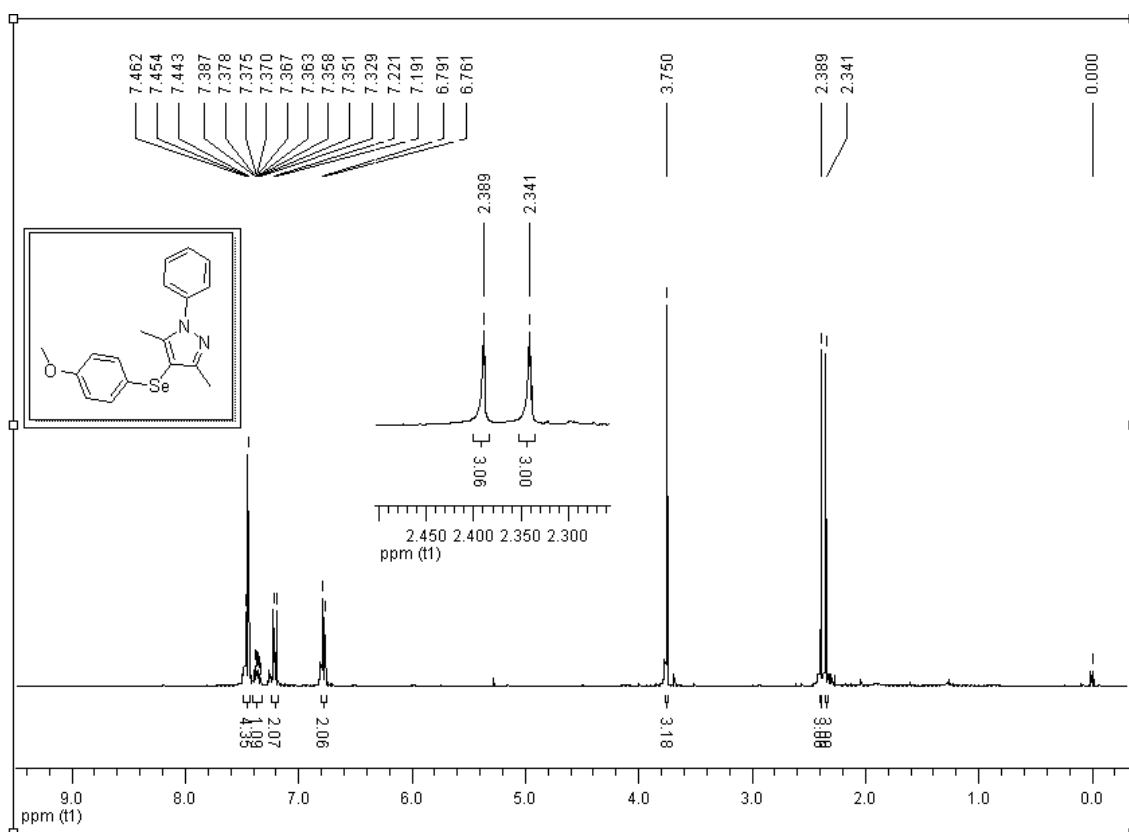


Figura 44: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3i**.

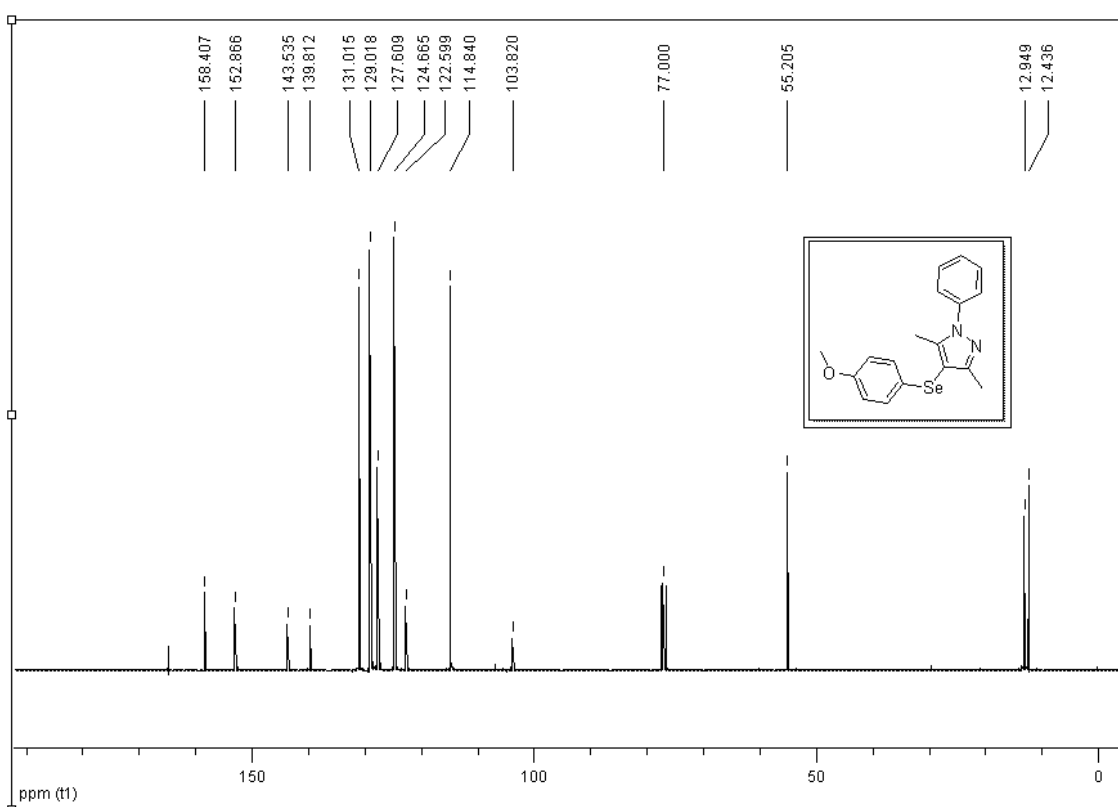


Figura 45: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **3i**.

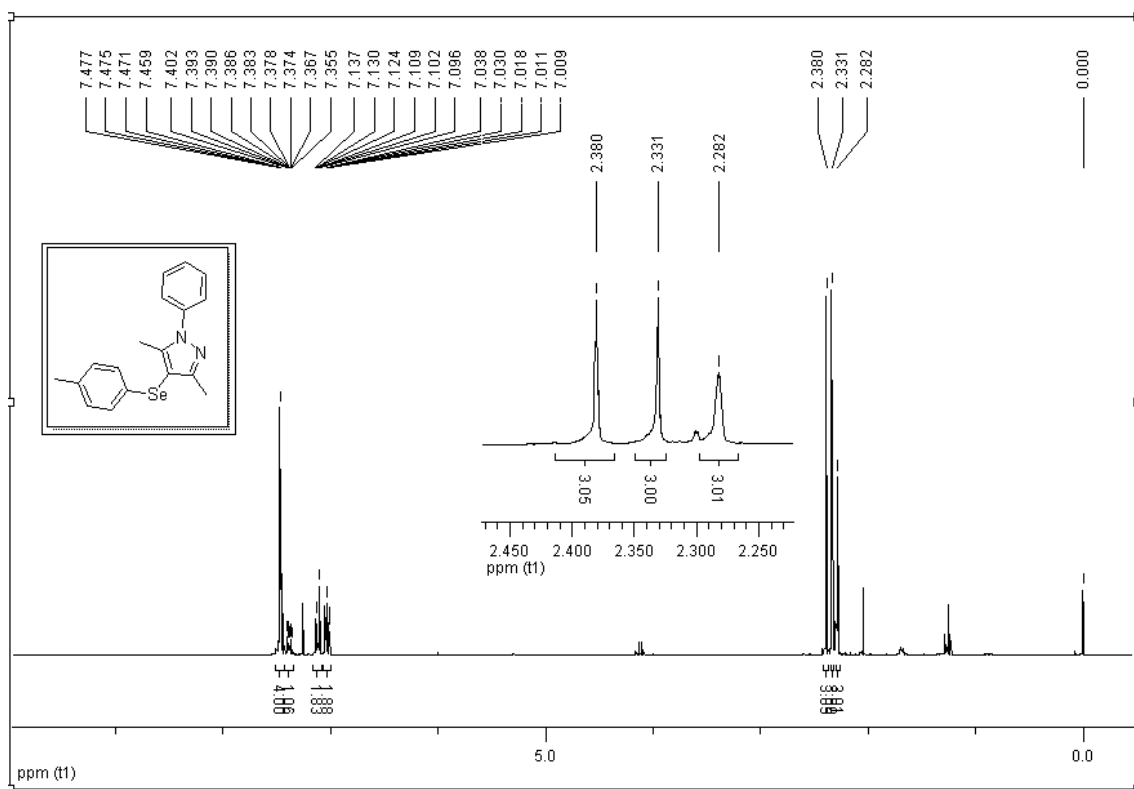


Figura 46: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3j**.

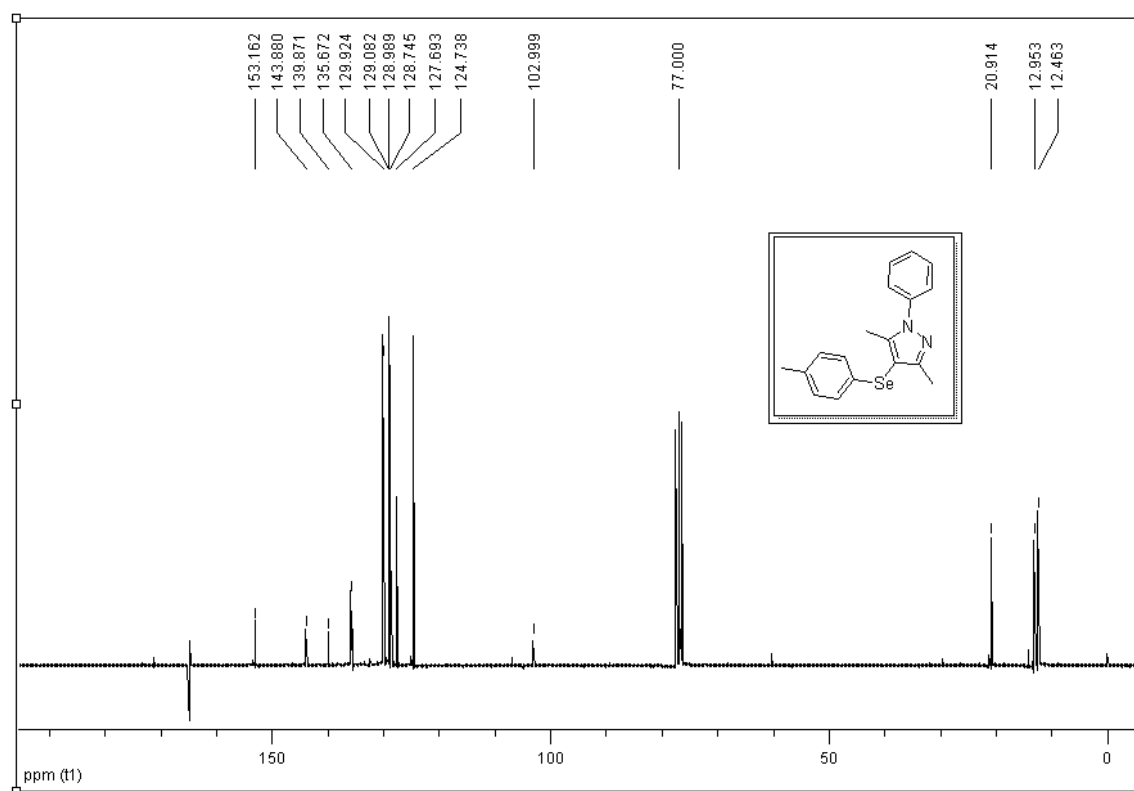


Figura 47: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **3j**.

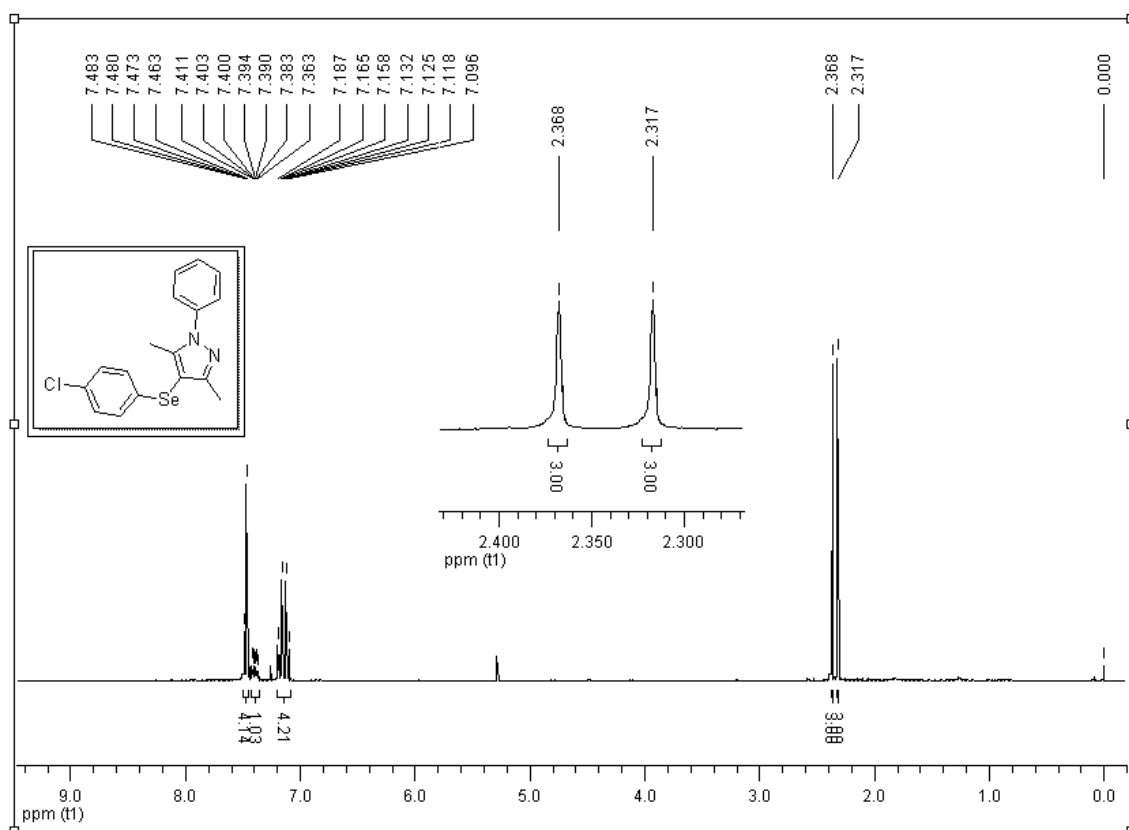


Figura 48: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3k**.

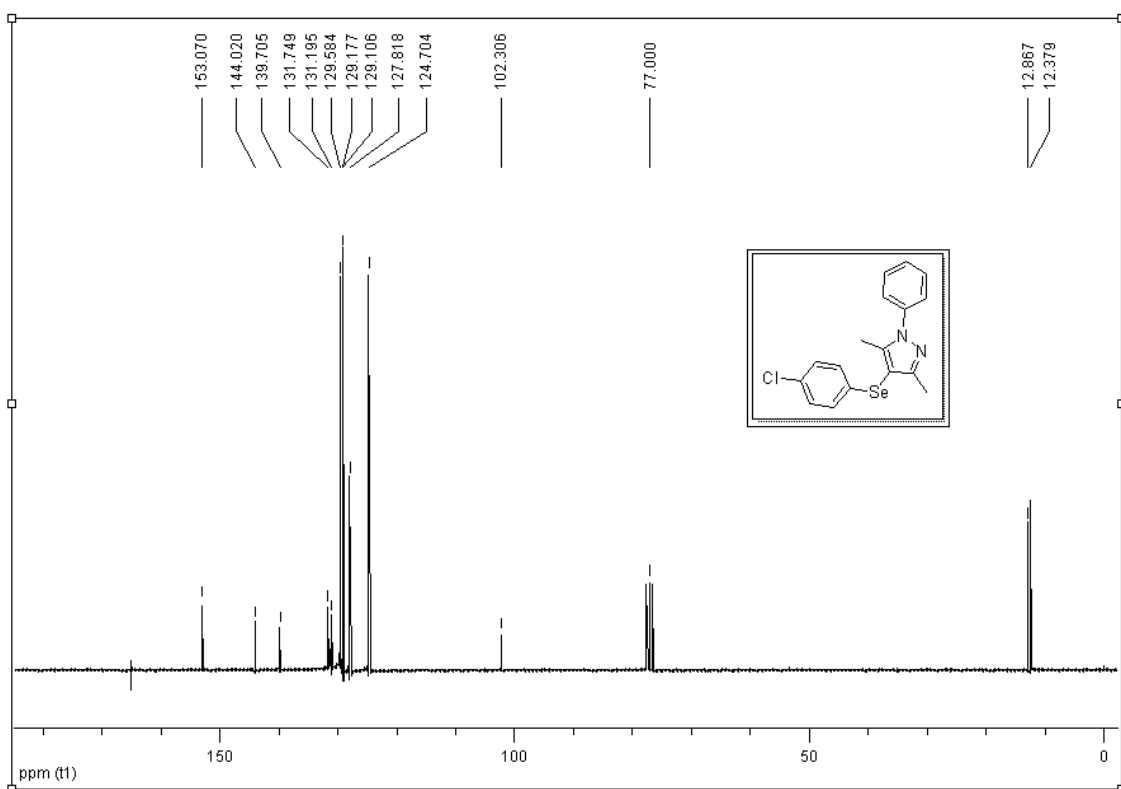


Figura 49: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **3k**.

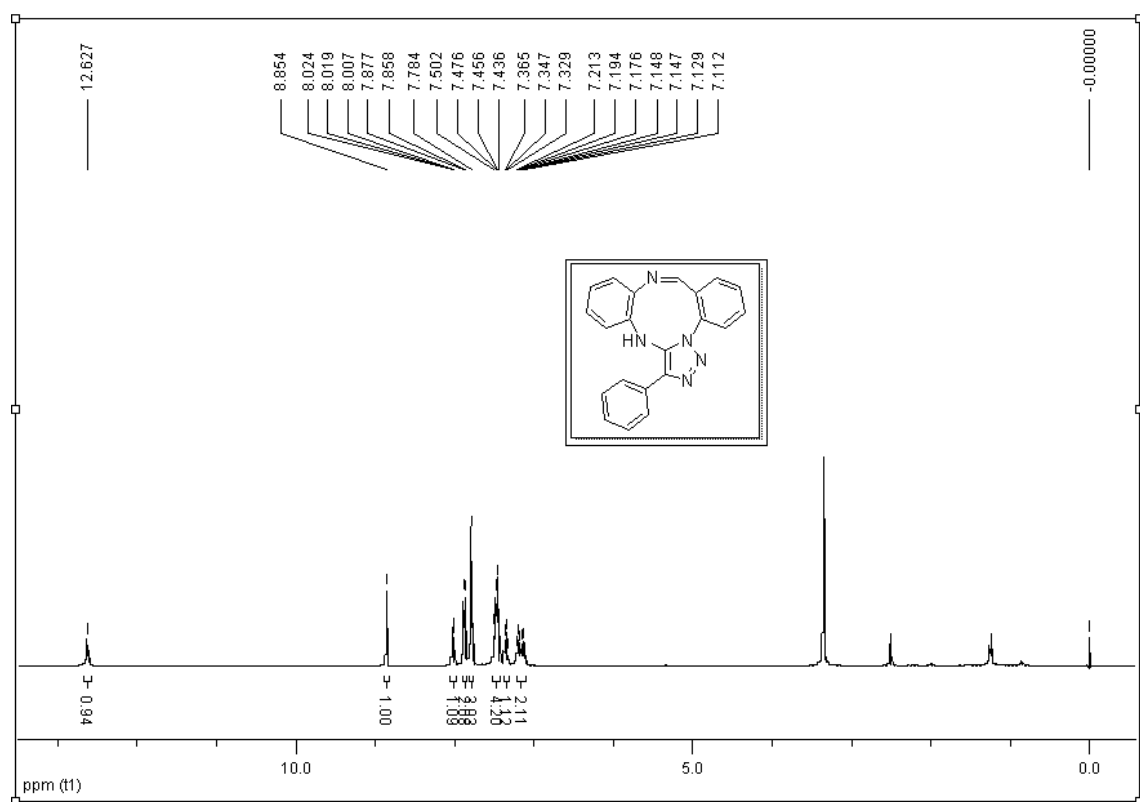


Figura 50: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **6a**.

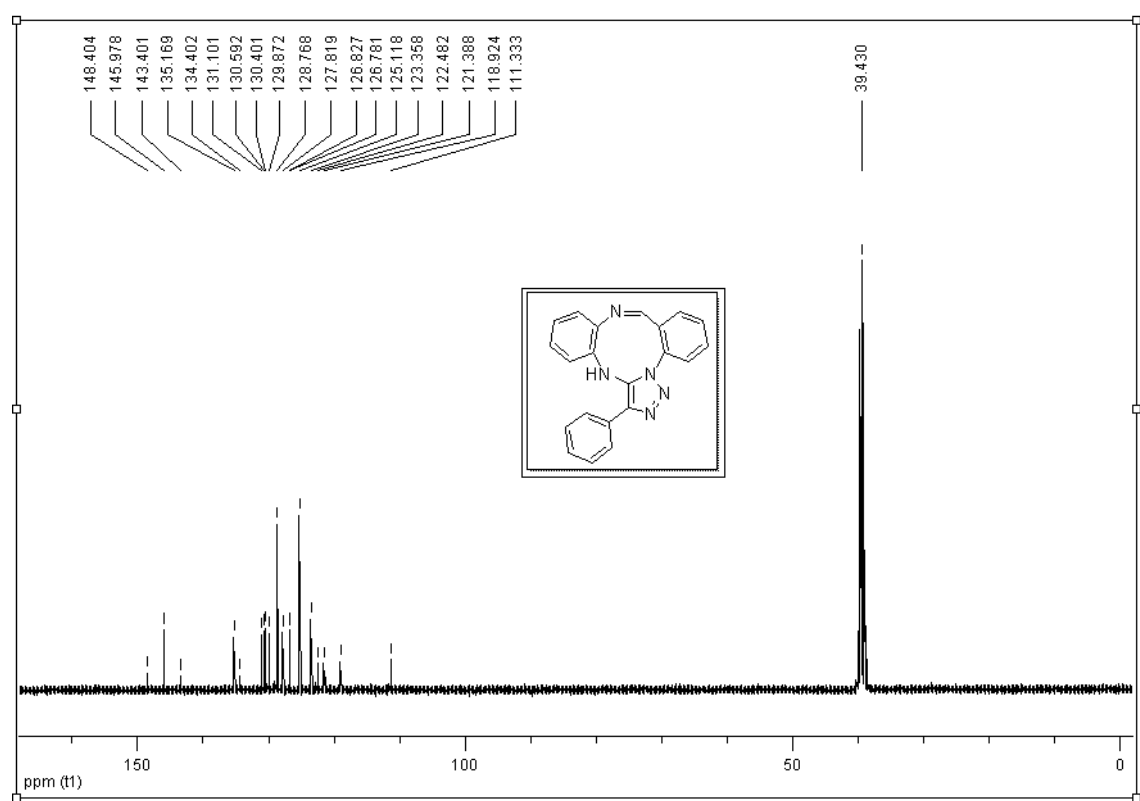


Figura 51: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **6a**.

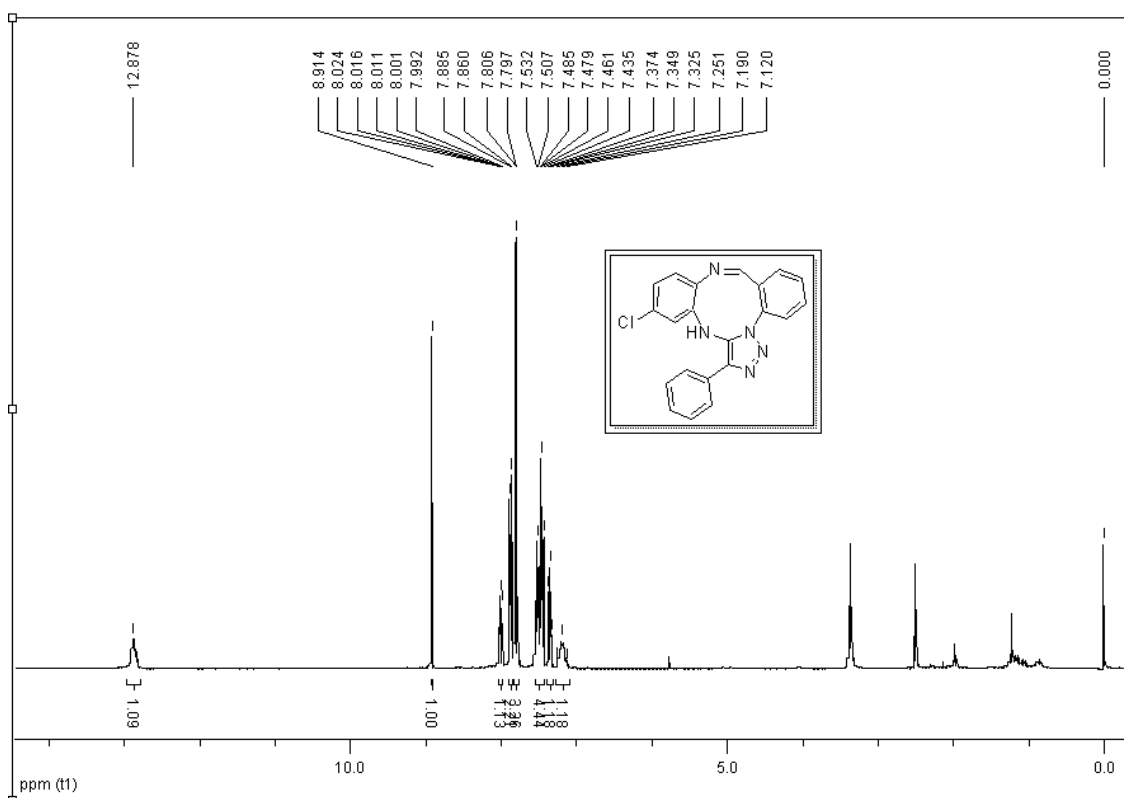


Figura 52: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto **6b**.

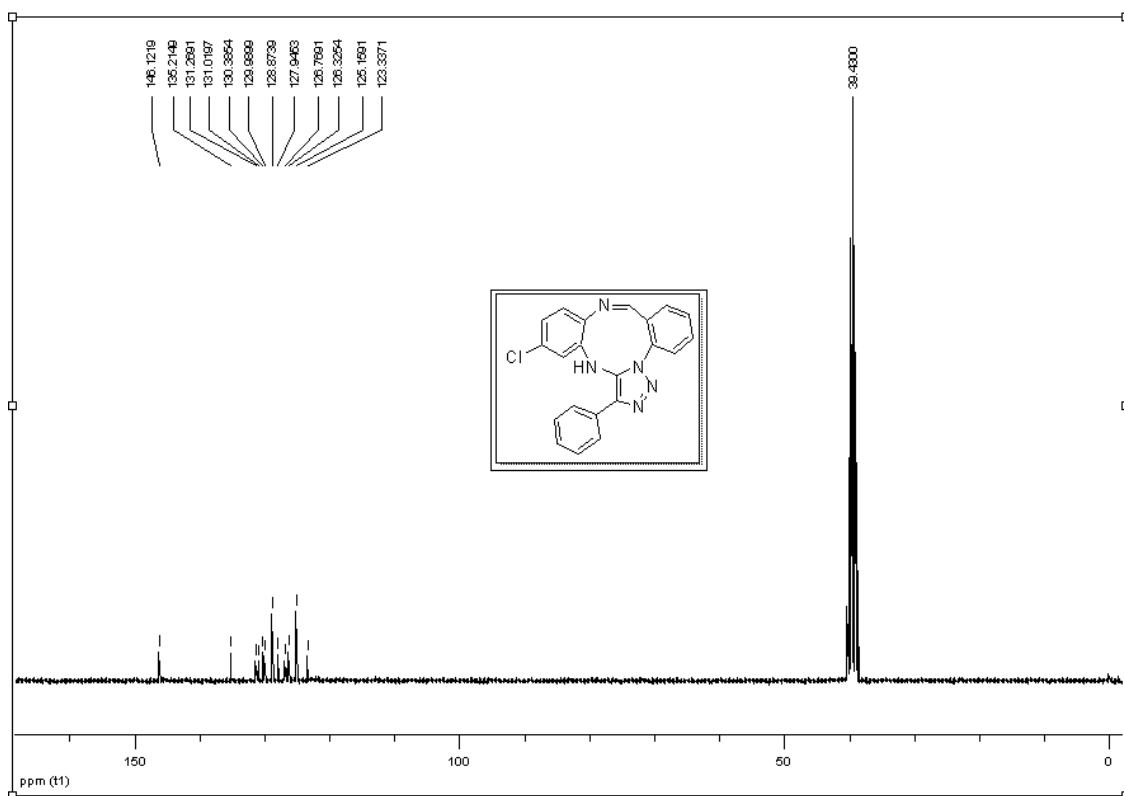


Figura 53: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto **6b**.

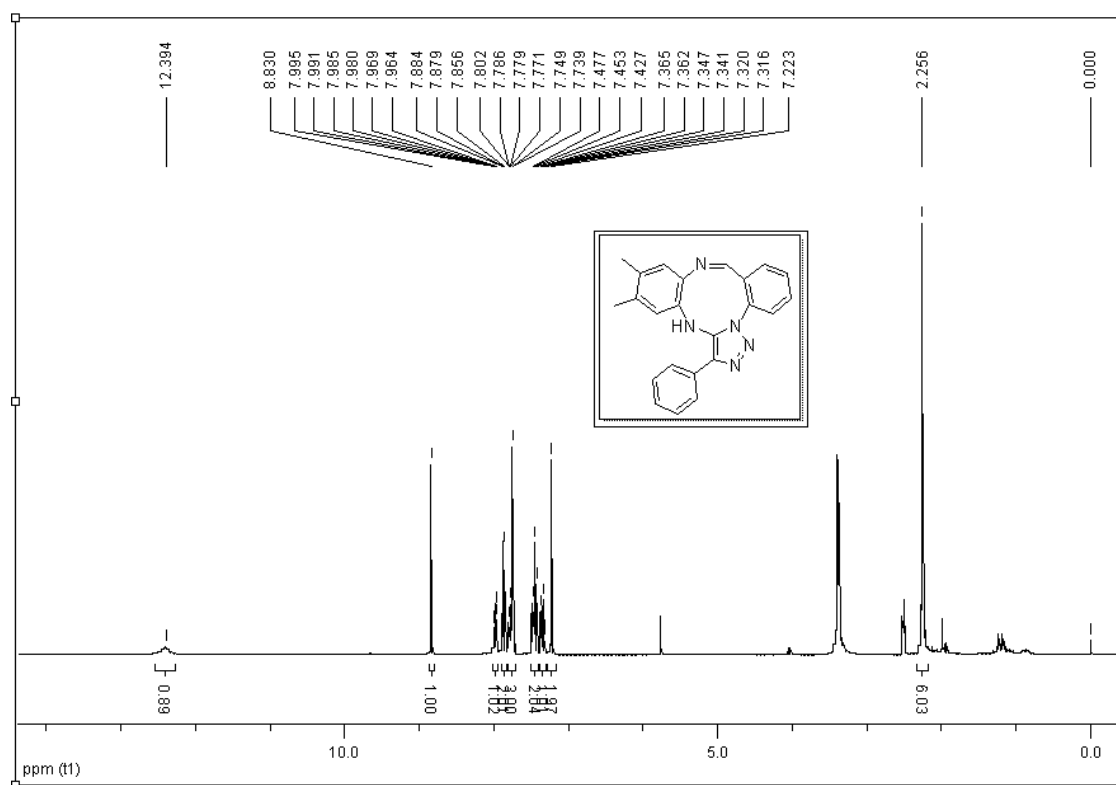


Figura 54: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto **6c**.

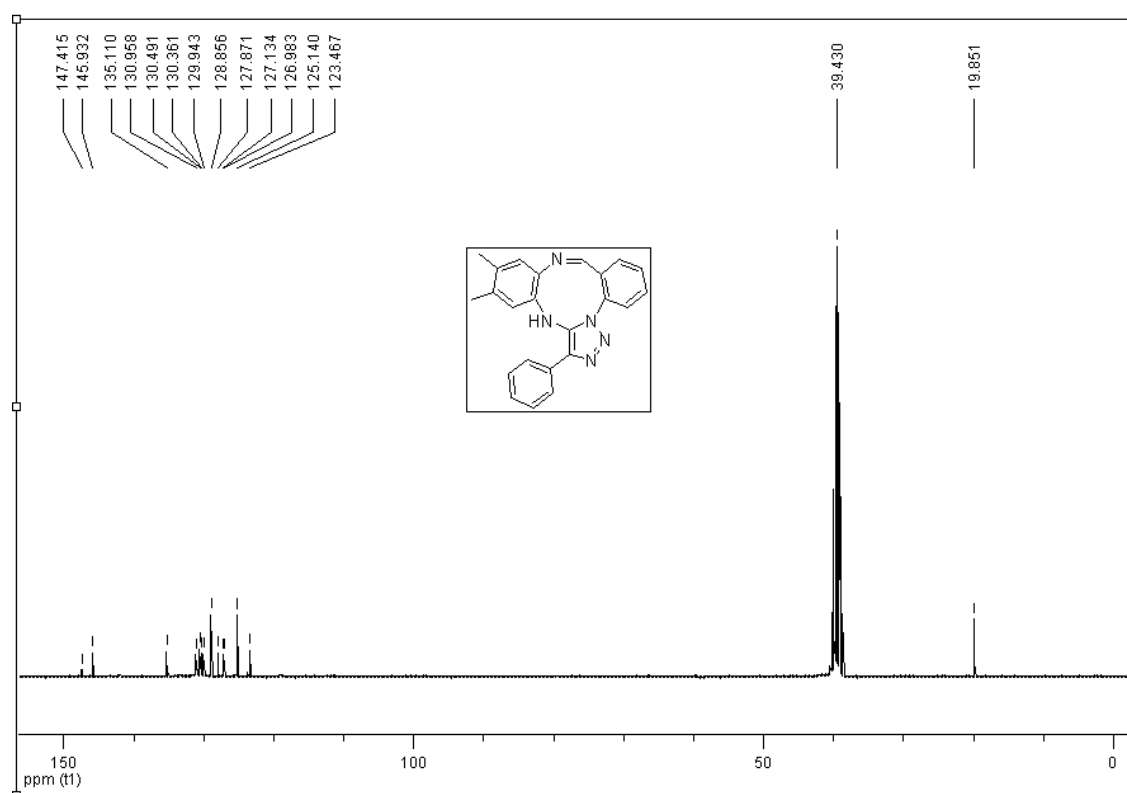
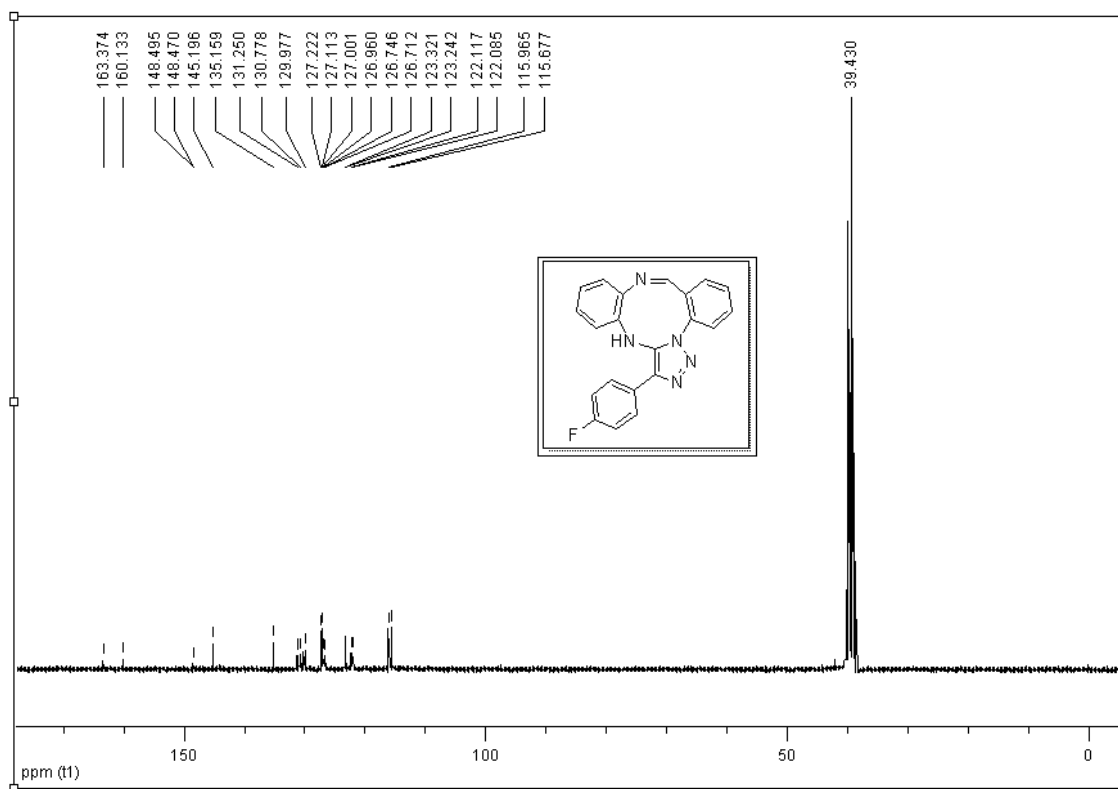
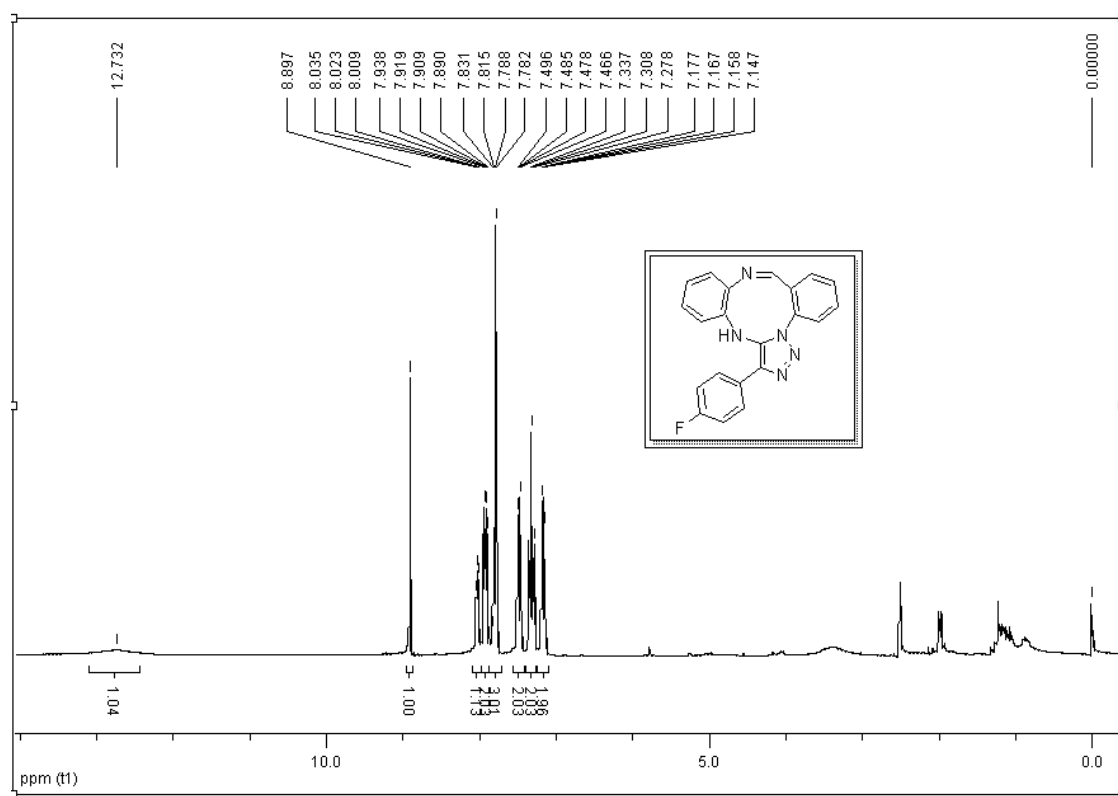


Figura 55: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto **6c**.



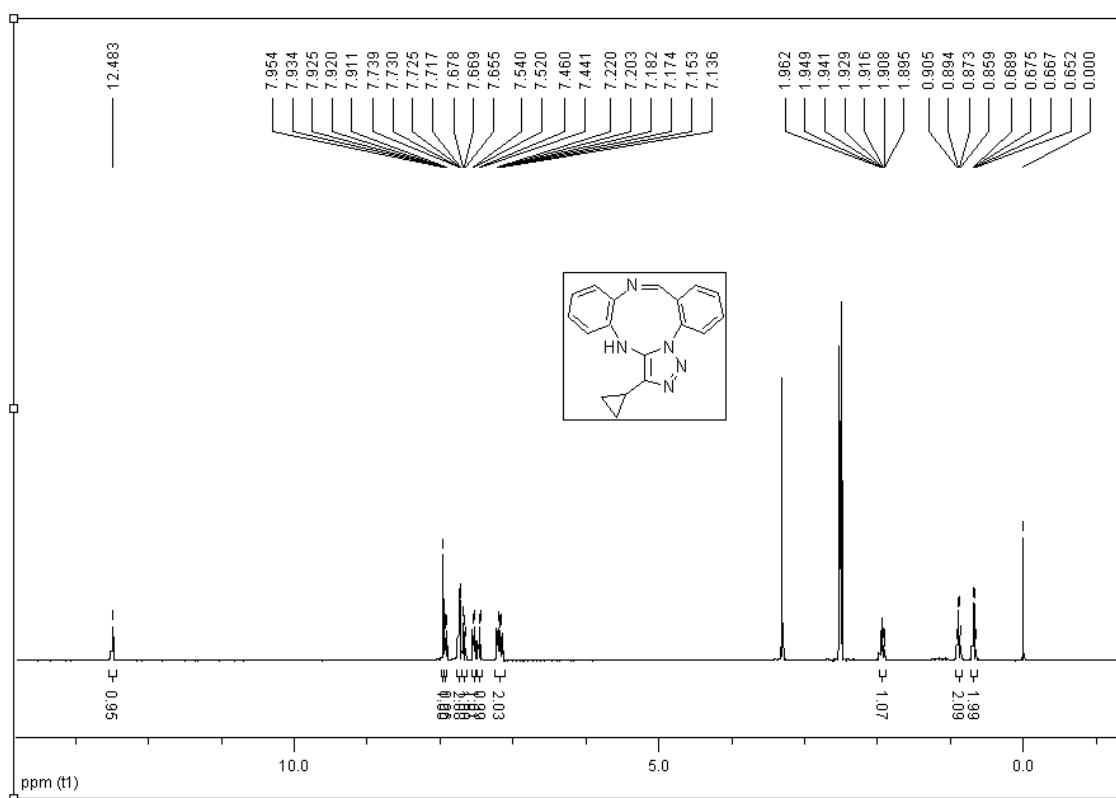


Figura 58: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) do composto **6e**.

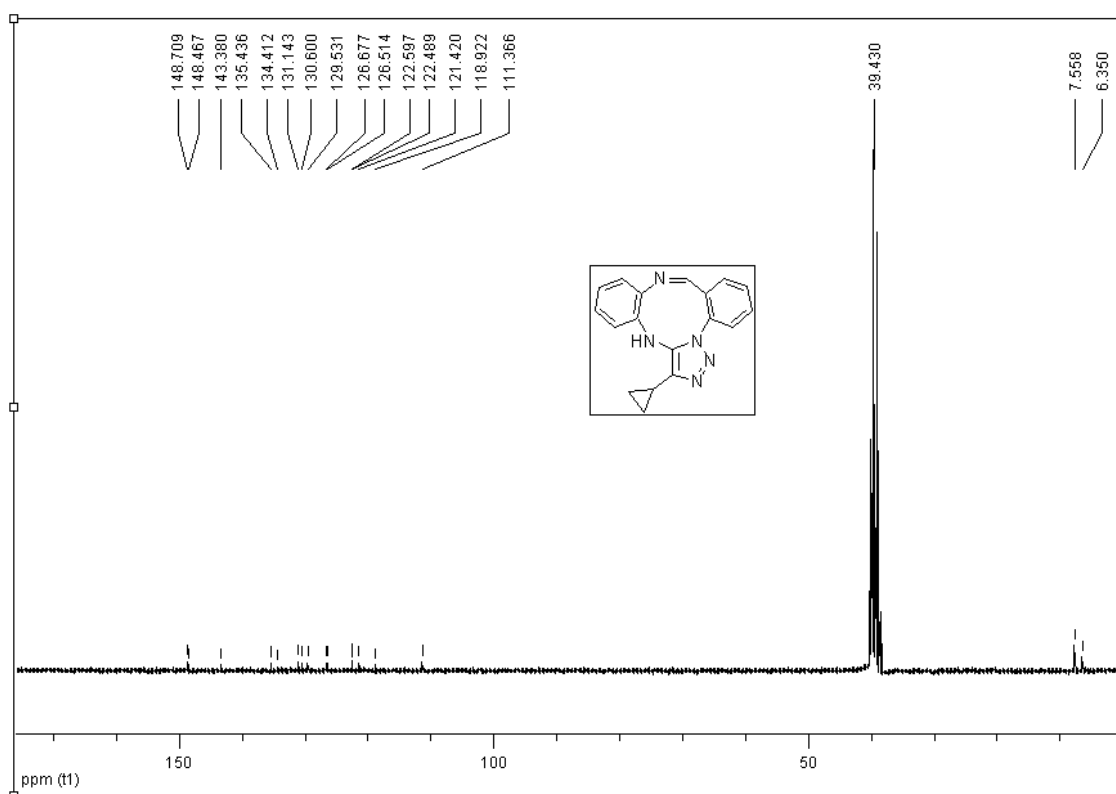


Figura 59: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) do composto **6e**.

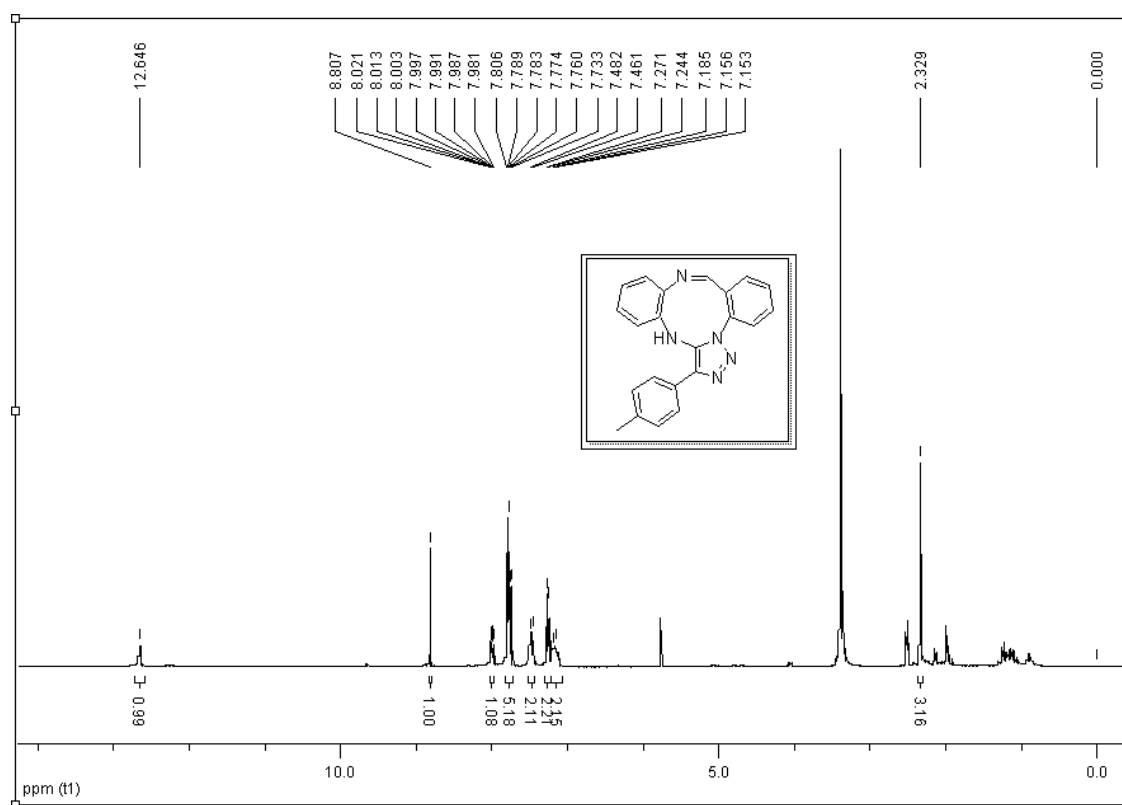


Figura 60: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto **6f**.

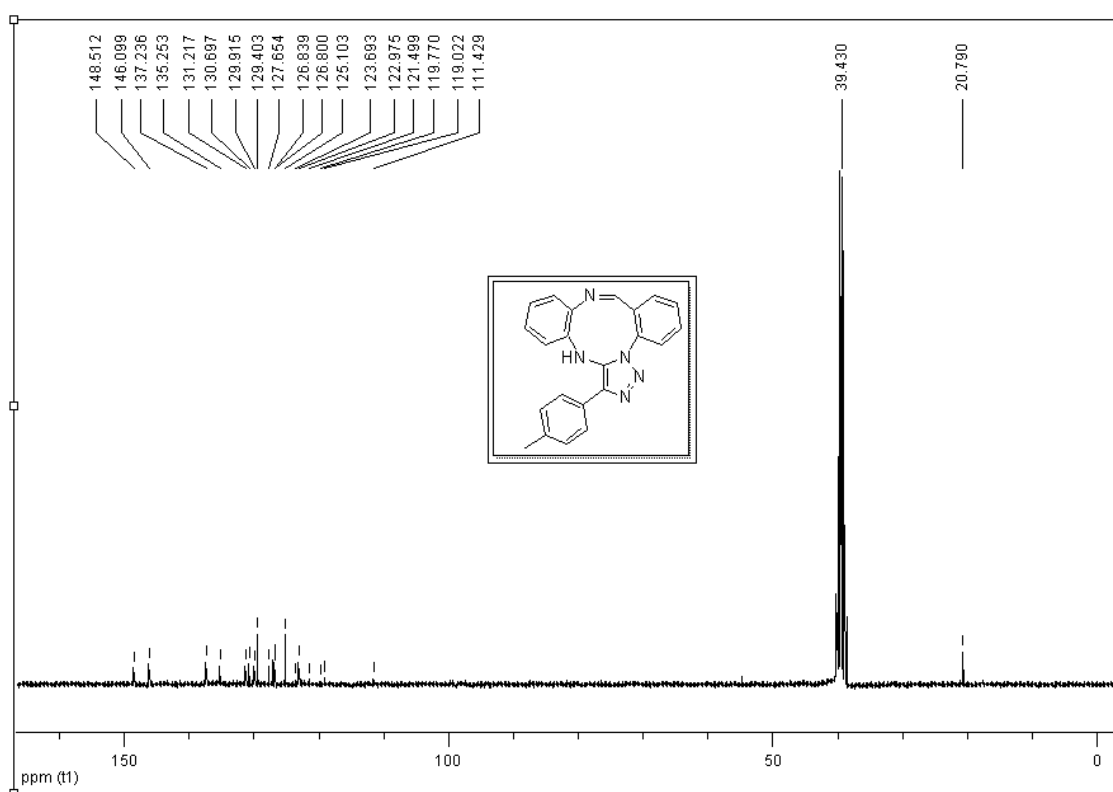


Figura 61: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto **6f**.

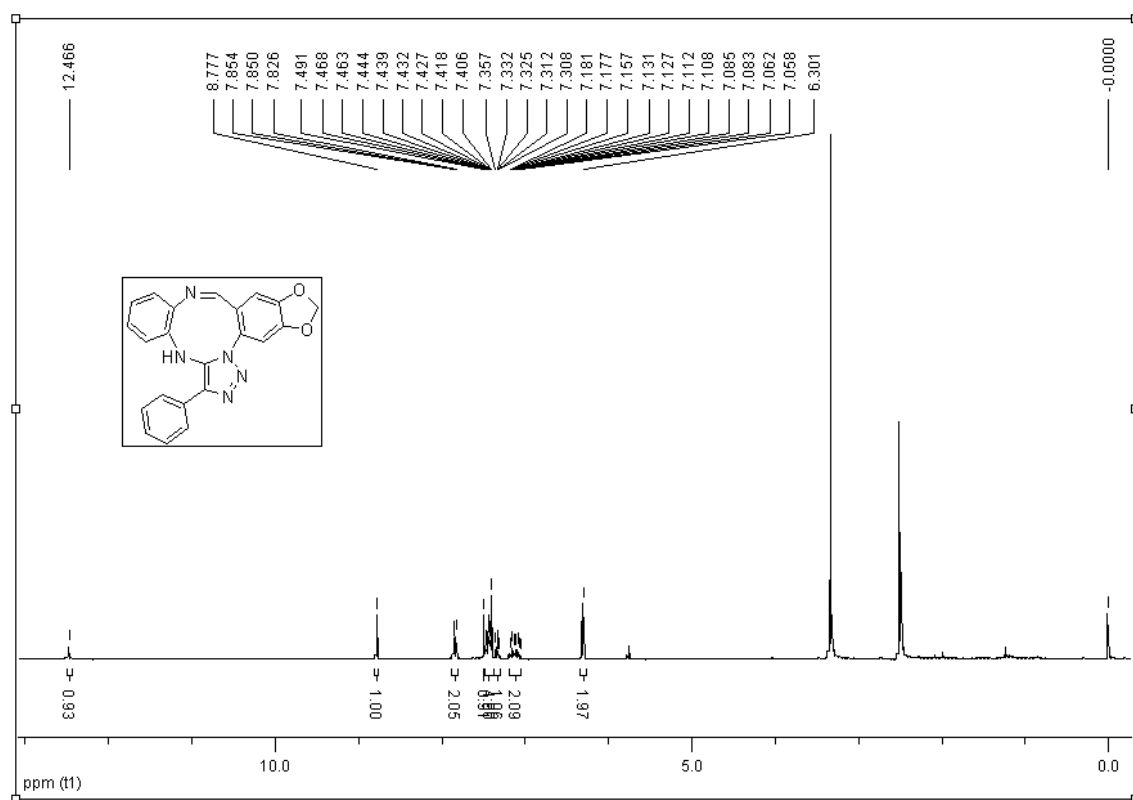


Figura 62: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) do composto **6g**.

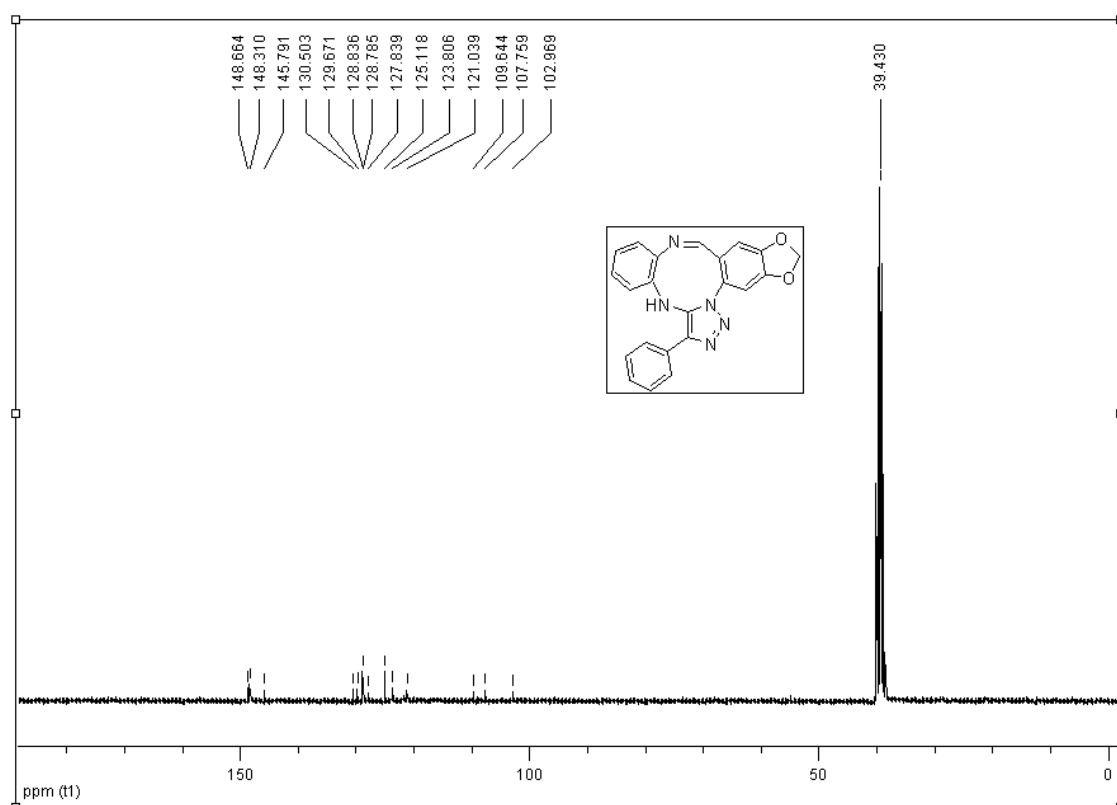


Figura 63: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) do composto **6g**.

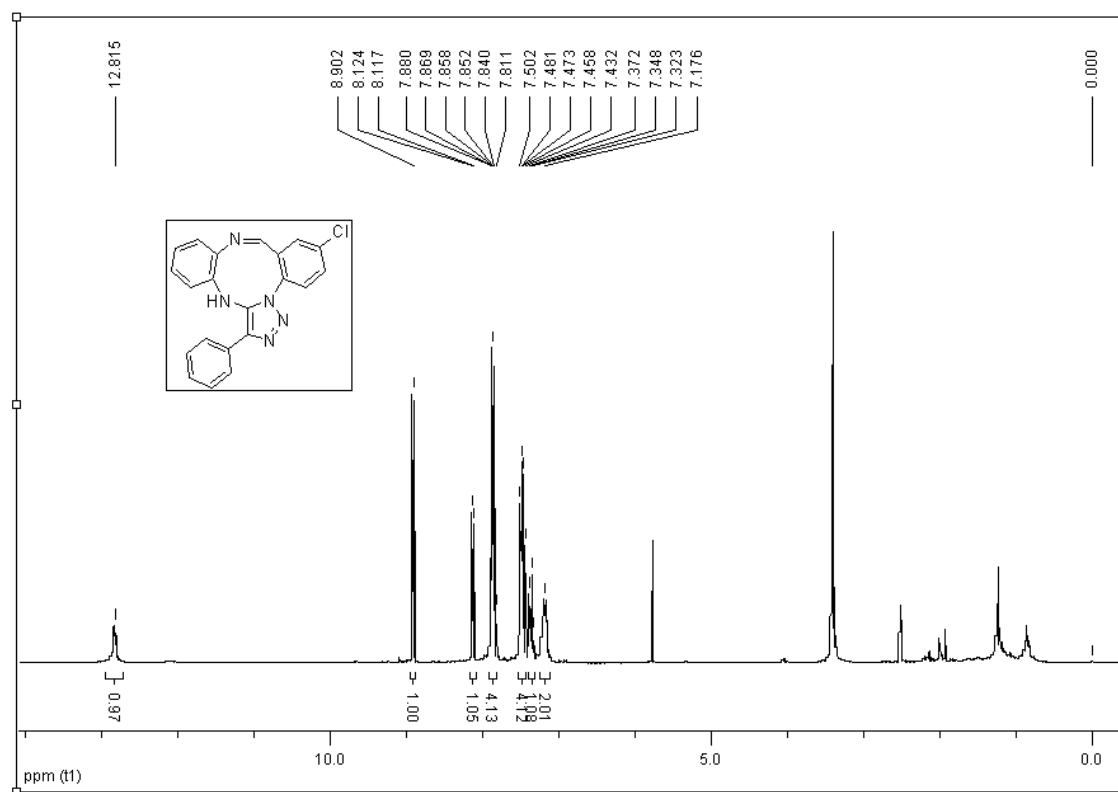


Figura 64: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) do composto **6h**.

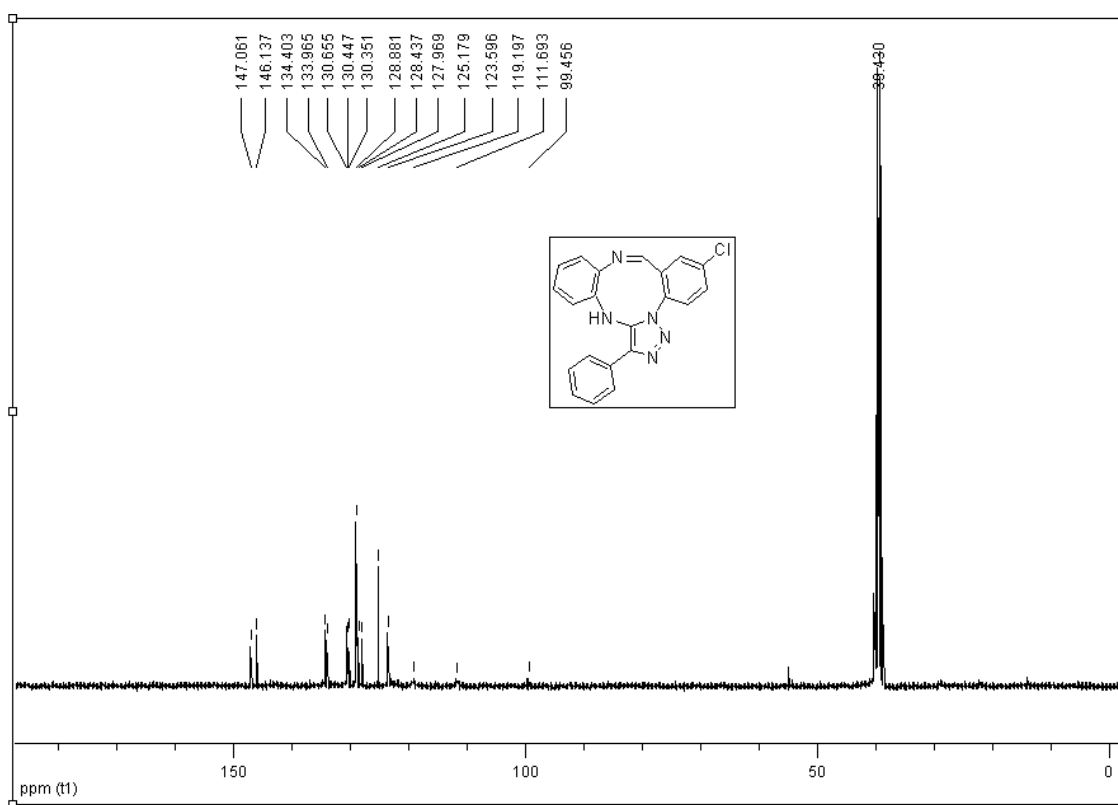


Figura 65: Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) do composto **6h**.