



**UFSM**

**Dissertação de Mestrado**

**SÍNTESE DE ARILAZIDAS E  
1,2,3-TRIAZÓIS 1,4-DISSUBSTITUÍDOS CONTENDO  
CALCOGÊNIOS**

---

**ANNA MARIA DEOBALD**

**PPGQ**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2010**

**SÍNTESE DE ARILAZIDAS E  
1,2,3-TRIAZÓIS 1,4-DISSUBSTITUÍDOS CONTENDO  
CALCOGÊNIOS**

Por

**ANNA MARIA DEOBALD**

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química**

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA, APROVA A  
DISSERTAÇÃO

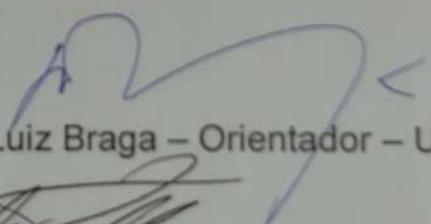
SÍNTESE DE ARILAZIDAS E 1,2,3-TRIAZÓIS 1,4-DISSUBSTITUÍDOS  
CONTENDO CALCOGÊNIOS

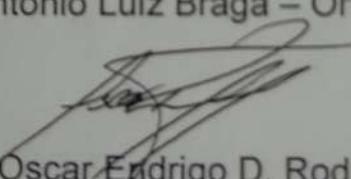
ELABORADA POR:

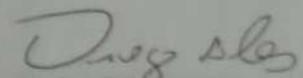
ANNA MARIA DEOBALD

COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE  
MESTRE EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

  
Prof. Dr. Antonio Luiz Braga – Orientador – UFSM

  
Prof. Dr. Oscar Edrigo D. Rodrigues – UFSM

  
Dr. Diego da Silva Alves – UFPEL

Santa Maria, 25 de Fevereiro de 2010.

*Aos meus pais Alfredo e Maria, para os quais não existem  
palavras suficientes de agradecimento. Obrigado por me  
ensinarem valores e guiarem meus passos. Dedico a vocês  
essa conquista. Amo vocês!*

*Ao Leandro, meu namorado, que sempre esteve, quimicamente  
falando, ao meu lado no desenvolvimento deste trabalho.  
Obrigada pelo carinho e incentivo.  
Eu te amo!*

*Aos meus irmãos, Jader e Gabriel, pelo apoio e momentos de descontração. Muito obrigada.*

*Ao Prof. Braga, que me recebeu de braços abertos desde a Iniciação Científica. Obrigada pela oportunidade, confiança e ensinamentos.*

## AGRADECIMENTOS

*Aos antigos amigos do lab: Wolmer, Paulo, Diogo, Jasquer, Thiago, Diana, Priscila, André, Fabrício, Graci, Cabelo, Paulinho, Juliano, Vanessa.*

*Aos atuais alunos do LabSelen: Ricardo, Galetto, Kashif, Salman, Senthil, Diego, Josimar, Devender, Letiére, Eduardo, Cris, Camila, Patrícia, Rafael.*

*Em especial, para minha IC “formada”, Greice, que além de colega é uma amiga muito especial. Obrigada.*

*Ao Márcio (Amarello), um agradecimento especial, pela amizade, incentivo, e principalmente pelos ensinamentos básicos de laboratório. Muito obrigada por tudo.*

*Aos colegas e amigos dos Laboratórios do Prof. Gilson e do Prof. Cláudio.*

*Aos professores Oscar e Luciano, pela ajuda, ensinamentos e correções deste trabalho.*

*Ao Prof. João Batista, pelos trabalhos desenvolvidos em conjunto na área da bioquímica.*

*Ao Ricardo, um agradecimento especial, pelas amostras de massa feitas na Alemanha.*

*Ao Prof. Gilson, pelo incentivo e ajudas com o CG em trabalhos paralelos a este.*

*Ao Prof. Diego e ao Eduardo, pela amizade e ajuda no desenvolvimento deste trabalho.*

*A todos os amigos e colegas que sempre estiveram ao meu lado durante o desenvolvimento deste trabalho, no dia-a-dia do laboratório.*

*E em especial aos meus familiares, que sempre souberam compreender as minhas ausências e me apoiar em minhas decisões. Muito obrigada!*

*Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.*

*Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.*

## RESUMO

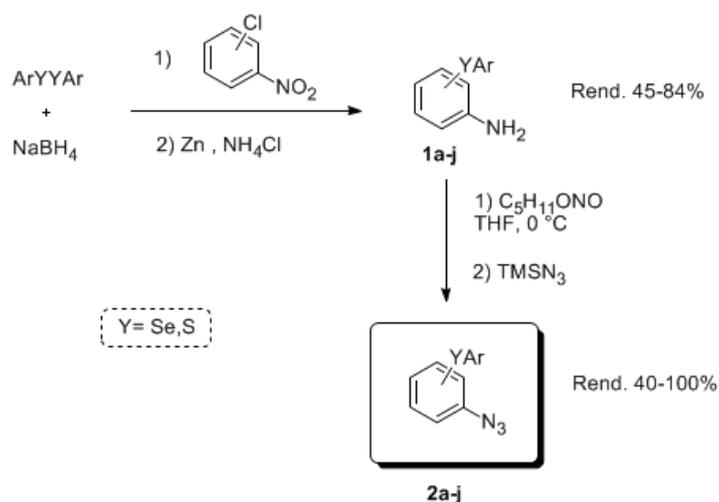
### Título: Síntese de Arilazidas e 1,2,3-Triazóis 1,4-Dissubstituídos Contendo Calcogênios

Autor: Anna Maria Deobald

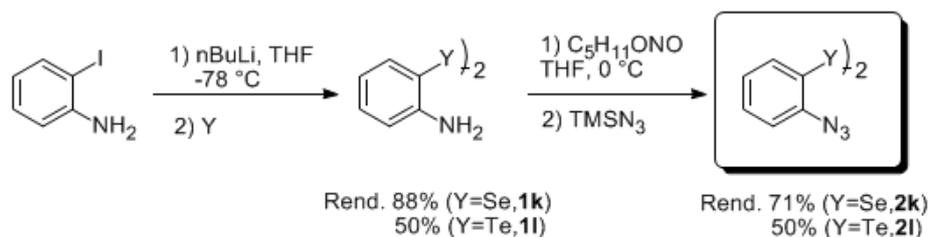
Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

O presente trabalho apresenta a síntese de azidas orgânicas contendo selênio, enxofre e telúrio, e subsequente utilização destes compostos na síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos por reação *Click*. A estratégia sintética adotada permitiu a obtenção dos compostos desejados em procedimentos experimentais simples e com bons rendimentos. Além disso, os compostos preparados possuem um caráter modular, o que propiciou o acesso rápido a uma série de compostos com grande diversidade estrutural.

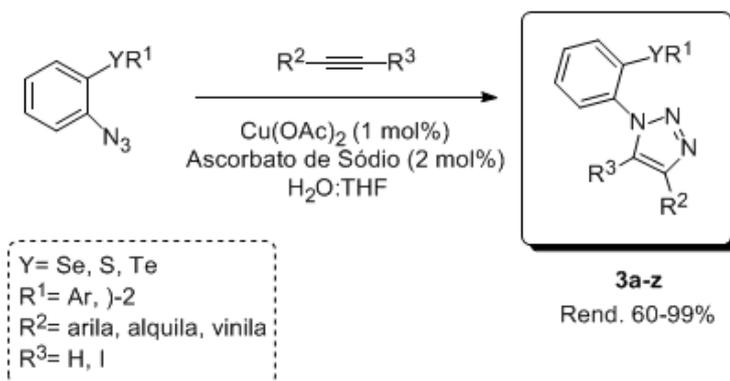
A metodologia utilizada envolveu a clivagem de dicalcogenetos de diorganoóila, empregando boridreto de sódio como agente redutor, seguido da adição dos calcogenolatos formados ao *orto*- e *para*-cloronitrobenzeno, através de uma reação de substituição nucleofílica aromática, formando os nitrocompostos desejados. Estes foram reduzidos para as correspondentes calcogenoaminas **1a-j** usando zinco metálico na presença de cloreto de amônio. Na etapa seguinte, as calcogenoaminas **1a-j** foram transformadas nas calcogenoazidas **2a-j** desejadas por meio de reação com nitrito isoamílico e trimetilsilil azida.



Os dicalcogenetos amínicos **1k** e **1l** foram sintetizados a partir da *o*-iodo anilina empregando selênio ou telúrio elementar, e foram transformados nos respectivos dicalcogenetos *orto*-azida **2k** e **2l** por meio de diazotação com nitrito isoamílico, seguida de reação com trimetilsilil azida.



Por fim, as calcogeno-azidas **2a-l** sintetizadas foram submetidas a reação de cicloadição catalisada por cobre, também conhecida como reação de cicloadição 1,3 dipolar de Huisgen ou reação *Click*. Nesta etapa foram utilizados diversos alquinos terminais, o que permitiu a síntese de uma grande quantidade de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos **3a-z**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
LabSelen - Laboratório de Síntese de Compostos Quirais de Selênio  
Dissertação de Mestrado  
Santa Maria, 25 de Fevereiro de 2010

## ABSTRACT

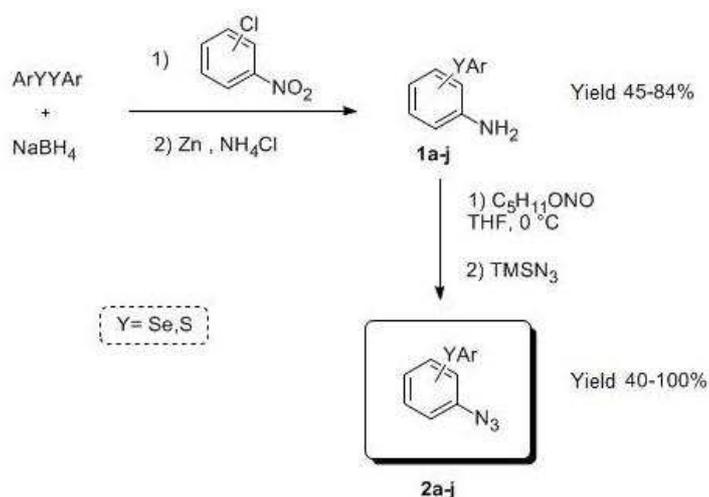
### Title: **Synthesis of Aryl Azides and 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles Containing Chalcogenides**

Author: Anna Maria Deobald

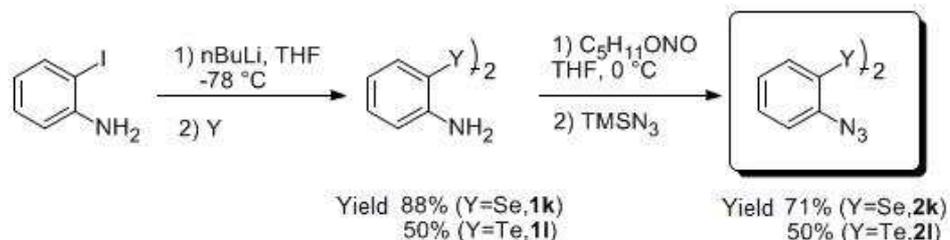
Academic Advisor: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

This work presents the synthesis of organic azides containing selenium, sulfur and tellurium, and subsequent use of these compounds in the synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole by Click Chemistry. The synthetic strategy adopted allowed to obtain the desired compounds in simple experimental procedures and with good yields. In addition, the compounds prepared have a modular character, which provided quick access to a series of compounds with great structural diversity.

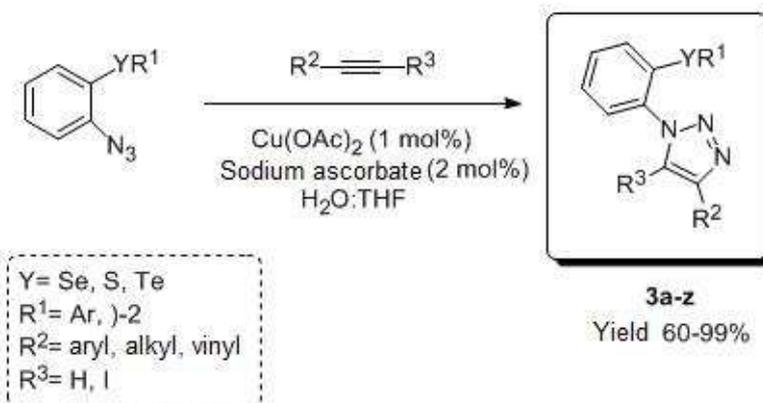
The methodology involved the cleavage of the dichalcogenides, using sodium borohydride as a reducing agent, followed by the addition of chalcogenolates generated to ortho- and para-chloronitrobenzene, through a nucleophilic aromatic substitution reaction to form the desired nitrocompounds. These were reduced to the corresponding chalcogen amines **1a-j** using metallic zinc in the presence of ammonium chloride. In the next step, the chalcogen amines **1a-j** were transformed into the chalcogen azides **2a-j** desired by reaction with isoamyl nitrite and trimethylsilyl azide.



The dichalcogenamines **1k** and **1l** were synthesized from the *o*-iodo aniline using elemental selenium or tellurium, and were processed in their *o*-dichalcogenazides **2k** and **2l** by reacting with isoamyl nitrite, followed by reaction with trimethylsilyl azide.



Finally, the chalcogenazides **2a-l** synthesized reacted by cycloaddition reaction catalyzed by copper, also known as cycloaddition reaction of 1,3 dipolar Huisgen reaction or Click reaction. At this stage various alkynes were used, which allowed the synthesis of a great amount of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles **3a-z**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
 LabSelen - Laboratório de Síntese de Compostos Quirais de Selênio  
 Master Dissertation in Chemistry  
 Santa Maria, February 25, 2010

## ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i> .....	vii
<i>Resumo</i> .....	ix
<i>Abstract</i> .....	xi
<i>Lista de Tabelas</i> .....	xv
<i>Lista de Figuras</i> .....	xvi
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i> .....	xvii
<i>Introdução e Objetivos</i> .....	1
<b>Capítulo 1: Revisão da Literatura</b> .....	7
1.1 Síntese de Azidas Orgânicas.....	8
1.2 Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar Entre Azidas e Alquinos Terminais Catalisadas por Sais de Cobre.....	11
<b>Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados</b> .....	20
2.1 Preparação das Azidas Aromáticas Contendo Calcogênios.....	21
2.2 Síntese de 1,2,3-Triazóis 1,4-Dissubstituídos Contendo Calcogênios.....	30
<b>Considerações Finais, Conclusões e Perspectivas</b> .....	44
<b>Capítulo 3: Parte Experimental</b> .....	46
3.1 <i>Materiais e Métodos</i> .....	47
3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	47
3.1.2 Espectroscopia na Região do Infravermelho.....	47
3.1.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução.....	47
3.1.3 Difração de Raios-X.....	47
3.1.4 Rota-evaporadores .....	48
3.1.5 Solventes e Reagentes.....	48

<i>3.2 Procedimentos Experimentais</i> .....	49
3.2.1 Procedimento para a síntese das calcogenoaminas <b>1a-j</b> .....	49
3.2.2 Procedimento para a síntese dos dicalcogenetos amínicos <b>1k e 1l</b> . .....	53
3.2.3 Procedimento para a síntese das calcogenoazidas <b>2a-j</b> .....	54
3.2.4 Procedimento para a síntese das dicalcogenoazidas <b>2k e 2l</b> .....	57
3.2.5 Procedimento para a preparação dos calcogenotriazóis <b>3a-y</b> .....	58
3.2.6 Procedimento para a síntese do selenotriazol <b>3z</b> .....	66
3.2.7 Procedimento para a síntese do 1-iodo-fenilacetileno.....	67
3.2.8 Dados cristalográficos do composto <b>3a</b> .....	68
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	71
<b>Capítulo 4: Espectros Seleccionados</b> .....	78

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Variação do solvente de reação na obtenção do selenotriazol <b>3a</b> .....	31
<b>Tabela 2</b> - Variação do sal CuI para obtenção do triazol <b>3a</b> .....	32
<b>Tabela 3</b> - Variação do sal de cobre (II) para obtenção do triazol <b>3a</b> .....	33
<b>Tabela 4</b> - Variação da quantidade de sal de cobre (II) e de Ascorbato de Sódio para obtenção do triazol <b>3a</b> .....	34
<b>Tabela 5</b> - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos de ligação selecionados (°) no composto <b>3a</b> . Desvio padrão entre parênteses.....	66
<b>Tabela 6</b> - Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina e molecular do selênio triazol <b>3a</b> .....	67

## LISTA DE FIGURAS

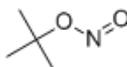
<b>Figura 1 -</b>	Heterociclos farmacologicamente ativos.....	2
<b>Figura 2 -</b>	Diversos heterociclos aromáticos azólicos.....	3
<b>Figura 3 -</b>	Estrutura do AZT.....	8
<b>Figura 4 -</b>	Calcogenoazidas alvo.....	21
<b>Figura 5 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	27
<b>Figura 6 -</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	28
<b>Figura 7 -</b>	Espectro de infravermelho do composto <b>1a</b> . Os valores das frequências estão em cm <sup>-1</sup> .....	29
<b>Figura 8 -</b>	Calcogenotriazóis <b>3a-l</b> sintetizados.....	35
<b>Figura 9 -</b>	Intermediário proposto.....	36
<b>Figura 10 -</b>	Selenotriazóis <b>3m-y</b> sintetizados.....	38
<b>Figura 11 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.	40
<b>Figura 12 -</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	41
<b>Figura 13 -</b>	Espectro de infravermelho do composto <b>3a</b> em pastilha de KBr. Os valores das frequências estão em cm <sup>-1</sup> .....	42
<b>Figura 14 -</b>	Projeção da estrutura molecular do composto <b>3a</b> . Elipsóides térmicos em um nível de probabilidade de 50%.....	42

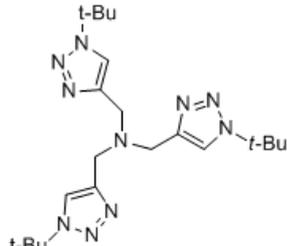
## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

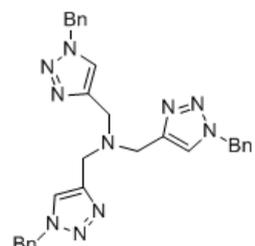
TsN3                      Tosil azida                       $N_3SO_2C_7H_7$

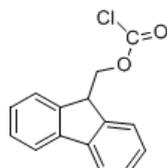
TfN3                      Azida triflica                       $N_3SO_2CF_3$

TMSN3                      Trimetilsililazida                       $N_3Si(CH_3)_3$

*t*-BuONO                      Nitrito de *terc*-butila                      

TTTA                      tris[(1-*terc*-butil-1*H*-1,2,3-triazol)metil]amina                      

TBTA                      tris[(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol)metil]amina                      

Fmoc                      (9*H*-fluoren-9-il)metil carbonocloridato                      

FGFG-OH                      Ligações peptídicas

---

Introdução e Objetivos

---

A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, particularmente devido as inúmeras aplicações como medicamentos. Comumente, um grande número de heterociclos são encontrados como princípios ativos de drogas mundialmente consumidas e possuem as mais diversas atividades farmacológicas: antiviral (ribavirina, **4**); antitumoral (carbamato de fluorouracila, **5**); antifúngica (fluconazol, **6**); antiinflamatória e analgésica (dipirona, **7**); antiprotozoária (metronidazol, **8**); inibidora da  $\beta$ -lactamase (tazobactama sódica, **9**) e antimicrobiana (benzilpenicilina, **10**) (Figura 1).<sup>1</sup>

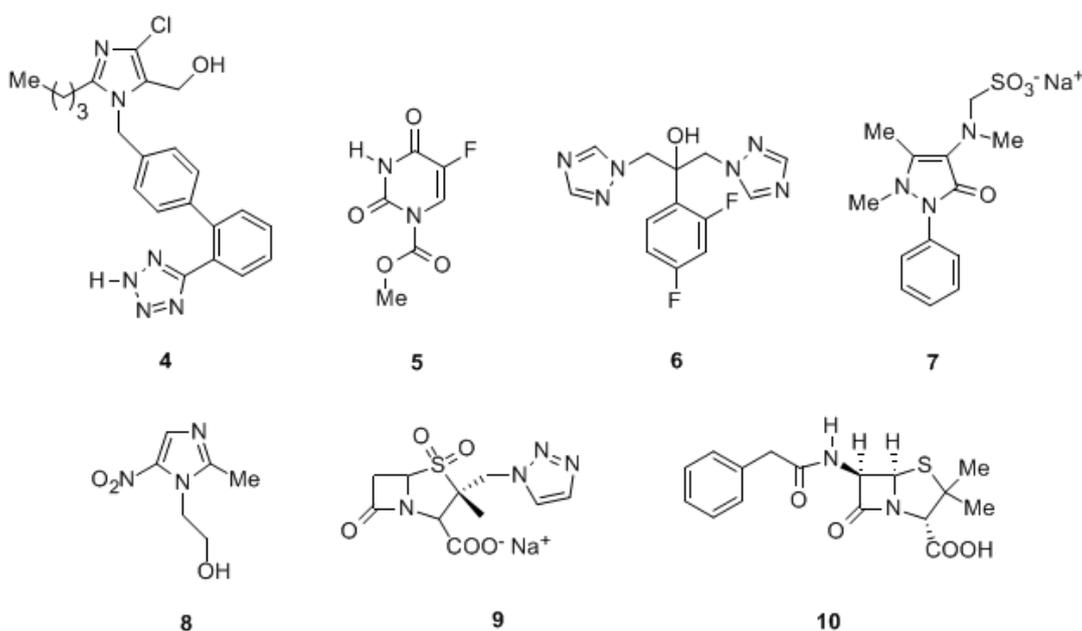
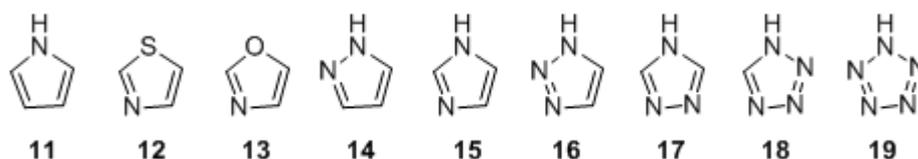


Figura 1. Heterociclos farmacologicamente ativos.

Os heterociclos aromáticos nitrogenados de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominada genericamente de azol, sendo que o mais simples deles é o pirrol **11** (Figura 2). Os compostos heterocíclicos azólicos contendo átomos de enxofre ou oxigênio são chamados, respectivamente, de tiazol **12** e oxazol **13**.

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

Na Figura 2 destacam-se os membros mais simples da classe: pirazol **14**, imidazol **15**, 1,2,3-triazol **16**, 1,2,4-triazol **17**, tetrazol **18** e pentazol **19**.<sup>2</sup>

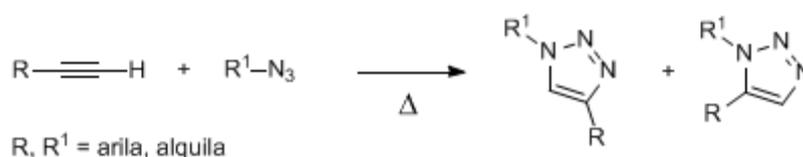


**Figura 2.** Diversos heterociclos aromáticos azólicos.

Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados, os 1,2,3-triazóis têm despertado muito interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações, que vão desde usos como explosivos, até como agroquímicos e fármacos.<sup>3</sup> Os 1,2,3-triazóis são substâncias heteroaromáticas com três átomos de nitrogênio vicinais, e que apresentam seis elétrons  $\pi$ .<sup>2</sup>

Dentre as diferentes metodologias para preparação de heterociclos de cinco membros, destaca-se a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen<sup>4</sup> entre dois reagentes insaturados, um dipolo e um dipolarófilo, através de um mecanismo concertado. A cicloadição de azidas (dipolo) e alquinos (dipolarófilo) leva a formação de 1,2,3-triazóis.

Contudo, a síntese de 1,2,3-triazóis através da cicloadição [3 + 2] de Huisgen apresenta algumas desvantagens. Apesar desta reação pericíclica ser termicamente permitida, ocorre somente em altas temperaturas na ausência de catalisadores, formando uma mistura regioisomérica de 1,2,3-triazóis (Esquema 1).



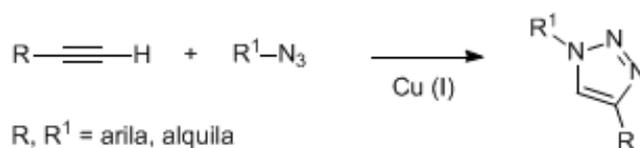
**Esquema 1.** Reação de Huisgen.

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

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

<sup>4</sup> Huisgen, R.; Szemies, G.; Mobius, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.

Devido as recentes descobertas de metodologias eficientes na obtenção regioespecífica de 1,2,3-triazóis substituídos<sup>5</sup> e de diversas atividades biológicas<sup>6</sup> e aplicações<sup>7</sup> dos mesmos, o interesse relativo a esta classe de compostos vem aumentando. Dentre estas metodologias de síntese, destaca-se a cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alquinos terminais catalisadas por sais de cobre, também denominada reação *Click* (Esquema 2).



**Esquema 2.** Reação de Huisgen catalisada por cobre.

Recentemente, Sharpless e colaboradores desenvolveram sistemas catalíticos para este tipo de reação utilizando espécies de cobre (I), geradas *in situ* a partir de sais de cobre (II) na presença de agentes redutores. Os sais de cobre comumente utilizados são CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O e Cu(OAc)<sub>2</sub> e os agentes redutores mais eficazes são o ácido ascórbico e seu correspondente sal sódico.<sup>8</sup>

A cicloadição 1,3-dipolar mediada por cobre possui ampla aplicação nos diversos campos da química, como na descoberta<sup>9</sup> e modulação de moléculas

<sup>5</sup> (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057. (c) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.

<sup>6</sup> (a) Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278. (b) Hein, C. D.; Liu, X.; Wang, D. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2216. (c) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug. Disc. Today* **2003**, *8*, 1128.

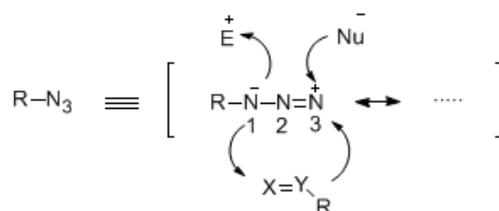
<sup>7</sup> Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249.

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

<sup>9</sup> (a) Xie, J.; Seto, C. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 458. (b) Al-Masoudi, N. A.; Al-Soud, Y. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4021. (c) Lee, T.; Cho, M.; Ko, S. Y.; Youn, H. J.; Baek, D. J.; Cho, W. J.; Kang, C. Y.; Kim, S. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 585.

candidatas a fármacos,<sup>10</sup> no desenvolvimento de novos materiais,<sup>11</sup> no design de novos catalisadores,<sup>12</sup> em química supramolecular<sup>13</sup> e em biotecnologia.<sup>14</sup>

Este avanço na obtenção e aplicação de 1,2,3-triazóis através de cicloadição 1,3 dipolar catalisadas por cobre incentivou o crescimento de uma classe de compostos altamente versátil do ponto de vista sintético: as azidas orgânicas. Estas podem reagir diferentemente dependendo das condições de reação, sendo que reagem tanto com eletrófilos no nitrogênio 1 (Esquema 3) como com nucleófilos no nitrogênio 3.<sup>15</sup>



**Esquema 3.** Reatividade das azidas orgânicas.

Além das reações de cicloadição com alquinos, as azidas também reagem com outros dipolarófilos como alquenos<sup>16</sup> e nitrilas<sup>17</sup> levando a formação de 1,2,3-triazolinas e tetrazóis, respectivamente. Adicionalmente, organoazidas podem formar nitrenos por meio de decomposição térmica ou fotoquímica.<sup>18</sup> Nitrenos são intermediários bastante explorados em síntese,

<sup>10</sup> Parrish, B.; Emrick, T. *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 263.

<sup>11</sup> (a) Lee, B. S.; Lee, J. K.; Kim, W. J.; Jung, Y. H.; Sim, S. J.; Lee, J.; Choi, I. S. *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 744. (b) Nandivada, H.; Jiang, X.; Lahann, J. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2197.

<sup>12</sup> (a) Bastero, A.; Font, D.; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2460. (b) Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Paie, P.; Sommer, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883. (c) Luo, S.; Xu, H.; Mi, X.; Li, J.; Zheng, X.; Cheng, J. J. *Org. Chem.* **2006**, *71*, 9244. (d) Yan, Z.; Niu, Y.; Wei, H.; Wu, L.; Zhao, Y.; Liang, Y. *Tetrahedron: Asymm.* **2006**, *17*, 3288.

<sup>13</sup> Carlqvist, P.; Maseras, F. *Chem. Comm.* **2007**, 748.

<sup>14</sup> Nepogodiev, S. A.; Dedola, S.; Marmuse, L.; Oliveira, M. T.; Field, R. A. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 529.

<sup>15</sup> Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.

<sup>16</sup> (a) Blass, B. E.; Coburn, K. R.; Faulkner, A. L.; Seibela, W. L.; Srivastava, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2153. (b) Avemaria, F.; Zimmermann, V.; Bräse, S. *Synlett* **2004**, 1163. (c) Lormann, M. E. P.; Walker, C. H.; Es-Sayed, M.; Bräse, S. *Chem. Commun.* **2002**, 1296. (d) Bräse, S. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 804.

<sup>17</sup> (a) Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2291. (b) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4091. (c) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7945. (d) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2525.

<sup>18</sup> Tiemann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 4162.

sendo que sua reação com alquenos leva a formação de aziridinas.<sup>19</sup> A reação intramolecular de nitrenos com ligações duplas carbono-heteroátomo (O, N) na posição *orto* levam a formação de heterociclos, como indazóis<sup>20</sup> e benzofuroxanos.<sup>21</sup> Azidas também reagem com reagentes de fósforo nucleofílicos, como triarilfosfinas, formando iminofosforanas. As mesmas são utilizadas em inúmeras transformações sintéticas, como formação de aminas por meio de hidrólise<sup>22</sup> e iminas através da reação Aza-Wittig.<sup>23</sup>

Nosso grupo de pesquisa tem grande interesse na síntese e aplicação de compostos organocalcogênio inéditos, que vão desde ligantes quirais aplicados em catálise de reações enantiosseletivas,<sup>24</sup> a compostos com atividade biológica<sup>25</sup> ou que possam ser utilizados como blocos sintéticos.<sup>26</sup>

Tendo em vista a vasta aplicação que as azidas possuem em síntese orgânica e a imensa gama de compostos 1,2,3-triazóis que vem sendo publicados juntamente com suas aplicações, propomos a síntese de azidas aromáticas contendo selênio, enxofre e telúrio, e sua utilização na síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos através da reação de cicloadição catalisada por cobre.

<sup>19</sup> (a) Nicholas, P. P. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3396. (b) Holzinger, M.; Abraham, J.; Whelan, P.; Graupner, R.; Ley, L.; Hennrich, F.; Kappes, M.; Hirsch, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8566. (c) Bergmeier, S. C.; Stanchina, D. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2852.

<sup>20</sup> (a) Rozhkov, V. V.; Kuvshinov, A. M.; Shevelev, S. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, *32*, 94. (b) Rozhkov, V. V.; Kuvshinov, A. M.; Gulevskaya, V. I.; Chervin, I. I.; Shevelev, S. A. *Synthesis* **1999**, 2065.

<sup>21</sup> (a) Rauhut, G.; Eckert, F. *Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 9086. (b) Kamal, M. R.; El-Abadelah, M. *Heterocycles* **1999**, *50*, 819.

<sup>22</sup> (a) Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635. (b) Gololobov, Y. G.; Kasulhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353. (c) Chen, B.; Mapp, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5364.

<sup>23</sup> (a) Fresneda, P. M.; Molina, P. *Synlett* **2004**, *1*. (b) Valentine, Jr., D. H.; Hillhouse, J. H. *Synthesis* **2003**, 317. (c) Boezio, A. A.; Solberghe, G.; Lauzon, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3241.

<sup>24</sup> (a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 392. (b) Braga, A. L.; Galetto, F. Z.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Paixão, M. W. *Chirality* **2008**, *20*, 839. (c) Sehnem, J.; Vargas, F.; Milani, P.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Synth. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 1262.

<sup>25</sup> (a) Hassan, W.; Ibrahim, M.; Deobald, A. M.; Braga, A. L.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *FEBS Letters* **2009**, *583*, 1011. (b) Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Sudati, J. H.; Borges, A. C. A.; Rocha, J. B. T.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 4211. (c) Braga, A. L.; Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Rocha, J. B. T.; Sudati, J. H.; Roos, D. H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *7*, 43.

<sup>26</sup> (a) Marin, G.; Braga, A. L.; Rosa, A. S.; Galetto, F. Z.; Burrow, R. A.; Gallardo, H.; Paixão, M. W. *Tetrahedron* **2009**, *56*, 4614. (b) Braga, A. L.; Severo Filho, W. A.; Schwab, R. S.; Rodrigues, O. E. D.; Dornelles, L.; Braga, H. C.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3005.

---

***Capítulo 1***

Revisão da Literatura

---

## 1.1 SÍNTESE DE AZIDAS ORGÂNICAS

Desde a preparação da primeira azida orgânica, a fenil azida, por Peter Grieb̄ em 1864 esta classe de compostos tem despertado considerável interesse como intermediários sintéticos bastante flexíveis.<sup>27</sup> Novas azidas orgânicas, como acil, aril e alquil azidas, foram sintetizadas e aplicadas em síntese na década de 50 e 60. O interesse industrial pelas azidas orgânicas surgiu com a síntese de heterociclos, como triazóis e tetrazóis, bem como seu potencial como agentes explosivos e propriedades farmacêuticas. Como exemplo, convém destacar o azidonucleosídeo utilizado internacionalmente no tratamento da AIDS, o azidotimidina, também conhecido como AZT e comercialmente como retrovir® (Figura 3).<sup>28</sup>

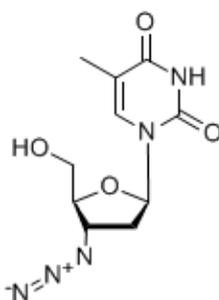


Figura 3. Estrutura do AZT.

Dentre as azidas orgânicas, destacam-se as aril azidas por sua elevada estabilidade,<sup>29</sup> devido a conjugação com o sistema aromático. Diferentes metodologias tem sido descritas para obtenção de aril azidas, como adição de íons azido a sistemas aromáticos ativados através da reação de substituição nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ),<sup>30</sup> adição de reagentes organometálicos a tosil azida ( $TsN_3$ )<sup>31</sup> ou diazotação de hidrazinas.<sup>32</sup> Entre elas, destaca-se a síntese

<sup>27</sup> (a) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297. (b) L'Abbé, G. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 345.

<sup>28</sup> Lin, T. S.; Prusoff, W. H. *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 109.

<sup>29</sup> (a) Abramovitch, R. A.; Davis, B. A. *Chem. Rev.* **1964**, 64, 149. (b) Smith, P. A. S. Em *Azides and Nitrenes – Reactivity and Utility*, Ed.: E. F. V. Scriven, Academic Press, Nova York, 1984. (c) Borden, W. T.; Gritsan, N. P.; Hadad, C. M.; Karney, W. L.; Kemnitz, C. R.; Platz, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 765. (d) Platz, M. S. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 487.

<sup>30</sup> Chehade, K. A. H.; Spielmann, H. P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4949.

<sup>31</sup> (a) Smith, P. A. S.; Rowe, C. D.; Bruner, L. B. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3430. (b) Gavenonis, J.; Tilley, T. D. *Organometallics* **2002**, 21, 5549. (c) Smith, P. A. S.; Budde, G. F.; Chou, S. S. P. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2062.

de aril azidas a partir de diazo compostos. Sais de diazônio arílicos reagem diretamente com íons azido ( $\text{N}_3^-$ ) para formar as correspondentes aril azidas, sem a necessidade de catalisador.<sup>33</sup> Como fonte de íons azido, normalmente, são utilizados azidas inorgânicas ( $\text{NaN}_3$ ,  $\text{IN}_3$ ) e orgânicas, como trimetilsililazida ( $\text{TMSN}_3$ ). Esta última, a  $\text{TMSN}_3$  apresenta vantagens, como boa solubilidade em solventes orgânicos, não possuir propriedades explosivas<sup>34</sup> e ser comercialmente acessível.

Desde sua descoberta, o mecanismo para a conversão de íons diazônio em azidas tem gerado controvérsias. Há um consenso de que a adição da azida ao íon diazônio passa pelos intermediários pentazeno e pentazol, seguido da perda de nitrogênio molecular (Esquema 4).<sup>35</sup> O intermediário pentazol foi identificado através da análise de raios-X da estrutura cristalina em 1983.<sup>36</sup> Butler e colaboradores, através de estudos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{15}\text{N}$ , estabeleceram que há a formação de três aril pentazenos isoméricos. Enquanto o isômero **(E,Z)-21** forma o aril pentazol **22**, o intermediário **(Z,E)-21** forma a azida diretamente através da clivagem do pentazeno, evitando assim o rearranjo para a formação do pentazeno isomérico **(E,E)-21**. Este mecanismo também explica os resultados obtidos com a decomposição de sais de diazônio com átomos de nitrogênio marcados para formação das respectivas aril azidas.<sup>37</sup>

<sup>32</sup> (a) Kim, Y. H.; Kim, K.; Shim, S. B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4749. (b) Pozsgay, V.; Jennings, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5091.

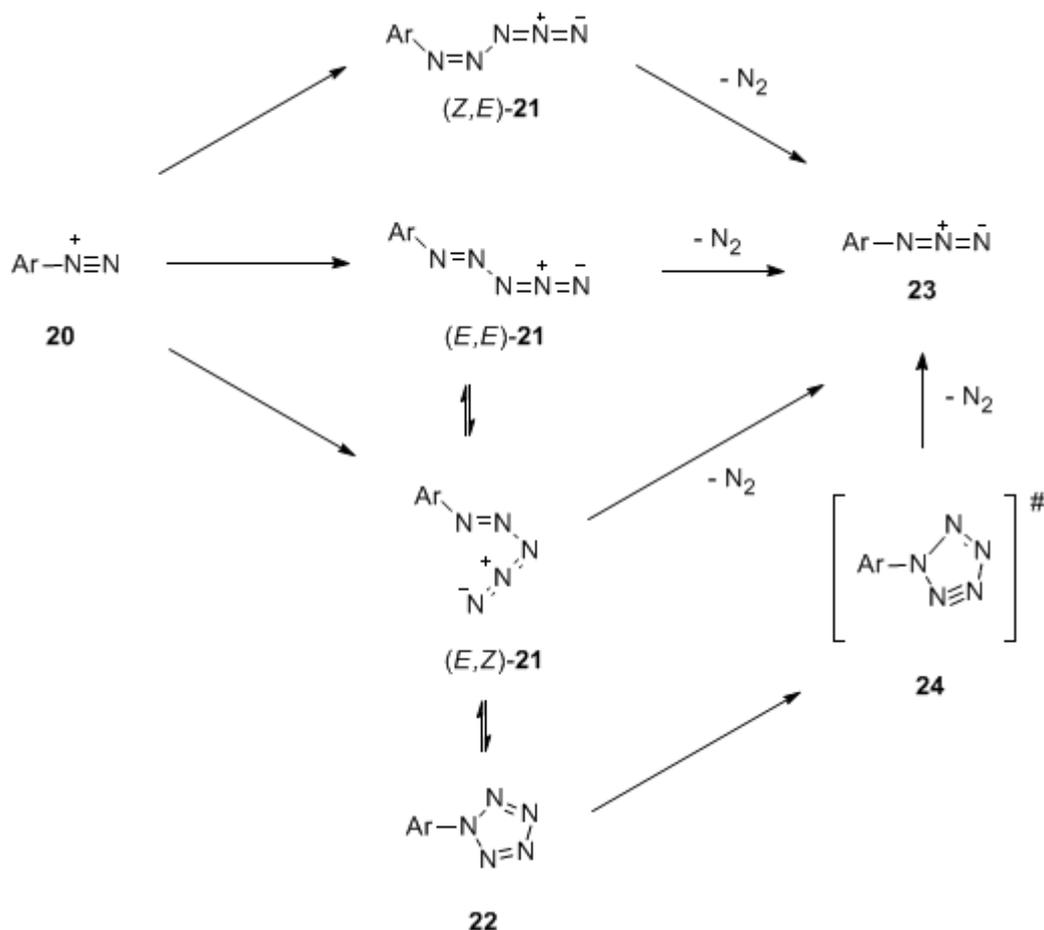
<sup>33</sup> (a) Biffin, M. E. C.; Miller, J.; Paul, D. B. Em *The Chemistry of the Azido Group*, Ed.: S. Patai, Wiley, Nova York, 1971. (b) Takahashi, M.; Suga, D. *Synthesis* **1998**, 7, 986. (c) Kauer, J. C.; Carboni, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2633.

<sup>34</sup> Groutas, W. C.; Felker, D. *Synthesis* **1980**, 861.

<sup>35</sup> (a) Butler, R. N. Em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Ed.: R. C. Storr, Pergamon, Oxford, 1996. (b) Huisgen, R.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1956**, 68, 705. (c) Huisgen, R.; Ugi, I. *Chem. Ber.* **1958**, 91, 531.

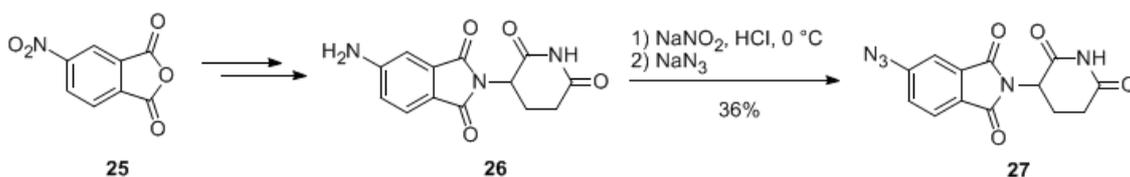
<sup>36</sup> Wallis, J. D.; Dunitz, J. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 910.

<sup>37</sup> Butler, R. N.; Fox, A.; Collier, S.; Burke, L. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 2243.



**Esquema 4.** Mecanismo de conversão de íon diazônio em azida.

Recentemente, esta metodologia foi utilizada na síntese da azidotáldomida (Esquema 5).<sup>38</sup> O grupo amino do intermediário **26** sofreu diazotação por meio da reação com nitrito de sódio ( $\text{NaNO}_2$ ) em HCl aquoso e subsequente reação com azida de sódio gerando azidotáldomida **27**. Este composto é mais ativo que a talidomida na inibição de proliferação de células endoteliais microvasculares humanas.



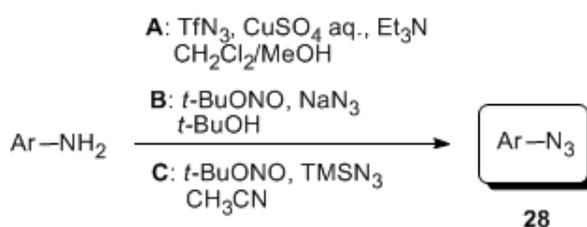
**Esquema 5.** Síntese da azidotáldomida.

<sup>38</sup> Capitosti, S. M.; Hansen, T. P.; Brown, M. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2865.

Em 2003, Liu e Tor utilizaram a metodologia desenvolvida por Wong para obter aril azidas **28** (Esquema 6, rota A) utilizando  $\text{TfN}_3$  como fonte de grupo azido.<sup>39</sup> Apesar de eficiente, esta procedimento apresenta desvantagens como a toxicidade e o potencial risco de explosão dos reagentes utilizados.

Das e colaboradores reportaram o uso de *tert*-butil nitrito (*t*-BuONO) associado a azida de sódio para obtenção de azidas aromáticas a partir de aminas aromáticas (Esquema 6, rota B).<sup>40</sup> Na metodologia descrita, os autores utilizaram um elevado excesso dos reagentes, o que é desvantajoso.

Em 2007, Moses e colaboradores publicaram a síntese de uma série de azidas aromáticas através de uma metodologia branda e eficiente.<sup>41</sup> Eles utilizaram *t*-BuONO e  $\text{TMSN}_3$ , reagentes estáveis, viabilizando a obtenção e aplicação de diversas azidas aromáticas (Esquema 6, rota C).



Esquema 6. Síntese de azidas aromáticas.

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

Em 2001, Sharpless e colaboradores introduziram o termo “reação *Click*” e identificaram uma série de reações eficientes e seletivas que se enquadram a esta definição.<sup>42</sup> Reações podem ser definidas como *Click* desde que tenham condições de reação brandas e processos de extração e purificação simples, além de que produzam diversidade modular rapidamente, através do uso de materias de partidas reativos e com caráter modular.

<sup>39</sup> Liu, Q.; Tor, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2571.

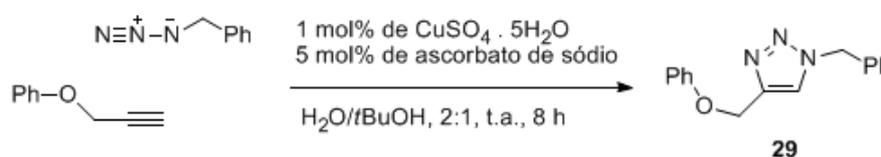
<sup>40</sup> Das, J.; Patil, S. N.; Awasthi, R.; Narasimhulu, C. P.; Trehan, S. *Synthesis* **2005**, *11*, 1801.

<sup>41</sup> Moses, J. E.; Moorhouse, A. D.; Barral, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1809.

<sup>42</sup> Sharpless, K. B.; Kolb, H. C.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

Dentre as reações classificadas como *Click*, a mais eficiente e explorada, descrita até o momento, é a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por sais de Cu (I).<sup>5a,5b,43</sup> Grande parte do sucesso desta reação ocorre devido a facilidade com que azidas e alquinos são introduzidos a diferentes moléculas e a estabilidade que estes grupos apresentam diante de uma série de condições, como presença de oxigênio molecular e água.<sup>44,5a</sup>

A reação de cicloadição entre alquinos e azidas catalisada por sais de cobre foi descrita por Sharpless<sup>5a</sup> e Meldal<sup>5b</sup> independentemente em 2002. Sharpless e colaboradores demonstraram que diferentes fontes de Cu (I) e solventes podem ser utilizados, sendo que as melhores condições de reação foram a geração de Cu (I) *in situ* através do uso de um sal de Cu (II) e um redutor como ascorbato de sódio, a temperatura ambiente e com a combinação de água e *tert*-butanol como solvente (Esquema 7). Enquanto que para reação apresentada no esquema 7, os autores obtiveram exclusivamente 91% do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído **29**, a mesma reação sob condições de aquecimento (sem solvente, 92 °C, 18 h) forma ambos os regioisômeros 1,4- e 1,5-dissubstituídos, numa relação de 1.6:1, respectivamente.



**Esquema 7.** Cicloadição catalisada por sal de cobre (II) e agente redutor.

A geração *in situ* de Cu (I) a partir de sais de Cu (II), usualmente CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, pode ocorrer através de comproporcionamento com Cu (0) ou através de sua redução. O comproporcionamento com Cu metálico é geralmente utilizado em casos especiais, como em sistemas biológicos que não suportam agentes redutores,<sup>8c,45</sup> pois geralmente exigem longo tempo de reação. Já a geração da espécie ativa de Cu (I) pela redução de sais de Cu (II) tem sido a metodologia mais explorada, e apresenta vantagens como a

<sup>43</sup> Maarseveen, J. H. van; Bock, V. D.; Hiemstra. *H. Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.

<sup>44</sup> (a) Saxon, E.; Bertozzi, C. R. *Science* **2000**, *287*, 2007. (b) Kiick, K. L.; Saxon, E.; Tirrel, D. A.; Bertozzi, C. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 19.

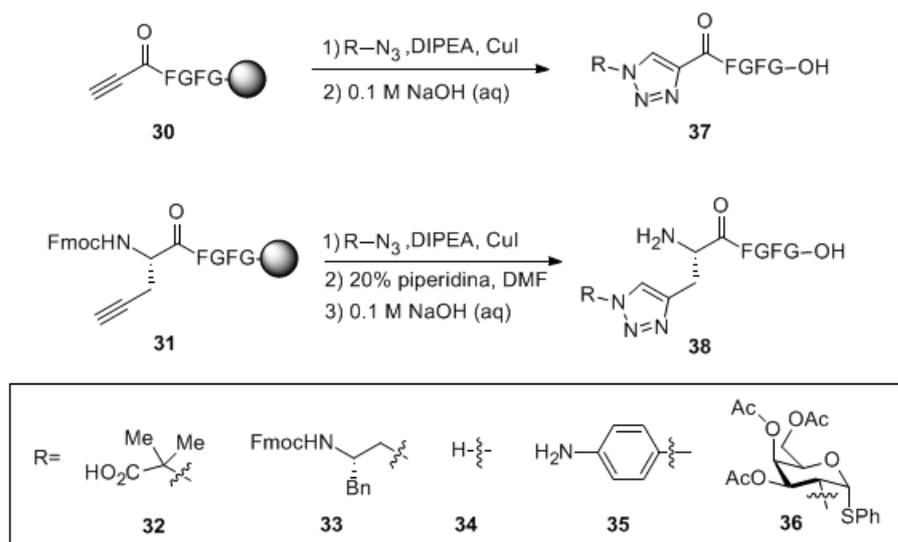
<sup>45</sup> (a) Deiters, A.; Cropp, T. A.; Mukerji, M.; Chin, J. W.; Anderson, J. C.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11782. (b) Zhan, W.; Barnhill, H. N.; Sivakumar, K.; Tian, H.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1691.

tolerância ao ar e umidade, minimiza a obtenção de sub-produtos e não exige a presença de um ligante nitrogenado para estabilizar a espécie de cobre gerada.<sup>5a,46</sup>

Sais de Cu (I), comumente Cul, também podem ser utilizados diretamente, na ausência de agente redutor.<sup>5b</sup> Mas estas reações, geralmente, necessitam de acetonitrila como co-solvente e um equivalente de base nitrogenada, como 2,6-lutidina, trietilamina, diisopropiletilamina ou piridina, para diminuir a formação de subprodutos indesejados, como diacetilenos ou bis-triazóis, que ocorrem com frequência.<sup>5a,47</sup> Esta metodologia foi reportada inicialmente por Meldal em 2002, na síntese de peptidotriazóis em fase sólida. Os autores obtiveram excelentes resultados utilizando resinas funcionalizadas com ligação tripla **30** e **31** e azidas alifáticas **32-34**, aromática **35** e derivada de um glicosídeo **36**, obtendo a classe de 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos **37** e **38** em conversão total e pureza de 75 a 99%, utilizando Cul em quantidade catalítica (Esquema 8). Foi observado que a reação não ocorre na ausência de Cu (I) e com alquinos internos, além de apresentar maior sensibilidade a azidas bastante impedidas.<sup>5b</sup>

<sup>46</sup> (a) Rodinov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210. (b) Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3928. (c) Taylor, M. S.; Zalatan, D. N.; Lerchner, A. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313. (d) Lewis, W. G.; Magallon, F. G.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152. (e) Helms, B.; Mynar, J. L.; Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15020. (f) Ryu, E. -H.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1035. (g) Kuijpers, B. H. M.; Groothuys, S.; Keereweer, A. R.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Blaauw, R. H.; Van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3123.

<sup>47</sup> (a) Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. -H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14397. (b) Horne, W. S.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9372. (c) Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366.

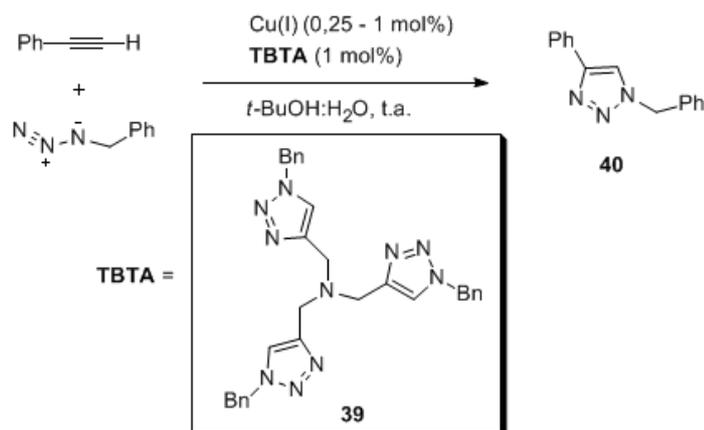


Esquema 8. Cicloadição catalisada por sal de cobre (I).

Estudos recentes tem demonstrado que ligantes nitrogenados podem estabilizar espécies de cobre no estado de oxidação (I) sob condições aeróbicas e na presença de água, o que permite que ocorra a desejada reação de cicloadição em condições relativamente simples. Chan e colaboradores, descreveram o uso de diversos politriazolilaminas como ligantes para Cu (I).<sup>48</sup> Dentre os ligantes testados, o derivado simétrico TBTA **39** (Esquema 9) mostrou ser o ligante mais eficiente para Cu (I), protegendo o mesmo da oxidação para Cu (II) e desproporcionamento em Cu (0) e Cu (II), aumentando consideravelmente sua atividade catalítica. Os autores obtiveram rendimento de 84 % para o produto **40** após 24h de reação utilizando  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  como fonte de Cu (I). Também têm sido reportados na literatura o uso catalítico de complexos de Cu, baseados em carbenos N-heterocíclicos ligados a cobre, para reação de *Click*.<sup>49</sup>

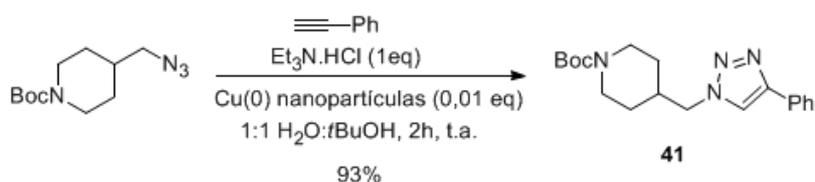
<sup>48</sup> Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V.V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2853.

<sup>49</sup> Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8881.



**Esquema 9.** Cicloadição catalisada por Cu (I) e ligante.

A oxidação de cobre metálico é outra maneira de obter o catalisador Cu (I) para formação de triazóis. A adição de excesso de limalhas de cobre, para a solução de azida e alquino em água e álcool, leva a formação de triazóis em bons rendimentos, apesar de exigir tempo de reação e quantidade de cobre maiores que outras metodologias descritas.<sup>8a</sup> Um método alternativo é o uso de cobre metálico nanoparticulado para a eficiente formação da espécie ativa de Cu (I).<sup>50</sup> A dissolução oxidativa de nanopartículas de Cu (0) em pó pelo sal hidrocloreto de trietilamina leva a geração *in situ* de Cu (I), o qual fica coordenado ao ligante nitrogenado derivado do sal, formando triazóis como o produto **41** em bons rendimentos (Esquema 10). O sal de amina pode alternativamente estar incorporado a molécula do alquino ou da azida.<sup>50a</sup>



**Esquema 10.** Cicloadição catalisada por cobre (0) nanoparticulado.

*Clusters* de Cu (0) nanoparticulado também catalisam a cicloadição de alquinos e azidas de maneira efetiva, sem a necessidade de um sal hidrocloreto de amina.<sup>51</sup> Recentemente, Sharghi e colaboradores, descreveram a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos utilizando nanopartículas de Cu

<sup>50</sup> (a) Orgueira, H. A.; Fokas, D.; Isome, Y.; Chane, P. V. –M.; Baldino, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2911. (b) Sarkat, A.; Mukherjee, T.; Kapoor, S. J. *Phys. Chem. C* **2008**, 112, 3334.

<sup>51</sup> Pachón, L. D.; Maarseveen, J. H.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 811.

(I) imobilizadas em carvão ativado em quantidades catalíticas, a 100 °C, utilizando somente água como solvente e em bons rendimentos.<sup>52</sup>

Apesar das diferentes fontes de cobre descritas na literatura, sabe-se que a reação é catalisada por Cu (I) sendo que leva a formação regioespecífica de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos. Cálculos teóricos e estudos cinéticos mostraram que a cicloadição concertada diretamente entre o complexo  $\pi$  cobre-acetileno **42** formado (Esquema 11) e a azida é energeticamente desfavorável, sendo que a barreira energética calculada para esta etapa direta ultrapassa o valor para reação de cicloadição não catalisada.<sup>8a,46a</sup>

Estudos anteriores para inserção de Cu (I) a alquinos terminais<sup>53</sup> e evidências experimentais de que alquinos internos são inativos para esta reação,<sup>5a,5b</sup> sugerem que a etapa chave para reação de *Click* é a formação da espécie acetileno de cobre **43**. A coordenação do cobre com a ligação tripla diminui o pKa para a ligação C-H do alquino em 9,8 unidades,<sup>8a</sup> o que explica a desprotonação do alquino na presença ou não de base.

Estudos cinéticos mostraram que a reação é de segunda ordem em relação ao cobre, mas que em elevadas concentrações de cobre, espécies menos reativas, como agregados metálicos, são formadas.<sup>46a</sup> Isto sugere que há um equilíbrio dinâmico entre as diferentes espécies de acetileno de Cu (I) que possam existir em solução, dependendo das condições de reação.<sup>54</sup>

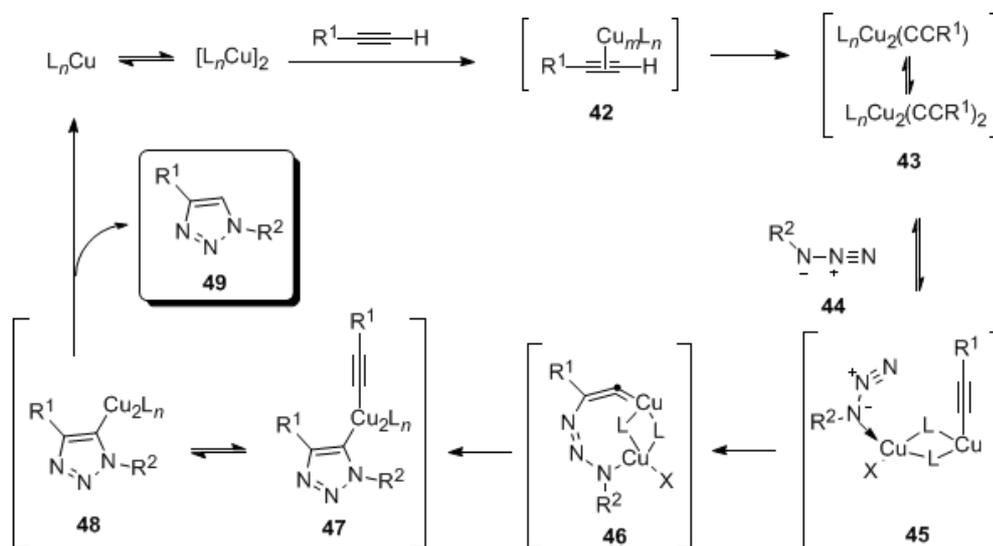
A azida **44** substitui um dos ligantes do acetileno de cobre **43** formando o intermediário dímero **45**, no qual um dos átomos de cobre ativa a azida, enquanto o outro encontra-se coordenado a um ou dois acetilenos. Em elevadas concentrações de cobre a reação fica entre primeira e segunda ordem em relação ao acetileno, mas é inibida em elevadas concentrações do mesmo.<sup>46a</sup> Ocorre um ataque do N terminal da azida ao C do acetileno formando o metalociclo **46**. Este sofre uma contração do anel, através da associação transanular do par de elétrons livre da azida com o orbital  $\pi^*$  do C-Cu, levando a formação do cuprato triazol **48**, que é protonado formando o produto 1,2,3-triazol **49** com substituintes nas posições 1 e 4 do anel e regenerando o

<sup>52</sup> Sharghi, H.; Khalifeh, R.; Doroodmand, M. M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 207.

<sup>53</sup> (a) Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632. (b) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.

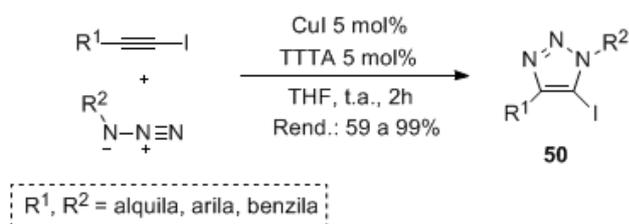
<sup>54</sup> (a) Bastide, J.; Henri-Rousseau Em *Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, Ed.: S. Patai, Interscience Publishers, London, 1978. (b) Collman, J. P.; Devaraj, N. K.; Chidsey, C. E. D. *Langmuir* **2004**, *20*, 1051.

catalisador. Estudos com deutério sugerem que a base protonada ou uma molécula de solvente atue como fonte de prótons para esta etapa.<sup>8a,46a</sup>



Esquema 11. Mecanismo da reação Click.

Recentemente, Hein e colaboradores publicaram a síntese regioespecífica de 1,2,3-triazóis 5-iodo 1,4,5-trissubstituídos a partir da reação Click entre iodo-alquinos e diversas azidas orgânicas (Esquema 12).<sup>55</sup> Eles utilizaram CuI e tris[(1-*tert*-butil-1*H*-1,2,3-triazolil)metil]amina (TTTA) em quantidades catalíticas e obtiveram diversos triazóis funcionalizados com iodo, com rendimentos elevados.



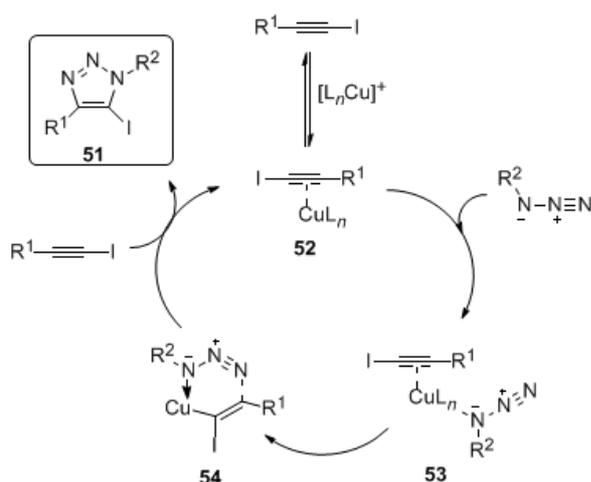
Esquema 12. Reação Click com iodoalquinos.

Baseado em estudos anteriores,<sup>55</sup> Spiteri e Moses descreveram o mecanismo mais plausível para esta reação (Esquema 13).<sup>56</sup> No qual, inicialmente ocorre a formação do complexo π **52** entre o iodoalquino e Cu (I).

<sup>55</sup> Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018.

<sup>56</sup> Spiteri, C.; Moses, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 31.

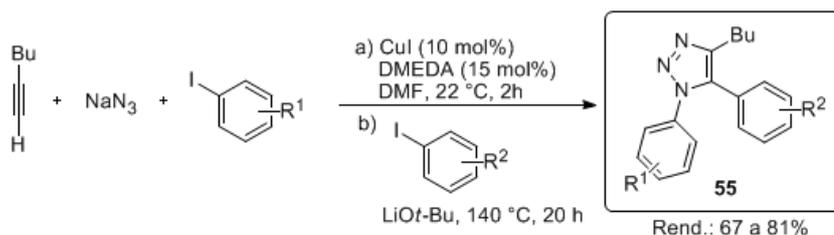
Diferentemente do mecanismo clássico de cicloadição catalisada por cobre, não ocorre a formação do acetileno de cobre e sim a interação dativa entre a azida e o centro metálico, formando a espécie **53**, seguida do fechamento do anel através de estado de transição tipo vinilideno **54**, para gerar os triazóis 5-iodo **51**.



Esquema 13. Mecanismo da reação *Click* com iodo-alquinos.

A síntese regioespecífica de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos pode ser obtida através da funcionalização da ligação C-H do anel azol após a obtenção do triazol isolado ou *in situ*. Esta pode ser feita através da arilação ou alquilação da posição 5 do triazol por reações catalisadas por metais, mais comumente paládio.<sup>57</sup> Ackermann e colaboradores, publicaram em 2008 a síntese multicomponente de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos **55** de maneira modular e em bons rendimentos. Eles utilizaram CuI como catalisador para reação *Click* e para fazer diretamente a arilação *in situ* dos triazóis obtidos (Esquema 14).<sup>57d</sup>

<sup>57</sup> (a) Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2333. (b) Iwasaki, M.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1430. (c) Arkermann, L.; Vicente, R.; Born, R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 741. (d) Arkermann, L.; Vicente, R.; Potukuchi, H. K.; Landsberg, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081.



**Esquema 14.** Reação *Click* multicomponente.

Diversas metodologias para síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos catalisada por sais de Cu tem sido descritas na literatura. Estas tem abordado estratégias como a síntese das azidas e *in situ* a ciclização com alquinos,<sup>41,58</sup> síntese intramolecular,<sup>59</sup> síntese ativada por micro-ondas<sup>58</sup> ou ultrassom.<sup>60</sup>

<sup>58</sup> (a) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Eycken, E. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223. (b) Zhang, F.; Moses, J. E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1587.

<sup>59</sup> Li, R.; Jansen, D. J.; Datta, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1921.

<sup>60</sup> Cravotto, G.; Fokin, V. V.; Garella, D.; Binello, A.; Boffa, L.; Barge, A. J. *Comb. Chem.* **2010**, *12*, 13.

---

***Capítulo 2***

**Apresentação e Discussão dos Resultados**

---

## APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será discutida a síntese das azidas aromáticas contendo calcogênios. E após, serão comentados os resultados obtidos referentes a síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos a partir das azidas sintetizadas e diferentes alquinos terminais.

### 2.1 PREPARAÇÃO DAS AZIDAS AROMÁTICAS CONTENDO CALCOGÊNIOS

Com base nos objetivos propostos na Introdução e Objetivos, planejou-se a síntese de arilazidas contendo selênio, enxofre ou telúrio conforme representado na Figura 4.

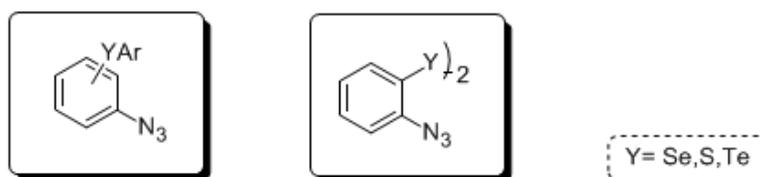
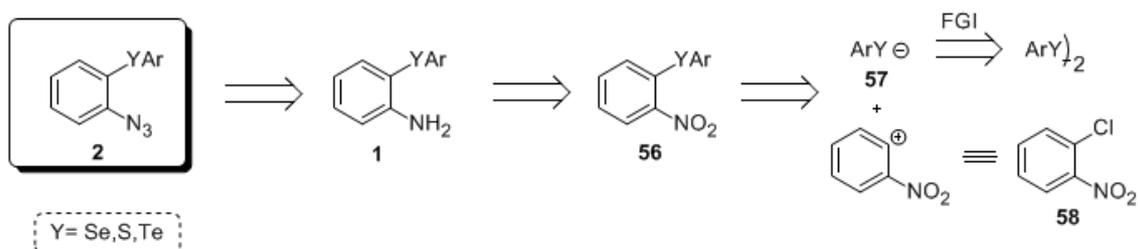


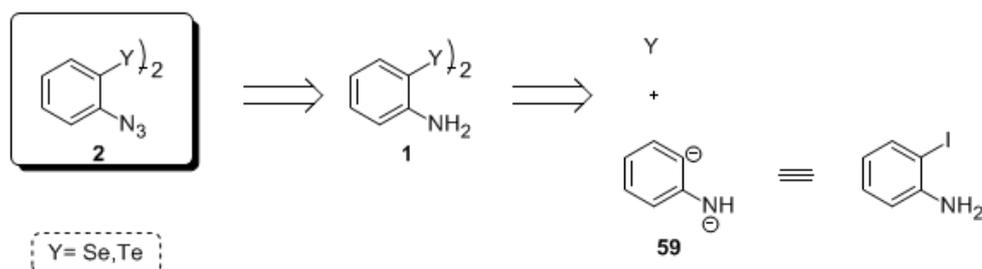
Figura 4. Calcogenoazidas alvo.

A partir da definição estrutural das moléculas desejadas foi proposta uma análise retrossintética das mesmas, como pode ser visto nos Esquemas 15 e 16. Pela análise das estruturas das calcogenoazidas **2** (Esquema 15) pode-se perceber que estas poderiam ser facilmente obtidas a partir de calcogenoaminas **1**, por meio de uma reação de diazotação, seguida de uma reação com íons azido (N<sub>3</sub><sup>-</sup>). As mesmas poderiam ser preparadas a partir da redução do grupo nitro nos intermediários **56**. Por sua vez, estes poderiam ser sintetizados através da adição de calcogenolatos **57** ao substrato **58**, por meio de uma reação de substituição nucleofílica aromática.



Esquema 15. Análise retrossintética das calcogenoazidas.

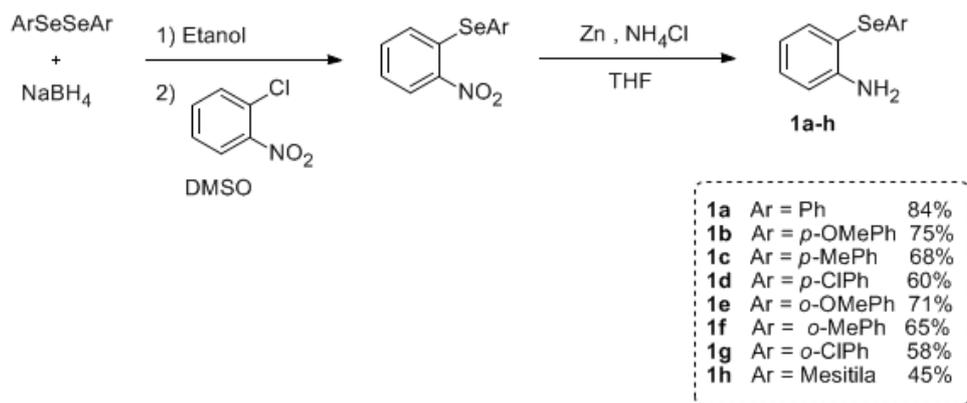
Da mesma maneira, as dicalcogenoazidas **2** poderiam ser preparadas a partir das dicalcogenoaminas **1**. Estas, poderiam ser obtidas da reação entre a espécie nucleofílica **59** e os respectivos calcogênios em sua forma elementar (Esquema 16). A espécie **59** seria preparada por meio de uma reação de *orto*-litação entre *o*-iodoanilina e *n*BuLi.



Esquema 16. Análise retrossintética das dicalcogenoazidas.

Com base na análise retrossintética, partimos para a parte experimental. A primeira etapa realizada para obtenção das selenoaminas **1a-h** foi a geração *in situ* de selenolatos, a partir da reação entre os respectivos disselenetos e boro hidreto de sódio, seguido da adição destes ao 2-Cloronitrobenzeno (Esquema 17). Os nitrosselenetos assim obtidos foram isolados e diretamente reduzidos para as respectivas *o*-selenoaminas **1a-h**. Na etapa de redução utilizou-se o sistema zinco/cloreto de amônio descrito na literatura.<sup>61</sup>

<sup>61</sup> Sellmann, D.; Engl, K.; Gottschalk-Gaudig, T.; Heinemann, F. W. Eur. J. Inorg. Chem. **1999**, 333.

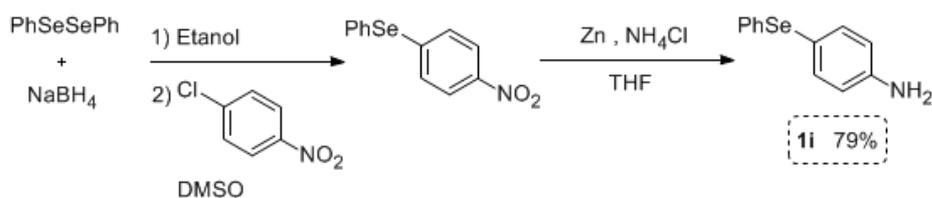


Esquema 17. Síntese das *o*-selenoaminas **1a-h**.

A abordagem sintética empregada permitiu o uso de diversos disselenetos de diarila. As *o*-selenoaminas foram obtidas com bons rendimentos (Esquema 17), observando-se uma diminuição destes quando um grupo retirador de elétrons (*o*-Cl, *p*-Cl) ou substituintes na posição *orto* (*o*-Me, *o*-OMe) estavam presentes no disseleneto (**1d-g**, Esquema 17). Da mesma forma, quando utilizou-se o disseleneto de mesitila, um substrato mais impedido, observou-se um decréscimo no rendimento da reação (**1h**, Esquema 17).

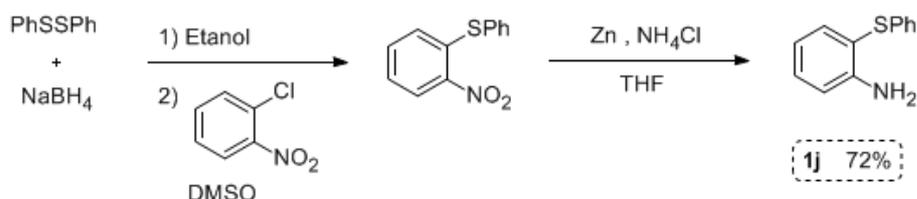
Com base nestes resultados, podemos verificar que esta reação sofre influência de fatores estéricos e eletrônicos. O menor rendimento observado com disselenetos com substituintes na posição *orto* pode ser devido ao impedimento espacial que ocorre durante o ataque nucleofílico dos respectivos calcogenolatos ao *o*-cloronitrobenzeno. Por outro lado, substituintes retiradores de elétrons interferem na eficiência desta etapa reacional pois diminuem a nucleofilicidade dos selenolatos gerados.

Este mesmo protocolo de reação foi empregado para o disseleneto de difenila e *p*-Cloronitrobenzeno (Esquema 18). A amina **1i** contendo selênio em posição *para* foi obtida com bom rendimento.



Esquema 18. Síntese da *p*-selenoamina **1i**.

A *o*-tioamina **1j** também foi preparada por meio da mesma metodologia, empregando dissulfeto de difenila e 2-Cloronitrobenzeno (Esquema 19). Esta amina foi obtida com rendimento relativamente menor se comparado ao análogo de selênio (**1a**, Esquema 17), o que está de acordo com a menor nucleofilicidade do tiolato de fenila gerado *in situ* quando comparado ao selenolato correspondente.

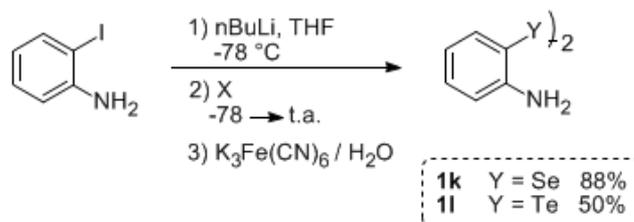


Esquema 19. Síntese da *o*-tioamina **1j**.

Adicionalmente, através desta metodologia tentou-se a síntese de *o*-teluroamina utilizando ditelureto de difenila como material de partida. O intermediário nitrotelureto foi obtido com 50 % de rendimento bruto e submetido à reação de redução. Esta etapa levou a formação de uma mistura de compostos. Durante a realização de coluna cromatográfica para isolar a amina somente produtos de decomposição foram observados.

Para a preparação dos dicalcogenetos *o*-amínicos empregou-se uma metodologia descrita na literatura.<sup>62</sup> Na mesma, reagiu-se a espécie nucleofílica gerada *in situ*, por meio da reação de *orto*-litação da 2-iodoanilina com *n*BuLi, com telúrio ou selênio elementar (Esquema 20). Após isolar a reação em meio oxidante, os respectivos ditelureto **1I** e disseleneto **1K** foram obtidos em rendimentos satisfatórios. O ditelureto **1I** foi utilizado sem a necessidade de purificação, enquanto o disseleneto **1K** foi recristalizado em etanol.

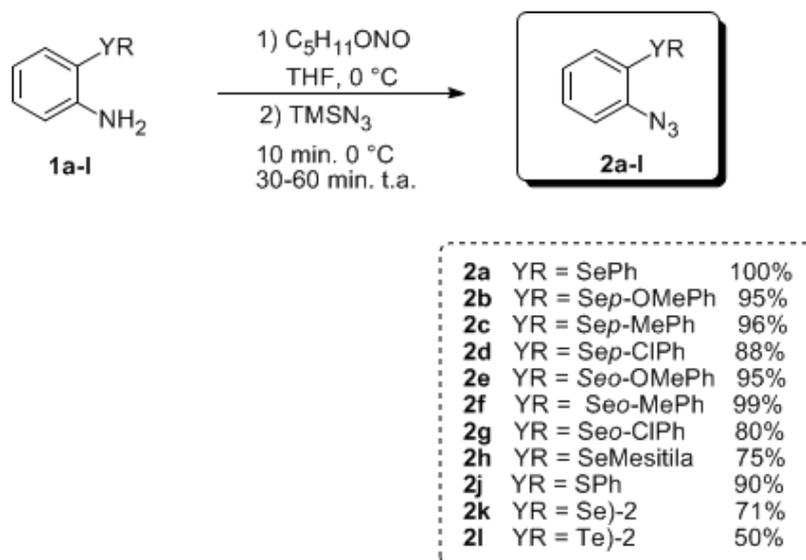
<sup>62</sup> Engman, L.; Stern, D.; Cotgreave, I. A.; Andersson, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9737.



Esquema 20. Síntese das dicalcogenoaminas **1k-l**.

As aminas **1a-l** sintetizadas foram caracterizadas por análise de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e infra-vermelho, cujos dados estão apresentados na Parte Experimental. Estes compostos foram estocadas sob refrigeração sem se observar qualquer alteração.

De posse das aminas **1a-l**, as respectivas calcogenoazidas **2a-l** foram preparadas. Para isto, as aminas foram transformadas nos respectivos sais de diazônio, por meio de uma reação de diazotação com nitrito isoamílico, seguido da reação *in situ* com trimetilsililazida, que atua como fonte de íons azida. (Esquema 21). Esta metodologia<sup>41</sup> foi escolhida para a síntese das azidas por ser simples, não necessitar de atmosfera inerte ou sistema anidro, rápida e compatível com a solubilidade das aminas em solventes orgânicos, como THF ou acetonitrila.

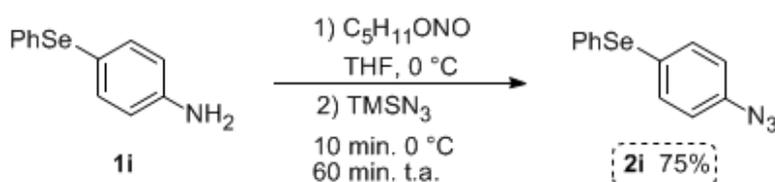


Esquema 21. Síntese das calcogenoazidas **1a-l**.

A azida de sódio também foi testada, como fonte de íons azida, na reação do esquema 21. Acetonitrila foi utilizada como solvente e não observou-se a formação de produto, provavelmente devido a baixa solubilidade da NaN<sub>3</sub>

em acetonitrila. Adicionalmente, tentou-se realizar a diazotação da selenoamina **1a** com nitrito de sódio (NaONO) em meio ácido seguida da adição de NaN<sub>3</sub>.<sup>63</sup> Utilizou-se água como solvente e os ácidos clorídrico e acético foram testados. Somente traços do produto foram obtidos após 1 hora de reação, sendo que observou-se baixa solubilidade da amina **1a** nestas condições de reação.

As respectivas calcogeno e dicalcogenoazidas foram preparadas com rendimentos variando de bom a excelente demonstrando a versatilidade da metodologia empregada para a síntese desta classe de compostos (Esquema 21). Utilizando as mesmas condições de reação, a selenoazida substituída na posição *para* foi sintetizada, a partir da amina **1i**, com 75 % de rendimento (Esquema 22).



Esquema 22. Síntese da selenoazida **2i**.

Estes compostos foram facilmente purificados através de coluna cromatográfica e são estáveis quando armazenados sob refrigeração.

A confirmação estrutural dos compostos foi determinada através da análise dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono e dos espectros de infra-vermelho. Estes últimos apresentam bandas características ao grupo azida. Como exemplos, a seguir serão discutidos os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e de IV da selenoazida **2a**.

A Figura 5 apresenta o espectro de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H para a selenoazida **2a**, com uma expansão da região dos hidrogênios aromáticos.

<sup>63</sup> Brakel, R.; Vulders, R. C. M.; Bokdam, R. J.; Grüll, H.; Robillard, M. S. *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 714.

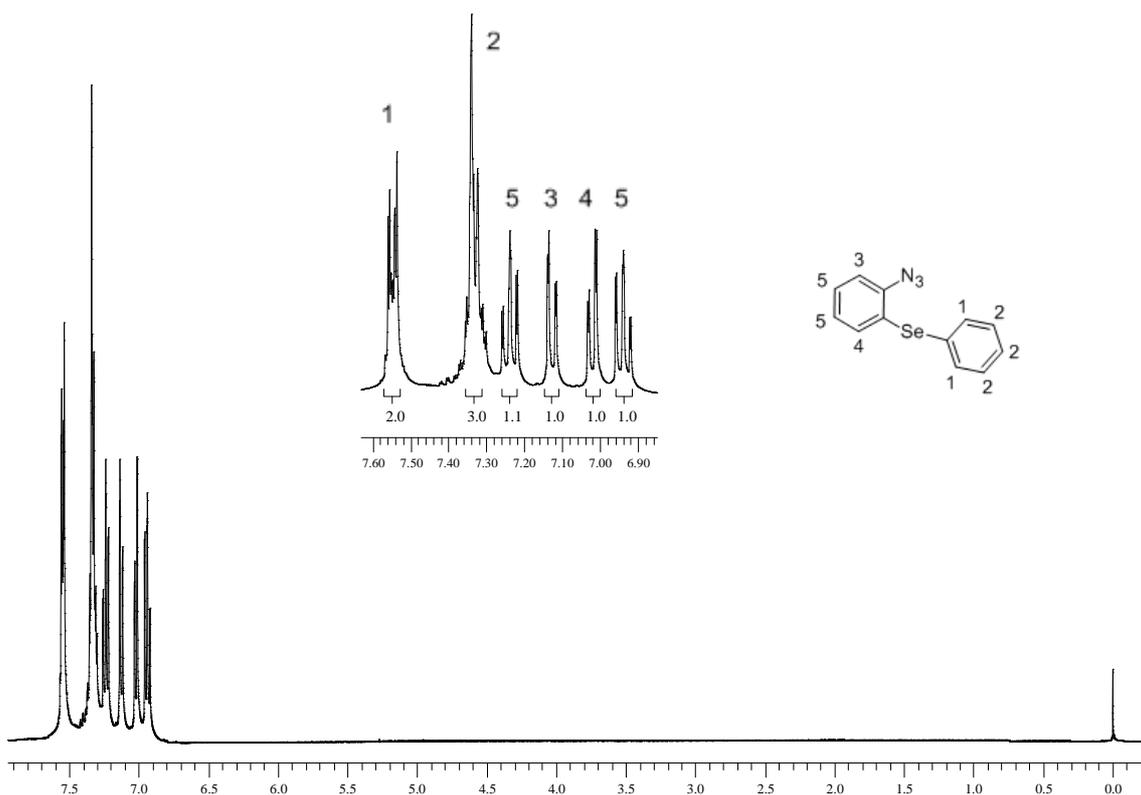


Figura 5. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Na região entre 7,56 e 6,94 ppm encontram-se sinais na forma de multipletos referentes aos hidrogênios aromáticos. Esses apresentam valores relativos às integrais somadas de 9H. Nas regiões de 7,56 a 7,53 ppm e 7,35 a 7,30 ppm observa-se dois multipletos com integrais para 2H e 3H, respectivamente. Provavelmente, estes sinais correspondem aos hidrogênios 1 e 2 do composto, relativo ao anel aromático mais desblindado. Com deslocamento de 7,23 ppm observa-se um tripleto de dubletos com  $J^1 = 8,0$  Hz e  $J^2 = 1,2$  Hz, proveniente de um dos hidrogênios 5 da molécula. Na sequência, observa-se dois dubletos de dubletos com deslocamentos de 7,12 ppm e 7,02 ppm. Estes possuem integrais de 1H para cada dubleto de dubletos,  $J^1 = 8,0$  Hz e  $J^2 = 1,2$  Hz, e podem ser atribuídos aos hidrogênios 3 e 4 da molécula, respectivamente. Por fim, em campo mais alto, 6,94 ppm, tem-se um tripleto de dubletos para 1H com constantes de acoplamentos de 8,0 e 1,2 Hz, referente a um dos hidrogênios 5 do composto.

A figura 6 contém o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da selenoazida **2a** juntamente com uma expansão da região entre 136 e 124 ppm.

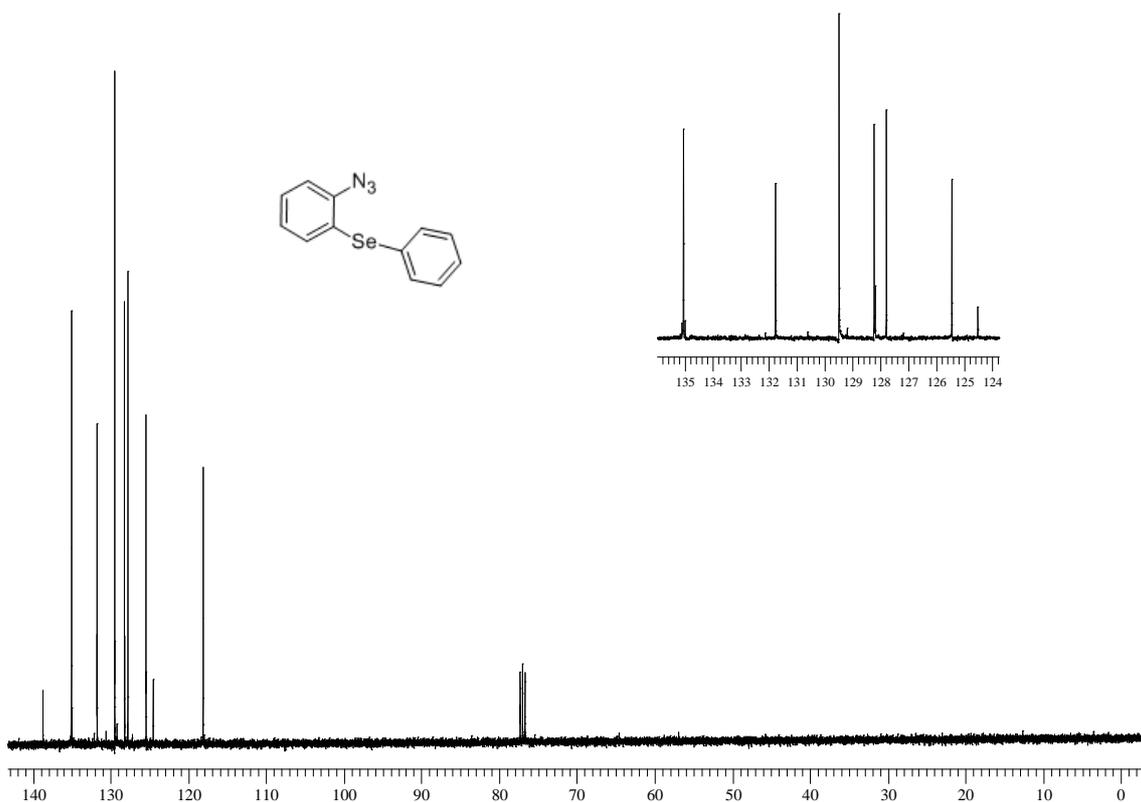
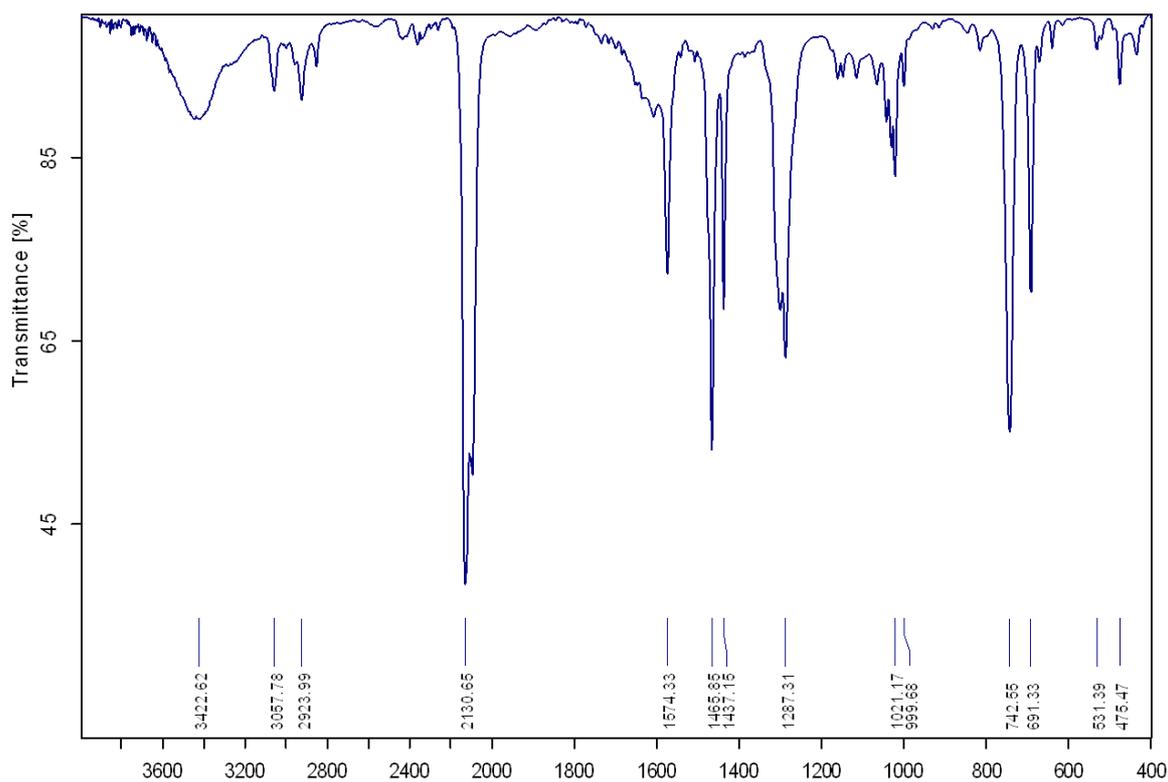


Figura 6. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Conforme pode ser observado na figura 6, o espectro apresenta os sinais esperados para este composto totalizando 10 sinais referentes aos carbonos dos dois anéis aromáticos. Os mesmos possuem deslocamentos de 138,83, 135,10, 131,86, 129,56, 128,30, 128,25, 127,88, 125,52, 124,57, 118,17 ppm.

Na Figura 7 encontra-se o espectro de infravermelho da selenoazida **2a**. O mesmo foi obtido em pastilha de KBr e no intervalo de frequência de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ .



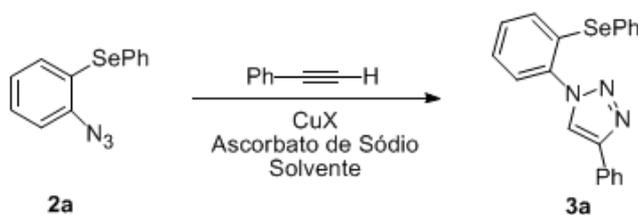
**Figura 7.** Espectro de infravermelho do composto **1a**. Os valores das frequências estão em  $\text{cm}^{-1}$ .

No espectro de infravermelho da selenoazida **2a** observa-se duas bandas em  $3057 \text{ cm}^{-1}$  e  $2923 \text{ cm}^{-1}$ , referentes aos estiramentos simétricos e assimétricos das ligações C-H, uma banda em  $2130 \text{ cm}^{-1}$  relativa ao estiramento das ligações entre os nitrogênios do grupo azida ( $\text{N}_3$ ). Observa-se, também, a presença de uma banda em  $742 \text{ cm}^{-1}$  característica de *orto* substituição no anel aromático.

## 2.2 SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS 1,4-DISSUBSTITUÍDOS CONTENDO CALCOGÊNIOS

Neste tópico serão apresentados os resultados obtidos na utilização das calcogenoazidas preparadas para síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos por meio de reação *Click*.

Inicialmente, a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre foi efetuada utilizando a selenoazida **2a** e fenilacetileno para obtenção do selenotriazol **3a** (Esquema 23). Estes substratos foram usados para obter as melhores condições para reação *Click*, como solvente, sal de cobre, tempo e temperatura de reação.



Esquema 23. Obtenção do selenotriazol **3a**.

A primeira condição de reação estudada foi o solvente. Foi empregado CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O a 5 mol% na presença de 10 mol% do agente redutor ascorbato de sódio. A reação foi realizada na presença de ar, a temperatura ambiente e com duração de 6 horas. Diversos sistemas H<sub>2</sub>O:solvente foram testados, inicialmente, na proporção de 1:1 resultando em praticamente o mesmo rendimento (Reações 2, 4 e 6-8, Tabela 1). Em solventes como metanol e etanol, que apresentam melhor miscibilidade com água, foi possível modificar a proporção H<sub>2</sub>O:solvente sem alterar consideravelmente o rendimento da reação (Reações 1-3). No sistema H<sub>2</sub>O:etanol (1:1) a azida **2a** mostrou-se insolúvel, sendo que não observou-se a formação de produto após duas horas de reação.

Quando empregou-se acetonitrila ou líquido iônico como solvente para reação o rendimento da mesma diminuiu, sendo que foi observada pouca solubilidade da azida **2a** na mistura destes solventes e água (Reações 5, 12 e 13). O sistema THF e H<sub>2</sub>O foi escolhido como solvente para a reação, pois foi

observado uma boa solubilidade da azida **2a** na mistura de H<sub>2</sub>O e THF (1:1) nas condições de reação testadas (Reação 8).

**Tabela 1:** Variação do solvente de reação na obtenção do selenotriazol **3a**.

<b>Reação</b>	<b>Solvente</b>	<b>Rend. (%)<sup>a</sup></b>
<b>1</b>	H <sub>2</sub> O/EtOH/MeOH 1:1:0,5	81
<b>2</b>	H <sub>2</sub> O/MeOH 1:1	85
<b>3</b>	H <sub>2</sub> O/MeOH 0,5:1	83
<b>4</b>	H <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1:1	81
<b>5</b>	H <sub>2</sub> O/CH <sub>3</sub> CN 1:1	10
<b>6</b>	H <sub>2</sub> O/Acetona 1:1	87
<b>7</b>	H <sub>2</sub> O/éter 1:1	86
<b>8</b>	H <sub>2</sub> O/THF 1:1	88
<b>9</b>	H <sub>2</sub> O/THF 0,5:1	47
<b>10</b>	H <sub>2</sub> O/THF 1:1	89 <sup>b</sup>
<b>11</b>	H <sub>2</sub> O/THF 1:1	68 <sup>c</sup>
<b>12</b>	BMIM.BF <sub>4</sub>	0 <sup>d</sup>
<b>13</b>	BMIM.BF <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O 1:1	56 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O (5 mol%), Ascorbato de Sódio (10 mol%), 6 h, t.a., sistema aberto.

<sup>b</sup> Reação sob argônio. <sup>c</sup> 2 h, ultrassom. <sup>d</sup> 2 h.

Adicionalmente, a proporção H<sub>2</sub>O:THF foi estudada. Observou-se que quando a quantidade de água utilizada foi menor que a de THF a reação foi menos efetiva (Reação 9).

A fim de avaliar diferentes condições para reação, a mesma foi efetuada utilizando H<sub>2</sub>O:THF (1:1) sob atmosfera de argônio, formando o produto com rendimento semelhante (Reação 10), e em ultrassom com tempo de reação de 2 horas, resultando em um menor rendimento (Reação 11).

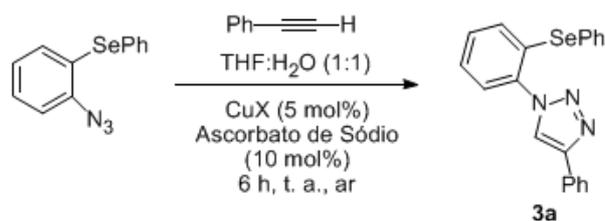
Com o objetivo de analisar a influência da espécie de cobre (I) para esta reação, foi realizado um estudo utilizando CuI e trietilamina em diferentes solventes (Reações 1-3, Tabela 2), sendo que o melhor rendimento obtido foi de 83 % em H<sub>2</sub>O/Éter. Na tentativa de obter o produto da reação em melhor rendimento, a mesma foi efetuada com diferentes bases, como hidróxido de potássio (Reação 4, Tabela 2) e carbonato de potássio (Reação 5, Tabela 2).

**Tabela 2:** Variação do sal CuI para obtenção do triazol **3a**.

<b>Reação</b>	<b>Base</b>	<b>Solvente (1:1)</b>	<b>Rend. (%)<sup>a</sup></b>
1	Et <sub>3</sub> N	H <sub>2</sub> O/MeOH	80
2	Et <sub>3</sub> N	H <sub>2</sub> O/THF	63
3	Et <sub>3</sub> N	H <sub>2</sub> O/Éter	83
4	KOH	H <sub>2</sub> O/Éter	84
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O/Éter	78

<sup>a</sup> CuI (13 mol%), 6 h, t.a., sistema aberto.

Com base nos dados citados anteriormente, observou-se que os resultados obtidos com o uso de CuI e base (Tabela 2) foram menos efetivos que os com CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O e agente redutor (Tabela 1). Portanto, o estudo da influência de diferentes sais de cobre (II) na presença de Ascorbato de Sódio para obtenção do selenotriazol **3a** foi realizado nas condições de reação mostradas no Esquema 24.



**Esquema 24.** Condições de reação para escolha do sal de cobre (II).

Diversos sais de Cu (II) foram empregados nesta otimização e os resultados obtidos estão na Tabela 3. Observou-se que Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O foi o catalisador mais eficiente na obtenção do selenotriazol com 92 % de rendimento (Reação 5). Um aumento na temperatura não mostrou influência significativa neste processo, pois quando realizou-se esta reação à 50 °C, o rendimento permaneceu semelhante ao obtido à temperatura ambiente (Reação 6). No entanto, sob condição de refluxo o rendimento da reação diminuiu consideravelmente ( Reação 7).

**Tabela 3:** Variação do sal de cobre (II) para obtenção do triazol **3a**.

<b>Reação</b>	<b>CuX</b> <b>(5 mol %)</b>	<b>Rend. (%)<sup>a</sup></b>
<b>1</b>	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	88
<b>2</b>	CuBr <sub>2</sub>	71
<b>3</b>	CuO <sub>2</sub> nano	77
<b>4</b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	66
<b>5</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	92
<b>6</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	93 <sup>b</sup>
<b>7</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	84 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ascorbato de Sódio (10 mol%), THF:H<sub>2</sub>O (1:1), 6 h, t. a., sistema aberto.

<sup>b</sup> Reação foi realizada a 50 °C. <sup>c</sup> Reação foi realizada sob refluxo (80 °C).

De posse do melhor catalisador de cobre, solvente e temperatura de reação, otimizou-se a quantidade de Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O e de ascorbato de sódio (Tabela 4). Praticamente o mesmo rendimento foi obtido quando diminuiu-se a quantidade de catalisador para 1 mol% de Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O e 2 mol% de Ascorbato de Sódio (Reação 3, Tabela 4). Quando empregou-se 0.5 mol% do

sal de cobre e 1 mol% do Ascorbato, o rendimento da reação diminuiu drasticamente (Reação 4, Tabela 4).

**Tabela 4:** Variação da quantidade de sal de cobre (II) e de Ascorbato de Sódio para obtenção do triazol **3a**.

<b>Reação</b>	<b>Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O</b>	<b>Ascorbato de Sódio</b>	<b>Rend. (%)<sup>a</sup></b>
<b>1</b>	5 mol %	10 mol %	92
<b>2</b>	2.5 mol %	5 mol %	90
<b>3</b>	1 mol %	2 mol %	89
<b>4</b>	0.5 mol %	1 mol %	20
<b>5</b>	1 mol %	2 mol %	97 <sup>b</sup>
<b>6</b>	1 mol %	1 mol %	50 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> THF:H<sub>2</sub>O (1:1), 6 h, t. a., sistema aberto. <sup>b</sup> Tempo de reação de 12 horas.

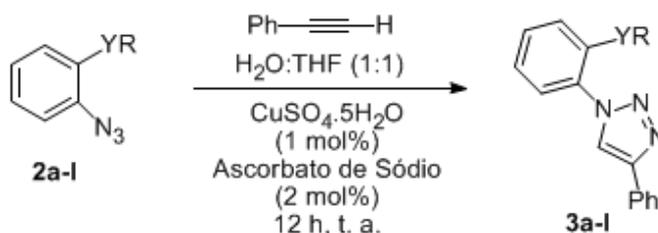
Assim, a melhor condição obtida para reação *Click* entre a selenoamina **2a** e fenilacetileno foi empregando Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (1 mol%) e ascorbato de sódio (2 mol%), em THF e H<sub>2</sub>O (1:1), a temperatura ambiente e sistema aberto, em 12 horas de reação. Nestas condições o selenotriazol **3a** foi sintetizado com 97 % de rendimento após purificação por coluna cromatográfica (Reação 5, Tabela 4).

A fim de avaliar a quantidade de agente redutor necessária, em relação ao sal de cobre, efetuou-se a reação utilizando 1 mol % de ascorbato de sódio e 1 mol % Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (Reação 6). Observou-se que o rendimento diminuiu drasticamente, o que sugere que é preciso um excesso de reagente redutor em relação ao sal de cobre (II) para que a espécie ativa de cobre (I) possa permanecer no meio reacional.

Após estabelecidas as condições para a reação *Click*, tentou-se gerar a azida **2a**, através do protocolo descrito no Esquema 21, e *in situ* realizar a etapa de cicloadição com o fenilacetileno. Não observou-se a formação do produto **3a**, possivelmente devido a presença da espécie trimetilsilila, que pode ter reagido com o ascorbato de sódio, eliminando o agente redutor necessário à geração de cobre (I) no meio reacional. Então, gerou-se a azida **2a** e *in situ*

utilizou-se CuI (13 mol %) para fazer a etapa de cicloadição. O selenotriazol **3a** foi obtido com 57% de rendimento após 6 horas de reação à temperatura ambiente.

As condições de reação otimizadas (Reação 5, Tabela 4) foram utilizadas para síntese dos calcogenotriazóis **3a-l** (Esquema 25). Os mesmos foram preparados a partir da reação entre as calcogenoazidas **2a-l** e fenilacetileno. Os triazóis sintetizados com seus respectivos rendimentos estão descritos na Figura 8.



Esquema 25. Síntese dos calcogenotriazóis **3a-l**.

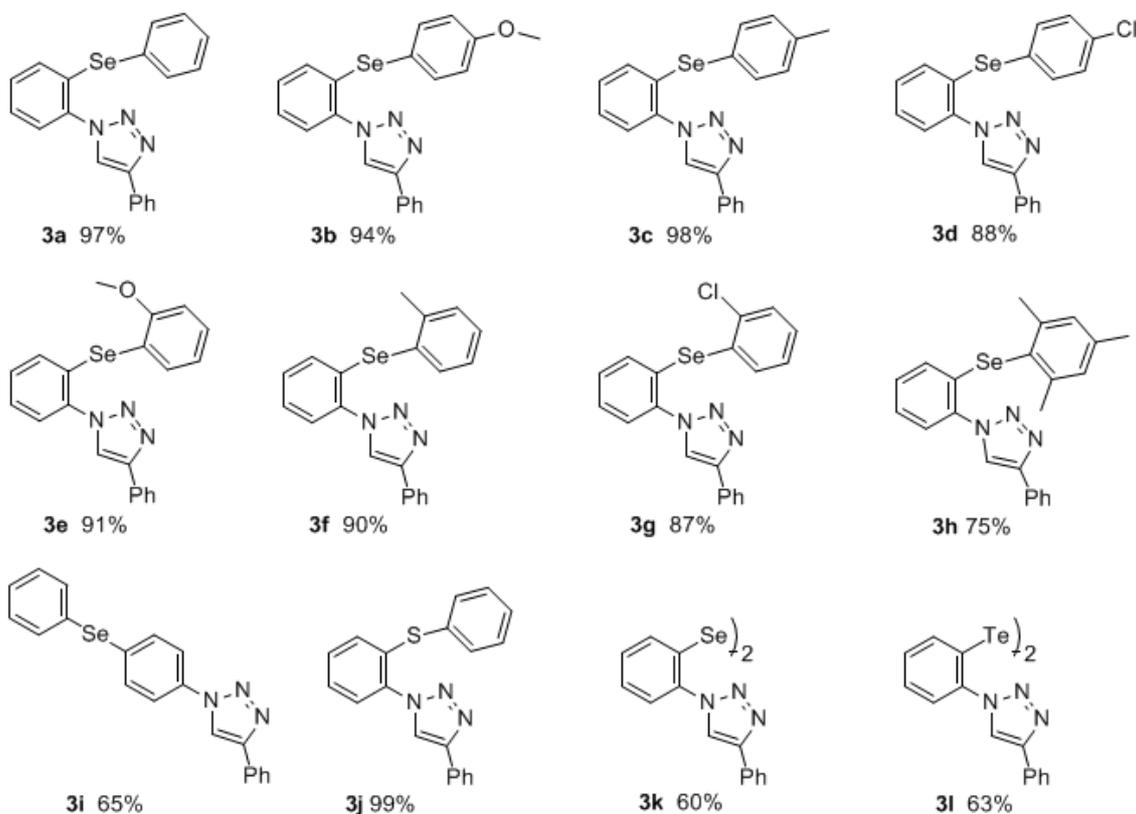


Figura 8. Calcogenotriazóis **3a-l** sintetizados.

Os selenotriazóis foram obtidos com rendimentos excelentes quando as selenoazidas empregadas continham grupos doadores de elétrons, como metila e metoxila, tanto na posição *para* como na *orto* (**3b**, **3c**, **3e**, **3f**). Rendimentos um pouco menores foram observados quando um grupo retirador de elétrons estava presente nas azidas na posição *para* (**3d**) ou *orto* (**3g**) e quando a selenoazida utilizada apresenta maior impedimento estérico (**3h**).

Interessantemente, quando foi empregada a *p*-selenoazida o triazol **3i** foi obtido com somente 65 % de rendimento. Possivelmente, o átomo de selênio na posição *orto* nas demais azidas auxilie na interação da azida com o átomo de cobre e assim favoreça a reação *Click* (Figura 9). Esta interação da azida com um dos átomos de Cu (intermediário **45**, Esquema 11) é indispensável para que a reação *Click* ocorra.<sup>8a</sup> Com o átomo de selênio em posição *para*, esta interação Se - Cu não é possível, diminuindo o rendimento da reação.

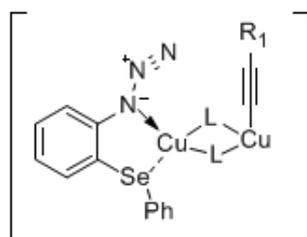
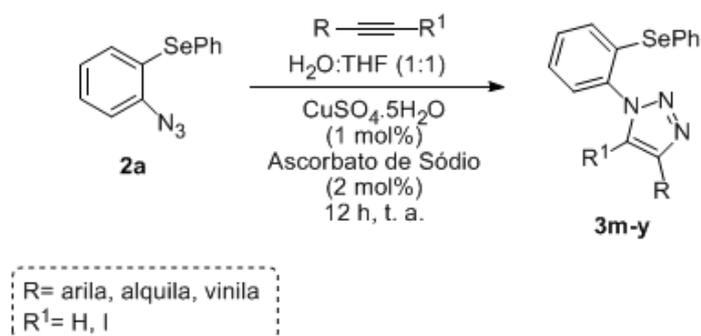


Figura 9. Intermediário proposto.

O análogo de enxofre (tiotriazol **3j**) foi gerado com excelente rendimento. Com relação aos dicalcogenotriazóis, estes foram preparados com rendimento de 60 e 63 % para o disseleneto e o ditelureto, respectivamente (**3k** e **3l**).

Em seguida, diversos alquinos terminais foram utilizados na reação com a selenoazida **2a**, dando origem a um grande número de selenotriazóis com variação estrutural (Esquema 26).



Esquema 26. Síntese dos calcogenotriazóis **3m-y**.

Inicialmente, utilizou-se o 1-Hexino e o 1-Decino para obtenção dos selenotriazóis **3m** e **3n**, respectivamente (Figura 10). Os triazóis contendo grupos alquila na posição 4 foram obtidos com bons rendimentos, sendo que o aumento da cadeia alquílica forneceu um efeito positivo com relação ao rendimento da reação. Para a preparação do bis-triazol **3o** foi empregado o 1,13-tetradecadiino, sendo que o respectivo composto foi obtido com excelente rendimento.

Alquinos terminais conjugados, como o 2-metilbut-1-en-3-ino e o propiolato de metila, foram empregados levando a formação dos selenotriazóis **3p** e **3q** com bons rendimentos. O uso de aril alquinos terminais com grupo doador e retirador de elétrons, *p*-Me-fenilacetileno e *p*-Cl-fenilacetileno respectivamente, permitiu a síntese dos triazóis **3r** e **3s** com excelentes rendimentos. Com isso, observou-se que a reação da selenoazida **2a** com alquinos arílicos não sofre grandes influências de grupos ativantes e desativantes presentes no anel aromático em posição *para*, visto que os rendimentos obtidos foram semelhantes ao do composto **3a** (Figura 8).

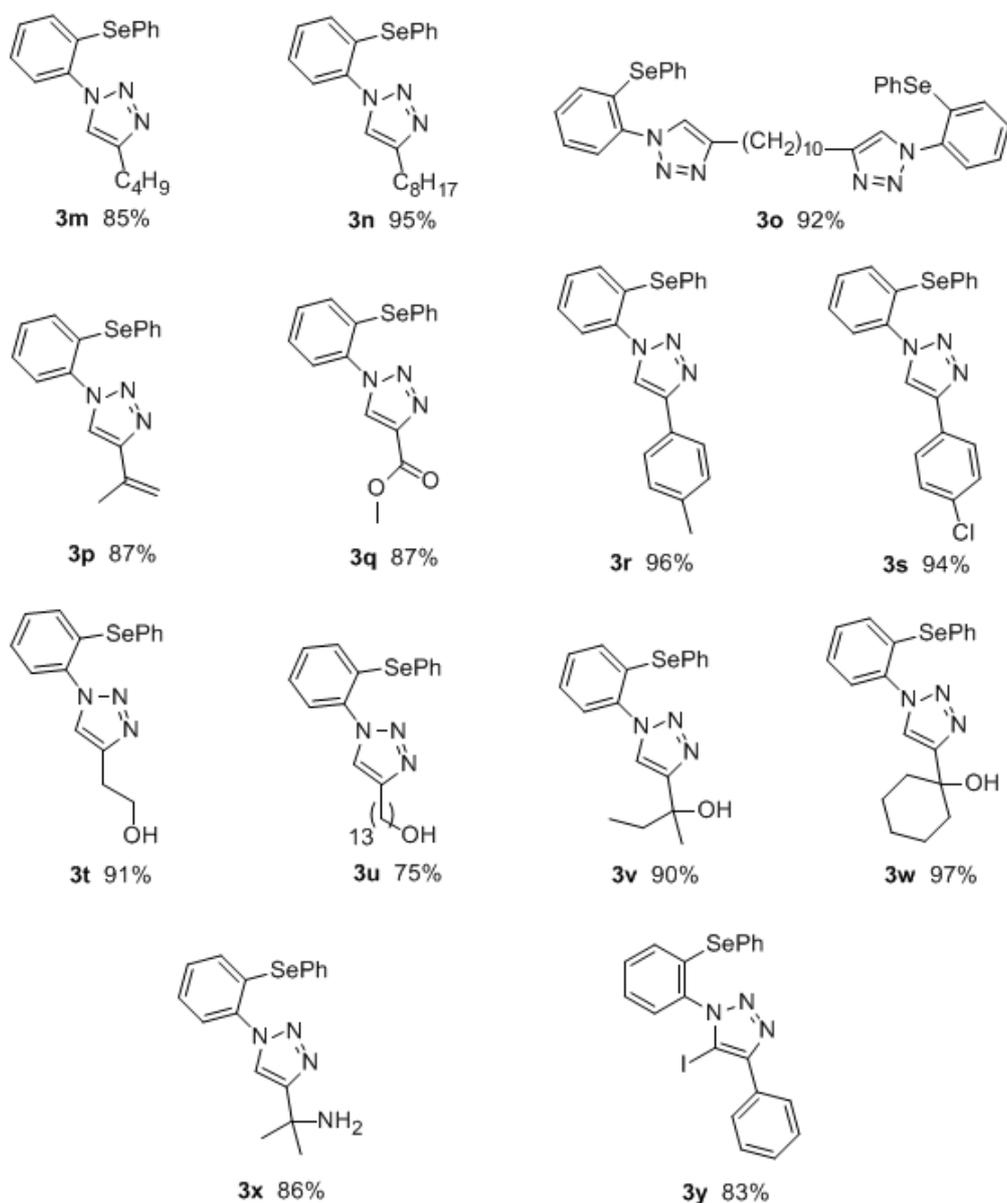


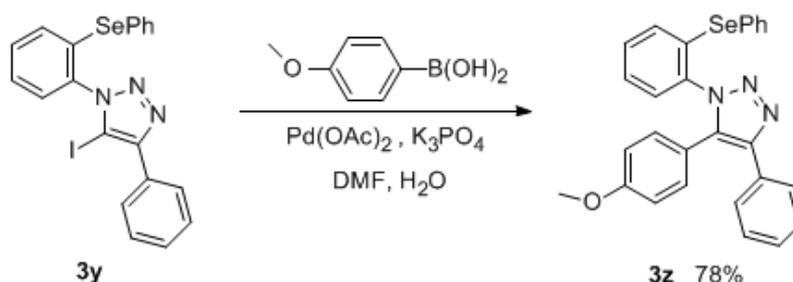
Figura 10. Selenotriazóis **3m-y** sintetizados.

Alquinos terminais alquílicos contendo alcoóis em sua estrutura também geraram os correspondentes selenotriazóis em excelentes rendimentos (**3t**, **3v**, **3w**), sendo que quando utilizou-se um alquino de cadeia carbônica longa, a reação foi menos efetiva (**3u**). Também foi empregado um alquino contendo grupamento amina, permitindo a síntese do selenotriazol **3x** com bom rendimento.

Tendo em vista a recente publicação na qual os autores obtém 5-Iodo 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos por meio da reação *Click*,<sup>55</sup> planejou-se a síntese do 5-iodo triazol **3y**. Para isso, o iodoalquino utilizado foi facilmente

preparado, a partir do fenilacetileno,<sup>64</sup> e submetido a reação com a selenoamina **2a** originando o 5-iodo selenotriazol em 83 % de rendimento.

Adicionalmente, o 5-iodo selenotriazol obtido foi submetido à reação de acoplamento do tipo Suzuki com o ácido *p*-MeO-fenil borônico a fim de obter-se o selenotriazol 1,4,5-trissubstituído **3z** (Esquema 27). Esta etapa foi realizada em DMF e água sob condições de refluxo, utilizando K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> como base e Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalisador.<sup>65</sup> O selenotriazol trissubstituído foi obtido com rendimento de 78%.



Esquema 27. Síntese do selenotriazol **3z**.

Como pode ser observado nas figuras 8 e 10 uma grande variedade estrutural de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos contendo calcogênios foram preparados com bons rendimentos. Estes compostos foram facilmente purificados por coluna cromatográfica e estocados sob refrigeração sem nenhum problema de decomposição.

A fim de exemplificar as análises realizadas para caracterizar os calcogenotriazóis sintetizados, serão discutidos a seguir os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, o espectro de infra-vermelho e a estrutura de raios-X do selenotriazol **3a**.

A figura 11 apresenta o espectro de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H para o selenotriazol **3a**, contendo uma expansão dos sinais na região dos hidrogênios aromáticos.

<sup>64</sup> Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1083.

<sup>65</sup> Barancelli, D. A.; Alves, D.; Prediger, P.; Stangherlin, E. C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, 119.

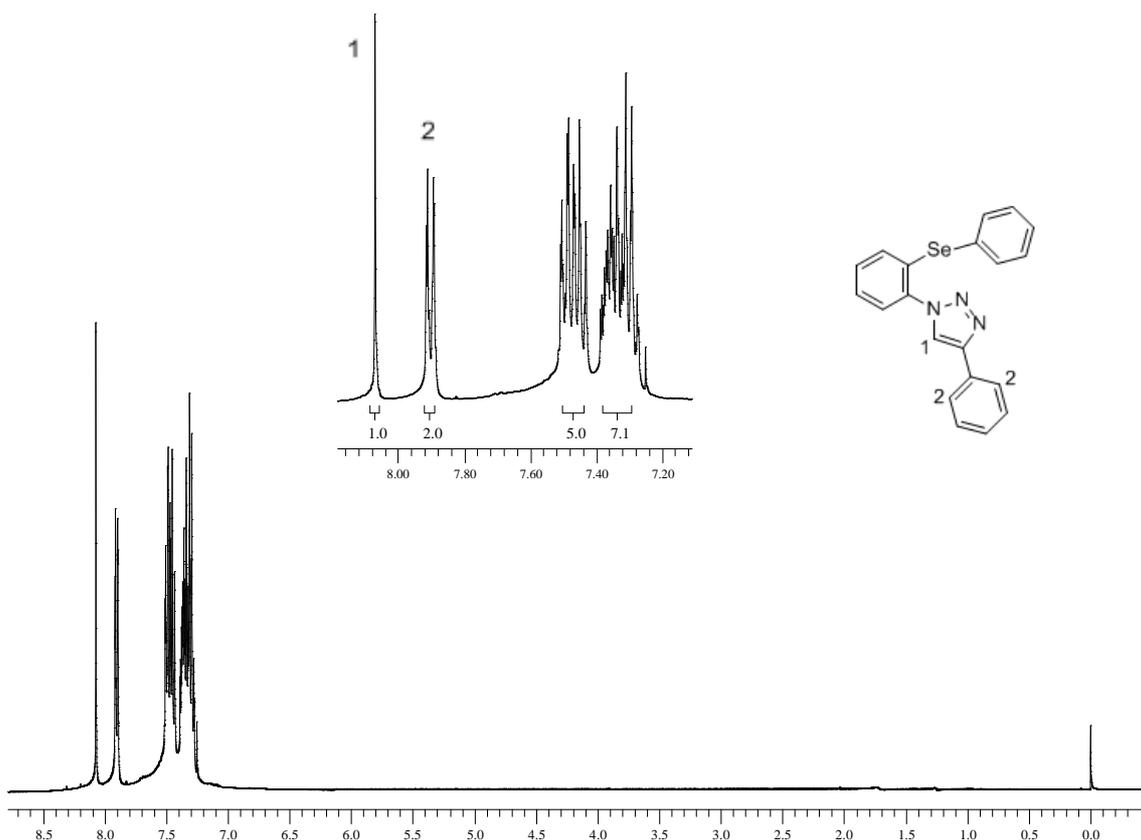


Figura 11. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3a** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

Em 8,07 ppm é observado um singlete com integral para 1H. Este sinal mais desblindado pode ser atribuído ao hidrogênio 1 ligado diretamente ao heterociclo. Em seguida, entre 7,91 e 7,89 ppm encontra-se um multiplete relativo a 2H, que provavelmente correspondem aos dois hidrogênios 2 destacados na figura 11. Nas regiões compreendidas entre 7,51 a 7,43 ppm e 7,38 a 7,27 ppm observa-se dois multipletos com integrais para 5H e 7H, respectivamente, referentes aos demais hidrogênios dos anéis aromáticos.

A figura 12 contém o espectro de ressonância magnética nuclear de <sup>13</sup>C para o selenotriazol **3a** juntamente com uma expansão da região entre 137 e 125 ppm.

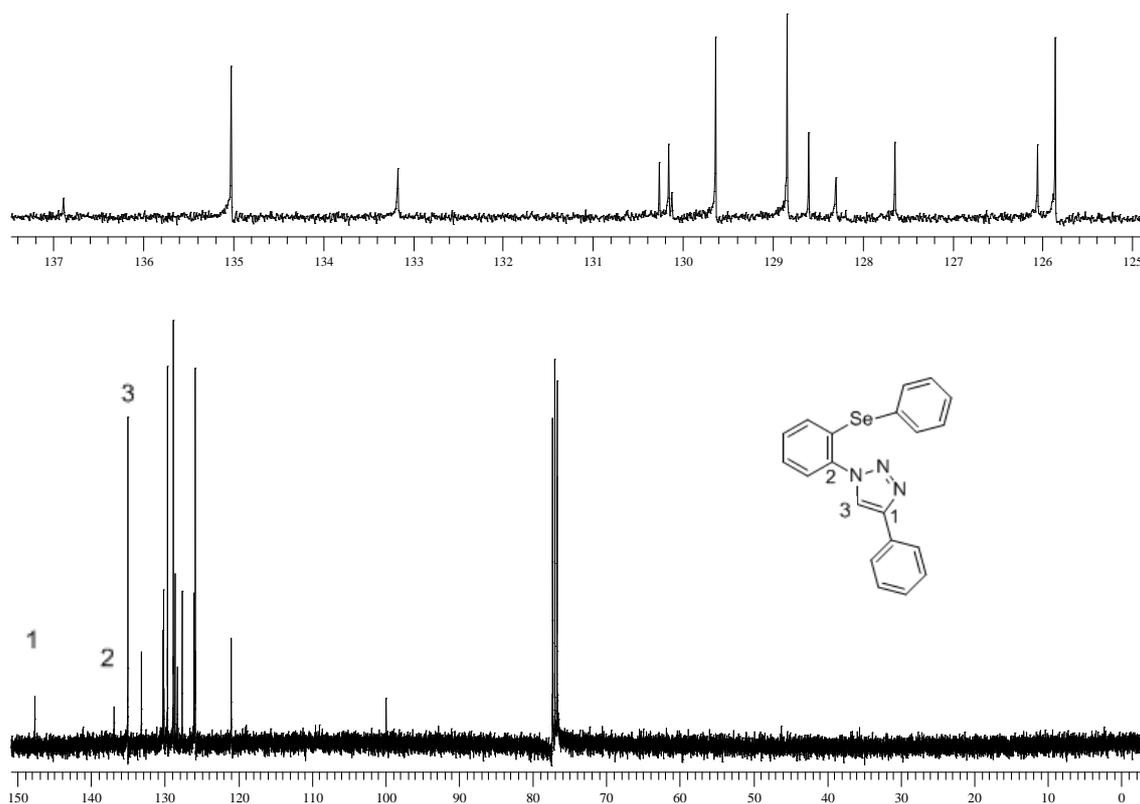


Figura 12. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Os sinais observados em 147,67, 136,85 e 135,02 ppm podem ser atribuídos aos carbonos 1, 2 e 3, respectivamente, destacados na figura 12. Provavelmente, o carbono mais desblindado se refere ao carbono 1 do anel heterociclo e o carbono 3 ao carbono hidrogenado do anel azólico. Na região compreendida entre 133,16 e 99,91 ppm encontram-se os sinais referentes aos demais carbonos dos três anéis aromáticos do composto, totalizando mais 13 sinais com deslocamentos de 133,16; 130,25; 130,15; 130,12; 129,63; 128,84; 128,60; 128,29; 127,64; 126,05; 125,85; 120,96; 99,91.

O espectro no infravermelho do selenotriazol **3a** (Figura 13) mostra uma banda em  $3140\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento simétrico da ligação C-H do anel azolidínico. Em  $3058\text{ cm}^{-1}$  e  $2923\text{ cm}^{-1}$  aparecem as banda referentes aos estiramentos simétricos e assimétricos das ligações C-H e em  $1573\text{ cm}^{-1}$  e  $1478\text{ cm}^{-1}$ , duas bandas referentes aos anéis aromáticos. Observa-se uma banda em  $988\text{ cm}^{-1}$ , característica das ligações -N-N=N- de grupamento azólico. Observa-se também a presença de uma banda em  $749\text{ cm}^{-1}$  característica de orto substituição no anel aromático.

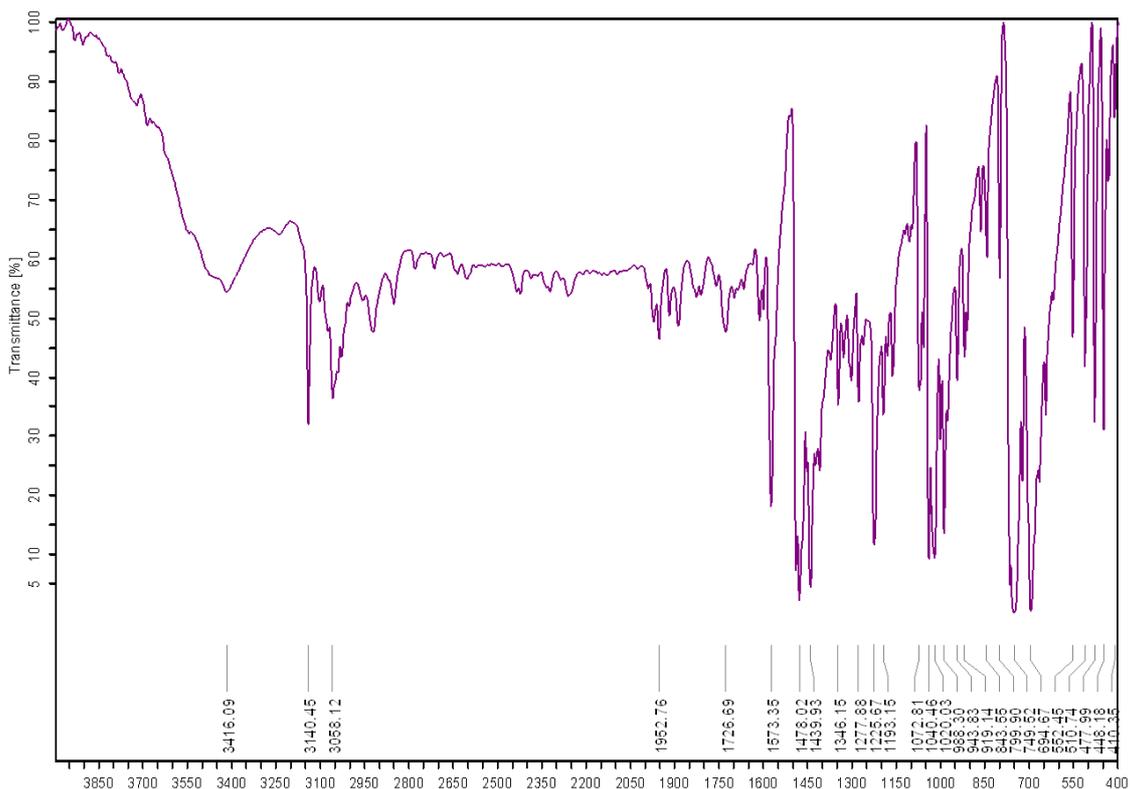


Figura 13. Espectro de infravermelho do composto **3a** em pastilha de KBr. Os valores das frequências estão em  $\text{cm}^{-1}$ .

O selenotriazol **3a** também foi caracterizado por difração de raios-X de monocristal, que confirmou sua estrutura de maneira inequívoca. A Figura 14 apresenta a projeção estrutural do composto **3a**, mostrando a orientação espacial dos seus átomos.

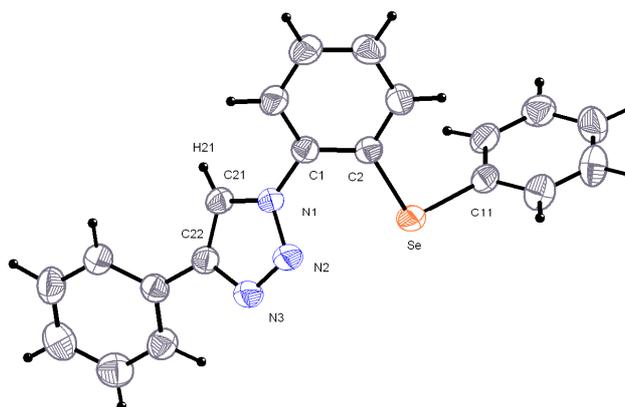


Figura 14. Projeção da estrutura molecular do composto **3a**. Elipsóides térmicos em um nível de probabilidade de 50%.

A partir da análise da projeção estrutural de **3a**, observa-se que o comprimento da ligação N1-N2 [1,352(2) (Å)] é menor que o valor característico para uma ligação simples N-N (1,44 Å), enquanto que o comprimento da ligação N2-N3 [1,310(2) (Å)] é maior que o comprimento de ligação típico para uma ligação dupla N=N (1,24 Å). Assim como para a ligação C21-C22 = 1,361 Å, é maior que a ligação C=C (1,33 Å). Com relação as ligações N-C, N1-C1 = 1,428(2) Å; N1-C21 = 1,343(2) Å e N3-C22 = 1,364(2) Å, são mais curtas que as esperadas para uma ligação simples N-C<sub>aril</sub> (1,45 Å). Todos estes valores citados indicam ligações com caráter parcial de ligações duplas, implicando em uma deslocalização dos elétrons  $\pi$  do anel triazólico.

Os dados cristalográficos, bem como os comprimentos e ângulos de ligação, estão na Parte Experimental.

---

Considerações Finais, Conclusões e Perspectivas

---

## CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, algumas considerações finais podem ser feitas frente ao estudo realizado.

Do ponto de vista sintético, destaca-se que um grande número de organoaminas e organoazidas aromáticas funcionalizados com calcogênios foram sintetizadas em bons rendimentos. A estratégia sintética adotada propiciou o acesso simples a estes compostos, além de conferir aos mesmos um caráter modular.

Considerando a ampla aplicação que azidas orgânicas possuem como blocos sintéticos, cabe ressaltar que a obtenção desta classe de organoazidas contendo calcogênios viabiliza o uso das mesmas em reações descritas na literatura, como a formação de 1,2,3-triazolinas e tetrazóis; geração de nitrenos, que são intermediários para formação de heterociclos como aziridinas, indazóis e benzofuroxanos; e geração de iminofosforanas.

No que diz respeito à obtenção dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos contendo calcogênios, estes foram obtidos de maneira simples, regioespecífica e, em sua maioria, com elevados rendimentos. Um grande número de calcogenotriazóis foram preparados com diversidade estrutural através da reação *Click*. É importante ressaltar que estes calcogenotriazóis ainda podem ser amplamente explorados em estudos de atividade biológica, na sua utilização como ligantes e na obtenção de complexos com diversos metais.

O composto **3y** (Figura 10), 5-iodo-4-fenil-1-(2-(fenilselânil)fenil)-1,2,3-triazol, sintetizado mostrou-se capaz de atuar como eletrófilo na obtenção regioespecífica do 1,2,3-calcogenotriazol 1,4,5-trissubstituído de maneira eficiente, mostrando a versatilidade que este selenotriazol com a posição 5 do anel azólico ativada apresenta.

Por fim, cabe salientar que os estudos descritos nesse documento estão sendo redigidos em dois artigos e serão submetidos, em breve, à periódicos de nível internacional.

---

***Capítulo 3***

Parte Experimental

---

### 3.1 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $\text{CDCl}_3$  ou DMSO para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ . Entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, td = tripleto de dubletos, m = multiplete, sl = singlete largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

#### 3.1.2 Espectroscopia na Região do Infravermelho

Os dados de absorção na região do infravermelho foram obtidos em um aparelho Bruker Tensor-27 Spectrometer, do Setor de Química Inorgânica - UFSM. Os espectros de infravermelho foram registrados no intervalo de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  e obtidos em pastilhas de KBr.

#### 3.1.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Bruker BioApex 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EUA) operando em modo ESI (Íon Electron Spray Ionization) no Leibniz Institute of Plant Biochemistry (Halle - Saale, Alemanha).

#### 3.1.4 Difração de Raios-X

A técnica de difração de raios-X em um monocristal adequado permitiu a coleta dos dados e refinamento da estrutura cristalina para posterior análise molecular dos compostos em estudo.

As amostras, na forma de um monocristal adequado, foram acoplados a um fio de vidro e submetidas à coleta de dados de difração à temperatura ambiente (20°C) com um difratômetro *Bruker CCD X8 Kappa APEX II*, com detector de área, monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073\text{\AA}$ ),<sup>66</sup> localizado no Departamento de Química – UFSM.

Tabelas com parâmetros cristalográficos e detalhes referentes às coletas de dados foram obtidas, utilizando o programa *WinGX 1.70.01*.<sup>67</sup>

As representações gráficas das estruturas e/ou de detalhes estruturais discutidos foram obtidas com o programa *DIAMOND 3.1b*<sup>68</sup> e com programa *ORTEP-3* versão 1.08<sup>8169</sup> para *Windows*.

Os dados cristalográficos da estrutura do selênio triazol **3a** foram encaminhados para o depósito junto ao *Cambridge Crystallographic Data Centre - CCDC*, sob o número 742790. Detalhes podem ser obtidos, sem custos, via [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) (or from the CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033; e-mail: [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)).

### 3.1.5 Rota-evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota-evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m<sup>3</sup>/ h.

### 3.1.6 Solventes e Reagentes

<sup>66</sup> Bruker. *APEX2* (Version 1.0.22), *COSMO* (Version 1.48), *SAINT* (Version 7.06A). *Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2004*.

<sup>67</sup> Farrugia, L.J.; *J. Appl. Cryst.* **32**, 837-838; *WinGX – An Integrated System of Windows Programs for Solution, Refinement and Analysis of Single Crystal X-Ray Diffraction Data*, Vers. 1.64.04., **1999**.

<sup>68</sup> Brandenburg. *Diamond.*, Version 3.1. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany, **2005**.

<sup>69</sup> 81- *Ortep-3 for Windows*: L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **30**: 565, **1997**.

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.<sup>70</sup> Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV<sub>254</sub> (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

## 3.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 3.2.1 Procedimento para a síntese das calcogenoaminas 1a-j.

Em balão de duas bocas acoplado a um condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio, adicionou-se o disseleneto desejado ou o dissulfeto de difenila (5 mmol) e 25 mL de EtOH. Sobre esta solução adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (10,9 mmol; 0,4128 g) em três porções. A mistura foi agitada até obter-se uma solução incolor. Em seguida, adicionou-se lentamente 1-cloro-2-nitrobenzeno ou 1-cloro-4-nitrobenzeno (9,2 mmol; 1,449 g) dissolvido em 2 mL de DMSO. Agitou-se a solução resultante por 12 horas sob refluxo brando (70 °C). Então, evaporou-se o solvente, adicionou-se 20 mL de água e extraiu-se a mistura resultante com diclorometano. Secou-se a fase orgânica utilizando MgSO<sub>4</sub> e removeu-se o solvente sob vácuo.

Os nitrocalcogenetos foram utilizados posteriormente sem purificação.

Em balão de duas bocas acoplado a condensador e sob atmosfera de argônio, adicionou-se o nitrocalcogeneto (9,2 mmol), preparado na etapa anterior, zinco em pó (138,7 mmol; 9,080 g) e cloreto de amônio (88,1 mmol; 4,719 g) e 70 mL de THF anidro. Refluxou-se a mistura por 20 horas e obteve-se uma suspensão esbranquiçada. Filtrou-se a mistura sob vácuo lavando o

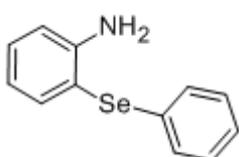
<sup>70</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1996.

resíduo sólido com diclorometano. Secou-se a fase orgânica com  $\text{MgSO}_4$  e evaporou-se o solvente sob vácuo.

O resíduo sólido resultante foi lavado com água para remoção de sais inorgânicos e o zinco em pó foi recuperado, tratado e utilizado em reduções posteriores.

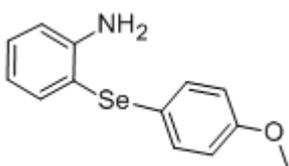
As calcogenoaminas foram purificadas por coluna cromatográfica utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20) como eluente.

### 2-(fenilselanil)anilina (1a)



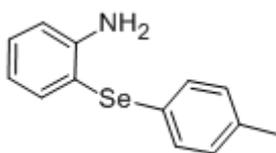
Rendimento: 84%; óleo amarelo; IV (KBr)  $3462\text{ cm}^{-1}$ ,  $3363\text{ cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta = 7,48$  (dd,  $J^1 = 7,6\text{ Hz}$ ,  $J^2 = 1,2\text{ Hz}$ , 1H);  $7,16 - 7,06$  (m, 6H);  $6,69$  (d,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 1H);  $6,61$  (t,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 1H);  $4,17$  (s, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 148,52$ ;  $138,47$ ;  $130,97$ ;  $129,30$ ;  $129,18$ ;  $127,54$ ;  $126,12$ ;  $118,74$ ;  $114,95$ ;  $112,69$ .

### 2-(4-metoxifenilselanil)anilina (1b)



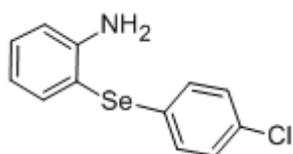
Rendimento: 75%; sólido amarelo; P.F. =  $59-62\text{ }^\circ\text{C}$ ; IV (KBr)  $3455\text{ cm}^{-1}$ ,  $3357\text{ cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta = 7,51$  (dd,  $J^1 = 7,6\text{ Hz}$ ,  $J^2 = 1,2\text{ Hz}$ , 1H);  $7,26$  (d,  $J = 8,8$ , 2H);  $7,16$  (td,  $J^1 = 7,6\text{ Hz}$ ,  $J^2 = 1,2\text{ Hz}$ , 1H);  $6,78 - 6,73$  (m, 3H);  $7,66$  (td,  $J^1 = 7,6\text{ Hz}$ ,  $J^2 = 1,2\text{ Hz}$ , 1H);  $4,24$  (s, 2H);  $3,74$  (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 158,80$ ;  $147,98$ ;  $137,49$ ;  $132,23$ ;  $130,41$ ;  $121,13$ ;  $118,76$ ;  $115,02$ ;  $114,99$ ;  $114,52$ ;  $55,23$ .

### 2-(4-toluilselanil)anilina (1c)



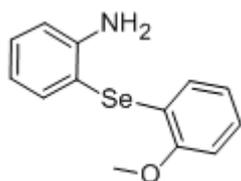
Rendimento: 68%; óleo amarelo; IV (KBr)  $3445\text{ cm}^{-1}$ ,  $3371\text{ cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta = 7,55$  (dd,  $J^1 = 7,6\text{ Hz}$ ,  $J^2 = 1,2\text{ Hz}$ , 1H);  $7,23 - 7,15$  (m, 3H);  $7,01$  (d,  $J = 8,0$ , 2H);  $6,76$  (dd,  $J^1 = 7,6\text{ Hz}$ ,  $J^2 = 1,2\text{ Hz}$ , 1H);  $6,67$  (td,  $J^1 = 7,6\text{ Hz}$ ,  $J^2 = 1,2\text{ Hz}$ , 1H);  $4,24$  (s, 2H);  $2,26$  (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 148,32$ ;  $138,12$ ;  $136,18$ ;  $130,71$ ;  $130,02$ ;  $129,86$ ;  $127,57$ ;  $118,73$ ;  $114,96$ ;  $113,42$ ;  $20,93$ .

**2-(4-cloro-fenilselanil)anilina (1d)**



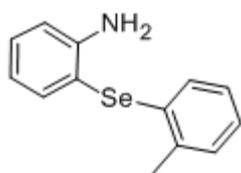
Rendimento: 60%; óleo laranja; IV (KBr)  $3463\text{ cm}^{-1}$ ,  $3362\text{ cm}^{-1}$ ; RMN  $\text{H}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta = 7,54$  (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H);  $7,23 - 7,19$  (m, 2H);  $6,78$  (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H);  $6,69$  (td,  $J^1 = 7,6$  Hz,  $J^2 = 1,6$  Hz, 2H);  $4,25$  (s, 2H); RMN  $\text{C}^{13}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 148,47$ ;  $138,44$ ;  $132,20$ ;  $131,26$ ;  $130,57$ ;  $129,27$ ;  $127,56$ ;  $118,86$ ;  $115,07$ ;  $112,36$ .

**2-(2-metoxi-fenilselanil)anilina (1e)**



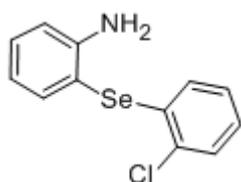
Rendimento: 71%; sólido amarelo; P.F. =  $90-94\text{ }^\circ\text{C}$ ; IV (KBr)  $3454\text{ cm}^{-1}$ ,  $3356\text{ cm}^{-1}$ ; RMN  $\text{H}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta = 7,55$  (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H);  $7,21$  (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H);  $7,10$  (td,  $J^1 = 8,4$  Hz,  $J^2 = 2,0$  Hz, 1H);  $6,79 - 6,66$  (m, 5H);  $4,25$  (s, 2H);  $3,86$  (s, 3H); RMN  $\text{C}^{13}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 156,19$ ;  $149,23$ ;  $139,18$ ;  $131,10$ ;  $128,04$ ;  $126,75$ ;  $121,60$ ;  $120,64$ ;  $118,65$ ;  $114,69$ ;  $110,47$ ;  $110,14$ ;  $55,66$ .

**2-(2-toluiselanil)anilina (1f)**



Rendimento: 65%; sólido amarelo; P.F. =  $59-61\text{ }^\circ\text{C}$ ; IV (KBr)  $3466\text{ cm}^{-1}$ ,  $3368\text{ cm}^{-1}$ ; RMN  $\text{H}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta = 8,35 - 8,32$  (m, 1H);  $7,74$  (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H);  $7,45 - 7,39$  (m, 2H);  $7,31 - 7,25$  (m, 3H);  $6,87 - 6,85$  (m, 1H);  $2,41$  (s, 3H);  $1,57$  (s, 2H); RMN  $\text{C}^{13}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 144,10$ ;  $138,99$ ;  $135,49$ ;  $134,02$ ;  $131,14$ ;  $131,00$ ;  $129,87$ ;  $129,16$ ;  $127,67$ ;  $126,60$ ;  $125,94$ ;  $100,26$ ;  $22,97$ .

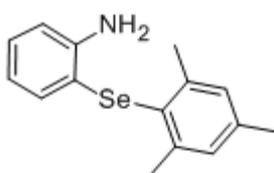
**2-(2-cloro-fenilselanil)anilina (1g)**



Rendimento: 58%; óleo amarelado; IV (KBr)  $3469\text{ cm}^{-1}$ ,  $3369\text{ cm}^{-1}$ ; RMN  $\text{H}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta = 7,56$  (dd,  $J^1 = 8,0$  Hz,  $J^2 = 1,6$  Hz, 1H);  $7,32 - 7,14$  (m, 4H);  $7,06$  (td,  $J^1 = 8,0$  Hz,  $J^2 =$

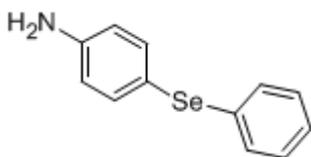
1,6 Hz, 1H); 6,98 (td,  $J^1 = 8,0$  Hz,  $J^2 = 1,6$  Hz, 1H); 6,81 (dd,  $J^1 = 8,0$  Hz,  $J^2 = 1,6$  Hz, 1H); 4,27 (s, 2H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta = 149,16; 139,20; 132,76; 131,72; 129,32; 128,60; 127,29; 126,79; 118,93; 115,79; 115,00; 110,91$ .

### 2-(mesitilselanyl)anilina (1h)



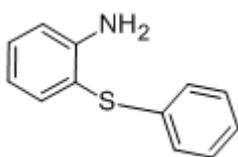
Rendimento: 45%; óleo amarelo; IV (KBr) 3417 cm<sup>-1</sup>; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta = 6,99$  (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 6,94 (s, 2H); 6,91 (d,  $J = 7,6$ , 1H); 6,65 (dd,  $J^1 = 7,6$  Hz,  $J^2 = 1,2$  Hz, 1H); 6,55 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 4,03 (s, 2H); 2,42 (s, 6H); 2,27 (s, 3H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta = 145,86; 142,95; 138,55; 131,95; 128,96; 127,66; 127,01; 119,40; 117,31; 115,27; 24,10; 20,94$ .

### 4-(fenilselanyl)anilina (1i)



Rendimento: 79%; sólido amarelo; P.F. = 58-62 °C; IV 3346 cm<sup>-1</sup>; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta = 7,38$  (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,30 – 7,27 (m, 2H); 7,20 – 7,13 (m, 3H); 6,61 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 3,72 (s, 2H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta = 137,03; 130,73; 130,17; 129,06; 128,99; 126,01; 115,98; 113,28$ .

### 2-(feniltio)anilina (1j)



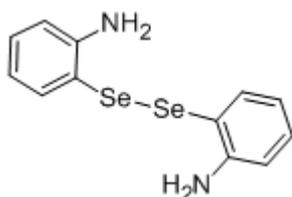
Rendimento: 72%; óleo amarelo claro; IV (KBr) 3424 cm<sup>-1</sup>, 3334 cm<sup>-1</sup>; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta = 7,44$  (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,23 – 7,18 (m, 3H); 7,11 – 7,07 (m, 3H); 6,77 – 6,72 (m, 2H); 4,11 (s, 2H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta = 148,76; 137,38; 136,76; 131,05; 128,92; 126,41; 125,34; 118,65; 115,29; 114,30$ .

### 3.2.2 Procedimento para a síntese dos dicalcogenetos amínicos **1k** e **1l**.

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, adicionou-se a 2-Iodoanilina (2 mmol; 0,438 g) e 8 mL de THF. O sistema foi resfriado a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se, gota a gota, nBuLi (6 mmol; 2,4 mL; sol. 2,48 M em hexano). Após a adição, manteve-se a reação a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 1 hora. Então, adicionou-se selênio ou telúrio em pó (4 mmol) de uma só vez com o fluxo de argônio intenso e deixou-se o sistema atingir a temperatura ambiente por mais 1 hora. Após este tempo, verteu-se a mistura reacional para uma solução de  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  (2 mmol; 0,662 g) em 28 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , sob agitação. Em seguida, extraiu-se a solução resultante com dicloro, secou-se com  $\text{MgSO}_4$  e evaporou-se o solvente.

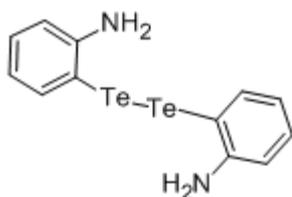
O disseleneto **1k** foi recristalizado em etanol à quente e o ditelureto **1l**, utilizado na etapa seguinte sem purificação.

#### 2,2'-disseleneto de dianilina (**1k**)



Rendimento: 88%; sólido amarelo; P.F. =  $83-84\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; IV  $3452\text{ cm}^{-1}$ ,  $3351\text{ cm}^{-1}$ ; RMN  $\text{H}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta = 7,34$  (d,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 2H);  $7,13$  (t,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 2H);  $6,70$  (d,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 2H);  $6,55$  (t,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 2H);  $4,26$  (s, 4H); RMN  $\text{C}^{13}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 148,78$ ;  $138,26$ ;  $137,31$ ;  $131,47$ ;  $118,36$ ;  $114,70$ .

#### 2,2'-ditelureto de dianilina (**1l**)

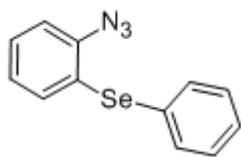


Rendimento: 50%; sólido marrom; P.F. =  $104-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; IV  $3499\text{ cm}^{-1}$ ,  $3302\text{ cm}^{-1}$ ; RMN  $\text{H}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta = 6,67$  (dd,  $J^1 = 7,6\text{ Hz}$ ,  $J^2 = 1,2\text{ Hz}$ , 1H);  $6,10$  (t,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 1H);  $6,69$  (dd,  $J^1 = 7,6\text{ Hz}$ ,  $J^2 = 1,2\text{ Hz}$ , 1H);  $6,49$  (td,  $J^1 = 7,6\text{ Hz}$ ,  $J^2 = 1,2\text{ Hz}$ , 1H);  $4,14$  (s, 2H); RMN  $\text{C}^{13}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 150,50$ ;  $143,09$ ;  $131,48$ ;  $118,95$ ;  $113,52$ ;  $94,80$ .

### 3.2.3 Procedimento para a síntese das calcogenoazidas 2a-j.

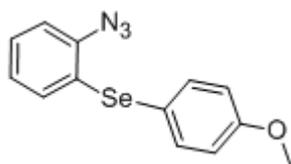
Em balão de uma boca, adicionou-se a calcogenoamina (1 mmol) e 1,5 mL de THF. Resfriou-se a solução à 0 °C e adicionou-se, gota a gota, nitritoisoamílico (1,55 mmol; 0,21 mL), seguido de TMSN<sub>3</sub> (1,2 mmol; 0,16 mL). Agitou-se a mistura reacional por 10 minutos à 0 °C, removeu-se o banho de gelo e agitou-se por mais 30 minutos a 1 hora à temperatura ambiente (A reação foi acompanhada por placa cromatográfica em camada delgada observando-se o consumo da amina). Após esse tempo, removeu-se o solvente sob vácuo e purificou-se o produto bruto por cromatografia em gel de sílica eluindo-se com hexano.

#### seleneto de (2-azidofenil) fenila (2a)



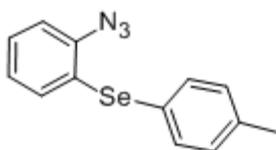
Rendimento: 100%; sólido amarelo; P.F. = 50 °C; IV (KBr) 2130 cm<sup>-1</sup>; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7,56 – 7,53 (m, 2H); 7,35 – 7,30 (m, 3H); 7,23 (td, *J*<sup>1</sup> = 8,0 Hz, *J*<sup>2</sup> = 1,2 Hz, 1H); 7,12 (dd, *J*<sup>1</sup> = 8,0 Hz, *J*<sup>2</sup> = 1,2 Hz, 1H); 7,02 (dd, *J*<sup>1</sup> = 8,0 Hz, *J*<sup>2</sup> = 1,2 Hz, 1H); 6,94 (td, *J*<sup>1</sup> = 8,0 Hz, *J*<sup>2</sup> = 1,2 Hz, 1H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 138,83; 135,10; 131,86; 129,56; 128,30; 128,25; 127,88; 125,52; 124,57; 118,17.

#### seleneto de (2-azidofenil) 4-metoxi-fenila (2b)



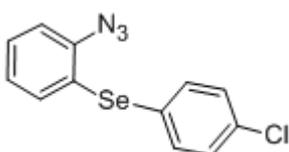
Rendimento: 95%; sólido amarelo claro; P.F. = 64 °C; IV (KBr) 2133 cm<sup>-1</sup> 2091 cm<sup>-1</sup>; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,19 (td, *J*<sup>1</sup> = 8,0 Hz, *J*<sup>2</sup> = 1,6 Hz, 1H); 7,10 (dd, *J*<sup>1</sup> = 8,0 Hz, *J*<sup>2</sup> = 1,6 Hz, 1H); 6,93 – 6,89 (m, 3H); 6,84 (dd, *J*<sup>1</sup> = 8,0 Hz, *J*<sup>2</sup> = 1,6 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 160,14; 137,92; 137,42; 129,77; 126,86; 126,17; 125,30; 117,77; 117,10; 115,18; 55,02.

**seleneto de (2-azidofenil) 4-toluila (2c)**



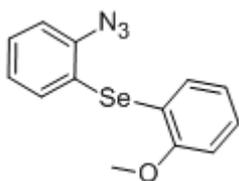
Rendimento: 96%; óleo vermelho; IV (KBr) 2132  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 RMN  $\text{H}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,45 (d,  $J$ = 8,0 Hz, 2H);  
 7,19 – 7,06 (m, 4H); 6,94 – 6,87 (m, 2H); 2,34 (s, 3H);  
 RMN  $\text{C}^{13}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 138,61; 138,17; 135,75; 130,87; 130,39;  
 127,35; 125,42; 123,96; 119,55; 117,98; 21,15.

**seleneto de (2-azidofenil) 4-cloro-fenila (2d)**



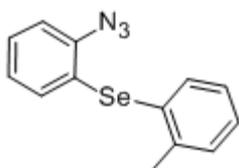
Rendimento: 88%; sólido amarelo; P.F. = 36°C; IV (K Br)  
 2135  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $\text{H}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,45 (d,  $J$ =  
 8,4 Hz, 2H); 7,29 – 7,24 (m, 3H); 7,14 (d,  $J$ = 7,6 Hz, 1H);  
 7,05 (d,  $J$ = 7,6 Hz, 1H); 6,96 (t,  $J$ = 7,6 Hz, 1H); RMN  $\text{C}^{13}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  =  
 136,20; 134,67; 132,19; 129,78; 129,44; 128,30; 126,77; 125,64; 123,96;  
 118,32.

**seleneto de (2-azidofenil) 2-metoxi-fenila (2e)**



Rendimento: 95%; sólido amarelo claro; P.F. = 57-60 °C; IV  
 (KBr) 2129  $\text{cm}^{-1}$  2088  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $\text{H}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  =  
 7,33 – 7,22 (m, 3H); 7,17 (d,  $J$ = 7,6, 1H); 7,11 (d,  $J$ = 7,2 Hz,  
 1H); 6,99 (t,  $J$ = 7,2 Hz, 1H); 6,89 (d,  $J$ = 7,6, 1H); 6,84 (t,  $J$ =  
 7,2 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); RMN  $\text{C}^{13}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 157,80; 140,74;  
 134,60; 133,24; 129,00; 128,87; 125,45; 121,61; 118,75; 118,33; 110,67; 99,98;  
 55,84.

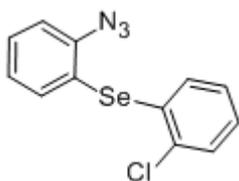
**seleneto de (2-azidofenil) 2-toluila (2f)**



Rendimento: 99%; óleo vermelho; IV (KBr) 2133  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  
 $\text{H}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,48 (d,  $J$ = 8,0 Hz, 1H); 7,31 – 7,28  
 (m, 2H); 7,25 – 7,21 (m, 1H); 7,14 – 7,11 (m, 2H); 6,92 (td,  
 $J^1$ = 8,0 Hz,  $J^2$ = 1,2 Hz, 1H); 6,84 (dd,  $J^1$ = 8,0 Hz,  $J^2$ = 1,2 Hz,

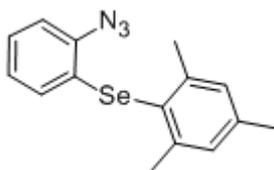
1H); 2,40 (s, 3H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 141,80; 138,82; 136,24; 131,12; 130,45; 129,00; 128,81; 127,63; 126,95; 125,58; 124,05; 118,19; 22,52.

**seleneto de (2-azidofenil) 2-cloro-fenila (2g)**



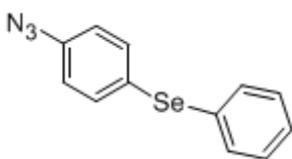
Rendimento: 80%; óleo amarelo claro; IV (KBr) 2130 cm<sup>-1</sup>. RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7,42 – 7,38 (m, 2H); 7,35 (dd, *J*<sup>1</sup> = 8,0 Hz, *J*<sup>2</sup> = 1,2 Hz, 1H); 7,25 – 7,17 (m, 2H); 7,12 – 7,05 (m, 3H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 141,51; 135,77; 135,31; 132,66; 131,09; 129,88; 129,68; 128,33; 127,42; 125,72; 120,77; 118,65.

**seleneto de (2-azidofenil) mesitila (2h)**



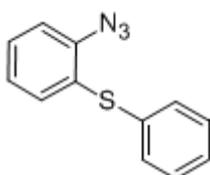
Rendimento: 75%; sólido amarelo; P.F. = 90 °C; IV (KBr) 2130 cm<sup>-1</sup>, 2190 cm<sup>-1</sup>; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7,16 – 7,08 (m, 2H); 7,02 (s, 2H); 6,84 (td, *J*<sup>1</sup> = 8,0 Hz, *J*<sup>2</sup> = 1,6 Hz, 1H); 6,47 (dd, *J*<sup>1</sup> = 8,0 Hz, *J*<sup>2</sup> = 1,6 Hz, 1H); 2,41 (s, 6H); 2,32 (s, 3H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 144,13; 139,54; 137,56; 128,99; 127,74; 126,28; 125,62; 125,37; 125,07; 118,00; 24,02; 21,05.

**seleneto de (4-azidofenil) fenila (2i)**



Rendimento: 75%; óleo laranja; IV (KBr) 2127 cm<sup>-1</sup>, 2089 cm<sup>-1</sup>; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7,46 – 7,40 (m, 4H); 7,26 – 7,24 (m, 3H); 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 139,57; 134,92; 132,94; 132,49; 129,34; 127,30; 126,67; 119,95.

**sulfeto de (2-azidofenil) fenila (2j)**



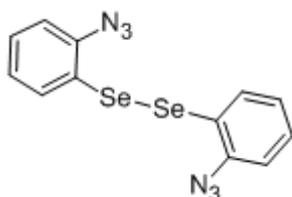
Rendimento: 90%; líquido incolor; IV (KBr) 2131 cm<sup>-1</sup>, 2098 cm<sup>-1</sup>; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7,33 – 7,22 (m, 6H); 7,14 –

7,08 (m, 1H); 7,02 – 6,97 (m, 1H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 139,02; 133,77; 131,99; 131,55; 129,24; 128,16; 127,42; 127,21; 125,24; 118,56.

### 3.2.4 Procedimento para a síntese das dicalcogenozidas 2k e 2l.

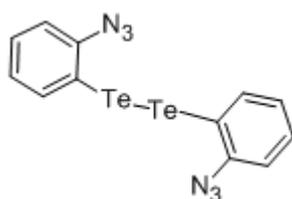
Em balão de uma boca, adicionou-se a dicalcogenoamina (1 mmol) e 2 mL de THF. Resfriou-se a solução a 0 °C e adicionou-se gota a gota nitritoisoamílico (3,1 mmol, 0,42 mL), seguido de TMSN<sub>3</sub> (2,4 mmol, 0,32 mL). Agitou-se a mistura por 10 minutos a essa temperatura e por mais 1 hora em temperatura ambiente. Após esse tempo, removeu-se o solvente sob vácuo e purificou-se o produto bruto por cromatografia em sílica gel eluindo-se com hexano.

#### Disseleneto de 1,2-bis(2-azidofenil) (2k)



Rendimento: 71%; óleo marrom; IV (KBr) 2125 cm<sup>-1</sup>; RMN H<sup>1</sup> (DMSO<sup>d</sup>, 400 MHz)  $\delta$  = 8,02 (dd,  $J^1$  = 8,0 Hz,  $J^2$  = 1,2 Hz, 1H); 7,84 – 7,73 (m, 2H); 7,60 – 7,56 (m, 1H); RMN C<sup>13</sup> (DMSO<sup>d</sup>, 100 MHz)  $\delta$  = 148,93; 141,24; 139,27; 138,47; 136,21; 128,90.

#### Ditelureto de 1,2-bis(2-azidofenil) (2l)

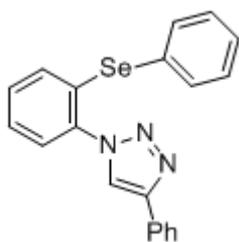


Rendimento: 50%; óleo marrom; IV (KBr) 2127 cm<sup>-1</sup>; RMN H<sup>1</sup> (DMSO<sup>d</sup>, 400 MHz)  $\delta$  = 8,64 – 8,62 (m, 1H); 8,22 – 8,15 (m, 2H); 8,03 – 7,99 (m, 1H); RMN C<sup>13</sup> (DMSO<sup>d</sup>, 100 MHz)  $\delta$  = 138,51; 130,89; 129,13; 128,08; 123,98; 118,53.

### 3.2.5 Procedimento para a preparação dos calcogenotriazóis 3a-y.

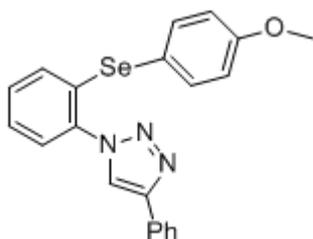
Em tubo de ensaio, adicionou-se a calcogenoazida (0,3 mmol), 1 mL de THF, o alquino desejado (0,33 mmol) e 0,5 mL de água destilada. A esta mistura sob agitação, adicionou-se uma solução de ascorbato de sódio (2 mol%; 0,0012 g) e  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1 mol%; 0,0006 g) em 0,5 mL de água destilada. Agitou-se a mistura por 12 horas à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se solução saturada de NaCl (2 mL) e extraiu-se a mistura com diclorometano (3 x 5 mL). Lavou-se as fases orgânicas combinadas com solução saturada de NaCl (2 mL) e secou-se com  $\text{MgSO}_4$ . Evaporou-se o solvente e purificou-se o produto por coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila como eluentes.

#### 4-fenil-1-[2-(fenilselanil)fenil]-1,2,3-triazol (3a)



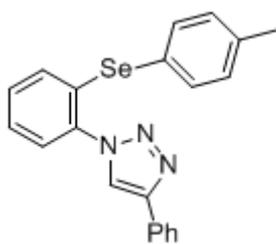
Rendimento: 97%; sólido branco; P.F. = 149-150 °C; RMN  $\text{H}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,07 (s, 1H); 7,91 – 7,89 (m, 2H); 7,51 – 7,43 (m, 5H); 7,38 – 7,27 (m, 7H); RMN  $\text{C}^{13}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 147,67; 136,85; 135,02; 133,16; 130,25; 130,15; 130,12; 129,63; 128,84; 128,60; 128,29; 127,64; 126,05; 125,85; 120,96; 99,91. Massa do íon para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{Se} + \text{H}^+$ : 378,0509; massa do íon determinada: 378,0506.

#### 4-fenil-1-[2-(4-metoxi-fenilselanil)fenil]-1,2,3-triazol (3b)



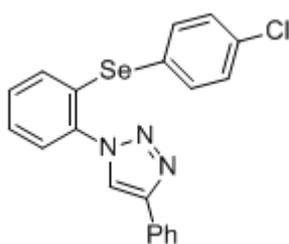
Rendimento: 94%; sólido amarelo; P.F. = 138-140 °C; RMN  $\text{H}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,08 (s, 1H); 7,92 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2H); 7,47 – 7,41 (m, 5H); 7,37 – 7,17 (m, 4H); 6,85 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H); RMN  $\text{C}^{13}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 160,38; 147,66; 137,77; 135,99; 131,61; 131,56; 130,42; 130,00; 128,81; 128,27; 126,89; 125,82; 125,76; 120,83; 118,09; 115,36; 55,22. Massa do íon para  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OSe} + \text{H}^+$ : 408,0615; massa do íon determinada: 408,0609.

**4-fenil-1-[2-(4-toluilselanil)fenil]-1,2,3-triazol (3c)**



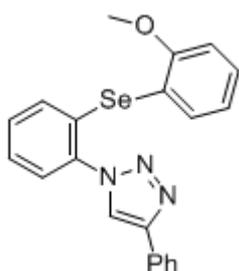
Rendimento: 98%; sólido branco; P.F. = 107-108 °C; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,07 (s, 1H); 7,90 (d,  $J$ = 8,0 Hz, 2H); 7,44 – 7,22 (m, 9H); 7,09 (d,  $J$ = 8,0 Hz, 2H); 2,31 (s, 3H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 138,87; 136,29; 135,48; 132,25; 130,71; 130,40; 129,95; 128,76; 128,72; 128,16; 127,80; 127,11; 125,74; 125,74; 124,62; 120,89; 21,08. Massa do íon para  $C_{21}H_{17}N_3Se + H^+$ : 392,0666; massa do íon determinada: 392,0666.

**4-fenil-1-[2-(4-cloro-fenilselanil)fenil]-1,2,3-triazol (3d)**



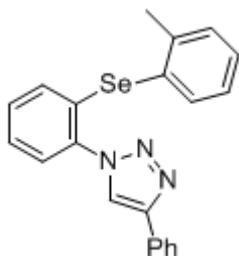
Rendimento: 88%; sólido bege; P.F. = 105-107 °C; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,06 (s, 1H); 7,89 (d,  $J$ = 7,6 Hz, 2H); 7,47 – 7,29 (m, 9H); 7,24 (d,  $J$ = 7,6 Hz, 2H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 147,74; 136,82; 136,28; 134,95; 133,10; 130,20; 130,09; 129,77; 129,70; 128,82; 128,32; 127,84; 127,13; 125,88; 125,80; 120,78. Massa do íon para  $C_{20}H_{14}ClN_3Se + H^+$ : 412,0120; massa do íon determinada: 412,0114.

**4-fenil-1-[2-(2-metoxi-fenilselanil)fenil]-1,2,3-triazol (3e)**



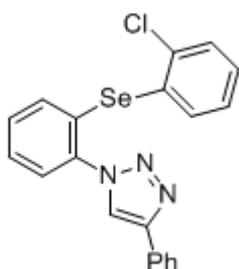
Rendimento: 91%; sólido amarelo; P.F. = 123-124 °C; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,09 (s, 1H); 7,84 (d,  $J$ = 7,2 Hz, 2H); 7,51 (t,  $J$ = 7,6 Hz, 2H); 7,41 – 7,37 (m, 3H); 7,29 (t,  $J$ = 7,6 Hz, 2H); 7,24 – 7,19 (m, 2H); 6,82 – 6,78 (m, 2H); 3,69 (s, 3H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 158,10; 147,29; 138,34; 135,16; 134,10; 130,52; 129,90; 129,59; 128,68; 128,26; 128,04; 127,57; 126,33; 125,81; 121,67; 121,20; 119,11; 111,17; 55,79. Massa do íon para  $C_{21}H_{17}N_3OSe + H^+$ : 408,0615; massa do íon determinada: 408,0609.

**4-fenil-1-[2-(2-toluilselanil)fenil]-1,2,3-triazol (3f)**



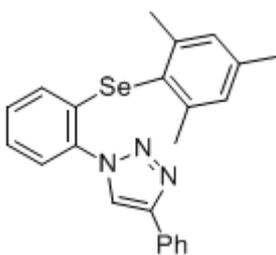
Rendimento: 90%; sólido branco; P.F. = 150-152 °C; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,03 (s, 1H); 7,88 (d,  $J$ = 7,2 Hz, 2H); 7,48 – 7,41 (m, 4H); 7,36 – 7,32 (m, 2H); 7,28 – 7,20 (m, 4H); 7,08 (td,  $J^1$ = 7,6 Hz,  $J^2$ = 2,4 Hz, 1H); 2,30 (s, 3H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 147,68; 141,59; 137,27; 136,17; 132,78; 130,60; 130,49; 130,15; 129,77; 129,67; 129,22; 128,83; 128,25; 127,49; 127,03; 126,28; 125,95; 120,89; 22,46. Massa do íon para  $C_{21}H_{17}N_3Se + H^+$ : 392,0666; massa do íon determinada: 392,0665.

**4-fenil-1-[2-(2-cloro-fenil)selanil]fenil]-1,2,3-triazol (3g)**



Rendimento: 87%; óleo amarelo; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,10 (s, 1H); 7,87 – 7,83 (m, 2H); 7,55 (dd,  $J^1$ = 8,0 Hz,  $J^2$ = 1,6 Hz, 1H); 7,50 (dd,  $J^1$ = 7,6 Hz,  $J^2$ = 1,2 Hz, 1H); 7,45 – 7,32 (m, 4H); 7,26 – 7,23 (m, 2H); 7,20 (dt,  $J^1$ = 8,0 Hz,  $J^2$ = 1,6 Hz, 1H); 7,16 (dd,  $J^1$ = 7,6 Hz,  $J^2$ = 1,2 Hz, 1H); 7,06 (dd,  $J^1$ = 7,6 Hz,  $J^2$ = 1,2 Hz, 1H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 147,52; 142,59; 138,14; 136,15; 135,25; 134,23; 130,56; 130,30; 129,72; 129,18; 128,91; 128,73; 128,20; 127,52; 126,31; 125,77; 125,70; 120,90. Massa do íon para  $C_{20}H_{14}ClN_3Se + H^+$ : 412,0120; massa do íon determinada: 412,0116.

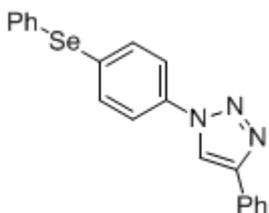
**4-fenil-1-[2-(mesitil)selanil]fenil]-1,2,3-triazol (3h)**



Rendimento: 75%; sólido branco; P.F. = 162-163 °C; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,13 (s, 1H); 7,95 (d,  $J$ = 7,2 Hz, 2H); 7,47 (t,  $J$ = 7,2 Hz, 2H); 7,43 (dd,  $J^1$ = 8,0 Hz,  $J^2$ = 1,6 Hz, 1H); 7,37 (t,  $J$ = 7,6 Hz, 1H); 7,27 (dd,  $J^1$ = 7,2 Hz,  $J^2$ = 1,6 Hz, 1H); 7,18 (td,  $J^1$ = 7,6 Hz,  $J^2$ = 1,2 Hz, 1H); 6,98 (s, 2H); 6,83 (dd,  $J^1$ = 8,0 Hz,  $J^2$ = 1,2 Hz, 1H); 2,37 (s, 6H); 2,29 (s, 3H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 147,70; 143,76; 139,72; 136,04; 131,03; 130,31; 130,17; 129,40; 129,08; 128,86; 128,31; 126,17; 125,98; 125,91; 125,89; 120,69; 24,01;

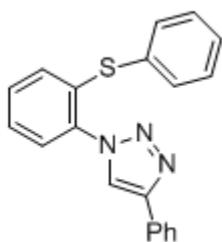
21,02. Massa do íon para  $C_{23}H_{21}N_3Se + H^+$ : 420,0979; massa do íon determinada: 420,0973.

**4-fenil-1-[4-(fenilselanil)fenil]-1,2,3-triazol (3i)**



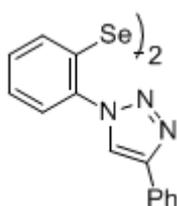
Rendimento: 65%; sólido branco; P.F. = 180-182 °C; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,15 (s, 1H); 7,89 (d,  $J$ = 8,4 Hz, 2H); 7,67 (d,  $J$ = 8,4 Hz, 2H); 7,57 – 7,54 (m, 4H); 7,45 (t,  $J$ = 7,2 Hz, 2H); 7,38 – 7,32 (m, 4H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 148,48; 135,88; 133,90; 133,28; 132,90; 130,09; 129,82; 129,62; 128,92; 128,48; 128,11; 125,84; 121,13; 117,34. Massa do íon para  $C_{20}H_{15}N_3Se + H^+$ : 378,0509; massa do íon determinada: 378,0503.

**4-fenil-1-[2-(tiofenil)fenil]-1,2,3-triazol (3j)**



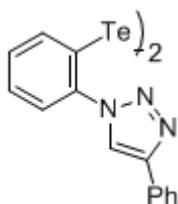
Rendimento: 99%; sólido branco; P.F. = 128-130 °C; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,09 (s, 1H); 7,88 – 7,85 (m, 2H); 7,53 – 7,51 (m, 1H); 7,42 (t,  $J$ = 7,6 Hz, 2H); 7,37 – 7,24 (m, 9H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 147,30; 136,34; 132,89; 132,84; 132,19; 132,02; 130,23; 130,11; 129,40; 128,72; 128,12; 128,09; 127,68; 126,84; 125,73; 121,58. Massa do íon para  $C_{20}H_{15}N_3S + H^+$ : 330,1065; massa do íon determinada: 330,1059.

**1,2-bis[2-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)fenil]disseleneto (3k)**



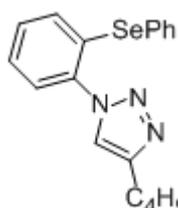
Rendimento: 60%; sólido marrom; P.F. = 136-138 °C; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,33 (d,  $J$ = 8,4 Hz, 1H); 7,93 (d,  $J$ = 8,4 Hz, 1H); 7,86 – 7,83 (m, 2H); 7,63 – 7,59 (m, 1H); 7,53 – 7,46 (m, 3H); 7,39 – 7,35 (m, 1H); 7,26 (s, 1H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 130,22; 130,17; 129,05; 128,87; 127,92; 127,55; 127,43; 127,40; 126,57; 125,88; 125,42; 115,97. Massa do íon para  $C_{14}H_{10}N_3Se$ : 300,0040; massa do íon determinada: 300,0035.

**1,2-bis[2-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)fenil]ditelureto (3l)**



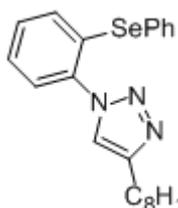
Rendimento: 63%; sólido marrom; P.F. = 131-133 °C; RMN  $H^1$  (DMSO<sup>d</sup>, 400 MHz)  $\delta$  = 7,36 – 7,20 (m, 3H); 7,12 – 7,08 (m, 1H); RMN  $C^{13}$  (DMSO<sup>d</sup>, 100 MHz)  $\delta$  = 138,51; 130,89; 129,13; 128,08; 123,98; 118,53. Massa do íon para  $C_{14}H_{10}N_3Te$ : 349,9937; massa do íon determinada: 349,9931.

**4-butil-1-[2-(fenilselanyl)fenil]-1,2,3-triazol (3m)**



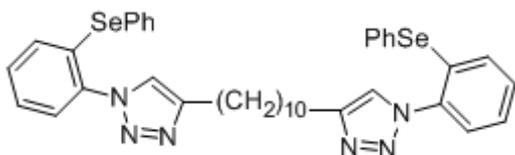
Rendimento: 85%; sólido amarelo claro; P.F. = 70-71 °C; RMN  $H^1$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7,61 (s, 1H); 7,49 – 7,47 (m, 2H); 7,41 – 7,39 (m, 1H); 7,34 – 7,22 (m, 6H); 2,81 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 1,73 (qui,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 1,43 (sex,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 0,96 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H); RMN  $C^{13}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 148,19; 136,86; 134,94; 132,68; 129,96; 129,75; 129,48; 128,73; 128,44; 127,31; 125,80; 121,88; 31,29; 25,16; 22,15; 13,71. Massa do íon para  $C_{18}H_{19}N_3Se + H^+$ : 358,0822; massa do íon determinada: 358,0816.

**4-octil-1-[2-(fenilselanyl)fenil]-1,2,3-triazol (3n)**



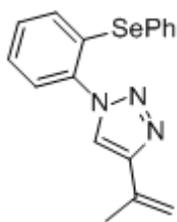
Rendimento: 95%; sólido amarelado; P.F. = 66-68 °C; RMN  $H^1$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7,61 (s, 1H); 7,49 – 7,47 (m, 2H); 7,40 – 7,38 (m, 1H); 7,33 – 7,21 (m, 6H); 2,79 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 1,74 (qui,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 1,45 – 1,27 (m, 10H); 0,87 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H); RMN  $C^{13}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 148,19; 136,84; 134,92; 132,63; 129,94; 129,70; 129,45; 128,71; 128,41; 127,27; 125,76; 121,85; 31,67; 29,16; 29,13; 29,07; 29,04; 25,46; 22,47; 13,93. Massa do íon para  $C_{22}H_{27}N_3Se + H^+$ : 414,1448; massa do íon determinada: 414,1442.

**1,10-bis[1-(2-(fenilselanyl)fenil)-1,2,3-triazol-4-il]decano (3o)**



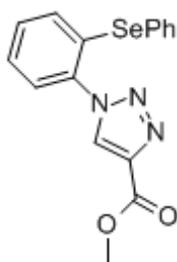
Rendimento: 92%; sólido branco; P.F. = 143-144 °C; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7,58 (s, 2H); 7,48 – 7,46 (m, 4H); 7,41 (d, J= 7,6 Hz, 2H); 7,34 – 7,22 (m, 12H); 2,79 (t, J= 7,2 Hz, 4H); 1,74 (qui, J= 7,2 Hz, 4H); 1,41 – 1,25 (m, 12H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 148,32; 137,33; 134,95; 133,10; 130,03; 129,83; 129,58; 129,08; 128,49; 127,51; 126,08; 122,01; 29,46; 29,31; 29,29; 29,18; 25,62. Massa do íon para C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>Se<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>: 741,1723; massa do íon determinada: 741,1717.

**1-[2-(fenilselanyl)fenil]-4-(prop-1-en-2-il)-1,2,3-triazol (3p)**



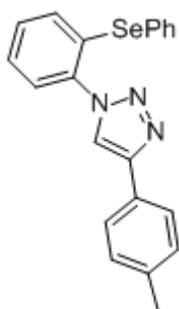
Rendimento: 87%; sólido amarelo claro; P.F. = 90-92 °C; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7,79 (s, 1H); 7,49 – 7,47 (m, 2H); 7,42 – 7,39 (m, 1H); 7,35 – 7,24 (m, 6H); 5,82 (s, 1H); 5,17 – 5,15 (m, 1H); 2,17 (s, 3H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 148,53; 136,69; 134,94; 133,08; 132,95; 130,60; 130,01; 129,96; 129,53; 128,79; 127,50; 125,82; 120,86; 112,95; 20,55. Massa do íon para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>Se + Na<sup>+</sup>: 364,0329; massa do íon determinada: 364,0323.

**1-[2-(fenilselanyl)fenil]-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (3q)**



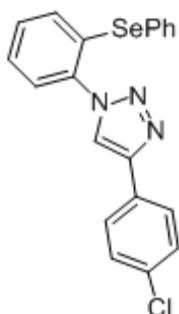
Rendimento: 87%; sólido amarelo; P.F. = 81-82 °C; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 8,41 (s, 1H); 7,46 – 7,26 (m, 9H); 3,98 (s, 3H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 160,76; 139,56; 136,11; 134,52; 133,48; 130,65; 129,73; 129,53; 128,85; 128,52; 128,25; 127,85; 126,13; 52,07. Massa do íon para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Se + H<sup>+</sup>: 360,0251; massa do íon determinada: 360,0245.

**1-[2-(fenilselanyl)fenil]-4-(4-toluil)-1,2,3-triazol (3r)**



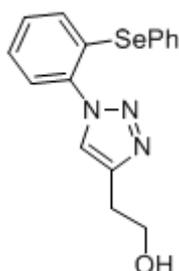
Rendimento: 96%; sólido amarelo claro; P.F. = 135-137 °C; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,03 (s, 1H); 7,78 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H); 7,50 – 7,44 (m, 4H); 7,36 – 7,24 (m, 7H); 2,38 (s, 3H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 147,72; 138,12; 136,83; 135,03; 133,04; 130,09; 130,04; 129,59; 129,48; 128,81; 128,56; 127,55; 127,39; 125,95; 125,72; 120,56; 21,24. Massa do íon para  $C_{21}H_{17}N_3Se + Na^+$ : 414,0485; massa do íon determinada: 414,0479.

**4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(fenilselanyl)fenil]-1,2,3-triazol (3s)**



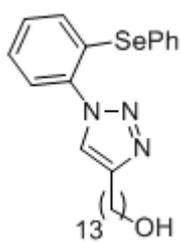
Rendimento: 94%; sólido amarelo claro; P.F. = 165-167 °C; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,06 (s, 1H); 7,83 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,49 – 7,46 (m, 4H); 7,43 – 7,25 (m, 7H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 146,61; 136,78; 134,95; 134,06; 133,26; 130,28; 130,04; 129,66; 129,06; 128,79; 128,76; 128,63; 127,71; 127,09; 126,06; 121,05. Massa do íon para  $C_{20}H_{14}ClN_3Se + H^+$ : 412,0120; massa do íon determinada: 412,0114.

**2-[1-(2-(fenilselanyl)fenil)-1,2,3-triazol-4-il]etanol (3t)**



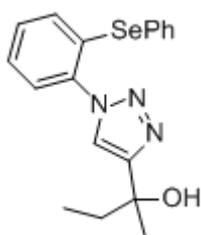
Rendimento: 91%; sólido bege; P.F. = 82-84 °C; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,76 (s, 1H); 7,48 – 7,45 (m, 2H); 7,39 (dd,  $J^1$  = 7,6 Hz,  $J^2$  = 1,2 Hz, 1H); 7,33 – 7,22 (m, 6H); 3,99 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 2H); 3,14 (s, 1H); 3,04 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 2H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 136,63; 134,92; 132,76; 129,97; 129,88; 129,50; 128,67; 128,48; 127,37; 125,77; 122,99; 61,28; 28,68. Massa do íon para  $C_{16}H_{15}N_3OSe + H^+$ : 346,0459; massa do íon determinada: 346,0453.

**13-[1-(2-(fenilselanil)fenil)-1,2,3-triazol-4-il]tridecan-1-ol (3u)**



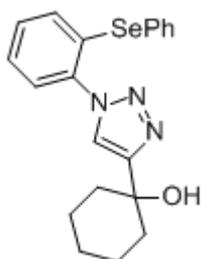
Rendimento: 75%; sólido branco; P.F. = 80-82 °C; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,61 (s, 1H); 7,49 – 7,47 (m, 2H); 7,41 – 7,39 (m, 1H); 7,35 – 7,24 (m, 6H); 3,62 (t,  $J$ = 7,6 Hz, 2H); 2,79 (t,  $J$ = 7,6 Hz, 2H); 2,24 (s, 1H); 1,74 (qui,  $J$ = 7,6 Hz, 2H); 1,56 (qui,  $J$ = 7,6 Hz, 2H); 1,42 – 1,26 (m, 18H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 148,23; 136,84; 134,95; 132,69; 129,98; 129,78; 129,49; 128,71; 128,46; 127,32; 125,82; 121,94; 67,95; 62,67; 32,63; 29,45; 29,42; 29,38; 29,29; 29,21; 29,17; 29,07; 25,62; 25,45. Massa do íon para  $C_{27}H_{37}N_3OSe + H^+$ : 500,2180; massa do íon determinada: 500,2174.

**2-[1-(2-(fenilselanil)fenil)-1,2,3-triazol-4-il]2-metil-butan-2-ol (3v)**



Rendimento: 90%; sólido branco; P.F = 131-133 °C; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,79 (s, 1H); 7,48 – 7,46 (m, 2H); 7,43 – 7,40 (m, 1H); 7,33 – 7,25 (m, 6H); 2,89 (sl, 1H); 1,98 (qua,  $J$ = 7,6 Hz, 2H); 1,66 (s, 3H); 0,92 (t,  $J$ = 7,6 Hz, 3H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 154,40; 136,79; 134,88; 132,89; 130,05; 129,98; 129,55; 128,72; 128,49; 127,45; 125,96; 121,42; 71,22; 35,83; 27,88; 8,27. Massa do íon para  $C_{18}H_{19}N_3OSe + H^+$ : 374,0772; massa do íon determinada: 374,0766.

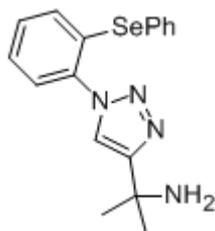
**1-[1-(2-(fenilselanil)fenil)-1,2,3-triazol-4-il]ciclohexanol (3w)**



Rendimento: 97%; sólido branco; P.F. = 154-156 °C; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,79 (s, 1H); 7,47 – 7,41 (m, 3H); 7,35 – 7,25 (m, 6H); 2,81 (sl, 1H); 2,10 – 2,04 (m, 2H); 1,97 – 1,93 (m, 2H); 1,83 – 1,74 (m, 2H); 1,66 – 1,55 (m, 3H); 1,45 – 1,38 (m, 1H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 155,32; 136,92; 134,84; 133,06; 129,99; 129,93; 129,58; 128,82; 128,50; 127,56; 126,04; 121,19; 69,56; 38,06; 25,32; 21,98. Massa do íon para  $C_{20}H_{21}N_3OSe + Na^+$ : 422,0748; massa do íon determinada: 422,0742.

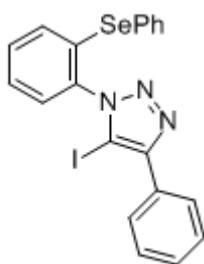
**2-[1-(2-(fenilselanyl)fenil)-1,2,3-triazol-4-il]2-metil-propan-2-amina**

**(3x)**



Rendimento: 86%; sólido branco; P.F. = 82-83 °C; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,84 (s, 1H); 7,50 – 7,47 (m, 2H); 7,42 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H); 7,35 – 7,26 (m, 6H); 3,72 (s, 2H); 2,33 (s, 6H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 144,87; 136,73; 134,92; 132,75; 130,09; 129,96; 129,52; 128,61; 128,48; 127,38; 125,86; 123,79; 54,13; 44,99. Massa do íon para  $C_{17}H_{18}N_4Se + Na^+$ : 381,0594; massa do íon determinada: 381,0588.

**5-iodo-4-fenil-1-[2-(fenilselanyl)fenil]-1,2,3-triazol (3y)**



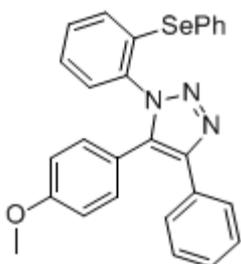
Rendimento: 83%; óleo amarelo; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,08 – 8,06 (m, 2H); 7,52 – 7,47 (m, 4H); 7,43 – 7,34 (m, 5H); 7,31 – 7,25 (m, 3H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 149,49; 136,77; 135,14; 133,48; 133,24; 131,23; 129,96; 129,51; 128,60; 128,57; 128,55; 128,49; 128,39; 127,61; 127,42. Massa do íon para  $C_{20}H_{14}IN_3Se + H^+$ : 503,9476; massa do íon determinada: 503,9470.

**3.2.6 Procedimento para a síntese do selenotriazol 3z.**

Em balão de duas bocas acoplado a um condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio, adicionou-se o composto **3y** (0,3 mmol; 0,150 g) e 3 mL de DMF. Sobre esta solução, adicionou-se  $Pd(OAc)_2$  (5 mol%; 0,015 mmol; 0,004 g) e ácido 4-metoxi-fenil borônico (0,42 mmol; 0,064 g). Agitou-se a mistura por 30 minutos à temperatura ambiente. Para esta solução, adicionou-se uma solução de  $K_3PO_4$  (1,44 mmol; 0,304 g) em 0,8 mL de  $H_2O$ . Agitou-se sob refluxo por 12 horas. Diluiu-se em diclorometano (10 mL) e lavou-se a fase orgânica 2 vezes com solução saturada de NaCl (2 mL). Secou-se com  $MgSO_4$  e evaporou-se o solvente.

O produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando hexano e acetato de etila (80:20) como eluente.

### 5-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1-[2-(fenilselanyl)fenil]-1,2,3-triazol (3z)

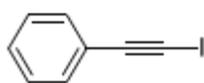


Rendimento: 78%; sólido amarelado; P.F. = 117-119 °C; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,44 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H); 7,71 (dd,  $J^1$  = 7,6,  $J^2$  = 1,2, 1H); 7,44 – 7,39 (m, 1H); 7,28 – 7,05 (m, 15H); 5,03 (s, 3H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 170,25; 139,17; 139,06; 138,65; 137,93; 130,97; 130,68; 129,83; 129,46; 128,87; 128,74; 126,85; 126,75; 124,98; 120,38; 118,62; 74,94. Massa do íon para  $C_{27}H_{21}N_3OSe + H^+$ : 484,0928; massa do íon determinada: 484,0922.

#### 3.2.7 Procedimento para a síntese do 1-iodo-fenilacetileno.

Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se fenilacetileno (10 mmol; 1,1 mL) e 10 mL de éter etílico. Resfriou-se o sistema a -78 °C e gotejou-se *n*BuLi lentamente. Deixou-se a reação agitando a essa temperatura por 1 hora e adicionou-se iodo elementar (11 mmol; 2,79 g). Agitou-se a mistura reacional por 12 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se  $H_2O$  e extraiu-se a solução aquosa com éter etílico. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de tiosulfato de sódio. Secou-se e evaporou-se o solvente.<sup>64</sup>

O produto foi purificado por coluna cromatográfica usando hexano como eluente.



Rendimento: 97 %; líquido amarelo; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,41 – 7,38 (m, 2H); 7,28 – 7,24 (m, 3H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 132,20; 128,70; 128,14; 123,21; 94,08; 77,26.

### 3.2.8 Dados cristalográficos do composto 3a.

A Tabela 5 mostra os comprimentos de ligações e os ângulos das ligações do anel 1,2,3-triazol do composto **3a** (Figura 14).

**Tabela 5:** Comprimentos de ligação (Å) e ângulos de ligação selecionados (°) no composto **3a**. Desvio padrão entre parênteses.

N1-N2	1,352(2)
N2-N3	1,310(2)
N1-C1	1,428(2)
N1-C21	1,343(2)
N3-C22	1,364(2)
Se-C2	1,9211(18)
Se-C11	1,924(2)
C21-H21	0,89(2)
C21-C22	1,361(3)
N3-N2-N1	107,22(15)
N2-N1-C1	120,71(15)
C2-Se-C11	98,90(8)

Os dados cristalográficos do selênio triazol **3a** encontram-se na Tabela 6.

**Tabela 6:** Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina e molecular do selênio triazol **3a**. Desvio padrão entre parênteses.

#### A. Dados do Cristal

Nome	1-fenil(2-fenilseleno)-4-fenil-1H-(1,2,3)triazol
------	--

Fórmula empírica	$C_{20} H_{15} N_3 Se_1$
Massa molecular	376,31
Cor / Forma	incolor / blocos prismáticos
Dimensões	0,40 x 0,32 x 0,28 mm
Sistema cristalino / Grupo espacial	Monoclínico / $P2_1/c$
Parâmetros da cela unitária	$a = 8,0670(10) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 17,8320(3) \text{ \AA}$ $\beta = 101,10640(6)^\circ$ $c = 11,8972(2) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	$1676,68(4) \text{ \AA}^3$
Z	4
Densidade (calculada)	$1,491 \text{ mg/m}^3$
$F(000)$	760

### B. Intensidades Medidas

Difratômetro	Bruker X8 Kappa Apex II
Temperatura	271(2) K
Comprimento de onda / Radiação	0,71073 Å / Mo-K $_{\alpha}$
Coeficiente de absorção	$2,244 \text{ mm}^{-1}$
Região angular de varredura para a coleta de dados	2,28 a 28,37 °
Região de índices	$-6 \leq h \leq 10$ $-23 \leq k \leq 23$ $-15 \leq l \leq 15$

### C. Solução da Estrutura e Refinamento

Solução da estrutura	Métodos Diretos (SHELXS-86)
Refinamento da estrutura	SHELXL-97
Tabelas	SHELXL-97
Método de refinamento	Mínimos-quadrados, matriz completa incluindo $F^2$
Reflexões coletadas	16347
Reflexões independentes	4182 [ $R_{(int)} = 0,0282$ ]
Transmissão (máx. e min.)	0,5722 e 0,4671
Dados / restrições / parâmetros	4182 / 0 / 277

Índice de confiança incluindo $F^2$	1,011
Final $R_{\text{índices}} [I > 2\sigma(I)]$	$R_1 = 0,0298, wR_2 = 0,0673$
Índices finais de discordância (todas as reflexões)	$R_1 = 0,495, wR_2 = 0,0734$
Densidade eletrônica residual (máx. e min.)	0,487 e -0,453 e.Å <sup>3</sup>

---

---

Referências Bibliográficas

---

1. (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53. (b) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. Em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, 1991.
2. (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford, 2000. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH, 2003.
3. Grimmett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*, Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: Reino Unido, 1979.
4. Huisgen, R.; Szemies, G.; Mobius, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.
5. (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057. (c) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
6. (a) Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278. (b) Hein, C. D.; Liu, X.; Wang, D. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2216. (c) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug. Disc. Today* **2003**, *8*, 1128.
7. Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249.
8. (a) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B., Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210. (b) Krasinski, A.; Radic, Z.; Manetsch, R.; Raushel, J.; Taylor, P.; Sharpless, K. B.; Kolb, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6686. (c) Lee, L. V.; Mitchell, M. L.; Huang, S.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9588.
9. (a) Xie, J.; Seto, C. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 458. (b) Al-Masoudi, N. A.; Al-Soud, Y. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4021. (c) Lee, T.; Cho, M.; Ko, S. Y.; Youn, H. J.; Baek, D. J.; Cho, W. J.; Kang, C. Y.; Kim, S. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 585.
10. Parrish, B.; Emrick, T. *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 263.
11. (a) Lee, B. S.; Lee, J. K.; Kim, W. J.; Jung, Y. H.; Sim, S. J.; Lee, J.; Choi, I. S. *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 744. (b) Nandivada, H.; Jiang, X.; Lahann, J. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2197.
12. (a) Bastero, A.; Font, D.; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2460. (b) Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Paie, P.; Sommer, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883. (c) Luo, S.; Xu, H.; Mi, X.; Li, J.; Zheng, X.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* 2006,

- 71, 9244. (d) Yan, Z.; Niu, Y.; Wei, H.; Wu, L.; Zhao, Y.; Liang, Y. *Tetrahedron: Asymm.* **2006**, *17*, 3288.
13. Carlqvist, P.; Maseras, F. *Chem. Comm.* **2007**, 748.
14. Nepogodiev, S. A.; Dedola, S.; Marmuse, L.; Oliveira, M. T.; Field, R. A. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 529.
15. Bräse, s.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
16. (a) Blass, B. E., Coburn, K. R.; Faulkner, A. L.; Seibela, W. L.; Srivastava, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2153. (b) Avemaria, F.; Zimmermann, V.; Bräse, S. *Synlett* **2004**, 1163. (c) Lormann, M. E. P.; Walker, C. H.; Es-Sayed, M.; Bräse, S. *Chem. Commun.* **2002**, 1296. (d) Bräse, S. *Acc. Chem. Res* **2004**, *37*, 804.
17. (a) Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2291. (b) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4091. (c) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7945. (d) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2525.
18. Tiemann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 4162.
19. (a) Nicholas, P. P. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3396. (b) Holzinger, M.; Abraham, J.; Whelan, P.; Graupner, R.; Ley, L.; Hennrich, F.; Kappes, M.; Hirsch, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8566. (c) Bergmeier, S. C.; Stanchina, D. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2852.
20. (a) Rozhkov, V. V.; Kuvshinov, A. M.; Shevelev, S. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, *32*, 94. (b) Rozhkov, V. V.; Kuvshinov, A. M.; Gulevskaya, V. I.; Chervin, I. I.; Shevelev, S. A. *Synthesis* **1999**, 2065.
21. (a) Rauhut, G.; Eckert, F. *Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 9086. (b) Kamal, M. R.; El-Abadelah, M. M. *Heterocycles* **1999**, *50*, 819.
22. (a) Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635. (b) Gololobov, Y. G.; Kasulhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353. (c) Chen, B.; Mapp, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5364.
23. (a) Fresneda, P. M.; Molina, P. *Synlett* **2004**, 1. (b) Valentine, Jr., D. H.; Hillhouse, J. H. *Synthesis* **2003**, 317. (c) Boezio, A. A.; Solberghe, G.; Lauzon, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3241.
24. (a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 392. (b) Braga, A. L.; Galetto, F. Z.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Paixão, M. W. *Chirality* **2008**, *20*, 839. (c) Sehnem, J.; Vargas, F.; Milani, P.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Synth. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 1262.

25. (a) Hassan, W.; Ibrahim, M.; Deobald, A. M.; Braga, A. L.; Nogueira, C. W., Rocha, J. B. T. *FEBS Letters* **2009**, *583*, 1011. (b) Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Sudati, J. H.; Borges, A. C. A.; Rocha, J. B. T.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 4211. (c) Braga, A. L.; Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Rocha, J. B. T.; Sudati, J. H.; Roos, D. H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *7*, 43.
26. (a) Marin, G.; Braga, A. L.; Rosa, A. S.; Galetto, F. Z.; Burrow, R. A.; Gallardo, H.; Paixão, M. W. *Tetrahedron* **2009**, *56*, 4614. (b) Braga, A. L.; Severo Filho, W. A.; Schwab, R. S.; Rodrigues, O. E. D.; Dornelles, L.; Braga, H. C.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3005.
27. (a) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297. (b) L'Abbé, G. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 345.
28. Lin, T. S.; Prusoff, W. H. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 109.
29. (a) Abramovitch, R. A.; Davis, B. A. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 149. (b) Smith, P. A. S. Em *Azides and Nitrenes – Reactivity and Utility*, Ed.: E. F. V. Scriven, Academic Press, Nova York, 1984. (c) Borden, W. T.; Gritsan, N. P.; Hadad, C. M.; Karney, W. L.; Kemnitz, C. R.; Platz, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 765. (d) Platz, M. S. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 487.
30. Chehade, K. A. H.; Spielmann, H. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4949.
31. (a) Smith, P. A. S.; Rowe, C. D.; Bruner, L. B. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3430. (b) Gavenonis, J.; Tilley, T. D. *Organometallics* **2002**, *21*, 5549. (c) Smith, P. A. S.; Budde, G. F.; Chou, S. S. P. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2062.
32. (a) Kim, Y. H.; Kim, K.; Shim, S. B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4749. (b) Pozsgay, V.; Jennings, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5091.
33. (a) Biffin, M. E. C.; Miller, J.; Paul, D. B. Em *The Chemistry of the Azido Group*, Ed.: S. Patai, Wiley, Nova York, 1971. (b) Takahashi, M.; Suga, D. *Synthesis* **1998**, *7*, 986. (c) Kauer, J. C.; Carboni, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2633.
34. Groutas, W. C.; Felker, D. *Synthesis* **1980**, 861.
35. (a) Butler, R. N. Em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Ed.: R. C. Storr, Pergamon, Oxford, 1996. (b) Huisgen, R.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 705. (c) Huisgen, R.; Ugi, I. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 531.
36. Wallis, J. D.; Dunitz, J. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 910.
37. Butler, R. N.; Fox, A.; Collier, S.; Burke, L. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 2243.
38. Capitosti, S. M.; Hansen, T. P.; Brown, M. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2865.

39. Liu, Q.; Tor, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2571.
40. Das, J.; Patil, S. N.; Awasthi, R.; Narasimhulu, C. P.; Trehan, S. *Synthesis* **2005**, *11*, 1801.
41. Moses, J. E., Moorhouse, A. D.; Barral, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1809.
42. Sharpless, K. B.; Kolb, H. C.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
43. Maarseveen, J. H. van; Bock, V. D.; Hiemstra. *H. Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.
44. (a) Saxon, E.; Bertozzi, C. R. *Science* **2000**, *287*, 2007. (b) Kiick, K. L.; Saxon, E.; Tirrel, D. A.; Bertozzi, C. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 19.
45. (a) Deiters, A.; Cropp, T. A.; Mukerji, M.; Chin, J. W.; Anderson, J. C.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11782. (b) Zhan, W.-h.; Barnhill, H. N.; Sivakumar, K.; Tian, H.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1691.
46. (a) Rodinov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210. (b) Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3928. (c) Taylor, M. S.; Zalatan, D. N.; Lerchner, A. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313. (d) Lewis, W. G.; Magallon, F. G.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152. (e) Helms, B.; Mynar, J. L.; Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15020. (f) Ryu, E. – H.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1035. (g) Kuijpers, B. H. M.; Groothuys, S.; Keereweer, A. R.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Blaauw, R. H.; Van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3123.
47. (a) Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. –H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14397. (b) Horne, W. S.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9372. (c) Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366.
48. Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V.V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853.
49. Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8881.
50. (a) Orgueira, H. A.; Fokas, D.; Isome, Y.; Chane, P. V. –M.; Baldino, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2911. (b) Sarkat, A.; Mukherjee, T.; Kapoor, S. J. *Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 3334.
51. Pachón, L. D.; Maarseveen, J. H.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 811.
52. Sharghi, H.; Khalifeh, R.; Doroodmand, M. M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 207.

53. (a) Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632. (b) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
54. (a) Bastide, J.; Henri-Rousseau Em *Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, Ed.: S. Patai, Interscience Publishers, London, 1978. (b) Collman, J. P.; Devaraj, N. K.; Chidsey, C. E. D. *Langmuir* **2004**, *20*, 1051.
55. Hein, J. E.; Tripp, J. C., Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018.
56. Spiteri, C.; Moses, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 31.
57. (a) Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2333. (b) Iwasaki, M.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1430. (c) Arkermann, L.; Vicente, R.; Born, R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 741. (d) Arkermann, L.; Vicente, R.; Potukuchi, H. K.; Landsberg, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081.
58. (a) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Eycken, E. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223. (b) Zhang, F.; Moses, J. E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1587.
59. Li, R.; Jansen, D. J.; Datta, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1921.
60. Cravotto, G.; Fokin, V. V.; Garella, D.; Binello, A.; Boffa, L.; Barge, A. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 13.
61. Sellmann, D.; Engl, K.; Gottschalk-Gaudig, T.; Heinemann, F. W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 333.
62. Engman, L.; Stern, D.; Cotgreave, I. A.; Andersson, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9737.
63. Brakel, R.; Vulders, R. C. M.; Bokdam, R. J.; Grüll, H.; Robillard, M. S. *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 714.
64. Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1083.
65. Barancelli, D. A.; Alves, D.; Prediger, P.; Stangherlin, E. C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, 119.
66. Bruker. APEX2 (Version 1.0.22), COSMO (Version 1.48), SAINT (Version 7.06A). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2004**.
67. Farrugia, L.J. *J. Appl. Cryst.* **32**, 837; WinGX – An Integrated System of Windows Programs for Solution, Refinement and Analysis of Single Crystal X-Ray Diffraction Data, **1999**.
68. Brandenburg. *Diamond*, Version 3.1. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany, **2005**.

69.81- *Ortep-3 for Windows*: L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 30: 565, **1997**.

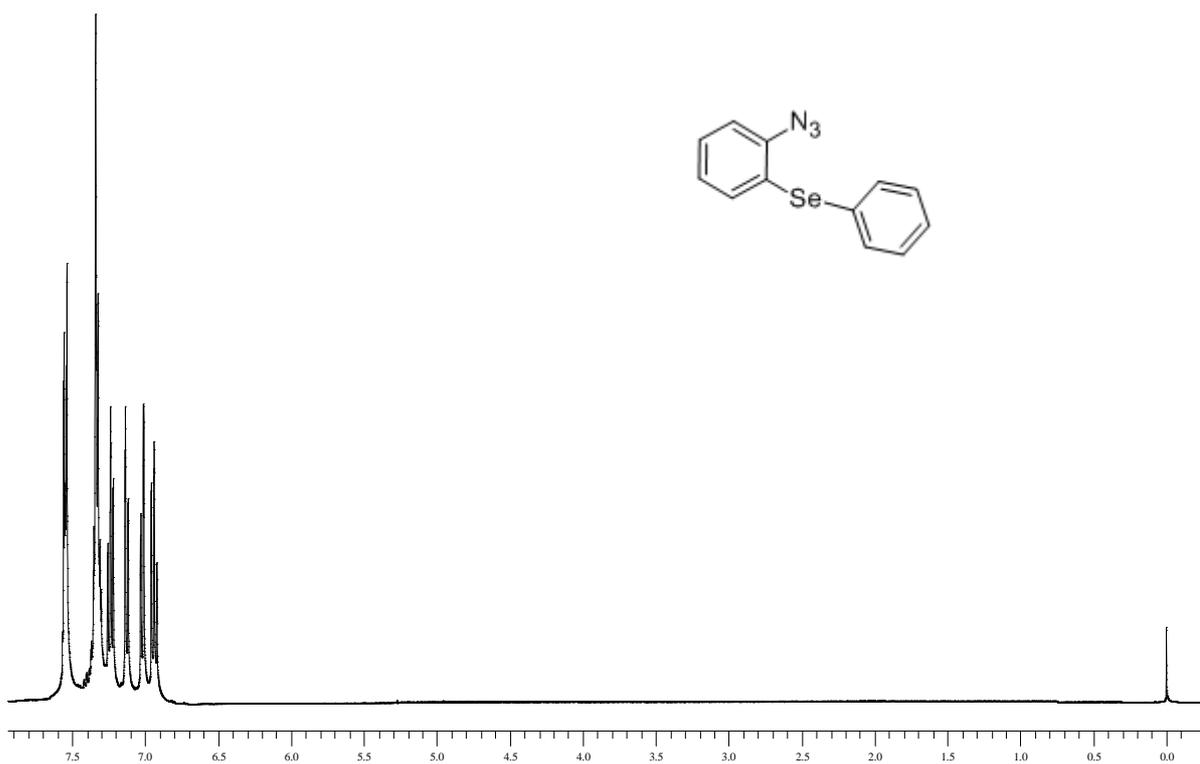
70. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1996.

---

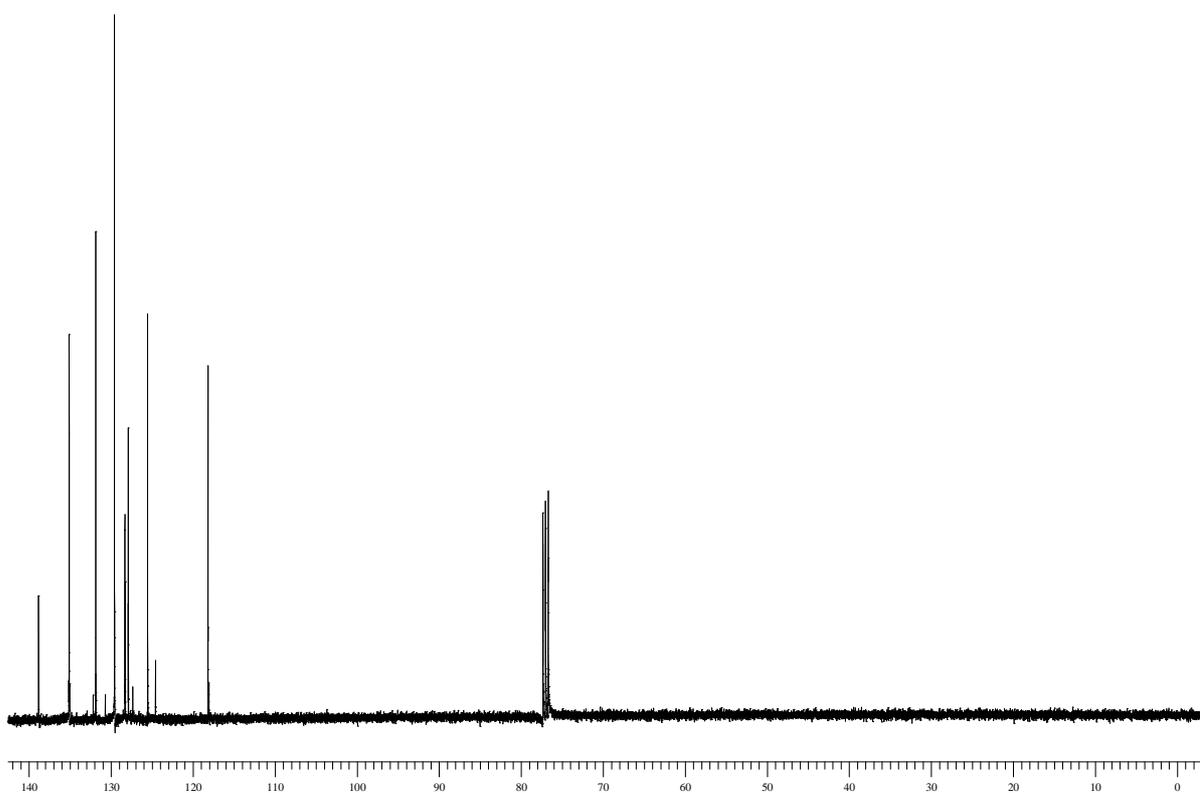
**Capítulo 4**

Espectros Seleccionados

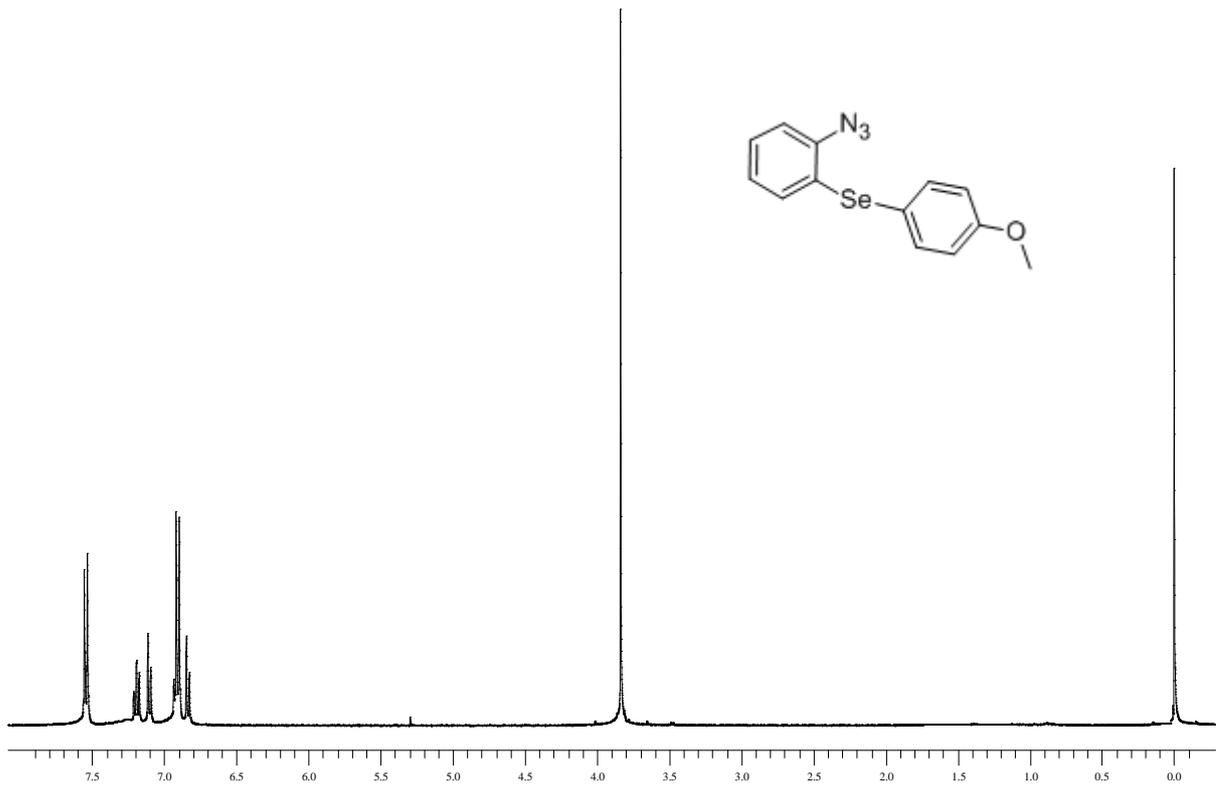
---



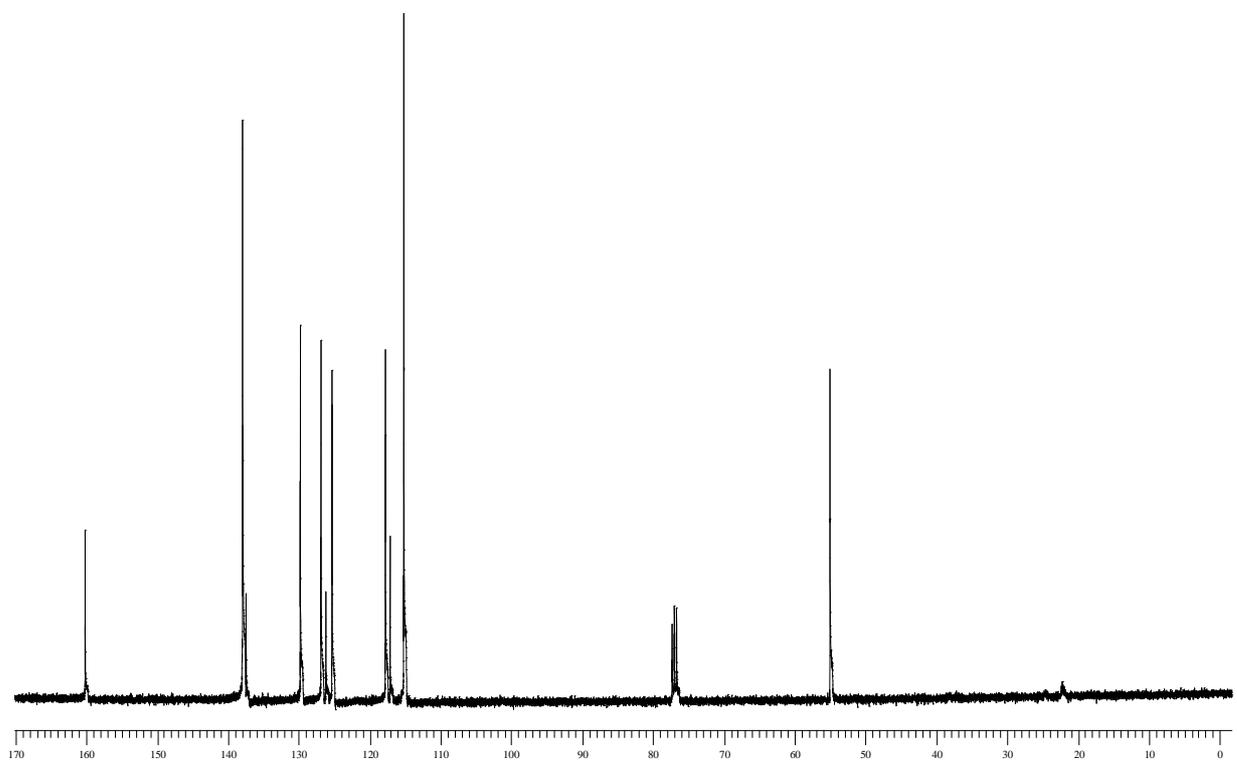
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



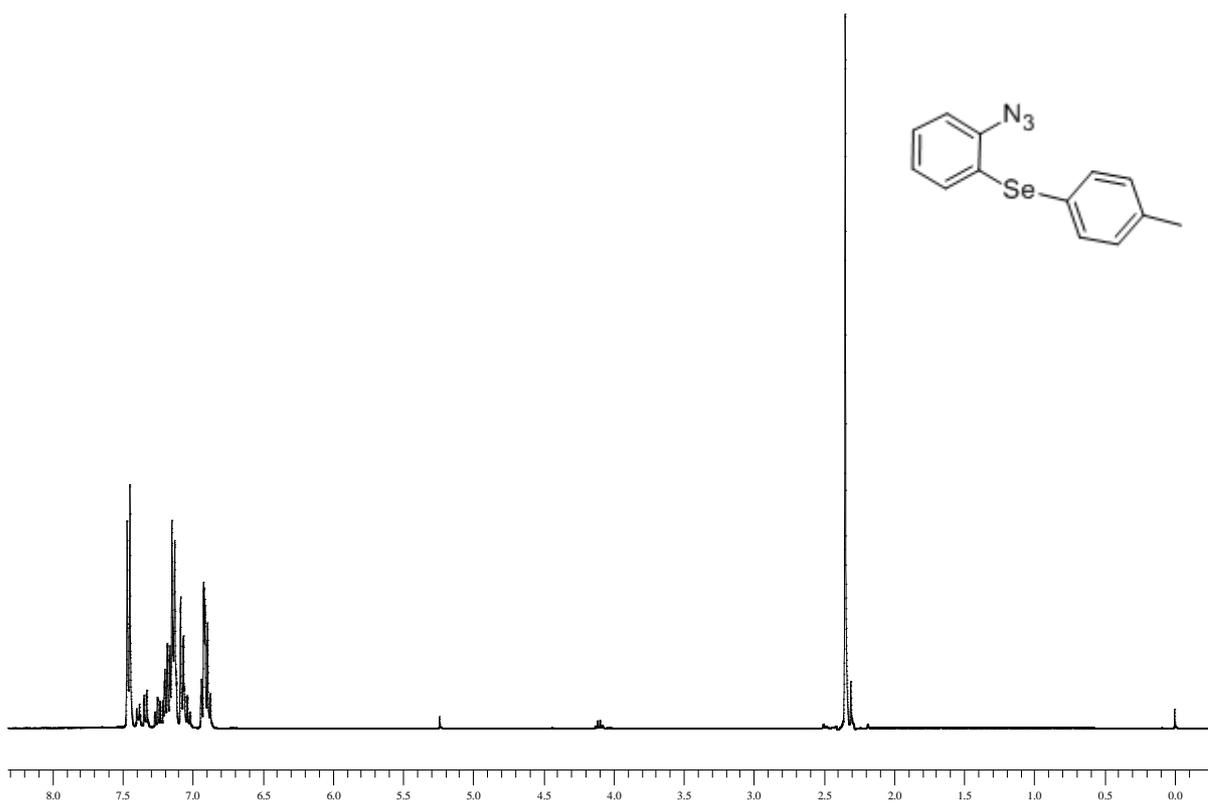
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



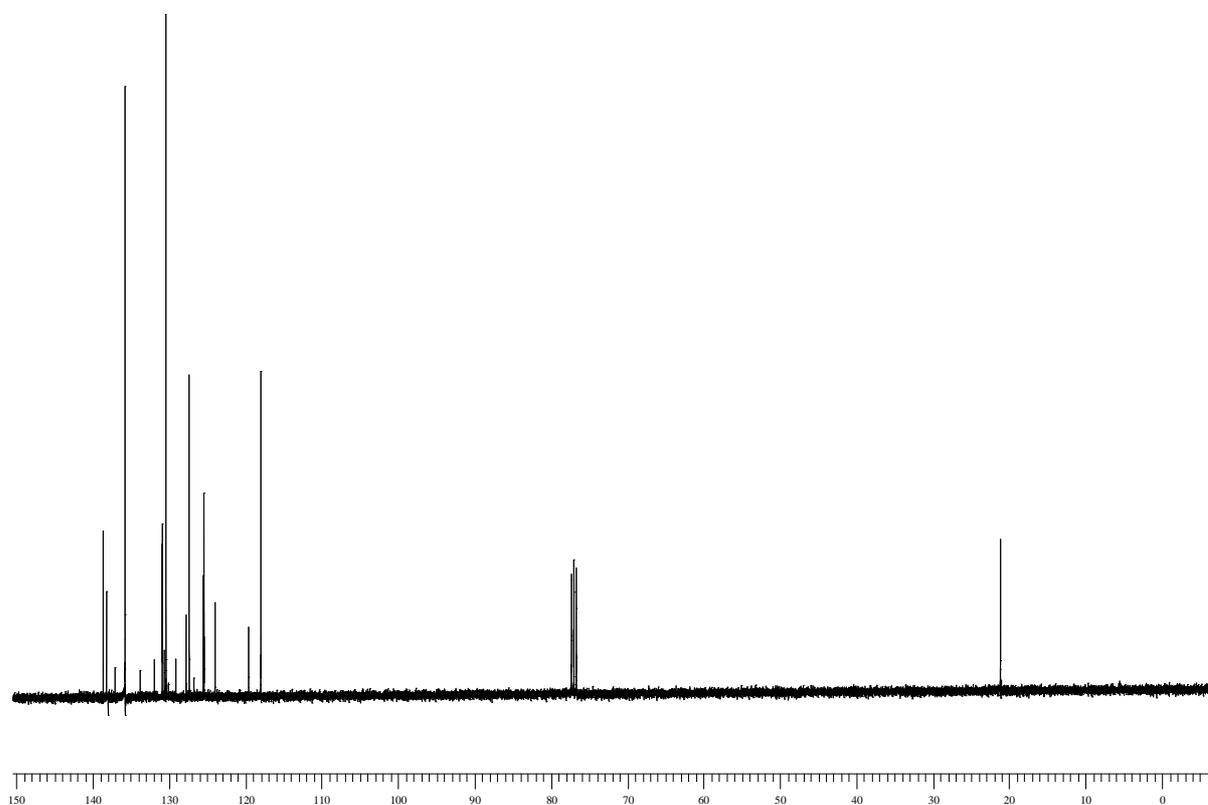
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



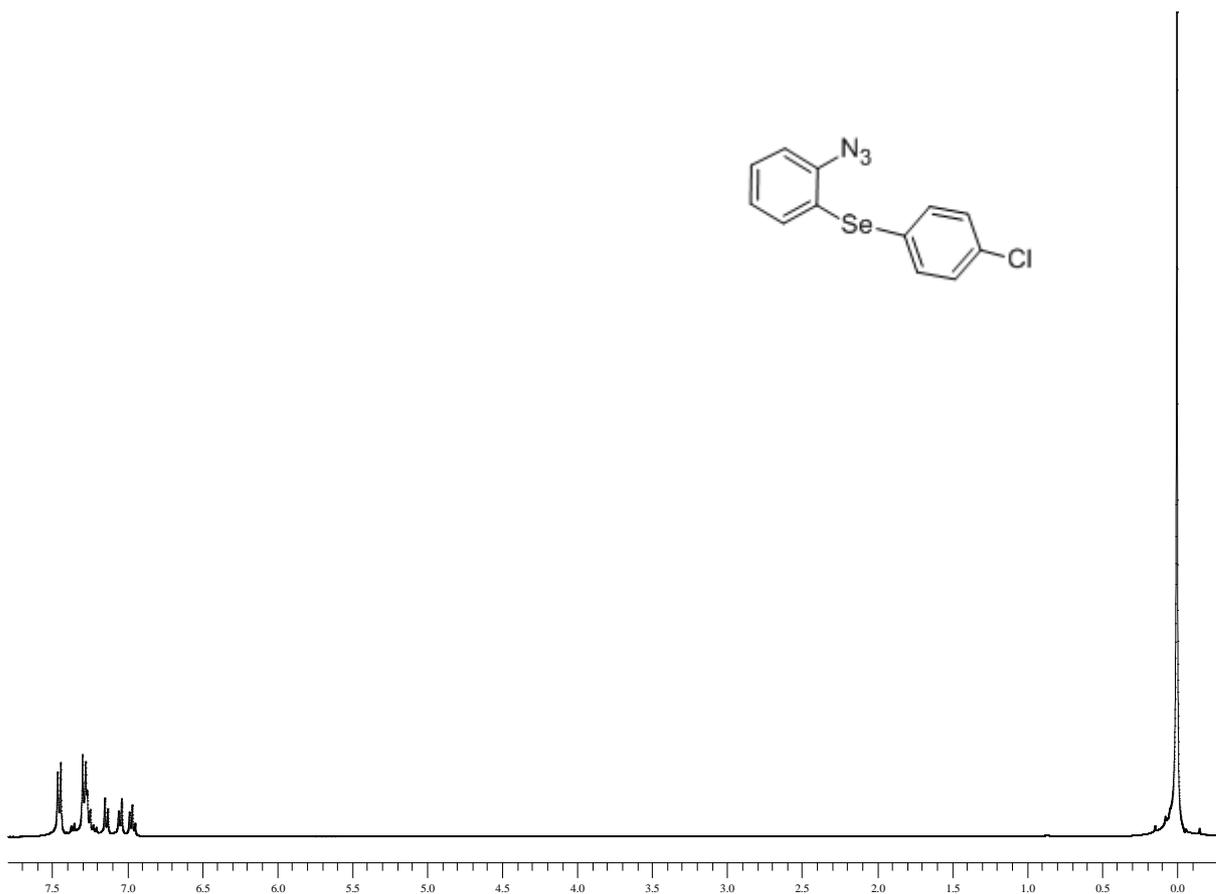
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



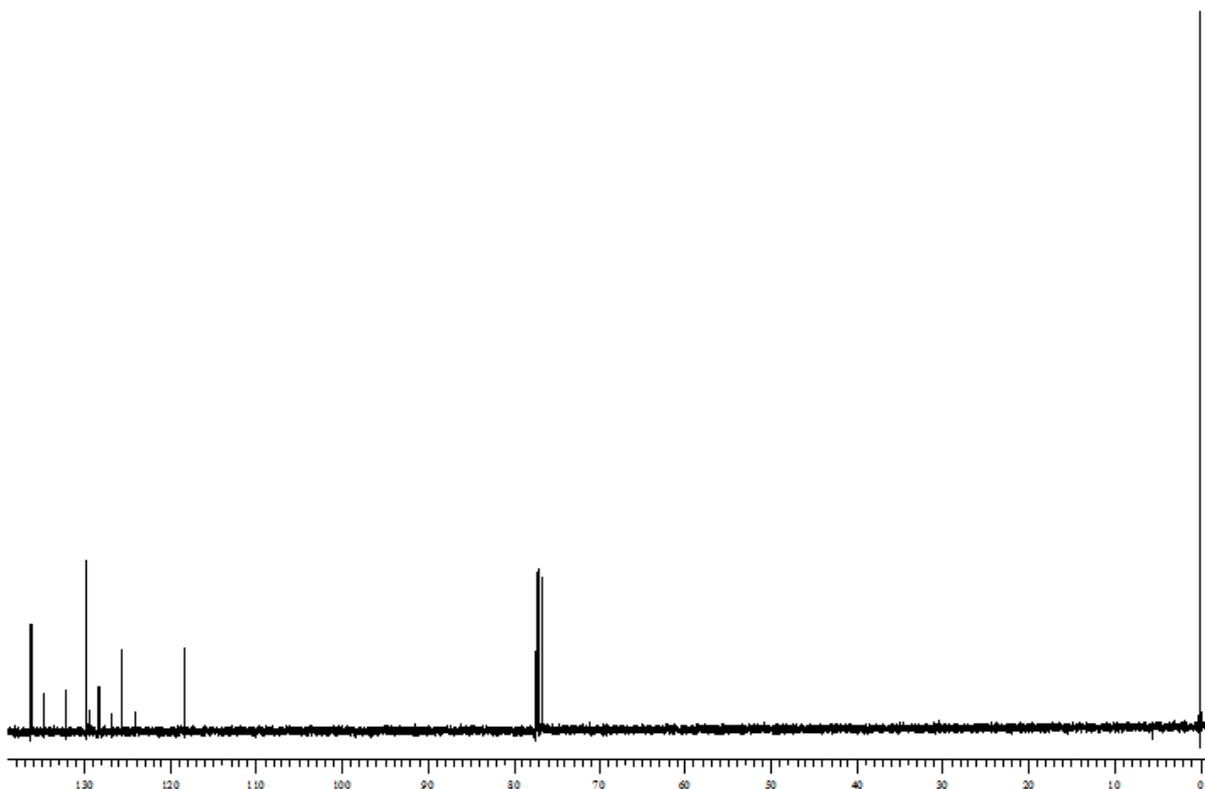
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



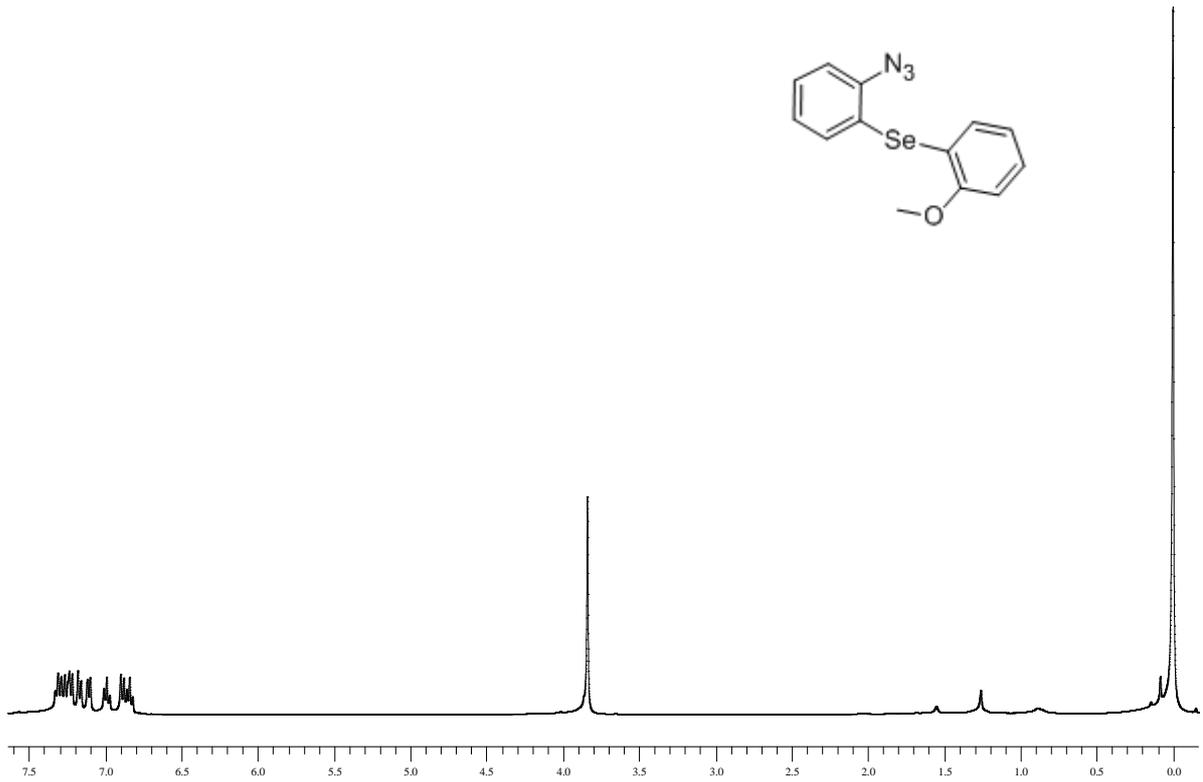
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



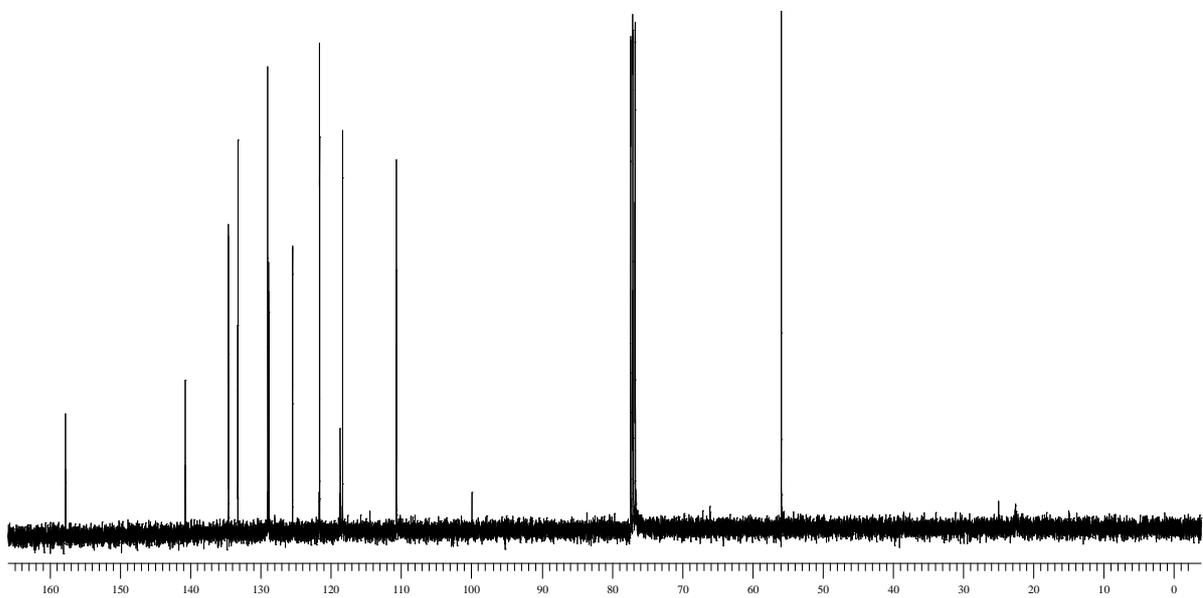
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



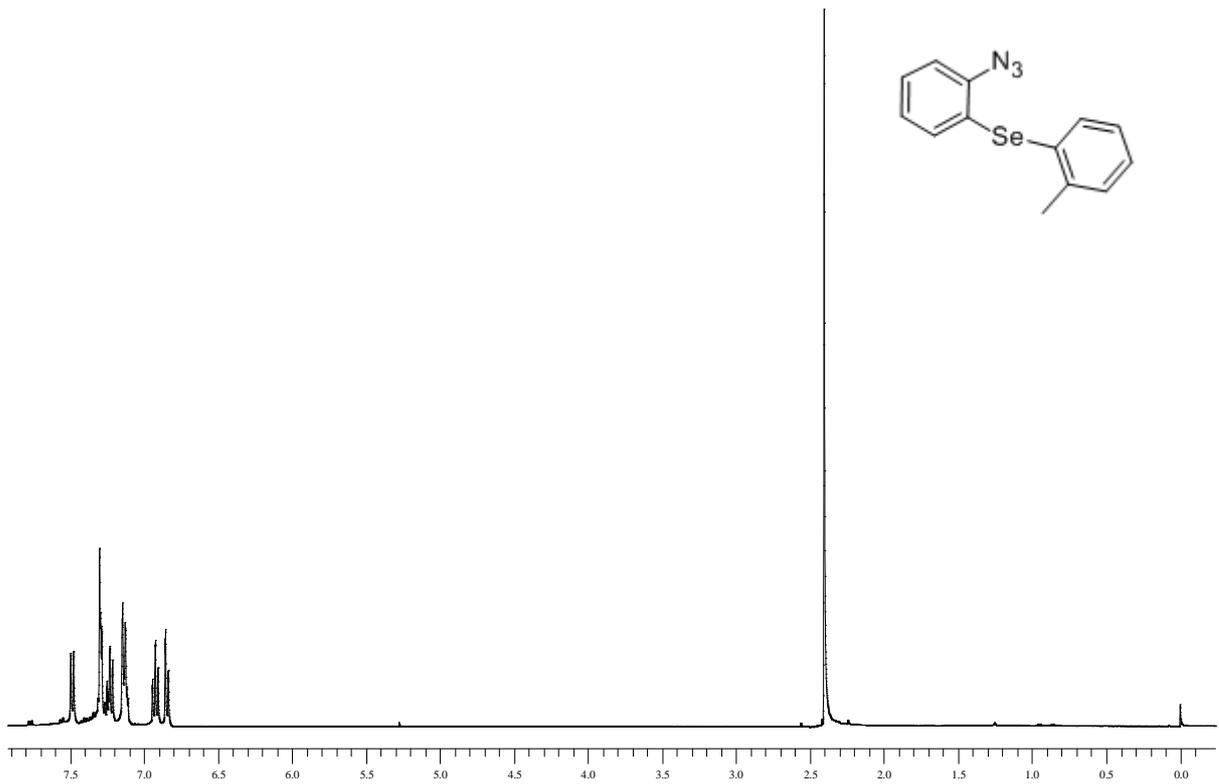
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



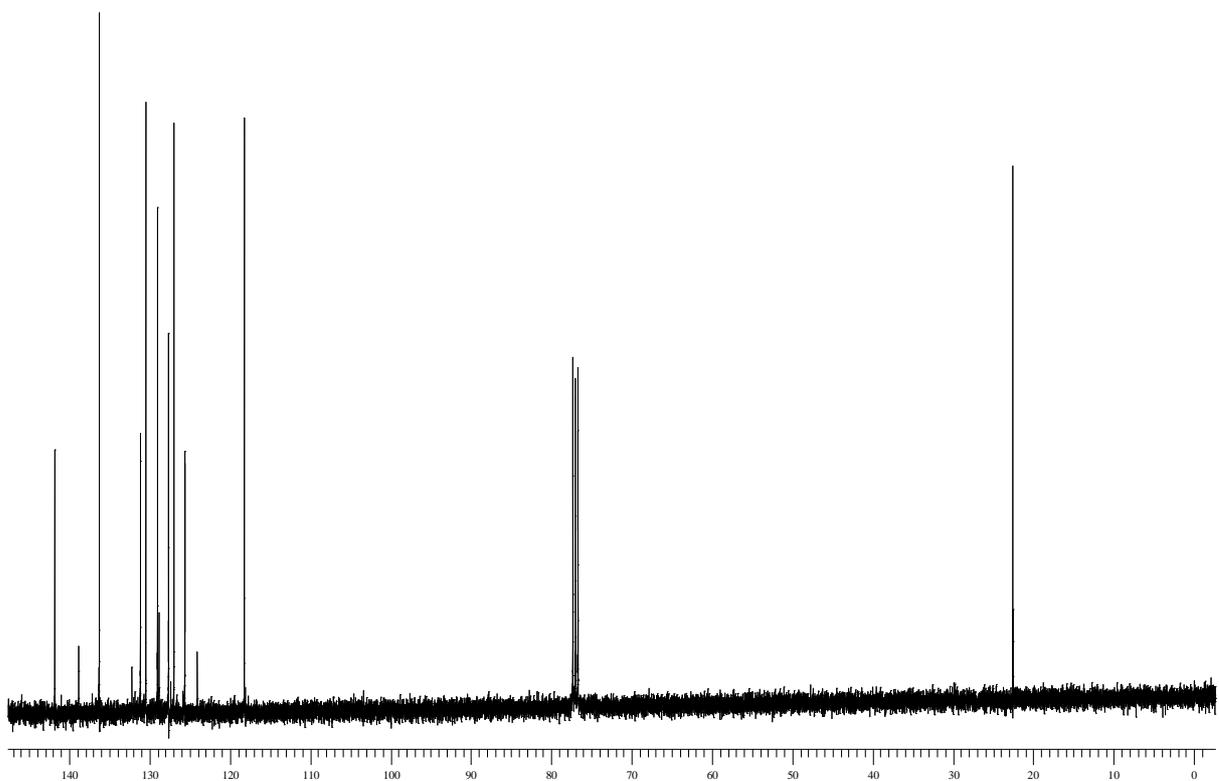
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



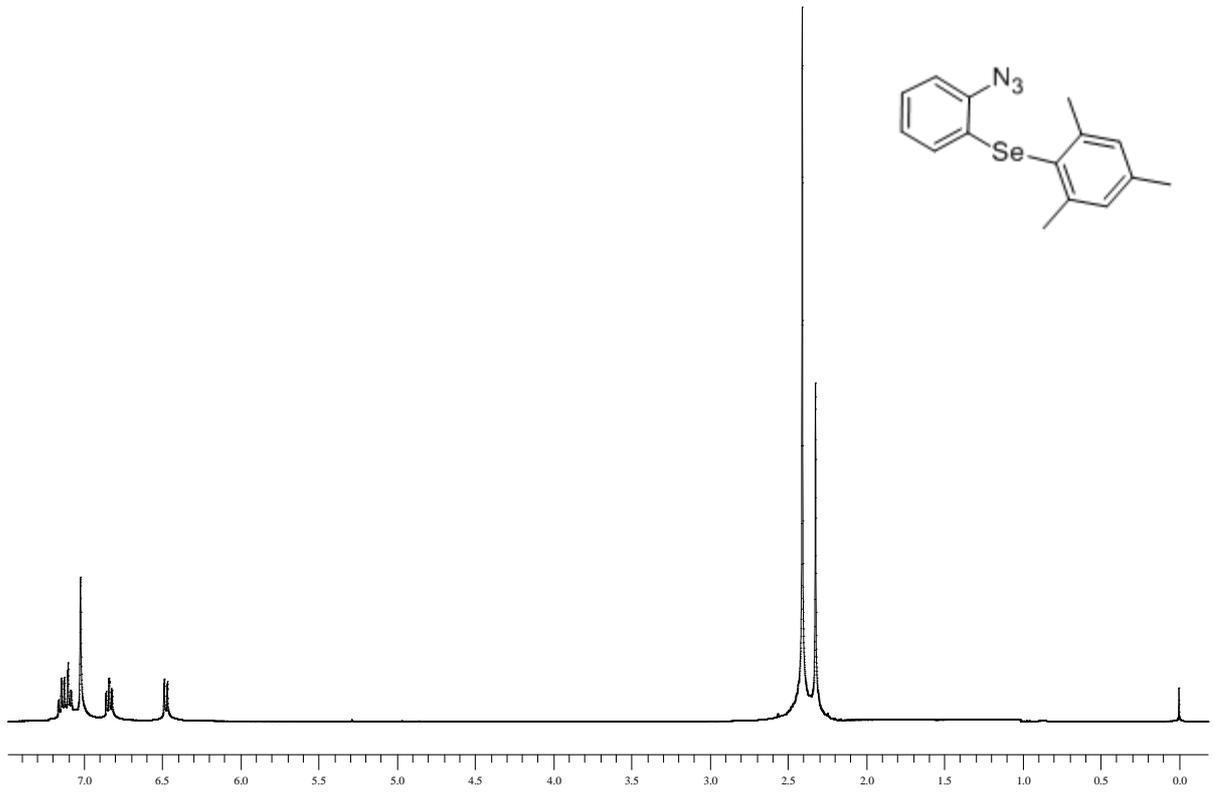
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



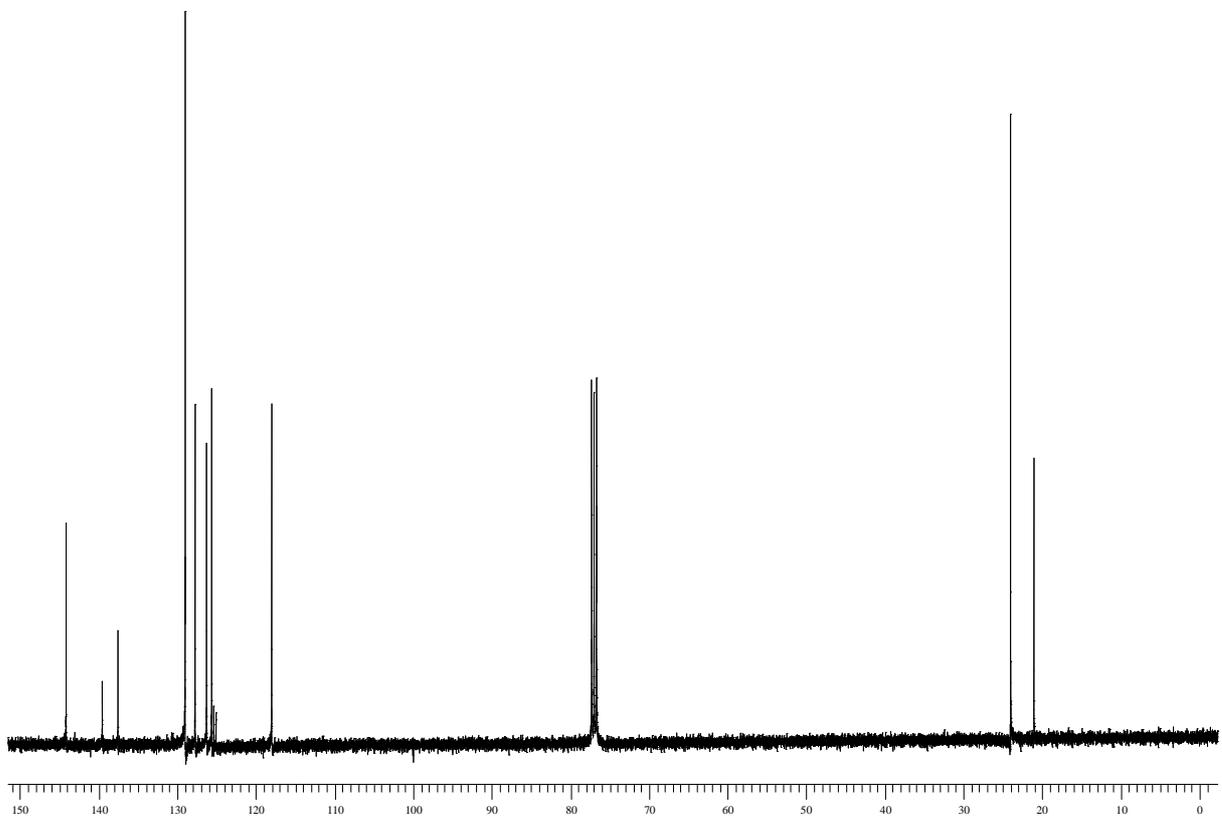
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



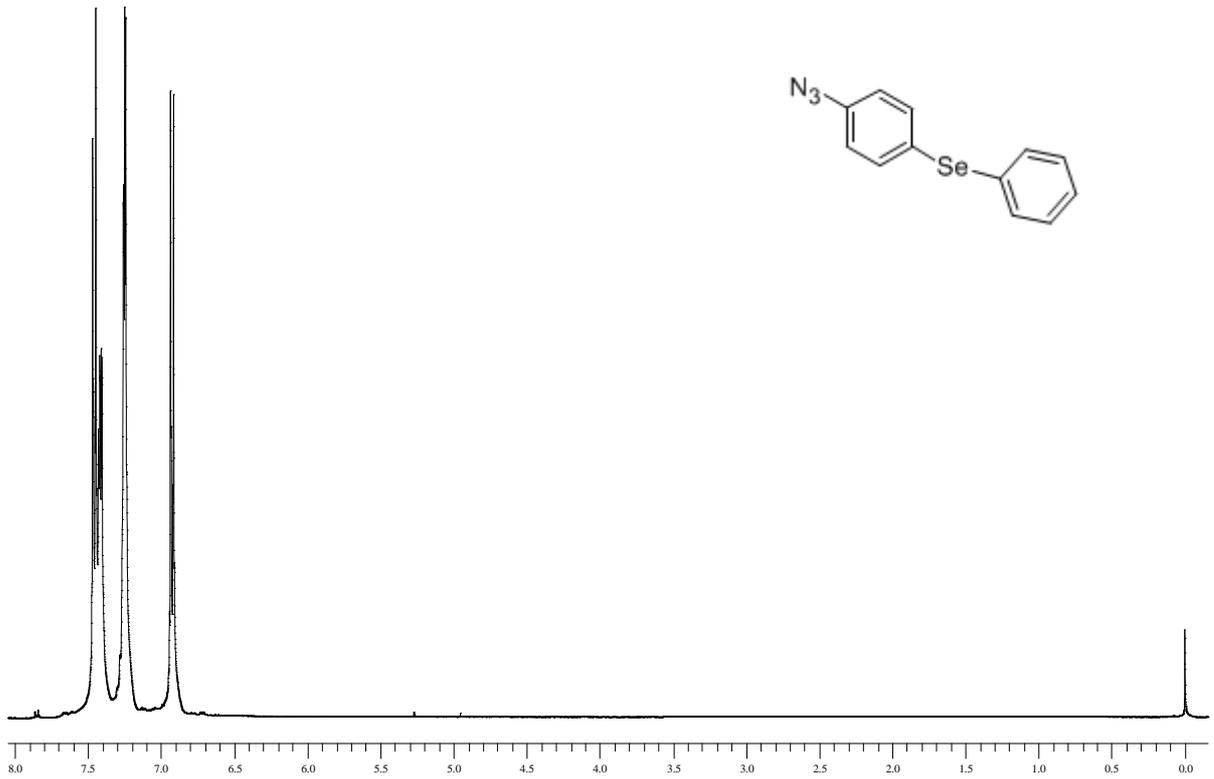
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



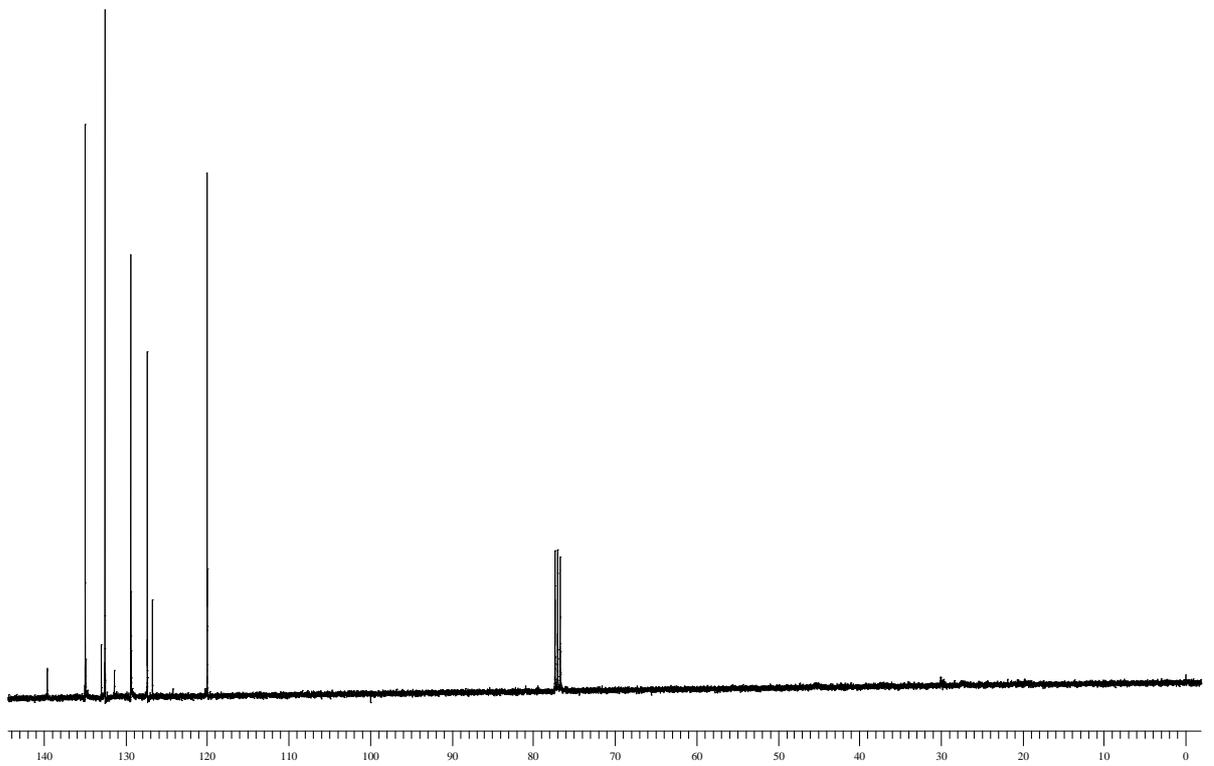
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



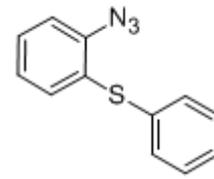
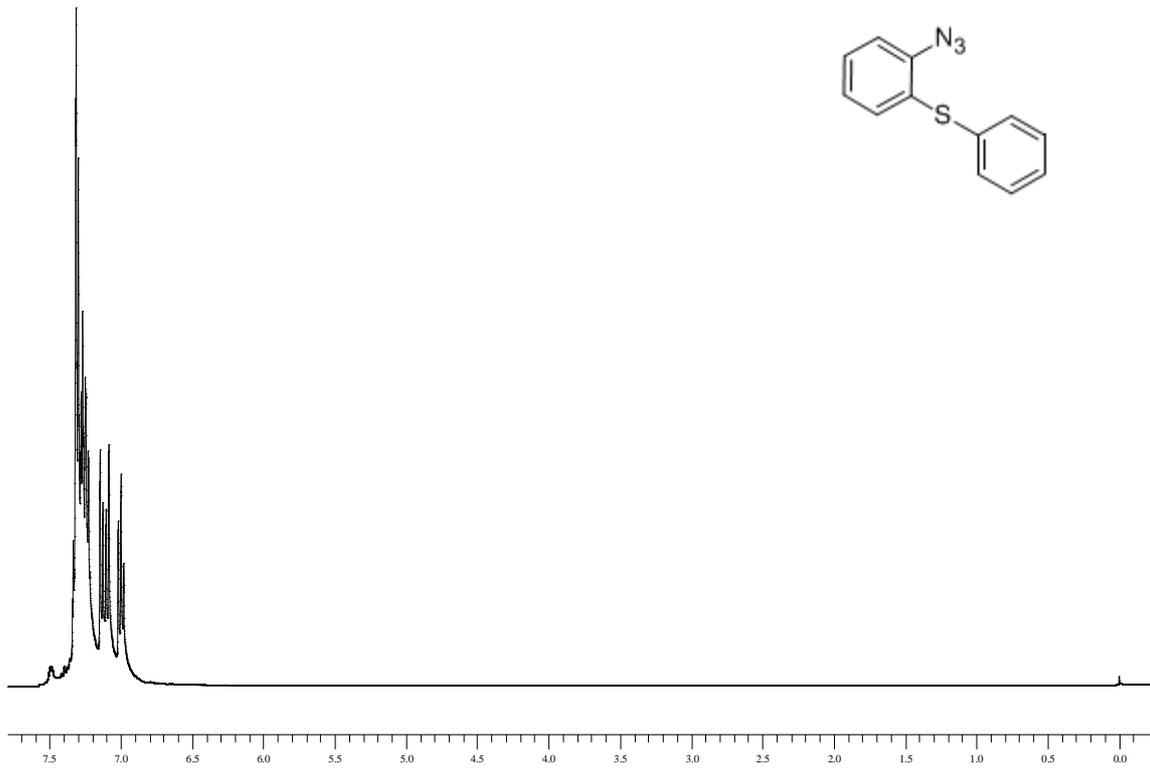
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



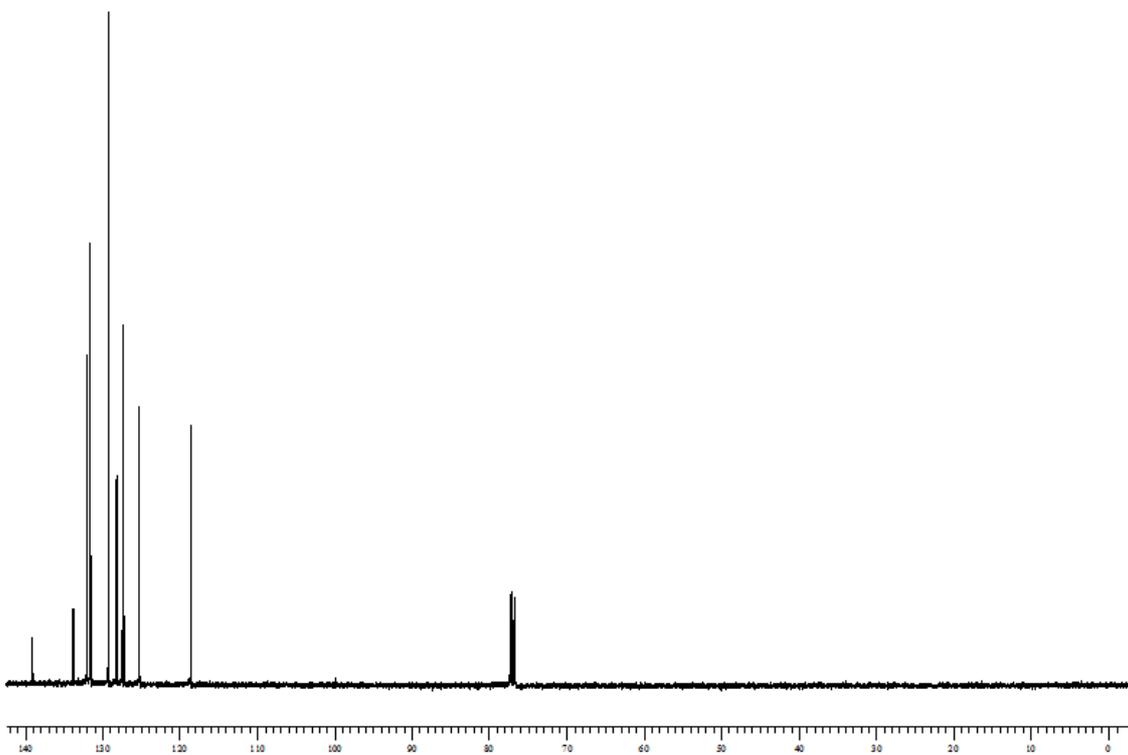
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



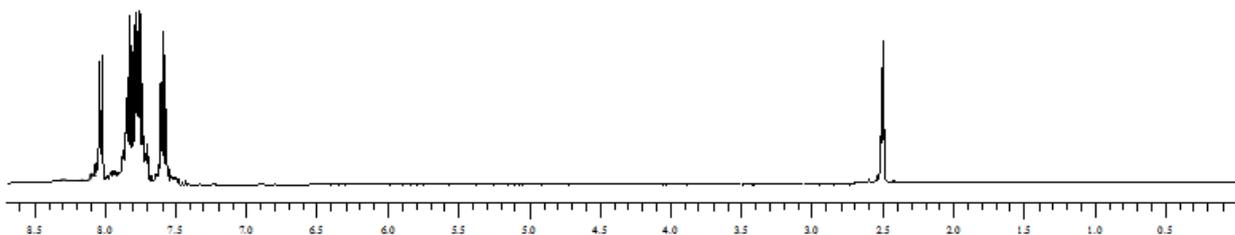
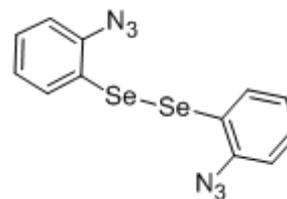
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



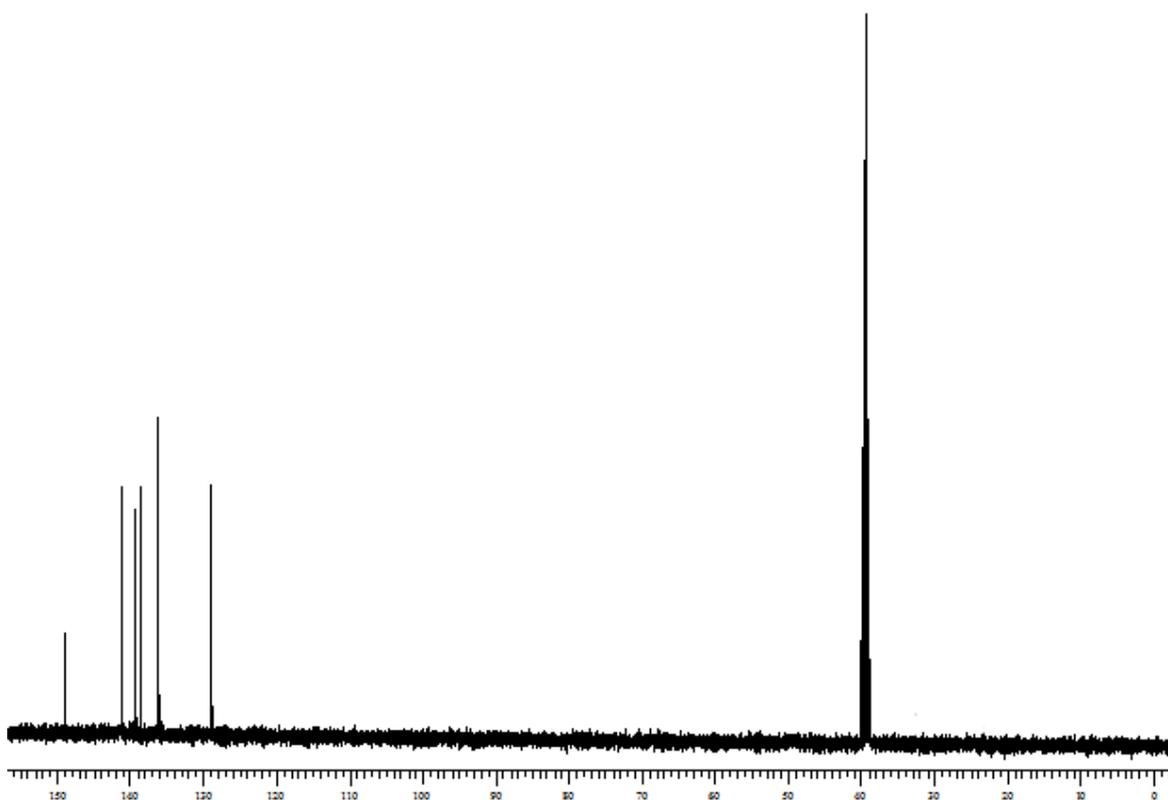
$^1\text{H}$  Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2j** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



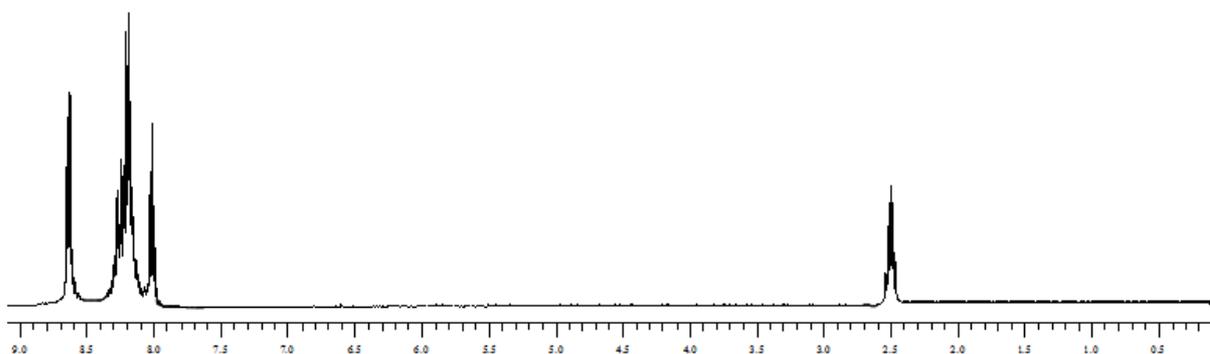
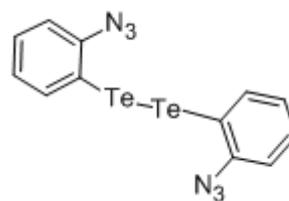
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2j** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



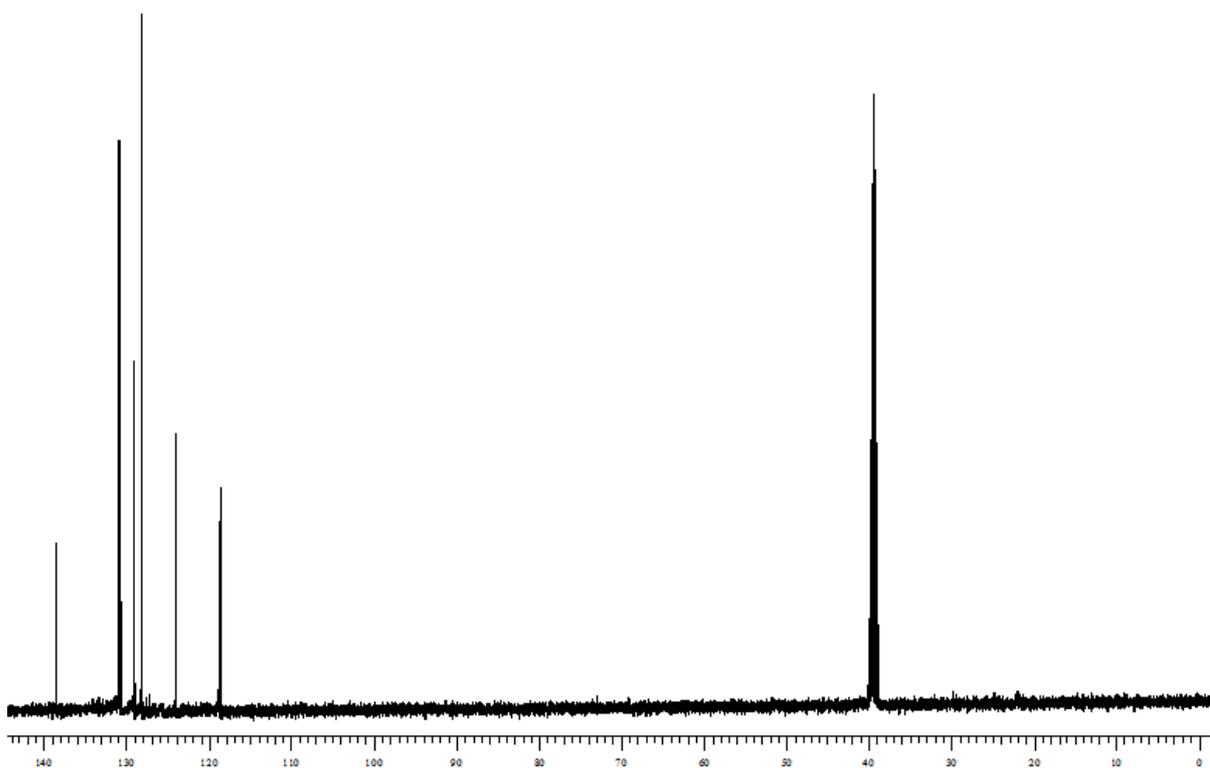
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2k** em  $\text{DMSO}^d$  a 400 MHz



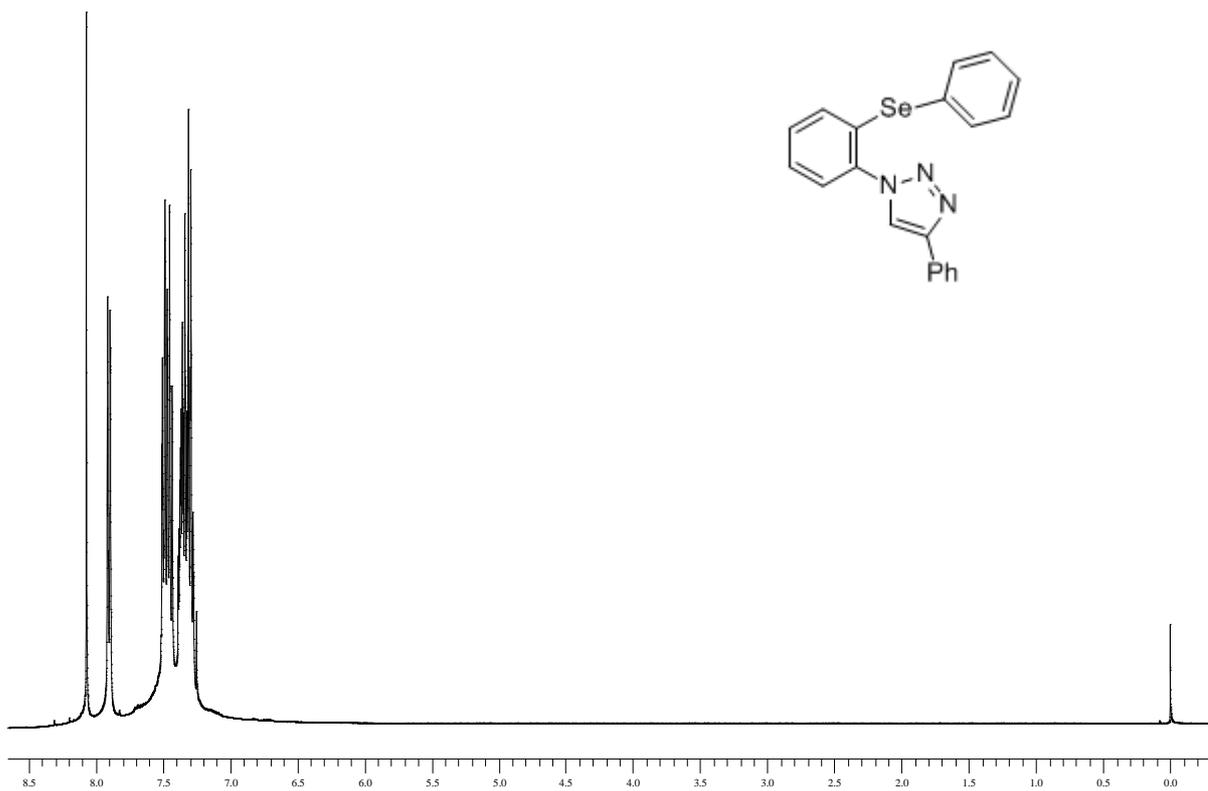
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2k** em  $\text{DMSO}^d$  a 100 MHz



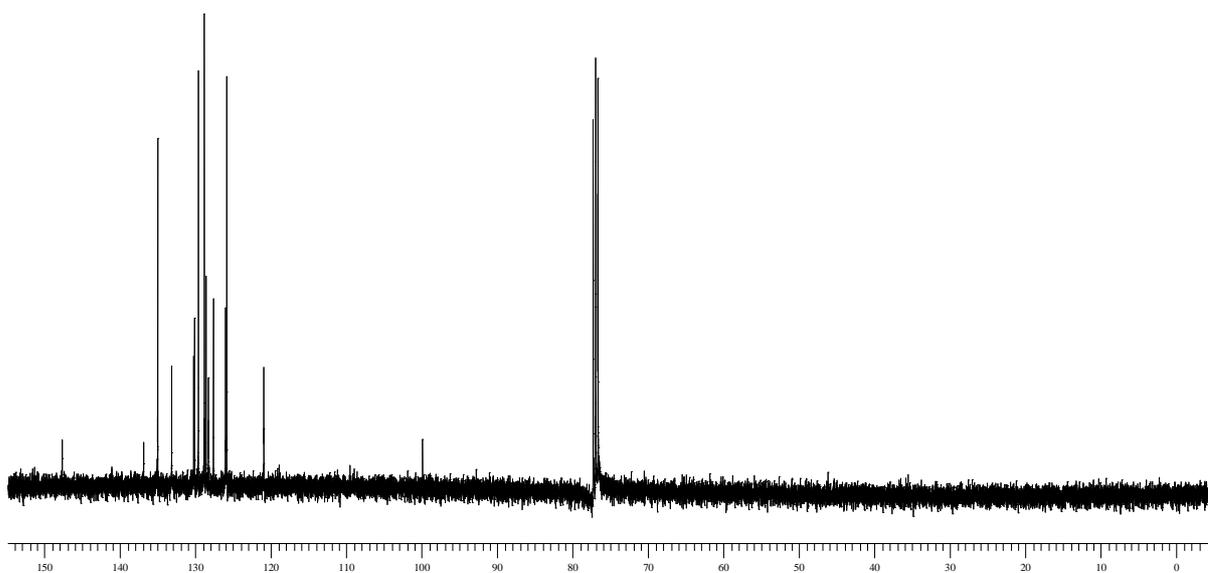
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2I** em  $\text{DMSO}^{\text{d}}$  a 400 MHz



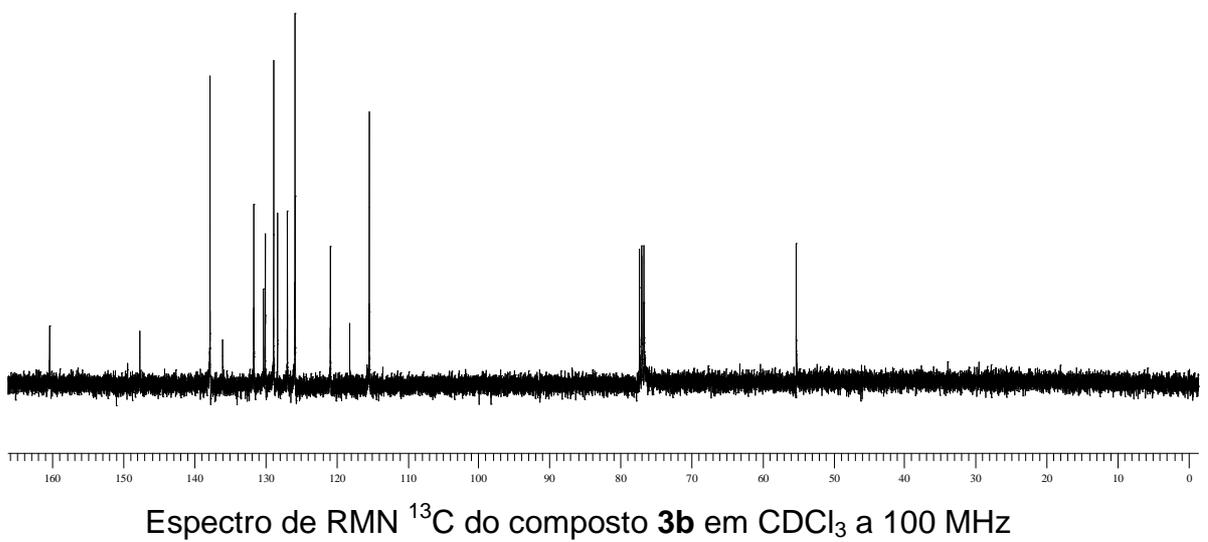
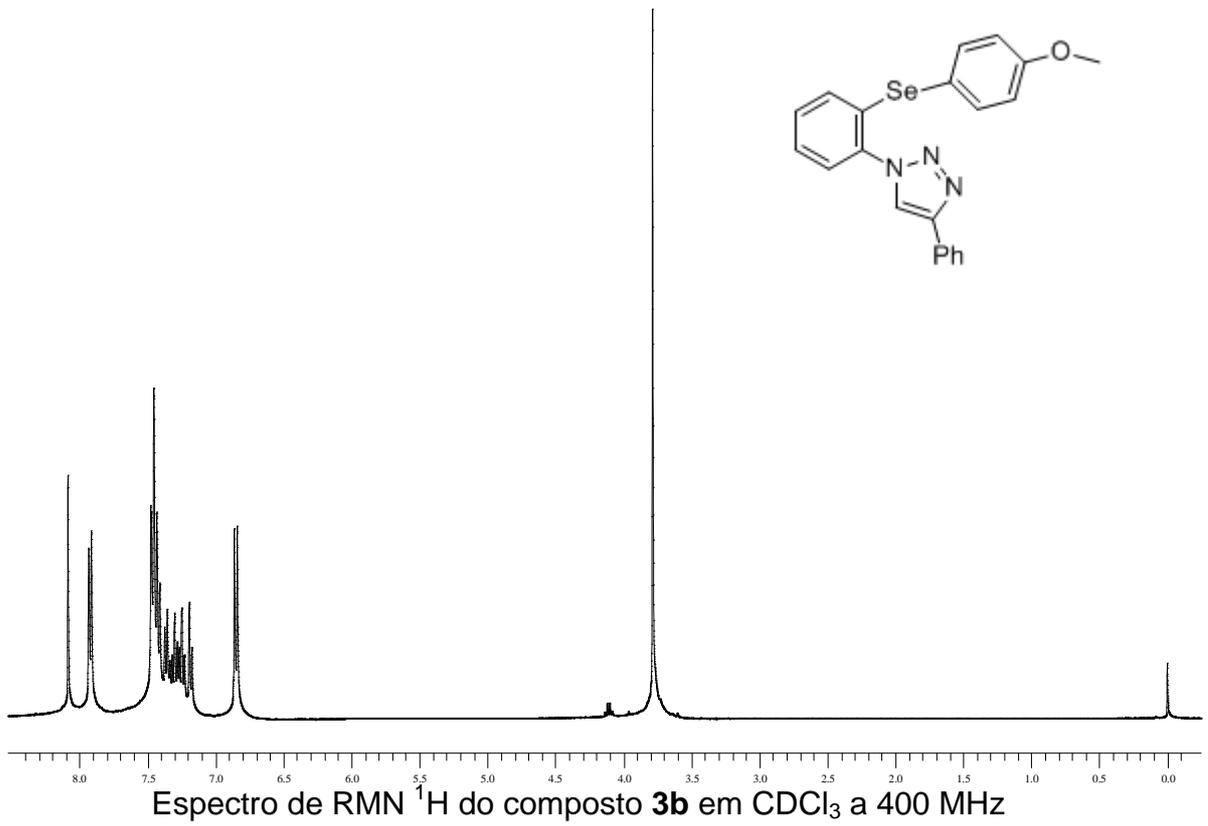
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2I** em  $\text{DMSO}^{\text{d}}$  a 100 MHz

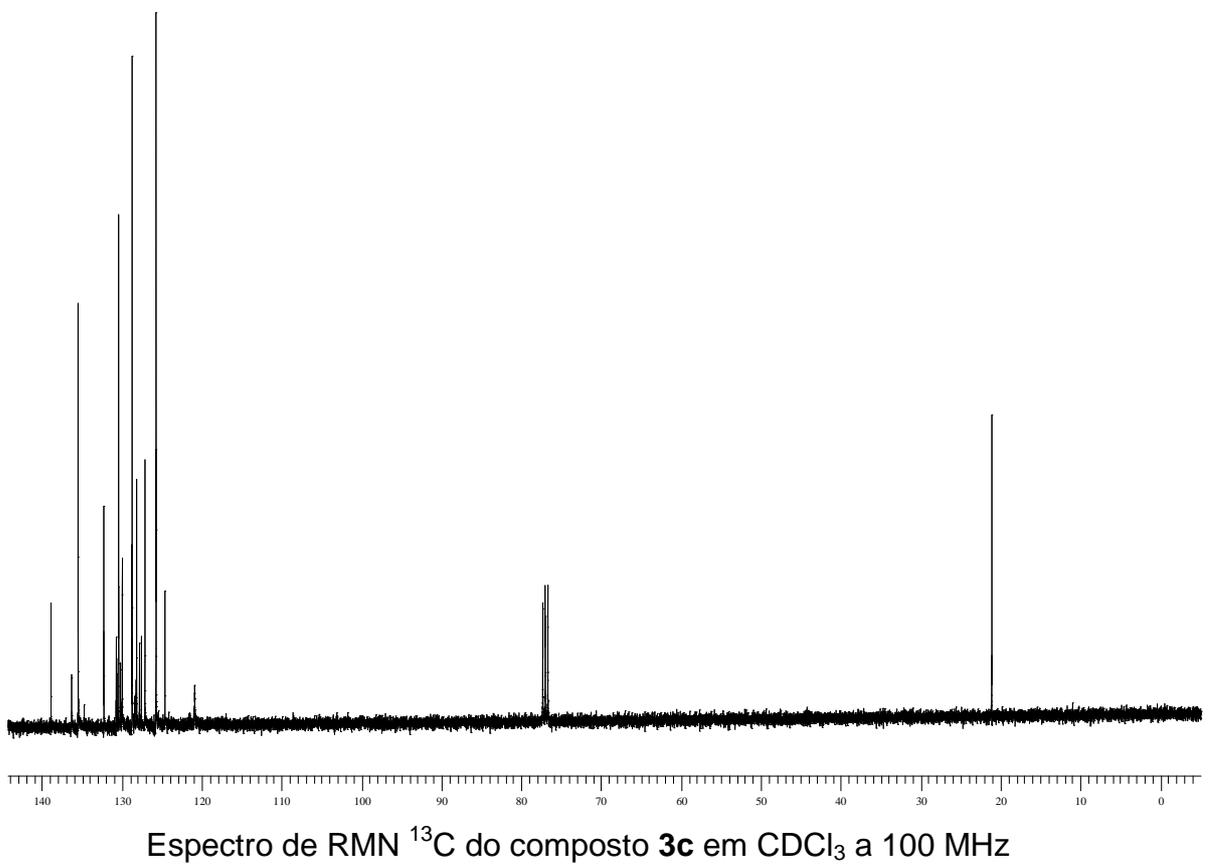
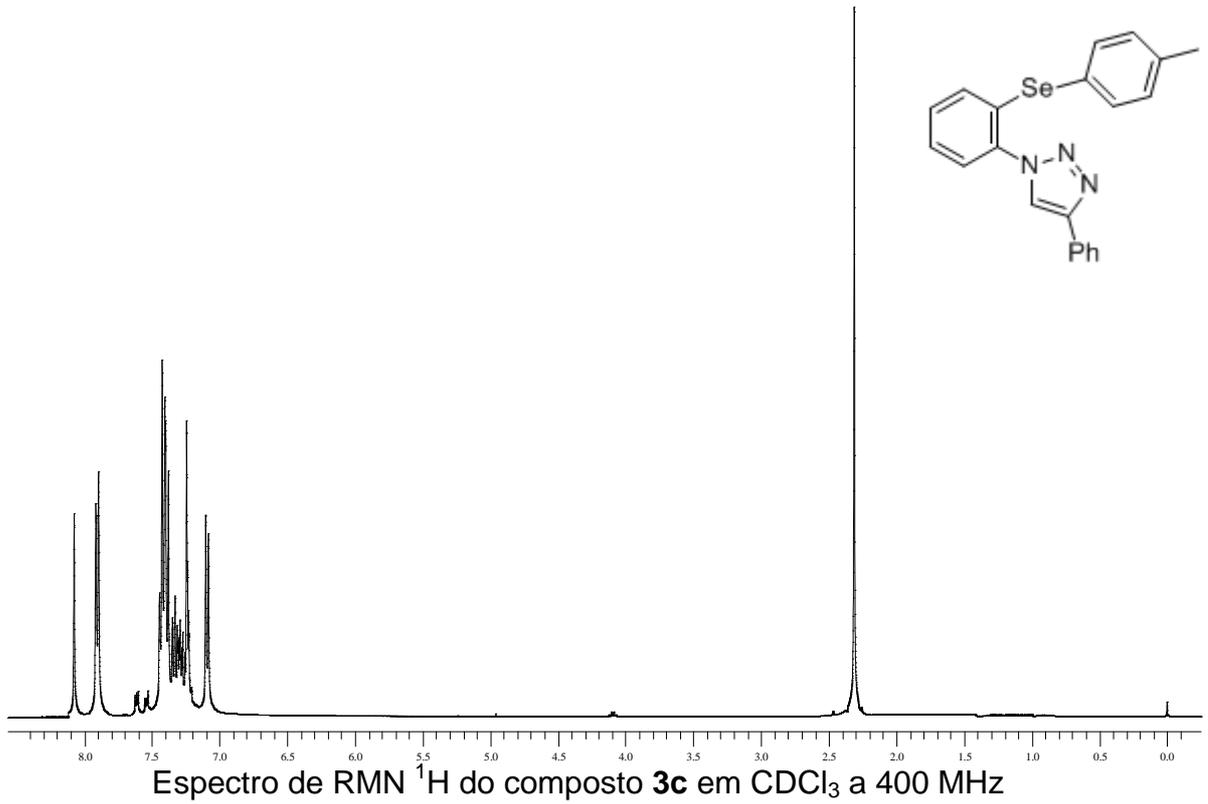


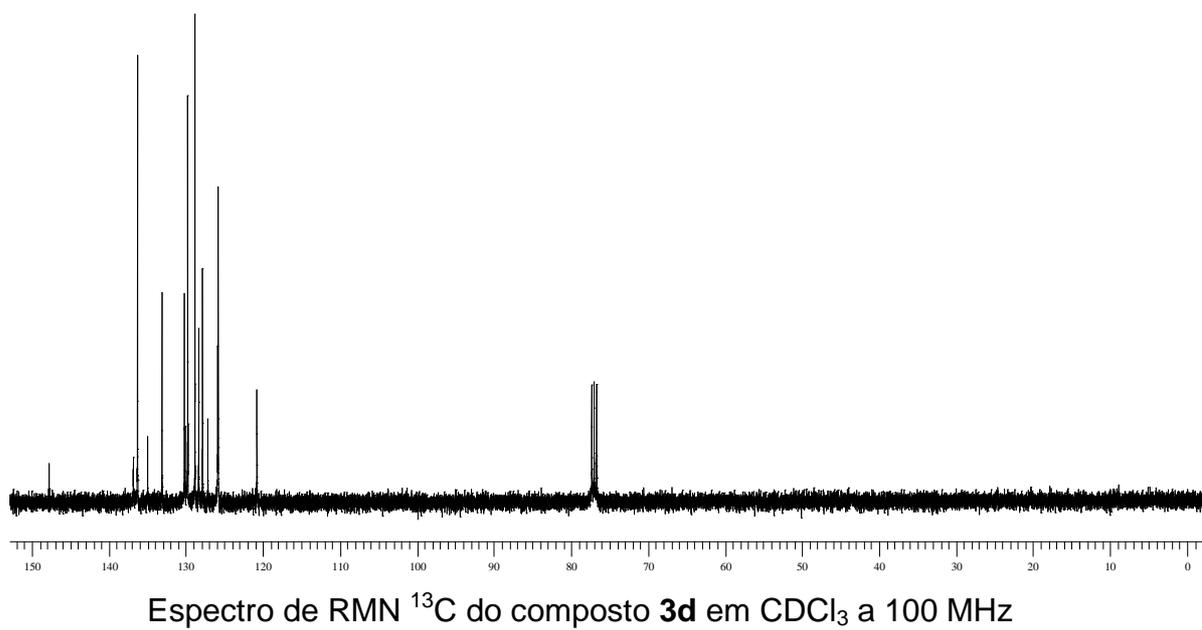
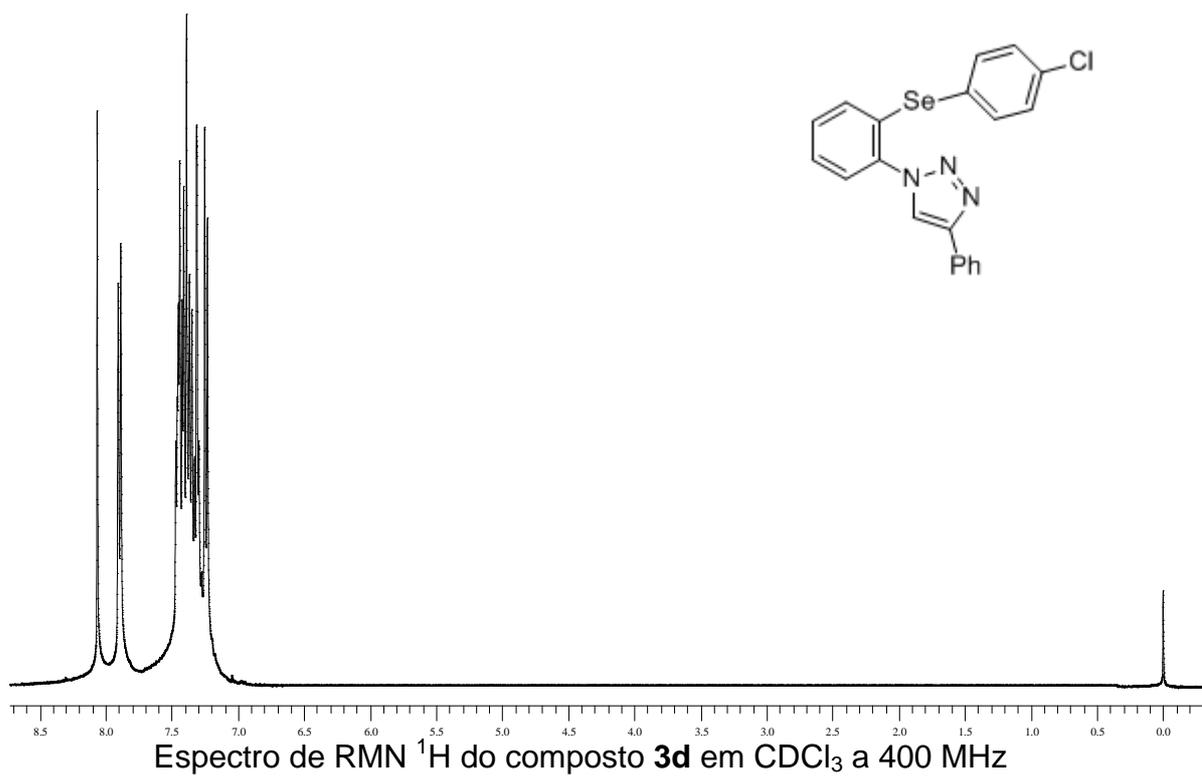
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

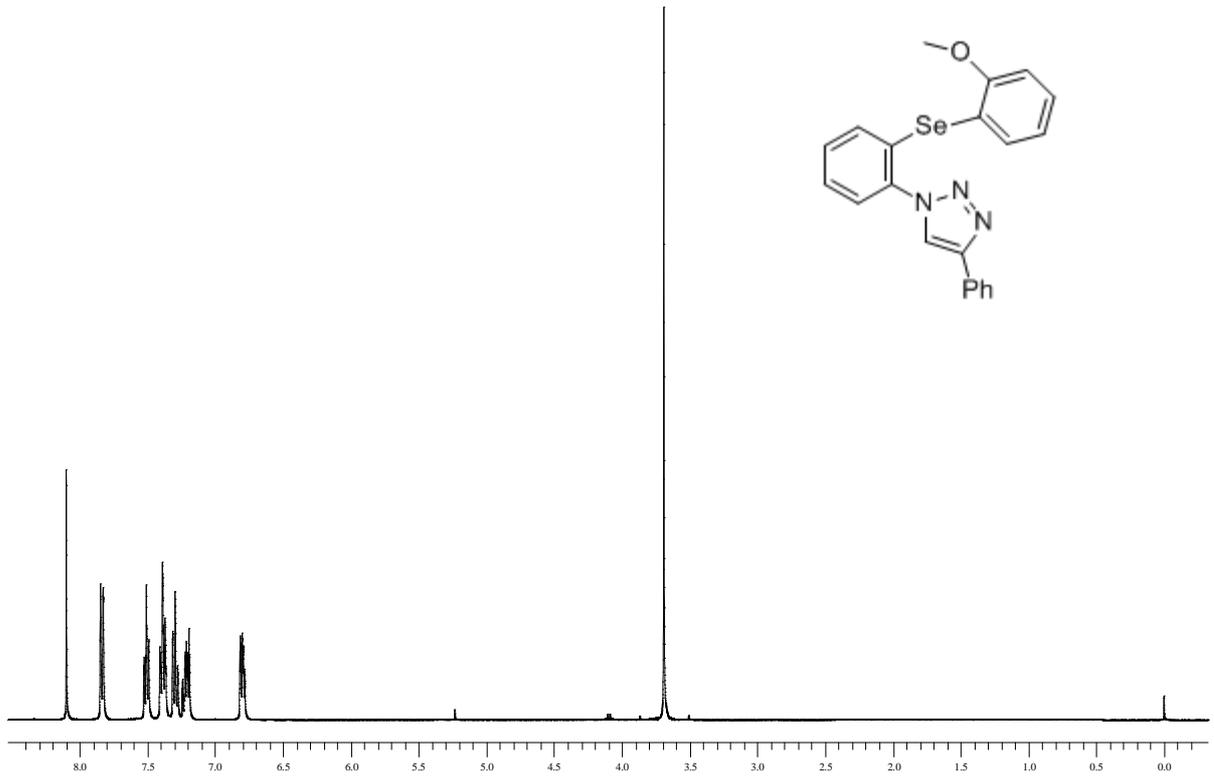


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

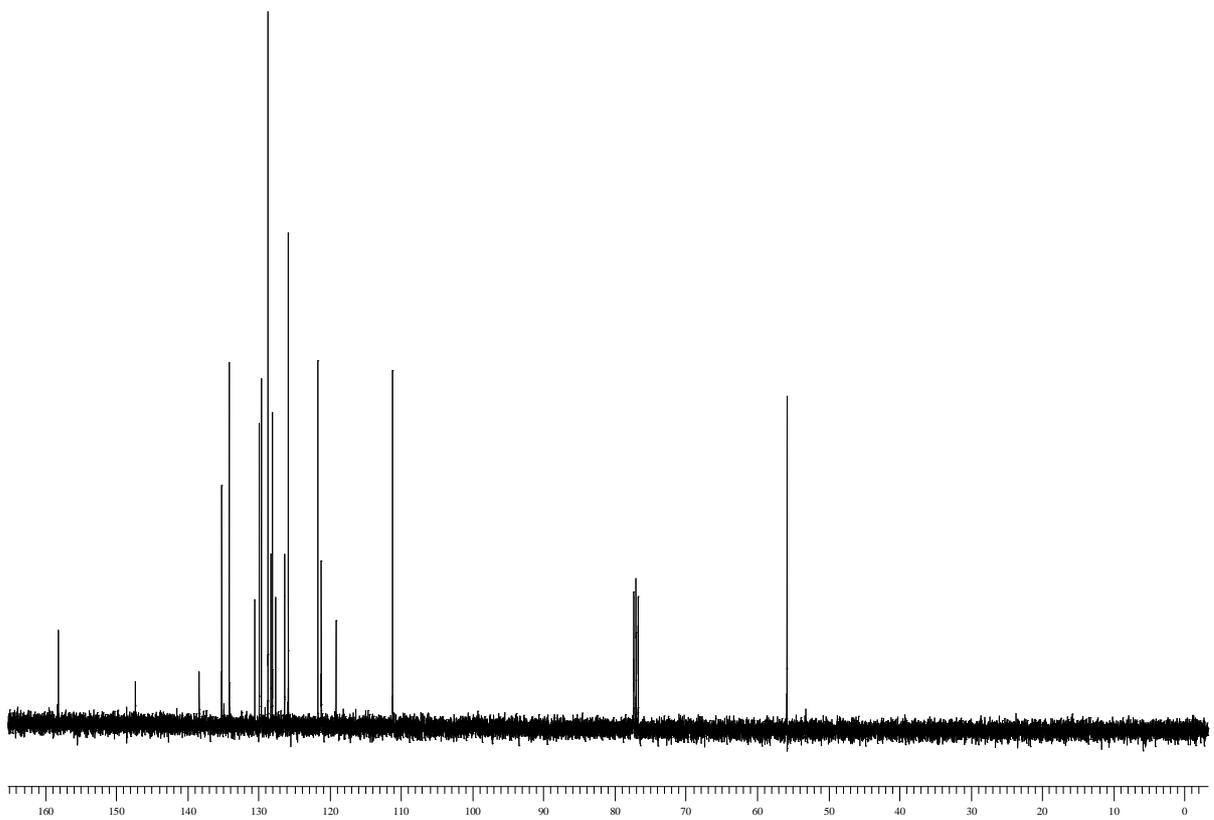




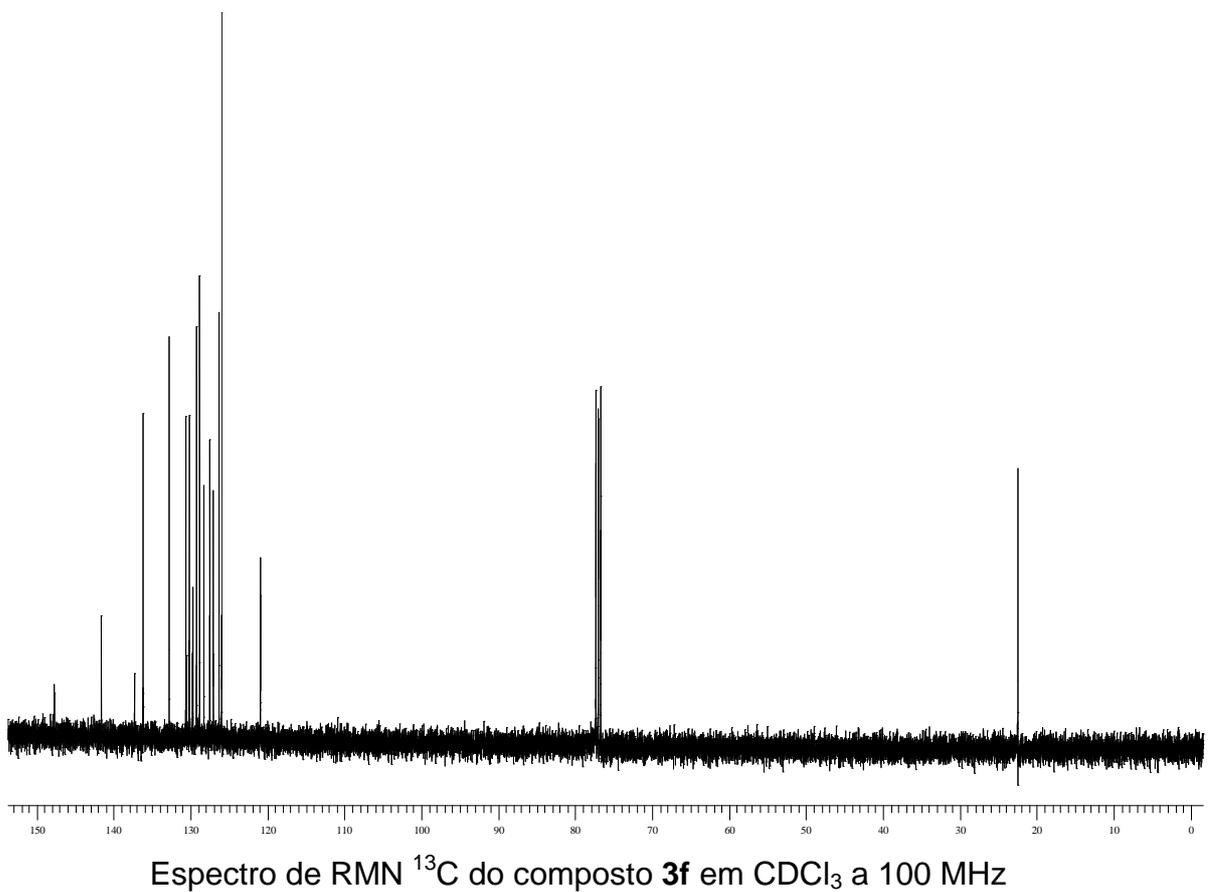
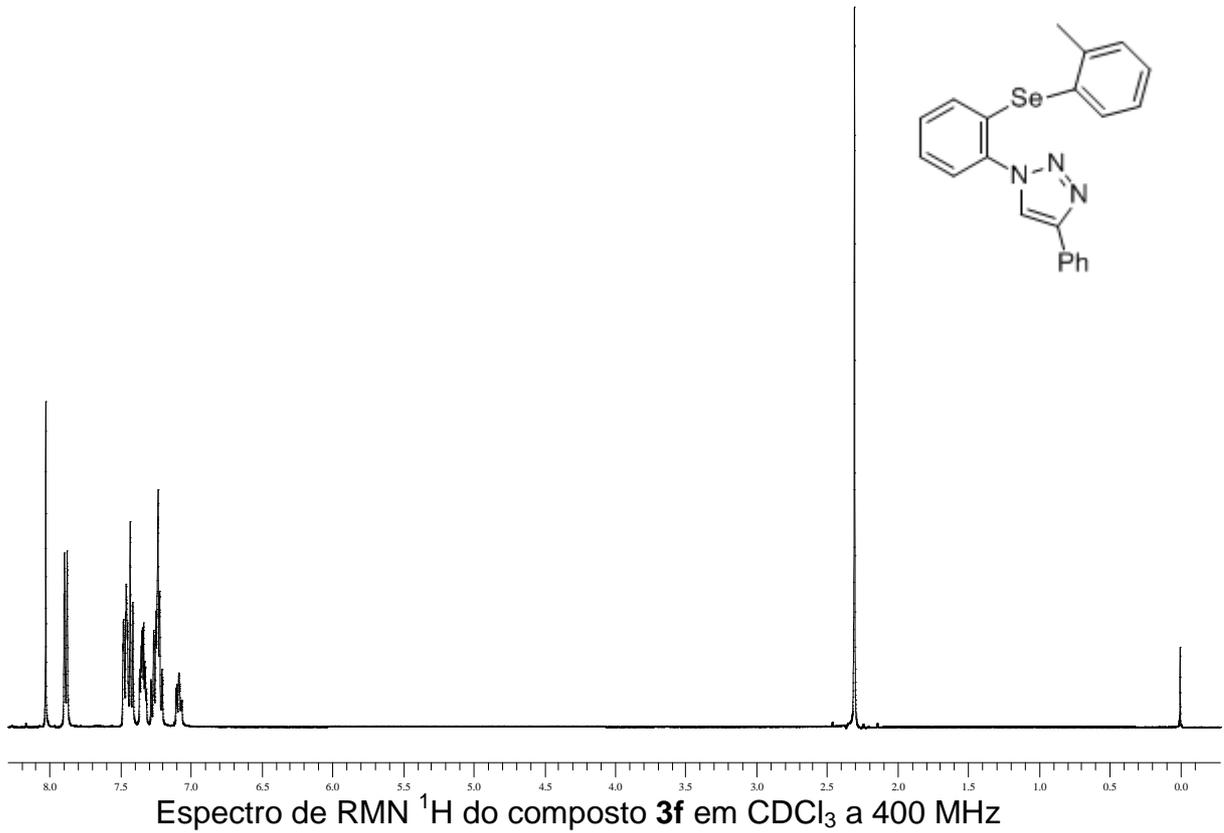


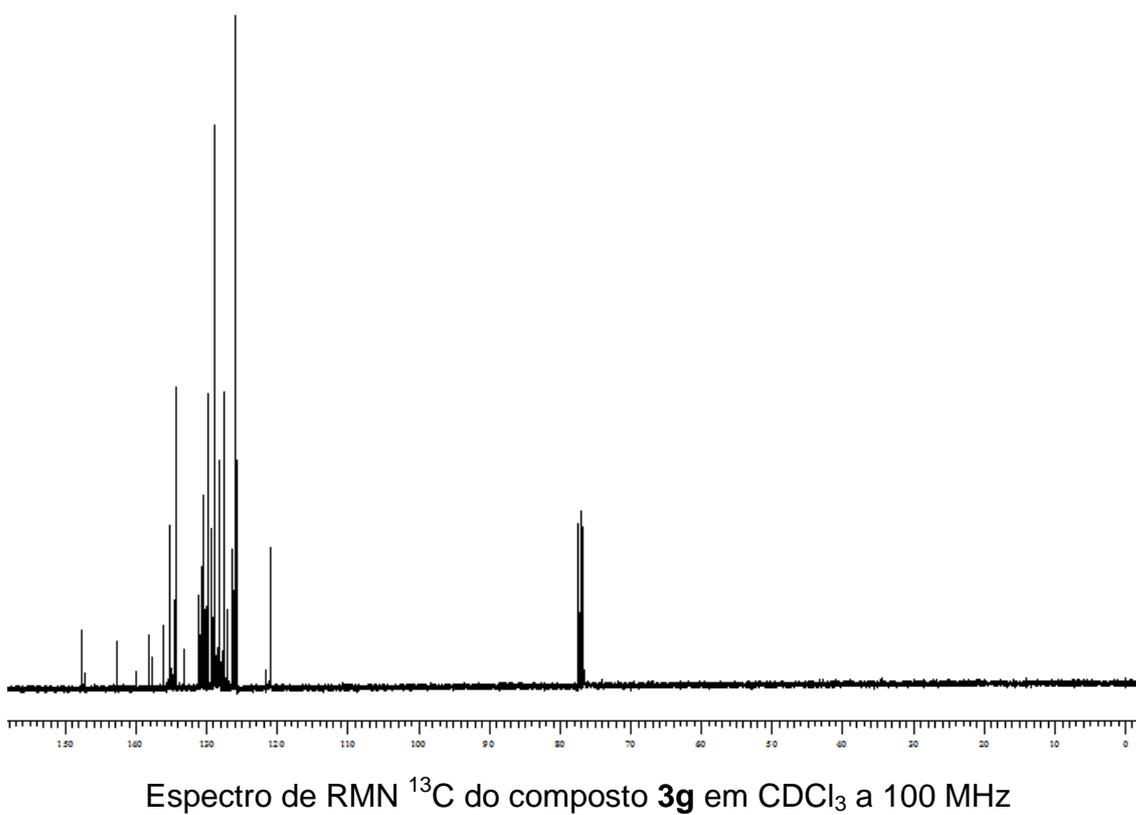
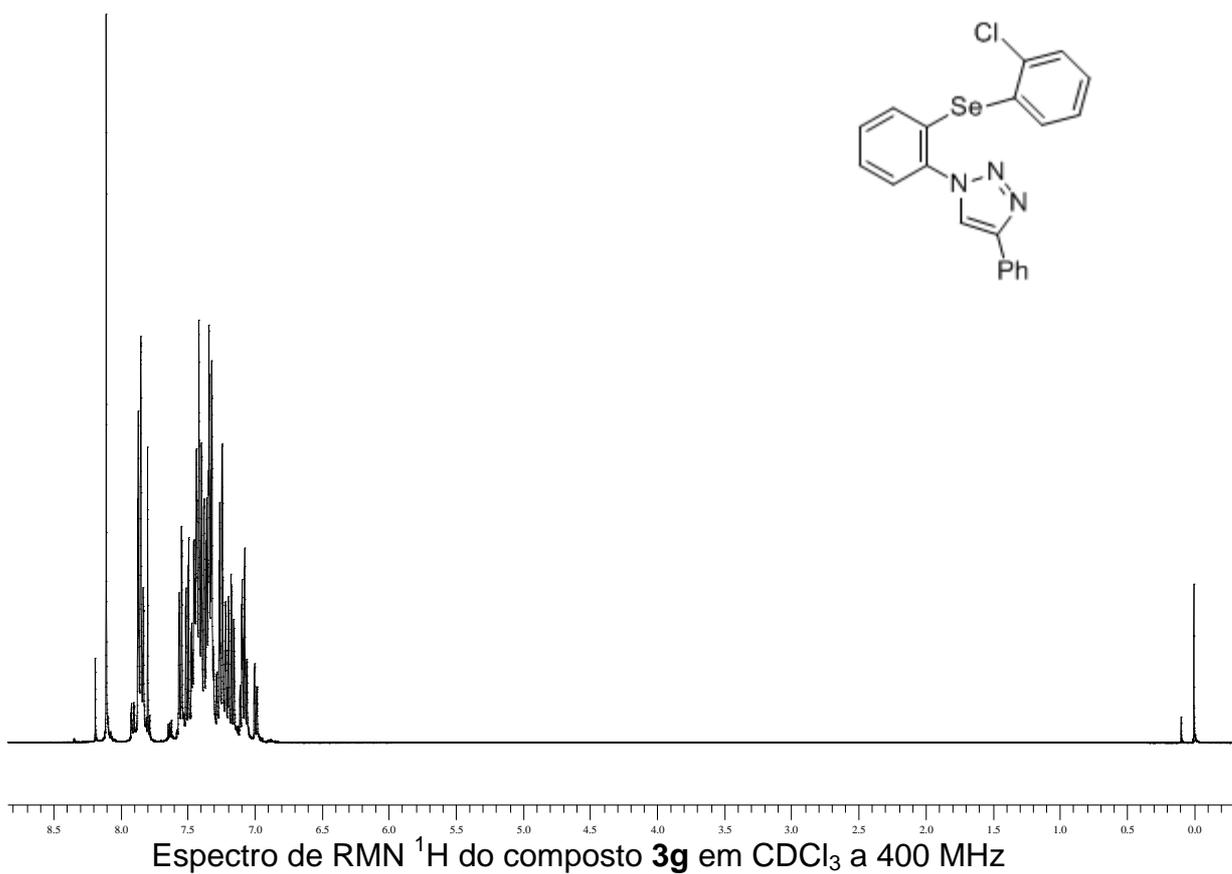


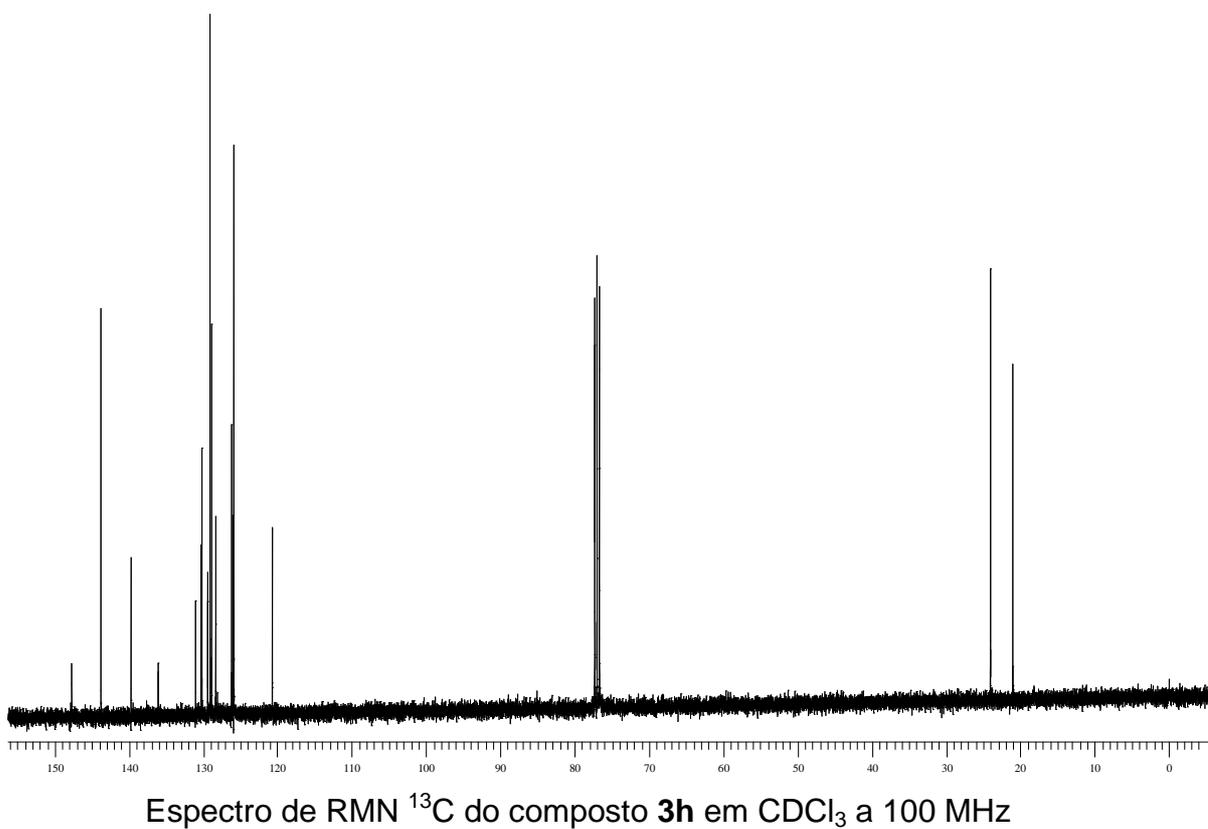
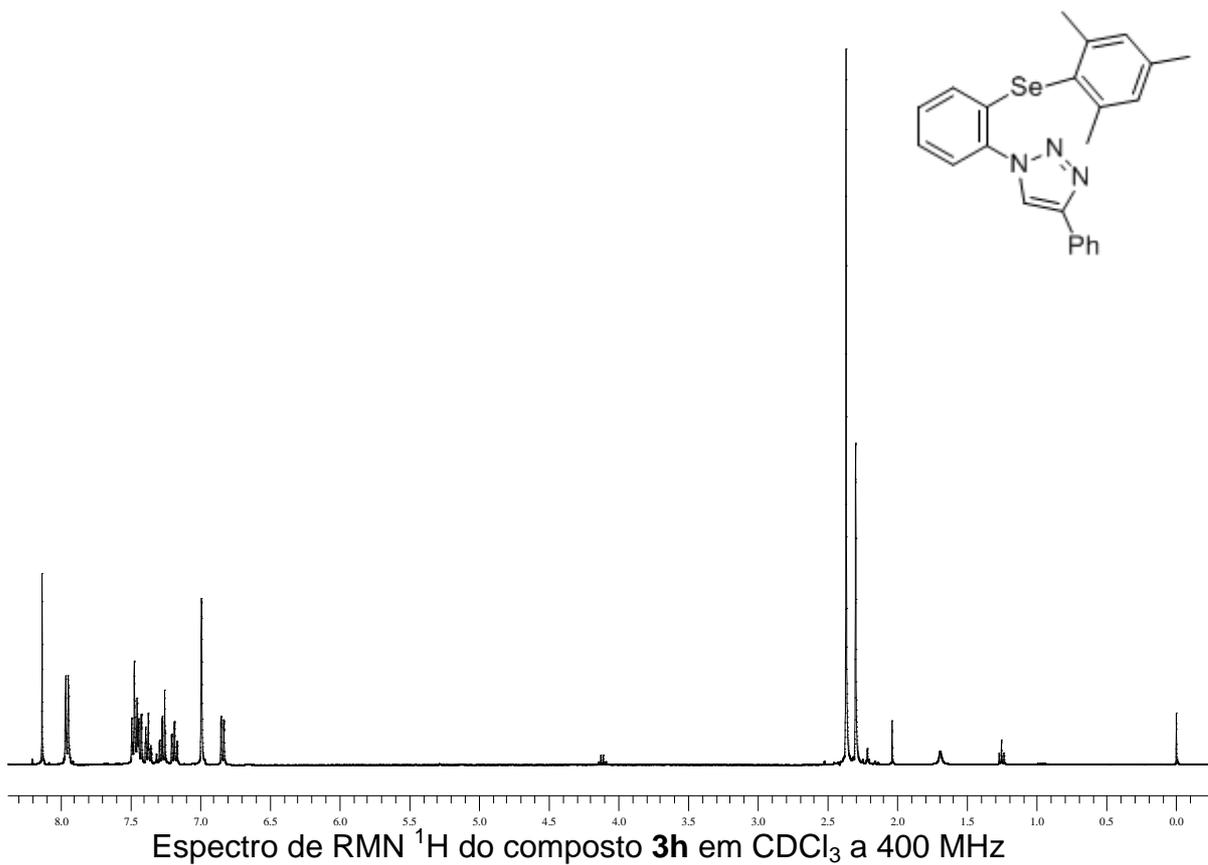
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

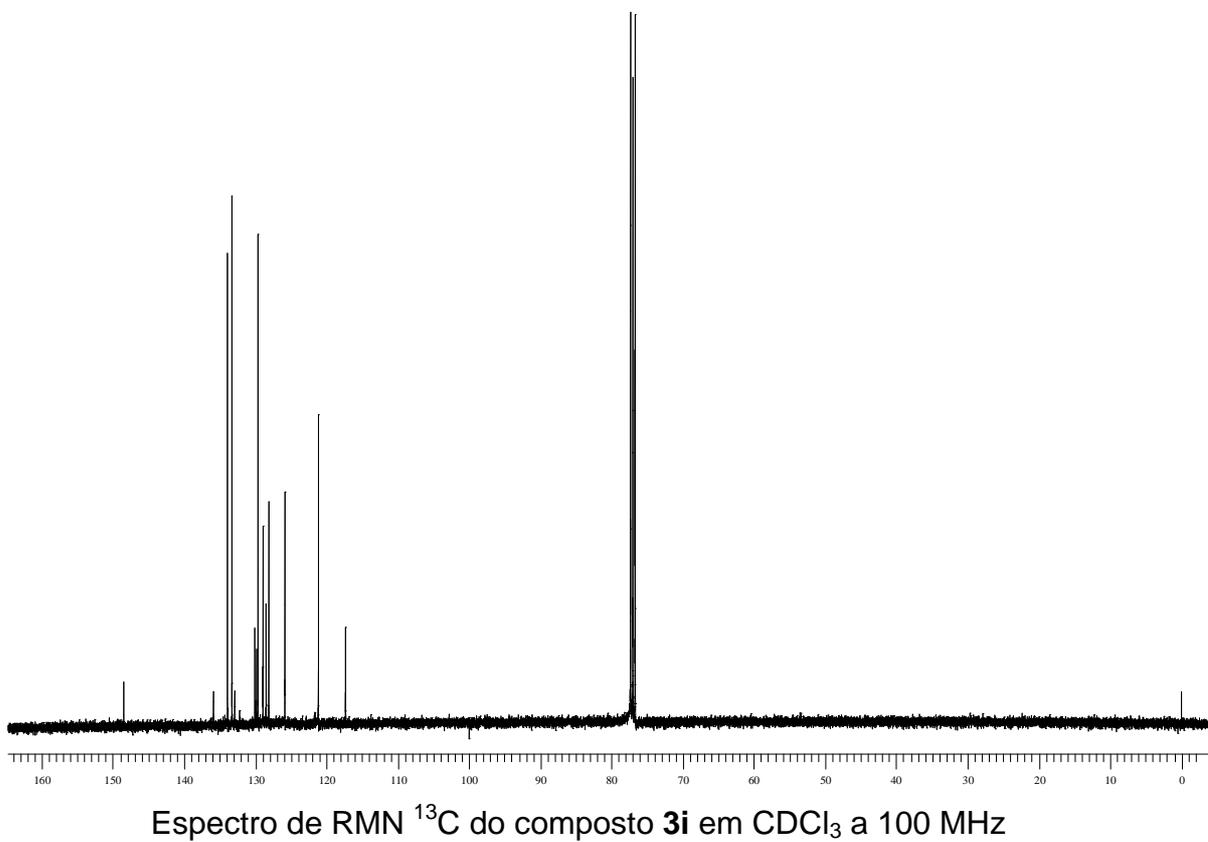
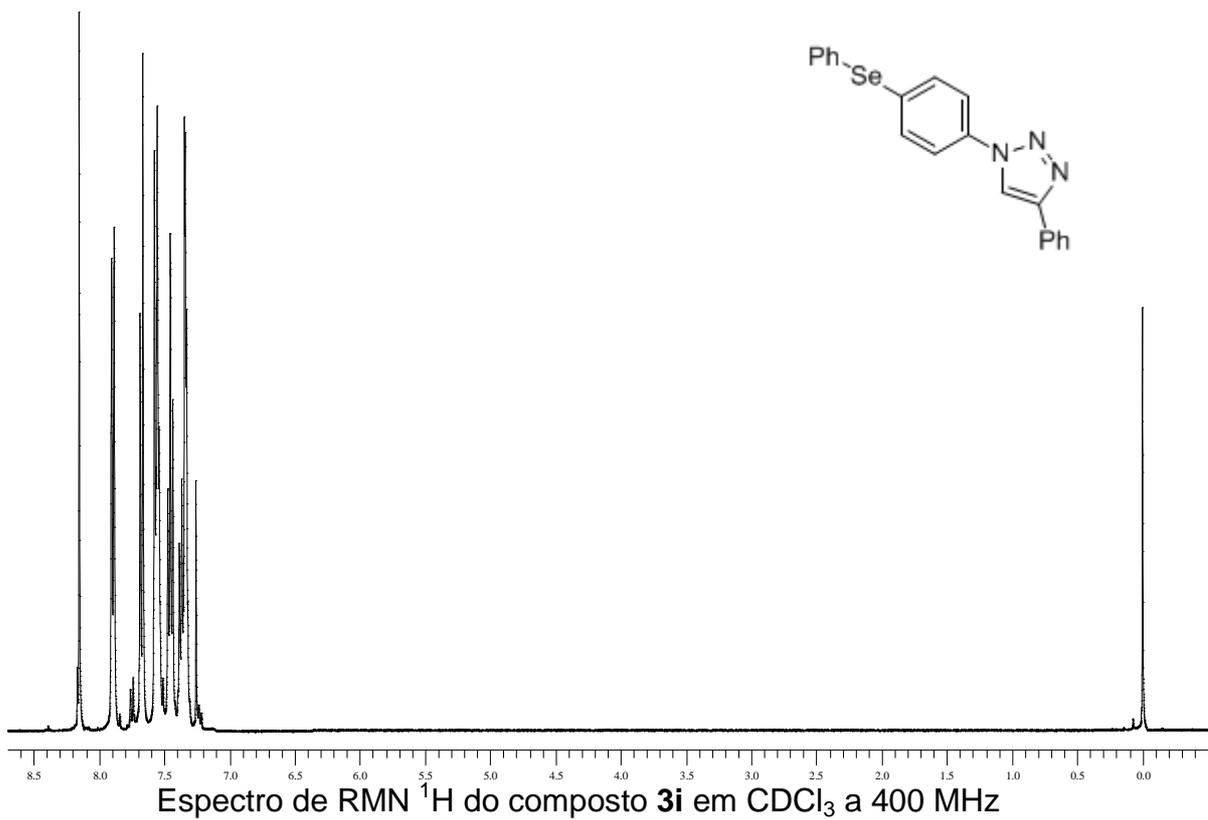


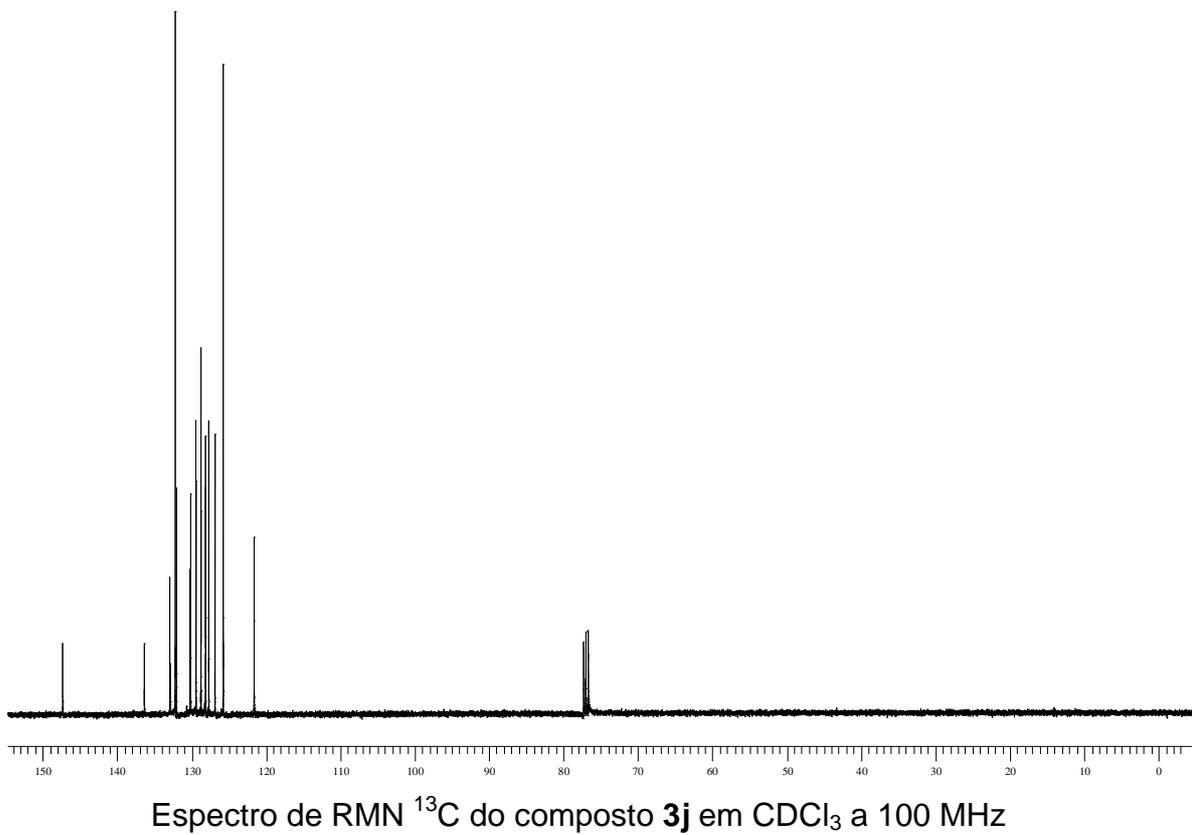
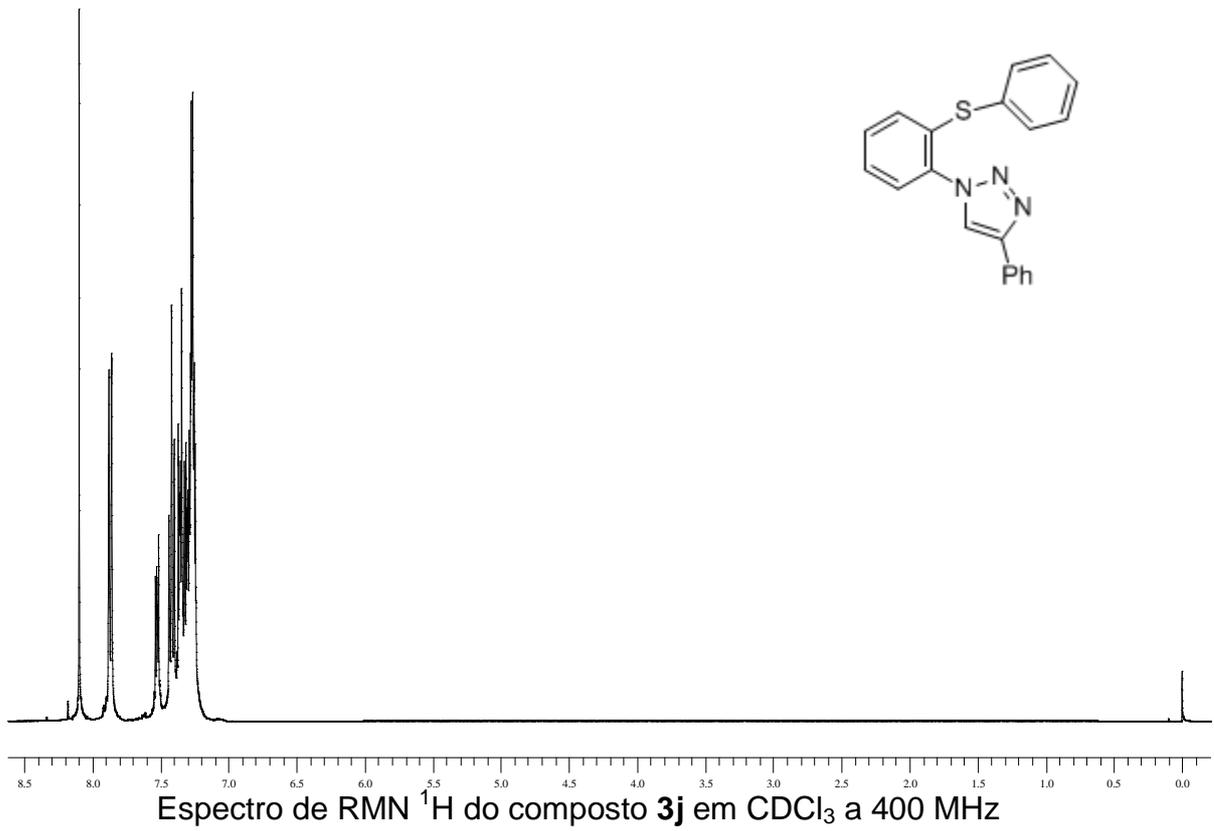
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

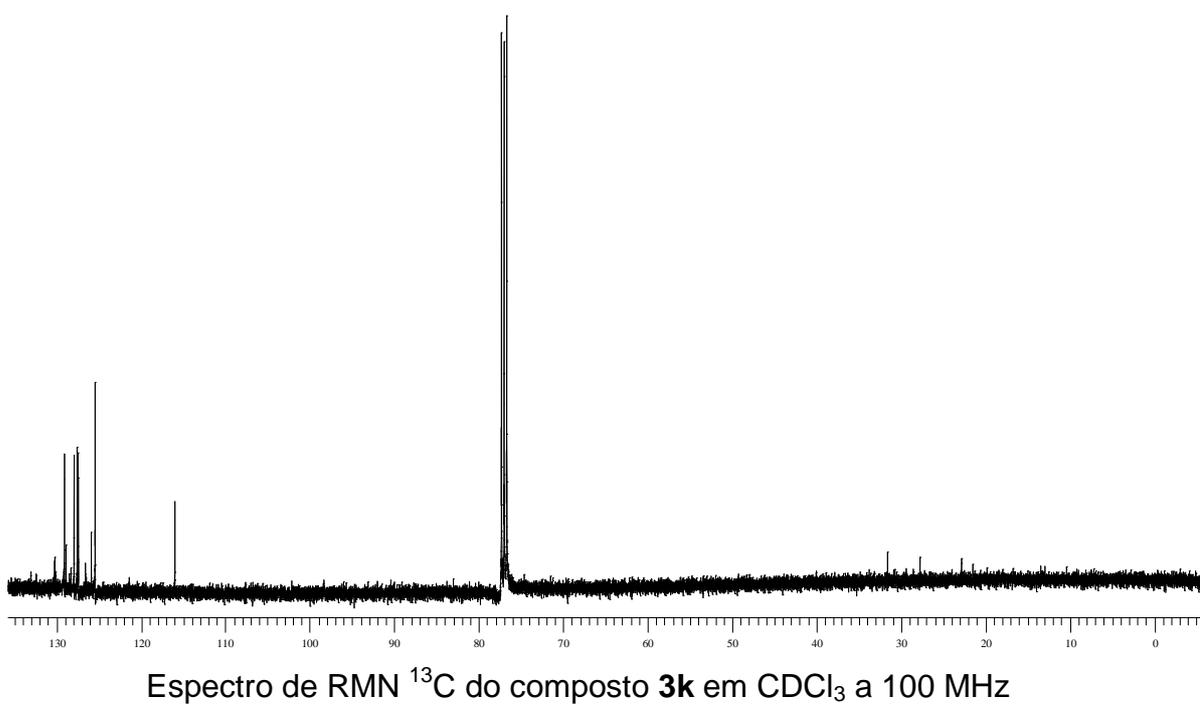
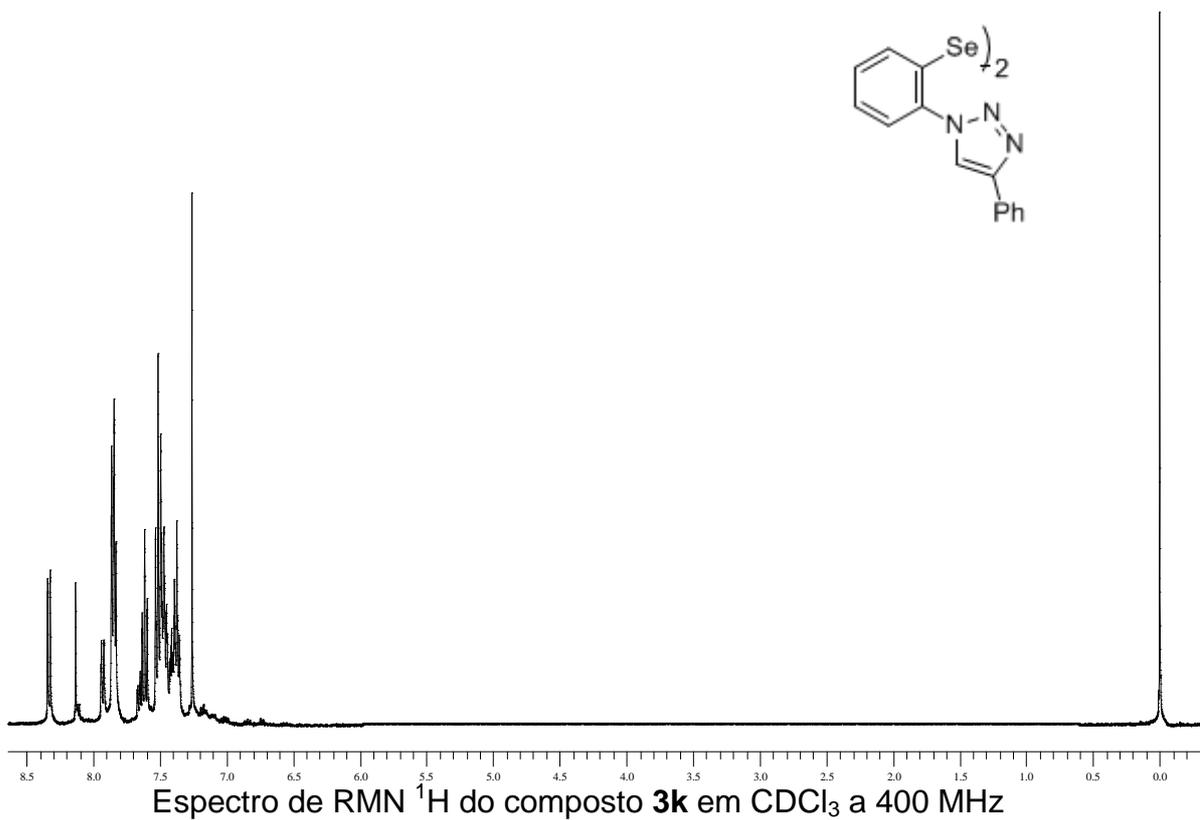


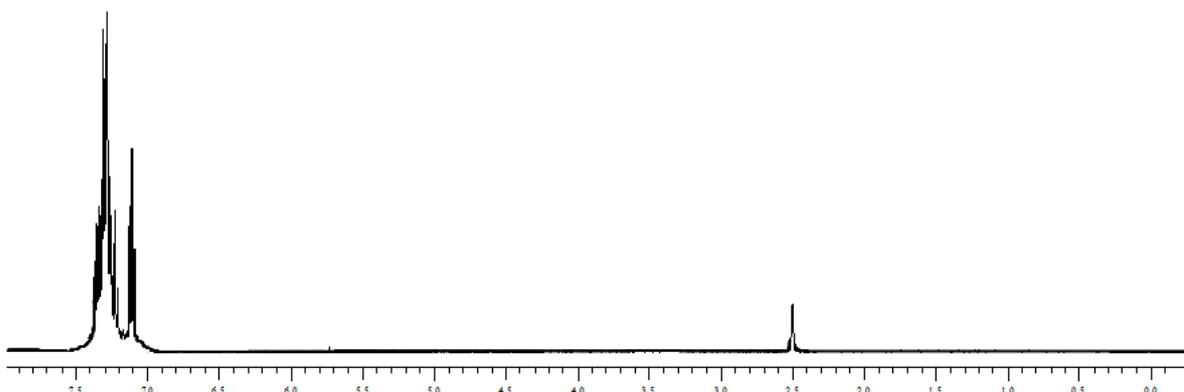
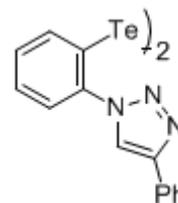




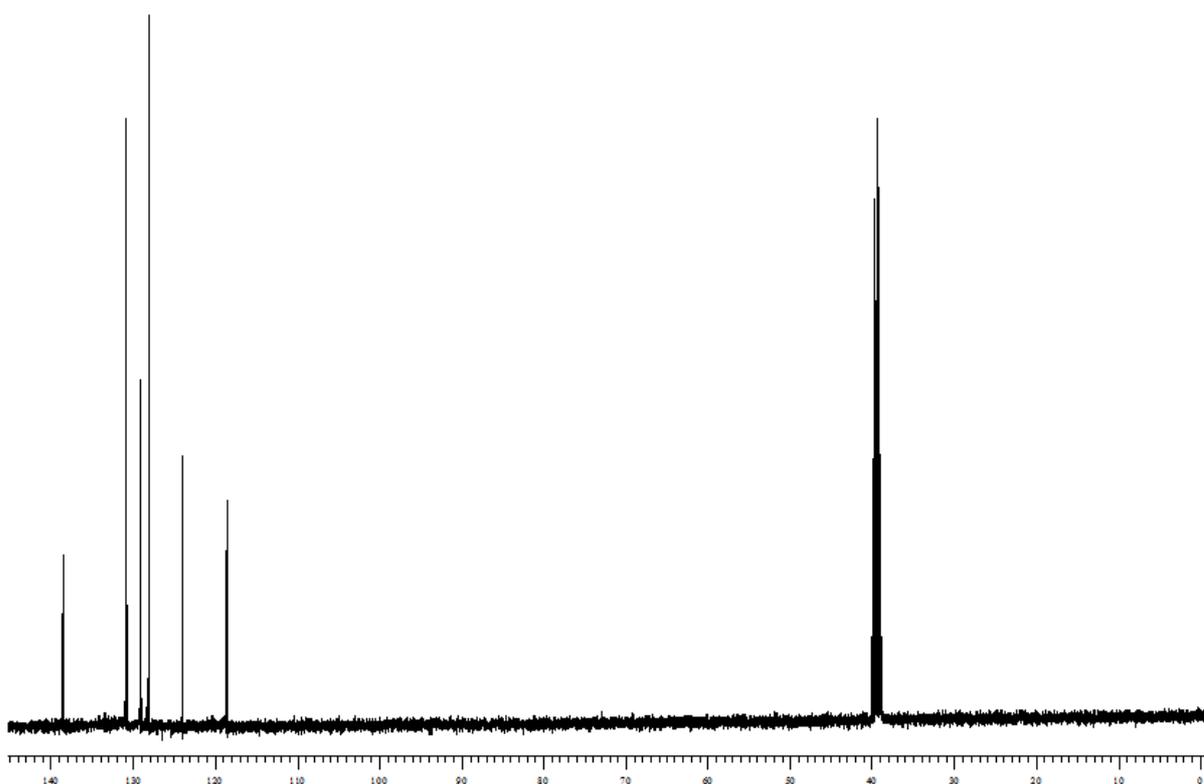




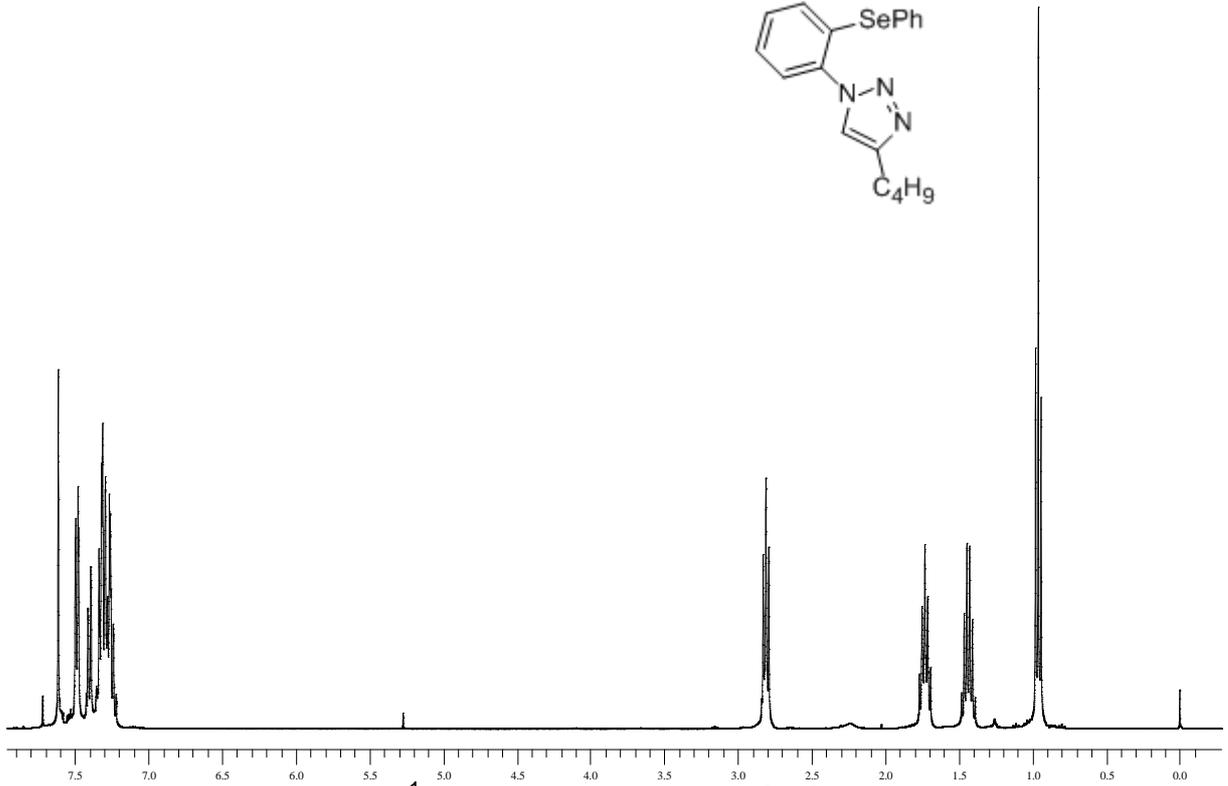
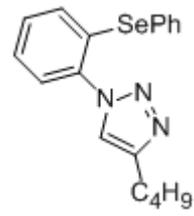




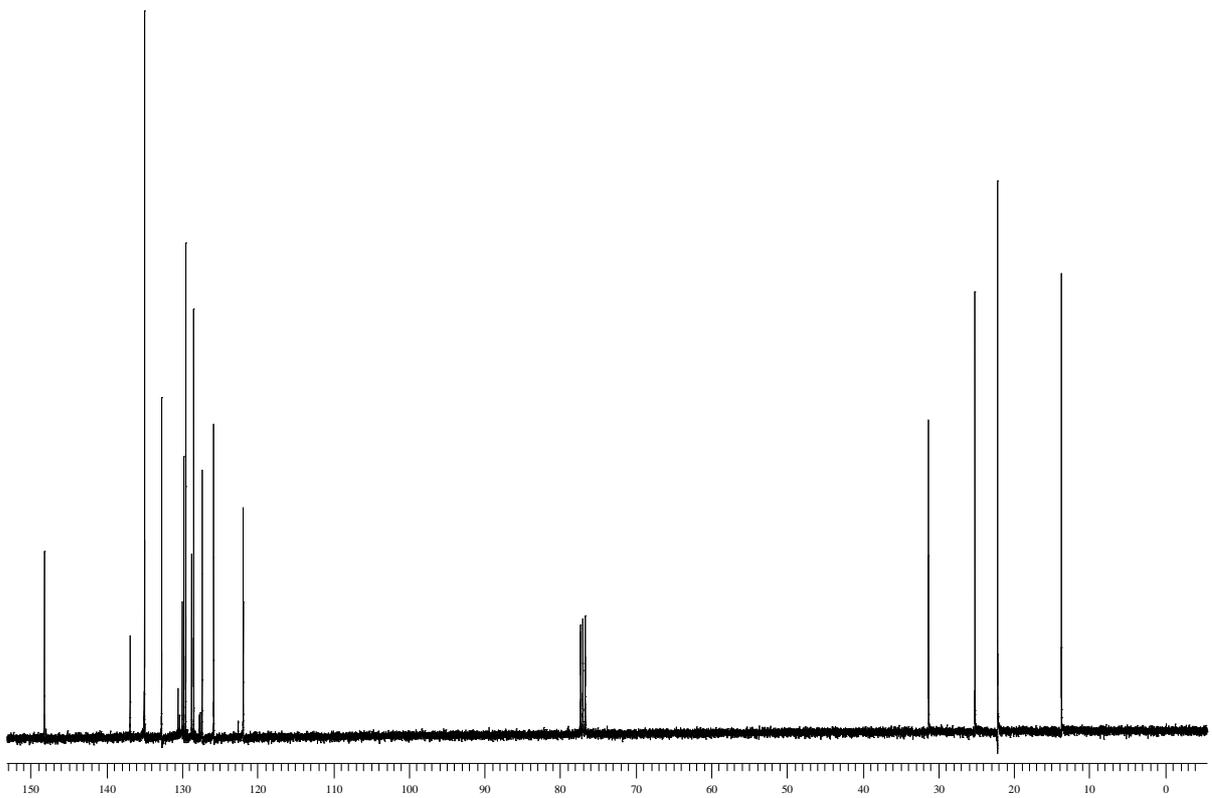
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3I** em  $\text{DMSO}^{\text{d}}$  a 400 MHz



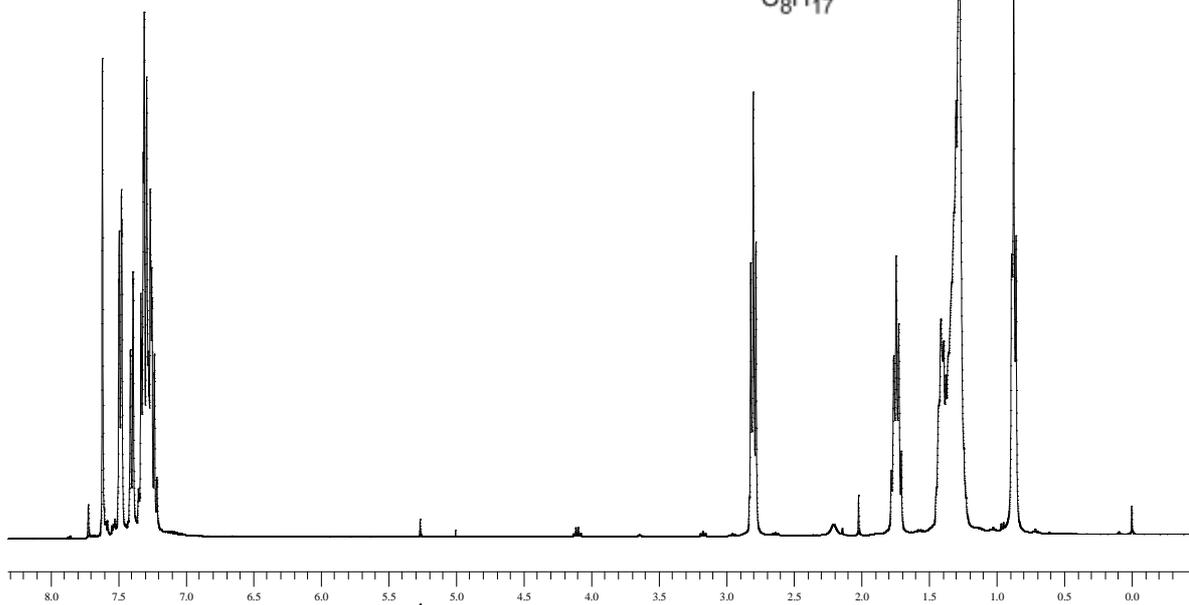
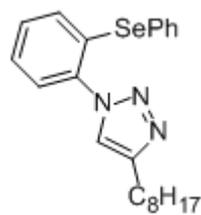
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3I** em  $\text{DMSO}^{\text{d}}$  a 100 MHz



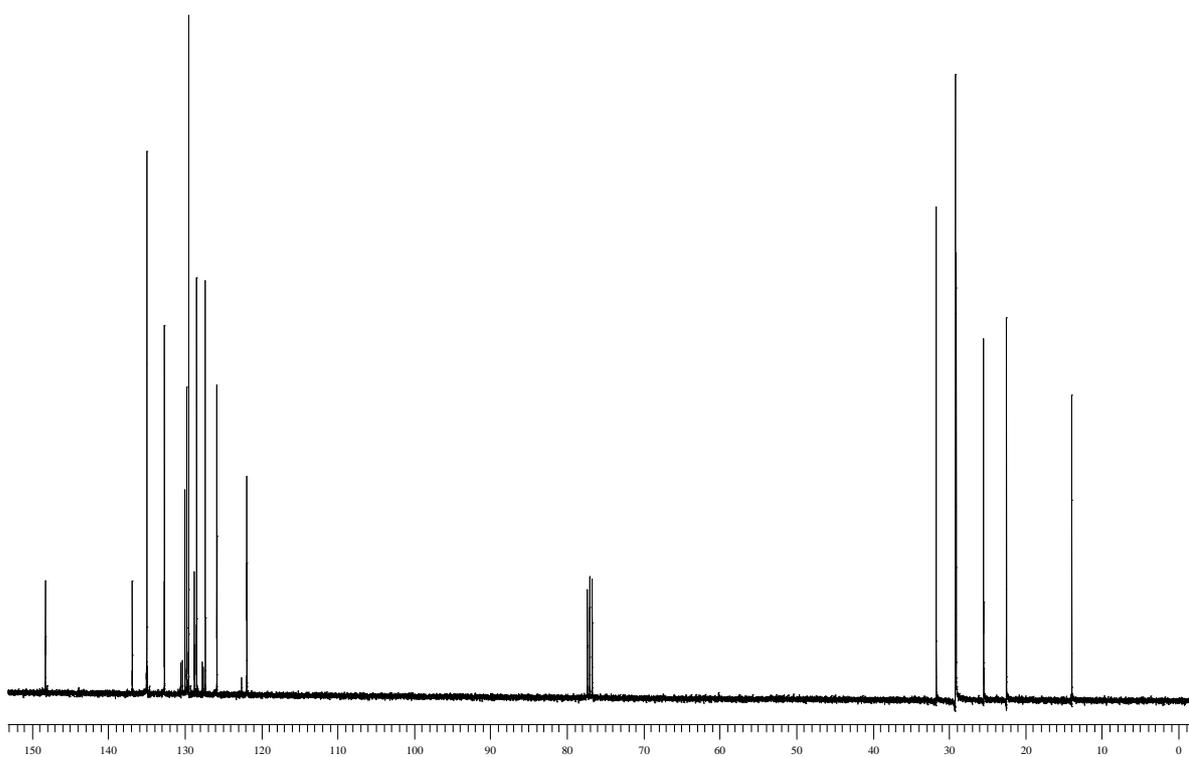
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3m** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



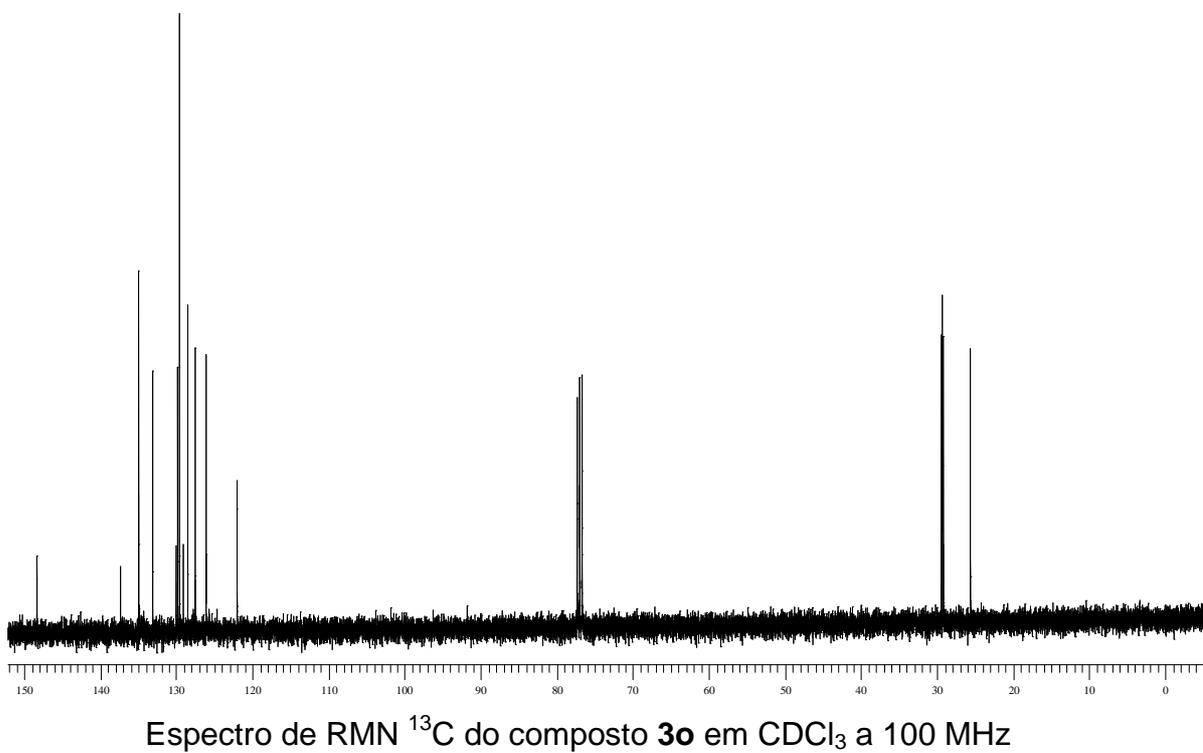
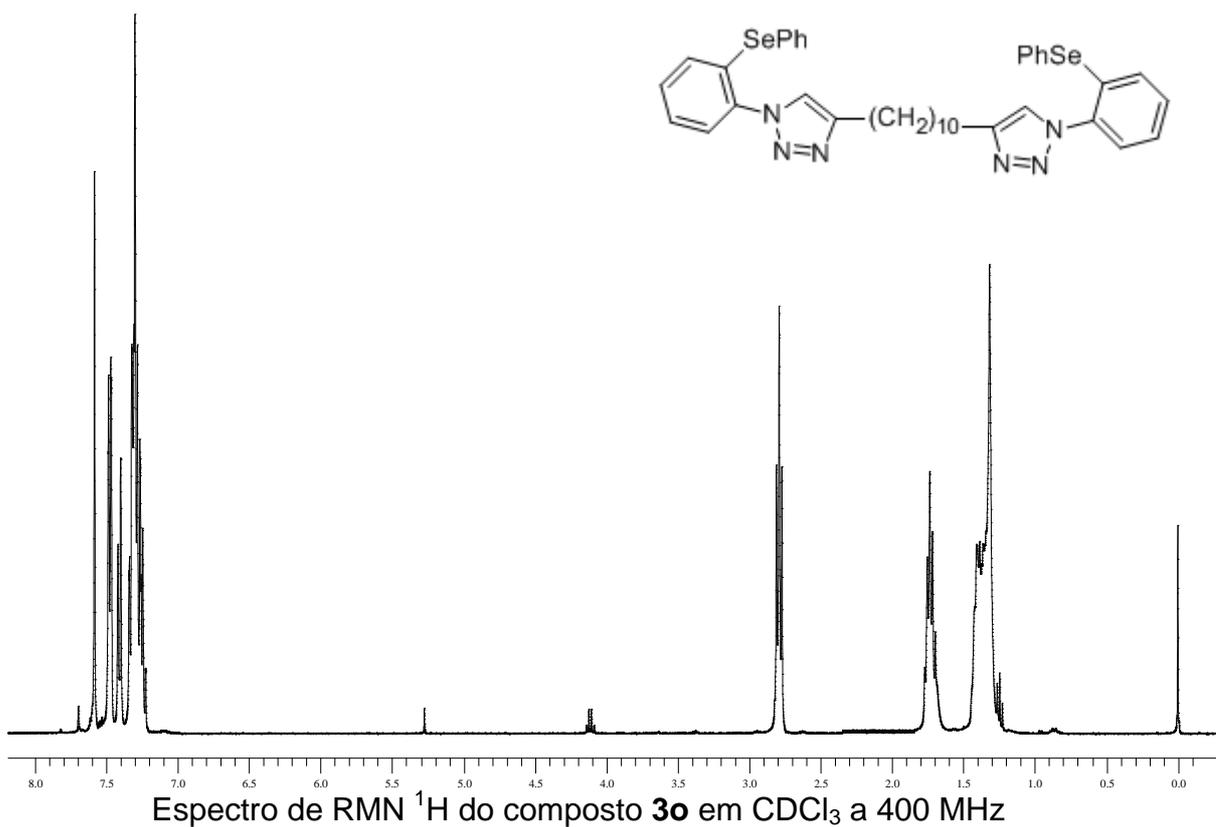
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3m** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

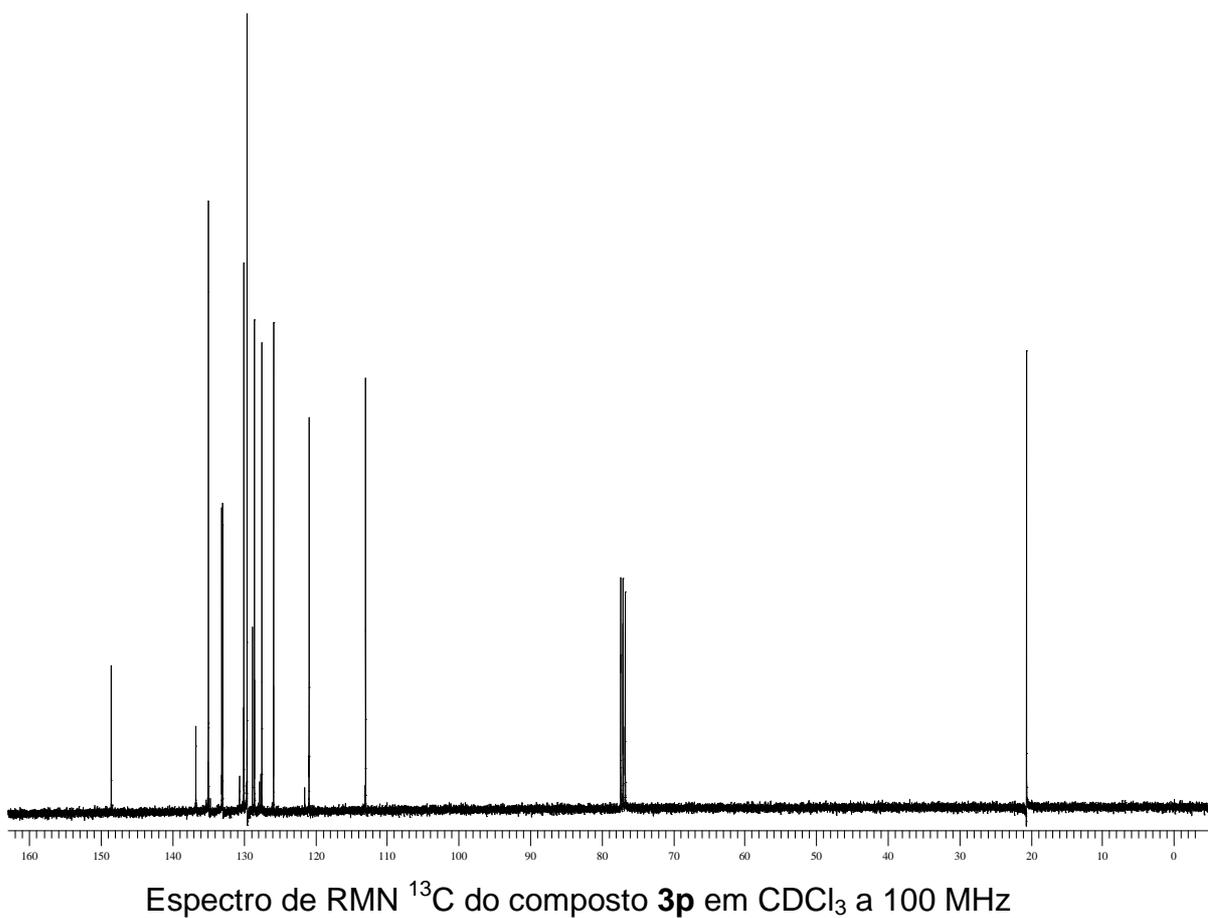
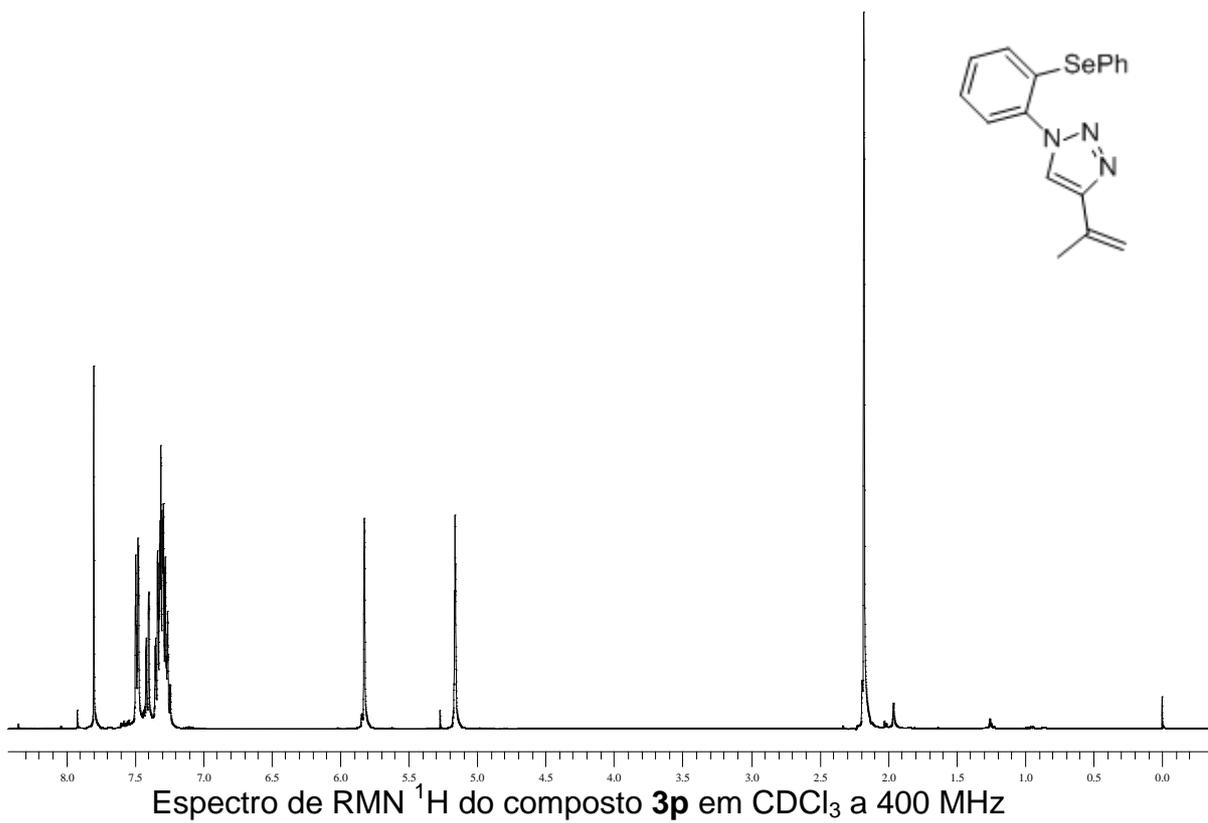


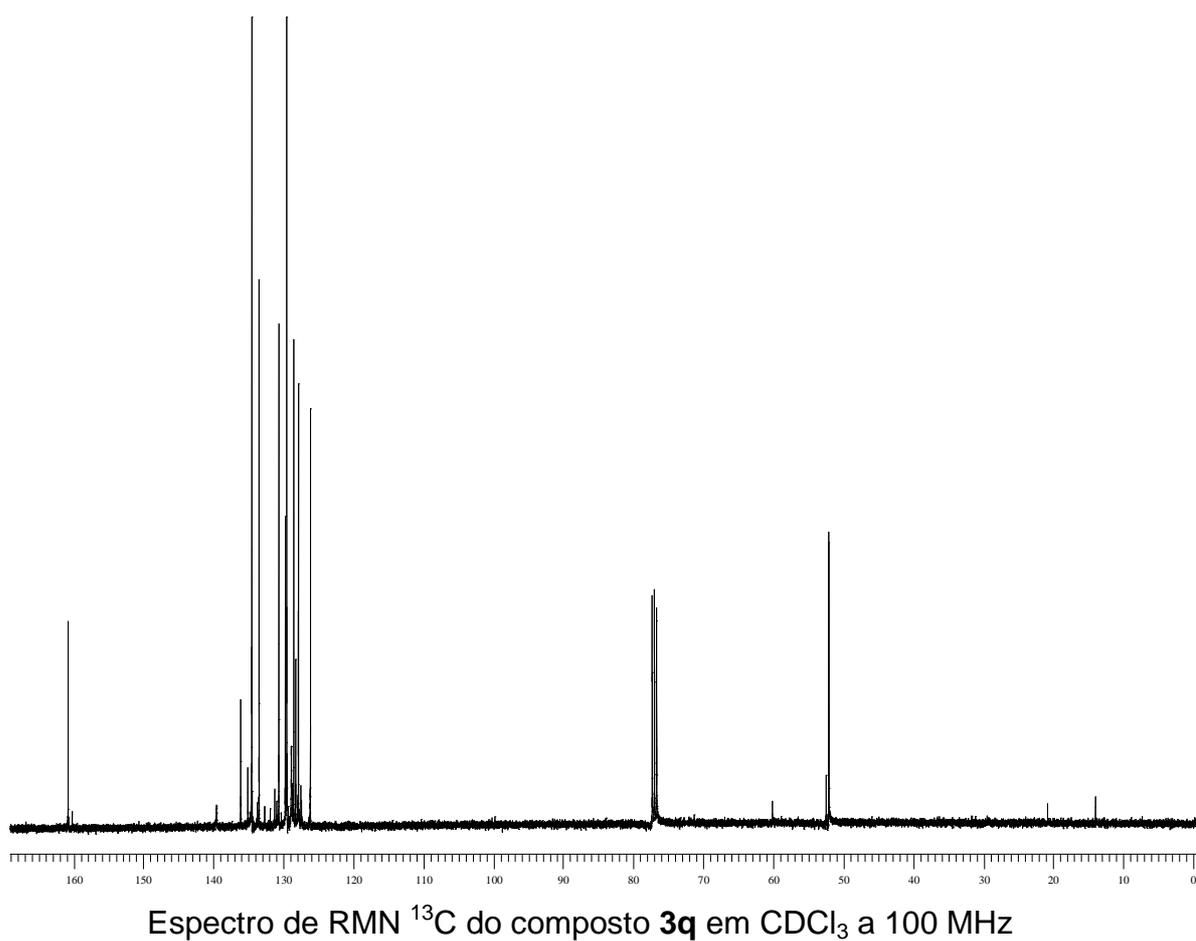
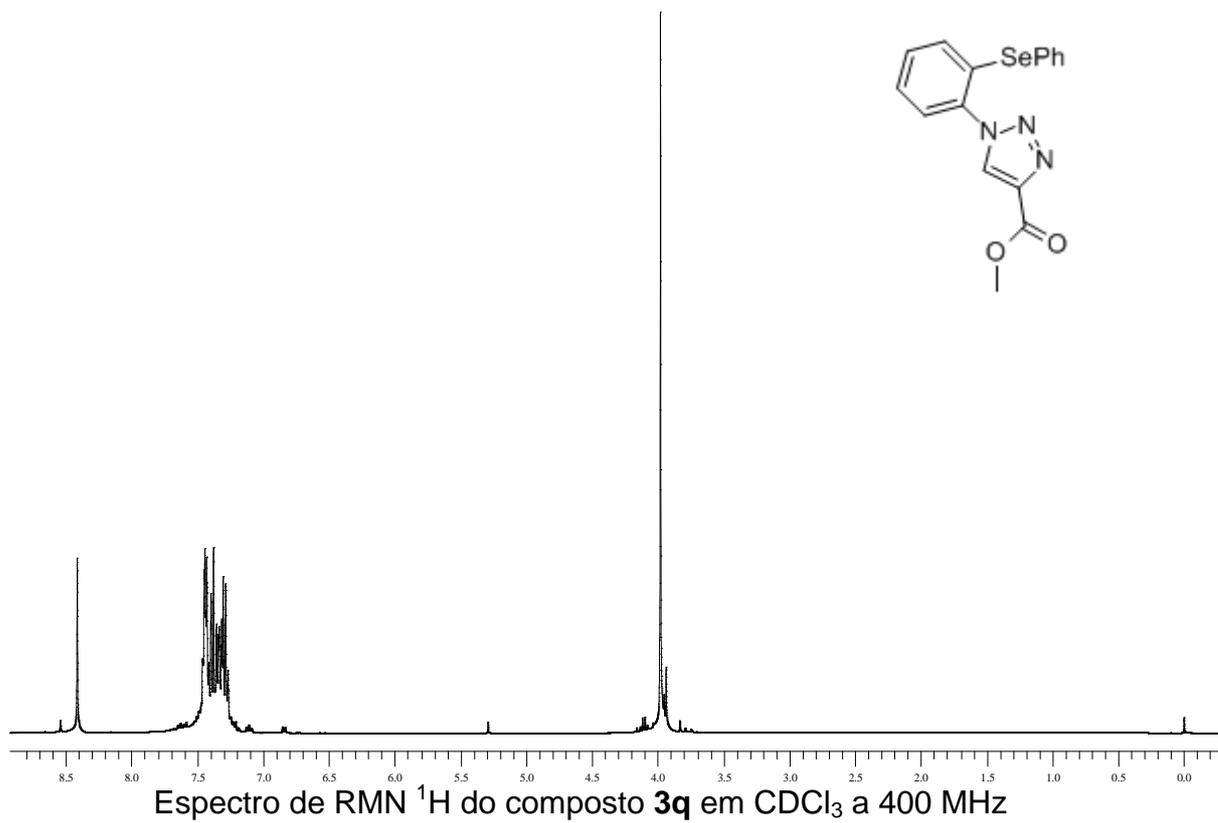
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3n** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

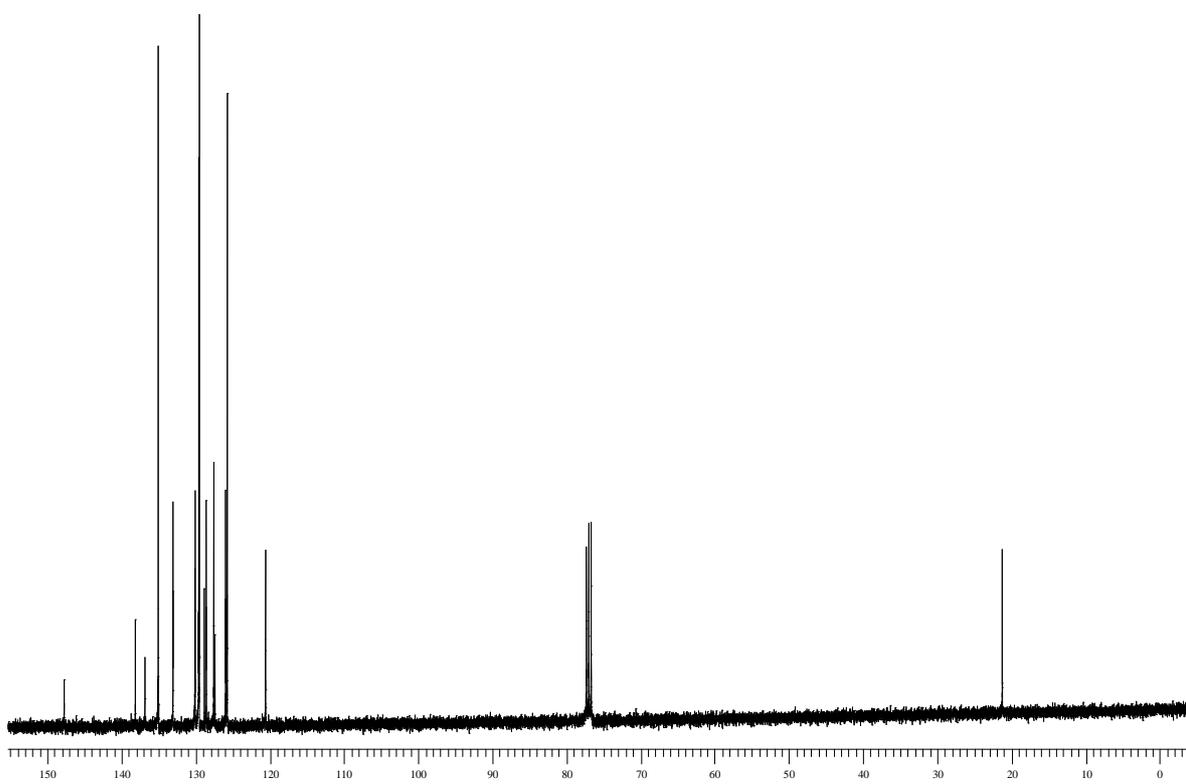
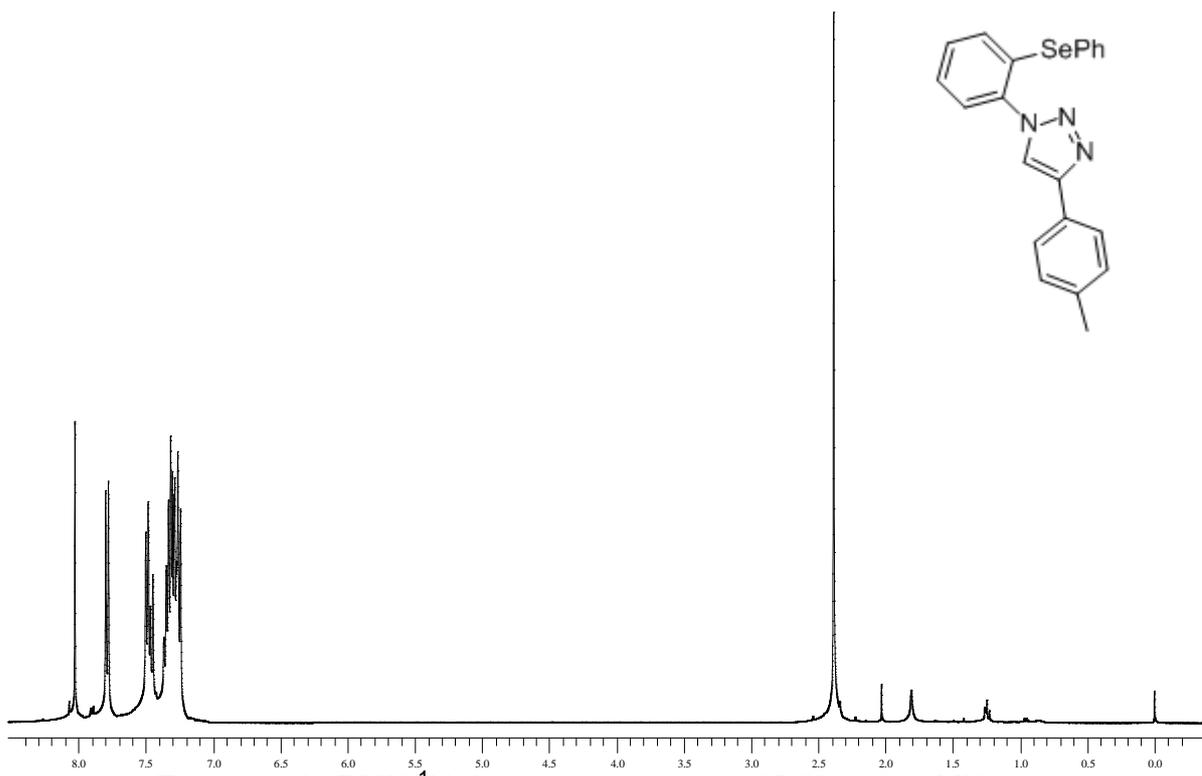


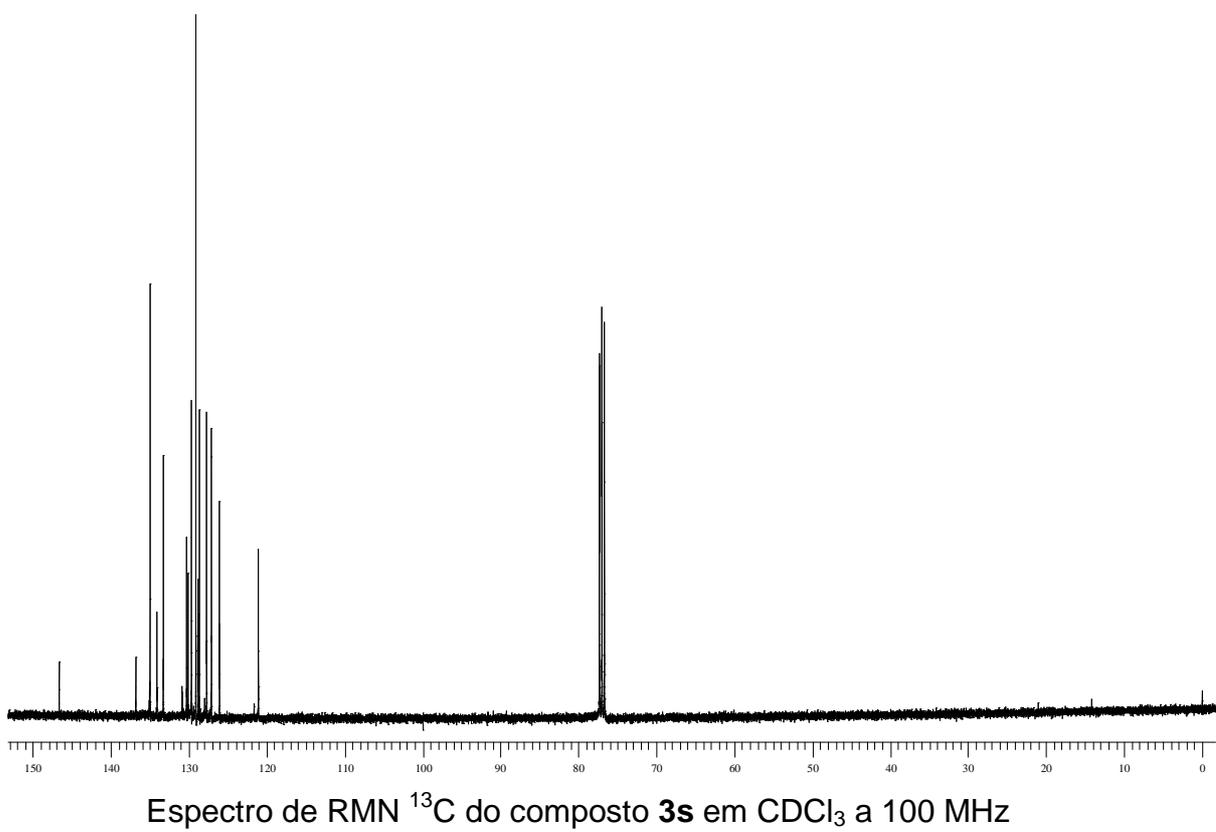
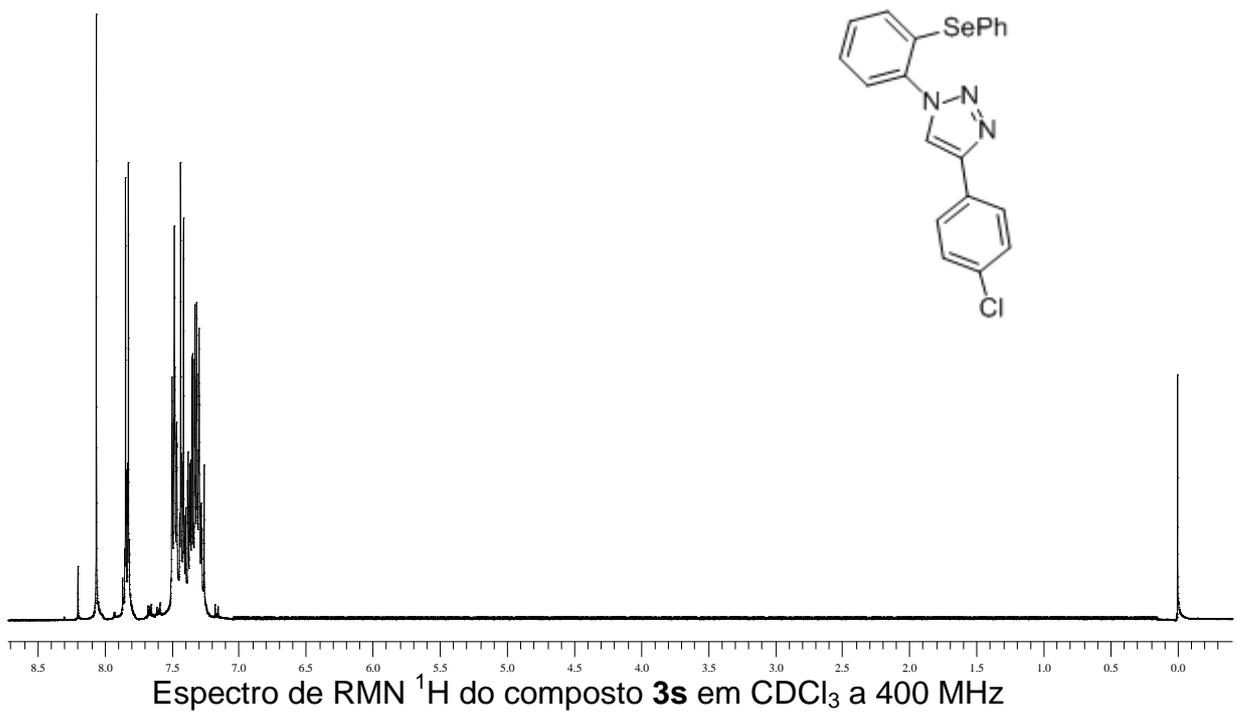
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3n** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

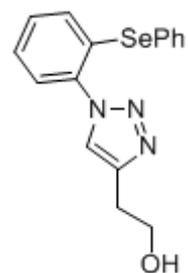
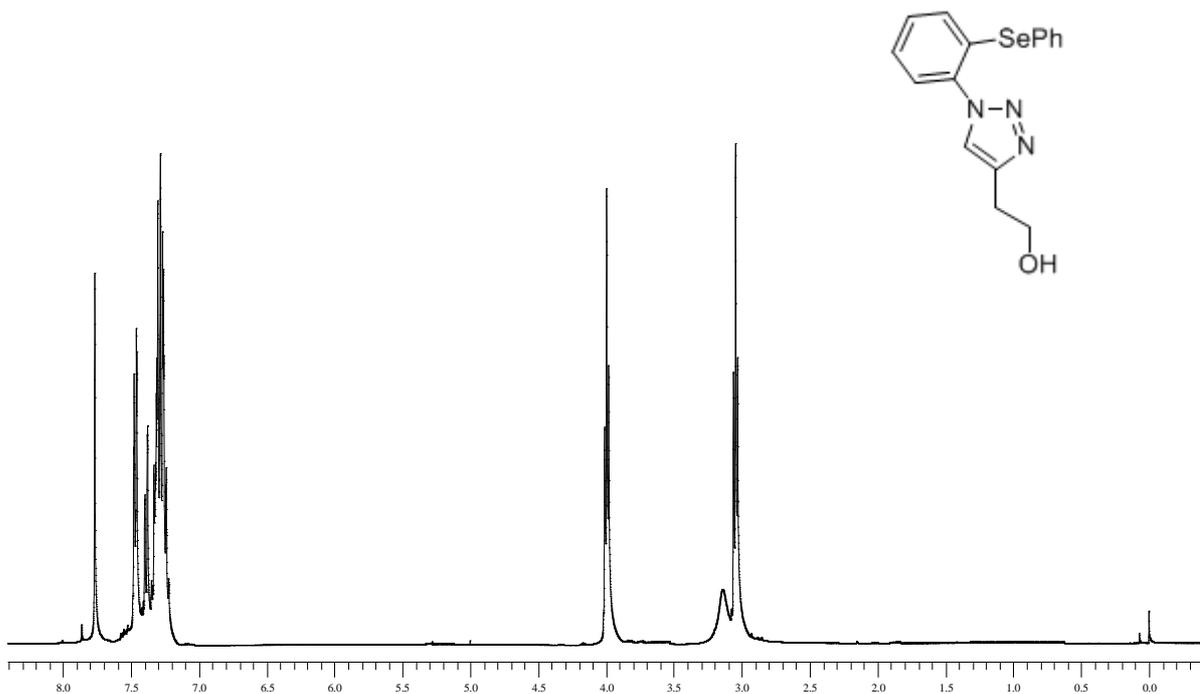




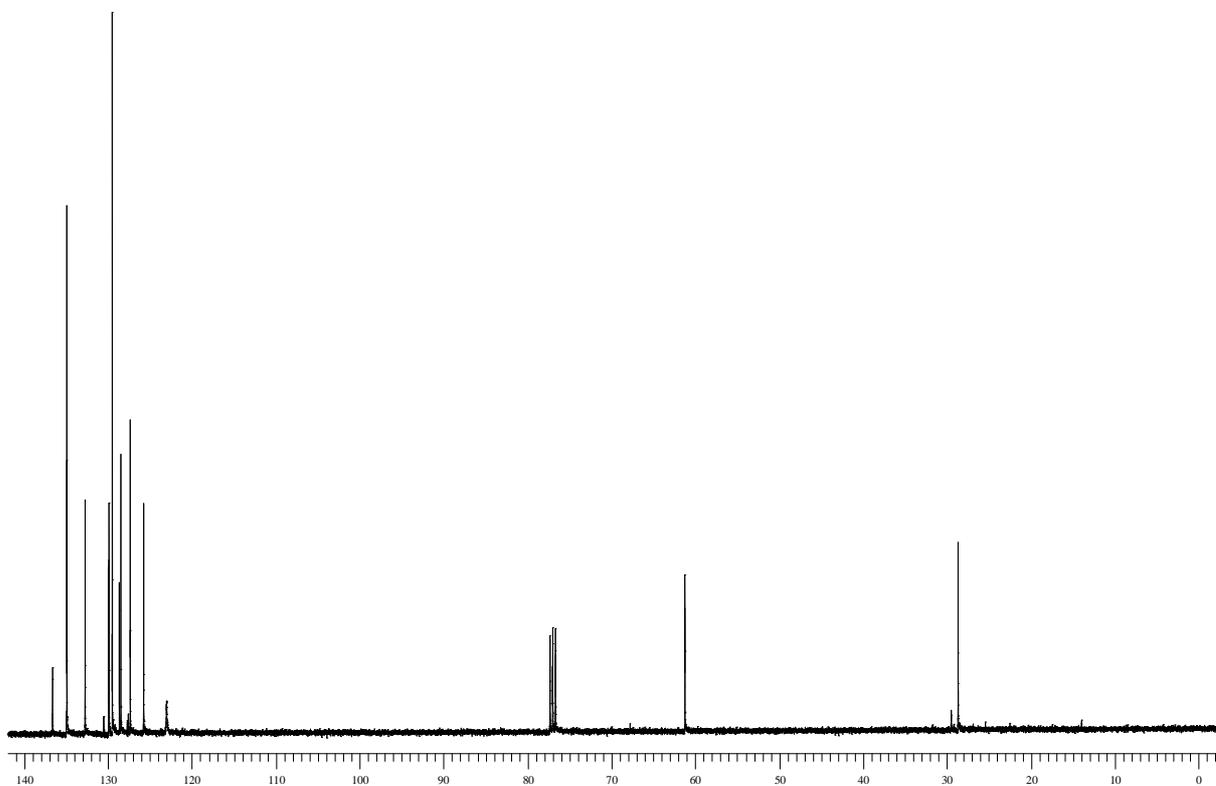




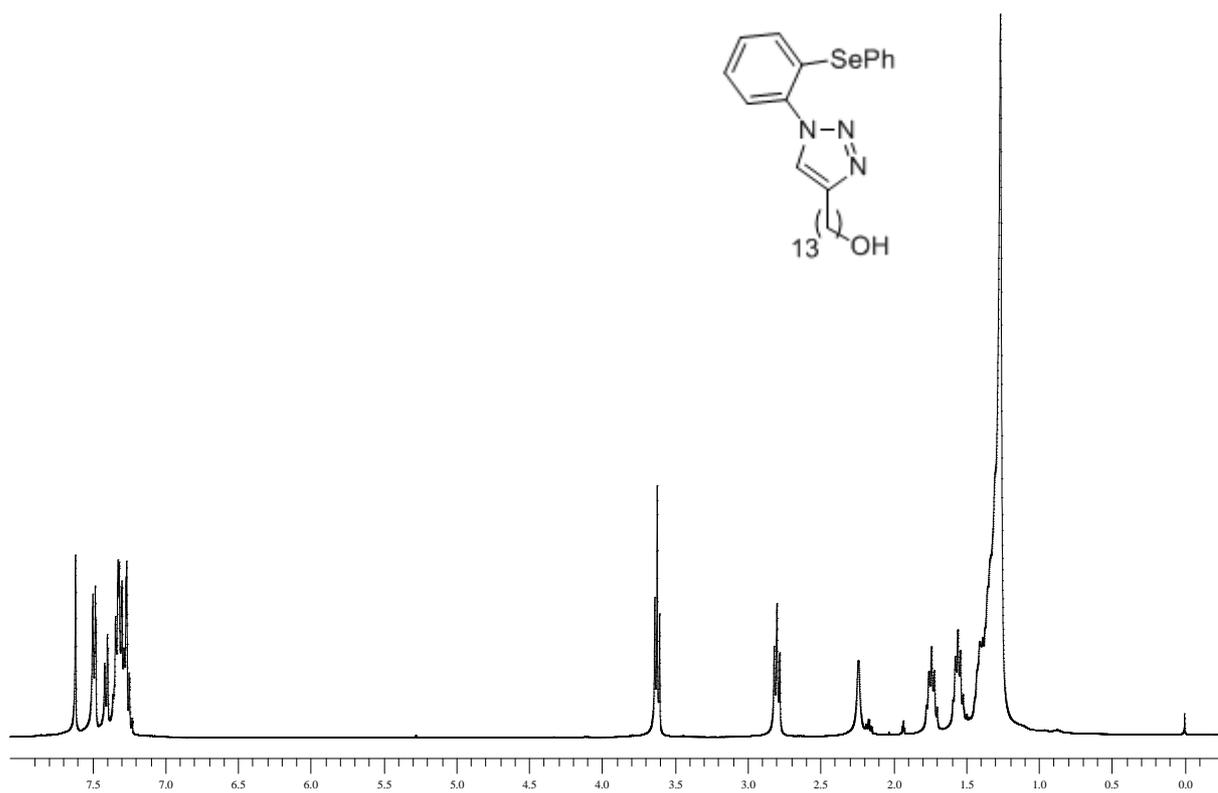




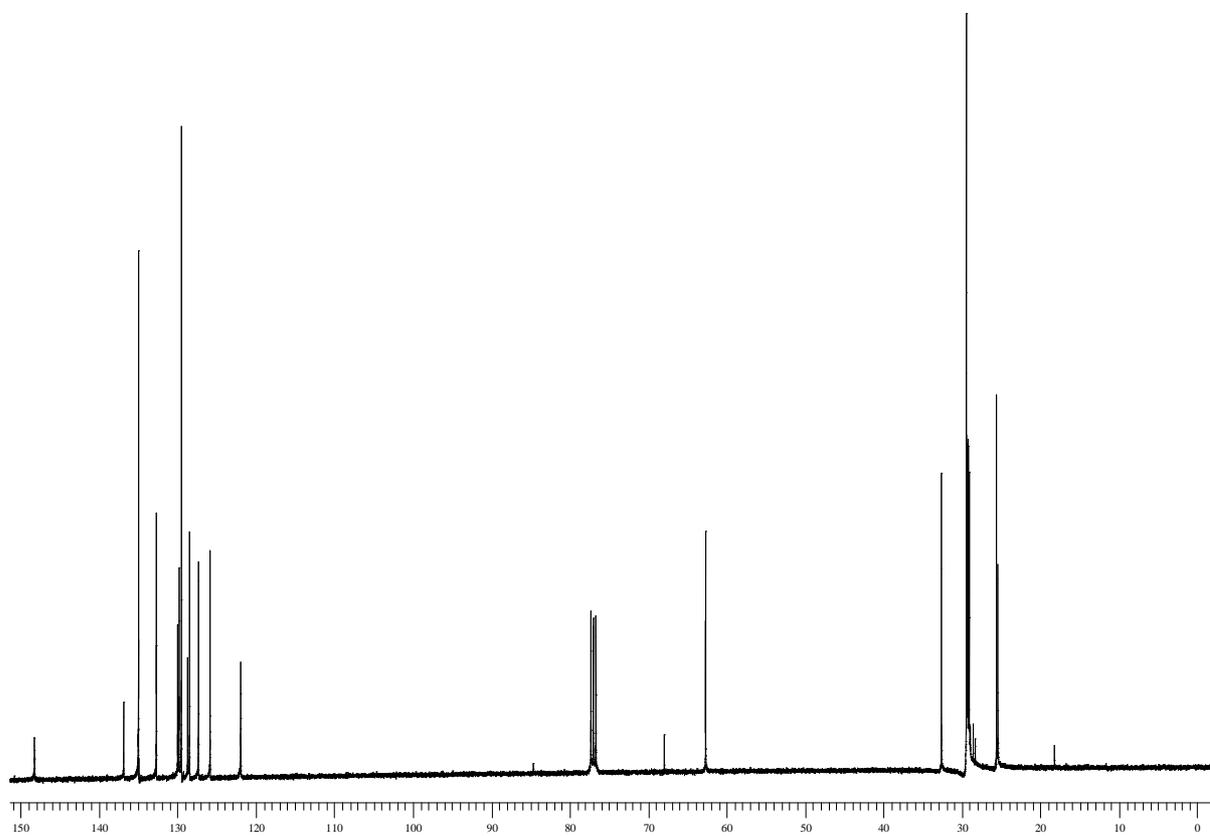
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3t** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



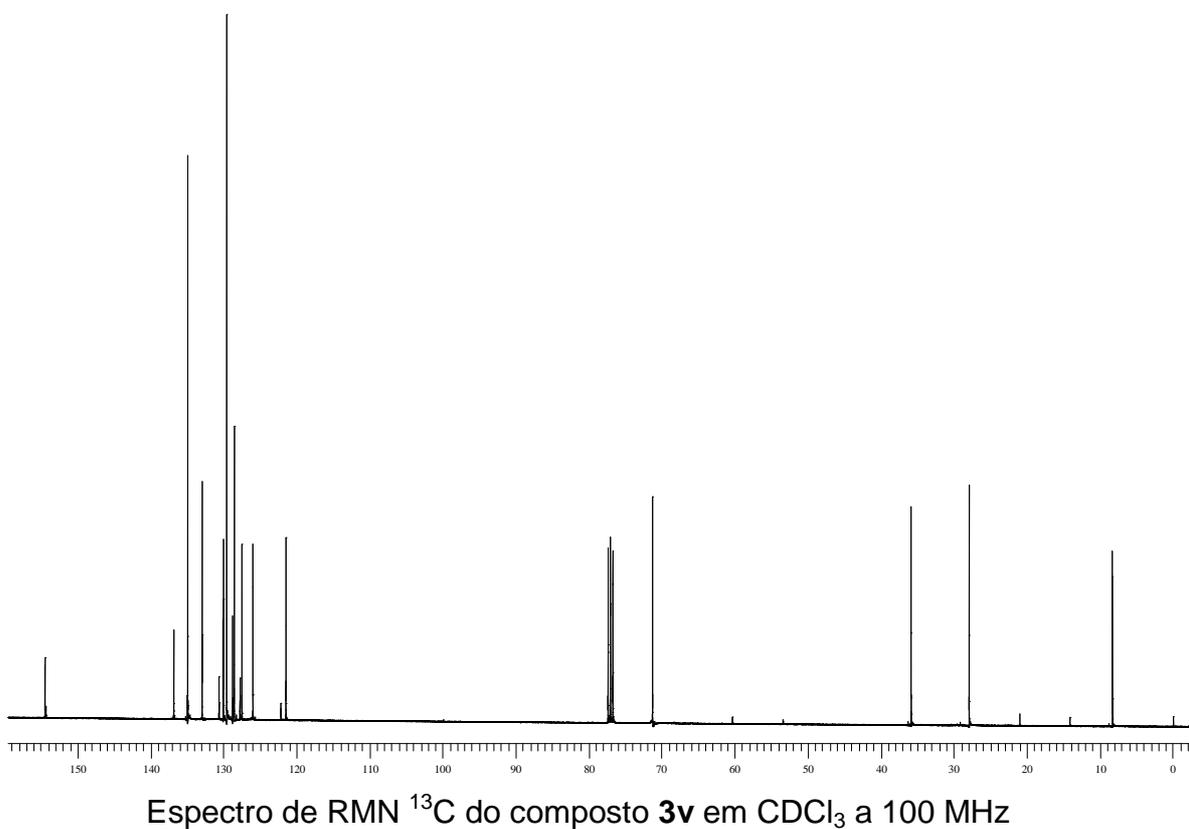
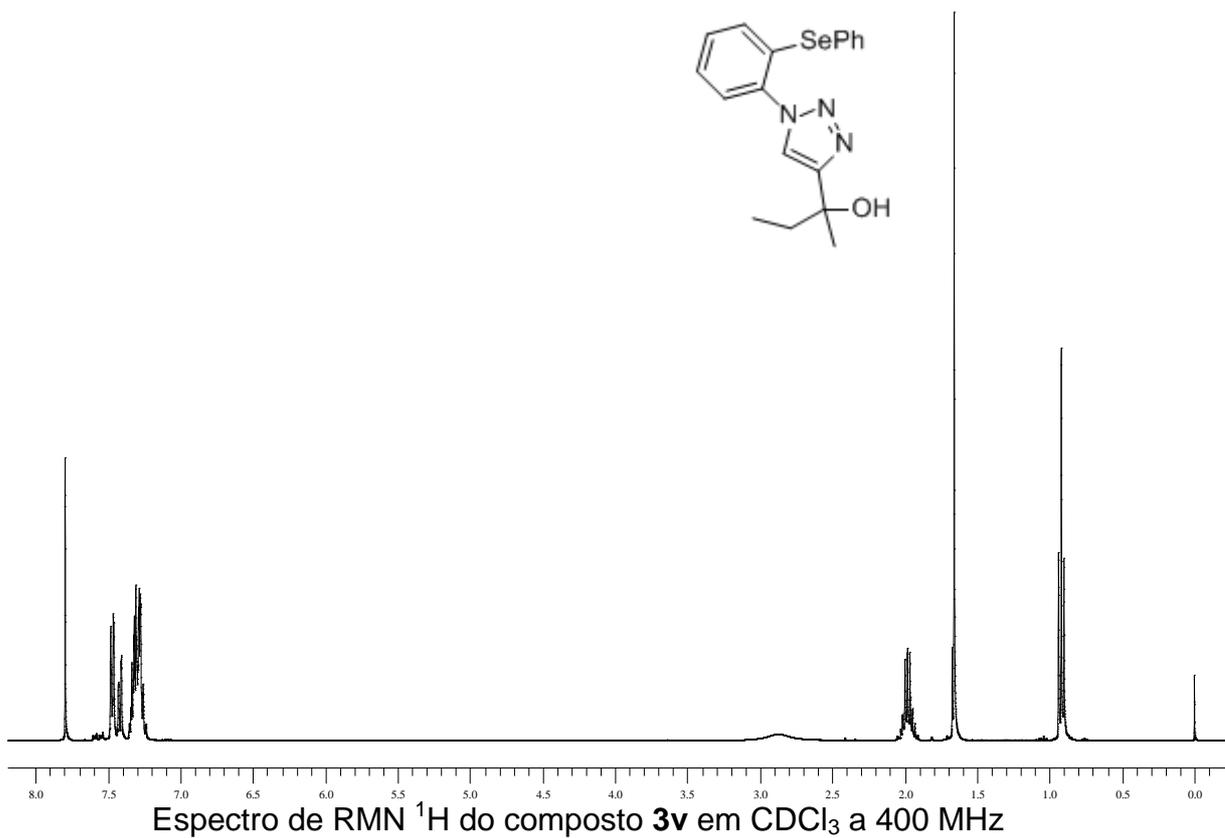
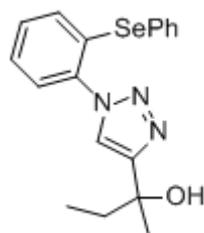
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3t** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

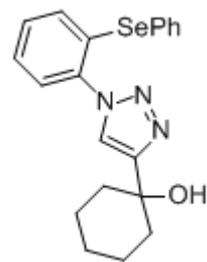
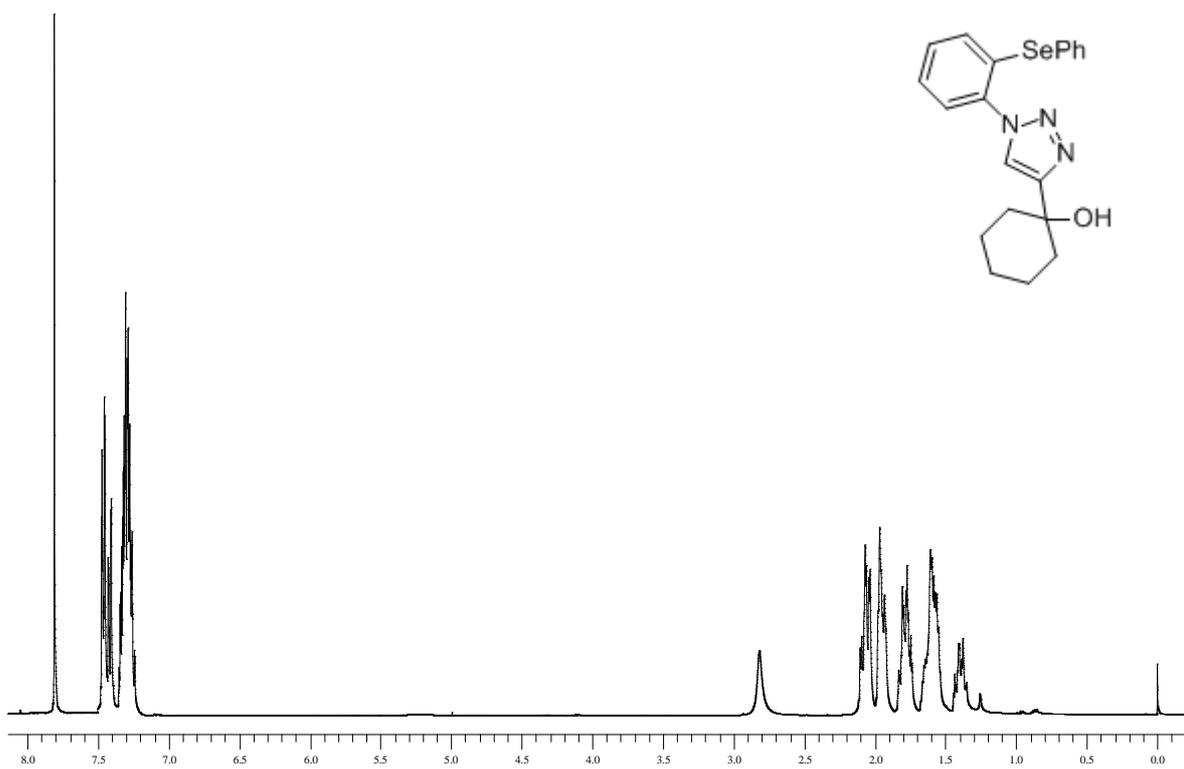


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3u** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

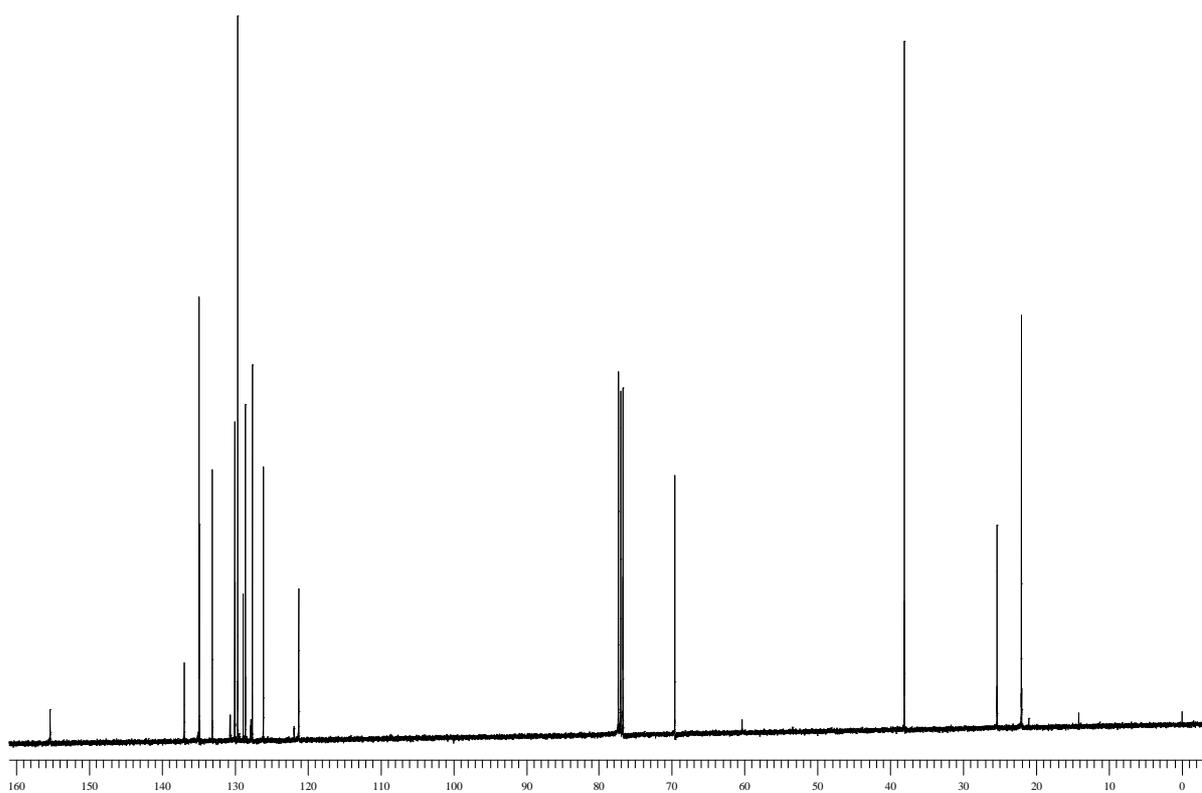


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3u** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

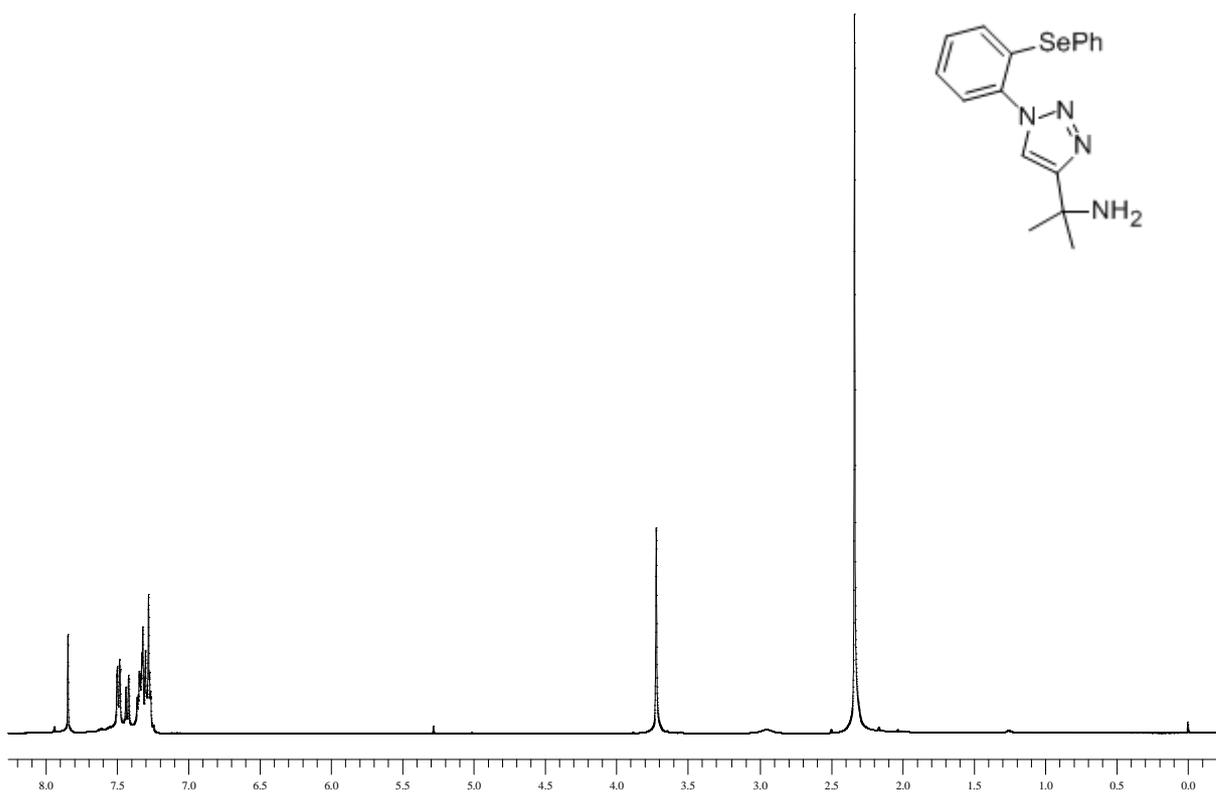




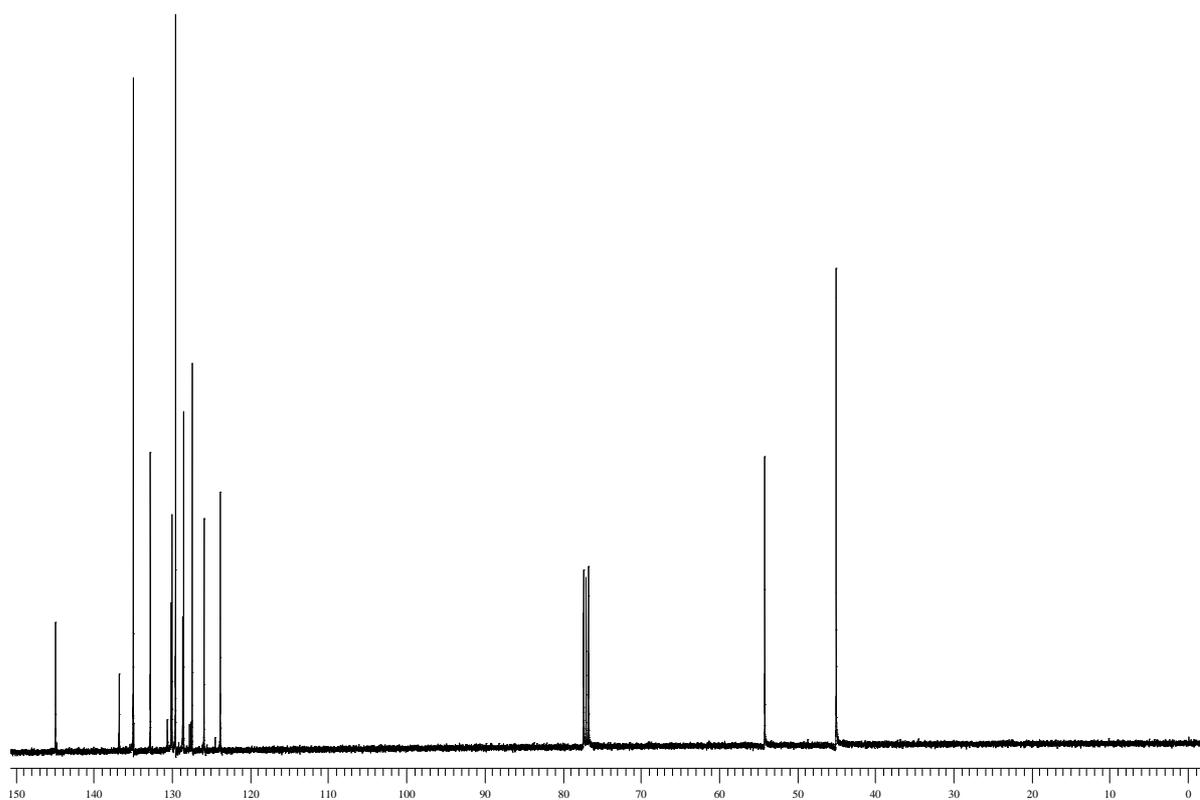
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3w** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



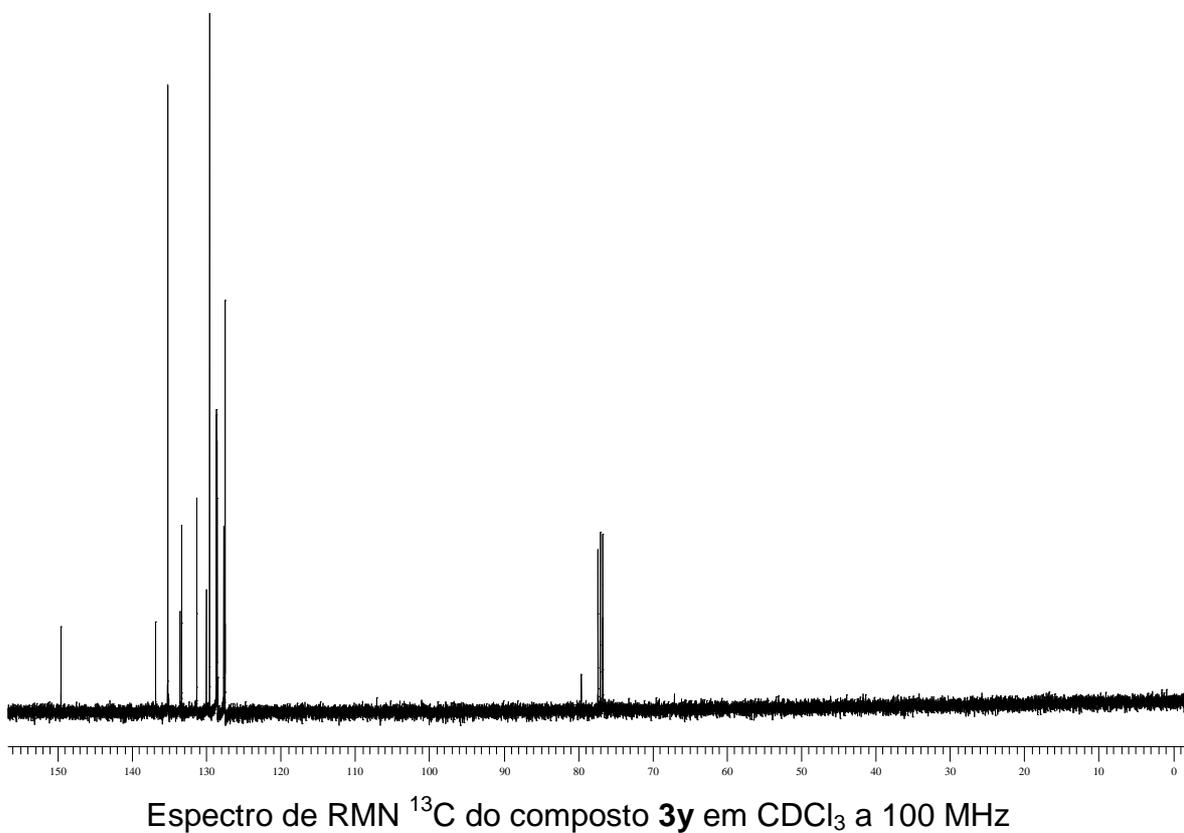
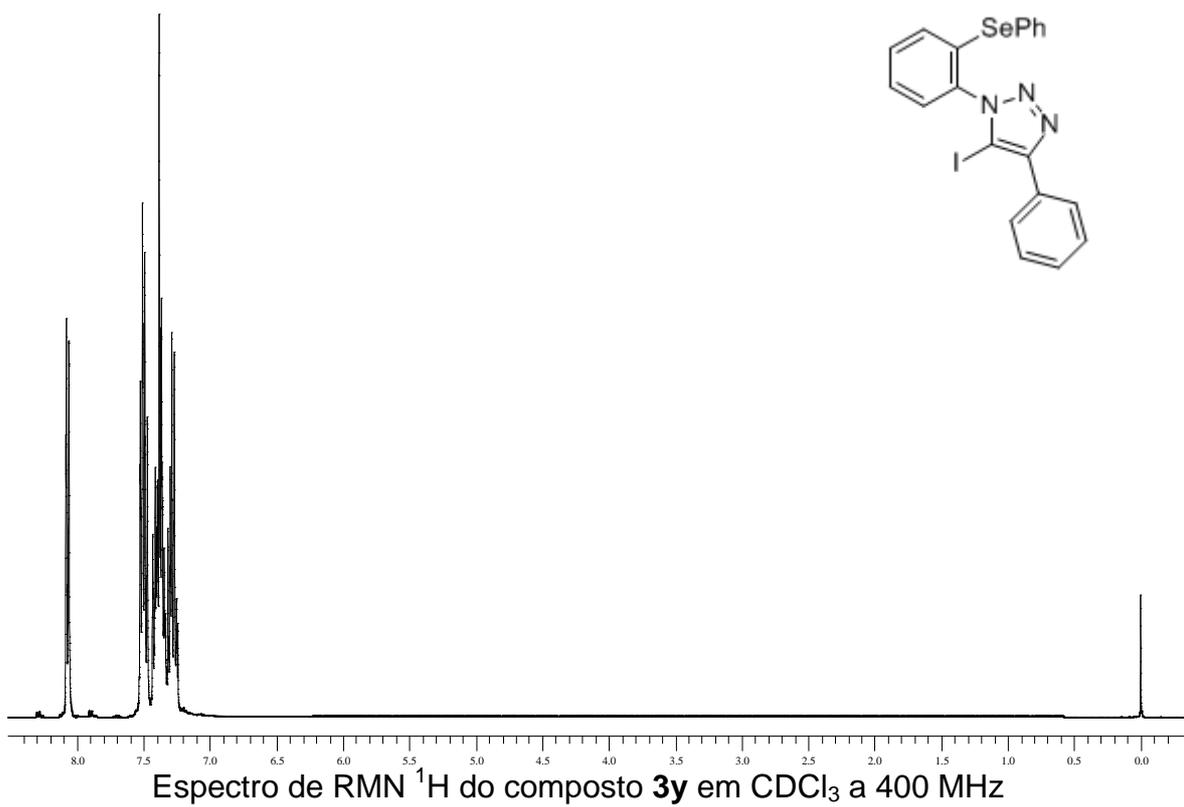
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3w** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

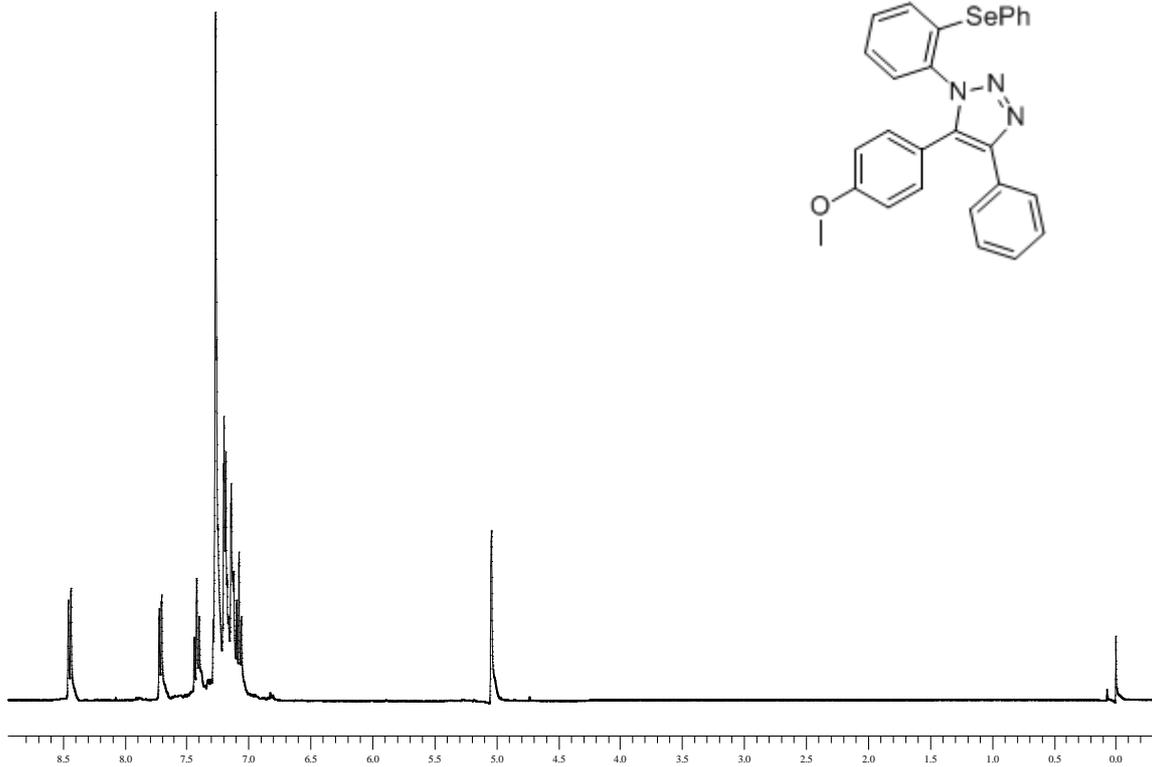
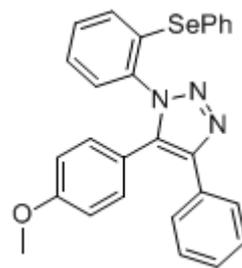


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3x** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

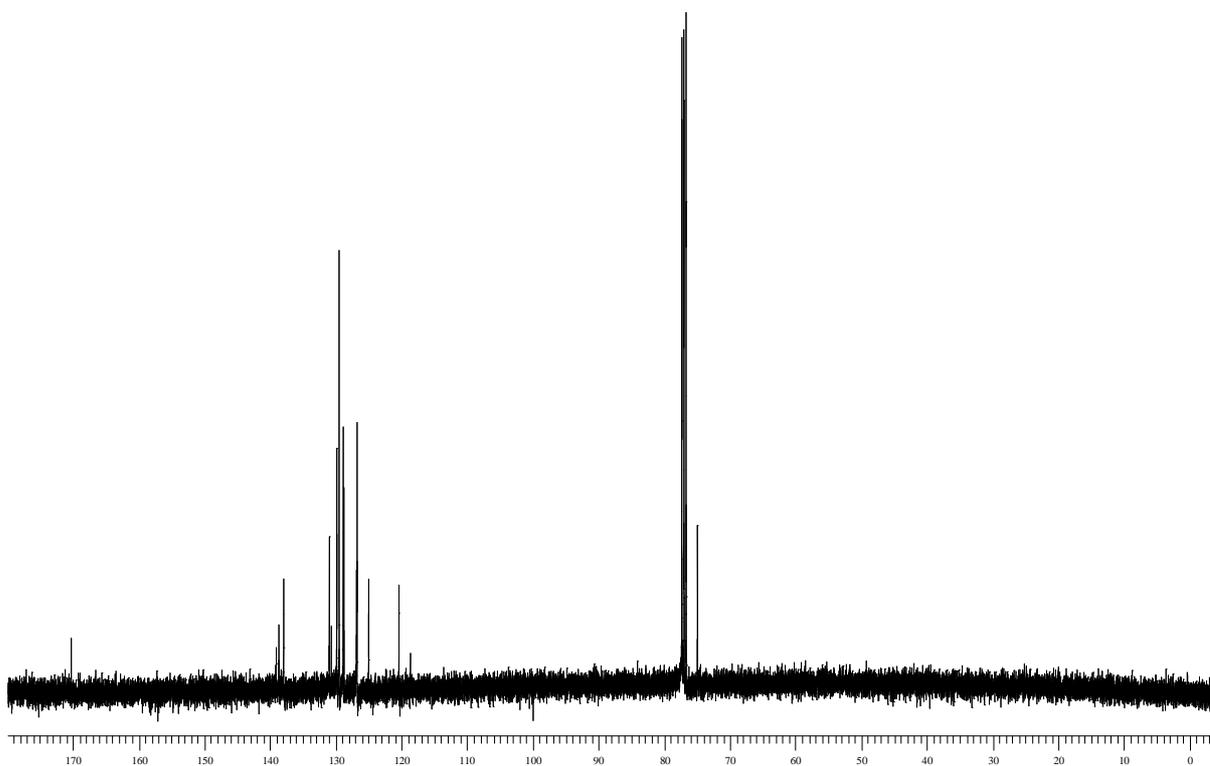


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3x** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz





Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3z** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3z** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz